

# carbapenem 抗藥性的腸道菌屬 感染防治措施

齊嘉鈺<sup>1,2</sup> 吳綺容<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>國家衛生研究院 感染症及疫苗研究所

<sup>2</sup>成大醫院 小兒部

<sup>3</sup>成大醫院 內科部感染科

腸道菌屬 (*Enterobacteriaceae*) 對於許多常用廣效的抗生素產生抗藥性已是臨床上重要且相當棘手的問題。Carbapenem 類抗生素 (包括 ertapenem, imipenem 及 meropenem) 屬於強力的廣效性  $\beta$ -lactam 類藥物，通常被視為治療此類多重抗藥性細菌的最後防線。但是近幾年來，*Enterobacteriaceae* 對 carbapenem 類抗生素產生抗藥性 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; CRE) 的比例與日俱增，因此受到國際間的高度關注。尤其，許多臨床的分析報告也顯示，相對於其他住院病患，感染 CRE 後會導致病患死亡率增加[1,2]。而經由移動性的基因片段 (mobile genetic element)，carbapenem 抗藥性更容易在菌株之間傳播，造成治療上的困難，甚至無藥可用的窘境 [3,4]。雖然直至目前為止，CRE 的問

題主要仍侷限在醫療院所中，但是，*Enterobacteriaceae* 造成的感染則不論在醫療院所或社區內均十分常見。因此，CRE 的散播終有一日會出現在社區感染中，使整個抗藥性的問題和控制變得更加困難。

“預防勝於治療”絕對是所有疾病感染防治奉為圭臬的中心思想。因此，即使開發新的抗生素是目前對付 CRE 的必要防線，但是，著手預防抗藥性菌株的傳播以及相關感染的發生，亦是對抗此類多重抗藥性細菌的重要手段。特別是在 carbapenem 抗藥性尚不普遍的地區或醫療機構，如果能延緩對此類抗生素抗藥性的發生，就能有效的降低其對臨床的衝擊。來自美國疾病管制局的一群學者，包括 Neil Gupta 等人，在今年七月份的 *Clinical Infectious Diseases* 雜誌中，發

表了一篇重要的文章，內容完整說明 CRE 在美國的流行病學情形以及預防措施的建議[5]。此文將節譯該篇文章中有關預防的部分，並依實驗室偵測、發現臨床個案、主動培養監測、抗生素管制和減少侵入性裝置的使用以及公共衛生的角色等五部分介紹並說明美國疾病管制局對控制 CRE 所採取的感染防治措施，以供國內相關醫療照護人員參考。

以下就依照前述的五大部分分別介紹美國疾病管制局對急性醫療院所控制 CRE 所採取的感染防治措施建議。

## 一、實驗室檢測

有效預防 CRE 的第一步須靠實驗室正確的藥物敏感性試驗結果，確認 CRE 是否存在。但是，過去曾有許多研究發現，某些會產生 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 的菌株，其藥敏試驗結果最小抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration; MIC)

仍落在“高感受性” (susceptible) 的範圍內，以至於一些早期針對 CRE 的研究報告，會低估其盛行率[6]。因此，2008 年 CLSI 特別建議如果 *Enterobacteriaceae* 對 carbapenem 類抗生素藥敏試驗的結果 MIC 上升為 2~4  $\mu\text{g/mL}$  或是紙錠擴散 (Disk diffusion) 抑制環縮小，則需進一步利用 modified Hodge test (MHT) 來偵測該菌株是否產生 carbapenemase[7]。2010 年，CLSI 又再下修 carbapenem 類抗生素對 *Enterobacteriaceae* 藥敏試驗的判定標準 (如表一)。利用此新的 MIC 判定標準，可以幫助臨床醫師無須再進行特殊的檢測方法即可更正確的預估 carbapenem 的治療是否有效[8]。

此外，由於定義方式不同，對 CRE 的認定也有所差異。美國疾病管制局所採用的是比較保守的標準，即根據 2010 年修正後的界定值，若此菌株對 imipenem、meropenem 或是 doripenem 的 MIC 落在“非有效”範圍 (nonsusceptible)，即判定屬於 CRE。此定義 CRE 的方式可以適用於

表一 Clinical and Laboratory Standards Institute 針對 *Enterobacteriaceae* 對 carbapenem 類抗生素藥物敏感性試驗的判讀標準

