

版权声明

本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。



陈永平简历

主任医师、二级教授、博士生导师\博士后导师、温州医科大学肝病研究所所长、附属第一医院感染管理处处长、感染内科主任、

中国研究型医院肝病分会副主委、中华医学会感染病学分会全国委员兼中华细菌与真菌学组委员、人工肝与肝衰竭学组委员。中国中西医结合肝病学会委员，中国感染科医师协会委员，中华预防医学会微生物生态学委员、省感染病学会副主委，省中西医结合肝病学会副主委，省微生物学会副主委，省感染科医师协会副会长，温州市感染与肝病学会主任委员

2002年作为访问学者曾在加拿大美尼托巴大学研修，从事细菌，重症肝炎及肝纤维化方面的临床和实验研究。在肝病及感染性疾病基因诊断方面做了大量的研究工作，以第一作者或通信作者在中华及SCI收录杂志发表论文200余篇，其中SCI收录42篇。获省科技进步二等奖、省医药科技创新奖5项，市政府科技进步二等奖2项。在研项目有国家自然及省部级课题3项及国家“十二，五”重大专项子课题3项。为浙江省高校学科带头人；市“杰出人才”和“551第一层次人才”。2008年获卫生部先进工作者，2013年获医科大学名师和市瓯越名医。

临床上擅长发热性疾病及中枢神经系统感染、慢性肝病的诊断与治疗。对疑难、危重疾病的抢救积累了较丰富的经验，对重型肝炎的抢救运用综合治疗措施包括人工肝支持系统，使病死率明显下降。主编全国规划教材两部《传染病学—案例版，科学出版社》《传染病学、人民军医出版社》并主编《肝脏疾病、人民卫生出版社》等多部专著，或参编多部教科书和专著。现为《中华传染病杂志》《中华临床感染病杂志》《Infection International》《临床肝胆病杂志》及《JVH》《JOH》中文版等十余种杂志编委。

细菌耐药现状与应对策略

温州医科大学附属第一医院
陈永平

The White House Plan To Combat Antibiotic Resistance

**Obama
wants
\$1.2
billion
to
battle
bacteria**



1. Slow the emergence of resistant bacteria and prevent the spread of resistant infections;
2. Strengthen national One-Health surveillance efforts to combat resistance;
3. Advance development and use of rapid and innovative diagnostic tests for identification and

4. Accelerate basic and applied research and development for new antibiotics, other therapeutics, and vaccines; and
5. Improve international collaboration and capacities for antibiotic-resistance prevention, surveillance, control, and antibiotic research and development.

内容

➤ 细菌耐药形势严峻

➤ 抗击细菌耐药应对策略

全球时点流行病学调查 (Global-PPS) —— 抗菌药物使用和耐药率

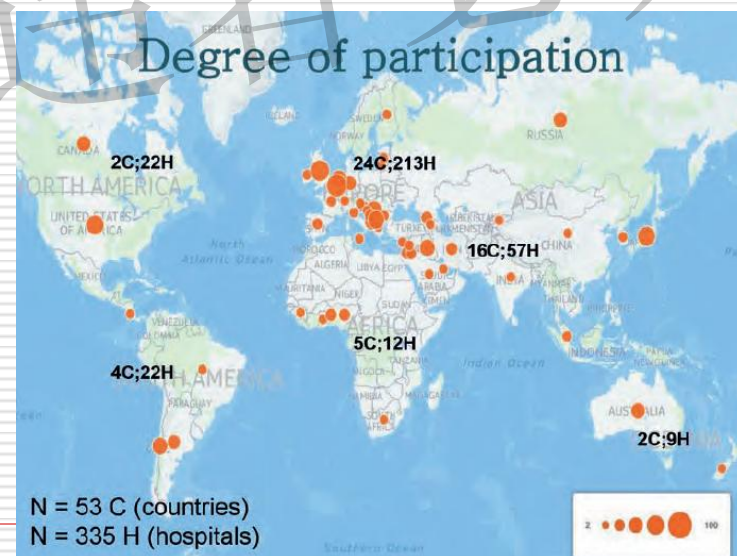
➤ ~~2016年4月11日~~，生物梅里埃和安特卫普大学，在ECCMID大会上发布Global-PPS最终结果。

➤ Global- PPS创里程碑的意义:

- ✓ 全球首次对世界范围抗菌药物使用和耐药率提供独一无二概述
- ✓ 53个国家、335家为成人、儿童和新生儿提供服务的医院中心自愿对当地抗生素处方操作进行分析
- ✓ 收集了全球超过10万名住院患者的数据
- ✓ 为可重复的时点流行病学调查，实施可持续改进方案

PPS: point prevalence survey

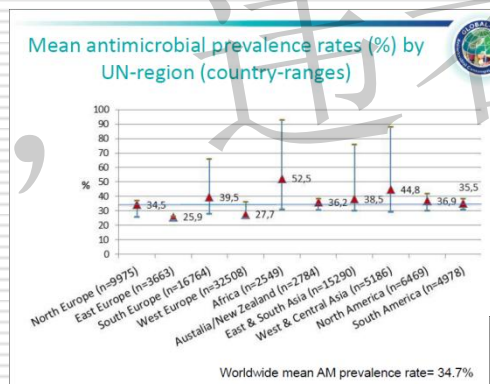
ECCMID: 欧洲临床微生物学和传染病大会



全球时点流行病学调查 (Global-PPS) —— 抗菌药物使用和耐药率

Global- PPS主要结果:

- 调查凸显了不同国家和医院之间抗菌药物使用和耐药率存在巨大差异，以及优化处方规则的必要性；
- 全球平均抗菌药物使用率：**34.7%**，即每3名住院患者中就有超过1名接受抗生素治疗
 - 亚洲和非洲：每2名住院患者中有1名接受抗生素治疗
- 二线抗生素过度使用：
 - 全球最常用的抗生素：头孢曲松
 - 北美洲：万古霉素
 - 亚洲和北美洲：美罗培南
- 仅有**1/3**的病例执行了诊断检测以支持所选抗菌药处方



Top 10 most prescribed antibiotics (ATC J01) for therapeutic use, by UN region

Antimicrobial name	North Europe %	East Europe %	South Europe %	West Europe %	Africa %	Australia & New Zealand %	East & South Asia %	West & Central Asia %	North America %	South America %	All Regions %
N antibiotics (ATC J01)	(n=3441)	(n=651)	(n=4909)	(n=8074)	(n=1366)	(n=1021)	(n=4785)	(n=2088)	(n=2392)	(n=1964)	(n=30691)
Amoxicillin/enzyme inhibitor	13.4	8.6	6.3	27.5	7.2	8.3	9.7	3.0	1.8	0.6	12.4
Ceftriaxone	3.1	24.9	17.4	5.9	16.1	10.2	9.3	18.3	13.6	14.4	11.0
Piperacillin/enzyme inhibitor	15.4	0.5	7.6	9.9	0.2	9.1	9.6	6.4	12.9	5.9	9.2
Ciprofloxacin	3.7	9.1	9.7	7.3	7.8	3.7	4.2	5.7	6.1	5.4	6.4
Vancomycin	1.8	2.8	4.5	3.4	1.6	3.6	6.4	5.7	12.0	11.1	5.1
Meropenem	4.9	5.1	4.0	4.1	2.9	3.1	7.8	5.9	5.8	5.9	5.3
Metronidazole	5.6	2.3	4.5	2.5	12.4	8.3	3.0	6.2	5.4	8.0	4.7
Levofloxacin	0.9	2.0	4.0	3.1	1.9	7	7.4	0.7	11.7	1.3	3.9
Amoxicillin	9.5	1.8	2.5	3.9	5.3	5.1	1.0	4.3	1.7	1.1	3.0
Cefuroxime	2.9	0.6	1.8	4.2	7.8	5.1	2.4	4.5	0.5	0.3	3.0

Bold=proportional use >5%
Overview of antibiotic prescribing rates for prophylactic use are provided in poster n° P1222

我国抗生素滥用问题严重

➤ 中国抗生素十年调查报告显示¹:

2013 年中国使用抗生素总量达 **16.2 万吨**，占全球抗生素用量的一半，是 UK 使用总量的 **150 倍**！

■ 每1000居民的日限定剂量（DID）是英国的6倍！

■ 其中48%为人用， 52% 为兽用。在 36 种常见抗生素中，兽用抗生素的比例更是高达 84.3%！

➤ 中国医师协会行为医学分会主任委员杨志寅教授指出：约20万人死于药物不良反应，其中40%是由于抗生素滥用²

中国和其他发达国家的抗生素的总使用量

Table 2 Total usages of all antibiotics in China and other developed countries.

Country	Year	Usage (tons)			DID ^a
		Total	Human	Animals	
China	2013	162000	77760	84240	157
UK	2013	1060	641	420	27.4
USA	2011/2012	17900	3290	14600	28.8
Canada	2011	- ^b	251	-	20.4
Europe	2003	-	3440	-	20.1



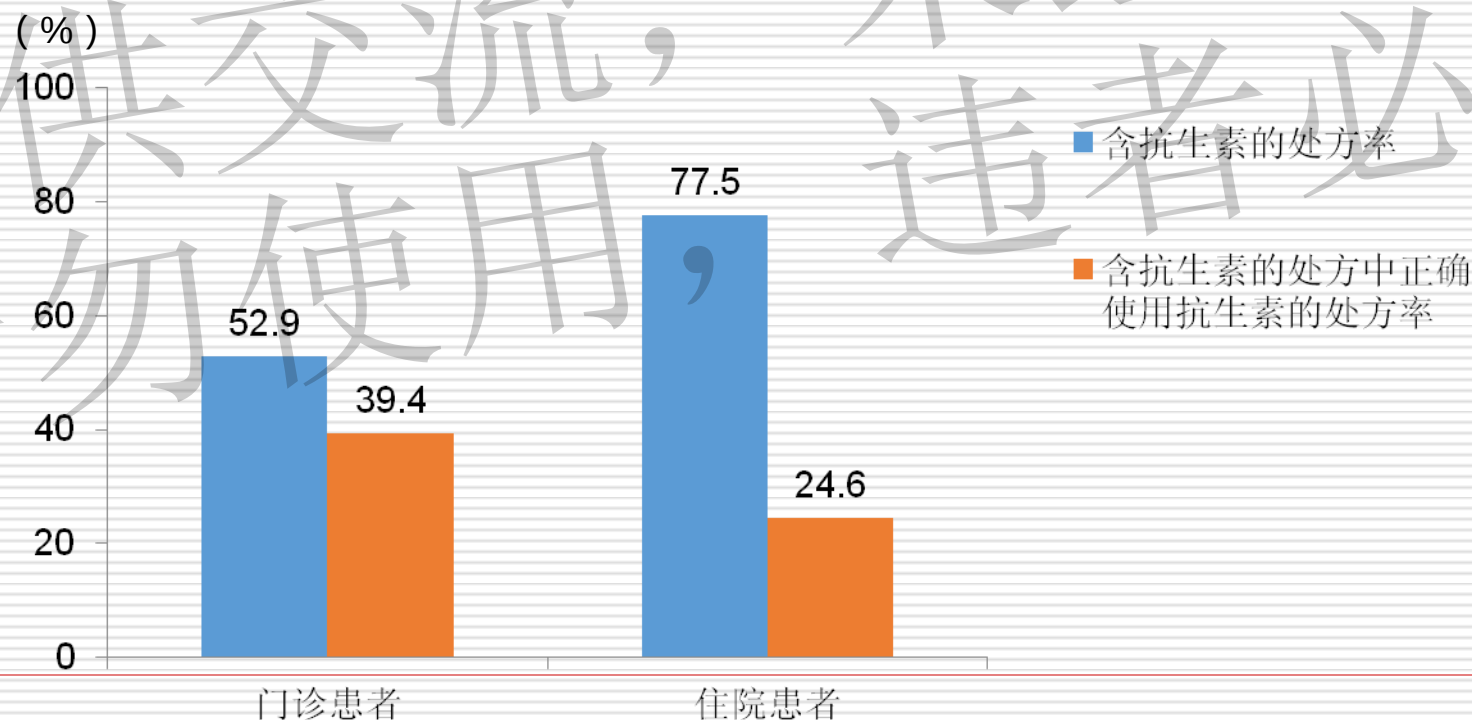
1. Environmental Science & Technology 49, 6772-6782.

