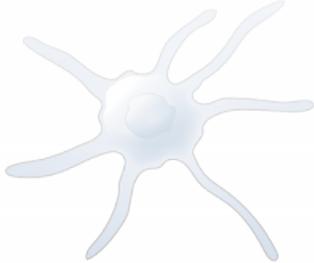




2022 IDSA

# 耐药革兰氏阴性杆菌感染治疗指南解读



2022. 7. 15

# 一、简介

**V1.0: ESBL-E、CRE和DTR-铜绿假单胞菌感染的治疗**

**V2.0: AmpC-E、CRAB和嗜麦芽窄食单胞菌感染的治疗**

# 一、简介

## 1.几个概念

**ESBL-E** : 产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌目

**CRE** : 耐碳青霉烯类肠杆菌目

**DTR-铜绿假单胞菌** : 难治性耐药铜绿假单胞菌

**AmpC-E** : 产AmpC  $\beta$ 内酰胺酶肠杆菌目

**CRAB** : 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌

# 一、简介

## 2. 治疗管理

**经验性治疗：**应以**感染的可能来源、最可能的病原体、患者的疾病严重程度、**

**以及其他患者个体化因素(如严重青霉素过敏、慢性肾病)为指导。** 定植VS感染

**其他考虑因素：**

- 既往六个月中微生物药敏史
- 既往30天内抗菌药物暴露史
- 本地或本院微生物流行病学史，判断最可能的病原体

# 一、简介

## 2. 治疗管理

**治疗疗程：**耐药菌与敏感菌疗程一般相同。

- 膀胱炎：经验性治疗有效，后微生物培养药敏显示无效，可不更改方案，继续用足疗程
- 其他感染：经验性治疗有效，后微生物培养药敏显示无效，重新计算疗程
- 其他因素：患者免疫状态、感染源控制情况以及对治疗的反应

# 一、简介

## 2. 治疗管理

### 降阶梯治疗：

- 口服药物敏感
- 患者血流动力学稳定
- 感染来源得到控制
- 肠道功能正常

## 二、产ESBL肠杆菌

**超广谱 $\beta$ -内酰胺酶**是使大多数青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类失活的酶。

- ◆ 通常对碳青霉烯类药物敏感
- ◆ 非 $\beta$ -内酰胺类药物不受ESBL影响
- ◆ 大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌和奇异变形杆菌中最常见
- ◆ 头孢曲松MIC $\geq$ 2 mcg/mL可推断产ESBL，但有局限

# 二、产ESBL肠杆菌

## 1.非复杂性膀胱炎

喹诺酮类为何不是首选？

**首选方案：呋喃妥因和甲氧苄啶-磺胺甲恶唑**

- **替代方案：**阿莫西林-克拉维酸盐、单剂量氨基糖苷类和口服磷霉素（大肠杆菌）
- **不推荐头霉素：**头孢西丁、头孢替坦（结果矛盾，无法获得最佳剂量）
- **不推荐多西环素**

# 二、产ESBL肠杆菌

## 2.肾盂肾炎和cUTIs

**首选方案：厄他培南、美罗培南、亚胺培南西司他丁、**

**环丙沙星、左氧氟沙星或复方磺胺甲噁唑（可作降阶梯）**

- **替代方案：**一日一次氨基糖苷类（如Plazomicin）
- 不推荐磷霉素、呋喃妥因，不推荐哌拉西林他唑巴坦（**担忧**上行引起的血流感染控制不佳）
- 不推荐头孢吡肟（mic不准确，临床失败可能性较高，q8h？）、头霉素类
- 磷霉素可作为大肠埃希菌前列腺炎替代方案

# 二、产ESBL肠杆菌

## 3.非泌尿系感染

**首选方案：碳青霉烯类，降阶梯：氟喹诺酮、复方磺胺甲噁唑**

- **即使敏感，不建议**选用哌拉西林他唑巴坦（MIC不准确，研究结果矛盾），头孢吡肟（MIC不准确，与碳青霉烯类没有差异或更差）
- 不推荐头霉素类，高剂量高频次疗效较好（如头孢西丁每天6g连续输注）
- 血流感染不建议降阶梯为呋喃妥因、磷霉素、阿莫西林克拉维酸、多西环素及奥马环素

