

ÜBERSICHTSARBEIT

Prävention der Ausbreitung von multiresistenten gramnegativen Erregern

Vorschläge eines Experten-Workshops der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

Frauke Mattner, Franz-C. Bange, Elisabeth Meyer, Harald Seifert, Thomas A. Wichelhaus, Iris F. Chaberny

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern sind schwierig zu therapieren und gehen mit höherer Morbidität und Letalität einher. Die Verbreitung durch direkte Transmission ist beschrieben, und Maßnahmen zum Schutz der Mitpatienten erscheinen sinnvoll und notwendig. Obwohl evidenzbasierte Empfehlungen dringend benötigt werden, sind aufgrund der unzureichenden Studienlage akzeptierte Empfehlungen nicht verfügbar.

Methoden: Die ständige Arbeitsgemeinschaft Allgemeine und Krankenhaushygiene und die Fachgruppe Infektionsprävention und Antibiotikaresistenz in der Krankenhaushygiene der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) initiierten einen Experten-Workshop, um Kenntnisse zur Epidemiologie und Diagnostik multiresistenter gramnegativer Erreger (MR-GNE) zusammenzutragen. Darüber hinaus wurden selektive Literaturrecherchen unter besonderer Berücksichtigung von nationalen Leitlinien durchgeführt.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Eine Multiresistenz gramnegativer Erreger wird definiert. Abhängig vom Risikoprofil der klinischen Umgebung werden Empfehlungen zum Umgang mit kolonisierten und infizierten Patienten im Nichtausbruchfall gegeben. Die Autoren weisen darauf hin, dass die hier vorgestellten Empfehlungen großenteils nicht evidenzbasiert sind und daher mehrheitlich als Expertenmeinung einzustufen sind.

► Zitierweise:

Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(3): 39–45. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0039

Die Epidemiologie nosokomialer Infektionen wird in Deutschland seit mehr als zehn Jahren im Rahmen des „Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System“ (KISS) vom Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen dokumentiert. Zu den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen der unteren Atemwege auf Intensivstationen gehören nach *Staphylococcus aureus* (21,3 pro 100 Infektionen) gramnegative Erreger, wie *Pseudomonas aeruginosa* (18,1 %), *Klebsiella* spp. (12,6 %), *Escherichia coli* (11,7 %) und *Enterobacter* spp. (8,6 %) (1).

Von besonderer Bedeutung ist die Zunahme der Resistenz gegen Gruppe-3-Cephalosporine (G3C) bei *Enterobacteriaceae*. Die „Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen“ (SARI) zeigt, dass es zwischen den Jahren 2001 und 2009 zu einem stetigen Anstieg bei G3C-resistenten *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* von 1,2 auf 11,0 %, beziehungsweise von 3,8 auf 12,5 % gekommen ist. Die Grafik stellt die Entwicklung der multiresistenten Erreger pro 1 000 Patiententagen aufgeschlüsselt nach Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), Imipenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* sowie G3C-resistenten *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* dar (2, 3).

Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MR-GNE) sind im Vergleich zu empfindlichen GNE mit einer bis 21 % höheren Letalität assoziiert und führen zu einem verlängerten stationären Aufenthalt sowie zu höheren Kosten (e1–e5). Die Letalität bei Bakteriämien von Patienten mit einer *Klebsiella pneumoniae*, verursacht durch Extended-spektrum Betalaktamasen (ESBL)-bildende Erreger, liegt deutlich über der Letalität von Patienten mit Nicht-ESBL-Bildnern (64 % und 14 %) (e6). Sie ist insbesondere innerhalb der ersten 25 Tage durch die Verzögerung einer effektiven Therapie erhöht (e7). Die Letalität einer Bakteriämie mit multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* beträgt 30,7 %, die einer mit sensiblen hingegen 17,8 % (e8). Auch diese Infektionen gehen mit einer verlängerten stationären Verweildauer und erhöhten Kosten einher (e9).

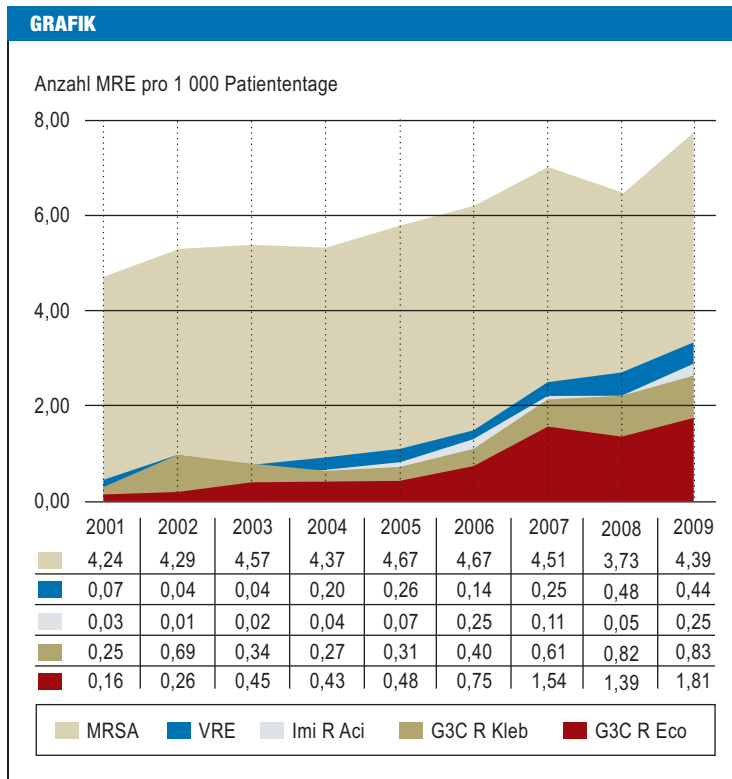
Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Witten-Herdecke, Campus Köln-Merheim:
PD Dr. med. Mattner

