

导管相关性血行感染抗菌药物 临床研究指导原则

**Catheter – Related Bloodstream Infections – Developing
Antimicrobial Drugs for Treatment**

1999 年 10 月 美国 FDA 发布
2009 年 11 月 药审中心组织翻译
赛诺菲安万特（中国）投资有限公司翻译
百华协会审核
药审中心最终核准

目 录

I. 前言	1
II. 背景	1
III. 导管相关性血液感染	1
A. 疾病定义	1
B. 术语一致性	2
C. 研究考虑	2
D. 入选标准	5
E. 排除标准	6
F. 药物和剂量方案	6
G. 评估和随访	7
H. 结果	8
I. 统计学考虑	9
J. 审核考虑（保留）	10
K. 标签考虑（保留）	10

导管相关性血行感染抗菌药物临床研究指导原则^①

I. 前言

本指导原则为了帮助制药工业开发用于治疗感染的抗菌药物而制定，是相关的系列指导原则之一。虽不可能提供全部信息，但本文为设计临床试验、起草临床方案、实施和合适地监测临床试验、收集分析相关资料和执行研究数据的合适分析类型和数量提供了所需的大部分信息。研究结果应按照本指导原则进行计划和操作，使产生的结果信息可被管理部门用于决定试验所用的抗菌药在特定感染中的安全性和有效性。至于相关主题的一般信息，读者可以查阅《抗菌药物研发的一般考虑（1998年7月）》，本指导原则草稿目前正处于终稿处理中。

本指导原则主要讨论用于导管相关性血液感染的抗菌药物治疗进展，并提供了相关参考文献列表。

II. 背景

许多年来，管理部门已经为制药工业发布了指导原则，指导用于治疗感染的不同剂型的抗菌药物进行临床试验的设计、执行和结果分析。本指导原则草案的制定汇总了感染类型的所有相关信息。在适用的情况下，本指导原则容纳了来自多种资源的相关信息，包括抗感染药物的临床评估（全身性的）（1977年），IDSA的抗感染治疗药物评价的指导原则（IDSA指导原则），抗感染药物的临床研发和标签使用的考虑要点（1992），FDA指导原则中关于抗感染新药上市申请的相关问题，和抗感染药物部门的抗菌剂临床试验评价（1997年2月），该指导原则草案在1997年3月经抗感染药物顾问委员会进行了讨论。

III. 导管相关性血液感染

A. 疾病定义

根据本指导原则的目的，导管相关性血液感染是指由血管通路装置感染或输液污染引起的血液感染，包括中心静脉导管（隧道式如 Hickman、皮下导管如 Porta-cath 和非隧道式导管），经外周中心静脉导管（PICC）、中线导管、血管透析导管（如 Quinton catheters）、肺动脉导管、外周动脉导管以及外周静脉导管。本指导原则中不包括因持久性血管内装置（如血管移植物或植入式心脏起搏器或心脏除颤器）、血管内移植物（如猪心瓣膜置换术）或非血管内装置（如腹膜透析管或神经外科装置如脑室-腹腔分流术、ICP 监测

^① 本指导原则由药物评价IV办公室准备，代表美国食品与药品监督管理局药物评价与研究中心（CDER）中的抗病毒药品部、特殊病原和免疫药品部和抗感染药品部。本指导原则代表该部门对导管相关性血液感染的当前认识。它没有将任何权利授予任何个人，也不会约束 FDA 和公众。如果有能够满足适当法令、规章的其他替代方法也可被采用。

器或硬膜外导管)引起的感染。

在导管相关性血液感染中最常见的细菌病原菌是常见的皮肤定植菌群(多数情况下由导管插入点侵入),其中葡萄球菌菌属占1/2-2/3。其中以凝固酶阴性菌属为多数,但金黄色葡萄球菌是引发感染的常见原因^[10]。肠球菌,特别是万古霉素耐药菌属,约占导管相关性血液感染的8%。近年来,白色念珠菌和其它真菌病原体在导管相关性血液感染中也呈明显上升趋势,约占院内血液感染的10%。其它致病菌中,革兰氏阴性肠菌也较为常见。近年来,病原菌如克雷伯菌属、肠杆菌属和粘质沙雷氏菌属在胃肠道和泌尿生殖道手术和/或操作患者中也是常见的致病因素^[4]。在中性白细胞减少患者中,绿脓杆菌是常见的致病菌。