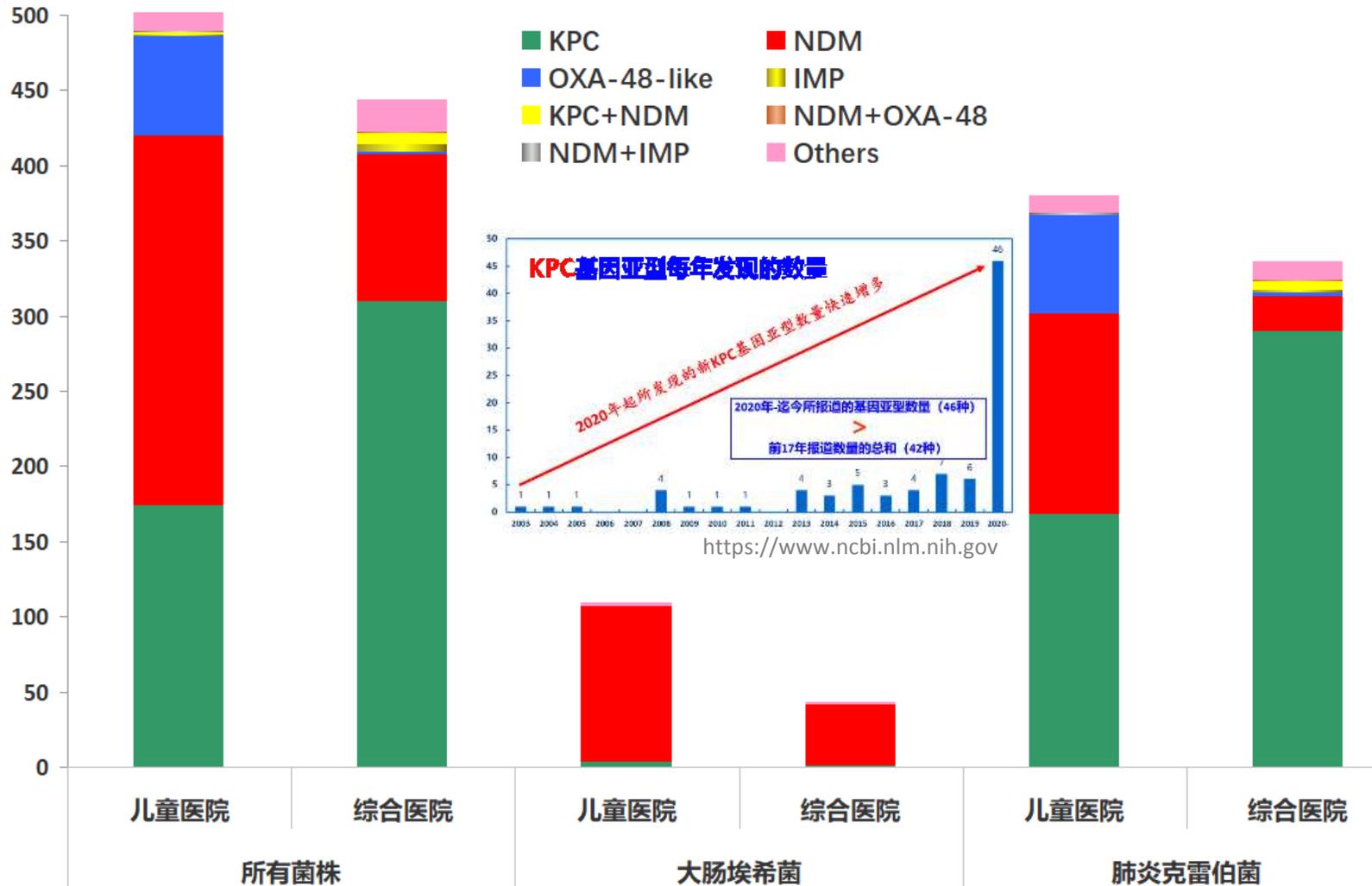
# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

**CRE:** 对至少一种碳青霉烯类抗生素耐药或产生碳青霉烯酶的肠杆菌目成员。变形杆菌属、摩根菌属、普罗威登斯菌属还需要对亚胺培南以外的至少一种碳青霉烯类耐药才能称为CRE。

- ◆ 由一组具有多种潜在耐药机制的异质性病原体组成：**产或不产碳青霉烯酶的病原体**
- ◆ 不产碳青霉烯酶的CRE可能是非碳青霉烯酶 $\beta$ -内酰胺酶基因扩增同时破坏外膜孔蛋白的结果
- ◆ **肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPCs)-最常见**，肠道菌产生。新德里金属 $\beta$ -内酰胺酶 (NDMs)、维罗纳整合子编码的金属 $\beta$ -内酰胺酶(VIMs)、亚胺培南水解金属 $\beta$ -内酰胺酶(IMP<sub>s</sub>)和氧杂环戊烷酶(如OXA-48-like)

