

carbapenem-resistant
Enterobacteriaceae (CRE)
碳青黴烯類抗生素抗藥性的腸桿菌科

Yihming Su

超級細菌來勢汹汹

- 對抗生素具有抗藥性的細菌影響全球每一個國家每一個地區每一個年齡每一個人。
- 不適當使用抗生素和過度使用抗生素，讓全世界的人都處於沒有有效的抗生素來治療感染症的危險境地。
- 高盛集團前首席經濟師 Jim O' Neill 指出，目前光歐洲和美國每年就有約 5 萬人因感染大腸桿菌等超級細菌死亡。他在倫敦簡報會中表示：「除非 2050 年前做些什麼事，否則每年恐有 1,000 萬人喪生」造成約 100 兆美元損失。
中央通訊社：超級細菌每年恐奪千萬人命。
- 在美國「戰勝抗藥菌之國家策略」白皮書中特別把 CRE 列為 3 大最急迫要解決的抗藥菌之一，足見其危害性。



超級細菌來勢汹汹

- 歐洲疾病預防控制中心說，過去四年裏，感染 **Carbapenem** 類抗生素抗藥的細菌的比例大幅增加，幾乎所有歐洲國家都報告了此類病例。
- 一些亞洲國家也尤為突出，臺灣也不例外。
- 造成的傷害：
 - ✓ 成為延長住院時間、
 - ✓ 增加醫療費用和易發生重症肺炎、
 - ✓ 敗血病的治療失敗導致患者死亡的重要原因

