

## 《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版)》解读

陈欣,冯四洲\*

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所) 实验血液学国家重点实验室 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020

**【摘要】**中性粒细胞缺乏伴发热患者初始经验性治疗合适的抗菌药物选择对于降低其病死率十分重要,关注患者先前发生过感染的多药耐药菌及定植的多药耐药菌是选择合适的抗菌药物的重要依据。初始经验性抗菌药物治疗为避免碳青霉烯类抗菌药物的过度使用,推荐采用升阶梯与降阶梯策略,必须覆盖假单胞菌及其他常见革兰阴性菌。碳青霉烯类抗菌药物是粒细胞缺乏伴发热患者初始经验性治疗的重要药物,头孢他啶/阿维巴坦联合氨曲南是粒细胞缺乏伴发热怀疑耐碳青霉烯类肠杆菌感染患者经验性治疗的合适选择。

**【关键词】**中性粒细胞减少;发热;多药耐药革兰阴性菌;感染;经验性治疗

**【中图分类号】** R978;R557.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)09-0014-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.003

### Interpretation of Guidelines for Clinical Use of Antibiotics in Chinese Neutropenia Patients with Fever (2020 Edition)

CHEN Xin, FENG Si-zhou\*

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China

《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版)》<sup>[1]</sup>(以下简称指南)已发表,充分理解与掌握中性粒细胞缺乏伴发热(简称粒缺发热)患者初始经验性抗菌治疗药物选择的精髓与意义,对于提高粒缺发热患者抗菌药物治疗水平,改善患者疗效,降低病死率,以及减少耐药菌感染的发生具有重要意义。

#### 1 粒缺发热患者感染流行病学特点

血液病患者由于粒细胞缺乏及大剂量化(放)疗导致黏膜炎等易发感染,特别是血流感染(blood-stream infection, BSI)与肺炎。国内多中心流行病学资料显示年龄>40岁、血流动力学不稳定、既往耐药菌的定植或感染、BSI和肺部感染是粒缺发热患者死

亡的独立危险因素<sup>[2]</sup>。Ustun等<sup>[3]</sup>对国际骨髓移植登记处(International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR) 7128例异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)患者资料研究表明,移植后100 d内BSI发生率达37%,与未发生者相比,发生BSI者非复发病死率明显增高。近5年我国血液病BSI患者仍以革兰阴性菌(Gram-negative bacteremia, GNB)感染为主,其中产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL)的大肠埃希菌(产ESBL-EC)和肺炎克雷伯菌(产ESBL-KP)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter*

基金项目:十三五国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”(2017ZX10202102)

\*通信作者:冯四洲, E-mail: szfeng@ihcams.ac.cn

*baumannii*, CRAB)发生率分别为39.1%~68.3%、7.3%~41.2%、0.5%~11.4%、0%~3.2%、5.7%~7.8%<sup>[1]</sup>。CHINET细菌耐药监测网资料显示,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌检出率2014年为12.5%,2016年为22.9%,2019年则升至26.8%<sup>[3]</sup>。耐药菌感染近年一直呈上升趋势,是粒缺发热患者目前面临的严重挑战。

## 2 经验性抗菌药物治疗前患者的评估及指导选择抗菌药物的关键指标

指南仍然强调在经验性抗菌药物治疗之前必须对粒缺发热患者排除非感染因素,进行血液病原微生物培养及可疑感染部位筛查、病原微生物培养及其他检查,并进行感染危险分层、耐药危险因素评估及感染复杂程度评估。这些工作完成后应尽快开始经验性抗菌药物治疗,而不必等待微生物学的结果。

