

管制萬古黴素抗藥性腸球菌傳播時所面臨的議題

張家銘 柯文謙

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部 感染科

由於盛行率逐年升高，萬古黴素抗藥性腸球菌在臨床照護重要性也愈來愈高。目前有多個相關感控準則被提出，在執行這些 VRE 感控準則時，仍會面臨一些問題：如成本效益、執行的可行性及合適度、不同照護機構的適用性、不同盛行率地區所應採取的感控措施、限制抗生素使用與萬古黴素抗藥性腸球菌的關係，及某些基因檢測與院內群突發的相關性，目前仍未有適當建議及足夠研究證實。本文提出當前執行萬古黴素抗藥性腸球菌感控措施時，可能出現的問題及困難，供大家思考解決方案，並可考慮做為將來研究方向及題材。

前 言

自 1988 年萬古黴素抗藥性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci; VRE)被發現後，VRE 已成為最重要的抗藥性菌種之一。到目前為止至少，發現有六種萬古黴素抗藥性基因(vanA、vanB、vanC、vanD、vanE、vanG)。與對照組(帶萬古黴素敏感性腸球菌的病患)相比，體內帶有 VRE 的病患，死亡率較高、住院天數較長、住院花費較高、收案後需接受手術，及需住加護病房的機會較高[1,2]，復原後需轉送至長期照護機構的機會也較高。另外一個潛在的危機是，VRE 可能將其萬古黴素抗藥性的基因傳給具 oxacillin 抗藥性的金黃色葡萄球菌，而形成抗萬古黴素之金黃色葡萄球菌，美國於 2002 年已報告二個病例。而在目前尚無適當的藥物以消除 VRE 移生的情形時，感控措施是降低 VRE 移生及感染的唯一方式。台大醫院比較 1997 至 2000 年有執行，及 2001 年後沒有執行 VRE 感控，發現若有執行 VRE 感控措施時，VRE 盛行率較低(出院每千人 0.03-0.09 次)，而 2001 年後沒有執行 VRE 感控時，VRE 盛行率暴增(出院每千人 0.2 次)[3]。然而在執行感控介入時，特別是在使用 VRE 感控準則時，仍會面臨一些問題，包括：(1)若僅能降低盛行率而非完全消除 VRE 時，感控準則的執行需能符合成本效益；(2)準則執行時，不需非常完美即可有成效；(3)準則能持續執行；(4)能適用於非學術性的急性照護機構；(5)能適用於非急性照護機構；(6)限制抗生素使用與 VRE 的關係；(7) esp 基因與院內 VRE 群突發的相關性[4]。本文將討論這些問題。

無法完全消除 VRE 時，感控準則的執行需能符合成本效益

美國醫院感染控制執行諮詢委員會 (HICPAC)於 1994 年所建議預防 VRE 傳播準則，提到在高危險群病患 (如加護病房、腫瘤或移植病房病患)，可定期執行 VRE 篩檢 [5]。美國醫療照護流行病學會 (SHEA) 2003 年準則，也有此建議 [6]。

在美國主動篩檢被認為可以降低 VRE，馬里蘭州立大學醫學中心對十床加護病房的研究，認為主動篩檢比起無篩檢，每年可減少 39%移生率；若一開始將所有剛入住加護病房病患先隔離，直到 VRE 陰性才解除隔離，則每年可減少 65%VRE 移生率。而被動篩檢及隔離僅能減少 4.2%的移生率 [7]。但即使執行主動篩檢等積極措施，無法完全根除 VRE。D'Agata 等人針對血液透析單位研究，發現不論一開始有多少病患 VRE

移生，隨時間經過，最後會維持 12% VRE 盛行率 [8]。但這些研究減少的是 VRE 移生率，而非需用藥治療的感染率。

此外主動篩檢是否適用於一般住院病患仍未知。Furuno 等人比較 65 位 VRE 感染病患，及 19,126 位對照組病患，發現對一年內住過院病患做主動篩檢，其預估 VRE 感染敏感度為 77%，特異度為 88%，其正預測值較低 [9]。因此在 VRE 低盛行率醫院，或是住院天數低的加護病房，主動篩檢僅能預防少數 VRE 移生個案之發生 [7]。

