

# 药敏试验的方法与价值

卫生部北京医院  
张秀珍

# 内容

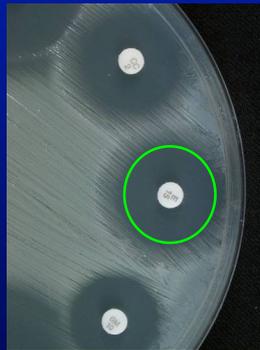
- 正确选择药敏试验方法
- 安全的药物种类
- 只做致病菌的药敏
- 更有价值的药敏报告
- 药敏试验的局限与对策

## 纸片扩散法-测量抑菌圈 (4)

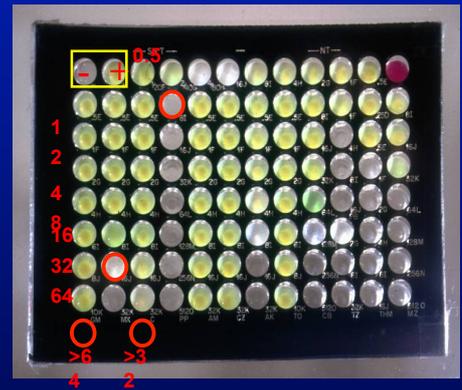
测量完全抑菌的圈



Linezolid  
利奈唑烷

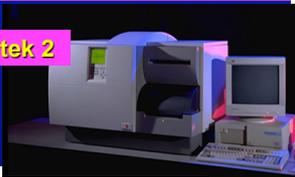


## 读MICs



## Automated AST Systems 自动化药敏系统

Vitek 2



MicroScan



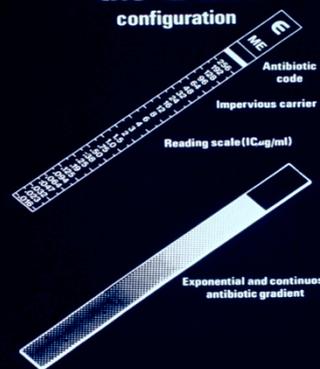
Phoenix



Sensititre



## the E test configuration



Etest

MIC在试条上  
显示



### 肠杆菌科细菌的固有耐药性



| Organism                            | Antimicrobial Agent                                                                                               |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------|-------------|--------------------------------------------------|------------------------------|----------|---------------|----------------|----------------------|--|--|
|                                     | Ampicillin                                                                                                        | Amoxicillin-clavulanic acid | Ampicillin-sulbactam | Piperacillin | Ticarcillin | Cephalosporin I: Cefazolin, Cefaclor, Cefadroxil | Cephalosporin II: Cefuroxime | Imipenem | Tetracyclines | Nitrofurantoin | Polymyxin B Colistin |  |  |
| <i>Citrobacter freundii</i>         | R                                                                                                                 | R                           | R                    |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Citrobacter koseri</i>           | R                                                                                                                 |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>       | R                                                                                                                 | R                           | R                    |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | R                                                                                                                 | R                           | R                    |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Escherichia coli</i>             | There is no intrinsic resistance to $\beta$ -lactams in this organism.                                            |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Escherichia hermannii</i>        | R                                                                                                                 |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Haemophilus alveus</i>           | R                                                                                                                 | R                           | R                    |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | R                                                                                                                 |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>         | R                                                                                                                 | R                           |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Proteus mirabilis</i>            | There is no intrinsic resistance to penicillins and cephalosporins in this organism.                              |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Proteus penneri</i>              | R                                                                                                                 |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Proteus vulgaris</i>             | R                                                                                                                 |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Providencia stuartii</i>         | R                                                                                                                 | R                           |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Providencia stuartii</i>         | R                                                                                                                 | R                           |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Salmonella and Shigella spp.</i> | There is no intrinsic resistance to $\beta$ -lactams in these organisms; see Table 2A, comment (6) for reporting. |                             |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Serratia marcescens</i>          | R                                                                                                                 | R                           | R                    |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>      | R                                                                                                                 | R                           |                      |              |             |                                                  |                              |          |               |                |                      |  |  |

2013/4/15      zhu\_dm@fudan.edu.cn      39

### 非肠杆菌科细菌的固有耐药性



| Organism                                                                    | Antimicrobial agent |             |                      |                             |                         |                         |            |             |             |          |           |          |           |           |                      |                 |               |               |              |                               |                 |            |   |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|-------------|-------------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------------------|-----------------|---------------|---------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|---|
|                                                                             | Piperacillin        | Ticarcillin | Ampicillin-sulbactam | Amoxicillin-clavulanic acid | Piperacillin-tazobactam | Ticarcillin-clavulanate | Cefotaxime | Ceftazidime | Ceftazidime | Cefepime | Aztreonam | Imipenem | Meropenem | Ertapenem | Polymyxin B Colistin | Aminoglycosides | Tetracyclines | Ciprofloxacin | Trimethoprim | Trimethoprim-sulfamethoxazole | Chloramphenicol | Fosfomycin |   |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> complex |                     |             |                      | R                           |                         |                         |            |             |             |          | R         |          |           | R         |                      |                 |               |               |              | R                             |                 | R          | R |
| <i>Burkholderia cepacia</i> complex                                         | R                   | R           | R                    | R                           | R                       | R                       | R          | R           | R           | R        | R         | R        | R         | R         | R                    | R               |               |               |              | R                             |                 | R          | R |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                               |                     |             | R                    | R                           | R                       |                         | R          | R           |             |          |           |          |           | R         |                      |                 |               |               | R            |                               | R               | R          | R |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                         | R                   | R           | R                    | R                           | R                       | R                       | R          | R           | R           | R        | R         | R        | R         | R         | R                    | R               |               |               |              | R                             |                 | R          | R |

2013/4/15      zhu\_dm@fudan.edu.cn      40

### 葡萄球菌属细菌的固有耐药性



| Organism                                 | Antimicrobial agent                                |            |              |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|--------------|
|                                          | Novobiocin                                         | Fosfomycin | Fusidic Acid |
| <i>S. aureus</i> / <i>S. lugdunensis</i> | There is no intrinsic resistance in these species. |            |              |
| <i>S. epidermidis</i>                    | There is no intrinsic resistance in this species.  |            |              |
| <i>S. haemolyticus</i>                   | There is no intrinsic resistance in this species.  |            |              |
| <i>S. saprophyticus</i>                  | R                                                  | R          | R            |
| <i>S. capitis</i>                        |                                                    | R          |              |
| <i>S. cohnii</i>                         | R                                                  |            |              |
| <i>S. xylosus</i>                        | R                                                  |            |              |

