

## รายงานผู้ป่วย

## Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* ครั้งแรกในโรงพยาบาลพระปกเกล้า

ศศิธร ไทยเจริญ วท.บ. (เทคนิคการแพทย์)\*

**Abstract** : Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* for the first time in Phapokklao Hospital

**Sasitorn Thaicharuen B.Sc.(MT)\***

\* Department of Clinical Pathology, Prapoklao Hospital, Chanthaburi Province Thailand.

*J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2011;28:238-42*

### บทคัดย่อ

Carbapenemase เป็นเอนไซม์ที่ทำให้เชื้อสามารถต้านฤทธิ์ของยา กลุ่ม carbapenems ได้ โดยยาในกลุ่ม Carbapenems เช่น Imipenem, Ertapenem และ Meropenem มักใช้รักษาเชื้อกลุ่มที่สร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) โดยพบครั้งแรกในเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* จึงเรียกเชื้อที่สร้างเอนไซม์นี้ได้ว่า *Klebsiella pneumoniae carbapenemases* (KPCs) อย่างไรก็ตามเอนไซม์ดังกล่าวยังสามารถพบในเชื้ออื่นๆ ได้ เช่น *E.coli*, *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.* เป็นต้น โดยเชื้อกลุ่มนี้ พบครั้งแรกใน North Carolina ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ.1996 ต่อมาได้พบแพร่กระจายไปทั่วประเทศและไม่นานก็พบแพร่กระจายไปยังประเทศอื่น การดื้อยาด้วยกลไกแบบ KPCs ถูกควบคุมโดยยีนที่อยู่บน plasmid และสามารถ hydrolyze ยาในกลุ่ม penicillins, cephalosporins และ carbapenems ได้ทั้งกลุ่ม ทำให้การรักษาเชื้อกลุ่มนี้ยากและมีข้อจำกัดเป็นอย่างมาก

โรงพยาบาลพระปกเกล้าได้พบเชื้อ KPCs ครั้งแรกในเชื้อ *Escherichia coli* จากสิ่งส่งตรวจปัสสาวะ จากผู้ป่วยในแผนกศัลยกรรมของโรงพยาบาล ซึ่งประวัติผู้ป่วยได้รับการรักษาจากอุบัติเหตุ โดยมีการส่งต่อและรับย้ายจากโรงพยาบาลอื่นมาที่โรงพยาบาลพระปกเกล้าในระหว่างการรักษา เชื้อ

\* กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

*E.coli* ที่พบเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา Ertapenem, Meropenem และให้ผล Intermediate ต่อยา Imipenem จากวิธี disc diffusion method และ ดื้อต่อยา Ertapenem และ Meropenem จากวิธีทดสอบหาค่า Minimal Inhibitory Concentration (MIC) รวมถึงให้ผลบวกต่อการทดสอบ Modified Hodge Test (MHT)

เนื่องจากเชื้อ KPCs นี้ทำให้อัตราตายสูงขึ้น และแม้ว่ากลุ่มเสี่ยงมักเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในโรงพยาบาล แต่การที่เชื้อสามารถแพร่กระจายยีนดื้อยา และถ่ายทอดยีนดื้อยาข้ามกลุ่มได้ รวมทั้งเชื้อ *E.coli* เป็นเชื้อประจำถิ่นในระบบทางเดินอาหารของคนปกติ ทำให้เชื่อมีโอกาสแพร่กระจายไปได้ ดังนั้นจึงควรมีการเฝ้าระวัง รวมถึงแนวทางในการควบคุมและป้องกัน เพื่อช่วยลดปัญหาการเพิ่มจำนวนของเชื้อชนิดนี้ต่อไป

### บทนำ

Carbapenemase เป็นเอนไซม์ที่ทำให้เชื้อสามารถต้านฤทธิ์ของยาในกลุ่ม Carbapenems ได้ โดยยาในกลุ่ม Carbapenems เช่น Imipenem, Ertapenem และ Meropenem มักเป็นทางเลือกในการใช้รักษาเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่สร้างเอนไซม์ Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL)<sup>1</sup> เช่น *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.* เป็นต้น ซึ่งเชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae นั้นพบปนเปื้อนได้ทั้งที่มีมือ อาหาร และน้ำ ทั้งยังเป็นสาเหตุของการติดเชื้อทั้งในชุมชนและในโรงพยาบาล ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อดังกล่าวได้ง่าย<sup>2</sup> นำไปสู่การใช้ยาในกลุ่ม Carbapenems ที่เพิ่มขึ้น

ในปี พ.ศ. 2526 ได้เริ่มมีรายงานการพบเชื้อกลุ่มที่สามารถย่อยสลายยาในกลุ่ม cephalosporins ได้เป็นครั้งแรก ให้ชื่อว่า Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) หลังจากนั้นก็พบกระจายไปทั่วโลก<sup>3</sup>

