

血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)感染的诊治与防控中国专家共识(2020年版)

中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会

通信作者:刘启发,南方医科大学南方医院,南方医科大学血液病研究所,广州 510515, Email: liuqifa628@163.com; 黄晓军,北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心 100044, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.001

Management of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infection in patients with hematological malignancies: Chinese consensus (2020)

Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Chinese Hematology Association, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Liu Qifa, Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China, Email: liuqifa628@163.com; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

碳青霉烯类药物是治疗细菌感染,特别是肠杆菌科细菌感染的最强效的 β -内酰胺类药物^[1]。临床上此类菌株一旦对碳青霉烯类药物产生耐药,其治疗将面临极大困难。近年来,碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌(CRE)感染的发生率逐渐升高。相较于碳青霉烯类药物敏感的肠杆菌科细菌(CSE),由于CRE感染的治疗方法有限、有效的抗感染治疗往往被延迟^[2],因此CRE感染患者的死亡率较高^[2-3]。由于CRE感染的高危害性,2013年美国疾病控制与预防中心(CDC)将CRE列为耐药细菌“紧急”级别的首位^[4]。

血液肿瘤患者是发生CRE感染的高危人群^[5-6]。这些患者由于原发性免疫缺陷和接受化疗、放疗、造血干细胞移植(HSCT)等治疗措施导致中性粒细胞缺乏等免疫功能缺陷,其CRE感染的发生率和病死率较其他科室患者更高^[7-8]。在血液肿瘤患者中,分离出的CRE主要为大肠埃希菌、其次为肺炎克雷伯菌,这与ICU患者中主要为肺炎克雷伯菌、其次为大肠埃希菌不同^[9-10];不同的CRE菌株其碳青霉烯酶的分布也不同;而针对不同的碳青霉烯

酶,抗生素的选择也不同^[11]。因此,针对血液肿瘤患者CRE感染的诊断、治疗和防控的共识是血液科医师在临床工作中的迫切需要。本共识由国内血液、感染等相关的专家共同讨论制订,旨在为血液肿瘤患者CRE感染的诊治和防控提供参考意见。

一、CRE概述

1. CRE的定义:满足以下任一条件的肠杆菌科细菌:①对任一碳青霉烯类药物耐药[亚胺培南、美罗培南、多利培南的最低抑菌浓度(MIC) ≥ 4 mg/L,或厄他培南MIC ≥ 2 mg/L];②产碳青霉烯酶;③如果是对亚胺培南天然耐药的细菌(如摩氏摩根菌、变形杆菌属、普罗威登斯菌属),必须对其他碳青霉烯类药物(如美罗培南、厄他培南、多利培南)耐药^[12]。

2. CRE的发生机制:CRE机制包括^[13-15]:①产生碳青霉烯酶,水解碳青霉烯类抗菌药物;②外膜孔道蛋白缺失或表达降低,导致抗菌药物不能透过细胞膜进入细菌内,通常合并AmpC头孢菌素酶或超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的生成过多;③编码外排泵的基因过度表达、导致抗菌药物清除增加;

④青霉素结合蛋白的结构改变,导致其与碳青霉烯类药物的亲和力下降。其中,第①和第②种是主要机制。

依据 Ambler 分类系统将 β -内酰胺酶分为4类:A、B、C、D。其中A、B、D类为碳青霉烯酶^[14-15](表1),而C类为头孢菌素酶。

二、CRE感染的流行病学特征

1. CRE感染的发生率:自2000年以来,CRE感染的发生率逐年增加,但不同国家及地区CRE感染的发生率存在差异。2001年美国CRE感染的发生率为1.2%,2011年则升至4.2%^[16]。2010-2013年欧洲CRE感染的发生率为2.0%,其中波兰最高达17.3%,其次为意大利(7.5%)和希腊(7.4%)^[17]。与欧美国家相比,我国CRE感染的发生率更高,2014年为12.5%,2016年为22.9%^[18],2019年则升至26.8%(CHINET监测网资料)。基于出院人口的CRE检出率,以江苏最高(14.38例/10万患者日),其次为上海(7.00例/10万患者日),青海最低(0.32例/10万患者日)^[19]。在分离菌株中,最常见的为肺炎克雷伯菌,其次为大肠埃希菌^[18-19]。

血液肿瘤患者、接受HSCT的患者是CRE感染的高危人群。在血液肿瘤合并肠杆菌科细菌所致血流感染(BSI)的患者中,欧美CRE感染的发生率为4.7%~23.1%^[3,20]。我国血液肿瘤患者CRE感染的发生率各地报道有一定差异。国家细菌耐药监测网资料显示2019年广东省50家医院血液科中肠杆菌科细菌所致BSI中CRE感染的发生率为6.2%,安徽省立医院2010-2014年CRE感染的发生率为8.9%,中国医学科学院血液病医院2014-2018年CRE感染的发生率为4.6%^[21-23]。在HSCT后发生肠杆菌科细菌所致BSI的患者中,欧洲CRE感染的发生率为8.4%~10.0%^[2,24],我国为6.2%~10.4%^[25-27]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)(15.8%~23.7%)高于自体造血干细胞移植(auto-HSCT)(4.8%~8.9%)^[2,24],替代供者移植高于同胞相合移植^[24-26]。

