



CLSI 药物敏感试验分委会

# CLSI 药物敏感试验新闻更新

Janet A. Hindler, MCLS, MT(ASCP), F(AAM), 编辑  
Audrey N. Schuetz, MD, MPH, D(ABMM), 编辑

临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 宣传工作组 (Outreach Working Group, ORWG) 提供了本期通讯, 关注近期药敏试验和报告的一些相关问题。我们将会列出一些新的学习资料的链接, 并提醒您在哪里可以找到有关 CLSI 抗微生物药物敏感试验 (Antimicrobial Susceptibility Test, AST) 分委会会议内容的信息。

## COVID-19期间CLSI AST分委会 (Subcommittee, SC)

AST SC调整的具体安排包括:

- 2021年冬季会议于2021年1至2月举行。  
会议的内容[点击此处](#)。
- 2021年夏季会议将于2021年5月24日至6月17日举行。  
[点击此处](#)注册。
- M100, 第31版于2021年3月底出版, 没有在2021年1月出版。
- 2021年AST年度升级网络研讨会将于2021年4月28日至29日举行。

## CLSI AST分委会做什么?

第1版CLSI AST新闻 (第1卷, 第1期, 2016年春) 介绍了CLSI AST分委会组织和运作的细节。

- [点击此处](#)获得该通讯。
- 了解更多关于将来和以往的会议, [点击此处](#)。
- CLSI 公开发布的会议纪要和总结进入 [此处](#)。
- [点击此处](#)可以快速概览新的“新参会者简介”视频演示。

有兴趣想成为一名CLSI志愿者吗? [点击此处](#)了解更多。

请记住, CLSI AST分委会欢迎关于CLSI文件、学习资料或本通讯的任何层面的建议。

## 本期内容:

### 专题文章:

对中介解释分类的再探讨 ..... 7

### 病例分析:

中介<sup>^</sup>或“1<sup>^</sup>”的价值 ..... 10

### 实用技巧:

此情此景有什么问题? ..... 12

### 热门话题:

亚胺培南-瑞来巴坦和氨曲南-阿维巴坦: 临床和公共卫生微生物学同道需要知道什么? ..... 17

### 更多新闻!

CLSI M100 在中国 ..... 23

## CLSI AST 分委会成员

下列组织的抗微生物药物领域专家代表出席和参与了CLSI AST分委会的会议，并帮助宣传CLSI的决议信息和AST相关事宜。

美国临床药学会感染病实践与研究网络 (ACCP NFD PRN)

美国微生物学学会 (ASM)

公共卫生实验室联合会 (APHL)

美国材料与试验学会 (ASTM International)

美国病理学家学会 (CAP)

欧洲药敏试验委员会(EUCAST)

美国感染病学会 (IDSA)

儿科感染病学会 (PIDS)

美国医疗保健流行病学学会 (SHEA)

感染病药剂师学会 (SIDP)

敏感性检测企业联合会 (STMA)

### 访问以往CLSI新闻中主题/文章的说明:

1. 点击 [此处](#) 访问可搜索的 CLSI AST SC文件和资源
2. 在“搜索”栏键入关键词（如，*Candida auris*）。
3. 列表将显示该关键词的相关项目。在第2列“文档”和第4列“详细信息”中，“AST News Update”标记表示该关键词出现的新闻更新版本。
4. 点击第2栏“文档”中的链接以访问特定的新闻更新版本并检索文章。

注意，可以按照相同的步骤访问其他AST SC文件和资源。

## 网络讲座（Webinars）

想获得近期网络讲座信息请点击 [此处](#)访问CLSI网站。

### 近期网络讲座

#### 2021 药敏试验年度更新网络讲座

2021年4月28日，周三 | 美国东部时间 1:00–2:30 PM

2021年4月29日，周四 | 美国东部时间 3:00–4:30 PM

#### 主持人:

Janet A. Hindler, MCLS, MT(ASCP), F(AAM),  
Microbiologist, Los Angeles County Department of Health  
Los Angeles, CA

#### 讲者:

Romney M. Humphries, PhD, D(ABMM)  
Professor of Pathology, Microbiology, and Immunology;  
Medical Director of Microbiology, Vanderbilt University  
Medical Center  
Nashville, TN

Audrey Schuetz, MD, MPH, D(ABMM)  
Professor of Laboratory Medicine and Pathology,  
Division of Clinical Microbiology, Department of  
Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic College  
of Medicine  
Rochester, MN

## 存档和免费点播的网络讲座：

近期存档的CLSI网络讲座点击[此处](#)（最好根据日期进行搜索）。CLSI会员可免费获得播出**6个月**后的在线点播网络讲座。

近期一些网络讲座如下：

- 确保检测质量：CLSI-CAP Annual Webinar: Ensuring Quality Beyond the Test: Reporting Antimicrobial Susceptibility Results (2021年1月)
- 在抗微生物药物管理中纳入2021 CLSI更新内容：\*CLSI-SIDP ACCP Annual Webinar: Incorporating the Newest CLSI Recommendations for Antimicrobial Susceptibility Testing Into Your Stewardship Activities (2021年1月)
- 2020年标准中关于药敏试验的新内容：What's New in the 2020 Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (2020年2月，免费)
- CLSI药敏文件相关：Understanding Breakpoint Decisions: CLSI Rationale Documents (2019年12月，免费)
- 药物敏感性试验折点相关：CLSI-CAP Annual Webinar: Rational Approach to Antibacterial and Antifungal Breakpoints (2019年11月，免费)
- 兽医领域控制抗微生物药物时对敏感性试验的理解：Understanding Susceptibility Test Data as a Component of Antimicrobial Stewardship in Veterinary Settings (2019年7月，免费)
- 2019CLSI更新内容：CLSI 2019 Antimicrobial Susceptibility Testing Update (2019年2月，免费)
- 微生物学实验室质谱应用：Resources for Implementation of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in the Clinical Microbiology Laboratory (2018年11月，免费)
- 支持抗微生物药物管理项目的累积抗生素谱的准备、运行、促进：Preparation, Presentation, and Promotion of Cumulative Antibiograms to Support Antimicrobial Stewardship Programs.(2018年10月，免费)
- CLSI药敏文件相关：CLSI Documents for AST: What's Available for You? (2018年5月，免费)

\*该网络讲座不是CLSI主办，但可以在[此处](#)按需购买。

## ASM FEMS 2021年世界微生物论坛（在线）（译者按，此处在线用词是virtual；论坛题目用了Microbe）

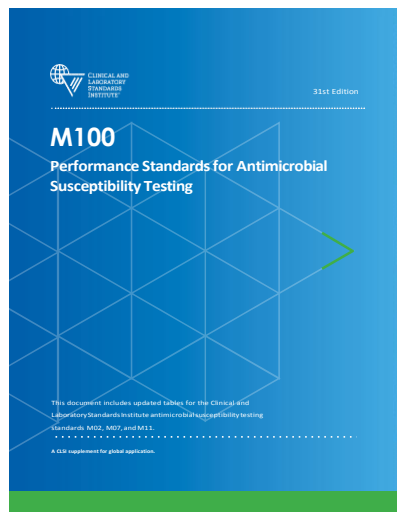
ORWG将面向论坛注册人员，于2021年6月21日美国东部时间上午6:00-7:30主办一场会议。

抗微生物药物检测符合抗微生物药物管理要求：如何进行，哪些是必须的？

- AST的现代方法：Modern Approaches to Antimicrobial Susceptibility Testing Romney Humphries, PhD, D(ABMM)  
*Vanderbilt University Medical Center  
Nashville, TN*
- 抗微生物药物管理实践和个体化用药的联系：Antimicrobial Stewardship Practice and Personalized Medicine: Where's the Connection?  
*Navaneeth Narayanan, PharmD, BCPS  
Rutgers Ernest Mario School of Pharmacy  
Piscataway, NJ*