选择抗菌药物的原则是覆盖可迅速引起严重并发症或危及患者生命的最常见和毒力较强的病原菌,同时必须考虑本区域、本院及本科室感染的流行病学高发耐药菌、充分考虑患者曾经发生过的耐药菌感染、此次感染发生之前定植的耐药菌。特别是多药耐药(multidrug resistance, MDR)革兰阴性杆菌感染是粒缺发热患者死亡的重要因素,也是粒缺发热患者经验性抗菌药物治疗失败的主要因素。指南特别强调用药之前充分了解患者之前发生的耐药菌感染或耐药菌定植对于指导用药具有的关键作用,因为众多研究证实患者发生的耐药菌感染,特别是MDR菌感染往往与之前的耐药菌感染或定植有明显的相关性。有学者对8项血液病及造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)伴产ESBL的BSI患者的研究进行了汇总分析,发现死亡率为4%~45%,明显高于非产ESBL BSI患者的5%~19%<sup>[4]</sup>;也有学者汇总分析相关文献后指出,血液病伴耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)感染的BSI患者感染相关死亡率均在50%以上(50%~54%)<sup>[5]</sup>。此外,国内有学者研究了恶性血液病粒缺伴BSI患者起始接受恰当抗菌药物与否对患者7 d死亡率的影响,发现起始接受恰当抗菌药物治疗的患者,7 d死亡率仅有7.7%,明显低于72 h内仍未获得恰当抗菌药物治疗患者的29.9%( $P<0.05$ )<sup>[6]</sup>。

另有国内学者研究发现,血液病伴CRE感染的BSI患者起始恰当抗菌药物治疗后30 d生存率明显优于起始不恰当患者( $P=0.002$ )<sup>[7]</sup>。亦有研究发现,血液病伴CRKP感染的患者72 h后才得到恰当抗菌药物治疗的死亡率高达66.7%,明显高于24 h内得到恰当抗菌药物治疗患者的29.1%( $P<0.001$ )<sup>[8]</sup>。众多的研究均表明,起始不恰当使用抗菌药物的主要原因是耐药菌感染,特别是MDR菌感染。制定合理的经验性抗菌药物治疗方案尤为重要,特别注意患者先前曾经发生过的耐药菌感染及此次粒缺发热前定植的耐药菌。Girmenia等<sup>[9]</sup>对意大利54个移植中心1118例allo-HSCT及1625例自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, AH-SCT)患者的前瞻性研究表明,allo-HSCT患者植入前GNB菌血症发生率为17.3%,AHSCT为9%,移植前曾发生耐药菌感染者allo-HSCT后发生相同耐药菌感染的危险性明显增加,移植前耐药GNB定植者,移植后发生相同耐药GNB感染的危险性明显增加;特别是allo-HSCT患者,移植前具有CRKP定植者移植术后造血重建之前粒缺期CRKP菌血症发生率明显高于与未定植者(32.5% vs. 0.1%,  $P<0.001$ )。同样allo-HSCT前具有CRPA定植者移植后粒缺期CRPA菌血症发生率明显高于无定植者(28.6% vs. 0.6%,  $P<0.001$ )。Sadoawska-Klasa等<sup>[10]</sup>对120例血液病患者HSCT资料进行分析,发现41例(42.5%)患者移植前存在MDR菌定植,39例(32.5%)患者移植前曾发生过MDR菌感染。移植前MDR菌定植与移植后发生MDR菌感染明显相关( $P<0.001$ ),尤其是与菌血症发生密切相关( $P=0.038$ )。定植者移植后总生存期(overall survival, OS)(47% vs. 64%,  $P=0.034$ )及感染相关死亡率明显受到不利影响。Zhang等<sup>[11]</sup>对55例CRE定植的恶性血液病患者研究发现,严重黏膜炎及男性是CRE定植者发生CRE BSI的独立危险因素。因此,粒缺发热患者经验性抗菌药物的选择需要参考患者曾经感染过的耐药菌及此次粒缺发热前定植的耐药菌,尤其是发生严重黏膜炎的患者。

