

Hygienemaßnahmen bei Nachweis von multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN)

Inhalt

1. Erreger.....	1
2. MIBI-Monitor.....	2
3. Übertragungsweg.....	3
4. Screening.....	3
4.1. Risikopatienten.....	3
4.2. Empfohlene Screening-Lokalisationen / empfohlene Screening-Proben zum Nachweis von MRGN (s. Tab. 1).....	3
5. Räumliche Isolierung (Einzelzimmer).....	4
6. Dekolonisierung.....	6
7. Monitoring (Verlaufskontrolle).....	8
8. Weiterführende Hygienemaßnahmen.....	10

1 Erreger

Multiresistenz bei gramnegativen Bakterien stellt eine der größten Herausforderungen in der Infektiologie und Krankenhaushygiene dar. In den vergangenen Jahren stand die Resistenzentwicklung bei grampositiven Bakterien im Vordergrund; zum derzeitigen Augenblick stehen jedoch vornehmlich gramnegative multiresistente Erreger im Focus der Infektiologen und Hygieniker.

Epidemiologisch relevante Multiresistenz wird derzeit beobachtet bei

- der Familie der Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, etc)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*

Die wichtigsten Resistenzmechanismen hierbei sind

- Betalaktamasen (z.B. ESBL, AmpC, Carbapenemasen)
- Verminderte Expression von Membranproteinen bzw. Veränderung von Oberflächenmolekülen
- Effluxpumpen

Aufgrund der Vielfalt an gramnegativen multiresistenten Erregern werden diese in Folge unter dem Begriff MRGN (multiresistente gramnegative Bakterien) zusammengefasst. Dabei wurde vor allem der Gesichtspunkt der klinischen Relevanz der Resistenz zu Grunde gelegt, d. h. Resistenz gegenüber jenen Antibiotika betrachtet, die als primäre bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden.

Die Einteilung in 3 MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 definierten Antibiotikagruppen) und 4 MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen mit

Resistenz gegen 4 der 4 definierten Antibiotikagruppen) ergibt sich aus dem phänotypisch sichtbaren Resistenzmuster des jeweiligen Erregers. Der zugrundeliegende genetische Resistenzmechanismus bleibt hierbei vorerst unberücksichtigt.

Klassifizierung von multiresistenten gramnegativen Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Cefotaxidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)
² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Als klinisch relevant gilt hier insbesondere der Verlust von mehr als zwei der genannten Antibiotikagruppen für die Therapie. Da auch Enterobakterien mit phänotypischer ESBL-Ausprägung existieren, die nicht in der MRGN Einteilung berücksichtigt werden (sensibel gegenüber Fluorchinolonen bzw. Acylureidopenicillinen und Carbapenemen) wird dieser Resistenzmechanismus noch weiterhin zusätzlich angeführt. Deswegen wird es zusätzlich zu den oben genannten Definitionen von 3 MRGN und 4 MRGN auch weiterhin die Bezeichnung ESBL ohne MRGN-Einteilung geben.

2 MIBI-Monitor

Der MIBI-Monitor im openMEDOCS stellt eine Zusammenschau aller mikrobiologisch-bakteriologischen Befunde eines Patienten dar.

Neben der Darstellung des historischen Verlaufes dieser Befunde besteht die Möglichkeit der Darstellung aller MRE-Befunde eines Patienten.

3 Übertragungsweg

Praktisch immer durch **Kontakt** (besonders über Hände und medizinische Utensilien). Nur in Ausnahmefällen (Tracheostoma, positiver Erregernachweis im Respirationstrakt bei florider Infektion der Atemwege, etc.) ist eine **tröpfchenassoziierte Erregerübertragung** möglich. Als infektiös gelten alle Materialien in denen ein MRGN-Erreger nachgewiesen wird.

4 Screening

Ein Screening dient der Identifizierung asymptomatischer MRGN-Träger um im Rahmen eines Maßnahmenbündels zur Vermeidung nosokomialer Übertragung, möglichst zeitnah adäquate Hygienemaßnahmen und Dekolonisierungsmaßnahmen einleiten zu können, und wird bei folgenden Risikopatienten empfohlen.

