원 저

Piperacillin/Tazobactam 사용이 ESBL 생산균의 장집락에 미치는 영향

한양대학병원 감염내과[1], 한양대학병원 혈액종양내과[2], 한양대학병원 진단검사의학과[3], 한양대학병원 감염관리실[4]
신현종[1] · 장윤숙[4] · 서미란[1] · 배현주[1] · 안명주[2] · 이영열[2] · 최태열[3]

Impact of Piperacillin/Tazobactam Use to Intestinal Colonization of Extended- spectrum-lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Hyun Jong Shin, M.D.[1], Yoon Suk Jang, M.D.[4], Mi Ran Seo, M.D.[1], Hyun Joo Pai, M.D.[1], Myung Ju Ahn, M.D.[2], Yung Yiul Lee, M.D.[2] and Tae Yeol Choi, M.D.[3]
Division of Infectious Disease[1], Division of Hemato-oncology[2], Department of Internal Medicine
Department of Clinical Pathology[3], Infection control observatory[4], Hanyang University Hospital, Seoul, Korea.

Background : Being able to hydrolyze the majority of b-lactam antibiotics that are currently in use, extended-spectrum b-lactamases (ESBLs) pose a serious clinical problem. In order to solve this problem, it is recommended to use β-lactam/β-lactamase inhibitor instead of extended-spectrum cephalosporins. This study investigated the relationship between piperacillin/tazobactam use and ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in stool colony.

Materials and Methods : A prospective study was performed in hemato-oncology department patients of Hanyang University Hospital. During the pre-intervention period of 3 months (Feb. 2005 to Apr. 2005), antibiotics were prescribed liberally. During the intervention period of 6 months (May. 2005 to Oct. 2005), use of the 3rd (4th) generation cephalosporins and carbapenems were restricted and piperacillin/tazobactam was recommended. All enrolled patients performed stool culture or rectal swab culture. ESBL confirmed by Double disk synergy test and commercial identification kit. Between the pre-intervention and intervention groups, acquisition rates of ESBL producing organisms were compared.

Results : 50 cases were enrolled in pre-intervention period and 112 cases were enrolled in intervention period. In intervention period, use of 3rd (4th) generation cephalosporins and carbapenems decreased from 27 daily define dose/1,000patient/days to 6.82 DDD/1,000patient/days, but use of piperacillin/tazobactam increased from 1.98 DDD/1,000patient/days to 5.66 DDD/1,000patient/days. The intestinal acquisition rate of ESBL producing organism decreased from 30% to 12%. There was no difference in overall mortality of infectious disease between two phase.

Conclusion : Use of piperacillin/tazobactam instead of extended-spectrum cephalosporins reduces intestinal acquisition rate of ESBL producing *K. pneumoniae* and *E. coli*. Therefore, in order to decrease the number of ESBL producing organism, we recommend using piperacillin/tazobactam instead of using extended-spectrum cephalosporins.

Key Words : Piperacillin/tazobactam, Extended-spectrum β-lactamase, Antimicrobial drug resistance, *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli*

서 론

*Klebsiella pneumoniae*와 *Escherichia coli*는 폐렴, 복강내 감염, 비뇨기계 감염, 균혈증 등을 유발할 수 있는 중요한 원인균인 그람 음성균이다(1). 이 균에 감염시 치료를 위하여 penicillin, 세팔로스포린 등의 항생제를 사용

Submitted 10 January, 2007 accepted 13 April, 2007
Correspondence : Hyun Joo Pai, M.D.
Department of Internal Medicine, Hanyang University Hospital
17 Haendang-dong, Seongdong-gu, Seoul, 133-792 Korea
Tel : +82-2-2290-8356, Fax : +82-2-2290-8362
E-mail : paihj@hanyang.ac.kr

하여 왔다. 그러나 1983년 Extended-Spectrum β-Lactamase (ESBL) 생산균이 처음 발견된 이후 전 세계적으로 ESBL 생성 균주에 의한 감염이 증가 추세를 보이고 있으며 페니실린, 1세대 세팔로스포린, 2세대 세팔로스포린 뿐만 아니라 oxyimino cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone)과 monobactams (aztreonam)에도 내성을 보이고 있어 효과적인 치료에 어려움을 겪고 있다(2-4). 또한 치료를 위하여 fluoroquinolone 혹은 carbapenem 항생제 처방이 증가하고 있는 추세이어서 그 항생제에 대한 내성도 환자 치료에 어려움을 주고 있다(5-9).

