

单纯和复杂性皮肤感染抗菌 药物临床研究指导原则

**Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure
Infections — Developing Antimicrobial Drugs
for Treatment**

1998 年 7 月 美国 FDA 发布
2009 年 11 月 药审中心组织翻译
惠氏制药有限公司翻译
百华协会审核
药审中心最终核准

目 录

I. 简介	1
II. 背景	1
III. 单纯性及复杂性的皮肤及皮肤组织感染	2
A. 规范同义词 (regulatory synonyms)	2
B. 研究的考虑	2
C. 入选标准	5
D. 排除标准	5
E. 药物剂量及用药方案	5
F. 评价	6
G. 结果分类	8
H. 统计学考虑	9

单纯和复杂性皮肤感染抗菌药物临床研究指导原则^①

I. 简介

本指导原则是一系列旨在帮助企业开发治疗感染的抗微生物药物的指导原则中的一个。本指导原则提供的信息可帮助申请人规划临床研究、设计临床研究方案、正确执行并适当监控临床研究的实施、收集可用于分析的相关数据、并对收集到的数据进行正确的分类与分析。参照本指导原则设计及开展的临床研究应能为管理机构在判断所研究抗微生物药物治疗特定感染的安全性和有效性时提供必需的信息，对于与本文相关议题的基本信息，读者可参考题目为“抗微生物药物研发—临床实验的一般考虑”（*Developing Antimicrobial Drugs—General Considerations for Clinical Trials (General Considerations)*）的指导原则。

本供企业用指导原则重点关注用于单纯性及复杂性的皮肤及皮肤组织感染治疗的抗微生物药物的开发。

II. 背景

多年来，管理机构已经针对治疗各种形式感染的抗微生物药物的开发，向企业发布了如何设计、实施、以及分析临床试验结果的相关指导原则。在企业与 FDA 的各个会议期间、在写给申请人的信函中、以及相关事项的一般指导原则中，该指导原则常常被提及。本指导原则是在尽力收集所有相关信息的基础上进行的集中发布。

在本指导原则中的适当位置，包含了来自多个资源的相关信息，包括“抗感染药物临床评价（1977）”（*Clinical Evaluation of Anti—Infective Drugs (Systemic) (1977)*）、I DSA 发布的“抗感染药品评价指导原则”（*Guidelines for the Evaluation of Anti—Infective Drug Products (1992)*）（I DSA guidance）、^② FDA 发布的与抗感染药品的新药申请相关的题目为“考虑要点：抗感染药品临床研发与说明书”（*Points to Consider: Clinical Development and Labeling of Anti—Infective Drug Products (1992) (Points to Consider)*）的指导原则、1997 年 3 月抗感染药品专家委员会讨论的、且一旦该指导原则以终稿的形式发布将被替代的题目为“抗感染药品部对抗微生物药物临床研究的评价”（*Evaluating Clinical Studies of Antimicrobials in the Division of Anti—Infective Drug Products (February 1997)*）的指导原则草案等。

^① 本指导原则由 FDA 的 CDER 中代表抗感染药品部门、特殊致病菌及移植产品部门、以及抗病毒药品部门的第 IV 审评办公室起草。本指导原则代表了管理机构当前对针对单纯及复杂性的皮肤及皮肤组织感染的治疗的开发中的抗微生物药物的思考。其不会对任何人的任何权利产生侵犯，同时对 FDA 或公众不会产生约束如果某些方法可满足实际情况及管理规定中的一方面或两方面的需要，您可选择替代的方法。

^② 本指导原则在 I DSA（Infectious Disease Society of America）发布的对题目为“*Clinical Infectious Diseases, formerly Reviews of Infectious Diseases*”的指导原则的补充说明中体现。

III. 单纯性及复杂性的皮肤及皮肤组织感染

A. 规范同义词 (regulatory synonyms)

在以往对单纯性及复杂性的皮肤及皮肤组织感染的讨论中曾使用了数个同义词，包括“皮肤及皮肤组织感染 (skin and skin structure infections)”和“皮肤及软组织感染 (skin and soft tissue infections)”等。

