

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20226649

· 综述 ·

## 儿童耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌感染治疗药物研究进展

周冉, 方玉婷, 苏丹, 沈爱宗

(中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院药剂科, 安徽 合肥 230001)

**[摘要]** 近年来,随着碳青霉烯类抗生素的广泛使用,儿童中耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)感染的病例越来越常见,且往往临床结局不良。由于儿童特殊的药代动力学/药效动力学(PK/PD)特征,多数抗 CRE 药物缺乏在这一群体中的临床应用经验,儿科医生在治疗 CRE 时面临巨大挑战。本文收集对儿童 CRE 感染的现有认识,就其流行病学、耐药机制以及最新的治疗策略进行综述,旨在为临床用药提供参考。

**[关键词]** 碳青霉烯类; 耐药; 肠杆菌目细菌; 治疗策略; 儿童

**[中图分类号]** R378.2

### Research progress of drugs for treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales infection in children

ZHOU Ran, FANG Yu-ting, SU Dan, SHEN Ai-zong (Department of Pharmacy, Anhui Provincial Hospital, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

**[Abstract]** In recent years, with the widely application of carbapenems, carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) infection is increasingly prevalent in children, and are often associated with poor clinical outcomes. Due to the specific pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) characteristics of children, most anti-CRE antimicrobial agents lack clinical application experience in children, and pediatricians face huge challenge in the treatment of CRE. In this paper, the existing knowledge of CRE infection in children is collected, epidemiology, antimicrobial resistance mechanisms and the latest treatment strategies are reviewed, so as to provide a reference for clinical medication.

**[Key words]** carbapenem; antimicrobial resistance; Enterobacterales; treatment strategy; child

2017 年,世界卫生组织(WHO)首次公布了对人类健康威胁最大、急需新型抗菌药物的耐药菌名单,其中耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)被列为优先级名单<sup>[1]</sup>。据统计<sup>[2]</sup>,全球每年约有 150 万~450 万例患者因 CRE 感染导致住院,

严重威胁公众健康。

儿童是 CRE 感染的易感人群。近年来,CRE 在儿童中的检出率逐年增加,且与临床不良结局密切相关<sup>[3-4]</sup>。然而由于儿童其特殊的药代动力学(pharmacokinetic, PK)和药效动力学(pharmacodynamic, PD)特点及儿童 CRE 感染治疗的临床数据缺乏,使得其治疗成为儿科医生面临的巨大挑战。为此,本文收集近年来儿童 CRE 感染的相关知识,深入了解其流行病学特点、耐药机制及治疗策略进

**[收稿日期]** 2021-03-11

**[基金项目]** 中华医学会儿科学分会吴阶平医学基金会科研基金项目(NO. LCYX-Q009);中国科学技术大学质量工程项目(2019xjyxm097)

**[作者简介]** 周冉(1986-),女(汉族),安徽省合肥市人,硕士研究生,主要从事抗感染药学研究。

**[通信作者]** 沈爱宗 E-mail: sazjl@126.com

展,尤其关注近年来新上市的抗菌药物,旨在为儿童 CRE 的治疗提供参考和依据。

## 1 CRE 的耐药机制

CRE 是指对碳青霉烯类抗生素不敏感(中介或耐药)的肠杆菌目细菌,即对亚胺培南、美罗培南的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  或对厄他培南的 MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 。儿童 CRE 感染常见的细菌包括肠杆菌属细菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等。目前认为肠杆菌目细菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制主要有以下 3 种:(1)产碳青霉烯酶。根据 Ambler 分类法,将碳青霉烯酶分为 A、B、D 三类,A 类为丝氨酸蛋白酶,其中 KPC 最为常见;B 类为金属酶,包括 IMP、VIM、NDM;D 类则主要包括 OXA-23 和 OXA-48 等。(2)外膜蛋白突变或表达下降,减少抗菌药物进入细菌细胞内,进而产生耐药,涉及的膜孔蛋白主要有 OmpC、OmpF、OmpK 35、OmpK 36 等。(3)由于细菌细胞膜上的外排泵高表达,将细胞内的抗菌药物大量泵出,降低细胞内抗菌药物浓度从而产生耐药。CRE 的外排泵,主要是指 AcrAB-TolC。

