

의료기관 유형에 따른 카바페넴내성장내세균속군종(CRE) 감염증 발생 고찰

윤수정 · 권순목 · 허은선 · 박소정 · 이윤희 · 편희수 · 정일형

경기도보건환경연구원 수인성질환팀

Outbreaks of Carbapenem Resistant *Enterobacterales* (CRE) According to the Type of Hospitals

Su-Jung Yun, Sun-Mok Kwon, Eun-Seon Hur, So-Jung Park, Yoon-Hee Lee, Hui-Su Pyeon, Il-Hyung Jeong

Team of Waterborne Disease, Gyeonggi Province Institute of Health and Environment, Suwon, Korea

Background: Carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) are increasing rapidly worldwide, posing a major threat to global health. This study aimed to identify the epidemiological characteristics of CRE isolated in Gyeonggi-do according to hospital type.

Methods: We conducted antibiotic susceptibility and genetic tests for carbapenemase-producing *Enterobacterales* (CPE) among 1,243 clinical isolates of CRE from Gyeonggi-do in 2019. CRE strains were identified using MALDI-TOF (Microflex, BRUKER, Germany), and antimicrobial susceptibility tests were performed using the broth microdilution method, according to the CLSI guidelines. Genetic testing of the CPE type was performed for KPC, NDM, OXA-48, IMP, VIM, and GES.

Results: Most CRE infections in Gyeonggi-do occurred in general hospitals (60.9%) and long-term care hospitals (27.8%). While the proportion of the CPE group in general hospitals was low (55.7%), 85.0% of CRE isolates in long-term care hospitals were identified in the CPE group. In the CPE group, the proportion of CRE isolates above the minimum inhibitory concentration of carbapenem namely meropenem, imipenem, and doripenem was 76.0%, 90.2%, and 66.5%, respectively. The non-CPE group showed a relatively low resistance percentage (44.6% [meropenem], 27.6% [imipenem], and 25.2% [doripenem]) compared to the CPE group. Furthermore, we found a correlation between CPE genes and carbapenem resistance rate on the Kruskal-Wallis test ($P \leq 0.05$).

Conclusion: Carbapenem resistance rate and the genetic characteristics of CRE isolates differed according to the type of hospital in which they occurred. The high proportion of the CPE group in long-term care hospitals indicates the need for more attention to strict infection control in these hospitals.

Key Words: Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, Carbapenemase-producing *Enterobacterales*, Long-term care hospital, General hospital

Received September 6, 2022

Revised October 20, 2022

Accepted October 21, 2022

Corresponding author: Su-Jung Yun

E-mail: sjyun82@gg.go.kr

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-2336-5243>

Introduction

오늘날 항생제 내성은 전 세계 보건에 가장 큰 위협 중 하나이며, 환자의 회복율에 중대한 영향을 미친다[1-4]. 그 중에서 카바페넴 내성 장내세균속군종(Carbapenem-

resistant *Enterobacterales*, CRE) 감염증은 세계적으로 매년 환자 발생 수가 증가하고 있어 큰 문제가 되고 있다 [5,6]. 카바페넴은 β -lactam 계열 항생제 중 하나로, β -lactam 계열 항생제는 그람음성균에 뛰어난 효과를 보여 의료현장에서 가장 폭넓게 사용되고 있다. 카바페넴은



β -lactam 계열 항생제 중에서도 항균 영역이 가장 넓은 항생제로 의료현장에서 최종적으로 사용되는 항생제이다. 따라서 카바페넴에 내성을 가진 균에 의한 감염일 경우 이미 광범위한 항생제에 내성을 나타내고 있어, 사용되는 항생제가 극히 제한적이다[7,8]. CRE 감염증 치료에 사용되는 항생제로는 colistin 등이 있으며, colistin은 1940년대에 개발되어 당시 신독성 등의 부작용으로 사용되지 않았으나, 1990년대부터 다제내성균의 마지막 선택 치료제로 사용되고 있다[9,10]. 이렇듯 CRE 감염증 발생 시 치료제 선택이 제한되고 이는 환자의 회복율과 직결되는 만큼 CRE 감염관리가 매우 중요하다.

