

国际药敏试验折点不统一给临床带来极大困扰 多黏菌素药敏试验新标准出炉

▲ 北京协和医院检验科 杨启文



杨启文 教授

多黏菌素是治疗碳青霉烯耐药革兰阴性菌(CRO)感染的重要药物。2019年,世界卫生组织(WHO)发布了《对人类医学至关重要的抗微生物药物清单(第六版)》,多黏菌素列为对人类医学最高优先、至关重要类抗微生物药物。

推荐意见1 多黏菌素药敏测定原则

首选标准肉汤微量稀释法进行多黏菌素B和黏菌素的药敏试验;对于黏菌素的敏感性测定,也可选择黏菌素肉汤纸片洗脱试验和黏菌素琼脂试验;次选经临床实验室性能验证、证实可靠的商品化肉汤微量稀释法测定板条;药物梯度扩散法不推荐临床实验室使用;自动化仪器法不作常规推荐;多黏菌素药敏试验的质控菌株需包含1株敏感株(如大肠埃希菌 ATCC25922或铜绿假单胞菌 ATCC27853)及1株耐药株(如产mcr-1大肠埃希菌 NCTC13846);多黏菌素B和黏菌素的药物敏感试验结果可相互推导。

推荐意见2 多黏菌素治疗方案优化

推荐对多黏菌素药物进行治疗药物监测,获得药物在患者体内的PK,结合分离病原菌的最低抑菌浓度(MIC)制定治疗方案。

推荐意见3 药敏结果须附加解读和临床用药指导

在参考多黏菌素的流行病学折点及PK/PD折点的基础上,同时考虑临床使用多黏菌素的疗效分析,本共识推荐多黏菌素对肠杆菌目、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌的药敏临床折点参考EUCAST和USCAST的现行折点($S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R \geq 4 \text{ mg/L}$),同时要求药敏结果必须附加关于结果解读和临床用药指导的注释。

2020年美国临床和实验室标准协会(CLSI)变更了多黏菌素临床折点,取消了多黏菌素敏感折点,增加新备注信息,仅报告中介($I \leq 2 \text{ mg/L}$)与耐药($R \geq 4 \text{ mg/L}$)。而欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(EUCAST)则建议采用敏感($S \leq 2 \text{ mg/L}$)、 $R > 2 \text{ mg/L}$ 作为临床折点。美国抗菌药物敏感性试验委员会(USCAST)建议采用 $S \leq 2 \text{ mg/L}$ 、 $R \geq 4 \text{ mg/L}$ 为临床折点。国际药物敏感试验折点的不统一给国内临床一线人员带来极大困扰。因此,如何精准开

展多黏菌素药物敏感试验、规范其报告解读,是当前国内抗菌药物应用和抗感染领域亟待解决的问题。

欧洲临床微生物和感染病学会药敏委员会华人抗菌药物敏感性试验委员会(ChiCAST)和中国医药教育协会感染疾病专业委员会(IDSC)牵头,组织国内临床微生物学、临床药理学和临床感染病学的众多专家对多黏菌素的药物敏感试验方法及结果解读进行讨论,发布了我国的《多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识》。

推荐意见4 多黏菌素药物敏感性试验报告形式

表1 多黏菌素药物敏感性试验报告

菌种	抗菌药物	MIC 折点 ($\mu\text{g/mL}$)		注释
		敏感(S)	耐药(R)	
肠杆菌目		≤ 2	≥ 4	
铜绿假单胞菌	黏菌素或 多黏菌素B	≤ 2	≥ 4	多黏菌素药敏 结果必须附加注释
鲍曼不动杆菌		≤ 2	≥ 4	

推荐意见5 药敏试验报告注释原则和要点

减少多黏菌素不合理使用: (1) 多黏菌素主要用于治疗MDR和XDR的肠杆菌目细菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌感染;(2) 该药具有一定肾毒性,应谨慎使用,在治疗过程中应动态监测肾功能,同时避免与肾毒性药物合用。

提高多黏菌素临床疗效: (1) 选用多黏菌素治疗时建议使用最大负荷剂量,并联合使用其他1~2种体外有活性的抗菌药物;(2) 有条件的医疗机构应监测血药浓度,建议平均稳态血药浓度多黏菌素B维持在2~4 mg/L,黏菌素维持在2 mg/L。

