



CLSI抗微生物药物敏感性试验小组委员会 CLSI抗微生物药物敏感性试验更新信息

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

CLSI宣传工作组（**Outreach Working Group, ORWG**）提供此新闻稿，以重点介绍最近与抗微生物药物敏感性试验（AST）和报告相关的一些问题。我们列出了一些新的教学材料的链接，并提醒您在哪里可以找到有关CLSI抗微生物药物敏感性试验小组委员会会议记录的信息。

COVID-19期间的CLSI和抗微生物药物敏感性试验小组委员会

鉴于大流行，CLSI 2020年6月AST小组委员会会议已取消。

抗微生物药物敏感性试验小组具体安排修改包括：

- 1.工作组和AST小组委员会的虚拟会议定于2020年8月和9月举行。欢迎所有人参加，可以在这里[此处](#)免费注册网络会议。按照计划，所有会议都会记录并在CLSI网站上公布。
2. M100第31版的发布将在2021年春季而不是2021年初进行。
3. 在新版M100发布之后，年度AST更新2021网络研讨会将安排在2021年春末。

CLSI AST小组委员会合作伙伴

来自以下组织的具有抗微生物药物专业知识的代表出席并参加CLSI AST小组委员会会议，并协助传播有关CLSI决定和AST问题的信息。

美国临床药学会感染性疾病实践与研究网络学院（ACCP INF D PRN）

美国微生物学会（ASM）

公共卫生实验室协会（APHL）

美国材料试验协会

美国病理学家协会（CAP）

欧洲抗微生物药物敏感性试验委员会（EUCAST）

美国感染性疾病学会（IDSA）

儿童感染性疾病学会（PIDS）

美国医疗保健流行病学学会（SHEA）

感染性疾病药师学会（SIDP）

药敏试验制造商协会（STMA）

本期内容

专题文章：

COVID-19、抗微生物药物耐药性和
流行病.....6

案例分析：

以雌犬Goldensparkles为例学习兽医抗微生物
药物敏感性试验.....11

实用提示：

近平滑念珠菌复合群药敏解释的应用
.....15

热门话题：

头孢地尔和来法莫林：临床微生物学家需要知道
什么？16

悼念：

Mary Jane Ferraro, PhD, MPH
.....21

CLSI AST小组委员会做什么？

CLSI AST信息更新的第一版（2016年春季，第1卷，第1期）描述了有关CLSI AST小组委员会的组织和运作的详细信息。

- 您可以在[此处](#)访问该新闻通讯。
- 要了解有关即将举行的会议或过去的会议的更多信息，请单击[此处](#)。
- CLSI在此处发布会议记录和摘要以供公众访问。
- 如果您打算参加CLSI AST小组委员会会议，请在[此处](#)查看展示介绍。

有兴趣成为CLSI志愿者吗？在[这里](#)了解更多。

需要志愿者：

- 新文件编制委员会：M66多重耐药微生物主动监测方法，第1版（截止日期：8月6日）
 - 文件修订委员会，负责文件修订：M56-临床标本中厌氧菌检测的原理和程序，第二版。（截止日期：8月17日）
 - AST和抗真菌小组委员会的审稿人职位。（截止日期：8月31日）
- 请记住，CLSI AST小组委员会欢迎您提出有关CLSI文档，教材或本新闻稿任何方面的建议。

在以前的CLSI新闻更新中访问主题/文章的说明：

- 1.在此处访问可搜索的CLSI AST SC文件和资源。
- 2.在搜索框中输入关键字（例如，耳念珠菌）。
- 3.清单将显示出现此关键字的项目。在第2列(文档)和第4列(工作组)中，“AST News Update”表示关键字出现的新闻更新版本。
- 4.单击第2列（文档）中的链接以访问特定的新闻更新版本以检索该文章。

请注意，可以按照相同的步骤访问其他AST SC文件和资源。

有关即将举行的网络研讨会的信息，请访问CLSI网站。

最近的网络研讨会

CLSI-SIDP ACCP年度网络研讨会

点播/录制于2020年7月14日|访问ProCE网站。

讲者：

Audrey Schuetz, MD, MPH, D(ABMM)
*Professor of Laboratory Medicine and Pathology
 Director of Initial Processing and Media
 Laboratories Co-Director of Bacteriology
 Laboratory
 Mayo Clinic College of Medicine and Science
 Mayo Clinic, Rochester, Minnesota*

Natasha N. Pettit, PharmD, BCPS (AQ-ID)
*Clinical Pharmacy Specialist, Infectious Diseases
 Clinical Pharmacy Coordinator, ID/Antimicrobial Stewardship
 Pharmacy Director, Antimicrobial Stewardship Program
 University of Chicago Medicine, Chicago, Illinois*

存档和免费点播网络研讨会：

可在此处按需访问最近存档的CLSI网络研讨会（最好按日期搜索）。在CLSI会员安排活动举行六个月后，可以免费获取按需存档的网络研讨会。最近的一些网络研讨会如下：

- 2020年《抗微生物药物敏感性试验标准》的新增内容（2020年2月）
- 了解折点决策：CLSI基本原理文件（2019年12月免费）
- CLSI-CAP年度网络研讨会：“合理选择抗细菌和抗真菌折点的方法”（2019年11月免费）
- 了解兽医环境中抗微生物药物管理组成部分的药敏试验数据（2019年7月免费）
- CLSI 2019抗微生物药物敏感性试验更新（2019年2月，免费）
- 用于临床微生物学实验室实施基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)的资料(2018年11月，免费)
- 准备，介绍和推广累积敏感谱，以支持抗微生物药物管理计划（2018年10月，免费）
- CLSI抗微生物药物敏感性试验文件：哪些内容对您有用？（2018年5月，免费）

已淘汰的折点和方法的存档

自2010年以来从M100删除的折点的存档以及删除这些折点的理由均在此处提供。

同样，此处提供自2017年以来从M100删除的方法的存档。

2020 ASM微生物记录

ASM成员可以访问虚拟召开的2020年微生物大会。CLSI ORWG组织的会议可以在这里找到。

标题：2020年抗微生物药物敏感性试验结果的可靠和适当解释的重要性

#1 有意义的抗微生物药物敏感性试验结果报告

April Bobenchik, PhD D(ABMM)
Associate Director Clinical Microbiology
Lifespan Academic Medical Center, Providence, RI

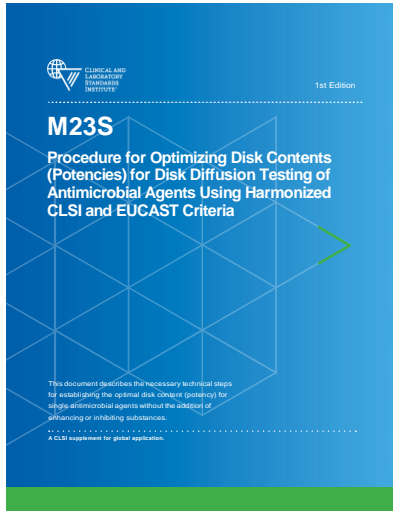
#2 设置和修订折点的科学性与艺术性

James Lewis, PharmD
Supervisor, Infectious Diseases Pharmacy; Co-director Antimicrobial Stewardship
Oregon Health and Science University, Portland, OR

#3 MIC, SDD, S, I和R对临床医生意味着什么？

Amy Mathers, MD D(ABMM)
Assoc. Director Clinical Microbiology; Director Antimicrobial
Stewardship University of Virginia Medical Center, Charlottesville, VA

新的/更新的CLSI AST文档在这里！



M23S | 使用统一的CLSI和EUCAST标准（第一版）优化纸片扩散法试验的纸片含量（效价）的程序

选择最佳含量(效价)的抗微生物药物添加到滤纸纸片用于标准纸片扩散试验的过程。适用于参与抗微生物药物开发和测试以支持抗微生物药物活性评估的制药商。

抗微生物药物纸片的制造商以及任何独立研发这些纸片的实验室。点击[这里](#)获取M23S。

如何找到CLSI的AST和抗真菌药物的文件？

在CLSI网站上，访问此处并在顶部，选择“筛选依据”。从下拉菜单中，您可以仅查看AST和抗真菌文档的最新版本。

我怎么知道我拥有CLSI文档最新版本？

在CLSI网站上，您只会找到每个文档的最新版本。要将其与您拥有的版本进行比较，请在标题末尾比较版本号。版本应与您所拥有版本的封面相符；例如，M02是“第13版”，它将在网站列表的标题和文档封面上注明。

To view a list of CLSI documents helpful for COVID-19 testing click here.

