

# Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal

*Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing Gram-negative bacterial sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit*

Carla Regina Tragante<sup>1</sup>, Maria Esther J. R. Ceccon<sup>2</sup>, Mário Cícero Falcão<sup>3</sup>, Maurício Seiti<sup>1</sup>, Neusa Sakita<sup>1</sup>, Renata Amato Vieira<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar a prevalência e a mortalidade de sepse neonatal por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal.

**Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo de 236 recém-nascidos com suspeita de sepse entre 2000 e 2004. O diagnóstico de sepse foi confirmado pela presença de sinais clínicos associada à positividade da hemocultura. A triagem para bactérias ESBL foi realizada segundo os critérios do *National Committee for Clinical Laboratory Standards*.

**Resultados:** 84 (36%) recém-nascidos apresentaram hemocultura positiva, sendo a *Klebsiella pneumoniae* o agente mais prevalente (47%). A análise dos neonatos com infecção por *Klebsiella pneumoniae* mostrou que sete destas eram ESBL, perfazendo uma taxa de infecção de 0,4%. Todos os recém-nascidos com *Klebsiella pneumoniae* ESBL – exceto um – foram hospitalizados por mais de 21 dias e necessitaram de ventilação mecânica; todos tinham cateter central, nutrição parenteral e antibióticos de largo espectro. A mortalidade ocorreu em 36 (43%) dos 84 neonatos com sepse confirmada. Dentre os óbitos, as hemoculturas mostraram Gram negativos (67%) e fungos (19%). Em relação à *Klebsiella pneumoniae* ESBL, três recém-nascidos (43%) morreram.

**Conclusões:** A prevalência de sepse por *Klebsiella pneumoniae* ESBL no período do estudo foi de 0,4% e a mortalidade de 43%. É importante a detecção e o controle da disseminação deste tipo de microrganismo por

seu impacto negativo na sobrevivência de recém-nascidos prematuros e/ou doentes.

**Palavras-chave:** *Klebsiella pneumoniae*; infecção; sepse; bactérias; recém-nascido.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the neonatal sepsis prevalence and the mortality of extended-spectrum beta-lactamase producing Gram-negative bacteria (ESBL) in a Neonatal Intensive Care Unit.

**Methods:** This is a descriptive and retrospective study of 236 newborn infants with sepsis suspicion from 2000 to 2004. The diagnosis was confirmed by clinical signs and positive blood culture. Screening for ESBL was carried out following the National Committee for Clinical Laboratory Standards criteria.

**Results:** Eighty-four (36%) neonates showed positive blood culture. *Klebsiella pneumoniae* was the most prevalent agent (47%). Among the neonates with *Klebsiella pneumoniae* infection, seven presented ESBL infection, with an infection rate of 0.4%. All the patients with one exception had length of hospital stay greater than 21 days and needed mechanical ventilation; all the newborns used central catheters, parenteral nutrition and broad-spectrum antibiotics. Among the 84 patients with confirmed sepsis, 36 (43%) died and their blood cultures were positive for gram-negative bacteria (67%) and fungous (19%). In relation to ESBL *Klebsiella pneumoniae*, three (43%) neonates died.

<sup>1</sup>Pós-graduanda *estricto sensu* do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Livre-docente em Pediatria pela FMUSP, médica chefe da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (Ucine) do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup>Doutor em Pediatria pela FMUSP, médico encarregado da Ucine do ICr/HC-FMUSP e docente da Universidade Anhembi Morumbi/Laureate Universities, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Mário Cícero Falcão  
Rua Vieira de Moraes, 45, apto. 51  
CEP 04617-010 – São Paulo/SP  
E-mail: profmariofalcao@yahoo.com.br

Recebido em: 15/10/2007

Aprovado em: 15/1/2008

**Conclusions:** The prevalence of sepsis by ESBL *Klebsiella pneumoniae* was 0.4% and the mortality rate was 42.8%. It is important to detect and to control the spread of this infectious agent with its negative impact on the survival rate of premature and/or sick newborn infants.

