

MRSA的流行现状与防控策略

倪语星

1

Resistance Problems in Gram-Positive Infections

Category	Infections	Major pathogens	Antibiotics with resistance problems
Community infections	CAP	<i>S. pneumoniae</i>	Macrolide, penicillin, MDR
		<i>S. aureus</i>	Methicillin (CA-MRSA)
	SSTI	<i>S. aureus</i>	Methicillin (CA-MRSA)
	UTI	Enterococci	Vancomycin (VRE)
Nosocomial infections	HAP	<i>S. aureus</i>	Methicillin, vancomycin
		<i>S. aureus</i>	Methicillin, vancomycin [†]
	SSTI	Enterococci	Vancomycin (VRE)
	UTI	Enterococci	Vancomycin (VRE)
	IAI	Enterococci	Vancomycin (VRE)

一、What is MRSA ?

- Methicillin resistant *S. aureus*
 - Presence of a *mecA* gene
 - Carried in a mobile genetic element (SCC*mec*)
 - MRSA= *S. aureus* with *mecA* and/or Oxacillin MIC >2µg/ml

HA-MRSA

- 医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌：指在**接触医疗护理机构的人员之间传播**和循环的MRSA菌株，称之为医院获得性MRSA或医疗保健相关性MRSA。HA-MRSA可以出现在医院或医疗护理机构内（医院发病）或出院后发生在社区内（社区发病）。

CA-MRSA

- 社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌：分离自社区感染患者的一种**新型MRSA菌株，其耐药性及临床特点**等与以往医院获得性MRSA有明显不同，将这种MRSA称为社区相关性MRSA（CA-MRSA）或社区获得性耐甲氧西林葡萄球菌。
- CA-MRSA大多仅对β内酰胺类抗菌药物耐药，而对非β内酰胺类抗菌药物敏感，主要引起皮肤软组织感染，少数可引起致死性的肺炎或菌血症。

CA-MRSA感染的诊断标准

- (1) MRSA分离自门诊或入院48 h 内的患者；
- (2) 该患者在1年内无住院、护理机构、疗养院等医疗机构接触史，无手术及透析史；
- (3) 无长期留置导管或人工医疗装置；
- (4) 无MRSA定植或感染的病史。

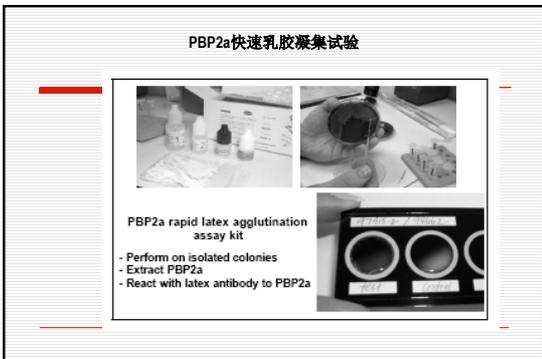
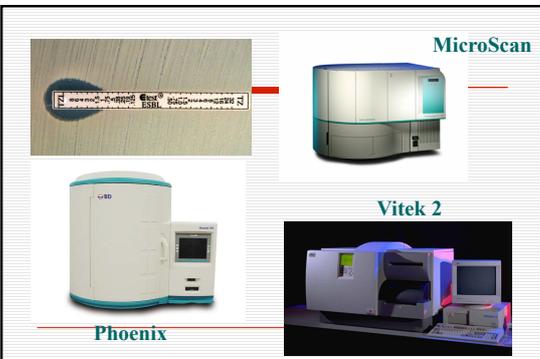
- 由于患者和病原菌在医院与社区之间的不断流动，CA-MRSA可由患者带入医院并可以导致医院暴发，HA-MRSA也可以由MRSA感染或定植的患者带到社区并引起传播。
- 目前仅依据临床和流行病学来区分两者是困难的，而进行MRSA遗传类型和表型检测有助于二者的鉴别。

CA-MRSA与HA-MRSA的鉴别

	CA-MRSA	HA-MRSA
SCCmec	IV, V	I, II, III
PVL	+	-
Resistant	β -lactam	MDR
易感人群	健康人群， 囚犯，男性同性恋者， 运动员等青壮年	住院患者， 健康人很少会被感染。 年纪大、病情较重、 皮肤有伤口（例如褥疮） 或有导管通到体内 （如导尿管）的病人

二、如何检测和发现MRSA

Most routine testing – antibiotic sensitivity (MRSA id agar)