# 新的和升级的CLSI AST文档在这里！

## M100 | 药敏试验执行标准，第31版



### 主要变化包括：

#### 新的折点：

- 阿奇霉素
  - 志贺菌属的MIC法和纸片扩散法折点（淘汰了ECV）\*
  - 淋病奈瑟菌的纸片扩散法折点
- 头孢洛扎-他唑巴坦 Ceftolozane-tazobactam
  - 流感/副流感嗜血杆菌的MIC法折点
- 亚胺培南-瑞来巴坦 Imipenem-relebactam
  - 肠杆菌目和铜绿假单胞菌MIC法和纸片扩散法折点
  - 厌氧菌的MIC法折点
- 来法莫林 Lefamulin
  - 葡萄球菌属、流感/副流感嗜血杆菌和肺炎链球菌MIC法和纸片法折点

#### 修订的折点：

- 苯唑西林 Oxacillin
  - 除金黄色葡萄球菌和路邓葡萄球菌外其他葡萄球菌的MIC法折点

#### 新的推荐：

- 革兰阴性杆菌的阳性血培养肉汤直接进行纸片扩散法试验
- 金黄色葡萄球菌复合群所包含的菌种说明
- 通过MIC法测定利奈唑胺敏感性以预测金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、化脓性链球菌、无乳链球菌和咽峡炎链球菌对特地唑胺（Tedizolid）的敏感性

#### 修订的推荐：

- 制备用于检测头孢地尔的锌贮存液和去铁离子调节MH（Mueller-Hinton）肉汤的说明

#### 扩展 / 更新的推荐：

- “警告”脑脊液分离株不应报告药敏结果的抗微生物药物
- “中介” (I) 的定义以及对于一些可能浓集于尿路的药物增加 “I<sup>h</sup>” 这一分类定义
- 一些对苯唑西林（甲氧西林）耐药的葡萄球菌，包括在M100中未特别说明种名的葡萄球菌，用头孢西丁纸片扩散法试验时测定可能不可靠；*mecA*和PBP2a是检测葡萄球菌对甲氧西林（苯唑西林）耐药性最可靠的方法
- 处理碳青霉烯酶表型或分子检测结果不一致的明确指导（附录H3）

\*CDC（美国疾病预防控制中心）在[这里](#)描述了这些变化。

## M100 第31版更新（续）

### 质量控制：

#### 纸片扩散法范围修订：

- 阿米卡星
  - 铜绿假单胞菌 ATCC® 27853™
- 头孢吡普（5μg；已删除30μg纸片）
  - 大肠埃希菌 ATCC® 25922™
  - 金黄色葡萄球菌 ATCC® 25923™
- 伊拉环素（Eravacycline）
  - 大肠埃希菌 ATCC® 25922™

#### 增加的MIC 范围：

- 氨曲南：
  - 肺炎克雷伯菌 ATCC® BAA-2814™

- 氨曲南-nacubactam
  - 大肠埃希菌 ATCC® 25922™
  - 铜绿假单胞菌 ATCC® 27853™
  - 肺炎克雷伯菌 ATCC® 700603™
  - 肺炎克雷伯菌 ATCC® BAA-2814™
- 头孢吡肟：
  - 肺炎克雷伯菌 ATCC® BAA-2814™
- 头孢吡肟-nacubactam
  - 大肠埃希菌 ATCC® 25922™
  - 铜绿假单胞菌 ATCC® 27853™
  - 肺炎克雷伯菌 ATCC® 700603™
  - 肺炎克雷伯菌 ATCC® BAA-2814™

修订推荐对肠沙门菌伤寒血清型和志贺菌属的阿奇霉素质控试验使用纸片扩散法和MIC法。

### 表格格式修订：

- 表3G 划分为：
  - 3G-1 - 测定金黄色葡萄球菌和路邓葡萄球菌甲氧西林（苯唑西林）耐药性试验
  - 3G-2 - 测定除金黄色葡萄球菌和路邓葡萄球菌外的葡萄球菌甲氧西林（苯唑西林）耐药性试验
- 连续编号的表的脚注

**WELCOME TO CLSI**  
**M100 AND M60**

CLSI is offering new ways to access the M100 and M60 data you need, when and where you need it!

- **Free M100 Data:** Quickly reference the most trusted AST breakpoints as a convenient companion to the M100 document.
- **Free M60 Data:** Quickly reference the most trusted antifungal information as a convenient companion to the M60 document.

Subscribe to M100 Plus Today!



## 新的基本原理文件

CLSI公布了基本原理的文件为小组委员会的决策提供了科学的依据，同时文件中标准化的数据和方法也用于折点的确定。要访问基本原理文档，请点击[这里](#)。

FDA（美国食品药品监督管理局）认可的折点可以点击[这里](#)。

## 旧折点和方法的存档

档案提供了从2010年起M100中的旧折点及替换的理由，可在[这里](#)获取。

类似地，从2017年起从M100中删去的方法在[这里](#)获取。

## CLSI会议举办教育研讨班

教育研讨班通常在AST分委会工作小组会议之前的周六晚上举行。目前处于暂停状态，直到可以组织线下会议为止。

以前研讨班的幻灯片可以在“教育研讨班”下找到，请点击[这里](#)



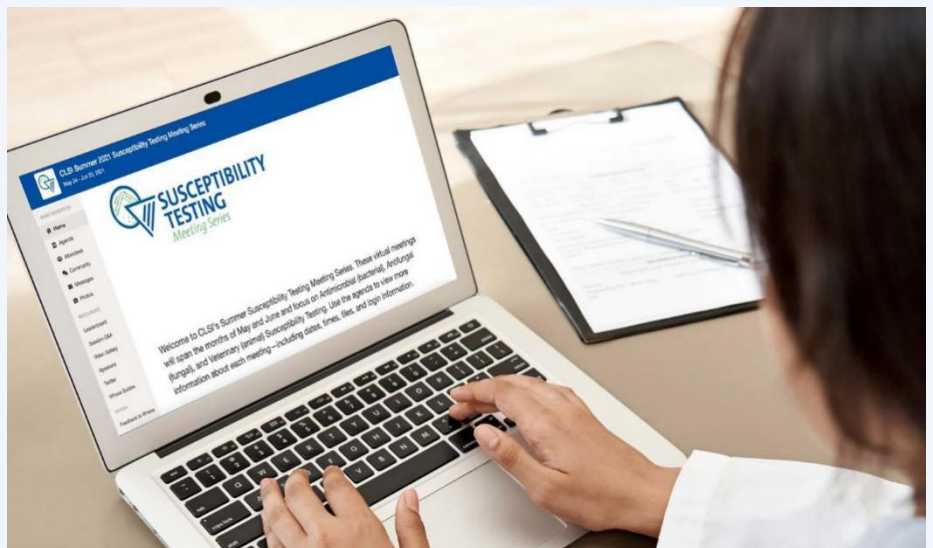
## 未来CLSI AST会议

**2021年 5月24日-6月17日**

网络

**2022年1月**

佛罗里达州劳德代尔堡  
(支持网络会议)



## 对中介解释分类的再探讨

Romney M. Humphries, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN

基于MIC值或纸片扩散法生长抑制区的临床折点，提供了治疗成功的可能性的解释。当分离株的药敏试验结果为敏感时，可预测患者使用该抗微生物药物有高的几率会治疗成功；而当分离株为耐药时，患者的治疗成功率较低（见图1）。提高治疗成功率的因素包括给药方案和感染部位抗微生物药物的浓度。这些变量使得规定一个MIC或抑菌圈直径作为界值，判断敏感或耐药，并适用于所有感染和给药方案，极为困难。因为MIC值仅在 $\pm 1 \log_2$ 稀释范围内可重复，药敏试验的这一固有变异性加剧了这一挑战。

