

如何正确选择抗菌药物？

Paul M. Tulkens, MD, PhD

Pharmacologie cellulaire et moléculaire
Louvain Drug Research Institute,
Université catholique de Louvain,
Brussels, Belgium
<http://www.facm.ucl.ac.be>

Bayer China Anti-infective Summit 2018
Shanghai, China, 12 May 2018



With approval of the Belgian Common Ethical Health Platform – visa no. 18/V1/7042/099172

声明

研究支持单位：

- Cempra制药公司¹
- GSK
- Melinta Therapeutics²
- The Medicine Company³
- MerLion 制药公司
- Trius Therapeutics⁴
- Debiopharm

非盈利支持机构：

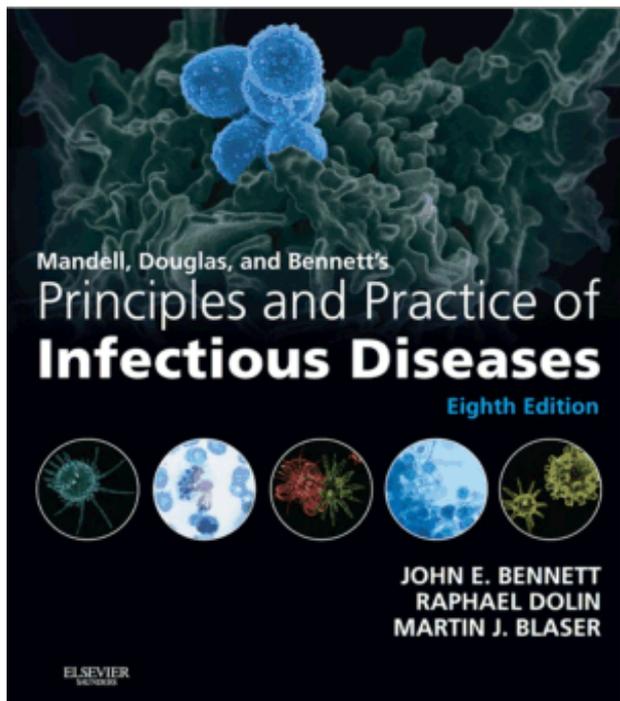
- the *Fond de la Recherche Scientifique* (F.R.S.-FNRS)
- the *Région Wallone*
- 欧盟(FP7计划)

参与单位：

- 比利时药物赔偿委员会(CRM/CTG; up to 2006)
 - [EUCAST](#)指导委员会(2008-2010)及大会
 - [DRIVE-AB](#)管理机构 (2014-2017)
- (欧盟计划旨在(重新)设计新抗生素的发现、开发和商业化过程的经济框架)

1. 2017年合并改名为Melinta Therapeutics
2. 前RibX制药公司；德拉沙星专利权持有者(持有 欧盟及其他国家Menarini 执照)
3. 于2018年被Melinta Therapeutics收购其抗生素组合产品
4. 被Cubist(2014)收购， 后又被Merck收购(2016)

什么才是正确的抗菌药物？



<https://expertconsult.inkling.com/read/mandell-douglas-bennetts-infectious-diseases-8/mandell-douglas-and-bennetts/cover>

章节 17:

抗菌治疗的原则

George M. Eliopoulos

Robert C. Moellering Jr.*

在抗感染治疗选择合适的抗菌药物之前，需要考虑很多方面的问题：

- 首先，感染必须明确**病原体**，或者至少可以从患者的临床症状上对病原体进行合理推测
- 其次，应尽可能准确获知病原体对各抗菌药物的**敏感性**
- 最后，对于正在接受治疗的特定患者，需要考虑该患者的一系列影响因素以达到最佳抗菌治疗效果

我们需要考虑的问题

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

1. 病原体

- 它是哪种病原体，是否直接导致感染的发生
- 它对常用抗菌药物的敏感性如何

2. 患者

- 抗菌药物对特定疾病的有效性
- 抗菌药物的适当使用剂量
- 如何避免药物相关副作用的产生

3. 社会

- 如何防止耐药性的增加
- 如何用药才能“物有所值”

你会怎样回答这些问题呢！

有关病原体的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

1. 病原体

- 它是哪种病原体，是否直接导致感染的发生

如果能获得样本，利用所有可能的技术进行以下操作：

- 革兰氏染色和直接显微镜检查
- 快速免疫和分子技术
- 培养识别(质谱仪)
- 定量培养



caution:
garbage in –
garbage out

如果不能获得样本，利用“细菌统计学数据”

- 引起特定感染的可能性
- 本身定植和/或环境因素



caution:
possible
surprises

有关病原体的可能的答案

当选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

1. 病原体

- 它对常见抗菌药物的敏感性如何

明确所用方法的
局限性

敏感性

- 是否为体外检测方法进行预测(所用哪种方式)?
- 所用哪种解释标准？



有关病原体的可能的答案

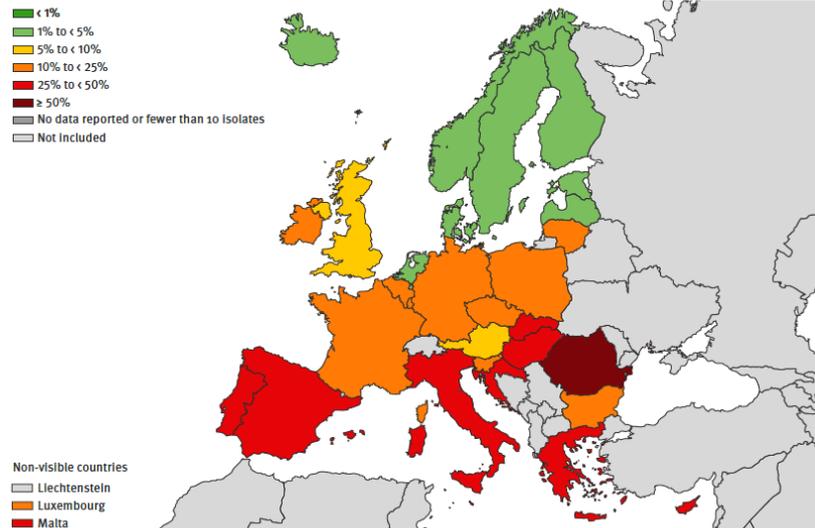
当选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

1. 病原体

- 它对常见抗菌药物的敏感性如何

流行病学研究对全球抗生素政策至关重要...

Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to methicillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2016



52

<http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>



Xiao et al. J Clin Microbiol 2013;51:3638-44 - PMID: [23985906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985906/)

National Surveillance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in China Highlights a Still-Evolving Epidemiology with 15 Novel Emerging Multilocus Sequence Types

Meng Xiao,^a He Wang,^a Ying Zhao,^a Lei-Li Mao,^a Mitchell Brown,^b Yun-Song Yu,^d Matthew V. N. O'Sullivan,^{b,c} Fanrong Kong,^b Ying-Chun Xu^a

Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, and Graduate School, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China^a; Centre for Infectious Diseases and Microbiology Laboratory Services, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia^b; Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity, University of Sydney, Sydney, Australia^c; Sir RunRun Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang Province, China^d



有关病原体的可能的答案

当选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

1. 病原体

- 针对该病原体抗菌药物的关键特性

抗菌谱和抗菌活性

- 窄谱或广谱？
- 杀菌或抑菌？(MIC/MBC)...



长时间激烈的
争辩...

有关病原体的可能的答案

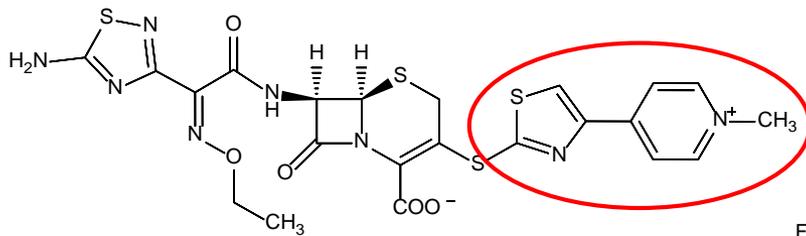
选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

1、病原体

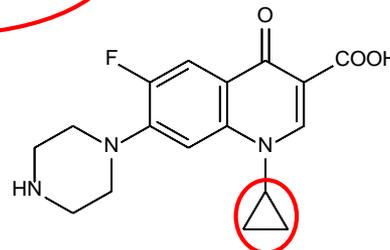
- 针对已经鉴定或可能存在的病原体所选用的抗菌药物的主要特征

• 抗菌谱和作用位点

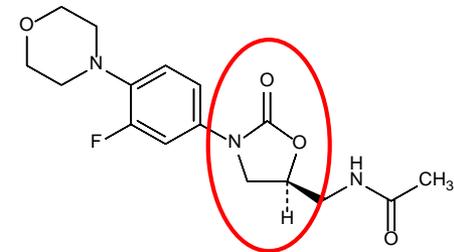
- 区分药物的分子参数



头孢他林
一种抗MRSA的头孢菌素类药物



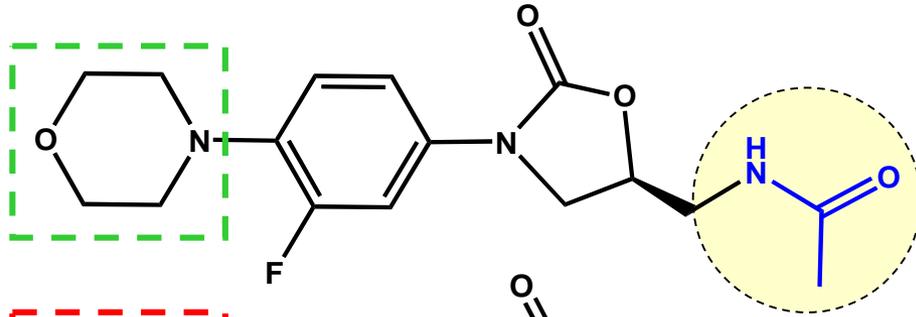
环丙沙星
一种强效氟喹诺酮类药物



利奈唑胺
首个噁唑烷酮类药物

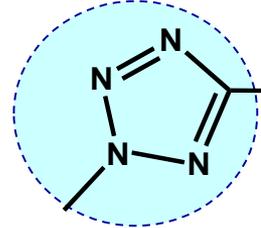
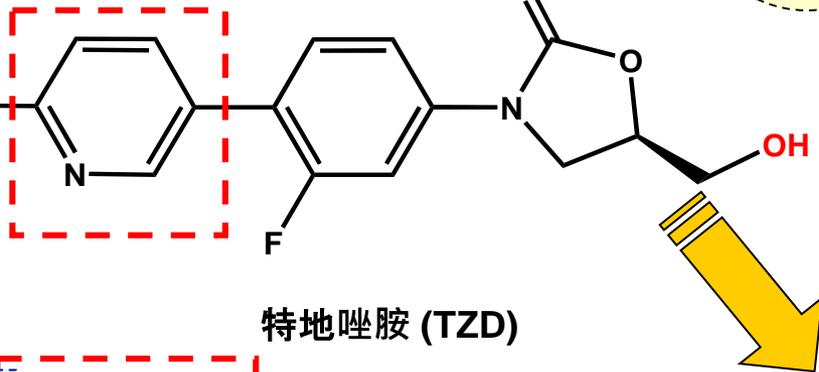
从利奈唑胺到特地唑胺——结构变化带来的差异

利奈唑胺 (LZD)



乙酰胺基
vs.
游离羟基

特地唑胺 (TZD)



增加甲基四唑基

吡啶基取代
吗啉基

- 结构变化带来的差异
- 内在活性(更强)
 - 具有抗LZD耐药菌株活性
 - 半衰期(更长)

有关病原体的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

1、病原体

- 针对已经鉴定或可能存在的病原体所选用的抗菌药物的主要特征

• 抗菌谱和作用位点

- 对持留菌、小菌落变异、细胞内病原体和生物膜的抗菌活性

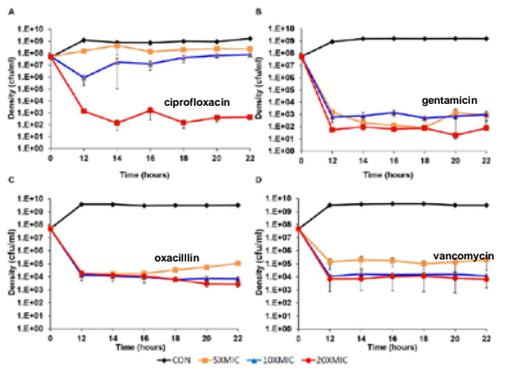


Figure 2. Longer term time kill experiments. Changes in viable cell density, means and standard errors (bars), for three independent cultures of *S. aureus* each exposed to different concentrations (5 × MIC, 10 × MIC and 20 × MIC) of four antibiotics: (A) Ciprofloxacin, (B) Gentamicin, (C) Oxacillin and (D) Vancomycin. doi:10.1371/journal.pgen.1003123.g003

Johnson & Levin. PLoS Genet. 13;9:e1003123. - PMID: [23300474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300474/);

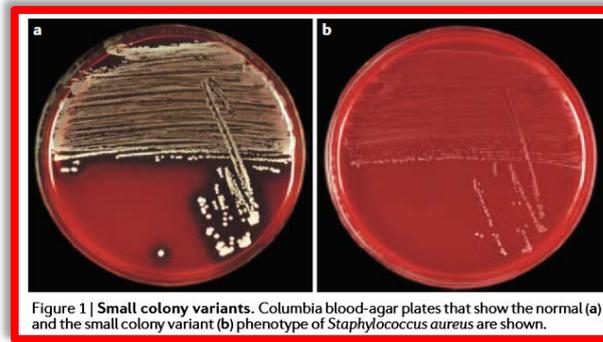
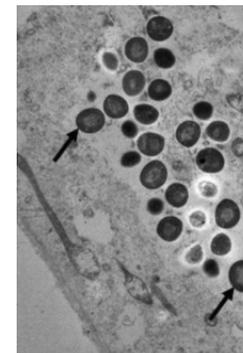


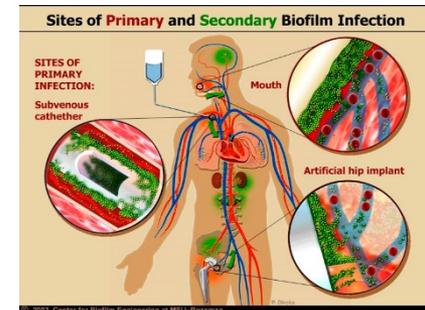
Figure 1 | Small colony variants. Columbia blood-agar plates that show the normal (a) and the small colony variant (b) phenotype of *Staphylococcus aureus* are shown.