Microbiology | Standards

Standards | Educational Programs | Related Resources

Filter by: All Subcategories Antifungal AST | Sort by: Product Code

Document ID	Title	Published	Members	Nonmembers
M02	Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 13th Edition	Published in 2018	\$54.00 → \$153.00	\$180.00
M07	Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 11th Edition	Published in 2018	\$54.00 → \$153.00	\$180.00

Log in/sign up to see price and add to cart

新的基本原理文件

美国临床和实验室标准化协会（CLSI）出版基本原理文件，该文件提供了小组委员会决策背后的科学理由，以及用于确定折点的标准化数据和方法文档。

要访问基本原理文件，请点击[这里](#)。要了解更多关于折点修订的信息，请查看已存档的2019年12月网络研讨会(免费)。

了解折点决策点击“CLSI基本原理文件”

最新的基本原理文件是：

MR01-Ed2肠杆菌目、铜绿假单胞菌、不动杆菌属多黏菌素折点. 第二版（2020年4月）

MR07-Ed1肠杆菌目头孢唑林折点（全身性感染）（2020年3月）

MR08-Ed1肠杆菌目头孢唑林折点(非复杂性尿路感染)（2020年3月）

备注：CLSI和美国食品药品监督管理局（FDA）在协调折点[FDA称为敏感性试验解释标准（STIC）]方面持续取得进展，现在已经批准了不动杆菌属中的美罗培南折点，具体内容见MR03文件。要了解更多关于FDA认可的折点信息，请访问[这里](#)。

点击[这里](#)查看详情！在CLSI会议上举行的教育研讨会。

Nicole Scangarella-Oman, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA



2020年1月的研讨会题目是“敏感/中介/耐药(SIR)之外，通过报告注释增强实验室与临床沟通。研讨会的宗旨是：

讨论折点和临床应用之间的差距

提供基于注释的敏感性实时报告选项

讨论在S/I/R之外沟通敏感性信息的机制。

讨论敏感性注释对临床应用的影响。

讨论了人类分离株的抗微生物药物敏感试验和抗真菌药物敏感试验结果。也提出了兽医应用药敏结果报告这一挑战性问题。

在这个研讨会上展示的幻灯片可以在[这里](#)找到。以前研讨会的幻灯片可以在[这里的“教育研讨会”](#)列表中找到。

为了配合一月和六月的CLSI委员会周，ORWG协调了一年两次的“现场”教育研讨会，通常在AST小组委员会工作小组会议之前的周六晚上举行。

将要进行的CLSI AST会议

2021年1月23日至26日，
美国德克萨斯州阿灵顿(达拉斯)

2021年6月26日至29日，
美国加州圣地亚哥



特刊文章

COVID-19、抗微生物药物耐药性与流行病

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

Graeme Forrest, Oregon Health and Science University, Portland, OR

Janet A. Hindler, Los Angeles County Department of Health, Los Angeles, CA

在世界应对COVID-19大流行的过程中，我们吸取了许多教训，其中最重要的是如何更好地防范未来的大流行。这包括应对正在进行的抗微生物药物耐药性(AMR)大流行，这一流行在全球范围内有可能使COVID-19相形见绌。据估计，全球每年有数十万患者死于与抗微生物药物耐药性感染相关的并发症——一些预测显示，到2050年，这一数字将达到1000万^[1]。

在特刊的第一部分中，我们提供了关于在COVID-19治疗期间抗微生物药物使用和抗微生物药物耐药性的信息。我们将探讨COVID-19如何影响一家医院的抗微生物药物管理计划。

在第二部分中，我们将部分基于临床医生、研究人员和公共卫生专业人员从COVID-19获得的知识，讨论目前抗微生物药物耐药性的困境以及临床微生物学家现在可以和应该做什么。

第一部分:在COVID-19治疗期间的抗生素耐药性，我们了解些什么？

COVID-19是一种由病毒引起的疾病，其特征是咳嗽、发烧和气促。对某些患者，特别是老年人和有基础疾病的患者来说，感染容易进展为严重疾病，包括急性呼吸窘迫综合征。这些病人通常需要机械通气和重症监护住院治疗。约75%的COVID-19患者^[2]接受了抗微生物药物治疗，其中许多患者接受了广谱抗微生物药物治疗^[3]。乍一看，使用抗微生物药物治疗病毒感染似乎与抗微生物药物管理工作相悖，但由于存在疑似或确诊的细菌合并感染，国家指南支持使用抗微生物药物。尽管抗微生物药物管理工作已全面实施，但即使无法确认细菌感染，临床医生仍可在面对重症患者时继续进行抗微生物药物治疗。在第8页的案例研究中，某医院的经验详细描述了这些挑战。

在过去的病毒大流行(如由流感病毒引起)中，继发性细菌性肺炎是导致死亡的主要原因，约35-50%的病人^[4]受到影响。相比之下，COVID-19的继发性细菌感染很少。一项对9项已发表的研究的Meta分析显示，因COVID-19住院的患者中有8%经历了细菌或真菌的合并感染^[2]。在所有研究中，合并感染率在0-27%之间^[3]。造成这种差异的原因尚不清楚，但可能与治疗方法的差异有关(如使用糖皮质激素)、感染控制政策和/或当地流行病学^[3]。此外，案例分析也可能发挥作用。来自美国各地医院的病例报告表明，由于感染控制风险，可能不会采集COVID-19患者的标本(特别是呼吸道分泌物)，这意味着合并感染病例往往未得到实验室确认。在更高的水平上，COVID-19大流行有可能对全球感染耐药率产生不利影响⁵。COVID-19大流行可能导致抗微生物药物耐药性增加的一些因素包括：

- 1.广泛使用抗微生物药物治疗疑似或确诊COVID-19患者的继发性感染。
- 2.由于使用机械通气及长时间住院治疗，导致大量新入院患者抗微生物药物耐药性风险增加。习惯上这些患者不具有抗微生物药物耐药性的风险，因为他们之前接触过的医疗保健暴露有限。
- 3.在适应大流行病带来的挑战期间，感染控制部门和抗微生物药物管理实践中可能存在失误。
- 4.可用的个人防护用品5.因为根据COVID-19情况与其他感染情况进行分组，接触预防措施的使用可能受到限制防护装备(PPE)减少可能会导致处理通常需要使用PPE的其他感染时用量不足。
- 5.因为根据COVID-19情况与其他感染情况进行分组，接触预防措施的使用可能受到限制。
- 6.关闭或限制对社区诊所的访问，有利于远程医疗，同时也推动了经验性使用抗微生物药物处方，而不是那些在经诊断检测后开的处方。
- 7.社区里的个人使用药箱里剩余的抗微生物药物处方进行自我治疗。

COVID-19、抗微生物药物耐药性与流行病（续）

也不全是坏消息。提高对手卫生的认识、开展其他预防感染活动以及继续努力教育公众适当使用抗微生物药物，可能抵消上述一些因素的影响。许多医疗保健机构正在审查或加强其应对COVID-19期间抗微生物药物耐药性问题的战略。一些例子包括：

