

Extended-Spectrum β -Lactamase 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae* 혈류감염의 역학 비교

윤필훈¹ · 조은빈² · 김수지¹ · 이연희¹ · 서일혜³ · 박윤수¹

가천대학교 길병원 내과¹, 가천대학교 길병원 의학전문대학원², 가천대학교 길병원 진단검사의학과³

Comparison of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection Epidemiology

Phill Hoon Yoon¹, Eun Bin Cho², Su Ji Kim¹, Yeon Hee Lee¹, Yiel-Hea Seo³, Yoon Soo Park¹

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital¹, Gachon University Gil Hospital, School of Medicine²,
Department of Laboratory Medicine, Gachon University Gil Hospital³, Incheon, Korea

Background: Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are main pathogens of bloodstream infection. We compared the epidemiology of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*.

Methods: From January 2003 through March 2007, we retrospectively investigated the clinical characteristics and comorbidities of patients with bloodstream infection by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*.

Results: During the study period, 79 patients (54 with *E. coli* and 25 with *K. pneumoniae*) with blood cultures positive for ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae* were studied. When comparing the source of bloodstream infections, urinary tract infections (UTIs) were more commonly caused by *E. coli* (24% vs. 0; $P=0.007$), and respiratory tract and soft tissue infection (36% vs. 15%; $P=0.04$, 12% vs. 0; $P=0.03$, respectively) were more commonly associated with *K. pneumoniae*. Among hospital-acquired bloodstream infection, third-generation cephalosporin was more commonly used in patients with *E. coli* than patients with *K. pneumoniae* (81% vs. 24%, $P<0.001$). Medical devices (central venous catheter and urinary catheter) were more commonly used in patients with *K. pneumoniae*.

Conclusion: ESBL-producing *E. coli* bloodstream infection is more common in urinary tract infections. ESBL-producing *K. pneumoniae* is more common in respiratory tract infections and in skin and soft tissue infections. In hospital-acquired infections, ESBL-producing *E. coli* bloodstream infection is more common in biliary tract infection. ESBL-producing *E. coli* was more commonly associated with prior frequent antibiotics use and *K. pneumoniae* was more commonly associated with use of medical devices.

Keywords: Bloodstream infection, Epidemiology, ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

Introduction

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)는 plasmid에 의해 전파되는 β -lactamase로 penicilin, cephalosporin, aztreonam 등에 저항을 나타내어 감염 시 치료에 어려움이 있다[1,2]. ESBL을 생성하는 *Enterobacteriaceae*는 주요 병원균으로 이에 의한 병원감염 빈도가 점차 증가하고 있으며[2] ESBL

Received: September 2, 2014

Revised: October 22, 2014

Accepted: November 20, 2014

Correspondence to: Yoon Soo Park, Department of Internal Medicine, Gachon University, Gil Hospital, 24, Namdong-daero, 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea
Tel: 032-460-8506, Fax: 032-469-4320
E-mail: yspark@gilhospital.com

생성 *Escherichia coli*나 *Klebsiella* spp.에 의한 감염은 ESBL을 생성하지 못하는 균에 의한 감염에 비해 사망률이 높다[3,4]. 이전까지 ESBL 생성과 관련하여 *K. pneumoniae*에 의한 병원 내 집단감염이 주요 문제였다면 최근 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 감염의 급격한 증가가 지역사회에서 보고되면서 이 또한 주요 연구 대상이 되었다[5,6]. 이러한 지역사회내의 ESBL 생성 *E. coli*의 전파가 주로 특정한 클론에 의해 이루어지고 있다[7,8]. ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 의한 감염 역학에 대해서 많은 연구가 있으며 균이 획득되는 경로(병원, 지역사회, 의료관련행위)나 이들 균이 가지고 있는 β -lactamases 타입, 동일 균 내 클론관계(clonal relationship) 등에서 차이를 보인다[2,9]. 하지만 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*을 직접 비교한 연구가 거의 없다. 이에 본 연구에서는 ESBL을 생산하는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 의한 혈류감염을 대상으로 감염의 원인 질환, 동반 질환, 사망률 및 균주의 임상역학적 특징을 규명하여 치료 방법 및 감염관리에 적합한 전략을 세우고자 연구를 진행하였다.