2013/4/15      zhu\_dm@fudan.edu.cn

### 肠球菌属细菌的固有耐药性



| Organism                                                 | Antimicrobial agent |            |             |                 |                |                           |              |                                 |              |
|----------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------------|-----------------|----------------|---------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
|                                                          | Cephalosporins      | Vancomycin | Teicoplanin | Aminoglycosides | Clindamycin    | Quinupristin-dalfopristin | Trimethoprim | Trimethoprim / sulfamethoxazole | Fusidic Acid |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                             | R <sup>+</sup>      |            |             | R <sup>+</sup>  | R <sup>+</sup> | R                         | R            | R <sup>+</sup>                  | R            |
| <i>Enterococcus faecium</i>                              | R <sup>+</sup>      |            |             | R <sup>+</sup>  | R <sup>+</sup> |                           | R            | R <sup>+</sup>                  | R            |
| <i>Enterococcus gallinarum</i> / <i>E. casseliflavus</i> | R <sup>+</sup>      | R          |             | R <sup>+</sup>  | R <sup>+</sup> | R                         | R            | R <sup>+</sup>                  | R            |

2013/4/15      zhu\_dm@fudan.edu.cn      41

## 内容

- 正确选择药敏试验方法
- 安全的药物种类
- 只做致病菌的药敏
- 更有价值的药敏报告
- 药敏试验的局限与对策

## 快速找到致病菌可以拯救患者的生命

不同类别的致病原治疗方案不同  
细菌、真菌、病毒

**What organisms should we test routinely?**

常规情况下我们需要检测哪些菌株?

- ◆ 一个培养中可疑病原菌不多于2种
  - ◆ 菌株的药敏谱不可预知
- ...另外还有一些特殊的菌株/感染部位的考虑

标本: 咽喉拭子

诊断: 可能为链球菌性咽喉炎

大量的A组链球菌

**“A组链球菌普遍对青霉素敏感”**

样本: 支气管抽吸物

诊断: 肺炎

革兰氏染色:

- 大量口腔菌丛
- 大量革兰氏阴性杆菌
- 大量白细胞

对肺炎克雷伯菌进行药物敏感试验

培养:

- 大量正常菌群
- 大量肺炎克雷伯菌

样本: 小腿伤口

诊断: 高血压

革兰氏染色:

- 大量革兰氏阳性球菌成堆
- 大量多形的革兰阳性杆菌
- 无白细胞

培养:

- 大量凝固酶阴性葡萄球菌
- 大量类白喉菌
- 少量大肠埃希菌样菌落
- 少量变形菌样菌落



不要执行抗生素药物敏感性试验

标本: 尿

诊断: 阑尾炎

培养:

- 60,000 CFU/ml 大肠埃希杆菌
- 40,000 CFU/ml 肠球菌属
- 20,000 CFU/ml 类白喉菌
- 12,000 CFU/ml 凝固酶阴性葡萄球菌



不要做抗生素药物敏感性试验

为什么我们不对每一个分离的潜在病原体做敏感试验呢?

- ◆ 在报告上的药物敏感结果表示该细菌是导致病人疾病的原因
- ◆ 当不需要时报告结果可能导致:
  - 不必要的或不适当的治疗
  - 耐药细菌的选择
    - 使病人有感染艰难梭菌的危险性
  - 妨碍进一步鉴定导致病人疾病的真正原因

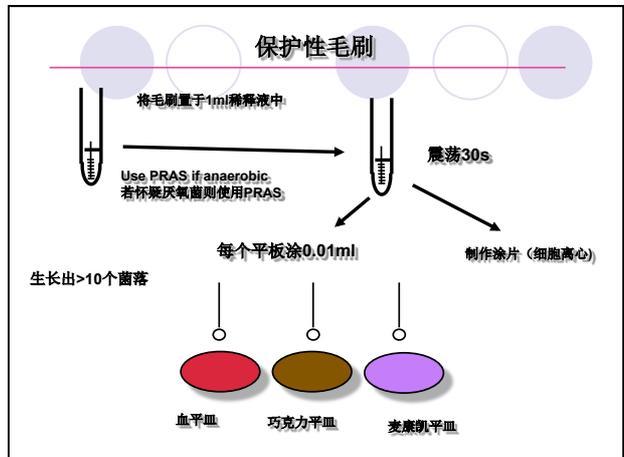
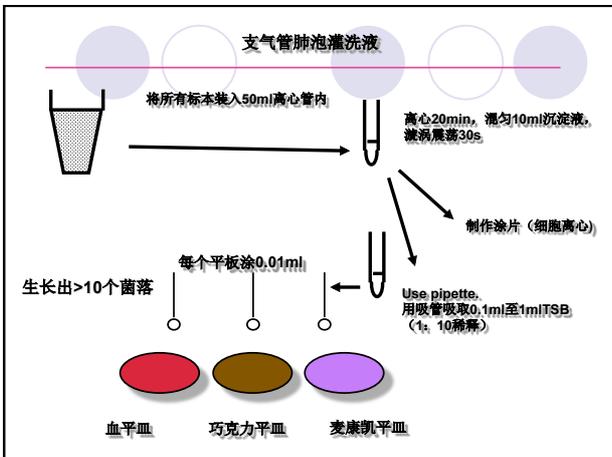
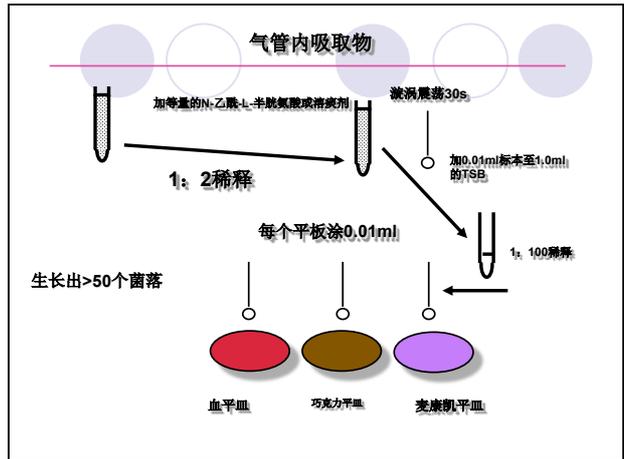
### 痰标本合格标准

