國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

# Tigecycline在感染症之臨床治療成效及副作用

# The clinical treatment outcomes and side effects of tigecycline in infectious diseases

吳昌學

Chang-Hsueh Wu

指導教授：張上淳 教授

Advisor：Shan-Chwen Chang, M.D., Ph.D.

中華民國 101 年 7 月

July, 2012

# 國立臺灣大學碩士學位論文
# 口試委員會審定書

## Tigecycline 在感染症之臨床治療成效及副作用
## The clinical treatment outcomes and side effects of tigecycline in infectious diseases

本論文係 吳昌學君（學號 R99451010）在國立臺灣大學臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 101 年 07 月 23 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

張上淳 （簽名）

（指導教授）

盛望徽 王振泰

林泳文

林慧玲

系主任、所長：林慧玲 （簽名）

# 誌謝

寫到這一刻，終於有了畢業的感覺，白駒過隙，經過這麼多的考驗，最後走到了這最後的感謝。在完成論文的這一瞬間，我想最應該感謝的是張上淳老師，沒有老師的指導，一切都沒有辦法完成，老師雖然公事繁忙，但還是時常抽空與我討論論文相關問題，很謝謝老師這將近一年的照顧。感謝在我抄病歷時給予巨大幫忙的淑君姐，有他的幫助才能順利的借到病例，完成我的論文；謝謝殷志潔小姐常常幫我們約老師，以及幫我們掌握老師行程，當作我們跟老師之間的橋樑。進入臨藥所這酸甜苦辣俱全的兩年時光中，感謝林慧玲老師一直對我們的指導，也感謝親切的淑文老師，跟我們亦師亦友的交流；謝謝統計大師蕭老師對我稀奇古怪的問題都認真解答，還有感謝總在 informal 給我許多建議以及指導的沈老師，也謝謝實習時照顧我許多的各單位指導藥師。

臨藥所的兩年，最不可思議的就是與這群好朋友一起度過各個難關，還記得我們一起在 409 崩潰的想休學，一起崩潰的趕各個老師接二連三發下的作業與報告，在各科實習大家互相交流 consult 的時光，美好的寒假墾丁之旅，青春的沙巴畢旅，寫論文時的互相鼓勵與幫助，每一刻都深深地銘刻在我的回憶裡，你們是我這輩子的好朋友，感謝你們在這兩年各方面的幫助，沒有你們我根本無法唸完臨藥所，謝謝你們。

感謝黃怡甄，有妳的陪伴我才能完成這困難的兩年，感謝妳當我脾氣不好，崩潰時刻的咆嘯對象，雖然很抱歉，但有妳真好。最後要感謝我的家人，很抱歉在這臨藥所兩年的時光中，因為太過繁忙而很少回家，連過年都只回家一個禮拜而已，但你們還是願意在我回家時，給我好溫暖的擁抱，我好愛你們，謝謝爸爸總是從車站載我回家，謝謝媽媽總是幫我準備生活必需品，謝謝我弟和我妹回家時可以與我聊聊天，放鬆心情，我愛你們，我的家人。最後，未來的我，還是會繼續努力加油，謝謝你們的支持，我會繼續向前走，勇敢面對一切困難。

# 中文摘要

**研究背景：**

Tigecycline 目前已被美國食物藥品管理局認可在複雜性腹腔內感染、複雜性皮膚及皮膚結構感染的治療及社區型肺炎的治療;在許多體外試驗發現,tigecycline 對許多抗藥性細菌具有敏感性，因此在臨床上常拿來作為對抗抗藥性細菌的藥品，但美國食物藥品管理局在 2010 年發布警訊，使用 tigecycline 的病人比對照組藥品有死亡率上升之趨勢，特別是在院內感染肺炎，治療失敗率及發生敗血性休克的人數較多，所以不建議在感染較嚴重的病人使用。

**研究目的：**

評估在使用 tigecycline 病人的臨床治療成效及死亡率,並分析單純肺炎感染病人的臨床治療成效及死亡率，此外分析治療失敗之危險因子及使用之菌種分布，統計使用此藥品常見之副作用。

**研究方法：**

本研究為回溯性研究，研究之病人群為 2010 年 1 月至 2011 年 6 月曾於某醫學中心，有使用 tigecycline 之病人，且有感染症相關診斷者，排除年齡小於 20 歲及資料不全者；以電子病歷及紙本病歷收集資料，其主要內容包含病人基本資料、潛在疾病、疾病嚴重度、使用 tigecycline 時的臨床表徵及相關檢驗數值、使用前後的菌種培養及續發性感染之菌種分布、臨床治療成果以及治療期間發生之不良反應；不同病人的臨床治療反應以卡方檢定分析，使用羅吉斯迴歸分析所有病人以及單純肺炎感染病人治療失敗的獨立危險因子。

**研究結果：**

本研究共收入 137 人，多重感染者有 61 人（44.5%），其中 60 人（43.8%） 感染肺炎；單一感染症者有 76 人（55.5%），單純感染肺炎者有 71 人（51.8%），複雜性腹腔內感染者有 11 人（8%），複雜性皮膚及皮膚結構感染者 5 人（3.6%）；潛

在疾病以呼吸系統疾病（80%）、腎臟疾病（71%）及心臟疾病（61%）最多；治療之菌種最常見為 Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*（MDRAB）71%，其次是 *Stenotrophomonas maltophilia* 7%，大多菌種為多重抗藥性之細菌，此外 MDRAB 的 tigecycline 敏感性在本研究為 67%。

治療結果整體看來有 50%的臨床治療反應成功率，在單純肺炎的病人與複雜性腹腔內感染及複雜性皮膚及皮膚結構感染相比有較低的臨床治療成功率（pneumonia: 45% vs cIAIs:100%和 cSSSIs:64%），在單一菌種感染也比多重菌種感染臨床治療反應好（59% vs 39%, P 值 0.0241），tigecycline 敏感性之菌種有較好之臨床治療反應（54% vs 32%, P 值 0.0414）；此外本研究發生續發性感染的機率為 37%，最常見之續發性感染菌種為 *Pseudomonas aeruginosa* 約有 10%。

在全體病人中，治療時之血糖大於 180 mg/dL（OR 3.28, P=0.0395）、在使用 tigecycline 時發生敗血性休克（OR 3.34, P=0.002）、在使用 tigecycline 時發生急性腎衰竭（OR 2.40, P=0.0416）為造成治療失敗的獨立危險因子；在單純肺炎感染之病人，使用 tigecycline 時發生敗血性休克（OR 5.04, P=0.0078）為 tigecycline 治療失敗之獨立危險因子。

本研究常見之副作用為腸胃道副作用（35%），腸胃道副作用中以腹瀉最多（21%），噁心及嘔吐的副作用各 4%。

**結論：**

不管是全體病人或單純肺炎感染的獨立危險因子分析，均發現疾病嚴重程度以及血糖值與治療失敗有相關，因此疾病嚴重程度越高，血糖控制越差者，治療越容易失敗；不過在死亡率則和文獻顯示相近，並無較高之死亡率；在副作用方面以腸胃道副作用最多，腸胃道副作用中最常發生之副作用為腹瀉，噁心及嘔吐發生的比例較之前研究低。

**關鍵字：**

Tigecycline、死亡率、臨床治療反應、治療失敗危險因子、副作用

# Abstract

**Background:**

Tigecycline is approved by the USA Food and Drug Administration（FDA） for the treatment of complicated intra-abdominal infections（cIAIs）, complicated skin and skin structure infections（cSSSIs）, and community acquired pneumonia（CAP）. Tigecycline is active against many resistant pathogens in *in-vivo* study, and it can be used for the antibiotic-resistant bacterial infections. However, FDA imposed a black box warning on tigecycline in 2010. Concerning the increasing mortality rate of tigecycline, especially in the treatment of hospital-acquired pneumonia, in clinical trials and retrospective studies. In addition, patients treated by tigecycline have significant more treatment failure and septic shock. Therefore, tigecycline is not recommended in critically ill patients.

**Objective:**

The goal of this study is to evaluate the clinical response and mortality of patients receiving tigecycline treatment in Taiwan. The clinical response and mortality of patients with pneumonia only are analyzed in sub-group analysis, identifying the risk factors for treatment failure and the indicated pathogens assessed. We also evaluate the adverse drug reactions of tigecycline.

**Methods:**

This retrospective study included patients hospitalized in a 2500-bed medical center with infection-related diagnosis and received tigecycline between January 2010 and June 2011. Patients younger than 20 years old or with incomplete data are excluded. We reviewed the medical records including baseline characteristics, comorbidities, disease severity, clinical presentations, laboratory data, culture results, pathogens of

secondary infection, clinical response, and adverse drug reactions of tigecycline. Treatment outcomes in different groups were analyzed by chi-square test. We also identified the risk factors for treatment failure in all patients and in patients with pneumonia only by logistic regression.

**Results:**

Among 137 patients, 61（44.5%）patients had multiple-site infection, 71（51.8%）patients had pneumonia with other infections, 76（55.5%）patients had mono-site infection, 60 patients had pneumonia only, 11（8%） patients had cIAIs, and 5（3.6%）patients had cSSSIs. Most patients had comorbid respiratory diseases（80%）, renal diseases（71%）, and cardiovascular diseases（61%）. The most common indicated pathogens were multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*（MDRAB）（71%）, and *Stenotrophomonas maltophilia*（7%）. The susceptibility of MDRAB was approximately 67% in this study.

Overall clinical response was 50%. Clinical response in patients with pneumonia only was 45%, which is lower than patient with cIAIs or cSSSIs only（100% and 64%, respectively）.Patients with mono-microbial infection had higher clinical response than those with poly-microbial infection（59% vs 39%, P=0.0241）. Besides, the susceptible pathogens also had better clinical response（54% vs 32%, P=0.0414）. Fifty-one patients（37%） had secondary infections in total, and the most common pathogen was *Pseudomonas aeruginosa*（10%）.

In total patients, blood sugar higher than 180 mg/dL during tigecycline treatment（OR 3.28, P=0.0395）, septic shock at the first day of tigecycline used（OR 3.34, P=0.002）, and acute kidney injury at the first day of tigecycline used（OR 2.40, P=0.0416） were independent risk factors for treatment failure. In patients with pneumonia only, the independent risk factors were septic shock at the first day of

tigecycline used（OR 5.04, P=0.0078）.

In this study, the most common side effects were gastrointestinal（GI） side effects（35%）, and diarrhea（21%） is the most frequently. In contrast to previous studies, nausea and vomiting were reported both only 4%in this study.

**Conclusion:**

Patients' disease severity is correlated with treatment outcomes, regardless in all patients or in patients with pneumonia only. There would be more treatment failure in patients with severe disease status and in patients with hyperglycemia. However, the mortality rate is similar with other studies. The most adverse drug reactions of tigecycline are gastrointestinal tract side effects. Among gastrointestinal tract side effects, diarrhea is the most common side effects. Percentage of nausea and vomiting is less than prior studies.