Materials and Methods

1. 연구기간 및 연구대상

가천대학교 길병원에서 2003년 1월부터 2007년 3월까지, ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 의한 혈류감염 환자 중 의무기록 리뷰가 가능한 환자를 대상으로 하였다.

2. 연구디자인

해당 환자의 의무기록을 검토한 후향적 연구로, 조사기록지를 작성하여 나이, 성별, 이전 3개월 이내 병원 입원력, 기저질환의 유무와 종류, 검사 양성 당시의 기저 질환과 중한 정도[10], 감염 확인 당시 혈류감염증세의 심한 정도[11], 감염 부위, 심한 패혈증 또는 패혈성 쇼크 유무, 혈류감염 이전 의료 기구(중심정맥라인, 도뇨관, 기관 내 튜브 등) 사용유무, 병원 입원 후 ESBL 생성 균에 의한 혈류감염이 확인되기 전까지 항생제 종류 그리고 혈류감염 후 14일 이내의 사망률, 병원 사망률 등을 조사하였다. 동일인이 한번의

입원 기간 동안 여러 번 이들 균에 대해 혈액배양 양성이었다면 첫 번째 배양 양성일 때의 자료만을 연구에 포함시켰다.

3. 용어 정의

입원 48시간 이후 발생한 혈류감염을 병원감염을 정의하였고, 지역사회획득 감염 중 다음 중 하나 이상에 해당될 경우 의료 관련 감염으로 정의하였다. 이전 90일 동안 48시간 이상 병원에 입원한 적이 있을 경우, 혈액투석을 받는 경우, 그리고 요양원이나 장기 입원 병원에 있었던 경우이다[12]. 경험적 항생제 치료는 혈액배양 결과가 보고되기 전에 항생제로 치료한 경우로 정의하였다. 입원 사망률은 입원 중 사망하는 모든 경우를 포함하며, 14일 사망률은 처음으로 혈액배양 양성이 나온 후 14일 이내 사망하는 경우로 정의하였다.

4. 미생물학적 검사

각 분리주의 ESBL 생성 여부는 CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) 지침에 따라 디스크 확산법(disk diffusion method)으로 선별하였고, 미세희석법(microdilution method)으로 확진 하였다.

5. 통계분석

연속형 변수의 집단간 차이는 *t*-검정(student *t*-test)을 사용하여 평가하였고, 범주형 변수의 집단간 비교에는 피셔 검정(Fisher's exact test)을 사용하였다. *P*값이 0.05 이하인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 보았으며 양측검정을 사용하였다. 모든 통계분석은 SPSS version 19.0 (Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

Results

1. ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 의한 혈류감염의 비교

조사 기간 동안 총 54건의 ESBL 생성 *E. coli* 혈류감염과 25건의 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 혈류감염의 의무기록이 조사가 가능하였다. 한 환자가 이들 균에 의한 혈류감염으로 2번 이상 입

원한 적은 없었으며, 두 군주에 동시에 감염된 적도 없었다. 지역사회획득인 경우는 ESBL 양성 *E. coli*에서 12건(22%), ESBL 양성 *K. pneumoniae*에서 2건(8%) 이었다($P=0.2$). 두 군간 성별과 연령은 유의한 차이가 없었다.

ESBL 생성 균에 의한 균혈증의 감염원은 요로 감염이 ESBL 생성 *K. pneumoniae*보다 ESBL 생성 *E. coli*에서 통계적으로 유의하게 더 높은 빈도를 나타내었고(24% vs. 0%; $P=0.007$), 호흡기와 피부 및 연부조직감염은 ESBL 생성 *K. pneumoniae*에서 유의하게 더 높은 빈도를 나타내었다(36% vs. 15%; $P=0.043$, 12% vs. 0%; $P=0.029$).