## 3 经验性抗菌药物治疗的选择

指南强调粒缺发热患者经验性抗菌药物治疗应选择具有杀菌活性、抗假单胞菌活性和安全性良好的

广谱抗菌药物,主要是基于粒缺发热患者铜绿假单胞菌,特别是CRPA菌血症病死率高。Martinez-Nadal等<sup>[12]</sup>对1615例高危粒缺菌血症患者研究表明,GNB BSI患者初始接受不恰当抗菌药物治疗患者死亡率较高(36% vs. 24%,  $P=0.004$ ),尤其是PA BSI患者(48% vs. 31%,  $P=0.027$ )。除感染休克、肺炎外,铜绿假单胞菌BSI是高危粒缺发热患者死亡的独立危险因素。Zhao等<sup>[13]</sup>对293例急性白血病患者粒缺期铜绿假单胞菌BSI研究表明,81.2%的患者初始经验性治疗选择药物恰当,30 d死亡率只有8.5%。经验性抗菌药物治疗宜采用升阶梯或降阶梯策略。指南强调患者病情尚平稳,粒缺发热前确定无耐药菌定植、先前无耐药菌感染、耐药菌感染不是本病区粒缺发热常见原因的患者可采用升阶梯策略。因粒缺发热患者BSI主要致病菌是GNB,可选药物包括抗假单胞头孢菌素(如头孢吡肟、头孢他啶)或 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)等;如果患者初始治疗时感染病情较重(如血液动力学不稳定或感染性休克)或高度怀疑患者存在MDR菌感染的危险,则必须采用降阶梯策略,抗菌药物则选择碳青霉烯类单药或抗假单胞菌的 $\beta$ -内酰胺类联合氨基糖苷类或喹诺酮类(重症患者选择 $\beta$ -内酰胺类中的碳青霉烯类)治疗,必要时加用覆盖革兰阳性耐药菌(如果存在革兰阳性球菌风险)药物。这样的选择主要是基于碳青霉烯类在严重粒缺感染患者治疗优势及避免过度使用的策略。Tamma等<sup>[14]</sup>研究发现,ESBL菌血症患者经验性治疗使用哌拉西林/他唑巴坦者死亡率较高,是碳青霉烯经验性治疗的1.92倍;Harris等<sup>[15]</sup>采用随机对照试验,观察哌拉西林/他唑巴坦与美罗培南治疗耐头孢曲松大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌菌血症患者,发现30 d死亡率差异未获得非劣效(5%);Nakane等<sup>[16]</sup>采用随机对照的方法,研究第四代头孢菌素与碳青霉烯类经验性治疗粒缺发热的疗效差异,发现差异无统计学意义;但亚组分析发现,严重粒缺患者碳青霉烯类有效率优于第四代头孢菌素。以上研究均表明碳青霉烯类抗菌药物是治疗严重粒缺发热感染患者的重要抗菌药物。

对于既往发生过CRE感染或CRE定植的患者,若出现严重感染,初始经验性治疗需考虑CRE感染的可能,经验性治疗需参照《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)》<sup>[17]</sup>,特别是高危粒缺发热患者,发热前存在多部位定植或伴有严重黏膜炎或合并肛周感染,而发生休克或严重的脓毒症、需要机械通气的呼吸衰竭、弥漫性血管内凝血、意识障碍或精神异常、需要治疗的充血性心力衰竭、需要治疗的心律失常、肾功能衰竭(肌酐清除率 $<30$  mL/min或需要透析)等则需要采取经验性抗CRE治疗,选择治疗药物需在覆盖假单胞菌和其他常见的GNB(如产ESBL的肠杆菌科细菌)的同时覆盖CRE,可以根据CRE主动筛查或既往CRE感染时的药敏结果。头孢他啶/阿维巴坦2.5 g q8 h对于产碳青霉烯酶(*klebsiella pneumoniae carbapenemase*, KPC)和苯唑西林酶-48的CRE敏感,是治疗这类CRE感染的首选药物,对于产NDM、VIM和IMP等金属 $\beta$ -内酰胺酶(metallo- $\beta$ -lactamase, MBL)的CRE无效,对于此类感染可以考虑联合应用氨曲南;此外采用多黏菌素或替加环素为主的两药、三药联合方案,包括对CRE敏感的药物如氨基糖苷类、大剂量替加环素(100 mg q12 h)或多黏菌素加上大剂量美罗培南(2 g,输注时间超过3 h, q8 h),但美罗培南应在其最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) $\leq 8$  mg/L时应用,硫酸多黏菌素E 100万~150万U/d,分2~3次给药;多黏菌素B负剂量2~2.5 mg/kg,随后1.5 mg/kg q12 h。值得注意的是多黏菌素、替加环素和美罗培南等药物治疗CRE感染均不宜单独用药,需联合其他药物。头孢他啶/阿维巴坦是治疗CRE感染的重要药物,Tumbarello等<sup>[18]</sup>回顾性分析意大利16家医院104例采用头孢他啶/阿维巴坦补救治疗的产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌BSI患者的临床资料,与104例接受其他药物(不含头孢他啶/阿维巴坦在内的方案,如氨基糖苷类、多黏菌素、碳青霉烯类等)补救治疗的配对队列研究相比较,结果发现,含头孢他啶/阿维巴坦方案(单药或联合)显著降低30 d死亡率(36.5% vs. 55.7%,  $P=0.005$ )。van Duin等<sup>[19]</sup>对CRKP感染(大部分为BSI)患者采用头孢他啶/阿维巴坦治疗,发现30 d死亡率明显低于多黏菌素联合其他药物。尽管头孢他啶/阿维巴坦对产金属酶CRE无效,但头孢他啶/阿维巴坦联合氨曲南对产金属酶CRE感染可以取得优于其他药物的疗效。Falcone等<sup>[20]</sup>观察了102例产MBL的革兰阴性菌BSI患者,52例接受头孢他啶/阿维巴坦联合氨曲南治疗,其余50例患者接受多黏菌素、替加环素、氨基糖



