

# חוזר מינהל הרפואה



משרד הבריאות

חוזר מס': 14/2016

ירושלים, ה' תמוז, תשע"ו  
11 יולי, 2016

אל: מנהלי בתי החולים  
מנהלי האגפים הרפואיים – קופות החולים

הנדון: הנחיות לאבחון מעבדתי, דיווח ומניעה של זיהומים הנגרמים עקב אנטרובקטריצאה עמידים

## לקרבפנמים (CRE)

מצ"ב הנחיות היחידה הארצית למניעת זיהומים שבמשרדנו בנושא שבנדון.  
הואילו להעביר תוכן חוזר זה לידיעת כל הנוגעים בדבר במוסדכם.

ב ב כ ה,

ד"ר ורד עזרא  
ראש מינהל הרפואה

העתק: שר הבריאות  
המנהל הכללי  
המשנה למנהל הכללי  
הנהלה מורחבת  
מנהלי קופות החולים  
קרפ"ר – צ.ה.ל  
קרפ"ר – שרות בתי הסוהר  
קרפ"ר – משטרת ישראל  
רכז הבריאות, אגף תקציבים – משרד הבריאות  
יו"ר ההסתדרות הרפואית  
יו"ר מועצה מדעית – ההסתדרות הרפואית  
מנכ"ל החברה לניהול סיכונים ברפואה  
בית הספרים הלאומי והאוניברסיטאי  
ארכיון המדינה  
מנכ"ל חברת ענבל  
סימוכין: 68663915

כתובת אתר האינטרנט בו מפורסמים חוזרי מינהל הרפואה וחוזרי  
מנכ"ל היא: - [www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)

## הנחיות לאבחון מעבדתי, דיווח ומניעה של זיהומים הנגרמים עקב אנטרובקטריצאה עמידים

### לקרבנמים (CRE) *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*

#### פרק I: רקע, הגדרות ומטרות המסמך

##### 1. רקע

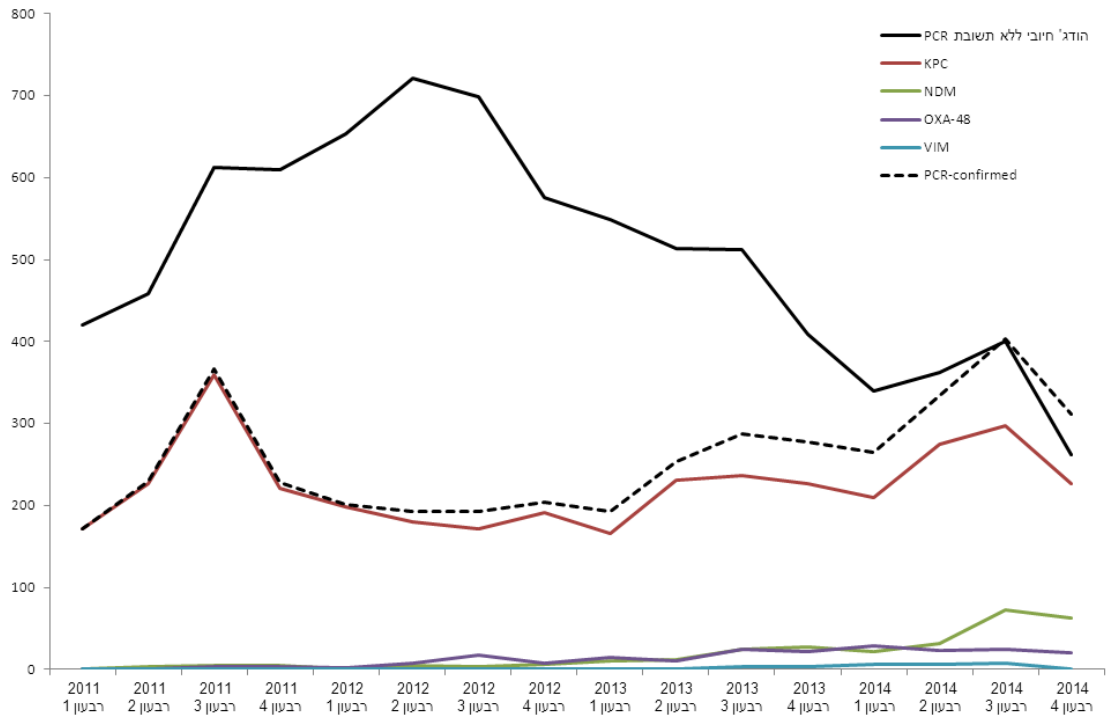
התפשטותם של חיידקים מקבוצת האנטרובקטריצאה העמידים לתכשירים מקבוצת הקרבנמים (CRE) במוסדות בריאות מהווה בעיה חמורה בשל היותם עמידים בד"כ לכמעט כל התכשירים האנטימיקרוביאליים, עובדה ההופכת את הטיפול בזיהומים הנגרמים בעטיים לבעייתי ביותר. בנוסף למטופלים הלוקים בזיהום פעיל, מטופלים הנושאים את החיידק במערכת העיכול מהווים גורם חשוב להתפשטות החיידק במוסדות בריאות. לזיהוי ודיווח אמין של חיידקי CRE יש לפיכך חשיבות עצומה הן לטיפול בחולה והן לקידום המאמץ הלאומי למניעת התפשטותם של חיידקים אלו.

מראשית ההתפרצות בישראל ב-2006, התאפיינה האפידמיולוגיה של CRE בשליטות (~90%) של חיידקי קלבסילה פנאומוניאה המייצרים את האנזים KPC, כאשר רובם נמצאו שייכים לזן אחד, ST 258 (sequence type), כמדווח בארצות אחרות [1]. זן זה מאופיין בערכי MIC גבוהים של קרבנמים. אמצעי האבחון והמדיניות המניעתית הותאמו לפיכך ברובן למניעת ההתפשטות של חיידק זה.

בשנתיים האחרונות אובחנו מאות חולים אשר חלו/נשאו CRE המייצרים קרבנמזות שונות, מסוג OXA-48-like, NDM-1 ו-VIM (תרשים 1). בהשוואה למייצרי KPC, מתאפיינים CPE (carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*) אלו בשונות רבה בהרבה, במגוון המינים, בדרגת העמידות לקרבנמים ומבחינת מאפייני החולים. לפיכך, הן אמצעי הגילוי והאפיון המיקרוביולוגיים והן דרכי המניעה עשויים להיות שונים.

ההנחיות המפורטות במסמך זה חלות על כל סוגי הדגימות, לרבות בדיקות סקר. הנחיות אלו מחליפות את ההנחיות בחוזר 2-1010, שהופץ ע"י היחידה הארצית למניעת זיהומים באוקטובר 2010. סיכום ההנחיות והשינויים ביחס לחוזר הקודם מופיעים בתרשים 2 ובטבלה 1, בהתאמה.