B. 术语一致性

这些感染有时也被称作导管相关的菌血症。可是,术语导管相关性血液感染更加适用,因为后者强调需要根据临床和微生物学标准进行诊断。术语如line sepsis、导管相关的败血症、主要菌血症、和不明来源菌血症并不是导管相关性血液感染的同义语。

C. 研究考虑

1. 一般研究特性

推荐采用有统计学意义并有良好对照的临床试验来评价有效性和安全性(如有效性相似或优于已批准药品)。通常情况下,当无已批准的对照药时,应采用优效性试验。在这些试验中,应该同时进行患者的临床和微生物学评价。根据FDA的制药工业技术指导原则——人用药物和生物制品的有效性临床证据(1998年5月),进行试验用药物的1个优效性试验可能足够。某种情况下需开展两个等效性试验来支持批准上市,具体见第Ⅲ.1。任何可能的情况下试验应该是双盲的。

2. 适用范围

本指导原则的目的是为导管相关性血液感染的临床试验设计提出一致性的方法学。此外,也讨论了由血管通路装置感染或输液污染所引起的血液感染。

本指导原则主要针对细菌感染,虽然其中很多概念也适用于血管内通路装置所引发的真菌血液感染。本指导原则主要讨论与以下血管内通路装置直接相关的血液感染。因此,本指导原则并不讨论除血管内装置外由不明细菌源或其它感染灶引发的感染。入选导管相关性血液感染试验的患者应该排除其他来源的细菌感染。

本指导原则主用于指导成年患者的临床试验,当进行用于儿科患者(包括婴儿)的导管相关性血液感染的临床试验时,预想本指导原则也是可行的。

3. 诊断

导管相关性血液感染的诊断较为困难,原因如下:

a. 缺乏特殊的临床症状和/或体征

虽然该类感染通常会出现高烧,但一项对重症监护患者的研究显示有80%-90%的发烧与导管相关性感染无关⁵。据研究,在出现发烧后有75%-85%的导管被不必要移除。一项研究显示出现有记录的中央静脉导管相关性血液感染中有70%不会出现插管位置局部感

染的症状或体征。导管相关性感染缺乏特异性症状和体征使得此类感染的诊断和评估非常困难。

b. 菌落培养材料引起的困难

当插管位置未观察到明显的感染症状时，导管相关性血液感染的诊断主要依赖于导管中血液或导管自身的菌落培养。当单独采用血液培养进行导管相关性感染的诊断时（没有采用导管装置的菌落培养），可以同时采取导管内血液和周围静脉血液进行培养，并从数量上比较产生的病原菌克隆数。因为定量血液培养的费用和难以实施，该方法还没有被广泛适用。导管相关性血液感染更易接受的诊断方法是导管头的定量的或半定量菌落培养。因此，移除导管在这些感染的诊断中通常是必要的。

c. 诊断技术缺乏一致性

近期，一项对 1966 - 1994 年英文文献的 Meta 分析回顾了用于评价导管相关性血液感染诊断技术的研究。结果显示了 16 种诊断方法以及 17 项变更。少数研究在同类的患者人群中进行了方法的比较，这些研究显示不同的方法在敏感性和特异性方面有很大的不同。因为不同方法对导管相关性血液感染诊断的准确性严重差异，因此很难共用不同研究中的分析数据。

因此，研究者选择和使用多种标准。感染患者入选试验主要依赖微生物学标准和发烧症状的出现，其次也强调了其他征兆或症状。最常采用以下标准：

- 排除所有其它潜在感染灶。
- 病人无其他潜在感染灶，仅在插管局部或导管内出现炎症和感染的其它症状，同时血液学培养阳性结果，此时被确诊为患导管相关性血液感染。
- 患者无局部体征或症状，导管相关血管感染的诊断依靠材料的培养结果。采用对导管头培养的定量或半定量方法显示有病原菌生长，并与同时进行的血液培养结果一致，即满足导管相关性血液感染的微生物学诊断标准。
- 当导管材料难以进行菌落培养时，可采用配对定量比较分析周围血液培养和导管内血液培养。当导管内血液培养与周围血液培养产生克隆比例是 3:1 或 5:1 时，提示有导管相关性血液感染^[7,8]。新技术方法如采用全自动血培养仪或染色技术（如吡啶橙）也是可行的。