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover:
Prof. Dr. med. Bange, Prof. Dr. med. Chaberny

Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin:
PD Dr. med. Meyer

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Köln:
Prof. Dr. med. Seifert

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Goethe-Universität, Frankfurt/Main: Prof. Dr. med. Wichelhaus



Darstellung von Inzidenzdichten von 55 Intensivstationen, die am SARI-Projekt teilnehmen. Patienten mit multiresistenten Erregern (MRE) pro 1 000 Patiententage (2). SARI, Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen; MRSA, Methicillin-resistenter *S. aureus*; VRE, Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium*; Imi R Aci, Imipenem-resistenter *Acinetobacter baumannii*; G3C R Kleb, Gruppe-3-Cephalosporin-resistente *Klebsiella pneumoniae*; G3C R Eco, Gruppe-3-Cephalosporin-resistente *Escherichia coli*

Im Rahmen von Ausbrüchen wurde die Übertragung von MR-GNE zwischen Patienten beobachtet (e10–e12). Es gibt nur wenige Studien zur Transmission in der endemischen (das heißt Nicht-Ausbruchs-) Situation. In vier Studien beobachtete man bei 7 (5 %) von 147 Patienten, bei 3 (13 %) von 24 Patienten, bei 14 (52 %) von 27, und bei 5 (2,8 %) von 177 Patienten Übertragungen von ESBL-Bildnern (e13, e14, 4, 5). Die Transmissionsdichte von ESBL-Bildnern wurde mit 0,9 pro 1 000 Expositionstage (4,2 im Krankenhaus und 0,4 im Pflegeheim) beobachtet (4). Der Anteil, der durch Transmission verursachten Nachweise multiresistenter gramnegativer Enterobacteriaceae und Nonfermenter in der endemischen Situation wurde an 18 niederländischen Krankenhäusern in einer weiteren Studie untersucht (6). Dabei lagen die Inzidenzdichten von MR-GNE zwischen 0,8 und 10,7 pro 10 000 Patiententagen und die Transmissionraten (Patienten mit vermutlich übertragenen MR-GNE bezogen auf Patienten mit nicht nosokomial übertragenen MR-GNE) zwischen 0 und 15 %.

Europaweit ist im Rahmen der mikrobiologischen Surveillance ein Anstieg von Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern zu beobachten. Diese erst seit kurzem auftretenden „neuen“ Resistenzen stellen eine

Herausforderung hinsichtlich der mikrobiologischen Diagnostik und der Infektionskontrolle dar (7). Bei stichprobenweise abgefragten mikrobiologischen Datenbanken auf Carbapenemresistenz bei *E. coli* oder *K. pneumoniae* scheinen diese nach der persönlichen Erfahrungen der Autoren in Deutschland noch recht selten aufzutreten (8).

Die Ausbreitung der Enterobacteriaceae und Nonfermenter wird neben der direkten Transmission auch durch die Umweltresistenz der Erreger mitbestimmt. *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* können mehrere Tage, *Acinetobacter baumannii* mehrere Wochen auf Oberflächen überleben (9, 10, e15, e16).

Labordiagnostik von ESBL und anderen Betalaktamase

Die enzymatische Inaktivierung durch Betalaktamase ist die häufigste Ursache der Betalaktamase-resistenz gramnegativer Erreger. ESBL und Spezies-spezifische sogenannte AmpC-Betalaktamase zeigen ein erweitertes Substratspektrum, das neben Penicillinen auch alle Cephalosporine umfasst.

Resistenzen gegenüber Carbapenemen werden durch einen Verlust von bestimmten Kanalproteinen der äußeren Membran (Porine) oder durch die Expression von Carbapenem-hydrolysierenden Betalaktamase (Carbapenemase) verursacht (11).

Die Resistenzbestimmung bei gramnegativen Erregern erfolgt mit Hilfe standardisierter Tests. Man unterscheidet zwischen phänotypischen und genotypischen Methoden (12, e17). Eine ESBL-Verdachtsdiagnose wird gestellt, wenn die Empfindlichkeit gegenüber den Indikatorcephalosporinen Cefpodoxim, Cefotaxim, Ceftazidim oder Ceftriaxon eingeschränkt ist. Die Bestätigung erfolgt durch die kombinierte Testung der Indikatorcephalosporine zusammen mit Clavulansäure, wodurch die bei ESBL-Bildnern eingeschränkte Empfindlichkeit teilweise wiederhergestellt wird (e18, e19).

Einige automatisierte Systeme bieten die Kombination von Screening- und Bestätigungstest an. Zusätzliche Testungen sind dann nicht erforderlich (12, e20). Für die phänotypische Bestätigung von AmpC-Betalaktamase, Metallo-Betalaktamase und anderen Carbapenemase sind verschiedene Testsysteme verfügbar, deren Spezifität und Sensitivität jedoch nicht immer befriedigende Ergebnisse liefern (7, 11, e21). Die PCR-Amplifikation und die Sequenzierung von Betalaktamase-/Carbapenemase-Genen (zum Beispiel CTX-M, CMY, DHA, KPC, VIM, SHV, TEM und NDM-1) erlaubt heute die genaue genotypische Identifizierung der hydrolysierenden Enzyme. Diese Untersuchungen sind kosten- und arbeitsintensiv und bleiben bisher Speziallaboren vorbehalten.