**תרשים 1: היארעות רבעונית של CPE שונים בישראל, 2011-2014.**



**2. הגדרות**

- **CRE**- carbapenem- resistant *Enterobacteriaceae*

חיידקי מעי העמידים לקבוצת הקרבפנמים, בהתאם לערכי הסף (breakpoints) המוגדרים במסמך זה. חיידקים אלו נחלקים לשתי קבוצות להלן:

- carbapenemase-producing carbapenem- resistant *Enterobacteriaceae*

חיידקי מעי עמידים לקרבפנמים המייצרים קרבפנמזות, **ובקיצור**:

**CPE**- carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

- Non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*

חיידקי מעי עמידים לקרבפנמים **שאינם** מייצרים קרבפנמזות **ובקיצור**: **Non-CP CRE**

**3. מטרות ההנחיות**

3.1 קביעת ערכי הסף (breakpoints) להגדרה של CRE

3.2 הגדרת השיטות לבדיקת נוכחות קרבפנמו

3.3 הגדרת קריטריונים לקבלה ופסילה של דגימות לסקירה של CRE

3.4 שיטות לסקירה של CRE טיפוסי (קלבסילה פנאומוניה מייצר KPC) ולא טיפוסי

3.5 איתור ואפיון של CRE באוכלוסיות מיוחדות

3.6 שלילת נשאות CPE: קריטריונים לבחירת החולים ושיטת הבדיקה

3.7 מניעת התפשטות CRE: תנאי אשפוז לנשאי CRE ונוהלי בידוד

3.8 דיווח

## פרק II - הגדרות והנחיות מיקרוביולוגיות

1. **הגדרת CRE**: CRE יוגדר ככל בידוד של אנטרובקטריצאה שנמצא:

(א) מייצר קרבפנמו (ראה להלן) או

(ב) לא רגיש למרופנס, בהתאם להגדרות העדכניות של ה-CLSI [2]: MIC גדול מ-1 g/ml או קוטר קטן מ-

23 מ"מ בבדיקת disk diffusion.

2. **בדיקת רגישות לקרבפנמים ותרופות אחרות** (תרשים 2)

2.1. שיטת הבדיקה: ניתן להשתמש בבדיקת disk diffusion, במערכות אוטומטיות לבדיקת רגישות או בשיטות מפל ריכוזים ע"ג אגר.

2.2. בדיקת רגישות בבידודי CRE מאתרים קליניים: מגוון התרופות הזמין לשם טיפול בזיהומים הנגרמים ע"י CRE הוא מצומצם ביותר, בשל עמידות צולבת לתרופות מקבוצות אחרות. בשל כך, בנוסף לבדיקות רגישות שבשגרה יש לבדוק ולדווח ערכי MIC של מרופנס, אימיפנס וקוליסטין בכל בידוד קליני של CRE.

2.2.1. בכל מקרה המוגדר כ-CPE מבידוד קליני, אין לדווח את ערכי הסף של הקרבפנמים השונים כרגישים, גם במידה ותוצאת בדיקת ה-MIC (בהתאם להנחיות ה-CLSI העדכניות) מפורשת כ'רגישי'. יש לצרף הערה 'מומלץ להיוועץ עם מומחה למחלות זיהומיות'.

2.2.2. בכל מקרה המוגדר כ-Non-CP CRE מבידוד קליני, יש לדווח את ערכי הסף של הקרבפנמים השונים ע"פ תוצאת בדיקת ה-MIC, בהתאם להנחיות ה-CLSI העדכניות.

3. **בדיקת נוכחות וסוג הקרבפנמו** (תרשים 2 ונספחים 1-3)

3.1. קריטריונים לבדיקת נוכחות קרבפנמו: קביעת נוכחות וסוג הקרבפנמו הכרחית לצורך קביעת מדיניות הבידוד והיא בעלת משקל בקביעת הטיפול. לפיכך, יש צורך לבדוק נוכחות קרבפנמו במקרים הבאים:

3.1.1. בכל מקרה של צמיחת מושבה חשודה על גבי מצע סקירה ל-CRE

3.1.2. בכל בידוד שבו בבדיקת disk diffusion למרופנס נמצא קוטר קטן מ-24 מ"מ או בבדיקת MIC נמצא ערך גדול מ-0.25 µg/ml [3].

3.1.2.1. הערה: עמידות לארטפנס היא סמן רגיש לנוכחות קרבפנמו אך בעל סגוליות נמוכה ולפיכך

הבדיקה מומלצת פחות [4]. בדומה לכך, עמידות לאימיפנס אינה מתאימה כסמן לנוכחות קרבפנמו בחלק מהמינים, כגון פרוטאוס, מורגנלה ופרובידנציה [3].

3.1.2.2. הערה: הגדרת ערך הסף לבדיקת נוכחות קרבפנמו ע"פ ערכי MIC היא בעייתית, בשל השונות בין

הערכים הנמדדים במערכות המסחריות השונות וההגבלה הקיימת בערכי המדידה בחלק ממערכות אלו. במידה ונמצא שוני מבחינת ערך הסף בין בדיקת disk diffusion לבדיקת MIC במערכת מסחרית, יש להסתמך על בדיקת ה-disk diffusion.

3.2. שיטות מומלצות לקביעת נוכחות קרבפנמו ואפיונו (נספחים 1-2).

3.2.1. **מבחן הודג' (MHT)** מהווה שיטה פשוטה וקלה לביצוע. עם זאת, המבחן לוקה בסגוליות לא מספקת

במינים מייצרי ampC, קרי אנטרובקטר, ציטרובקטר וסרציה. כמו כן, הוא לוקה ברגישות לא מספקת במייצרי מטאלו-קרבפנמו, כדוגמת NDM-1. הנתונים מישראל מצביעים על כך כי בעיה זו משמעותית במיוחד במינים מסוימים, דוגמת פרובידנציה, מורגנלה ופרוטאוס. לפיכך, שיטה זו אינה מומלצת יותר לשימוש ככלי אבחוני ראשוני, אלא כתוסף לבדיקות נוספות (ראה להלן).

3.2.2.2. שיטה 1: בדיקות PCR לגנים לקרבפנמוזות: בדיקת PCR היא שיטה אמינה ומהירה המאפשרת אפיון

מדויק של מנגנון העמידות. בישראל, גן הקרבפנמוז האחראי לרוב המכריע של הבידודים הוא  $bla_{KPC}$ , אך מספר המקרים בהם נמצאים גנים אחרים, כולל  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{NDM}$  ו-  $bla_{VIM}$  הולך ועולה.

3.2.2.2.1 יש לבדוק ולשלול נוכחות גן קרבפנמוז באמצעות PCR לארבעת הגנים הללו ( $bla_{KPC}$ ,  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{NDM}$  ו-  $bla_{VIM}$ ).

3.2.2.2.2 במידה ובדיקת PCR נמצאה שלילית לארבעת הגנים, המשך העיבוד מותנה באתר הדגימה:

3.2.2.2.2.1 בידוד מתרבית סקירה: יש לדווח על התרבית כשלילית ל-CPE (Non-CPE). ביצוע חלקי של

בדיקות ה-PCR יחייב השלמתן ו/או בדיקת הידרוליזה של קרבפנמים. אפיון ודיווח של Non-CP

CRE בתרביות סיקור אינם נדרשים ברמה הארצית וביצוע בכל מוסד מסור לפיכך להחלטה מקומית.