B. 研究的考虑

1. 研究特征

建议通过满足统计学要求的且良好对照的多中心试验来阐明药物的安全性和有效性（即，类似于或优于已批准药品的有效性）。患者的总数中应保证下列各个感染的患者比例不少于20%：单纯脓肿、脓疱病皮损、疖、蜂窝织炎。研究治疗这些感染的试验药品的临床试验方案应建立十分明确入选标准、排除标准、疗效定义，应将临床疗效作为供此感染使用的主要疗效参数。至少应对50%的临床可评价患者同时进行微生物学评价，以获得足够数量的携带特定致病菌的可评价病例，来评价针对特定致病菌的总体有效性。

采用仅对一个或两个特殊分类的单纯性皮肤及皮肤组织感染进行了研究的临床研究进行 NDAs 申请，应仅批准其用于这些特定感染的治疗。

请注意四个提示：

- 在菌培养中观察到一过性的或寄植于皮肤的细菌单纯生长的患者不应作为可进行微生物学评价的患者。在药品使用说明书中的适应症及用法的章节中所列出的致病菌应是提交的数据中所证实的致病菌，且提交的数据同时也能够反映目前已知的这些致病菌在这些类型的皮肤感染中的致病性。另外，应获得符合要求的微生物学培养样本，以使可根据数据做出具有生物学意义的结论。
- 在研究中无法进行微生物学评价的患者的大多数应是在低致病菌回收率为标准情况下做出的诊断患者（如，皮肤蜂窝织炎）。通过采用前瞻性的严格病例定义，可支持此类病例为可能的细菌性感染病例。
- 分析这些感染的治疗效果时应按照是否采取治疗性外科干预措施来分层。在某些情况下，可能出现由于研究药物的失败需要采用外科治疗方法作为辅助或后续的治疗方法以成功治疗单纯性皮肤感染，则该病例应作为治疗失败的病例接受评价。
- 数据分析通常应能证实（通过与独立的95%置信区间检验的指示的比较）总体临床可评价患者、以及可接受临床及微生物学评价的患者亚组的治愈成功率。同时，分析应能够在可接受临床及微生物学评价的患者亚组中建立临床治愈与细菌清除之间的相关性。

此外，应提交能够充分支持研究药物治疗某种疾病的临床有效性的微生物学数据以及人体药代动力学/药效学数据。此类研究应包括但不局限于以下方面，如组织分布研究，该项研究应证实，在 NDA 申请中的给药方案下，研究药物或其它经过验证的替代标记物渗透入皮肤及表皮结构组织中的量能在足够时间内达到并超过预期的药物敏感致病菌的 MIC₉₀。

如果某位申请人选择在某一适应症进行一个以上的充分的良好对照的试验（如，通过

研究建立供药品使用的充分的总体安全性数据库)，则与该适应症相关的，特定的药代动力学/药效学数据通常不是必须提交的。

2. 针对复杂性的皮肤及皮肤组织感染的研究特征

建议通过满足统计学求且良好对照的多中心试验来阐明药物的安全性和有效性（即，与已批准的用于治疗这些类型感染的药品或某一治疗方法相比，具有类似或更好的有效性）。在这个适应症的研究中，患有感染性溃疡、烧伤、以及严重脓肿患者或其它接受抗微生物药物但还需要外科干预治疗的皮肤组织感染患者、深部软组织感染的患者应被选入。研究中入选的患有上述各个类型感染的患者的数量应能够保证该适应症被批准。采用仅对一个或两个特殊类型的感染进行研究的临床试验进行 NDAs 申请应仅被批准用于这些特定感染的治疗。用于研究治疗这些感染的研究药物的方案应具有十分明确的人选标准、排除标准、评价标准以及疗效定义，应将临床疗效作为该感染的主要有效性参数。