## 2 CRE 感染的流行病学特点

自 1996 年美国北卡罗来纳州分离出第 1 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(KPC-1)开始,CRE 在全球范围内迅速传播。据报道<sup>[5-6]</sup>,美国、欧洲住院患者 CRE 感染率已达 2.93/100 000、1.3/10 000。2018 年一项多中心研究<sup>[7]</sup>结果显示,中国出院患者 CRE 感染率为 4/10 000,不同地区疾病负担差异显著,江苏最高,青海最低;其中,89% CRE 产碳青霉烯酶,KPC 和 NDM 分型分别占 50%、33.5%。

儿童 CRE 感染的流行病学研究数据有限,但世界范围内 KPC 和 NDM 依然是感染儿童菌株中最常见的碳青霉烯酶<sup>[8]</sup>。我国儿童感染菌株中最常见的碳青霉烯酶为 NDM-1,其次为 KPC-2。然而近年来,上海、山东等地区出现多次关于感染儿童产 VIM、IMP 分离株的报道<sup>[9-11]</sup>,甚至出现相关的暴发流行。因此,应重视和预防儿童群体中耐药菌和携带耐药基因菌株的传播。

## 3 儿童 CRE 感染的治疗策略

### 3.1 碳青霉烯类抗生素

3.1.1 增加给药剂量和延长输注时间 当游离碳青霉烯类抗生素的 %T>MIC,即 %fT>MIC,当 T 高于 MIC 的时间超过 40%,其临床疗效最佳<sup>[12]</sup>。在健康儿童中进行药代动力学研究<sup>[13]</sup>发现,当 MIC $> 8 \mu\text{g/mL}$  时,延长美罗培南输注时间至 3 h 可达到 PK/PD 目标。一项危重症患儿(1~9 岁)的研究<sup>[14]</sup>结果显示,由于全身炎症反应综合征(SIRS)和败血症导致表观分布容积的改变,当美罗培南 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  时,即使给予美罗培南 20~40 mg/kg, q8h 亦无法达到理想的 PD 目标;延长输注时间至 3~4 h 或 24 h 的连续输注,可达到 40%fT>MIC;如需达到 80%fT>MIC,则至少需要每日 120~160 mg/kg,持续输注。有研究<sup>[15]</sup>表明,患儿病死率在碳青霉烯类抗生素对感染菌 MIC $> 8 \mu\text{g/mL}$  时,高于 MIC $\leq 8 \mu\text{g/mL}$  时(100% VS 45.5%,  $P = 0.014$ )。

因此,当分离株 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  时,可考虑给予美罗培南 40 mg/kg, q8h,持续输注 3 h(最大剂量不超过 2 000 mg);当 MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  时,则应考虑选用其他抗 CRE 药物,以获得更好的临床结局。

3.1.2 双碳联合疗法(double carbapenem therapy, DCT) 2011 年 Bulik 和 Nicolau 首次提出了 DCT,即使用美罗培南或多利培南(延长输注 3~4 h)联合厄他培南(输注时间 30~60 min)进行治疗<sup>[16]</sup>。假说认为由于厄他培南对 KPC 具有高度亲和力而首先被水解,进而发挥牺牲作用,保证另一碳青霉烯类高浓度的抑菌作用。Mashni 等<sup>[17]</sup>回顾了 DCT 治疗产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌(carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)感染患者的临床数据,涉及 8 个病例报告和 6 项临床研究(共 171 例患者),70%的患者临床和微生物学治疗成功,病死率为 24%,远低于单药治疗的病死率(22% VS 72%),证实 DCT 是治疗 CPKP 重症感染的一种有效、安全的策略。然而,目前 DCT 研究主要针对产 A 类碳青霉烯酶(如 KPC)的肺炎克雷伯菌,对 NDM 和 OXA 的活性有待进一步探究。

3.2 多粘菌素 多粘菌素是多肽类抗菌药物,包括多粘菌素 E(粘菌素)和多粘菌素 B。多粘菌素 E 是以前体药物粘菌素甲磺酸盐(colistin methanesulfonate, CMS)存在,需在体内转化为活性成分才可发挥作用,其过程缓慢且不稳定,个体差异较大。多粘菌素 B 则直接以活性形式给药,可更快的达到目标血药浓度;由于其不通过肾排泄,肾功能不全患者不必调整剂量。在多粘菌素治疗儿童 CRE 感染的系列研究中,其临床治愈率可达 70%,但较之联合