Definition multiresistenter gramnegativer Erreger

Häufig werden die Begriffe „multidrug-resistant“ (MDR), „extensive-drug resistant“ (XDR) oder auch „pandrug-resistant“ (PDR) verwendet (13, 14). Genaue Definitionen für MDR und XDR existieren zum Bei-

spiel bei *Mycobacterium tuberculosis*, und seit kurzem auch für gramnegative Erreger (15, e22). Die Definition der Multiresistenz bei gramnegativen Erregern stellt eine Konsensusdefinition von ECDC („European centre for disease prevention and control“) und CDC („centers for disease control and prevention“) dar, sie ist aber für den Arzt in der Patientenversorgung wegen ihrer großen Komplexität schwer anwendbar.

Eine im Jahre 2004 durchgeführte Umfrage zum Vorgehen bei Patienten mit MR-GNE in deutschen Universitätskliniken zeigte, dass auch in Deutschland viele unterschiedliche Definitionen der Multiresistenz existieren (16).

Eine mögliche Definition für Multiresistenz bei Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* basiert auf der Bewertung der vier bakterizid wirkenden Antibiotikagruppen Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone. Aminoglykoside werden nicht herangezogen, da sie nur in Kombination eingesetzt werden sollten; ebenso werden bakteriostatische Antibiotika nicht mitbewertet.

Eine Multiresistenz liegt vor, wenn nur noch Stellvertretersubstanzen aus höchstens einer dieser Antibiotikagruppen sensibel getestet werden (17) (Tabelle 1).

Diese Definition berücksichtigt auch die Vorschläge einer Konsensusempfehlung für Baden-Württemberg (18), sowie die einer erst kürzlich veröffentlichten Definition multiresistenter gramnegativer Erreger der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (19). Durch die Testung und Bewertung antibiotischer Leitsubstanzen sollen epidemiologisch häufig auftretende und klinisch relevante Resistenzmechanismen bei Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* erkannt werden, um daraus jeweils Vorschläge für Hygienemaßnahmen in der Krankenversorgung abzuleiten.

Für die Enterobacteriaceae (zum Beispiel *E. coli* oder *Klebsiella* spp.) wurden Piperacillin/Tazobactam beziehungsweise Cefotaxim als Leitsubstanzen gewählt, weil sie unter den für die antibiotische Therapie vielfach genutzten Penicillinen beziehungsweise Cephalosporinen zu den aktivsten Antibiotika gehören und von den meisten Laboratorien für die Resistenztestung verwendet werden. Bei den Carbapenemen werden drei Leitsubstanzen vorgeschlagen: Imipenem und Meropenem, weil diese Substanzen am häufigsten therapeutisch eingesetzt und von den meisten Laboratorien für die Resistenztestung verwendet werden; Ertapenem, weil die Testung von Ertapenem für die Detektion von Carbapenemasebildnern am besten geeignet ist. Die Gruppe der Carbapeneme wird bei einem intermediären Testergebnis für nur eines der Leitcarbapeneme als resistent bewertet, da in dieser Situation ein Therapieversagen auch bei Gabe anderer Carbapeneme vorkommen kann, obwohl diese noch als wirksam getestet wurden.

Bei *P. aeruginosa* wurden die Leitsubstanzen Piperacillin oder Piperacillin/Tazobactam für die Gruppe der Penicilline gewählt. Unabhängig von der in-vitro-Testung bewirkt der Betalaktamaseinhibitor Tazobactam in

TABELLE 1

Definition der Multiresistenz von gramnegativen Erregern (MR-GNE)

Penicilline	Cephalosporine	Carbapeneme	Fluorchinolone
Enterobacteriaceae (z. B. <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i>)			
Leitsubstanz Piperacillin- Tazobactam* ¹	Leitsubstanz Cefotaxim	Leitsubstanz Imipenem oder Meropenem oder Ertapenem* ¹	Leitsubstanz Ciprofloxacin
R	R	S	R
R	R	R	S
R	S	R	R
R	R	R	R
Pseudomonas aeruginosa			
Leitsubstanz Piperacillin oder Piperacillin- Tazobactam	Leitsubstanz Ceftazidim	Leitsubstanz Meropenem	Leitsubstanz Ciprofloxacin
R	R	S	R
R	R	R	S
R	S	R	R
R	R	R	R
Acinetobacter baumannii*²			
-	-	Leitsubstanz Imipenem	Leitsubstanz Ciprofloxacin
-	-	S	R
-	-	R	S
-	-	R	R

R, resistent; S, sensibel; -, keine ausreichende Wirksamkeit

Die Definition gilt für Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*, nicht dagegen für andere gramnegative Erreger, wie zum Beispiel *Stenotrophomonas maltophilia*. Wenn nur eine oder aber keine der vier angegebenen Antibiotikagruppen bzw. deren Leitsubstanzen sensibel getestet wird, gilt der Erreger als multiresistent (in der Tabelle ist das mögliche Verteilungsmuster für multiresistente Erreger bei Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* angegeben).

Intermediäre Testergebnisse werden in dieser Definition als resistent bewertet.

Bei Nachweis ESBL-bildender Enterobakterien gelten die Gruppen der Penicilline und Cephalosporine im Sinne der MR-GNE-Definition als resistent, auch wenn bei einzelnen Vertretern dieser Gruppen in vitro und ggf. auch in vivo eine Wirksamkeit gegeben sein kann.

ESBL-Bildner werden erst dann als multiresistent ausgewiesen, wenn Carbapeneme und/oder Fluorchinolone zusätzlich resistent getestet werden.