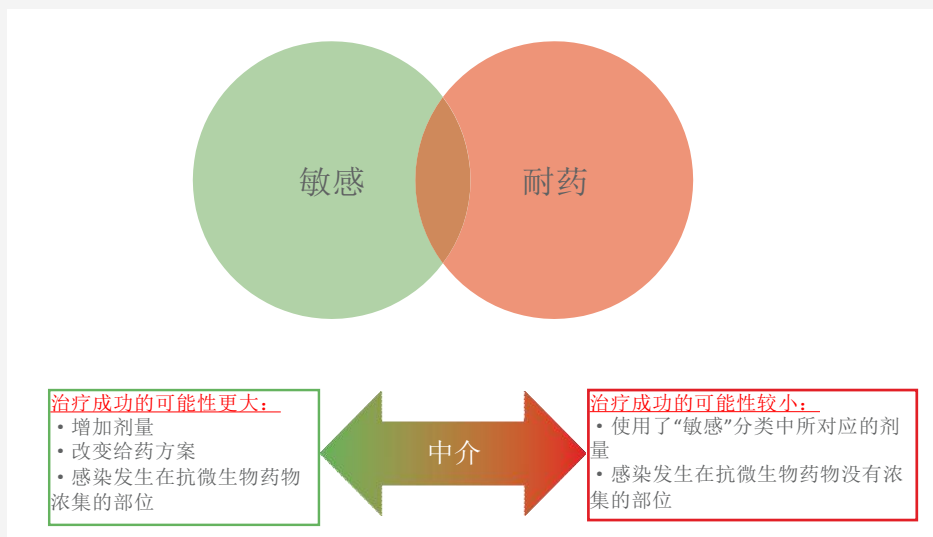


图1 中介解释分类的含义

习惯上CLSI应用中介分类来解决这些问题。中介分类的多种用途包括：

1. 当抗微生物药物有不同剂量方案时可提供灵活性。在这种情况下，“I”是指增加剂量可以提高治疗成功的机会。
2. 承认抗微生物药物在一些解剖部位更浓集。在这种情况下，“I”是指如果感染仅限于该部位，治疗很可能会成功（例如，许多通过肾脏排泄的抗微生物药物用于尿路感染的治疗）。
3. 在敏感和耐药分类之间提供缓冲区，以防止耐药菌株错误地归为敏感，反之亦然。

从历史上看，CLSI并没有明确定义上述哪个“I”定义适用于哪个折点，这就给如何更好地解释中介分类结果留下了一些不确定性。在实际工作中，许多临床医生将中介结果解释为耐药，而事实上在某些情况下它可能代表敏感。

在过去的几年中，CLSI重新评估了中介类别，随后又增加了两个新的解释分类：剂量依赖敏感（SDD）和“I<sup>u</sup>”（表1）。2014年M100引入了SDD，以明确何时进行替代给药方案是可行的。2020年添加了“I<sup>u</sup>”来强调那些在尿液中浓集的抗微生物药物及其对单纯性尿路感染的治疗成功的可能性。此外，2020年对黏菌素和多黏菌素B的中介分类进行了调整，以突出与这些抗微生物药物相关的低应答率。在这种情况下，没有敏感类别存在，只有中介和耐药的分类。

## 对中介解释分类的再探讨（续）

表 1. 中介分类的演变

年 / M100版本	描述
2014年以前（M100-S24以前）	<p>中介类别的单一定义，包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MIC 或抑菌圈直径值接近通常可达到的血液和组织水平的分离株，其疗效可能低于敏感分离株。</li> <li>• 提示在药物生理浓度较高的身体部位或可用高于正常剂量的药物进行治疗以产生临床疗效。</li> <li>• 作为缓冲区，可避免微小的、不受控制的技术因素引起解释分类的重大差异，特别是对那些毒性范围窄的药物。</li> </ul>
2014（M100-S24）	<p>在肠杆菌目对头孢吡肟中引入剂量依赖敏感（SDD）分类，定义为：</p> <p>“MIC在SDD范围内的分离株的敏感性依赖于在病人中选用的给药方案。使用的给药方案（如较高剂量、增加给药频次，或两者兼有）导致的药物暴露应高于常规敏感折点的剂量” 由于较高的药物暴露对SDD分离株可达到最高的覆盖率，应考虑使用批准的最大剂量给药方案。”</p>
2019（M100, 第29版）	<p>增加SDD的分类用于：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 达托霉素和尿肠球菌</li> <li>• 头孢洛林和金黄色葡萄球菌</li> </ul>
2020（M100, 第30版）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 引入“I” 定义为：</li> <li>• 药物在某个解剖部位存在潜在浓集，例如尿液。</li> <li>• 将“I”用于黏菌素/多黏菌素B折点，强调缺少敏感解释分类，且菌株MIC<math>\leq</math>2<math>\mu</math>g/ mL时药物反应率低。</li> </ul>

译者按：上表最后一行，I应该是I<sup>^</sup>。

FDA目前不承认SDD或“I<sup>^</sup>”，这意味着商业检测系统使用这些扩大的类别不能获得FDA的批准，必须继续应用未细分的中介类别，包括SDD、“I”和“I<sup>^</sup>”。因此，临床实验室实施SDD和“I<sup>^</sup>”类别是复杂的，需要信息技术（IT）解决方案，并仔细考虑哪些类别（如果有的话）将对优化患者治疗产生重大影响。实验室应与抗微生物药物管理团队、药剂科、感染性疾病临床医生、信息技术专家及其他的既得利益相关者讨论，依轻重缓急来实施SDD和I<sup>^</sup>分类。如表2所述，“I<sup>^</sup>”可以通过多种方式实现。需要注意的是，因为“I<sup>^</sup>”仅仅反映了解释性类别名称的变化，而不是折点的改变，所以除了验证IT变化和结果报告外，不需要验证实验室的药敏检测系统。表2列出的选项不是相互排斥的，实验室可以采用渐进式策略选择多种方法。



## 对中介解释分类的再探讨（续）

表2. 执行“I^”的选项

选项	描述	注意事项
1	<p>给抗微生物药物管理团队提供第31版M100文件；他们可以在治疗指南中提供特定药物的教育，这些药物结果为“I”时，现在分类为“I^”，或用于特定病例（如治疗多重耐药分离株）。</p> <p>病人报告单中不需做任何改变。</p>	需要最少的努力。
2	<p>在病人报告单中增加一个脚注，指出当“I^”列在M100中，并得到MIC或纸片扩散的中介结果时，有助于非复杂性尿路感染治疗的可能性。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 优先执行哪个“I^”。</li> <li>• 确定是否在所有报告单中添加备注还是仅选择部分报告单（如从尿中分离的所有菌株或有“I”结果的这部分）。</li> <li>• 确定恰当的报告备注，本期新闻更新的病例研究部分提供了范例。</li> <li>• 确定机构层面所需的教育，作为推出“I^”报告的一部分。</li> </ul>
3	<p>在病人报告单中实施新的解释类别名称（表示为“I^”或其他专业缩写）。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 优先执行哪个“I^”。</li> <li>• 与信息技术部门确定新的解释类别的可能性。</li> <li>• 确定恰当的报告备注，本期新闻更新的病例研究中提供了一些范例。</li> <li>• 确定机构层面所需的教育，作为推出“I^”报告的一部分。</li> </ul>

## 中介<sup>^</sup>或“I<sup>^</sup>”的价值

Graeme Forrest, Rush University Medical Center, Chicago, IL

病例1: 一名75岁男性, 患有糖尿病和慢性肾病, 估算的肾小球滤过率 (eGFR) (译者按: 参见实用内科学第15版) 为40ml/min, 出现尿频和排尿困难超过2天, 无任何全身症状。尿液分析显示葡萄糖4+、隐血1+、大量白细胞 (WBC)、亚硝酸盐和中性粒细胞酯酶阳性。取尿液进行培养。考虑到缺乏全身症状, 须等待培养结果, 未使用抗微生物药物。培养出大肠埃希菌, 菌落计数>10<sup>5</sup>CFU/mL, 其药敏试验结果如表1所示。

表1. 大肠埃希菌结果 (药敏试验)