**Keywords:**

Tigecycline, mortality, clinical response, risk factors for treatment failure, side effects

# 目錄

誌謝 ..... i

中文摘要 ..... ii

Abstract ..... iv

目錄 ..... vii

表目錄 ..... ix

圖目錄 ..... xi

縮寫表 ..... xii

第 1 章　前言 ..... 1

第 2 章　文獻探討 ..... 2

2.1　藥品性質 ..... 2

2.2　Tigecycline 使用劑量 ..... 6

2.3　Tigecycline 在臨床上核可的適應症 ..... 7

2.4　抗藥性細菌之治療 ..... 12

2.5　臨床嚴重感染及院內感染肺炎之病人 ..... 15

2.6　美國食品藥物管理局（The Food and Drug Administration, FDA）警告以及其他研究之統合分析 ..... 16

第 3 章　研究目的 ..... 18

第 4 章　研究方法 ..... 19

4.1　研究設計 ..... 19

4.2　研究之時間、地點與對象 ..... 20

4.3　資料收集 ..... 20

4.4　名詞定義 ..... 23

4.5　統計分析方法 ..... 29

第 5 章　研究結果 ..... 30
5.1　收案流程 ..... 30
5.2　病人基本資料 ..... 31
5.3　Tigeycline 治療之主要菌種分佈 ..... 34
5.4　Tigecycline 之敏感性試驗 ..... 35
5.5　治療結果 ..... 36
5.6　存活分析 ..... 45
5.7　危險因子分析 ..... 49
5.8　續發性感染之菌種分布 ..... 62
5.9　副作用 ..... 64
第 6 章　討論 ..... 66
6.1　使用 tigecycline 的族群分析 ..... 66
6.2　菌種之分佈及敏感性 ..... 67
6.3　使用 tigecycline 治療結束時的死亡率 ..... 69
6.4　治療結果 ..... 71
6.5　續發性感染 ..... 73
6.6　危險因子分析 ..... 74
6.7　副作用 ..... 76
6.8　研究限制 ..... 77
第 7 章　結論 ..... 79
第 8 章　參考文獻 ..... 81
附件　個案報告表（Case report form） ..... 90

# 表目錄

表格 2-1 Tigecycline 藥物動力學參數平均值 [11] ..... 3

表格 2-2 Tigecycline 副作用發生率（%）[a] ..... 6

表格 2-3 Tigecycline 在各適應症之臨床試驗 ..... 10

表格 2-4 EUCAST 及 FDA 發布之 tigecycline 對各菌種之敏感性判斷標準 [11,41] ... 12

表格 2-5 Tigecycline 在各研究中嚴重感染症患者之治療成效 ..... 17

表格 5-1 病人基本資料 ..... 32

表格 5-2 病人之潛在疾病 ..... 33

表格 5-3 主要菌種分佈 ..... 34

表格 5-4 整體病人治療結果 ..... 36

表格 5-5 非呼吸器相關肺炎及呼吸器相關肺炎之比較 ..... 37

表格 5-6 *Acinetobacter baumannii*（MDRAB）與其他菌種的治療成功率 ..... 38

表格 5-7 單一菌種與多重菌種感染的治療結果比較 ..... 39

表格 5-8 不同敏感性菌種之治療結果 ..... 40

表格 5-9 單一抗生素治療與多重抗生素治療之結果 ..... 41

表格 5-10 合併不同抗生素之分佈 ..... 42

表格 5-11 比較合併使用 colistin 與 ceftazidime 之臨床治療差異 ..... 43

表格 5-12 Multidrug resistant *A. baumannii* 單一藥品治療與合併藥品治療比較 ... 44

表格 5-13 全體病人於治療結束時臨床治療反應之危險因子分析（單變項分析）

..... 50

表格 5-14 全體病人於治療結束時臨床治療反應之危險因子分析（多變項分析）

..... 55

表格 5-15 在治療時只有肺炎感染病人之危險因子分析（單變項分析） ..... 56

表格 5-16 在治療時只有肺炎感染病人之危險因子分析（多變項分析） ..... 61

表格 5-17 續發性感染之菌種分布 ..... 62

表格 5-18 以系統區分之副作用 ..... 64

表格 5-19 常見之副作用 ..... 65

表格 5-20 嚴重副作用 ..... 65

表格 6-1 不同感染症之分布 ..... 67

表格 6-2 *Acinetobacter baumannii* 對 tigecycline 之敏感性比率與其他研究比較 .. 68

表格 6-3 使用 tigecycline 之死亡率 ..... 70

表格 6-4 與其他研究之死亡率相比 ..... 70

表格 6-5 不同感染症之治療結果與其他研究相比 ..... 72

表格 6-6 合併使用藥品治療與單獨 tigecycline 治療之臨床治療成功率比較 ..... 72

表格 6-7 與之前研究之 MDRAB 臨床治療成功率比較 ..... 72

# 圖目錄

圖 4-1 研究架構 ..... 19

圖 5-1 收案流程 ..... 30

圖 5-2 使用 tigecycline 當下之感染 ..... 31

圖 5-3 Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* 之敏感性試驗 ..... 35

圖 5-4 全體病人 30 天死亡率 ..... 45

圖 5-5 單一感染者依照不同感染之 30 天死亡率 ..... 46

圖 5-6 敗血症程度與 30 天死亡率 ..... 46

圖 5-7 APACHE II 分數與 30 天死亡率 ..... 47

圖 5-8 使用 tigecycline 時發生急性腎衰竭與 30 天死亡率 ..... 47

圖 5-9 檢體菌種抗敏性與 30 天死亡率 ..... 48

圖 5-10 針對 *Acinetobacter baumannii*（MDRAB）與 30 天死亡率 ..... 48

# 縮寫表

| 縮寫 | 英文全稱 | 中文 |
|---|---|---|
| APACHE II | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II | 第二代急性生理與慢性健康評估系統 |
| AUC | Area under curve | 藥物濃度曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24\ h}$ | Area under curve within 24 hours | 24 小時藥物濃度曲線下面積 |
| CAP | Community-acquired pneumonia | 社區型肺炎 |
| cIAI | Complicated intra-abdominal infections | 複雜性腹腔內感染症 |
| cSSSI | Complicated skin and skin structure infections | 複雜性皮膚及皮膚結構感染症 |
| CL | Clearance | 廓清率 |
| Cmax | Maximum serum concentration | 最大血中濃度 |
| ESBL | Extended-spectrum beta-lactamase | 廣效性乙內醯胺酶 |
| EUCAST | The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing | 歐洲藥檢委員會 |
| FDA | Food and Drug Administration | 食品藥物管理局 |
| MDRAB | Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* | 多重抗藥性鮑氏不動桿菌 |
| MIC | Minimal inhibitory concentration | 最小抑菌濃度 |
| MRSA | Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* | 抗藥性金黃葡萄球菌 |
| $t_{1/2}$ | Half-life | 藥品半衰期 |
| $V_d$ | Volume distribution | 藥品擬似分佈體積 |
| VRE | Vancomycin-resistant *Enterococci* | 抗萬古黴素腸球菌 |

# 第1章 前言

Tigecycline是一種由四環黴素類半合成的新一代glycylcycline類抗生素，因為結構上的改良，可對抗四環黴素抗藥性之細菌；再者結構與乙內醯胺類抗生素不同，在許多體外試驗中發現對於抗藥性細菌具有良好活性。目前許可適應症有複雜性皮膚及皮膚結構感染（complicated skin and skin structure infections, cSSSI）、複雜性腹腔內感染症（complicated intra-abdominal infections, cIAI）及社區感染性肺炎（community-acquired pneumonia, CAP）。臨床研究發現，在cSSSI, cIAI, CAP的臨床治療反應都可以達到80%以上，在副作用方面皆以消化道副作用為主，多為噁心、嘔吐等。[1-3] 在一篇回溯性研究中指出，外科加護病房嚴重的敗血症或敗血性休克的患者（Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, APACHE II平均27分）使用tigecycline有較低的死亡率，且發現APACHE II分數和是否有腎臟替代療法（renal replacement therapy）與其死亡率的預測有相關。[4] 2010年一篇統合分析（meta-analysis），發現tigecycline用在和cSSSI, cIAI, CAP相關的續發性菌血症（secondary bacteremia）病人身上，其治療的成功率和對照組藥品相似。[5]

美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）在2010年發布一項警訊，使用tigecycline的病人比使用其他藥品的病人有死亡率上升的趨勢（尤其是院內感染肺炎和呼吸器相關肺炎），不過在統計上都沒有達到顯著的差異。[6]另一篇對於tigecycline的療效及安全性進行統合分析（meta-analysis），發現使用tigecycline病人的整體死亡率比使用其他藥品之病人高，且臨床治療失敗率也有顯著高於使用其他藥品之病人，使用tigecycline的病人也發現有顯著較多的人發生敗血性休克；因此這篇文獻建議避免單獨使用tigecycline治療嚴重的感染。[7]

綜合以上之研究結果，本研究想探討台灣使用tigecycline的病人，其治療效果、治療失敗之危險因子以及其副作用。

# 第2章 文獻探討

## 2.1 藥品性質

### 2.1.1 Tigecycline 之結構與機轉

Tigecycline 是一種由四環黴素類抗生素 minocycline 半合成的胺基乙醯（9-t-butylglycylamido），因其 9-glycyl 的取代基可不被 Tet A 輸出蛋白（efflux protein）辨識，所以不會有四環黴素抗藥性。[8] 其結構與乙內醯胺類（beta-lactam）抗生素不同，所以不會被乙內醯胺分解酶（beta-lactamase）影響。其機轉為藉由結合到 30S 核醣體，阻斷胺醯轉移 RNA 進入 30S 核醣體，進而抑制細菌之蛋白合成。[9]

### 2.1.2 Tigecycline 之藥物動力學

#### 2.1.2.1 吸收

Tigecycline 只有針劑的劑型，因其口服生體可用率差。在健康受試者身上輸注 tigecycline 1 小時，單一劑量從 12.5 mg 至 300 mg，其最大血中濃度為 0.11~ 2.82 mg/L；藥物動力學性質不會受到食物的影響，但是在劑量較高（200~300 mg）的受試者，若有進食可對 tigecycline 的副作用有較高的耐受性。[10]

#### 2.1.2.2 分布

Tigecycline 在體外與血漿蛋白結合率約 71%~89%。擬似分布體積（apparent volume distribution）大（7~9 L/kg），在血中的濃度約為 1 mg/L 左右，但在膽囊中的濃度可達到血中之 38 倍，肺部可達到血中之 8.6 倍，在未發炎的腦膜可達到血

中濃度的 5.5%到 52.5%；[11,12] 研究發現在肺部內的細胞，tigecycline 的分布不同，肺部上皮內襯液的濃度與血中濃度大約相等，而在肺部的肺泡細胞（細胞內）濃度是肺部上皮內襯液（細胞外）濃度的 110 倍之高。[13] 在骨頭、肝臟、脾臟以及腎臟的藥物濃度曲線下面積是血中的 8 倍以上，皮膚及肺部的藥物濃度曲線下面積則可達到血中的 3 到 4 倍。[10]

#### 2.1.2.3 代謝

Tigecycline 在人體不會被大量的代謝，主要是以原型藥排除，但還是有少量的 tigecycline 會被代謝，主要經由兩個代謝途徑，一是光學異構化，二是經由葡萄糖醛酸反應（glucuronidation）代謝。[10,11,14]

#### 2.1.2.4 排除

排除的主要路徑由膽汁排除到糞便中，以原型藥為主，糞便中占 59%的 tigecycline 劑量，在尿液中占 32%；另外經由葡萄糖醛酸反應的代謝物再經由糞便排除也占了 5%的 tigecycline 劑量，4%的葡萄糖醛酸化代謝物經由尿液排除。[10,11,14]

表格 2-1 Tigecycline 藥物動力學參數平均值 [11]

| Parameters | Single dose（N=224）[a] | Multiple dose（N=103）[a] |
|---|---|---|
| Cmax（mg/L）[b] | 0.9 | 0.63 |
| AUC（mg·h/L） | 5.19 | - |
| $AUC_{0\text{-}24\,h}$（mg·h/L） | - | 4.70 |
| $t_{1/2}$（hr） | 27.1 | 42.4 |
| CL（L/hr） | 21.8 | 23.8 |
| $V_d$（L） | 568 | 639 |

a: single dose 100 mg; multiple dose 100 mg then 50 mg q12h　b: infusion time 60 mins