CLSI药敏指南

“金黄色葡萄球菌或所有凝固酶阴性葡萄球菌
 如对苯唑西林(或甲氧西林)耐药, 则对青霉素类、
 头孢菌素类(头孢洛林除外)、碳青霉烯类和含酶抑
 制剂的复方制剂**均应报告耐药**, 而不考虑其体外
 药敏结果”。

Worldwide MRSA Public Awareness



三、MRSA的流行病学

(一) MRSA分离率高, 分布广泛

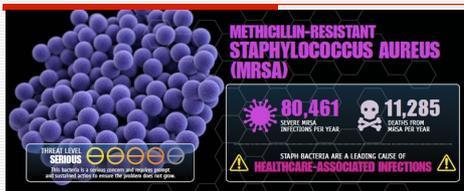
但近年来稍有下降

不同国家MRSA分离率

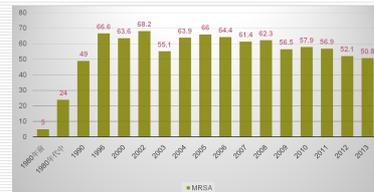
- ❑ 加拿大: 55.7%
- ❑ 拉丁美洲: 平均为50.1%(29.0% - 64.1%)
- ❑ 欧洲: 平均为28.2%(1.7% - 56.2%)
- ❑ 亚太地区: 平均为44.2%(25.3% - 68.0%)

R.N. Jones et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2009;64:191-201

美国MRSA的流行现状



不同时期甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌的检出率(%) (上海市细菌耐药监测网)



数据来源: 上海市细菌耐药监测网

不同时期甲氧西林耐药金葡萄的检出率 (%) (CHINET 2005~2013)



数据来源: 2005-2013年CHINET监测数据

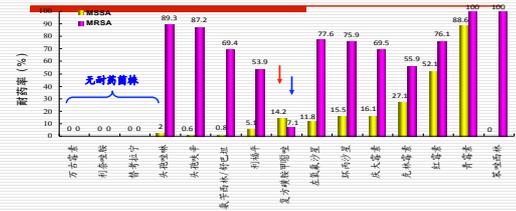
2013年CHINET监测网各医院金黄色葡萄球菌MR菌株检出率

医院	金黄色葡萄球菌		医院	金黄色葡萄球菌	
	MR菌株数/总株数	(%)		MR菌株数/总株数	(%)
华山医院	304/503	60.4	甘肃省人民医院	134/326	41.1
瑞金医院	230/410	56.1	新疆医大一附院	186/569	32.7
协和医院	244/700	34.9	安徽医大一附院	176/359	49.0
同济医院	1047/1492	70.2	昆明医大一附院	100/280	35.7
广州一附院	82/196	41.8	浙江邵逸夫医院	170/406	41.9
北京医院	167/232	72.0	中国医大一附院	167/438	38.1
上海儿科医院	123/517	23.8	天津医大总医院	200/640	31.3
上海儿童医院	163/434	37.6	四川大学华西医院	179/625	28.6
总计				3672/8127	45.2

(二) MRSA的耐药性强

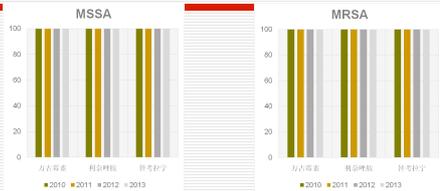
但对糖肽类仍敏感

MSSA(4620株)与MRSA(3672株)对抗菌药的耐药率 (%)



- MRSA对抗菌药的耐药率高于MSSA, 但除复方磺胺甲噁唑
- 本类复方磺胺甲噁唑、利奈唑胺和替考拉宁耐药率低。
- MRSA对复方磺胺甲噁唑的耐药率较低, 为7.1%; 对其他均在50%以上。

MSSA与MRSA的敏感率 (%)



数据来源: 2010-2013年CHINET监测数据

(三) VRSA/VISA ?