用药,单药治疗病死率更高,不良反应更多<sup>[18-19]</sup>。Vardakas 等<sup>[20]</sup>评价了多粘菌素 E 和多粘菌素 B 治疗多重耐药菌感染患者的临床疗效,结果显示,二者临床结局无统计学差异,但多粘菌素 B 引起的肾毒性明显较低。

鉴于此,对于产 MBL 分离株的 CRE 感染患儿,可考虑使用多粘菌素 B 进行治疗,推荐给予负荷剂量并联合用药(负荷剂量 25 000 U/kg,维持剂量 15 000 U/kg,q12h,最大剂量不超过 2 000 000 U/d)<sup>[21]</sup>。

**3.3 替加环素** 替加环素是甘氨酸环素,体外试验对 CRE 敏感率可达 89%。因给药后迅速分布到组织器官中,标准剂量下难以达到有效血药浓度。治疗成人 CRE 时被证实高剂量替加环素(100 mg,q12h)与患者临床结局改善呈正相关<sup>[22]</sup>。Purdy 等<sup>[23]</sup>对 8~11 岁儿童进行的 II 期临床试验获得相似结论:分别给予患儿替加环素 0.75、1、1.25 mg/kg,q12h,结果发现,当剂量为 1.25 mg/kg,q12h 时,82% 的患儿可达到 PK/PD 目标。另一项危重患儿的研究<sup>[24]</sup>发现,当替加环素与其他抗菌药物(粘菌素或者氨基糖苷类)联合使用,负荷剂量 4 mg/kg,维持剂量 2~3.2 mg/kg,q12h,患儿耐受性较好,尤其在非菌血症患儿中临床疗效显著(菌血症与非菌血症病死率之比为 86% VS 24%, $P=0.009$ )。

因此,替加环素用于治疗 CRE 患儿时,通常建议联合用药,推荐给予较高的负荷剂量和维持剂量(2~3.2 mg/kg,q12h)。此外,替加环素应谨慎用于 8 岁以下儿童,避免出现牙齿变色和牙釉质发育不全等不良反应。

### 3.4 抗 CRE 新药

**3.4.1 头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime-avibactam,CAZ/AVI)** CAZ/AVI 是一种新的  $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂( $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors, $\beta$ L- $\beta$ LI),AVI 对 KPC、AmpC、OXA-48 活性较高,对 MBL 无活性。Tumbarello、van Duin 等<sup>[25-26]</sup>报道了 CAZ/AVI 治疗成人 CRE 患者的临床研究,与其他药物(碳青霉烯类、多粘菌素、替加环素联合氨基糖苷类)相比,使用 CAZ/AVI 的感染患者病死率更低。随后,两项 II 期试验陆续评价了 CAZ/AVI 在儿童 CRE 治疗中的有效性和安全性,结果与成人研究相似。2019 年 3 月,CAZ/AVI 被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于 3 个月以上儿童的复杂性腹腔感染和复杂性尿路感染<sup>[27-28]</sup>。Iosifidis 等<sup>[29]</sup>评价了 CAZ/AVI 对 8 例 <5 岁 CRE 感染患儿的疗效,给予剂量 62.5 mg/kg,q8h,结果所

有患儿均表现出良好的临床疗效且无明显不良反应。

因此,CAZ/AVI 用于治疗 CRE 感染患儿时,年龄 3~6 个月,建议 CAZ 40 mg/kg + AVI 10 mg/kg,q8h,持续输注 2 h;年龄 6 个月~2 岁,CAZ 50 mg/kg + AVI 12.5 mg/kg,q8h,持续输注 2 h;年龄 2~18 岁,CAZ 50 mg/kg(最大剂量 2 000 mg) + AVI 12 mg/kg(最大剂量 500 mg),q8h,持续输注 2 h。值得注意的是,CAZ/AVI 在临床治疗中已出现耐药性,尤其在产 KPC-3 的分离株中,发生率达 10%,需引起临床重视<sup>[30]</sup>。