*¹ wenn mindestens eine der Leitsubstanzen intermediär oder resistent getestet wird, wird die gesamte Antibiotikagruppe resistent gewertet. Eine Imipenem-Resistenz bei *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp. ist nicht zu werten.

*² für *Acinetobacter baumannii* gilt: In der EUCAST werden weder für Penicilline (mit oder ohne Betalaktamaseinhibitoren) noch für Cephalosporine Grenzwerte für die Empfindlichkeitsbewertung angegeben. Die Ergebnisse der Resistenztestung für Penicilline und Cephalosporine werden daher in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

TABELLE 2

Allgemeine Hygienemaßnahmen im Krankenhaus

Stufe	Maßnahmen
I	Standardhygiene
II	Stufe I und zusätzlich Barriereisolierung; bei Patientenkontakt immer (Einmal-) Handschuhe, patientenbezogener Kittel, patientenbezogene Pflegeutensilien, eigene Toilette; Unterbringung im Mehrbettzimmer möglich
III	Stufe II und zusätzlich Unterbringung im Einzelzimmer oder Kohortenisolierung* ¹

*¹ Eine Kohortierung sollte bevorzugt spezieidentisch erfolgen.

vivo in der Regel keine Verbesserung der Wirksamkeit von Piperacillin gegenüber *P. aeruginosa*. Werden beide Antibiotika getestet, gilt das Ergebnis der Piperacillin-Testung. Als gegenüber *P. aeruginosa* wirksamstes Cephalosporin beziehungsweise Carbapenem gelten Cef-tazidim beziehungsweise Meropenem. Daher wurden diese Substanzen als Leitsubstanzen ausgewählt.

Innerhalb des Genus *Acinetobacter* gilt *A. baumannii* als die klinisch und epidemiologisch wichtigste Spezies. *A. baumannii* besitzt eine intrinsische Resistenz gegenüber Ampicillin und gegenüber Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation. Betalaktamaseinhibitoren, insbesondere Sulbactam, besitzen dagegen eine intrinsische Aktivität gegenüber *Acinetobacter baumannii*. Entsprechend kann Ampicillin/Sulbactam aufgrund einer Eigenwirkung des Sulbactams in Einzelfällen klinisch wirksam sein. Allerdings sind nach Angaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) die Testergebnisse für Penicilline unzuverlässig und für Betalaktam-Betalaktamase-Kombinationen sowie für Cephalosporine liegen keine klinischen Daten vor, aus denen eine Wirksamkeit abzuleiten wäre. Daher werden weder für Penicilline, Cephalosporine noch für Betalaktam-Betalaktamase-Kombinationen Grenzwerte für die Bewertung der Empfindlichkeit angegeben. Somit werden diese Antibiotikagruppen für die Bewertung einer Multiresistenz von *A. baumannii* nicht mit betrachtet. Im Gegensatz zur Situation bei *P. aeruginosa* hat Imipenem unter den Carbapenemen die beste Wirksamkeit gegen *A. baumannii*, so dass für *A. baumannii* Imipenem als Leitsubstanz für die Carbapenemgruppe ausgewählt wurde.

Ciprofloxacin hat unter den Fluorchinolonen die beste Wirksamkeit gegenüber Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* und wurde daher für alle Erregergruppen als Leitsubstanz benannt.

Prävention und Kontrolle der Ausbreitung multiresistenter gramnegativer Erreger

Umfangreiche kontrollierte Studien, die eine Beurteilung zusätzlicher Hygienemaßnahmen nach evidenzbasierten Kriterien erlauben, sind derzeit nicht verfügbar (e23). Das folgende Vorgehen basiert auf Einzelstudien und Expertenmeinungen.

Aktives Screening

Aktives Screening kann zum Beispiel eine Eingangsunter-suchung bei bestimmten Patientengruppen oder die Untersuchung von Kontaktpatienten sein. In einer Schweizer Studie wurde durch aktives Screening eine Prävalenz von ESBL-Bildnern von 18 % bei Hochrisikopatienten (vorhergehender stationärer Aufenthalt im Ausland, sowie aus Ländern mit hoher ESBL-Prävalenz) beobachtet (4). Untersuchungen aus Israel und Saudi-Arabien wiesen Kolonisationsraten von 10 bis 26 % auf (e24, e25). Prävalenzen mit ESBL-Bildnern von 51 % wurden bei Bewohnern verschiedener Pflegeheime in Irland nachgewiesen (e26). Ein Aufnahme-screening auf Intensivstationen (ITS) eines süddeutschen Universitätsklinikums zeigte Kolonisationsraten von 3 bis 9 % (20). Allerdings zeigten einige Untersuchungen in der endemischen Situation keine Verminderung der Ausbreitung von MR-GNE durch aktives Screening (6, e27–e29).

Die amerikanische Leitlinie des „Healthcare Infection Control Practices Advisory Committees“ (HICPAC) zum Umgang mit multiresistenten Mikroorganismen im Rahmen der medizinischen Versorgung gibt keine eindeutige Empfehlung zu der Frage des aktiven Screenings (21), während die niederländische Richtlinie zum Umgang mit hochresistenten Erregern das aktive Screening bei ausgewählten Patienten empfiehlt (14). Die Empfehlungen für ein aktives Screening durch die CDC hingegen beschränken sich bislang auf Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (22). Zur Orientierung, ob das Krankenhaus überhaupt ein Risiko für Patienten mit Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae hat, wird empfohlen, dass die mikrobiologischen Befunde der vergangenen 6 bis 12 Monate auf den Nachweis von Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae überprüft werden sollten. Des Weiteren empfiehlt die CDC ein aktives Screening nach Kontakt zu Patienten mit diesen multiresistenten Erregern (22). So konnte man durch ein aktives Screening neben anderen multimodalen Infektionskontrollmaßnahmen mehrere Ausbrüche mit Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae beherrschen (e24, e28, e29).