Proctor et al. Nat Rev Microbiol 2006;4:295–305 - PMID: [16541137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16541137/)

人成骨细胞内金黄色葡萄球菌



Kalinka et al., Int J Med Microbiol. 2014; 304:1038-49 - PMID: [25129555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129555/)



Lewis et al, Nat Rev Microbiol. 2007; 5:48-56

有关病原体的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

1、病原体

- 针对已经鉴定或可能存在的病原体所选用的抗菌药物的主要特征

• 抗菌谱和作用位点

- 对持留菌、小菌落变异、细胞内病原体和生物膜的抗菌活性

一个新的领域？

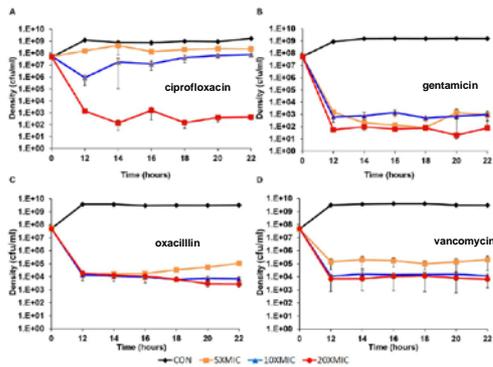


Figure 3. Longer term time kill experiments. Changes in viable cell density, means and standard errors (bars), for three independent cultures of *S. aureus* each exposed to different concentrations (5x MIC, 10x MIC and 20x MIC) of four antibiotics: (A) Ciprofloxacin, (B) Gentamicin, (C) Oxacillin and (D) Vancomycin. doi:10.1371/journal.pgen.1001123.g003

Johnson & Levin. PLoS Genet. 13;9:e1003123. - PMID: [23300474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300474/);

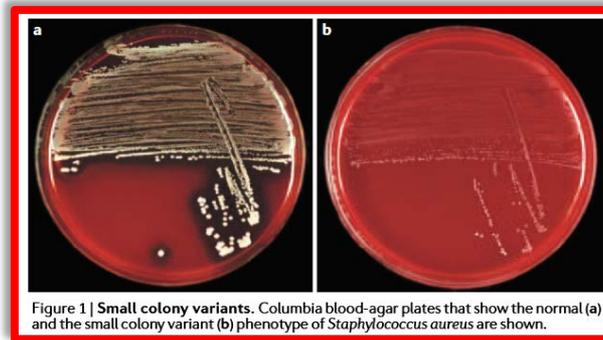
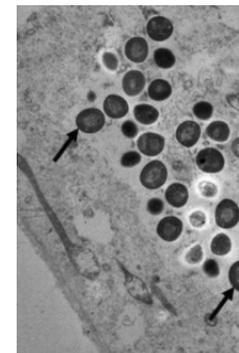


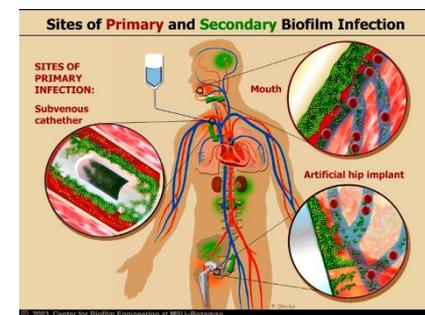
Figure 1 | Small colony variants. Columbia blood-agar plates that show the normal (a) and the small colony variant (b) phenotype of *Staphylococcus aureus* are shown.

Proctor et al. Nat Rev Microbiol 2006;4:295-305 - PMID: [16541137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16541137/)

人成骨细胞内金黄色葡萄球菌



Kalinka et al., Int J Med Microbiol. 2014; 304:1038-49 - PMID: [25129555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129555/)



Lewis et al, Nat Rev Microbiol. 2007; 5:48-56

有关患者的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

2. 患者

- 抗菌药物对特定疾病的有效性

体外有效的抗菌药物在体内是否有效？

达托霉素的故事...

Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact

Jared A. Silverman, Lawrence I. Mortin, Andrew D. G. VanPraagh, Tongchuan Li, and Jeff Alder

Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts

The lipopeptide daptomycin has been approved for use in skin and skin-structure infections but has failed to meet statistical noninferiority criteria in a clinical trial for severe community-acquired pneumonia. Daptomycin exhibited an unusual pattern of activity in pulmonary animal models: efficacy in *Staphylococcus aureus* hematogenous pneumonia and inhalation anthrax but no activity against *Streptococcus pneumoniae* in simple bronchial-alveolar pneumonia. Daptomycin was shown to interact in vitro with pulmonary surfactant, resulting in inhibition of antibacterial activity. This effect was specific to daptomycin and consistent with its known mechanism of action. This represents the first example of organ-specific inhibition of an antibiotic.

Silverman et al. J Infect Dis 2005;191:2149-52 - PMID: [15898002](#)

临床证据必不可少！

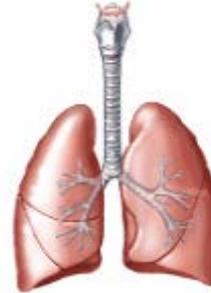
注意超说明书用药...

抗菌药物组织渗透能力较差可以解释很多问题

中枢神经系统:
<10%



上皮细胞内衬液³:
18%



胸骨¹:57%
心脏瓣膜⁴:12%

肺组织²:
17%–24%

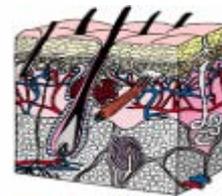


万古霉素组织渗透性

骨骼⁵:
7%–13%



脂肪⁴:
14%
肌肉⁴:
9%



1. Massias L, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2539–2541.

2. Cruciani M, et al. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:865–869.

3. Lamer C. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:281–286.

4. Daschner FD et al. *J Antimicrob Chemother* 1987;19:359–362.

5. Graziani AL, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1320–1322.

有关患者的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

2. 患者

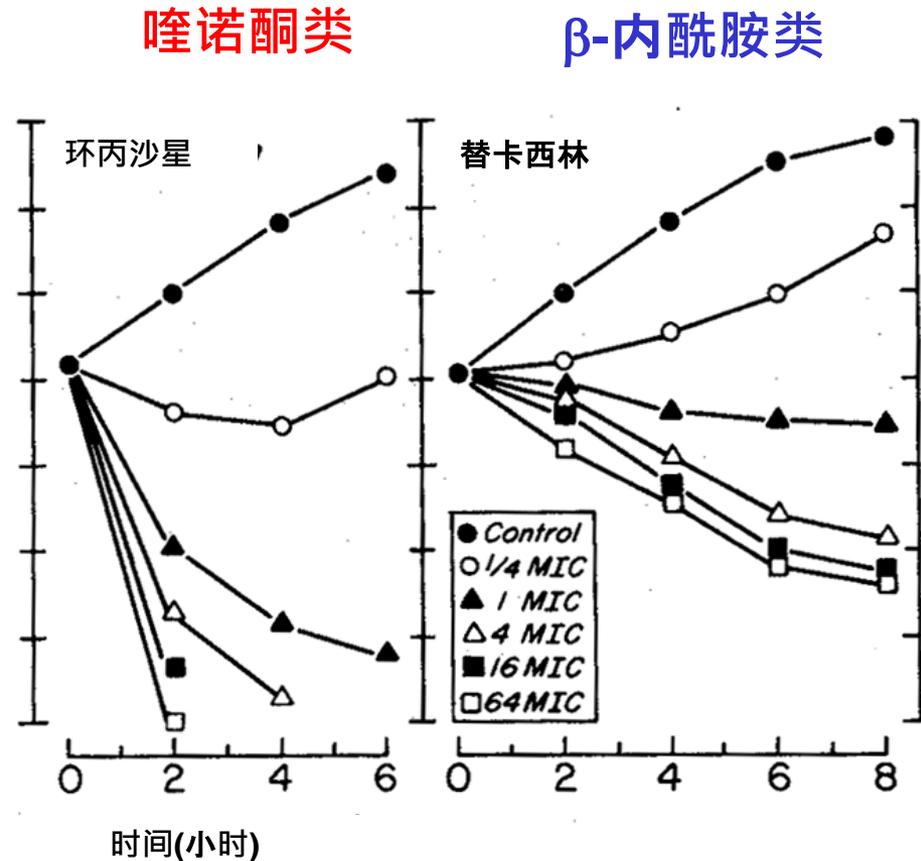
- 如何合理使用抗生素？

这是提出pk/pd理论的人员
的照片(Stockholm, 1989)



一项简单的体外对照研究

- 发酵液中的细菌
- 浓度增加(MIC倍数)
- 测定CFUs在研究全程中的变化

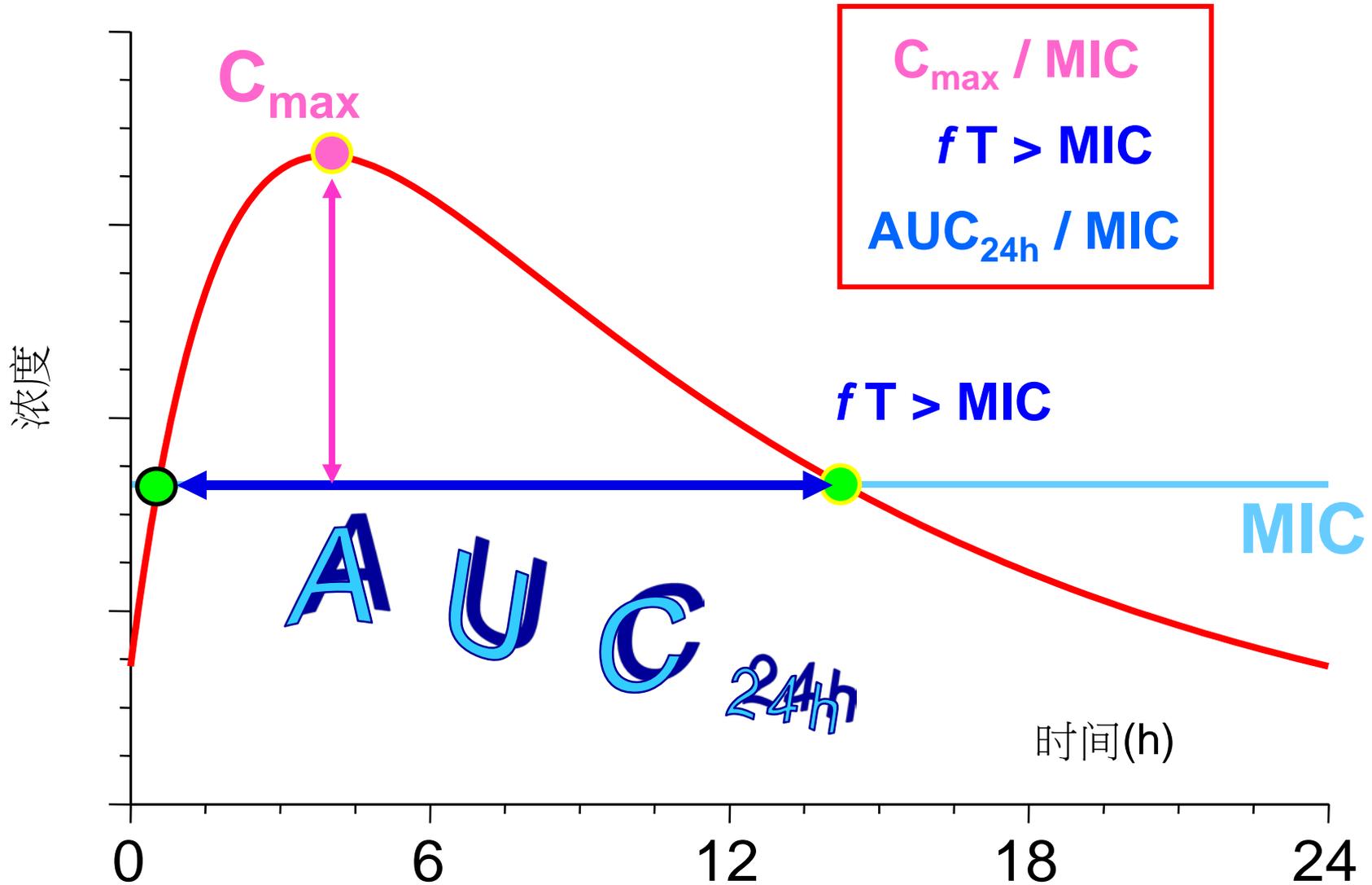


起效快速的浓度依赖型药物

起效慢的时间依赖型药物

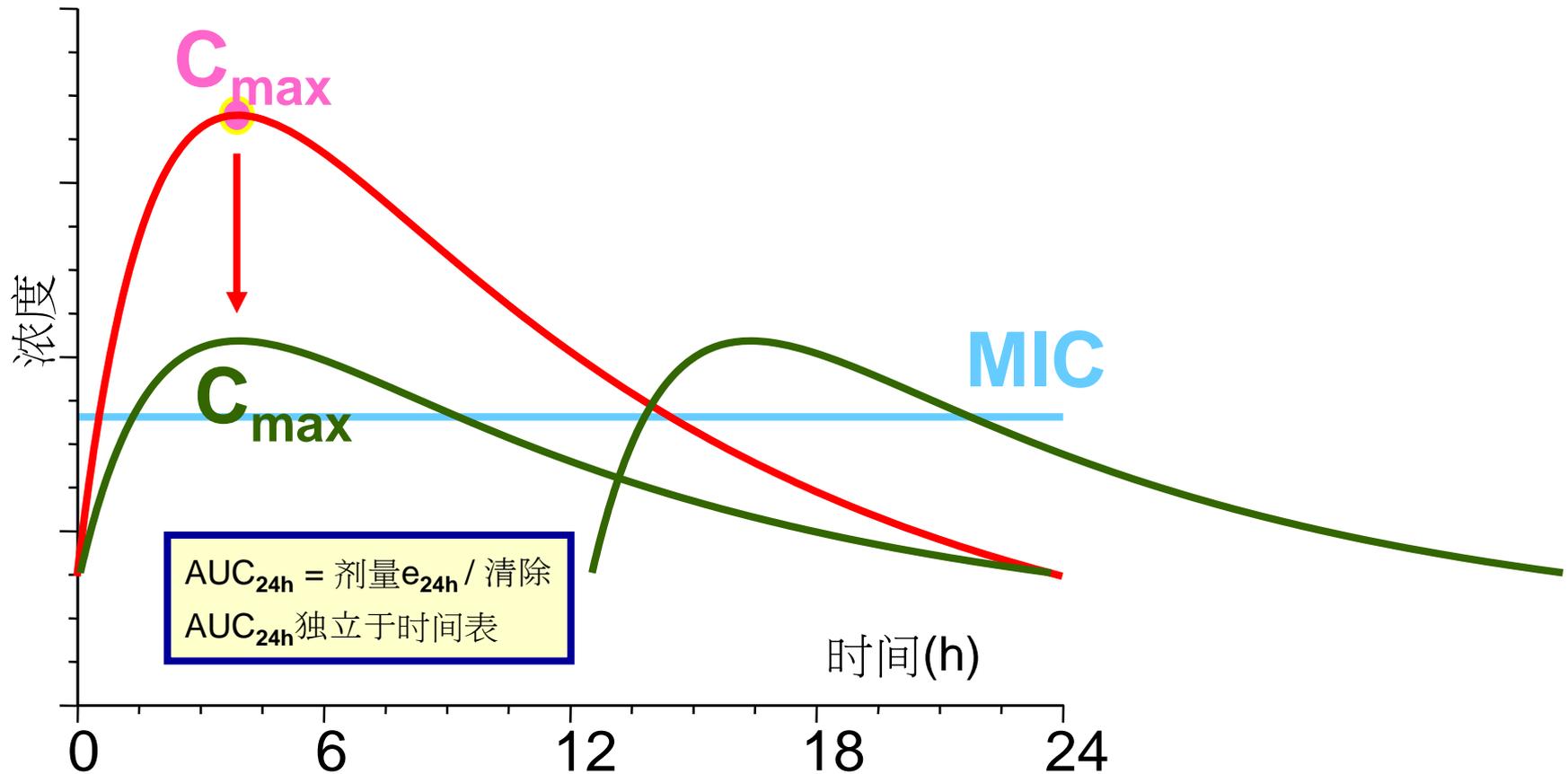
Vogelman & Craig (1986) Journal of Pediatrics 108:835-840