### 2.1.3 Tigecycline 之藥效學

#### 2.1.3.1 Tigecycline 的抑菌性及殺菌性與後抗生素效應

Tigecycline 在體外試驗中，發現對於 *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* 和 *Neisseria gonorrhoeae* 等細菌，具有殺菌性能力。[15] 對於 *Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus,* vancomycin-resistant *S. aureus* 和 *Klebsiella pneumoniae* 等則具有抑菌性的能力；雖然對於不同菌種，tigecycline 有的是抑菌性也有些是殺菌性，但整體來看可以將 tigecylcine 視之為抑菌性藥品。[11]

體外試驗中的後抗生素效應（postantibiotic effects, PAE），對於四環黴素具有感受性的 *S. aureus* 其後抗生素效應的時間是 4.1 小時，而對於四環黴素具有抗性的 *S. aureus* 則是大於 3 小時；若是 *E. coli*，則對四環黴素具有感受性及具有抗性者，其後抗生素效應的時間分別是 2.9 小時及 1.8~2.6 小時。在體內試驗中，*S. aureus* 及 *E. coli* 的後抗生素效應的時間分別是 8.9 小時及 4.9 小時。[16,17]

#### 2.1.3.2 藥效學與治療效果的關係

在 Ogtrop 等人的老鼠體內試驗結果發現，感染的老鼠體內細菌下降比例與 tigecycline 血中濃度大於細菌 0.5 倍的最低抑菌濃度以上的時間（T >1/2 MIC）有高度相關性，且細菌下降的比例也與藥物濃度曲線下面積有相關性，但與血中最高濃度相關性較差。[17] Tigecycline 的治療效果是屬於時間相依性（time-dependent），雖然目前暫無人體的研究，但還是可以此預測人體的治療效果；此外，因 tigecycline 的半衰期長，且具有後抗生素效應，藥物濃度曲線下面積（area under curve, AUC）會比大於最小抑菌濃度（minimal inhibitory concentration, MIC）的時間可以更好的預測治療效果，所以使用 AUC/MIC 來預測在人體的治療效果最好。[10]

### 2.1.4 藥品副作用

#### 2.1.4.1 腸胃道副作用

最常見的副作用為腸胃道副作用，如噁心（26%）、嘔吐（18%）、腹瀉（12%）、腹痛（6%）等，其造成之原因目前認為 tigecycline 會刺激腸胃道，造成血清素（serotonin）釋放，因而引起噁心、嘔吐等副作用，但也有研究認為與此原因無關。[11,18] 臨床試驗在健康的受試者身上發現，單一劑量的給予，在空腹的組別最高能夠忍受的劑量為 100 mg，若劑量增加到 200 mg 以上，受試者會因為無法忍受腸胃道的副作用而停止藥品，但若是有進食的組別則可忍受到 200 mg 的劑量。另外在多次劑量給予的組別，在 75 mg 與 100 mg 的組別都因無法忍受腸胃道的副作用而停止給藥，但在 25 mg 及 50 mg 兩組則都可以忍受腸胃道副作用。另外，注射時間較長，稀釋濃度較低的組別，對於噁心、嘔吐等腸胃道副作用的發生沒有因此改變，但是在注射相關的副作用略低。[18]

#### 2.1.4.2 急性胰臟炎

四環黴素類抗生素，在以前的文獻中有急性胰臟炎的副作用，確切的機轉尚未明確，不過目前有三個假設，第一種是假設這類的抗生素會被代謝成某種尚未被發現的毒性代謝物，而這種毒性代謝物會在體內累積造成急性胰臟炎；第二種假設是認為這類的抗生素經由抑制 30S 核醣體的蛋白質合成，造成不完整的蛋白質累積在肝細胞內，因此抑制了三酸甘油酯從肝臟釋放，導致急性胰臟炎的發生；第三種假設則是認為這類的抗生素在膽道的濃度很高，因此會造成急性胰臟炎。[19-22]

在臨床上有少數案例有發生急性胰臟炎的嚴重不良反應，在一篇案例報告中

指出，所有發生此副作用的病人皆在使用 tigecycline 後的 7~14 天，症狀可在停藥後 2~5 天緩解。[23,24]

表格 2-2 Tigecycline 副作用發生率（%）[a]

| Adverse reactions | Tigecycline（N=2514） | Comparators[b]（N=2307） |
|---|---|---|
| Body as a whole | | |
| Abdominal pain | 6 | 4 |
| Headache | 6 | 7 |
| Infection | 8 | 5 |
| Digestive system | | |
| Diarrhea | 12 | 11 |
| Nausea | 26 | 13 |
| Vomiting | 18 | 9 |
| Metabolic and nutritional | | |
| Hypoproteinemia | 5 | 3 |
| AST increased | 4 | 5 |
| ALT increased | 5 | 5 |

a: 病人在臨床試驗中有接受完整治療且發生率大於 5%的副作用

b: Vancomycin/Aztreonam, Imipenem/Cilastatin, Levofloxacin, Linezolid

## 2.2 Tigecycline 使用劑量

目前 tigecycline 使用劑量在一般成人，起始劑量為 100 mg，維持劑量每十二小時給予 50 mg；在腎功能差的病人無須調整劑量，洗腎的病人也無須調整，但是在肝功能不好，Child Pugh C 的病人維持劑量要減半為每十二小時給予 25 mg。

## 2.3 Tigecycline 在臨床上核可的適應症

### 2.3.1 複雜性皮膚及皮膚結構感染

有鑑於 tigecylcine 的穿透性好，因此有不少研究著重於複雜性皮膚及皮膚結構感染的治療，想了解在這類的疾病上治療，是否也有不弱於其他抗生素。最常見之菌種為 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*（MSSA）、其次為 methicillin-resistant *S. aureus*（MRSA）及 coagulase-negative *staphylococci*（CONS）；這些菌種在體外試驗對於 tigecycline 都具有好的感受性。[25]

Postie 等人研究發現在複雜性皮膚及皮膚結構感染使用兩種不同的劑量（50 毫克與 25 毫克兩組）發現在 50 mg 每 12 小時給予一次的組別，臨床治療成功率 74%，而細菌學治療率 69%，而 25 mg 組則分別是 67%及 56%，50 mg 組治療效果較好。[26] 於是之後的研究便使用 50 mg 每 12 小時給予的劑量去與其他抗生素做比較。第三期的臨床試驗皆與 vancomycin + aztreonam 進行不劣勢試驗（non-inferiority trial）的比較，將可評估臨床反應的病人分成使用 tigecylcine 的組別及 vancomycin + aztreonam 的組別，發現兩組有相似的臨床治療成功率（P>0.05），且在可評估細菌學組的病人群，兩組的細菌學治療反應也是有相同的治療率（P>0.05）；雖然各臨床試驗的臨床治療成功率不盡相同，但都可達到 80%以上的臨床治療成功率及細菌學治療率（詳見表格 2-3）。[2,27,28]

從藥動學及藥效學的角度來看，之前提過 tigecycline 的特性是屬於時間相依性的抑菌抗生素，治療的效果可以從 AUC/MIC 來做預測，在一般的健康受試者，12 小時的 AUC 是 3.07 mg·h/L，而在複雜性皮膚及皮膚結構感染的病人身上，其 12 小時 AUC 為 3.04 mg·h/L，所以此研究者認為在此感染的病人身上並無藥動性質上的改變；既然 AUC 沒變，治療的結果就會受到 MIC 的影響較大，在這類的感染，最常見的菌種為表皮細菌，如 *S. aureus*，在此細菌感染下，研究認為 AUC/MIC 有兩個可能的判讀標準，12.5 及 16.4 兩種，依此可推出 MIC 的抗敏性判斷標準應

該是 0.25~0.5 mg/L，在這個範圍以下，治療的效果才會比較好。[29-31]

### 2.3.2 複雜性腹腔內感染

在複雜性腹腔內感染最常見之菌種則為 *E. coli*，其次為 *Bacteroides fragilis* 及其他 *Bacteroides* species。[25] 目前許多文獻主要是以 tigecycline 和 imipenem/cilastatin 相比，兩組在可評估臨床反應的病人群，其臨床治療成功率分別為 86.7%和 87.1%（P=0.9），兩組沒有差異；此外在可評估細菌學的病人，其細菌學治療率是 86.1%與 86.2%，兩組也沒有差異，即使分成單一菌種感染與多重菌種感染兩者之間也無差異，但是在兩組都可以看到，單一菌種感染的組別比多重菌種感染組有較高細菌學治療率的趨勢。整體而言，tigecylcine 在治療複雜性腹腔內感染的效果是與其他抗生素的治療效果相當（詳見表格 2-3）。[1,32]

Chen 在華人族群比較 tigecylcine 與 imipenem/cilastatin 在複雜性腹腔內感染是否有不同，研究發現在可評估臨床反應的病人群，兩組的臨床治療成功率分別為 87%與 95.4%，兩者無差異；在可評估細菌學的病人群，其細菌學治療率也是沒有差異（86.5% vs 97.9%），因此，在中國人的族群裡，tigecycline 的治療效果也與其他種族一樣。[33]

從 AUC/MIC 來看，在複雜性腹腔內感染的病人，其 12 小時 AUC 為 3.16 μg·h/mL，也與一般健康受試者無差；而另一篇研究則在 *Enterobacteriaeae* 這類的菌種，發現 AUC/MIC 有兩個可能的判讀標準，6.96 以及 11.07，研究中發現 AUC/MIC > 6.96，其治癒的機率就高達 90%；同樣的，這些資料也都是以 *E. coli* 為例子，建議其抗敏性判讀標準為 0.25~0.5 mg/L 以下，其治療的成功率會比較好。[29,31,34]

### 2.3.3 社區型肺炎

Tigecycline 對於革蘭氏陽性菌的活性很好，對於社區型肺炎常見的菌種 *S. pneumoniae* 和 *S. aureus*，其 MIC 都很低；在體外試驗同時也發現對於 *H. influenzae* 的活性也很好，所以對於社區型肺炎的常見菌種都能囊括到，根據 Infectious Diseases Society of America（IDSA）發表的社區肺炎治療指引，[35] 常見之菌種為 *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*Chlamydophila pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae*，此外在 tigecycline 的臨床試驗中，社區型肺炎常見的革蘭氏陽性菌有 *S. aureus* 及 *S. pneumoniae*，常見之革蘭氏陰性菌則是 *H. influenzae* 以及 *K. pneumoniae*。因此有許多研究開始比較 tigecycline 與其他藥品在此感染的比較。[36]

過去的研究以 levofloxacin 與 tigecycline 在社區性肺炎作比較，在各個研究中，兩組的臨床治療反應皆無差異（詳見表格 2-3）；在其中一篇研究，可評估臨床反應的病人群，levofloxacin 與 tigecycline 的臨床治療成功率分別有 85.3%與 88.9%，在細菌學治療率在 *S. pneumoniae* 也分別有 89%與 92%，兩組抗生素的治療，有相同的治療效果，所以 tigecycline 亦可用在社區型肺炎的治療。[3,37,38]

從 AUC/MIC 來看，研究發現社區型肺炎的病人，AUC/MIC > 12.8 會有較長的時間沒有發燒的症狀，因此目前暫時以此為判斷依據；在肺泡細胞中，以上三個常見的社區型肺炎菌種之 AUC/MIC 皆有超過 12.8，但在肺部上皮內襯液，*H. influenzae* 的 AUC/MIC 就只剩下 4.56，而 *S. pneumoniae* 還是可達到 AUC/MIC=76。[13,39,40] 所以在社區型肺炎，tigecycline 的治療效果與以往的抗生素效果一樣好，尤其是在 *S. pneumoniae* 的感染。

