

从粒缺指南解读血液病重度感 染的治疗策略

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科 胡炯

主要内容

- **指南比较：ECIL vs. IDSA**
- 指南更新：高危患者经验性治疗**ECIL**推荐
- 解读：流行病学资料

指南比较

• IDSA粒缺指南和ECIL粒缺指南



- 1997年首次发表《中性粒细胞减少肿瘤患者抗菌药物应用临床实践指南》
- 2002年首次对该指南进行更新
- 2010年再次对指南进行更新



EUROPEAN CONFERENCE
on INFECTIONS in LEUKAEMIA

- 2007召开年第一届欧洲白血病感染会议，2008年发表第一篇粒缺指南
- 2011年召开第四届白血病感染会议，2013年发表2篇粒缺指南—《白血病及造血干细胞移植患者针对多重耐药感染的目标治疗指南》；《细菌耐药时代中性粒细胞减少症患者发热经验治疗指南概要》

最新版指南: 背景和目的

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

GUIDELINE ARTICLE

European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia

背景	<p>以疾病为基础:</p> <ul style="list-style-type: none">• 化疗诱导的中性粒细胞缺乏患者感染, 发热可能是严重潜在感染的唯一征象, 感染相关死亡率高• 临床医生必须敏锐察觉相关风险、诊断方法和如何使用抗菌药物	<p>以病原体耐药性增高为基础:</p> <ul style="list-style-type: none">• 血液科感染的发生率和死亡率高• 细菌耐药愈演愈烈, 导致广谱抗生素的使用和联合治疗增加, 进而引发抗生素附加损害• 新药研发(尤其对G-杆菌)滞后• 优化现有抗生素治疗方案和执行有效的感染控制是当前的必要措施
目的	指导抗菌药物在该类患者中的应用	优化抗生素应用, 将抗生素附加损害的可能性降至最低

最新版指南比较: 主要内容

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

内容涉及患者风险评估、诊断方法和如何使用抗菌药物:

- 患者风险评估
- 实验室和辅助检查
- 初始经验性抗菌药物治疗和治疗地点
- 抗菌药物的调整时机和方法
- 经验性抗菌药物治疗的疗程
- 抗菌药物预防给药的时机和药物选择
- 经验性或抢先抗真菌治疗的作用和药物选择
- 抗真菌药物预防给药的时机和药物选择
- 抗病毒药物的预防给药
- GM-CSF的作用
- 导管相关感染的诊断和处理
- 环境管理注意事项

GUIDELINE ARTICLE

European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia

总结了ECIL关于细菌感染**起始经验性治疗**的主要推荐内容:

- 粒细胞缺乏患者细菌感染的流行病学
- 耐药菌感染的危险因素
- 升阶梯和降阶梯治疗方案
- 经验性治疗的恰当疗程
- 对MDR菌感染的非常规治疗
- 其他

粒缺感染经验性治疗原则

参考治疗指南

- 抗生素药物的抗菌谱应当覆盖可疑病原体
- 在地医院的粒缺发热病原体流行病学资料以及细菌耐药性的监测包括患者既往抗生素应用情况
- 患者既往抗生素应用情况以及药物过敏史

粒缺感染经验性治疗原则

- 根据感染危险度针对性治疗：

低危患者：广谱抗生素单药治疗、考虑口服给药

高危患者：

广谱抗生素单药治疗、静脉给药或必要时联合用药

根据疗效即粒缺发热是否持续调整治疗方案

粒缺感染经验性治疗原则

一线推荐单药治疗：

- 覆盖假单胞菌：

- cefepime, a carbapenem (meropenem or imipenem-cilastatin), piperacillin-tazobactam (A-I).

- Vancomycin不推荐作为一线治疗(A-I)

