抗藥性鮑氏不動桿菌的疾病防治

主講人：陳宜君

國家衛生研究院感染症與疫苗研究所代理所長

國立臺灣大學醫學院 內科教授

主講人簡介

- 國立臺灣大學醫學院臨床醫學研究所博士
- 臺大醫院內科部感染科主治醫師
- 國立臺灣大學醫學院內科教授
- 前臺大醫院感染控制中心主任
- 臺灣感染症醫學會理事

課程大綱

1.病原菌簡介

2.沉重的疾病負擔

3.微生物特性

4.疾病防治措施

5.從教訓中成長

6.結論

1. 病原菌簡介

鮑氏不動桿菌*Acinetobacter baumannii*

- 葡萄糖非發酵性革蘭氏陰性球桿菌。
- 快速繁殖時呈棒狀，不具鞭毛，移動力不高，生長時絕對需要氧氣。
- 擅長藉由各種不同代謝路徑自環境中取得營養，在自然界中廣佈。

抗藥性鮑氏不動桿菌
為什麼是醫療院所監測及防治重點?

- 過去20年在醫院的發生率增加
- 對病人的安全具有重要意義
- 治療這些感染的選項往往極其有限
- 增加住院時間、費用以及死亡

資料來源：http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/NNIS/NosInfDefinitions.pdf

醫療照護相關感染監測及防治重點微生物

微生物	縮寫	描述
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	MRSA	對oxacillin具抗藥性之金黃色葡萄球菌
Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*	**CRAB**	**對carbapenem (imipenem, meropenem)具抗藥性之鮑氏不動桿菌**
Vancomycin-resistant enterococci	VRE	對vancomycin具抗藥性之腸球菌
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	CRE	對carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem)具抗藥性之腸道菌屬Enterobacteriaceae，包括NDM-1 (New Delhi metallo-β-lactamase 1)腸道菌感染症，以克雷白氏肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）及大腸桿菌（*Escherichia coli*）最常見
Clostridium difficile		困難梭狀桿菌
Candida		念珠菌

抗藥性鮑氏不動桿菌

- 多重抗藥性
(multidrug-resistant, MDRAB)
≧三類抗藥
- 高度抗藥性
(Extensively drug-resistant, XDRAB)
≧五類抗藥
- 泛抗藥性
(Pandrug-resistant, PDRAB)
- Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB

第一類	Gentamicin, tobramycin
	Amikacin
第二類	Ciprofloxacin
	Levofloxacin
第三類	Ceftazidime
	Cefepime, cefpirome
第四類	Ticarcillin/clavulanic acid
	Piperacillin/tazobactam
第五類	Meropenem
	Imipenem
第六類	Sulbactam
第七類	Colistin
第八類	Tigecycline

2. 沉重的疾病負擔

由單一醫院監測資料瞭解防治重點

醫療照顧相關血流感染發生率的時間趨勢

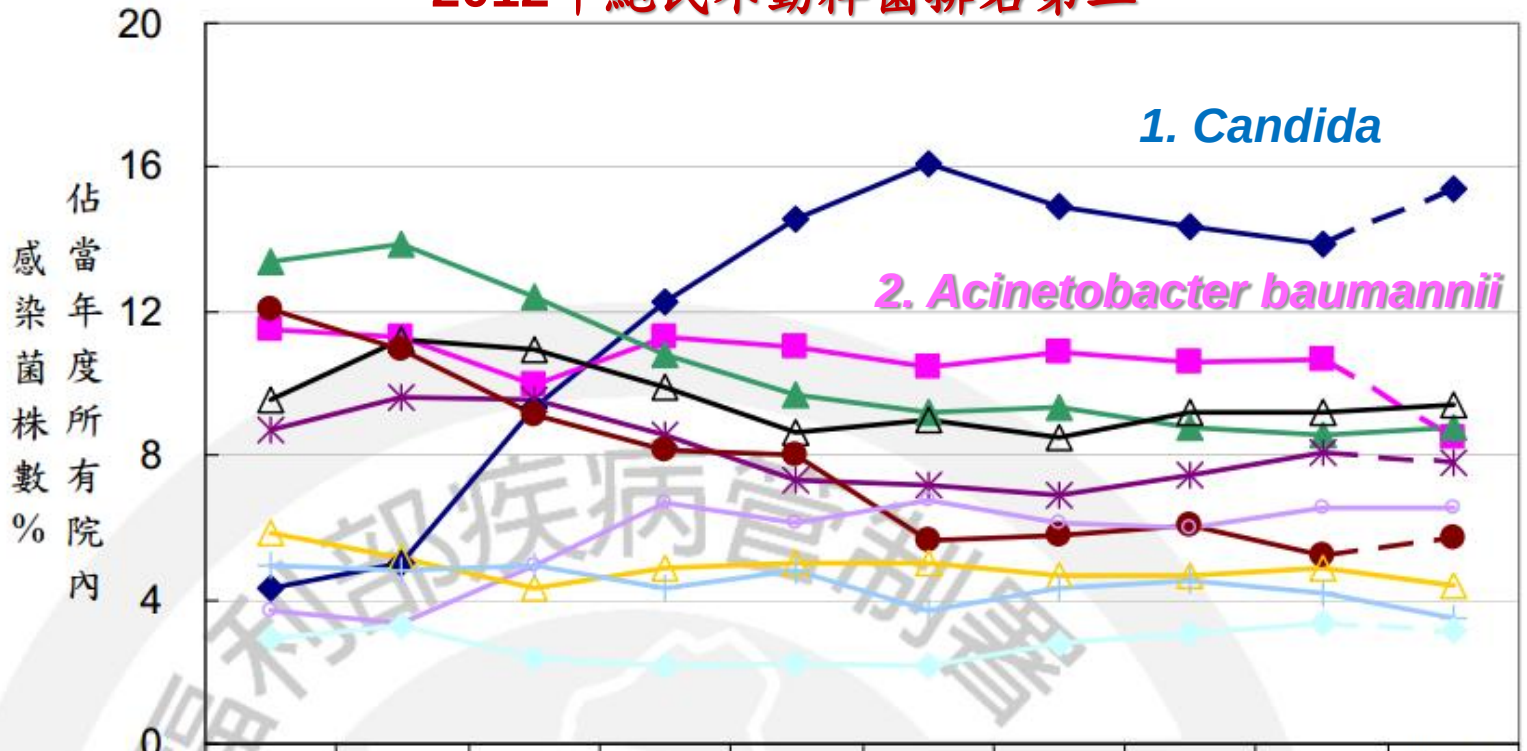
Pathogen	Incidence (per 100 discharges)		
	1981	2007	Average annual percent change (95% confidence interval)
Gram-positive aerobic bacteria	0.092	0.617	8.4 (7.0 - 9.8)
Staphylocccus aureus	0.024	0.203	10.3 (8.1 - 12.5)
Methicillin-resistant	0.000	0.138	23.4 (16.9 - 30.2)
Gram-negative aerobic bacteria	0.291	1.137	5.4 (4.7 - 6.1)
***Acinetobacter* species**	0.040	0.217	7.7 (6.3 - 9.1)
Extensively drug-resistant	0.000	0.045	62.1 (37.7 - 90.8)
Fungi	0.008	0.213	15.0 (9.9 - 20.4)
Candida albicans	0.000	0.105	13.5 (8.7 -18.4)

資料來源：Chuang YC et al. J Hosp Infect 2010; 76: 143

由全國監測資料瞭解防治重點(1/2)