CRE는 항생제 내성을 일으키는 기전에 따라 카바페넴 분해효소 생성 장내세균(Carbapenemase-producing *Enterobacterales*, CPE) 그룹과 카바페넴 분해효소를 생성하지 않는 카바페넴 내성 장내세균(non-CPE) 그룹으로 나눌 수 있다. CPE 그룹은 카바페넴 분해효소를 생성함으로써 항생제 내성을 일으키는 반면, non-CPE 그룹은 막 투과성의 변화, ESBL 단백질의 과다 발현 등의 기작으로 항생제 내성을 가진다. 그 중 CPE 유전자는 보통 플라스미드 상에 위치하여 세균들 사이에 수평적 전파가 쉽게 일어날 수 있어 CRE 유형의 원인으로 손꼽힌다[11-13].

의료기관은 항생제 사용량이 많고 CRE 감염증 환자가 밀집되는 장소로써, 의료기관을 중심으로 CRE 균주의 집락화가 이루어져 CRE 감염증 집단 발생이 일어나기 쉽다[14,15]. 따라서 의료기관 내에서 CPE 감염 확산을 막는 것이 CRE 감염 관리의 핵심이라고 할 수 있다.

이에 따라 본 연구에서는 2019년도 경기도에서 발생한 CRE 감염증 1,243주를 분석하여 경기도 내 의료기관의 유형에 따른 CRE 감염증 유행 현황 및 특성을 파악하여 CRE 감염증 유행 차단을 위한 기초 자료로 제공하고자 한다.

Materials and Methods

1. 균주

2019년 1월부터 12월까지 경기도 내 의료기관에서 CRE 균주로 순수 분리되어 경기도보건환경연구원에 의뢰된 균주 1,243주를 대상으로 하여 연구를 진행하였다.

2. 균주 동정

CRE 균주는 MacConkey 배지 및 Tryptic Soy Agar

배지에 도말하여 37℃, 24시간 배양한 후, MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight, microflex, BRUKER, Germany)를 이용하여 최종 동정하였다.

3. 카바페넴 분해효소 생성 유전자 확인

카바페넴 분해효소 생성 유전자는 총 6종의 유전자를 확인하였으며, PCR primer 서열 및 정보는 Table 1과 같다[16]. 검출시험은 AccuPower Hot-Start PCR PreMix kit (Bioneer)를 사용하여 수행하였다. PCR 반응 조건은 94℃에서 5분 후, 94℃ 30초, 56℃ 20초, 72℃ 30초를 30회 반복하였으며, 최종 72℃에서 7분간 반응시킨 뒤 전기영동(QIAxcel, QIAGEN)을 하여 특이 밴드를 확인하였다.

4. 카바페넴 감수성 시험

카바페넴 계열 항생제 감수성 시험은 액체배지 미량 희석법을 사용하였으며, ertapenem, meropenem, imipenem, doripenem에 대해 TREK MIC PLATE (Thermo, Sensititre KORN)를 이용하여 시행하였다. 표준주는 *Enterococcus faecalis* ATCC 29212를 사용하였고, 항생제 감수성 결과는 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침에 따라 해석하였다[17].

5. 통계 분석

통계 분석은 SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA,

Table 1. Primers for conventional-PCR

Target gene	Primer	Amplicon size (bp)
KPC	ATGTCACGTATCGCGGTCT TTTCAGAGCCTTACTGCCC	893
NDM	CAATATTATGCACCCGGTCG ATCATGCTGGCCTTGGGGAA	720
OXA-48	TTGGTGGCATCGATTATCGG GAGCACTTCTTTTGTGATGGC	743
IMP	TGAGCAATGTATCTGTATTC TTAGTTGCTTGGTTTTGATG	740
VIM	TGGTCTACATGACCGCGTCT CGACTGAGCGATTGTGTG	766
GES	GCGCTTCATTCACGCACTAT GCGTAATCTCTCTCTGGGC	753

Ver. 28.0)을 이용하여 Kruskal-Wallis 검정을 사용하여 상관관계 분석을 수행하였으며, 근사유의확률 0.05 미만인 경우 유의하다고 판단하였다.

Results

1. 경기도 내 CRE 감염증 발생 현황

CRE 군주가 분리된 환자의 정보를 분석한 결과, 남성 679명(54.6%), 여성 554명(44.6%)으로 나타났으며, 60대

Table 2. Age and gender distributions of patients with CRE isolates

Age	Gender			Total (%)
	Male	Female	Unknown	
0-30	25	10	1	36 (2.9)
30-60	131	55	-	186 (15.0)
over 60	523	489	9	1021 (82.1)
Total	679	554	10	1,243

Abbreviation: CRE group, Carbapenem-resistant *Enterobacterales*.

