國內外新知

在 COVID-19 疫情之下：探討具碳青黴烯抗藥性克雷伯氏肺炎菌與 COVID-19 病程之間的關聯性

【三軍總醫院 許永欣/楊雅頌/林德宇 摘評】

一直以來病毒感染繼發細菌感染是主要的病因，嚴重的話甚至會造成病人死亡。過往的研究發現病人感染病毒後繼發細菌感染的狀況在醫院中並不少見。在過去流行性感冒盛行時期，有 30% 的病人會出現繼發性細菌感染，尤其在加護病房 (Intensive Care Units, ICU) 中感染的狀況更為明顯。而在流感病人中最常導致繼發感染的細菌有：*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* 和 *Streptococcus pyogenes*。在 Langford 等人於 2020 年的研究顯示 3,338 名因 COVID-19 而住院的病人中，有 6.9% 的病人出現繼發性細菌感染，且在急重症病人中更為常見 (13.8%)。而這些繼發性細菌感染中最常見的病原體是：*Mycoplasma pneumoniae*、具廣效性乙內醯胺酶 (Extended-spectrum β-lactamases, ESBL) 的克雷伯氏肺炎菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 和 *Pseudomonas aeruginosa*、具碳青黴烯抗藥性 *K. pneumoniae* (Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 和高抗藥性的 *Acinetobacter baumannii*。

有一些革蘭氏陰性菌，例如：*K. pneumoniae* 雖然是人類腸胃道的正常菌叢，但也有可能會造成人類伺機性感染。在醫療機構中細菌間抗藥性基因的交換與傳播也扮演相當重要的角色，像是碳青黴烯酶 (Carbapenemase) 基因中常見的有 bla_{KPC} 和 bla_{OXA-48}。其中 bla_{KPC} 基因位於跳躍基因 (Transposon) 上更是增加細菌間抗藥性基因傳遞的風險。其次，具有多種共病症 (如：惡性腫瘤、充血性心衰竭、慢性肺病、慢性腎臟病和糖尿病)、長期抗生素治療、急重症、侵入性裝置 (如：呼吸器、導尿管、中心血管通路裝置、血液透析和內視鏡)、輸血甚至是曝觸其他移生病人都是增加移生和感染的危險因子。這些無法及早發現

移生 CRKP 的病人會慢慢成為醫院中細菌傳播的儲存窩 (Reservoirs)，甚至可能會使醫院內爆發群突發 (Outbreak)。

在本篇研究中，ICU 有 9 位 COVID-19 患者感染 CRKP (36%)，其中 1 位從痰液分離的 CRKP 帶有 $bla_{\text{OXA-48}}$ 基因 (11.1%)，4 位從痰液、尿液、血液分離出的 CRKP 帶有 bla_{KPC} 基因 (44.4%)，而剩下 4 位從痰液分離的 CRKP 均帶有 bla_{KPC} 基因和 $bla_{\text{OXA-48}}$ 基因 (44.4%)。這 9 位病人年齡範圍從 47 歲到 75 歲間，且這些病人本身患有多種共病症，其中最常見的危險因子如：高血壓、甲狀腺功能低下、氣喘、肥胖，入住 ICU (天數從 4 天到 46 天不等)。在 COVID-19 臨床表現上，其中 5 位為嚴重 COVID-19 患者，4 位屬於病況危急。呼吸衰竭接受插管的有 1 位，其餘 8 位病人則使用非侵入性的持續性氣道正壓呼吸器 (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP)。而在藥物使用上，所有的病人均有給予 dexamethasone，而對於急重症病人也至少給予 1 劑的 tocilizumab，若有嚴重發炎症狀則給予 anakinra。

這些病人採集檢體後做細菌培養，若是有分離出帶有 bla_{KPC} 基因和 $bla_{\text{OXA-48}}$ 基因的 CRKP，則會給予 ceftazidime-avibactam 進行治療，但對於那些較晚診斷出且病況危及的病人就得不到較好的結果。在該研究中顯示，9 位入住 ICUs 的病人中有 5 位最後死亡，年齡大都落在 70 歲以上，在這些死亡的患者中有 4 位曾給予過 1 劑的 tocilizumab。

自從 COVID-19 盛行，許多研究報告指出 COVID-19 和 CRKP 之間的關聯性並強調這些細菌感染可能會使 COVID-19 的病程變的嚴重複雜化。在 Montrucchio 等人發表的研究中指出會共同感染 CRKP 的情況和病人本身患有上述的共病症及接受皮質類固醇、tocilizumab 和廣效性抗生素治療息息相關。在某些研究中更顯示即便沒有明確細菌感染的跡象或證據，許多感染 COVID-19 的病人仍廣泛地接受抗生素治療。

相較於非 COVID-19 流行時期，COVID-19 流行期間在 ICU 中 CRKP 的盛行率有明顯增加。繼發細菌感染的狀況可能會對 COVID-19 患者有不好的預後，尤其是對年長的病人。使用免疫抑制藥物治療對於那些 COVID-19 和多重抗藥性 (Multidrug-resistant, MDR) 菌共同感染的病人，更會使其病程往不利的方向進展。

種種結果顯示我們必須注意 CRKP 在 COVID-19 患者間的傳播與感染。這些 COVID-19 患者本身就為易感宿主，比起其他一般的住院患者更容易受到細菌的感染，這可能和病人使用免疫抑制藥物治療或是延長在 ICU 的住院時間上有某種程度的相關。因此在 ICU 建立嚴格的抗生素管理計畫和遵守防護措施以阻絕細菌在病房內的傳播是必要的。尤其在像