醫學中心加護病房醫療照護相關感染常見菌株變遷

2012年鮑氏不動桿菌排名第二



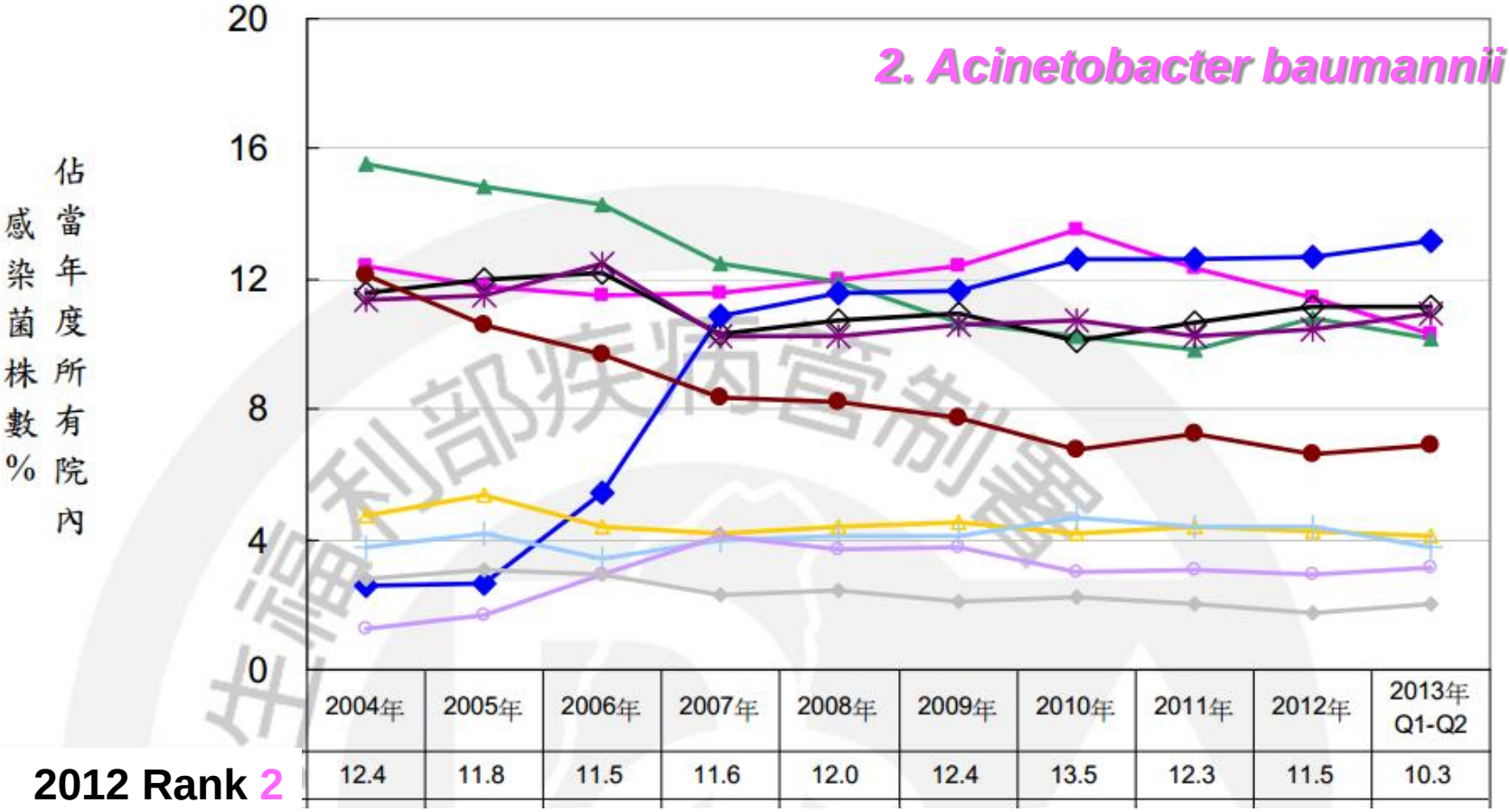
2012 Rank	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年 Q1-Q2
1	4.3	5.0	9.4	12.3	14.5	16.1	14.9	14.3	13.9	15.4
2	11.5	11.3	9.9	11.3	11.0	10.5	10.9	10.6	10.6	8.5

資料來源：Taiwan Nosocomial Infection Surveillance (TNIS) System

由全國監測資料瞭解防治重點(2/2)

區域醫院加護病房醫療照護相關感染常見菌株變遷

2012年鮑氏不動桿菌排名第二

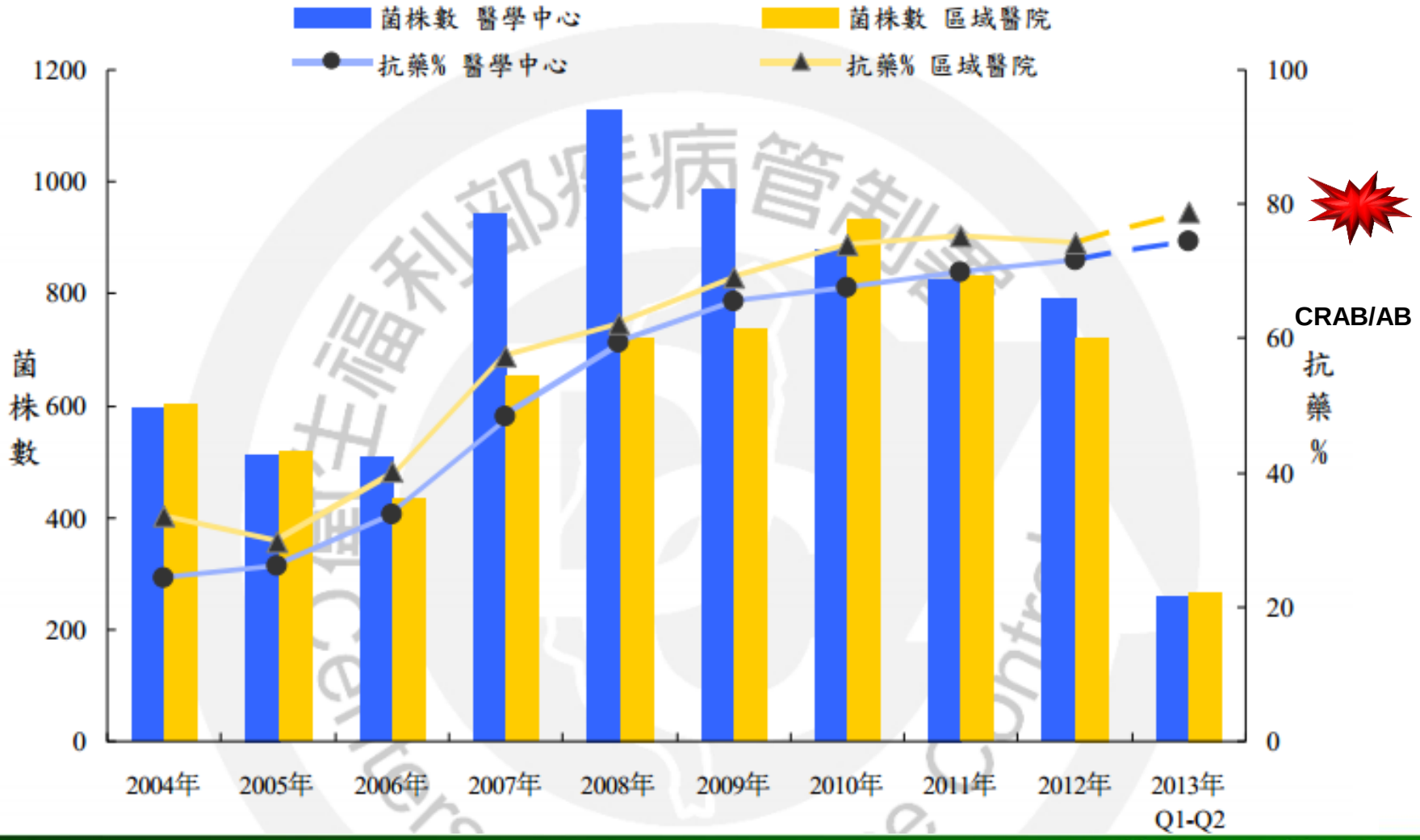


2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年 Q1-Q2
12.4	11.8	11.5	11.6	12.0	12.4	13.5	12.3	11.5	10.3