1. 监测COVID-19患者分离株的抗微生物药物耐药性趋势，为当地医疗机构的经验治疗提供参考。
2. 采用快速诊断方法(例如，针对非SARS-CoV-2病原体的呼吸道病原谱检测)。
3. 继续强调呼吸道标本检查的最佳做法(见ORWG新闻更新第3卷第1期，2018年冬季)。
4. 在所有医疗设施地点，对所有患者、工作人员和访客严格执行推荐的感染控制措施。
5. 加强对可能实施的其他措施的评估，以帮助控制所有类型微生物的传播。

临床医生、微生物学实验室人员、感染预防人员和公共卫生从业人员必须保持警惕，监测这些因素对个别患者抗微生物药物耐药性出现的潜在影响，以及机构和地区层面的影响。第二部分所列的准备活动可以帮助实验室应对与COVID-19相关的抗微生物药物耐药性变化相关的潜在挑战。

参考文献

- 1 O'Neill J. Tackling Drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance, Vol. London, United Kingdom: Wellcome Trust, 2016.
- 2 Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;10.1093/cid/ciaa530.
- 3 Clancy CJ, Nguyen MH. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? *Clin Infect Dis*. 2020;10.1093/cid/ciaa524.
- 4 Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198:962-70.
- 5 Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020;10.1093/jac/dkaa194.

COVID-19时代下的医院实录

当医院对抗COVID-19时，我们面临着一些诊断和抗微生物药物管理方面的挑战。COVID-19感染可迅速从轻微的呼吸道疾病发展到危重型脓毒症性肺炎，需要重症监护室（ICU）监测，呼吸机支持。尽管COVID-19是一种病毒引起的疾病，但其病理生理学特征具备细菌感染的传统特征：影像表现为肺炎；C-反应蛋白和降钙素原水平升高；外周血白细胞计数升高。这种情况导致临床医生广泛使用抗微生物药物治疗COVID-19患者。

医院在早期决定努力减少不必要的实验室测试以应对激增的大流行相关的检测。中止的检查项目包括在进入ICU前对病人进行耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）的常规筛查。我们所在地的MRSA感染率较低，通过这项检测了解患者的MRSA状态，可快速从万古霉素降阶梯治疗。而取消这些MRSA筛查后，ICU中万古霉素的使用量增加了50%以上。

医院对重症COVID-19患者常规使用覆盖包括铜绿假单胞菌的广谱抗微生物药物。这种治疗通常是过度的，因为大多数COVID-19患者没有假单胞菌感染的危险因素。使得抗微生物药物管理挑战更加复杂的事实是，即使在COVID-19诊断确定且细菌培养呈阴性之后，治疗方案也没有因此改变。而通常用于帮助探讨抗微生物药物降阶梯的标记物，如降钙素原，在这些患者中升高，使降阶梯决策更具挑战性。

最后，在大流行期间，我们注意到每天给实验室送检的痰、气管内抽吸物和血液培养的标本数量增加。这些标本是针对出现高热和休克的患者收集的，这再次反映了疾病的致病性并不是“细菌超感染（superinfection）”。更糟糕的是，随着病人插管天数的增加，病人对治疗没有反应，医生就会送更多的培养标本，但能找出病人病因的希望却很渺茫。不出所料，这些标本通常提示的是与机械通气有关的呼吸道定植菌，如嗜麦芽窄食单胞菌或铜绿假单胞菌。由于病人的症状，这些定植菌可当作致病菌处理。在病人住院晚期，抗微生物药物的使用加速了这些细菌的AMR。

这是前所未有的时期，早期缺乏数据来辅助管理，加之临床情况严重，导致了检测及抗微生物药物使用的压力。当疫情最终结束时，回顾性审查临床病例可以减少之后过度采集病原学标本和过度使用广谱抗微生物药物。

COVID-19、抗微生物药物耐药性（AMR）与流行病(续)

第二部分. 应对AMR大流行——临床微生物学实验室的作用

从COVID-19中学到的一个重要教训是实验室检测和激增检测能力在危机管理中发挥关键作用。为了应对AMR大流行，迫切需要快速诊断，以确定患者是否感染，区分病毒和细菌感染，并确定病原体及其敏感谱（细菌或真菌）。

与COVID-19相似，临床实验室中的每个个体都在对抗全球AMR中扮演角色，在工作台、实验室、机构和区域各级开展工作，确保抗微生物药物合理使用。与由单一病毒SARS-CoV-2引起的COVID-19不同，AMR跨越多种微生物，影响所有抗微生物药物。此外，耐药机制的不断演变、病原菌流行率的变化以及新的抗微生物药物的引入都需要不断适应。表1列出了实验室为应对这一持续的AMR大流行所做的准备工作。

表1. 临床微生物学实验室持续开展“要点”工作，以确保对AMR大流行做好准备

要点工作	为什么这很重要	举例
进行检测以迅速确定感染的病因，并制定措施以确保恰当使用这些检测。	帮助临床医生确定患者是否感染，以及感染是否需要抗生素治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 呼吸道病毒快速检测 • A群链球菌直接检测 • 对血培养阳性的标本进行直接分子分析，以鉴定细菌（或酵母菌）
遵循AST的当前推荐。	可靠地检测耐药（和敏感）菌株	<ul style="list-style-type: none"> • CLSI AST的推荐
在ATCC®QC菌株常规测试之外，为AST制定一个稳健的质量保证计划。	确保结果准确；确认异常结果；及时有效地报告所有结果	<ul style="list-style-type: none"> • 员工能力 • 设备维护 • 与AST供应/设备供应商的关系（获取最新信息） • 标记异常敏感结果的AST系统软件 • 确定有助于确认异常结果的资源（例如，可靠的参考实验室；公共卫生实验室） • 报告符合实验室既定的周转时间
常规测试/报告临床医生使用的抗微生物药物；酌情采用选择性/级联报告协议。	结合患者特点，针对病原微生物，指导合理使用抗微生物药物；鼓励我们首先使用窄谱的抗微生物药物	与抗微生物药物管理计划（ASP）持续保持合作，并定期进行审查常规或选择性测试/报告的药物
使用最新折点来解释纸片法和/或MIC的值。	过期的折点可能会漏检重要的临床耐药情况	<ul style="list-style-type: none"> • 当前CLSI折点
当有新的抗微生物药物可用时，确定是否/何时/如何在本单位的实验室或参考实验室对其进行测试。	指导使用可能适用于多药耐药菌株的其他抗微生物药物	<ul style="list-style-type: none"> • 新型β-内酰胺复方制剂： • 头孢他啶-阿维巴坦 Imipenem-relebactam 美罗培南-韦伯巴坦 • 头孢地尔 • 爱我环素 • 来法莫林 • Omadacycline

COVID-19、抗微生物药物耐药性（AMR）与流行病(续)

表1. (续)

要点工作	为什么这很重要	举例
为临床医生在合理的时间范围内以清晰简洁的方式报告AST结果。	明确识别耐药性和敏感性，最大限度地减少误解结果的机会；能够及时使用适当的药物	<ul style="list-style-type: none"> 与ASP持续合作，以审查报告 定期征求和审核利益相关者的反馈
开发一个系统来识别和立即通知上级领导和临床医生最重要的结果（例如，泛耐药菌株）。	能够及时检测和管理可能无法治疗并对人类构成巨大威胁的分离菌株	<ul style="list-style-type: none"> 制定指南，以“获取”并对最关键的结果采取行动；定期与所有员工一起审核
以清晰、简明、及时的方式向感染预防学家和公共卫生从业人员传达流行病学意义上的AST结果；酌情实施多药耐药监测。	能够在医疗机构和社区中有效遏制耐药菌株	<ul style="list-style-type: none"> 与感染预防持续保持合作，以建立可报告的标准 VRE、MRSA、CRE、耳念珠菌的筛选试验等。 每日记录遇到的特定耐药菌株 提交公共卫生实验室要求的MDR结果/分离菌 按要求向利益相关者提交医疗机构抗生素敏感性数据

Abbreviations缩写: CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales; 碳青霉烯类耐药的肠杆菌目细菌 MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 MDR, multidrug resistant; 多重耐药 VRE, vancomycin-resistant enterococcus. 万古霉素耐药的肠球菌

Select Resources for Table

CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.

CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 13th ed. CLSI standard M02. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. 11th ed. CLSI standard M07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

CLSI. *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria*. 3rd ed. CLSI guideline M45. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.

CLSI. *Verification of Commercial Microbial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Systems*. 1st ed. CLSI guideline M52. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.

For additional CLSI documents go

here. Publications and Websites:

Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: the role of diagnostic and antimicrobial stewardship. *J Clin Microbiol*. 2017;55(3):715-723. DOI: 10.1128/JCM.02264-16

Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial stewardship: how the microbiology laboratory can right the ship. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):381-407. DOI: 10.1128/CMR.00066-16.

FDA Susceptibility Test Interpretive Criteria (STIC) website

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/fda-recognized-antimicrobial-susceptibility-test-interpretive-criteria>. Accessed July 13, 2020.

CDC/FDA Antimicrobial Resistance (AR) Bank for isolates (can be used for verification studies) <https://www.cdc.gov/drugresistance/resistance-bank/index.html>. Accessed July 13, 2020.

以雌犬Glittersparkles为例学习兽医抗微生物药物敏感性试验

Robert Bowden, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA

Claire Burbick, Washington Animal Disease Diagnostic Lab, Washington State University, Pullman, MA

正如临床和实验室标准化协会（CLSI）委员会中抗微生物药物敏感性试验分会制定标准以支持临床医学科学合理使用抗微生物药物一样，兽医抗微生物药物敏感性试验（Veterinary Antimicrobial Susceptibility Testing, VAST）委员会对动物分离的细菌进行药物敏感性试验也制定了标准，并发布VET文件（见表1），该文件与CLSI中抗微生物药物敏感性试验“M”系列文件高度平行。

表1. CLSI VAST 文件

文件序号	文件题目
VET01	动物分离细菌进行纸片及稀释法抗微生物药物敏感性试验执行标准,第5版,2018
VET02	兽医抗微生物药物进行体外药物敏感性试验标准及质控参数,第3版,2008
VET03	水生动物分离细菌进行抗微生物药物肉汤稀释及纸片扩散试验方法,第2版,2020
VET04	水生动物分离细菌抗微生物药物敏感性试验执行标准, 第3版, 2020
VET05	动物源性细菌抗微生物敏感性试验数据的生成、呈现与应用, 第1版, 2011
VET06	动物源性少见分离菌及苛养性细菌抗微生物敏感性试验方法, 第1版, 2016
VET08	动物源性细菌纸片及稀释法抗微生物药物敏感性试验执行标准, 第4版, 2018
VET09	敏感性试验数据作为兽医领域抗微生物药物管理组成部分的理解, 第1版, 2019

CLSI VAST文件

VET01与VET03描述了抗微生物药物敏感性试验（肉汤稀释法、纸片扩散法及琼脂扩散法）的方法学，VET04、VET06及VET08对狗、猫、牛、马、猪、家禽及鱼来源微生物提供了质控参数及兽医专用临床折点表格。对于如鸟类、绵羊、山羊、骆驼、爬行动物、两栖动物及野生动物这些重要种群由于临床和药理数据有限目前尚无折点，尽管抗微生物药物已经用于治疗这些动物，并在一些情况下，治疗对可导致种群数量锐减细菌真菌感染的濒危物种至关重要。然而，对于小型宠物VAST已对很多抗微生物药物制定了兽医专用折点。很多药物及很多感染狗和猫的常见病原体对于人类临床医学工作者来说十分熟悉。此外，VET09作为一项新的教育文件，用以帮助兽医及临床实验室理解兽医分离株进行抗微生物药物敏感性试验的重要概念。

为了阐述兽医分离株进行抗微生物药物敏感性试验的方法，并比较兽医及人类临床实验室进行AST的异同，我们将展示一个病例-一只犬患者就诊于一个小型私人兽医诊所。

向Glittersparkles学习兽医抗微生物药物敏感性试验（续）

病例

一只名叫“Glittersparkles 女士”的11岁已绝育雌性德国牧羊犬被送往一家基层兽医护理诊所，主人报告该犬已有2天尿频和排尿困难，在家中发生了几次事故。该雌犬有糖尿病和慢性肾病病史，但处于医药控制中。

在诊所进行了膀胱穿刺术（即从膀胱直接抽取尿液）并将标本送往州立兽医教学医院的诊断实验室进行尿液分析和培养。

兽医微生物学试验大部分在商业参考实验室、兽医院校附属教学医院或国家支持的兽医诊断实验室进行。很少有诊所在诊所内部进行微生物学试验。

该犬得到的经验性兽医处方为口服阿莫西林-克拉维酸，给予每12小时13.75mg/kg的说明书剂量[1]。较长的治疗周期在兽医领域仍然是常见现象，因为短疗程治疗的证据很少且处方人员对于人类用药演变的意识有限[2]。β-内酰胺类及喹诺酮类药物是狗尿路感染最常见的抗微生物药物，而用于人类的药物如呋喃妥因和甲氧苄啶-磺胺甲恶唑，则很少使用。目前，对于呋喃妥因和甲氧苄啶-磺胺甲恶唑尚无兽医折点[3]。许多兽医不熟悉前者，也不愿意使用后者，特别是在某些大型犬类如牧羊犬，因为担心它们的遗传倾向的特殊反应，尽管风险的程度仍有争议。



小型动物兽医用药几乎完全依赖口服药物或长效单剂皮下注射，一部分因为门诊进行静脉抗微生物药物治疗

（OPAT）不是困难就是昂贵，另外也有一部分原因在于给难以控制的宠物进行口服药物治疗不好实施。此外，由于费用由宠物主人自行支付，因此还必须考虑可能进行的诊断检测的类型、范围以及处方费用。由于这些原因，兽用氟喹诺酮类药物[恩诺沙星（enrofloxacin）、奥比沙星（orbifloxacin）、马波沙星（marbofloxacin）和普多沙星（pradofloxacin）]或三代头孢菌素（头孢泊肟）是经常使用的药物，特别是对猫，因为每天一次给药更容易。当无法进行口服药物治疗时，一种长效、注射型三代头孢菌素[头孢维星（cefovecin）]也经常用于治疗猫泌尿系统感染。

（备注：这些描述并不打算作为抗微生物药物选择或管理的立场声明，但包括在内，以提供深入了解兽医所特有的关于试验和抗微生物药物使用的一些相关因素）

在微生物学实验室进行标准定量培养，将1μL尿液接种在血/麦康凯琼脂双板上，并将10μL尿液接种在单独的血琼脂平板上。在35°C 5% CO₂环境中孵育过夜后，可见单一的菌落形态，定量结果为>100,000 CFU/mL。该分离株为β-溶血、发酵乳糖、吲哚阳性且氧化酶阴性的革兰阴性杆菌，在实验室中经鉴定为大肠埃希菌。

对于不太容易鉴定的菌种，虽然越来越多的兽医实验室开始拥有MALDI-TOF质谱且质谱的使用也正在增加，但许多兽医实验室仍然依赖生化方法。

向Glittersparkles学习兽医抗微生物药物敏感性试验（续）

和人类一样，大肠埃希菌是狗和猫泌尿系统感染的最常见原因。通常与泌尿系统感染有关的其他菌种也很为人类所熟悉，包括葡萄球菌(以狗分离的假中间葡萄球菌和猫分离的猫葡萄球菌为主)、肠球菌，以及不太常见的奇异变形杆菌和肺炎克雷伯菌。