기저질환의 종류와 중한 정도는 두 군간에 통

계적 차이가 없었으며, 혈류감염 증상의 심한 정도에도 차이를 보이지 않았다. 입원 사망률이나 14일 사망률에도 두 군간 차이가 없었다(Table 1).

2. ESBL생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 의한 병원 혈류감염의 비교

ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 의한 병원혈류감염을 분리하여 분석하였다. 조사 기간 동안 총 31건의 ESBL 생성 *E. coli* 병원혈류감염과 17건의 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 병원혈류감염이 있었다. 감염원을 살펴 보았을 때, 담도 감염에서 ESBL 생성 *E. coli*가 *K. pneumoniae*보다 높은 빈도를 보였고(48% vs. 6%; $P=0.003$), 호흡

Table 1. Comparative characteristics of bacteremia due to ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae*

Covariate	No. (%) of <i>E. coli</i> bacteremia (N=54)	No. (%) of <i>K. pneumoniae</i> bacteremia (N=25)	OR (95% CI)	P
Type of infection				
Community acquired	12 (22)	2 (8)		0.2
Healthcare associated	11 (20)	6 (24)		
Hospital acquired	31 (57)	17 (68)		
Demographics				
Male	28 (52)	18 (72)	0.42 (0.15-1.17)	0.14
Age (yr, mean±SD)	60 ± 18	56 ± 23		0.49
Comorbidity				
Diabetes mellitus	15 (28)	5 (20)	0.65 (0.2-2.05)	0.58
Malignancy	23 (43)	6 (24)	0.43 (0.15-1.23)	0.14
Renal insufficiency (serum creatinine>2 mg/dL)	3 (6)	1 (4)	0.71 (0.07-7.17)	1.0
Dialysis	1 (2)	1 (4)	2.21 (0.13-36.8)	0.54
Heart failure	2 (4)	3 (12)	3.55 (0.55-22.7)	0.32
Chronic liver disease	15 (28)	3 (12)	0.36 (0.09-1.36)	0.16
Cerebrovascular accident	2 (4)	4 (16)	4.95 (0.84-29.1)	0.08
Charlson comorbidity index (mean±SD)	3.8 ± 2.5	2.8 ± 2.3		0.1
Source of infection				
Primary	8 (15)	7 (28)	2.24 (0.71-7.07)	0.22
Urinary tract	13 (24)	0 (0)		0.007
Biliary tract	21 (39)	4 (16)	0.30 (0.09-0.10)	0.07
Intra-abdominal infection	5 (9)	2 (8)	0.85 (0.15-4.73)	1.0
Liver abscess	1 (2)	2 (8)	4.61 (0.40-53.4)	0.23
Respiratory tract	8 (15)	9 (36)	3.23 (1.07-9.81)	0.04
Skin and soft tissue	0 (0)	3 (12)		0.03
Pitt bacteremia score (mean±SD)	2.5 ± 3	3 ± 3.5		0.5
Severe sepsis or septic shock	29 (54)	11 (44)	0.68 (0.26-1.76)	0.47
Mortality				
In hospital mortality	21 (39)	9 (36)	0.88 (0.33-2.36)	1.0
14-day mortality	16 (30)	8 (32)	1.12 (0.40-3.11)	1.0

Abbreviation: ESBL, Extended-spectrum β -lactamase.

기 감염에서는 ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 유의하게 더 높은 빈도를 나타내었다(41% vs. 13%; $P=0.036$). 혈류감염 양성 소견 이전 항생제 사용은 ESBL 생성 *E. coli*에서 3세대 cephalosporin의 사용이 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 보다 더 많았다(81% vs. 24%; $P<0.001$). 침습적인 의료기구 사용이 혈류감염에 미치는 영향은 중심정맥관, 도뇨관, 기관내 튜브를 사용한 경우가 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 감염에서 ESBL 생성 *E. coli* 감염보다 유의하게 많았다. 입원 사망률이나 14일 사망률에서는 두 군간 차이가 없었다(Table 2).