决定抗生素活性的PK参数



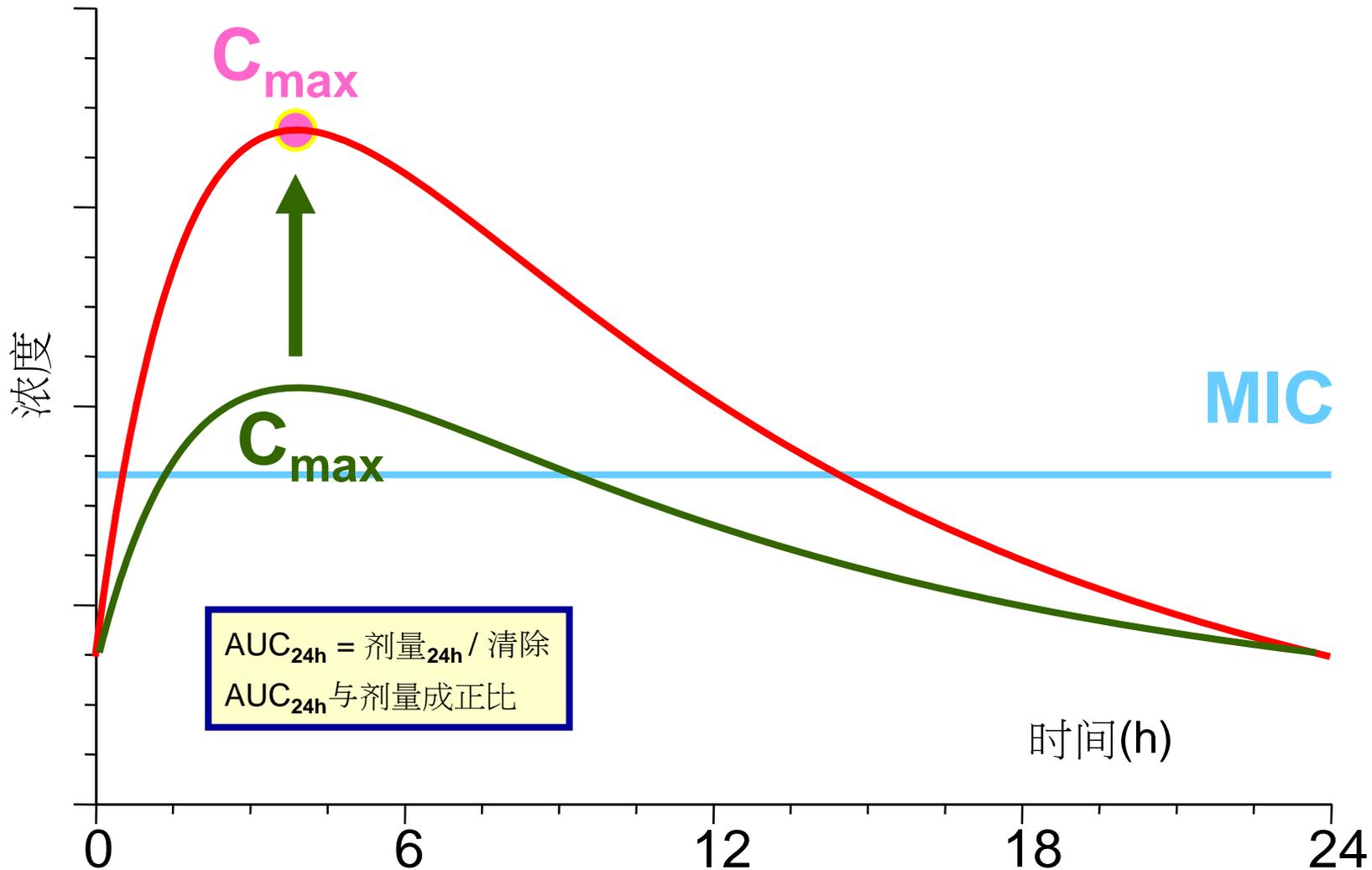
如何确定哪个PK参数更为关键？

- 如果日剂量不变，增加给药次数，则改变 C_{max} 而不改变 AUC_{24h}



如何确定哪个PK参数更为关键？

- 如果增加剂量而不改变给药频次，则可以增加 C_{max} 和 AUC_{24h}



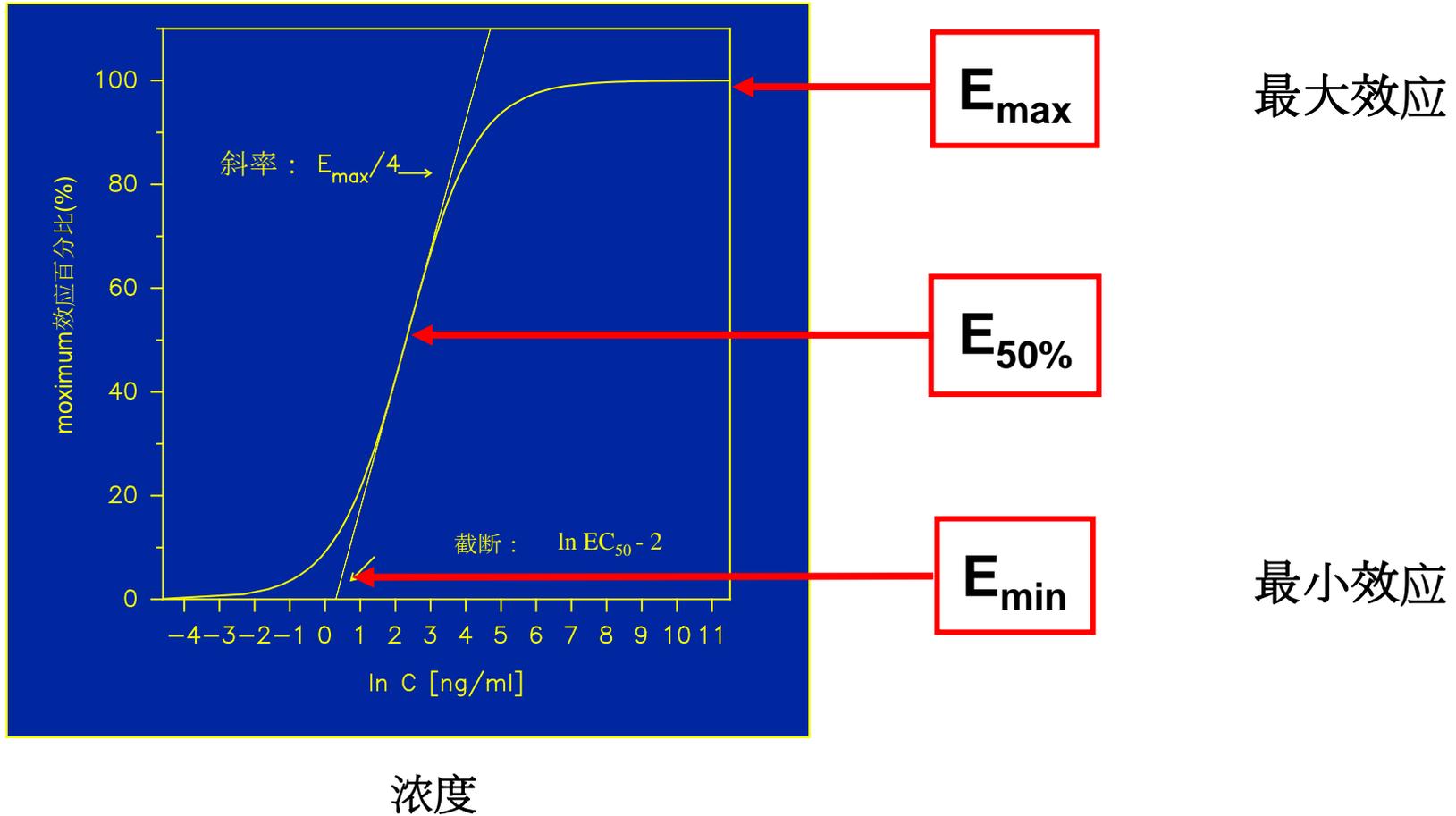
抗生素PK / PD特性的三种主要模式

(W.A. Craig, 2000; revised in 2003)

抗生素	PK/PD参数	该做什么？
β -内酰胺类	时间 > MIC	根据需保持 > MIC
大环内酯类, 恶唑烷酮类, 万古霉素...	AUC_{24h} / MIC	给出足够的每日总剂量
喹诺酮类 氨基糖苷类	峰值 / MIC和 AUC_{24h} / MIC	获得一个峰值，并且目标 是每天总剂量足够

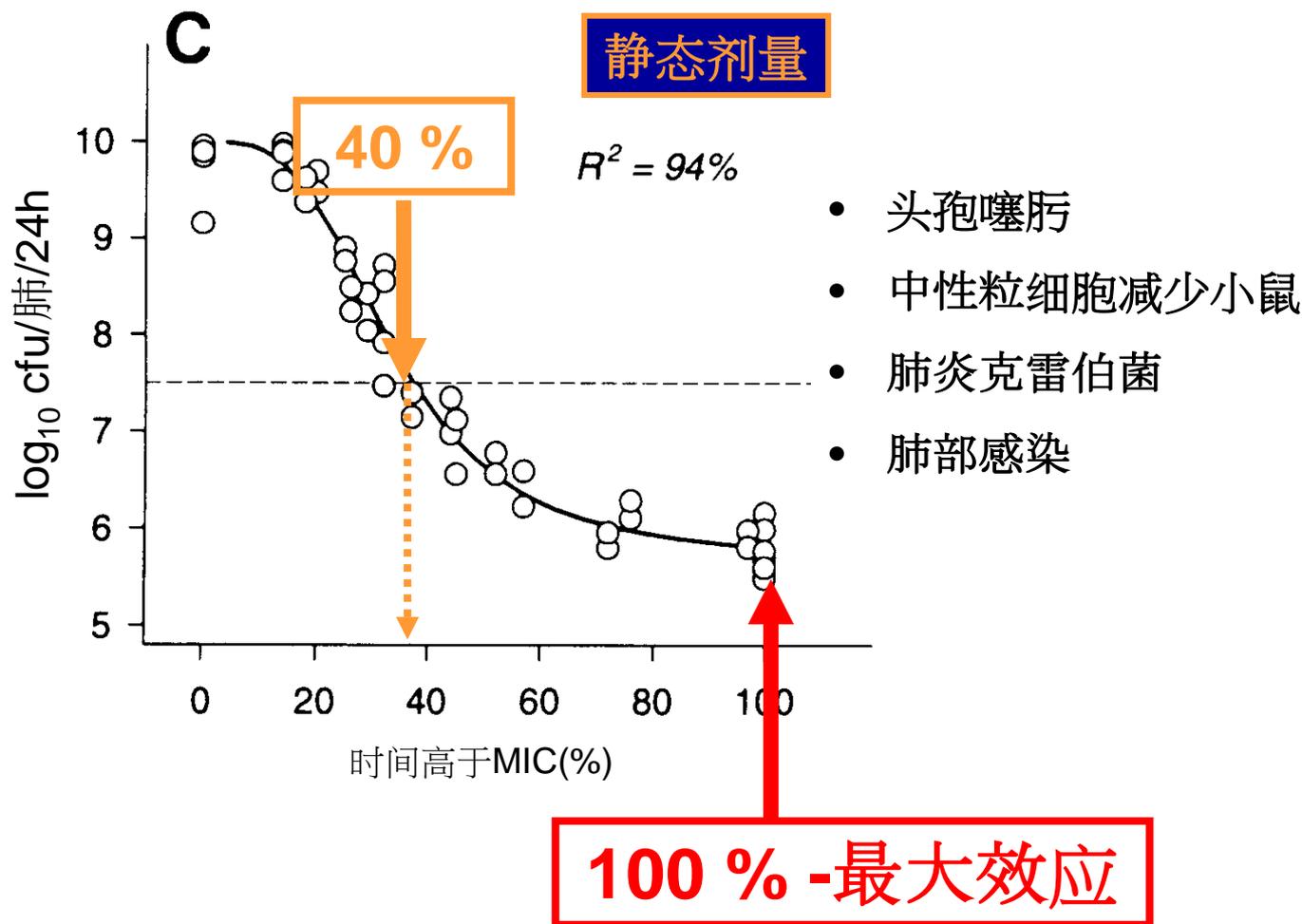
* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000;
revised accord. to Craig, Infect. Dis. Clin. N. Amer., 17:479-502, 2003