表格 2-3 Tigecycline 在各適應症之臨床試驗

| Study | Study design | Type of infection | Control regimen | Duration（days） | Time to TOC[a]（days） | Clinical /microbiological response at TOC（TGC vs Control）[b,c] | Adverse events（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oliva et al, 2005[1] | Prospective | cIAI | Imipenem / cilastatin | 5 to14 | 14~35 | 82.7% vs 84.0%/ 80.6% vs 82.4% | Nausea（31）, vomiting（25.7） |
| Babinchak et al, 2005[32] | Pooled analysis | cIAI | Imipenem / cilastatin | 5 to14 | 12~42 | 86.7% vs 87.1%/ 86.1% vs 86.2% | Nausea（24.4）, vomiting（19.2） |
| Chen et al, 2010[33] | Prospective | cIAI | Imipenem / cilastatin | Up to 14 | 12~37 | 87% vs 95.4%/ 86.5% vs 97.9% | Nausea（21）, vomiting（12） |
| Postier et al, 2004[26] | Prospective | cSSSI | Tigecycline 25 mg Q12H | 7 to 14 | 14~28 | 74% vs 67%（50 vs 25 mg）/ 69% vs 56%（50 vs 25 mg） | Nausea（35）, vomiting（15） |
| Breedt et al, 2005[2] | Prospective | cSSSI | Vancomycin /aztreonam | Up to 14 | 12~92 | 89.7% vs 94.4%/ 84.8% vs 93.2% | Nausea（25.2）, vomiting（12.0） |
| Sacchidanand et al, 2005[27] | Prospective | cSSSI | Vancomycin /aztreonam | Up to 14 | 12~92 | 82.9% vs 82.3%/ 78.3% vs 77% | Nausea（43.2）, vomiting（26.7） |

a: Test of cure

b: Tigecycline versus control group

c: Clinical response in clinical evaluable population and microbiological response in microbiologic evaluable population

表格 2-3（續）

| Study | Study design | Type of infection | Control regimen | Duration（days） | Time to TOC[a]（days） | Clinical /microbiological response at TOC（TGC vs Control）[b,c] | Adverse events（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ellis-Grosse et al, 2005[28] | Pooled analysis | cSSSI | Vancomycin /aztreonam | Up to 14 | 12~92 | 86.5% vs 88.6%/ 82.1% vs 86.2% | Nausea（34.5）, vomiting（19.6） |
| Tanaseanu et al, 2008[37] | Pooled analysis | CAP | Levofloxacin | 7 to 14 | 7~23 | 89.7% vs 86.3%/ - | Nausea（20.8）, vomiting（13.2） |
| Bergallo et al, 2009[38] | prospective | CAP | Levofloxacin | 7 to 14 | 7~23 | 90.6% vs 87.2%/ - | Nausea（16.3）, vomiting（12.0） |
| Tanaseanu et al, 2009[3] | prospective | CAP | Levofloxacin | 7 to 14 | 10~21 | 88.9% vs 85.3%/ - | Nausea（25）, vomiting（14.4） |

a: Test of cure

b: Tigecycline versus control group

c: Clinical response in clinical evaluable population and microbiological response in microbiologic evaluable population

## 2.4 抗藥性細菌之治療

tigecylcine 的結構與乙內醯胺類抗生素不同，且因為結構修飾加上 9-glycyl 的取代基，也不具有四環黴素抗藥性[8]；因此臨床上開始研究，是否在對抗多重抗藥性之細菌，tigecycline 有良好的治療效果。

### 2.4.1 Tigecycline 對各菌種之敏感性判斷標準[41]

根據 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）及 FDA，針對不同菌種訂定敏感性判斷標準，但並沒有所有菌種皆有訂定，因此常見的革蘭氏陰性菌，多以 *Enterobacteriaceae* 的敏感性試驗判斷標準來判斷，革蘭氏陽性菌則是多以 *Staphylococcus* spp.或 *Enterococcus* spp.的標準來判斷。

表格 2-4 EUCAST 及 FDA 發布之 tigecycline 對各菌種之敏感性判斷標準[11,41]

| Pathogens | MIC breakpoint（mg/L） | | | Zone diameter breakpoint（mm） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | I | R > | S ≥ | I | R < |
| **EUCAST** | | | | | | |
| *Enterobacteriaceae* | 1 | - | 2 | 18 | - | 15 |
| *Staphylococcus* spp. | 0.5 | - | 0.5 | 18 | - | 18 |
| *Enterococcus* spp. | 0.25 | - | 0.5 | 18 | - | 15 |
| *Streptococcus* groups A, B, C and G | 0.25 | - | 0.5 | 19 | - | 16 |
| **FDA** | | | | | | |
| *Enterobacteriaceae* | 2 | 4 | 8 | 19 | - | - |
| *Staphylococcus* spp. | 0.5 | - | - | 19 | - | - |
| *Enterococcus* spp. | 0.25 | - | - | 19 | 15-18 | 14 |
| *Streptococcus* groups A, B, C and G | 0.25 | - | - | 19 | - | - |

### 2.4.2 對於各種抗藥性細菌之體外敏感性試驗及臨床治療結果

#### 2.4.2.1 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）

在 EUCAST，tigecycline 對於 MRSA 的敏感性判斷標準為小於等於 0.5 μg/mL，則視為具有敏感性，大於 0.5 mg/L 則表示有抗藥性；在美國食品藥物管理局的規範也是相同。[11,41,42] 台灣的一篇研究也顯示，MRSA 的 MIC 不受到 MRSA 對 vancomycin 的 MIC 值所影響，其 MIC 的範圍介於 0.0125~0.5 mg/L，都還是對於 tigecycline 具有感受性（susceptible rate=100%）。[43,44]

Tigecycline 在複雜性皮膚及皮膚結構感染的 MRSA，治療成功率與對照組（vancomycin + aztreonam）一樣好，[2,28] 一篇研究指出，與 teicoplanin 相比，在治療是 MRSA 感染之骨髓炎（osteomyelitis），兩者治療結果沒有差異。[45] 不過在治療 MRSA 感染之院內感染肺炎則效果比其對照組（imipenem/cilastatin）差（44% versus 77%）。[46]

#### 2.4.2.2 Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*（VRE）

在 VRE 的體外試驗可發現，即使 $MIC_{90}$ 還是小於 0.5 mg/L，在台灣的資料也顯示 $MIC_{90}$=0.125 mg/L（range 0.016-1 mg/L），在過去幾年台灣的敏感性試驗可看到大於 95%的 VRE 都對 tigecycline 具有敏感性；[42,44,47] 但在臨床上的治療結果資料很少，只有幾篇研究結果發表；在一篇案例報告中，對於 linezolid-resistant 和 VRE 引起的心內膜炎，合併使用 tigecycline 和 daptomycin，成功的治癒此病人；[48] 一篇臨床試驗中，收集到三個感染 VRE，可評估治療結果的病人，使用 tigecycline 單獨治療，結果都治癒；[49] 另外在研究嚴重感染之複雜性腹腔內感染以及複雜性皮膚及皮膚結構感染的研究中，也有感染 VRE 之病人，其臨床治療反應可達到

82%，有不錯的治療結果；[50] 因此在治療 VRE 上，臨床上的案例報告或試驗治療成功率似乎不錯，在體外試驗，也具有好的敏感性。

#### 2.4.2.3 Extended spectrum β-lactamases pathogens（ESBL）

常見的 ESBL 菌種為 *K. pneumoniae* 以及 *E. coli*，在 tigecycline 的敏感性試驗中都具有良好的敏感性（susceptible rate > 90%），在台灣的敏感性趨勢，可以發現在 *K. pneumoniae* 具有敏感性的比例開始略微下降，2010 年台灣的 tigecycline 在 ESBL-*K. pneumoniae* 敏感性（$MIC_{50}$=0.5 mg/L, $MIC_{90}$=2 mg/L）比例只剩下 93%，比 *E. coli*（$MIC_{50}$=0.25 mg/L, $MIC_{90}$=0.5 mg/L）的 97.8%較低；[42,44] 在臨床治療的結果中，嚴重感染之複雜性腹腔內感染以及複雜性皮膚及皮膚結構感染有感染 ESBL 菌種之病人，治療成功率可達 77%；因此在 ESBL 的菌種感染之病人使用 tigecycline 的治療結果不差，且其敏感性也很好。[50]

#### *2.4.2.4 Stenotrophomonas maltophilia*

在全球的敏感性試驗中，tigecycline 對 *S. maltophilia* 菌株的 $MIC_{50}$=0.5 mg/L、$MIC_{90}$=2 mg/L，且其敏感性（根據美國食品藥物管理局針對 *Enterobacteriaceae* 的標準≦2 mg/L 為具有敏感性；> 8 mg/L 則為抗藥性）比例高達 95.5%，在亞太地區的菌株中，$MIC_{50}$ 及 $MIC_{90}$ 與全球菌株相同，但敏感性比例略高 96.1%。[51] 目前雖然有許多研究在體外試驗都看到好的結果，但在臨床治療效果方面資料甚少，一篇研究探討此菌種之治療成效，一線用藥為 trimethoprim/sulfamethoxazole，fluoroquinolone、tigecycline、colistin，則可作為二線治療用藥合併使用。[52]

#### 2.4.2.5 Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*（MDRAB）

Tigecycline 對於 MDRAB 的 MIC 範圍大約在≦0.008-8 mg/L 之間，$MIC_{50}$=1 mg/L、$MIC_{90}$=2 mg/L，[53,54] 不管是 EUCAST 還是美國食品藥物管理局都尚未對 MDRAB 訂定一個 MIC 的標準，所以目前還是以 *Enterobacteriaceae* 的敏感性判斷標準為標準來做判斷。一篇研究 tigecycline 在 MDRAB 肺炎中的治療效果，發現臨床治療反應有 60.3%有緩解，且在多重菌種感染的病人治療成功率較單一菌種感染者高（65.9% versus 45.2%, P=0.044）；[55] 在 MDRAB 引起的呼吸器相關肺炎及菌血症感染中，使用 tigecycline 治療的整體臨床反應有達到 84%，但是合併不同藥品臨床反應各不相同（臨床治療反應率 57%~ 100%），而且未依疾病嚴重度區分，造成臨床治療反應相差甚大。[56] 簡而言之，目前在 MDRAB 的敏感性試驗還是很好，但在臨床治療反應上，目前結果不一。

## 2.5 臨床嚴重感染及院內感染肺炎之病人

### 2.5.1 院內感染肺炎

Chemaly 在研究中發現，使用 tigecycline 治療各種感染，發現在院內感染肺炎病人的治療成功率明顯較其他組別為差，臨床治療反應只有 51%（其他感染 84%, P=0.0039）；[57] Freire 等人做了 tigecycline 在治療院內感染肺炎病人的臨床試驗，研究發現在臨床可評估組別使用 tigecycline 的病人比使用 imipenem/cilastatin 的病人有較差的臨床治療成功率（67.9% versus 78.2%）；次分析發現在呼吸器相關肺炎的病人使用 tigecycline 比使用 imipenem/cilastatin 有較差的治療成功率（47.9% versus 70.1%），但非呼吸器相關的組別治療成功率則沒有差異（75.4% versus 81.3%）；此研究亦研究病人 tigecycline 的藥動學，發現呼吸器相關肺炎的病人有較低的 AUC 以及 AUC/MIC，又因為 AUC/MIC 可預測療效，所以推斷可能呼吸器相關之肺炎

病人有較低的治療效果可能和藥動學性質有相關。[46]

### 2.5.2 嚴重感染之病人

Eckmann 在嚴重感染之病人身上去分析使用 tigecycline 對於這些人的治療結果如何，發現整體治療成功或有改善的比例是 75.6%、複雜性腹腔內感染治療成功率 75%、複雜性皮膚及皮膚構造感染治療成功率 82%、其他的感染則治療成功率 76%，若病人有多個感染症，則治療成功率會較低（67%），因為大部分的病人在這個研究中多半是因為其他藥品治療失敗或難治療之細菌感染，所以作者認為在治療這類的病人，tigecycline 有其地位。[50] 此外在手術加護病房中，發生嚴重敗血症或敗血性休克的病人，使用 tigecycline 治療，發現死亡率與文獻相比較低。[4] Kuo 研究在老人且有嚴重感染病人身上 tigecycline 的治療成果，發現美國食品藥物管理局許可的適應症，較使用在醫療照護相關肺炎的治療成功率高（66.7% versus 18.4%, $P < 0.05$），尤其在 MDRAB 感染之肺炎治療成功率更是只有 12%。[58] 另外在國外一篇研究顯示卻是美國食品藥物管理局許可的適應症，較使用在醫療照護相關肺炎的治療成功率低（58% versus 82%, $P < 0.05$）；[59] Bassetti 的研究結果與 Kuo 相近，醫療照護相關肺炎治療成功率較低（78% versus 67%），見表格 2-5。[60]