4.1. Risikopatienten

- 1.) Patienten mit positiver MRGN Anamnese innerhalb der letzten 6 Monate
- 2.) Patienten die innerhalb der letzten 6 Monate in Ländern mit hoher MRE-Prävalenz hospitalisiert waren (Risikogebiete: Süd- und Osteuropa, Mittelmeerländer, Asien (insbesondere Indien)).
- 3.) Asylwerber die innerhalb der letzten 6 Monate eingereist sind
- 4.) Patienten ab einer Liegedauer von ≥14 Tagen UND laufender Antibiotikatherapie länger als 5 Tage innerhalb dieses Zeitraums
- 5.) Patienten ab einer Liegedauer von >4 Tagen auf Intensivstationen UND laufender Antibiotikatherapie länger als 72 Stunden innerhalb dieses Zeitraums
- 6.) Patienten die über 72 Stunden mit einem 4 MRGN-positiven Patienten welcher Risikofaktoren für eine Streuung des Erregers aufweist im selben Zimmer untergebracht waren

4.2. Empfohlene Screening-Lokalisationen / empfohlene Screening-Proben zum Nachweis von MRGN (s. Tab. 1)

- Rachen/Nase gepoolt: Ein kombinierter Abstrich aus dem Rachen und beiden Nasenvorhöfen.
- Hautabstrich gepoolt: Dieser Abstrich führt von der Schläfe über den Hals, das Schultergelenk zur Axilla, über den Thorax zur kontralateralen Seite, dort weiter entlang der lateralen Thoraxwand zur Hüfte, und unter Erfassung beider Leistenregionen wieder auf die Ausgangsseite.
- Stuhl oder Rectalabstrich

Optional:

- Kontrolle der Lokalisation des Erstisolates wenn der Patient aus Vorbefunden als MRGN-Träger bekannt ist
- Chronische Wunden, Trachealsekret, Harn etc.

Tabelle 1: Screeninglokalisationen MRGN

		
1. Rachen-Nase gepoolt	2. Haut gepoolt	3. Stuhl oder Rectalabstrich
1 Abstrich	1 Abstrich	1 Probe/Abstrich

Untersuchung von Personal und/oder Umgebung ausschließlich nach Rücksprache mit dem Hygieneteam vor Ort bzw. mit dem Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie!

Durchführung:

Siehe VA: Probenahme/Transport; Richtlinie 1010.5220

Auf dem Anforderungsschein für Screening-Untersuchungen „MRGN-Screening“ ankreuzen.

Untersuchungsart:

Kulturell, mittels

- Abstrich oder
- nativem Ausgangsmaterial (Stuhl)

5 Räumliche Isolierung (Einzelzimmer)

Die im Folgenden beschriebenen Empfehlungen sind als Mindeststandards für die räumliche Isolierung bei Patienten mit multiresistenten gramnegativen Erregern anzusehen.

Zum Zwecke der Risikostratifizierung werden folgende Kategorien herangezogen.

Risikobereiche sind nach individueller Risikoabwägung, auf Basis des Patientenkollektivs oder auch baulich-struktureller Gegebenheiten zu definieren.

- Intensivstationen
- Neonatologie-Stationen
- Transplant-Stationen
- Hämatologisch-onkologische Stationen

sind beispielhaft als Risikobereiche einzustufen.

Eine gemeinsame Unterbringung von Trägern multiresistenter Erreger mit besonders infektionsgefährdeten Patienten (Immunsupprimierte Patienten, Verbrennungspatienten, etc.) soll nach Möglichkeit vermieden werden.