目前尚不多见

Vancomycin Susceptibility among *S. aureus*

Vancomycin susceptibility	Name	MIC, mg/mL
Susceptible	VSSA	≤2
Heteroresistant	hVISA/hGISA	1–2 ^a
Intermediate	VISA or GISA	4–8
Resistant	VRSA	≥16

^a Consist of subpopulations (10⁶) that may grow in media containing >2 mg/mL vancomycin
No more disk diffusion methods
 Sakoulas G and Moellering RC Jr. *Clin Infect Dis* 2008;46:S360-7. CLSI M100-S20, 2010

VRSA

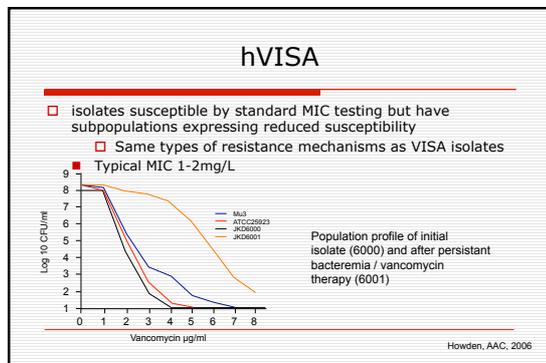
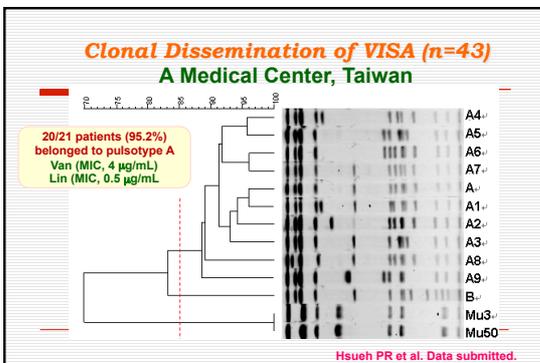
- *vanA* gene positive
 - Change of D-alanyl-D-alanyl-D-lactate
 - 1000 fold decrease in affinity to vancomycin
- Typical MIC >16mg/L to vancomycin

VRSA

- USA – 12 cases
 - http://www.cdc.gov/HAI/settings/lab/vrsa_lab_search_containment.html
 - First discovered in 2002
 - 8 from Michigan!
 - 2 most recent from Delaware (2010)
- Iran - 1 case
 - THE-2, 2005
- India – 6 cases
 - From intensive care units in 2 tertiary hospitals in Hydrabad - 2008

VISA

- Not a single mutation or acquisition of a single gene
 - Complex! Involves a series of changes!
 - Increased cell wall thickening, increased number of free D-alanyl-D-alanine residues,
 - reduced autolytic activity,
 - mutations in regulators of cell wall synthesis (i.e. *graRS*, *vraSR*),
 - change in transcription profile
- Typical MIC 4-8mg/L



Emergence of hetero-VISA in Asia

Country	No. of MRSA isolates	No. of screen positive strains (%)	No. of hVISA (%)
Japan	231	69 (29.9)	19 (8.2)
India	80	16 (20)	5 (6.3)
Korea	457	192 (42)	28 (6.1)
Philippines	28	6 (21.4)	1 (3.6)
Vietnam	41	5 (12.2)	1 (2.4)
Singapore	87	2 (2.3)	2 (2.3)
Thailand	96	17 (17.7)	2 (2.1)

Song JH et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4926.

(五) MRSA infection risk factors

- Recurrent skin diseases or open wounds
- Long-term illness or long-term dialysis patient
- Illicit injecting drug use
- Surgery

- Been a patient in the hospital or other health care facility within the past year
- Contact with other persons with MRSA infection
- Recent antibiotic use
- Live in crowded settings

mrssa定植和hai发生的危险因素

1. **mrssa定植的危险因素**包括重度基础疾病或合并症、住院时间延长、使用广谱抗生素、留置侵入性装置（如中心静脉导管）和经常接触医疗保健机构或医护人员。
2. 定植压力（**mrssa携带者天数/总的患者天数**）已被认为是医院相关mrssa获得的独立危险因素。
3. **ca-mrssa**菌株与典型的医疗保健相关菌株常存在临床差异，目前其正日益对无传统医疗保健相关危险因素的人群构成威胁。但**ca-mrssa的传播的确可发生在医院内。**

四、MRSA的防控策略

ISOLATE MRSA COLONIES
& START PATIENT ISOLATION



(一) 预防mrssa传播和感染的基本策略

1. 进行mrssa风险评估（证据等级iii级）。
2. 实施mrssa监测方案（证据等级iii级）。
3. 提高对cdc或who手卫生推荐的依从性（ii级）。
4. 对mrssa定植和感染患者采取接触隔离（ii级）。
5. 确保器械和环境的清洁和消毒（证据等级ii级）。