COVID-19 這種病毒性呼吸道感染的病人若又繼發細菌感染，很有可能會使患者的死亡率上升。不只是會在醫護人員與病人間或是病人之間傳播，醫院的環境中也有可能存在這些抗藥性細菌，例如本篇研究所提到的，在 ICU 排出的汙水中也存在著 CRKP，表示這種菌能夠在水生環境中生存，對於個人或醫院乃至於醫院外整體公共衛生的狀況造成極大的威脅。

未來，COVID-19 疫情對於醫院仍會是一個挑戰，而抗生素的不當使用也會增加細菌的抗藥性，所以有必要採取一些措施，積極地監控這些抗藥性細菌，實施適當的策略去限制其傳播，並在 COVID-19 患者入住的高風險區域執行嚴格的抗生素管理計畫。未來也可以考慮使用像是抗微生物胜肽 (Antimicrobial Peptides) 或噬菌體 (Phages) 來當作替代抗生素的治療方法。

【譯者評】近幾年來醫院抗藥性菌株比例逐年增加，菌株產生抗藥性的問題日益嚴重，尤其是 carbapenem 類抗生素的抗藥性趨勢越來越受國內外學者的重視。而在 CRKP 所攜帶的抗藥性基因中，以 KPC 最為常見且重要，此段抗藥基因由於位於細菌的質體 (Plasmid) 上，所以可以在不同種乃至不同屬的跨菌種來進行基因水平轉移 (Horizontal gene transfer, HGT)，使抗藥性基因廣泛傳播，容易造成醫院內甚至是不同醫院間抗藥性細菌產生及傳播。

根據過往文獻指出 KPC-producing *K. pneumoniae* 的危險因子包含：老年人、重症病人、先前使用過抗生素治療、器官或幹細胞移植、使用呼吸器、長期住院。儘管目前的研究對於使用 carbapenem 類抗生素使是否會促進帶有 KPC 的菌株盛行還沒有一定的結論，但是文獻另外指出使用 fluoroquinolone 和 Extended-spectrum cephalosporin 兩者對於移生 (Colonization) 或感染 KPC 菌株是獨立的危險因子[2]。

文獻中顯示在 COVID-19 疫情期間，即使感染 COVID-19 的病人在缺乏細菌共同感染的證據下，也有將近 70% 的 COVID-19 患者曾使用過廣效性抗生素。由於抗生素耗用量的增加會導致醫院內多重抗藥性細菌的比率攀升，尤其是 MDR-*Klebsiella* spp. 在醫院內的傳播狀況更是日益嚴重。就像某些研究所報告的，在醫院中 COVID-19 患者感染 CRKP 的比例上升進而導致病患的高死亡率 (30-70%) [3,4]。

此篇文章中可以發現這些感染 COVID-19 的病人中，以年齡超過 70 歲以上的病人預後較差。雖然文章中顯示這些 COVID-19 患者中僅有 1 位需要插管，但其他位病人也有給予非侵入性的持續性氣道正壓呼吸器的。也就是說病人周遭就存在這種潮濕的環境，因此相當容易孳生革蘭氏陰性

菌，再加上如果病人有接受一些免疫抑制藥物，使病人免疫力下降，更是大大提升細菌移生或是感染的機會。

COVID-19 感染，普遍以老年人居多，比起年輕的患者，他們更容易演變成重症，另外需要使用呼吸器治療的狀況也會增加。若是對於這樣的病人又廣泛的、預防性的使用抗生素，反而會使病人增加繼發細菌感染的風險，尤其前述所提到的因素都是感染 KPC-producing *K. pneumoniae* 的危險因子。研究中也指出，相較於平常時候，ICU 在 COVID-19 疫情期間 CRKP 的盛行率有明顯增加。種種跡象顯示 COVID-19 患者若繼發細菌感染，尤其是抗藥性細菌如 CRKP，對於病人的病程或是預後都會造成不利的進展。

對於 COVID-19 感染的病人如何慎選抗生素治療，不要過於依賴抗生素，並嚴格遵守感染管制相關措施。而感管相關人員也需要定期檢視醫院內各個病房的狀況，若有異常，應及早制定策略，如加強醫護人員洗手、醫院環境清消、建立完善的抗生素管理計畫以減少濫用，阻斷抗藥性細菌在醫院內的傳播，以減少病人遭感染的風險。正如前人所說，病人的安全是醫院的基石，而感染管制是病人安全的基石，推動感染管制工作仰賴醫院內每位工作人員間的相互合作，如何達到院內感染零容忍，對於醫院相關醫療人員一直都是重要的課題。

參考文獻

1. Dumitru IM, Dumitrascu1 M, Vlad ND, et al: Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae associated with COVID-19. Antibiotics 2021;10:561.
2. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, et al: Emergence of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. South Med J 2011;104:40-5.
3. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al: Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: Importance of combination therapy. Clin Infect Dis 2012;55:943-50.
4. Arteaga-Livias K, Pinzas-Acosta K, Perez-Abad L, et al: A multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae outbreak in a Peruvian hospital: Another threat from the COVID-19 pandemic. Infect Control Hosp Epidemiol 2022;43:267-8.