藥物	之前的藥敏試驗判讀標準 (M100-S18) MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			修正後的藥敏試驗判讀標準 (M100-S20) MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	高感受性	中度感受性	抗藥性	高感受性	中度感受性	抗藥性
Doripenem	—	—	—	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Ertapenem	$\leq 2$	4	$\geq 8$	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
Imipenem	$\leq 4$	8	$\geq 16$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Meropenem	$\leq 4$	8	$\geq 16$	$\leq 1$	2	$\geq 4$

註：引用文獻[8]

所有的 *Enterobacteriaceae*，包括最常見會製造 carbapenemase 的菌株如：*Klebsiella* spp. 及 *Escherichia coli*。但是某些對 imipenem MIC 原本就比較高的菌株，如：*Providencia* spp.、*Proteus* spp. 及 *Morganella morganii* 就不適用了。

## 二、發現臨床個案

美國疾病管制局之前的研究發現，如果醫療院所無法在第一時間發現院內出現的第一個 CRE 感染的個案，就會失去及時介入的機會，而導致 CRE 廣泛的散佈了。通常發生這種錯失良機的情形導因於醫護人員不知道 CRE 是流行病學上相當重要且須特別注意的菌種以及院內的感控人員與臨床實驗室之間缺乏良好的溝通機制。根據目前針對多重抗藥性菌株的感控指引，美國疾病管制局建議，若該地區並非 CRE 普遍、流行的區域，則急性醫療院所需要檢視之前 6 至 12 個月院內微生物檢驗的紀錄，以確定 CRE 是否已出現在該院[9]。如果找到之前未發現的病例，則必須考慮針對院內的高風險區，如加護病房或過去曾有 CRE 感染的病患住過的病房，進行比較仔細的主動培養監測 (active surveillance culture)，例如：點盛行率調查 (point-prevalence survey)，來找出未被發現的潛藏感染病患。此外，一旦微生物實驗室鑑定出 CRE，必須要確實通知院內感控人

員。所有發現 CRE 感染的病患必須確實執行接觸防護措施 (contact precautions)，甚至某些專家還建議需要將病患分區隔離 (cohort) 並且安排專門的醫護人員負責照顧[10]。

## 三、主動培養監測

無論是經由一般臨床培養檢驗或是點盛行率調查而發現之前未被找出的 CRE 感染病患或是在院內發生的 CRE 感染，建議醫療院所應該考慮對這些 CRE 感染病患在流行病學上有相關性的所有病人進行主動培養監測。此種監測的目的在於發現可能存在的更多未被找出的 CRE 移生病患，而這些隱藏的病人正可能是造成 CRE 進一步傳播的來源。若是透過此種培養監測方式果真找到更多的 CRE 移生病患，則建議院方須採取適當的隔離防護措施。

許多研究也顯示，一般常規的臨床培養檢驗只能找出一部分 CRE 移生的病人。來自以色列的一項點盛行率調查研究發現，具有 carbapenem 抗藥性的 *Klebsiella pneumoniae* (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; CRKP) 在住院病患中的帶菌率約為 5.4%，但是其中卻只有不到三分之一的病人可經由一般臨床培養檢驗找出此抗藥性菌株[11]。另一個針對加護病房住院病患的研究也指出，感染或移生的病患中，超過三分之一可以經由主動培養監測而被發

現。透過這種方式使醫護人員能夠及早得知病人被此抗藥性菌株感染或移生的狀況，並採取適當的接觸防護措施，大約可以縮短在未保護下暴露於此菌的時間高達 1,400 天[12]。

此外，許多研究也發現，進行主動培養監測是否存在抗藥性的 *Enterobacteriaceae* 的最佳位置在肛門周圍以及直腸處[11,13]。美國疾病管制局網站上也整理了一份實驗室處理此種培養拭子的操作步驟，供讀者參考。(http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/Klebsiella\_or\_Ecoli.pdf)

至於進行主動培養監測到底對阻斷產生 carbapenemase 的 *Klebsiella pneumoniae* 的效果有多少，一項 CRKP 群突發的調查研究報告發現，對加護病房病患在入院時以及之後的每一周進行主動培養監測，並對 CRKP 感染在流行病學上有相關性的非加護病房病人也進行主動培養監測，且採取適當的保護措施後，可以減少 4.7 倍 CRKP 感染的發生[14]。即使如此，直至目前為止，主動培養監測的角色仍未知，但是美國疾管局建議，對來自 CRE 高流行的地區或醫療機構的病患，在其入院時應考慮進行主動培養監測的篩檢。