2012 Rank 2

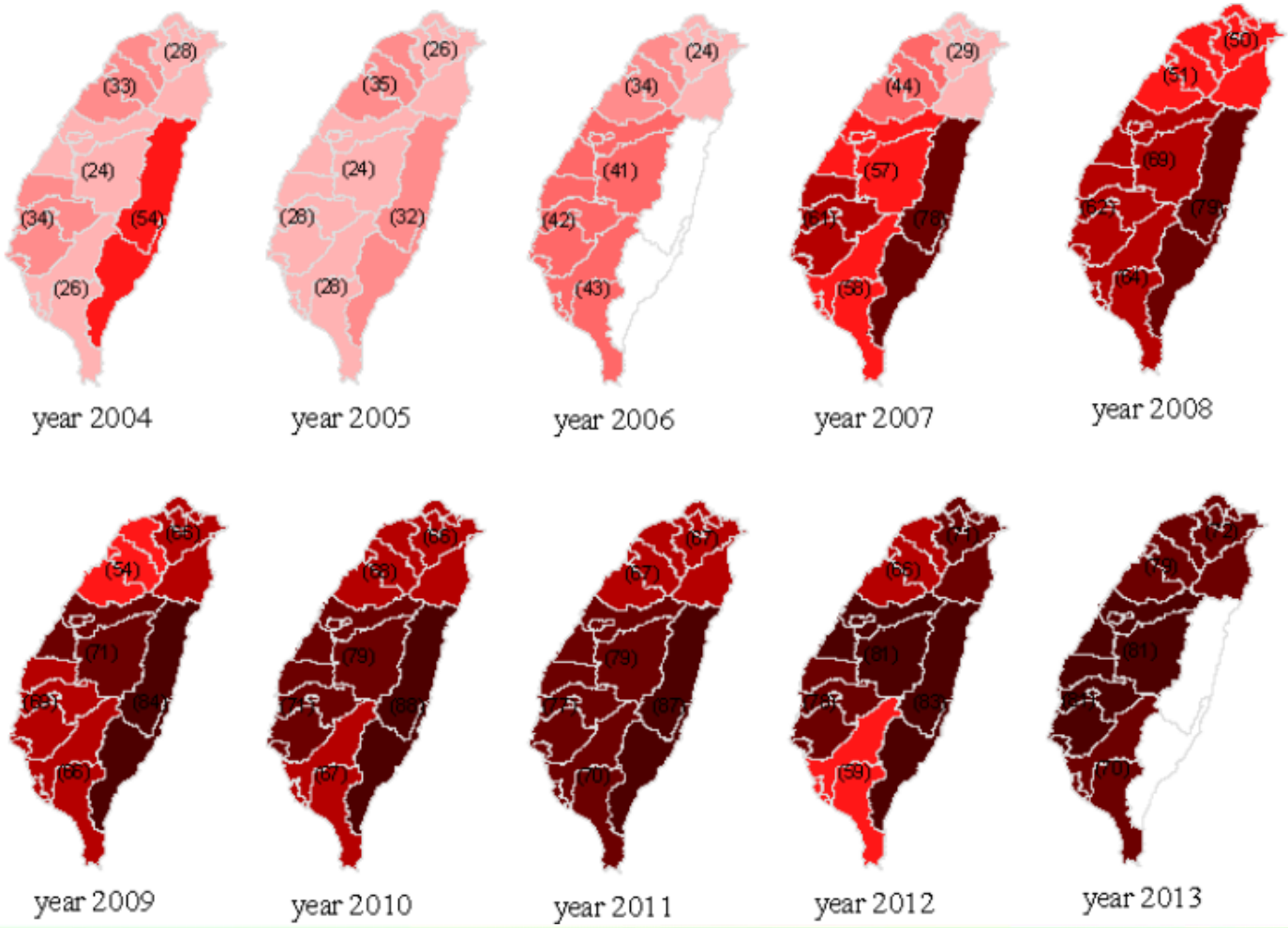
資料來源：Taiwan Nosocomial Infection Surveillance (TNIS) System

加護病房醫療照護相關CRAB感染



資料來源：Taiwan Nosocomial Infection Surveillance (TNIS) System

加護病房醫療照護相關CRAB感染因地區及年度略有不同



資料來源：Taiwan Nosocomial Infection Surveillance (TNIS) System

CRAB已是全球危機

North America

VRE (*E. faecium*)	66.9%
MRSA	53.2%
ESBL-*K. pneumoniae*	9.8%
A. baumannii (IMP-R)	13.5%
P. aeruginosa (IMP-R)	15.0%
Enterobacter spp. (Caz-R)	35.7%

Europe

VRE (*E. faecium*)	15.1%
MRSA	25.4%
ESBL-*K. pneumoniae*	16.4%
A. baumannii (IMP-R)	15.0%
P. aeruginosa (IMP-R)	17.4%
Enterobacter spp. (Caz-R)	42.8%

Latin America

VRE (*E. faecium*)	49.6%
MRSA	46.2%
ESBL-*K. pneumoniae*	38.6%
A. baumannii (IMP-R)	37.5%
P. aeruginosa (IMP-R)	33.2%
Enterobacter spp. (Caz-R)	33.3%

Asia Pacific

VRE (*E. faecium*)	23.6%
MRSA	41.2%
ESBL-*K. Pneumoniae*	20.9%
A. baumannii (IMP-R)	35.5%
P. aeruginosa (IMP-R)	18.1%
Enterobacter spp. (Caz-R)	60.0%

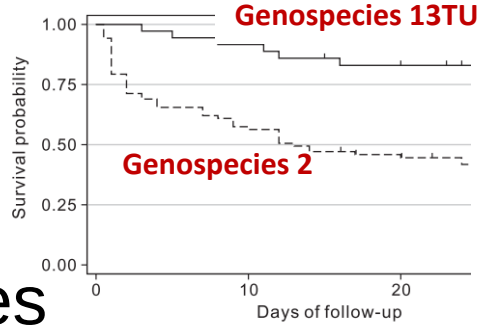
資料來源：Available at www.testsurveillance.com. accessed June 11, 2010

病原菌因素

Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii Complex

- Biochemical classification tests cannot differentiate
  - Genospecies 1 (*A. calcoaceticus*)
  - Genospecies 2 (*A. baumannii*)
  - Genospecies 3 (or *A. pittii*)
  - Genospecies 13TU (or *A. nosocomialis*)
- Potential differences among genospecies
  - Pneumonia versus primary bacteremia
  - Antimicrobial susceptibility
  - Mechanisms of resistance to antimicrobial agents
  - Prognosis

Kaplaln-Meier Estimate of survival curve



P<0.001, Log-rank test

資料來源：Photomicrograph courtesy of Kathleen G. Beavis, M.D.
Chuang et al. Clin Infect Dis 2011;52:352-60

3. 微生物特性

鮑氏不動桿菌(1/2)

特性	敘述
細菌分類	葡萄糖非發酵性革蘭氏陰性球桿菌
儲存窩	• 生長條件簡單，廣泛存於自然界中(**泥土與水**)，包括有機或**乾燥**無生命的物體上。 • 曾在巴斯德滅菌奶、冷凍食品、冰鮮家禽、蒸發霧、水龍頭及自來水等被培養出。 • **人類**正常菌叢之一，可能存在於皮膚(25%)、呼吸道(7%短暫的咽侯移生)及腸胃道。 • 是醫院工作人員的皮膚上最常見的持續存在革蘭氏陰性桿菌移生菌叢。

資料來源：Mandell 7th ed. Chap 222

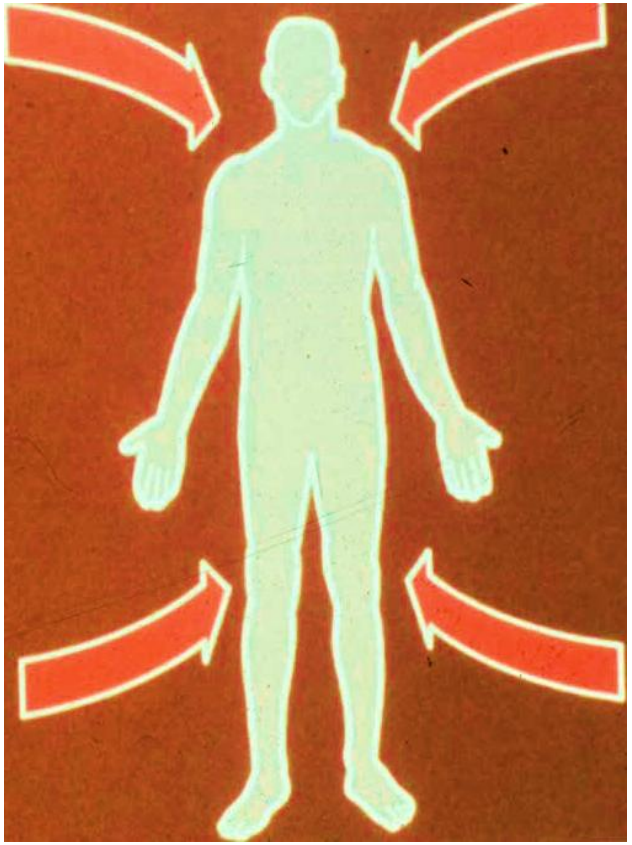
鮑氏不動桿菌(2/2)

特性	敘述
環境污染	醫院環境可能因收治帶菌病人而被廣泛污染，並交叉散播，造成院內群突發。包括 • 病人區：病床墊、床欄、床旁桌；儀器或設備(包括呼吸器、監視器)表面；潮濕瓶、灌食器等。 • 醫療區：治療車、換藥車、X光機、喉鏡；皂液器、醫院的空氣、工作人員的手、病歷、電腦鍵盤；多劑量藥物、蒸餾水、靜脈輸液等。
環境存活	乾燥環境可存活數月，媲美*S. aureus*。
臨床重要性	抗藥性菌株造成院內群突發，尤其是在加護病房、呼吸照護中心，容易受影響之病人包括長期住院與低抵抗力病人。困難治療。

