

# 驗證抗碳青黴烯的腸桿菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 移生風險預測模型： 韓國加護病房的回顧性世代研究

【佛教慈濟醫療財團法人台中慈濟醫院 林凱翔/王瑞興 摘評】

抗碳青黴烯的腸桿菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 是一種急迫的威脅，因為它對包含碳青黴烯等廣效性抗生素有抗藥性，並且造成感染的高死亡率。美國和韓國疾病控制和預防中心 (CDC) 都在 CRE 的指南中引入了幾種預防措施，包括手部衛生，接觸隔離措施，環境清潔等。其中，主動監視有助於識別未確認的移生病人，這些病人可能還沒有採取接觸隔離措施，並且可能是 CRE 傳播的潛在來源。特別是對於從 CRE 正流行的醫院或設施轉院及在加護病房這類高風險環境中的病人，藉由早期主動監測 CRE 移生的機制，可以幫助控制和避免 CRE 傳播。

然而，主動監視機制伴隨著實務面的困難，包含測試成本高，測試人力的需求，以及報告測試結果所

需要的時間。因此，我們研發了一種 CRE 移生預測模型 (CREP-model) 以篩查高風險的 CRE 移生病人，該模型基於 2016 年 10 月 1 日至 2017 年 10 月 31 日期間，在韓國梁山市 (Yongsan) 擁有 1,200 張病床的綜合醫院中，對 444 例加護病房的成年病人 (89 例 CRE 帶菌者和 355 例非 CRE 帶菌者) 進行篩查。該外部驗證過程經由 3 個步驟：研究開發樣本與驗證樣本之間的相關性，以確認模型的可運用性，評估模型性能，並解釋模型驗證結果。其中，模型性能評估會計算校驗靈敏度，區分度和臨床實用性等指標。

研究期間自 2017 年 11 月 1 日至 2018 年 5 月 31 日止，針對在韓國梁山市 (Yongsan) 的綜合醫院中加護病房住院的病人。單位具有長期的 CRE 主動監測計劃，入住的每位病

人都會在住院的 7 天內進行直腸拭子篩檢，用來確認 CRE 的移生情況(基礎篩檢)，此後每週進行一次，直至出院後 7 天。如至研究結束時，都沒有確診 CRE 移生的病人將被排除。在基礎篩檢時未發生 CRE 移生，但在每週測試中被確認的病人，歸類為 CRE 移生組 (CRE colonized group)。CRE 菌落是根據韓國疾病管制中心，透過紙錠擴散法進行碳青黴烯類藥物抗生素敏感性試驗確認。在符合納入條件的 414 位受試者中，有 48 位被歸類到了 CRE 移生組，有 366 位被歸類到了非移生組。

該模型在開發階段辨識出的 4 個 CRE 移生風險因素組成：是否培養出 MDRO，近 15 天是否使用頭孢菌素抗生素，近 15 天是否使用碳青黴烯類抗生素，APACHE II 分數是否大於或等於 21。當以 0.20、0.25 和 0.30 的機率作為切點來區分 CRE 移生組和非移生組時，敏感性分別為 79.8%，61.8% 和 60.7%；特異性是分別為 66.2%，84.5% 和 85.1%；陽性預測值分別為 37.2%，50.0% 和 50.5%；陰性預測值分別為 92.9%，89.8% 和 89.6%；和分類準確度分別為 68.9%，80.0% 和 80.2%。而在內部驗證試驗中，隨機抽取 3 組測試樣本驗證，樣本中的接受者操作特徵曲線下面積 (area under the receiver operating characteristics, AUROC) 為 0.77 (95% CI, 0.67~0.87) 至 0.78 (95% CI, 0.68~0.89)。

首先，從 2017 年 11 月 1 日至 2018 年 5 月 31 日，在加護病房的病人列出了受試者清單，根據該機構實驗室的 CRE 監測培養報告，分為 CRE 移生組和非移生組兩組，並且回顧這些受試者的電子病歷，從 2018 年 6 月 1 日至 7 月 31 日，收集了 2 個月的數據。

資料分析使用 SPSS version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) 進行了雙尾檢驗。運用 t 檢定和卡方檢定，以比較受試者的特徵和模型開發與驗證階段之間的 CRE 移生率。使用邏輯回歸分析來預測 CREP 模型中包含的預測因子的回歸係數。

本研究的受試者相較於模型開發對象，有較高的平均年齡 (54.27 對 46.48； $P = .001$ )、較多由急診室 (ER) 入院 (72.9% 對 43.2%； $P < .001$ )，及較高 APACHE II 分數 (18.61 對 17.12； $P = .001$ )，而在大於 15 天呼吸器使用 (18.4% 對 23.9%； $P = .048$ ) 和 CRE 移生率 (11.6% 對 20.0%； $P = .001$ ) 都為較低的。本研究的受試者，CRE 移生組相較於非移生組，經病房入院機會 ( $P = .006$ )、平均住院時間 ( $P < .001$ )、查爾森合併症指數評分 (Charlson Comorbidity Index score) ( $P = .008$ )、APACHE II 平均得分 ( $P < .001$ )、MDRO 培養報告 ( $P < .001$ )、使用醫療設備大於 15 天，例如導尿管 ( $P = .004$ )，中央靜脈導管 ( $P = .001$ )，呼吸器 ( $P = .001$ )，氣管切開術 ( $P = .005$ )，鼻胃管 ( $P$

<.001) 和引流管 ( $P = .004$ ) 與使用抗生素治療大於 15 天，例如青黴素 ( $P = .012$ )，頭孢菌素 ( $P < .001$ ) 和萬古黴素 ( $P = .047$ )，上述情形均為較高的。