ในปี พ.ศ. 2544 เริ่มมีรายงานการพบครั้งแรกของเชื้อ *K.pneumoniae* ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems โดยเรียกเชื้อที่สร้างเอนไซม์นี้ได้

ว่า *Klebsiella pneumoniae carbapenemases* (KPCs) จากผู้ป่วยของโรงพยาบาลทางเหนือของรัฐคาโรไลนา ประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>4,5</sup> และต่อมาพบรายงานอีกในโรงพยาบาลของเมืองนิวยอร์ก และนิวเจอร์ซีย์ และกระจายไปทั่ว 27 รัฐของประเทศสหรัฐอเมริกา รวมทั้งประเทศต่างๆ ทั่วโลก ได้แก่ประเทศจีน ไต้หวัน บราซิล ฝรั่งเศส และอิสราเอล<sup>5</sup>

โดยเชื้อกลุ่ม KPCs แบ่งตามกลไกการดื้อยาของยีนได้เป็น 3 class<sup>2</sup> คือ

1. Class A carbapenemases ถูกควบคุมด้วย โครโมโซมบน plamid ซึ่งทั้งกลุ่มมีคุณสมบัติในการสลายยาในกลุ่ม carbapenems ซึ่งเชื้อกลุ่ม KPCs ส่วนใหญ่มักพบดื้อยาด้วยกลไกนี้

2. Class B metallo- $\beta$ -lactamases (MBLs) ส่วนใหญ่เป็นการดื้อยาด้วยยีน Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase (VIM) และ IMP types ซึ่งต่อมามีการกลายพันธุ์เป็น New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 (NDM-1) การดื้อยาแบบ Class B นี้พบรายงานครั้งแรกในเชื้อ *Serratia marcescens* ในประเทศญี่ปุ่น ปี พ.ศ. 2537<sup>6</sup> และแพร่กระจายไปทั่วโลก พบรายงานใน กรีซ ไต้หวัน และญี่ปุ่น เชื้อกลุ่มนี้มีคุณสมบัติ

สลายยากกลุ่ม  $\beta$ -lactams ทั้งกลุ่ม ยกเว้น aztreonam. อัตราตาย 18% ถึง 67%<sup>2</sup>

3. Class D สร้างเอนไซม์ชนิด Oxa-48 พบครั้งแรกจากเชื้อ *K. pneumoniae* ในประเทศตุรกี ปี พ.ศ. 2546 ซึ่งต่อมาทำให้เกิดการระบาดขึ้นในโรงพยาบาลของตุรกี ปัจจุบันพบการแพร่กระจายได้ทั่วโลก รวมทั้งในยุโรป ทางใต้และตะวันออกของทะเลเมดิเตอร์เรเนียน รวมทั้งในแอฟริกาแต่ไม่พบรายงานในสหรัฐอเมริกาและแคนาดา และพบรายงานการเพิ่มจำนวนขึ้นในหลายประเทศ เช่น ฝรั่งเศส เยอรมัน สเปน เนเธอร์แลนด์และสหราชอาณาจักร colonization ซึ่งกลายเป็นสาเหตุของการระบาดของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล<sup>2</sup>

### รายงานผู้ป่วย

โรงพยาบาลพระปกเกล้าได้พบเชื้อ KPCs ครั้งแรกในเชื้อ *Escherichia coli* จากสิ่งส่งตรวจปัสสาวะ จากผู้ป่วยในแผนกศัลยกรรมของโรงพยาบาล ซึ่งประวัติผู้ป่วยเข้ารับการรักษารักษาครั้งแรกที่โรงพยาบาลพระปกเกล้าจากอุบัติเหตุทางรถ โดยมีการส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่นด้วยสาเหตุจากอุบัติเหตุดังกล่าว เป็นเวลาประมาณเดือนครึ่ง แล้วจึงรับย้ายกลับมารักษาต่อที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า โดยครั้งหลังที่ย้ายกลับมารักษาที่โรงพยาบาลพระปกเกล้าได้พบเชื้อ KPCs เป็นเชื้อ *E.coli* จากสิ่งส่งตรวจปัสสาวะที่ได้จากการสวนซึ่งผู้ป่วยได้ใส่สายสวนตลอดที่เข้ารับการรักษา โดยเชื้อ *E.coli* ที่พบเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา Cefazolin, Ampicillin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Gentamicin, Cefotaxime, Ampicillin/Clavulanic acid,

Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ceftazidime, Ampicillin/Sulbactam, Ertapenem และ Meropenem ให้ผล Intermediate ต่อยา Imipenem ซึ่งยานี้มีข้อจำกัดในด้านความไวและความจำเพาะในการทดสอบ และให้ผลไวต่อยา Amikacin และ Piperacillin/Tazobactam จากวิธี disc diffusion method รวมถึงให้ผลบวกต่อการทดสอบ Modified Hodge Test (MHT)<sup>9</sup> หลังจากนั้นได้ส่งเชื้อ *E.coli* ดังกล่าวไปทำการทดสอบหาค่า Minimal Inhibitory Concentration (MIC) ต่อที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อทดสอบยืนยันการดื้อยา ก็ได้ผลที่ดื้อต่อยา Ertapenem (MIC > 32 ug/ml) และ Meropenem (MIC > 4 ug/ml) ทำให้ไม่สามารถรักษาด้วยยากกลุ่ม Carbapenems ได้ แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีการส่งตรวจเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจหลายชนิด มีทั้ง Hemoculture, Sputum culture และ Pus culture และสิ่งส่งตรวจอื่นก็ไม่พบเชื้อดื้อยาดังกล่าว จึงไม่สามารถระบุได้ว่าเชื้อดังกล่าวเป็นเชื้อก่อโรคหรือเป็นเพียงการ colonization

### วิจารณ์

นับเป็นครั้งแรกที่โรงพยาบาลพระปกเกล้าได้พบเชื้อกลุ่ม KPCs จากเชื้อ *Escherichia coli* ไม่ว่าเชื้อนั้นจะเป็นเชื้อก่อโรคหรือเป็นเพียงการ colonization ถ้าเป็นเชื้อก่อโรคก็จัดเป็นเชื้อที่รักษาได้ยาก เนื่องจากเชื้อมักจะดื้อต่อยาหลายกลุ่ม ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่พบเชื้อมีอัตราตายที่สูง<sup>7</sup> แต่ก็ยังมียากกลุ่ม Tazobactam ที่ให้ผลไวอยู่<sup>8</sup> และสามารถใช้ได้กับเชื้อกลุ่ม KPCs บางสายพันธุ์ แต่ถ้าเป็นเพียงการ colonization เชื้อดัง

กล่าวก็ยังสามารถในการแพร่กระจายยีนดื้อยาให้กับเชื้อข้ามกลุ่มได้ โดยเฉพาะ E.coli ซึ่งเป็นเชื้อประจำถิ่นในระบบทางเดินอาหารของคนปกติ ถ้าเชื้อดื้อยากลุ่มนี้แพร่กระจายออกไปจะทำให้เกิดปัญหาต่อการรักษาได้ ดังนั้นจึงควรมีการเผยแพร่ข้อมูลพร้อมความรู้เกี่ยวกับเชื้อดังกล่าวให้เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง และบุคคลทั่วไปได้รับทราบ เพื่อตระหนักถึงความสำคัญ และต้องมีมาตรการในการควบคุมที่เหมาะสมอย่างเร่งด่วนที่สุด

เนื่องจากนับเป็นครั้งแรกที่พบเชื้อกลุ่ม KPCs จึงทำให้ผลรายงานการตรวจยืนยันล่าช้า เนื่องจากต้องส่งต่อไปทดสอบยืนยันที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ดังนั้น ห้องปฏิบัติการจึงควรมีการจัดเตรียมอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดสอบยืนยันเอง เพื่อลดระยะเวลาในการรายงานผล และควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องชนิดของยีนที่ทำให้เกิดการดื้อยา ของเชื้อ E.coli ที่พบ ซึ่งจะมีประโยชน์ในการวางแผนการรักษา และการควบคุมโรคต่อไป

### สรุป

เนื่องจากเชื้อกลุ่ม KPCs นี้ทำให้อัตราตายสูงขึ้น และแม้ว่ากลุ่มเสี่ยงมักเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในโรงพยาบาล แต่การที่เชื้อสามารถแพร่กระจายยีนดื้อยา และถ่ายทอดยีนดื้อยาข้ามกลุ่มได้ ทำให้เชื่อมีโอกาสแพร่กระจายไปได้ ดังนั้นจึงควรมีการเฝ้าระวัง รวมถึงแนวทางในการควบคุมและป้องกันเพื่อช่วยลดปัญหาการเพิ่มจำนวนและป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อชนิดนี้ต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Hawkey PM. Resistance to carbapenems. J Med Microbiol 1997;46:451-4.
2. Nordmann P, Naas T, and Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Entero- bacteriaceae: Class a Carbapenemases. Emerging Infectious Diseases 2011;17:1791-8.
3. Chen LF. Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University, Durham, North Carolina. Klebsiella pneumoniae Carbapenemase: Extended-Spectrum beta-Lactamase Continues to Go Global. Medscape Infectious Diseases © 2009 Medscape. Available from : <http://www.medscape.com>.
4. Arnole RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Johnson JK, Morgan DJ. Emergence of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase- Producing Bacteria: Significance of Klebsiella pneumoniae Carbapenemases. South Med J 2011; 104:40-5.
5. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Entero- bacteriaceae: epidemiology and prevention. Clinical Infectious Diseases 2011 ; 53:60-67.
6. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18:657-686.

7. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and Economic impact of bacteremia with extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob. Agents Chemother 2006;50: 1257-62.
8. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:809.
9. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 22nd Information Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA : Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.