6. 对医护人员进行有关mrsa的教育（证据等级iii级）
7. 以实验室为基础的警报系统，当出现新的mrsa定植或感染患者时及时通知医护人员（证据等级iii级）。
8. 采用一套警报系统用于识别出再次入院或转诊的mrsa定植或感染患者（证据等级iii级）。
9. 向重要的利益相关者提供mrsa数据和结果指标，包括高层领导者、医师、护士和其他人员（证据等级iii级）。
10. 对患者及其家属进行有关mrsa的教育（证据等级iii级）。

（二） mrsa防控的具体行动计划

1. 制定监测方案

- 1.1 每天审查实验室结果，以识别出分离到mrsa菌株的患者。
 - 1.2 追踪mrsa的常用方法是列表。
 - 1.2.1 列表包括每位患者的首个（及后续的） mrsa分离株（无论来自哪个身体部位），并且包括由临床培养和last发现的分离株。
 - 1.2.2 应采用预先设定的标准将初始分离株及后续的临床感染分类为医院来源和社区来源。
 - 1.2.3 在其他医疗保健机构检测出mrsa定植或感染的患者也应被纳入列表。
 - 1.2.4 列表中包含的其他常规信息包括分离出mrsa的标本采集日期、采集标本的身体部位及采集时所处的院内位置。
 - 1.2.5 最理想的列表是一个电子数据库，并且被整合入相关的医院数据系统（如入院、出院和转院数据库）。

2. 接触隔离

- 2.1 如有可能，将患者安排在一个**单独病房**。
- 2.2 如果没有单独的房间，则对mrsa患者进行**集中护理**。
集中护理不是为了放弃手卫生和其他感染预防措施。
- 2.3 进入患者房间时**穿戴手套和防护服**，退出时脱去手套和防护服。
- 2.4 医护人员应对接触隔离相关的益处和可能的不良反应有一个完整的认识。接触隔离的患者应继续接受与非接触隔离患者同等水平和质量的护理。
- 2.5 专门**配备专用的诊疗器械**，如血压计的袖套、听诊器等。如诊疗器械必须共用，则应做好清洁和消毒工作。
- 2.6 建立中止接触隔离的制度规范。
在不使用抗生素的情况下，3次或以上检测显示病原体已清除。



3. 清洁和消毒

- 3.1 现有的指南概括了环境和器械的消毒/灭菌标准。
- 3.2 为病房每天和定期的清洁和消毒**制定书面方案**。应阐明器械或表面的类型、执行该工作的责任人、适用于设备或物体表面的消毒产品及为了达到有效灭菌所需要的时间。
- 3.3 密切关注患者护理区域内**接触频繁的物体表面**（如床栏杆、手推车、床头柜、门把手和水龙头柄）的清洁和消毒。
- 3.4 每次使用便携式**可重复使用的医疗器械**后应进行消毒。
- 3.5 使用其他的消毒方法（如过氧化氢蒸汽和紫外线照射）和表面抗菌处理可能减少医疗保健环境中的病原体数量，可作为常规清洁和消毒的补充而非替代。

4. 警报系统

- 4.1 **新发现的mrsa阳性患者**
 - 4.1.1 实验室立即致电给患者的照料者或护理部。
 - 4.1.2 可通过传真、电话、传呼机、邮件通知医护人员，或在电子病历或电子监测系统中发出通知。
- 4.2 再次入院或在院内转诊的mrsa阳性患者
 - 4.2.1 当已知mrsa阳性的患者再入院时，可以通过人工或计算机辅助的患者mrsa状态数据库进行识别。电子病例中有指定的区域可以显示患者的mrsa阳性状态。
 - 4.2.2 接收患者的病房在患者到达之前即被告知患者的mrsa阳性状态。
 - 4.2.3 警报应持续有效，直至达到mrsa清除标准。

4.3 转院的mrsa阳性患者

- 4.3.1 将mrsa阳性患者转院前应接收该患者的医疗保健机构进行沟通。
- 4.3.2 与护理、出院计划和病例管理部门合作，将相关的感染控制数据（如mrsa感染或定植）纳入沟通工具中。
- 4.3.3 创建一种用于预防感染的转院工具，如cdc开发的
- 4.3.4 当接收从其他医疗保健机构转诊过来的患者时，需要该机构在转诊沟通过程中提供mrsa状态信息和其他相关的感染控制信息。