欧美国家血液肿瘤患者CRE感染的菌株类型以肺炎克雷伯菌(70.0%~80.0%)为主,其次为大

肠埃希菌(5.0%~20.0%)^[2,24]。但是,我国血液肿瘤患者,CRE感染的菌株类型大肠埃希菌(56.0%~58.1%)和肺炎克雷伯菌(36.0%~41.9%)几乎各占一半^[8,28]。

2. CRE的分子流行病学特征:我国CRE以产KPC酶及NDM酶为主,部分产IMP酶。不同CRE菌株其产酶方式不同,大肠埃希菌以产NDM(74.8%)为主,肺炎克雷伯菌以产KPC(77.1%)为主,阴沟肠杆菌以产NDM为主(52.5%)^[11]。KPC与NDM都属于碳青霉烯酶,都可以水解绝大多数 β -内酰胺药物,包括碳青霉烯类。不同之处在于,KPC为丝氨酸酶,可以水解氨曲南,但能被新型酶抑制剂阿维巴坦、韦博巴坦所抑制;而NDM为金属酶,不能水解氨曲南,但不被阿维巴坦、韦博巴坦等抑制^[14]。

三、CRE感染的危险因素和临床预后

血液肿瘤患者发生CRE感染的危险因素包括:CRE定植,既往CRE感染,既往使用碳青霉烯类、酶抑制剂复合制剂、喹诺酮类、氨基糖苷类和头孢菌素类抗菌药物,老年患者,入住ICU,长期住院,长时间(≥ 7 d)中性粒细胞缺乏和接受allo-HSCT等^[2-3,29-31]。此外,长期中性粒细胞缺乏、出现消化道症状、肛周感染、黏膜炎、接受放化疗和多部位CRE定植是CRE定植者发生BSI的危险因素^[9,28,32]。

由于血液肿瘤患者、接受HSCT的患者存在中性粒细胞缺乏、免疫抑制剂应用等免疫功能缺陷,因此CRE感染所致的病死率高^[29,33]。文献报道,在血液肿瘤合并BSI的患者中,CRE所致30 d相关病死率高达51%^[3];在接受HSCT患者中,CRE感染患者3个月的总体病死率为58%,allo-HSCT明显高于auto-HSCT^[34]。

四、CRE的表型检测^[35]

1. 表型初筛试验:主要有以下2种:①纸片扩散法:美罗培南(每片10 μ g)或亚胺培南(每片10 μ g)纸片抑菌圈直径 < 22 mm;②肉汤稀释法或E-test法:美罗培南或亚胺培南MIC ≥ 2 mg/L。

2. 表型确证试验:主要有以下3种:①改良碳青霉烯灭活试验(mCIM);②Carba NP试验;③EDTA-

表1 碳青霉烯酶的分类^[14-15]

分类	活性位点	代表酶	常见细菌
A类	丝氨酸	KPC、SME、GES型	肠杆菌科细菌,铜绿假单胞菌少见
B类	锌	NDM、VIM、IMP型	肠杆菌科细菌,铜绿假单胞菌,不动杆菌属
D类	丝氨酸	OXA-48、OXA-23、OXA-24型	部分肠杆菌科细菌(以OXA-48为主),不动杆菌属(OXA-23、OXA-24)

碳青霉烯灭活试验(eCIM)。其中mCIM和eCIM是国内最常用的检测方法。mCIM和Carba NP试验主要用于检测产碳青霉烯酶,而eCIM主要用于检测产金属酶。

五、CRE感染的抗菌药物治疗

CRE感染的治疗原则:①临床标本中分离到或分子手段检测到CRE,尤其是以痰液为主的非无菌标本中检出CRE时,首先应结合临床表现区分是感染还是定植。②尽量根据药敏结果选择敏感抗菌药;或选择中介或接近中介或有一定抑菌圈的抗菌药,一般足剂量联合治疗;有条件实验室应检测联合药敏或CRE的分子耐药表型,实现精准治疗。③根据PK/PD原理设计给药方案,如增加给药剂量、延长抗菌药的滴注时间。④肝肾功能异常、老年患者,抗菌药物的剂量应作适当减量。⑤消除感染危险因素,积极处理原发疾病。⑥抗菌药物治疗的疗程决定于感染的严重程度、基础疾病、抗菌药物对CRE菌株的杀菌作用等多方面因素^[36]。

(一)治疗CRE感染的常用抗菌药物见表2^[37-41]

