



CLSI 药物敏感试验分委员会

# CLSI 药物敏感试验新闻

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

美国临床和实验室标准协会 ( Clinical and Laboratory Standards Institute , CLSI ) 宣传工作组 ( Outreach Working Group , ORWG ) 提供本期通讯，关注近期抗微生物药物敏感试验和报告的一些相关问题。我们将会列出一些新的学习资料的链接，并提醒您在哪里可以找到有关CLSI 抗微生物药物敏感试验 ( Antimicrobial Susceptibility Test , AST ) 委员会会议内容的信息。

## CLSI AST分委员会成员

下列组织的抗微生物药物领域专家代表出席和参与了CLSI AST分委员会的会议，并帮助宣传CLSI的决议信息和药敏试验问题。

- 美国临床药理学学会感染病实践与研究网络 (ACCP NFD PRN)
- 美国微生物学学会 (ASM)
- 公共卫生实验室联合会 (APHL)
- 美国材料与试验学会 (ASTM International)
- 美国病理学家学会 (CAP)
- 欧洲药敏试验委员会 (EUCAST)
- 美国感染病学会 (IDSA)
- 儿科感染病学会 (PIDS)
- 美国医疗保健流行病学学会 (SHEA)
- 感染病药剂师学会 (SIDP)
- 敏感性检测企业联合会 (STMA)

## CLSI AST分委员会做什么?

CLSI AST新闻的第一版(2016年春季第1卷第1期)详细描述了CLSI AST分委员会的组织和运作。

- 你可以在[这里](#)查看新闻通讯 (Newsletter)。
- 想要了解更多关于即将召开或曾经召开会议的信息，请点击[这里](#)。
- CLSI在[这里](#)发布会议时间和总结供公众访问。
- 如果您计划参加CLSI AST分委员会会议，请查看[这里](#)的介绍。

## 有兴趣成为CLSI志愿者吗?在这里了解更多。

请记住，CLSI AST分委员会欢迎您就CLSI文件、教育材料或本通讯的任何方面提出建议。

## 本期内容：

CLSI未来的会议.....	2
新的和升级的文件.....	2
M100的新信息.....	3
<b>特色文章：</b>	
对检测新抗微生物药物的要求进行评估的实践方法.....	5
<b>实用小贴士：</b>	
我们在哪里可以找到耳念珠菌的最新资源？.....	10
<b>热门话题：</b>	
抗生素耐药性实验室网络(AR Lab Network)——通过提供扩展的抗微生物药物敏感性检测来弥合差距.....	11
<b>纪念：</b>	
Sydney M. Finegold，医学博士.....	14

# CLSI未来的会议

2019年6月16至18日，达拉斯，德州

2020年1月26至28日，Tempe，亚利桑那州

2020年6月14至16日，巴尔的摩，马里兰州



## 新的和升级的CLSI AST文档在这里！



2018年12月升级的文件

### M44 | 酵母菌的抗真菌药物纸片扩散敏感性试验，第3版

- 替换以前的M44-A2文件
- 描述酵母菌的纸片扩散法敏感性试验

#### 新的推荐：

- 增加了米卡芬净的纸片扩散法的标准
- 对可能需要进行常规抗真菌药物检测的情况进行了解释

#### 升级的推荐：

- 对特定的念珠菌属菌种，列出了其对某些抗真菌药物的直径折点和解释分类
- 修订了解释分类的定义，以便与其他CLSI敏感性试验文件保持一致

2019年2月新的依据文件

### MRO2 | 肠杆菌科和铜绿假单胞菌的氟喹诺酮类折点

CLSI发布依据性文件，提供分委员会决策背后的科学依据，以及用于确定折点的标准化数据和方法。要获得这些免费依据性文件，请单击[这里](#)。

最近公布的修订后的氟喹诺酮类折点

题目“Don't Get Wound Up: Revised Fluoroquinolone Breakpoints for *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*”，作者 Tam T. Van, Emi Minejima, Chiao An Chiu, 和 Susan M. Butler-Wu. doi:10.1128/JCM.02072-18 (May 2019) PMID 31043468.

点击[这里](#)获得该文章。

## M100关于达托霉素和肠球菌属菌种检测推荐的新信息——达托霉素折点第二版

达托霉素是针对万古霉素耐药肠球菌（VRE）所致严重感染的有限的治疗药物之一。越来越多的证据证明，该适应征下使用目前FDA批准的达托霉素6 mg/kg/day以上的剂量时，结局最好。为了更好地推断这一点，CLSI成立了一个特设工作组对达托霉素对肠球菌的活性相关数据进行了复审（某些情况也新增了数据）。包括检测相关的研究、小鼠和人体内PK/PD、超说明书用药的安全剂量和预后等，并在即将出版的依据性文件（rationale document）里进行了细节描述。这项工作的最终结果于2018年6月得到核查与批准，在2019年第29版M100中发布，即肠球菌对达托霉素的折点，同时提供了新的剂量依赖性敏感（susceptible-dose dependent, SDD）分类。SDD基于至少8 mg/kg/day的剂量，该剂量大于目前FDA批准的剂量。