**碳青霉烯酶检测对治疗很重要**

# CRE : 产不同碳青霉烯酶菌株治疗方案不同 ( Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE )



- 我国临床分离CRE中碳青霉烯酶分布特征 (n=935)
  - 总体以KPC酶为主
  - 大肠埃希菌主要产NDM金属酶
  - 肺炎克雷伯菌
    - 成人株主要产KPC酶
    - 儿童株产KPC、NDM和OXA-48型酶
- 产KPC或OXA-48菌株
  - 头孢他啶-阿维巴坦100%敏感
- 产NDM菌株
  - 头孢他啶-阿维巴坦100%耐药



# CRE : 需检测碳青霉烯酶并报告

| 检测方法  | 结果报告                | 结果解释   |
|-------|---------------------|--|
| 表型检测  | A类丝氨酸碳青霉烯酶阳性        | 以KPC型碳青霉烯酶为主，该酶活性可被阿维巴坦抑制；产酶菌株通常仅对替加环素、多黏菌素或头孢他啶-阿维巴坦敏感  |
|       | B类金属β内酰胺酶阳性         | 以NDM型金属酶为主，该酶活性不能被阿维巴坦抑制；产酶菌株通常仅对替加环素和多黏菌素敏感，少数菌株对氨曲南敏感  |
|       | D类丝氨酸碳青霉烯酶阳性        | 以OXA-48型碳青霉烯酶为主（包括OXA-181和OXA-232），常见于儿童患者分离的肺炎克雷伯菌，该酶活性可被阿维巴坦抑制。产酶菌株通常仅对替加环素、多黏菌素或头孢他啶-阿维巴坦敏感 |
| 基因型检测 | KPC、SME、IMI、NMC、GES | A类碳青霉烯酶，其活性可被阿维巴坦抑制，产酶菌株通常仅对替加环素、黏菌素、头孢他啶-阿维巴坦敏感   |
|       | NDM、IMP、VIM、GIM、SPM | B类金属β内酰胺酶，其活性不能被阿维巴坦抑制，产酶菌株通常仅对替加环素和多黏菌素敏感，少数菌株对氨曲南敏感  |
|       | OXA-48              | D类碳青霉烯酶，其活性可被阿维巴坦抑制。产酶菌株通常仅对替加环素、多黏菌素或头孢他啶-阿维巴坦敏感  |

# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

## 1.非复杂性膀胱炎

**首选方案：环丙沙星、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑、**

**呋喃妥因或单剂量氨基糖苷类（阿米卡星、plazomicin）**

- 厄他培南耐药（ $\text{mic} \geq 2\text{mcg/mL}$ ），美罗培南敏感（ $\text{mic} \leq 1\text{mcg/mL}$ ），**碳青霉烯酶检测为阴性或无结果：美罗培南标准输注**
- 首选药物均无活性：头孢他啶阿维巴坦、美罗培南法硼巴坦、亚胺培南西司他丁瑞来巴坦或头孢地尔
- 磷霉素仅限大肠埃希菌。粘菌素是最后选择，多粘菌素B无效

# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

## 2. 肾盂肾炎和cUTIs

**首选方案：环丙沙星、左氧氟沙星或复方磺胺甲噁唑**

- 厄他培南耐药（ $\text{mic} \geq 2\text{mcg/mL}$ ），美罗培南敏感（ $\text{mic} \leq 1\text{mcg/mL}$ ），碳青霉烯酶检测为阴性或无结果：**美罗培南-延长输注**
- 厄他培南和美罗培南均耐药：头孢他啶阿维巴坦、美罗培南法硼巴坦、亚胺培南西司他丁瑞来巴坦或头孢地尔
- 替代方案：一日一次氨基糖苷类（如阿米卡星、Plazomicin）

# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

## 3.非泌尿系感染

- 碳青霉烯酶检测无结果或阴性，厄他培南耐药但美罗培南敏感（ $\text{mic} \leq 1\text{mcg/mL}$ ）：  
**首选延长输注美罗培南**
- 厄他培南耐药但美罗培南敏感替代药物：**头孢他啶阿维巴坦（以保留碳青霉烯活性）**
- **不推荐美罗培南法硼巴坦或亚胺培南西司他丁瑞来巴坦**

# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

## 3.非泌尿系感染

无碳青霉烯酶产生

- 碳青霉烯酶检测无结果或阴性，厄他培南和美罗培南（ $\text{mic} \geq 4\text{mcg/mL}$ ）均耐药  
：首选**头孢他啶阿维巴坦、美罗培南法硼巴坦或亚胺培南西司他丁瑞来巴坦**，替代方案（不包括血流或尿路感染）：替加环素或eravacycline（伊拉瓦环素）
- 12个月内金属 $\beta$ -内酰胺酶流行地区或既往鉴定出金属 $\beta$ -内酰胺酶菌株，碳青霉烯酶检测无结果时：首选**头孢他啶阿维巴坦+氨曲南或头孢地尔**

# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

## 3.非泌尿系感染

- ◆ CRE，美罗培南耐药（mic 8-16 mcg/mL）：延长输注美罗培南+多粘菌素或氨基糖苷类仍有效，**但多粘菌素或氨基糖苷类相关死亡率和肾毒性增加，不推荐**
- ◆ 头孢地尔对大多数CRE均有活性，最广谱，但是为了金属酶保留火种或用于非发酵G-杆菌，建议作为非产金属酶的CRE的替代药物

# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

## 3. 非泌尿系感染

有碳青霉烯酶产生

产KPC首选方案：美罗培南法硼巴坦1、头孢他啶阿维巴坦

2、或亚胺培南西司他丁瑞来巴坦3

产金属酶首选方案：头孢他啶阿维巴坦+氨曲南（同时给药）、

头孢地尔

OXA-48样酶首选方案：头孢他啶阿维巴坦

# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

## 3. 耐药性和其它方案

$\beta$  内酰胺类耐药或不可用

- ◆ 以多粘菌素为基础的方案：较首选方案临床结局差，安全性差
- ◆ 高剂量替加环素或eravacycline：CRE腹腔感染、皮肤或软组织感染、骨髓炎和呼吸道感染
- ◆ 目前的观察性研究， $\beta$ 内酰胺类药物有活性，不推荐以新型 $\beta$ 内酰胺类的联合疗法

# 三、耐碳青霉烯类肠杆菌

## 3. 耐药性和其它方案

- ◆ 氨曲南：对NDM具有活性，ESBL、AmpC或OXA-48样碳青霉烯酶可水解
- ◆ 头孢他啶阿维巴坦：较其它新型 $\beta$ -内酰胺药物更容易产生耐药性，最常见 $bla_{kpc}$ 突变。使用过程中出现新发感染，换其它新 $\beta$ -内酰胺
- ◆ 美罗培南法硼巴坦和亚胺培南西司他丁瑞来巴坦：主要为膜通透性改变和外排泵产生
- ◆ 头孢地尔：铁载体系统突变，AmpC  $\beta$ 内酰胺酶的氨基酸变化和NDM表达增加

# 四、难治性铜绿假单胞菌

**MDR铜绿假单胞菌：**对铜绿假单胞菌通常敏感的抗菌药物种类中，至少有一种不敏感：抗铜绿的青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类和碳青霉烯类

**DTR铜绿假单胞菌：**对下列药物均不敏感的铜绿假单胞菌：哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、美罗培南、亚胺培南西司他丁、环丙沙星和左氧氟沙星

**耐药机制：**最常见为外膜孔蛋白（OprD）表达减少、AmpC酶过度表达、外排泵增加以及PBP靶点突变，产碳青霉烯酶较少

# 四、难治性铜绿假单胞菌

痰培养：铜绿假单胞菌



| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 痰培养       | 铜绿假单胞菌+++ |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------|
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 哌拉西林      | 8_敏感      |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 哌拉西林/他唑巴坦 | 8_敏感      |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 头孢唑啉      | >=64_耐药   |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 头孢他啶      | 4_敏感      |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 头孢吡肟      | 2_敏感      |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 亚胺培南      | <=1_敏感    |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 美罗培南      | 1_敏感      |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 阿米卡星      | <=2_敏感    |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 庆大霉素      | <=1_敏感    |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 妥布霉素      | <=1_敏感    |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 环丙沙星      | <=0.25_敏感 |
| 2022-8-20 09:09 | 2022-8-23 09:39 | 左氧氟沙星     | 1_敏感      |

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：  
<https://d.book118.com/586212055035010201>