對執行 VRE 感控措施的成本效益如何，Montecalvo 等人認為在 VRE 高危險群病患執行主動篩檢及隔離計劃，降低 VRE 盛行率，是符合成本效益 [10]。Muto 等人比較二家大小及疾病複雜度相似的二家醫院，一家執行 VRE 主動篩檢及隔離計劃，另一家沒有，結果發現後者 VRE 血流感染盛行率較高，對此付出費用預估是另一家醫院的三倍 [11]。但上述成本效益研究，均是在盛行率較高地區所做，而台灣目前 VRE 的盛行率較美國為低，在盛行率及感染率達到何種程度醫院，執行主動篩檢及隔離，才能符合成本效益，仍有待研究。

2006 年美國醫院感染學會 (HIS) 及感染控制護理協會 (ICNA)，對於 VRE 預防及控制建議，僅在群突發時才做病患主動篩檢；在群突發時對於照護人員做 VRE 篩檢，目前尚無證據指出照護人員腸道帶有 VRE，會造成病患 VRE 移生或感染。因此，不建議群突發時，常規做照護人員 VRE 篩檢 [12]。

目前準則需要確實的執行，才能發揮成效

美國醫療照護流行病學會 2002 年年會的一篇報告，提到每週 VRE 培養篩檢、積極隔離防範，可成功減少 VRE；但每週培養篩檢完成率需高於 97%，才能在四個月後看到 VRE 盛行率減少 17% [6]。前述 D'Agata 等人針對血液透析單位的研究，發現唯"二"可以降低盛行率的因素，是減少病患與醫護人員比例至 1:1，及改善洗手率至 100%。這是幾乎不可能做到，即使做到，也僅能將盛行率降至 3%，而非消滅 VRE [9]。要求如此高配合度，多數健康照護機構實務面很難達成。

手部衛生，被認為是控制多重抗藥性微生物傳播最重要方式。美國 CDC 從 1996 年，開始建議接觸所有病患後均需洗手，作為標準防護一部份。許多評估洗手研究，卻發現醫療照護人員，執行醫療處置前後的洗手配合度不高，平均只有 40%，有些甚至低至 10% [7]。即使在執行提高洗手率改善措施後，成效仍有限。一家醫院為提高洗手率，由心理學家、藝術家及感控專家，共同設計了一個「談話牆」，在執行多年洗手運動後，發現洗手率僅由 48% 提升到 66%，醫師洗手率仍偏低 [14]。

芝加哥一個評估 VRE 傳播程度前瞻性研究，也可看出感控工作之困難度。一間 800 床醫院的 21 床加護病床，將所有病患及週圍環境做採檢，確定那些地方帶有 VRE，將帶有 VRE 病患做接觸隔離。接著每天觀察六位早班照護 VRE 醫護人員，照護 VRE 病患時曾碰觸的地點。在人員照護工作前後，做手部及手套 VRE 採檢，及碰觸地點 VRE 採檢。觀察八個月後，發現醫護人員有 151 次在碰觸 VRE 污染處後，再去接觸不帶 VRE 地區，其中有 16 處原本不帶 VRE，在醫護人員碰觸後出現 VRE，傳播比率約為 10.6% [15]。

除手部清潔外，VRE 可存在於乾燥環境中數天至數個月(七天到四個月)，而醫院環境，如床欄、輪椅、電子肛溫計、耳溫槍、血氧濃度測定器、門把、床上餐桌、治療床、病患服等，也有分離出 VRE 報告 [7]。因

此在 VRE 病患進行接觸隔離時，每天確實環境消毒是很重要的感控工作。尤其經常有手部接觸區域，如床欄或門把，需更頻繁且更嚴格的清潔消毒。Byers 等人發現在例行性常規環境消毒後，仍有 16%醫院環境點，還有 VRE 存在 [16]。即使以消毒水噴灑後，立即以紙巾擦乾，也不能完全清除 VRE；最好以消毒水浸濕污染區十分鐘以上，再擦拭乾淨，較能確保消毒效果 [17]。

目前準則在關注期後難以持續

VRE 可在健康照護機構環境中持續一段時間，因此感控措施須持續才能見效。不管是主動篩檢、隔離、嚴格洗手，或是環境消毒，都難以持久執行。美國馬里蘭州立大學醫院針對醫院可能有 VRE 的內外科加護單位，所做主動篩檢計畫研究中，其篩檢分為前後兩個時期，兩時期間隔期間約十六個月並無其他介入措施。第一段時期感控介入持續十一個月，可將 VRE 發生率從每萬人日 5.8 降至 3.8。第一時期結束後間隔一段時日，其發生率升至 11.4，而第二時期感控介入，只能降至 7.7[18]。這些結果顯示單使用目前準則，無法長久控制 VRE。