Ein aktives Screening ist bei Kontakten zu Patienten mit Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern (Enterobacteriaceae und *Acinetobacter baumannii*) akzeptiert sowie bei der Aufnahme von Patienten aus Hochrisikoländern zu erwägen (4, 5). Ob es grundsätzlich beim Auftreten von MR-GNE sinnvoll ist, bleibt ungeklärt und sollte von der jeweiligen regionalen Prävalenz abhängig gemacht werden (e30).

Zukünftige Studien sollten untersuchen, welche Patientenmaterialien und welche Methoden in der mikrobiologischen Diagnostik für Screeninguntersuchungen am besten geeignet sind. Ganz generell sollten Abstriche von offenen Wunden und die Untersuchung von Trachealsekret bei beatmeten Patienten erfolgen. Darüber hinaus sind Perianal-/Rektalabstriche zum Nachweis von Darmbesiedelungen bei Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* sowie *Pseudomonas aeruginosa* sinnvoll.

TABELLE 3

Hygienemaßnahmen bei multiresistenten gramnegativen Erregern (MR-GNE) und ESBL-Bildnern im Krankenhaus

Erreger	Hygienemaßnahmen (Tabelle 2)			Bemerkungen
	Stufe I	Stufe II	Stufe III	
ESBL-bildende E. coli und Klebsiellen, die noch sensibel auf Fluorchinolone und Carbapeneme sind	auf Normalstationen und in Risikobereichen* ¹	nicht notwendig	nicht notwendig	es handelt sich hier um eine Mindestempfehlung; aufgrund vielfach beschriebener Ausbrüche mit nicht multiresistenten GNE (e11, e35–e48) sowie der unterschiedlichen Übertragbarkeit können auch strengere Vorgaben sinnvoll sein, z. B. bei nicht multiresistenten ESBL-bildenden Klebsiella pneumoniae
MR-GNE	nicht ausreichend	auf Normalstation, wenn Einzelzimmer nicht möglich	immer in Risikobereichen* ¹	
MR-GNE mit Carbapenem-Resistenz bei Enterobacteriaceae und Acinetobacter baumannii	nicht ausreichend	nicht ausreichend	immer	kann zu schwer kontrollierbaren Ausbrüchen führen und Isolierungsmaßnahmen sind effektiv, um auch die Prävalenz zu reduzieren (25, e49–e51)
MR-GNE mit Resistenz in allen vier Antibiotikagruppen	nicht ausreichend	nicht ausreichend	immer	

*¹ z. B. Intensivstationen, Intermediate Care Stationen, Bereiche mit stark immunsupprimierten Patienten, etwa Hämatologie/Onkologie und Neonatologie. Im Ausbruchfall sind immer die Hygienemaßnahmen der Stufe III notwendig, unabhängig vom Resistenzprofil.

Isolierungsmaßnahmen

Die HICPAC-Leitlinie empfiehlt bei MR-GNE die Unterbringung in Einzelzimmern oder in der Kohorte (21). Neben der Händedesinfektion werden bei Patientenkontakt Schutzkittel und Handschuhe angelegt. Das Tragen eines Mund-Nasenschutzes ist bei Tröpfchenbildung (zum Beispiel Bronchoskopieren) erforderlich. Im ambulanten Bereich wird die Einhaltung von Standardhygienemaßnahmen als ausreichend angesehen. In der von den CDC und HICPAC aktuellen herausgegebenen „Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities“ wurden diese Empfehlungen übernommen (22).

In der niederländischen Richtlinie werden Isolierungsmaßnahmen bei allen Patienten mit MR-GNE empfohlen (14), wobei sie nach Erregerart, Resistenzgrad und Krankenhausbereich differenziert: Für MR-GNE in Nicht-Risikobereichen wird eine Barriereisolierung auch ohne Unterbringung im Einzelzimmer akzeptiert. Bei ESBL-Bildnern oder Resistenz gegenüber Carbapenemen wird die Unterbringung im Einzelzimmer immer empfohlen. Stehen Einzelzimmer nicht zur Verfügung, ist eine Barriereisolierung möglich, wobei Pflegeutensilien (zum Beispiel Verbandmaterial) patientenbezogen verwendet werden und bei jedem Kontakt mit dem Patienten Handschuhe getragen werden sollten. Findet sich der Erreger in oropharyngealen Materialien, wird zusätzlich ein Mund-Nasenschutz empfohlen. Beim

Nachweis multiresistenter Acinetobacter baumannii sind alle genannten Maßnahmen immer erforderlich. So zeigte eine siebenjährige Beobachtungsstudie, dass die Acinetobacter baumannii-Nachweise bei Patienten anstiegen, als man die Einzel- beziehungsweise Kohortenisolierung mit Kittel- und Handschuhpflege aufhob. Nachdem diese Maßnahmen wieder eingeführt waren, konnte die Nachweisrate auf den ursprünglichen Wert gesenkt werden (e31).

Die Wirksamkeit der durch die HICPAC empfohlenen Maßnahmen ist nicht durch kontrollierte Studien belegt. Aufgrund der ansteigenden Prävalenzen von MR-GNE in Deutschland sind aber Empfehlungen von effektiven Hygienemaßnahmen dringend erforderlich. Ein erster Vorstoß in diese Richtung wurde von einigen Hygienikern für Baden-Württemberg unternommen (18).