推荐意见6 特殊感染部位治疗建议

第一,针对呼吸机相关性肺炎/医院获得性肺炎(VAP/HAP)增加的注释:静脉注射多黏菌素对治疗CRO引起的VAP/HAP时,建议联用多黏菌素雾化吸入。

第二,针对中枢神经系统感染增加的注释:在静脉应用多黏菌素的基础上对于CRO感染建议每天脑室内或鞘内注射5 mg(5万IU)多黏菌素B或10 mg多黏菌

素E甲磺酸钠,以多黏菌素E基质(CBA)计算。第三,针对下尿路感染增加的注释:不建议选用多黏菌素B。

扫一扫
关联阅读全文

侵袭性真菌病早期明确诊断困难重重

▲ 北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 孙于谦



孙于谦 副教授

侵袭性真菌病(IFD)指真菌侵入人体组织、血液,并在其中生长繁殖导致组织损害、器官功能障碍和炎症反应的病理改变及病理生理过程。IFD涉及临床多个学科,发病率和死亡率均较高,同时抗真菌药物昂贵、不良反应多而带来沉重的经济负担和脏器负担。在临床管理中最大的挑战是难以早期获得明确诊断。2019年,EORTC/MSG对IFD的诊断标准再次更新,反映了IFD领域在发病机制、诊断手段等方面的进展。

更新疾病生物学认识

根据病原生物学特点制定相应标准 在2008版标准中,除地方性真菌病外的其他真菌病采用同一套诊断。而在2019年更新标准中,丝状真菌、念珠菌、隐球菌、肺孢子菌、地方性真菌病均制定了相应的标准。反映了对

疾病生物学认识的进步,不同病原菌导致的真菌病无论在危险人群、发病机制、临床表现等方面都有差异,制定病原菌特异诊断标准更为合理。

宿主因素的变化 在2019版指南中,宿主因素的范围有所扩大,如增

加“使用BTK激酶抑制剂等B细胞免疫抑制药物”。这一变化是伴随医学领域进展带来治疗模式改变而产生的。可以预见,随着血液肿瘤领域靶向药物、细胞免疫治疗的出现与进展,未来IFD高危人群范围还将有所变化。

诊断手段进展不断

G试验的重新认识 2019新标准对于G试验的阐述更清晰,明确推荐G试验不再适用于丝状真菌病的诊断,并指出G试验主要适用人群包括血液肿瘤、造血干细胞移植、胃肠手术入住ICU患者;诊断界值明确推荐采用Fungitell试剂盒,界值确定为单次 $> 80 \text{ pg/mL}$,且明确推荐只适用于血清标本。

GM试验的界值重新认定 2019新标准明确推荐GM试验适用标本不仅包括血清、血浆,还包括肺泡灌洗液、脑脊液。

对于血清或血浆,推荐诊断界值为单次 ≥ 1.0 或单次 ≥ 0.7 并伴有同时肺泡灌洗液 ≥ 0.8 ;对于肺泡灌洗液和脑脊液,诊断界值为单次 ≥ 1.0 。

影像学特点 近年来IFD的影像学特点有了更多认识。如曲霉菌粒细胞缺乏期和非粒细胞缺乏期的典型影像学特点不同,分别主要表现为“血管侵袭性征象”和“气道侵袭性征象”。具有“楔形、阶段或叶段实变”影像学特征也被认为符合侵袭性肺曲霉病诊断。反晕征被认

为是毛霉菌等非曲霉属丝状真菌病的影像学特征,也被纳入诊断标准。

实时定量PCR方法被纳入诊断标准 PCR方法被纳入2019年诊断标准,但应用仍需谨慎。如PCR主要用于确定具体病原,前提必须在无菌部位标本中可发现真菌成分。在临床诊断中,PCR主要用于曲霉菌诊断,且要求至少2次阳性或同时2种以上标本阳性。

扫一扫
关联阅读全文

存在的不足和面临的挑战

尽管2019新标准有了很多改进,但依然存在一些不足。如在疾病发生谱依然存在空白区,在临床实践中有很多“不能分类”。这群患者不符合任何一个级别的IFD诊断标准,但患者具有临床表现,不能除外IFD存在,在临床实践中,往往也需要接受抗真菌治疗。中国血液病IFD指南创新性的提出了“未确定IFD”的分类及诊断标准,对于中国临床实践具有更好的指导意义。

此外,诊断标准依然偏向临床试验而非临

床实践。同时,尽管新的诊断标准纳入了更多的检测手段和更具体的推荐,但总体上诊断依然缺乏特异性和敏感性,早期明确诊断仍较困难。

需要注意的是,随着不同学科间疾病谱的变迁以及治疗模式的不断改变,IFD流行病学也在不断变迁;与此同时,IFD管理策略的变化也使得IFD的诊断难度在不断变化。这些都对IFD的诊断标准提出了新挑战,定期总结更新IFD的特点并制定相应的诊断标准是有必要的。

主办:中国医药教育协会感染疾病专业委员会
协办:解放军呼吸病研究所

主 编: 刘又宁 俞云松
执行主编:
王 睿 徐英春 黄晓军
邱海波 王明贵 陈佰义
胡必杰
本期轮值主编: 杨启文
编 委:
陈良安 解立新 施 毅
曹 彬 李光辉 马晓春
张湘燕 刘开彦
青年编委:
余丹阳 蔡 芸 陈文森
胡付品 胡 炯 黄英姿
梁志欣 杨启文 张静萍
周 华