2019年1月，新数据经核查证明，新折点可以将野生型屎肠球菌达托霉素MIC分布进行有效切分。因此，试图验证折点的实验室即将面临在一个解释性分类（interpretive category）之内获得精确的达托霉素MIC解释的挑战。在进一步讨论之后，CLSI投票确定第二次修订达托霉素的折点，为粪肠球菌和肠球菌其他菌种建立特别的折点，从而与屎肠球菌分别开来。对第29版M100的更新内容于2019年3月13日通过电子邮件发送给购买M100的实验室，目前免费提供M100第29版[在线版本](#)。

完整的修订备忘录可在[此处](#)获得。

目前CLSI AST SC推荐用于临床实验室的达托霉素折点和相关评论详下，这是表2D的摘录。

检测/报告分组	抗微生物药物	纸片药物含量	解释标准和抑菌环直径折点，取整，mm			解释标准和MIC折点， $\mu$ g/mL				评价
			S	I	R	S	SDD	I	R	
脂肽类										
B	达托霉素 屎肠球菌	-	-	-	-	-	≤4	-	≥8	(11)呼吸道分离株，不报达托霉素。  (12) 针对屎肠球菌引起的严重感染，SDD折点基于成人每24hr 8-12 mg/kg的剂量。建议咨询感染性疾病专家。
B	达托霉素 肠球菌（除屎肠球菌外）	-	-	-	-	≤2	-	4	≥8	(13)敏感折点基于成人每24hr 6mg/kg的剂量。  见评价(11)。

## 网络讲座（Webinars）

想获得近期网络讲座信息请点击[这里](#)。

### 存档和免费的应需网络讲座：

近期存档的CLSI网络会议请点击[这里](#)。CLSI会员可免费获得播出6个月后的在线点播网络讲座。近期一些网络会议如下：

- 在抗微生物药物管理中纳入2019 CLSI更新内容：\*CLSI/SIDP/ACCP Annual Webinar: “Merging Microbiology and Stewardship: Making the Most of 2019 CLSI Updates on Antimicrobial Susceptibility Testing for Gram-positive and Gram-negative bacteria in Your Stewardship Activities”
- 2019 CLSI更新内容：CLSI 2019 Antimicrobial Susceptibility Testing Update (2019年2月)
- 微生物学实验室质谱应用资源：CLSI-CAP Annual Webinar: “Resources for Implementation of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in the Clinical Microbiology Laboratory” (免费, 2018年12月)
- 支持抗微生物药物管理项目的累积抗生素谱的准备、运行、促进：“Preparation, Presentation, and Promotion of Cumulative Antibiodigrams To Support Antimicrobial Stewardship Programs” (免费, 2018年10月)
- CLSI药敏文件相关：“CLSI Documents for AST: What’s Available for You?” (免费, 2018年5月)

\* 该网络讲座不是CLSI主办，但可以在[这里](#)应需购买。

### 未来的网络讲座：

近期会在[这里](#)公布日期和时间。

- 依据性文件：Rationale Documents Webinar | 2019夏季
- 兽医领域控制抗微生物药物时对敏感性试验的理解：VET09, Understanding Susceptibility Test Data as a Component of Antimicrobial Stewardship in Veterinary Settings Webinar | 2019夏季
- CLSI和美国病理学家学会的讲座：CLSI-CAP Annual Webinar, Subject TBD | 2019秋季

### 废弃折点存档

2010年后M100删除的折点及其原因的存档可在[此处](#)获得。

同样地，2017年后M100删除的方法的存档可在[此处](#)获得。

## 重磅消息！CLSI会议举办教育研讨班

*Nicole Scangarella-Oman, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA*

为配合一月、六月的CLSI委员会周会议，ORWG准备了“鲜活的”教育研讨班，每年2次，时间通常为AST分委员会工作组会议开始前的周六晚上。

2019年1月在佛罗里达州圣迭戈，举行了工作会议，主题是“PK/PD研究进展和设置折点时的应用”。工作会议给不同小组提供了一个机会，即给每一个药敏试验分委员会提供前瞻性信息，明确近期PK/PD方法学和应用的进展，讨论了应用PK/PD的挑战，尤其是设定折点方面。

汇报者包括VAST和SCAST的代表。VAST是兽医抗微生物药物敏感试验分委员会。SCAST是抗微生物药物敏感试验分委员会。

Linda Miller女士整理了生动的问答部分。

下一次工作会议，题目是“To MIC or Not to MIC, That is the Question: Molecular Characterization of Antimicrobial Resistance (AR) for Healthcare in 2019 (测还是不测MIC，这是一个问题：2019年医疗机构抗微生物药物耐药[Antimicrobial Resistance, AR]的分子特征)”，将于得克萨斯州达拉斯具备，时间是2019.6.15周六。

之前研讨班的幻灯片在[此处](#)。在下拉菜单选择箭头。都以“Education”开头，检索操作简便。也可以在任何教育相关的研讨班资料里，用“Education”检索。

## 专题

# 对检测新抗微生物药物的要求进行评估的实践方法

Catherine A. Hogan, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

最近，许多新的抗微生物药物已经进入市场，以应对多重耐药（ multidrug-resistant，MDR）菌日益增长的威胁。临床和公共卫生实验室是管理MDR感染患者的重要参与者，无论是在其内部还是在其参考实验室，都必须为这些新型药物制定一项抗微生物药物敏感试验（ antimicrobial susceptibility testing，AST）计划。

