

NRZ RATGEBER CPE 3.0

Erkennen – Kontrollieren – Therapieren

23.10.2023



Hintergrund

Im letzten Jahrzehnt haben sich *Enterobacterales* (EB), die aufgrund einer Carbapenemaseproduktion eine fehlende oder eingeschränkte Empfindlichkeit gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika aufweisen, weltweit ausgebreitet. Das Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz empfiehlt seit 2010 allen mikrobiologischen Labors, "Verdachtsfälle" solcher Isolate an das Nationale Referenzzentrum für antimikrobielle Resistenzen am Ordensklinikum Linz – Elisabethinen (www.referenzzentrum.at) weiterzuleiten. Durch eine akkordierte Vorgehensweise soll die lokale Epidemiologie in Österreich (trotz fehlender Meldepflichten für solche Erreger) möglichst gut eingeschätzt werden können.

Wohin mit verdächtigen Enterobakterien?

Das vorliegende Dokument versteht sich als Ratgeber, soll und kann die aktuelle Literatur nicht ersetzen und wurde nach Erscheinen und in Anlehnung an die „*EUCAST guideline for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance version 2.0*“ erstellt.

Ziel ist es trotz unterschiedlicher diagnostischer Möglichkeiten allen Labors eine Anleitung anzubieten, um Carbapenemase produzierende *Enterobacterales* (CPE) leicht erkennen und bestätigen zu können. Darüber hinaus nimmt das NRZ verdächtige Isolate zur vollständigen Abklärung entgegen. Den aktuellen Begleitschein finden Sie bitte unter www.referenzzentrum.at. Auf Wunsch kann auch eine Infektkettenabklärung durchgeführt werden. Labors, die sämtliche diagnostische Schritte selber durchführen, werden gebeten ihre Ergebnisse zu dokumentieren, die Isolate zu asservieren und gegebenenfalls dem NRZ zur Verfügung zu stellen.

Nationales Referenzzentrum für antimikrobielle Resistenzen
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin
Ordensklinikum Linz - Elisabethinen
Fadingerstraße 1, 4020 Linz
+43 (0)732 7676-3654
office@referenzzentrum.at
www.referenzzentrum.at

Müssen CPE gemeldet werden?

Für Resistenzmechanismen per se besteht in Österreich aktuell keine Meldepflicht. Die im NRZ erhobenen Daten können daher nur eine grobe Einschätzung der lokalen Epidemiologie wiedergeben. In etwa einem Viertel der zugewiesenen Isolate der letzten Jahre lagen andere Resistenzmechanismen als Carbapenemaseproduktion vor, was die Sinnhaftigkeit einer Filterstelle vor der Weiterleitung der Daten an die Behörde belegt. In Österreich können aktuell alle häufig vorkommenden Carbapenemasen bei *Enterobacterales* nachgewiesen/bestätigt werden, wobei hier auf das entsprechende Kapitel im jährlich erscheinenden Resistenzbericht AURES verwiesen sei.

Warum sind CPE so bedeutsam?

Invasive CPE Infektionen haben eine deutlich höhere Mortalität vor allem durch eingeschränkte Therapiemöglichkeiten. Darüber hinaus sollten auch aus krankenhaushygienischer sowie epidemiologischer Sicht CPE sicher erkannt werden, da neben einer klonalen Streuung auch die Verbreitung der Carbapenemasegene über übertragbare genetische Elemente, insbesondere Plasmide, möglich ist. Die Erreger sind häufig neben Beta-Laktam Antibiotika auch gegen zahlreiche andere Antibiotikaklassen resistent. Therapeutische Alternativen können neue Betalaktame wie Cefiderocol, Kombinationspräparate mit neuen Beta-Laktamase Inhibitoren (wie Avibactam, Relebactam und Vaborbactam), Tigecyclin, Eravacyclin aber

auch schon länger verfügbare Substanzen wie Aminoglykoside, Fosfomycin und Colistin sein. Eine exakte Aussage über das vorliegende Resistenzmuster des jeweiligen Isolates ist NUR nach Durchführung einer Empfindlichkeitstestung gemäß EUCAST möglich.

Carbapenemasen können grob in drei Klassen gemäß der Ambler-Klassifikation eingeteilt werden. Die derzeit wichtigsten und am häufigsten in Österreich auftretenden Enzyme sind fett gedruckt.