Discussion

1990년대 후반까지 SHV와 TEM 형 ESBL을 생산하는 *K. pneumoniae*가 전통적으로 중환자실을 중심으로 병원감염을 일으켰다[13,14]. 때로는 집단발병을 일으키기도 하여 병원 내에서 전파가 되었으나 지역사회나 *E. coli*로 내성이 전파되지는 않았다. 이러한 현상은 2000년대에 들어 CTX-M 형 ESBL을 생산하는 *E. coli*가 주로 지역 사회의 요로감염의 원인 균으로 전 세계적으로 퍼지면서 바뀌기 시작하였다[8,15]. SHV와 TEM

Table 2. Characteristics for hospital acquired bacteremia due to ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*

Covariate	No. (%) of <i>E. coli</i> bacteremia (N=31)	No. (%) of <i>K. pneumoniae</i> bacteremia (N=17)	OR (95% CI)	P
Demographics				
Male	20 (65)	11 (65)	0.99 (0.29-3.42)	1.00
Age (yr, mean±SD)	58 ± 16	52 ± 26		0.32
Comorbidity				
Diabetes mellitus	10 (32)	3 (18)	0.45 (0.1-1.93)	0.33
Malignancy	13 (42)	4 (24)	0.43 (0.11-1.61)	0.34
Renal insufficiency (serum creatinine>2 mg/dL)	1 (6)	0 (0)	0.94 (0.85-1.03)	0.53
Dialysis	1 (3)	0 (0)	0.97 (0.91-1.03)	1.00
Heart failure	0 (0)	2 (12)	1.13 (0.95-1.35)	0.12
Chronic liver disease	11 (35)	3 (18)	0.39 (0.09-1.66)	0.32
Cerebrovascular accident	1 (3)	2 (12)	4.00 (0.34-47.7)	0.28
Charlson comorbidity index (mean±SD)	4.1 ± 2.3	2.9 ± 2.4		0.2
Source of infection				
Primary	6 (19)	6 (35)	2.27 (0.60-8.64)	0.30
Urinary tract	3 (10)	0 (0)		0.54
Biliary tract	15 (48)	1 (6)	0.07 (0.008-0.57)	0.003
Intra-abdominal infection	3 (10)	2 (12)	1.24 (0.18-8.29)	1.00
Liver abscess	0	1 (6)		0.35
Respiratory tract	4 (13)	7 (41)	4.73 (1.13-19.68)	0.036
Skin and soft tissue	0	2 (12)		0.12
Pitt bacteremia score (mean±SD)	2.9 ± 3.1	3.6 ± 3.2		0.34
Severe sepsis or septic shock	18 (58)	7 (41)	0.51 (0.15-1.68)	0.37
Previous antimicrobials				
3 rd generation cephalosporin	25 (81)	4 (24)		<.001
Previous device use				
Central venous catheter	13 (42)	15 (88)	10.39 (2.02-53.4)	0.002
Urinary catheter	8 (26)	13 (77)	9.3 (2.4-37.2)	0.001
Intubation	3 (10)	8 (47)	8.3 (1.8-38.1)	0.009
Mortality				
In hospital mortality	15 (48)	8 (47)	0.95 (0.290-3.10)	1.0
14-day mortality	12 (39)	7 (41)	1.10 (0.33-3.70)	1.0

Abbreviation: ESBL, Extended-spectrum β -lactamase.

형의 ESBL은 plasmid에 의해 매개되는 penicillinase의 변이에 의해 발생하였으나 CTX-M 형의 ESBL은 임상적으로는 의미가 없는 *Kluyvera* spp.의 염색체에 존재하였다가 plasmid에 의해 *E. coli*로 전파되면서 내성을 나타내게 되었다 [16]. 이와 같이 같은 ESBL 생성 장내세균이라 하더라도 원인 균에 따라 다른 임상역학을 나타내고 있으나 이를 직접적으로 비교한 경우는 거의 없다. 본 연구에서 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 혈류감염이 지역사회에서 획득된 분율이 각각 22%, 8%로 비록 통계학적인 의의에 도달하지는 못하였으나 ESBL 생성 *E. coli*가 *K. pneumoniae*보다 지역사회획득 감염이 높은 경향이 있음을 알 수 있었다($P=0.2$).