特殊临床适应症：怀疑导管相关性感染；软组织感染；肺炎和血液动力学不稳定

中国中性粒细胞缺乏伴发热患者 抗菌药物临床应用指南

中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会

根据国内临床实践经验、临床研究资料、经济发展水平、临床药物可及性，头孢哌酮/舒巴坦推荐为粒缺发热一线抗生物药物选择之一

主要内容

- 指南比较： ECIL vs. IDSA
- **指南更新： 高危患者经验性治疗ECIL推荐**
- 解读： 流行病学资料

经验性治疗的起点? ——IDSA: 危险分层

治疗起点: 按照粒缺感染的危险分层

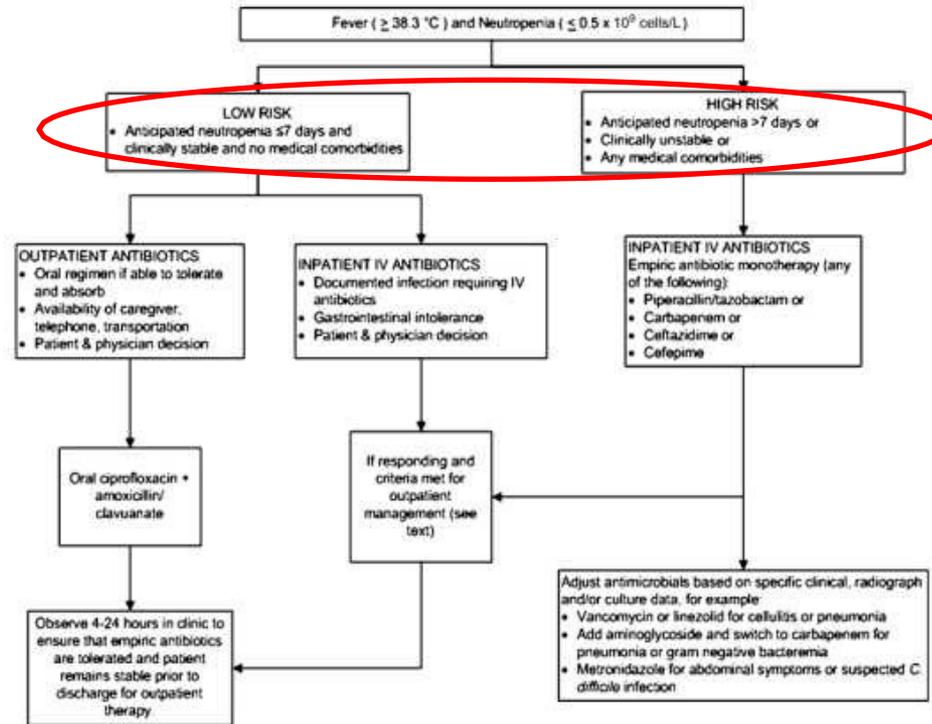


Figure 1. Initial management of fever and neutropenia. *Limited data to support recommendation. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

- 根据症状和体征、基础疾病、治疗类型及合并疾病分为高危或低危患者
- 以危险度决策经验性治疗的选择（口服vs静脉）、地点（门诊vs住院）和疗程

IDAS指南: 严重感染危险分层

高危患者: 符合以下任一标准

- 严重中性粒细胞缺乏($ANC < 0.1 \times 10^9/L$)或预计中性粒细胞缺乏持续 $> 7 d$
- 有以下任一临床合并症(包括但不限于):
 - 血流动力学不稳定;
 - 口腔或胃肠道黏膜炎, 吞咽困难;
 - 胃肠道症状, 包括腹痛、恶心、呕吐或腹泻;
 - 新发的神经系统改变或精神症状;
 - 血管内导管感染, 尤其是导管隧道感染;
 - 新发的肺部浸润或低氧血症, 或有潜在的慢性肺部疾病
- 肝功能不全(定义为转氨酶水平 > 5 倍正常上限)或肾功能不全(定义为肌酐清除率 $< 30 ml/min$)

低危患者

- 中性粒细胞缺乏预计在7d内, 感染无合并症, 同时肝肾功能正常或损害较轻并且稳定
- 最常见于实体瘤患者
- 不符合低危标准患者均应按照高危患者指南进行治疗

IDSA: 起始经验性治疗抗菌药物选择

高危患者： 住院/静脉给药：

- 单药治疗：抗铜绿假单胞菌 β -内酰胺类抗生素：头孢吡肟、碳青霉烯类（如亚胺培南），或哌拉西林/他唑巴坦（**A-I**）
- **联合治疗：** 有合并症（例如：低血压和肺炎），或怀疑或明确对抗生素耐药，可加用氨基糖甙类、氟喹诺酮类、和/或万古霉素（**B-III**）
- 有以下耐药菌感染危险因素，尤其病情不稳定或血培养结果怀疑有耐药菌感染（**B-III**）：
 - **MRSA：** 早期加用万古霉素、利奈唑胺或达托霉素（**B-III**）
 - **VRE：** 早期加用利奈唑胺或达托霉素（**B-III**）
 - **ESBLs：** 早期使用碳青霉烯类（**B-III**）
 - **KPCs：** 考虑早期使用多粘菌素或替加环素（**C-III**）

ECIL-4: 经验性治疗的起点 - 危险分层和流行病学

Table 2. Major factors to consider when choosing empirical therapy for febrile neutropenic patients, based on the literature review (6, 8, 9, 18-24, 26, 31, 35, 43, 51, 53, 54).