4. 流行病学

美国诊所和医院每年购买 1 亿 5 千万的血管导管，其中包括 5 百万的中央静脉导管和肺动脉导管。可是，如上述讨论一样，因为疾病定义的不同，导管相关性血液感染真正的发生情况尚不清楚。据估计每年有 25000 至 400000 例。根据较大的疾病控制和预防中心报告的血液感染率来看，真正发生情况可能更接近 400000 例。因为与医疗状况有关，导管相关性血液感染会增加发病率（如延长住院时间）和死亡率。与导管相关性血液感染有关的死亡率大约有 10 - 20%。据估计在成年患者的细菌血液感染中与导管相关的约有 5 - 15%，但相关领域专家认为该事件发生率应更高。

5. 治疗

如诊断一样，导管相关性血液感染的治疗需考虑以下多个方面：

- 导管移除

当怀疑周围静脉导管是细菌感染的原因时，标准治疗是移除导管，并在新位置重新建立通路。近年来的文献强烈建议，对于长期使用的 PICC 导管、中央静脉导管、和动脉导管，若确定有病原菌，特别是金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、革兰氏阴性肠菌和粪肠球菌，导管相关性血液感染的治疗应该首先移除导管。可是，对于最常见的病原菌，如凝固酶阴性葡萄球菌，仍有待讨论是否需要移除导管。当出现该类型的病原菌时，是否移除导管将高度取决于患者个体因素。病原体因素，如生物膜的产生或菌落尺寸的变异，也可能重要。

- 新导管的位置

当导管需要被移除时，接下来的问题就是是否需要寻找一个新的插管位置，或者是否可以将新导管插在原来的插入点（如采用导丝更换导管）。指导原则对此问题未说明。对近年发表的处理此问题的文献进行 Meta 分析显示，与在新位置插管相比，通过导丝在原位点更换导管可产生更高的再次感染风险^[11]。说明的是，该风险增加较小，作者建议应该进行更大的试验研究来确定这两种方法是否存在有意义的差别。

- 是否需要用抗微生物药物治疗

另外一个争论问题是，当潜在感染性的导管被移除时是否需要进行全身的抗微生物治疗，以及需治疗多长时间，或者是否治疗导管相关性血液感染仅需要移除感染灶。严重病原菌和/或很容易产生转移感染的病原菌（如金黄色葡萄球菌）可在导管移除后采用抗微生物治疗。治疗周期依赖于个体患者状态、并发症和病原菌。可是，对于凝固酶阴性葡萄球菌，尤其是感染是因为周围静脉插管引起时，采用抗微生物治疗的价值与移除导管相比就不清楚了。

- 后续治疗

特定病原菌，特别是金黄色葡萄球菌，感染导管所致的血液感染可导致远端的感染，这可在数周或数月后发生（如骨髓炎）。虽然这些感染可在长时期后发生，但文献还不清楚多少患者会出现这种长期的后遗症，也不清楚何时开始抗微生物治疗来预防这种后续感染。

6. 本指导原则在临床试验中的应用

a. 主要的入选标准和有效性终点指标

入选标准和有效性测定主要依据微生物学标准。可是，基本的临床体征和/或症状在入选和最终的有效性分析中也是需要的。选择的临床标准是折衷的，应认识到某些导管相关性血液感染患者可能是不符合上述定义的^[12]。一方面：考虑到在某些情况下对是否进行抗微生物治疗有争议，标准将严格限定只入选确定需要进行抗微生物治疗的患者。另外一方面，因为导管相关性血液感染的临床表现具有多样性，标准也努力具备灵活性，使入选不致非常困难。