ESBL 양성 장내세균 감염의 위험요인은 최근 항생제 사용, 악성질환 등과 같은 기저질환, 침습적인 기구의 사용, 요양원 거주 또는 최근 병원 입원 등이 보고되고 있다[17-20]. 본 연구에서 ESBL 생성 *E. coli* 병원혈류감염이 *K. pneumoniae* 병원혈류감염보다 감염 전 3세대 cephalosporin 사용이 많았음을 알 수 있는데, *E. coli*의 경우 항생제 사용이 ESBL 형질 획득에 미치는 영향이 *K. pneumoniae*보다 큼을 예측해 볼 수 있다. ESBL 생성 *K. pneumoniae*의 발병은 단일클론의 집단발병에 의한 경우가 많이 보고되고 있고 본 연구에서도 중심정맥관, 도뇨관, 기관내 튜브를 사용한 경우가 *K. pneumoniae* 혈류감염에 많아 항생제의 영향보다는 병원 내 수평전파에 의한 영향을 더 받는다고 판단되었다.

본 연구에서 ESBL 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 혈류감염원이 두 군간에 차이가 있음을 알 수 있었는데, *E. coli*는 요로감염을 더 흔하게 일으키고 *K. pneumoniae*는 호흡기계 감염과 피부 연조직 감염을 더 흔하게 일으켰다. 이는 ESBL을 생성한다는 특성과는 무관하게 *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 잘 감염되는 장소를 반영한다고 생각할 수 있다. 혈류감염원의 종류는 *E. coli*가 ESBL 형질을 획득하게 되는 위험요인이 아님을 밝힌 연구가 있고[21], 다른 연구들에서는 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 역시 ESBL을 생성하지 않는 군과 비교해 유의한 감염원의 차이가 없음을 보고하고 있다[4,22].

ESBL 생성 *K. pneumoniae*는 대개 의료시설 내에서 단일 클론에 의해 집단감염을 일으키는 것으로 알려져 있다[23]. 본 연구에서는 단일 클론을 증명할 수 있는 실험실적 방법이 시행되지 않아 증명하지는 못하였으나 ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 침습적 의료기구 사용과 연관이 더욱 있었다는 것은 단일 클론에 의한 수평 전파를 시사하는 것으로 판단된다. 또한 ESBL 생성 *E. coli*가 항생제의 사용에 영향을 많이 받는 것은 항생제의 선택 압력과 연관이 있는 것으로 판단된다. 따라서 병원감염관리를 효율적으로 시행하기 위해서는 균주의 특성에 따라 감염관리 전략을 수립하여야 한다. ESBL 생성 *K. pneumoniae* 병원혈류감염 환자에서 전향적인 실험실적 연구를 통해 *K. pneumoniae*와 침습적 의료기구 사용의 명확한 관계를 정립할 수 있다면 침습적 의료기구 관리를 통해 병원감염관리를 효율적으로 관리할 수 있음을 증명할 수 있을 것으로 판단된다. ESBL 생성 *E. coli*는 1990년도 후반부터 지역사회를 중심으로 요로감염을 일으키는 CTX-M 유전자가 확산되고 있으며[23] 이는 항생제 사용에 영향을 받고 있으므로 이를 관리하기 위해서는 항생제의 적절한 사용이 도움이 될 것으로 판단된다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구로 자료 수집을 의무기록에 의하여 분석하였고 균주의 분자생물학적인 분석을 하지 않아 clonality를 분석하지 못하였다. 혈류감염만 분석하여 ESBL 생성 장내세균의 집락형성(colonization)을 배제하고 감염인 경우만 분석할 수 있었지만 증례수가 많지 않은 제한 점이 있었다. 또한 2003년부터 2007년까지의 자료 수집을 토대로 분석하여 최근 경향을 온전히 반영하기는 어려운 제한점이 있다.