## 2.6 美國食品藥物管理局（The Food and Drug Administration, FDA）警告以及其他研究之統合分析

在各個統合分析中，納入許多相關研究，雖然各研究中，tigecycline 與對照組相比，都沒有比較差的治療效果，但是在這些研究都拿來進行統合分析，卻發現 tigecycline 的治療效果較之對照組為差（Odds ratio=0.82, 0.73 to 0.93）。[6,61] 且因為會造成死亡率的增加，因此 tigecycline 不被建議使用在嚴重的感染，也不建議使用在沒有美國食品藥物管理局許可的適應症。

表格 2-5 Tigecycline 在各研究中嚴重感染症患者之治療成效

| Study | Study design | Population | APACHE II score | Number | Regimen | Clinical Response | HCAP clinical response |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Swoboda[4], 2008 | Retrospective | Severe sepsis or septic shock in SICU[a] | 27 | 70 | Mono/ combined-therapy | Mortality: 30% | - |
| Gardiner[5], 2010 | Pooled results | Secondary bacteremia[c] | TGC: 7.29<br>Others: 6.56 | TGC: 91<br>Others: 79 | TGC versus others[b] | TGC: 81.3%<br>Others: 78.5% | - |
| Eckmann[50], 2011 | Prospective | Severely ill patients | 19 | 658 | Mono/ combined-therapy | 75.6% | - |
| Bassetti[60], 2010 | Prospective | Serious nosocomial infections | 21 | 207 | Mono/ combined-therapy | 73% | 66% |
| Kuo[58], 2009 | Retrospective | Serious infections in elderly and critically ill | - | 66 | Mono/ combined-therapy | Total: 30.3%<br>Group I[d]: 66.7% | 18.4% |
| Curcio[59], 2011 | Retrospective | Critically ill patients | 18 | 209 | Mono/ combined-therapy | Total: 69%<br>Type I[d]: 58% | 82% |

a: Surgical intensive care unit

b: Vancomycin-aztreonam, imipenem-cilastatin, levofloxacin, vancomycin, or linezolid

c: Subjects enrolled for treatment of cSSSI, cIAI, or CAP but also have secondary bacteremia

d: cSSSI, cIAI, or CAP

# 第3章 研究目的

本研究之目的：

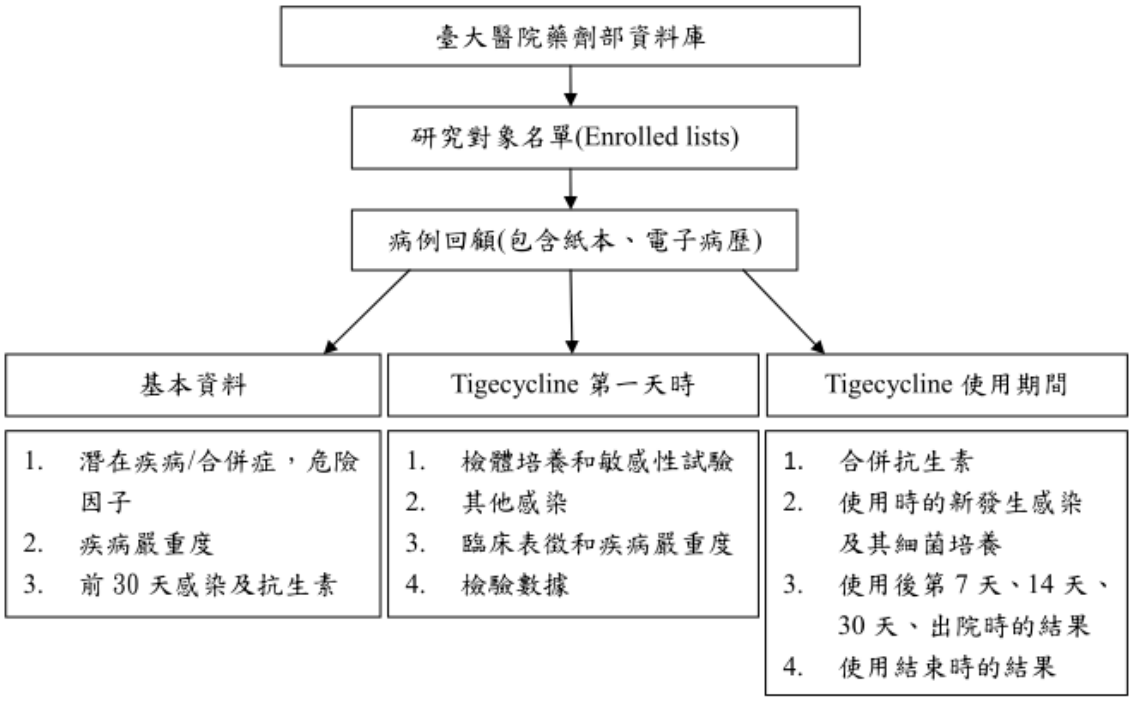
1. 分析在台大醫院使用 tigecycline 治療病人的致病菌種分布。
2. 了解 tigecycline 在臨床上的治療效果及病人死亡率。
3. 針對肺炎感染者，分析 tigecycline 之治療效果及病人死亡率。
4. 探討使用 tigecycline 治療失敗的危險因子。
5. 統計 tigecycline 臨床上常發生的不良反應。

# 第4章 研究方法

## 4.1 研究設計

本研究為回溯性病例分析之研究，研究之架構如圖 4-1，從臺大藥劑部資料庫取得使用 tigecycline 且具有感染症相關診斷之病人名單，以病歷回顧之方式，收集病人資料，並記錄 tigecycline 治療之成果、治療失敗之相關因子及使用後之不良反應，以統計方法進行分析，主要針對 tigecycline 治療結束時之成功率及死亡率進行分析，並統計不良反應，詳見圖 4-1。

圖 4-1 研究架構



## 4.2 研究之時間、地點與對象

本研究納入之對象為自 2010 年 1 月 1 日至 2011 年 6 月 30 日，曾於國立臺灣大學醫學院附設醫院有使用 tigecycline 之病人，且有感染症相關診斷者。本研究通過臺大醫院倫理委員會之審查，收案條件為：

1. 納入條件：年齡大於等於 20 歲，於 2010 年 1 月 1 日至 2011 年 6 月 30 日之間使用過 tigecycline，且使用之適應症為複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染症或感染性肺炎者。
2. 排除條件：年齡小於 20 歲者、使用時間小於 3 天者或病歷記載不全、遺失、無法獲得等資料不足之情形。

## 4.3 資料收集

以事先設計好之病歷個案報告表紀錄紙本病歷及電子病歷之資料，其主要內容包含病人基本資料、潛在疾病、疾病嚴重度、使用 tigecycline 時的臨床表徵及相關檢驗數值、使用前後的菌種培養及續發性感染之菌種分布、臨床治療成果以及治療期間發生之不良反應。

### 4.3.1 病人基本資料

病人之病歷號、年齡、性別、身高、體重、腎功能、旅遊史、接觸史、職業、藥物過敏史、住院日期、入院主訴、生命徵象、住院天數、是否住進加護病房、使用 tigecycline 之天數、過去半年是否住院、過去一個月是否進行手術、是否有社區型或院內感染、使用 tigecycline 前之疾病嚴重度。

### 4.3.2 潛在疾病與可能影響治療預後較差之因子

於使用 tigecycline 之前紀錄是否有以下疾病：代謝性疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、肝膽道疾病、腎臟疾病、自體免疫疾病、胃腸道疾病、尿道生殖系統疾病、血液疾病及惡性腫瘤，記錄病人是否有免疫低下之狀況，包括後天免疫缺乏症候群、器官移植、骨髓移植、嗜中性白血球低下、使用 tigecylcine 之前 30 天內有進行過化學治療、免疫抑制劑或使用過類固醇等；也記錄病人是否有發生過腦血管疾病、創傷、燒傷或肺結核等其他疾病。此外，亦使用 Charlson's comorbidity index 及 APACHE II 分別評估使用 tigecycline 時之合併症嚴重程度及疾病嚴重程度。[62,63]

### 4.3.3 臨床表徵與相關檢查數值

於使用 tigecycline 時紀錄前三天的臨床症狀變化，包括精神狀況、相關影像檢查（包括胸部 X 光、超音波、心電圖、腦波圖、電腦斷層掃描等）、呼吸道症狀、腸胃道症狀、傷口狀況、肝功能及腎功能、是否使用強心劑等。並依據臨床症狀判斷病人為敗血症（sepsis）、嚴重敗血症（severe sepsis）或敗血性休克（septic shock）。相關檢驗數據包含：全血球計數（complete blood count, CBC）、分節中性球（segment）及帶狀中性球（band）之比例、C 反應蛋白（C reactive protein, CRP）、肝功能指數及腎功能指數、白蛋白（albumin）、血糖值、電解質及凝血功能等。

### 4.3.4 使用前後的菌種培養及續發性感染之菌種分布

記錄使用 tigecycline 前 30 天之菌種，以及使用期間培養出之菌種，並依照不同檢體分類，在使用期間新長出之菌種則稱之為續發性感染之菌種，並分析菌種分佈以及檢體；此外記錄感染科醫生開立 tigecylcine 時之醫囑所寫之主要菌種，並記錄主要菌種之敏感性，同時也記錄主要菌種是否有擴散至其他部位之感染。

#### 4.3.4.1 臨床治療成果

臨床治療結果分為兩種評估方式，第一種為臨床反應結果（clinical response），評估病人臨床的表現與症狀，本研究將之分為三個類別：治癒（cure），若病人在整個治療的過程中，感染之症狀可獲得解除，且不需要再進一步之治療者；改善（improvement），感染之症狀與表現有比使用 tigecylcine 之前進步者；失敗（failure），對於 tigecycline 反應不佳，需要使用其他抗生素或手術的介入、使用 tigecycline 大於 2 天後死亡者。第二種為評估細菌學治療反應（microbiologic response），分為五個類別：清除（eradication）；持續（persistence）；重複感染（superinfection），指病人在使用 tigecycline 期間發生新菌種之感染，或原本菌株感染至其他部位；沒有之後檢體之培養者，若臨床的表現與症狀為 cure 或 improvement，則是為推定清除（presumed eradication）；沒有之後檢體之培養者，但臨床的表現與症狀為 failure，則是為推定持續感染（presumed persistence）。[3,28,32]

### 4.3.5 治療期間發生之不良反應

本研究亦評估治療期間所發生之不良反應，將在 tigecycline 使用期間內所發生之新不良反應紀錄，並使用 Naranjo score 評分，將不良反應依照分數分為確定（certain）、極有可能（probable）、可能（possible）、不相關（unlikely）。[64]

## 4.4 名詞定義

### 4.4.1 複雜性腹腔內感染

至少符合以下一個標準：

1. 手術時或使用細針抽吸法（fine needle aspiration）從腹腔內取得化膿檢體，並培養出細菌者。
2. 手術或病理組織學檢查發現有膿瘍或腹腔感染之證據者。
3. 發燒 > 攝氏 38 度、噁心、嘔吐、腹痛或黃疸等症狀至少兩個且從引流管中的檢體培養出微生物、手術時或利用細針抽吸的方式取得組織、在革蘭氏染色法有看見微生物或血中有培養出微生物且影像檢查有感染之證據至少一項。