(二)CRE感染的抗菌治疗策略

1. CRE感染的经验性治疗^[42-45]:随着抗菌药物耐药问题的日益严重,对特定人群可以考虑进行CRE感染的经验性治疗,在启动经验性治疗前需要进行风险评估^[32,46-48](表3)。

(1)适用人群:同时满足下述3个条件的患者,可以考虑进行经验性治疗。

① CRE主动筛查阳性或既往CRE感染或局部有CRE流行(近期住院患者中CRE检出率>20%);

② 出现发热或其他可能的感染症状和体征;

③ 风险评估为高风险(表3)。

(2)初始经验性抗CRE治疗方案:

① 需要覆盖假单胞菌和其他常见的革兰阴性菌[如产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)的肠杆菌科细菌];

② 需要覆盖CRE,可以根据CRE主动筛查或既往CRE感染时的微生物学检测结果,并根据CRE的局部流行情况进行选择(表2)。

(3)初始经验性抗CRE治疗的再次评估(图1)^[49-50]

① 评估时间:初始经验性抗CRE治疗2~4d后。

② 评估指标:临床疗效和微生物学证据。

2. CRE感染的目标治疗(图2)^[42-46]:

(1)适用人群:临床与微生物学证实的CRE感染患者即有感染的临床症状和体征、感染部位分离到CRE。

(2)抗菌药物选择:依据微生物学检测结果选择具有体外活性的抗菌药物单药或联合应用^[37,39,42,44-45](表4)。同时需要考虑CRE的表型和感染部位(图2)。

对产KPC酶的CRE感染患者:足剂量的头孢他啶/阿维巴坦单药应用临床有效率优于其他抗菌药物的联合治疗方案^[51];但对于头孢他啶/阿维巴坦与其他抗菌药物联合应用是否优于其单药应用还有争议,荟萃分析显示两组患者微生物清除率和病死率均无明显差异^[52];头孢他啶/阿维巴坦之外的其他抗菌药物的联合治疗方案优于单药治疗方案,且含有碳青霉烯类的联合方案优于不含碳青霉烯类的联合方案^[41,53-54]。

基于目前的临床研究资料,本共识推荐:对于非产金属酶的CRE感染者,宜选头孢他啶/阿维巴坦单药治疗,其次可以选择其他抗菌药物的联合治疗方案。动态监测CRE对头孢他啶/阿维巴坦的MIC值对于药物剂量和联合方案选择有帮助;而对于产金属酶的CRE感染者,可以选择头孢他啶/阿维巴坦+氨曲南或其他抗菌药物的联合治疗方案,如以多黏菌素为基础或以替加环素为基础的方案。

六、CRE医院感染的预防和控制措施^[55-58]

CRE感染的增多是抗菌药物选择压力、耐药基因水平传播和耐药克隆菌株传播共同作用的结果。必须将医院感染防控措施与抗菌药物临床应用管理相结合才能有效阻遏CRE的传播、减少耐药菌感染。

(一)CRE的监测

1. CRE的主动筛查(强推荐)^[56-59]:

(1)定义:通过对无症状患者的标本进行培养、检测,发现CRE定植者。

(2)筛查人群:①存在CRE感染的危险因素;②患者从CRE流行区域转入;③患者入住医院或病区局部有CRE流行;④患者同一病房或同一病区其他患者为CRE定植或感染者^[31,34,43,60]。

(3)筛查标本:粪便是最佳的筛查标本,如不易留取可以选择直肠拭子标本,其次是肛周拭子标本。咽喉部、会阴部、气道内及伤口部位的标本也可作为筛查部位,采用 ≥ 2 个部位主动筛查,有助于提高检出率。样本的留取和送检参考2017年WHO指南^[57]。

(4)筛查频率:目前还未确定血液肿瘤患者CRE主动筛查的最佳频率。推荐对高危患者,于入院时及入院后每周一次进行CRE主动筛查,住院期间为期4周的筛查是较合理和经济的时间周期^[61-62]。

表 2 治疗 CRE 感染的常用抗菌药物的推荐剂量及注意事项^[37-41]