Carbapenemaseklasse	Familie
Ambler Klasse A (Serin-Carbapenemasen)	KPC: Vorkommen weltweit mit hoher Prävalenz in den USA, Südamerika, Israel; häufig mit Ausbrüchen assoziiert; meist <i>K. pneumoniae</i> , aber auch andere EB; Ausbreitung über Plasmide und klonal. Weitere: SME, IMI, PER, GES
Ambler Klasse B (Metallo-Carbapenemasen, MBL)	NDM: Weltweites Vorkommen, häufigste MBL in Österreich; viele EB Spezies; Ausbreitung meist über Plasmide (weniger häufig klonal). VIM: zweithäufigste MBL in Österreich mit globalem Vorkommen, Ausbreitung v.a. über Plasmide. Weitere: IMP, LMB-1
Ambler Klasse D (OXA-Carbapenemasen)	OXA-48 und deren Varianten (z.B.: OXA-244, OXA-181...): europaweites Vorkommen mit besonders hoher Prävalenz in der Türkei, dem mittleren Osten und Nordafrika; Ausbreitung über Plasmide und klonal; Isolate können im Antibiogramm auf Cephalosporine und Carbapeneme empfindlich sein!

Worin liegt die diagnostische Herausforderung?

Eine herabgesetzte Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen muss nicht zwangsläufig auf der Produktion von Carbapenemasen beruhen. So können zum Beispiel CTX-M ESBL produzierende Stämme in Kombination mit Porinveränderungen oder Efflux-Pumpen eine eingeschränkte Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen aufweisen. Gleiches gilt für AmpC Beta-Laktamase produzierende Stämme. Porinveränderungen sind oft instabil und gehen mit einer herabgesetzten Fitness des Erregers einher, weswegen diese Isolate eher selten Ausbreitung finden. Ertapenem ist von diesen Resistenzmechanismen am stärksten betroffen.

Konstellationen, die NICHT weiter bezüglich Carbapenemaseproduktion untersucht werden müssen:

- Bakterien der Genera *Proteus*, *Morganella* und *Providencia*, die NUR Imipenem resistent sind. Diese weisen gegenüber Imipenem intrinsisch eine niedrige Empfindlichkeit auf.
- *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii* und *Klebsiella aerogenes* mit isolierter Ertapenem-Resistenz sofern diese voll empfindlich (MHK Wert innerhalb der Wildtypverteilung) für Imipenem und Meropenem sind. Hierbei handelt es sich in der Regel um Kombinationen aus AmpC Beta-Laktamasen und Porinveränderungen.

Wann sind *Enterobacterales* verdächtig? - CPE Erkennen

WICHTIG: Carbapenemasen bedingen bei *Enterobacterales* nicht immer eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Imipenem, Meropenem oder Ertapenem gemäß den klinischen EUCAST-Breakpoints (das bedeutet, dass diese Substanzen im Antibiogramm als S oder I ausgewiesen sein können). Als Mindestanforderung für eine zuverlässige Carbapenemase-Detektion sollte bei allen Isolaten Meropenem ausgetestet werden, wobei das verwendete Testsystem eine ausreichende Auflösung zur sicheren Detektion der Screening-Breakpoints aufweisen sollte. Zur Erhöhung der Sensitivität kann insbesondere bei *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. variicola* und *P. mirabilis* zusätzlich Ertapenem (bei deutlich geringerer Spezifität) als Screening-Substanz Anwendung finden. Typischerweise sind CPE zudem resistent gegenüber Piperacillin-Tazobactam.

Im Folgenden wird ein routinetaugliches Verfahren bestehend aus 2 Schritten vorgeschlagen, welches bitte vor einer möglichen Weiterleitung des Isolates an das NRZ durchgeführt werden soll. Falls Sie den EUCAST Blättchendiffusionstest anwenden, halten Sie sich grundsätzlich streng an die Vorgaben zur qualitätskontrollierten Testdurchführung sowie an die EUCAST Grenzwerte in ihrer aktuellen Version (www.eucast.org).