2. Biosci Trends. 2016;10(1) : 1-6.

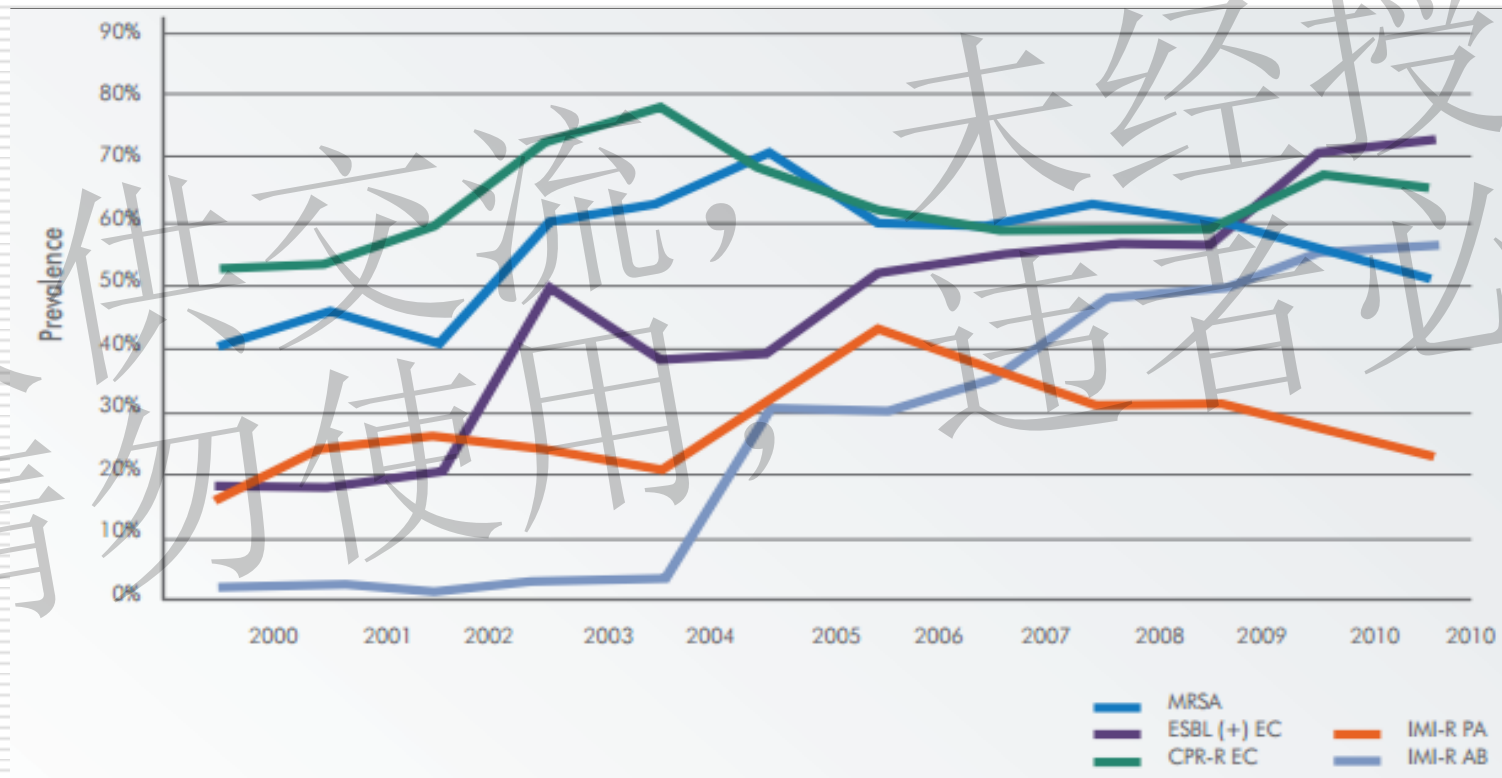
我国初级卫生保健机构的门诊和住院患者抗生素处方率

一项回顾性研究，随机纳入中国6个不同经济发展水平省份的48个初级卫生保健机构，包含7311例门诊和2888住院患者的处方记录。结果显示，

- 抗生素占我国门诊处方记录的52.9%，其中只有39.4%的正确处方
- 住院患者中77.5%接受抗生素治疗，其中只有24.6%的正确处方



随着抗生素广泛使用，我国多种细菌耐药药发生率也不断增加或仍维持在较高水平



"ESCAPE"耐药已成为患者发病及死亡的重要原因

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Klebsiella

Acinetobacter

Pseudomonas

Enterobacter

医院和社区最常见的感染菌种

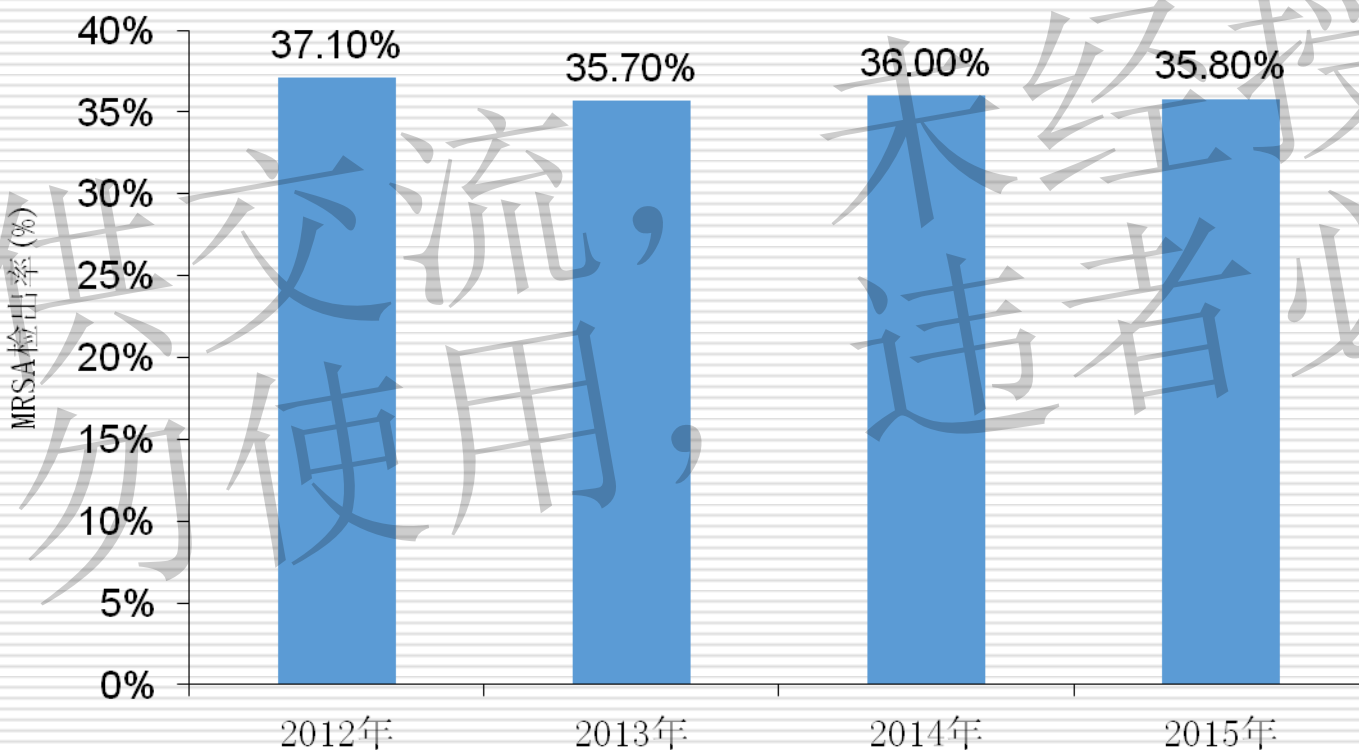
Bacteria commonly causing infections in hospitals and in the community

Name of bacterium/ resistance	Examples of typical diseases	No. out of 194 Member States providing data	No. of WHO regions with national reports of 50% resistance or more
<i>Escherichia coli</i> / - vs 3 rd gen. cephalosporins - vs fluoroquinolones	Urinary tract infections, blood stream infections	86 92	5/6 5/6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> / - vs 3 rd gen. cephalosporins - vs 3 rd carbapenems	Pneumonia, blood stream infections, urinary tract infections	87 71	6/6 2/6
<i>Staphylococcus aureus</i> / - vs methicillin "MRSA"	Wound infections, blood stream infections	85	5/6

Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014.