또한 우리나라는 미국과 유럽과는 다른 항균제의 사용의 실태나 여건을 갖고 있다. 예를 들어 미국은 FDA에서 공인한 몇 종의 세팔로스포린을 1차, 2차 선택 약제로 사용하게 하나 우리나라는 일본에서 개발한 항생제를 비롯하여 미국, 유럽 등지에서 개발된 것을 포함하여 훨씬 다양한 약제를 제도적 장치의 구속력이 없는 상태에서 내성균의 종류와 양이 다를 수 밖에 없다.

현재 몇 가지 실험에서 거론되는 ESBL의 감염의 위험인자는 병원 재원 기간, 감염의 중증도, 중환자실 입원, 침습적 기구의 삽입(중심 정맥관, 동맥관, 도뇨관 등)과 광범위 세팔로스포린 항균제 사용 기왕력이 있다(10-14). 따라서 이러한 위험 인자 중 하나인 광범위 세팔로스포린 항균제의 사용을 줄이기 위한 대안으로 β-lactam/β-lactamase inhibitor의 사용이 제시되고 있다(15, 16).

이에 저자들은 비교적 중증의 질환이 많고 광범위 항생제의 사용양이 많은 혈액종양 환자에서 ESBL 생성균의 수를 확인하고, 광범위 세팔로스포린 항균제와 monobactam의 사용을 제한하고 대신 piperacillin/tazobactam으로 대치하는 항균제 정책의 변화가 ESBL의 출현과 전파에 미치는 영향을 평가하여 향후 치료에 도움을 주고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대 상

본 연구는 2005년 2월부터 2005년 10월까지 서울 한양대학병원 혈액종양내과에 입원한 환자 중, 발열 기준(38.3℃ 이상 일회 혹은 30분 간격으로 3회 이상 38℃ 이상)에 적합하거나 있거나 혹은 감염의 임상 증상이 저명하여 검체의 배양과 항생제의 사용이 필요한 15세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. β-lactam 항균제 과민반응이 있거나 병발성 비감염 질병에 의한 예상 수명이 30일 미만인 환자, 임신이나 수유 중인 환자, transaminase가 정상치의 5배 이상인 경우, serum creatinine level >5 mg/dL 또는 creatinine clearance <10 mL/min인 경우는 제외하였다.

2. 방 법

2005년 2월부터 2005년 4월(3개월)까지의 혈액종양 내과 환자들을 pre-intervention 군으로 하여 기존의 종양 환자에게 투여하였던 경험적 항생제를 그대로 투여하도록 하였고 항생제 투여 전과 종료 후 대변 혹은 직장 도말 배양 검사를 시행하여 ESBL의 출현 빈도를 확인하였고 환자의 호전 여부와 사망여부를 추적관찰 하였다. 이전 2005년 5월부터 2005년 10월(6개월)까지의 환자들은 intervention 군으로 하여 초기 경험적 항생제를 광범위 세팔로스포린 항균제(3, 4세대 세팔로 스포린, monobactam) 대신에 piperacillin/tazobactam을 투여하게 하였으며 역시 항생제 투여 전과 종료 후 대변 혹은 직장도말 배양 검사를 시행하여 ESBL의 출현 빈도를 확인하였고 환자의 감염으로 인한 사망여부를 확인하였다. 항생제 사용양은 혈액종양병동에서 투여된 항생제의 총 양을 환자의 수로 나누어 계산하였으며 daily define dose로 표기하였다(17, 18). 이 기간 동안 원인균 배양 후 임상균주의 항생제 감수성 결과에 따라 항생제를 변화할 수 있게 하였으며 piperiacillin/tazobactam 치료 72시간 경과 후에 임상적으로 반응이 없는 환자는 cefepime 혹은 carbapenem 계열의 항균제로 변화할 수 있게 하였다. 환자의 경과 관찰 중 사망은 감염으로 재원기간 중 사망한 경우(CA), 기저질환으로 사망하였지만 감염이 기여한 경우(CO), 감염과 상관없이 사망한 경우(NR)로 나누어 관찰하였다(19). 대변 혹은 직장 도말검사 이외에 혈액배양 검사, 소변배양 검사, 가래배양 검사도 추가적으로 시행하였다.