Risk factors for infection with resistant bacteria

1. Patient's prior colonization or infection by resistant pathogens, particularly:
 - ESBL or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae
 - Resistant non-fermenters: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*
 - MRSA, especially with vancomycin MICs ≥ 2 mg/L
 - Vancomycin-resistant enterococci
2. Previous exposure to broad-spectrum antibiotics, especially but not limited to 3rd generation cephalosporins*
3. Serious illness (e.g. end-stage disease, sepsis, pneumonia)
4. Nosocomial infection
5. Prolonged hospital stay and/or repeated hospitalizations
6. Urinary catheters
7. Older age
8. Intensive care unit stay

Risk factors for a complicated clinical course

1. Shock, hemodynamic instability, hypotension, sensory loss
2. Localized infection (e.g. pneumonia, enteritis, central venous catheter infection)
3. Inpatient status
4. Prolonged and severe aplasia
5. Co-morbidities (bleeding, dehydration, organ failure, chronic illness)
6. Advanced age (over 60 years)

ESBL: extended-spectrum β -lactamase; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Administration of broad-spectrum antibiotics for prophylaxis and management of fever and neutropenia within months, especially within the last month, before current infectious episode, may be associated with subsequent infection with resistant bacteria (18-21, 43-46). Especially important in this context is the potential role of fluoroquinolone prophylaxis in selecting for e.g. MRSA, *Clostridium difficile*, ESBL-producing and fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae.^{5,21,40,2}

经验性治疗方案选择:

— 当地细菌耐药流行病学资料

— 危险分层:

- 耐药菌感染风险
- 复杂临床感染特征

ECIL: 耐药菌感染和复杂临床病程危险因素

复杂临床感染危险因素

- 休克、血流动力学不稳定、低血压、丧失知觉
- 局灶性感染（例如：肺炎、肠炎、中心静脉导管相关感染）
- 住院
- 长期和严重营养不良
- 合并症（出血、脱水、器官衰竭、慢性疾病）
- 高龄(>60岁)

耐药菌感染危险因素

- 先前有耐药菌定植或感染：
 - 产ESBL或碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌
 - 耐药非发酵菌：鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌
 - MRSA, 尤其对万古霉素的MICs ≥ 2 mg/L
 - VRE
- 先前有广谱抗生素暴露史，尤其（但不限于）第三代头孢菌素
- 重症疾病（例如：终末期疾病、脓毒血症、肺炎）
- 院内感染
- 长期住院和/或多次住院
- 使用导尿管
- 高龄
- 留置ICU

ECIL: 升阶梯和降阶梯方案

	升阶梯方案	降阶梯方案
指征 (均为B-II级推荐)	- 无复杂临床表现	- 复杂临床表现
* 在ESBL高流行地区，头孢他啶和头孢吡肟不应作为FN经验性治疗单药用药		
起始治疗的抗生素选择	<ul style="list-style-type: none"> - 抗假单胞菌头孢菌素 (头孢吡肟 *、头孢他啶 *) AI - 哌拉西林/他唑巴坦 AI - 其他可选治疗 †: <ul style="list-style-type: none"> • 替卡西林/克拉维酸 μ • 头孢哌酮/舒巴坦 μ • 哌拉西林+庆大霉素 	<ul style="list-style-type: none"> - 碳青霉烯类单药治疗 BII § - 抗假单胞菌β-内酰胺类 + 喹诺酮类或氨基糖苷类 BIII - 粘菌素 + β-内酰胺类 ± 利福平 BIII ¶ - 早期使用肽糖类或更新的药物覆盖耐药G⁺菌 (如有G⁺菌感染风险因素) CIII

广谱头孢菌素治疗G-菌感染死亡率较高

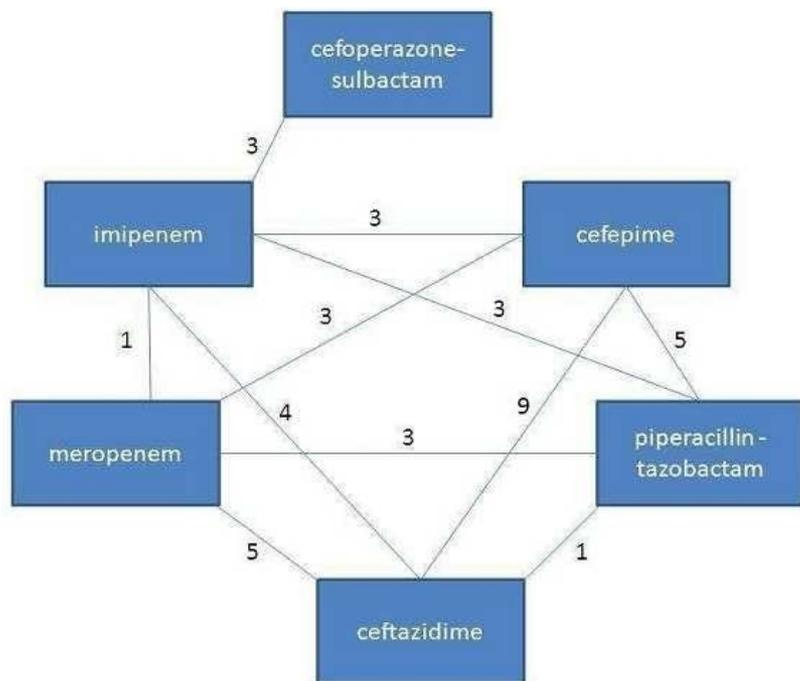
对133例ESBLs*大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌菌血症患者的研究