抗微生物药物	MIC (μg/mL)	解释
氨苄西林	16	R
头孢唑啉 (泌尿道折点) <sup>a</sup>	16	S
头孢呋辛 (口服)	16	I
环丙沙星	0.5	S
呋喃妥因	8	S
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	>4/76	R

<sup>a</sup>可以预报口服药物头孢克洛、头孢地尼、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢氨苄和氯碳头孢的敏感性。

译者按: 上面表格中, 氨苄西林和环丙沙星按照CLSI M100 31<sup>st</sup> ed的折点, 应该解释为I<sup>^</sup>。并非如表格所列的R和S。

在该诊所, 已证实头孢呋辛是治疗老年患者非复杂性尿路感染 (uUTI) 的有效选择 (译者按: 参见MCM12)。虽然头孢唑啉测试结果可以预报口服头孢菌素, 但它可能会高估某些分离株对头孢呋辛 (头孢地尼和头孢泊肟) 的耐药性。因此, 该诊所的抗微生物药物管理小组要求实验室同时报告尿液的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌分离株的头孢唑啉和头孢呋辛药敏结果。

针对此患者, 临床医生打电话到实验室询问为什么头孢呋辛和头孢唑啉的结果有差异。实验室指出, 头孢呋辛的MIC为16μg/mL时应考虑为“I<sup>^</sup>”, 即对uUTI的分离株口服头孢呋辛很可能敏感。

可以在实验室报告中添加可选注释, 以帮助解释这种差异, 例如: “头孢呋辛在尿液中浓集。当其MIC ≤16 μg/mL时, 对非复杂性尿路感染可能有临床疗效。”

该病例反映了治疗老年患者 uUTI 的一种常见临床情况。临床医生应尽可能地避免在不必要的情况下使用氟喹诺酮类药物治疗 uUTI。因为肌腱断裂、神经系统异常和其他不良事件的风险超过了使用这些药物治疗相对轻微感染的价值, 这些风险总结在氟喹诺酮类药物标签的黑框警告中。此外, 由于该患者 (低eGFR提示) 肾功能差, 一些临床医生会避免使用呋喃妥因。临床医生使用了5天头孢呋辛, 患者的临床症状在2天内消失。其他口服头孢菌素 (如头孢氨苄) 也能在尿液中达到高浓度。与其他一些药物相比, 头孢呋辛的给药频率较低, 因此对于此类病例是一个有吸引力的选择。

## 中介<sup>^</sup>或“I<sup>^</sup>”的价值（续）

病例2：住院 8 天后，一名 55 岁女性因脊髓损伤和长期留置导尿管，出现发热、寒战和低血压。治疗团队熟知该患者曾因多重耐药铜绿假单胞菌而患有尿源脓毒症（urosepsis）。根据之前就诊的培养和药敏结果，经验性开始服用每 8 小时一次 2 g 美罗培南 和阿米卡星 20 mg/kg 1 剂。血培养阴性。尿液培养铜绿假单胞菌菌落计数 >10<sup>5</sup> CFU/mL，药敏试验结果如表 2 所示。

表 2. 铜绿假单胞菌药敏试验结果

抗微生物药物	MIC(μg/mL)	解释
头孢吡肟	32	R
头孢他啶	32	R
环丙沙星	1	I
庆大霉素	8	I
美罗培南	>8	R
哌拉西林-他唑巴坦	>128/4	R

该患者代表了具有挑战性的临床和实验室病例。患者有留置导管，该导管为假单胞菌的慢性感染灶。留置导管经常有细菌定植，尤其是革兰阴性杆菌，只有在出现临床感染症状时才应使用抗微生物药物。该患者患有活动性下尿路感染，但没有菌血症。该患者处置困难在于明显缺乏可用于治疗的合适的一线抗微生物药物。感染灶控制（译者按：原文是感染灶，酌意加“控制”）和微生物药敏试验结果有助于选择抗微生物药物疗程。更换导管和抗微生物治疗适于治疗这些复杂的感染。由于环丙沙星和庆大霉素都在尿液中浓集，在这种情况下，“I”可以认为是“I<sup>^</sup>”。临床上，这两种药物均可有效治疗铜绿假单胞菌引起的 uUTI。理解“I<sup>^</sup>”可以帮助临床医生避免使用更新的、广谱的和昂贵的 β-内酰胺复合制剂（例如，头孢洛扎（ceftolozane）-他唑巴坦或头孢他啶-阿维巴坦），保留这些药物用于更严重的感染。患者每 12 小时静脉注射 400mg 环丙沙星，迅速退烧，出院后每 12 小时口服 750mg 环丙沙星，疗程 7 天。

总之，“I<sup>^</sup>”可以应用于在尿液中浓集的口服或肠胃外给药的特定抗微生物药物。这可能不适用于所有来自尿液的分离株，这将取决于感染灶和感染程度。“I<sup>^</sup>”的目的是鼓励医务工作者更合理地使用窄谱抗微生物药物，并避免（对于非复杂病例）不必要的新药使用。要了解有关“I<sup>^</sup>”概念以及如何与各利益相关方交流此概念的更多信息，请参阅本新闻更新中的专题文章。

## 此情此景有什么问题？（译者按：原文题目里是picture）

Stella Antonara, OhioHealth, Columbus, OH

Lars F. Westblade, Weill Cornell Medicine, New York, NY

**病例1：**金黄色葡萄球菌是造成脓毒症的最常见的菌种之一。临床微生物学实验室可通过对血培养阳性标本采用分子学方法快速鉴别MRSA（甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌）和MSSA（甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌）。如果分离株是MRSA，IDSA（美国感染病学会）推荐的成人无并发症菌血症的治疗建议包括万古霉素或达托霉素<sup>1</sup>。表1显示了使用商品化自动化系统对金黄色葡萄球菌的血培养分离株的药敏试验结果。有什么问题吗？

表1. 金黄色葡萄球菌（未确认的结果）

抗微生物药物	MIC (µg/mL)	解释
克林霉素	>4	R
多西环素	≤0.5	S
红霉素	>8	R
苯唑西林	>4	R <sup>a</sup>
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	≤2/38	S
万古霉素	>8	R

<sup>a</sup> 苯唑西林耐药葡萄球菌对头孢唑啉和除头孢洛林外的所有其他β内酰胺类耐药。

**病例1的解决方案：**耐万古霉素金黄色葡萄球菌（VRSA）极为罕见。21世纪初报道了第一株VRSA（MIC≥16µg/mL）<sup>2</sup>。美国疾病预防控制中心（CDC）指出，截至2014年美国报告了14例，均为MRSA，但没有一例是从血液中分离出来的<sup>3</sup>。研究表明，当*vanA*基因从万古霉素耐药肠球菌（VRE）转移到金黄色葡萄球菌时，会产生VRSA<sup>4</sup>。在一些患者中，从携带VRSA的同一标本中分离出了耐万古霉素的粪肠球菌<sup>5</sup>。最近一篇综述描述了全世界报道的来自不同标本类型的54株VRSA<sup>6</sup>。

遇到可疑VRSA时，应按照CLSI M100<sup>7</sup>附录A中的步骤进行处理：

1. 检查分纯平板有无污染。
2. 检查药敏板/卡有无缺陷。
3. 为保证试验重复性，使用与初次相同方法重复鉴定菌株和抗微生物药物敏感试验（AST）。如果可能，同时用第二种方法重复AST以确认这些非同寻常和重要的结果。
4. 如果结果再现并得到确认，请立即联系您当地的公共卫生实验室。

由于迫切需要控制VRSA的传播，CDC对处理可疑VRSA的建议包括：“在进行确证药敏试验的同时，立即将VRSA的筛查结果通知患者的主要照顾者、患者的护理人员和感染控制人员，以便迅速启动适当的感染控制预防措施”<sup>3</sup>。但是，应仔细考虑目前病例的各个方面以及结果可能有误的可能性，须与实验室主任协商，再做这样的决定。之前使用AST系统的经验必须纳入该决定的考虑因素。