### 4.4.2 複雜性皮膚及皮膚結構感染

至少符合以下一個標準：

1. 有化膿性滲出、膿包、囊疱、膿瘡
2. 在手術中或病理組織學檢查發現有膿瘍或感染的證據
3. 部位腫、痛、紅、熱，至少兩項以上，無其他因素引起且需符合細針抽吸或引流有培養出微生物（若是皮膚常見菌種，則必須是單一菌種）或血中培養出菌種其中之一。

### 4.4.3 肺炎

須符合以下幾點：

1. 胸部 X 光：新的肺部浸潤或肺部浸潤程度加重、肺部實質化或肺部形成空洞。
2. 發燒大於攝氏 38 度、白血球低下或增多（見 4.4.7）、70 歲以上沒有其他原因造成之精神狀態改變，至少一項。

3. 以下至少兩個：新發生之膿痰、痰液性質改變（如氣味、黏稠度等）、呼吸道分泌物增加或抽痰需求增加；新發生咳嗽、喘、心跳加快或變嚴重；呼吸音有囉音；肺部氣體交換變差（如 $PaO_2/FiO_2 \leqq 240$）、氧氣需求增加或呼吸器需求增加。
4. 若第 3 點只能符合一個者，必須在符合以下至少一點：血液培養陽性且與其他感染無關；肋膜積水培養陽性；痰液培養陽性且痰液品質良好（見 4.4.16）；病理學檢查發現在肺泡或支氣管有發現膿瘍或有密集的多形核白血球聚集。

## 4.4.4 臨床治療反應（clinical response）之判定

### 4.4.4.1 複雜性腹腔內感染

臨床症狀之緩解：腹痛、腸胃道症狀如噁心、嘔吐、腹脹、便秘等、發炎症狀如發燒、感染部位痛或腫、心跳加快、呼吸速率加快等症狀有緩解或解除，再加上引流管之引流量是否減少以及生化檢驗數值如全血球計數、C 反應蛋白、血清白蛋白等是否有改善或回到正常值。[65,66]

### 4.4.4.2 複雜性皮膚及皮膚結構感染

臨床症狀之緩解：發燒、感染部位紅、腫、痛、熱、膿瘍流出、引流管之引流量等，這些症狀之解除或減緩，再加上前面所述之生化檢驗數值的改善。[28,66,67]

### 4.4.4.3 肺炎

臨床症狀之緩解：發燒、白血球減少或增加、濃痰及其性質的改變、呼吸道

分泌物、咳嗽、呼吸急促、肺部氧氣的交換狀況等，是否有得到解除或改善；另外再加上胸部 X 光是否有看到改善。[35,66,68]

### 4.4.5 續發性感染

續發性感染（secondary infection）指的是在使用 tigecycline 之下，任何長出的新菌種所造成的感染。[69]

### 4.4.6 白血球減少/白血球增加

白血球減少定義為<4000 cells/mL；白血球增加則定義為≧12,000 cells/mL。[66]

### 4.4.7 醫療照護相關型感染

病人 90 天內曾於急症照護醫院住院超過兩天者；護理之家或常照機構之居民；在本次住院前 30 天內曾住院、洗腎、接受過靜脈注射之抗生素、化療或傷口護理照顧者。[68]

### 4.4.8 院內感染

病人於入院後超過 48 小時，且檢體培養之時間也不是在入院時，所發生之感染。[68]

### 4.4.9 社區型感染

入院 48 小時內發生之感染且不屬於醫療照顧相關感染者。[35,68]

### 4.4.10 呼吸器相關之肺炎

插管後 48 到 72 小時後發生的肺炎。[68]

### 4.4.11 全身性發炎反應症候群

全身性發炎反應症候群（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）為符合下列兩項以上之臨床症狀：[70]

1. 體溫大於 38.5$^{o}$C 或小於 35$^{o}$C；
2. 心跳每分鐘大於 90 下；
3. 呼吸速率每分鐘大於 20 下或動脈血之二氧化碳分壓小於 32 毫米汞柱；
4. 白血球大於 12,000 cells/mL、小於 4000 cells/mL 或帶狀中性球大於 10%

### 4.4.12 敗血症

全身性發炎反應症候群確定由感染（檢體有培養出致病菌、感染源可由外觀判斷，如傷口有膿）所引起者。[70]

### 4.4.13 嚴重敗血症

敗血症所造成之器官衰竭、灌流不足或低血壓之情況，符合以下至少一種：[70]

1. 皮膚有斑駁小點；
2. 微血管回血時間大於 3 秒；
3. 尿量至少一小時以上小於 0.5 mL/kg 或需要腎臟替代療法；
4. 急性精神狀態之改變或在腦電波儀（electroencephalography, EEG）上有不正常之發現；
5. 血小板數量小於 100,000 cells/mL 或有瀰漫性血管內凝血反應（disseminated intravascular coagulation, DIC）者；

6. 急性肺損傷或急性呼吸窘迫症候群；

7. 在心臟超音波上有發現心臟功能不正常者。

### 4.4.14 敗血性休克

給予液體輸注後，仍有敗血症所造成之低血壓灌流不足之情況，平均動脈壓仍小於 60 毫米汞柱，導致須使用升壓劑（dopamine, norepinephrine or epinephrine）者。[70]

### 4.4.15 痰液品質

痰液的好壞由痰液抹片來判斷：

1. 多形核白血球 > 25 cells, 表皮細胞 < 10 cells 或

2. 多形核白血球 > 25 cells, 表皮細胞 10-25 cells 或

3. 多形核白血球 10-25 cells, 表皮細胞 < 10 cells

最好的品質是第一項，當表皮細胞多的時候，表示此檢體受到較多的汙染，培養出的菌株有較大的可能是移生（colonization）細菌。[66]

### 4.4.16 血糖值

血糖值紀錄為病人在使用 tigecycline 時，每日早晨血糖的平均值；若病人在使用 tigecycline 時並無血糖之紀錄，則選擇使用 tigecycline 之前的血糖紀錄值。[71]

### 4.4.17 急性呼吸窘迫症候群（acute respiratory distress syndrome, ARDS）

必須是急性發作、肺部兩側有浸潤、左心房壓沒有上升的證據，且動脈氧氣壓力與吸入氧氣分率比值小於 200 mmHg。[72]

### 4.4.18 急性腎臟損傷

若在 48 小時內，血中肌酸酐絕對值上升大於 0.3 mg/dL、或血中肌酸酐上升大於 50%，或者收集六小時以上的尿量小於 0.5 ml/kg/hr。[73]

### 4.4.19 免疫低下

在使用 tigecycline 前 30 天曾使用化療藥品至少四週、類固醇或其他免疫抑制藥品，除此之外病人若有接受過器官移植或骨髓移植、感染人類免疫缺陷病毒者或者嗜中性白血球低下者，也屬於免疫低下者。類固醇使用超過 prednisone 20 毫克（或其他等效劑量之類固醇）至少兩週，或使用 prednisone 30 毫克（或其他等效劑量之類固醇）以上至少一週者，表示有免疫抑制的能力。絕對嗜中性白血球數目小於 500 cells/$mm^3$，即嗜中性白血球低下。[74]

### 4.4.20 嚴重副作用

若病人因藥品副作用，導致病人死亡、危及生命、住院、造成永久殘疾、延長住院時間、需做處置以防永久性傷害或造成先天性畸形的副作用，即為嚴重副作用。[75]

## 4.5 統計分析方法

將全體病人依照使用 tigecycline 之適應症分析其基本資料，並看各適應症之臨床治療反應及細菌學治療反應結果，同時也分析病人各適應症的死亡率；同理，再依照不同菌種、對 tigecylcine 不同敏感性以及合併之藥品分類，分析治療結果以及死亡率。描述性統計病人基本資料，連續變項呈標準常態分佈者以平均值 ± 標準差表示，使用獨立 T 檢定；若連續變項非以常態分佈者，以中位數和範圍表示，以無母數 Mann-Whitney test 檢定。類別資料則以卡方檢定進行分析，若列連表之期望值小於 5，則使用 Fisher's exact test 分析。

Tigecycline 治療失敗危險因子分析，將病人群分為治療成功組與失敗組，使用羅吉斯單變項分析，P 值小於 0.1 者，進行羅吉斯多變項分析，使用逐步放入之方式，挑出危險因子。

存活分析以 Kaplan-Meier 方法繪製，繪製第 30 天之存活曲線；若病人於三十天內離院者，在離院時是治癒或感染以改善者，則視為存活；若是病危離院者，則當成死亡。

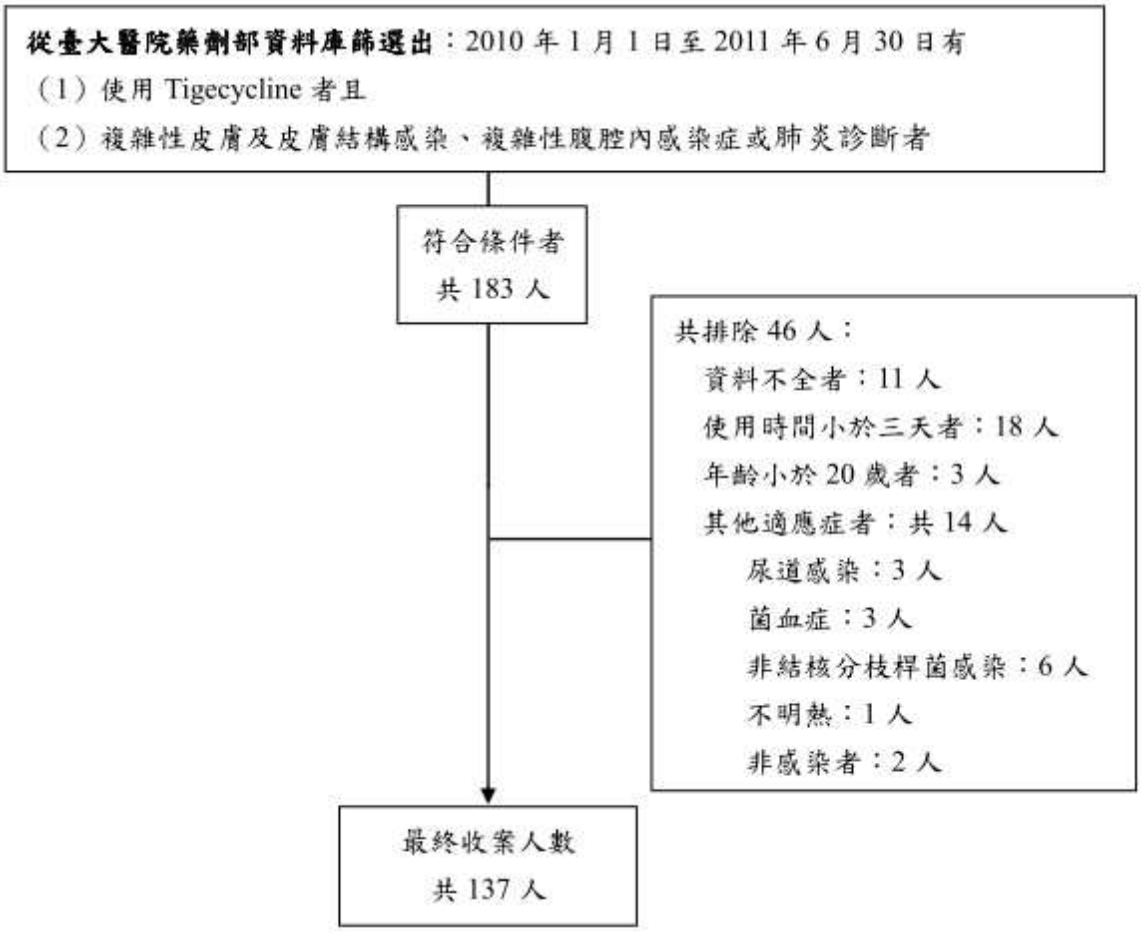
研究之分析以 SAS 統計軟體 9.2 和 Microsoft excel 2010 進行資料分析，統計之結果以 P 值小於 0.05 視為有意義。