3.2.2.2.2 בידוד מאתר קליני: יש לבצע בדיקת ייצור קרבפנמוז ע"י הידרוליזה של קרבפנמים או ע"י

בדיקת MHT ובדיקות רגישות. במידה ובדיקת הידרוליזה/MHT נמצאו חיוביות, יש להמשיך ולבדוק

את האפשרות כי מדובר בגן לקרבפנמוז שלא נבדק עד כה ע"י שליחתו למעבדת היחידה הארצית

למניעת זיהומים. במידה והבדיקה נמצאה שלילית ובהתאם לקריטריונים בסעיף 1.1 יש לדווח כ-

CRE שאינו מייצר קרבפנמוז: Non-CP CRE.

3.2.2.2.3 אין להשתמש ב-PCR ישירות מדגימת סקירה כתחליף לתרבית וזו בשל:

(א) הצורך לאפיין את מין החיידק

(ב) האפשרות לגילוי ודיווח על נוכחות גנים לקרבפנמוזות בחיידקים שאינם אנטרובקטריצאה [5,6].

3.2.3. שיטה 2: בדיקת הידרוליזה של קרבפנמים בשיטת CARBA NP

3.2.3.1 בדיקת הידרוליזה של קרבפנמים נחשבת כבדיקה הפנוטיפית הוודאית ביותר לקביעת נוכחות

קרבפנמוז ומאפשרת בנוסף אפיון של סוג הקרבפנמוז [7].

3.2.3.2 לאחרונה פורסמה שיטה המאפשרת את ביצוע הבדיקה בצורה פשוטה (פרוטוקול השיטה בנספח 2).

כמו כן, קיים קיט מסחרי לביצוע הבדיקה. ביצוע הבדיקה מחייב הקפדה על בחירת מצע הגידול

המתאים ממנו מבוצעת הבדיקה.

3.2.3.3 בכל מקרה בו תוצאת הבדיקה חיובית, יש לאפיין את סוג הקרבפנמוז ע"י PCR לגנים  $bla_{KPC}$ ,

$bla_{VIM}$  ו-  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{OXA-48}$ .

3.2.3.4 במקרה ובדיקת CARBA NP שלילית, המשך העיבוד מותנה באתר הדגימה:

א. בידוד מתרבית סקירה: יש לדווח על התרבית כשלילית ל-CPE (Non-CPE). אפיון ודיווח של

Non-CP CRE בתרביות סיקור אינם נדרשים ברמה הארצית וביצוע בכל מוסד מסור לפיכך

להחלטה מקומית.

ב. בידוד מתרבית קלינית: יש לדווח כ- CRE שאינו מייצר קרבפנמוז (Non-CP CRE) במידה

ועונה על הקריטריונים המוגדרים בסעיף 1.1.

3.3 אבטחת איכות בביצוע מבחנים לגילוי ואפיון של קרבפנמוז.

3.3.1 ביצוע המבחנים כמפורט בסעיפים 3.2.2, 3.2.3 בפרק זה ו-6.2.2.1 בפרק VI הוא מורכב בהרבה בהשוואה ל-

MHT ומחייב אבטחת איכות מוקפדת. פרוטוקולים מוצעים לביצוע בדיקות PCR והידרוליזה מפורטים

בנספחים 1-2. מרכיבי התוכנית לאבטחת איכות יכללו:

3.3.1.1 שימוש בערכות בעלות אישור FDA או שעברו תהליך תיקוף בהתאם לקריטריונים בנספח 3.

3.3.1.2. השתתפות בתוכנית אבטחת איכות חיצונית לאפיון CRE אשר תופעל מטעם היחידה הארצית למניעת זיהומים.

3.4. אפיון קרבפנמוז בנשאים ידועים :

3.4.1. דגימות סיקור : ככלל, אין לחזור על בדיקת סיקור ל-CRE בטווח של חודש ממועד התרבית החיובית האחרונה (ראה גם סעיף 2.2 בפרק VI).

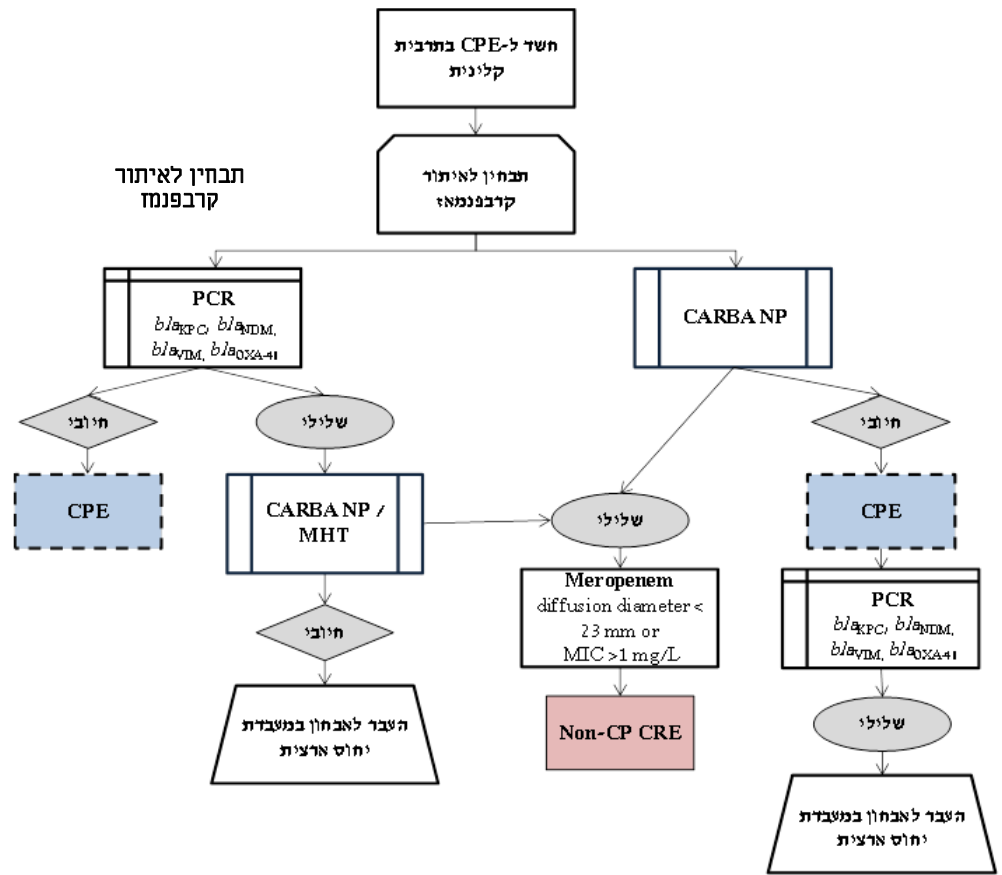
3.4.2. דגימות קליניות : במידה ומאובחן CRE, אין צורך לחזור על אפיון הקרבפנמוז בטווח של חודש ממועד התרבית החיובית האחרונה, ובלבד שמדובר באותו המין.