在此，我们提供一个实用方法示例来应对这一挑战。让我们考虑一下，实验室应该如何应对本机构抗微生物药物管理团队收到的下列请求方案：

“实验室能否检测头孢他啶/阿维巴坦(CZA，AVYCAZ®)对碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌（ carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*，CRE）的敏感性？”

### 1. 考虑临床需要

抗微生物药物管理项目（ Antimicrobial Stewardship Program，ASP）主席要求对所有CRE进行CZA敏感性检测。这项要求看似简单，但是应该仔细考虑不同的检测方法。表1列出了实验室需要考虑的一些关键问题。

**表1. 临床实验室制定CZA检测策略时相关考虑的示例**

<p><b>问题：</b> 1.是否应对所有患者群体和/或解剖部位的分离株进行检测？</p>
<p><b>信息综述：</b> 药物说明书<sup>1</sup>显示CZA经FDA批准用于：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人和3月及以上儿童复杂性尿路感染</li> <li>成人和3月及以上儿童复杂性腹腔感染，联合应用甲硝唑</li> <li>成人医院和呼吸机相关性细菌性肺炎</li> </ul>
<p><b>决策：</b> ASP主席和实验室决定对CRE进行常规检测：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>儿童/成人的血液、尿液和腹腔分离株</li> <li>成人下呼吸道分离株</li> </ul> <p>其他来源的分离株（如伤口、脑脊液[cerebrospinal fluid，CSF]）不必进行常规检测。</p>
<p><b>进一步讨论：</b> 所有的尿液分离株是否应该检测？ASP通过分析医院数据认为尿液中的大多数CRE是定植，无需治疗。 ( CRE通常定植在泌尿道，尤其是养老院居住者，该患者群中CRE更为常见。 ) 实验室不要只对FDA批准部位的临床分离株进行药敏试验。当非FDA批准部位没有替代药物时，这种检测能为药物超说明书使用提供指导，这种情形在一些MDR分离株中可以遇到。</p>

## Practical Approach to Evaluating Requests to Test New Antimicrobials (Continued)

Table 1. (Continued)

<b>问题：</b> 2. 对我们药敏组合中全部碳青霉烯类（如厄他培南、亚胺培南、美罗培南）表型耐药的所有肠杆菌科细菌，进行追加检测（reflex testing）？还是对美罗培南和/或亚胺培南耐药者即进行检测？
<b>信息综述：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥1碳青霉烯类R的分离株数量的实验室资料</li> <li>• 厄他培南R、亚胺培南和美罗培南S的肠杆菌属分离株数量的实验室资料；文献综述表明这些菌株主要产AmpC<sup>2</sup></li> <li>• 文献综述表明，一些产碳青霉烯酶的CRE (CP-CRE)可能对亚胺培南和/或美罗培南中介<sup>3</sup></li> <li>• CLSI M100附录B显示变形杆菌属/普罗威登斯菌属/摩根菌属可因天然耐药机制对亚胺培南I或R（非厄他培南或美罗培南）</li> </ul>
<b>决策：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 检测美罗培南或亚胺培南为I或R的所有肠杆菌科细菌</li> <li>• 不要检测仅亚胺培南I或R的变形杆菌属/普罗威登斯菌属/摩根菌属</li> <li>• 不要检测仅厄他培南R的任何肠杆菌科细菌</li> </ul>
<b>进一步讨论：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 有一种或多种可用于治疗的药物敏感（如对某一氟喹诺酮类或甲氧苄啶/磺胺甲噁唑S的CRE）时，实验室是否应该对分离株进行CZA检测？</li> <li>• CRE的常规检测中，是否应该考虑其他抗微生物药物选择（如磷霉素治疗大肠埃希菌尿路感染）？</li> <li>• 实验室最初可能会决定不采用这些方案，以后需要时再重新考虑。</li> </ul>
<b>问题：</b> 3. 如果进行了碳青霉烯酶表型/分子检测，这些结果是否能为检测CZA的决策提供信息？
<b>信息综述：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CZA是一种新型的β内酰胺复合制剂，由头孢他啶和阿维巴坦组成，对产A、C、D类β内酰胺酶菌株都有抗菌活性，包括表达KPC的菌株；KPC是美国最常见的CRE类型。<sup>4</sup></li> <li>• CZA对B类金属β内酰胺酶（MBL）没有活性（如NDM-1、IMP、VIM）。</li> <li>• 实验室操作规程已经包括了检测分离株符合CP-CRE定义的内容（见问题1），检测方法采用针对碳青霉烯酶的改良碳青霉烯灭活法（mCIM）/EDTA改良碳青霉烯灭活法（eCIM）。</li> </ul>
<b>决策：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mCIM和eCIM均阳性的分离株，说明产生MBL，对CZA耐药，不必进行CZA药敏试验。<sup>4</sup></li> </ul>
<b>进一步讨论：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CZA检测应该与mCIM/eCIM同时进行，还是在mCIM/eCIM之后进行？选择后者将导致结果报告延迟。</li> </ul>

## Practical Approach to Evaluating Requests to Test New Antimicrobials (Continued)

Table 1. (Continued)

