

Carbapenem 抗生素對於腸道菌之抗藥性

大千綜合醫院藥劑科藥師 林梅芳

摘要

腸道菌 (Enterobacteriaceae) 是屬於革蘭氏陰性菌，常見於社區及醫療照護感染。依據美國疾病管制中心國家報告，常見造成感染的菌種為克雷白氏桿菌屬、大腸桿菌及腸桿菌等。雖然 β -內醯胺類抗微生物藥對於腸桿菌之抗藥性多年來一直是個問題、而 carbapenem 抗藥性以前在美國比較少見，但過去10年對碳青黴烯類腸道菌屬 (carbapenem-resistant enterobacteriaceae, 簡稱 CRE) 包含抗藥性之發生率增加，造成治療之選擇有限和高死亡率。

關鍵字：腸道菌、carbapenem、抗碳青黴烯類腸道菌屬、carbapenem-resistant enterobacteriaceae

壹、前言

Carbapenem 類抗生素包括 ertapenem、imipenem、meropenem 及 doripenem，是一最有效並屬於後線抗生素之藥物。但隨著產生廣效性乙內醯胺酶 (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) 腸道菌的增多及 carbapenem 類抗生素的頻繁使用，近幾年來具有 carbapenem 抗藥性的腸道菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 也隨之出現而開始盛行。依據美國疾病管制中心 (CDC) 發表報告指出¹，CRE 之抗藥性發生率增加，其被視為一種超級細菌，對於抗生素具有頑強的抗藥性，其具有三重威脅，即包括幾乎具有完全抗藥性、高度致死率及同時會將抗藥性基因散播到其他細菌身上。CRE 原先是人體腸道消化系統的正常菌種，但是有些細菌已對 carbapenem 類抗生素產生抗藥性，一旦菌株到了不屬於

腸道的血液、膀胱或其他區域，就有可能引發感染。CRE 幾乎很難治癒甚或是無法治癒，其中有一半的患者會因全身血液感染而死，死亡率可高達40-50%²。而棘手的是這菌種的抗藥性，亦可能透過分子轉化到其他細菌上並與之相互結合，讓這些菌種也同樣具有頑強的抗藥性。

貳、抗藥性機轉

腸道菌是屬於革蘭氏陰性菌，臨床較常見的為克雷白氏桿菌 (*Klebsiella*)、變形桿菌屬 (*Proteus*)、大腸桿菌 (*Escherichia*) 及腸桿菌 (*Enterobacter*) 等。Carbapenem 抗藥性的產生，有下列幾種機轉：(1) 同時為產生廣效性乙內醯胺酶 (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL)，並帶有外膜改變 (outer membrane change)；(2) 同時為產生廣效性乙內醯胺酶，並帶有調節將抗生素送出細菌體外機制 (up-regulation of efflux pump)；

(3) 同時產生 AmpC 乙內醯胺酶 (Amp-C β -lactamase)，並帶有外膜改變；(4) 同時為產生 AmpC 乙內醯胺酶，並帶有調節將抗生素送出細菌體外；(5) 分泌 carbapenemase。其中前四個機制在沒有 carbapenemase 的情況下，仍然可以產生對 carbapenem 的抗藥性。然而 carbapenemase 的產生，目前認為是最重要、最令人擔心的抗藥性機轉。其主要原因為帶有此抗藥性的基因通常位於質體上，可藉由移動性的基因片段，容易在菌株之間傳播導致群突發 (outbreak)，進而可能造成流行^{3,4}。

參、治療

對於 CRE 感染之藥物治療為有限的，在體外試驗 (in vitro) 有效的治療藥包括 Polymyxins、tigecycline 及 aminoglycosides⁵⁻⁷。Polymyxins 對於革蘭氏陰性菌具有治療療效，但是因為腎臟毒性及神經毒性等安全性考量所以臨床極少使用，目前因多重抗藥性菌的出現又賦予此藥物重新進入臨床使用的必要性。Colistin 又名 polymyxin E，屬於多黏菌素類抗生素 (polymyxin antibiotics)，是價格便宜的老藥，其作用在革蘭氏陰性桿菌細胞膜上的磷脂質 (phospholipids) 和脂多醣 (lipopolysaccharides)，藉由改變細胞膜的通透性，使細胞質內容物流出而達到殺菌 (bactericidal) 效果。臨床上可分為單獨使用或合併 tigecycline、carbapenem 或 aminoglycosides 等治療，系統性文獻回顧研究發現單獨治療與合併治療二種方式比較，結果治療失敗率分別為73%與29%，且具統計學上差異性⁸ (73% vs. 29%, $P = .02$)。

Tigecycline 是一種 glycylcycline 抗生素，作用機轉為結合在細菌核糖體30S

subunit 的相近位置上 (A site) 來抑制蛋白質合成，達到抑菌效果。在體外試驗的研究上，tigecycline 的抗菌範圍廣泛，包含許多革蘭氏陽性及陰性菌種，其2005年被美國藥物食品管理局優先審查作業核准上市，適應症為複雜性皮膚感染或複雜性腹腔內感染症使用。有研究針對產生 carbapenemase 抗藥性之 CRE 共104菌株進行抗藥性測試，結果發現 tigecycline 具100%感受性 (100.0% susceptible)，其次 polymyxin B 88.1%、amikacin 73.0%、imipenem 僅有37.5%感受性，而且 tigecycline 具較佳活性 (MIC_{90} , 1 μ g/mL)其抗菌活性顯著⁹。