除了主動培養監測外，Zuckerman 學者等人也發現利用口服 gentamicin 可以使 CRE 帶菌的根除率達到 66%[15]。然而，此種作法仍需要更多的研究支持才能得知是否可成為感控的建議措施。

#### 四、抗生素管制和減少侵入性裝置的使用

對於控制多重抗藥性菌株而言，抗生素管制向來都扮演重要的角色[16]。但問題是，許多不同種類的抗生素都可能是造成 CRE 感染或移生的危險因子[2,11,17,18]。因此，最有效的管制方法應該是直接設法減少抗生素的總使用量，而非只專門針對某一類的抗生素做管制。過去曾有一篇研究報告顯示，限制 carbapenem 的使用可以降低對 carbapenem 產生抗藥性的 *Pseudomonas aeruginosa* 的比例[19]，但是，對 CRE 的影響則還需要更多的研究來證實。

另一個防止 CRE 感染的重要手段是限制侵入性裝置的使用。研究發現，CRE 常與這些侵入性裝置引起的感染有關，特別是導管相關的泌尿道感染。所以，相關的醫療人員應參考過去制定的一些感控及治療指引[20]，設法避免侵入性裝置引發感染。以泌尿道導管為例，避免感染的做法包括只對有適當適應症的病患放置導管，並且盡可能早日移除；在放置時，確實採取無菌技術及設備並維持無菌的封閉引流系統[20]。

#### 五、公共衛生的角色

雖然急性醫療院所必須肩負起控制 CRE 的重責大任，但是，其他非急性醫療院所也會遇到需要照顧 CRE 感



染或移生病患的時候[21-23]。如果只有急性醫療院所做好預防及感控，勢必無法避免多重抗藥性菌株在各個醫療院所之間流竄，更使一方的感控工作成效付諸流水。因此，醫療院所之間應該強化感控相關措施的溝通和延續[16]，確保 CRE 感染或移生病患在需要轉院繼續治療時，也能在適當的感控策略下得到應有的注意及照護。

由於國與國間交流頻繁，全世界已經成為世界村，國外流行的 CRE 菌株 (如帶有 NDM-1 或 KPC 的菌株) 亦有可能會進入國內。CRE 感染防治已非單一醫療院所即能解決的難題，而是必須要動員、統合整個社區公共衛生的力量，致力於 CRE 的預防工作。唯有如此，才能有效地減少 CRE 的發生以及對臨床和病患造成的衝擊與傷害。

## 參考文獻

1. Bratu S, Landman D, Haag R, et al: Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165:1430-5.
2. Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al: Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-106.
3. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, et al: Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:147-51.
4. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al: Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-61.
5. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al: Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011;53:60-7.
6. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, et al: Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2007;45:2723-5.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th informational supplement. CLSI document M100-S18 ed: Wayne, PA: CLSI; 2008.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 20th informational supplement. CLSI document M100-S20 ed: Wayne, PA: CLSI; 2010.
9. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR* 2009;58:256-60.
10. Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y: How to stem the tide of carbapenemase-producing enterobacteriaceae?: proactive versus reactive strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:327-31.
11. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al: Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect* 2010;74:344-9.
12. Calfee D, Jenkins SG: Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:966-8.
13. Buehlmann M, Fankhauser H, Laffer R, et al: The inguinal skin: an important site of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:427-8.
14. Ben-David D, Maor Y, Keller N, et al: Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:620-6.
15. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, et al:

- SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. Bone marrow transplantation 2010.
16. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al: Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007;35:S165-93.
  17. Hussein K, Sprecher H, Mashlach T, et al: Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:666-71.
  18. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al: Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1028-33.
  19. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE: Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1983-6.
  20. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al: Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:319-26.
  21. Endimiani A, Depasquale JM, Forero S, et al: Emergence of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1102-10.
  22. Perez F, Endimiani A, Ray AJ, et al: Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1807-18.
  23. Urban C, Bradford PA, Tuckman M, et al: Carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase beta-lactamases associated with long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2008;46:e127-30.