我们的目标是？



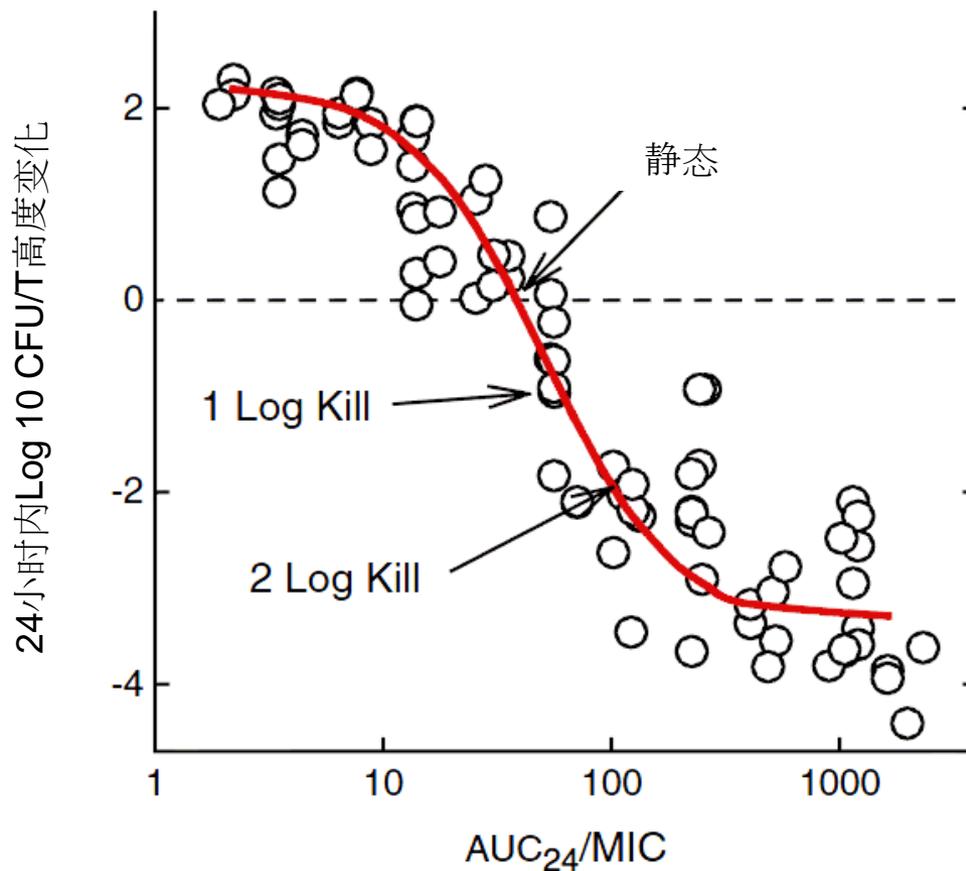
如何做到最佳？

如果选择一个 β -内酰胺类...



折点设置...

图2.6 中性粒细胞减少症小鼠
中多种氟喹诺酮类药物治疗后
各种肠杆菌科的log10CFUs/T
高度24小时变化
从Andes和Craig数据中重新提
取(2002)



折点设置: EUCAST方法

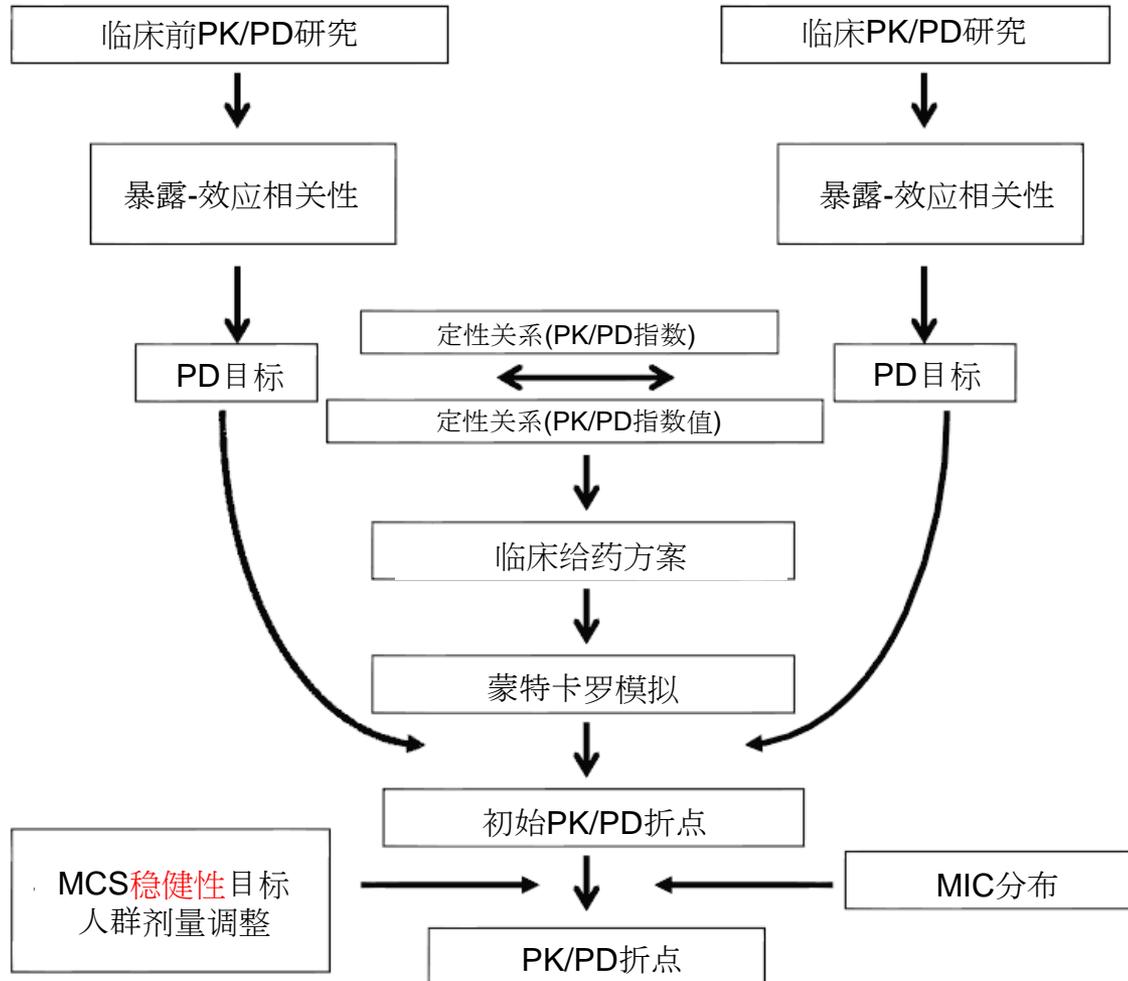
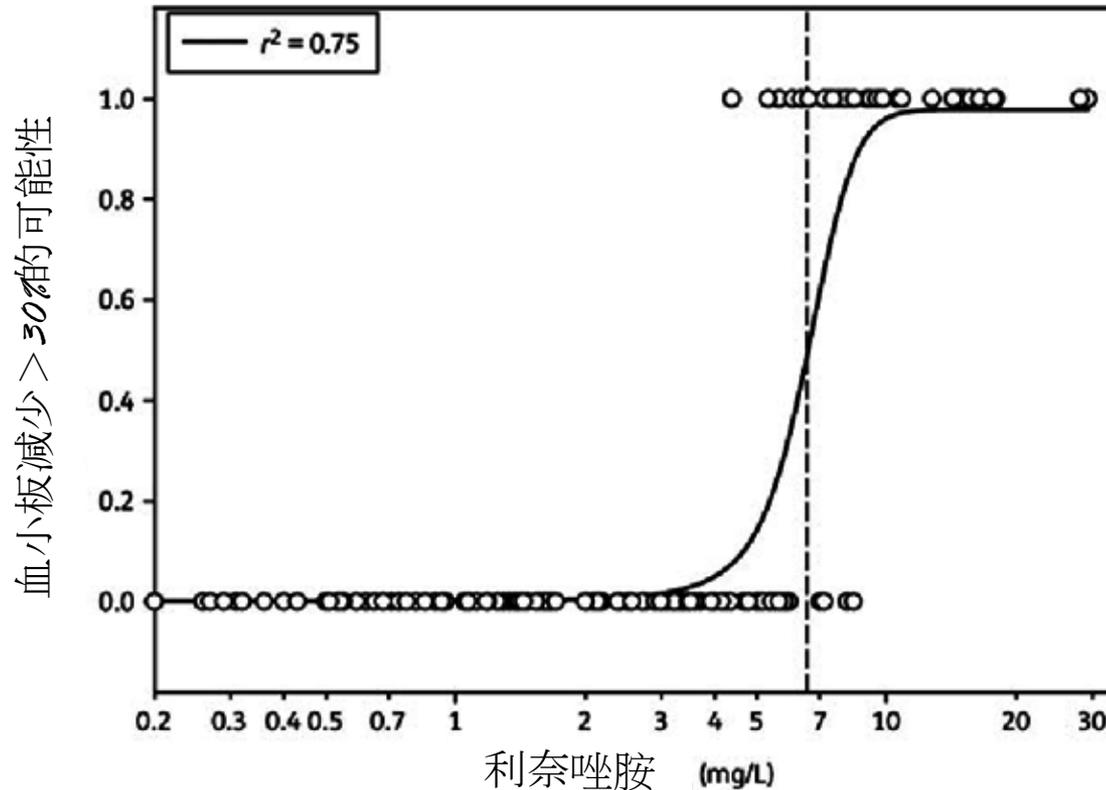


图3.4 EUCAST设置PK/PD折点过程摘要(Mouton et al.2012)

毒理动力学：利奈唑胺的毒性



利奈唑胺 C_{min} 和 logistic 回归分析模型 (Pea *et al.* 2012) 血小板减少症, 按要求重现。样本参考每例患者随时间变化的 C_{min} 有 (峰) 或无 (谷) 血小板减少症。实线代表了 logistic 回归分析模型的结果。虚线代表 C_{min} 预测 50% 血小板减少症

Themistoclaches U. PK/PD of Oxazolidinones In: *Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, A.G. Vinks, H. Derendorf & J.W. Mouton eds, Springer, 2014, p 401-443

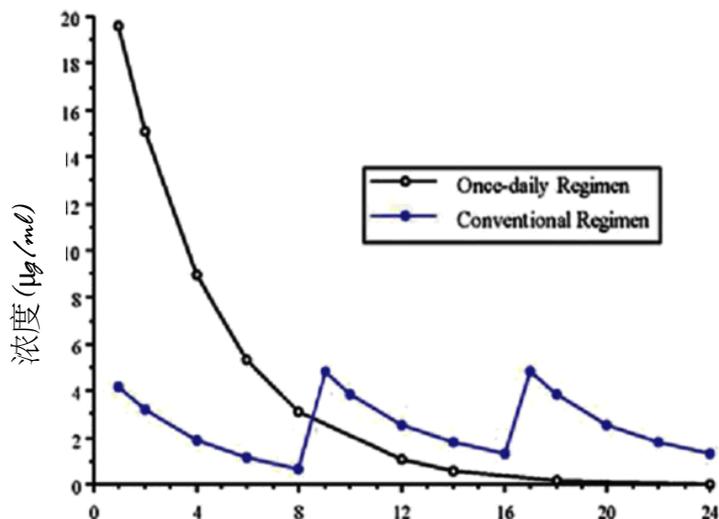
有关患者的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

2. 对特定的患者

- 如何预防/避免患者与药物相关的副作用

氨基糖苷类是浓度依赖型的抗生素，**一日一次**给药，既可增加疗效，也尽可能减少毒性



比较传统q8h间歇给药 vs 一日一次给药方案的浓度-时间曲线

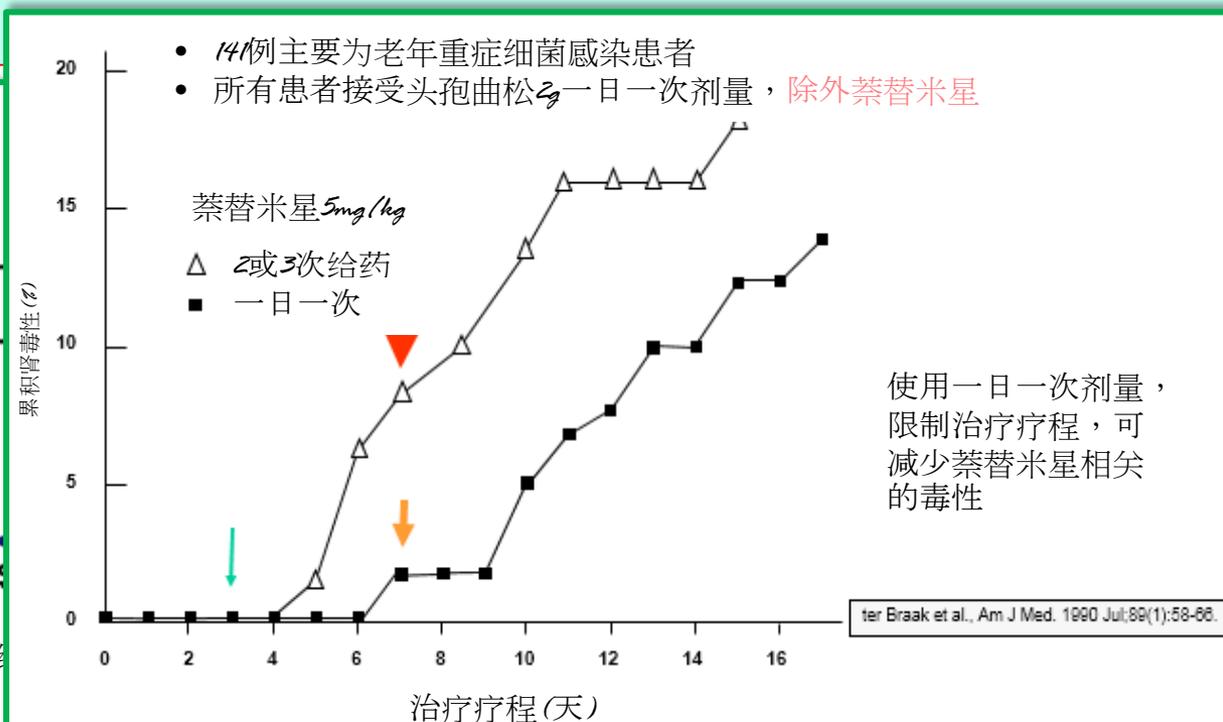
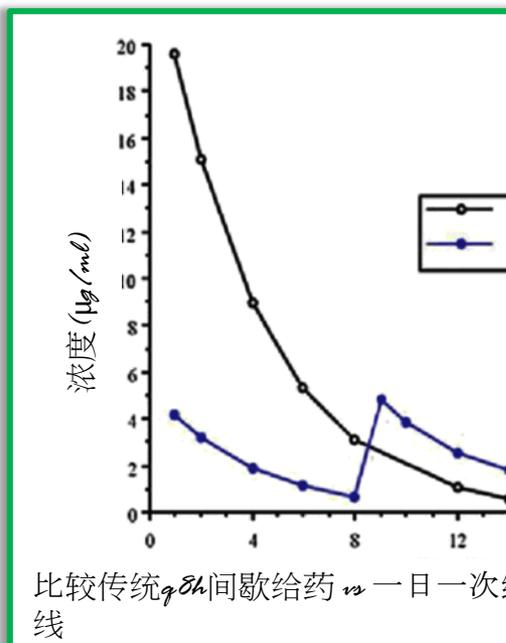
有关患者的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