이상이 1,021주(82.1%), 30-50대가 186주(15.0%), 20대 이하 36주(2.9%) 검출되었다(Table 2). CRE 군주의 분리 현황을 살펴보면 *Klebsiella pneumoniae* 868주(69.8%), *Escherichia coli* 210주(16.9%), *Citrobacter freundii* 32주(2.6%), *Enterobacter cloacae* 31주(2.5%), *Klebsiella oxytoca* 22주(1.8%) 순이었다. 카바페넴 분해효소를 생성하는 6종류의 유전자를 분석한 결과, 카바페넴 분해효소 유전자를 가지고 있는 CPE 그룹은 830주로 전체 군주 중 66.8%를 차지하였으며, non-CPE 그룹은 413주 33.2%였다(Table 3). 검출된 카바페넴 분해효소 생성 유전자의 종류로는 KPC 유전자 551주(44.3%), NDM 유전자 254주(20.4%), OXA 유전자 9주(0.7%) 순으로 나타났으며, 두 가지 유전자가 동시에 검출된 경우도 13주(1.0%)가 있었다.

2. 의료기관 종별에 따른 CRE 감염증 발생 현황

의료기관 종별로 살펴보면 CRE 감염증 발생 현황을 살펴보면 종합병원 757주(60.9%), 요양병원 349주(27.8%),

Table 3. Distributions of species and carbapenemase genotypes of CRE isolates

Strain	CPE group									Non-CPE group	Total (%)
	KPC	NDM	OXA	GES	IMP	VIM	OXA/ NDM	KPC/ NDM	KPC/ IMP		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	468	131	7	-	-	-	-	1	1	260	868 (69.8)
<i>Escherichia coli</i>	53	65	2	-	-	-	8	-	-	82	210 (16.9)
<i>Citrobacter freundii</i>	10	21	-	-	-	-	-	1	-	-	32 (2.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	10	-	-	1	-	-	-	-	19	31 (2.5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	13	-	1	-	1	-	2	-	2	22 (1.8)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	18	20 (1.6)
<i>Citrobacter koseri</i>	11	1	-	-	-	-	-	-	-	2	14 (1.1)
<i>Enterobacter asburiae</i>	-	2	-	-	-	-	-	-	-	11	13 (1.0)
<i>Providencia rettgeri</i>	-	4	-	-	-	-	-	-	-	7	11 (0.9)
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	7 (0.6)
<i>Citrobacter braakii</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.2)
<i>Citrobacter farmeri</i>	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.2)
<i>Klebsiella variicola</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.2)
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.1)
<i>Enterobacter kobei</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.1)
<i>Hafnia alvei</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.1)
<i>Morganella morganii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.1)
<i>Pantoea spp</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.1)
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.1)
<i>Providencia stuartii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.1)
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.1)
<i>Raoultella terrigena</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.1)
Total	551	254	9	1	1	1	8	4	1	413	1243

Abbreviation: CPE group, Carbapenemase-producing *Enterobacterales*.

병원 101주(8.1%), 의원 19주(1.5%), 기타 20주(1.6%) 순으로 CRE 균주가 분리되었다(Fig. 1). 모든 종류의 의료기관에서 연령별, 성별 분포는 큰 차이를 보이지 않았으며, 가장 우세한 CRE 균주는 KPC 유전자를 가진 *K. pneumoniae*로 나타났다.

의료기관 종류에 따른 전체 CRE 중의 CPE 그룹의 비율을 살펴보면 종합병원은 422주(55.7%), 요양병원은 294주(85.0%), 병원 81주(80.2%) 순으로 나타났다(Table 4). 종합병원에 비해 요양병원과 병원에서 CPE 그룹에 의한 CRE 감염증이 유행하고 있음을 알 수 있었다. 항생제 내성 분포현황을 의료기관 종별로 살펴본 결과는 Table 5와 같다. Meropenem, imipenem, doripenem의 경우 종합병원은 항생제 내성 현황(최소억제농도 4 µg/mL 이상)이 각 61.2%, 62.2%, 46.9%인데 반해, 요양병원은 각 70.2%, 80.6%, 60.4%로 나타났다. 단, ertapenem 항생제는 의료기관의 종별에 따른 항생제 내성도 차이를 크게 보이지 않았다. 이러한 결과를 볼 때 CRE 감염증 발생에 있어 가장 큰 비중을 차지하는 종합병원과 요양병원에서 CPE 그룹의 비율과 항생제 내성 현황에서 차이를 보이는 것을 확인하였다.