**Key-words:** *Klebsiella pneumoniae*; infection; sepsis; bacteria; infant, newborn.

## Introdução

Bactérias Gram negativas são agentes infecciosos de sepse neonatal relacionados a altos índices de morbidade e mortalidade. Nos quadros sépticos por bactérias Gram negativas de origem intra-hospitalar, que são de difícil tratamento e terapêutica limitada, observam-se, muitas vezes, hemoculturas positivas para cepas multirresistentes associadas à produção de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL)<sup>(1,2)</sup>. As beta-lactamases são enzimas com considerável atividade de hidrólise, que inativam uma grande variedade de antibióticos beta-lactâmicos, incluindo as cefalosporinas e os monobactâmicos<sup>(2)</sup>.

No final da década de 1980, houve um aumento na incidência das bactérias Gram negativas produtoras de ESBL nas unidades de cuidados intensivos neonatal, especialmente em países em desenvolvimento<sup>(3)</sup>, possivelmente relacionado à maior utilização das cefalosporinas de terceira e quarta gerações, à necessidade freqüente de procedimentos invasivos e à não adoção de medidas específicas de controle de infecção hospitalar<sup>(1,4,5)</sup>. As bactérias produtoras de beta-lactamase mais relatadas na literatura são a *Klebsiella pneumoniae* e a *Escherichia coli*<sup>(5,6)</sup>.

Assim, as unidades neonatais onde estão internados recém-nascidos doentes e prematuros são locais de risco para o aparecimento de surtos destas bactérias, pois estes microrganismos podem sobreviver no meio ambiente e, também, transitoriamente, nas mãos das pessoas que manipulam os recém-nascidos, facilitando a transmissão criança-criança<sup>(7)</sup>. Diante disto, o presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência e a mortalidade de sepse neonatal por bactérias Gram negativas produtoras de ESBL em uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal no município de São Paulo.

## Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo de uma pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva Neo-

natal em um período de cinco anos, cujo critério de inclusão foi a presença de sepse confirmada pela hemocultura.

Para tal, foram analisados retrospectivamente os dados de 236 recém-nascidos internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com suspeita de sepse bacteriana, no período de 2000 a 2004. O levantamento de dados foi realizado pelo Sistema de Arquivos Médicos e auxiliado pela Comissão de Infecção Hospitalar, a fim de identificar os casos com agentes produtores de beta-lactamase, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Foi definido como caso suspeito de sepse, segundo Jafari e McCracken<sup>(8)</sup>, a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: hipotermia (temperatura <36°C) ou hipertermia (temperatura >37,5°C), taquipnéia (≥60 movimentos respiratórios por minuto) e taquicardia (≥160 batimentos por minuto). Consideraram-se também outros sinais e sintomas importantes para a suspeita de sepse neonatal como: letargia ou irritabilidade, apnéia, resíduos gástricos, vômitos, distensão abdominal, petéquias, icterícia, abaulamento de fontanela e convulsões.

O diagnóstico de sepse foi confirmado pela presença de quadro clínico associado à hemocultura positiva. A triagem para bactérias produtoras de ESBL foi realizado de acordo com os critérios recomendados pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, em 2000<sup>(9)</sup>: dois discos, um com 30µg de ceftazidima e outro de 30µg cefotaxima foram usados nas culturas, considerando-se como indicativo de cepa produtora de ESBL a presença de zona de inibição ≤22mm para ceftazidima e ≤27mm para cefotaxima e um ponto de corte da concentração inibitória mínima <2mcg/mL para cefotaxima e <8mcg/mL para a cefotaxima.

Não foi realizado nenhum teste para a identificação genotípica das cepas de *Klebsiella* ESBL, que poderia sugerir fonte única de algum reservatório ambiental.

Conforme o objetivo proposto, ou seja, determinar a prevalência e a mortalidade de sepse neonatal por ESBL *Klebsiella pneumoniae*, foram seguidos os seguintes passos para a coleta de dados:

- 1) diagnóstico confirmado de sepse pelo quadro clínico sugestivo associado à positividade da hemocultura;
- 2) seleção dos casos positivos para *Klebsiella pneumoniae*;
- 3) seleção dos casos positivos para *Klebsiella pneumoniae* ESBL;
- 4) coleta dos seguintes dados: presença de risco infeccioso ao nascimento (febre, infecção materna, fisometria),

prematuridade (idade gestacional <37 semanas), baixo peso ao nascer, presença de sepse precoce (diagnosticada até 72 horas de vida), tempo de internação na unidade, presença de cateter venoso central e de nutrição parenteral prolongada, utilização de antibióticos de largo espectro, necessidade de ventilação mecânica, antibiograma da *Klebsiella pneumoniae* ESBL e sobrevida.