2. 对特定的患者

- 如何预防/避免患者与药物相关的副作用

氨基糖苷类是浓度依赖型的抗生素，**一日一次**给药，既可增加疗效，也尽可能减少毒性



有关患者的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

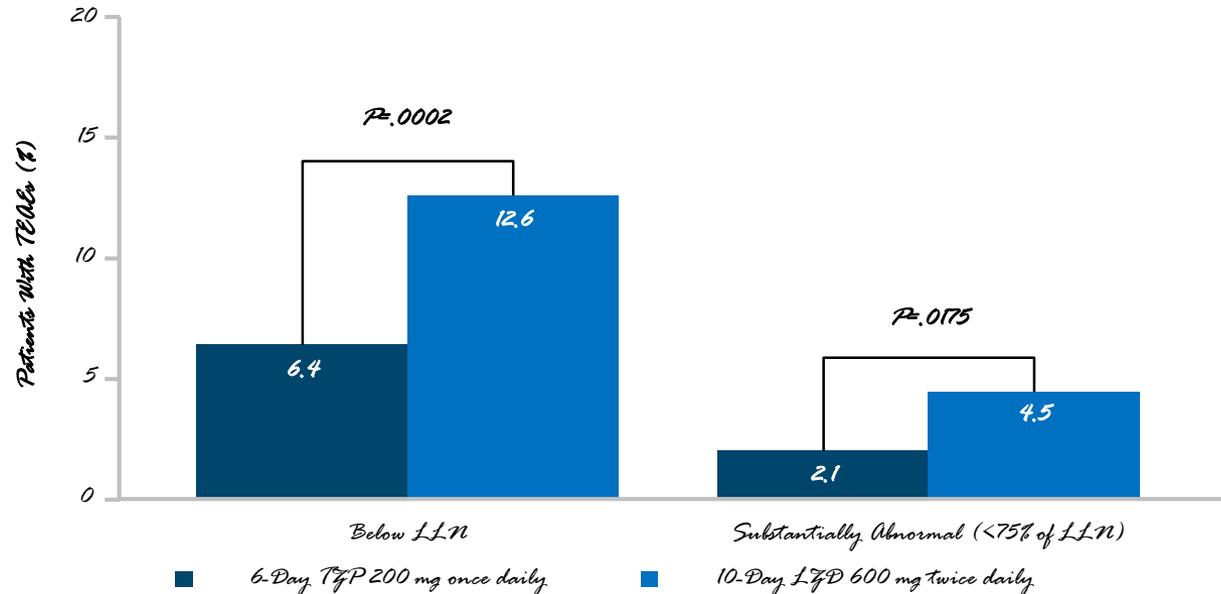
2. 对特定的患者

- 如何预防/避免患者与药物相关的副作用

选择合适的药物衍生物是有益的...

特地唑胺 (T₆P) vs. 利奈唑胺 (L₇N) 安全性:
血小板计数
3期临床研究的整合

DeLanda et al. Integrated results from 2 phase 3 studies comparing tedizolid phosphate 6 days vs. linezolid 10 days in patients with ABSSSI. Poster presented at: 53rd Interscience Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICACC); September 10-13, 2013; Denver, CO. (L-203).



这是一个问题...

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

3. 对社会而言

- 如何预防耐药的出现？

有关社会的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

3. 对社会而言

- 如何预防耐药的出现？

这可能是一个**非常有难度**的挑战，因为

- 耐药基因已经在自然界中存在 (**耐药基因组**)
- 细菌很快适应新环境 (**突变/选择性**)

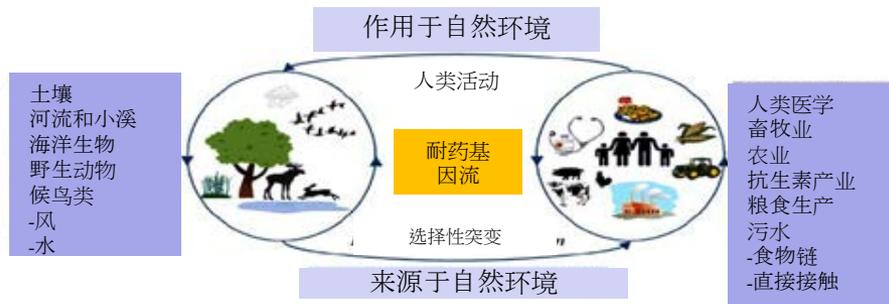


Fig. 1 The antibiotic resistance gene flow in environments, human, and animals. We propose that the antibiotic resistance gene flow is “form the natural environments” and “to the natural environments.” The natural environments are the reservoirs for antibiotic resistance. The original ARGs in environmental bacteria can be captured by human or animal pathogens and gradually evolved under the antibiotic selection pressure and become qualified. These ARGs or ARG-bearing bacteria are then disseminated back to the natural environments due to the human activities on producing and using antibiotics. In most cases, the ARGs are more easily transferred within respective ecological niches (the natural environments, and the human- and animal-associated environments). This resistance gene flow scenario is not very applicable to antibiotic resistance caused by chromosomal mutation.

Hu et al. Front Med 2017;11:161–168 – PMID: [28500429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500429/)

有关社会的可能的答案

选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

3. 对社会而言

- 如何预防耐药的出现？

这可能是一个**非常有难度**的挑战，因为

- 耐药基因已经在自然界中存在 (**耐药基因组**)
- 细菌很快适应新环境 (**突变/选择性**)

If everyone were cast
in the same mould,
there would be no such
thing as beauty – Darwin

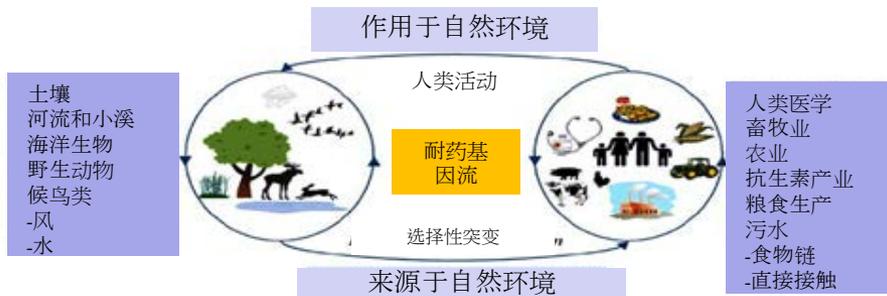
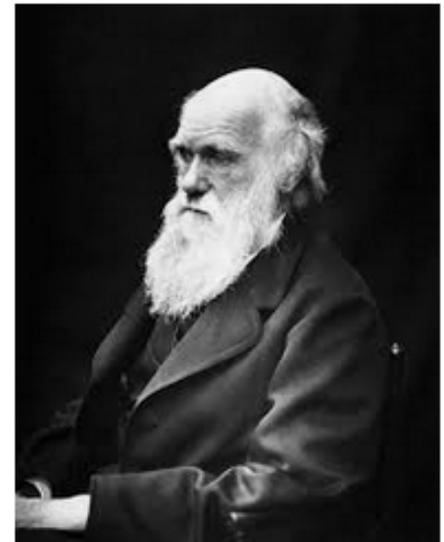
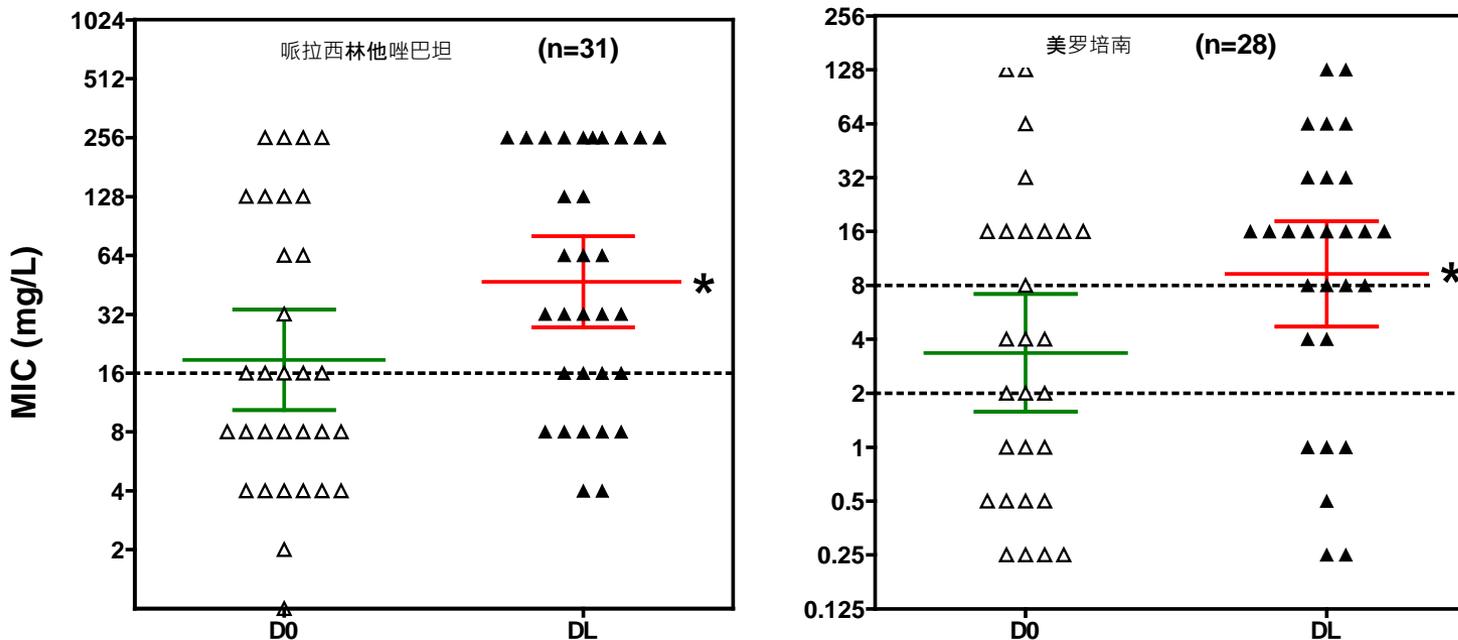


Fig. 1 The antibiotic resistome gene flow in environments, human, and animals. We propose that the antibiotic resistome gene flow is “form the natural environments” and “to the natural environments.” The natural environments are the reservoirs for antibiotic resistome. The original ARGs in environmental bacteria can be captured by human or animal pathogens and gradually evolved under the antibiotic selection pressure and become qualified. These ARGs or ARG-bearing bacteria are then disseminated back to the natural environments due to the human activities on producing and using antibiotics. In most cases, the ARGs are more easily transferred within respective ecological niches (the natural environments, and the human- and animal-associated environments). This resistance gene flow scenario is not very applicable to antibiotic resistance caused by chromosomal mutation.

Hu et al. Front Med 2017;11:151–158 – PMID: [28500429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500429/)



治疗过程中MIC可能会升高!



开始治疗前鉴定的菌株进行经验性抗铜绿治疗后的MIC (院内肺炎; 重症监护室)与同一患者最后一株分离株相比, 会有所改变, 与第一株分离株具有相似性。使用原始数据和Log2转换数据分析差异, 发现非参数(Wilcoxon配对配对试验)和参数(双尾配对t检验)均有显著性

优化治疗可能预防耐药出现

J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 1421–1428
doi:10.1093/jac/dkx001 Advance Access publication 31 January 2017

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

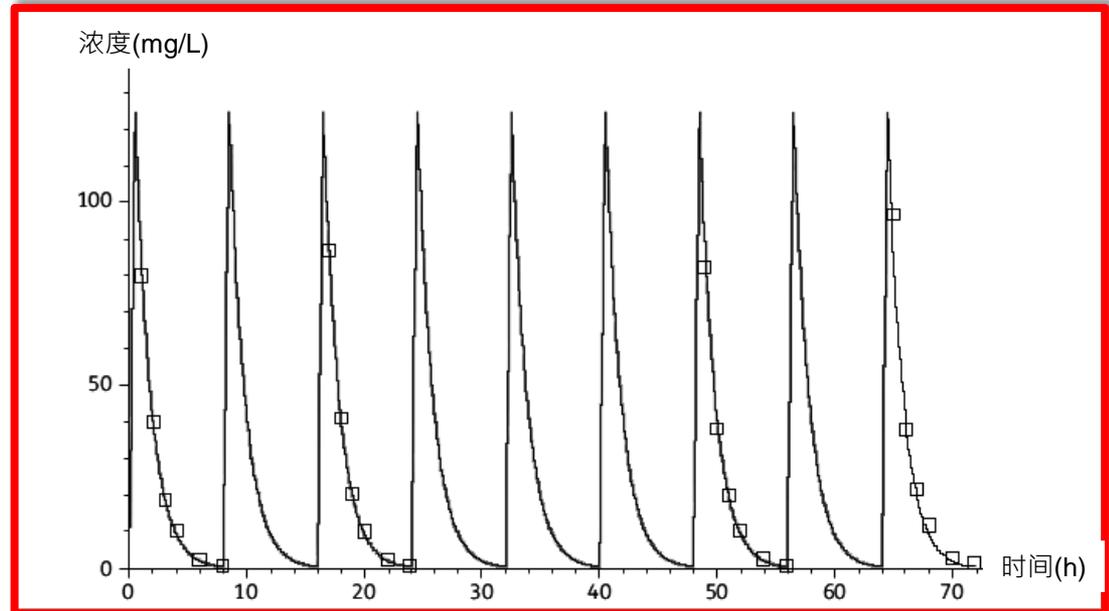
Determining β -lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria

Vincent H. Tam^{1*}, Kai-Tai Chang¹, Jian Zhou¹, Kimberly R. Ledesma¹, Kady Phe¹, Song Gao¹,
Françoise Van Bambeke², Ana María Sánchez-Díaz³, Laura Zamorano⁴, Antonio Oliver⁴ and Rafael Cantón³