b. 微生物学标准

可评估性和有效性的确定将主要依据微生物学标准，因此，提出的标准将非常严格。

c. 导管移除

导管移除标准应预先确定，并统一应用于随机分层中的所有患者。如果在入选时没

有要求移除导管线，患者因为临床治疗失败、或病原菌持续存在、或复发在开始治疗 72 小时后要求移除导管线应该认为治疗失败。

不鼓励通过导丝更换导管线，因为这样移除导管可能导致有效性出现差异。如果试验中需执行这一操作，应该预先定义该操作程序并规范使用。当使用该操作时，对通过导丝更换导管线的患者应进行亚组分析。

d. 入选/排除标准 Vs 评价标准

因为导管相关性血液感染的诊断存在困难，入选试验研究的大多数患者可能最终被发现患此感染。另一方面，如果通过严格的入选标准规定必须证明导管相关性血液感染的存在，将不允许那些必须根据经验开始治疗的患者入选。因为特别强调入选已证明患导管相关性血液感染的患者，故而鼓励申办者入选存在或高度怀疑存在此类感染的足够患者。

e. 随机

申办者应该在试验开始前确定采用预先分层的随机化试验还是试验后的亚组分析。当临床试验中入选的研究人群已被证明或高度怀疑患导管相关性血液感染时，前一种方法更有价值，评价效率也高。当临床试验中多数严重疾病患者是根据经验治疗入选，其中大部分还未能证明患导管相关性血液感染时，后一种方法可能更有价值。在该类研究中，很多患者可能无法被评价，因此亚组分析更多依赖于有效性分析。预期分层可应用于分析方法，如是否存在中性粒细胞减少，年龄，以及疾病严重程度（如根据 APACHE II 分数进行的分层）。其他分层方法可与 FDA 预先进行讨论，包括装置类型（如动脉导管、PICC 导管线）、使用抗微生物输入导管和关注的病原菌。

D. 入选标准

入选的患者应至少符合以下两个临床标准之一，同时至少符合以下微生物学标准之一。可是，临床试验中可能在微生物学确认前根据经验开始治疗，该种情况下，入选的患者应至少符合 1 个临床标准，微生物学标准应被采用做为可评价性标准的一部分。

临床标准：

体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36^{\circ}\text{C}$ ，并伴随以下标准之一：

- WBC 计数 $>12,000$ 或 $<4,000$ ，或不同计数分类 $\geq 10\%$ 带型
- 心动过速：脉搏 > 100 bpm
- 呼吸急促：呼吸频率 > 20 次/分钟
- 低血压：心脏收缩压 < 90 mm Hg

或者

局部的导管相关性感染的症状和体征（插入点 2cm 内的触痛、疼痛、红斑、肿胀和脓性分泌物）

微生物学标准：

在周围血液培养与以下培养方法之一中，同时生长了相同的病原菌：：

- 导管来源的血液培养：不考虑病原菌情况^[1,4,14,15]，抽取导管内血液和周围血液进行病原微生物定量培养，导管内血液与周围血液中病原微生物的比例为 3：1 - 5：1。

- 导管片段的培养：不考虑病原菌情况¹³，对导管片断进行定量培养，其病原微生物 $\geq 10^3$ CFU/段；或者不考虑病原菌情况^{14,15}，对导管片断进行半定量培养（如 Maki 方法），导管头的病原微生物培养克隆数 > 5 CFU/段。
- 导管中心内表面的培养：导管中心的定量培养显示病原微生物， $\geq 10^3$ /导管片断⁵。该标准适用于常见的皮肤克隆菌，如凝固素酶阴性的葡萄球菌。对于非皮肤克隆菌（如绿脓杆菌），不考虑克隆数，同时对导管中心的内表面进行培养¹⁶。
- 导管插入部位渗出物的培养：不管病原菌和克隆数情况^{5, 17,18}，对导管插入点进行培养。
 - 对灌注液的培养：不管病原菌和克隆数情况，对灌注液进行培养。

一致性的定义

对于所有病原菌，周围血液和导管相关的培养（如上）应该生长了相同的种属。这些种属应该有相同的脉冲场凝胶电泳（Pulsed Field Gel Electrophoresis, PFGE）表现或相同的抗菌谱^{19,20,21,22}。对于病原菌是常见定植菌，且不同菌株有不同的抗菌谱时（例如：凝固素酶阴性的葡萄球菌），强烈推荐采用 PFGE。若采用其他特别方法证明病原菌一致性，需通过资料证明该方法能够区分同一病原菌的不同株系，并能区分污染和真正的感染。