- 鳞状上皮细胞少于10个/高，白细胞多于25个/高
- 除正常菌群外细菌种类不多与2种
- 涂片与培养同时出现的致病菌



### 有意义的细菌浓度值 (CFU/ml)

| 标本       | 有意义的浓度 CFU/ml |
|----------|---------------|
| 自然咳痰     | $10^7$        |
| 诱导痰      | 不确定           |
| 气管内吸取物   | $10^6$        |
| 支气管肺泡灌洗液 | $10^4$        |
| 保护性毛刷    | $10^3$        |
| 支气管灌洗液   | 不做培养          |



### 如何确定优势菌？

- 依据染色显微镜检测：
- 占50%的细菌
- 每个视野出现10-20条/油镜
- 

### 可能是致病菌

- 细胞内细菌，而且是优势菌
- 在吞噬细胞周围的细菌
- 培养有的细菌涂片也出现

### 有症状妇女的尿路感染诊断性试验

| Test 检测              | Sens 灵敏度 | Spec 特异度 | PPV 阳性预示值 | PPN |
|----------------------|----------|----------|-----------|-----|
| >100 cfu             | 95       | 85       | 88        | 94  |
| >10 <sup>5</sup> cfu | 51       | 99       | 98        | 65  |
| >8 WBC/ml            | 91       | 50       | 67        | 83  |
| Leuk Est 白细胞酯酶       | 85       | 95       | 50        | 92  |
| Nitrite 亚硝酸盐         | 50       | 95       | 96        | 50  |
| Dipstck x2           | 80       | 70       | 80        | 65  |

### 血培养中的致病菌

| 细菌名称      | 正确%  | 污染%  | 不正确% |
|-----------|------|------|------|
| 金黄色葡萄球菌   | 87.2 | 6.4  | 6.4  |
| 大肠埃希菌     | 99.3 | 0    | 0.7  |
| 凝固酶阴性葡萄球菌 | 12.4 | 81.9 | 5.8  |
| 肺炎克雷伯菌    | 100  | 0    | 0    |
| 肠球菌       | 69.9 | 16.1 | 14   |
| 铜绿假单胞菌    | 96.4 | 1.8  | 1.8  |
| 肺炎链球菌     | 100  | 0    | 0    |
| 白色念珠菌     | 90   | 0    | 10   |
| 草绿链球菌     | 38   | 49.3 | 12.7 |
| 阴沟肠杆菌     | 100  | 0    | 0    |

### 血液培养中致病菌

- 阳性报警一般在10h-48h内报告
- 24h内双侧双瓶（起码2瓶）出现同样的细菌
- 排除导管相关感染细菌

### 内容

- 正确选择药敏试验方法
- 安全的药物种类
- 只做致病菌的药敏
- 更有价值的药敏报告
- 药敏试验的局限与对策

以下药物/病菌组合即使在检测中“敏感”，病人也不会有反应……

| 菌株           | 不报告“敏感”                     |
|--------------|-----------------------------|
| 沙门氏菌, 志贺杆菌   | 第一代, 第二代头孢菌素类<br>头霉素, 氨基糖甙类 |
| 李斯特菌属        | 头孢菌素类                       |
| 超广谱β-内酰胺酶生产者 | 氨曲南,<br>头孢菌素类,<br>青霉素类      |

CLSI M100-S19

不要对脑脊液分离菌株报告以下药物，因为以下药物很少或不能进入脑脊液……

- ◆ 仅仅通过口服给药的试剂
- ◆ 第一代和第二代头孢菌素类（除了头孢呋辛钠）和头霉素
- ◆ 克林霉素
- ◆ 大环内酯类
- ◆ 四环素类
- ◆ 氟喹诺酮类

CLSI M100-S19

### 尿分离菌群

- ◆ 对尿液分离出的菌株不要常规报告……
  - 阿奇霉素
  - 氯霉素
  - 克拉霉素
  - 克林霉素
  - 红霉素
- ◆ 仅仅对尿分离菌群报告
  - 在CLSI M100-S19表1 U组中的药物
  - 例如，呋喃妥因和其它的！

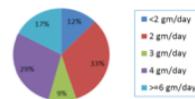
CLSI M100-S19

### MIC值更有价值

### 模拟

| CEFEPIME   |      | Every 8 Hrs |      |      |      | Every 12 Hrs |      |      |      |      |
|------------|------|-------------|------|------|------|--------------|------|------|------|------|
| % T-MIC    | 40   | 50          | 60   | 4.8  | 5.6  | 40           | 50   | 60   | 7.2  | 8.4  |
| hrs >MIC   | 3.2  | 4           | 4.8  | 5.6  | 6.4  | 4.8          | 6    | 7.2  | 8.4  | 9.6  |
| <b>1 g</b> |      |             |      |      |      |              |      |      |      |      |
| MIC:       |      |             |      |      |      |              |      |      |      |      |
| 0.25       | 100  | 100         | 100  | 100  | 100  | 100          | 100  | 100  | 100  | 100  |
| 0.5        | 100  | 100         | 100  | 100  | 100  | 100          | 100  | 100  | 99.8 | 99.8 |
| 1          | 100  | 100         | 100  | 100  | 100  | 100          | 100  | 100  | 99.8 | 97.5 |
| 2          | 100  | 100         | 100  | 99.8 | 99.8 | 100          | 99.7 | 96.1 | 82.6 | 82.6 |
| 4          | 100  | 100         | 99.4 | 95.8 | 99.4 | 91.3         | 66.5 | 34.6 | 11.8 | 11.8 |
| 8          | 99.6 | 94.8        | 77.1 | 47.9 | 77.1 | 35.9         | 9.8  | 1.8  | 0    | 0    |
| 16         | 59   | 23.2        | 5.8  | 1.1  | 5.8  | 0.6          | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 32         | 0    | 0           | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    | 0    | 0    | 0    |
| <b>2 g</b> |      |             |      |      |      |              |      |      |      |      |
| MIC:       |      |             |      |      |      |              |      |      |      |      |
| 1          | 100  | 100         | 100  | 100  | 100  | 100          | 100  | 100  | 100  | 100  |
| 2          | 100  | 100         | 100  | 100  | 100  | 100          | 100  | 91.4 | 81.4 | 81.4 |
| 4          | 100  | 100         | 100  | 100  | 100  | 99.5         | 95.9 | 81.6 | 61.6 | 61.6 |
| 8          | 100  | 100         | 99.4 | 95.3 | 99.4 | 90.6         | 65.6 | 33.8 | 11.8 | 11.8 |
| 16         | 100  | 94.4        | 76.6 | 20.1 | 76.6 | 35.5         | 9.7  | 2.1  | 0    | 0    |
| 32         | 58   | 23.1        | 6.4  | 1.6  | 6.4  | 0.7          | 0.1  | 0    | 0    | 0    |