人类与兽医的抗微生物药物敏感性试验之间一个非常显著的区别是FDA不对进行兽医抗微生物药物敏感性试验条件进行管理，也没有设置兽医折点。

兽医抗微生物药物敏感性试验通常选择商业化的肉汤微稀释法进行，使用专门为兽医设计的板条。

纸片扩散法不太常见，因为可能在兽医实验室中进行检测的很多药物没有纸片扩散法折点。这通常是由于在建立折点时缺少纸片法相关数据，或者是MIC和纸片法之间结果相关性差。在目前的情况下，实验室使用商品化的革兰阴性微量肉汤稀释板条对宠物分离菌进行试验，结果如表2所示。

表2. 尿标本分离E. coli抗微生物药物敏感性试验结果

菌株:大肠埃希菌 E. coli 计数: >100,000 CFU/mL		
抗微生物药物	MIC (µg/mL)	解释分类
阿米卡星	4	S
氨苄西林	8	S
阿莫西林克拉维酸	4/2	S
头孢唑林	2	S
头孢维星	1	S
头孢泊肟	≤ 1	S
头孢氨苄	8	S
恩诺沙星	≤0.12	S
庆大霉素	≤1	S
马波沙星	≤0.12	S
呋喃妥因	≤16	S
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	≤0.5/9.5	S

备注：板条上有但未纳入报告的补充药物包括(µg/mL)：头孢他啶≤1 S，氯霉素8 S，亚胺培南≤1 S，哌拉西林-他唑巴坦2/4 S

对于大部分这些药物，用于犬类的折点发布于VET08-Ed4的表2A中。对于尚未发表犬类专用折点的药物通常使用M100里面人类折点进行解释。这些药物复制于VET08中并标明为人类折点，意味着相对于犬类特有折点而言，该类药物对于临床结局的预测性略低。这些药物包括氯霉素、亚胺培南、呋喃妥因和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑。许多兽医实验室通常屏蔽氯霉素和碳青霉烯类药物的结果，并且在一些国家禁止使用，尽管在没有其他选择的情况下，有些国家可能报告并考虑使用这些药物。此外，头孢他啶和哌拉西林-他唑巴坦的犬类专用折点列为二级药物，可以选择性地报告。表3展示了如何在VET08-Ed4中显示兽医专用折点和人类折点的示例。

向Glittersparkles学习兽医抗微生物药物敏感性试验（续）

表3. 节选自CLSI VET08-Ed4

试验 / 报告分组	部位	抗微生物药物	菌种	纸片含量	解释分类和抑菌圈直径（取整后）折点 mm			解释分类和MIC折点 μ g/mL			注释
					S	I	R	S	I	R	
狗											
A	UTI	头孢维星	大肠埃希菌 奇异变形杆菌	30 μ g	\geq 24	21-23	\leq 20	\leq 2	4	\geq 8	
猫											
A	UTI	头孢维星	大肠埃希菌	30 μ g	\geq 24	21-23	\leq 20	\leq 2	4	\geq 8	
人类											
		甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	肠杆菌科细菌	1.25/23.7 μ g（译者注：实际市售纸片磺胺甲噁唑含量为23.75 μ g）	\geq 16	11-15	\leq 10	\leq 2/38	-	\geq 4/76	

头孢维星cefovecin：存在狗特异性和猫特异性折点。此时，因为没有兽用折点，将用人类的折点（用灰色阴影表示）解释甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的兽医分离株。

总结

这个案例很简单，但是旨在证明CLSI VET文件在为兽医实验室提供标准方面的价值，确保产生高质量的AST结果。

它还显示了人类和AST兽医小组委员会在AST工作上的主要相似之处。

此处遇到的大肠埃希菌是全敏感的，经验治疗可能有效。不过，越来越多的案例变得不那么简单了。过去20年来，兽医医学的进步使得其治疗方法可以与人类医学中经常出现的干预措施和疗法并驾齐驱。骨外科学、放射肿瘤学和皮肤病学只是大大延长和改善了患病动物生活质量的少数的几个专业。然而，如同人类医学一样，小型动物医学现在更常遇到以前罕见的机会性感染和耐药表型，包括引起犬的皮肤、泌尿道，甚至人工关节感染的苯唑西林耐药的葡萄球菌，犬慢性耳部感染的多重耐药的铜绿假单胞菌^[4]，和产ESBL的肠杆菌目的许多菌种。这些挑战凸显了VAST工作的必要性，因为VAST会持续制定兽医专用标准，在兽医学中协助选择恰当的抗微生物药物。

参考文献

- 1 Clavamox® [package insert]. Kalamazoo, MI. Zoetis Inc. 2013. Accessed July 5, 2020.
- 2 Weese JS, Blondeau J, Boothe D, et al. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract infections in dogs and cats: Antimicrobial guidelines working group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Vet Med Int* 2011;4:1–9.
- 3 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals*. 4th ed. CLSI supplement VET08. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- 4 Międzobrodzki J, Kasproicz A, Białecka A, Jaworska O, Polakowska K, Władyka B, Dubin A. The first case of a *Staphylococcus pseudintermedius* infection after joint prosthesis implantation in a dog. *Pol J Microbiol*. 2010;59:133–35.

近平滑念珠菌复合群药敏解释的应用

Shawn R. Lockhart, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA

随着基于DNA测序和MALDI-TOF的酵母菌鉴定的广泛应用，我们已经了解了很多关于复合群中隐藏的种的流行情况。由近平滑念珠菌（*Candida parapsilosis*）、拟平滑念珠菌（*C. orthopsilosis*）和似平滑念珠菌（*C. metapsilosis*）组成的菌种复合群中，近平滑念珠菌是最常见的。拟平滑念珠菌和似平滑念珠菌都是同型种（cryptic species）。从2006年至2016年收集的一项全球监测项目中，近平滑念珠菌复合群由95.5%的近平滑念珠菌、3.2%的拟平滑念珠菌和1.3%的似平滑念珠菌组成[1]。临床实验室中出现的一个难题是，这三个菌种都有各自的流行病学界值（ECVs）[2]，但只有近平滑念珠菌有折点[3]。实验室应如何报告近平滑念珠菌复合群的抗真菌药敏试验结果呢？

如果实验室能鉴定到复合群中的菌种水平：

- 近平滑念珠菌折点仅应用于狭义的近平滑念珠菌。
- 对于鉴别为似平滑念珠菌和拟平滑念珠菌的分离株，应使用种特异性ECVs，并注明ECVs不能预测临床结果，但可能有助于鉴定非野生型分离株。建议关于ECVs的其他解释参考CLSI M59文件[2]。

如果实验室能够鉴别出近平滑念珠菌，但不能区分复合群中的其他菌种，可使用近平滑念珠菌折点。当最初设定近平滑念珠菌折点时，很可能在这个复合群中包含了少量的同型种。如果实验室不能区分复合群，并正在应用近平滑念珠菌折点，应谨慎地添加如下注释：“目前本实验室使用的方法并不能将近平滑念珠菌（作为近平滑念珠菌复合群中的一部分）与复合群中的其他菌种区分开来。”尽管其他菌种的流行率低，但它们使用近平滑念珠菌折点来预测的临床反应尚属未知。

对没有折点或者ECVs的抗真菌药物（如氟胞嘧啶）不应在近平滑念珠菌或复合群中的其它菌种中报告其结果解释。不能接受使用密切相关菌种的ECV进行解释。

表1. 近平滑念珠菌的折点和近平滑念珠菌复合群中菌种特异性的流行病学界值^[2,3]