3. 미생물학적 검사

본 연구에서는 대변 혹은 직장 도말을 ceftazidime 2 g/mL을 포함한 MacConkey agar plate에 접종하였고 16-24시간 배양 후 분홍색 집락이나 점액질의 분홍색 집락을 선택하였다. 이 중 double disk synergy test 양성인 균주를 commercial identification kit (API 20E kit, Biomerieux, France)를 이용하여 동정하였다.

4. 평 가

두 시기의 환자 직장에서 채취한 *E. coli*의 ESBL 유병

률과 환자의 특성은 Chi-square법과 Student t-test를 이용하여 평가하였으며, 항생제 사용양은 변화율(%)을 사용하여 비교하였다. *P*-값이 <0.05인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 역학적 특성

대상기간 동안 항생제를 사용한 대상은 모두 162례가 있었으며 각각 pre-intervention군 50례, intervention군 112례가 있었다. 전체 환자 평균 연령은 51.1세였으며 각각 50.7, 51.7세로 두 군 간의 차이가 없었다(*P*=0.88). 성별은 남성과 여성이 각각 25:26, 42:70명이었으며 입원기간은 각각 22.7, 18.9일로 차이가 없었다(*P*=0.395). 항생제 치료 기간도 각각 18, 15일로 차이가 없었다(*P*=0.151). 감염부위는 pre-intervention군에서 폐렴 16(32%), 소화기 감염 6(12%), 요로감염 3(6%)명이었으며 intervention에서는 폐렴 21(18.8%), 소화기 감염 7(6.25%), 요로감염 17(15.2%)명으로 차이가 없었다(*P*=0.050). 그러나 기저질환은 각각 혈액종양 28 (56%), 고형종양이 14 (28%)명과 혈액종양 41 (36.5%), 고형종양이 58(51.8%)로 pre-intervention군에는 혈액종양 환자가 많았으며 intervention군에는 고형종양 환자가 많았다(*P*=0.0016, Table 1).

Table 1. Basic Characteristics of both Groups

	Pre-intervention	Intervention	*P*-value
Total number	50	112	
Age	50.667	51.667	0.88
Sex (M:F)	25:26	42:70	
Admission date	22.7	18.9	0.395
Medication date	18	15	0.151
Underlying disease			
Leukemia	20 (40%)	23 (20.5%)	
Lymphoma	8 (16%)	18 (16 %)	
Solid cancer	14 (28%)	58 (51.8%)	
Other	8 (16%)	13 (11.6%)	0.0016
Site of infection			
Pneumonia	16 (32%)	21 (18.8%)	
GI	6 (12%)	7 (6.25%)	
BJ	1 (2%)	-	
SST	2 (4%)	1 (0.9%)	
UTI	3 (6%)	17 (15.2%)	
Unknown	20 (40%)	55 (49.1%)	
Catherter	2 (4%)	11 (9.8%)	0.050

Abbreviations : GI, Gastro-intestinal; BJ, Bone & Joint; SST, Skin & Soft tissue; UTI, Urinary tract infection

2. 항생제 사용량

항생제의 총 사용 양은 pre-intervention군이 57.638 DDD/1,000patient/days, intervention이 25.56 DDD/1,000 patient/days로 intervention군에서 항생제 사용양이 감소하였다. 3, 4세대 세팔로스포린의 사용양은 21.84 DDD/1,000patient/days, 7.15 DDD/1,000patient/days에서 4.15 DDD/1,000patient/days, 1.99 DDD/1,000patient/days로 감소하였으나 monobactam은 0.008 DDD/1,000patient/days에서 0.02 DDD/1,000patient/days로 증가하였다. Piperacillin/tazobactam은 1.98 DDD/1,000patient/days에서 5.66 DDD/1,000patient/days로 증가하였다. 다른 항생제, amino-penicillin, 1세대 세팔로스포린, 2세대 세팔로스포린, aminoglycoside 등도 사용량이 감소하였으며 quinolone은 큰 변화가 없었다(Table 2, Fig. 1).