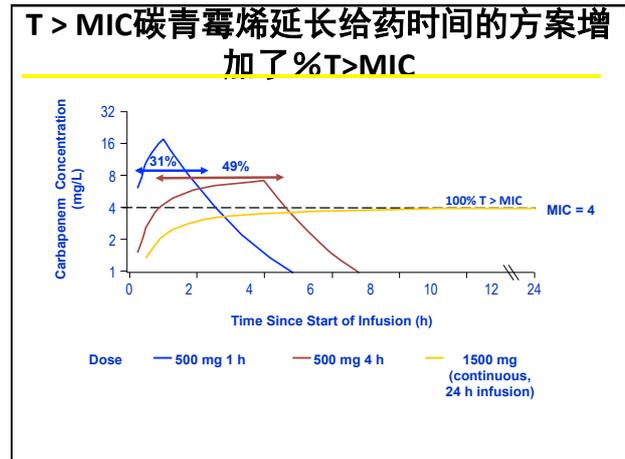
### Cefepime Regimens at ~120 US Hospitals (27,694/6 months)



CAVEAT: does not account for dose reduction due to renal function  
Data: dr Vikas Gupta, Pharm.D., BCPS, Director, CareFusion MedMined™ services

- Proposed Disk Diffusion Breakpoints for Cefepime vs. Enterobacteriaceae:
- S  $\ge 25\text{ mm}$  MIC $\le 2$
- S-DD 19-24 mm 4-8
- R  $\le 18\text{ mm}$  16

## MIC与给药方式的关系



## MIC与给预后的关系

### Vancomycin trough concentration

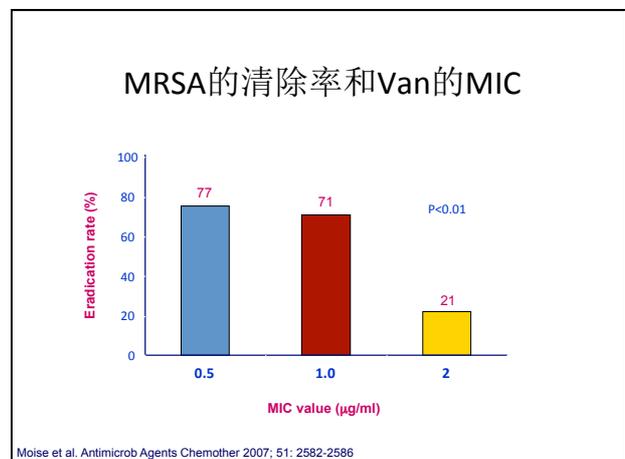
Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Michael J. Rybak,<sup>1,2</sup> Ben M. Lomaestro,<sup>3</sup> John C. Rotschafer,<sup>4</sup> Robert C. Moellering, Jr.,<sup>5,6</sup> William A. Craig,<sup>7</sup> Marianne Billeter,<sup>8</sup> Joseph R. Dalovio,<sup>9</sup> and Donald P. Levine<sup>9</sup>

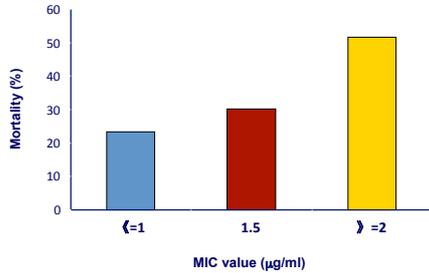
<sup>1</sup>Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy & Health Sciences, and <sup>2</sup>Department of Medicine, School of Medicine, Wayne State University, and <sup>3</sup>Detroit Receiving Hospital & University Health Center, Detroit, Michigan; <sup>4</sup>Albany Medical Center, Albany, New York; <sup>5</sup>Department of Experimental and Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, University of Minnesota, Minneapolis; <sup>6</sup>Shields Warren-Mallinckrodt Medical Research, <sup>7</sup>Harvard Medical School, and <sup>8</sup>Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; <sup>9</sup>University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison; and <sup>10</sup>Ochsner Medical Centers and <sup>11</sup>Department of Infectious Diseases, Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana

### Vancomycin trough concentration: -another surrogate indicator?

- Trough blood concentration of <10 mg/L can produce strains with vancomycin intermediately susceptible *S. aureus*(VISA) characteristics.
- To improve clinical outcomes of complicated infections..... trough serum vancomycin concentrations of 15–20 mg/L are recommended.