* ESBLs: 产超广谱 β -内酰胺酶; **非头孢菌素类包括: 氟喹诺酮或碳青霉烯类

粒缺感染经验性治疗：药物比较

Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams (Review)



随机对照研究

主要观察终点：

- 30天死亡率或总体死亡率

次要观察终点：

- 治疗失败：感染症状和体征持续或者需要更改抗生素治疗方案

FN起始经验性治疗：头孢吡肟死亡率高

Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams (Review)



Comparison 1. Cefepime vs. other

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 All-cause mortality	21	3471	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.39 [1.04, 1.86]
1.1 ceftazidime	9	1102	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.52 [0.99, 2.33]
1.2 carbapenem	8	1570	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.19 [0.73, 1.94]
1.3 piperacillin-tazobactam	4	799	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.52 [0.74, 3.13]

全因死亡率：头孢吡肟显著高于其他 β -内酰胺内（RR 1.39, 95% CI 1.04 ~ 1.86, 21项研究, 3471例受试者），提示其不应作为FN患者的单药治疗

粒缺感染经验性治疗：药物选择

In summary, there was no difference between ceftazidime and comparator drugs in all-cause mortality, except for cefepime. More clinical failures occurred with ceftazidime compared to carbapenems, on account of antibiotic modifications, but this analysis was sensitive to randomization methods and with adequate randomization methods no difference was observed. There were fewer adverse events with ceftazidime, mainly diarrhea and pseudomembranous colitis when compared to imipenem.

- **Ceftazidime**治疗失败率明显高于碳青霉烯类
- **ECIL-4**推荐：仅耐药菌少见条件下升阶梯治疗选择

粒缺感染经验性治疗：药物选择

In summary, carbapenems showed similar all-cause mortality and a lower rate of clinical failure and antibiotic modifications as compared to other antibiotics. Carbapenems resulted in a higher rate of adverse events, mainly gastrointestinal including pseudomembranous colitis. The level of evidence for this finding is low, mainly due to significant heterogeneity. Imipenem caused a higher rate of seizures.

碳青霉烯类在治疗失败率最具优势

ECIL对碳青霉烯类使用推荐

以下情况需要使用碳青霉烯类可作为一线治疗

- 1) 重症患者，如：感染性休克等(BII)或
- 2) 已知有以下菌株定植或既往感染史(BII):
 - 产ESBL肠杆菌科
 - 窄谱 β 内酰胺酶抵抗的gram-菌 或
- 3) 当地流行病学数据中，粒细胞伴发热患者产ESBL致病菌感染率高发

ECIL对酶抑制剂烯类 β 内酰胺酶使用推荐

以下情况需要使用；作为一线联合治疗

- 1) 重症患者，如：感染性休克等(BII)或
- 2) 已知有以下菌株定植或既往感染史(BII):
 - 产ESBL肠杆菌科
 - 窄谱 β 内酰胺酶抵抗的gram-菌 或
- 3) 当地流行病学数据中，粒细胞伴发热患者产ESBL致病菌感染率高发

ECIL-4:耐药Gram- 杆菌

- 碳氢酶烯类耐药肠杆菌：MDR/XDR
 - tigecycline、多粘菌素、磷霉素、部分氨基糖苷类敏感；
 - 碳氢酶烯类 + 其他抗生素联合治疗
- 碳氢酶烯类耐药鲍曼不动杆菌：
 - 舒普深有效，舒巴坦具有 β 内酰胺酶抑制作用+直接抗菌作用
 - tigecycline（易产生突变耐药）和多粘菌素有效：
- 嗜麦芽窄食单孢菌：
 - TMP-SMZ，头孢他定，氟喹诺酮，莫西沙星有效

ECIL-4:耐药Gram- 杆菌

- 抗生素联合治疗重要性
 - 临床常推荐使用
 - 缺乏充分循证医学证据：临床研究样本
- 特殊联合治疗：厄他培南+ 多尼培南（动物模型）
 - 针对**KPC**革兰氏阴性杆菌：肺克
 - 厄他培南对**KPC**具有高度亲和力，产生扣押作用，提高细菌对其他碳氢酶烯类抗生素的疗效

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/978047003053006056>