Risikofaktoren

- Diarrhoe, Stuhl- oder Urininkontinenz bei positivem Erregernachweis im Stuhl/Harn
- Tracheostoma und positiver Erregernachweis im Respirationstrakt
- positiver Erregernachweis im Respirationstrakt bei florider Infektion der Atemwege
- großflächige, nicht abdeckbare Wunden
- mangelnde Compliance

Ist eine Zuteilung zu einem Risikobereich bzw. Risikofaktor nicht eindeutig möglich, wird eine Rücksprache mit dem Hygieneteam vor Ort bzw. mit dem Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie empfohlen.

3 MRGN und/oder ESBL

Über die Standardhygienemaßnahmen (vgl. FRL 38) hinausgehend ist eine räumliche Isolierung im Einzelzimmer in **Risikobereichen** oder bei Vorliegen von **Risikofaktoren**, die eine Streuung des Erregers begünstigen, indiziert.

Sollte eine räumliche Isolierung nicht möglich sein, kann nach Rücksprache mit dem Hygieneteam vor Ort, bzw. mit dem Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie, insbesondere bei MRGN-Nachweis in einem geschlossenen System (Intubation, Harnkatheter) und Ausschluss von MRGN-Risikofaktoren, der Patient unter Einhaltung der Standardhygienemaßnahmen am Patientenplatz (siehe FRL 38) auch in einem Mehrbettzimmer untergebracht werden.

4 MRGN

Die räumliche Isolierung von Patienten mit Nachweis von 4 MRGN ist im klinischen Setting unabhängig von den zuvor angeführten Risikofaktoren und Risikobereichen mit höchster Priorität umzusetzen!

Patienten die in den letzten 6 Monaten eine Besiedelung mit 4 MRGN zeigten, sind schon vor dem Vorliegen aktueller Screeningbefunde zu isolieren.

Ausnahme: Bei alleinigem Nachweis im Stuhl / **Harn** kann in nicht Risikobereichen eine räumliche Isolierung unter folgenden Voraussetzungen unterbleiben:

- Entsprechende Compliance des Patienten
- Keine Stuhlinkontinenz / **Harninkontinenz**
- Keine Diarrhoe
- Sicherstellung der Reinigung/Desinfektion der Patientendusche nach Benutzung
- Sicherstellung der Reinigung/Desinfektion des Patienten-WCs nach Benutzung

Dauer der räumlichen Isolierung

- **3 MRGN in nicht Risikobereichen:** Aufrechterhalten der Isolierung solange Risikofaktoren vorliegen, die das Risiko einer Streuung des Erregers erhöhen (siehe oben: Risikofaktoren).
- **3 MRGN in Risikobereichen:** Aufrechterhalten der Isolierung bis zum Vorliegen von 2 aufeinanderfolgenden negativen Befunden.
- **4 MRGN:** Aufrechterhalten der Isolierung bis zum Vorliegen von 2 aufeinanderfolgenden negativen Befunden.

Bei ausschließlichem 4 MRGN-Nachweis im Stuhl / Rectalabstrich / **Harn** können unter folgenden Voraussetzungen, sowie nach Rücksprache mit dem Hygieneteam vor Ort, bzw. mit dem Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie, die Isolierungsmaßnahmen in nicht Risikobereichen beendet werden.

- Entsprechende Compliance des Patienten
- Keine Stuhlinkontinenz / **Harninkontinenz**
- Keine Diarrhoe
- Sicherstellung der Reinigung/Desinfektion der Patientendusche nach Benutzung
- Sicherstellung der Reinigung/Desinfektion des Patienten-WCs nach Benutzung

Anmerkung:

- Aufgrund spezieller Rahmenbedingungen in Reha-Einrichtungen und Pflegezentren bzw. in der Langzeitpflege können hier individuelle Entscheidungen notwendig sein
- **Der Nachweis von multiresistenten Erregern (MRE) im Harn *per se* ist keine Indikation zum Legen eines Harnkatheters**

Merke:

Die räumliche Abtrennung von Patienten mit multiresistenten Erregern ist lediglich ein Element in einem Bündel von Einzelmaßnahmen. Wenn z.B. Hände vor und nach Patientenkontakt nicht desinfiziert werden und Handschuhe sowie Schutzausrüstung nicht patientenbezogen verwendet werden, kann auch kein Einzelzimmer helfen.