3. ESBL 양성률

대변과 직장 도말 검사에서 ESBL 양성률은 pre-intervention이 30%(7/23)이었으며 이 중에 *E. coil*는 3례, *K. pneumoniae*는 4례가 있었다. Intervention에서는 ESBL 양성률이 12%(10/86)였으며 이 중에 *E. coil*는 3례, *K. pneumoniae*는 7례가 있어 pre-intervention 군에서 ESBL 양성률이 의미 있게 높았다(*P*=0.027, Table 3). 환자의 다른 검체(sputum, urine, blood)에서 분리된 ESBL 양성률도 각각 40% (4/10), (*E. coli*: 2, *K. pneumoniae*: 2)와 10.7% (3/28)(*E. coli*: 0, *K. pneumoniae*: 3)로 pre-intervention군이 유의하게 높았다(*P*=0.040, Table 4).

Table 2. Antibiotic's Usage

	Pre-intervention	Intervention	Change (%)
Amino-penicillin	0.88	0.27	-68
1st cephalosporin	2.81	0.95	-65
2nd cephalosporin	0.95	0.28	-69
3rd cephalosporin	21.84	4.75	-77
4th cephalosporin	7.15	1.99	-66
Monobactam	0.008	0.02	144
Vancomycin	4.06	0.30	-92
Aminoglycoside	9.72	5.32	-45
Carbapenem	1.82	1.55	-14
Quinolone	2.30	2.43	5.9
Clindamycin	1.97	0.67	-66
Metronidazole	2.15	1.87	-13
Piperacillin/tazobactam	1.98	5.16	160.9
Total	57.638	25.56	-44

DDD/1,000patient/days (DDD of specific agent used/Total number of patient-days×1000)

4. 사망률

Pre-intervention 군에서 사망자는 14명, Intervention 군에서의 사망자는 13명이었으며 사망자 중에 감염에 의한 사망은 35.7% (5/14)와 30.7% (4/13)으로 감염에 의한 사망률에서는 P=0.070로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

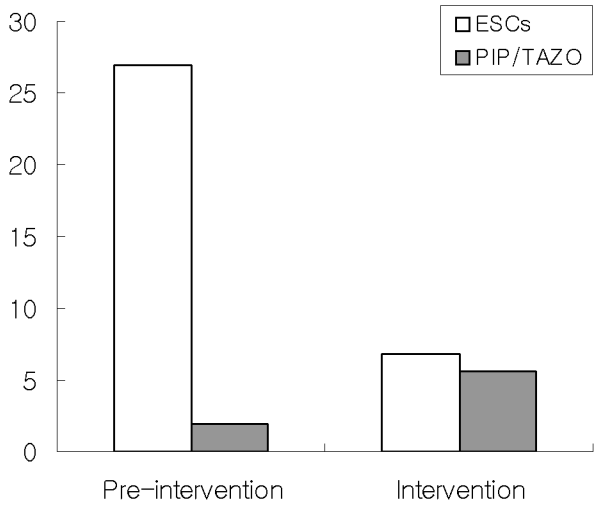

Figure 1. Antibiotic's usage : DDD/1,000patient/days.