### 万古霉素 MICs和MRSA肺炎预后的关系

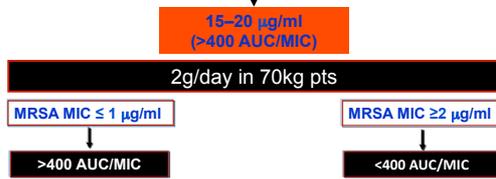


Haque N, et al. *Chest*. 2010;138:1356-1362

### MIC与药物在体内代谢的关系

### 推荐的谷浓度和剂量方案

- To improve penetration
- To increase the probability of optimal PD target
- To improve clinical outcomes of complicated infections\*

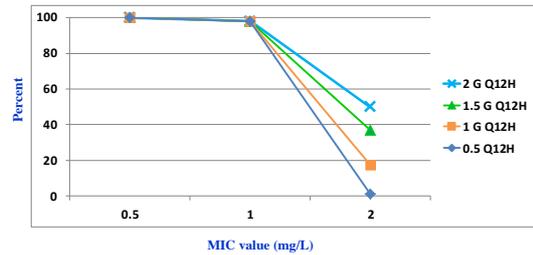


Rybak et al. *Clin Infect Dis* 2009;49:325-7

\*bacteraemia, endocarditis, osteomyelitis, meningitis and hospital-acquired pneumonia

### Vancomycin Dosing Regimen and Target AUC/MIC Ratio

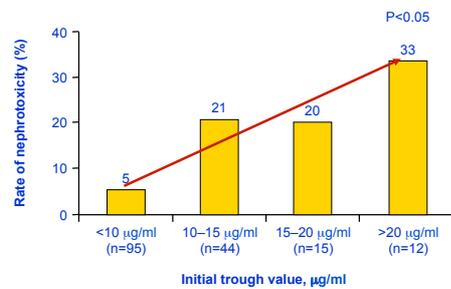
Probability of Achieving AUC/MIC Ratio >400 for Vancomycin Regimens of Varying Intensity with C<sub>min</sub> Values Between 15 and 20 mg/L



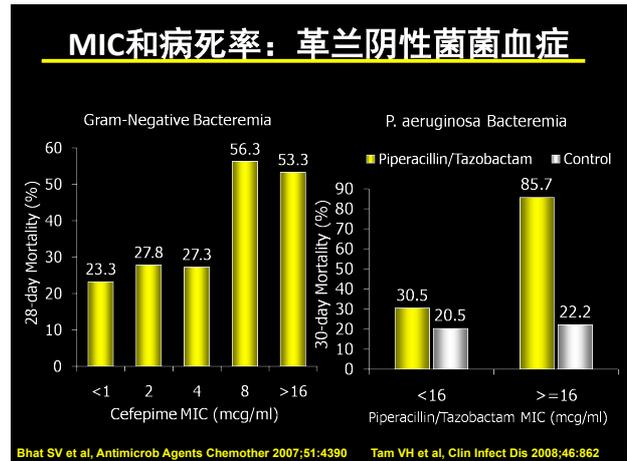
Patel N et al. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):969-974.

### MIC与药物不良反应的关系

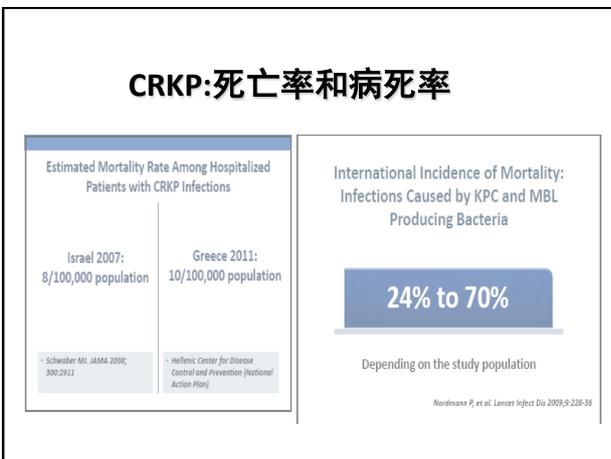
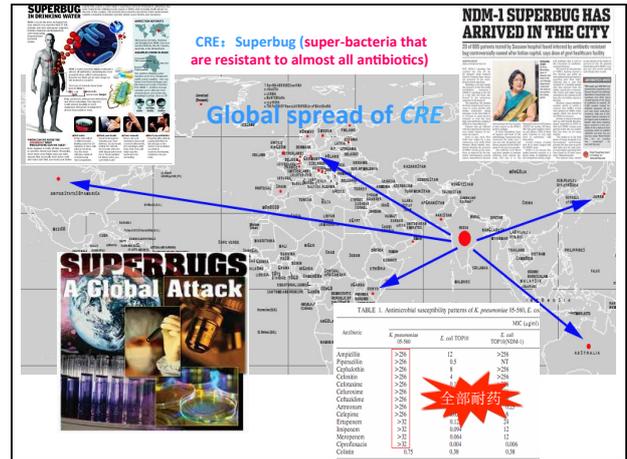
### The significance of a vancomycin AUC > 400



## MIC与死亡率的关系



## MIC与疗效的关系



- ### CRE: 为何重要?
- 不是一般的多重耐药菌
- 肠杆菌科：人类胃肠道、各类感染重要病原菌
  - 所致感染病死率高 (50% 以上)
  - 意味着泛耐药，治疗方案有限；
    - 仅剩替加环素、粘菌素可用
  - 耐药基因在不同种的肠杆菌科菌间穿梭
    - 位于质粒上
    - 肠杆菌科有70个种
  - 耐药转移速度快：从院内到社区

### 肠杆菌科对头孢类, 氨基糖苷类、碳青霉烯类 新折点 (MIC $\mu\text{g/ml}$ )\*

| Agent       | CLSI-S19 (2009) |       |           | CLSI-S20 (2010) |     |           |
|-------------|-----------------|-------|-----------|-----------------|-----|-----------|
|             | S               | I     | R         | S               | I   | R         |
| Cefotaxime  | $\leq 8$        | 16-32 | $\geq 64$ | $\leq 1$        | 2   | $\geq 4$  |
| Ceftriaxone | $\leq 8$        | 16-32 | $\geq 64$ | $\leq 1$        | 2   | $\geq 4$  |
| Ceftazidime | $\leq 8$        | 16    | $\geq 32$ | $\leq 4$        | 8   | $\geq 16$ |
| Ertapenem   | $\leq 2$        | 4     | $\geq 8$  | $\leq 0.25$     | 0.5 | $\geq 1$  |
| Imipenem    | $\leq 4$        | 8     | $\geq 16$ | $\leq 1$        | 2   | $\geq 4$  |
| Meropenem   | $\leq 4$        | 8     | $\geq 16$ | $\leq 1$        | 2   | $\geq 4$  |

CLSI M100-S20. and updates

### Carbapenem monotherapy in 50 CPE-infected patients from 15 studies

| MIC of carbapenem | Number of patients | Outcome |          | Failure rate (%)  |
|-------------------|--------------------|---------|----------|-------------------|
|                   |                    | Success | Failures |                   |
| $\leq 1$          | 17                 | 12      | 5        | 29.4              |
| 2                 | 12                 | 9       | 3        | 25.0              |
| 4                 | 7                  | 5       | 2        | 28.6              |
| 8                 | 6                  | 4       | 2        | 33.3              |
| Subtotal          | 42                 | 30      | 12       | 28.6 <sup>a</sup> |
| >8                | 8                  | 2       | 6        | 75.0 <sup>b</sup> |
| Total             | 50                 | 32      | 18       | 36                |

<sup>a</sup> p=0.02;  
<sup>b</sup> a vs b p=0.02

AAC 2009;53:1868

### Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: To Treat or Not to Treat with a Carbapenem?