抗菌药物	类别及作用机制	推荐剂量	不同部位 CRE 感染的用药推荐	常见不良反应	注意事项
多黏菌素 E、多黏菌素 B	类别:阳离子多肽类抗生素 作用机制:破坏细胞膜完整性,使细胞内的主要成分外流,最终使细胞裂解死亡	甲磺酸多黏菌素 E: 负荷量 9 MU, 随后 9 MU/d, 分 2~3 次给药; 硫酸黏菌素 E: 100 万~150 万 U/d, 分 2~3 次给药; 多黏菌素 B: 负荷量 2~2.5 mg/kg, 随后 1.5 mg/kg 每 12 h 1 次	用于治疗 BSI、IAI、肺炎、UTI 和 SSTI	①肾毒性 ②神经毒性	①异质性耐药较常见 ②肺组织浓度较低, 治疗肺炎需辅以雾化吸入。硫酸黏菌素 E 雾化吸入: 每次 50~75 mg, 溶于 3~4 ml 生理盐水中, 每天 2 次雾化吸入。建议运用震动筛孔雾化器进行雾化 ③脑脊液浓度低。可以多黏菌素 E 鞘内或脑室内给药: 3.2~10 mg/d, 不能超过 20 mg/d ④甲磺酸多黏菌素 E 可以从肾脏清除, 并在膀胱内转化为多黏菌素 E, 因此尿液浓度高, 可以用于治疗 UTI ⑤肾功能损害时需要调整剂量, 老年人及肾功能损害者需要监测肾功能和尿常规 ⑥多黏菌素 B 尿液浓度低, 不用于治疗 UTI
头孢他啶/阿维巴坦	类别: 新型 β-内酰胺酶抑制剂	2.5 g (2 g/0.5 g) 每 8 h 1 次, 每次输注 2 h	用于治疗 cIAI、cUTI、HAP、VAP。在治疗方案选择有限的成人患者中治疗由下列对本品敏感的革兰阴性菌引起的感染: 肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌	①过敏反应 ②中枢神经系统反应, 如癫痫发作	①对于产 KPC 和 OXA-48 的 CRE 敏感, 是治疗这类 CRE 感染的首选药物 ②对于产 NDM、VIM 和 IMP 的 CRE 无效, 对于此类感染可以考虑联合应用氨基糖苷
替加环素	类别: 甘氨酸环素类抗生素 作用机制: 通过与细菌核糖体 30S 亚单位结合, 从而抑制细菌蛋白质合成, 为抑菌剂	①标准剂量: 负荷量 100 mg, 随后 50 mg 每 12 h 1 次 ②高剂量: 负荷量 200 mg, 随后 100 mg 每 12 h 1 次	①用于治疗 cIAI、CAP 和 SSTI ②用于治疗 HAP 和 VAP 时需要高剂量 ③用于治疗 BSI 时需要高剂量, 并与其他药物联合应用 ④不推荐用于治疗 UTI	①肝功能异常 ②淀粉酶升高 ③胃肠道反应	①对铜绿假单胞菌无抗菌活性 ②在肺泡细胞、上皮细胞衬液、炎性渗出液、胆囊和结肠中有较高的浓度, 但血浆和尿液浓度低 ③肾功能不全无需要调整剂量 ④轻度肝功能损害无需调整剂量, 重度肝功能损害需要调整剂量 (负荷量 100 mg, 随后 25 mg 每 12 h 1 次)
亚胺培南、美罗培南	类别: 碳青霉烯类	①亚胺培南 MIC 为 ≤ 8 mg/L 时, 1 g 每 6~8 h 1 次, 且需延长输注时间至 2~2.5 h ②美罗培南 MIC 为 ≤ 8 mg/L 时, 2 g 每 8 h 1 次, 且需延长输注时间至 2~4 h 或持续输注	亚胺培南用于治疗 IAI、肺炎、SSTI、UTI、BSI 和骨关节感染; 美罗培南用于治疗 IAI、肺炎、BSI、UTI 和 SSTI 及中枢神经系统感染	①过敏反应 ②胃肠道反应 ③中枢神经系统反应, 如癫痫发作	①MIC ≤ 8 mg/L 时, 与另一种体外有抗 CRE 活性的药物联合应用; 碳青霉烯类需要大剂量给药, 并延长静脉滴注时间至 2~4 h ②MIC > 8 mg/L 时, 碳青霉烯类无效
亚胺培南/relebactam、美罗培南/vaborbactam	类别: 新型 β-内酰胺酶抑制剂	亚胺培南/relebactam 1.25 g 每 6 h 1 次; 美罗培南/vaborbactam 4 g 每 8 h 1 次	亚胺培南/relebactam 用于治疗 cUTI、cIAI; 美罗培南/vaborbactam 用于治疗 cUTI		亚胺培南/relebactam 对产 KPC 大肠埃希菌和铜绿假单胞菌有效; 美罗培南/vaborbactam 仅对产 KPC 大肠埃希菌有效
磷霉素	类别: 磷酸烯醇丙酮酸类似物 作用机制: 抑制肽聚糖合成的磷酸烯醇丙酮酸转移酶 (MurA) 的活性, 影响细菌细胞壁早期合成, 属于繁殖期快速杀菌剂	6~8 g 每 8 h 1 次	①可以用于治疗 UTI ②对于 CRE 感染, 仅用于联合方案, 可以作为任何感染部位的第 3 种药物选择	①胃肠道反应	①对鲍曼不动杆菌无抗菌活性 ②广泛分布于组织、体液中, 尿液中浓度最高, 并可有效穿透至脑脊液
阿米卡星	类别: 氨基糖苷类 作用机制: 作用于细菌核糖体, 抑制蛋白质合成, 并破坏细菌细胞膜的完整性, 属于静止期杀菌药	15~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (7.5 mg/kg 每 12 h 1 次)	①用于治疗 UTI, 疗效优于多黏菌素、替加环素 ②对于 CRE 感染, 常与其他药物联合应用 ③对于没有其他选择的重症感染 (HAP、VAP、严重脓毒症和休克), 阿米卡星可以考虑增至 25~30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 但毒性风险可能增加, 建议进行血药浓度监测	①肾毒性 ②耳蜗毒性 ③前庭受损 ④神经肌肉阻滞	①在血浆中浓度较高, 尿液中浓度高, 肺组织浓度低, 脑脊液中浓度不足血药浓度的 1% ②多次给药后可在肾脏皮质、内耳内外淋巴液中蓄积, 导致耳毒性和肾毒性
厄他培南	类别: 碳青霉烯类	1~2 g/d		①过敏反应 ②中枢神经系统反应, 如癫痫发作	仅限于双碳青霉烯类联合应用