我国MRSA检出率居高不下

近年CHINET中国细菌耐药监测结果显示，



The Burden of MRSA

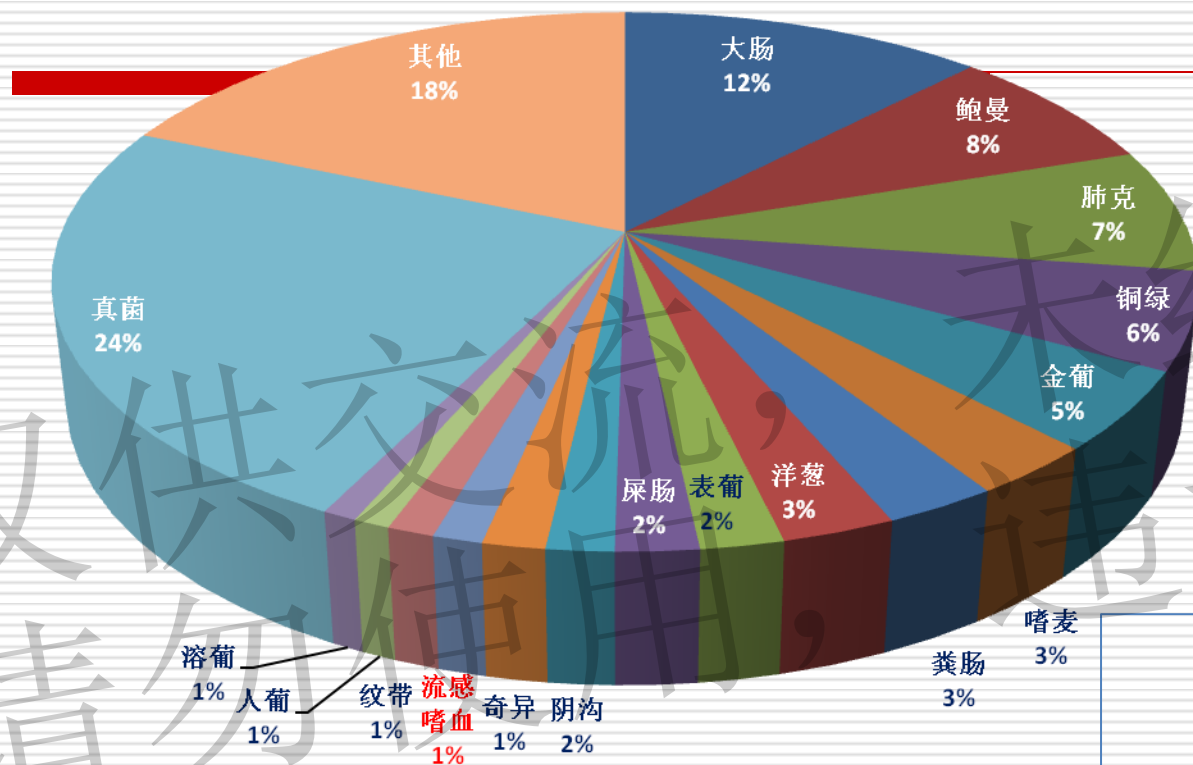
- Increased hospitalization 住院时间延长
 - MRSA infections increase the median length of hospital stay for nosocomial infections (median: 12 days for MRSA versus 4 days for methicillin-susceptible *S aureus* [MSSA]) and surgical site infections (SSIs) (median: 23 days for MRSA versus 14 days for MSSA)
- Increased cost 增加医疗费用
 - MRSA infections increase per-patient hospital costs in New York City hospitals by approximately \$2500 to \$3700 (expressed in 1995 dollars) compared with MSSA
 - Direct hospital cost from nosocomial MRSA bacteremia is 2.8 times greater than that for MSSA bacteremia
 - MRSA SSIs increase median hospital cost by approximately \$40,000 compared with MSSA infections
- Increased mortality 增加死亡率
 - Nosocomial MRSA infections are associated with higher mortality compared with MSSA (21% versus 8%)
 - MRSA SSIs are associated with a higher 90-day mortality rate (20.7% for MRSA versus 6.7% MSSA)