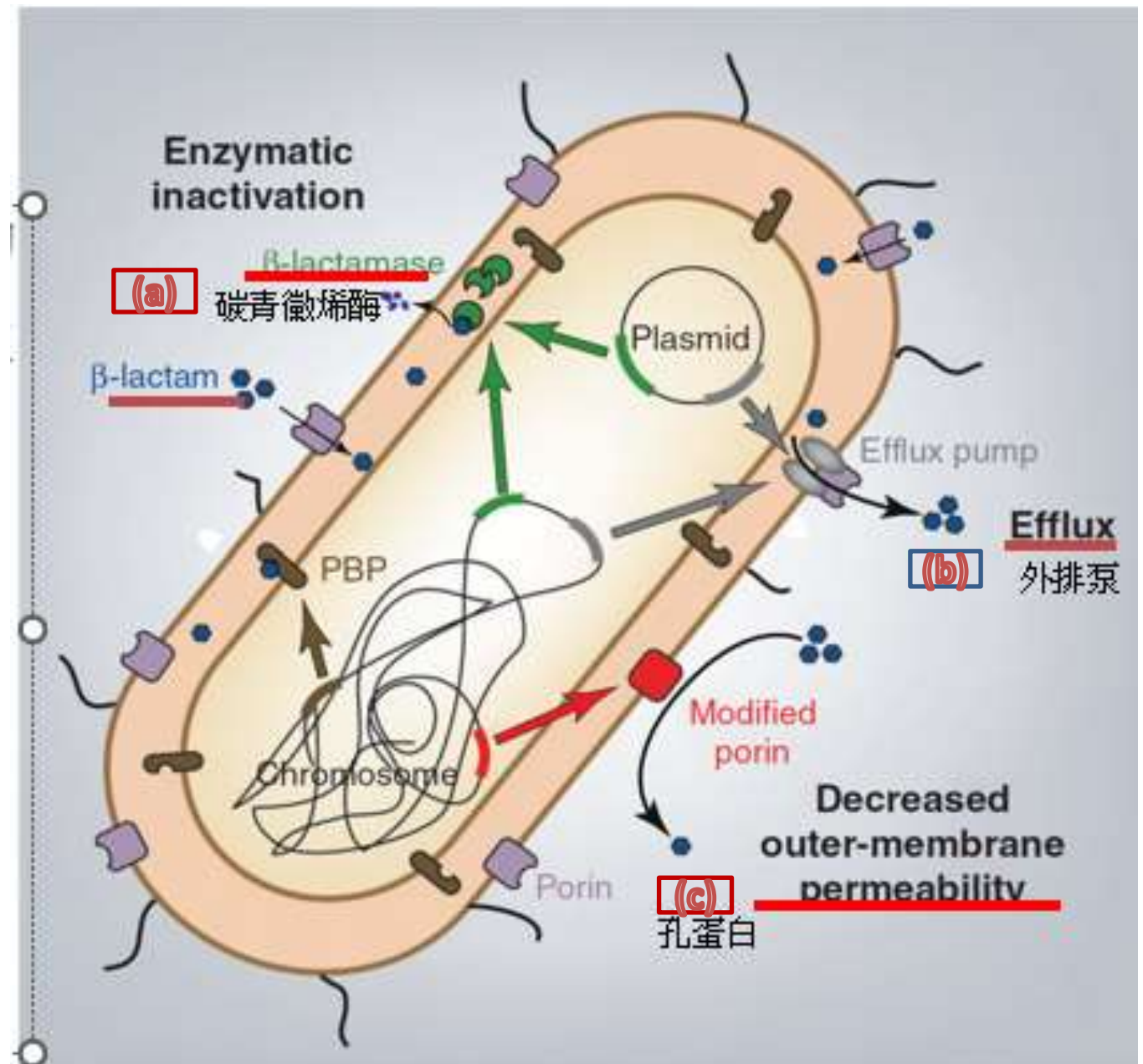
Where the Bad Bugs Are 壞蟲在哪裡

- 在過去十年中出現的CRE尤其令人恐懼，因為這些微生物可能會對所有可用的抗生素產生抗藥性。
- 2009年在洛杉磯的兩家醫院發現CRKP時，洛杉磯縣公共衛生部啟動了一個監測系統來確定這種病原體的發病率。
 - ✓ 從2010年6月到2011年5月，洛杉磯縣發生了675例CRKP移生或感染確診病例。病例報告來自急症護理醫院（ACH；57%）、長期急症護理機構（LTAC；34%）和專業護理機構（SNF；8%）。
 - ✓ 有病例的機構中，57間ACH和8間LTAC的平均每1000患者日發病率分別為0.31和2.54；由於缺乏人口普查數據，無法計算SNF的比率。60%的病例被認為是醫院獲得的；在被認為是社區獲得的232例病例中，63%涉及從SNF入院。
 - ✓ 因為這項研究依賴被動監測來識別病例，所以洛杉磯縣的CRKP發病率實際上可能比這裡描述的要高。

細菌對抗生素產生藥性的機制

- (a) 碳青黴烯酶 (**carbapenemases**) 的產生，即水解酶——通常位於 **periplasmic space**——通過水解 β -lactam 使碳青黴烯類失活性；
- (b) 生產外排泵 (**efflux pumps**)，從細菌細胞中積極擠出 **carbapenem** 類；
- (c) 孔蛋白 (**porin**) 突變或丟失，使細菌細胞失去了允許 **carbapenem** 類抗生素通過其外膜進入細菌體。

儘管碳青黴烯酶專門針對 **carbapenem** 類或其他 β -lactam 內酰胺類抗生素，但外排泵表達或孔蛋白變化可能與對多種不同抗菌藥物的耐藥性有關



在腸內菌中，對 carbapenem 類的藥物產生抗藥性主要來自於下列兩種機轉

- ✓ 第一類的機轉是產生 carbapenem 分解酶 (carbapenemase) 水解 β -lactam ；
- ✓ 第二類機轉是細胞外膜孔蛋白 (porin) 的缺失及合併 cephalosporin 分解酶的產生。
(臺灣 carbapenem 抗藥機制主要是 CMY-2 或 DHA-1 合併外膜缺失造成。)