抗真菌药物	折点 (µg/ml)	流行病学界值 (µg/ml)		
	近平滑念珠菌	狭义的近平滑念珠菌	拟平滑念珠菌	似平滑念珠菌
氟康唑	≤2 S; ≥8 R	2	2	4
伊曲康唑	N/A	0.5	0.5	1
泊沙康唑	N/A	0.25	0.25	0.25
伏立康唑	≤0.12 S; ≥1 R	没有 ECV	0.125	0.06
阿尼芬净	≤2 S; ≥8 R	4	2	0.5
卡泊芬净	≤2 S; ≥8 R	1	1	0.25
米卡芬净	≤2 S; ≥8 R	2	1	1
两性霉素B	N/A	1	2	1

缩写:N/A: 不适用; R: 耐药; S: 敏感。

参考文献

- 1 Pfaller MA, DJ Diekema, JD Turnidge, M Castanheira, and RN Jones (2019) Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997-2016. Open Forum Infect Dis. 6(Suppl1):S79-S94.
- 2 CLSI. *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*, 2nd Ed. CLSI supplement M60. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- 3 CLSI. *Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing*, 3rd Ed. CLSI supplement M59. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.

头孢地尔（cefiderocol）和来法莫林（lefamulin）：临床微生物学家需要知道什么？

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

去年美国食品和药品监督管理局(FDA)批准了三种新的抗微生物药物用于治疗细菌感染:头孢地尔（cefiderocol）、亚胺培南-瑞来巴坦（imipenem-relebactam）和来法莫林（lefamulin）。为了帮助临床微生物学实验室熟悉这些药物，本期和下期的新闻更新将提供这些新药物作用的简要介绍。这里将讨论头孢地尔和来法莫林，下一期将重点讨论亚胺培南-瑞来巴坦。

表1.头孢地尔^[1]和来法莫林^[2]的基本特征

	头孢地尔	来法莫林
商品名	Fetroja®	Xenleta™
制药商	Shionogi, Inc.	Nabriva Therapeutics US, Inc.
药物类别	头孢烯 (亚类:铁载体头孢菌素)	截短侧耳素
给药途径	静脉	静脉, 口服
FDA 批准日期	2019年11月	2019年8月
FDA 批准治疗感染	复杂性尿路感染, 包括≥18岁有限或无替代治疗方案的肾盂肾炎患者	成人CABP
在FDA药品说明书剂量中已证明具有临床疗效的微生物	大肠埃希菌 阴沟肠杆菌复合群 肺炎克雷伯菌 奇异变形杆菌 铜绿假单胞菌	肺炎衣原体 流感嗜血杆菌 嗜肺军团菌 肺炎支原体 金黄色葡萄球菌 (甲氧西林敏感) 肺炎链球菌
FDA药物说明书剂量中列出的已在体外证明其活性的其他微生物	嗜麦芽窄食单胞菌 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌 碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌 耐碳青霉烯的鲍曼不动杆菌	副流感嗜血杆菌 卡他莫拉菌 金黄色葡萄球菌 (耐甲氧西林) 无乳链球菌 化脓链球菌 草绿色链球菌群 (几个种)
无效	大多数革兰阳性细菌和厌氧菌	肠杆菌目细菌、铜绿假单胞菌和其他非发酵菌
治疗策略	多重耐药革兰阴性菌 包括一些耐碳青霉烯的菌株和非发酵菌	是目前治疗CABP的药物 (如β-内酰胺类、大环内酯类、氟喹诺酮类) 的替代品

缩写:CABP: 社区获得性细菌性肺炎。

头孢地尔

1. 头孢地尔是什么?它和目前试验的其他抗微生物药物一样吗?

头孢地尔是一种铁载体头孢菌素。头孢地尔的头孢菌素核心与螯合铁的邻苯二酚部分共轭。铁-头孢地尔复合物借助细菌铁转运蛋白由细菌外膜主动跨膜转运。一旦进入周质间隙, 头孢地尔可抑制青霉素结合蛋白3 (PBP3), 发挥杀菌作用^[1,3]。相比其他头孢菌素, 头孢地尔提高了其对ESBL、AmpC和碳青霉烯酶的稳定性^[1,3]。

关于头孢地尔和来法莫林:临床微生物学家需要知道什么? (续)

2. 头孢地尔是否应常规检测? 什么时候可以要求实验室检测头孢地尔?

头孢地尔可选择性地用于治疗由多重耐药(MDR)革兰阴性菌引起的感染。大多数实验室将根据特殊要求在本单位实验室或参考实验室测试头孢地尔。有些实验室可能会对特定的MDR革兰阴性菌主动进行头孢地尔检测。

3. 头孢地尔应如何检测? 有何特殊的检测注意事项吗?

头孢地尔的检测可采用CLSI参考纸片扩散法和微量肉汤稀释MIC法:

纸片扩散: 无添加的Mueller-Hinton琼脂(MHA)^[4]; 两个制造商可提供FDA批准的纸片(见表2)。

微量肉汤稀释: 去铁阳离子调节的特殊Mueller-Hinton肉汤(CAMHB); 该培养基的制备建议见CLSI M100^[5]。

Thermo Scientific™ Sensititre™ 是FDA批准的头孢地尔的唯一MIC方法(见表2)。

表2. 头孢地尔和来法莫林的检测方案

抗微生物药	纸片制造商(纸片含量)	梯度扩散	肉汤微量稀释法
头孢地尔	Hardy Diagnostics ^a (30 µg) Liofilchem ^b (30 µg)	不适用	Thermo Scientific™ Sensititre™ ^a
来法莫林	Hardy Diagnostics (20 µg) ^c Liofilchem ^b (20 µg) (5 µg 用于EUCAST折点)	Liofilchem ^c	不适用

a FDA批准用于检测大肠埃希菌, 阴沟肠杆菌复合群, 肺炎克雷伯菌, 奇异变形杆菌, 铜绿假单胞菌

b 在美国仅供研究使用

c FDA批准用于检测肺炎链球菌, 金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感)和流感嗜血杆菌

4. 头孢地尔结果如何解释? 为什么不同组织机构有不同的折点?

表3列出了FDA、CLSI和EUCAST提供的折点, 具有明显的不同。

根据MIC分布和PK/PD数据, CLSI于2019年1月设定了肠杆菌目、铜绿假单胞菌、不动杆菌属和嗜麦芽窄食单胞菌的头孢地尔“INV”或“研究”折点, 当时没有临床结果数据。CLSI INV折点用于尚未获得FDA批准的抗微生物药物。头孢地尔于2019年末提交给FDA。FDA回顾了与CLSI相同的PK/PD和MIC分布数据, 还审查了在此期间获得的临床试验患者结果数据。FDA设定了肠杆菌目细菌和铜绿假单胞菌与CLSI不同的折点。根据临床研究的结果, 感染不动杆菌属和嗜麦芽窄食单胞菌的患者死亡率升高, FDA没有认可CLSI关于这两个菌的折点[6]。

CLSI很快将重新评估头孢地尔的折点。同时, 建议临床实验室在检测头孢地尔时, 使用FDA MIC和纸片扩散法折点。如果感染科医生要求检测不动杆菌属或嗜麦芽窄食单胞菌, 实验室应在检测前与他们讨论使用CLSI INV折点的利弊。EUCAST于2020年4月发布了头孢地尔的折点, 但并未设立中介折点(根据EUCAST定义, 增加暴露(即提高剂量)的情况下, “I”意味着敏感), 他们也没有设定ATU(技术不确定区)标准, ATU是一个EUCAST术语, 用来警告实验室对通过MIC法或纸片扩散法测试获得的某些值的不确定解释。尽管EUCAST认可不动杆菌属和嗜麦芽窄食单胞菌的流行病学界值, 但并没有设定它们的折点。

关于头孢地尔和来法莫林:临床微生物学家需要知道什么? (续)

5. 头孢地尔预期的 AST 结果是什么?