注: CRE: 碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌; BSI: 血流感染; IAI: 腹腔感染; UTI: 尿路感染; SSTI: 皮肤软组织感染; cIAI: 复杂腹腔感染; cUTI: 复杂尿路感染; HAP: 医院获得性肺炎; VAP: 机械通气相关性肺炎; CAP: 社区获得性肺炎; MIC: 最低抑菌浓度

2. 环境中 CRE 的筛查 (常规推荐):

(1) 筛查范围: ① CRE 定植或感染者, 及参与医疗工作的医护人员所接触的周围环境; ② CRE 高流行区域 (近期住院患者中 CRE 检出率 > 20%) 内的周围环境。

(2) 检测方法: 见 CRE 的主动筛查。

(二) 对 CRE 定植或感染者实施的感控措施^[55-58]

1. 手卫生 (强推荐):

(1) 适用情况: 在接触患者前后, 实施清洁或无菌操作前后, 接触患者血液体液后, 接触患者周围环境后。

(2) 方式: 包括洗手和手消毒。同时, 强调戴手套不能替代手卫生, 在戴手套前和脱手套后应执行手卫生。

2. 接触性预防和隔离 (强推荐):

(1) 隔离措施: ① 患者安置: 将患者安置在单人房间; 当条件受限时, 可将感染或定植相同病原体的患者安置在同一病房; ② 设立隔离标识; ③ 诊疗用品应专人专用; ④ 医护人员对患者实施诊疗护理

表 3 CRE 经验性治疗前的风险评估^[32, 46-48]

高风险: 同时具备 1 和 2 的任意一项
1. CRE 主动筛查阳性患者: 具备任意一项 CRE 感染的危险因素
① 重度中性粒细胞缺乏 (ANC < 0.1 × 10 ⁹ /L) 预计持续 ≥ 7 d
② 胃肠道黏膜炎
③ 肛周感染
④ ICU 入住
⑤ 除肠道定植外, 其他部位存在 CRE 定植
2. 严重的临床合并症: 具备任意一项
① 休克或严重的脓毒症
② 呼吸衰竭: 脱氧 PaO ₂ < 60 mmHg 或需要机械通气
③ 弥漫性血管内凝血
④ 意识障碍或精神异常
⑤ 需要治疗的充血性心力衰竭
⑥ 需要治疗的心律失常
⑦ 肾功能衰竭: 肌酐清除率 < 30 ml/min 或需要透析