### 3.4.2 Meropenem/Vaborbactam(MER/VAB)

MER/VAB 是 2017 年 FDA 批准的一种新的  $\beta$ L/ $\beta$ LI 组合,VAB 是一种基于环硼酸的新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,对 KPC 具有较高活性,对 MBL 和 OXA 无效。Tango II 试验评价了 MER/VAB 与碳青霉烯类、氨基糖苷类、多粘菌素、替加环素等单药或联合 CAZ/AVI 的方案在治疗严重 CRE 感染时的疗效和安全性,结果表明,较之 BAT,MER/VAB 临床疗效更好(65.6% VS 33.3%, $P=0.03$ ),肾毒性更低(31.3% VS 80.0%, $P<0.001$ )<sup>[31]</sup>。MER/VAB 在儿科领域的报道仅限于个案,1 例 4 岁患儿,血培养为产 KPC 的 CRE,给予 MER/VAB 40 mg/kg,q6h,持续输注 3 h,14 d 后患儿血培养成功转阴<sup>[32]</sup>。目前 TANGOKIDS 试验(NCT02687906)正在评估 MER/VAB 在儿童中应用的 PK 参数、最适剂量及安全性,期待尽快给出更多有价值的参考。

### 3.4.3 Imipenem/Relebactam(IMI/REL)

REL 作为一种新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制药,属于二氮杂双环辛酮化合物(diazabicyclooctanes,DBOs),对 KPC 具有高度活性,对 MBL 无活性,于 2019 年 7 月由 FDA 批准上市。Mostsch 等<sup>[33]</sup>一项 II 期临床试验评价了 IMI/REL 和亚胺培南 + 粘菌素对 CRE 引起的医院获得性肺炎、复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染的临床疗效及安全性,结果显示 71% IMI/REL 组和 70% 的亚胺培南 + 粘菌素组观察到良好的总体反应(90% CI: -27.5,21.4),不良反应发生率为 16% VS 31%,肾毒性发生率为 10% VS 56%,IMI/REL 可能是治疗 CRE 感染的有效且耐受性良好的选择。目前针对 IMI/REL 在革兰阴性杆菌感染患儿中的 PK 研究(NCT03230916)及疗效、安全性评估研究(NCT03969901)正在进行,未来将提供更多儿科用药的可靠证据。

**3.4.4 Eravacycline** Eravacycline 是一种新型的含氟四环素类衍生物,体外试验中对 KPC、MBL

和 OXA-48 活性较高,对 CRE 的活性是替加环素的 2 倍<sup>[34]</sup>。II 期临床试验显示,与厄他培南和美罗培南相比,其耐受性好,临床治愈率高,具有统计学意义的非劣效性<sup>[35]</sup>,2018 年 8 月被 FDA 批准用于复杂性腹腔感染。值得注意的是,由于临床试验(NCT01978938 和 NCT03032510)未显示其对复杂性尿路感染的临床治愈或微生物学的有效性,Eravacycline 并不适用于复杂性尿路感染。目前一项多中心临床试验(NCT03696550)正在进行,评价 Eravacycline 在儿童细菌性感染中 PK 目标和安全性,期待项目完成给出有价值的参考依据。

**3.4.5 Plazomicin** Plazomicin 是新一代氨基糖苷类抗菌药物,对 KPC 和 OXA-48 活性较高,对 MBL 亦有一定活性。2018 年 6 月获 FDA 批准,用于有限或无替代治疗的复杂性尿路感染,对于肾功能正常患者,推荐剂量为 15 mg/kg, q24h<sup>[36]</sup>。CARE 试验评价了 Plazomicin 与粘菌素联合治疗成人 CRE 血流感染或医院获得性肺炎的有效性和安全性:患者分别接受 Plazomicin 或粘菌素联合美罗培南/替加环素治疗,结果显示,较之粘菌素联合组,Plazomicin 组患者 28 天死亡率更低(7.1% VS 40.0%),严重不良反应发生率亦更低(50% VS 81%)<sup>[37]</sup>。

## 4 总结与展望

儿童 CRE 的治疗是复杂且困难的。近年来出现的新型抗 CRE 药物在儿童临床试验上有滞后性,常常导致超说明书用药的情况出现,希望未来临床试验更多的关注这一特殊群体给出更有价值的参考。目前对于儿童 CRE 的治疗,需要根据患儿的病理生理、当地 CRE 的检出情况、具体的药敏结果和抗菌药物 PK/PD 特征等综合考虑,多措并举,关注细节,才能降低 CRE 患儿不良临床结局,改善预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## 【参考文献】