결론으로, 혈류감염 역학 비교에서 ESBL 생성 *E. coli*는 감염원으로 요로가 더 많고, ESBL 생성 *K. pneumoniae*는 호흡기와 피부 연조직 감염 시 분리되는 경우가 더 많았다. 병원혈류감염 역학 비교에서는 *E. coli*는 항생제에 노출됨으로 ESBL 형질 획득의 선택 압력을 받는 경우가 더 많고, *K. pneumoniae*는 의료기구에 의한 수평 전파로 ESBL 형질을 획득하는 경우가 더 많았다.

Summary

배경: 주요 병원 균인 extended spectrum β -lactamase (ESBL) 생성 *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*의 혈류감염 역학을 비교하고자 하였다.

방법: 가천대학교 길병원에서 2003년 1월부터 2007년 3월 동안 발생한 ESBL 생성 *E. coli* 와 *K. pneumoniae* 혈류 감염 환자를 대상으로 하였다. 혈류감염의 임상역학, 소인적 요소 그리고 임상 결과에 대한 정보를 수집하였다.

결과: 연구 기간 동안 ESBL 생성 장내세균에 의한 혈류감염은 79건(*E. coli* 54건, *K. pneumoniae*에 의한 혈류감염은 25건)이었다. 혈류감염은 지역사회획득 14건(18%), 의료관련 17건(22%), 병원 감염 48건(61%)이었다. 지역사회획득감염에 의한 경우는 ESBL 생성 *E. coli* 혈류감염 중 22%, ESBL 생성 *K. pneumoniae* 혈류감염 중 8%로 *E. coli*가 *K. pneumoniae*에 비해 지역사회획득감염의 빈도가 많은 경향을 보였다($P=0.2$). *E. coli* 혈류감염에서는 요로감염이 많았고(24% vs. 0%; $P=0.007$), *K. pneumoniae* 혈류감염에서는 호흡기감염과 피부 연조직감염이 더 많았다(36% vs. 15%; $P=0.04$, 12% vs. 0%; $P=0.03$). 병원감염의 경우 ESBL 생성 *E. coli* 혈류감염은 3세대 cephalosporin 항생제 사용이 많았다. ESBL 생성 *K. pneumoniae* 혈류감염은 기구사용(중심정맥관, 도뇨관, 기관내 튜브)이 더 많았다.

결론: ESBL 생성 *E. coli* 혈류감염에서 지역사회획득감염 빈도가 *K. pneumoniae* 혈류감염보다 높은 경향을 보였다. 병원감염에서 3세대 cephalosporin의 사용은 ESBL 생성 *E. coli* 혈류감염에서 더 흔하고, 의료기구들의 사용은 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 혈류감염에서 더 흔하다.

References

1. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). Clin Microbiol Infect 2000;6:460-3.
2. Paterson DL and Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-86.
3. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1257-62.
4. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:498-504.
5. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother 2005;56: 52-9.
6. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. J Clin Microbiol 2004; 42:1089-94.
7. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. J Antimicrob Chemother 2011;66:1-14.
8. Peirano G and Pitout JD. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. Int J Antimicrob Agents 2010;35:316-21.
9. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. Clin Infect Dis 2006;42:37-45.

10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40: 373-83.
11. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
12. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791-7.
13. Bush K. Extended-spectrum beta-lactamases in North America, 1987-2006. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 1:134-43.
14. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012;27:128-42.
15. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:320-6.
16. Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 1:33-41.
17. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Císnal M, Duarte R, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:333-41.
18. Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V, Zbinden R, Ruef C, et al. Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care university hospital in Switzerland. *Infection* 2010;38:33-40.
19. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, 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.
20. Park YS, Bae IK, Kim J, Jeong SH, Hwang SS, Seo YH, et al. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Yonsei Med J* 2014;55:467-75.
21. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto Md, Gálvez J, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:180-3.
22. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, et al. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:860-7.
23. Rodríguez-Baño J and Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *xpert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:671-83.