尽管如此，至少应对所有临床可评价患者中的 70% 的患者同时进行微生物学评价，以使获得足够数量的携带特定致病菌的可评价病例，来评价针对特定致病菌的总体有效性。在这些感染中的治疗效果分析应按照是否采取治疗性外科干预措施来分层。在某些情况下，可能出现由于研究药物的失败需要采用外科治疗方法作为用以成功治疗单纯性皮肤感染的辅助或后续治疗方法，则该病例应作为治疗失败病例接受评价。

数据的分析通常应能够证实（通过与独立的 95% 置信区间检验的指示的比较）总体临床可评价患者、以及可接受临床及微生物学评价的患者亚组而确定的治愈成功率。同时，分析应能够确定在可接受临床及微生物学评价的患者亚组中的临床治愈与细菌清除间的相关性。

同时，应提交对能够充分支持研究药物治疗某种疾病的临床有效性的微生物学数据以及人体药代动力学/药效学数据。此类研究应包括但不局限于以下方面，如组织分布研究，该项研究应证实，在 NDA 申请中的给药方案下，研究药物或其它经过验证的替代标记物渗透入皮肤及表皮结构组织的量能在足够时间内达到或超过预期的药物敏感致病菌的 MIC₉₀。

如果某位申请人选择在某一适应症进行一个以上的充分的良好对照的试验（如，通过研究建立供药品使用的充分的总体安全性数据库），则与该适应症相相关的，特定的药代动力学/药效学数据通常不是必须提交的。

3. 病种（disease entity）的定义

由于皮肤及皮肤组织感染的多种多样性，因此很难对每一种疾病分别进行研究。此外，由于很多类型的皮肤及皮肤组织感染常常是由相同的致病菌引起的（例如，浅表皮肤组织感染，脓疱疮，丹毒，蜂窝组织炎、以及单纯脓肿，均主要由化脓性链球菌或金黄色葡萄球菌引起），且对相似的抗微生物药物治疗产生相似的效应，因此可在对皮肤及软组织感染的研究中对该系列疾病进行研究，或可在两种宽泛类别中进行研究。分类的名称为“单纯性的皮肤及浅表皮肤组织感染”以及“复杂性的皮肤及软组织感染”。

单纯性类别的感染包括诸如单纯脓肿、脓疱病皮损、疖、以及蜂窝织炎。在临床试验中应不包括通过简单外科处理即可治愈的感染，如孤立（意指单一孤立区域的感染）的疖肿或毛囊炎。

复杂性类别的感染包括深层软组织感染或需要有效的外科干预治疗的感染，如感染性溃疡、烧伤、以及大的脓肿或那些明显处于可对治疗应答复杂化的病情下。在某一解剖部位的浅表感染或脓肿，如直肠区域等，由于该处受到厌氧菌或革兰氏阴性致病菌累及的风险较高，故应被视作复杂性感染。

临床上也存在一些难以归类到以上两大感染类型中的情况。同时，也存在不属于这两种类型的情况：：烧伤病人中活动性感染的治疗或在相同试验组中感染的预防性治疗等。一些罕见的感染（例如，坏死性筋膜炎）、那些往往并发有可能影响某抗感染药物疗效正确评价的病情（例如，异位性皮炎或湿疹的二次感染），以及那些可能在免疫缺陷患者中并发的感染（例如，在中性粒细胞缺乏患者中出现坏疽深脓疱病）、或者与膈复材料相关的感染（例如，导管隧道感染）等，均不应被包括在用以支持新药批准的主要临床研究中。尽管在此类病情下与某一药物疗效相关的数据是十分有价值的信息，但罕见性和/或涉及到的复杂因素将使研究药物的正确评价变得十分困难。某些浅表性的损伤应是广泛程度达到需要接受抗微生物药物治疗要求的病情。