E. 排除标准

排除标准分为 3 种类型：

1. 排除其它血管内感染：

- 患有临床和/或经超声心电图确诊的心内膜炎的患者
- 心瓣膜修复术后的患者
- 人造血管术后的患者
- 患有感染性血栓性静脉炎的患者
- 在无血管通路装置时患社区获得性菌血症的患者。

2. 排除其他细菌感染

- 患者有骨髓炎的临床或放射性指征
- 患者有皮肤或皮肤结构的感染、肺炎、尿路感染、关节感染、腹腔感染或其他由血液培养所得病原菌引起的感染。

3. 其它排除标准

- 在入选前 72 小时进行过大于 24 小时的抗微生物的可能有效治疗
- 有仅移除导管即可治愈感染的高度可能性
- 具有在 14 天内因为不相关疾病而引起死亡的高度可能性
- 对研究药物高度过敏
- 除研究方案提到的特别要求外，出现肝、肾功能衰竭时。

F. 药物和剂量方案

1. 试验用药物

应该提交资料证明被研究的病原菌在体外试验中对试验用药物是敏感的，包括提交从

动物模型中获取的信息。因为导管相关性血液感染的病原菌可转移到体内其他部位（如金黄色葡萄球菌），试验用药物应可以在血浆和不同组织及体液中达到足够的浓度。另外，试验用药物应该对所关注的病原菌有杀菌作用。

在剂量方案的研究中，试验设计应该能够使试验用药物浓度达到并维持在能够抑制90%临床病原菌的浓度（MIC₉₀）。对于免疫缺陷的患者（如中性白细胞减少患者），推荐达到杀菌浓度。需要达到的浓度依赖于与试验用药物活性相关的药效学参数（如浓度相关性还是时间相关性）。

2. 对照药

申办者应该清楚指定临床试验中的对照药。当还没有治疗该适应症的被批准药物时，申办者应该在试验开始前与管理机构进行讨论，慎重选择最适当的标准护理作为对照。申办者可考虑剂量-反应的试验设计。在轻至中度疾病的治疗中，该设计对显示剂量或效应关系存在问题，可产生较高的有效性。剂量-反应的试验在研究严重疾病患者人群时最可行。

3. 附加治疗

当患者疾病严重时通常需要进行附加治疗和伴随治疗，如给予血管活性药物和抗真菌药物。申办者应该确保在试验用药物组和对照药组采用相同的标准护理。此外，申办者应该考虑到因为药物药物相互作用而出现的拮抗和协同作用。这些因素不仅会影响有效性，也会影响不良事件概况。

4. 治疗持续周期

应预先在试验方案中规定治疗时间和持续周期，也可以依据病原菌进行考虑。例如，14天的治疗周期对严重病原菌感染可能是合适的，但对于并不严重的病原菌感染，较短的给药周期也许已经足够。治疗周期也依赖于入选受试者人群的类型，如中性白细胞减少患者预期有较长治疗周期。为了评价治疗反应，患者应完成拟定给药周期的80%，至少给药72小时。

5. 治疗中的转换

根据研究中的受试者人群，口服疗法可被考虑作为初始治疗，或在静脉给予抗微生物治疗数日后的替换治疗。静脉给药转换为口服给药的标准应该在试验方案中预先定义。

G. 评估和随访

推荐采用以下评估。在每次随访中，应进行两份的周围血培养。当导管没有移除时，还应进行导管内血液的培养。当导致最初感染的导管被移除时，除非有证据显示新插入管有感染，否则不需进行新插入管的培养。这些随访有：

1. 入组

在最初的评估中，应获得和记录以下信息：生命体征、临床体征和症状，特别是插入点的局部炎症情况、插入管的类型和位点、实验室检查结果。还应获取和记录与其他潜在感染灶相关的临床和实验室检查结果。如上所述，应进行周围血培养、导管自身的培养和导管内血液的培养。此外，应考虑进行导管中心和输入液的培养，因为这些也是导管相关