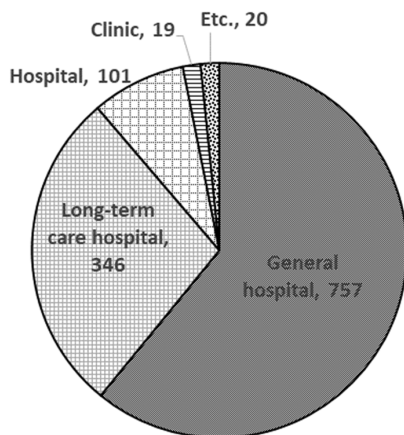


Fig. 1. Outbreaks of CRE according to the type of hospitals.

Table 4. Distributions of CRE isolates with carbapenemase producing gene according to the type of hospitals

Type of hospitals	No. of isolates (%)	
	CPE group (n=830)	Non-CPE group (n=413)
General hospital	422 (55.7)	335 (44.3)
Long-term care hospital	294 (85.0)	52 (15.0)
Hospital	81 (80.2)	20 (19.8)
Clinic	17 (89.5)	2 (10.5)
Etc.	16 (80.0)	4 (20.0)

3. CPE 유전자와 항생제 내성 간의 상관관계 분석

의료기관 종류별로 항생제 내성도의 차이를 보이는 이유가 CPE 그룹의 비율 차이와 관련이 있다고 추정하고, 카바페뎀 분해효소 생성 유전자의 유무와 카바페뎀 내성 간의 상관관계에 대해 분석하였다.

CPE 그룹 830주와 non-CPE 그룹 413주를 분석한 결과 두 그룹은 카바페뎀 항생제 내성에서 유의한 차이를 보였다. 특히 meropenem, imipenem, doripenem 항생제 감수성 시험에서 CPE 그룹은 최소억제농도 4 µg/mL 이상인 경우가 각각 76.0%, 90.2%, 66.5%인데 반해, non-CPE 그룹은 44.6%, 27.6%, 25.2%로 큰 차이를 보였다(Table 6). 두 개의 그룹의 카바페뎀 항생제 내성도와

Table 5. Carbapenem antibiotic susceptibility according to the type of hospitals

Antibiotics	No. of isolates (%)	
	General hospital (n=757)	Long-term care hospital (n=346)
Ertapenem I*/S† (MIC‡ <2 µg/mL)	7 (0.9)	6 (1.7)
R§ (MIC ≥2 µg/mL)	750 (99.1)	340 (98.3)
Meropenem I/S (MIC <4 µg/mL)	294 (38.8)	103 (29.8)
R (MIC ≥4 µg/mL)	463 (61.2)	243 (70.2)
Imipenem I/S (MIC <4 µg/mL)	286 (37.8)	62 (17.9)
R (MIC ≥4 µg/mL)	471 (62.2)	279 (80.1)
Doripenem I/S (MIC <4 µg/mL)	402 (53.1)	137 (39.6)
R (MIC ≥4 µg/mL)	355 (46.9)	209 (60.4)

*Intermediate, †sensitive, ‡minimum inhibitory concentration, §resistant.

Table 6. Carbapenem antibiotic susceptibility according to CPE group

Antibiotics	No. of isolates (%)	
	CPE group (n=830)	Non-CPE group (n=413)
Ertapenem I*/S† (MIC‡ <2 µg/mL)	12 (1.4)	3 (0.7)
R§ (MIC ≥2 µg/mL)	818 (98.6)	410 (99.3)
Meropenem I/S (MIC <4 µg/mL)	199 (24.0)	229 (55.4)
R (MIC ≥4 µg/mL)	631 (76.0)	184 (44.6)
Imipenem I/S (MIC <4 µg/mL)	81 (9.8)	299 (72.4)
R (MIC ≥4 µg/mL)	749 (90.2)	114 (27.6)
Doripenem I/S (MIC <4 µg/mL)	278 (33.5)	309 (74.8)
R (MIC ≥4 µg/mL)	552 (66.5)	104 (25.2)

*Intermediate, †sensitive, ‡minimum inhibitory concentration, §resistant.