Table 3. ESBL (+) Rate of Stool & Rectal Swab Culture

Stool culture	Pre-intervention	Intervention	*P*-value
ESBL(+)	7	10	
(*E.coli*:*K. pneumoniae*)	(3:4)	(3:7)	
ESBL(-)	16	76	
%	30	12	0.027

Table 4. ESBL(+) Rate of Pre-intervention & Intervention Period

Culture from other specimens	Pre-intervention	Intervention	*P*-value
ESBL(+)	4	3	
(E.coli:K.pneumoniae)	(2:2)	(0:3)	
ESBL(-)	6	25	
%	40	10.7	0.04

Other specimen culture (sputum, urine, blood)

Table 5. Mortality Rate Pre-intervention & Intervention Period

	Pre-intervention	Intervention	*P*-value
CA	5	4	
CO	4	3	
NR	5	6	0.070
survival case	36	99	

Abbreviations : CA, Death due to infection; CO, Infection contribute to death, NR, Death due to another cause

고 찰

β-lactamase 는 특히 그람음성균의 항생제 내성의 주된 기전으로, 가장 흔한 plasmid-mediated β-lactamase 로 TEM-1과 SHV-1, CTX-M 등이 있다. 이 중 TEM-1은 plasmid-mediated β-lactamase의 약 80% 정도를 차지하며, SHV-1은 주로 *K. pneumoniae*나 *E. coli*에서 많이 볼 수 있으며 CTX-M는 cefotaxim에 내성을 보이는 최근에 발견된 ESBL이다. 현재까지 TEM의 변이체는 100개 이상 확인되어 있으며, SHV는 40개 이상 보고되어 있다(20). β-lactamase에 안정적인 oxyimino-β-lactam 제제(광범위 cephalosporin이나 monobactam)를 분해하는 능력이 있는 것을 특징으로 하며, 일반적으로 cephamycin (cefoxitin이나 cefotetan)이나 carbapenem (imipenem)은 이 효소에 안정성이 있다. 최근 ESBL을 생성하는 *K. pneumoniae*나 *E. coli*의 빈도가 증가하고 있으며, 이는 ceftazidime을 포함하는 광범위 세팔로스포린 제제의 사용 증가와 연관이 있다. 전국적인 조사에 의하면 우리나라의 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*이 중환자실 환자에서 분리율이 높았고, 다른 항균제에 대한 내성률이 ESBL 비생성균주에 비해 높았고, 항생제 감수성 시험결과 ampicillin, cefazolin, cefepime, ceftriaxone, azteronam이 100% 내성으로 나타났고 cefoxitin의 내성률은 13.0%로 가장 낮았으며, imipenem은 모든 균주가 100%의 감수성을 나타냄으로써 ESBL 생성균주의 전형적인 양상을 나타내었다(21, 22).

내성균에 의한 감염증을 가진 환자의 이환률이나 사망률이 증가하였음은 당연한 사실이다(23-25). 이는 아울러 환자들의 치료에 필요한 각 종 의료 경비를 천문학적으로 증가 시켰다.

이러한 ESBL 생성균의 감소를 위해서는 서론에서 언급하였던 위험인자를 줄여야 한다(10-14). 첫째로 환자의 재원기간, 특히 중환자실의 재원기간을 줄여야 한다. ESBL 생성균 중에는 plasmid를 통하여 전파가 쉽게 되므로 ESBL 감염 환자 발생 시 주의를 하여야 한다(26). 대부분의 전염은 환자를 돌보는 의료인의 손을 통해 전염이 되지만 다양한 의료기기(체온계, 겔)에 의해 전염되는 경우도 보고되고 있으므로 주의하여야 한다. 둘째로 침습적 기구의 사용을 줄여야 한다. 침습적 시술이 세균 집락의 형성을 증가시키고 이것이 감염을 증가시킨다(27). 그래서 중심 정맥관, 동맥관, 도뇨관과 기관 삽관용 튜브의 사용

을 줄이고 철저한 소독이 필요하다. 셋째로 항생제 사용에 대한 조절이 필요하다. 특히 3세대 세팔로스포린의 사용에 대한 제한이 필요하다. 실제로 '3세대 항생제의 사용 대신에 piperacillin/tazobactam의 사용이후 ESBL 생성률이 감소한다.' 'ceftazidime-resistant *K. pneumoniae*가 ceftazidime 사용 후에 6% 증가하였다.'라는 보고가 있다(28, 29).