性血液感染的潜在来源。

2. 治疗中

研究者应该在治疗的 48 – 72 小时开展正式的评估，并应该确认药物是否显示有效。该确认应该根据血液培养结果来考虑（如血液中的病原菌是否被清除），并评价患者的临床状况。因为有效性较差而更改患者的治疗时应认为是治疗失败。此外，患者最初没有移除导管，但在本次随访中移除导管（除非该导管移除是预先计划的），应该被认为是治疗失败。

3. 治疗结束

本次随访是可选择的，研究者用于确认是否需要其它治疗。如果确认需要延长治疗，研究方案中应预先定义如何对这些患者进行分析。如果患者更换了治疗方法，这些患者应该被考虑为治疗失败。

4. 早期随访（治愈检测随访）

该随访至少在治疗完成后 5 天进行，对于长半衰期的试验用药物可以更久。本次访问中，研究者应该检查可能存在的转移性后遗症的临床体征或症状（如关节感染、骨痛、心内膜炎）。对所有研究组均应该在基线后统一时间进行本次随访（对如何进行短期治疗与长期治疗的对比存在争议）。

5. 晚期随访

本次随访的主要目的是评估是否有转移性感染。如果入选培养时获知患者感染了可造成后期转移性感染的病原菌（如金黄色葡萄球菌），应该强制患者执行本次随访。文献尚不清楚何时开始本次随访，建议在治疗完成后 4 周随访。

H. 结果

如上述说明一样，有效性评估主要针对确诊患有导管相关性血液感染的患者人群。在治愈检测随访中的综合终点指标（如临床和微生物学反应）将是规范决策中的主要终点指标，同时会考虑不同病因和/或感染相关的死亡率。同时需要分别检查临床和微生物学结果。当临床和微生物学检查结果有差异时，应该在报告中说明存在差异的可能原因。可考虑的次要终点指标包括细菌清除的时间、出现晚期转移性感染的患者比例和治疗期间耐药性的发生情况。

建议分析以下人群：

- 改良的拟定治疗人群

符合临床和微生物学入选标准的所有患者随机化分组。此外，建议按照第 III C 部分进行亚组分析。

- 可评估的

符合临床和微生物学入选标准的所有患者进行随机化分组；不满足排除标准；完成试验方案的至少 80% 且至少 24 小时；未采用伴随抗微生物治疗导致除非治疗失败；没有因为不良事件中中止既定治疗；进行了所有的随访评估。

建议采用以下结果类型：

- 治愈

患者入选时的体征和症状完全缓解，在治愈检测随访中的血液学培养为阴性。可能在后期出现转移性后遗症（如绿脓杆菌）的患者在晚期随访中未出现此类后遗症的。

- 失败

患者出现以下表现的：

- 在治愈检测随访中显示未完全缓解入选时的体征和症状
- 临床症状加重或复发，在治疗期间要求更换为替代治疗的
- 治疗期间菌血症持续或复发的。
- 感染引起死亡
- 后期的转移性感染后遗症（如骨髓炎）

也推荐单独报告临床和微生物学检查结果。

I. 统计学考虑

当前还没有用于该适应症的已批准药物作为对照药。该情况下新药的评估可采用以下两种方法之一。若某一药物已被广泛接受为该适应症的标准治疗，申办者可采用等效性试验，需证明对照药对该适应症可产生足够活性。若没有被广泛接受的标准治疗，或者很难证明标准治疗的有效性，最好的方法是采用优效性试验。

优效性试验可采用以下任何形式：

- 试验用药物 vs. 对照药
- 试验用药物的剂量反应研究（如高剂量 vs. 中剂量 vs. 低剂量）
- 试验用药物的高剂量 vs. 试验用药物的低剂量 vs. 对照药

对照药的选择和剂量反应设计的考虑见第 III F 部分的讨论。

另外，如果以下条件符合，两个等效性试验可用于充分支持其批准。

- 申办者提供了对历史背景资料的深入评价分析
- 分析确认了对照药在该人群中的有效性水平。特别是，该分析应说明在假定的临床

床试验中以下两组的治愈率差异：

分组 1：对照药 + 受试者人群移除导管线（需要时），进行所有背景治疗。

分组 2：受试者人群移除导管线（需要时），进行所有背景治疗。

该分析应该对分组 1 和分组 2 的治愈率差值进行合理的估计。将两者的差异定义为 δ 。申办者在等效性试验中采用的 Delta 应小于该 δ 值，并且足够小以排除临床意义的不同。Delta 不应该大于最小的生效数值，后者在试验设计中由活性药物与安慰剂相比所得，但是可能比临床判断较小*。