本病例分纯平板没有显示污染。患者病历表明，由于之前培养出了MRSA，他已经处于接触隔离状态。以前没有关于该患者患有VRE的报告；如果这是一个真正的VRSA，公共卫生部门会想知道是否同时发现了VRE。使用新分离株用初次相同方法做AST重复试验；实验室没有其他方法可用于检测金黄色葡萄球菌对万古霉素的敏感性。除万古霉素外，其余药物的重复试验MIC结果与初始结果相同；重复试验万古霉素MIC ≤1 µg/mL，为敏感。如果重复试验结果为万古霉素耐药，则应采取上述CDC建议的所有措施。分离株应送至公共卫生实验室进行确证试验。然而，此病例结果没有重复，得出的结论是最初的万古霉素耐药结果可能是由于药敏卡问题导致。由此，这是一个随机事件。

## 此情此景有什么问题？（续）

**病例 2：**一名37岁女性阑尾炎患者，其血培养报阳，革兰染色为革兰阴性杆菌和革兰阳性链状排列球菌。快速血培养鉴定板对该阳性血培养肉汤进行鉴定，鉴定出微生物为肺炎克雷伯菌和无乳链球菌或 B 群链球菌 (GBS)。肺炎克雷伯菌分离株药敏试验结果很普通，认定为可接受并报告（表 2a）。而GBS的 MIC 结果显示氨苄西林、青霉素和头孢曲松药敏试验结果为非敏感。有什么问题呢？

**表 2a. 肺炎克雷伯杆菌（最终结果）**

抗微生物药物 <sup>a</sup>	MIC (µg/mL)	解释
氨苄西林-舒巴坦	>32/16	R
头孢唑林	8	R
头孢曲松	≤1	S
环丙沙星	≤0.25	S
庆大霉素	≤1	S
哌拉西林-他唑巴坦	≤4/4	S
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	≤2/38	S

<sup>a</sup>根据级联报告方式，平板里其他测试敏感的药物不予报告。这些药物包括头孢吡肟、厄他培南、美罗培南、左氧氟沙星、阿米卡星和氨基糖苷类。

**表 2b. 无乳链球菌（GBS）（未确认的结果）**

抗微生物药物 <sup>a</sup>	MIC (µg/mL)	解释
氨苄西林	2	NS
头孢曲松	4	NS
青霉素 G	4	NS
万古霉素	1	S

NS: 非敏感      译者按：上面第一行的a，原文没有解释。

**病例2的解决方案：**青霉素非敏感GBS分离株罕见<sup>8</sup>，CLSI 仅列出氨苄西林、青霉素和头孢曲松的敏感折点。此外，CLSI 指出，氨苄西林和青霉素对β溶血性链球菌常规无需进行药敏试验，尽管许多实验室常规检测来自无菌部位的GBS分离株。GBS药敏试验结果不予发放，以待进一步研究。GBS采取了在病例 1 中列出的用于处理异常 AST 结果的步骤1到3。更仔细地检查分纯平板和最初的传代平板。在两个平板上都发现了第二种菌落，随后鉴定为粪肠球菌。血培养肉汤再次做传代培养以确认粪肠球菌的存在，并排除GBS的最初AST 污染可能。三种微生物均再次传代，对GBS和粪肠球菌的新传代培养物进行AST。粪肠球菌的存在解释了GBS的最初AST结果为什么出现氨苄西林、青霉素和头孢曲松MIC升高。粪肠球菌对头孢菌素天然耐药<sup>8,9</sup>。典型的粪肠球菌，氨苄西林 MIC为2 µg/mL，青霉素为4 µg/mL<sup>8</sup>，高于GBS的氨苄西林和青霉素分别为≤0.25和≤0.12 µg/mL<sup>7</sup>的敏感折点。由实验室发布的重复的药敏试验结果符合预期（表 2c和2d）。在多种微生物混合感染中，微生物量不足将无法达到分子方法检测所需的临界阈值。这就能解释为什么血培养分子方法没有检测到粪肠球菌。

**表2c. 无乳链球菌（GBS）（最终结果）**

抗微生物药物 <sup>a</sup>	MIC (µg/mL)	解释
氨苄西林	≤0.25	S
头孢曲松	≤0.12	S
青霉素G	≤0.06	S
万古霉素	0.5	S



## 此情此景有什么问题？（续）

表2d. 粪肠球菌（最终结果）

抗微生物药物	MIC (µg/mL)	解释
氨苄西林	≤2	S
庆大霉素联合用药（译者按：参见M100 31th）	Syn-S <sup>a</sup>	S
万古霉素	1	S

<sup>a</sup> 联合用药敏感

**病例3：**一名63岁男性接受了经尿道前列腺切除术。术后第1天，发热、白细胞增多。行血培养和尿培养，第二天血培养仍为阴性；而尿培养提示大肠埃希菌生长，菌落计数>10<sup>5</sup> CFU/mL。自动化检测AST，结果如表3a所示。有什么问题呢？

表3a. 大肠埃希菌 AST（未确认的结果）

抗微生物药物	MIC (µg/mL)	解释
阿莫西林-克拉维酸	>32/16	R
氨苄西林	>32	R
头孢唑林	>16	R
头孢吡肟	>16	R
头孢曲松 <sup>a</sup>	2	I
环丙沙星	>4	R
厄他培南 <sup>a</sup>	≤0.5	S
庆大霉素	≤1	S
美罗培南	>4	R
呋喃妥因	≤16	S
哌拉西林-他唑巴坦	>128/4	R
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	>4/76	R

<sup>a</sup> 重复试验提示头孢曲松与厄他培南均耐药

**病例3的解决方案：**野生型大肠埃希菌分离株会对药敏板上所有药物都敏感。尽管此分离株对多种药物出现获得性耐药，在头孢吡肟和美罗培南耐药的情况下，应注意到头孢曲松和厄他培南药敏试验结果是敏感。对此应该如何解释呢？

1. 罕见的获得性耐药。然而，迄今为止已知的大肠埃希菌的β内酰胺类耐药机制并不能解释这种情况。
2. AST板污染。
3. 预备的接种物错误和/或自动化AST板准备不当。

结果并未发出。表3b显示了排除问题所采取的步骤和观察到的结果。

## 此情此景有什么问题？（续）

表 3b. 本例异常AST结果问题的排除

步骤	观察结果
仔细检查分纯平板。	<ul style="list-style-type: none"><li>• 培养很纯。</li><li>• 菌落形态提示大肠埃希菌。</li><li>• 菌落计数在可接受的范围内。</li></ul>
肉眼检查AST板	<ul style="list-style-type: none"><li>• 质控孔中生长情况可接受（合格）。</li><li>• 药物孔生长情况与报告的AST结果一致</li></ul>
与制备接种物和准备药敏板的技术人员讨论结果。	<ul style="list-style-type: none"><li>• 这是该技术人员第一次自己制备。</li><li>• 接种器可能有一点轻微的“堵孔”</li></ul>
阳性质控孔、头孢吡肟（16μg/mL）和美罗培南（4μg/mL）孔各取一接种环传代至含5%绵羊红细胞的胰蛋白酶大豆琼脂上，以评估潜在的污染。	<ul style="list-style-type: none"><li>• 传代培养无明显污染。</li></ul>
采用相同的自动化AST方法和平行的纸片扩散法对分离株进行复测。	<ul style="list-style-type: none"><li>• 分离株采取的两种方法均测出头孢曲松和厄他培南耐药。</li><li>• 其余所有结果均与最初的AST结果相同。</li></ul>

在回顾了为解决这一问题而采取的每个步骤之后，确定此异常结果可能是由于药敏板接种不当所致。幸运的是，最初的AST结果由实验室技术人员标记为高度异常，因为该分离株对第三代头孢菌素（头孢曲松）中介而第四代头孢菌素（头孢吡肟）耐药，对厄他培南敏感同时针对肠杆菌目分离株具有相似的抗微生物活性的美罗培南耐药<sup>10</sup>。