**תרשים 2. אלוגוריתמים לביצוע בדיקות קרבפנמו. 1. אינדיקציות לביצוע; 2. בדיקות קרבפנמו מבידודים מדגימות קליניות; 3. בדיקות קרבפנמו מבידודים מדגימות סיקור.**

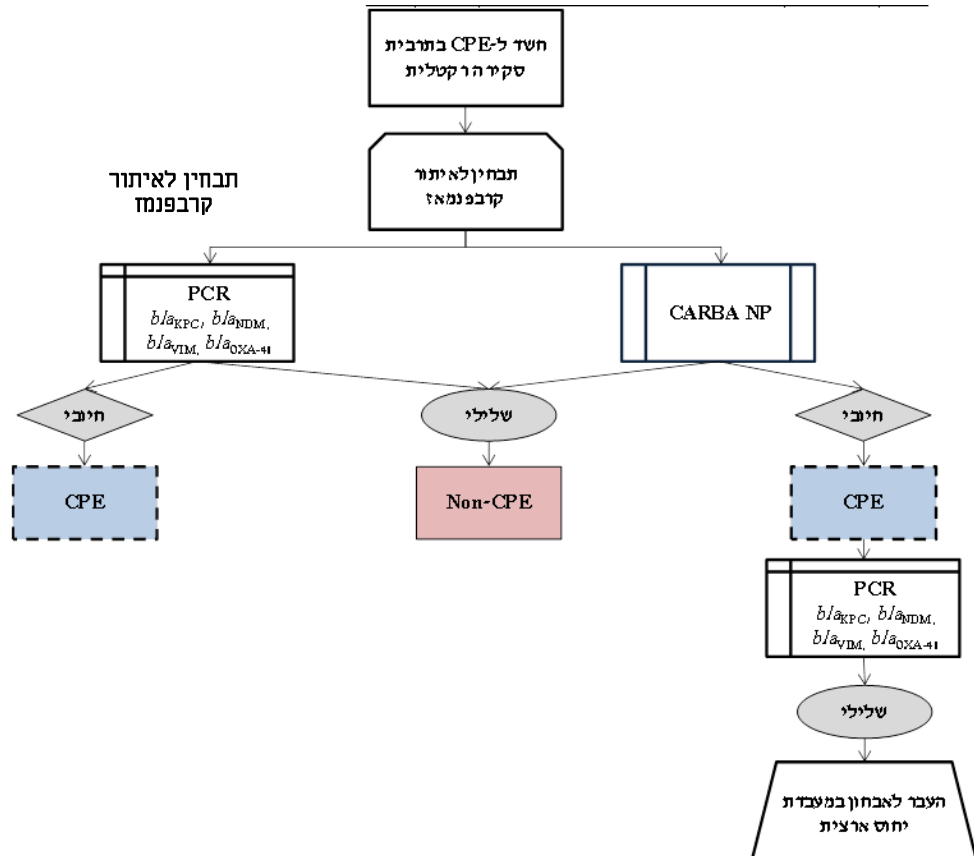
**אלגוריתם מס' 1: התוויות לבדיקת נוכחות קרבפנמו מתרבית קלינית ומתרבית סקירה רקטלית**



אלגוריתם מס' 2 : אבחון לנוכחות קרבפנמז וסוג תוצאות בתרבית קלינית







4. שיטות לסקירה של CRE טיפוסי (קלבסילה פנאומוניה מייצר KPC) ולא טיפוסי

- 4.1. זן הקלבסילה פנאומוניה מייצר ה-KPC הנפוץ בישראל מתאפיין בדרגת עמידות גבוהה לקרבפנמים. מצעי הסקירה השונים המצויים בישראל מאפשרים גילוי של זן זה ברגישות נאותה ברוב המקרים.
- 4.2. CRE במינים אחרים ו-CPE אחרים מתאפיינים בשונות רבה מבחינת דרגת העמידות, אשר עשויה להביא לרגישות תת-מיטבית בחלק ממצעי הסקירה השכיחים. שימוש באמצעים נוספים, כגון זריעה לאחר גידול במרק העשרה או במצעי גידול מיוחדים עשוי לשפר את רגישות הסקירה. במקרים בהם מטרת הסקירה המוגדרת מראש היא לגלות חיידקי CRE לא טיפוסיים, מומלץ להיוועץ ביחידה הארצית למניעת זיהומים לבחירת השיטה המיטבית.

5. קריטריונים לקבלה ופסילה של דגימות לסקירת CRE

- 5.1. תוצאות סקירה לאיתור נשאי CRE משפיעות באופן ישיר על מניעת התפשטות החיידק במוסדות רפואיים ולעיתים על החלטות טיפוליות, על כן יש להקפיד על ביצוע הבדיקה בדגימות מתאימות בלבד.
- 5.2. החומר המתאים לביצוע בדיקת סקירה הוא חומר צואתי הנלקח באמצעות מטוש
  - 5.2.1. במבוגרים : באמצעות משטח חלחולת.
  - 5.2.2. בתינוקות ובילדים בגיל הרך : באמצעות איסוף החומר ישירות מהצואה.
  - 5.2.3. ביצוע דיגום למטרות סקירה מאתרים אחרים (לדג', שתן, כיח) אינו מומלץ באופן שגרתי.
- 5.3. בהיעדר חומר צואתי על גבי המטוש, תוצאה שלילית עשויה להיות לא אמינה. לפיכך, מומלץ שלא לבצע את הבדיקה בהיעדר חומר צואתי מובחן (visual staining).

### פרק III- הנחיות למניעת התפשטות CRE

1. ביצוע סקירה לאיתור נשאות-ראה לעיל בפרק II, סעיף 5.

#### 2. סקירת מגעים

- 2.1. סקירת מגעים של מטופל אשר התגלה כנשא CPE באשפוז על-ידי משטח רקטלי
- 2.2. סיקור המגעים יתבצע תוך 24 שעות מגילוי הנשאות החדשה
- 2.3. באחריות צוות היחידה למניעת זיהומים בבית החולים לזהות את המגעים שיש לסקור, בכללם:
  - 2.3.1. שותפים לחדר של הנשא החדש
  - 2.3.2. חולים שטופלו על-ידי הצוות שטיפל בנשא החדש (כגון, "צד" במחלקה, הפקדה סיעודית)
  - 2.3.3. חולים אחרים בסיכון גבוה להדבקה, לפי שיקול פרטני
- 2.4. במסגרת חקירת המגעים, חובה לאתר ולסקור גם מגעים שבינתיים הועברו למחלקות אחרות בבית החולים
- 2.5. בכל מקרה של גילוי נשאים חדשים באמצעות סיקור, יש לשוב ולסקור, על-פי אותם עקרונות, את המגעים של ה"חיוביים" בסיקור הראשון
- 2.6. נסיבות בהן יש לסקור את כל החולים במחלקה במקרה של גילוי CPE:
  - 2.6.1. זיהוי נשא בקרב מטופלים "לא נשאים" במחלקת קיבוץ נשאי CPE
  - 2.6.2. יחידות טיפול נמרץ/טיפול מוגבר
  - 2.6.3. מחלקות המטו-אונקולוגיות, מוח עצם, השתלות איברים, מחלקות ילדים ופגים
  - 2.6.4. כל מחלקה אחרת בה מתגלה בסיקור שיעור גבוה של הימצאות נשאים