본 연구에서도 장집락에서 ESBL 생성균은 *E. coli* 21%, *K. pneumoniae* 44%로 ESBL 생성률이 높았다. 그러나 광범위 cephalosporin 항균제 사용을 줄이고 그 대신 piperacillin/tazobactam의 사용을 증가하였더니 ESBL 생산균의 장집락이 감소하였다. 또한 광범위 세팔로스포린 대신 piperacillin/tazobactam으로 치료했을 시 실제 감염에 의한 환자 사망률의 차이가 없음을 알 수 있었다. 따라서 장내 세균총에서의 ESBL 내성 발현을 줄이기 위해 향후 광범위 세팔로스포린 항균제 사용을 줄여야하며 그 대안으로 β-lactam/β-lactamase inhibitor이 고려되어야 한다.

본 연구의 제한 점은 기간이 짧아 대상 군이 162례로 적다는 것과 대상 군의 질병분포에서 pre-intervention군에서 백혈병등의 혈액암 환자가 많았으며 intervention군에서 고형암 환자가 많아 차이가 있었으며 pre-intervention군에서 중증의 질환이 많아 두 군의 전체 항생제 사용량의 차이가 있었다. 향후 더 큰 규모의 연구가 필요하며 β-lactam/β-lactamase inhibitor의 사용의 증가에 따른 β-lactam/β-lactamase inhibitor 내성균의 증가에 대한 연구가 필요하겠다.

요 약

목 적 : ESBL 생산균은 병원 감염의 원인균으로 증가하고 있으며 extended-spectrum cephalosporins과 monobactam에 대한 내성으로 항생제의 사용에 어려움을 겪고 있다. 본 연구는 광범위 세팔로스포린 항균제 사용의 감소와 piperacillin/tazobactam 사용의 증가가 입원환자에서 ESBL 생산균의 장집락에 미치는 영향을 연구하여 향후 치료에 도움을 주고자 한다.

방 법 : 2005년 2월부터 2005년 4월(3개월)까지의 환자들은 pre-intervention group으로 하여 기존의 종양 환자에게 투여하였던 항생제를 그대로 투여하도록 하였으며, 2005년 5월부터 2005년 10월(6개월)까지의 환자들은 intervention 군으로 하여 초기 경험적 항생제를 광범위 세팔로스포린 항균제 대신에 piperacillin/tazobactam을 투여하게 하였으며 두군 모두에서 대변 혹은 직장도말 배양검사를 시행하여 ESBL 생산균의 빈도를 확인하였다.

결 과 : Pre-intervention군은 50례, intervention군 112례가 포함되었으며 광범위 세팔로스포린 항균제의 사용이 각각 27 DDD/1,000patient/days와 6.82 DDD/1,000 patient/days로 사용량이 감소하였으며 piperacillin/tazobactam은 각각 1.98 DDD/1,000patient/days, 5.66 DDD/1,000patient/days로 사용량이 증가하였다. 대변과 직장도말 검사에서 ESBL 양성률은 pre-intervention 군이 30%, intervention군이 12%로 의미 있게 감소하였다.

결 론 : 항생제 중재에 의하여 광범위 세팔로스포린 항균제 사용률이 감소하였으며 광범위 세팔로스포린 항균제 사용의 감소와 piperacillin/tazobactam의 사용의 증가가 ESBL 생산균의 장집락의 감소를 유도하였다. 또한 이러한 변화가 감염에 의한 사망률을 증가시키지 않았다. 따라서 중증의 감염환자에서 ESBL 생산균 감소를 위해 광범위 세팔로스포린을 대신한 piperacillin/tazobactam의 사용이 고려되어야 하겠다.