注: CRE: 碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌

操作时应戴手套和穿隔离衣; ⑤ 限制患者的转运。

(2) 隔离期限: 目前尚不明确。对于 CRE 定植者, 原则上应隔离至少连续 2 次主动筛查为阴性

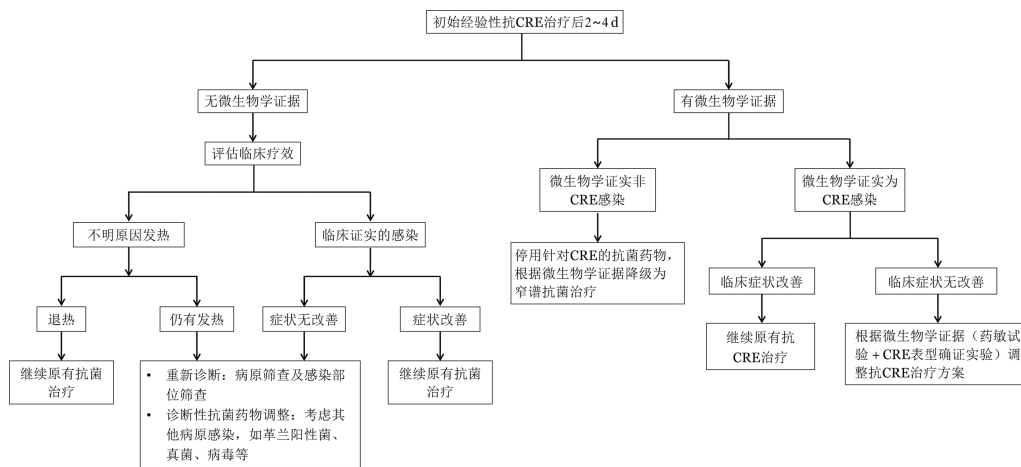
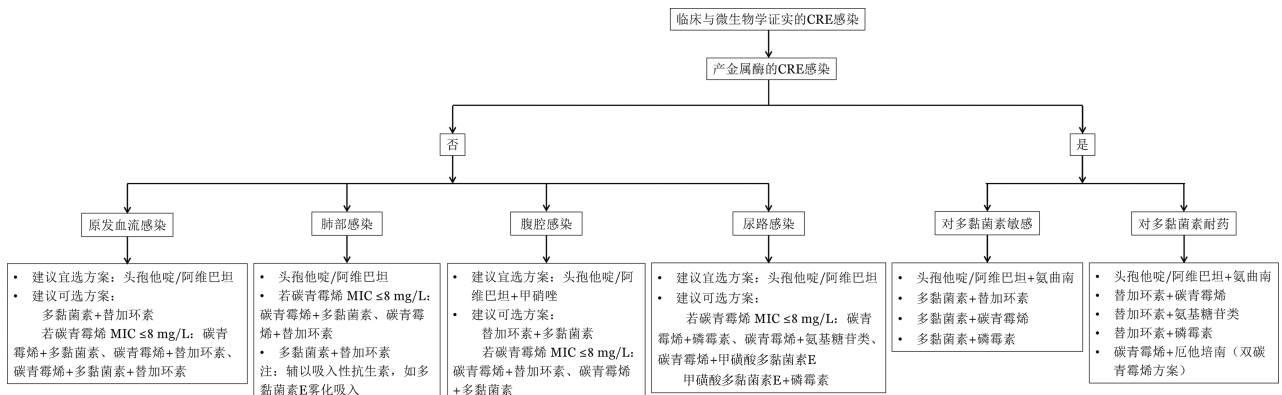


图 1 初始经验性抗碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌 (CRE) 治疗的再次评估



MIC: 最低抑菌浓度

图 2 基于不同感染部位和不同碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌 (CRE) 表型的目标治疗推荐

表4 抗CRE感染的常用联合治疗方案^[37,39,42,44-45]

治疗方案	注意事项
两药联合治疗方案: 头孢他啶/阿维巴坦+氨基糖苷类 多黏菌素+替加环素 多黏菌素+碳青霉烯类 替加环素+碳青霉烯类 多黏菌素+磷霉素 替加环素+磷霉素 替加环素+氨基糖苷类 磷霉素+氨基糖苷类 美罗培南+厄他培南(双碳青霉烯联合方案)	① 头孢他啶/阿维巴坦+氨基糖苷类主要用于治疗产金属酶的CRE感染 ② 如果碳青霉烯类药物MIC ≤8 mg/L,可以选择碳青霉烯类药物与其他药物联合 ③ 磷霉素+氨基糖苷类可以用于治疗CRE所致的尿路感染
三药联合治疗方案: 多黏菌素+替加环素+碳青霉烯类 多黏菌素+磷霉素+碳青霉烯类 多黏菌素+替加环素+磷霉素 替加环素+氨基糖苷类+碳青霉烯类	① 多黏菌素+替加环素+碳青霉烯类可以用于CRE的严重感染如脑膜炎、心内膜炎、血流感染等

注:CRE:碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌;MIC:最低抑菌浓度

(间隔为每周1次);对于CRE感染者,原则上应隔离至感染的症状好转或治愈、且CRE培养连续2次阴性。

3. 环境表面清洁(强推荐):对CRE定植者或感染者、以及护理该患者的医护人员频繁接触的物体表面进行定期、充分清洁。通常以次氯酸盐作为环境清洁剂。环境表面清洁后,要留取环境中各部位的标本进行CRE筛查。出现CRE流行的区域,应暂时关闭病房,并进行彻底环境清洁。

4. 去定植措施(作用尚不明确)^[56]:

(1)全身洗必泰擦浴:通常使用2%的洗必泰溶液每日全身擦拭。对CRE定植者,全身擦浴的去定植疗效尚不明确^[56]。

(2)肠道去定植:通常给予庆大霉素(每次80 mg,每日4次,口服)+多黏菌素E(每次 1×10^6 ,每日4次,口服)。目前对CRE去定植仍存在争议,且还存在诱导细菌耐药的风险,因此需要更多的循证医学证据^[63-64]。

(三)加强抗菌药物的管理^[56]

1. 严格掌握抗菌药物的应用指征和应用疗程(强推荐):制定各级医疗机构的治疗指南或方案,严格掌握抗菌药物的应用指征和应用疗程,限制不必要的、长时间的、特定抗菌药物的应用。