Carbapenem monotherapy (imipenem, meropenem, doripenem) for strains with MIC  $>4\mu\text{g/ml}$  should be prohibited, whereas for strains with lower MICs ( $\leq 4\mu\text{g/ml}$ ) better to be avoided.

Carbapenems may be a reasonable treatment option against carbapenemase producing *K. pneumoniae*, provided that:

- i. The carbapenem MIC for the infecting organism is  $\leq 4\text{mg/L}$  (even  $8\mu\text{g/ml}$ )
- ii. Carbapenem is given in combination with another active compound, i.e. colistin, tigecycline, aminoglycosides.
- iii. Carbapenem is given in high dose and prolonged infusions (3-4 hours)

Daikos GL, Markogiannis A. CMI 2011;17:1135

### The Most Prevalent Carbapenemases in *K. pneumoniae* Blood Isolates and their Susceptibilities to Carbapenems!

#### Do MICs permit therapy with a Carbapenem?

| In Greece                    | VIM(+)                   | KPC(+) |
|------------------------------|--------------------------|--------|
| No                           | 67                       | 150    |
| MIC range                    | 0.12-32 $\mu\text{g/ml}$ |        |
| MIC $\leq 4\mu\text{g/ml}$ * | 79%                      |        |
| MIC $\leq 2\mu\text{g/ml}$   |                          | 28%    |

\* CLSI = R

Daikos GL, Markogiannakis A. CMI 2011;17:1135

### HOW TO TREAT? The Last Frontier Antibiotics in the Era of XDR Gram-Negative Microorganisms

Colistin

Tigecycline

Fosfomycin

Carbapenems?

### 碳青霉烯类的PK/PD参数

#### PK-PD Target Attainment for $\beta$ -lactams

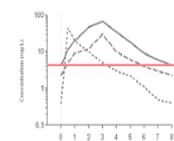
\* Bacteriostatic and bactericidal activity of  $\beta$ -lactams depends on duration of time that free (unbound) drug levels exceed MIC (% T > MIC)

| Antimicrobials | Free Drug % Time > MIC |                   |
|----------------|------------------------|-------------------|
|                | Bacteriostatic (%)     | Bactericidal* (%) |
| Cephalosporins | 35-40                  | 60-70             |
| Penicillins    | 30                     | 50                |
| Carbapenems    | 20-30                  | 30-40             |

\* 3 log reduction in colony-forming units

Drusano GL. Nat Rev Microbiol 2004;2:289

#### Pharmacokinetics of three different dosing regimens of meropenem



Daikos GL CMI 2011

**结论**

- 药敏试验折点的建立基于多方因素：微生物、临床的、PK/PD的。MIC是直接的依据
- 某些菌和药的组合只有MIC的方法、MIC的折点
- 当前重要病原菌耐药出现给治疗带来挑战
- MIC可以指导和优化抗菌治疗方案
  - 重症感染
  - 多重耐药菌感染
- 实验室要为临床提供准确的MICs，以适应需求

**内容**

- 正确选择药敏试验方法
- 安全的药物种类
- 只做致病菌的药敏
- 更有价值的药敏报告
- 药敏试验的局限与对策

**Definitions.....**



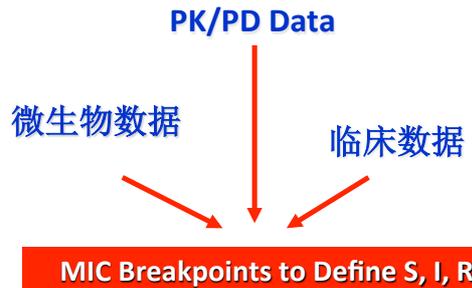
**MIC = Minimal Interest to Clinicians**

- No correlation with clinical response
- Results are available too late
- Resistance is not an issue in fungi
- Cultured isolate cause of infection?

- MIC/药敏结果与临床治疗有矛盾
- 分离株不一定是感染病原菌

UMC St Radboud

Copyright 2007 ICAAC



**药敏标准制定的基本方法**

目前NCCLS制定的药敏判断标准是以不同药物进入体内后血液中最高浓度与该药物体外最低抑菌浓度（MIC）间的关系所制定，如（一般情况）

- MIC < 最高血液浓度4-8倍为 S
- MIC < 最高血液浓度1-2倍为 I
- MIC > 最高血液浓度为 R

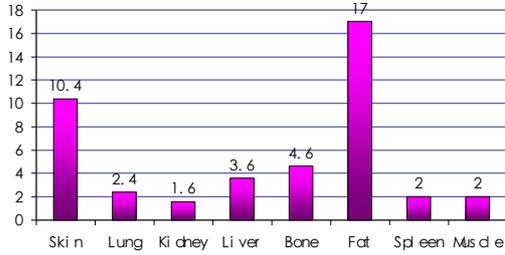
**存在的问题**

药物在各个局部组织分布浓度与血液不同，甚至高几倍或几十倍，局部用抗生素的药敏试验标准是什么？

局部用抗生素的标准？

局部用药依据体外抗生素试验结果与临床疗效的相关性？

结论：200 MG 伊曲康唑一次剂量后  
各种内脏组织与血浆浓度的峰值比



Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2001;26:159-169

头孢曲松的药代特征(双通道排泄)

- 2/3原形由肾排出
- 尿的峰浓度均值/血液的峰浓度均值=16.36倍
- 1/3 原形由胆道排出
- 1g Vi 1-3h
- 胆汁:581mg/L (是血药浓度的10.56倍) 总胆管胆汁:788mg/L(是血药浓度的14倍)
- 胆管胆汁:898mg/L(是血液的16倍) 胆囊:78.2mg/L(是血液的1.4倍)