<b>问题:</b>
4. 如果临床医师有需求, 是否可以考虑对非肠杆菌科细菌进行检测?
<b>信息:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CZA对不动杆菌属无活性, 但对铜绿假单胞菌有活性。</li> <li>• 药物说明书 (labeling) 显示适应征包括铜绿假单胞菌。</li> <li>• FDA敏感性试验解释标准 (Susceptibility Test Interpretive Criteria, STIC) 网站<sup>5</sup>包含铜绿假单胞菌的CLSI/FDA折点</li> </ul>
<b>决策:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 将纳入铜绿假单胞菌进行验证研究, 或与即将进行CZA检测的参考实验室进行探讨。</li> </ul>
<b>进一步讨论:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 与ASP探讨铜绿假单胞菌分离株常规检测是否纳入CZA (如, 对其他抗假单胞菌的β内酰胺类药物[氨基南、头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南和/或亚胺培南]均为耐药“R”的分离株)</li> </ul>

## 2.是本实验室进行检测, 还是外送实验室检测?

这个问题需要考虑如下因素:

- 预期检测的数量, 基于上一年抗生素谱 (antibiogram) 中耐碳青霉烯肠杆菌科细菌的数量
- 可及的检测选择和仪器试剂 (materials)
- 本实验室检测能力
- 员工进行验证研究及编写标准操作流程 (standard operating procedures, SOPs) 的能力等
- 检测选择对于实验室报告时间 (turnaround time to results) 的影响

本实验室进行检测与外送之间的比较, 需要进行基础的成本分析, 需要时刻注意——CZA的检测结果往往对于患者诊疗至关重要。与感染性疾病学、重症监护医师、实验室医学和行政人员的密切合作是确保最佳工作流程的关键。以本次练习为目的, 我们假设实验室每年会遇到100株菌符合表1定义的检测标准, 所以决定检测应该在本实验室内进行。

## 3 如何进行验证研究?

表2列出了验证研究的要点; 进一步的指南见参考文献。<sup>6-9</sup>

表2 验证研究的基本组成部分

验证前的工作 (Pre-verification Activities)	
确定验证研究的必要性/范围	<p>根据CLIA (§CLIA 493.1253), 在您的实验室引入的任何新检测都需要进行验证研究。</p> <p>验证研究的范围由实验室决策者决定。</p> <p>如果CZA被添加到一个已经使用FDA批准的AST系统的实验室, 则有限的研究可能就足够了。否则, 应该考虑进行更有力的研究。</p>
AST方法的选择	<p><b>现有方法:</b></p> <p>FDA批准的用于新抗微生物药物的AST方法包括纸片法、E-test法 (包括一些可能仅用于科研的试剂条[research use only, RUO]) 及手工微量肉汤稀释法。</p> <p>自动化仪器对于新药通常在抗微生物药物批准后几年内无法提供检测; 请与制造商联系来获得信息。</p> <p><b>文献综述:</b></p> <p>实验室应该查阅文献来评估AST方法的性能数据。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 例: 近期数据显示对于CZA, E-test法优于纸片法性。<sup>10,11</sup> 注: 对于下面纸片扩散法结果可能的假耐药“R”请参考CLSI解决方案。</li> <li>• 当对已发表的研究进行评估时, 仔细查阅文献的方法学部分, 确保作者对于AST的评估遵循CLSI的推荐。<sup>9</sup></li> </ul>

## Practical Approach to Evaluating Requests to Test New Antimicrobials (Continued)

Table 2. (Continued)

验证前的工作(续)	
<b>审阅折点和检测中的要点</b>	<p><b>CLSI M100和FDA STIC网站：</b></p> <p>两者都列举了新抗微生物药物的MIC和纸片法折点。</p> <p>CZA出现在FDA网站，有时早于M100。这两种折点临床实验室均可采用；然而，商品化药敏检测系统的厂商必须采用FDA网站上的折点。</p> <p><b>举例：</b></p> <p>M100和FDA列举了CZA的纸片法（<math>S \geq 21\text{mm}</math>；<math>R \leq 20\text{mm}</math>）和MIC（<math>S \leq 8/4</math>；<math>R \geq 16/4</math>）折点。</p> <p>CZA没有中介折点。</p> <p>CLSI和FDA推荐：当抑菌圈直径在18-20mm时，结果应再用MIC法确认，因为有增加（overcalling）耐药的风险。<sup>4</sup></p>
验证	
<b>准确度 (Accuracy)</b>	<p><b>方法：</b></p> <p>比较所用药敏方法与参考方法的分类（MIC法和纸片法）一致性，和基本（仅MIC法）一致性。</p> <p>参考/比对方法是经典的纸片扩散法或微量肉汤稀释法（broth microdilution, BMD），本室自行完成或送参考实验室。</p> <p><b>选择检测的菌株：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLSI推荐最少30株</li> <li>• 理想情况下，菌株应涵盖一系列MIC值，包括不同菌种和不同耐药表型（包括ESBL、AmpC、KPC、OXA-48）</li> <li>• 建议包含对CZA耐药的菌株，例如那些携带MBL的菌株</li> <li>• 来源包括： <ul style="list-style-type: none"> <li>-本实验室收集</li> <li>-能力验证任务（challenge）</li> <li>-同行赠与</li> <li>-抗微生物药物公司</li> <li>-CDC和FDA抗生素耐药（AR）库（纳入覆盖BMD MICs范围的多种较难检测准确的菌株[challenge isolate panels]）。<sup>12</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><b>检测和数据分析：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 检测菌株应平行使用新药敏方法和比对方法进行检测 <ul style="list-style-type: none"> <li>-如果使用CDC和FDA AR库中菌株，可仅用新药敏方法检测；参考方法微量肉汤稀释法得到的MIC结果，可直接当作参比方法的结果，而无需其它额外检测，这是可以接受的。</li> </ul> </li> <li>• 有少数错误是可以接受的，通常可接受的错误率（含警告），如下： <ul style="list-style-type: none"> <li>-重要错误（ME）：&lt; 敏感菌株总数的3%</li> <li>-极重要错误（VME）：&lt; 耐药菌株总数的3%</li> <li>-如果检测30株菌，仅有一次ME和一次VME，是可以接受的7</li> <li>-因为CZA没有中介折点，所以所有的错误都是ME和VME；如果抑菌圈直径或MIC值在折点附近，实验室主任可以接受更高的错误率，并考虑随后再检测。</li> </ul> </li> <li>• 要记录所有的不一致情况 <ul style="list-style-type: none"> <li>-对两种方法检测结果不一致的菌株，重复检测</li> <li>-如果不一致的情况不能解决，把菌株送至参考实验室用第三种方法来评估。CDC和FDA的AR库中菌株不能送至其它实验室。</li> </ul> </li> <li>• 验证研究的设计和结果应合适地记录并保存，以备将来参考。</li> </ul>