#### 3. איתור נשאות CPE במטופלים בסיכון לנשאות

- 3.1. צוות מניעת זיהומים בכל בית חולים יקבע מדיניות לסקירת אוכלוסיות בסיכון לנשאות
- 3.2. יש לקבוע מדיניות ספציפית לסקירת חולים בקבלה לאשפוז, ו/או ביחידות בסיכון גבוה להעברה צולבת או לתחלואה, על-פי נתוני בית החולים לרבות האוכלוסיות הבאות:
  - 3.2.1. חולים המתקבלים ישירות מבתי חולים בחו"ל או שטופלו בבתי חולים בחו"ל, כולל הרשות הפלשתינאית, עזה ומדינות שכנות - סקירה בקבלה
  - 3.2.2. חולים המתקבלים מבית חולים אחר או ממוסד, כולל בית אבות, או של חולים ששהו בבית חולים או מוסד אחר בתקופה האחרונה (בטווח של 6 חודשים) - סקירה בקבלה
  - 3.2.3. חולים המועברים בתוך בית החולים אל/ממחלקות בסיכון גבוה – סקירה בעת ההעברה
- 3.3. המדיניות תכלול גישה (מבחינת תנאי אשפוז) לחולים שנסקרו, מזמן לקיחת תרבית הסיקור ועד קבלת התוצאה, וגישה לחולים עם תשובה חיובית ראשונית (לא סופית)
- 3.4. גילוי ואפיון של CPE באוכלוסיות מיוחדות
  - 3.4.1. הסיכוי לגילוי נשאות או זיהום עקב CPE המייצרים קרבפנמוז שאינו KPC גבוה יותר באוכלוסיות מסוימות הכוללות:
    - א. חולים המגיעים לטיפול מארצות זרות (כולל רצועת עזה והרשה"פ)
    - ב. אזרחים ישראלים אשר היו מאושפזים בארצות זרות
  - 3.4.2. מומלץ להתאים את שיטת הסיקור בקבוצה זו לגילוי של CPE לא טיפוסי (ראה פרק II סעיף 4)
  - 3.4.3. צוות היחידה למניעת זיהומים בכל מוסד ישקול הצורך בסיקור חוזר של מטופלים אלה במידה והסיקור הראשון שלילי.

## פרק IV - תנאי אשפוז של נשאי CRE בבתי חולים כלליים

### 1. נשאי CPE

#### 1.1. תנאי בידוד מגע ובנוסף

1.1.1. מיקום: אתר מותחם ונפרד ממטופלים אחרים - קיבוץ נשאי CPE

1.1.2. ציוד ייעודי לשימוש באתר בקיבוץ בלבד

1.1.3. צוות סיעוד ייעודי לטיפול בנשאים שאינו מטפל במטופלים אחרים

1.2. נשאי CPE המייצרים קרבפנמוזות מסוג שונה מ-KPC

1.2.1. מיקום: באתר הקיבוץ, בחדרים נפרדים

1.2.2. ציוד ייעודי בהתאם לסוג העמידות (הקרבפנמוז)

1.2.3. הצוות הייעודי של הקיבוץ יכול לטפל בכל נשאי ה-CPE, כולל אלו הנגרמים עקב קרבפנמוזות שאינן KPC.

### 2. נשאי Non-CP CRE

2.1. מיקום: בנפרד מנשאי CPE – לא באתר הקיבוץ

2.2. תנאי בידוד מגע

3. גילוי non-CPE על מצע סקירה אינו מחייב בידוד ותלוי במדיניות המוסד.

- הנחיות ייעודיות לתנאי אשפוז של נשאי CRE במוסדות לאשפוז ממושך- כפי שפורסמו ע"י האגף לגריאטריה

## פרק V - דיווח

1. דיווח מעבדתי: בכל בידוד של אנטרובקטריצאה העונה על הגדרת CRE, יש לכלול בתשובה המדווחת את מין החיידק,

דיווח על נוכחות או היעדר קרבפנמוז ופירוט תוצאת בדיקת הרגישות למרופנס (בידודים קליניים).

1.1. אופן הדיווח בהתאם לסוג הדגימה:

1.1.1. בידוד קליני ידווח כ-CPE או Non-CP CRE.

1.1.2. בידוד מדגימת סיקור תדווח כ-CPE או Non-CPE, כאשר האחרון מציין למעשה בדיקה שלילית.

1.1.3. הדיווח הממוחשב של תוצאות הבדיקות השונות לגילוי קרבפנמוז (PCR ובדיקת CARBA NP) צריך

להתבצע בשדה ייעודי ולא כהערת מלל.

2. סטטוס נשאות CRE ידווח בכל מכתב סיכום אשפוז ומכתב העברה למוסד אחר

3. דיווח יומי על הימצאות והיארעות CRE

3.1. נשאי CPE

3.1.1. דיווח יומי מפורט בקובץ ייעודי, ללא שינוי מהנחיות קודמות (נספח מס' 4)

3.2. נשאי Non-CP CRE

3.2.1. דיווח חד פעמי על היארעות (תרבית קלינית ראשונה), עם כל פרטי האשפוז והתרבית, בטבלה האמצעית

בקובץ הייעודי לדיווח CRE (נספח מס' 4).

3.2.2. המטופל לא ידווח בהמשך האשפוז מעבר לתרבית הראשונה - לא ידווח שחרור החולה, לא הוצאה מבידוד

ולא אשפוזים חוזרים.

3.2.3. אם וכאשר מתגלה Non-CP CRE ממין שונה מזה שדווח בעבר יש לדווח עליו באותה טבלה.

3.2.4. דיווח של Non-CP CRE בתרבויות סיקור אינו נדרש ברמה הארצית וביצועו בכל מוסד מסור לפיכך להחלטה מקומית.

טבלה 1. סיכום ההבדלים בהמלצות המיקרוביולוגיות המופיעות בחוזר הנוכחי לעומת החוזר מ-2010.