6 Dekolonisierung

Zur Reduktion der Erregerlast bzw. Erreger-Eradikation werden antiseptische Zubereitungen auf der Basis von Octenidindihydrochlorid für die Lokalthherapie bzw. Waschung empfohlen.

Alternativ können Produkte auf Basis von Polyhexanid, Chlorhexidin und PVP-Iod verwendet werden. Informationen zu deren Anwendung sowie diesbezügliche Einschränkungen siehe Herstellerangaben.

Präventive Dekolonisierung:

Beginn: Bei Aufnahme

- Bei Risikopatienten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Kolonisierung (**Punkte 1.) – 3.) unter 4.1**) sollte unverzüglich mit der Dekolonisierung an Nase, Rachen und Haut begonnen werden.

- Vor Risikointerventionen: Zur Reduktion der Keimlast vor Risikointerventionen (z.B. kardiothorakale und orthopädische Eingriffe mit Endoprothetik). Empfehlung zur präventiven präoperativen Dekolonisierung von Rachen, Nase und Haut. Diese sollte zumindest einmalig vor dem Eingriff erfolgen. Fortführung der antiseptischen Waschungen bis 48h postoperativ.

Dekolonisierung bei positivem MRGN Befund

Beginn: Bei positivem Befund

Einleiten von Dekolonisierungsmaßnahmen an den betroffenen Stellen.

Bei alleinigem Erregernachweis im Stuhl/Harn wird als Dekolonisierungsmaßnahme die antiseptische Körperwaschung empfohlen.

Empfohlene Vorgehensweise: [Produkte/Wirkstoffe zur MRE-Dekolonisierung sind in Tabelle 2 angeführt.](#)

Tabelle 2: [Produkte/Wirkstoffe zur MRE-Dekolonisierung \(Anwendung nach ärztlicher Anordnung bzw. laut Herstellerangaben\)](#)

Nase	Mund/Rachen	Körper
Octenisan® Nasengel, 2xtgl	ProntOral® Mundspüllösung	Octenisan® Waschlotion/Washcaps
Betaisodona® (z.B. Spray 1,25% für die Nase, magistrale Zubereitung)	Chlorhexidinhaltige Mundspüllösungen	Prontoderm® Foam
PVP-Iod-Salbe (Braunovidon® Salbe)	Betaisodona- Mundantiseptikum®	Skinsan® Scrub N
Prontoderm Nasal Gel® (Polyhexanid- Betain-Komplex)	VeriforteMed® Mundspüllösung	

Ist die Durchführung der Körperpflege mehrmals täglich erforderlich, können über die Dekolonisation hinausgehende Waschungen mit herkömmlichen Waschlotionen erfolgen.

Sollten Klebeeffekte auf der Haut während der Anwendung von sog. „leave on“ Produkten (octenisan® Waschhandschuhe, octenisan® Waschhaube) auftreten, wird einmal wöchentlich eine herkömmliche Waschung empfohlen (z.B. mit octenisan® Waschlotion oder herkömmlicher Seife), um die zuvor aufgetragenen Schichten wieder abzuwaschen.

[Informationen zur Anwendung von Produkten zur MRE-Dekolonisation, sowie diesbezügliche Einschränkungen, siehe Herstellerangaben; diese sind vollinhaltlich zu beachten.](#)

Hinweis zur Anwendung: Chlorhexidinhaltige Präparate haben einen sehr scharfen Geschmack und können bei längerer Anwendung zu Schleimhautirritationen oder einer Dunkelfärbung der Zähne führen.

Hinweise zur Anwendung bei Kindern:

Die Anwendung von octenisan® Waschlotion und octenisan® Waschhandschuhen bei Kindern < 3 Jahre wird nicht empfohlen.