4. 病种的分解

申请人在进行单纯性或复杂性皮肤及皮肤组织感染的研究时，应努力以纳入更广泛种类的独立疾病。因此，为了充分评价某一药物抗单纯性皮肤感染的疗效，申请人应入选数量具有可比性的患有小脓疱疹损伤、单纯脓肿、以及蜂窝织炎的患者。当进行复杂性皮肤感染治疗的研究时，应入选相似数量的感染性溃疡、复杂性或广泛性脓肿、以及深层软组织感染的患者。由于涉及到的致病菌和病理生理不同，应单独研究该两类疾病（单纯性、及复杂性）。在申请人尚没有对接受研究的独立疾病的情况完全了解的情形下，在药品说明书中通过明确哪些独立疾病已在足够数量的患者中进行研究的方法来反映出该情况。

5. 其它考虑

该适应症是一个微生物学引出的适应症，且应尽力来确保治疗前样本培养结果的好的收率。存在治疗前培养样本中显示有致病菌生长的患者的百分比低的情况，如在蜂窝组织炎中见到此类情况。但是，其它情况下，治疗前培养百分比通常较高。

对于单纯性皮肤及皮肤组织感染而言，金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌是两种最常见的致病菌。实际上，由于其它微生物无法被确认为该适应症的致病菌，而更适合被看作定植菌或污染菌，因此，传统上，该适应症仅包括了这两种致病菌。如果申请人考虑在该适应症（单纯性皮肤及皮肤组织感染）中增加另一种微生物，则应提供科学依据，以证明为何将该微生物被视为这些感染中真正的致病菌。

对于复杂性皮肤及皮肤组织感染而言，可能的致病菌数量具大，且取决于临床病情、损伤/感染的部位、每个患者的既往病史等因素。另外，依据临床设施的情况，由于相同的微生物可以是一个，通常难于自某一致病菌中分离出寄植菌。因此，准确获得微生物学样本、并且在研究方案及报告中对采用的方法进行详细介绍是十分重要的。

与复杂性皮肤及皮肤组织感染相关的另一个问题是某些情况下通常可能无法发现任一微生物。因此，在该适应症中列出的微生物依赖于总体研究结果，并且应反映出哪个微生物最常被发现。之前，当该适应症得到许可时，可同时提出声明，内容为“在数量低于 10

例的临床病例中对该微生物进行了研究”。通过该声明来警示临床医生，说明有关某一特定微生物的实际治疗经验可能不够广泛。

当研究单纯性或复杂性的皮肤及皮肤组织感染时，包括满足要求的各种临床病情是十分重要的。这将有助于获得足够的微生物学数据以助于合理地做出批准或不批准的决定。

C. 入选标准

若要被入选入某一评价皮肤及皮肤组织感染的研究中，该患者应具有与上述两类中的任意一个相符的某一感染：可以是单纯性的皮肤及浅表皮肤组织感染，也可是复杂性的皮肤及皮肤组织感染。入选的患者应同时包括男性和女性患者。在开始治疗研究前，所有患者应接受微生物学样本的采集。

申请人也应对下列信息进行说明。这有助于 FDA 的审评人员了解患者独立疾病的情况。

- 感染的解剖学部位；
- 感染的程度（即长度、宽度）；
- 表层或深层的累及情况；
- 实际感染部位的描述，包括红斑、肿胀、压痛、发红发热的程度等；
- 感染的原因（即创伤、自发性感染、咬伤等）；
- 正在患有的疾病（如，糖尿病）；
- 所研究感染先前采用的药物/外科治疗；
- 感染部位的照片（可选择，但可能有帮助）

D. 排除标准

需要考虑的几个要点包括：

1. 通过单纯手术切开（如孤立的疖）或积极的局部皮肤护理（如轻微的皮肤感染）后，即有高治愈率的感染不应被入选；

2. 除非所获生物样本的培养结果显示致病菌持续存在，否则，即使此患者先前接受过抗感染治疗且到入选当日也应被排除。由于许多皮肤及皮肤组织感染（例如，蜂窝织炎）中的炎症恢复缓慢，因此，仅凭临床表现而无阳性培养结果入选先前已经使用了抗感染治疗的患者是不妥当的。