我院2015年住院病人主要目标菌 耐药情况

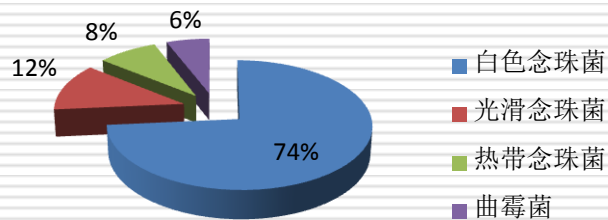
温医一院院感处

2016年2月

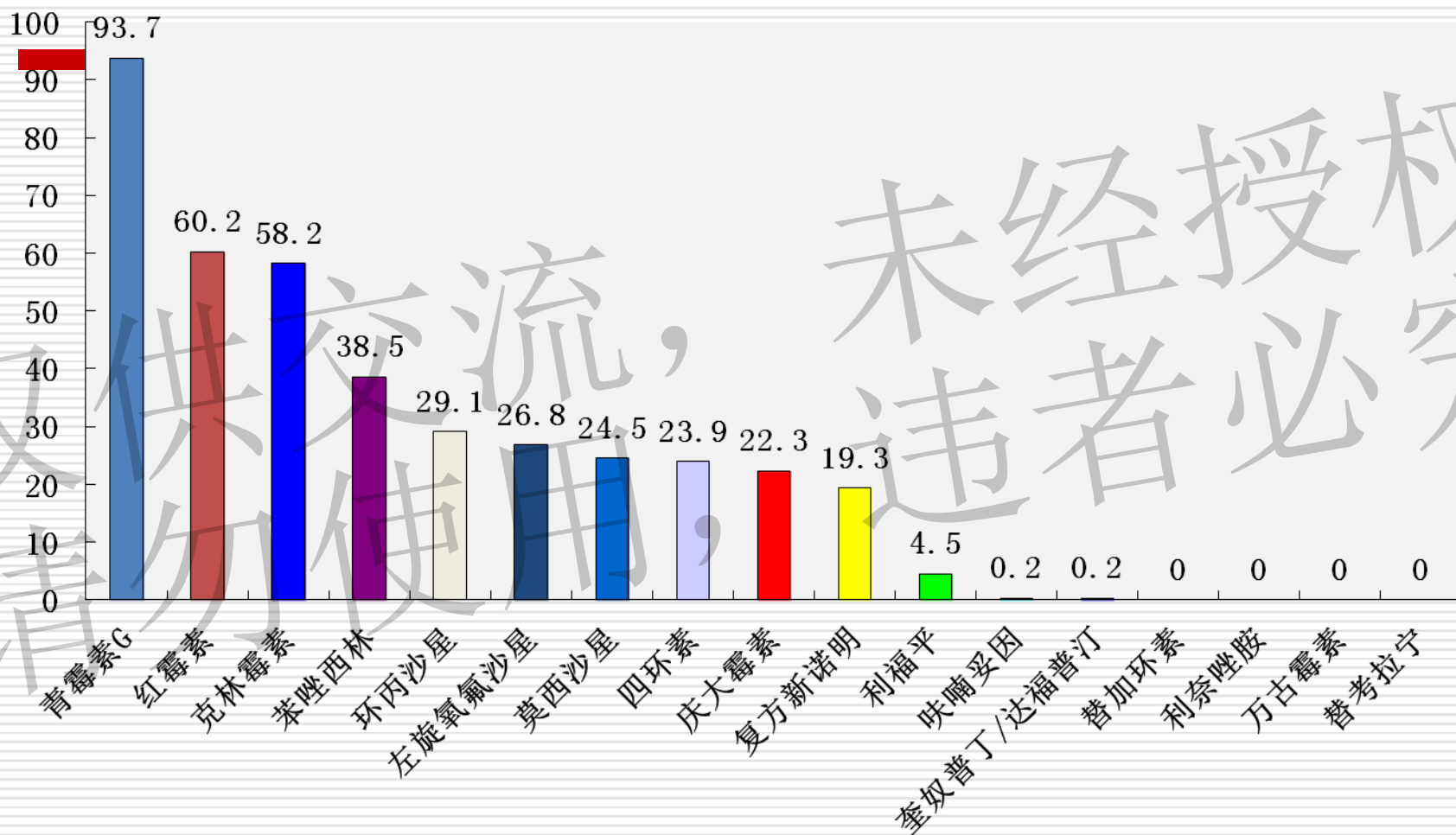
2015年住院病人细菌构成比



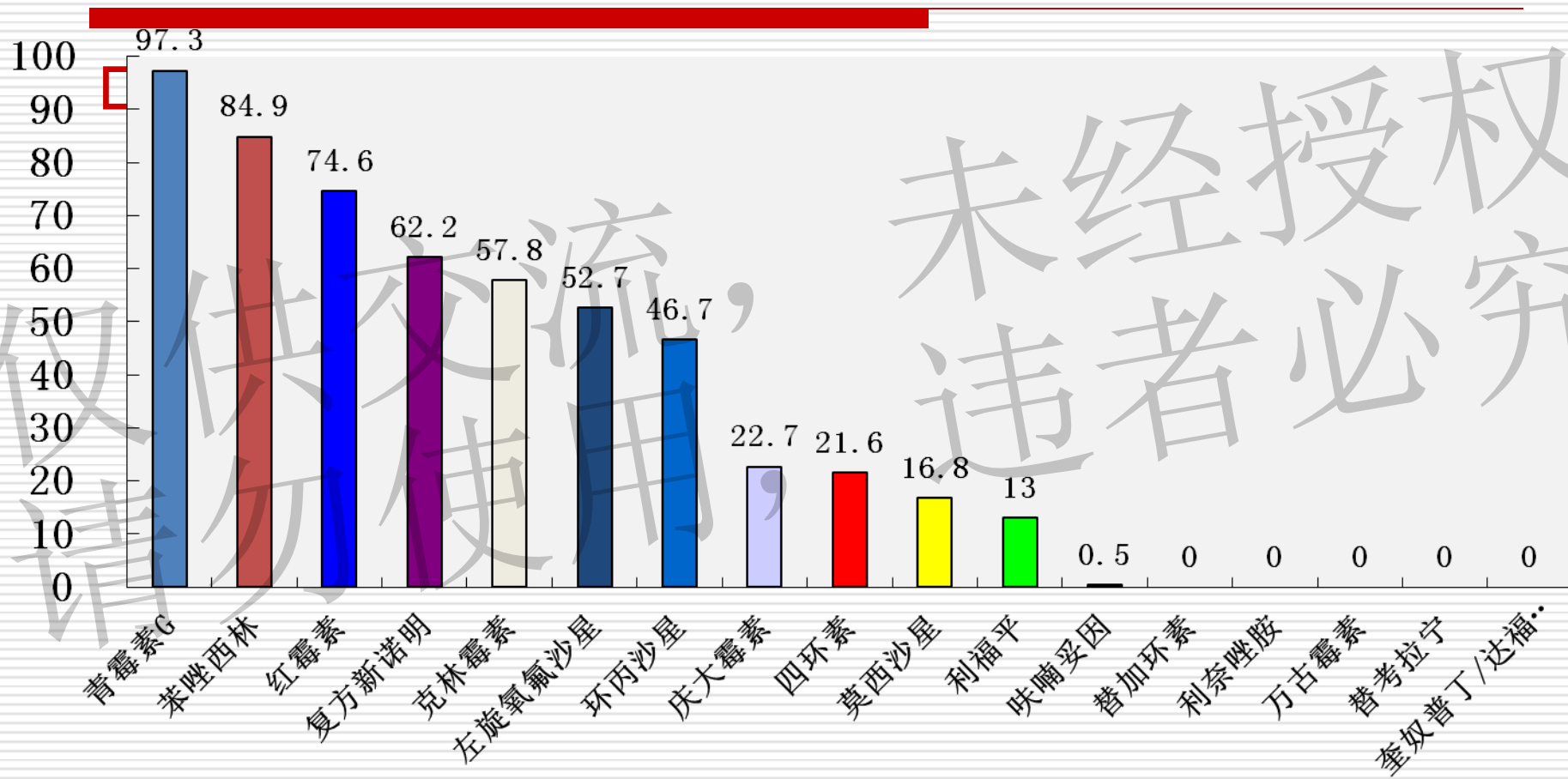
真菌构成比



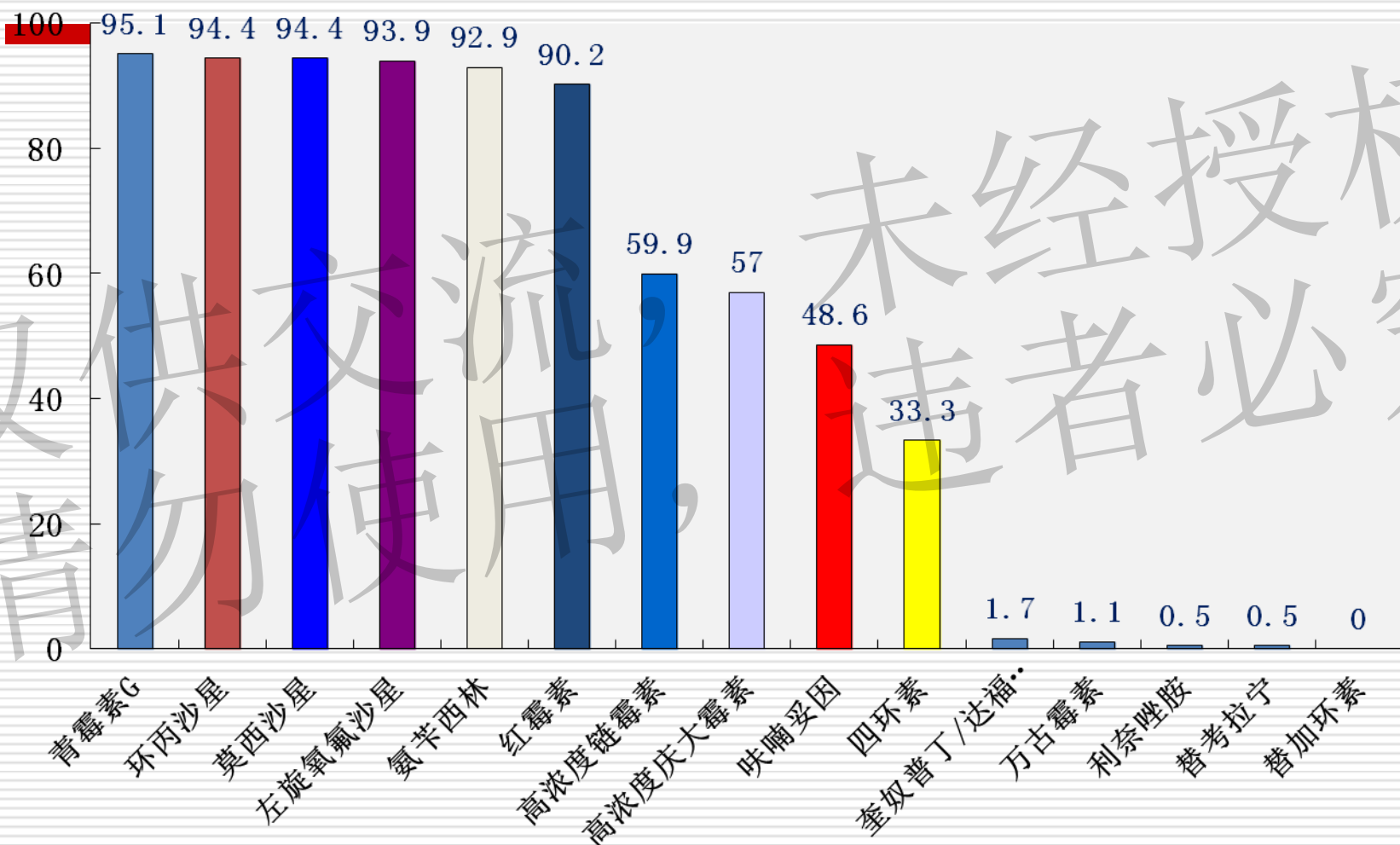
2015年金黄色葡萄球菌耐药率 (%)



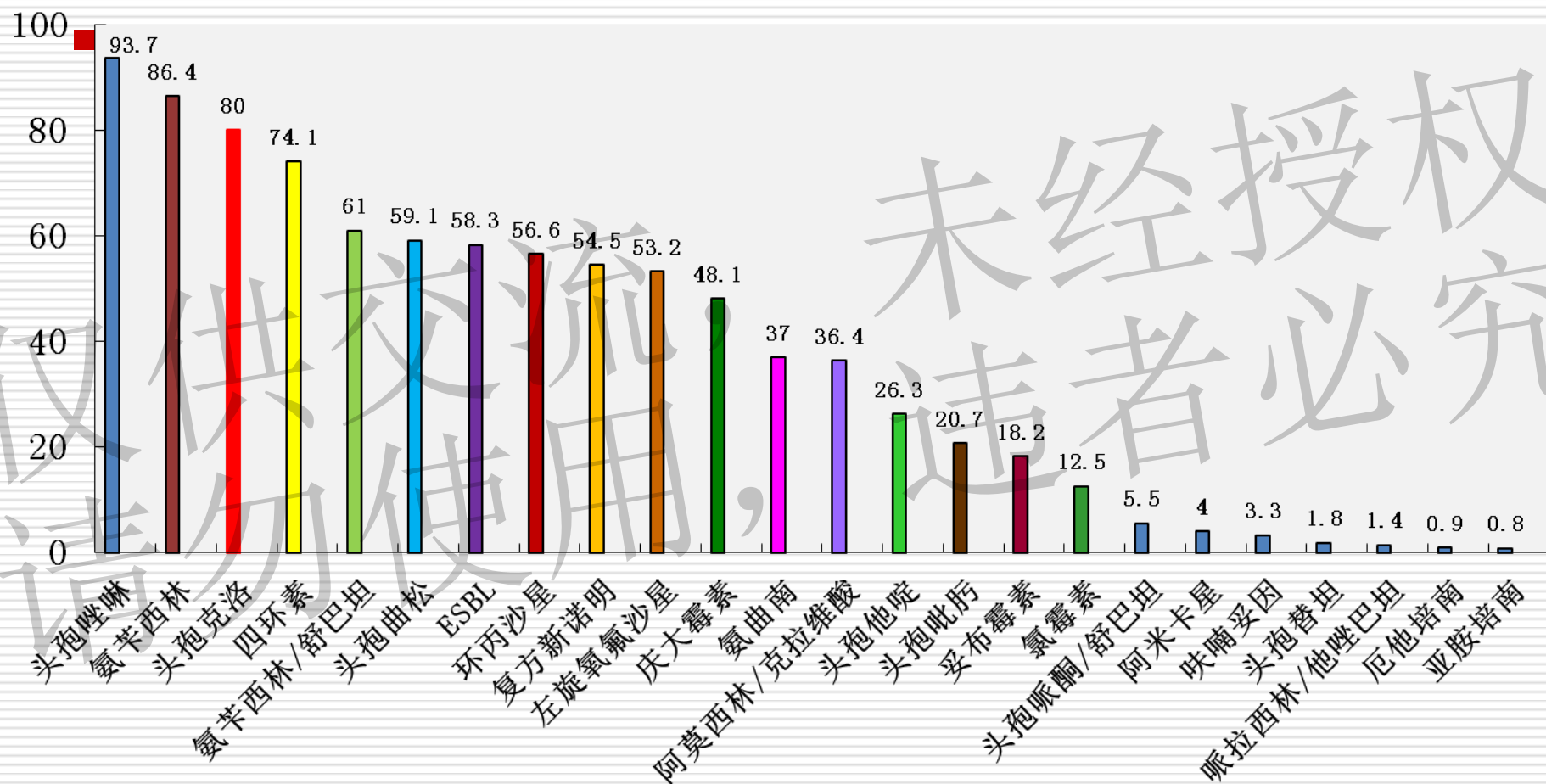
2015年表皮葡萄球菌耐药率 (%)



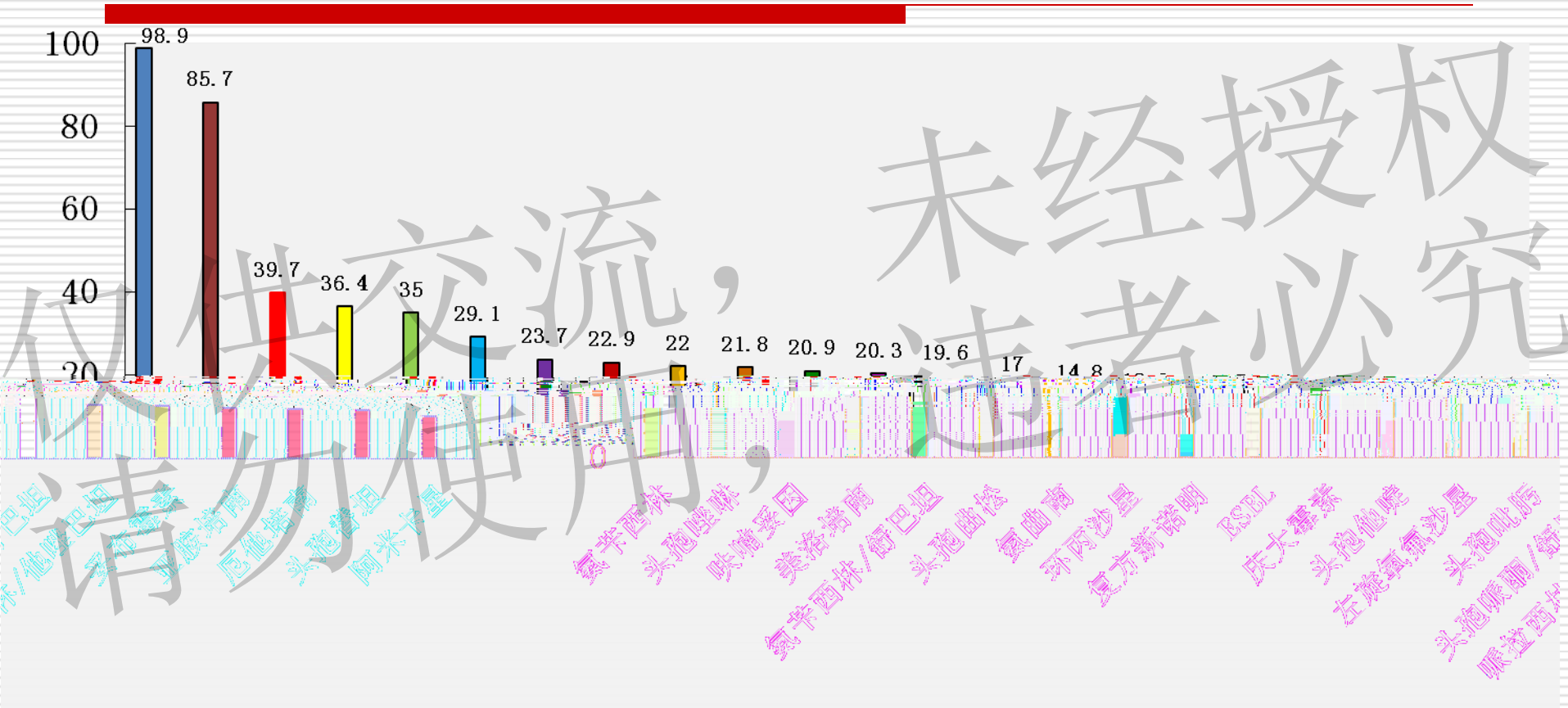
2015年屎肠球菌耐药率 (%)