苷类、碳青霉烯类等药物联合治疗,结果显示,接受头孢他啶/阿维巴坦联合氨曲南治疗者30 d死亡率(19.2% vs. 44.0%,  $P=0.007$ )明显较低。因此,头孢他啶/阿维巴坦联合氨曲南是粒缺发热怀疑CRE感染患者经验性治疗的重要选择。

总之,粒缺发热患者初始经验性抗菌治疗意义重大,需要医师对患者可能存在耐药菌感染进行充分判断,仔细思考,选择合适的抗菌药物。患者先前曾经发生过的耐药菌感染或定植耐药菌是抗菌治疗的重要参考。当然,粒缺发热患者初始经验性抗菌治疗必须覆盖假单胞菌及其他常见GNB,碳青霉烯类抗菌药物是粒缺发热患者初始经验性治疗的重要药物,头孢他啶/阿维巴坦联合氨曲南是粒缺发热怀疑CRE感染患者经验性治疗的重要选择。

# 【参考文献】

- [1] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会.中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(12):969-978.
- [2] 闫晨华,徐婷,郑晓云,等.中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J].中华血液学杂志,2016,37(3):177-182.
- [3] Ustun C, Young J A H, Papanicolaou G A, et al. Bacterial blood stream infections (BSIs), particularly post-engraftment BSIs, are associated with increased mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(8):1254-1265.
- [4] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243.
- [5] Satlin M J, Walsh T J. Multidrug-resistant Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and vancomycin-resistant Enterococcus: three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2017, 19(6):10.
- [6] Tang Y, Wu X, Cheng Q, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy for hematological malignancies patients with Gram-negative bloodstream infections[J]. Infection, 2020, 48(1):109-116.
- [7] Zhang Y, Zheng Y, Dong F, et al. Epidemiology of febrile neutropenia episodes with Gram-negative bacteria infection in patients who have undergone chemotherapy for hematologic malignancies: a retrospective study of 10 years' data from a single center[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:903-910.
- [8] Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC producing Klebsiella pneumoniae[J]. Crit Care, 2020, 24(1):29.
- [9] Girmenia C, Bertaina A, Picicocchi 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.

- [10] Sadowska-Klasa A, Piekarska A, Prejzner W, et al. Colonization with multidrug-resistant bacteria increases the risk of complications and a fatal outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Ann Hematol, 2018, 97(3): 509-517.
- [11] 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.
- [12] Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, et al. Inappropriate empirical antibiotic treatment in high-risk neutropenic patients with bacteremia in the era of multidrug resistance [J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(6):1068-1074.
- [13] Zhao Y, Lin Q, Liu L, et al. Risk factors and outcomes of antibiotic-resistant pseudomonas aeruginosa bloodstream infection in adult patients with acute leukemia [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 4):S386-S393.
- [14] Tamma P D, Han J H, Rock C, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase bacteremia [J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(9):1319-1325.
- [15] Harris P N A, Tambyah P A, Lye D C, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with E coli or klebsiella pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2018, 320(10):984-994.
- [16] Nakane T, Tamura K, Hino M, et al. Cefazopran, meropenem, or imipenem-cilastatin compared with cefepime as empirical therapy in febrile neutropenic adult patients: a multicenter prospective randomized trial [J]. J Infect Chemother, 2015, 21(1):16-22.
- [17] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会.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)[J].中华血液学杂志,2020,41(11): 881-889.
- [18] Tumbarello M, Trecarichi E M, Corona A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(3): 355-364.
- [19] van Duin D, Lok J J, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(2):163-171.
- [20] Falcone M, Daikos G L, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing Enterobacterales [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(1):1871-1878.

收稿日期:2021-06-01

本文编辑:杨昕