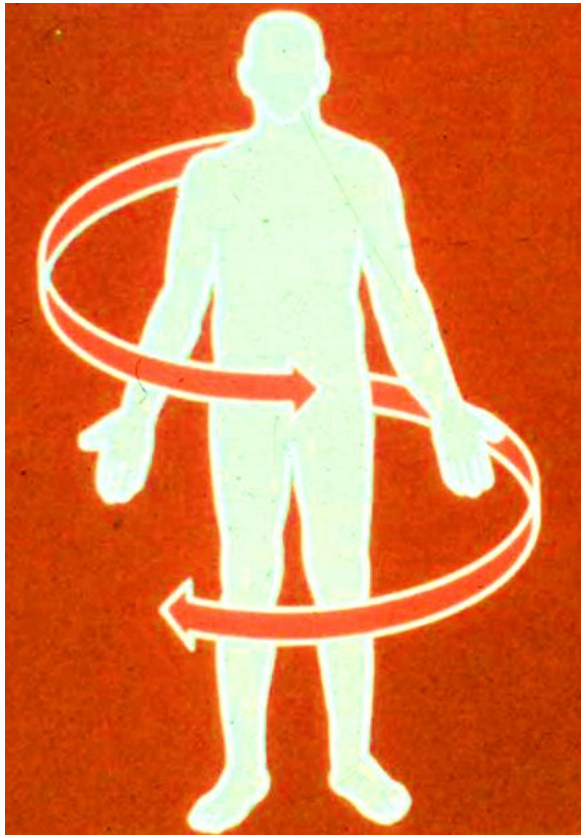
資料來源：Mandell 7th ed. Chap 222

病原菌的來源

外因性（交叉性）



內因性（自身或潛在性）



病菌污染物體表面

微生物	持久性
Staphylococcus aureus	4 wk-7 mo
Vancomycin-resistant enterococci	5 d- 4 mo
Acinetobacter	3 d- 5 mo
Klebsiella	2 h-30 mo
Serratia marcescens	3 d – 2 mo
Candida	1 d – 5 mo

資料來源：Kampf G,Axel Kramer A. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 863-93
Kramer A et al. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 130-137

病菌污染醫療工作人員的手

微生物	污染比例	持久性
Staphylococcus aureus	10-78%	≧150 min
Vancomycin-resistant enterococci	~41%	~60 min
Acinetobacter	3-15%	≧150 min
Klebsiella	17%	~120 min
Serratia marcescens	15-24%	≧30 min
Candida	23-81%	60 min

資料來源：Kampf G, Axel Kramer A. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 863-93

感染傳播鏈

病原

病人（感染或移生）
醫療工作人員、家屬
環境：食物，水，設備

傳播

- ✓ 接觸：直接接觸病人及其血體液分泌物，或接觸被污染之環境（含儀器、設施）。
- ✓ 呼吸道：空氣傳播、飛沫傳播
- ✓ 共同媒介
- ✓ 蟲媒

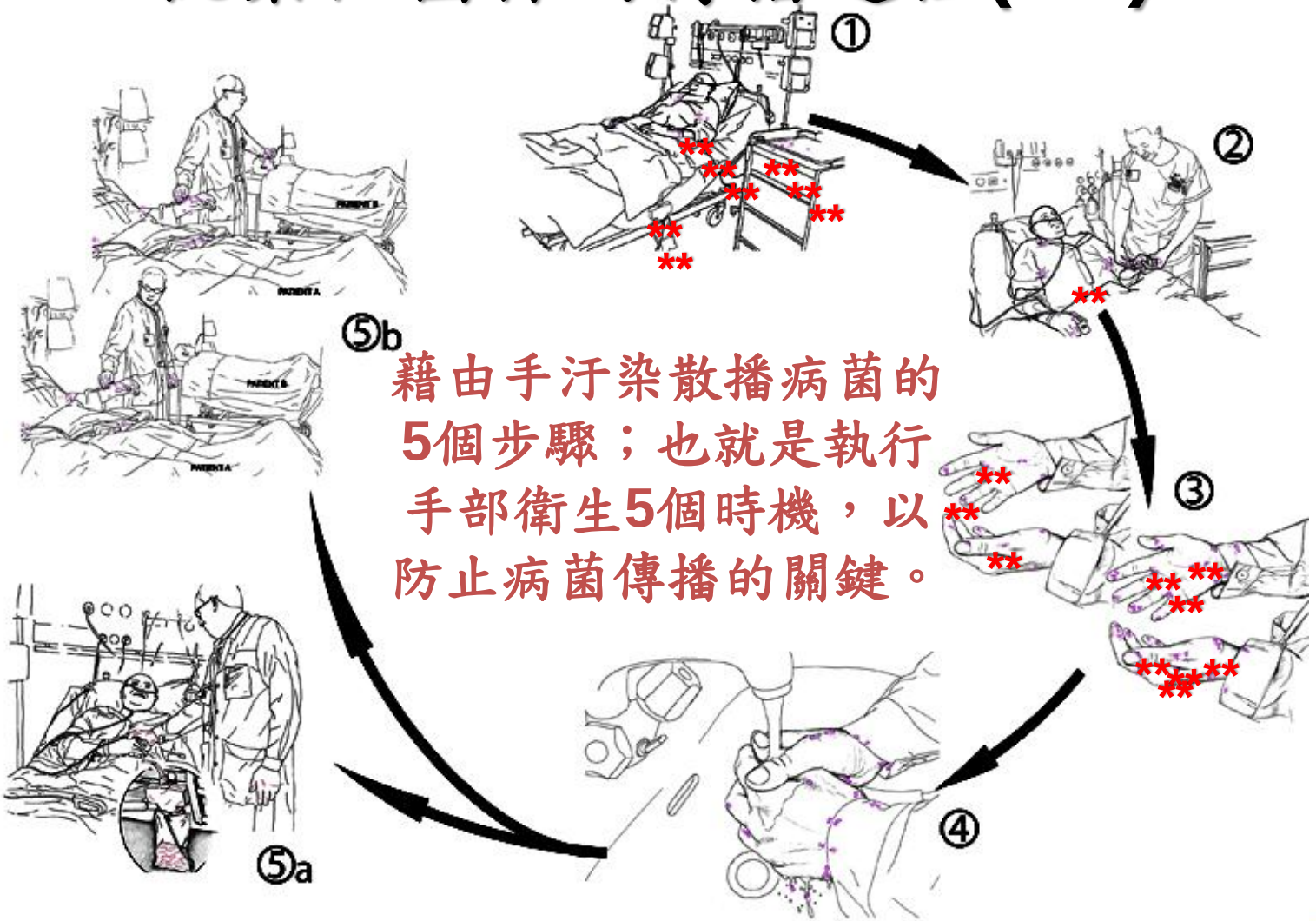
易感宿主

慢性疾病等生理狀態
侵入性醫療處置
免疫抑制藥物
抗微生物製劑

抗藥性菌株的傳播途徑(1/2)

- 主要藉由人與人之間或已污染的環境及器械等之接觸傳播。
- 接觸傳播方式包括
  - 直接接觸：
    藉由接觸到有抗藥性菌株移生(colonization)或感染(infection)之病患，如擦澡、翻身、換衣服時，未清潔手再直接接觸到易感受宿主而產生交互傳播。
  - 間接接觸：
    藉由接觸到被抗藥性菌株污染之器械、環境、醫療儀器及隔離衣…等而產生交互傳播。

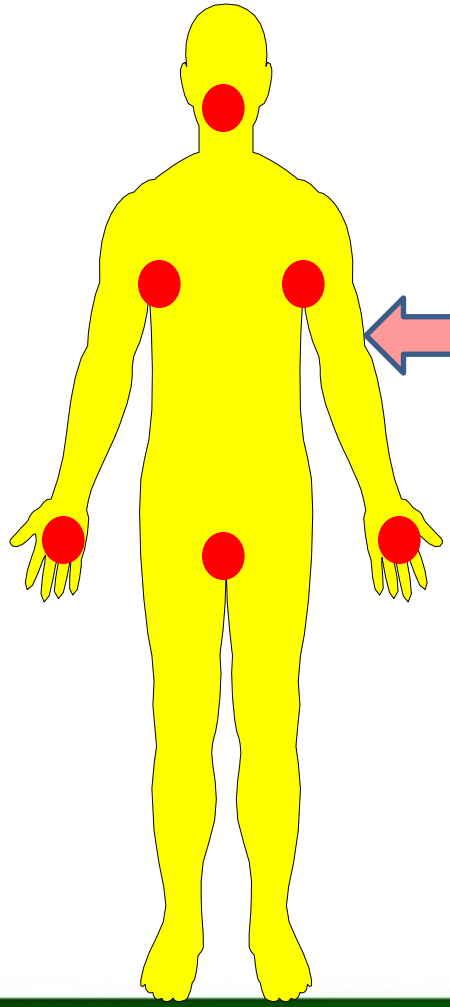
抗藥性菌株的傳播途徑(2/2)