¹University of Houston, Houston, TX, USA; ²Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire & Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain; ⁴University Hospital Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma, Palma de Mallorca, Spain

Tam *et al.* *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1421-1428 - PMID: [28158470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158470/)

血清浓度水平的模拟
(中空纤维模型)



优化治疗可能预防耐药出现

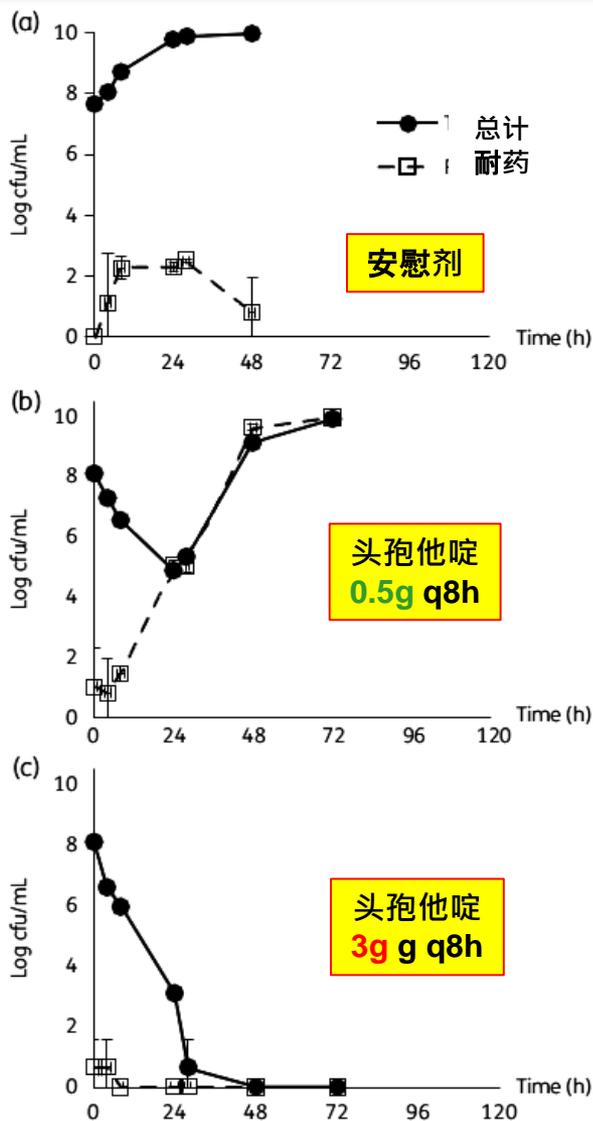


图2.野生型铜绿假单胞菌的典型细菌分布.安慰剂对照组(a).每8h给予头孢他啶500mg($C_{min}/MIC=2.9$)(b).每8h给予头孢他啶3000mg($C_{min}/MIC=7.7$)(c).数据以平均值 \pm SD表示

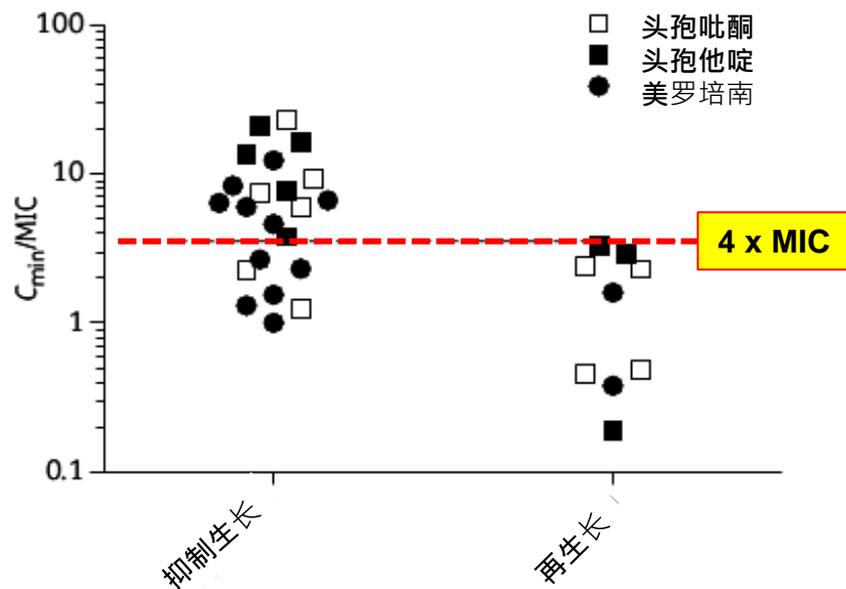
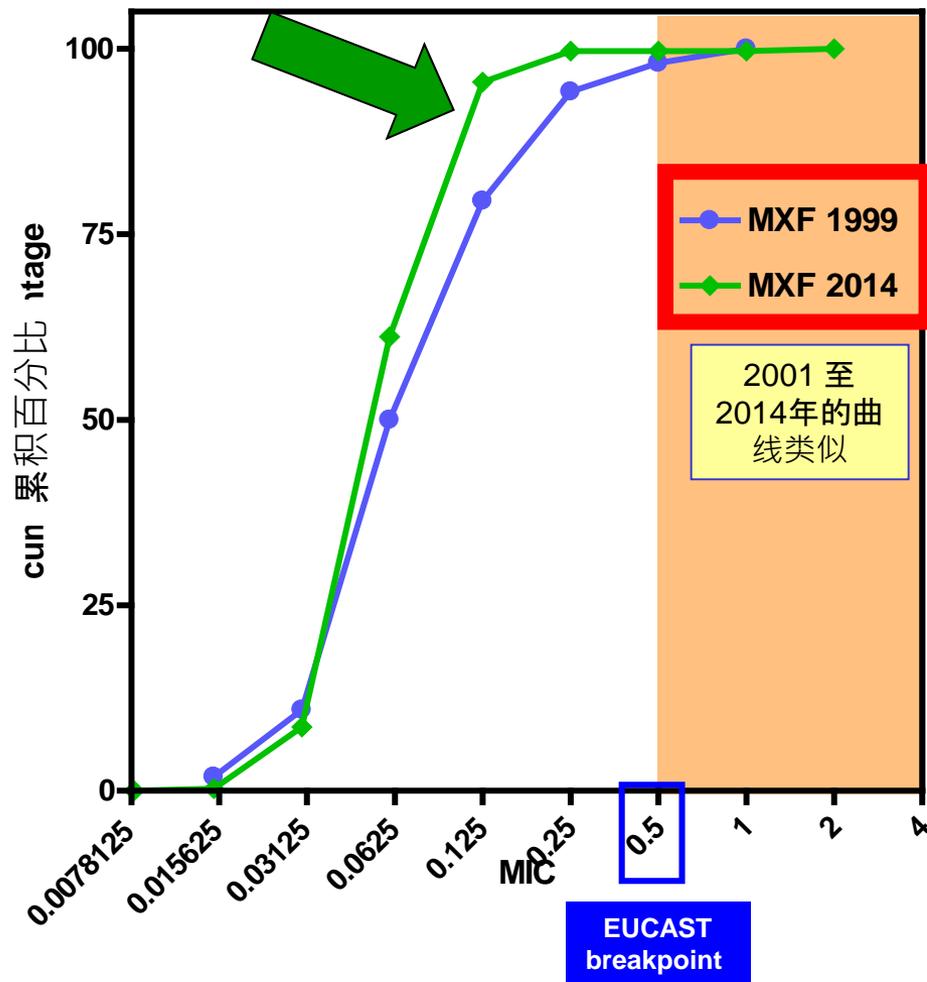


图3.按结果分层的药物暴露(C_{min}/MIC).每个数据点代表中空纤维感染模型实验.最显著的阈值($C_{min}/MIC \geq 3.8$)由水平折线描绘

为防止耐药出现,
 β -内酰胺的 C_{min} 必须保证 $> 4 \times MIC$ (平均值),
 因此要求其达到更高的给药剂量...

适当剂量抗生素避免耐药进展

比利时肺炎链球菌
对莫西沙星敏感



* 比利时于2001引进莫西沙星，自2004以来，莫西沙星几乎已成为RTI使用的唯一氟喹诺酮类药物

从国家收集的数据

非侵袭性呼吸道感染

- 2008年从临床确诊CAP患者收集的肺炎链球菌(n=132)结果相似

- 比利时公共卫生研究所对社区分离肺炎链球菌的调查(1999年156例，2014年312例)

- 1999年到2014年的数据可从以下链接获取
<http://www.iph.fgov.be>

Vanhoof *et al.* 19th ECCMID, Helsinki, 2009

Ceyssens *et al.* 35th RICA, Paris, 2015

Ceyssens *et al.* PLoS One 2016;11:e0154816 (17 pages) - PMID 27227336

为什么没有对莫西沙星耐药的肺炎链球菌？

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2007, p. 1315–1320
0066-4804/07/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00646-06
Copyright © 2007, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 51, No. 4

Fluoroquinolone Resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Area Under the Concentration-Time Curve/MIC Ratio and Resistance Development with Gatifloxacin, Gemifloxacin, Levofloxacin, and Moxifloxacin[∇]

Kerry L. LaPlante,^{1,2,4}† Michael J. Rybak,^{1,2,3,4*} Brian Tsuji,^{1,2,4}‡
Thomas P. Lodise,⁶ and Glenn W. Kaatz^{1,3,5}

Anti-Infective Research Laboratory, Eugene Applebaum College of Pharmacy,¹ Department of Pharmacy Practice,² and School of Medicine,³ Wayne State University, Detroit Receiving Hospital and University Health Center,⁴ and John D. Dingell Veterans Affairs Medical Center,⁵ Detroit, Michigan, and Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, Albany, New York⁶

LaPlante et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1315-20 - PMID: [17296740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296740/)

全部归结于
PK/PD

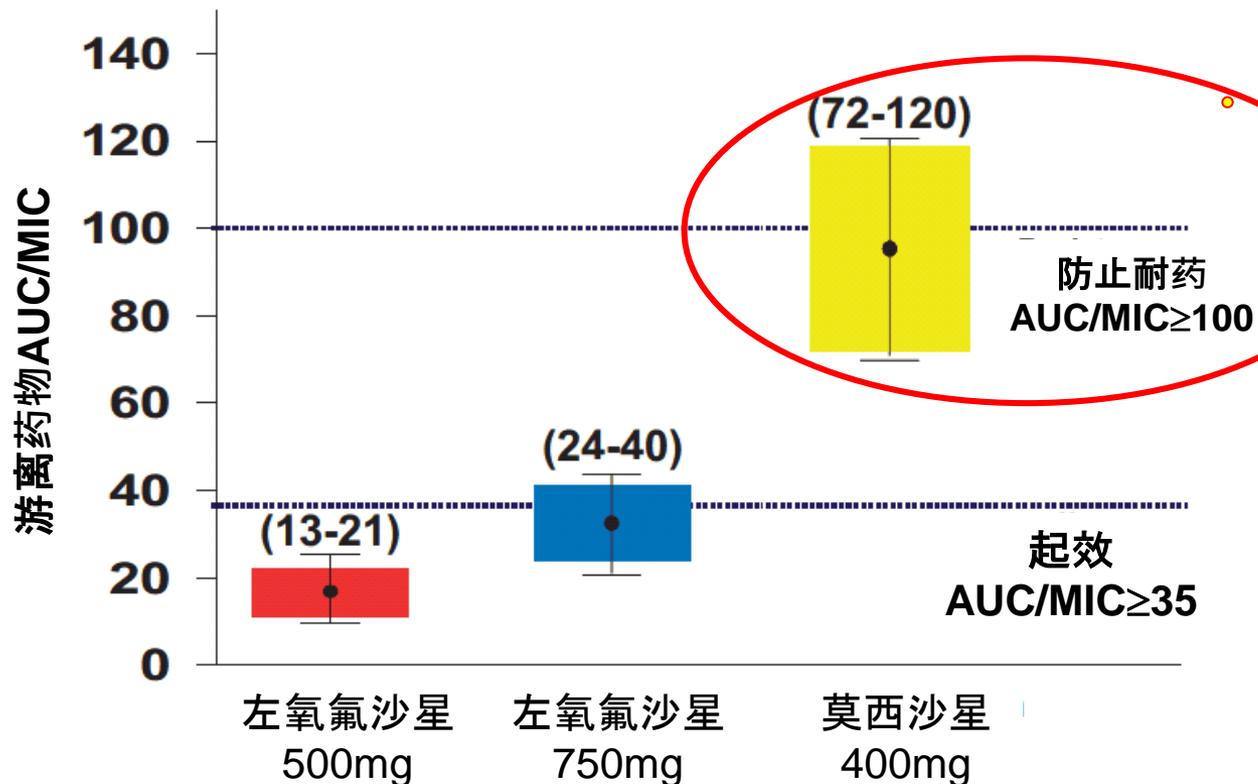
莫西沙星的临床剂量超过了对野生型肺炎链球菌的fAUC/MIC耐药折点，而左氧氟沙星(500和750 mg)与第一和第二步突变相关

此外，莫西沙星折点明显低于加替沙星组($P < 0.002$)