Por se tratar de um estudo descritivo, os resultados foram expressos em números absolutos e em porcentagem.

## Resultados

Dos 236 casos suspeitos de sepse neonatal, 84 (36%) tiveram hemoculturas positivas para algum agente etiológico. Destes, foram identificados 45 (54%) recém-nascidos com infecção por bactérias Gram negativas, distribuídas da seguinte forma: *Klebsiella pneumoniae*, 21 (47%); *Pseudomonas aeruginosa*, nove (20%); *Serratia marcescens*, cinco (11%); *Enterobacter cloacae*, quatro (9%); *Acinetobacter baumannii*, dois (4,5%); *Escherichia coli*, dois (4,5%); *Corynebacterium* spp, um (2%); *Citrobacter koseri*, um (2%).

Dos 21 neonatos com infecção por *Klebsiella pneumoniae*, sete apresentavam cepas produtoras de ESBL. Desta maneira, a taxa de infecção por bactérias Gram negativas produtoras de ESBL foi de 0,4% (sete pacientes acometidos em 1.728 internações, no período do estudo) e a proporção de *Klebsiella pneumoniae* ESBL foi de 7/21 (33,3%).

Em relação à mortalidade, 36 (42,8%) dos 84 pacientes com sepse confirmada foram a óbito, sendo a mortalidade maior naqueles com infecção por bactérias Gram negativas (66,7%) e fungos (19,5%). Dos sete neonatos com *Klebsiella pneumoniae* ESBL, três (42,8%) faleceram.

Em relação à caracterização dos sete recém-nascidos que evoluíram com sepse confirmada (hemocultura positiva) para *Klebsiella pneumoniae* ESBL, dois (28,6% apresentavam risco infeccioso ao nascer; três (43%) eram prematuros e de baixo peso; dois (29%) evoluíram com sepse precoce por outro agente infeccioso; seis (87%) tiveram tempo de internação na unidade superior a 21 dias e necessitaram de ventilação mecânica. Os sete (100%) pacientes utilizaram cateter venoso central, nutrição parenteral prolongada e antibióticos de largo espectro. Destaca-se que um destes recém-nascidos apresentava ectasia pielocalicial e teve infecção progressiva do trato urinário por *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL.

O perfil de sensibilidade das *Klebsiella pneumoniae* ESBL mostrou que nenhuma era sensível à ampicilina, uma (14%)

à gentamicina, cinco (71%) eram sensíveis à cefotaxima e à ceftazidima, seis (87%) à ampicacina e todas eram sensíveis às quinolonas, ao imipenem e aos monobactâmicos.

## Discussão

A sepse neonatal pode ser causada por bactérias multirresistentes de aquisição hospitalar, que são transmitidas tanto durante o período perinatal como em vigência de surtos de infecção hospitalar. Estes microrganismos são geralmente espécies resistentes da família *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp e *Staphylococci*<sup>(10)</sup>. Em surtos de *Klebsiella pneumoniae* ESBL, o profissional de saúde e o meio ambiente atuam como veículo de transmissão da bactéria entre os pacientes, sendo o trato intestinal de indivíduos colonizados seu principal reservatório<sup>(11)</sup>.

A incidência de sepse confirmada por hemocultura foi de 35,6%; relatos de outros autores são concordantes, mostrando incidência variável entre 36 e 55%<sup>(12)</sup>. A bactéria mais prevalente nos recém-nascidos com diagnóstico de sepse por Gram negativos internados no serviço foi a *Klebsiella pneumoniae* (47%), similar ao achado de outros estudos já publicados<sup>(2,3,13)</sup>, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Serratia marcescens* (11%) e *Enterobacter cloacae* (9%).

Já a prevalência de bactérias Gram negativas produtoras de ESBL varia na literatura, sendo maior nos estudos nos quais são relatados o uso indiscriminado de antibióticos beta-lactâmicos, principalmente cefalosporinas de terceira geração, e a falta de medidas preventivas comuns contra agentes nosocomiais, como a lavagem de mãos<sup>(14,15)</sup>.