美國CDC對CRE的傳統定義

對下列任何一種抗生素有抗藥性

Doripenem
Meropenem
or
Imipenem

和

對所有第三代
cephalosporins 都有抗藥性

Ceftriaxone
Cefotaxime
and
Ceftazidime

2015年後美國CDC對CRE定義的修訂

- 對於imipenem, meropenem, doripenem, 或 ertapenem 有抗藥性

- 即doripenem、meropenem或imipenem的MIC ≥ 4 mg/L 或ertapenem的MIC ≥ 2 mg/L

或

- 有文件證明可產生 carbapenemase 分解酶

Superbugs

NDM-1 MBL

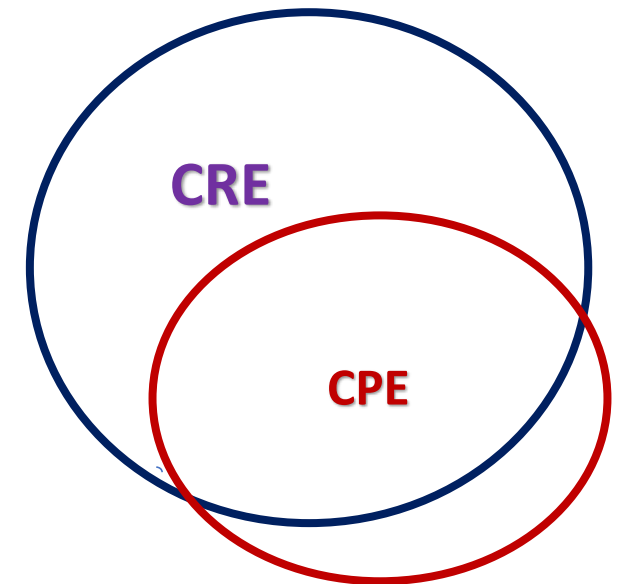
- New-Delhi metallo β -lactamase
 - ✓ 一段位於plasmid上的抗藥性基因
 - ✓ 最早發現於2008年一名曾在印度半島住院的印裔瑞典人，身上所分離出來的 *K. pneumoniae* 。

Yong D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:5046-54

CPE

- 產碳青黴烯酶(**carbapenemase**)腸桿菌科細菌 (**CPE**) :

- ✓ 一種腸桿菌科細菌，通過產生 **carbapenemase**（通常為 **NDM**、**OXA**、**KPC** 或 **VIM**）對碳青黴烯類抗生素具有抗藥性（或潛在耐藥性）



CRE：只是另一種類型的 MDRO ？

為什麼CRE被視為主要的公共衛生威脅？

是什麼讓 CRE 與眾不同.....

- 沒有清除移生 (decolonization) 戰略
- 可用的治療選擇很少，有效的抗生素劑少
- 高死亡率（在某些研究中為 50% 或更高）
- 抗藥性可以在許多腸桿菌科之間跳躍（腸桿菌科有 70 多種細菌）
- 快速產生抗藥的轉變率

腸桿菌科中的碳青黴烯酶(**Carbapenemase**)是質粒介導(plasmid-mediated)的，因此可以從菌株傳播到菌株，從物種傳播到另一物種。因此這些質粒最終易於傳播到流行病學上成功的毒性克隆(**virulent clones**)，並成為腸道菌群的常駐者，並最終成為醫療機構和社區感染的常見原因。

- 感染也可能開始出現在原本健康的人身上

長期護理照護機構中的 CRE

- CRE 不僅僅只在急症護理醫院
- 自 2004 年以來，來自長期急症護理醫院的 CRE 病例報告 (LTACH) 和長期護理機構
 - ✓ 美國加州洛杉磯郡102家醫院與五家實驗室報告，2010年6-12月期間共發生356例與醫療有關的多重抗藥性 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*，CRKP 感染病例，146例（42%）來自8家長期療養院，20例發生於有專業護士照顧的療養院。其他病例發生於醫院。
- **長期護理照護機構裡大量窩藏 CRE 患者的潛力**
 - ✓ **病患有多種共病症**
 - ✓ **長時間病患密集在一個地方**

治療

- 單一療法
- 聯合療法
 - ✓ 碳青黴烯(carbapenem) 為主軸加上其他抗生素的方案
 - ✓ 雙碳青黴烯類(carbapenem) 如ertapenem + meropenem
 - ✓ 碳青黴烯類保留方案
- 新藥

Potential combination therapeutic strategies and new antibiotics for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections.

治療CRE有潛力方法是聯合治療策略和新抗生素

Combination therapeutic strategies

High-dose tigecycline

High-dose prolonged-infusion of carbapenem

Double-carbapenem therapy

New antibiotics

Ceftazidime/avibactam

Meropenem/vaborbactam

Plazomicin

Eravacycline

New antibiotics in development

Imipenem/cilastatin and relebactam

Cefiderocol

Summary of recommended regimens for treatment of infection by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