另一個研究在某個血液透析單位發生 VRE 群突發後，持續執行 VRE 感控措施五個月，之後由於單位設備不足，加上透析時間限制，及常出現一些急救過程，常無法嚴格執行完整的 VRE 感控措施，決定終止執行嚴格 VRE 感控措施，僅對一些腹瀉、傷口滲出液及導尿管出現 VRE 時，才進行 VRE 感控介入 [19]。

目前感控準則效果，在急性照護以外機構，仍有待證實

VRE 準則目前僅顯示在一些急性照護機構（特別是學術性照護中心），可有效地降低感染盛行率；在其他型態照護機構，如私人急性照護機構、長期照護機構、或門診，其效果仍未經證實，更遑論其是否能真正確實執行感控準則。此外，若帶有 VRE 移生病患病況好轉，可出院轉到長期照護機構，或血液透析診所時，這些照護機構自認無法執行完整感控措施，擔心 VRE 會在單位內散佈，常會拒絕接受這些 VRE 移生病患。這些感控設備及微生物檢驗不足的機構，遇到可能有 VRE 長期移生病患，需長時間居住時，感控準則如何執行，仍有待討論[2]。

在美國 VRE 已是長期照護機構重要問題，一個針對長期照護機構住民轉到醫院時，VRE 盛行率的前瞻性研究，發現 100 位住民轉到醫院時，有 45 位被發現身上帶有 VRE[20]。另一個針對日間照護機構橫斷式研究，發現該機構有 3%病患帶有 VRE，其中一位病患從未去過其他醫療機構，或接受過抗生素治療。目前並無針對長期照護機構之專用 VRE 準則，一般用於急性照護機構之準則，為達成短期感控效果，可能忽略 VRE 移生，已存在持續數年之事實[21]。

限制抗生素使用與 VRE 的關係

已有許多研究，指出抗生素使用是造成 VRE 感染或移生原因之一。這些抗生素包括萬古黴素、第三代頭孢子素[22,23]、抗厭氧菌製劑、及 fluoroquinolones [23,24]，但有些研究並不認為萬古黴素與 VRE 有關[24,25]。對腸球菌有效的乙醯胺與乙醯胺吡抑制劑複合製劑，如 piperacillin/tazobactam、ampicillin/sulbactam，有人認為可取代第三代頭孢子素，減少 VRE 盛行率[26,27]；有人則認為增加 piperacillin/tazobactam 使用，不影響 VRE 發生率[28]。此外，減少抗生素使用，是否可以預防 VRE 發生，不

同研究有不同結果[29]。已發生 VRE 移生或感染病患，或已發生群突發情形，減少抗生素使用，其效果有限[2,8]。

esp 基因與院內 VRE 群突發的相關性

2001 年 Lancet 雜誌刊載一篇關於 VRE 基因與院內傳播相關性研究，該研究從歐洲、美國、澳洲收集了 120 株造成院內群突發，與 45 株非群突發的 VREF (*E. faecium*)，另外從動物身上分離出的 98 株 VREF。發現 120 株造成群突發的 VREF 中，有 115 株帶有 esp 基因；而非群突發與從動物身上分離株，則沒有任何一株帶有 esp 基因[30]。國內葉國明等人分析 9 株從無菌部位分離出來的 VREF，也發現 6 株帶有 esp 基因[31]。但也有研究指出大多數易造成群突發的 *E. faecium*，不管其是否對萬古黴素具抗藥性，均帶有 esp 基因 [32]。目前有人提議在 VRE 盛行地區，可先偵測 VRE 有無 esp 基因，以決定是否開始執行感控措施，但其適當性及可行性，尚待進一步確定 [33]。

結 論

由於歐美盛行率逐年升高，因此 VRE 在臨床照護重要性也愈來愈高。本文僅提出當前執行 VRE 感控措施時，可能出現的問題及困難，供大家思考解決方案，並做為將來研究的方向及題材。

誌 謝

感謝王雅麗小姐，協助本文文書工作。

參考文獻

- 1.Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, et al: Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. Arch Intern Med 2002;28:2223-8.
- 2.Austin DJ, Bonten MJM, Weinstein RA, et al: Vancomycin-resistant enterococci in intensivecare hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. Proc Natl Acad Sci 1999;96: 6908-13.
- 3.Wang JT, Chen YC, Chang SC, et al: Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital: a five-year experience in a Taiwanese teaching hospital. J Hosp Infect 2004;58:97-103.