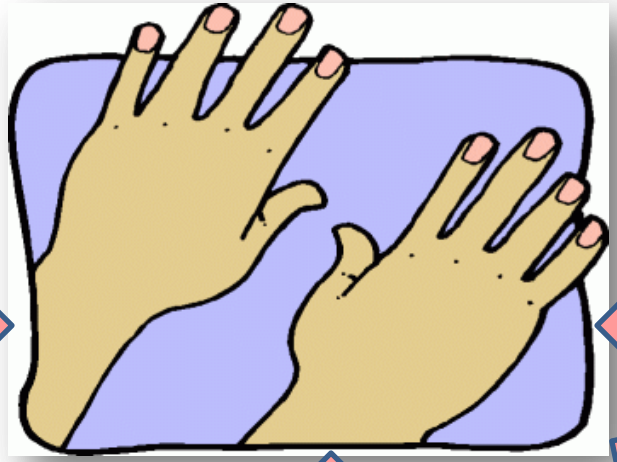


藉由手汙染散播病菌的5個步驟；也就是執行手部衛生5個時機，以防止病菌傳播的關鍵。

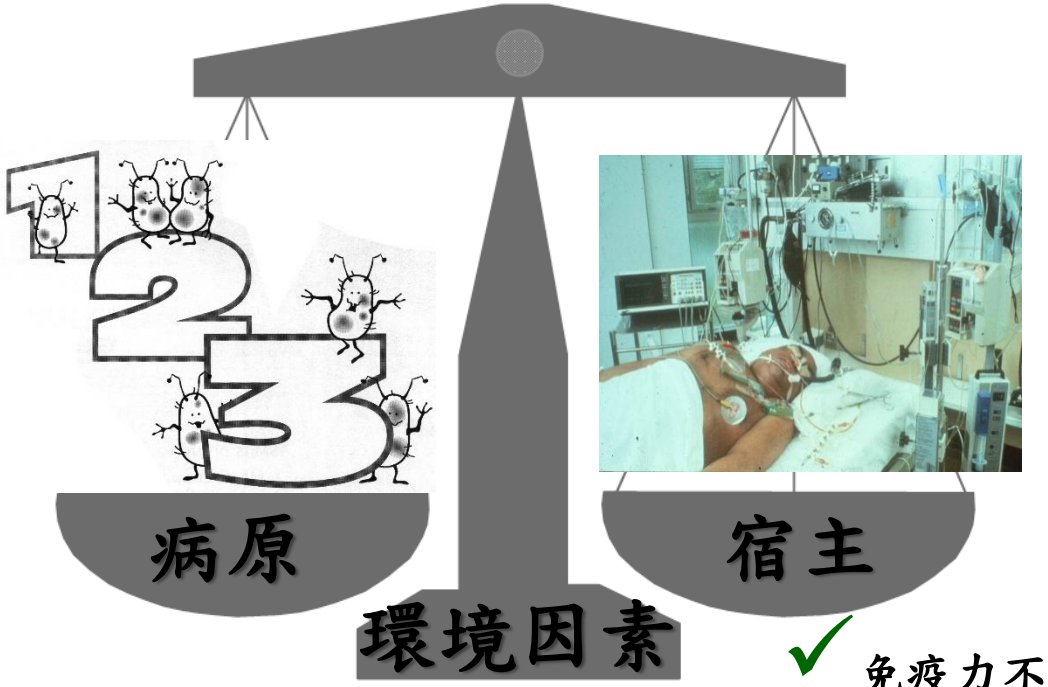
資料來源：Pittet D et al, Lancet Infect Dis, Oct 2006

多元的交叉傳播途徑





影響抗藥性細菌發生的多元因素

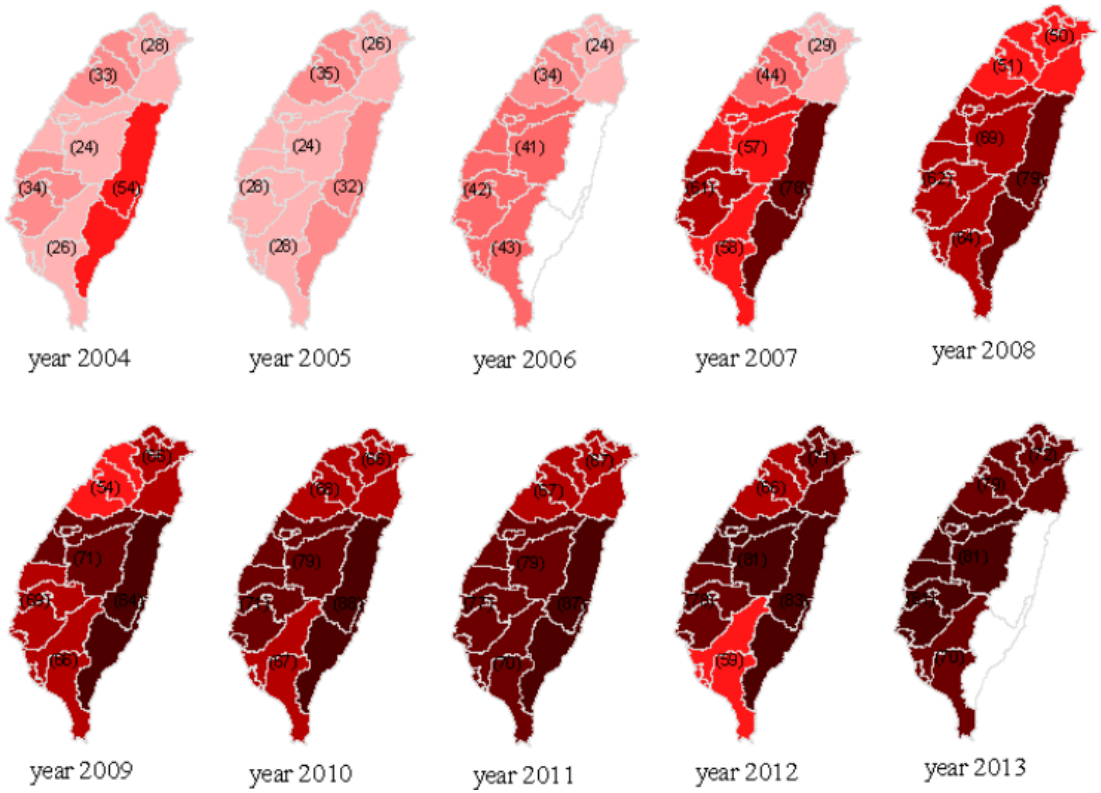


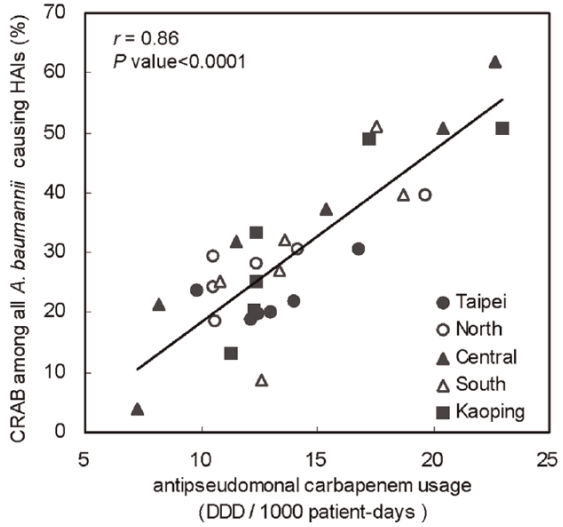
感染管制措施
落實度

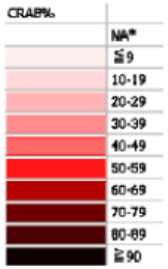
- ✓ 免疫力不全
- ✓ 侵入性醫療
- ✓ 依賴重症照顧(加護病房停留時間)
- ✓ 廣效性的抗生素篩選壓力