Risk level, therapy type, and definition		Isolate susceptibility	Drugs		
			Backbone	Accompanying drug	
High risk (Combine therapy)	• 發生敗血性休克或血流感染	• 對 β -lactam 具感受性	• Zavicefta (ceftazidime-avibactam)(<i>preferred</i>)	• Colistin†	• Tigecycline†
	• INCREMENT ≥ 8 分		• Meropenem-vaborbactam (NA)	• Aminoglycoside†	• Fosfomycin†
	• 嚴重敗血症或休克：5 分		• Meropenem (If MIC ≤ 8 mg/L)	(若已使用 Zavicefta [ceftazidime-avibactam] 或 Meropenem-vaborbactam (NA)，無證據顯示必須並用其他藥物)	
	• 對所有 β -lactam*具抗性，但對包含 Colistin 在內兩種以上的藥物具感受性	• 對所有 β -lactam 具抗性，但對 2 種以上藥物具感受性	• Cefazidime	• Tigecycline	• Fosfomycin
	• Pitt bacteremia score $\geq 6 = 4$ 分	• 對所有 β -lactam 具抗性，但對 2 種以上藥物具感受性	• Aztreonam (NA)	• Colistin	• Aminoglycoside (高腎毒性風險)
	• Charlson comorbidity index $\geq 2 =$	• 泛藥物抗性或僅對單一藥物具感受性	• Tigecycline	• Tigecycline	• Fosfomycin
	• UTI / BTI 以外部位之感染：3 分	• 泛藥物抗性或僅對單一藥物具感受性	• Aminoglycoside	• Aminoglycoside	
Low risk (Mono therapy)	• INCREMENT < 8 分	依據感受性選用	• Zavicefta (ceftazidime-avibactam) - meropenem-vaborbactam (NA) - ceftazidime - aztreonam (NA) - colistin - tigecycline 或 aminoglycoside [§]		

Treatment and outcomes—undefined

治療和結果——未明確的

- 很難區分感染和移生(**colonization**)尤其當 **CRE** 分離物來自非無菌部位，如傷口或呼吸道，或來自尿液時。
- 在 **CRE** 的單次感染發作過程中，經常使用多種抗生素，依次和/或聯合使用。
- 與其他病原體共同感染或移生(**colonization**)是很常見的。
 - 一些報告排除了多種微生物感染的病例，這提高了內部有效性，但限制了普遍性。
- **CRE** 感染往往與有效治療時間的延遲有關，這使對治療結果影響的解釋變得複雜。

Treatment and outcomes—undefined

治療和結果——未明確的

- **CRE**分離出來的患者通常患有多種共病症，造成治療效果不良的可能性增加有關。
- 然而，在缺乏對照比較試驗的情況下，對抗生素治療方案的總體批判性評估只有基於各種病例報告、病例係列、回顧性研究和觀察性研究。
- 這些研究集中在肺炎克雷伯菌上，因為其他 **CRE** 的臨床經驗非常有限。

Clin Microbiol Rev. 2012 Oct;25(4):682-707.

傳統治療方案的注意事項

- 治療選擇有限，副作用頻繁
- 常規聯合治療的益處有限
- 延誤明確治療很常見

Summary

- 預防醫院抗生素產生抗藥性，兩大有充分證據的策略
 - **INFECTION CONTROL POLICIES** 感染控制政策
 - **ANTIBIOTIC STEWARDSHIPS** 抗生素管控
 - 及早使用有效的抗生素
 - 最佳抗菌治療的 5 D
 - Right Dagnosis 正確診斷，
 - Right Drug 正確的抗生素，
 - Right Dose 正確的劑量，
 - De-escalation to pathogen-directed therapy 以病原體為導向選擇降階治療，
 - Right Duration of therapy 正確的持續治療的時間合理抗菌藥物的使用量。
- 資料來源：Modified from EJoseph J, Rodvold KA. Expert Opin Pharmacother. 2008;9:561
- 治療感染，不治療污染，不治療移生，注意藥物的毒性。
 - 使用本地細菌培養結果及抗生素敏感試驗數據。

Summary

■ CRE的治療：不幸的是，可用於治療這些傳染病的選擇有限。

- ✓ 單一療法
- ✓ 聯合療法
 - 碳青黴烯(carbapenem) 為主軸加上其他抗生素的方案
 - 雙碳青黴烯類(carbapenem) 如ertapenem + meropenem
 - 碳青黴烯類保留方案
- ✓ 新藥New antibiotics：
 - Zavicefta (Ceftazidime-avibactam)
 - Meropenem-vaborbactam
 - Playomicin
 - Eravacycline
- ✓ New antibiotics in development
 - Imipenem/cilastatin and relebactam
 - Cefiderocol