# 第5章 研究結果

## 5.1 收案流程

於 2010 年 1 月 1 日至 2011 年 6 月 30 日之間有使用 tigecycline 病人，具有複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染症或肺炎診斷者共 183 人。排除資料不全者 11 人、使用時間小於三天者 18 人、年齡小於 20 歲者 3 人、其他適應症者 14 人，共排除 46 人，總收案人數為 137 人，詳見圖 5-1。

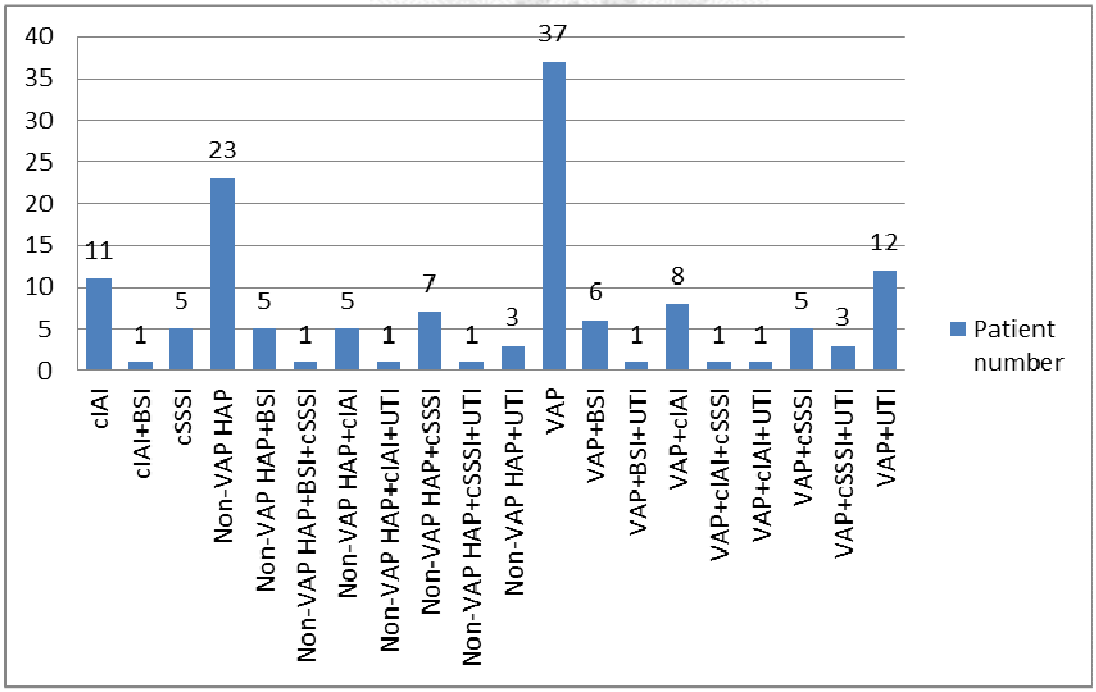
圖 5-1 收案流程



## 5.2 病人基本資料

收入之 137 個病人，在決定使用 tigecycline 之當下有的感染症如圖 5-2 所示，最多的感染症為呼吸器相關肺炎（ventilator-associated pneumonia, VAP）共 74 人（54%），其中單純只有 VAP 之病人有 37 人（27%），合併菌血症（blood-stream infection, BSI）感染之病人，共 43 人（31.4%），其他感染中則以合併尿道感染者（urinary tract infection, UTI）最多，共 12 人（8.8%）；另外非呼吸器相關之院內感染肺炎（Non-VAP hospital-acquired pneumonia, Non-VAP HAP）共 46 人（33.6%），其中單純非呼吸器相關之院內感染肺炎者有 23 人（16.8%），合併菌血症者有 5 人，可算作單純非呼吸器相關之院內感染肺炎者共 28 人（20.4%）；只有複雜性皮膚及皮膚結構感染者（complicated skin and soft tissue infection, cSSSI）有 5 人（3.6%），而只有複雜性腹腔內感染者（complicated intra-abdominal infection, cIAI）有 11 人（8%），若再加上合併有菌血症，則有 12 人（8.8%）。

圖 5-2 使用 tigecycline 當下之感染



表格 5-1 病人基本資料

| Parameters | All（n=137） | Pneumonia（n=71） | cSSSI[a]（n=5） | cIAI[b]（n=11） |
|---|---|---|---|---|
| Demographics, n（%） | | | | |
| Male | 85（62） | 43（61） | 5（83） | 6（43） |
| Age, mean±SD（year） | 66.7±17.2 | 69.7±17.2 | 52.2±17.7 | 63.8±19.2 |
| BW, mean±SD（kg） | 58.0±12.6 | 56.6±12.2 | 73.8±15.9 | 56.3±10.7 |
| Type of infection | | | | |
| Community-acquired | 12（9） | 0（0） | 3（60） | 7（64） |
| Health-care associated | 7（5） | 4（6） | 1（20） | 2（18） |
| Nosocomial | 118（86） | 67（94） | 1（20） | 2（18） |
| Septic condition | | | | |
| Sepsis | 39（28） | 15（21） | 4（67） | 9（64） |
| Severe sepsis | 44（32） | 25（35） | 1（17） | 1（7） |
| Septic shock | 54（39） | 31（44） | 1（17） | 2（14） |
| APACHE II, median（range） | 25（2-43） | 26（11-43） | 7（3-12） | 10（2-23） |

a: complicated skin and skin structure infections
b: complicated intra-abdominal infections

病人基本資料如表格 5-1，全體病人年齡平均 66.7±17.2 歲，男性約佔全體 62%，大部分的病人感染的型態是屬於院內感染，共 118 人（86%），感染的嚴重度中，敗血症、嚴重敗血症、敗血性休克三種都各佔約三分之一；另外再依照病人感染之類別，區分為單純肺炎感染（可合併菌血症）、單純複雜性皮膚及皮膚結構感染、單純複雜性腹腔內感染三類，在肺炎組年齡較高 69.7±17.2 歲，複雜性皮膚及皮膚結構感染組的體重較重 73.8±15.9 公斤；肺炎組的感染型態多半是屬於院內感染（94%），而其他兩組則較多社區型感染，同時另外兩組的感染嚴重度也大多屬於敗血症，在肺炎組則有較多的人發生敗血性休克（42%）；全體病人的 Charlson's comorbidity Score 中位數為 3 分（0~10 分），疾病的嚴重度 APACHE II 分數之中位數為 25（2~43），在肺炎組的疾病的嚴重度 APACHE II 較 cSSSIs 及 cIAIs 高。。

表格 5-2 病人之潛在疾病

| Parameters | All（n=137） | Pneumonia（n=71） | cSSSI[a]（n=5） | cIAI[b]（n=11） |
|---|---|---|---|---|
| Comorbidity, n（%） | | | | |
| Charlson's comorbidity Score, median（range） | 3（0-10） | 3（0-10） | 2（0-3） | 3（0-8） |
| Metabolic diseases | 67（49） | 34（48） | 2（40） | 4（36） |
| Diabetes mellitus | 50（36） | 26（37） | 2（40） | 2（18） |
| Cardiovascular diseases | 84（61） | 58（82） | 2（40） | 5（45） |
| Respiratory diseases | 110（80） | 62（87） | 1（20） | 5（45） |
| ARDS/Respiratory failure[c] | 82（60） | 45（63） | 0 | 1（9） |
| COPD[d] | 26（19） | 18（25） | 0 | 1（9） |
| Ventilator | 95（69） | 52（73） | 1（20） | 3（27） |
| Hepatobiliary diseases | 26（19） | 14（19） | 1（20） | 5（45） |
| Renal disease | 97（71） | 51（72） | 3（60） | 8（73） |
| AKI[e] | 58（42） | 34（48） | 1（20） | 1（9） |
| Gastrointestinal disease | 45（33） | 24（34） | 1（17） | 3（27） |
| Immunocompromised | 30（22） | 16（23） | 0 | 2（18） |
| Malignancy | 45（33） | 23（32） | 0 | 5（45） |
| Solid tumor | 35（26） | 16（23） | 0 | 5（45） |
| Hematologic tumor | 10（7） | 7（10） | 0 | 0 |
| Hematologic disorder | 43（31） | 23（32） | 1（20） | 3（27） |
| Cerebralvascular accident | 20（15） | 16（23） | 0 | 0 |

a: complicated skin and skin structure infections
b: complicated intra-abdominal infections
c: Acute respiratory distress syndrome
d: Chronic obstructive pulmonary disease
e: Acute kidney injury

在潛在疾病中，全體病人最常見之疾病為呼吸道疾病（80%）及腎臟疾病（71%）；呼吸道疾病中，常見是病人發生急性呼吸衰竭（60%）及使用呼吸器（69%）；腎臟疾病中，發生急性腎衰竭者佔 42%。依照三個感染區分，可發現在肺炎組的心血管疾病（82%）、呼吸道疾病（87%）及腦血管疾病（23%）明顯比

其他兩組高；此外急性腎衰竭在肺炎組發生的機率也較高（48%）。

## 5.3 Tigeycline 治療之主要菌種分佈

在所有菌種中，tigecylcine 最常治療之目標菌種為 MDRAB，佔了 71%，其次為 *S. maltophilia* 7%，再次之為 extended-spectrum β-lactamases 的菌種（包含 carbapenem-resistant 菌種） 5%，大多數的菌種以抗藥性細菌為主；其中有三人沒有檢體培養結果，一人是複雜性皮膚及皮膚結構感染，另兩人是院內感染肺炎。

表格 5-3 主要菌種分佈

| Pathogens | N=137（%） |
|---|---|
| Multidrug resistant *A. baumannii* | 97（71） |
| *S. maltophilia* | 9（7） |
| CR and ESBL pathogens[a] | 7（5） |
| Carbapenem-resistant *K. pneumonia* | 5（4） |
| Carbapenem-resistant *Enterobacter aerogenes* | 1（1） |
| ESBL *E. coli* | 1（1） |
| Methicillin-resistant *S. aureus* | 5（4） |
| Vancomycin-resistant *E. faecium* | 4（3） |
| Others[b] | 12（8） |
| No bacteria culture | 3（2） |