Ausgehend vom Routine-Antibiogramm, das ein 10µg Meropenem Plättchen enthalten sollte, erfolgt die Testung in zwei Schritten. Dabei wird an den Schritt 1 (= CPE-Screening) ein Schritt 2 (= CPE-Bestätigung mit mindestens einem geeigneten Bestätigungstest) angeschlossen. Schritt 2 kann mittels unterschiedlicher Techniken erfolgen, wobei es insbesondere zur Beantwortung therapeutischer Fragestellungen sinnvoll sein kann, den exakten Typ der zugrundeliegenden Carbapenemase zu identifizieren (in dieser Entscheidung muss auch der Zeitfaktor mitberücksichtigt werden). Das Schema auf Seite 6 veranschaulicht die Details des diagnostischen Verfahrens.

Schritt 1: CPE-Screening

Bei positivem Screening-Ergebnis (= Ergebnis der Hemmhofdurchmesser- oder MHK-Bestimmung; siehe Schema S.6) im Routineantibiogramm, wird Schritt 2 angeschlossen. Werden im Labor Methoden zur Empfindlichkeitstestung eingesetzt, die keine MHK Werte unterhalb des Screening-Breakpoints (z.B. nur < 0,5 mg/L) generieren können, soll die nächste verfügbare Verdünnungsstufe (z.B. 0,5 mg/L) als Cut-off verwendet werden (dies bedingt jedoch eine eingeschränkte Sensitivität).

Schritt 2: CPE-Bestätigung

Idealerweise sollten im mikrobiologischen Labor Bestätigungstests verfügbar sein, die:

- eine **Differenzierung der vorliegenden Carbapenemase** zumindest bis auf Ebene der Ambler Klasse (A, B oder D) erlauben. Ziel dieser Tests ist rasch die optimale empirische Therapie bis zum Vorliegen der Empfindlichkeitstestung zu planen und zeitnah die notwendigen krankenhaushygienischen Maßnahmen einzuleiten.
- einen **Nachweis der hydrolytischen Aktivität der Carbapenemase** ermöglichen. Ziel hierbei ist, seltene (unbekannte) Carbapenemasen nicht zu übersehen.

Methoden zur Differenzierung der vorliegenden Carbapenemase

- **Immunchromatographische Tests:** direkter Nachweis des Enzyms aus Kulturmaterial mittels „lateral flow“ Testformat.
 Vorteile: hohe Sensitivität und Spezifität, Ergebnisse nach 15-20 min, Zuverlässiger Nachweis von Enzymkombinationen.
 Nachteile: relativ hohe Kosten.
- **Molekularbiologische Tests:** direkter Nachweis des kodierenden Carbapenemasegens mittels molekularbiologischer Methoden (z. B.: PCR, isothermale Amplifikation, Microarray). Mittels Sequenzierung können auch die Subtypen der Carbapenemasen bestimmt werden. Whole Genome Sequencing (WGS) erlaubt auch eine zuverlässige Infektkettenabklärung. Inhouse-Tests und kommerzielle Testsysteme verfügbar, wobei letztere auch als rasch und einfach durchzuführende Schnelltest-Formate erhältlich sind.
 Vorteile: hohe Sensitivität und Spezifität, genauer Nachweis von Enzymkombinationen.
 Nachteile: relativ hohe Kosten, nur von den Testsystemen abgedeckte Enzyme werden detektiert, lange Dauer bis WGS-Befund vorliegt.
- **Phänotypische Tests basierend auf Inhibitoren:** selektive Inhibition einzelner Carbapenemase-Klassen durch Inhibitor-Substanzen. So können z.B. Metallo-Beta-Laktamasen durch EDTA und Dipikolinsäure, Klasse A Carbapenemase durch Borsäure und AmpC-Beta-Laktamasen durch Cloxacillin gehemmt werden.
 Kombinierbar mit der diagnostischen Nicht-Empfindlichkeit gegenüber Temocillin zum Nachweis von OXA-48 Carbapenemase, die zusätzlich einen doppelten Hemmhof bei mit Faropenem beladenen Blättchen bedingen. Inhouse-Tests als auch kommerziell verfügbare Testsysteme basierend auf Combination Disc Tests (CDT), Mikrodilution bzw. Gradientendiffusion verfügbar.
 Vorteile: Einfach durchzuführen, günstig.
 Nachteile: Dauer bis zum Vorliegen der Ergebnisse, schwierige Ablesbarkeit, Sensitivität und Spezifität in zahlreichen Publikationen anderen Differenzierungstests unterlegen, Probleme bei der Bestätigung von mehreren Carbapenemase in einem Isolat.