Practical Approach to Evaluating Requests to Test New Antimicrobials (*Continued*)

Table 2. (Continued)

验证(续)	
精密度 ( Precision )	<b>方法：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>一种选择是通过常规检测的质控 ( QC ) 菌株来评价精密度。               <ul style="list-style-type: none"> <li>-对CZA，使用肺炎克雷伯菌ATCC® 700603。</li> <li>-需注意：应该检测头孢他啶，或另一种在表4A-2或表5A-2中列举的抗微生物药物，以确保质控菌株的检测完整性。</li> <li>-95%的结果必须在可接受的QC范围内。</li> </ul> </li> <li>在CZA的验证中，每日质控应按CLSI或厂家推荐的方法来操作。</li> </ul>
验证后的工作 ( Post-verification Activities )	
工作	持续进行QC，员工培训和考核记录，软件维护，以及检验结果与临床所见的相关性

**4. 如何做质控？我们需要考虑IQCP吗？**

CLIA要求实验室进行药敏试验每日质控，或建立个性化的质控计划 ( Individualized Quality Control Plan, IQCP )。<sup>4</sup> CRE在很多实验室相对不常见，并且CZA的检测频率很低 ( 例如少于每周一次 )。这种情况，实验室可以选择不做IQCP，而是在每次检测患者菌株时做质控即可。

**5. 我应该预期什么样的结果？ ( 例如碳青霉烯类耐药株对CZA耐药多久出现一次？ )**

肠杆菌科细菌对CZA的体外敏感率非常高，总体上>99.5%，在产A类和D类碳青霉烯酶菌株中的敏感率>97%。<sup>13, 14</sup>相反，正如之前强调的，它对产MBL的肠杆菌科细菌的活性很低，或无活性。如果实验室遇到CZA高耐药率，应进行调查以确保不是由技术性错误所致。

总之，广谱抗微生物药物例如CZA对MDR革兰阴性菌具有明显增强的治疗效果。而MDR革兰阴性菌是引起医院和长期护理机构环境中患者发病率和死亡率升高的重要原因。对新抗微生物药物例如CZA开展检测并完成验证研究，增加了额外的工作量，这可能会让实验室望而生畏。然而，准确和及时的微生物学检测对临床确定有效的治疗方案非常重要，从而可以显著地影响患者结局，并使资源分配更有效。

**参考文献**

- 1 US Food and Drug Administration. Access data. 2018; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206494s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206494s004lbl.pdf). Accessed March 18, 2019.
- 2 Yang FC, Yan JJ, Hung KH, Wu JJ. Characterization of ertapenem-resistant Enterobacter cloacae in a Taiwanese university hospital. J Clin Microbiol. 2012;50(2):223-226.
- 3 Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, et al. In vitro activity of imipenem against carbapenemase-positive Enterobacteriaceae isolates collected by the SMART global surveillance program from 2008 to 2014. J Clin Microbiol. 2017;55(6):1638-1649.
- 4 CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
- 5 US Food and Drug Administration. Antibacterial Susceptibility Test Interpretive Criteria. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm575163.htm>. Accessed April 6, 2019.
- 6 Sharp SE CR. Cumitech 31A: Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory. ASM Press. 2009.
- 7 CLSI. Verification of Commercial Microbial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Systems. 1st ed. CLSI M52. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- 8 Jorgensen JH. Putting the new CLSI cephalosporin and carbapenem breakpoint changes into practice in clinical microbiology laboratories. J Pediatric Infect Dis Soc. 2012;1(2):169-170.

## Practical Approach to Evaluating Requests to Test New Antimicrobials (*Continued*)

### References (Continued)

- 9 Humphries RM, Ambler J, Mitchell SL, et al. CLSI methods development and standardization working group best practices for evaluation of antimicrobial susceptibility tests. *J Clin Microbiol.* 2018;56(4): pii: e01934-17.
- 10 Shields RK, Clancy CJ, Pasculle AW, et al. Verification of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam susceptibility testing methods against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol.* 2018;56(2): pii: e01093-17.
- 11 Wenzler E, Lee M, Wu TJ, et al. Performance of ceftazidime/avibactam susceptibility testing methods against clinically relevant gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(3):633-638.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention & US Food and Drug Administration Antibiotic Resistance (AR) Isolate Bank. 2018; <https://www.cdc.gov/drugresistance/resistance-bank/index.html>. Accessed April 6, 2019.
- 13 Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime/avibactam tested against gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(1):53-59.
- 14 de Jonge BL, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahm DF, Nichols WW. In vitro susceptibility to ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3163-3169.