Ähnliche Einschränkungen gelten auch für die Medizinprodukte octenilin® Wundspüllösung, octenilin® Wundgel und octenisan® md Nasengel. Diese Präparate sollten aus dem gleichen Grund erst bei Kindern ab 1 Jahr zum Einsatz kommen. Hingegen weist die Zulassung von octenisept® keine formalen Einschränkungen bei der Anwendung bei Kindern auf.

Hinweis zur Dauer der Anwendung von Octenidindihydrochlorid-hältigen Produkten:

Laut Herstellerangaben gibt es für die Octenidin-Produkte im Rahmen der Dekolonisierung (octenisan® Waschlotion (rinse off Produkt) /Waschhandschuhe(leave on Produkt); octenisan® md Nasengel-keine zeitliche Begrenzung

Dauer der Dekolonisierungsmaßnahmen:

- Bis zur Entlassung bzw. zum Erhalt von 2 aufeinanderfolgenden negativen Befunden pro Lokalisation
- Bei Übernahme eines Patienten mit positivem Befund: Fortsetzen der Dekolonisierung bis zur Entlassung bzw. bis zum Erhalt von 2 aufeinanderfolgenden negativen Befunden pro Lokalisation
- Präventive Dekolonisierung bei Risikopatienten (vgl. 4.1.1, Punkte 1 bis 4): Beendigung der Dekolonisierung bei Erhalt eines negativen Erstscreeningbefundes
- Präventive Dekolonisierung vor Risikointerventionen bis 48h postoperativ
- Nach mehr als 4-wöchiger Dekolonisierung mit ausbleibendem Dekolonisierungserfolg, bzw. persistierendem positivem Erregernachweis im Stuhl/Harn, wird eine Rücksprache mit der Krankenhaushygiene hinsichtlich des weiteren Prozedere empfohlen.

7 Monitoring (Verlaufskontrolle)

Bei positivem Screeningbefund

Ein wöchentliches Kontrollscreening wird an den oben angeführten Lokalisationen (s. Tabelle 1) zur Steuerung notwendiger Hygienemaßnahmen, sowie zur Beurteilung des Dekolonisierungserfolges empfohlen. Dieses kann ohne Unterbrechung eines laufenden Dekolonisierungsregimes erfolgen. Zwischen den Dekolonisierungsmaßnahmen und Kontrollscreenings sollten mindestens 6 Stunden liegen.