3. 对于复杂性皮肤感染，应考虑到有些疾病使疗效难以解释（如湿疹的二重感染，即使在细菌被成功清除后相当长的时间内炎症表现可能仍很明显）或疗效可能发生改变（如，免疫缺陷患者）等情况，且当上述条件适用时应将此类患者排除。

4. 考虑到皮肤及皮肤组织感染是一个临床和微生物学源性的适应症（即，药物的批准需要得到两者有效性的支持），没有进行治疗前生物样本培养的患者应被排除。但是，阴性培养结果不应使患者停止治疗。该患者应被继续随访，以评价临床疗效。

E. 药物剂量及用药方案

1. 试验药物

临床上，抗微生物药物的活性可能受到环境因素的影响，应开展研究评价这一问题。例如，当治疗脓肿时，某一在酸性环境下活性降低的药物（如氨基糖甙类药物）可能需要

给予较高的剂量。

2. 对照药物

由于这些感染的多种表现且由此在临床实践中使用多种治疗方案，这导致一个潜在的问题是，某一临床试验可能没有一个对照药物使用的频率足以与试验药物进行比较。鉴于此，申请人应明确规定试验中使用的对照药物（或规定一个或两个对照药作为备选药物）。

另外，对经不同途径给药的药物进行比较也是适当的。例如，可将局部使用的试验药物与某一获得批准的一线口服药物进行比较，或可将口服试验药物与某一获得批准的静脉给药的一线药物进行比较。在上述各种情况下，申请人应首先就研究设计与 FDA 进行讨论，以解决诸如设盲等方面的问题。

3. 辅助治疗

在单纯性及复杂性的皮肤及皮肤组织感染的患者中，常常使用辅助治疗。其中包括：每日换药；使用局部用溶液，包括诸如聚维酮碘（商品名 Betadine）的抗微生物药物；每日清创等。因为上述措施被认为是“标准治疗”，因此，如果取消这些接受辅助治疗患者的资格，则可能会导致很大的病例入选问题。因此，申请人应明确规定哪些辅助治疗是被允许的、哪些可能导致患者被取消资格。为达到正确的设盲以及随机化，研究药物组及对照药组中的辅助治疗的使用情况应具有可比性。

4. 治疗的最低持续时间

需要的治疗的持续时间依据病情之间的不同而变化，且复杂性皮肤感染及可能需要较长的疗程。选择的疗法的疗程应基于相应的临床前数据以及在研究启动前与管理机构的讨论结果。

5. 治疗中的转换

申请人应在研究启动前确定允许从静脉给药药物转换为口服药物所必需的标准。该标准通常依据转换前的未发热时期（例如，患者在 24 或 48 小时内持续未发热可允许进行转换）、以及确定的临床标准（例如，红斑的程度、肉芽组织的形成等）等。在研究启动前应 与 FDA 就这些标准进行讨论。在转换前，应进行患者的全面评价（包括样本培养）。

F. 评价

1. 治疗前访视

微生物学检测：在入选时，所有患者（不管疾病类型）均应获得相应的生物样品培养检定的结果。需要注意以下几点。

对于浅表皮肤感染、开放性脓疱病、以及开放性浅表伤口感染，在对感染区域进行严格清创后，从病变的基底部取一拭子并送需氧菌培养即可。但是，如果这一损伤所处解剖部位中厌氧菌是潜在的致病菌（例如，直肠区域损伤或当手术后伤口有恶臭味分泌物时），也应进行厌氧菌培养。对于分离的潜在致病菌应进行抗微生物药物敏感性检验。

对于蜂窝织炎及丹毒，应获取前沿穿刺刺吸出物培养标本，并送需氧菌培养及抗微生物药物敏感性检验。另外，还应获得两套需氧培养的血标本。

对于复杂性的皮肤及皮肤组织感染，应在感染的烧伤、溃疡或伤口等邻近区域获得深

部培养标本（如来自于活检、穿刺针吸出标本、手术获得的标本或体液/脓液）。拭子是不能被接受的。根据临床表现的提示，将标本送需氧菌、厌氧菌、分枝杆菌及真菌培养。对于厌氧菌培养，应遵守正确的厌氧运输方法。另外，在给药前应获得两套血培养标本（需氧和厌氧）。对分离到的致病菌应进行抗微生物药物的敏感性试验。