实验室采取的调查产生异常AST现象的根本原因的方法很全面，旨在快速解决此问题。当某些AST结果异常的情况下，可以采用另一种替代的方法。例如，如果分离株对药敏板上除头孢曲松以外的所有药物都敏感，则采取的措施可能是仅使用原始方法重复AST。然而，对于可能感染多重耐药菌（如碳青霉烯类耐药肠杆菌目CRE）的术后患者，在其AST结果更为复杂的情况下，时间至关重要。准确、快速地鉴定CRE不仅对确定适当的治疗方案很重要，而且对采取适当的感染控制措施也很重要<sup>11</sup>。通过使用原始方法和平行的第二种方法确认AST结果，实验室能够确定是否存在与自动化AST板相关的技术问题（人或仪器），或大肠埃希菌分离株是否表现出异常的抗微生物药物敏感性。虽然一种情况发生的可能性很小，但如果情况属实，接下来的步骤就是将分离株送至参考实验室，通过参考方法肉汤微量稀释法进行检测。一旦确认，应通知当地公共卫生实验室<sup>7</sup>。

## 此情此景有什么问题？（续）

### 参考文献

- 1 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18–e55.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Jul 5;51(26):565-7.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC reminds clinical laboratories and healthcare infection preventionists of their role in the search and containment of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA). [https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa\\_lab\\_search\\_containment.html](https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa_lab_search_containment.html). Accessed April 7, 2021.
- 4 Zhu W, Clark N, Patel JB. pSK41-like plasmid is necessary for Inc18-like *vanA* plasmid transfer from *Enterococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(1):212-219.
- 5 Walters MS, Eggers P, Albrecht V, et al. Notes from the field: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—Delaware, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(37):1056.
- 6 Cong Y, Yang S and Rao C. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *J Adv Res*. 2020;21:169-176.
- 7 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- 8 Kasahara K, Baltus AJ, Lee SH, et al. Prevalence of non-penicillin-susceptible Group B *Streptococcus* in Philadelphia and specificity of penicillin resistance screening methods. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1468-1469.
- 9 Weinstein MP. Comparative evaluation of penicillin, ampicillin, and imipenem MICs and susceptibility breakpoints for vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol*. 2001;39(7):2729–2731.
- 10 Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8):a025547.
- 11 Banerjee R, Humphries R. Clinical and laboratory considerations for the rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):427-439.

## 亚胺培南-瑞来巴坦、氨曲南-阿维巴坦：临床和公共卫生微生物学同道需要知道什么？

Paula Snippes Vagnone, Minnesota Department of Health, St. Paul, MN

Priyanka Uprety, Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ

Arryn Craney, Weill Cornell Medicine, New York, NY

新抗微生物药物如亚胺培南-瑞来巴坦（IMR）、氨曲南-阿维巴坦（AZT-AVI）和头孢地尔已出现并添加到抗微生物药物中以对抗多重耐药革兰阴性菌引起的感染。在2020年7月**CLSI 药敏新闻更新**中讨论了临床微生物学实验室关于头孢地尔的指导方针，包括开展该药物的应用所面临的一些问题。本期提供了IMR和AZT-AVI的更新。AZT-AVI将在体外试验及对特定多重耐药菌（MDROs）的研究应用方面进行讨论，因为它目前尚未获得FDA用于临床的批准。

表1.亚胺培南-瑞来巴坦和氨曲南-阿维巴坦的基本特征

	亚胺培南-瑞来巴坦 <sup>1,2,3</sup>	氨曲南-阿维巴坦 <sup>4,5,6</sup>
商品名称	Recarbrio™	无
制造商	Merck & Co., Inc.	Pfizer
药品类别	β内酰胺复合剂	β内酰胺复合剂
给药途径	静脉注射	静脉注射
FDA批准日期	2019年7月（cUTI/cIAI） 2020年6月（HABP/VABP）	目前尚未获得FDA批准，正在进行第三阶段临床试验
FDA 批准用于感染治疗	cUTI，包括肾盂肾炎；以及18岁及以上患者治疗选择有限或无其他治疗选择的cIAI。  18岁及以上患者的HABP/VABP	目前FDA还没有批准，正在进行三期临床试验来评估治疗效果：由产金属β-内酰胺酶（MBL）的革兰阴性菌引起的成人住院患者感染，包括： <ul style="list-style-type: none"> <li>• cIAI</li> <li>• 医院获得性肺炎，包括HABP/VABP</li> <li>• cUTI</li> <li>• BSI</li> </ul>
FDA药物标签中列出的具有临床疗效的微生物	cUTI，包括肾盂肾炎： 阴沟肠杆菌 大肠埃希菌 产气克雷伯菌 肺炎克雷伯菌 铜绿假单胞菌  cIAI： 弗劳地柠檬酸杆菌 阴沟肠杆菌 大肠埃希菌 产气克雷伯菌 产酸克雷伯菌 肺炎克雷伯菌 铜绿假单胞菌  厌氧革兰阴性菌： 拟杆菌属* 具核梭杆菌 狄氏副拟杆菌	目前尚未获得FDA批准，正在进行的III期临床试验  证明对碳青霉烯类耐药肠杆菌目（CRE）有体外疗效，包括含有A类（如KPC）、B类MBLs（如NDM）、C类（如AmpC）和D类（如OXA-48）。

## 亚胺培南-瑞来巴坦和氨曲南-阿维巴坦：临床和公共卫生微生物学同道需要知道什么？（续）

表1.（续）

	亚胺培南-瑞来巴坦 <sup>1,2,3</sup>	氨曲南-阿维巴坦 <sup>4,5,6</sup>
FDA药物标签中列出的具有临床疗效的微生物	HABP/VABP： 鲍曼不动杆菌； 阴沟肠杆菌 大肠埃希菌 流感嗜血杆菌 产气克雷伯菌 产酸克雷伯菌 肺炎克雷伯菌 铜绿假单胞菌 粘质沙雷菌	
FDA药物标签中列出的具有临床疗效的其他微生物	<b>需氧革兰阳性菌：</b> 粪肠球菌、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌、咽峡炎链球菌、星座链球菌； <b>需氧革兰阴性菌：</b> 柠檬酸杆菌、肠杆菌目； <b>厌氧革兰阳性菌：</b> 迟缓埃格特菌、微小芽孢杆菌、哈雷消化链球菌、厌氧消化链球菌； <b>厌氧革兰阴性菌：</b> 具核梭杆菌、变异梭杆菌、金氏拟杆菌	目前尚未获得FDA批准，正在进行的III期临床试验
无活性	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、嗜麦芽窄食单胞菌、部分洋葱伯克霍尔德菌分离株	目前尚未获得FDA批准，正在进行的III期临床试验
治疗策略	多重耐药革兰阴性菌：包括部分碳青霉烯类耐药菌株和非发酵革兰阴性杆菌	目前尚未获得FDA批准，正在进行的III期临床试验；治疗产MBL型β内酰胺酶的革兰阴性菌引起的感染

\*拟杆菌属 (*Bacteroides* spp.) 包括：粪拟杆菌 (*B. caccae*)、脆弱拟杆菌 (*B. fragilis*)、卵形拟杆菌 (*B. ovatus*)、粪便拟杆菌 (*B. stercoris*)、多形拟杆菌 (*B. thetaiotaomicron*)、规则拟杆菌 (*B. uniformis*)、普通拟杆菌 (*B. vulgatus*)