참 고 문 헌

1) Eisenstein BI, Zalezink DF : *Enterobacteriaceae. principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Philadelpia Chur Living 2000.*
2) Tenover FC, Mohammed MJ, Gorton TS, Dembek ZF : *Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum beta-lactamases, survey of laboratories in Connecticut. J Clin Microbiol 37:4065-70, 1999*
3) Fridkin SK, Gaynes RP : *Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med 20:303-16, 1999*
4) DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL : *Survey of blood stream infections due to gram-negative bacilli. Clini Infect Disease 29:595-607, 1997*
5) Pai H, Lyu s, Lee J, Kim J, Kwon Y, Kim J, Choe K : *Surevey of extended-spectru beta-lactamases in clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Journal of Clini Microb 37:1758-63, 1999*
6) Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ : *Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late generation cephalosporins. Ann Internal Mediciene 119:353-8, 1993*
7) Lee KW, Kim MY, Kang SH, Kang JO, Kim EC, Choi TY, Chong YS; Korean Nationwide Surveillance Of Antimicrobial Resistance Group : *Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance in 2000 with special reference to vancomycin resistance in enterococci, and extended-spectru cephalo-*

sporin and imipenem resistance in gram-negative bacilli. Yonsei Med J 44:571-8, 2003

8) Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS : *Clinical implications of extended-spectru beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae bacteremia. J Hosp Infect 52:99-106, 2002*

9) Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO : *Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in Infections due to Extended-spectrum beta-Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Clin Infect Dis 33:1288-94, 2001*

10) Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E : *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species, risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. Infect Control Hosp Epidemiol 23:254-60, 2002*

11) Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC : *Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia Extended-spectrum β-lactamases 291 coli and Klebsiella pneumoniae in children, epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 46:1481-91, 2002*

12) Menashe G, Borer A, Yagupsky P, Peled N, Gilad J, Fraser D, Riesenberg K, Schlaeffer F : *Clinical significance and impact on mortality of extended-spectrum beta lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in nosocomial bacteremia. Scand J Infect Dis 33:188-93, 2001*

13) Lucet JC, Chevret S, Decre D, Vanjak D, Macrez A, Bedos JP, Wolff M, Regnier B : *Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit, epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis 22:430-6, 1996*

14) Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K : *Bacteremia caused by Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamase, a case-control study of risk factors and outcomes. Scand J Infect Dis 34:567-73, 2002*

15) Jan E Patterson, Thomas C Hardin, Cindy A Kelly, Rosa C Garcia, James H Jorgensen : *Association of antibiotic utilization measures and control of multiple drug resistance in Klebsiella pneumoniae. Infection Control and Hospital Epidemiology 21:455-8, 2000*

16) Pai HJ, Kang CI, Byeon JH, Lee KD, Park WB, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW : *Epidemiology and Clinical Features of Bloodstream Infections Caused by AmpC type β-Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 48:3720-8, 2004*

17) CDC NNIS system : *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 to June 2003, Issued August 2003. Am J Infect Control 31:481-98, 2003*

18) Horan TC, Emori TG : *Definitions of key terms used int the NNIS system, Am J Infect Control 25:112-6. 1997*

19) NNIS manual 2002;7:XII56-57, XV5

20) Livermore DM : *β-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 8:557-84, 1995*

21) Song WG, Lee KW, Kim SJ, Jeong SH, Chang CH, Shin HJ : *Extended-spectrum beta lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from 12 hospital in Korea. Korea J Chemother 18:401-10, 2000*

22) Kim YT, Oh KS : *TEM, SHV and CTX-M from Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae and Comparison with Antibiotic Susceptibility Test Characterization of Extended-Spectrum-β-Lactamase Genotype. Exp Biomed Sci 11:389-96, 2005*

23) Kollef MH : *Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? Clin Infect Dis 9:82-8, 2006*

24) Koulenti D, Rello J : *Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. Expert Opin Pharmacother 8:7:1555-69, 2006*

25) Wyllie DH, Crook DW, Peto TE : *Mortality after Staphylococcus aureus bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. BMJ 333: 281, 2006*

26) Garner JS : *Guideline for isolation precautions in hospitals; The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 17:53-80, 1996*

27) Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K : *Bacteremia caused by Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. Scand J Infect Dis 34:567-73, 2002*

28) Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM : *Ceftazidime resistant Klebsiella pneumoniae isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infect Dis 23:118-24, 1996*

29) Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH :*Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in Klebsiella pneumoniae. Infect Control Hosp Epidemiol 21:455-8, 2000*