该分析应考虑到试验中病原菌的相对分布，以及其它的基线特征。

导管线移除对试验的两组均有影响，患者移除导管线与试验两组的情况有所不同，因此其历史信息对该分析的关系不大。

即使在试验开始前恰当选择了 Delta，因为特定试验的环境（如依从性不佳或研究人群特性）可能使该 Delta 的适用性无效。因此申办者应该证明该试验分析了敏感性（也称为

差异区分能力)*

J. 审核考虑 (保留)

K. 标签考虑 (保留)

尾注

1. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3B): 72S – 75S.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin United States, 1989 – 1993. *MMWR* 1993; 42: 597 – 9.

3. Beck – Sagu, CM, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980 – 1990. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247 – 51.

4. Fridkin S, et al. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Inf Dis Clin North America* 1997; 11: 479 – 496.

5. Siegman – Igra Y, et al. Diagnosis of Vascular Catheter – Related Bloodstream Infection: A Meta – Analysis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 928 – 936.

6. Pittet D, et al. Clinical diagnosis of central venous catheter infections: a difficult job. 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991; Abstract 453.

7. Raad I. Intravascular – catheter – related infections. *Lancet* 1998; 351: 893 – 898.

8. Capdevila JA, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter – related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1992; 11: 403 – 407.

9. Maki D. Sepsis arising from extrinsic contamination of the infusion and measures for control. In: Phillips I, Meers P, D’Arcy D, eds. *Microbiologic Hazards of Intravenous Therapy*. Lancaster, England: MTP Press; 1977: 99 – 143.

10. Henderson D. Bacteremia due to percutaneous intravascular devices. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed.; New York: Churchill Livingstone; 1995: 2587 – 2599.

11. Cook D, et al. Central venous catheter replacement strategies: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997; 25: 1417 – 1424.

12. Mermel LA. Defining intravascular catheter – related infections: A plea for uniformity. *Nutrition* 1997; 13 (suppl 1): 2S – 4S.

13. Stiges – Serra A, et al. Hub colonization as the initial step in an outbreak of catheter – related sepsis due to coagulase – negative staphylococci during parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutrition* 1984; 8: 668 – 672.

14. Maki D et al. A semiquantitative culture method for identifying intravenous – catheter – re-

* 该内容在 1999 年 9 月发布的国际协调会议 (ICH) 指导原则草案 E – 10 中进行了详细讨论。

lated infection. *New Engl J Med* 1977; 296: 1305 – 1309.

15. Colligon P *et al.* Rapid diagnosis of intravascular catheter – related sepsis. *Arch Int Med* 1987; 147: 1603 – 1612.

16. Salzman MB, Rubin LG. Relevance of the catheter hub as a portal for microorganisms causing catheter – related bloodstream infections. *Nutrition* 1997; 13 (supp 1): 15S – 17S.

17. Bjornson HS, Colley R, Bower RH. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery* 1982; 92: 720 – 727.

18. Cercenado E *et al.* A conservative procedure for the diagnosis of catheter related infections. *Arch Int Med* 1990; 150: 1417 – 1420.

19. Tenover FC, Arbeit R, Archer G. Comparison of traditional and molecular methods of typing of isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 407 – 415.

20. Linares J, Dominguez A, Martin J. Current laboratory techniques in the diagnosis of catheter – related infections. *Nutrition* 1997; 13 (supp 1): 10S – 14S.

21. Savor C, *et al.* Comparison of genomic methods for differentiating strains of *Enterococcus faecium*: An assessment using clinical epidemiologic data *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3327 – 3331.

22. Sader HS, *et al.* Epidemiologic typing of multiply drug – resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from an outbreak in an intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 13 – 18.

23. Seo SK, *et al.* Molecular typing of coagulase – negative staphylococci (CNS) from blood cultures does not correlate with clinical criteria for true bacteremia. 38st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998; Abstract K – 69.