## 实用小贴士

### 我们在哪里可以找到耳念珠菌的最新资源？

美国CDC关注全球新现的耳念珠菌。因为该真菌新出，所以公共资源罕见，我们关于该菌的知识在持续增长。CDC会持续升级耳念珠菌信息网页，以帮助公众、实验室负责人、医院感控部门专家和临床医生。下面这些链接是CDC网站最新信息。

[一般信息和病例](#) [General information about \*C. auris\*](#)

[and launch point US tracking and case counts](#)

[鉴定/分型和药敏试验](#) [Identification, including](#)

[algorithms for most typing systems](#) [Antifungal](#)

[susceptibility testing and interpretation](#)

[治疗和感控处置](#) [Treatment and](#)

[management](#) [Infection control](#)

[宣传资料](#) [Fact sheets that can be printed and distributed](#)

## 抗生素耐药性实验室网络(AR Lab Network)——通过提供扩展的抗微生物药物敏感性检测来弥合差距

*Paula Snippes Vagnone, AR Lab Network 中心实验室协调员, 明尼苏达健康署, 公共卫生实验室, St. Paul, MN*

产碳青霉烯酶的肠杆菌科几乎对所有既有的抗微生物药物都耐药。该菌导致的感染难以治疗，是致病和致死的重要原因。和产丝氨酸碳青霉烯酶（例如，KPC）的菌株相比，产金属β-内酰胺酶（metallo-β-lactamases，MBL）的肠杆菌科分离株更具挑战性。因为它们对最新的复合制剂美罗培南-法硼巴坦（Vaborbactam）和头孢他啶-阿维巴坦也会耐药。不过，产MBLs的肠杆菌科分离株，对头孢他啶+阿维巴坦+氨曲南联合治疗敏感。这个联合用药，已经写入桑福德指南（Sanford Guide，译者按，即国内的“热病”手册），是产MBLs的肠杆菌科导致严重感染的初始治疗选择（primary option）。对分离菌株进行氨曲南<sup>1</sup>、头孢他啶-阿维巴坦<sup>2</sup>、氨曲南-阿维巴坦<sup>3</sup>的药敏试验，可以为指导患者治疗提供有用的信息。当然β-内酰胺类复合制剂氨曲南-阿维巴坦目前仍处于III期临床试验阶段。

大多数临床实验室发现，一些新型抗微生物药物很难试验，而这些新型药物可能用于治疗高度耐药的微生物。这些药物可能需要数年时间才能出现在临床实验室的商业化抗微生物药物敏感检测系统中。AR Lab Network引入了一种新的试验方法来弥合这一差距。2019年一个试点项目在7个AR Lab Network地区实验室中的4个(明尼苏达州、纽约沃兹沃斯、田纳西州和威斯康辛州)启动，提供扩展的抗微生物药物敏感性试验（expanded antimicrobial susceptibility testing，ExAST）。该项目将在2020年扩展到其他AR Lab Network地区实验室。无论怎样，目前美国所有的医疗保健机构都可享受ExASTA服务。建议您联系您的州或当地公共卫生实验室(public health laboratory，PHL)，来确定哪个AR Lab Network地区实验室目前正在为您的机构提供ExAST服务。对于符合特定标准的高耐药菌株，可以免费进行检测。HP D300e数字分配器用于按需测定最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration，MIC)的测试板<sup>5</sup>，该测试板用于CLSI参考方法宏量肉汤稀释法（broth microdilution，BMD），检测最新的抗微生物药物。该检测符合CLIA要求，促使AR Lab Network地区实验室能够以快速的周转时间来进行ExAST。

根据目前国家的需要，AR Lab Network地区实验室的ExAST将使用以下抗微生物药物和抗微生物复合制剂对产MBLs肠杆菌科分离株进行检测(并按要求进行报告)：

- 氨曲南——将报告MIC和解释
- 头孢他啶-阿维巴坦——将报告MIC和解释
- 氨曲南-阿维巴坦——将报告MIC，但没有解释（FDA没有批准药物，没有CLSI或FDA折点）

发回您实验室的报告将包括类似于下面的评价，以帮助解释结果：“对氨曲南-阿维巴坦，报告最低抑菌浓度（MIC），但没有解释，因为该复合药物的临床折点尚未建立。该药证明对产MBLs肠杆菌科有体外活性。其临床疗效正在临床试验中进行评估。临床试用监测数据表明，产MBLs肠杆菌科分离株的MIC(n = 580)范围为 ≤ 0.015/4 到 8/4 μg/mL。”