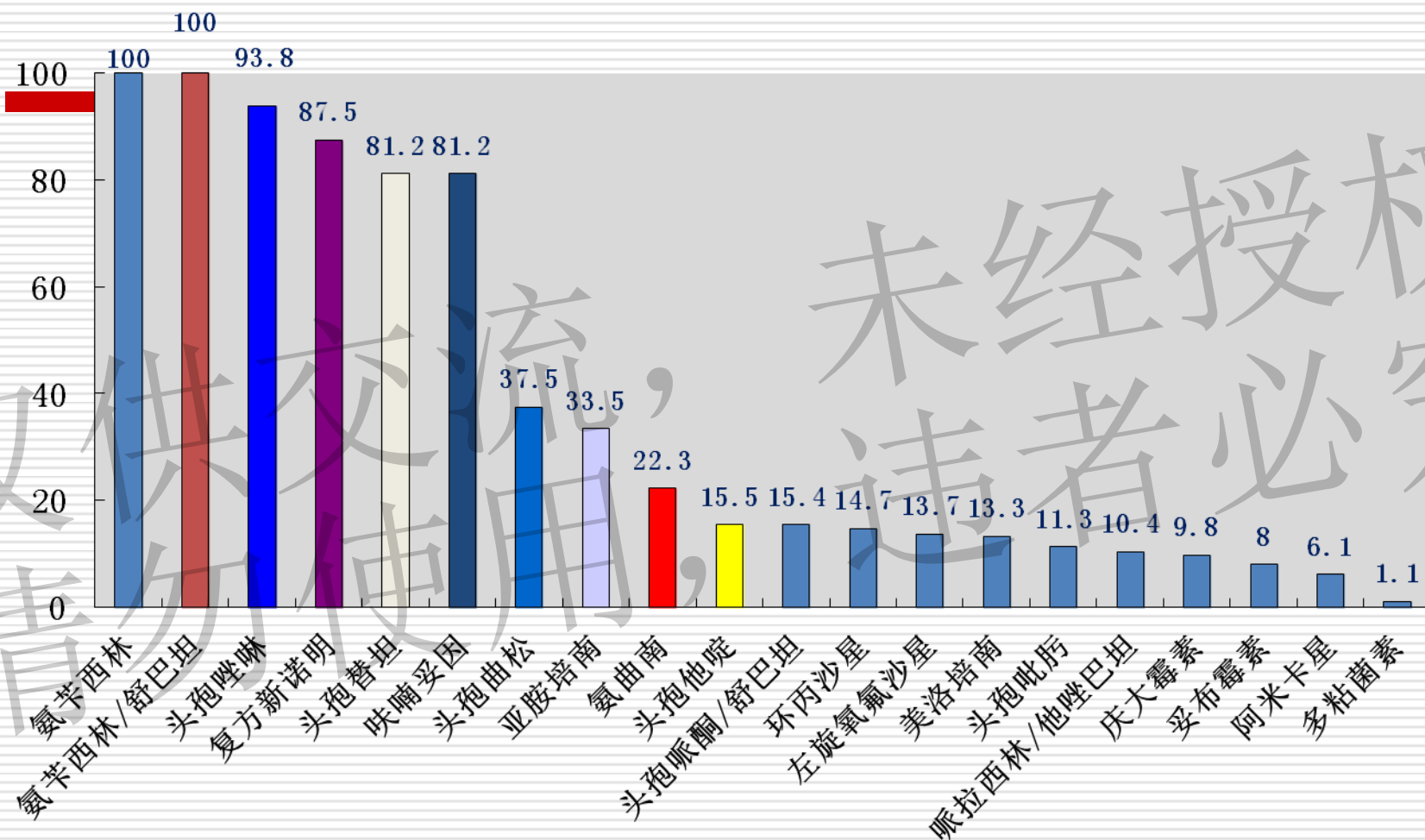
2015年大肠埃希菌耐药率 (%)



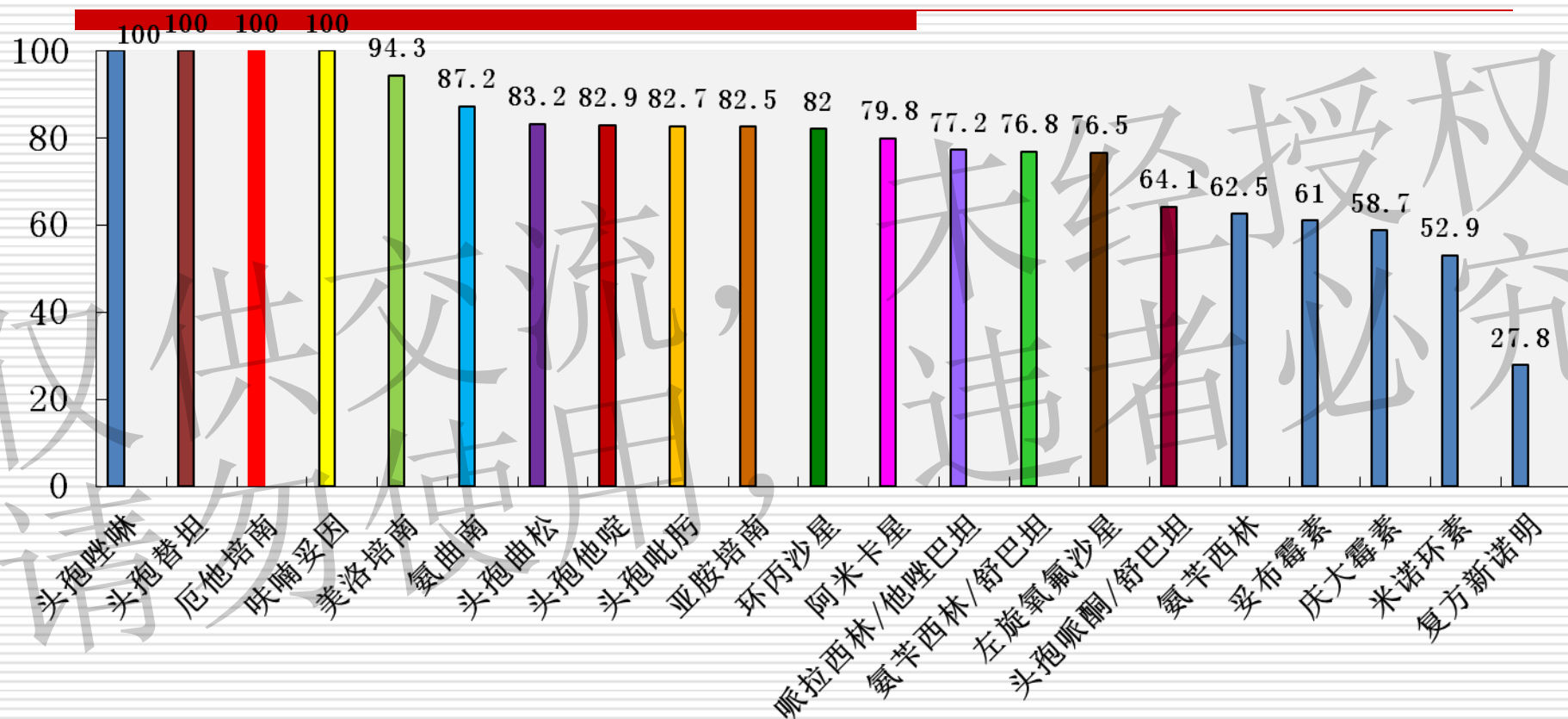
2015年肺炎克雷伯菌耐药率 (%)



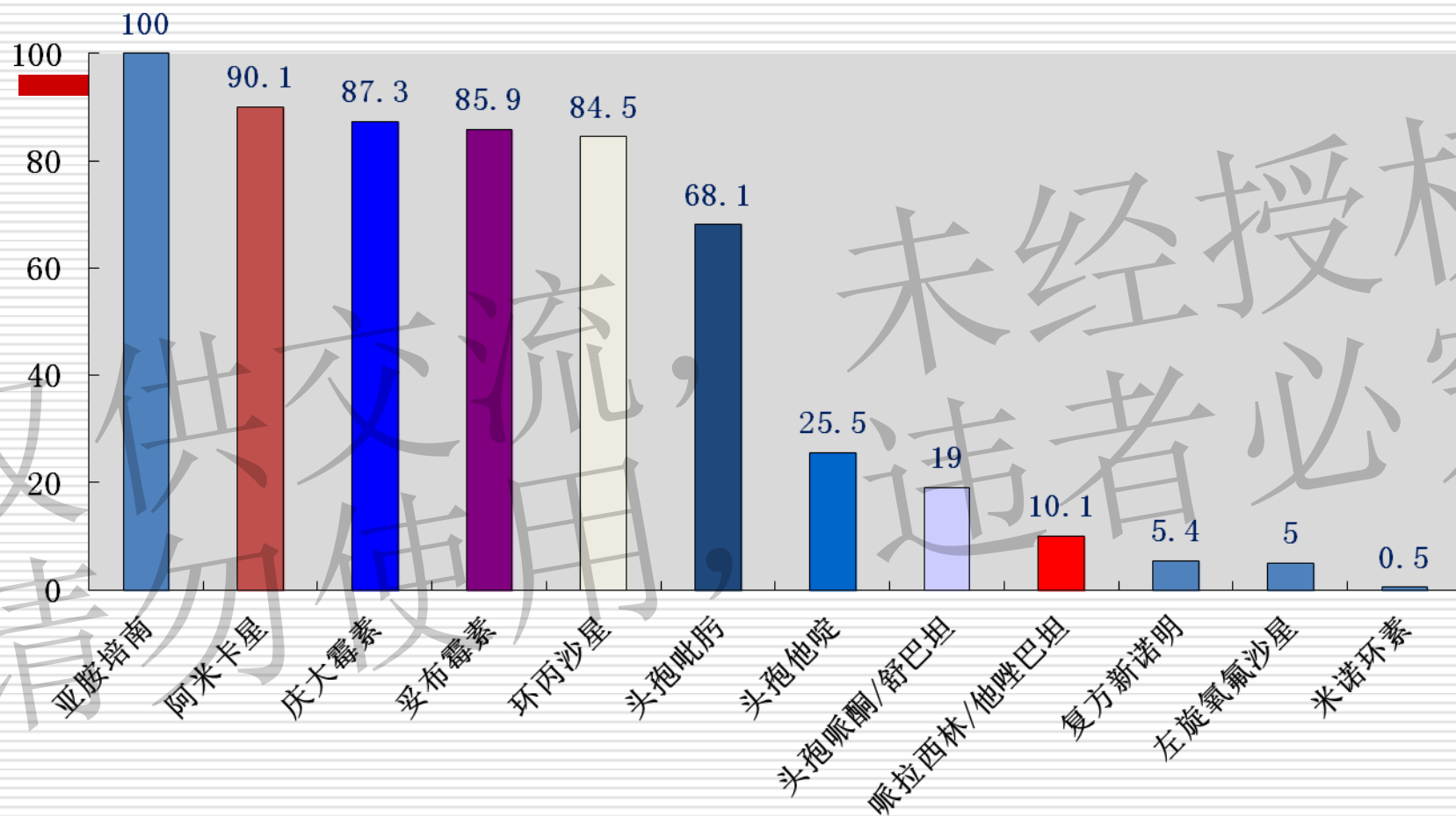
2015年铜绿假单胞菌耐药率 (%)