Testsystem	Carbapenemase			Reduzierte Permeabilität	
	A	B	D	mit AmpC	mit ESBL
Meropenem-Borsäure-Synergismus	+	-	-	+/-	-
Meropenem-Cloxacillin Synergismus	-	-	-	+/-	-
Meropenem-Dipikolinsäure Synergismus	-	+	-	-	-
Meropenem-EDTA Synergismus	-	+	-	-	-
High-Level Temocillin-Resistenz	+/-	+/-	+	-	-
Doppelhemmhofbildung bei Faropenem	-	-	+	-	-

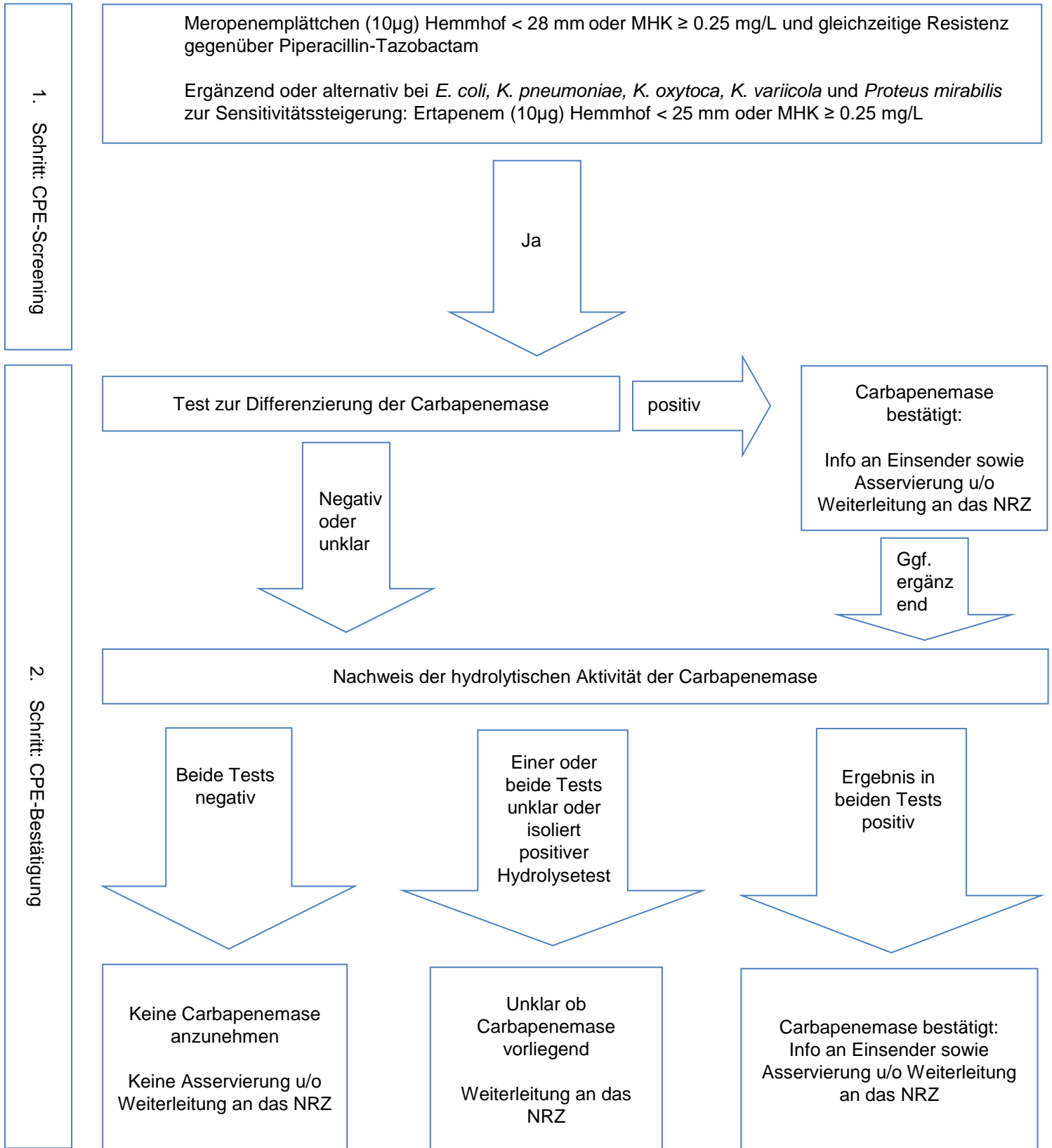
Methoden zum Nachweis der hydrolytischen Aktivität der Carbapenemase (Beta-Laktamase Assays oder Aktivitätstests)