於外部驗證試驗，我們評估了 CREP 模型開發和驗證主體之間個案組合與預測因素的差異性。這項研究的受試者所估計的預測因子效應 (回歸係數)，明顯不同於模型開發時受試者的預測因子效應。儘管兩者的對象來自相同的目標人群，卻具有不同的特徵。

利用 AUROC 去評估 CREP 模型的鑑別力，不考慮切點，則是個有效指標，一般來說，AUROC 為 0.5 表示沒有鑑別力，0.7~0.8 是可以接受的，0.8~0.9 是優秀的，0.9 是出眾的。CREP 模型的 AUROC 表現出優秀的鑑別力。在次族群當中，婦女，小於 45 歲的病人，外科的病人以及來自病房的病人顯示更高的鑑別力。

相對來說，AUROC 只能聚焦模型預測的準確性，無法考慮使用模型預測的後果。

因此，即便 AUROC 很大，決定該模型是否可以運用在臨床上使用，取決於其敏感性或特異性是否夠高。在本研究中，所有閾值概率在 0.10~0.50 之間的淨效益 (net benefit) 差 (真實淨收益)  $> 0$ 。此外，使用預測模型，則每 100 名加護病房病人可減少 54~76 例不必要的預防措施。我們的研究結果支持：在考慮加護病房

獲得 MDRO 感染比率時，針對性介入措施並不亞於普遍性 (universal) 介入措施。基於臨床實用性一致性的結果，使用該模型而減少的非必要的預防措施的數量，主要是女性，65 歲以上的病人，外科病人，從急診室轉入的病人，其敏感性和特異性更高。由於 CREP 模型顯示出良好的校準和辨識力，因此可用在沒有主動監測計畫的醫院，篩查出需要預先隔離的 CRE 高危險病人。

但是，這項研究有兩個局限性。首先是難以確保能將該研究應用於其他類型的加護病房住院病人。每家醫院可能有不同的病例混合，或是有別於此研究的預防 CRE 措施，根據醫院的特點，例如規模，位置和病人分佈，在機構或加護病房執行的 CRE 預防計劃會有所不同，而這會影響 CRE 移生的風險因素和 CREP 模型的外部效度。因此，在直接使用之前，每家醫院都應將其病例組合和 CRE 移生特性與本研究醫院進行比較。其次，這項研究是一項回顧醫療記錄的回溯性研究。在住院和出院時未接受 CRE 監測培養的病人被排除在研究之外，其特徵無法被反映。

CREP 模型顯示出良好的校準和出色的辨別力。當閾值概率大於 0.10 時使用 CREP 模型，其淨效益  $> 0$ ，平均每 100 名病人至少減少了 54 次非必要的預防性介入措施。這樣的結果在根據對象的性別，年齡，收治部門和入院途徑以及驗證 CREP 模型的

一致性時，都顯示出相似的趨勢。因此，我們建議在 CRE 移生率大約為 10~20% 的加護病房中，積極使用 CREP 模型篩查，並進一步進行在其他不同特性醫院的相關研究比較，以評估外部驗證。

**【譯者評】** 抗藥性菌株的治療與感染管制是全世界迫切的問題，尤其抗碳青黴烯的腸桿菌 (CRE) 近年來快速增加，造成相關的高死亡率與醫療支出，若能早期偵測 CRE 的移生風險，便可以盡早進行有效的預防措施，進而減少傳播或感染。

此研究團隊利用 CREP 模型開發預測 CRE 之移生風險，主要利用是否培養出 MDRO、近 15 天是否使用頭孢菌素抗生素、近 15 天是否使用碳青黴烯類抗生素、APACHE II 分數是否大於 21 等四項因素進行分析。由實驗結果得知，此預測具備較高的陰性預測值，作者也利用 AUROC 進行移生組和非移生組織鑑別力試驗，顯示有高度的鑑別力，提高了 CREP 模型開發預測之可用性。

在實驗方法中，作者利用直腸拭子培養，同步使用紙錠擴散法進行腸內桿菌之 carbapenem 藥物敏感性測試，此方法為微生物室之傳統鑑定與藥敏測試方法，對於實驗室大量篩檢抗藥性微生物菌株時，需耗費大量的實驗室人力與時間，因此，實驗室可利用 CRE detection agar 來進行監測，但是卻需要較多的試劑成本，在

考量人力、試劑成本與臨床效益下，如何取得平衡點，臆想才是此 CREP 模型開發預測之重大考驗。作者於分析過程中也發現，如考量性別、小於 45 歲的病人、外科病人與來自病房的病人等條件，會增加模型之鑑別力，對於影響鑑別力之因素分析，可於日後相關研究相關可調整修正的地方。

綜合以上結果，利用此 CREP 模型預測 CRE 之移生風險，可以早期區別病患，以利隔離等相關感染預防措施有效地介入，減少非必要的預防性措施，進而降低醫療成本並達到病人安全之目標。

## 參考文獻

1. Song JY, Jeong IS: Validation of a carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization risk prediction model: A retrospective cohort study in Korean intensive care units. *Am J Infect Control* 2019;47:1436-42.
2. Song JY, Jeong IS: Development of a risk prediction model of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization among patients in intensive care units. *Am J Infect Control* 2018;46:1240-4.
3. Center for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>. Accessed
4. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al: Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1170-5.
5. Kim YA, Lee KW: Active surveillance of multidrug-resistant organisms with rapid detection methods for infection control. *Ann Clin Microbiol* 2015;18:103-10.