In den vorliegenden Vorschlägen versuchen die Autoren, in Abhängigkeit von der Resistenzprägung und der Art der stationären Versorgung der Patienten, Hygienestandards zu entwickeln. Dabei wird zwischen Standardhygienemaßnahmen, erweiterten Maßnahmen mit Kittel, Handschuhpflege, patientenbezogenen Pflegeutensilien und eigener Toilette (Barriereisolierung) sowie Isolierung im Einzelzimmer oder Kohortenisolierung unterschieden (Tabelle 2 und 3). Hierbei ist eine hohe Händehygiene-Compliance genauso essenziell wie der verantwortungsvolle Umgang mit Antibiotika (23).

Für eine Aufhebung der Isolierung ist es unwahrscheinlich, dass der Patient während seines stationären

ren Aufenthaltes MR-GNE verliert. Eine lang andauernde Kolonisation beobachtete man bei 33 Bewohnern eines Pflegeheimes mit im Mittel 144 Tagen (41 bis 349 Tage). Zwei Drittel der kolonisierten Bewohner hatten mehr als zwei verschiedene multiresistente Spezies. Lediglich bei drei (9 %) Bewohnern wurde eine spontane Eliminierung beobachtet (e32). Auch bei *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* geht man von lang andauernden Kolonisationszeiten aus (e33). Da bislang unklar ist, ob und wie man Patienten dekolonisieren kann, kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung zur Aufhebung spezifischer Hygienemaßnahmen gegeben werden. In einigen der oben erwähnten Empfehlungen wird die Aufhebung der Isolierungsmaßnahmen nach wiederholt negativen Kontrollabstrichen empfohlen (14, 18), was unter pragmatischen Gesichtspunkten akzeptiert werden kann. Darüber hinaus scheint es den Autoren sinnvoll zu sein, Patientenakten zu kennzeichnen (zum Beispiel im Rahmen eines Alert-Systems in Analogie zu MRSA-Patienten) (e34), so dass bei Wiederaufnahme gegebenenfalls Kontrollabstriche erfolgen und Patienten gegebenenfalls isoliert werden können.

Laborsurveillance und Surveillance der betroffenen Patienten

Die große Bedeutung von MR-GNE macht das zeitnahe Aufdecken des sporadischen und epidemischen Auftretens von MR-GNE erforderlich (1, 24). Hierzu bietet sich zunächst die Liste von Erregern mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen nach § 23 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) an, die von den Laboratorien zur Verfügung gestellt wird. Es ist sinnvoll, die hier vorgeschlagenen Definitionen (Tabelle 1) zum Auffinden von MR-GNE zu verwenden, innerhalb der Statistik gesondert auszuweisen und dem Hygienepersonal zu melden. Dabei können MR-GNE für einzelne Stationen dargestellt werden, um Häufungen aufzudecken. Idealerweise meldet man bereits Einzelbefunde dem Hygienepersonal unmittelbar, damit Hygienemaßnahmen beraten werden können.

Aufbauend darauf sollte eine aktive Surveillance durch das Hygienepersonal nach standardisierten Definitionen erfolgen. Diese ermöglicht eine Unterscheidung zwischen nosokomial und außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen oder Kolonisationen, die durch ihren Bezug auf Nennerdaten (Patiententage oder Anzahl der Patientenaufnahmen) eine Standardisierung und somit eine sichere Einschätzung von epidemiologischen Entwicklungen erbringen (5).

Zur Aufklärung von Transmissionen kann eine molekulargenetische Typisierung von Erregern und gegebenenfalls eine Bestimmung von Resistenzmechanismen zur Abklärung von epidemiologischen Zusammenhängen und möglichen Infektionsquellen erforderlich werden.

KERNAUSSAGEN

- Zur Bewertung der Multiresistenz von gramnegativen Bakterien werden ausschließlich die vier bakterizid wirkenden Antibiotikagruppen Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone herangezogen. Eine Multiresistenz liegt vor, wenn nur noch Stellvertreter-substanzen aus höchstens einer dieser Antibiotikagruppen sensibel getestet werden.
- Ob ein aktives Screening von Kontakten mit Patienten mit MR-GNE sinnvoll ist, bleibt ungeklärt und sollte von der jeweiligen regionalen Prävalenz abhängig gemacht werden.
- Isolierungsmaßnahmen von Patienten mit MR-GNE sind grundsätzlich sinnvoll und werden in Abhängigkeit von den stationären Risikobereichen als Barriere- und Einzelzimmer- beziehungsweise Kohortenisolierung durchgeführt.
- Eine Laborsurveillance wird nach § 23 des Infektionsschutzgesetzes gefordert und sollte auf der Grundlage der vorgeschlagenen Definition von Multiresistenz erfolgen.
- Gemäß § 23 des novellierten Infektionsschutzgesetzes sollte eine aktive Surveillance durch Hygienepersonal nach standardisierten Definitionen erfolgen.

Danksagung

Für die aktive Mitarbeit und konstruktiven Diskussionen möchten wir uns herzlich bei Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Wilfried Bautsch, PD Dr. med. Axel Kola und Dr. rer. nat. Yvonne Pfeifer bedanken.

Alle Autoren sind Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM).

Die Autoren möchten sich bei allen weiteren Mitgliedern der DGHM für die Unterstützung bedanken.

Interessenkonflikt

Prof. Chaberny hat Kostenerstattungen von Mölnlycke Healthcare und Vortragshonorare von Roche Diagnostik, DADE Behring und Siemens erhalten.

Prof. Wichelhaus erhielt Beraterhonorare von Almirall und Novartis sowie Vortragshonorare von Pfizer und Novartis.