資料來源：Su et al. PLoS One. 2012; 7: e37788

加護病房醫療照護相關CRAB感染與Anti-*Pseudomonas* Carbapenem使用量有關





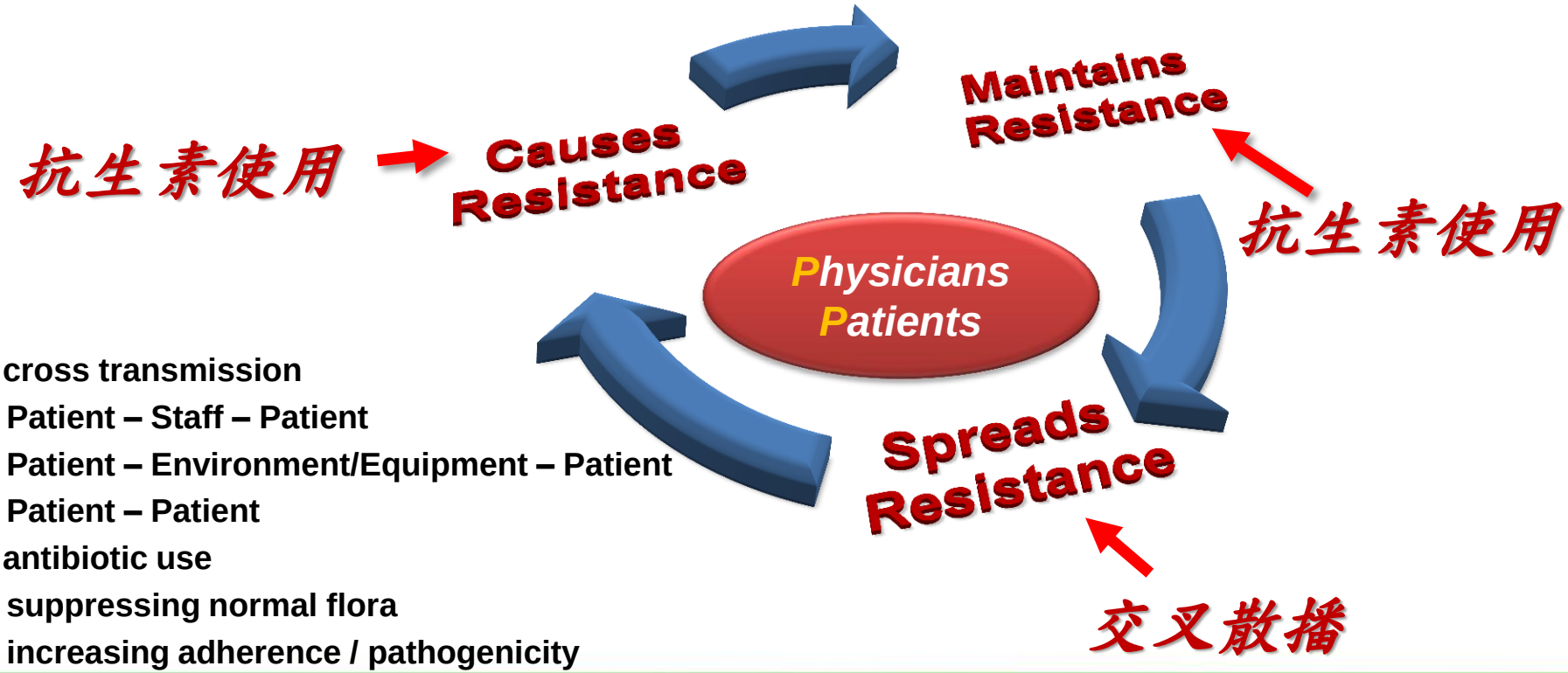


資料來源：Taiwan Nosocomial Infection Surveillance (TNIS) System

Su et al. PLoS One. 2012; 7: e37788

醫療機構內抗藥性的助長

- ✓ Hospital hygiene
- ✓ Selective pressure of antibiotics
- ✓ Spread of mobile genetic element



By cross transmission

- Patient – Staff – Patient
- Patient – Environment/Equipment – Patient
- Patient – Patient

By antibiotic use

- suppressing normal flora
- increasing adherence / pathogenicity

資料來源：Weinstein RA. Emerg Infect Dis 2001

4. 疾病防治措施

感染管制策略三原則

- 瞭解貯存窩以避免交叉散播：
  - 標準防護措施，必要時進行接觸隔離防護措施等。
- 實施依部位之管制措施以避免由移生進展到感染：
  - 組合式照顧(bundle care)以避免呼吸器相關肺炎、導管相關血流感染、導管相關尿路、手術傷口感染等。
- 調整宿主風險因素：
  - 治療基本疾病，審慎使用免疫抑制藥物，審慎使用抗微生物製劑等。

抗藥性菌株防治的四大面向

- Prevent transmission
  - Isolate the patient break the chain of transmission
- Prevent infection
  - Get the catheters out

- Diagnose and treat infection effectively
  - Target the pathogen access the experts
- Use antimicrobials wisely
  - Use local data treat infection, not contamination treat infection, not colonization stop treatment when infection is cured or unlikely

資料來源：Modified from USA CDC

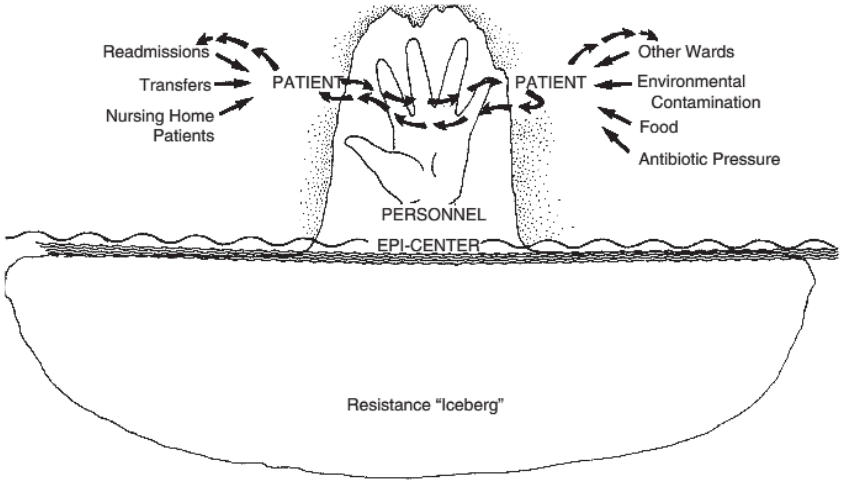
標準防護措施

任何時間照護任何病人，標準防護措施是最基本的防護措施!

內　　容	建　　議	
手部衛生		
個人防護裝備	防範血液、體液暴露或接觸	依風險評估
手套	預期有接觸血液、體液等風險時	
隔離衣	預期手臂及衣服有暴露風險時	
臉部保護 (口罩、護目鏡、護面板)	預期有吸入或被噴濺風險時	
環境控制	常規及持續維持環境清潔	
預防尖銳物傷害	使用後不回套、使用抗針刺容器	
病人安置	必要時使用單人病室或隔離室	
呼吸道衛生/咳嗽禮節	打噴嚏或咳嗽時遮住口鼻/手部衛生	

感染管制冰山現象

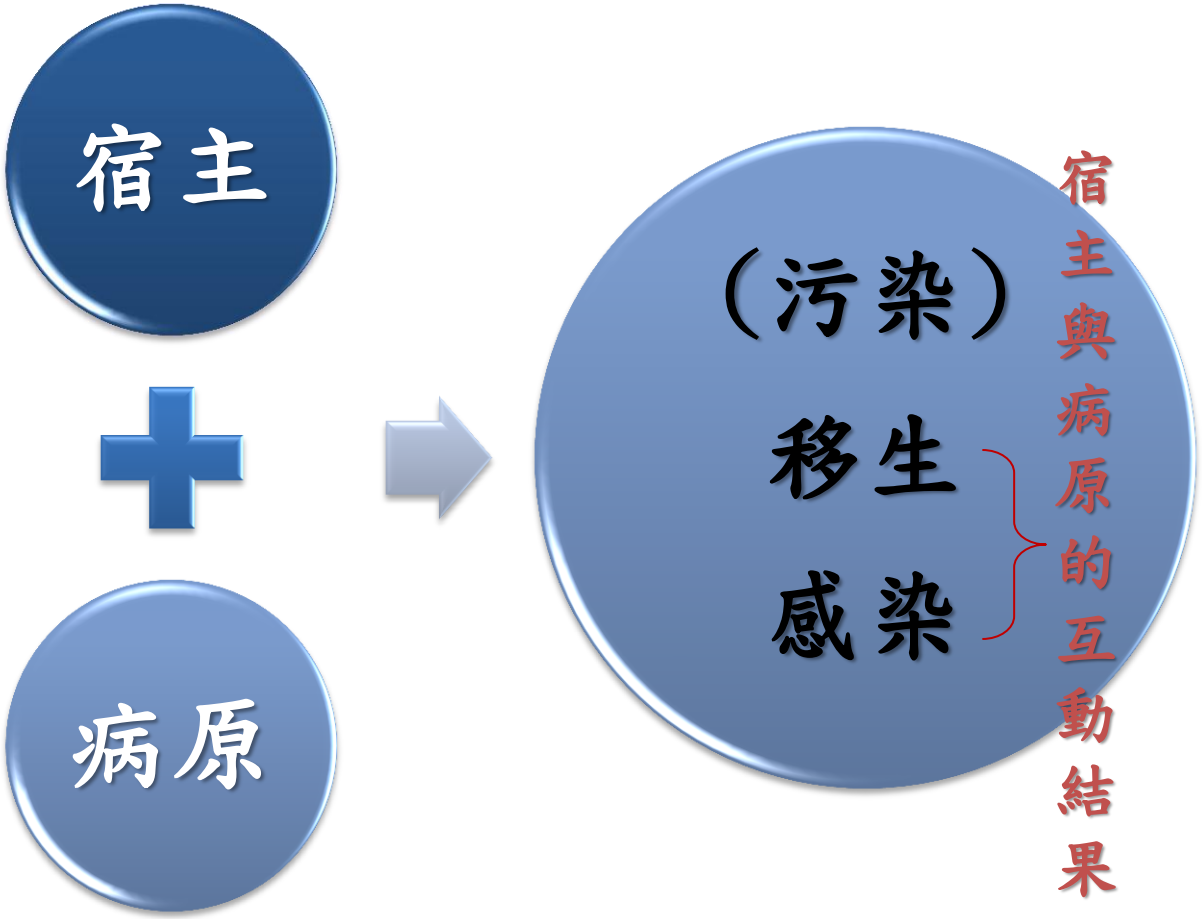
- 帶菌者只有一部份會產生感染的徵象，而在醫療常規下進行採檢送驗，而被發現有帶菌。
- 不論臨床上是否有感染，帶菌者皆可能成為傳播源頭，其身上之流行病學重要微生物藉由不同的方式或途徑交叉散播影響環境及其他人。