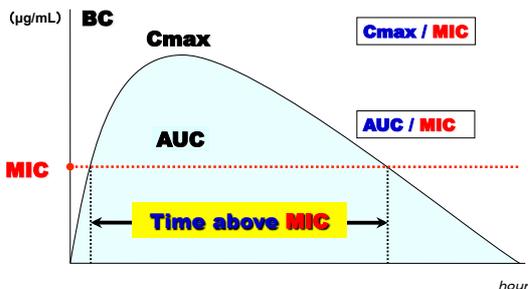
### NCCLS的回答

文件所颁布的解释标准是针对系统性给药的抗菌药的标准。

目前尚未能对局部用抗生素的体外药敏实验的结果与临床反应数据的相关性作出研究。

疗效指标与体外药敏指标不一致

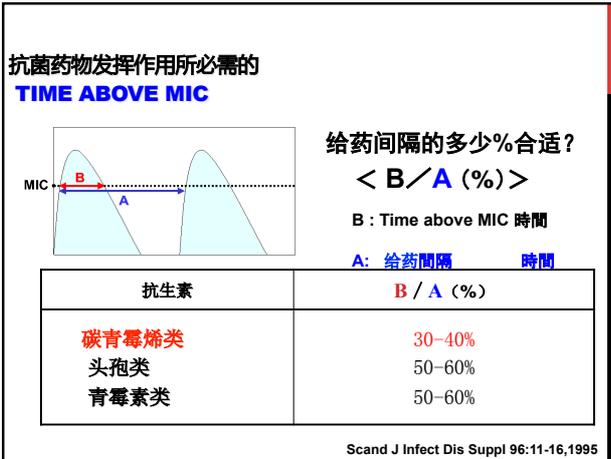
### PK / PD PARAMETERS



### 各种抗菌药物的疗效及相关性 PK / PD PARAMETERS

|                                      |                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Time above MIC<br/>(T&gt;MIC)</b> | <b>β-内酰胺类</b><br>大环内酯类<br>克林霉素<br>糖肽类 |
| <b>Cmax / MIC<br/>AUC / MIC</b>      | 氨基糖苷类<br>氟喹诺酮类                        |

Clin Infect Dis 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S233-7



- ### 举例：喹诺酮类的PK/PD
- 目前更倾向于采用AUC/MIC来评估和预测喹诺酮类药物的细菌学疗效和临床疗效
    - 就不同致病菌而言
      - 对肺炎链球菌理想的AUC/MIC应  $\geq 30-40$
      - 对G-杆菌或铜绿假单胞菌的理想AUC/MIC应  $\geq 100$
    - 就感染严重程度而言
      - 轻中度感染患者或(和)无免疫缺陷的感染患者, AUC/MIC应  $\geq 25$
      - 重症感染或(和)伴免疫缺陷的感染患者, AUC/MIC需  $\geq 100$

# 局限性的纠正

- ### 为改善差异
- ① CLSI每年修改部分折点、增加指导用药的评语;
  - ② 90-60治疗原则;
  - ③ 专家软件不断改进:
    - 专家软件自动发现药敏报告的错误;
    - 专家软件在药敏报告中体现天然耐药、交叉耐药、和协同耐药;专家软件采用MIC及PK/PD结合分析所测细菌的耐药机制, 报告的敏感等级、临床用药的合理性。

### 为什么要改变折点?

- 细菌产生新的耐药机制
- 细菌的MIC发生漂移
- 药敏结果与临床疗效不一致

### 疗效与药敏结果不一致的纠正

| 改变原因           | 折点改变      |
|----------------|-----------|
| 体外药敏的敏感性高于体内疗效 | 降低折点的MIC值 |
| 体外药敏的敏感性低于体内疗效 | 提高折点的MIC值 |

改变举例：

| 口服抗生素 | 1999年前 |     |      | 2000年 |     |      |
|-------|--------|-----|------|-------|-----|------|
|       | R      | S   | I    | R     | S   | I    |
| 阿莫/棒酸 | <1/.5  | 2/1 | >4/2 | <2/1  | 4/2 | >8/4 |
| 头孢克罗  | <0.5   | 1   | >2   | <1    | 2   | >4   |
| 头孢呋肟酯 | <0.5   | 1   | >2   | <1    | 2   | >4   |
| 头孢博肟  |        |     |      | <0.5  | 1   | 2    |
| 氯碳头孢  |        |     |      | <2    | 4   | >8   |

CLSI Vancomycin MIC (µg/ml) Breakpoints – *S. aureus*



Notes:  
 2005 same as current FDA breakpoints  
 No change in disk diffusion breakpoints  
 No change for coagulase-negative staphylococci <sup>67</sup>

按PK-PD参与修改折点

NCCLS在2001年建立了肺炎球菌对头孢曲松和头孢噻肟的两种折点（脑膜炎、非脑膜炎）

对治疗有用的评语

- MRSA:** 报告全部β-内酰胺酶类药物耐药
- ESBL:** 报告青霉素类、头孢类、单酰胺类耐药
- HLAR:** 高水平耐氨基糖甙肠球菌不能与之联合用药
- BLNAR:** β-内酰胺酶阴性氨基青霉素耐药的流感嗜血杆菌报告阿莫西林/棒酸、氨苄/舒巴坦、头孢克罗、头孢丙烯、头孢呋肟等报告耐药

体外抗真菌药敏试验与体内疗效的一致性

NCCLS M27-A

600余株念珠菌MIC值：分离自150余例AIDS的食管念珠菌病，一致性好；治疗失败者，MIC值大于64 µg/ml

90-60原则—MIC值与临床疗效

药敏试验敏感菌株：90%对治疗有效

药敏试验耐药菌株：60%对治疗有效

Mahmoud A.G, JCM 1996, 34:489-495; Rex J,CID 2002, 35: 982-989

自动细菌鉴定和药敏系统具有专家软件

### 药敏报告需要审核

从临床医学、  
 从微生物学、  
 从药物PK/PD:  
 药物在组织的最高分布浓度  
 $T > MIC$  2次服药间血药浓度  $> MIC$  的时间  
 $C_{max}/MIC$