Bei negativem Screeningbefund nach vormals positivem Nachweis

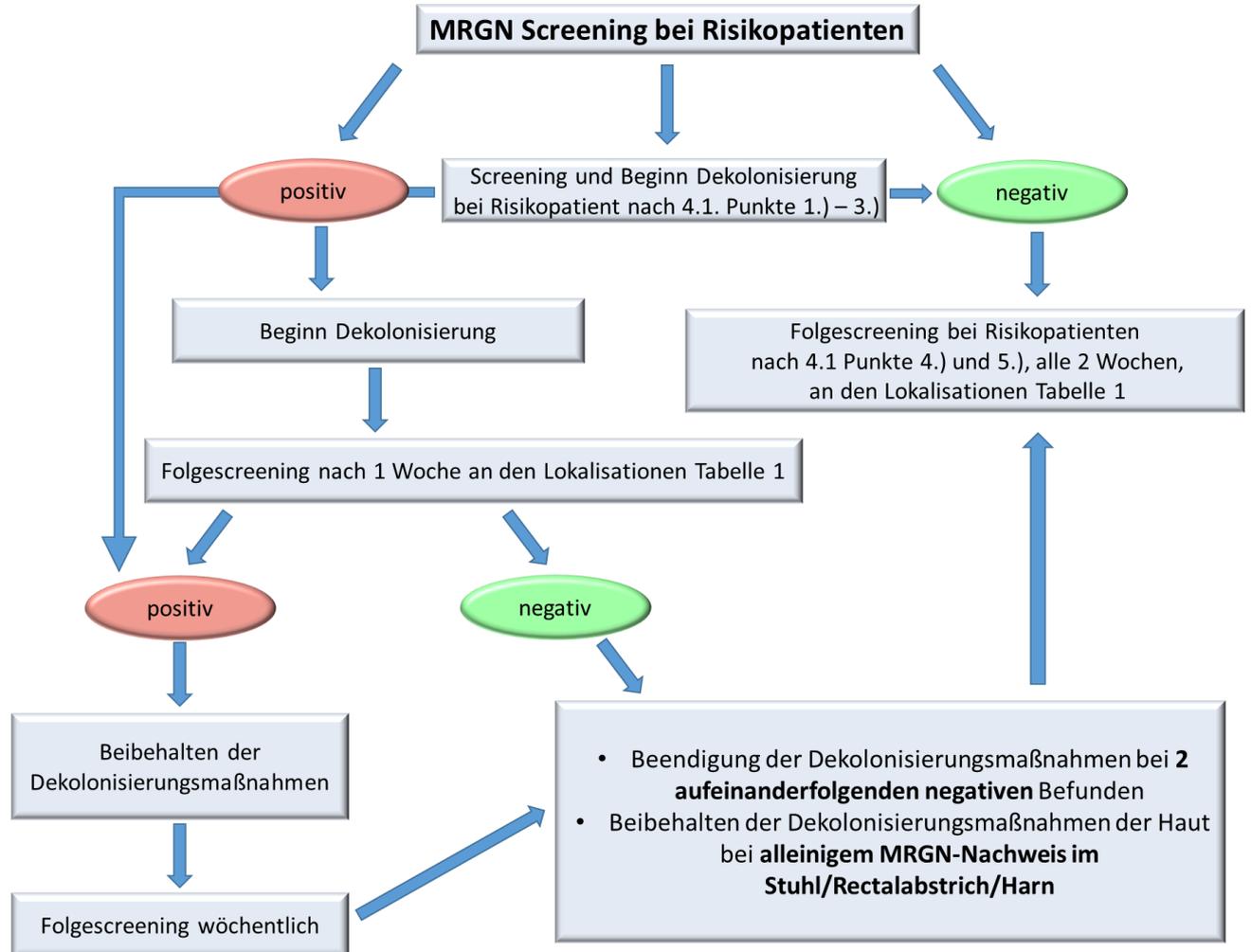
Zur Aufhebung der erweiterten Hygienemaßnahmen kann nach Erhalt eines negativen Screeningbefundes der zweite Kontrollabstrich unmittelbar nach Erhalt des ersten negativen Befundes erfolgen.

Bei Vorliegen von 2 aufeinanderfolgenden negativen Screeningbefunden können die räumliche Isolierung sowie die Dekolonisierungsmaßnahmen beendet werden.

Bei initial negativem Screeningbefund

Ein Folgescreening alle 2 Wochen wird bei den Risikopatienten [Punkte 4.\) und 5.\) unter 4.1](#) durch Abstriche an den in Tabelle 1 genannten Lokalisationen empfohlen.

Abbildung 1: Übersicht Screening/Dekolonisierung



8 Weiterführende Hygienemaßnahmen

Über die Standardhygienemaßnahmen (vgl. FRL 38) am Patientenplatz hinausgehend sind folgende Maßnahmen empfohlen.

Aufklärung/Information:

- Aufklärung des Patienten über Erreger und Übertragungswege, sowie Aufklärung über Hygienemaßnahmen die der Unterbindung der Weiterverbreitung des Erregers dienen
- Information an alle involvierten Mitarbeiter
- Aushändigung des Informationsblattes für Patienten und Angehörige zu multiresistenten Erregern (1021.5651)

Operationssäle und Eingriffsräume:

- Keine besondere Reihenfolge aus infektionspräventiven Aspekten notwendig
- Kein Wechsel der Dienst- und Bereichskleidung (außer nach Kontamination) notwendig
- Routine-Desinfektion der Oberflächen. Nach Auftrocknen sofortige Wiederbenutzung des Untersuchungs-, Behandlungs-, Eingriffs-, OP- Raumes möglich.