醫療院所應依據風險建立政策—如何盡早發現帶菌者，以進行適當之感染管制措施。

資料來源：Weistein RA, Kabins SA. Am J Med 1981: 70: 449

治療感染，不是治療移生或污染！



MDRAB藥物選擇

- Carbapenem-susceptible AB[1]
  - Carbapenem (imipenem or meropenem)是首選
  - High-dose sulbactam (if susceptible)
  - Colistin (if susceptible)
- Carbapenem-resistant AB
  - Colistin[1]
  - Colistin + carbapenem[2,3]
  - Colistin + tigecycline[2]
- 照會或諮詢專家意見
  - 治療之實證依據很少
  - 病情複雜

資料來源：1. Clin Infect Dis. 2010; 51: 79
2. Antimicrob Agents Chemother
3. BMC Infect Dis. 2014 Feb 24; 14 (1): 102

針對個別病人可強化改善的措施

5 D's of Optimal Antimicrobial Therapy

Right Diagnosis

Right Drug

Right Dose

De-escalation to pathogen-directed therapy

Right Duration of therapy

5. 從教訓中成長

NHUR experience sharing

積極介入 記取教訓 提升管制措施

Healthcare Associated Outbreak Due to Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

- During a two-month period, an outbreak of PDRAB colonization and infection affecting 7 patients in SICU in 2001.
- Site of infection: surgical wound (1).
- Sites of colonization: respiratory tract (7), central venous catheter (2).
- Extensive environmental contamination was identified: bed rails, bedside tables, surface of ventilators and infusion pump, water for NG feeding and ventilator rinsing, sinks and air conditioner.
- PDRAB also colonized HCW hands, chart records, and telephone.

資料來源：Wang SH, et al. J Hosp Infect 2003; 53: 97-102

保持警覺 即時介入 維護病人安全

Comparison of Data on Reported Clusters of *Acinetobacter* Infection in Neonatal Intensive Care Units

Country	Year of outbreak	No. of patients: With colonization	No. of patients: With infection	Clinical presentation	Mortality, %	Suspected source of infection	*Acinetobacter* strain isolated
United Kingdom[20]	1981	0	4	Meningitis	0	None identified	*A. calcoaceticus* var. *anitratus*
United Kingdom[21]	1983	1	9	Pulmonary infection	22	Ambu bag	*A. calcoaceticus*
Germany[22]	1988	41	3	Sepsis	0	Humidifier	*A. calcoaceticus*
South Africa[23]	1997	NA	9	Sepsis	22	Suction catheters	NA
Bahamas[24]	1996	7	2	Sepsis	37	Air conditioner	NA
Taiwan[27]	2000	NA	9	Sepsis	33.3; 0[a]	Hands of healthcare workers and environment[b]	MDR *A. baumannii*
Brazil[28,c]	2002	0	11	Sepsis	27	None identified	MDR *A. baumannii*
India[25]	2003	NA	47	Bacteremia, meningitis	27.7	Intravenous catheter and washbasin	NA
Saudi Arabia[26]	2003	NA	7	None	42.8; 0[a]	None identified	NA
Taiwan (PR)	2004	7	2	Sepsis, pneumonia	11; 0[a]	None identified	PDR *A. baumannii*

NOTE. MDR, multidrug-resistant; NA, not available; PDR, pandrug-resistant; PR, present report.

[a] Crude; attributable.

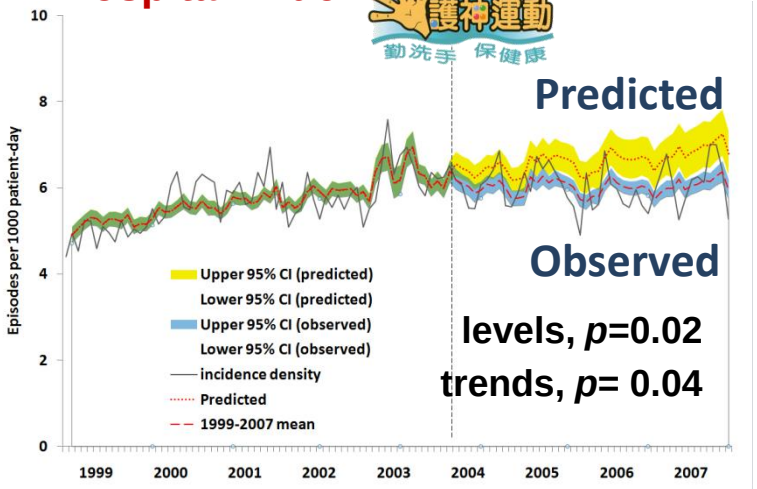
[b] Specimens collected from a bed rail, a brush for cleaning instruments, the surfaces of a radiant heater, a ventilator, and an incubator.

[c] The outbreak lasted for 6 months. The index patient, a 2,760-g neonate in convulsive crisis, was referred from another hospital 45 hours after birth, with suspicion of meningitis and with no record of antibiotic use. The epidemic strain of *A. baumannii* was isolated from blood cultures performed for 11 neonates. Because there were administrative difficulties in initiating cohort isolation, 3 hospitalized neonates died. Active surveillance cultures of specimens obtained from the anus and oropharynx of babies, the hands of healthcare workers, and several environmental surfaces were performed twice (3 and 4 months after the index patient was identified); all cultures had negative results.