由于MIC检测已在每个进行ExAST的AR Lab Network地区实验室进行了验证，提交的实验室可以报告带有评价的MIC结果。

## The Antibiotic Resistance Laboratory Network (AR Lab Network) – Bridging the Gap by Offering

### ExAST的目的是什么？

·为临床医生、医院实验室和公共卫生实验室提供一个资源，以便对目前敏感性检测系统尚未纳入的新的抗微生物药物与高耐药微生物进行检测。

说明：美国CDC计划随着新的抗微生物药物治疗方案的出现而扩展AR Lab Network的检测范围。

### 提交分离株进行ExAST的必要标准\*是什么？

·任何样本来源的肠杆菌科的任何菌种，如果检测对所有β-内酰胺类不敏感，包括头孢他啶-阿维巴坦或美罗培南-法硼巴坦（这些分离株可能产MBLs，几乎没有有效的治疗方案），都可以提交。

或

·肠杆菌科经分子试验证实有NDM、VIM或IMP基因，对已检测的全部或大部分抗微生物药物不敏感。

附加说明：

·除非该分离菌株是分子确认（molecularly-confirmed）的MBLs，否则在考虑接受ExAST检测之前，应先对头孢他啶-阿维巴坦和美罗培南-法硼巴坦进行检测。

·提交实验室的氨曲南结果将根据具体情况并结合分离株所有其他结果进行审议。

·提交实验室须包括临床团队，这样可以与AR Lab Network就ExAST进行沟通。

\* 虽然这些是基本准则，但有例外。对于特定的分离株/患者，您联系您的AR Lab Network实验室，讨论检测的适用性。

### 目前AR Lab Network地区实验室中，ExAST流程是什么？

·接受标本后，通过以下方法(即使提交实验室已经进行了此类检测)确认分离株产MBL：BMD，改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)，以及KPC、NDM、VIM、IMP、OXA分子检测。

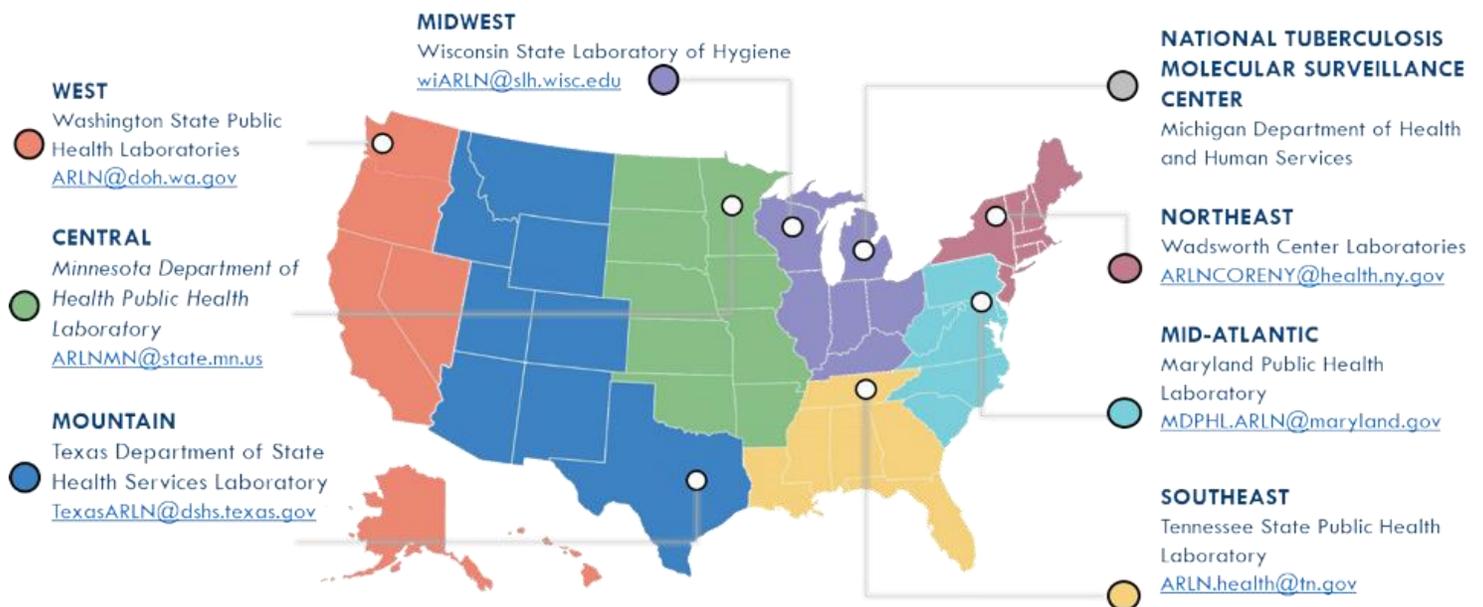
·确认为分离株产MBL后，将进行氨曲南、头孢他啶+阿维巴坦、阿维巴坦+氨曲南的敏感性试验。对高度耐药的分离株，没有证实产MBL(NDM、VIM、IMP)，如果怀疑它可能产生一种新的碳青霉烯酶，也可以进行特殊的MIC检测。

·ExAST的检测周转时间：从收到标本之日起，三个工作日。

## The Antibiotic Resistance Laboratory Network (AR Lab Network) – Bridging the Gap by Offering

### 如何申请 ExAST?

- 联系为您的机构提供服务的AR Lab Network区域实验室。其工作人员将会对您提的要求进行讨论（例如，分离株的耐药性），并会向您提供分离株的相关信息。
- 单击[此处](#)，您可以访问AR Lab Network站点，以获取您的机构相关的AR Lab Network区域实验室和ExAST的更多信息。