Prof. Seifert ist als Berater für Astellas, Astra Zeneca und Novartis tätig. Er erhält Honorare als Gutachter von Pfizer, Basilea, Novartis, Bayer, Janssen-Cilag und Astellas. Er erhielt Kostenerstattungen für Kongressteilnahmen sowie Reisekostenerstattungen von Pfizer, Novartis und Astellas und erhielt Vortragshonorare von Bayer Gilead, Janssen-Cilag, Infectopharm, MSD, Novartis, Pfizer und Astellas. Auf ein Drittmittelkonto nahm er Gelder von Astellas, Basilea, Bayer, Novartis und Pfizer an.

Alle anderen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 1. 5. 2011, revidierte Fassung angenommen: 24. 10. 2011

LITERATUR

1. Breier A, Sohr D, Geffers C, Gastmeier P: Erreger nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen. *Intensivmed* 2009; 46: 220–7.
2. Gastmeier P: Zur Entwicklung nosokomialer Infektionen im Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS). *Epidemiol Bull* 2011; 5: 35–7.

3. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P: Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010; 14: R113.
4. Fankhauser C, Zingg W, Francois P, et al.: Surveillance of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Swiss tertiary care hospital. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 747–51.
5. Kola A, Holst M, Chaberny IF, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P: Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *J Hosp Infect* 2007; 66: 46–51.
6. Willemsen I, Elberts S, Verhulst C, et al.: Highly resistant Gram-Negative microorganisms: Incidence density and occurrence of nosocomial transmission (TRIANGLE Study). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 333–41.
7. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, et al.: Carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Eurosurveillance* 2010; 15: pii=19711.
8. Kaase M: Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger: Carbapenemase-tragende gramnegative Erreger im Zeitraum 1. November bis 31. Dezember 2010. *Epidemiol Bull* 2011; 3: 19.
9. Gastmeier P, Schwab F, Barwolff S, Ruden H, Grundmann H: Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in intensive care units. *J Hosp Infect* 2006; 62: 181–6.
10. Kramer A, Schwebke I, Kampf G: How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 130.
11. Pfeifer Y: ESBL, AmpC und Carbapenemasen: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik beta-Lactamase bildender gramnegativer Krankheitserreger. *J Lab Med* 2010; 34: 205–15.
12. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H: Detection of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1167–74.
13. Falagas ME, Koletsis PK, Bliotzi IA: The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1619–29.
14. Kluytmans-Vandenberg MF, Kluytmans JA, Voss A: Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection* 2005; 33: 309–13.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al.: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2011; doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
16. Chaberny IF, Ziesing S, Gastmeier P: Umfrage zum Vorgehen bei Patienten mit multiresistenten gramnegativen Erregern in deutschen Universitätskliniken. *Hyg Mikrobiol* 2004; 8: 22–5.
17. Vonberg RP, Wolter A, Chaberny IF, et al.: Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: Data from a university hospital over a 36-month period. *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211: 251–7.
18. von Baum H, Dettenkofer M, Heeg P, Schröppel K, Wendt C: Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit hoch-resistenten Enterobakterien inklusive ESBL-Bildnern. *Hyg Med* 2010; 35: 49–55.
19. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiol Bull* 2011; 36: 337–9.
20. Meyer E, Serr A, Schneider C, et al.: Should we screen patients for extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in intensive care units? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 103–5.
21. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35: S165–93.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 256–60.
23. Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E: The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 609–14.
24. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, Daschner FD: SARI: surveillance of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units. Correlation between antibiotic use and the emergence of resistance. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47: 345–51.
25. Wendt C, Schutt S, Dalpke AH, et al.: First outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 29: 563–70.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Iris F. Chaberny
 Leiterin der Krankenhaushygiene im
 Institut f. Med. Mikrobiologie u. Krankenhaushygiene der MHH
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover
 chaberny.iris@mh-hannover.de

SUMMARY

Preventing the Spread of Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens: Recommendations of an Expert Panel of the German Society for Hygiene and Microbiology

Background: Infections with multidrug-resistant gram-negative bacteria are hard to treat and cause high morbidity and mortality. The direct transmission of such pathogens is well documented, and measures to protect other patients would seem indicated. Nonetheless, evidence-based recommendations are not yet available because of insufficient data from clinical trials.

Methods: An expert panel was convened by two sections of the German Society for Hygiene and Microbiology (the permanent committee on general and hospital hygiene and the special committee on infection prevention and antibiotic resistance in hospitals) to review existing data on the epidemiology and diagnostic evaluation of multidrug-resistant Gram-negative pathogens. The panel carried out a selective review of the relevant literature, with special attention to national guidelines.

Results and conclusion: In this paper, the expert panel presents a definition of multidrug-resistant Gram-negative pathogens and recommends measures for preventing the spread of infection from colonized and infected patients in non-outbreak situations. These measures depend on the risk profile of the clinical setting. They are mostly to be considered “expert opinion,” rather than “evidence-based”.