由fAUC/MIC折点所确定的耐药发展顺序为左氧氟沙星>莫西沙星=吉米沙星)，这可能与此类药物结构的差异有关

氟喹诺酮类药物有何区别？

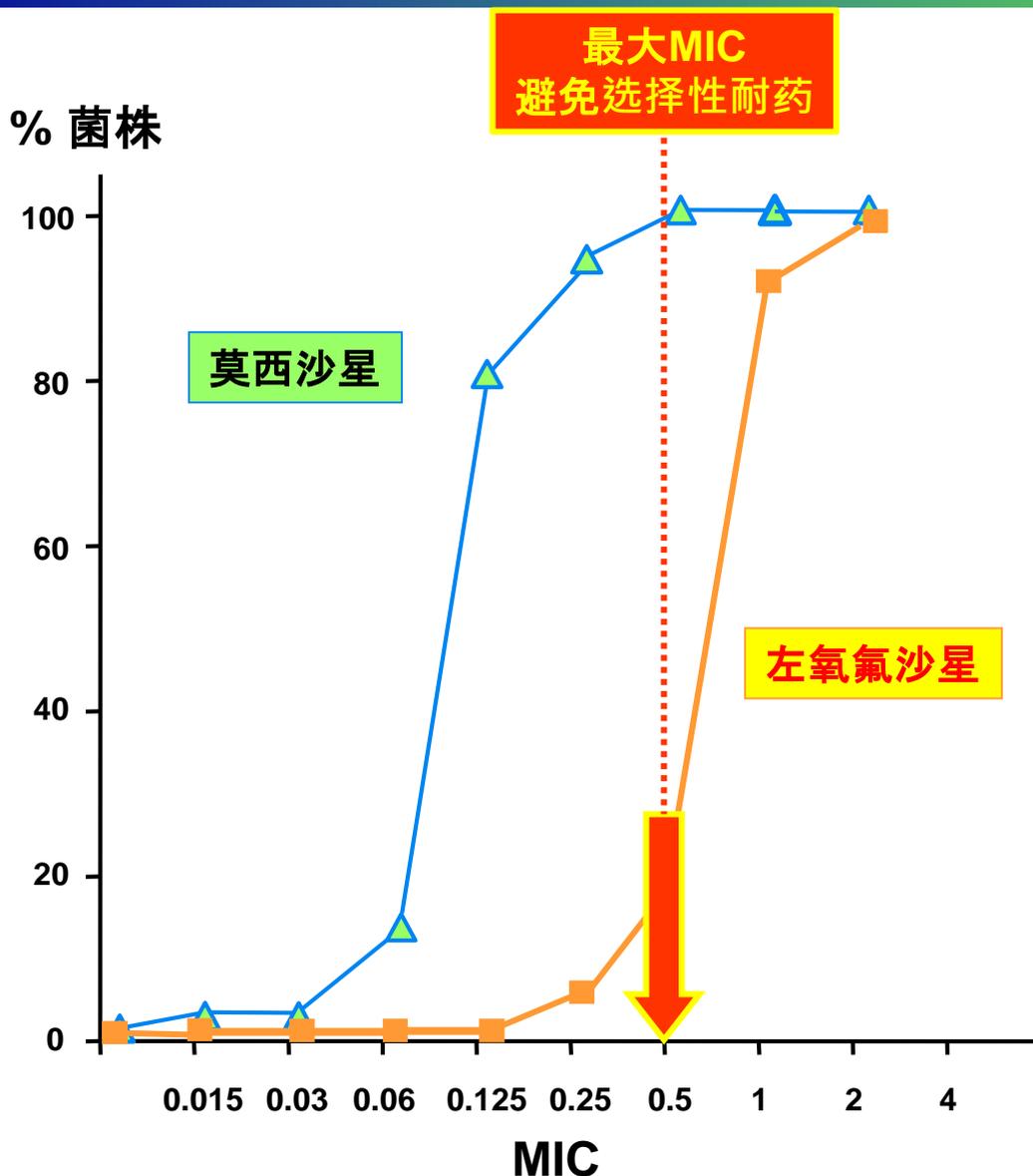
肺炎链球菌的结果



这是否会减少耐药的出现？

氟喹诺酮类对肺炎链球菌的AUC/MIC比值

药代动力学和“耐药”折点 vs. MIC



耐药折点

- $AUC/MIC=100$
- $peak/MIC=10$

左氧氟沙星 500mg 1X/天

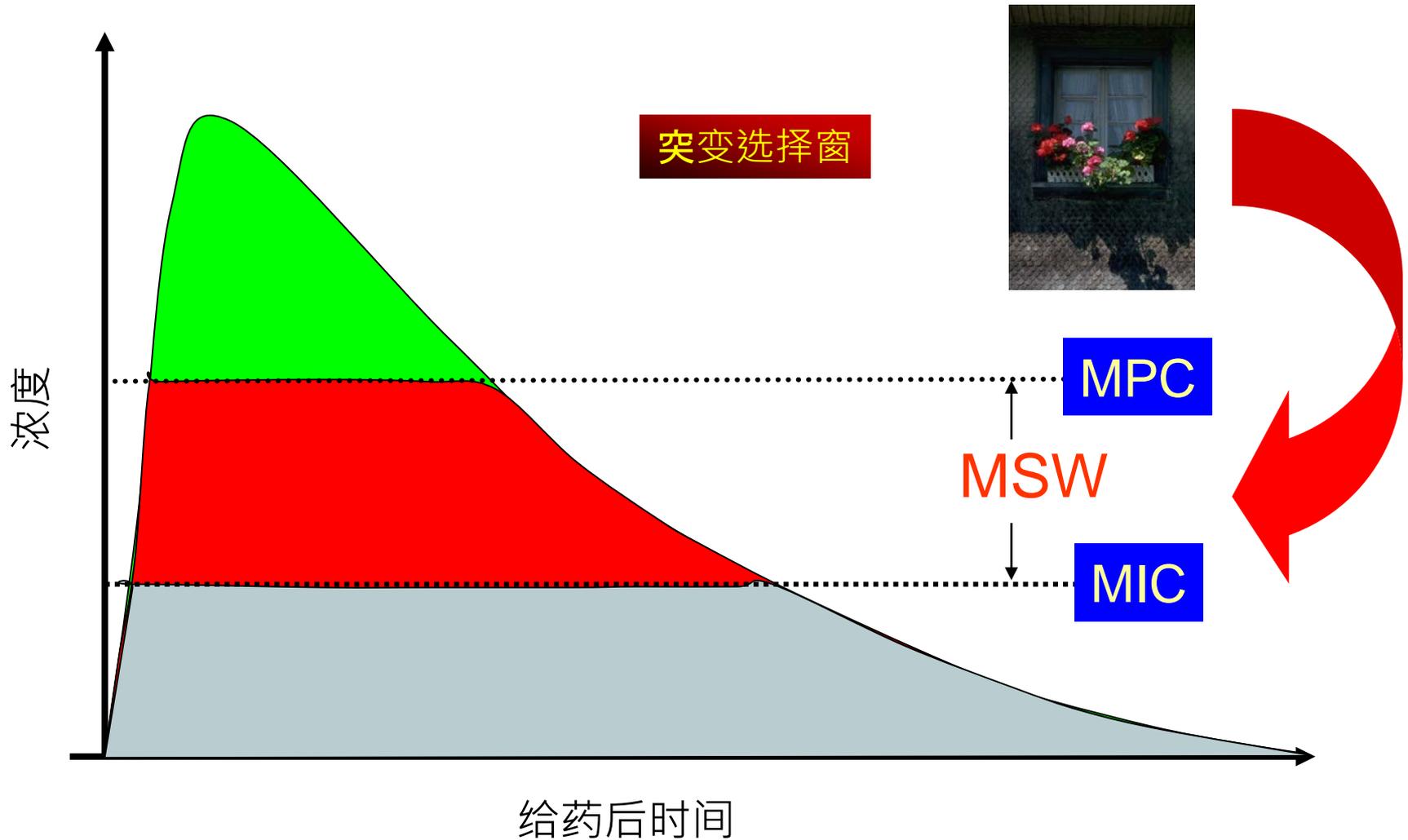
- $AUC [(mg/l) \cdot h]$ 47
- 峰值 $[mg/l]$ 5
- ➔ $MIC_{max} \sim 0.5$

莫西沙星 400 mg 1X/天

- $AUC [(mg/l) \cdot h]$ 48
- 峰值 $[mg/l]$ 4.5
- ➔ $MIC_{max} \sim 0.5$

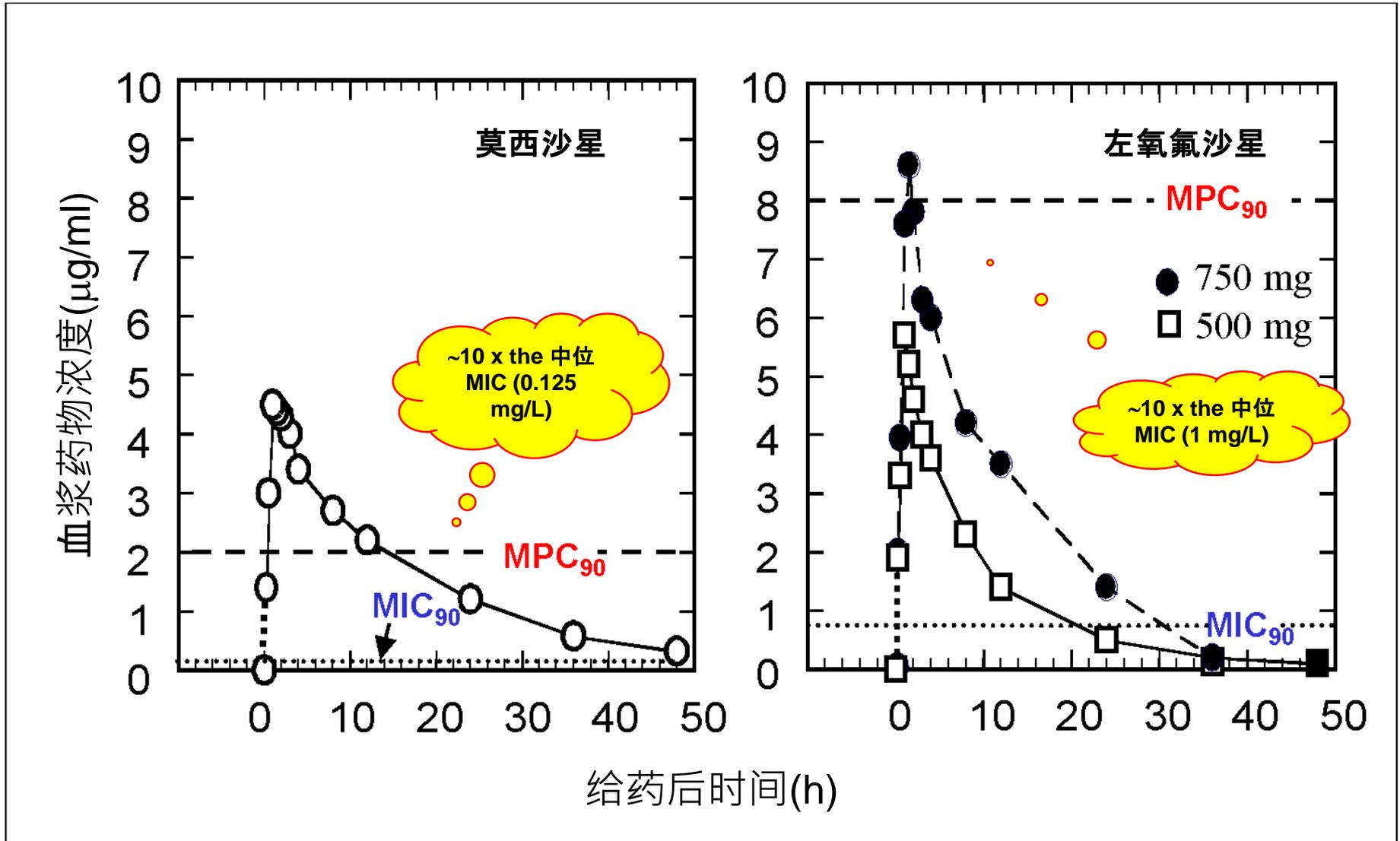
MIC 数据: EUCAST MIC分布(野生型)
PK 数据: US 和 EU 说明书(典型值)

对氟喹诺酮类耐药的风险... MPC !



concept from Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

MPC: 莫西沙星 vs. 左氧氟沙星



对CAP治疗的建议如何？

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version

M. Woodhead¹, F. Blasi², S. Ewig³, J. Garau⁴, G. Huchon⁵, M. Ieven⁶, A. Ortqvist⁷, T. Schaberg⁸, A. Torres⁹, G. van der Heijden¹⁰, R. Read¹¹ and T. J. M. Verheij¹² Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

建议：

氨苄西林±大环内酯类^{a,b}

氨苄西林/β-内酰胺酶抑制剂^a ±大环内酯类^b

非抗假单胞菌头孢菌素

头孢噻肟或头孢曲松±大环内酯类^b

左氧氟沙星^a

莫西沙星^{a,c}

青霉素G±大环内酯类

^a可使用同一药物进行序贯治疗

^b新型大环内酯类优先于红霉素进行使用

^c氟喹诺酮类，莫西沙星具有较高的抗肺炎链球菌活性

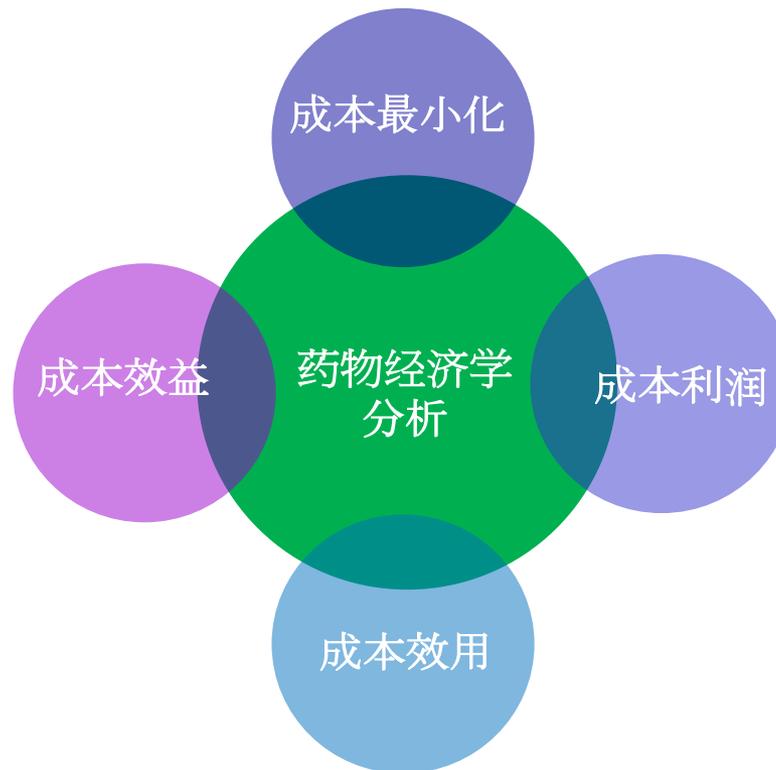
患者有革兰阴性菌感染风险因素，尤其是产ESBL菌感染，但无铜绿假单胞菌(或排除)感染，可使用厄他培南

以下是相关问题...