Weisen die hydrolytische Aktivität aller Carbapenemaseklassen (auch seltene oder noch nicht bekannte Enzyme werden erfasst) nach und sind daher besonders zum Ausschluss einer Carbapenemaseproduktion geeignet. Der Nachweis erfolgt mittels geeignetem Detektionssystem, wobei Sensitivität und Spezifität schwanken, da die hydrolytische Aktivität einiger Enzyme sehr schwach ausgeprägt sein kann. Zahlreiche Methoden sind aktuell verfügbar:

- **Biochemische (kolorimetrische) Verfahren:** zeigen die Carbapenemase-vermittelte Carbapenem-Hydrolyse mittels Farbumschlag eines Indikators an. Inhouse-Tests als auch kommerziell verfügbare Testsysteme verfügbar.
Vorteile: einfach durchzuführen.
Nachteile: einige Carbapenemasen werden nur unzuverlässig detektiert, Interpretation ist sehr subjektiv und damit schwierig, je nach Testsystem sind umfangreiche Vorgaben zu beachten (z.B.: Medien, Zinkgehalt, Carbapenemexposition etc.).
- **Hydrolysenachweis des Carbapenems mittels MALDI-TOF:** massenspektrometrischer Nachweis der Carbapenemhydrolyse durch Nachweis von Abbauprodukten bzw. Verlust von Peaks im Spektrenmuster. Inhouse-Tests als auch kommerziell verfügbare Testsysteme (mit automatisierter Spektrenauswertung und Interpretation) verfügbar.
Vorteil: Rascher und objektiver Nachweis der Carbapenemhydrolyse bei hoher Sensitivität und Spezifität.
Nachteil: hoher apparativer Aufwand.
- **Carbapenem-Inaktivierungs-Methode (CIM):** Das in einem AB-Blättchen enthaltene Carbapenem wird durch die Carbapenemase eines zu bestätigenden CPE-Isolates inaktiviert. Im Anschluss wird das vorbehandelte Blättchen auf einer Mueller-Hinton-Agarplatte mit einem Carbapenem-empfindlichen Teststamm bebrütet, wobei bei Vorliegen von CPE ein deutlich verkleinerter oder fehlender Hemmhof nachweisbar ist. Modifikationen (mCIM, zCIM) mit verbesserter Performance verfügbar.
Vorteil: hohe Sensitivität und Spezifität, niedriger apparativer Aufwand, da mit Routinematerial aus der Empfindlichkeitstestung gearbeitet wird, objektive Ablesbarkeit.
Nachteile: lange Dauer bis Vorliegen des Ergebnisses.
- **Modifizierter Hodge Test („Cloverleaf Test“):** aufgrund Einschränkungen in der Sensitivität und Spezifität bzw. der schweren Interpretierbarkeit von EUCAST nicht mehr empfohlen.

Wurde eine Carbapenemase nachgewiesen/bestätigt, empfiehlt EUCAST den Erreger gemäß EUCAST-Grenzwerten zu interpretieren, aber einen entsprechenden Kommentar am Befund für die Krankenhaushygiene zu vermerken. Des Weiteren sollte eine Information an den behandelnden Arzt erfolgen.

Schema für das Screening auf und die Bestätigung von Carbapenemasen bei *Enterobacterales*



NRZ RATGEBER CPE 3.0

Erkennen – Kontrollieren – Therapieren

23.10.2023



Literatur:

EUCAST guideline for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.0 July 2017.

Anschreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG-III/1; BMG-21756/0068-III/1/2010 vom 18.8.2010) an alle Landessanitätsdirektionen. Betreff: Enterobakterien mit Carbapenemaseproduktion (NDM-1).