의 관계를 분석하기 위해 Kruskal-Wallis 검정을 수행하여 상관관계를 분석한 결과 근사유의확률 0.05 이하로 나타나 CPE 유전자의 유무와 meropenem, imipenem, doripenem 항생제 내성도 간에 유의미한 상관관계가 있는 것으로 나타났다.

단, ertapenem 항생제는 CPE 유전자 유무에 따른 최소 억제농도의 차이를 크게 보이지 않았으며, 연구에 사용된 CRE 균주 중 98.8%가 CLSI 지침(Clinical and Laboratory Standard Institute)에서 권고하는 ertapenem 내성 기준인 2 µg/mL 이상의 최소억제농도를 가지고 있는 것으로 나타났다(Table 4). 이는 본 연구에 사용된 대다수의 CRE 균주가 ertapenem 내성 균주라는 의미로, 의료기관에서 CRE 균주를 분리할 때 CLSI 지침에 따라 주로 ertapenem disk를 사용하거나, 선별 검사에 사용되는 VITEK 등의 자동화 장비 역시 ertapenem과 meropenem을 기준으로 하는데, 이러한 선별 검사가 일부 영향을 미친 것으로 추정된다.

Discussion

본 연구에서는 경기도 내 의료기관에서 발생한 CRE 감염증 균주 1,243주를 대상으로 의료기관 종별에 따른 균종, CPE 유전자 분포, 카바페넴 항생제 감수성 결과를 분석하였다.

CRE 균주 1,243주 중 69.8%가 *K. pneumoniae*로 나타났고, 카바페넴 분해효소 생성 유전자는 KPC 유전자가 44.3%로 가장 높은 비율로 검출되었으며, 의료기관 종별에 따른 차이는 크게 보이지 않았다. *K. pneumoniae*는 플라스미드를 통한 항생제 내성 유전자를 쉽게 받아들이고 의료시설에 집락화하는 능력이 뛰어나, *K. pneumoniae*-KPC type에 의한 CRE 감염증 집단발병은 국내뿐만 아니라 다양한 국가에서 빈번하게 발생하고 있는 것으로 알려져 있다[18,19].

경기도 내 CRE 감염증은 고령층을 중심으로 유행하고 있었으며, CRE 감염증의 88.7%가 종합병원(60.9%)과 요양병원(27.8%)에서 발생한 것으로 나타났다. 질병관리청에 따르면 2017년 CRE 감염증이 전수조사 대상 감염병으로 지정된 후, 국내 CRE 감염증의 신고 건수는 지속적으로 증가하고 있으며, 그중 종합병원 신고 건수는 2018-2020년 모두 44%로 동일하나 요양병원의 경우 2018년 4%에서 2020년 8%로 큰 폭으로 증가한 것으로 나타났다[6]. 이

는 CRE 감염 관리에 있어 종합병원과 요양병원이 큰 비중을 차지한다는 것을 의미한다. 종합병원은 고위험환자의 비중이 높고, 항생제 사용률이 많이 CRE 균주의 주요 집락화 시설이며[20], 요양병원 역시 CRE 균주 집락화가 30.4%로 높게 나타난 바 있고[14], 종합병원과 환자 이송이 잦으며 공동간병인과 공동 입원실을 사용하는 등 CRE 감염증에 취약한 시설이다. 따라서 종합병원과 요양병원에서 특히 손 위생, 접촉 주의, 환자격리 등 엄격한 감염 관리가 요구되며, 환자 집단발병 시 즉각적인 역학조사를 통해 추가 환자의 발생을 막아야 할 필요성이 있다.

경기도 내 요양병원과 종합병원은 서로 다른 형태의 CRE 감염증 유행양상을 나타내었는데, 요양병원은 종합병원에 비해 CPE 그룹에 의한 감염의 비율이 높고, ertapenem을 제외한 카바페넴 항생제에 대한 내성도가 높은 것으로 조사되었다. 이를 통계적으로 분석한 결과 CPE 유전자의 유무와 imipenem, meropenem, doripenem 항생제 내성도 사이에 유의미한 연관성이 있다는 것을 밝혀냈다. 기존 연구에서도 CPE 그룹이 non-CPE 그룹에 비해 meropenem 항생제에 대한 최소억제농도가 더 높고 사망률이 약 4배가 높다고 보고된 바 있고[21], CRE 균주는 이미 광범위한 항생제에 대한 내성을 가지고 있는 경우가 많아[7,8], 다른 항생제 내성에 비해 사망률이 높은 것으로 알려져 있다[22]. 또한 의료시설 중 요양병원은 CRE 감염증의 빠른 지역 보급에 관여하며, 요양병원에서 적절한 CRE 감염 증세를 통해 CRE 감염 전파를 방지하면 지역 내 CRE 감염증 발병률과 유병률을 감소시킨다는 연구결과가 있다[23,24]. 이러한 결과들로 미루어 볼 때, 요양병원에서의 CPE 그룹의 유행은 집단 발병 위험을 증가시킬 뿐만 아니라, 카바페넴 항생제에 대한 높은 내성을 가져 환자의 예후에 좋지 않은 영향을 미칠 것으로 예상되므로 엄격한 감염 증세를 할 필요성이 있다.