数据显示, 采用CLSI折点时, 超过80%的耐碳青霉烯类(CR)-肠杆菌目细菌、CR-铜绿假单胞菌、CR-鲍曼不动杆菌及嗜麦芽窄食单胞菌对头孢地尔敏感。头孢地尔对大多数能产生金属 β -内酰胺酶(如NDM、VIM、IMP)的肠杆菌目菌株具有活性, 因此头孢地尔通常是治疗这些泛耐药菌株的一个有吸引力的选择。

最近的一项研究表明, 多重耐药鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌的MIC₉₀值分别为1和0.25 μ g/mL。这意味着, 使用CLSI INV折点作为这些微生物的判定标准时, 至少90%的分离株将归为对头孢地尔敏感。27株CR-铜绿假单胞菌MIC₉₀为0.5 μ g/mL, 提示大多数CR-铜绿假单胞菌对头孢地尔敏感^[3]。

700多株产碳青霉烯酶的肠杆菌目细菌(包括丝氨酸酶和金属 β -内酰胺酶的菌株)的数据表明, 大约80%的菌株MIC \leq 2 μ g/mL^[3], 根据这三个组织公布的折点, 头孢地尔是敏感的。

表3. 头孢地尔的FDA, CLSI和 EUCAST 折点^[5, 8-9]

微生物	FDA折点						CLSI INV 折点						EUCAST 折点			
	MIC (μ g/mL)			DD (mm) ^a			MIC (μ g/mL)			DD (mm) ^a			MIC (μ g/mL)		DD (mm) ^a	
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	R	S	R
肠杆菌目细菌 ^b	\leq 2	4	\geq 8	\geq 18	14-17	\leq 13	\leq 4	8	\geq 16	\geq 16	12-15	\leq 11	\leq 2	$>$ 2	\geq 22	$<$ 22
铜绿假单胞菌	\leq 1	2	\geq 4	\geq 25	19-24	\leq 18	\leq 4	8	\geq 16	\geq 18	13-17	\leq 12	\leq 2	$>$ 2	\geq 22	$<$ 22
不动杆菌属细菌	-	-	-	-	-	-	\leq 4	8	\geq 16	\geq 15	11-14	\leq 10	IE ^c	IE	-	-
嗜麦芽窄食单胞菌	-	-	-	-	-	-	\leq 4	8	\geq 16	\geq 17	13-16	\leq 12	IE ^c	IE	-	-

缩写: DD, 纸片扩散; IE, 没有足够的证据设置临床折点; I, 中介; INV, 研究性; R, 耐药; S, 敏感。

a 纸片含量 = 30 μ g

b 肠杆菌目细菌FDA折点仅适用于大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌和阴沟肠杆菌复合群

c EUCAST对于鲍曼不动杆菌的流行病学临界值为 \leq 0.25 μ g/mL, 嗜麦芽窄食单胞菌为 \leq 0.06 μ g/mL

来法莫林

1. 来法莫林是什么? 它和我们目前正在测试的其他抗微生物药物一样吗?

来法莫林属于截短侧耳素类抗微生物药物。它具有杀菌作用, 通过阻止tRNA在细菌核糖体中的定位来抑制蛋白质合成。瑞他帕林是唯一批准用于人类的截短侧耳素, 用于局部治疗皮肤感染, 如脓疱疮。泰妙菌素和沃尼妙林是批准用于兽药的截短侧耳素。来法莫林用于治疗CABP患者。使用大环内酯、青霉素和氟喹诺酮类等传统药物治疗CABP遇到出现耐药性^[12]和安全问题(如氟喹诺酮类药物)的阻碍^[13]。因此, 在CABP的一些病例中, 需要像来法莫林这样的替代药物。

2. 是否应该对与CABP相关的细菌病原体(如呼吸分离株)进行常规测试? 什么时候需要实验室测试来法莫林?

通常对CABP进行经验性治疗, 与CABP相关的细菌中 $>$ 99.0%对来法莫林敏感。因此, 不建议常规AST。如果怀疑存在耐药性, 可以进行测试。

3. 来法莫林应如何检测? 有什么特殊的测试注意事项吗?

CLSI参考纸片扩散法和肉汤微量稀释MIC法可用于测定来法莫林:

纸片扩散: 无添加的MHA; 苛养菌使用适当的含添加剂的MHA; ^[4] 仅一个制造商可提供FDA批准的纸片(见表2)。

肉汤微量稀释: CAMHB; 苛养菌使用适当的含添加剂的CAMHB。 ^[5]

Liofilchem MTS是FDA批准的头孢地尔(译者注: 应为来法莫林)的唯一MIC方法(见表2)。

关于头孢地尔和来法莫林:临床微生物学家需要知道什么? (续)

4. 来法莫林的结果应如何解释? 为什么只有敏感的折点?

来法莫林的纸片扩散和MIC折点目前仅可从FDA获得^{18]}, 这些可用于结果的解释和报告。到目前为止, 几乎所有分离株的MIC都低于敏感折点, 所以仅设定了敏感折点(见表4)。除敏感外, 来法莫林其他结果归为“非敏感”, 并应进一步确认。

表4.来法莫林的FDA折点

细菌	FDA折点 ^a					
	MIC (µg/mL)			DD (mm) ^b		
	S	I	R	S	I	R
金黄色葡萄球菌 ^c	≤0.25	-	-	≥23	-	-
肺炎链球菌	≤0.5	-	-	≥17	-	-
流感嗜血杆菌	≤2	-	-	≥17	-	-

缩写: DD, 纸片扩散; I, 中介; S, 敏感; R, 中介。

^a通过纸片扩散或MIC得到的敏感之外的分离株, 应进行确认。

^b纸片含量= 20 µg

^c仅限于甲氧西林敏感的分株

CLSI和EUCAST将制定临床折点。

5.来法莫林预期的AST结果是什么?

来法莫林对引起CABP的常见致病菌具有高度的活性^[11]。一项研究表明, 几乎所有的肺炎链球菌(包括青霉素和/或大环内酯和/或氟喹诺酮耐药菌株)、金黄色葡萄球菌(包括甲氧西林耐药菌株)和流感嗜血杆菌(包括产β-内酰胺酶的菌株)使用FDA折点都是敏感的。来法莫林对卡他莫拉菌也有较高的活性^[12]。

对于治疗由MDR革兰阴性菌引起的感染, 头孢地尔是一种有吸引力的选择。目前临床实验室应该慎重地确定这种药物的检测策略, 因为实验室内检测方法(in-house testing) (译者按, 即实验室自建方法, 没有外部帮助, 需要自己进行性能验证) 的选择有限, 而且提供检测的参考实验室很少。相反, 考虑到来法莫林的耐药罕见, 目前没有必要对它进行检测。

当对头孢地尔或任何新药实施AST时, 需要进行验证研究。表5列出了临床微生物学实验室在获得一种新的抗微生物药物时需要考虑的问题。CLSI AST新闻更新(2016年冬季第1卷第2期; 2019年6月第2期第4卷)讨论了验证研究方案。有关AST验证的详细指南, 参阅CLSI M52^[14]。如果验证方法已用于实验室中的其他药物, 则验证研究可包括30个或更少的临床分离株。实验室在制定计划时必须考虑的各种因素包括:

- 特定药物检测方法的任何特有的注意事项。
- 实验室执行AST的方法和专业知识的经验。
- 实验室中的QA程序可以在多大程度上识别出AST的任何细微问题。
- 具有不同耐药性或敏感性的可用菌株。
- 从文献或测试该药物的同事处收集到的任何其他信息。
- 尽管CDC FDA抗微生物药物耐药库(AR)通常包含可用于验证新型药物AST的菌株^[15], 但目前尚无验证头孢地尔或来法莫林的菌株, 药物制造商或可提供帮助。