缩写：BSI-血流感染、cIAI-复杂性腹腔感染、cUTI-复杂性尿路感染、HABP-医院获得性细菌性肺炎、VABP-呼吸机获得性细菌性肺炎。



## 亚胺培南-瑞来巴坦和氨曲南-阿维巴坦：临床和公共卫生微生物学同道需要知道什么？（续）

### 亚胺培南-瑞来巴坦

#### 1. 亚胺培南-瑞来巴坦是什么？它和目前测试的其他抗生素一样吗？

亚胺培南-瑞来巴坦是亚胺培南、西司他丁（肾脱氢酶-1抑制剂）、新型β内酰胺酶抑制剂瑞来巴坦的组合。<sup>2,3</sup>

亚胺培南与青霉素结合蛋白（PBPs）结合，从而破坏细菌细胞壁的合成。变形杆菌、普罗威斯登菌和摩根菌的亚胺培南活性较低，这与低渗透性有关，不是β内酰胺酶所致。

西司他丁没有抗菌活性，与亚胺培南合用可降低亚胺培南的肾清除率。

瑞来巴坦是一种二氮杂双环辛烷抑制剂，具有广谱抗β内酰胺酶活性，包括A类（CTX-M、TEM、SHV、KPC）和C类（AmpC酶）。不抑制D类β内酰胺酶（OXA-48类）或B类β内酰胺酶（MBLs、VIM、IMP、NDM）。<sup>7</sup>

#### 2. 亚胺培南-瑞来巴坦应该进行常规药敏试验吗？什么时候可以要求实验室检测亚胺培南-瑞来巴坦的敏感性？

根据最新的美国感染病学会（IDSA）关于多重耐药革兰阴性菌感染治疗的指南：新型β内酰胺类药物，如头孢他啶-阿维巴坦（CZA）、美罗培南-法硼巴坦和IMR是碳青霉烯酶表型/基因型特征的信息不易获得时的耐碳青霉烯酶肠杆菌目（CRE）感染的首选治疗方案<sup>8</sup>。亚胺培南-瑞来巴坦不推荐用于治疗由MBL（B类）或OXA-48类β内酰胺酶（D类）产生的或摩根科（即变形杆菌、普罗威登斯菌属和摩根菌属）引起的CRE感染。

IDSA还建议考虑IMR作为难治性铜绿假单胞菌感染的首选治疗方案（定义为对哌拉西林-他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、美罗培南、亚胺培南、环丙沙星和左氧氟沙星不敏感）。其他治疗难治性铜绿假单胞菌感染的一线药物还包括头孢他啶-阿维巴坦（CZA）或头孢洛扎（ceftolozane）-他唑巴坦，用于治疗泌尿系统以外的感染。头孢地尔和单剂量氨基糖苷也是治疗尿路感染的一线选择。在与抗微生物药物管理小组讨论后，实验室可选择通过特殊要求或针对特定的耐碳青霉烯的革兰阴性菌常规检测IMR。

#### 3. 应该如何检测亚胺培南-瑞来巴坦的敏感性（表2）？应该特别考虑什么？

常规CLSI纸片扩散法（仅限需氧菌）和肉汤微稀释MIC法可用于检测IMR<sup>9,10,11</sup>。

表2. 亚胺培南-瑞来巴坦和氨曲南-阿维巴坦的检测选项

抗生素	药敏纸片制造商 (药敏纸片内容)	梯度扩散法	肉汤微量稀释法	自动 AST系统
亚胺培南-瑞来巴坦	Hardy Diagnostics (10/25 μg) Mast Group <sup>a</sup> (10/25 μg)	Liofilchem bioMerieux	Thermo Scientific™ Sensititre™	无
氨曲南-阿维巴坦	无	无	AR Lab Network 实验室内部制备的 肉汤微量稀释板	无

<sup>a</sup>仅用于研究；欧洲有

#### 4. 亚胺培南-瑞来巴坦的结果应该如何解释？

表3列出了FDA、CLSI和EUCAST迄今提供的IMR临床折点。

## 亚胺培南-瑞来巴坦和氨曲南-阿维巴坦：临床和公共卫生微生物学同道需要知道什么？（续）

### 5. 亚胺培南-瑞来巴坦的AST预期结果是什么？

根据SMART，2015-2018年肠杆菌目分离株监测项目显示亚胺培南-瑞来巴坦的总体敏感性良好，所有检测分离株中约95%敏感。在检测亚胺培南不敏感分离株时，瑞来巴坦恢复亚胺培南敏感率的比例如下：大肠埃希菌（48.8%）、肺炎克雷伯菌（74.9%）、阴沟肠杆菌（46.1%）、产气克雷伯菌（90.8%）、产酸克雷伯菌（37.5%）和弗劳地柠檬酸杆菌（65.2%）。<sup>12</sup>

除A类和C类β-内酰胺酶外，亚胺培南-瑞来巴坦对亚胺培南耐药菌株没有额外的优势。从摩根菌属、变形杆菌属和普罗威登斯菌属显示，由于β-内酰胺酶非依赖性机制导致亚胺培南MIC升高，使亚胺培南-瑞来巴坦对这些菌种无效。

亚胺培南-瑞来巴坦对耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌（n=1,1445）的活性取决于单个碳青霉烯酶基因的存在。最近的一项研究结果显示，97.3%的检测菌株对亚胺培南-瑞来巴坦敏感，而头孢洛扎-他唑巴坦和头孢他啶-阿维巴坦的敏感性分别为94.6%和94.2%。<sup>13</sup>

亚胺培南-瑞来巴坦对鲍曼不动杆菌感染的疗效有限，因为这种细菌中普遍存在D类β-内酰胺酶，且对嗜麦芽窄食单胞菌无活性，其对亚胺培南天然耐药。

表3. 亚胺培南-瑞来巴坦的FDA、CLSI和EUCAST折点

细菌	FDA折点						CLSI折点 <sup>a</sup>						EUCAST折点 <sup>b</sup>			
	MIC (μg/mL)			DD (mm) <sup>c</sup>			MIC (μg/mL)			DD (mm) <sup>c</sup>			MIC (μg/mL)		DD (mm) <sup>c</sup>	
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	R	S	R
肠杆菌目	≤1/4	2/4	≥4/4	≥25	21-24	≤20	≤1/4	2/4	≥4/4	≥25	21-24	≤20	≤2	>2	≥22	<22
铜绿假单胞菌	≤2/4	4/4	≥8/4	≥23	20-22	≤19	≤2/4	4/4	≥8/4	≥23	20-22	≤19	≤2	>2	≥22	<22
不动杆菌属	≤2/4	4/4	≥8/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤2	>2	≥24	<24
流感嗜血杆菌	≤4/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IE	IE	-	-
厌氧菌	≤4/4	8/4	≥16/4	-	-	-	≤4/4	8/4	≥16/4	-	-	-	≤2	>2	-	-

缩写：DD，纸片扩散法；I，中介；IE，没有足够的证据来设置临床折点；MIC，最低抑菌浓度；R，耐药；S，敏感。

<sup>a</sup> CLSI折点发表在CLSI M100第31版。肠杆菌目折点不适用于摩根菌科，其中包括但不限于摩根菌属、变形杆菌属和普罗威登斯菌属。

<sup>b</sup> EUCAST临床折点适用于除摩根菌属外的所有肠杆菌目；瑞来巴坦浓度固定为4μg/mL。厌氧菌的折点是革兰阴性厌氧菌和革兰阳性厌氧菌，艰难梭菌除外。

<sup>c</sup> 亚胺培南-瑞来巴坦的纸片含量为10/25μg。

### 氨曲南-阿维巴坦

#### 1. 氨曲南-阿维巴坦是什么药？它和目前测试的其他抗微生物药物一样吗？

氨曲南-阿维巴坦（ATM-AVI）尚未获得FDA批准，但正在等待III期临床试验。氨曲南是临床上唯一可用的单环β-内酰胺类抗微生物药物，且不会被金属酶水解。然而，氨曲南可被其他β-内酰胺酶水解，如Ambler C类（AmpC）和Ambler A类（如KPC），这些酶常在肠杆菌目分离株中发现。阿维巴坦是一种二氮杂双环辛烷-非β-内酰胺类β-内酰胺酶抑制剂，对Ambler A类和C类以及一些D类β-内酰胺酶如OXA-48具有广泛的活性。体外研究表明，阿维巴坦可恢复氨曲南（ATM）对产有B类金属酶（例如NDM、VIM、IMP）的肠杆菌目的活性。<sup>4,5,6,14</sup>