CRE 감염증 관리는 수많은 요인들이 복합적으로 작용하기 때문에 단기간 내에 결과를 얻기가 어렵다. 장기간에 걸쳐 항생제 사용관리, 엄격한 감염 관리, 신속한 역학조사 등 다각도에서 진행되어야 하며, 지속적인 의료기관 내 CRE 균주의 집락화 현황을 추적 조사할 필요성이 있다. 이에 따라 본 연구에서는 경기도 내 CRE 균주 분포를 파악하고, 의료기관 종별 유행양상이 서로 다를 것을 밝혀내었으므로, 향후 CPE 균주에 의한 CRE 감염증 집단발병 차단을 위한 대책 마련의 근거자료로 활용될 것으로 사료된다.

References

- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London; Government of the United Kingdom, 2016:10-17.
- Rex JH, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis* 2002;35:982-9.
- Solomon SL, Oliver KB. Antibiotic resistance threats in the United States: stepping back from the brink. *Am Fam Physician* 2014;89:938-41.
- Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:54-60.
- 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.
- Lee E, Lee S, Yoon S, Lee Y. Number of cabapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in Republic of Korea (2018-2020). *Public Health Wkly Rep* 2021;14:2765-72.
- Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Virulence* 2017;8:470-84.
- Lee CS, Doi Y. Therapy of infections due to carbapenem-resistant gram-negative pathogens. *Infect Chemother* 2014;46:149-64.
- Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, et al. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1070-6.
- Wi YM, Kang CI. Antimicrobial therapy for infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Korean J Med* 2018;93:439-46.
- Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. *Med Sci (Basel)* 2017;6:1.
- Majewski P, Wiczorek P, Łapuć I, Ojdana D, Sieńko A, Sacha P, et al. Emergence of a multidrug-resistant *Citrobacter freundii* ST8 harboring an unusual VIM-4 gene cassette in Poland. *Int J Infect Dis* 2017;61:70-3.
- Venditti C, Fortini D, Villa L, Vulcano A, D'Arezzo S, Capone A, et al. Circulation of blaKPC-3-carrying IncX3 plasmids among *Citrobacter freundii* isolates in an Italian hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00505-17.
- Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, Hines DW, Spear JB, Petrak R, et al. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2013;57:1246-52.
- Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F, Henderson DK, Palmore TN, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med* 2012;4:148ra116.
- Kim JS, Jin YH, Park SH, Han S, Kim HS, Park JH, et al. Emergence of a multidrug-resistant clinical isolate of *Escherichia coli* ST8499 strain producing NDM-13 carbapenemase in the Republic of Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;94:410-2.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement. Wayne; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011:50.
- Wang Q, Wang X, Wang J, Ouyang P, Jin C, Wang R, et al. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012-2016). *Clin Infect Dis* 2018;67(suppl_2):S196-205.
- Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J* 2011;104:40-5.
- Yan L, Sun J, Xu X, Huang S. Epidemiology and risk factors of rectal colonization of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* among high-risk patients from ICU and HSCT wards in a university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:155.
- Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2017;64:257-64.
- Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect* 2013;83:307-13.
- Toth DJA, Khader K, Slayton RB, Kallen AJ, Gundlapalli AV, O'Hagan JJ, et al. The potential for interventions in a long-term acute care hospital to reduce transmission of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in affiliated healthcare facilities. *Clin Infect Dis* 2017;65:581-7.
- Ben-David D, Masarwa S, Fallach N, Temkin E, Solter E, Carmeli Y, et al. Success of a national intervention in controlling carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Israel's long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2019;68:964-71.