Pöpl W und H. Burgmann. Carbapeneme. Antibiotikamonitor 3/4/2010

Kumarasamy, K.K., M.A. Toleman, T.R. Walsh, J. Bagaria, F. Butt, R. Balakrishnan, U. Chaudhary, M. Doumith, C.G. Giske, S. Irfan, P. Krishnan, A.V. Kumar, S. Maharjan, S. Mushtaq, T. Noorie, D.L. Paterson, A. Pearson, C. Perry, R. Pike, B. Rao, U. Ray, J.B. Sarma, M. Sharma, E. Sheridan, M.A. Thirunarayan, J. Turton, S. Upadhyay, M. Warner, W. Welfare, D.M. Livermore and N. Woodford. 2010.

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet. Infectious diseases.* 10:597-602.

van Dijk, K., G.M. Voets, J. Scharringa, S. Voskuil, A.C. Fluit, W.C. Rottier, M.A. Leverstein-Van Hall and J.W.T. Cohen Stuart. 2014. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in Enterobacteriaceae using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 20:345-9.

Hartl, R., S. Widhalm, H. Kerschner and P. Apfalter. 2013. Temocillin and meropenem to discriminate resistance mechanisms leading to decreased carbapenem susceptibility with focus on OXA-48 in Enterobacteriaceae. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 19:E230-2.

Huang, T.-D., L. Poirel, P. Bogaerts, C. Berhin, P. Nordmann and Y. Glupczynski. 2014. Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in geographical areas with a high prevalence of OXA-48 producers. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 69:445-50.

Sattler, J., A. Brunke and A. Hamprecht. 2021. Systematic Comparison of Three Commercially Available Combination Disc Tests and the Zinc-Supplemented Carbapenem Inactivation Method (zCIM) for Carbapenemase Detection in Enterobacteriales Isolates. *Journal of clinical microbiology.* 59:e0314020.

Tamma, P.D., B.N.A. Opene, A. Gluck, K.K. Chambers, K.C. Carroll and P.J. Simner. 2017. Comparison of 11 Phenotypic Assays for Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology.* 55:1046-55.

Dallenne, C., A. Da Costa, D. Decré, C. Favier and G. Arlet. 2010. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 65:490-5.

Baeza, L.L., N. Pfennigwerth, C. Greissl, S. Göttig, A. Saleh, Y. Stelzer, S.G. Gatermann and A. Hamprecht. 2019. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacteriales with proposal of a new algorithm. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 25:1286.e9–1286.e15.

Dortet, L., M. Fusaro and T. Naas. 2016. Improvement of the Xpert Carba-R Kit for the Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 60:3832-7.

NRZ RATGEBER CPE 3.0

Erkennen – Kontrollieren – Therapieren

23.10.2023



Lucena Baeza, L., N. Pfennigwerth and A. Hamprecht. 2019. Rapid and Easy Detection of Carbapenemases in Enterobacterales in the Routine Laboratory Using the New GenePOC Carba/Revogene Carba C Assay. *Journal of clinical microbiology*. 57.

Girlich, D., M. Laguide, L. Dortet and T. Naas. 2020. Evaluation of the Revogene Carba C Assay for Detection and Differentiation of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria. *Journal of clinical microbiology*. 58.

Lucena Baeza, L. and A. Hamprecht. 2020. A profile of the GenePOC Carba C assay for the detection and differentiation of gene sequences associated with carbapenem-non-susceptibility. *Expert review of molecular diagnostics*. 20:757-69.

García-Fernández, S., M.-I. Morosini, F. Marco, D. Gijón, A. Vergara, J. Vila, P. Ruiz-Garbajosa and R. Cantón. 2015. Evaluation of the eazyplex® SuperBug CRE system for rapid detection of carbapenemases and ESBLs in clinical Enterobacteriaceae isolates recovered at two Spanish hospitals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 70:1047-50.

Greissl, C., A. Saleh and A. Hamprecht. 2019. Rapid detection of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemases in Enterobacterales by a new multiplex immunochromatographic test. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 38:331-5.

Koroska, F., S. Göttig, M. Kaase, J. Steinmann, S. Gatermann, J. Sommer, T. Wille, G. Plum and A. Hamprecht. 2017. Comparison of Phenotypic Tests and an Immunochromatographic Assay and Development of a New Algorithm for Detection of OXA-48-like Carbapenemases. *Journal of clinical microbiology*. 55:877-83.

Saleh, A., S. Göttig and A.G. Hamprecht. 2018. Multiplex Immunochromatographic Detection of OXA-48, KPC, and NDM Carbapenemases: Impact of Inoculum, Antibiotics, and Agar. *Journal of clinical microbiology*. 56.