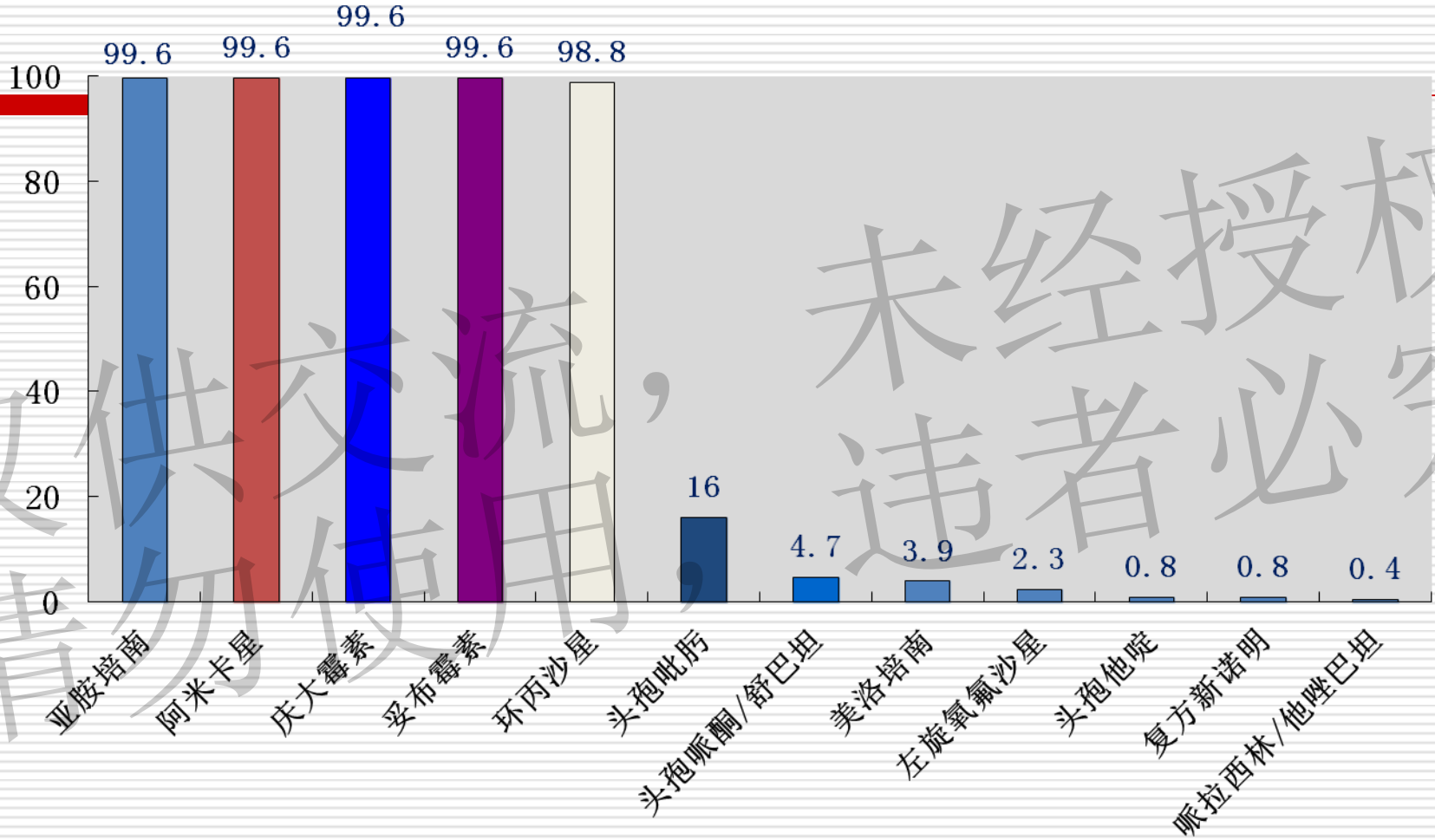
2015年鲍曼不动杆菌耐药率 (%)



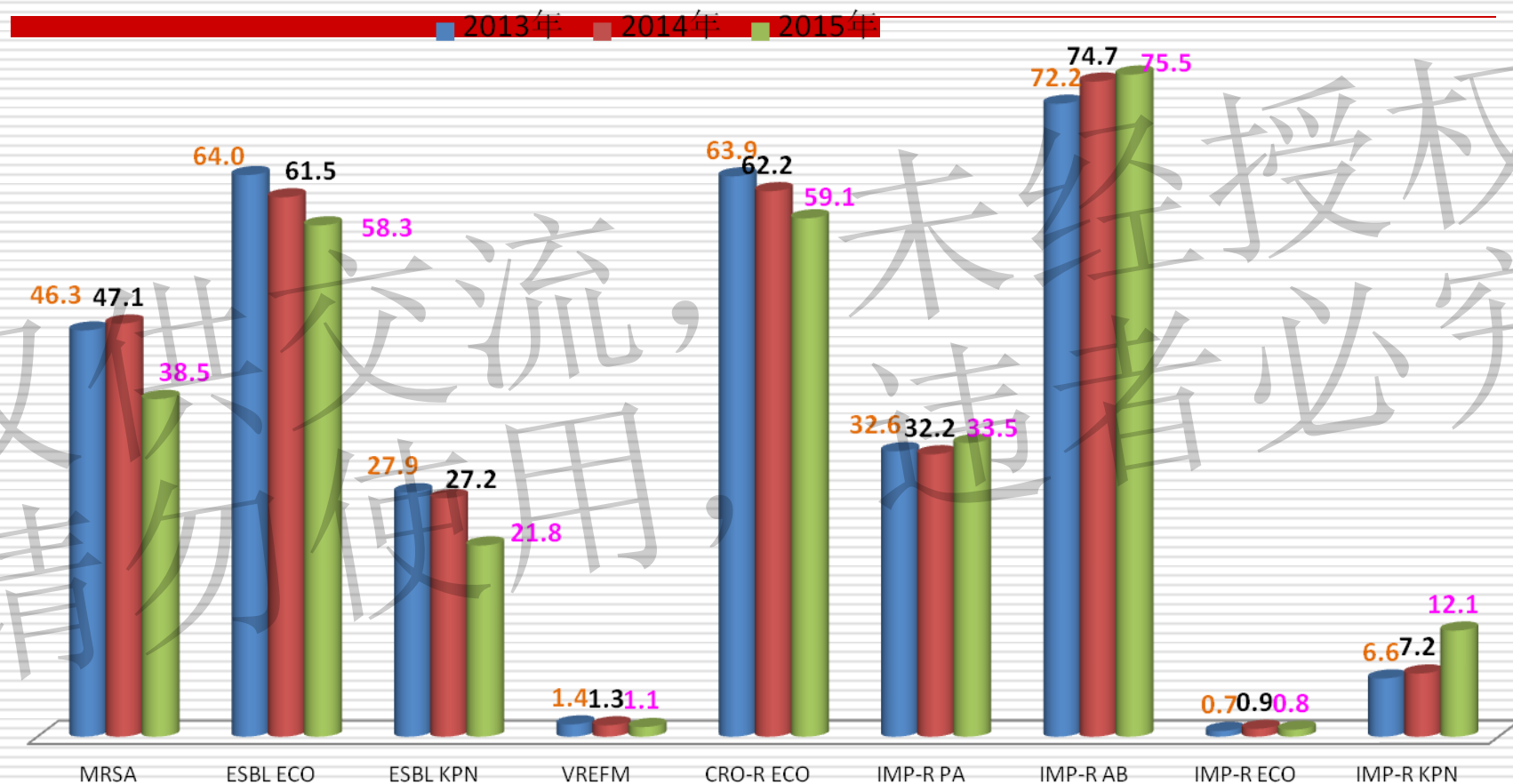
2015年嗜麦芽假单胞菌耐药率 (%)



2015年洋葱假单胞菌耐药率 (%)



近3年主要耐药菌变迁趋势图



内容



细菌耐药形势严峻
抗击细菌耐药应对策略

经验性用药的五大评估

- ☐ 评估病原菌
- ☐ 评估耐药性
- ☐ 评估感染部位的浓度
- ☐ 评估病情严重性
- ☐ 评估PK/PD

未经授权
违者必究

初始经验性治疗前的危险因素思考

- 既往是否有碳青霉烯暴露史
- CRE、CRAB、CRKP 感染风险?
- 是否筛查出阳性菌，真菌？
- 既往是否有ICU入住史
- 既往是否有机械通气病史
- 既往是否有铜绿或鲍曼分离病史
- 是否留置各类植入导管或装置
- 住院时间是否 ≥ 1 周