5. 对患者及其家属进行有关mrsa的教育

- 5.1 提供有关**mrsa和接触隔离**的标准化信息。方法包括患者教育印刷品（以适当的语言）、患者教育频道、网站或视频讲座。护理团队的一名成员应评估患者的理解力，并解答遗留的问题。
- 5.2 纳入能够消除担忧和预见问题的信息，如有关mrsa的基本信息、定植与感染的区别、医院的mrsa预防方案、接触隔离的内容和原理、传播至家属和来访者的风险。
- 5.3 为了减轻患者出院后仍存在的有关mrsa的担忧，在一些家庭机构中提供教育以及如何应对mrsa的有用小贴士。
- 5.4 明确教育材料是否能由机构人员提供或通过外部资源（如专业学会、公共卫生当局和商业渠道）获得。

特殊策略

1. 主动监测试验（ast）

- 建议对ICU、拟行血管外科或心脏外科手术的患者、透析患者和老年患者，入院前应该进行鼻拭子筛查MRSA。（III类）
- 医护人员中的鼻部MRSA带菌者有将MRSA传播给患者的风险。建议在相关部门实行AST，阳性者短期局部应用抗菌药物或严格遵守消毒隔离制度。

- 2. **mrsa去定植治疗**：最佳的去定植治疗方案尚未确定。最多的经验来自鼻内使用2%莫匹罗星联合或不联合洗必泰洗浴。
- 3. 在与患者及其周围环境的所有接触中使用防护服和手套

未解决的问题

- 1. **抗生素管理**。抗生素管理工作对mrsa感染和传播风险的影响尚未完全阐明。
- 2. **普遍的mrsa去定植**。需要开展其他研究来确定将莫匹罗星加入每日洗必泰洗浴所获得的额外益处，并进一步评估该策略在icu以外的应用。
- 3. **莫匹罗星和洗必泰耐药**。莫匹罗星和洗必泰的使用日益广泛，但耐药的发生风险目前仍不清楚，一些中心报道耐药率增加。
- 4. **普遍使用手套和防护服**。虽然对该措施的评估采用了高质量的研究设计和严格的方式，但通过其他研究验证这一结果、评估其对其多药耐药病原体获得的影响以及评估将其加入其他策略中的额外益处都能够提供有价值的信息。

- 5. **mrsa定植的医护人员**。从医护人员中识别出无症状mrsa携带者的最佳ast应用方案以及对mrsa定植的医护人员的最佳去定植治疗方法仍未完全确定。
- 6. **密切接触中的mrsa**。有必要在家庭成员以及其他与mrsa定植或感染者密切接触的人员中进一步研究mrsa的流行病学和预防。近期的研究显示，家庭成员与普通人群相比更有可能携带mrsa，并且可能有多种菌株在家庭中传播。
- 7. **ca-mrsa的流行病学和影响**。ca-mrsa的出现使得mrsa在医疗保健机构中的流行病学变得更为复杂，并且给医院内mrsa的预防提出了新的挑战。一项研究报告，即便有越来越多的患者在入院时被定植ca-mrsa菌株，但无论mrsa菌株来源于社区还是医院，后续发生mrsa感染的风险无差异。

(三) 抗菌药物管理： 围手术期预防性用药

□ 推荐：

- (1) 对有MRSA定植史或感染史且未清除者，或有MRSA带菌的高危风险者，在接受外科手术时需接受糖肽类预防感染。如估计患者有重新出现MRSA带菌的可能或患者来自MRSA高流行的机构，建议使用糖肽类（II）。
- (2) 对无MRSA定植的患者，建议应用氨基糖苷类预防葡萄球菌感染（II）。

经验性治疗

指证：

- 既往MRSA感染/定植史
- 应用广谱抗G-杆菌治疗无效
- MRSA流行的医疗区域
- 革兰染色见G+球菌聚集

不同部位G+菌感染的经验性用药

Antibiotic	SSTI	Pneumonia	CR-BSI	BSI
Vancomycin	++	++	++	++
Teicoplanin	++	++	++	++
Daptomycin	+++	-	+++	+++
Linezolid	+++	+++	+	+
Tigecycline	+++	+	+	+

- - do not use
- + use only as alternative
- ++ good drug for this indication
- +++ very good drug for this indication

Minerva Anesthesiol 2011; 77: 821-827

目标性治疗

- 万古霉素：治疗MRSA的经典药物。但MIC>1疗效不好。
- 替考拉宁：肺组织穿透力有限，需要较高剂量
- 利奈唑胺：肺组织浓度高，静脉/口服序贯

What is the most important thing to remember?

Wash your hands!!!