資料來源：Chan PC et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 423

強化手部衛生等管制措施 扭轉趨勢

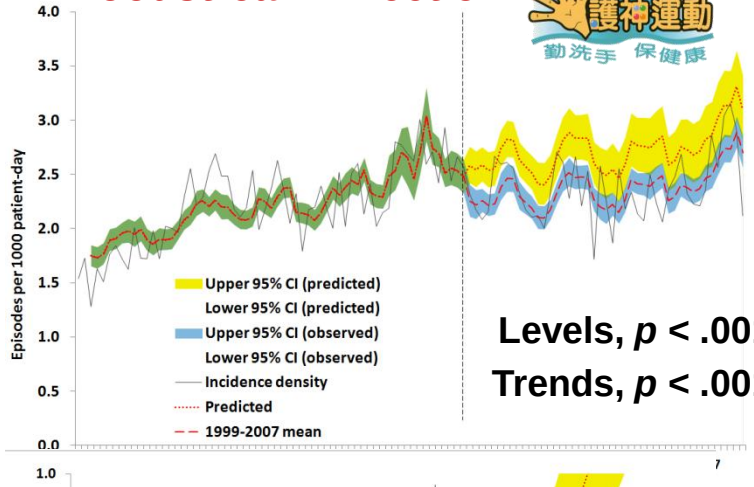
Hospital-wide



levels, p=0.02

trends, p= 0.04

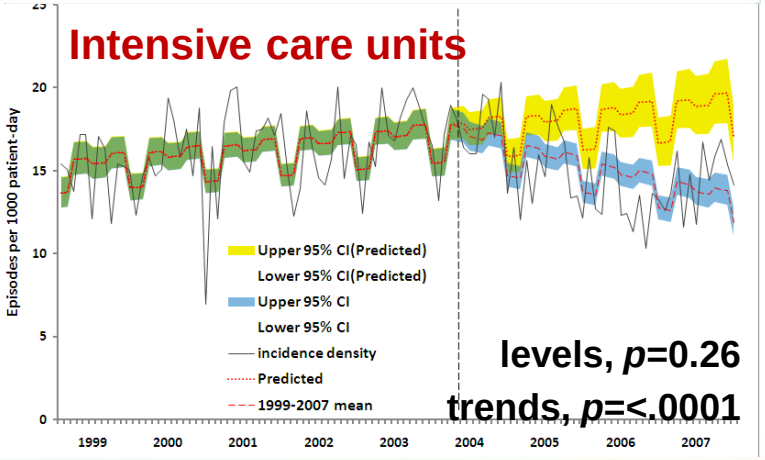
Bloodstream infection



Levels, p < .001

Trends, p < .001

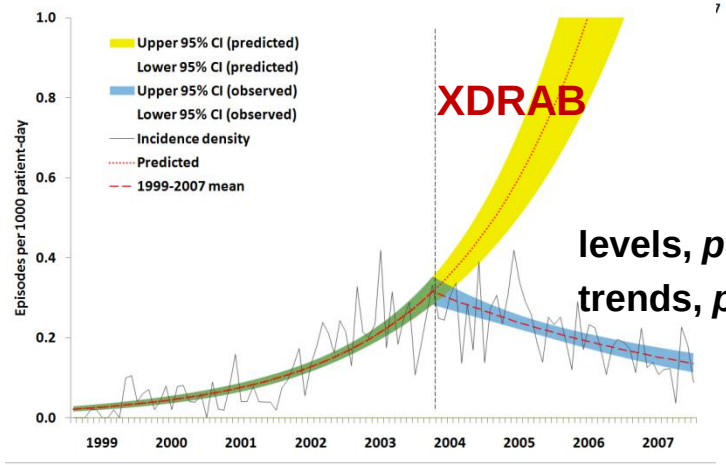
Intensive care units



levels, p=0.26

trends, p=<.0001

XDRAB



levels, p=0.78

trends, p=<.001

資料來源：YC Chen, et al PLoS ONE. 2011; 6 (11): e27163

整合MRSA、VRE、MDRAB/PDRAB、CRE

制定「抗藥性菌株感染管制措施」

接觸隔離適用範圍

- 有抗藥性菌株感染或移生狀態，不限於有臨床症狀之病人。

- 全球流行病學重要的抗藥性菌株，本院防治重點。
- 依中央主管機關規定
- 其它醫師依臨床醫療判斷需採接觸隔離防護措施者。

資料來源：臺大醫院

抗藥性菌株感染管制措施

- 溝通：
  - 開立「接觸隔離」醫囑、適當標示、交班。
- 手部衛生
- 防護裝備
- 病室安排
- 病人照護
- 工作車及物品處理
- 環境清潔與終期消毒
- 主動篩檢
- 解除接觸隔離條件
- 病人轉歸

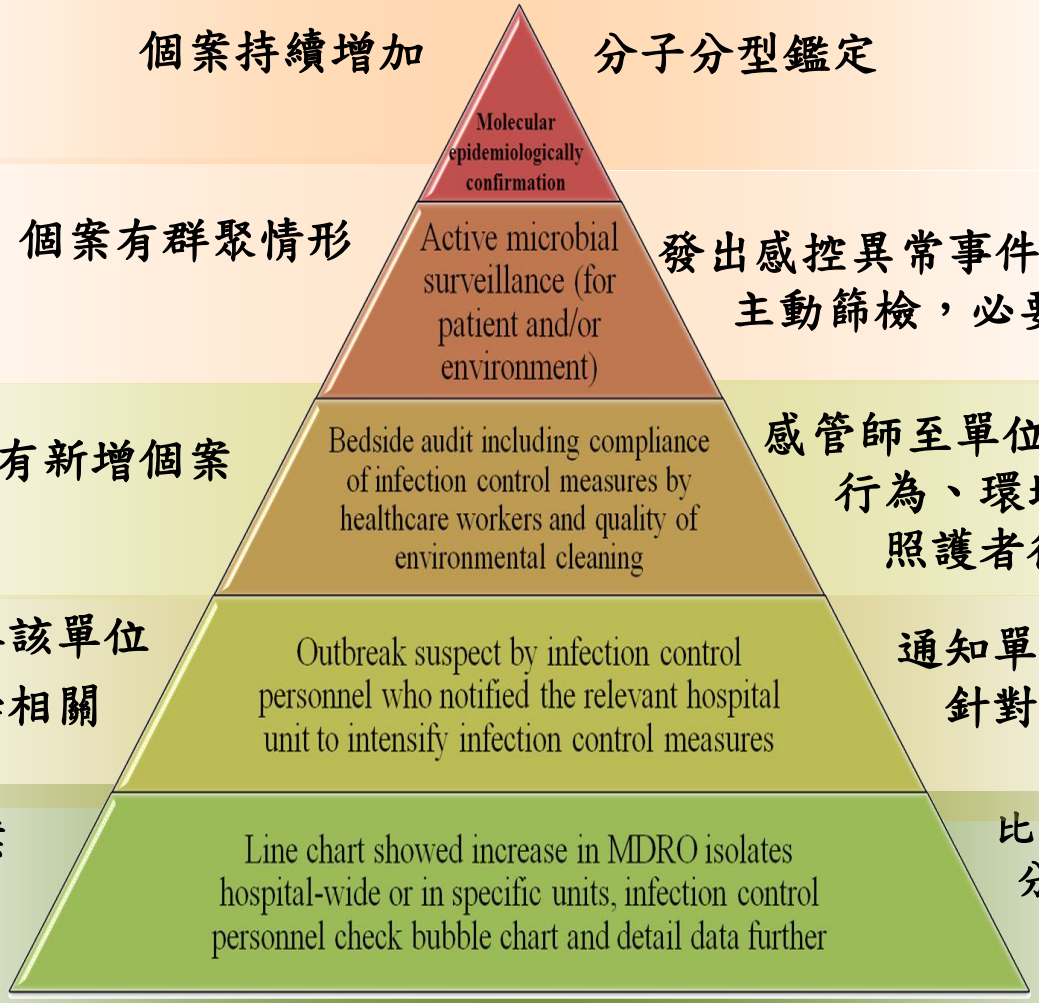
資料來源：臺大醫院

多重抗藥性微生物之發現及提醒

- 單位醫療人員提高警覺
  - 本院或他院病史回顧
  - 查詢臨床檢體檢驗結果
  - 依規定進行主動微生物篩檢
- 提醒機制
  - 細菌報告標示MRSA、VRE、CRAB
  - 多重抗藥性微生物依異常值流程以簡訊通知
  - 醫師開立隔離醫囑
- 建立流行病學重要微生物監測資訊系統

資料來源：臺大醫院

感染管制監測與介入措施



資料來源：臺大醫院、Tseng et al. J Med Internet Res 2012; 14 (5): e131

針對抗藥性菌株管制異常事件發生原因進行分析

抗藥性菌株移生/感染者病室安排	• 病室如何有效調度，以兼顧病人收治及感控措施。 • 單人病室有限，多人共室，衛浴設備及共用物品之清消與維護管理。
病人及主要照顧者共同遵循感控措施	• 外籍主要照顧者增加，溝通及衛教困難。 • 家屬等主要照顧者異動頻繁，衛教困難。
環境清潔與維護	• 外包清潔人員異動頻繁。 • 未落實履約管理機制。
工作負荷	• 醫療工作越來越複雜。 • 醫療人員：病人比不足。 • 新進人員或新主管無足夠時間培訓專業技能或管理能力。

資料來源：臺大醫院

針對原因強化抗藥性菌株管制之對策

原因分析		行動方案
環境	環境清潔品質 環境清潔稽核機制	1. 修訂環境清潔要點。 2. 每年進行種子教師教育訓練及認證。 3. 加強清潔品質評估稽核方式：利用客觀之檢測儀檢測消毒後之清潔度，結果回饋給管理單位負責人與清潔人員。 4. 由管理單位進行內部及外部稽核。
人員	落實手部衛生 病人及家屬之衛教	1. 持續推動手部衛生活動(包含病人及家屬)。 2. 增訂抗藥性菌株帶菌者之照護者衛教外文版本(包含英文、印尼文及越南文)。 3. 加強單位進行抗藥性菌株管制衛教、紀錄及稽核。
政策	病床調度 抗生素管制	1. 加強負壓隔離病室之調度使用。 2. 一般隔離病室之設置及使用。 3. 抗生素資訊開放化管理系統之調整，以執行藥委會之決議。

資料來源：臺大醫院

6. 結論

抗藥性鮑氏不動桿菌的疾病防治

- 個別病人
  - 落實標準防護措施，預防勝於治療。
  - 及早發現帶菌者，啟動並落實接觸隔離防護措施。
  - 針對有症狀之病人，建議照會或諮詢專家意見積極治療。
- 醫療院所
  - 藉由監測了解自己的問題。
  - 藉由要因分析擬定或調整疾病防治對策。
  - 提高警覺、即時介入。

感染控制的夢魘

抗生素的選擇壓力

內源性/
外源性菌
叢移生

篩選或
誘導抗
藥性菌
株

群突發

地區性疾病

大家的夢魘

交叉散播

課程結束