Em nossa pesquisa, a prevalência de bactérias Gram negativas produtoras de ESBL foi baixa (0,4% do total de recém-nascidos com sepse e 15,5% das infecções por bactérias Gram negativas) em relação a outros estudos, sendo a *Klebsiella pneumoniae* isolada em todos os sete casos de ESBL. Em estudo semelhante publicado em 2007 e realizado na Índia, em um centro terciário, os autores encontraram 12% das septicemias neonatais causadas por *Klebsiella pneumoniae* e, destas, 87% eram produtoras de ESBL<sup>(13)</sup>. Em outro relato, também realizado na Índia em 2004, Shanmuganathan *et al*<sup>(16)</sup> descreveram um recém-nascido pré-termo que evoluiu com sepse por *Klebsiella pneumoniae* ESBL.

Apesar de se tratar de populações diferentes, Kim *et al*<sup>(5)</sup> encontraram prevalência de *Klebsiella pneumoniae* ESBL de 53% nas 157 hemoculturas coletadas de 1993 a 1998 no Hospital Infantil Universitário de Seul, Coréia do Sul, e concluíram que a presença destes organismos tem impacto negativo na recuperação de crianças e lactentes jovens internados em unidades intensivas.

Em nosso meio, ainda são poucos os laboratórios que testam rotineiramente as bactérias para a produção de ESBL. Isto contribui para a disseminação intra e inter-hospitalar de cepas ESBL, que podem permanecer não detectadas por longos períodos. Com a utilização de testes de triagem laboratorial para produtores ESBL, pode-se evitar o uso de antibióticos beta-lactâmicos nos quadros de sepse causados por estes patógenos, prevenindo-se, assim, surtos de infecção hospitalar incontroláveis, principalmente em unidades de cuidado intensivo.

A análise dos recém-nascidos que evoluíram para sepse por *Klebsiella pneumoniae* ESBL mostra que todos utilizaram cateter venoso central, nutrição parenteral prolongada e antibióticos de largo espectro; a maioria necessitou de ventilação mecânica e teve tempo de internação superior a 21 dias na unidade. Tais achados indicam que essas crianças são de alto risco para adquirir infecções graves e, muitas vezes, fatais, justificando a mortalidade de 43%<sup>(17,18)</sup>, apesar de haver relatos na literatura de mortalidade de até 70%<sup>(1)</sup>, conforme estudo conduzido em hospital infantil terciário em Dar es Salaam, Tanzânia, entre 2001 e 2002, que analisou 1.798 hemoculturas de crianças entre zero e sete anos de idade.

A maioria das bactérias Gram negativas produtoras de ESBL é resistente às cefalosporinas de terceira geração, porém alguns agentes apresentam suscetibilidade à cefotaxima e ceftazidima *in vitro*<sup>(19)</sup>. Amicacina, cefotaxima e cefepima foram os antibióticos mais utilizados pelos recém-nascidos admitidos em nosso serviço, conforme a rotina da unidade, com sepse presuntiva ou confirmada por bactérias Gram negativas, antes do resultado de cultura positiva para *Klebsiella* produtora de ESBL. Apesar de não se tratar de recém-nascidos, Hansotia *et al*<sup>(20)</sup> relataram que 76,5% das culturas com *Klebsiella* resistente às cefalosporinas de terceira geração eram produtoras de ESBL.

Em relação ao presente trabalho, todas as cepas produtoras de ESBL foram resistentes à ampicilina e sensíveis ao imipenem, quinolonas e monobactâmicos (aztreonam); 85,7% apresentaram resistência à gentamicina, 28,6% à cefotaxima e ceftazidima e 13,4% à amicacina. Tal padrão de resistência dos produtores de ESBL também foi observado por outros autores<sup>(21,22)</sup>.

Algumas cepas de *Klebsiella pneumoniae* expressam concomitantemente metalo-beta-lactamase IMP-1 e ESBL, que resulta na resistência da bactéria a quase todos os antibióticos disponíveis para tratamento, inclusive aos carbapenêmicos<sup>(23)</sup>.