הנחייה	חוזר 2010	חוזר 2016
ערכי סף לבדיקת נוכחות קרבפנמוז	קוטר דיסק ארטפנס או מרופנס קטן מ-22 מ"מ MIC של ארטפנס, אימיפנס או מרופנס גדול מ- 2 µg/ml	צמיחה חשודה ע"ג מצע סיקור - בידוד שבו בבדיקת disk-diffusion למרופנס נמצא קוטר קטן מ-24 מ"מ או בבדיקת MIC נמצא ערך גדול מ- 0.25 µg/ml
ערכי סף להגדרת Non-CP CRE	בידוד שבו בבדיקת disk-diffusion למרופנס או אימיפנס נמצא קוטר קטן מ-16 מ"מ או בבדיקת MIC נמצא ערך גדול מ- 4 µg/ml	בידוד שבו בבדיקת disk-diffusion למרופנס נמצא קוטר קטן מ-23 מ"מ או בבדיקת MIC נמצא ערך גדול מ- 1 µg/ml
דיווח ערכי הסף לקרבפנמים	לא מפורט	CPE-אין לדווח את ערכי הסף של הקרבפנמים השונים כרגישים, גם במידה ותוצאת בדיקת ה-MIC (בהתאם להנחיות ה-CLSI) העדכניות) מפורשת כ'רגישי'. יש לצרף הערה 'מומלץ להיוועץ עם מומחה למחלות זיהומיות'. Non-CP CRE- דיווח ערכי הסף בהתאם למדידת ה-MIC וע"פ הנחיות עדכניות של ה-CLSI.
הגדרת סוג הקרבפנמוז	לא מחויבת	מחויבת
אמצעים לבדיקת נוכחות קרבפנמוז	מבחן הודג' PCR- <i>bla</i> <sub>KPC</sub> ; במידה ושילילי מחייב בדיקת הודג'.	מבחן CARBA-NP. במידה וחיובי, מחייב בדיקת סוג הקרבפנמוז. PCR לגנים <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> , <i>bla</i> <sub>KPC</sub> , <i>bla</i> <sub>NDM</sub> ו- <i>bla</i> <sub>VIM</sub> . במידה ושילילי, מחייב בדיקת הודג' או CARBA-NP בבידודים קליניים.
הבחנה בהנחיות בין בידודים קליניים וסיקור	אין	קיימת; בבידודים מסיקור בהם PCR לגנים <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> , <i>bla</i> <sub>KPC</sub> , <i>bla</i> <sub>NDM</sub> ו- <i>bla</i> <sub>VIM</sub> נמצא שילילי, אין צורך בברור נוסף.

<p>1. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE)</p> <p>2. Non-CPE (סיקור בלבד)</p> <p>3. Non-carbapenemase-producing (CP) CRE (קליני בלבד)</p>	<p>Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)</p> <p>a. Carbapenemase-producing CRE</p> <p>b. Non-carbapenemase-producing CRE</p>	<p>מונחים לדיווח</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------

גילוי של CPE הוא בעל משמעות רבה עבור החולה עקב ההכרח להימצא בבידוד במהלך אשפוז. נשאות של CPE עשויה לחלוף אך נמשכת ברוב המקרים למעלה מחודש. קיימת תועלת רבה עבור החולה הבודד במעקב אחר המשך הנשאות ע"מ לאתר את אלה אשר חדלים להיות נשאים. מאידך, הפסקת הבידוד בטרם עת עשויה להביא להדבקה של חולים אחרים. לפיכך יש צורך בידיעה ובהבנת הגורמים הקשורים לנשאות ממושכת (האחראים להורדת הסיכוי לשלילת נשאות) ולהגדרת השיטות המתאימות לשלילת המשך הנשאות. חשוב להדגיש, כי קיימת שונות רבה בין הנשאים השונים אשר אינה ניתנת להגדרה ע"י הנתונים הקיימים. לפיכך, יש לראות במפורט בהמשך קווים מנחים אשר נועדו לסייע למטפלים בבחירה מושכלת של תהליך שלילת הנשאות.

1. בחירת החולים לצורך התחלת תהליך שלילת נשאות

1.1. בעבודות שונות [8,9,10] ומנתוני היחידה הארצית למניעת זיהומים עולים מספר גורמים הכרוכים בסיכון גבוה להמשך נשאות בבדיקה חוזרת:

1.1.1. מגורים במוסד לאשפוז ממושך

1.1.2. מצב תפקודי ירוד

1.1.3. שהות במחלקה במוסד בה היארעות הנשאות היא גבוהה

1.1.4. טיפול אנטיביוטי קודם

1.1.5. מרווח זמן של פחות משלושה חודשים ממועד הדגימה החיובית

1.2. לאור החשיבות הברורה של מיקום המגורים (בתי חולים כלליים מול מוסד לאשפוז ממושך; אשפוז במוסד לעומת בית), ההמלצות תחולקנה בהתאם לכך

2. הנחיה כללית לתהליכי שלילת נשאות

2.1. משך הנשאות הוא למעלה מחודש ברוב המקרים ולפיכך קבלה של תשובה שלילית תוך פחות מחודש ממועד הדגימה החיובית עשויה לנבוע מרגישות בלתי מספקת של הבדיקה.

2.2. ככלל, אין לחזור על בדיקת CRE למטרות שלילת נשאות בחולה הידוע כנשא בטווח של חודש, לכל הפחות, ממועד הבדיקה החיובית האחרונה.

3. **בחירת מטופלים לשלילת נשאות בקהילה**

3.1. מטופלים המתגוררים באופן קבוע בביתם, ובעיקר אלו הנהנים ממצב תפקודי תקין ואשר אינם נזקקים לאשפוזים תכופים, הנם בעלי סיכוי רב להיעלמות הנשאות.

3.2. באחריות הקופה המבטחת להתחיל בתהליך שלילת הנשאות כעבור 3 חודשים ממועד התרבות החיובית.

4. **בחירת מטופלים לשלילת נשאות בני"ח כלליים**

4.1. שלילת נשאות במטופלים בהם התגלתה או תועדה נשאות במהלך אותו אשפוז היא בעלת תוחלת נמוכה ואינה מומלצת באופן שגרתי, אלא בנסיבות מיוחדות.

4.2. אצל נשאים המתקבלים לאשפוז מהקהילה מומלץ לשקול להתחיל/להשלים את תהליך השלילה מיד עם קבלתם לאשפוז, כאשר:

4.2.1. המרווח מתרבות חיובית אחרונה הוא מעל 3 חודשים

4.2.2. במהלך תקופה זו המטופל לא היה מאושפז במוסד רפואי אחר

4.3. נשאים המתקבלים ממוסדות לאשפוז ממושך

4.3.1. בקבוצה זו של חולים, מכלול גורמי הסיכון לנשאות ממושכת כמו גם הסיכון במקרה של הישנות אינו נהיר על פי רוב לצוות בית החולים הכללי. על כן רצוי לדחות את ההחלטה על שלילת הנשאות ולהשאיר בידי המוסד בו המטופל מתגורר.

4.3.2. במקרים מיוחדים, כגון חולים בהם גורמי הסיכון לנשאות ממושכת הם מועטים (לדג', זמן רב מאז תרבות חיובית אחרונה, מצב תפקודי טוב, מספר אשפוזים חוזרים נמוך ושהות במוסד בו קיימת הימצאות נשאים נמוכה) ומשך אשפוזם הצפוי בבית החולים הכללי צפוי להיות ארוך, יש לשקול התחלת/השלמת תהליך שלילת הנשאות.

4.4. בכל מקרה, ההחלטה לגבי מקרים פרטניים והמדיניות הכוללת של המרכז הרפואי נתונה בידי צוות היחידה למניעת זיהומים במוסד.