2. 抗菌药物的轮换(作用尚不明确):在防控CRE感染方面,抗菌药物轮换策略证据不足,仅慎重推荐在特定病区执行抗菌药物轮换策略。

七、结语

CRE感染的发生率呈逐年上升趋势,CRE感染已经成为公共卫生安全的重大威胁。血液肿瘤患者不仅是CRE感染的高危人群,而且CRE感染相关病死率较高。本共识根据现有的研究结果,提供针对血液肿瘤患者CRE感染的诊断和治疗策略。同时建议感染控制的相关措施,包括主动筛查、手卫生、接触性隔离、环境消毒和加强抗菌药物的管理等来遏制CRE感染发生和传播。

(执笔:闫晨华、卓越)

参加共识讨论的专家(按单位及姓氏的拼音顺序):安徽省立医院(孙自敏);北京大学人民医院(黄晓军、王昱、闫晨华);福建医科大学附属协和医院(胡建达、杨婷);广州医科大学附属第一医院(卓越);哈尔滨血液肿瘤研究所(马军);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫);陆军军医大学新桥医院(张曦);兰州大学第二医院(张连生);南方医科大学南方医院(黄芬、刘启发、林韧);山东大学附属齐鲁医院(纪春岩);上海交通大学医学院附属瑞金医院(胡炯、赵维莅);上海同济医院(梁爱斌);苏州大学附属第一医院(孙爱宁、吴德沛);天津医科大学总医院(邵宗鸿);中国医学科学院血液学研究所(冯四洲);浙江大学附属第二医院(钱文斌)

参考文献

- [1] Rahal JJ. The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections [J]. Crit Care, 2008, 12 Suppl 4:S5. DOI: 10.1186/cc6821.
- [2] Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective

- Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(11):1819-1828. DOI: 10.1093/cid/cix646.
- [3] Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies [J]. *J Infect*, 2016, 73 (4):336- 345. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.07.002.
- [4] WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [EB/OL]. (2017-2-27) [2020-10-18]. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- [5] van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(1):e01730-17. DOI: 10.1128/AAC.01730-17.
- [6] Zhang Y, Guo LY, Song WQ, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):248. DOI: 10.1186/s12879-018-3160-3.
- [7] Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9):1274-1283. DOI: 10.1093/cid/ciu052.
- [8] Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies [J]. *Virulence*, 2017, 8 (4):391- 402. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213472.
- [9] 徐春晖, 宿扬, 吕燕霞, 等. 肛周皮肤拭子细菌培养对血液病患者耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的预警价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(12):1021-1025. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.010.
- [10] Chang YY, Chuang YC, Siu LK, et al. Clinical features of patients with carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in intensive care units: a nationwide multicenter study in Taiwan [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(2):219-225. DOI: 10.1016/j.jmii.2014.05.010.
- [11] Wang Q, Wang X, Wang J, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data From a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012-2016) [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (suppl_2):S196-S205. DOI: 10.1093/cid/ciy660.
- [12] Centers for disease control and prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) 2015 update [S/OL]. 2015 [2020-10-18]. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>.
- [13] Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, et al. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14 (1):95- 108. DOI: 10.1586/14787210.2016.1106940.
- [14] Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215 (suppl_1):S28-S36. DOI: 10.1093/infdis/jiw282.
- [15] Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7):S521-S528. DOI: 10.1093/cid/ciz824.
- [16] Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12 (5):565-580. DOI: 10.1586/14787210.2014.902306.
- [17] Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013) [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 83 (2):183-186. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.011.
- [18] Li Y, Sun QL, Shen Y, et al. Rapid Increase in Prevalence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Emergence of Colistin Resistance Gene *mcr-1* in CRE in a Hospital in Henan, China [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56 (4): e01932-17. DOI: 10.1128/JCM.01932-17.
- [19] Zhang Y, Wang Q, Yin Y, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e01882-17. DOI: 10.1128/AAC.01882-17.
- [20] Andria N, Henig O, Kotler O, et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70 (11):3146-3153. DOI: 10.1093/jac/dkv218.
- [21] 卓楚越, 郭颖异, 刘宁静, 等. 广东地区血液科血流感染的病原菌流行病学分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (12): 996-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.005.
- [22] 张磊, 鲁怀伟, 刘会兰, 等. 2010-2014年血液病患者细菌感染的微生物学及临床特点分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (5):383-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.006.
- [23] 徐春晖, 朱国庆, 林青松, 等. 2014-2018年成人血液病患者血流感染病原菌分布及耐药性单中心结果分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (8):643- 648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.005.
- [24] Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (11):1884- 1896. DOI: 10.1093/cid/cix690.
- [25] Yan CH, Wang Y, Mo XD, et al. Incidence, Risk Factors, Microbiology and Outcomes of Pre-engraftment Bloodstream Infection After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Comparison With HLA-identical Sibling Transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (suppl_2):S162-S173. DOI: 10.1093/cid/ciy658.
- [26] Wang L, Wang Y, Fan X, et al. Prevalence of Resistant Gram-

- Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (45): e1931. DOI: 10.1097/MD.0000000000001931.
- [27] Ge J, Yang T, Zhang L, et al. The incidence, risk factors and outcomes of early bloodstream infection in patients with malignant hematologic disease after unrelated cord blood transplantation: a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):654. DOI: 10.1186/s12879-018-3575-x.
- [28] Zhang L, Zhai W, Lin Q, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in hematological patients: Outcome of patients with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection and risk factors for progression to infection after rectal colonization [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(4):527-529. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.023.
- [29] Li C, Li Y, Zhao Z, et al. Treatment options and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infection in a Chinese university hospital [J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12(1):26-31. DOI: 10.1016/j.jiph.2018.08.002.
- [30] Vinker-Shuster M, Stepensky P, Temper V, et al. Gram-negative Bacteremia in Children With Hematologic Malignancies and Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Epidemiology, Resistance, and Outcome [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(8): e493-e498. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001556.
- [31] Ballo O, Tarazzit I, Stratmann J, et al. Colonization with multi-drug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0210991. DOI: 10.1371/journal.pone.0210991.
- [32] Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 (12):1357-1362. DOI: 10.1111/1469-0691.12747.
- [33] Wang Q, Zhang Y, Yao X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35 (10): 1679-1689. DOI: 10.1007/s10096-016-2710-0.
- [34] Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(2):282-288. DOI: 10.1038/bmt.2014.231.
- [35] 王辉, 任健康, 王明贵. 临床微生物学检验 [M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 563-564.
- [36] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17 (1):82-93. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.01.015.
- [37] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 耐药革兰氏阴性菌感染诊疗手册 [M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 41-62.
- [38] Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31 (6): 566-577. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000493.
- [39] Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, et al. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How [J]. *Front Public Health*, 2019, 7:151. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00151.
- [40] Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(8):1135-1141. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x.
- [41] Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31(2): 00079-17. DOI: 10.1128/CMR.00079-17.
- [42] Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, et al. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: can we apply "precision medicine" to antimicrobial chemotherapy? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17 (6): 761-781. DOI: 10.1517/14656566.2016.1145658.
- [43] Girmenia C, Viscoli C, Piciocchi A, et al. Management of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in stem cell transplant recipients: an Italian multidisciplinary consensus statement [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (9):e373- e376. DOI: 10.3324/haematol.2015.125484.
- [44] Lalaoui R, Javelle E, Bakour S, et al. Infections Due to Carbapenem-Resistant Bacteria in Patients With Hematologic Malignancies [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:1422. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01422.
- [45] Peri AM, Doi Y, Potoski BA, et al. Antimicrobial treatment challenges in the era of carbapenem resistance [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94 (4):413-425. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.020.
- [46] Zhou L, Feng S, Sun G, et al. Extensively drug-resistant Gram-negative bacterial bloodstream infection in hematological disease [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12:481-491. DOI: 10.2147/IDR.S191462.
- [47] Gualtero S, Valderrama S, Valencia M, et al. Factors associated with mortality in Infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14 (6):654-659. DOI: 10.3855/jidc.12267.
- [48] Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91 (10): 1362-1371. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024.
- [49] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (4):427-431. DOI: 10.1093/cid/ciq147.
- [50] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. 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 [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (12):1826- 1835. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025.
- [51] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (8):e00883- 17. DOI: 10.1128/AAC.00883-17.
- [52] Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, et al. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54 (6):735- 740. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025.
- [53] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (7):943-950. DOI: 10.1093/cid/cis588.
- [54] Tofas P, Skiada A, Angelopoulou M, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47(4):335-339. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.011.
- [55] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识 [J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14 (1):1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001.
- [56] Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 1:1-55. DOI: 10.1111/1469-0691.12427.
- [57] World Health Organization. Guideline for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities [M/OL]. Geneva: WHO Document Production Services, 2017. <https://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/>.
- [58] National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.), Division of Healthcare Quality Promotion. Guidance for control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE); 2012 CRE toolkit CDC [EB/OL]. [2020-10-18]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/13205>.
- [59] Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Strategic Roadmap for Infection Control [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38 (5):580-594. DOI: 10.1017/ice.2017.42.
- [60] Eser F, Yılmaz GR, Güner R, et al. Risk factors for rectal colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary care hospital: a case-control study from Turkey [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(1):341-346. DOI: 10.3906/sag-1810-65.
- [61] Yang TT, Luo XP, Yang Q, et al. Different screening frequencies of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: which one is better? [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9 (1):49. DOI: 10.1186/s13756-020-0706-0.
- [62] 黄细莲, 吴盛海, 施鹏飞, 等. 血液科病区肠道CRE主动筛查及其效果评价 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (11):383-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.011.
- [63] Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, et al. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71 (10):2729-2739. DOI: 10.1093/jac/dkw221.
- [64] Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42 (6):565- 570. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.008.

(收稿日期:2020-10-18)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部