Ergo- und physiotherapeutische Maßnahmen sowie weiterführende Rehabilitation

Therapeutische Maßnahmen wie Ergo- und Physiotherapie, sowie weiterführende rehabilitative Maßnahmen sind unter Wahrung der Standardhygienemaßnahmen sowie der patientenbezogenen persönlichen Schutzausrüstung (s. FRL 38) bei MRGN-Trägertum möglich.

Ausnahmen:

- Vorliegen von Streufaktoren wie beispielsweise florider Infekt der Atemwege bei positivem Erregernachweis im Nasen-/Rachenraum, oder Diarrhoe bei Erregernachweis im Stuhl. Atemtherapie/Husten-induzierende therapeutische Maßnahmen sollten in einem gesonderten Raum erfolgen. Mund-Nasen-Schutz für Personal, Wischdesinfektion der Oberflächen nach erfolgter Therapie notwendig.
- Hydrotherapie. Diese sollte aufgrund des hohen Risikos einer Streuung des Erregers vermieden werden.

Bei Maßnahmen am Patientenbett, zusätzlich zur Standardhygiene:

- Langärmeliger flüssigkeitsdichter Übermantel. Patientenbezogen verwenden!

Bei Therapie außerhalb des Patientenzimmers:

- Händedesinfektion patientenseitig
- Frische Überkleidung vor Verlassen des Patientenzimmers

Transport / Verlegung von MRGN-Patienten

- MRGN-Trägertum darf nicht zum Aufschub notwendiger diagnostischer bzw. therapeutischer Maßnahmen führen
- Keine besondere Reihenfolge aus infektionspräventiven Aspekten notwendig
- Einhaltung der Standardhygienemaßnahmen sowie Verwendung der patientenbezogenen persönlichen Schutzausrüstung (s. FRL 38)
- Bei diagnostischen / therapeutischen Maßnahmen sowie bei Verlegung des Patienten Information der Kontaktpersonen, -station (Transportdienst, Rettung, Ambulanz, Station, etc.)
- Sezernierende Wunden dicht verbinden
- Anlegen frischer Patientenwäsche
- Bei Kolonisation / Infektion des Respirationstraktes sollte der Patient einen Mund-Nasenschutz verwenden
- Nach dem Transport Wischdesinfektion des Transportmittels
- Vor und nach dem Transport Händedesinfektion des Transportdienstes
- Für Transferierungen des Patienten steht das im Anhang zur Fachrichtlinie verfügbare „Verlaufsprotokoll Multiresistente Erreger“ zur Verfügung

Verlassen des Patientenzimmers

Aufenthalte außerhalb eines Patientenzimmers bei räumlicher Isolierung sind bei Compliance des Patienten und fehlenden Streufaktoren (z. Bsp. Diarrhoe) nach Rücksprache mit dem Hygieneteam vor Ort bzw. mit dem Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie möglich, jedoch auf ein Minimum zu beschränken.

Glossar:

FRL: Fachrichtlinie
MRE: Multiresistente Erreger
MRGN: Multiresistente gramnegative Bakterien

Literatur:

1. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der KRINKO, Bundesgesundheitsblatt 2012; 55:1311–1354
2. Krankenhaushygiene Arbeitsgruppe Wien
3. WHO-Empfehlung (5 Indikationen der Händedesinfektion)
4. Hygiene Checklisten für das Gesundheitssystem 2015 (CD-Rom)
5. Statement der Schülke & Mayr GmbH zur Verwendung von Octenidin-hältigen Präparaten bei Kindern, Kleinkindern, Babys und Neugeborenen. 2016
6. WHO Global guidelines on the prevention of surgical site infection. November 2016
7. Schwarz-Neiderman A et al. Risk factors for carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) acquisition among contacts of newly diagnosed CP-CRE patients. Inf Control Hosp Epi 2016; 37:1219-1225