Tendo em vista o custo elevado dos antibióticos alternativos, como, por exemplo, a tazobactam-piperacilina e a menor resistência das bactérias produtoras de ESBL à amicacina, a administração deste aminoglicosídeo deve ser considerada sempre que possível. Além disso, o amplo espectro de resistência destas bactérias mostra a necessidade de restringir ao máximo o uso de antibióticos beta-lactâmicos, como as cefalosporinas de terceira geração, bem como fortalecer as normas básicas de prevenção das infecções hospitalares. Algumas vezes, as medidas habituais de lavagem de mãos e cuidados com os pacientes não são o bastante para evitar surtos epidêmicos, sendo necessária a investigação dos profissionais de saúde colonizados e que necessitariam de tratamento específico<sup>(24)</sup>.

Concluindo-se, a detecção de bactérias multirresistentes e o controle da disseminação por meio da redução do uso de cefalosporinas de terceira e quarta geração, além de medidas rigorosas para controle da infecção hospitalar, podem evitar a instalação endêmica destes patógenos, que têm impacto negativo na sobrevivência de recém-nascidos prematuros e/ou doentes internados em Unidades de Terapia Intensiva.

## Referências bibliográficas

- Blomberg B, Jureen R, Manji KP, Tamim BS, Mwakagile DS, Urassa WK *et al*. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J Clin Microbiol* 2005;43:745-9.
- Jain A, Roy I, Gupta MK, Kumar M, Agarwal SK. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. *J Med Microbiol* 2003;52:421-5.
- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21<sup>st</sup> century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
- Hernández JR, Pascual RC, Martín-Martínez L. Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:77-82.
- Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J *et al*. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1481-91.
- 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;8:313-6.
- Kristóf K, Szabó D, Marsh JW, Cser V, Janik L, Rozgonyi F *et al*. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella spp. in a neonatal intensive care unit: risk factors for the infection and the dynamics of the molecular epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:563-70.
- Jafari HS, McCracken GH. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:739-48.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard 2000 – document M2-A7. 7th ed. Villanova, PA: NCCLS; 2000.
- Bégué P. Current orientation of antibiotic treatment in neonatal bacterial infection. *Bull Soc Pathol Exot* 1991;84:712-20.
- Hosoglu S, Gundes S, Kolayli F, Karadenizli A, Demirdag K, Gunaydin M *et al*. Extended-spectrum beta-lactamases in ceftazidime-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates in Turkish hospitals. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:346-50.
- Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996;98:357-61.
- Jain A, Mondal R. Prevalence & antimicrobial resistance pattern of extended spectrum beta-lactamase producing Klebsiella spp isolated from cases of neonatal septicemia. *Indian J Med Res* 2007;125:89-94.
- Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases in a tertiary-care medical center. *J Clin Microbiol* 1997;35:2061-7.
- Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F *et al*. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:210-5.
- Shanmuganathan C, Ananthkrishnan A, Jayakeerthi SR, Kanungo R, Kumar A, Bhattacharya S *et al*. Learning from an outbreak: ESBL- the essential points. *Indian J Med Microbiol* 2004;22:255-7.
- Boo NY, Ng SF, Lim VK. A case-control study of risk factors associated with rectal colonization of extended-spectrum beta-lactamase producing Klebsiella sp. in newborn infants. *J Hosp Infect* 2005;61:68-74.
- 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.
- Sanders CC, Barry AL, Washington JA, Shubert C, Moland ES, Traczewski MM *et al*. Detection of extended-spectrum-β-lactamase-producing members of the family Enterobacteriaceae with Vitek ESBL test. *J Clin Microbiol* 1996;34:2997-3001.
- Hansotia JB, Agarwal V, Pathak AA, Saoji AM. Extended spectrum lactamase mediated resistance to third generation cephalosporins in Klebsiella pneumoniae in Nagpur, central India. *Indian J Med Res* 1997;105:158-61.
- Villa L, Pezzella C, Tosini F, Visca P, Petrucca A, Carattoli A. Multiple-antibiotic resistance mediated by structurally related IncL/M plasmids carrying an extended-spectrum beta-lactamase gene and a class 1 integron. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2911-4.
- Subha A, Ananthan S, Alavandi SV. Extended spectrum beta lactamase production & multidrug resistance in Klebsiella species isolated from children under five with intestinal & extraintestinal infections. *Indian J Med Res* 2001;113:181-5.
- Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassettari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First isolation of metallo-beta-lactamase producing multiresistant Klebsiella pneumoniae from a patient in Brazil. *J Clin Microbiol* 2005;43:516-9.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J *et al*. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. *JAMA* 1998;280:1233-7.