Zitierweise

Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(3): 39–45.
 DOI: 10.3238/arztebl.2012.0039

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit0312

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Prävention der Ausbreitung von multiresistenten gramnegativen Erregern

Vorschläge eines Experten-Workshops der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

Frauke Mattner, Franz-C. Bange, Elisabeth Meyer, Harald Seifert, Thomas A. Wichelhaus, Iris F. Chaberny

eLITERATUR

- e1. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, et al.: Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x.
- e2. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, et al.: Bacteraemia due to multi-drug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 657–63.
- e3. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH: Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2011. doi:10.1007/s00277-011-1247-7.
- e4. Lye DC, Earnest A, Ling ML, et al.: The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2011; doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03606.x.
- e5. Shorr AF: Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1463–9.
- e6. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al.: Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 31–7.
- e7. Corderly RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N: Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008; 68: 108–15.
- e8. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH: *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306–11.
- e9. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, et al.: Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 31: 47–53.
- e10. Lucet JC, Decre D, Fichelle A, et al.: Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a university hospital. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1411–8.
- e11. Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier C, Rihs BL, Muder RR: Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 126–8.
- e12. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al.: Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 53–8.
- e13. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, et al.: How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control* 2007; 35: 97–101.
- e14. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, et al.: Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1347–50.
- e15. Barbolla RE, Centron D, Maimone S, et al.: Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* spread in an adult intensive care unit under an endemic setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 444–52.
- e16. Young LS, Sabel AL, Price CS: Epidemiologic, clinical, and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1247–54.
- e17. Pitout JD, Laupland KB: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159–66.
- e18. Pfaller MA, Segreti J: Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 4): 153–63.
- e19. Paterson DL, Bonomo RA: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657–86.
- e20. Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, et al.: Evaluation of the new VITEK 2 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) test for rapid detection of ESBL production in Enterobacteriaceae isolates. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3257–62.
- e21. Tan TY, Ng LS, He J, Koh TH, Hsu LY: Evaluation of screening methods to detect plasmid-mediated AmpC in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 146–9.
- e22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1–43.
- e23. Harris AD, McGregor JC, Furuno JP: What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 2): 57–61.
- e24. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, et al.: A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 682–90.
- e25. Kader AA, Kumar A, Kamath KA: Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients and asymptomatic healthy individuals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1114–6.
- e26. Rooney PJ, O'Leary MC, Loughrey AC, et al.: Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing

- ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 635–41.
- e27. Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, Tøye B, Zvonar R, Roth V: Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting. *J Hosp Infect* 2007; 65: 354–60.
- e28. Gardam MA, Burrows LL, Kus JV, et al.: Is surveillance for multi-drug-resistant enterobacteriaceae an effective infection control strategy in the absence of an outbreak? *J Infect Dis* 2002; 186: 1754–60.
- e29. Thouverez M, Talon D, Bertrand X: Control of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in intensive care units: rectal screening may not be needed in non-epidemic situations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 838–41.
- e30. Ben-David D, Maor Y, Keller N, et al.: Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 620–6.
- e31. Gbaguidi-Haore H, Legast S, Thouverez M, Bertrand X, Talon D: Ecological study of the effectiveness of isolation precautions in the management of hospitalized patients colonized or infected with *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1118–23.
- e32. O’Fallon E, Gautam S, D’Agata EM: Colonization with multidrug-resistant Gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent colonization. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1375–81.
- e33. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, et al.: Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1551–5.
- e34. Pittet D, Safran E, Harbarth S, et al.: Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and control: role of a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 496–502.
- e35. Shenoy S, Hegde A, Dominic SR, Kamath S, Arvind N: An outbreak of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50: 669–70.
- e36. Silva J, Gatica R, Aguilar C, et al.: Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3193–6.
- e37. Roh KH, Uh Y, Kim JS, Kim HS, Shin DH, Song W: First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing both SHV-12-type extended-spectrum beta-lactamase and DHA-1-type AmpC beta-lactamase at a Korean hospital. *Yonsei Med J* 2008; 49: 53–7.
- e38. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al.: An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2001; 47: 53–9.
- e39. Nagano N, Shibata N, Saitou Y, Nagano Y, Arakawa Y: Nosocomial outbreak of infections by *Proteus mirabilis* that produces extended-spectrum CTX-M-2 type beta-lactamase. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5530–6.
- e40. Martins IS, Moreira BM, Riley LW, Santoro-Lopes G: Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection among renal transplant recipients. *J Hosp Infect* 2006; 64: 305–8.
- e41. Lytsy B, Sandegren L, Tano E, Torell E, Andersson DI, Melhus A: The first major extended-spectrum beta-lactamase outbreak in Scandinavia was caused by clonal spread of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15. *APMIS* 2008; 116: 302–8.
- e42. Laurent C, Rodriguez-Villalobos H, Rost F, et al.: Intensive care unit outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* controlled by cohorting patients and reinforcing infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 517–24.
- e43. Jeong SH, Bae IK, Kim D, et al.: First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing GES-5 and SHV-12 extended-spectrum beta-lactamases in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4809–10.
- e44. Iregbu KC, Anwaal U: Extended spectrum Beta-Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* septicaemia outbreak in the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nigeria. *Afr J Med Sci* 2007; 36: 225–8.
- e45. Gregersen N, Van Nierop W, Von Gottberg A, Duse A, Davies V, Cooper P: *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum beta-lactamase activity associated with a necrotizing enterocolitis outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 963–7.
- e46. de Oliveira Garcia D, Doi Y, Szabo D, et al.: Multiclonal outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-2 and novel variant CTX-M-59 in a neonatal intensive care unit in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1790–3.
- e47. Dashti AA, West PW: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated in the Al-Amiri Hospital in 2003 and compared with isolates from the Farwania hospital outbreak in 1994–96 in Kuwait. *J Chemother* 2007; 19: 271–6.
- e48. Cassettari VC, Silveira IR, Balsamo AC, Franco F: Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit linked to onychomycosis in a healthcare worker. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 313–6.
- e49. Souli M, Galani I, Antoniadou A, et al.: An outbreak of infection due to beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek university hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 364–73.
- e50. Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, et al.: Successful control of an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 341–7.
- e51. Gregory CJ, Llata E, Stine N, et al.: Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 476–84.