4.5. המועמדים לשלילה יאושפזו בתנאי בידוד מגע, בחדר בודד, מחוץ למתחם קיבוץ נשאי CPE

## 5. בחירת מטופלים לשלילת נשאות במוסדות לאשפוז ממושך

5.1. אוכלוסיה זו הנה המועדת ביותר לנשאות ממושכת ולמצא חוזר של נשאות בהמשך לשלילה

5.2. עם זאת, זוהי אוכלוסיית הנשאים המשמעותית ביותר אשר יכולה להפיק תועלת משלילת נשאות וכן במרבית המקרים, לא מתועדת נשאות חוזרת.

5.3. מומלץ להתחיל בתהליך שלילת נשאות בכל המאושפזים במוסדות:

5.3.1. בתנאי שחלפו לפחות 3 חודשים ממועד תרבות חיובית אחרונה ;

5.3.2. תוך כדי הקפדה יתרה על ביצוע התהליך (ראה הנחיות בהמשך) .

5.4. במטופלים בהם קיימים גורמי סיכון רבים לנשאות ממושכת, הכוללים מצב תפקודי/גופני ירוד (לדג', מונשמים כרוניים), טיפול תדיר באנטיביוטיקה, ואשפוז במחלקה עם הימצאות נשאים גבוהה, יש לשקול להימנע או לדחות את תחילת התהליך מעבר לזמן המוגדר.

5.5. יש להקפיד על ביצוע מלא של התהליך וכן על מעקב נשאות גם לאחר השלמתו.

5.6. האחריות ליישום הנחיות אלה ומימון, חלה על הגורם המבטח - קופות החולים. זאת, לגבי כל מטופל נשא, המשוחרר מבית החולים לביתו בקהילה או לבית אבות (תשושים ועצמאיים), או מטופל שנשלח לאשפוז המשכי בכל מסגרת לרבות אשפוז בבית חולים גריאטרי (במחלקה סיעודית / תשושי נפש או במחלקה לגריאטריה פעילה).

## 6. תהליך ושיטת שלילת הנשאות

6.1. בקביעת השיטה לשלילת נשאות, יש לקחת בחשבון את האופי הסירוגי של הנשאות [9] המושפע גם מהרגישות של שיטות הבדיקה השונות

6.2. מספר הבדיקות הנדרשות ושיטת הבדיקה

6.2.1. שלוש דגימות עוקבות שליליות

6.2.2. בשל רגישותה הגבוהה [11,12], יש לכלול באחת מהבדיקות בדיקת PCR לגן *bla<sub>KPC</sub>* ישירות מהדגימה או ממרק העשרה (אלא אם מדובר בנשאות של CPE מייצר קרבפנמוז אחר – ראה 6.2.3).

6.2.2.1. ביצוע בדיקת PCR ישירות מהדגימה מורכב יותר בהשוואה לבדיקה המשמשת לאפיון מושבות ומחייבת לכן תהליך ולידציה נפרד והשתתפות בחלק ייעודי לכך בתוכנית אבטחת איכות חיצונית.

6.2.3. קיים מידע מועט לגבי התועלת בביצוע PCR במקרי נשאות של CPE אחרים. עקב הרגישות הנמוכה יחסית של מצעי הסקירה (ראה פרק II סעיף 4) מומלץ גם במקרים אלו לבצע PCR לגן המתאים. עד להתגבשות הידע בנושא, במקרים של CPE שאינם מייצרי KPC יש לשלוח את הדגימות לביצוע הבדיקה לשלילת נשאות למעבדת היחידה הארצית למניעת זיהומים.



6.2.4. במקרים בהם בודד CPE מאתר קליני שבו עשויה להיות נשאות (לדוגמא, שתן, דרכי נשימה, פצע), יש לחזור על תרבית של אותו אתר במידה ורלבנטי (לדוגמא, אין צורך לחזור על תרבית מפצע שנרפא) לפחות פעם אחת במהלך תהליך השלילה. יש ליידע את המעבדה כי מדובר בתרבית לשם סקירת CPE.

6.3. משך תהליך השלילה

6.3.1. התהליך צריך להתבצע במשך שבוע לפחות ( מרווח של 7 ימים מבדיקה ראשונה לשלישית), על מנת להקטין את הסיכון להישנות הנשאות (נתוני היחידה הארצית).

7. מעקב לאחר השלמת תהליך השלילה

7.1. מטופל אשר השלים את תהליך השלילה נמצא בסיכון של כ-15% לחזרה של הנשאות (נתוני היחידה הארצית למניעת זיהומים).

7.2. יש לחזור על בדיקת נשאות ל- CPE בכל קבלה של המטופל לאשפוז במוסד רפואי, או כשבועיים לאחר השלמת התהליך במטופל המאושפז במוסד.

7.3. בחולים בסיכון גבוה להישנות, או כאשר החולה מתאשפז במחלקות בהן ההישנות עלולה לגרום לתוצאים קשים, רצוי לחזור על הבדיקה באופן עיתי.

7.4. נשאות של CRE שאינו מייצר קרבפנמז (Non-CP CRE).

7.4.1. מטופלים אלו אינם מאושפזים בקיבוץ עם נשאים אחרים ולכן קיימת חשיבות פחותה יותר בביצוע התהליך

7.4.2. אין תהליך מובנה לשלילת נשאות ואין צורך במקרים אלו לבצע PCR או תרביות ייעודיות. החולה ייחשב

כנשא של Non-CP CRE בטווח של חודשיים ממועד התרבית החיובית האחרונה

8. דיווח תהליך שלילת הנשאות

8.1. על מנת לאפשר המשכיות של תהליך השלילה במטופלים המתאשפזים במוסדות שונים, וכדי למנוע המשך בידוד מיותר והדבקה חוזרת, יש לדווח ליחידה הארצית על השלמת תהליך השלילה

8.2. במוסדות בהם קיימת מערכת ממוחשבת המתריאה על נשאי CRE, יש לשנות את ההתראה

8.3. יש לציין את שלילת הנשאות במכתבי השחרור וההעברה (לדג', נשא CPE בעבר, נשללה נשאות בתאריך

(XX.XX.XX

נספח 1: פרוטוקול מומלץ לבדיקת PCR לגילוי הגנים  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{NDM}$  ו- $bla_{VIM}$ .

רצפי הפריימרים [13,14]:

KPC F	GACACACCCATCCGTTACG
KPC R	GCATAGTCATTTGCCGTGC
NDM1 F	CATTAGCCGCTGCATTGA
NDM1 R	TAGTGCTCAGTGTCGGCA
OXA-48 F	CTGAACATAAATCACAGGGCGTAG
OXA-48 R	CGAGCCAGAAACTGTCTACATTGC
IMI R	GCAAATGAACGATTTCCATTATGTA
IMI F	GCCATATCACCTAATGACATTCC
VIM F	GATGGTGTTTGGTCGCATA
VIM R	CGAATGCGCAGCACCAG
HuGloF	CTGACACAACACTGTGTTCACTAGC
HuGloR	CCACATGCCAGTTTCTATTG

ריכוזי הפריימרים -  $10 \mu\text{M}$ .