[1] Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats[J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 15.  
 [2] Temkin E, Fallach N, Almagor J, et al. Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(9): e969 - e979.  
 [3] Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, et al. Increased 30-day

mortality associated with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(10): ofy222.  
 [4] Logan LK, Gandra S, Mandal S, et al. Multidrug- and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in children, United States, 1999 - 2012[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(4): 352 - 359.  
 [5] Guh AY, Bulens SN, Mu Y, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in 7 US communities, 2012 - 2013[J]. *JAMA*, 2015, 314(14): 1479 - 1487.  
 [6] Grundmann H, Glasner C, Albigier B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(2): 153 - 163.  
 [7] Zhang YW, Wang Q, Yin YY, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: report from the China CRE Network [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e01882 - 17.  
 [8] Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12): e01440 - 17.  
 [9] Zhang XY, Chen D, Xu GF, et al. Molecular epidemiology and drug resistant mechanism in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from pediatric patients in Shanghai, China[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194000.  
 [10] Zhu YQ, Zhao JY, Xu C, et al. Identification of an NDM-5-producing *Escherichia coli* sequence type 167 in a neonatal patient in China[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29934.  
 [11] 邹翠美, 马瑞林, 胡付品, 等. 住院患儿临床分离碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌分子流行病学特征[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(5): 503 - 507.  
 Zou CM, Ma RL, Hu FP, et al. Molecular epidemiology of the carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from pediatric patients[J]. *Chinese Journal of Infection Chemotherapy*, 2018, 18(5): 503 - 507.  
 [12] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 409 - 446.  
 China Medicine Education Association-Infectious Diseases Society of China. Expert consensus on clinical application of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic theory[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2018, 41(6): 409 - 446.  
 [13] Courter JD, Kuti JL, Girotto JE, et al. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(3): 379 - 385.  
 [14] Cies JJ, Moore WS 2nd, Enache A, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in critically ill young children[J]. *J Pediatr Pharmacol*

- Ther, 2017, 22(4): 276 – 285.
- [15] Nabarro LEB, Shankar C, Pragasam AK, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infections in India [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(6): e161 – e166.
- [16] Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 3002 – 3004.
- [17] Mashni O, Nazer L, Le J. Critical review of double-carbapenem therapy for the treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(1): 70 – 81.
- [18] Montagnani C, Prato M, Scolfaro C, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children an Italian retrospective multicenter study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(8): 862 – 868.
- [19] Karbuz A, Özdemir H, Yaman A, et al. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(1): e19 – e24.
- [20] Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(2): 233 – 238.
- [21] Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, 9(1): 56 – 66.
- [22] Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1): 1 – 7.
- [23] Purdy J, Jouve S, Yan JL, et al. Pharmacokinetics and safety profile of tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(2): 496 – 507. e1.
- [24] Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, et al. Use of tigecycline in pediatric patients with infections predominantly due to extensively drug-resistant Gram-negative bacteria[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(2): 123 – 128.
- [25] Tumbarello M, Trecarichi EM, 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.
- [26] van Duin D, Lok JJ, 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.
- [27] Bradley JS, Broadhurst H, Cheng KR, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam plus metronidazole in the treatment of children  $\geq 3$  months to  $< 18$  years with complicated intra-abdominal infection: results from a phase 2, randomized, controlled trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(8): 816 – 824.
- [28] Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children  $\geq 3$  months to  $< 18$  years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(9): 920 – 928.
- [29] Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, et al. Use of ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children  $< 5$  years of age[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(8): 812 – 815.
- [30] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(5): e02497 – 17.
- [31] Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: the TANGO II randomized clinical trial[J]. *Infect Dis Ther*, 2018, 7(4): 439 – 455.
- [32] Hanretty AM, Kaur I, Evangelista AT, et al. Pharmacokinetics of the meropenem component of meropenem-vaborbactam in the treatment of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a pediatric patient[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(12): e87 – e91.
- [33] Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(9): 1799 – 1808.
- [34] Sheu CC, Chang YT, Lin SY, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an update on therapeutic options[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 80.
- [35] Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating Gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(3): 224 – 232.
- [36] Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 729 – 740.
- [37] McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, et al. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 791 – 793.

(本文编辑:曾翠、陈玉华)

本文引用格式:周冉,方玉婷,苏丹,等. 儿童耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌感染治疗药物研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(2): 204 – 208. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20226649.

Cite this article as: ZHOU Ran, FANG Yu-ting, SU Dan, et al. Research progress of drugs for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriales infection in children[J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(2): 204 – 208. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20226649.