4. McGowan JE: Debate-Guidelines for control of glycopeptide-resistant enterococci (GRE) have not yet worked. *J Hosp Infect* 2004;57:281-4.

5. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:105-13.

6. Muto C, Posey K, Pokrywka M, et al: The value of identifying the vancomycin-resistant enterococci (VRE) reservoir using weekly VRE surveillance culturing. 'The iceberg melts'. 2002 Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America, 6-9 April, Salt Lake City, Utah, 2002.

7. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86.

8. Perencevich EN, Fisman DN, Lipsitch M, et al: Projected benefits of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2004;38:1108-15.

9. D'Agata EMC, Horn MA, Webb GF: The impact of persistent gastrointestinal colonization

on

the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2002;185:766-73.

10. Furuno JP, Harris AD, Wright MO, et al: Prediction rules to identify patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci upon hospital admission. *Am J Infect Control* 2004;32:436-40.

11. Montecalvo MA, Jarvis WR, Urman J, et al: Costs and savings associated with infection control measures that reduced transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:437-42.

12. Muto CA, Giannetta ET, Durbin LJ, et al: Cost effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:429-35.

13. Cookson BD, Macrae MB, Barrett SP, et al: Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. *J Hosp Infect* 2006;62:6-21.

14. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al: Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene: infection control program. *Lancet* 2000;356:1307-12.

15. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, et al: Transfer of vancomycin-resistant enterococci via healthcare worker hands. *Arch Intern Med* 2005;165:302-7.

16. Byers KE, Durbin LJ, Simonton BM, et al: Disinfection of hospital rooms contaminated by

vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.

Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:261-4.

17. Smith TL, Iwen PC, Olson SB: Environmental contamination

with vancomycin-resistant

enterococcus in an outpatient setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:515-8.

18. Siddiqui AH, Harris AD, Hebden J, et al: The effect of

active surveillance for

vancomycin-resistant *enterococci* in high-risk units on vancomycin-resistant *enterococci*

incidence hospital-wide. *Am J Infect Control* 2002;30:40-3.

19. Humphreys H, Dolanc V, Sextond T, et al:

Implications of

colonization of

vancomycin-resistant *enterococci* (VRE) in renal dialysis

patients. Learning to live with it? *J*

Hosp Infect 2004;58:28-33.

20. Elizaga ML, Weinstein RA, Hayden MK: Patients in long-term care facilities: a reservoir

for

vancomycin-resistant *enterococci*. *Clin Infect Dis* 2002;34:441-6.

21. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, et al: Prolonged colonization with vancomycin-resistant

Enterococcus faecium in long-term care patients and the significance of 'clearance'. *Clin*

Infect

Dis 2001;33:1654-60.

22. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al: The effect of

vancomycin and third-generation

cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant *enterococci* in 126 U.S. adult intensive

care units. *Ann Intern Med* 2001;135:175-83.

23. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y: Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin resistant enterococcus (VRE). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1619-28.
24. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C: The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:2461-8.
25. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH: Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant enterococcus. *Emerg Infect Dis* 2002;8:802-7.
26. Quale J, Landman D, Saurina G, et al: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5.
27. Bradley SJ, Wilson ALT, Allen MC, et al: The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:261-6.
28. Stiefel U, Paterson DL, Pultz NJ, et al: Effect of the increasing use of piperacillin/tazobactam on the incidence of vancomycin-resistant enterococci in four academic medical centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:380-3.
29. Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, et al: Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing

vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2002;8:702-7.

30. Willems RJL, Homan W, Top J, et al: Variant *esp* gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. *Lancet* 2001;357:853-5.

31. Yeh KM, Siu LK, Chang JC, et al: Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) carriage and infection in intensive care units. *Microb Drug Resist* 2004;10:177-83.

32. Woodford N, Soltani M, Hardy KJ: Frequency of *esp* in *Enterococcus faecium* isolates. *Lancet* 2001;358:584.

33. Mascini EM, Bonten MJM: Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:43-56.