מולטיפלקס 1: הגנים ל- $KPC$ ,  $OXA-48$ -like ובקרת הגברה:

תכולת מבחנת ריאקציה בנפח  $30 \mu\text{l}$ :

Larova Taq master (Cat# VAR-04)  $1 \mu\text{l}$  6

KPC-F  $0.75 \mu\text{l}$

KPC-R  $0.75 \mu\text{l}$

HuGlo-F  $0.75 \mu\text{l}$

HuGlo-R  $0.75 \mu\text{l}$

OXA-48 F  $0.75 \mu\text{l}$

OXA-48 R  $0.75 \mu\text{l}$

H<sub>2</sub>O  $19.5 \mu\text{l}$

Sample DNA  $1 \mu\text{l}$

Human globin (amplification control)  $1 \mu\text{l}$

מולטיפלקס 2: הגנים ל- $NDM$ ,  $VIM$  ו- $IMI$  (אופציונלי):

תכולת מבחנת ריאקציה בנפח  $30 \mu\text{l}$ :

Larova Taq master  $1 \mu\text{l}$  6

NDM-F  $1.0 \mu\text{l}$

NDM-R  $1.0 \mu\text{l}$

1µ 0.75IMI –F  
IMI-R 1µ 0.75  
VIM F 0.5 µl  
VIM R 0.5 µl  
H2O 19.5 µl  
Sample DNA 1µ 1

תנאי ה-PCR (2 הראקציות):

1. 94<sup>0</sup>C 2:00 min
2. 94<sup>0</sup>C 0:30 min
3. 58<sup>0</sup>C 0:30 min
4. 72<sup>0</sup>C 1:00 min  
Go to step 2 X 29 cycles
5. 72<sup>0</sup>C 5:00 min
6. 16<sup>0</sup>C ∞

ניתוח תוצאות:

1. תוצאה חיובית
  - א. קבלת תוצר בגודל 470bp - דגימה חיובית ל-KPC
  - ב. קבלת תוצר בגודל 639bp - דגימה חיובית ל-NDM
  - ג. קבלת תוצר בגודל 385bp - דגימה חיובית ל-OXA-48
  - ד. קבלת תוצר בגודל 195bp - דגימה חיובית ל-IMI
  - ה. קבלת תוצר בגודל 390bp - דגימה חיובית ל-VIM
2. תוצאה שלילית  
קבלת תוצר בגודל 200bp בלבד - בקרת הגברה חיובית (Human globin)
3. תוצאה לא וודאית  
כאשר לא מתקבל תוצר הביקורת - מעיד על בעיה אפשרית בתהליך ה-PCR בדגימה זו.

**REAGENTS:**

1. **BPerII** (bacterial protein extraction reagent)- PIERCE Cat #PIR-78260 (ORNAT)
2. **ZnSO<sub>4</sub> 100mM** (activator of metallo-  $\beta$ -lactamases)-SIGMA, Cat #96495  
Stock solution 100 mM in H<sub>2</sub>O. Sterilize by filtration.  
Dilute 1/1000 (0.1 mM) in phenol red (see below).
3. **Phenol red** (pH indicator) – SIGMA, Cat #P0290  
Dilute the solution by mixing 2ml phenol red + 16.6 ml Millipore dd H<sub>2</sub>O (pH should be adjusted to 7.8 with NaOH 1N although when using Millipore dd H<sub>2</sub>O no adjustment is required)
4. **Imipenem** (substrate)- Sigma product IO160. Alternatively, use hospital Pharmacy product, Imipenem/cilastatin, 50% active compound.  
Dilute the imipemem directly into the diluted phenol red to obtain a final concentration of 6mg/ml.

**Control strains:**

- NDM-producing strain
- OXA-48-producing strain
- KPC-producing strain (optional)
- Negative control - carbapenem-resistant, carbapenemase-negative strain

## **PROTOCOL:**

- Grow bacteria overnight on CHROMagar-KPC agar plates. Note - the choice of media is important for the analytical performance of the test and thus other media may be used only after thorough evaluation.
- Fill a bacterial loop (10  $\mu$ l) with bacteria, and re-suspend in 200  $\mu$ l of BPerII reagent in an Eppendorf tube.
- Vortex for 1 min.
- Incubate at RT for 30 min.
- Meanwhile, prepare the reaction mixture (for 30 reactions):
  - Dilute the phenol red (see above).
  - In two 15ml tubes mix 3ml Phenol red and 3 $\mu$ l ZnSO<sub>4</sub>.
  - For test tubes - add 18 mg imipenem/cilastatin to one tube (for a final concentration of 6 mg/ml).
  - For negative control tubes - no imipenem
  - Dispense 100  $\mu$ l of the ready reaction mixture with and without imipenem to the respective wells in a 96-well plate.
- Centrifuge suspension 5 min at 10,000g
- Mix 30 $\mu$ l of the supernatant in a 96-well plate with 100 $\mu$ l of diluted phenol red with (+) and without (-) imipenem.
- Cover with foil and incubate at 37°C for maximum 2 hours.
- Interpret the results: color (red - No hydrolysis, orange/yellow - Hydrolysis)

נספח 3 : קריטריונים לביצוע אשרור למבחנים לקביעת קרבפנמו באנטרובקטריצאה

א. הנחיות אלו נועדו להגדיר את הקריטריונים לביצוע אשרור מספק לבדיקות לקביעת קרבפנמו שאינן בעלות אישור FDA.

ב. הבדיקות הרלבנטיות כוללות בדיקות PCR ובדיקות הידרוליזה (ראה נספחים 1 ו-2).

ג. יש לבדוק 10 זנים מכל אחד מהמנגנונים הבאים - KPC, NDM, OXA-48, VIM, מנגנון משולב עם פגס דופן ( non-CP CRE). מומלץ לבדוק מגוון מינים רחב ככל האפשר. ניתן לבקש זני ביקורת מהיחידה הארצית למניעת זיהומים.



1. Leavitt A, Carmeli Y, Chmelnitsky I *et al.* Molecular epidemiology, sequence types, and plasmid analyses of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Israel. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3002–6.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S23 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. 2013.
3. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall M a. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 205–10.
4. Christian G. Giske, Luis Martinez-Martinez, Rafael Canton, Stefania Stefani, Robert Skov, Youri Glupczynski, Patrice Nordmann, Mandy Wootton, Vivi Miriagou, Gunnar Skov Simonsen, Helena Zemlickova JC-S and MG. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and / or epidemiological importance. 2012 1–47.
5. Espinal P, Fugazza G, Lopez Y *et al.* Dissemination of the NDM-2-producing *Acinetobacter baumannii* clone in an Israeli Rehabilitation Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;
6. Adler A, Assous M V, Paikin S *et al.* Emergence of VIM-producing *Aeromonas caviae* in Israeli hospitals. : 2–5.
7. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6437–40.
8. Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J *et al.* Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 497–503.
9. Feldman N, Adler a, Molshatzki N *et al.* Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E190–6.
10. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 845–53.
11. Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D *et al.* Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of the Enterobacteriaceae family. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3261–5.
12. Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z *et al.* Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2879–83.
13. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, Woodford N. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 321–2.
14. Adler A, Solter E, Masarwa S *et al.* Epidemiological and Microbiological Characteristics of an Outbreak Caused by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit in Jerusalem, Israel. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2926–30.