重视PK/PD参数的优化

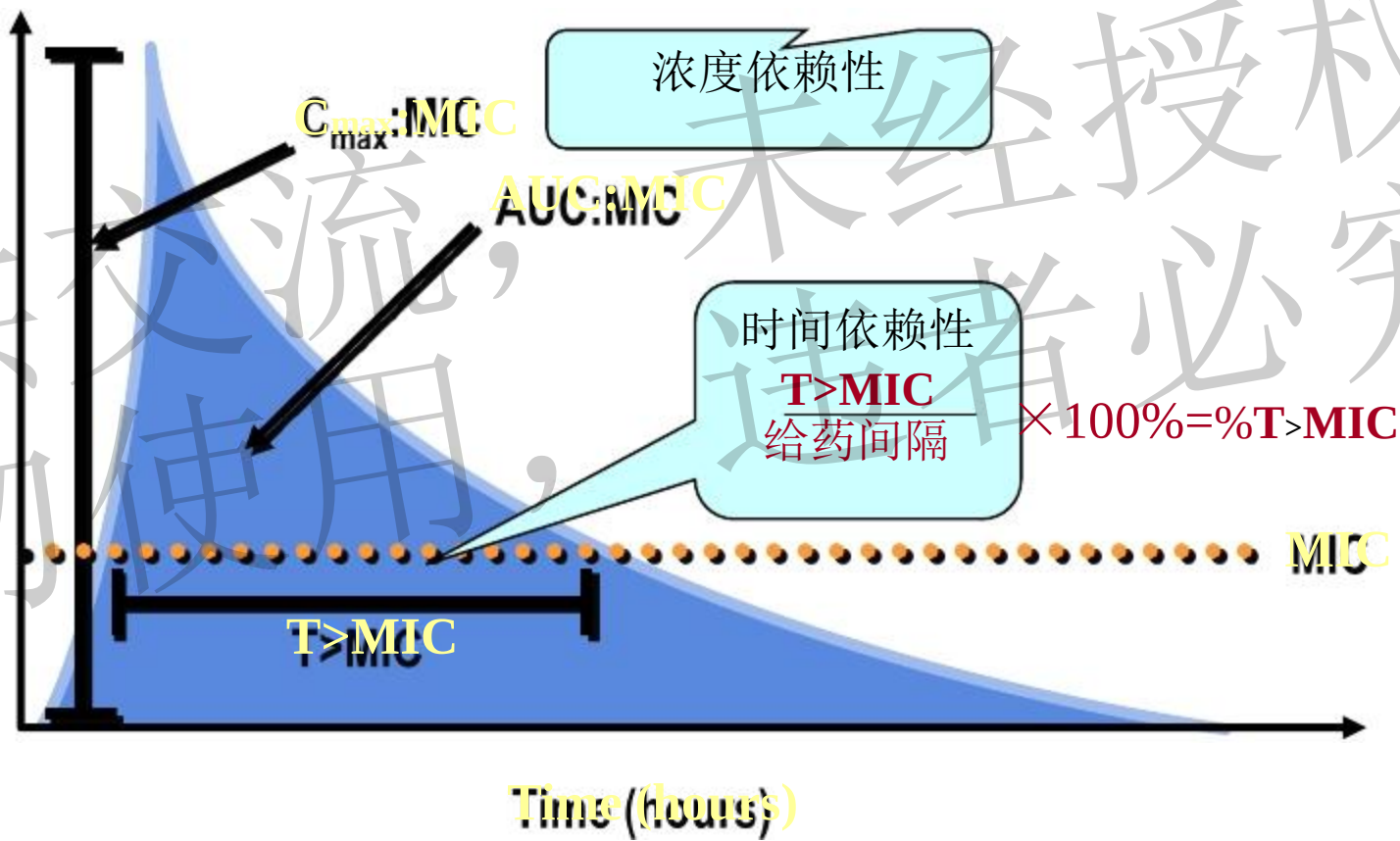
- 保证感染部位浓度，
- 保证临床疗效

抗菌药物的PK/PD分类

抗菌药物	杀菌模式	抗生素后效应	PK/PD 评价参数
利奈唑胺	时间依赖性	轻~中度	$T > MIC$
万古霉素	时间依赖性	持续较长	AUC_{24}/MIC
氨基糖苷类	浓度依赖性	持续较长	C_{max}/MIC , AUC_{24}/MIC
克拉霉素	时间依赖性	轻~中度	$T > MIC$
β 内酰胺类	时间依赖性	无或轻中度	$T > MIC$

PK/PD参数

Concentration



AUC: 药时曲线下面积; C_{max} : 高峰血药浓度

ATS指南对PDR不动杆菌感染的治疗推荐

ATS指南

- 对于不动杆菌感染，舒巴坦是抗菌活性最强的抗生素之一

热病/桑福德抗微生物治疗指南

- 对高度耐药的鲍曼不动杆菌应选择含舒巴坦制剂



Carbapenems for Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*

- The following conditions should be met
 - Carbapenem MIC <4 mcg/mL
 - High-dose, prolonged-infusion regimen is administered
 - If present, can be administered in combination with another active agent

Double Carbapenem Therapy for Colistin-R CRKP

- ❑ Ertapenem plus Meropenem or Doripenem combination was successfully used in Colistin-R KPC producing *K. pneumoniae* bacteremias
- ❑ Ertapenem presumed to act as a suicide substrate for KPC and permitted the other carbapenem to be active

Giamarellou H, et al. AAC 2013;57:2388

Ceccarelli G, et al. AAC 2013;57:2900

Karaiskos I, et al. ICAAC 2013; abst. K-186

对MDR、PDR-肺克/大肠抗生素的选择

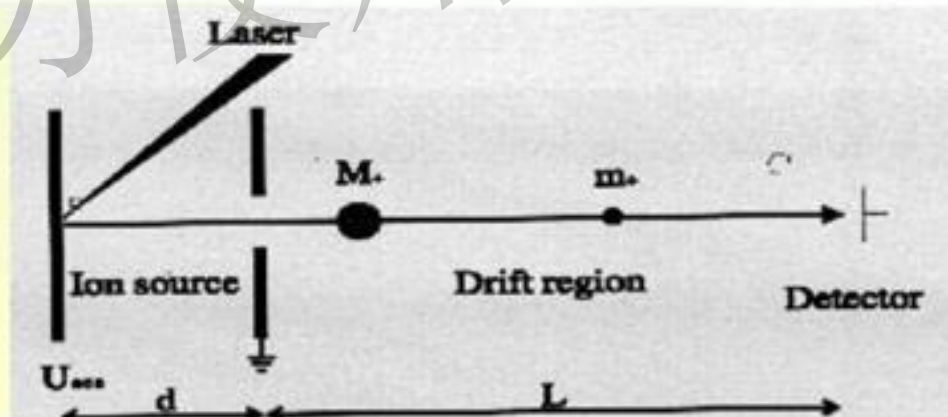
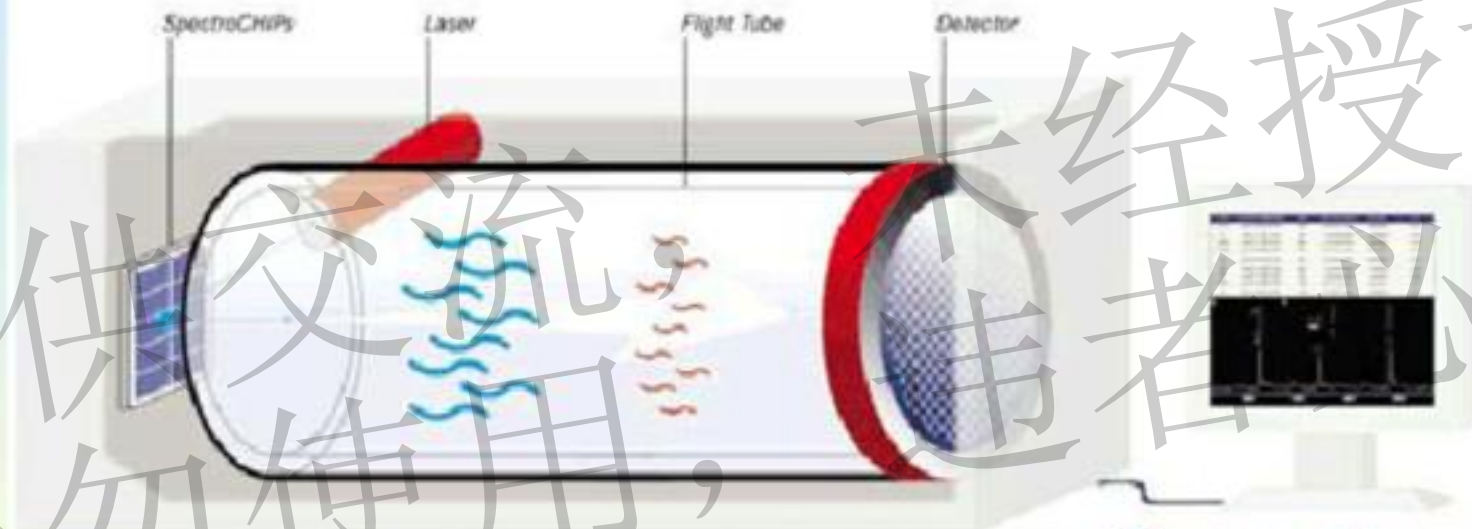
- 头孢他啶（或头孢吡肟）1.0, iv, q6h
- 安灭菌 1.2, iv, q6h
- 磷霉素 4.0, ivgtt, q8h
- 亚胺培南/美洛培南+粘菌素
- 替加环素±庆大/环丙
- 替加环素+粘菌素
- 替加环素+亚胺培南/美洛培南
- 开发中新药：MK-7655、NXL104等

部分病人有效

MALDI-TOF

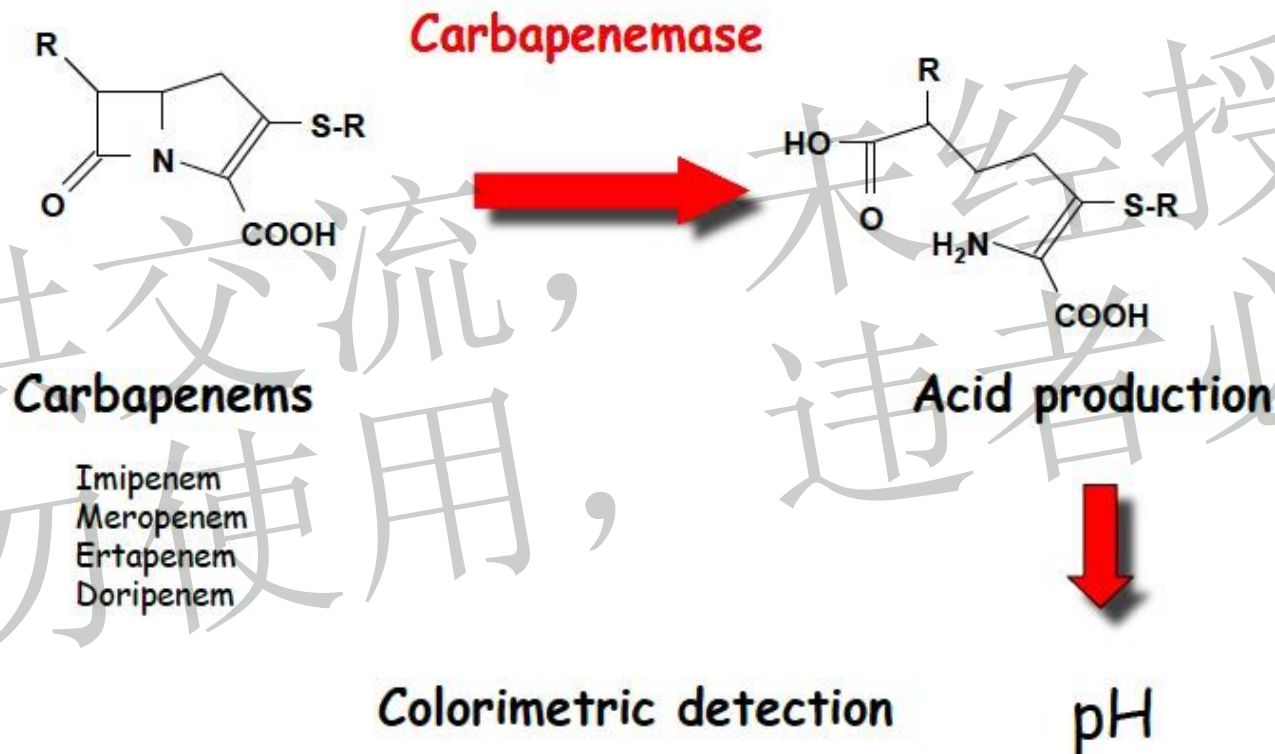
Mass Spectrometry - its principle

Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time-of-Flight



The matrix - a small slightly acidic organic molecule - co-crystallizes with the sample

Principle of the Test



Detection Carbapenemase Producers by Carba NP Test

Carbapenemase types	Tested isolates (n)	Carba NP test on positive blood culture				Sensitivity (%)	Specificity (%)
		Positive		Negative			
		n	%	n	%		
KPC	50	50	100	0	0	100	100
IMP	27	27	100	0	0	100	100
VIM	37	37	100	0	0	100	100
NDM	33	33	100	0	0	100	100
OXA-48-like	46	42	91.3	4	8.7	91.3	100
No carbapenemase	74	0	0	74	100	—	—
Total results						97.9	100

n, number of isolates.