上图左侧从上到下，是西部（橘黄）/中部（绿色）/山区（蓝色）

上图上面是中西部（紫色）

上图右侧从上到下，是国家结核病分子监测中心/东北（紫色）/亚特兰大中部（天蓝）/东南（浅黄）

### References:

- 1 Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 2019. Antimicrobial Therapy, Inc. Sperryville, VA.
- 2 Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome  $\beta$ -lactam resistance conferred by metallo- $\beta$ -lactamases in Enterobacteriaceae? Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(4):e02243-16.
- 3 Biedenback DJ, Kazmierczak K, Bouchillon SK, et al. *In vitro* activity of aztreonam-avibactam against a global collection of gram-negative pathogens from 2012 and 2013. Antimicrob Agents Chemother. 2015. 59(7): 4239-4248.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/Antimicrobial resistance (AR/AMR), Laboratory Testing and Resources. <https://www.cdc.gov/drugresistance/laboratories.html>. Accessed May 21, 2019.
- 5 Smith KP, Kirby JE. Verification of an automated, digital dispensing platform for at-will broth microdilution-based antimicrobial susceptibility testing. J Clin Microbiol. 2016;54(9):2288-2293.

## 纪念

**Sydney M. Finegold, 医学***Janet A. Hindler, Los Angeles County Department of Health, Los Angeles, CA*

Sydney Finegold, 医学博士, 感染性疾病和临床微生物学领域的领袖。于2018年9月17日逝世, 享年97岁。Finegold博士是CLSI的长期贡献者, 主要研究领域为厌氧菌的抗微生物药物敏感性试验。

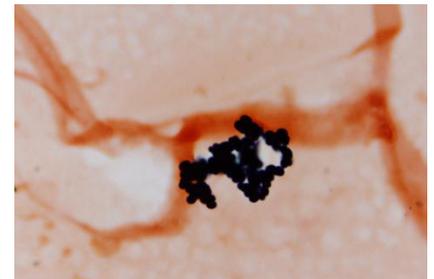
50多年来, Finegold博士的名字一直是厌氧菌及其引起的感染的代名词, 在该领域没有人比他更有影响力。他的实验室率先鉴定和命名了许多厌氧菌并明确了它们在各种感染中所起的作用。他最近的贡献包括确定厌氧菌在自闭症中的作用, 为此他付出了极大的热情。

Finegold博士卓越的职业生涯大部分都在洛杉矶的加州大学洛杉矶分校医学院和华盛顿州西雅图州医院度过。2000年他成为医学、微生物学、免疫学和分子遗传学荣誉教授, 感染病科主任医师 (Staff Physician)。

1961年, Finegold博士参与成立了美国感染性疾病学会 (IDSA)。他创立了美国厌氧菌学会、VA感染病从业者学会、微生物生态学与疾病学会。他是美国微生物学院 (American Academy of Microbiology) 的研究员、IDSA的研究员、美国医师学会的专家 (Master)。Finegold博士因其众多贡献获得了多项奖项, 包括ASM和IDSA享有盛誉的亚历山大弗莱明 (Alexander Fleming) 终身成就奖, 也是通过上述奖项获得Sonnenwirth纪念演讲奖的第一人。

Finegold博士撰写了数百篇研究论文、书籍章节和近40本书。其中最著名的是《沃兹沃思厌氧菌学手册 (Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual)》和《人类厌氧感染》。在其实验室鉴定的微生物中, *Bilophila wadsworthia* 和 *Finegoldia magna* 以他的名字命名。

直到生命终点, Finegold博士都因其无穷的精力和求知欲而闻名于世并为人景仰。他总是在寻找那些意想不到的事情。作为一名鼓舞人心的教师和导师, 他最持久的贡献体现在其遍布全球的学生对职业的贡献及所取得的成就中。

**Sydney M. Finegold, MD****Gram Stain**血培养 *Finegoldia magna***宣传工作组 (ORWG) 成员:**

**Janet Hindler (Co-Chairholder)**, Los Angeles County Department of Health, USA

**Audrey Schuetz (Co-Chairholder)**, Mayo Clinic, USA

**April Abbott**, Deaconess Health System, USA

**Stella Antonara**, Ohio Health Laboratory Services, USA

**April Bobenchik**, Lifespan Academic Medical Center, USA

**Mariana Castanheira**, JMI Laboratories, 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)、**宁永忠** (清华大学附属垂杨柳医院)、**朱聪智** (中国医科大学附属盛京医院大连医院)

**Angella Charnot-Katsikas**, University of Chicago, USA; **Graeme Forrest**, Oregon Health and Science University, USA; **Romney Humphries**, Accelerate Diagnostics Inc., USA; **Nicole Scangarella-Oman**, GlaxoSmithKline, USA;

**Paula Snippes Vagnone**, Minnesota Department of Health, USA

**Lars Westblade**, Weill Cornell Medicine, USA

翻译: **李佩珊** (南方医科大学第五附属医院)、**迪力夏提** (新疆区六院感染科)、**时黎明** (山东省菏泽市立医院)、**田瑞卿** (保定市第一医院)、**徐春晖** (中国医学科学院血液病医院)、**黄磊** (北京大学第一医院)、**魏风芹** (青岛市市立医院)、**赵慧颖** (北京大学人民医院)



950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087 USA | [www.clsi.org](http://www.clsi.org)

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