在确定患者的微生物学可评价性时，只有被认可是致病菌的微生物才被视为有效。治疗前培养仅生长出一过性或常驻皮肤菌群的患者应被判定为微生物学无法评价的患者。在研究启动前，申请人应制定一份可接受的致病菌目录，并应与 FDA 进行讨论。这对于潜在致病菌数量巨大的复杂性皮肤及皮肤组织感染而言，这一点尤其重要。

在各种情况下，标本的革兰染色是有帮助的，应当鼓励。在先前使用了抗感染治疗的病例中，这显得尤其重要。

安全性研究：所有细节请参见“一般性考虑”指导原则。

先前使用了抗感染治疗：如前所述，如果培养显示致病菌持续存在，即使入选前的抗感染治疗持续至患者入选当日，仍可接受。由于许多皮肤及皮肤组织感染（例如，蜂窝织炎）的炎症恢复缓慢，在没有阳性培养结果下，单凭临床表现入选先前接受抗感染治疗的患者是缺乏充分依据的。

2. 治疗中访视

治疗期间的评价：更详细信息请参见“一般性考虑”的指导原则。应注意的是，研究期间评价的次数及时间点可能因研究药物及诊断结果（单纯性或复杂性）而异。另外，如果研究方案明确限定了使用限度，也允许同时使用其它干预措施（例如，每日清创、换药等）。此类干预应被视为标准护理，且仅当可能对研究药物的有效率产生帮助时不能使用。在某些情况下，干预措施的采用应被视为临床治疗失败的征象。应就这些情形的定义与 FDA 进行讨论并在研究方案中列出。这种情况的一个例子是治疗开始后数天未曾计划的脓肿切开及引流（I & D）。

在静脉给药药物可转换为口服药物的情况中，申请人应在研究启动前与 FDA 讨论患者需要符合哪些标准才可以换药。常用标准是根据无发热期及皮肤感染的表现。在进行转换前，应进行全面的评价（包括获得微生物学标本进行培养和革兰染色）。

3. 治疗结束的访视

医疗相关问题：详细内容请参见“一般性考虑”的指导原则。关于药物研究，需考虑以下几个重要点：

- a. 患者应接受 80—120% 的推荐疗程；
- b. 可能经常出现患者接受的疗程较方案规定的疗程更长。一般情况下，如果接受的疗程大于方案规定疗程的 120% 以上时，该患者应视为无法评价。但是，如果治疗延长的情况（指大于拟定疗程的 120%）经常出现，则可能要求申请人推荐一个较长的疗程。
- c. 如果研究方案明确规定，且患者被正确地随机化，那么每日换药及应用抗微生物药物（如，聚维酮碘，商品名 Betadine）是允许的。

4. 治疗后访视

时间：检验是否治愈的访视时间（该访视的评价应用于评价临床及微生物学效应）应

当至少在试验药的组织浓度降至预期致病菌 MICs 值下之后的 7 天。因此，对于多数抗感染药物，治愈检验随访的适当时间窗应在治疗结束后的 7—14 天。对治疗结束后数天内组织浓度仍较高的药物，14—21 天的时间窗可能更合适。更详细的信息请参见一般性建议的章节。

评价：所有在治疗前访视和治疗中访视时进行的临床评价应在随访访视中进行。如果病例报告表或表格仅允许研究者声明患者是否被治愈/改善/没有被治愈，而没有留出空间报告临床评价情况，则 FDA 保留将所有这些患者判定为无法评价病例的权利。

如果有病灶可获得标本培养，则在随访访视时应当获得所有患者恰当的微生物学标本。如果皮肤感染已经愈合至无法获得微生物学标本的程度时，那么这些患者应被视为假定清除病例。所获得的标本应当按照治疗前访视时相同的方法进行培养。所有随访培养中需要关注的一个重要方面是考察是否出现对试验药物的耐药性。因此，如果随访培养中分离出的致病菌，应进行其对抗微生物药物的敏感性试验。