—, not determined.

经验借鉴：WHO抵御细菌耐药的6项建议



WHO 正在领导组织全球努力解决耐药性的问题，其中包括制定措施和标准以及全球更好的合作来追踪监测耐药性，衡量耐药对健康和经济产生的影响，并制定有针对性的解决方案。

- 1.制定并执行一套完整的、有资金支持的国家计划**
- 2.加强监测与实验室能力**
- 3.确保不间断获得质量有保证的基本药物**
- 4.规范并促进药物的合理使用**
- 5.加大感染防控力度**
- 6.促进创新和新工具的研发**

Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship

Timothy H. Dellit,¹ Robert C. Owens,² John E. McGowan, Jr.,³ Dale N. Gerding,⁴ Robert A. Weinstein,⁵
John P. Burke,⁶ W. Charles Huskins,⁷ David L. Paterson,⁸ Neil O. Fishman,⁹ Christopher F. Carpenter,¹⁰ P. J. Brennan,⁹
Marianne Billeter,¹¹ and Thomas M. Hooton¹²

2007 IDSA/SHEA : 医院抗菌药物用药干预指南



SHEA/IDSA/PIDS POLICY STATEMENT

Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for
Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious
Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric
Infectious Diseases Society (PIDS)

Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America;
Pediatric Infectious Diseases Society

2012 SHEA / IDSA / PIDS官方声明：抗菌药物的管理

1、Dellit TH et al. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:159–77.

2、Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Apr;33(4):322-7.

IDSA: 抗菌药物管理策略更新

2007年

核心策略

- 建立抗菌药物管理小组，规范管理制度 (AI)
- 限制抗菌药物处方及预先控制耐药 (BII)

补充策略

- 教育
- 以当地微生物学为指导建立临床操作指南 (AI)
- 抗菌药物循环使用，制定药物使用顺序 (CII)
- 限制抗菌药物的治疗时间 (BII)
- 联合治疗 (CII)
- 降阶梯治疗 (AII)
- 优化给药剂量 (AII)
- 静脉口服序贯治疗 (AIII)

2012年

1. 设立监管机制，建立多学科跨专业的抗菌药物管理小组
2. 监管门诊医疗机构，包括但不限于临床治疗门诊，门诊手术中心和透析中心
3. 必须将耐药性和抗菌药物管理纳入医学生教材
4. 开放抗生素使用数据访问权限，让其随时可被住院医生及门诊医生所用，以便于探索其对抗生素耐药性的关系
5. 增大抗菌药物监管研究力度



1、Dellit TH et al. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:159–77.

2、Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Apr;33(4):322-7.

2012年中国“史上最严厉”抗菌药物管理政策出台

卫生部于2011年4月下发了《2011年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》，开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动，加强医疗机构抗菌药物临床应用管理，提高抗菌药物临床合理应用水平，规范抗菌药物临床应用，有效遏制细菌耐药。此次整治对抗菌药物的使用“**限品种、限用量、限级别**”，被称为“**史上最严**”的抗菌药物临床应用整治行动¹。

卫生部评选2012年中国卫生十大新闻

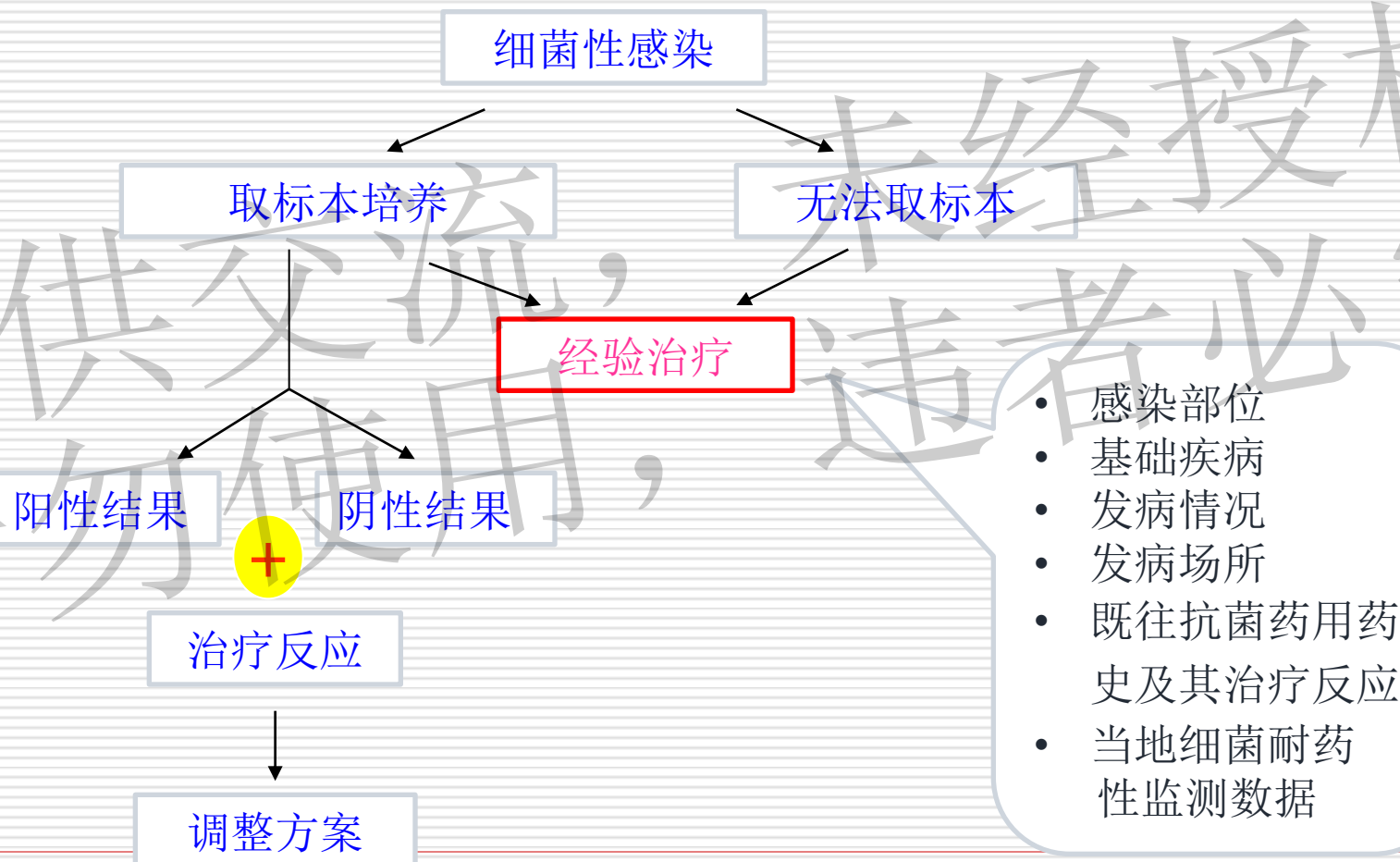
- 一、党中央、国务院明确下一阶段卫生工作目标。
- 二、党和国家领导人看望艾滋病感染者、一线医务人员、艾滋病防治社会组织工作人员和志愿者。
- 三、新型农村合作医疗制度实施十年来取得显著成效。
- 四、县级公立医院综合改革开展试点。
- 五、《精神卫生法》出台。
- 六、《中国的医疗卫生事业》白皮书发布。
- 七、世界卫生组织确认中国消除新生儿破伤风。
- 八、“史上最严厉”抗菌药物管理政策出台。
- 九、中央电视台开展“寻找最美乡村医生”活动。
- 十、“黄金大米”事件为卫生科研工作诚信道德建设敲响警钟。

《抗菌药物临床应用管理办法》（卫生部令第84号）²

- 一线抗菌药物（非限制使用）：
 - 经长期临床应用证明安全、有效，对细菌耐药性影响较小，价格相对较低的抗菌药物；
- 二线抗菌药物（限制使用）：
 - 经长期临床应用证明安全、有效，对细菌耐药性影响较大，或者价格相对较高的抗菌药物；
- 三线抗菌药物（特殊使用）：
 - 具有以下情形之一的抗菌药物：
 1. 具有明显或者严重不良反应，不宜随意使用的抗菌药物
 2. 需要严格控制使用，避免细菌过快产生耐药的抗菌药物
 3. 疗效、安全性方面的临床资料较少的抗菌药物
 4. 价格昂贵的抗菌药物

抗菌药物治疗性应用的基本原则

抗菌药物的经验治疗



抗菌药物治疗性应用的基本原则

品种选择

- 有病原学检查结果：尽可能选择**针对性强、窄谱、安全、价格适当**的抗菌药物。
- 经验治疗者：根据**可能的病原菌**及当地**耐药状况**选用抗菌药物。

给药途径

- 对于**轻、中度感染**的大多数患者，应予**口服治疗**。

给药次数

- 为保证药物在体内能发挥最大药效，杀灭感染灶病原菌，应根据PKPD相结合的原则给药。

疗程

- 抗菌药物疗程因感染不同而异，一般宜用至**体温正常、症状消退后 72 ~ 96 小时**，有局部病灶者需用药至感染灶控制或完全消散。

主动监测、去定植等预防措施或可降低院内 MRSA 感染率

From The JAMA Network

National Burden of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection

Preeti N. Malani, MD, MSJ

2014 美国侵袭性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染疾病负担报告:

- 侵袭性 MRSA 感染最大的疾病负担为“医疗卫生相关，社区发病，” 占有所有侵袭性 MRSA 感染的 60%。研究期间，观察到该组的发病率下降 28%
- 糖尿病(47%)，慢性肾功能不全(43%)，和接受透析(31%)是该人群中常见的风险因素。既往住院是医疗卫生接触最常见的根源(79%)，发病时 30% 患者居住在长期护理机构
- 下降幅度最大的为院内感染，7 年间观察研究期间病例数减少了 54%；粗率从 2005 年的 9.7/10 万下降至 2011 年的 4.6/10 万。血流感染占院内侵袭性 MRSA 感染(71%)的大多数，ICU 则是最常见的科室 (26%)

总 结

n 目前，细菌耐药的形势愈加严峻，如何更加合理使用抗菌药物是急需临床思考的课题

n 评估病原菌、评估耐药性及感染部位药物浓度是抗菌药物应用的基本原则

n 根据抗菌药物的给药原则、优化治疗、结合性价比、疗效和安全性，提高科学合理用药水平

浙江省感染病重点专科—温医大一院欢迎你



谢谢



仅供交流，
请勿使用，
未经授权，
违者必究