审核药敏报告是否正确，其耐药表型是否符合相应致病细菌，不仅需要丰富的临床细菌的资料和技术，更需要有药理学、分子生物学及临床医学的参考，这是人工无法完成的一项工作

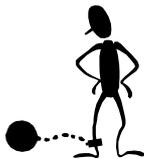
### 新一代专家系统运行的方法

- 生物学上的证实
- 在体外试验的角度看，这些结果是否可靠，双重确定(药敏和鉴定)  
 针对治疗所需要作出的修改
  - 修改结果，更准确地预测体内治疗的效果
- 对报告的评语
- 用更广泛的知识(例：药物动力学，遗传学，公共卫生学)来作出用药的建议。

### 专家系统依据之一

- 已知的细菌耐药机制
- 耐药机制而导致药敏表型的改变
- 存在耐药机制但药敏表型的不表达
- 药物体内动态 (PK/PD)
  - 药物进入血液中可达最高浓度
  - 不同药物对进入不同组织的膜通透性
  - 不同药物在不同组织中的可达最高浓度

### 细菌主要耐药机制



- 膜孔蛋白的减少或缺少
- 产灭活酶
- 靶位改变
- 主动外排

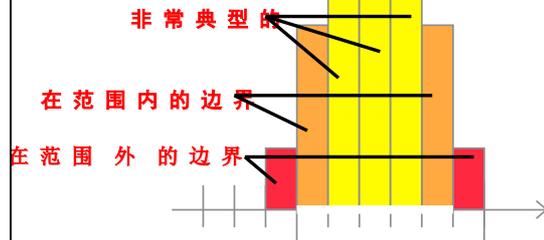
### 专家系统的依据之二

- 已知的细菌对药物的天然耐药性
- 细菌对药物的存在的交叉耐药和协同耐药性
- 未知的耐药机制

### 耐药机制

- 低基础水平持续表达
- 低基础水平和高诱导产生
- 高基础水平持续表达
- 耐药机制最终表现是MIC的不同程度的改变

### AES 的数据库的每个单元

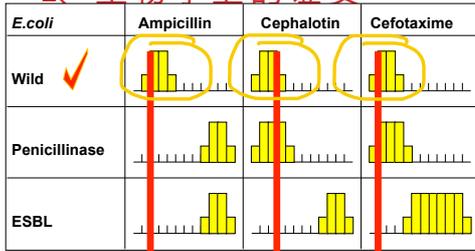


Example of an MIC Distribution

28/11/97  
V2-62-83.ppt

88

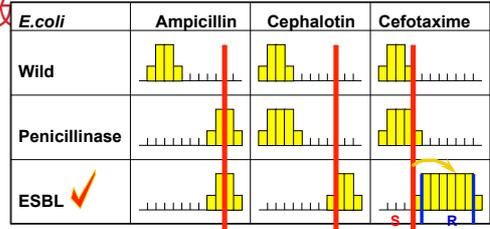
### 1、生物学上的证实



观察的结果

89

### 2、针对治疗所需要作出的修改



观察的结果

提议修改：头孢噻肟 S -> R

100

### 对报告的一些评语

#### Rule 15:

如果 [种 = 肺炎链球菌]  
与 [青霉素 = 1]  
那么 [评语 = "如果病人有肺炎球菌引起的脑膜炎，应该考虑否则青霉素应该有效"]

#### Rule 23:

如果 [种 = 肺炎链球菌]  
或 [[头孢噻肟 = 1]  
或 [头孢曲松 = 1]]  
那么 [评语 = "可能有效。如果病人有肺炎球菌引起的脑膜炎可能需要这些药最大的剂量。"]

101

2,000 个表型

20,000 个分布图

### 意义何在？

|       | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | R |
|-------|-----|---|---|---|---|----|----|----|-----|---|
| 抗生素 A |     |   |   |   |   |    |    |    |     |   |
| 抗生素 B |     |   |   |   |   |    |    |    |     |   |
| 抗生素 C |     |   |   |   |   |    |    |    |     |   |

⊙ 观察的 MIC

应该推荐哪种抗生素？

2,000 个表型  
20,000 个分布图

意义何在？

|        |      |    |    |    |    |     |     |     |      |
|--------|------|----|----|----|----|-----|-----|-----|------|
|        | -0.5 | -1 | -2 | -4 | -8 | -16 | -32 | -64 | -128 |
| -抗生素 A |      |    |    |    |    |     |     |     |      |
| -抗生素 B |      |    |    |    |    |     |     |     |      |
| -抗生素 C |      |    |    |    |    |     |     |     |      |

● 观察的 MIC

● 众数的 MIC (野生型)

VITEK 2 比较观察的 M.I.C. 值与众数的 M.I.C. 值

➡ 可发现新出现的耐药机理

2,000 个表型  
20,000 个分布图

一个具体的例子：

Reminder:

- 大肠埃希菌/ 肺炎克雷伯菌/ 阴沟肠杆菌
- Ceftazidime

(Breakpoints)

|        | 野生           |        | 例 1                      |        | 例 2                      |                          | 例 3                       |                           |
|--------|--------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
|        | MIC          | categ. | MIC                      | categ. | MIC                      | categ.                   | MIC                       | categ.                    |
| 大肠埃希菌  | 0.03 to 0.06 | S      | 0.3 to 0.6               | S      | 1.5 to 3                 | S                        | 3 to 6                    | S                         |
| 肺炎克雷伯菌 |              |        |                          |        |                          | Warning! Resistance x 50 |                           | Warning! Resistance x 100 |
| 阴沟肠杆菌  | 0.5          | S      | 5                        | S      | 25                       | I                        | 50                        | I                         |
|        |              |        | Warning! Resistance x 10 |        | Warning! Resistance x 50 |                          | Warning! Resistance x 100 |                           |

### 专家软件的功能

专家软件可执行细菌检验人员不能具备的多专业功能，药敏报告经过生物学、临床疗效、及药代和药效学的审核后结果更符合体内的疗效；

专家软件对交叉耐药、协同耐药和天然耐药的結果进行处理后报告；

可避免发生大错误，结合 PK/PD 体外数据，体内无效的藥物不予报告，避免医生用药；

临床疗效和药敏结果的一致性增加