是否需要安全性研究，以及所需安全性研究的类型应取决于试验药物，并应在研究启动前与 FDA 讨论。

G. 结果分类

试验药物获准用于治疗复杂性或单纯性皮肤及皮肤组织感染需要有临床及微生物学的疗效，为证实这一点，所有患者应进行治疗前生物标本的培养。但是，有一定比例的治疗前培养不可避免地会显示没有病原菌的生长，因此，根据以下介绍的具体情况，可将患者划分为可同时接受临床和微生物学评价的患者，或仅可接受临床评价的患者：

1. 临床结果

应满足下列标准：

- 未违反入选/排除标准；
- 获得了治疗前培养；
- 提供了患者的感染区域/病变的充分描述（如前所述）；
- 足够的治疗疗程，即达到方案规定疗程的 80—120%（通常以“日”表示，而不是剂量）、或在治疗过程中被认为是失败的患者但至少治疗了两整天。
- 没有合并使用抗微生物药物治疗；
- 足够的随访访视（达到治愈访视时间点或在该时间点之后），在患者记录中提供了感染区域的完整描述，并获得了标本的培养结果（如果有适当的部位可获得培养标本）；

2. 临床及微生物学结果

- 符合如上所述的临床标准；
- 在适当的治疗前标本培养中存在病原菌的生长，并进行了抗微生物敏感性试验；
- 适当的随访访视，复查标本培养及抗微生物药物敏感性试验（如果有适当的部位可获得培养标本）；

3. 有效性结果

应对每一位患者分别进行临床和微生物学评价。疗效的选项应是治愈（或微生物学疗

效为“清除”)、或未治愈(或未清除),将所有无法评价的患者视为无法评价。

4. 临床疗效

患者在治愈检验访视中(或患者未能参加此次访视但在较后日期中)观察到下列情况,应被视为治愈:

感染的所有体征和症状完全消失,或上述体征和症状的改善达到某一程度以至于不必采用进一步抗微生物药物治疗。

5. 微生物学疗效

应在患者和致病菌水平进行微生物学疗效评价。患者在治愈检验访视中(或患者未能参加此次访视但在较后日期中)观察到下列情况,应被视为其致病菌已经被清除:

- 治疗后培养未生长治疗前检测到的致病菌、或新的潜在致病菌;或
- 由于充分的临床疗效导致缺少可培养材料,而无法获得治疗后培养标本;

所有临床失败病例应复查的生物标本的培养及抗微生物药物敏感性试验,尤其是在耐药性不常发生的时期。

6. 临床及微生物学疗效的辨别

在大多数病例中,临床及微生物学治愈率应当一致,当出现不一致时,应提供相应解释。存在以下两种情形:

a. 临床治愈/微生物学未治愈:

在此类情况下,应考虑复查的阳性培养结果是真正的致病菌生长还是定植菌/污染菌的生长。在大多数皮肤及皮肤组织感染(如烧伤)中,最长见的致病菌也是常见皮肤菌群,这可能使培养结果的评价变得困难。

b. 临床未治愈/微生物学治愈:

在复杂性皮肤及皮肤组织感染中,基础疾病以及基础疾病过程(如褥疮时所见)中产生的大量炎性物质可能使对患者进行充分的临床评价变得困难。在此类情况下,应考虑设定更长的治疗后随访时期。但是,不存在单独以微生物学疗效作为临床疗效的证据。

7. 治疗效果

这是指综合的有效性结果,被判定为临床治愈及微生物学清除的患者被称为总体治愈。其它所有结果的组合均被视为无效。大多数患者的临床和微生物学疗效是相同的,如有差异,应尽力解释。有关于治疗反映更详细的信息请参见“一般考虑”指导原则。

8. 安全性结果

更详细的信息请参见一般建议的指导原则。

H. 统计学考虑

分析应包括意向治疗分析、临床及微生物学结果。