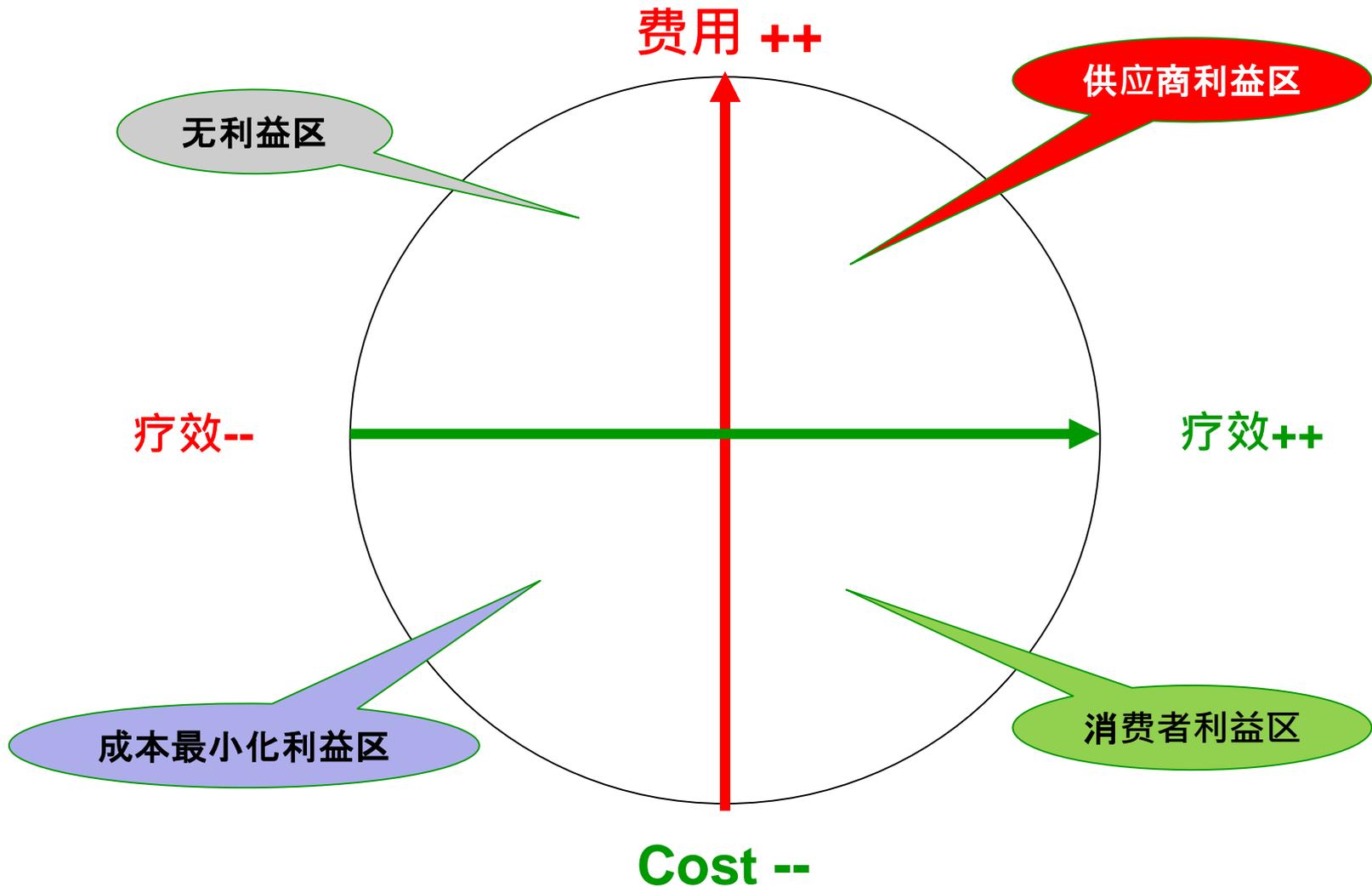
选择抗菌药物时，我们了解以下问题吗？

3.对于社会而言

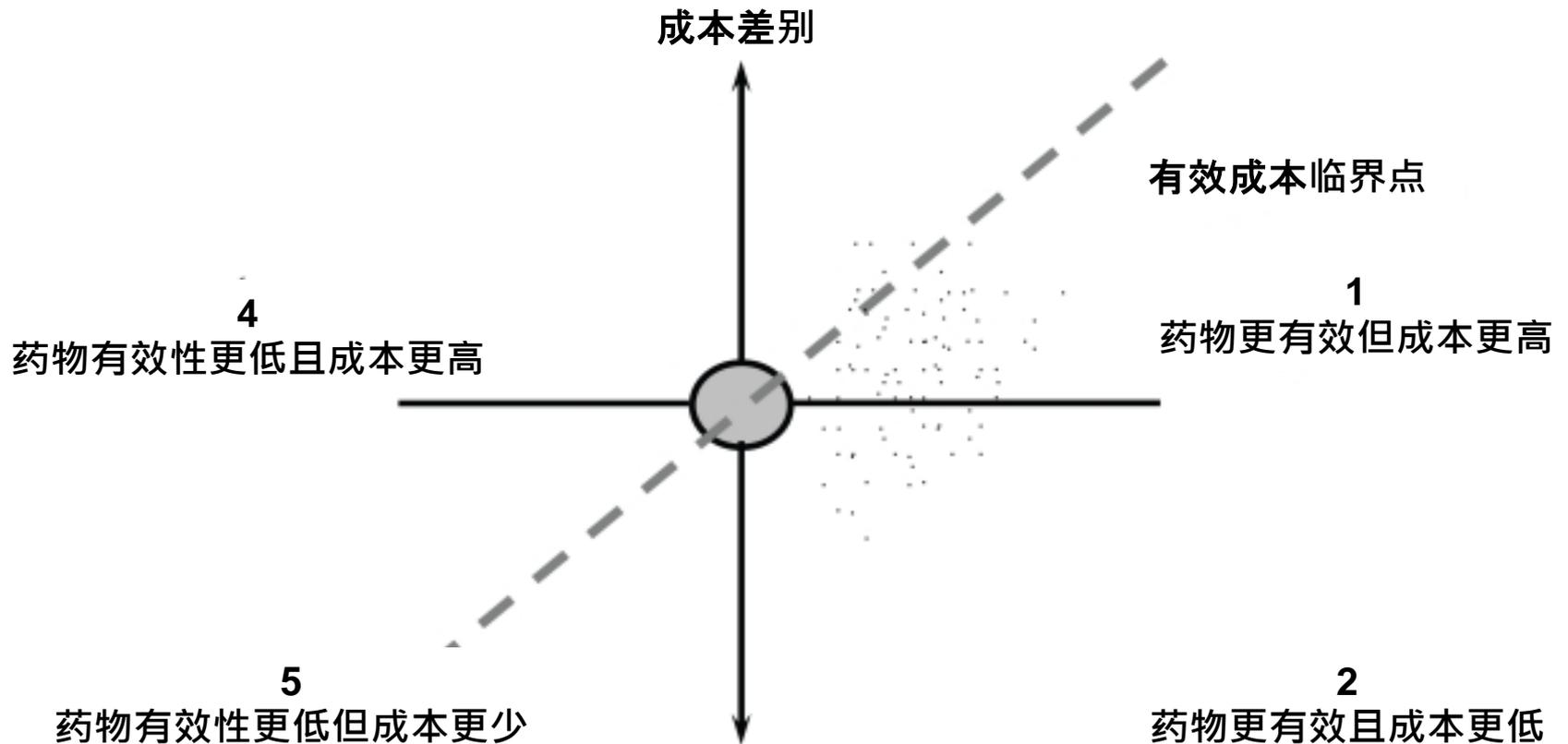
- 如何实现“物有所值”？



你如何评价治疗的费用？



治疗成本评分



成本: 以万古霉素为例(常为静脉剂型)

- **医疗成本**
 - 订购和购买药物(通用)
 - 在医院药房储存
 - 准备输液(护士的时间和材料)
 - 给患者输液(每天两次)(护士的时间和材料)
 - 收集和处理血液样本进行监测(护士的时间)
 - 实验室血清水平检测(花费和时间)
 - 维持患者住院状态至少10天(每日费用)
 - 管理肾毒性(所有患者的5-10%)
- **非医疗成本**
 - 患者离家至少10天(需要外部帮助)
 - 患者不过在至少10天(生产力损失)

仿制万古霉素的药物收购价格只是总治疗成本的一小部分！

转换具有相同疗效且疗程更短的口服药物

- 医疗成本

- 订购和购买药物(原研药) 

- 在医院药房储存

- ~~准备输液(护士的时间和材料)~~

- ~~给患者输液(每天两次)(护士的时间和材料)~~

- ~~收集和处理血液样本进行监测(护士的时间)~~

- ~~实验室血清水平检测(花费和时间)~~

- 维持患者住院状态至少10天(每日费用) 

- ~~管理肾毒性(所有患者的5-10%)~~

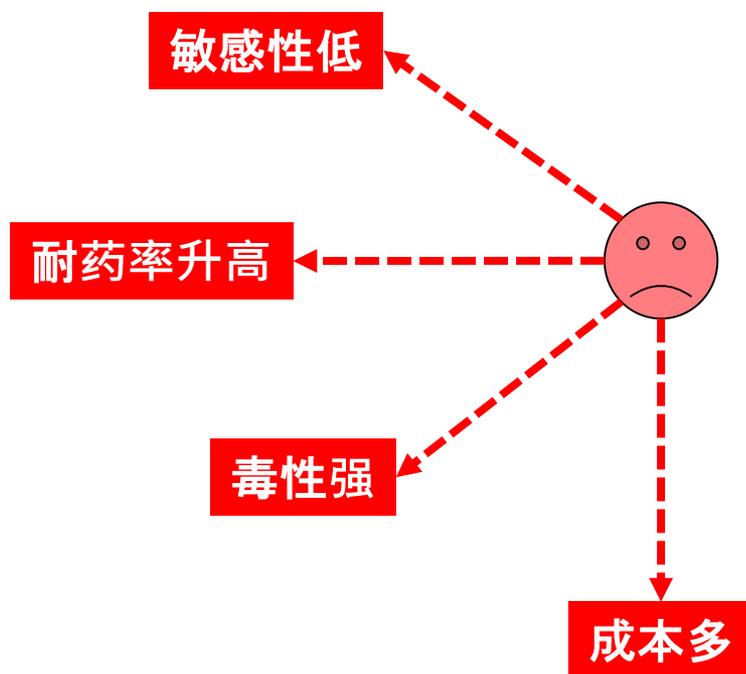
- 非医疗成本

- 患者离家至少10天(需要外部帮助) 

- 患者不过在至少10天(生产力损失) 

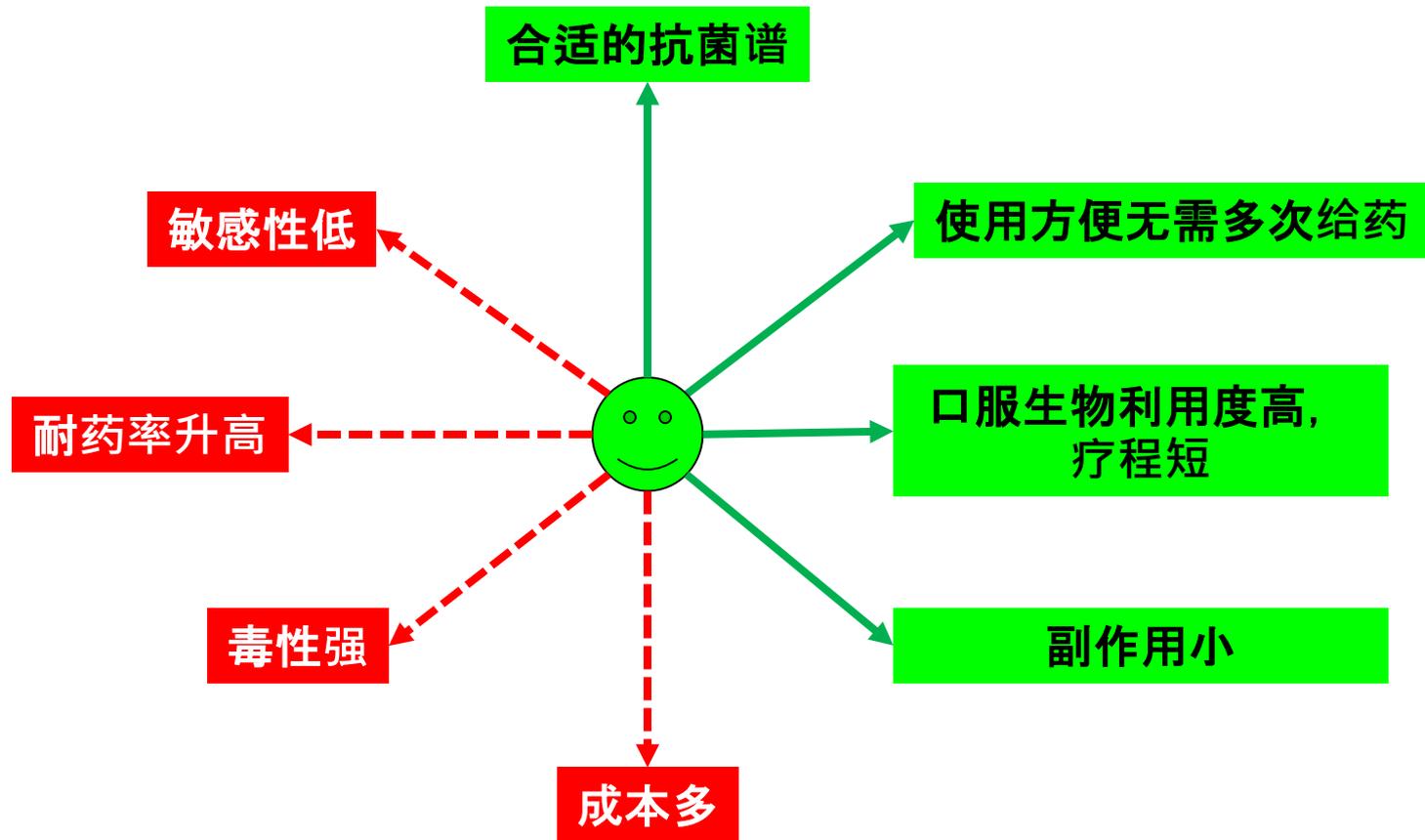
使用口服药物可以大大减少治疗成本.....
抵消增加的药物购置成本(原研药)

你希望避免使用的抗菌药物



A short personal view...

你期待的抗菌药物



A short personal view...

最后：注重质量*

很多抗菌药物都是非专利药物!

患者：

- 治疗费用更低
- 实用性

社会：

- 社会保障储蓄



患者：

- API纯度?
- 辅料?
- PK值?
- PD值?
- 假劣药!

社会：

- 分析/研究成本!
- 创新损失?

API：药物活性组分(原料药)

PK：药代动力学

PD：药效学

* 基于既往说明内容：<http://www.facm.ucl.ac.be/facm-conferences.htm>

抗菌药物的选择是一个平衡和方向的问题