关于头孢地尔和来法莫林:临床微生物学家需要知道什么? (续)

表5. 临床微生物学实验室在新抗微生物药物上市时应考虑的问题

#	问题
1	您的抗微生物药物管理计划 (ASP) 是否考虑到患者对新药物药敏的需求性? 这种抗微生物药物处方集上有吗?
2	预计的测试量是否值得考虑实验室内部自建方法检测?
3	有哪些测试方法可应用?
4	可以通过实验室当前使用的方法进行测试吗?
5	是否有研究证明该方法对当前实验室的有效性? a. 有测试困难的报导吗? b. 是否有特殊要求 (如特殊质控菌株)?
6	你的实验室是否有资源来实施内部自建方法检测? a. 人员配备? b. 进行验证研究的菌种和系统, 包括一个经CLIA认证的参考实验室用于不一致结果的判定? c. 质量控制计划-使用IQCP和QC? d. IT支持通过电子健康记录 (EHR) 进行报告和计费?
7	检测新药的参考实验室是否为您的实验室提供服务? a. 周转时间需要多久?
8	对于实验室而言, 哪种选择最经济有效?
9	对于您所在机构的患者管理而言, 哪种选择最节省成本?
10	考虑到内部检测与外送检测的周转时间, 对于患者而言, 哪种选择是可以接受的?

参考文献

- 1 US Food and Drug Administration. Cefiderocol (FETROJA). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209445s000lbl.pdf. Accessed July 1, 2020.
- 2 US Food and Drug Administration. Lefamulin (XENLETA). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211672s000,211673s000lbl.pdf. Accessed July 1, 2020.
- 3 Jacobs MR, Abdelhamed AM, Good CE, et al. ARGONAUT-1: Activity of Cefiderocol (S-649266), a siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria, including carbapenem-resistant nonfermenters and Enterobacteriaceae with defined extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;63(1):e01801-18.
- 4 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 13th ed. CLSI standard M02. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- 5 CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- 6 Shields RK. Case commentary: the need for cefiderocol is clear, but are the supporting clinical data? *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4):e00059-20.
- 7 Tamma PD, Hsu AJ. Defining the role of novel β -Lactam agents that target carbapenem-resistant gram-negative organisms. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):251-60.
- 8 US Food and Drug Administration. *Antibacterial Susceptibility Test Interpretive Criteria (STIC)*. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/antibacterial-susceptibility-test-interpretive-criteria>. Accessed July 1, 2020.
- 9 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints - bacteria (v 10.0) (Jan 1, 2020). https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/. Accessed June 20, 2020.
- 10 US Food and Drug Administration. Retapamulin (ALTABAX). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022055s002lbl.pdf. Accessed July 1, 2020.

关于头孢地尔和来法莫林:临床微生物学家需要知道什么? (续)

- 11 Eyal Z, Matzov D, Krupkin M, et al. A novel pleuromutilin antibacterial compound, its binding mode and selectivity mechanism. *Sci Rep.* 2016;6:39004.
 - 12 Paukner S, Gelone SP, Arends SJR, et al. Antibacterial activity of lefamulin against pathogens most commonly causing community-acquired bacterial pneumonia: SENTRY antimicrobial surveillance program (2015-2016). *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(4):e02161-18
 - 13 US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>. Accessed July 1, 2020
 - 14 CLSI. *Verification of Commercial Microbial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Systems*. 1st ed. CLSI guideline M52. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
 - 15 CDC & FDA Antibiotic Resistant (AR) Isolate Bank. <https://www.cdc.gov/drugresistance/resistance-bank/index.html>. Accessed July 1, 2020
- 关于头孢地尔和来法莫林的更多信息, ASM成员可以访问讨论过这个主题的ASM虚拟期刊俱乐部, 可按需提供。2020年5月12日期刊俱乐部, 点击[此处](#)。

纪念

Mary Jane Ferraro, PhD, MPH

Virginia M. Pierce, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

玛丽·简·费拉罗博士, 著名临床微生物学家, 在长期患病后于2020年1月18日去世。享年72岁。费拉罗博士在CLSI工作长达30年, 在此期间, 她坚守承诺、钻研技术和领导能力突出, 对临床微生物学的实践尤其是在抗微生物药物敏感性试验标准和方法的改进产生了积极影响。作为CLSI AST小组委员会的第一位女性主席, 费拉罗博士后来担任CLSI微生物区委员会主席, CLSI微生物专家小组副主席及CLSI董事会成员。

费拉罗博士是土生土长的马萨诸塞州匹茨菲尔德人, 在波士顿大学医学院获得医学科学界微生物学博士学位, 后通过哈佛大学公共卫生学院的博士后奖学金项目获得公共卫生硕士学位, 该项目旨在为大型传染病实验室培养主任。1976年, 麻省总医院(MGH)聘任她为细菌学实验室的助理主任。至1984年升任MGH临床微生物学实验室主任。在任职于MGH长达40余年的职业生涯里, 她以追求卓越的奉献精神而闻名。她工作态度一丝不苟, 坚韧不拔, 并且技术精湛, 能迅速找出几乎任何问题的根本原因。她培养和指导了许多微生物学家和实验室员工, 其中许多人后来成为临床微生物学的领导者。费拉罗博士于2004年任病理学教授, 并于2006年任医学教授, 成为为数不多的能在哈佛医学院担任双教授职位的女性之一。



In Memoriam

费拉罗博士，作为各组织的顾问及世界各地科学会议的特邀发言人，以其专业知识和远见为许多国家和国际委员会作出贡献。她撰写了许多研究性出版物、评论文章和书籍章节，并担任《临床微生物学通讯》的联合编辑、《临床微生物学手册》的章节编辑及《临床微生物学杂志》和《诊断微生物学与感染病杂志》编委。费拉罗博士还担任美国微生物学会和美国传染病学会的会员。她还获得了许多其他荣誉，包括2001年的CLSI Russell J.Eilers纪念奖、2006年的CLSI John V.Bergen卓越奖以及2018年的美国微生物学会Sonnenwirth临床微生物学领导奖。

除了令人印象深刻的专业成就外，费拉罗博士还喜欢抽出时间交友——例如，会在周五晚上与搬到其他城市的朋友通过电话进行聚会（提前在网络上举办虚拟鸡尾酒会！）。她还和丈夫罗伯特·C·莫勒林一起环游世界，他们共同热爱意大利及其歌剧和美酒。罗伯特·C·莫勒林是一名杰出的传染病医生及科学家，于2014年去世。

费拉罗博士的家人、朋友和同事都将深深地怀念费拉罗博士。她通过临床微生物学实践，致力于治疗感染病患者并因此改善了无数人的生活。她给我们留下了不朽的遗产，其在专业上作出的贡献及作为良师益友的影响将是持久的。

Outreach Working Group (ORWG) Members:

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, Nationwide Children's Hospital, Columbus,
OH, USA

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

Graeme Forrest, Oregon Health and Science University,
Portland, OR, USA

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

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

翻译总负责：王辉教授（北京大学人民医院）。

审阅：王辉、鲁炳怀（中日医院）、张利军（重庆医科大学
附属第二医院）、宁永忠（清华大学附属垂杨柳医院）

翻译（按翻译顺序）：刘泽世（西安交通大学第二附属医院）、
徐静（聊城市第二人民医院）、应颖秋（北京大学第三医院）、
徐春晖（中国医学科学院血液病医院）、余霞（重庆市丰都县
人民医院）、田瑞卿（保定市第一医院）、时黎明（山东省菏泽
市立医院）



PO Box 633, Annapolis Junction, MD 20701 USA | www.clsi.org

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