#### 2. 氨曲南-阿维巴坦是否应该进行常规检测？什么时候可以要求实验室检测氨曲南-阿维巴坦？

氨曲南-阿维巴坦未获FDA批准；然而，氨曲南和头孢他啶-阿维巴坦在临床上都是可用的。根据IDSA最新的指南，头孢他啶-阿维巴坦与氨曲南联合治疗是产金属酶的耐碳青霉烯类肠杆菌目（如NDM、IMP、VIM）感染的首选治疗方案。<sup>8</sup>

## 亚胺培南-瑞来巴坦和氨曲南-阿维巴坦：临床和公共卫生微生物学同道需要知道什么？（续）

单独测试氨曲南和头孢他啶-阿维巴坦可能不能提供足够信息来建议使用氨曲南-阿维巴坦进行临床治疗。然而，[CDC抗生素耐药性实验室网络（CDC's Antibiotic Resistance \(AR\) Lab Network）](#)通过微量肉汤稀释法对患者分离株进行氨曲南-阿维巴坦检测。该组包括氨曲南、头孢他啶-阿维巴坦和氨曲南-阿维巴坦，可免费用于已确认的产金属酶肠杆菌目的分离株。本文报告了氨曲南和头孢他啶-阿维巴坦的MICs和基于当前CLSI M100折点的解释。由于氨曲南-阿维巴坦没有确定的折点，因此MIC结果报告时不作解释。请参见[CDC难治性感染扩大抗微生物药物敏感性试验（ExAST）网站（CDC Expanded Antimicrobial Susceptibility Testing for Hard-to-Treat Infections \(ExAST\) website）](#)，了解分离菌株提交标准、可用检测地点和其他信息的详细信息。

### 3.氨曲南-阿维巴坦的AST预期结果是什么？

虽然氨曲南-阿维巴坦的折点尚未建立，但一些产金属酶肠杆菌目的体外研究表明，MICs通常 $\leq 2/4\mu\text{g/mL}$ ，范围为 $\leq 0.015/4 \sim 8/4\mu\text{g/mL}$ 。<sup>5</sup>最近一项对产NDM肠杆菌目的研究发现，一些大肠埃希菌的MIC范围为 $\leq 0.04 \sim 32/4\mu\text{g/mL}$ 。<sup>15</sup>一些非产金属酶肠杆菌目的分离株氨曲南-阿维巴坦的MIC $>128/4\mu\text{g/mL}$ 。这些微生物可能存在其他耐药机制，如CMY-型 $\beta$ -内酰胺酶。<sup>5</sup>

## 参考文献

- 1 US Food and Drug Administration. Imipenem-Relebactam (RECARBRIO). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212819Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212819Orig1s000TOC.cfm). Accessed April 7, 2021.
- 2 US FOOD and Drug Administration. HABP/VABP indication for imipenem-relebactam. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-antibiotic-treat-hospital-acquired-bacterial-pneumonia-and-ventilator-associated>. Accessed April 7, 2021.
- 3 Merck. Recarbrio – Highlights of prescribing information. [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/recarbrio/recarbrio\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recarbrio/recarbrio_pi.pdf). Accessed April 7, 2021.
- 4 Sader HS, Mendes RE, Pfaller MA, et al. Antimicrobial activities of aztreonam-avibactam and comparator agents against contemporary (2016) clinical Enterobacteriaceae isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1):e01856-17.
- 5 Karlowsky JA, Kazmierczak KM, de Jonge BLM, et al. *In vitro* activity of aztreonam-avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolated by clinical laboratories in 40 countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00472-17.
- 6 NIH U.S. Efficacy, safety, and tolerability of ATM-AVI in the treatment of serious infection due to MBL-producing gram-negative bacteria. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580044?term=ATM-AVI&draw=2&rank=1>. Accessed April 7, 2021.
- 7 Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, et al. New  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1):e00115-20. Erratum in: *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00021-21.
- 8 Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2020;27:ciaa1478. doi: 10.1093/cid/ciaa1478.
- 9 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 13th ed. CLSI standard M02. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- 10 CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. 11th ed. CLSI standard M07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- 11 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 31st ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
- 12 Yang Q, Zhang H, Yu Y, et al. *In vitro* activity of imipenem/relebactam against Enterobacteriaceae isolates obtained from intra-abdominal, respiratory tract, and urinary tract infections in China: study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART), 2015-2018. *Clin Infect Dis.* 2020;71(Supplement\_4):S427-S435.

## 亚胺培南-瑞来巴坦和氨曲南-阿维巴坦：临床和公共卫生微生物学同道需要知道什么？（续）

- <sup>13</sup> Fraile-Ribot PA, Zamorano L, Orellana R, et al. GEMARA-SEIMC/REIPI *Pseudomonas* Study Group. Activity of imipenem-relebactam against a large collection of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates and isogenic  $\beta$ -lactam-resistant mutants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(2):e02165-19.
- <sup>14</sup> Vasoo S, Cunningham SA, Cole NC, Kohner PC, et al. *In vitro* activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):1835–1846.
- <sup>15</sup> Lutgring JD, Balbuena R, Reese N, et al. Antibiotic susceptibility of NDM-producing Enterobacterales collected in the United States in 2017 and 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(9): e00499-20.



更多新闻!

## CLSI M100 在中国



基于与CLSI的协议，中国抗微生物药物耐药性监测系统（China Antimicrobial Resistance Surveillance System, CARSS）开启了一个将M100翻译成中文的项目。该项目成员包括1500家临床实验室。在CLSI AST小组委员会顾问王辉教授和胡付品教授的带领下，一群青年志愿者在短短三个月内完成了翻译工作。该项目由梅里埃公司赞助，共有46人参与。M100中文版的硬拷贝及电子版本均免费提供。还为微生物学同道和临床医生制定了一个全面的培训计划，以解释如何最优化使用M100。

### 宣传工作组（ORWG）成员：

**Janet Hindler (Co-Chairholder)**, Los Angeles County Department of Health, Los Angeles, CA, USA

**Audrey Schuetz (Co-Chairholder)**, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

**April Abbott**, Deaconess Health System, Evansville, IN, USA

**Stella Antonara**, OhioHealth, Columbus, OH, USA

**April Bobenchik**, Lifespan Academic Medical Center, Providence, RI, USA

**Andrea Farrell**, Becton Dickinson, Sparks, MD, USA

**Graeme Forrest**, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

**Romney Humphries**, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA

**Shawn Lockhart**, Centers for Disease Control & Prevention, Atlanta, GA, USA

**Rianna Malherbe**, Hardy Diagnostics, Santa Maria, CA, USA

**Nicole Scangarella-Oman**, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA, USA

**Paula Snippes Vagnone**, Minnesota Department of Health, St. Paul, MN, USA

**Priyanka Uprety**, Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA

**Lars Westblade**, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA

简体中文版总负责：**王辉教授**（北京大学人民医院）

主译主审：**宁永忠**（北京市垂杨柳医院）、**鲁炳怀**（中日友好医院）

审校：**余霞**（重庆市丰都县人民医院）、**朱聪智**（中国医科大学附属盛京医院大连医院）、**吴惠妃**（中山市中医院）（按照审校顺序）

翻译：**程燕**（黄山昌仁医院）、**张利军**（重庆医科大学附属第二医院）、**刘泽世**（西安交通大学第二附属医院）、**应颖秋**（北京大学第三医院）、**师磊**（乌兰浩特国健医学检验所）、**梁艳霞**（内蒙古巴彦淖尔市中医医院）（按照翻译顺序）



PO Box 633, Annapolis Junction, MD 20701 USA | [www.clsi.org](http://www.clsi.org)

Toll Free (US): 877.447.1888 | P: +1.610.688.0100 | E: [customerservice@clsi.org](mailto:customerservice@clsi.org)