合併治療在多重抗藥性有其重要角色，亦為在束手無策下之另一治療曙光，一項回溯式世代研究 (retrospective cohort study) 總共收集41位菌血症且感染克雷伯氏肺炎菌破青黴烯酶 (Klebsiella pneumoniae carbapenemase, KPC) 患者，研究發現28天死亡率為39.0% (16/41)，進一步分析使用抗生素合併治療組死亡率為13.3%、單獨藥物治療組為57.8% ($P = 0.01$) 顯示合併治療具較佳臨床療效，而合併治療的組合以 colistin or tigecycline 合併一種 carbapenem 最常見¹⁰。另外對於重症病人，研究發現對於 CRE 治療，若以 Polymyxin 或 carbapenem 單獨治療與合併治療相比較，則單獨具療具較高的49%治療失敗率，而合併治療則為25% ($P = 0.01$)¹¹。

肆、預防

依據美國疾病管制中心 CDC 建議在急性和長期照護機構，應遵循以下八項核心措施，以期達到預防管制成效 (表一)¹²。(1) 首先最重要是手部衛生，是防止多重抗藥性傳播的一個主要方法。(2) 採取隔離措施：一

旦病人確認為帶有 CRE 的時候，需要實施隔離措施，以防止水平傳染，造成更多傳播。(3) 對照護者之人員應實施衛生及避免感染等教育、(4) 留意清潔、消毒使用的設備：例如侵入性中心靜脈導管、氣管插管或導尿管等放置，相對會增加感染機率。(5) 避免集中照護：病人安置最好的話可住單人病室，盡可能減少病人活動及訪客。(6) 加強並實施實驗室的檢測：要預防 CRE 特別是會產生 carbapenemase 的腸道菌，其實有賴於實驗室能否提供正確的藥物敏感性測試，協助第一線臨床醫師即早得知、即時依法通報法定傳染病，並監測 CRE 的盛行率。(7) 實施有效抗生素監控：其為非常重要的一部份，很多種類的抗生素都被認為是造成 CRE 感染或者菌落叢生的危險因子；若抗生素可以更合理的使用，則更可以保護病人，避免暴露於不必要的抗生素當中，使得抗藥性細菌被篩選出來。(8) 加強篩檢：如同一病房當中有一人確定為 CRE 時，同

室病友必須接受主動監測培養，包含痰液培養 (或喉頭拭子)、尿液培養、糞便培養 (或肛門拭子)。醫護人員第一線在詢問病史時，應主動詢問包括旅遊史以及醫療史，疑似病例應儘速通報並主動進行監測。

表一 Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae 預防措施

1. Hand Hygiene 洗手
2. Contact Precautions 隔離措施
3. Healthcare Personnel Education 照護者之人員教育
4. Use of Devices 使用的設備
5. Patient and Staff Cohorting 集中照護
6. Laboratory Notification 實驗室的檢測
7. Antimicrobial Stewardship 抗生素監控
8. CRE Screening 篩檢

伍、結論

在 CRE 崛起的年代，嚴重的威脅日益攀升，目前在治療選擇受限的情況下，藥師之介入能協助提供臨床最佳治療選擇，並落實預防策略，以期將 CRE 對臨床以及病人的傷害降低最低。

Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

Mei-Fang Lin

Department of Pharmacy, DA CHIEN Hospital

Abstract

Enterobacteriaceae, a family of Gram-negative bacillus, are commonly isolated from both healthcare-and community-associated infections. The most common Enterobacteriaceae reported to CDC's National Healthcare Safety Network as a cause of healthcare-associated infections are *Klebsiella* species, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* species. Although resistance to beta-lactam antimicrobials has been an issue among Enterobacteriaceae for years, carbapenem resistance has been relatively uncommon in the United States. However,

the past 10 years have seen an increase in the frequency with which carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) have been identified. The CRE comprising resistant gram-negative bacteria results in limited treatment options and a high mortality rate.

參考資料：

1. CDC. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:165-170.
2. Chitnis A, Caruthers P, Rao A, et al: Outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a long-term acute care hospital: sustained reductions in transmission through active surveillance and targeted interventions. *Infect Control Hospitl Epidem.* 2012;33:984-992.
3. Bradford PA, Urban C, Mariano N, et al: Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:563-569.
4. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011;53:60-67.
5. Radwa El-Srougy, Julie Kalabalik, Chloe Kim, et al: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Emerging Threat. *US Pharm.* 2013;38(12):HS2-HS5.
6. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, et al: Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;69:357-362.
7. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, et al: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:128-132.
8. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012;11:32.
9. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, et al: Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:570-573.
10. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al: Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2108-2113.
11. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J Crit Care Med.* 2014 ;18(5):310-4.
12. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE). 2012 CRE Toolkit. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; CDC. www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf. Accessed June 25, 2014.



燦爛的色彩