Tamma, P.D., B.N.A. Opene, A. Gluck, K.K. Chambers, K.C. Carroll and P.J. Simner. 2017. Comparison of 11 Phenotypic Assays for Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology*. 55:1046-55.

Bernabeu, S., L. Dortet and T. Naas. 2017. Evaluation of the β -CARBA™ test, a colorimetric test for the rapid detection of carbapenemase activity in Gram-negative bacilli. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 72:1646-58.

Compain, F., S. Gallah, C. Eckert, G. Arlet, A. Ramahefasolo, D. Decré, M. Lavollay and I. Podglajen. 2016. Assessment of Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae with the Rapid and Easy-to-Use Chromogenic β Carba Test. *Journal of clinical microbiology*. 54:3065-8.

Mancini, S., N. Kieffer, L. Poirel and P. Nordmann. 2017. Evaluation of the RAPIDEC® CARBA NP and β -CARBA® tests for rapid detection of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 88:293-7.

Nordmann, P., L. Poirel and L. Dortet. 2012. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases*. 18:1503-7.

Dortet, L., A. Agathine, T. Naas, G. Cuzon, L. Poirel and P. Nordmann. 2015. Evaluation of the RAPIDEC® CARBA NP, the Rapid CARB Screen® and the Carba NP test for biochemical detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 70:3014-22.

NRZ RATGEBER CPE 3.0

Erkennen – Kontrollieren – Therapieren

23.10.2023



Pires, J., A. Novais and L. Peixe. 2013. Blue-carba, an easy biochemical test for detection of diverse carbapenemase producers directly from bacterial cultures. *Journal of clinical microbiology*. 51:4281-3.

Simon, M., K. Richert, N. Pfennigwerth, Y. Pfeifer, U. Reischl, S. Gatermann, A. Gessner and J. Jantsch. 2018. Carbapenemase detection using the β -CARBA test: Influence of test conditions on performance and comparison with the RAPIDEC CarbaNP assay. *Journal of microbiological methods*. 147:17-9.

Hrabák, J., V. Studentová, R. Walková, H. Zemlicková, V. Jakubu, E. Chudácková, M. Gniadkowski, Y. Pfeifer, J.D. Perry, K. Wilkinson and T. Bergerová. 2012. Detection of NDM-1, VIM-1, KPC, OXA-48, and OXA-162 carbapenemases by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of clinical microbiology*. 50:2441-3.

Lasserre, C., L. de Saint Martin, G. Cuzon, P. Bogaerts, E. Lamar, Y. Glupczynski, T. Naas and D. Tandé. 2015. Efficient Detection of Carbapenemase Activity in Enterobacteriaceae by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry in Less Than 30 Minutes. *Journal of clinical microbiology*. 53:2163-71.

Papagiannitsis, C.C., V. Študentová, R. Izdebski, O. Oikonomou, Y. Pfeifer, E. Petinaki and J. Hrabák. 2015. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry meropenem hydrolysis assay with NH_4HCO_3 , a reliable tool for direct detection of carbapenemase activity. *Journal of clinical microbiology*. 53:1731-5.

Cordovana, M., M. Abdalla and S. Ambretti. 2020. Evaluation of the MBT STAR-Carba Assay for the Detection of Carbapenemase Production in Enterobacteriaceae and Hafniaceae with a Large Collection of Routine Isolates from Plate Cultures and Patient-Derived Positive Blood Cultures. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*. 26:1298-306.

Ota, Y., K. Furuhashi, N. Hirai, J. Ishikawa, O. Nagura, K. Yamanaka and M. Maekawa. 2021. Evaluation of MBT STAR-Cepha and MBT STAR-Carba kits for the detection of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemase producing microorganisms using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Journal of microbiological methods*. 183:106166.

Pierce, V.M., P.J. Simner, D.R. Lonsway, D.E. Roe-Carpenter, J.K. Johnson, W.B. Brasso, A.M. Bobenchik, Z.C. Lockett, A. Charnot-Katsikas, M.J. Ferraro, R.B. Thomson, S.G. Jenkins, B.M. Limbago and S. Das. 2017. Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production among Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology*. 55:2321-33.

van der Zwaluw, K., A. de Haan, G.N. Pluister, H.J. Bootsma, A.J. de Neeling and L.M. Schouls. 2015. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PloS one*. 10:e0123690.