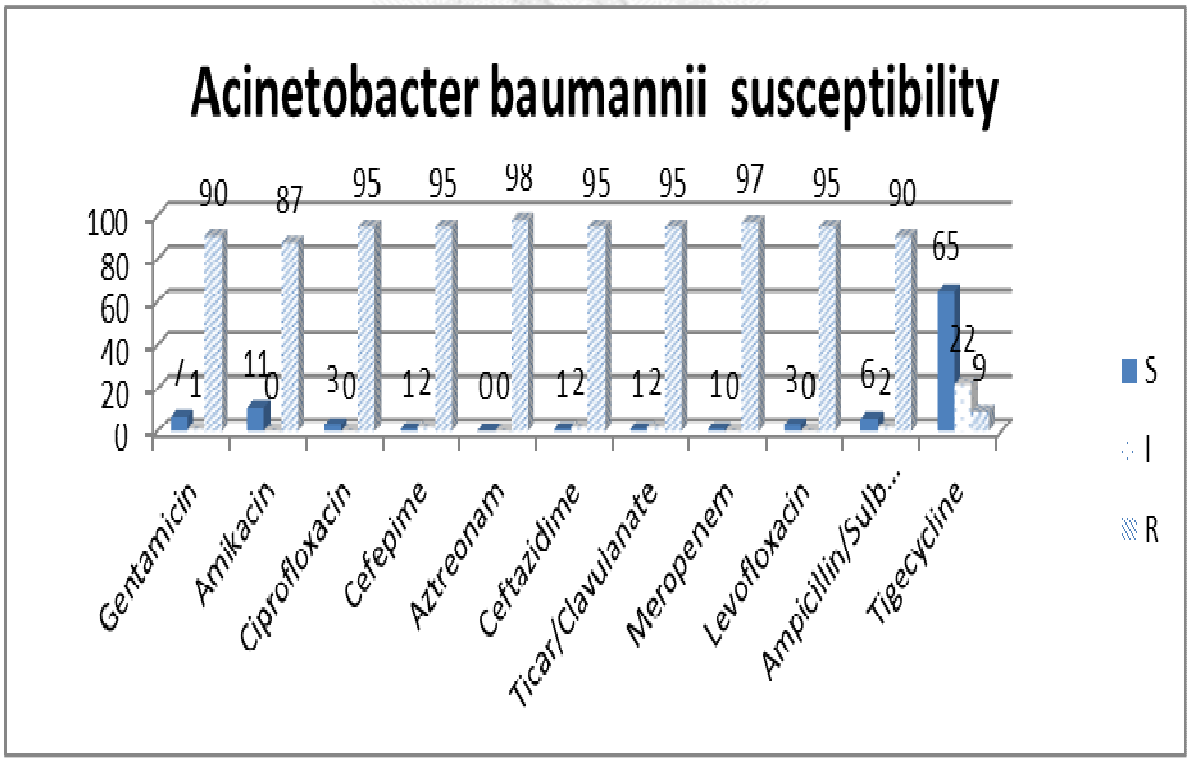
a: CR=carbapenem-resistent；ESBL=extended-spectrum β-lactamases

b: Others included: *Enterobacter cloacae, E. aerogenes, Chryseobacterium indologenes, Chryseobacterium meningosepticum, Acinetobacter lwoffii, A. baumannii, K. pneumonia.*

## 5.4 Tigecycline 之敏感性試驗

在所有病人感染菌種之敏感性試驗當中，有對 tigecycline 做檢驗的有 105 人，其中 74 人對 tigecylcine 具有感受性，剩下 31 人不具有感受性（包含有抗藥性及中間性）。其中 MDRAB 的敏感性試驗中發現，具有感受性者有 67%、中間性者 23%、抗藥性者 9%，大部分的藥品敏感性試驗測出來都對 MDRAB 有抗藥性，除了胺基配醣體類抗生素（aminoglycoside antibiotics），有部分可對此菌種具有敏感性，ampicillin+sulbactam 也有部分可對 MDRAB 有敏感性，此外 MDRAB 的敏感性試驗皆無檢測對 colistin 的敏感性。

圖 5-3 Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* 之敏感性試驗



## 5.5 治療結果

### 5.5.1 整體及單純感染者

表格 5-4 整體病人治療結果

| Parameters | All（n=137） | Pneumonia（n=71） | cSSSI[a]（n=5） | cIAI[b]（n=11） |
|---|---|---|---|---|
| Tigeycline duration（day）, median（range） | 14（3-79） | 13（3-79） | 22（3-42） | 15（4-74） |
| APACHE II, median（range） | 25（2-43） | 26（11-43） | 7（3-12） | 10（2-23） |
| Outcomes, n（%） | | | | |
| EOT[c] mortality | 39（28） | 25（35） | 0 | 0 |
| D30 mortality | 53（39） | 31（44） | 0 | 2（18） |
| EOT Clinical cured/improved | 68（50） | 32（45） | 5（100） | 7（64） |
| EOT Microbiologic eradicated | 31（23） | 18（25） | 4（80） | 3（27） |
| With secondary infection | 51（37） | 23（32） | 0 | 5（45） |
| Main pathogen eradicated | 22（16） | 11（15） | 0 | 2（18） |

a: complicated skin and skin structure infections
b: complicated intra-abdominal infections
c: End of therapy

如表格 5-4，整體病人使用 tigeycline 的中位數為 14 天，單純複雜性皮膚及皮膚結構感染的病人，治療時間中位數大於其他兩組；單純感染肺炎者之 APACHE II 分數較其他兩類病人高；整體治療結束時死亡率 28%，在單純肺炎組的治療結束死亡率較其他兩組高（35%），臨床治療反應在單純肺炎組的失敗率也較高；細菌學治療結果在單純複雜性皮膚及皮膚結構感染成功的比率較高（80%）。續發性感染的發生率整體 37%，在單純複雜性腹腔內感染者，有較高比例（45%）。

### 5.5.2 非呼吸器相關肺炎及呼吸器相關肺炎之比較

將感染肺炎的病人，分為呼吸器相關肺炎感染（43 人）及非呼吸器相關肺炎感染（28 人），呼吸器相關肺炎的人有較高的疾病嚴重度（APACHE II：21.5 versus 28, P=0.0024），兩組死亡率（37%versus 32%, P=0.66）沒有差異，臨床治療反應（37% versus 57%, P=0.09）也沒有差異，但在呼吸器相關肺炎感染者，有較高的臨床治療成功率；在呼吸器相關之肺炎的續發性感染機率較高（42% versus 18%, P=0.0347），且在細菌學治療反應也是呼吸器相關之肺炎的治療成功較低（14% versus 43%, P=0.0062）。

表格 5-5 非呼吸器相關肺炎及呼吸器相關肺炎之比較

| Parameters | Non-VAP HAP（n=28） | VAP（n=43） | P-value |
|---|---|---|---|
| Tigecycline duration, median（range） | 10.5（3-22） | 14（3-79） | 0.0499[a] |
| APACHE II, median（range） | 21.5（11-41） | 28（14-43） | 0.0024[a] |
| Outcomes, n（%） | | | |
| EOT[d] mortality | 9（32） | 16（37） | 0.6622[b] |
| D30 mortality | 11（39） | 20（47） | 0.5485[b] |
| EOT Clinical cured/improved | 16（57） | 16（37） | 0.0990[b] |
| EOT Microbiologic eradicated | 12（43） | 6（14） | 0.0062[b] |
| Main pathogen eradicated | 3（11） | 9（21） | 0.3413[c] |
| With secondary infection | 5（18） | 18（42） | 0.0347[b] |

a: Mann-Whitney rank-sum test
b: Chi-Square;
c: Fisher's exact test
d: End of therapy

### 5.5.3 不同菌種的治療結果

MDRAB 佔的比例最多，與其他菌種比較治療結果，在臨床治療反應方面可看到兩組沒有差異，在 MDRAB 組治療成功率為 46%，其他菌種則有 58%；在死亡率方面也沒有差異，但 MDRAB 組有較高的趨勢（33% versus 18%, P=0.0677）。在細菌學治療率上，即使包含推定清除，成功率在 MDRAB 組也只有 20%，另外一組也僅有 30%（詳見表格 5-6）。

9 位 *S. maltophilia* 感染病人的臨床治療反應，5 人有改善（56%）， 2 個人死亡（22%）， 1 人細菌學治療結果清除，1 人推定清除，共 2 人（22%）有細菌學治療反應。7 位 carbapenem-resistent 菌種與 ESBL 菌種感染的病人中，在臨床治療反應 5 人有改善（71%），無人死亡，細菌學治療反應 2 人（29%）推定清除。5 位 MRSA 感染病人的臨床治療反應，2 人改善（40%），2 人死亡（40%），2 人細菌學治療結果推定清除（40%）。4 位 vancomycin-resistant *E. faecium* 感染的病人中，3 人臨床治療反應有改善（75%），無人死亡，1 人細菌學治療結果推定清除（25%）。

表格 5-6 *Acinetobacter baumannii*（MDRAB）與其他菌種的治療成功率

| Parameters | MDRAB（n=97） | Other pathogens（n=40） | P-value |
|---|---|---|---|
| Tigecycline duration, median（range） | 14（3-79） | 14（3-75） | 0.6528[a] |
| APACHE II, median（range） | 25（4-43） | 22（2-43） | 0.6528[a] |
| Outcomes, n（%） | | | |
| EOT[c] mortality | 32（33） | 7（18） | 0.0677[b] |
| D30 mortality | 40（41） | 13（33） | 0.3397[b] |
| EOT Clinical cured/improved | 45（46） | 23（58） | 0.2371[b] |
| EOT Microbiologic eradicated | 19（20） | 12（30） | 0.1854[b] |
| Main pathogen eradicated | 15（15） | 7（18） | 0.7679[b] |
| With secondary infection | 36（37） | 15（38） | 0.9661[b] |

a: Mann-Whitney rank-sum test

b: Chi-Square

c: End of therapy

### 5.5.4 單一菌種與多重菌種感染的治療結果

將病人分為單一菌種感染及多重菌種感染兩組做比較，其中有 3 人沒有菌種培養結果，如表格 5-7 所示，單一菌種之病人有較低的疾病嚴重度 APACHE II（P=0.0054），在治療結束時的死亡率兩組沒有差異，但是第 30 天的死亡率在單一菌株感染的病人較多重菌株感染病人低（30% vs 50%, P=0.0180），在臨床治療反應上，單一菌種之病人也有較高的治癒率（59% versus 39%, P=0.0241），其他在細菌學治療率與續發性感染的比例兩者均無差異。

此外在單一菌種感染之病人，最常見之菌種為 MDRAB 有 51 個（72%），其次為 *S. maltophilia* 有 5 個（7%），MRSA 及 carbapenem-resistant *K. pneumonia*，都各有 3 個（4%）；在多重菌株感染的病人中，也是以 MDRAB 有 46 個（72%）最多，其次為 *S. maltophilia* 有 6 個（9%），其他像是 MRSA、carbapenem-resistant *K. pneumonia* 及 VRE 都只有 2 個（3%）。

表格 5-7 單一菌種與多重菌種感染的治療結果比較

| Parameters | Monomicrobial（n=70） | Polymicrobial（n=64） | P-value |
|---|---|---|---|
| Tigecycline duration, median（range） | 10（3-29） | 14（3-79） | 0.1339[b] |
| APACHE II, median（range） | 22（10-41） | 27（14-43） | 0.0054[b] |
| Outcomes, n（%） | | | |
| EOT[c] mortality | 19（27） | 20（31） | 0.6011[a] |
| D30 mortality | 21（30） | 32（50） | 0.0180[a] |
| EOT Clinical cured/improved | 41（59） | 25（39） | 0.0241[a] |
| EOT Microbiologic eradicated | 19（27） | 11（17） | 0.1673[a] |
| Main pathogen eradicated | 10（14） | 12（19） | 0.4895[a] |
| With secondary infection | 27（39） | 23（36） | 0.7528[a] |

a: Chi-Square

b: Mann-Whitney rank-sum test

c: End of therapy

### 5.5.5 不同敏感性細菌之治療結果

從表格 5-8 可看到不具有敏感性組別的 APACHE II 分數分布偏高，有較高的死亡率及較低的臨床治療反應（P < 0.05）；在細菌學治療率很低，但具敏感性的組別，有較高的趨勢（26% versus 13%, P=0.1489），續發性感染的機率兩組無差異。

總共 105 人有檢驗致病菌對 tigecycline 的敏感性，其中 74 個致病菌對 tigecycline 具有敏感性，其餘 31 個致病菌對 tigecycline 為中間性或具有抗藥性；在具敏感性的菌種中，65 個屬於 MDRAB，5 個是 MRSA，3 個 carbapenem-resistant *K. pneumonia*；MRSA 中，有 2 個人（40%）臨床治療反應有改善，2 人死亡（40%），2 人（40%）細菌學治療為推定清除；carbapenem-resistant *K. pneumonia* 3 個人臨床治療反應皆有改善，且無人死亡，2 人細菌學治療有推定清除（67%）；感染 *S. maltophilia* 的病人則臨床治療反應有改善，但細菌學治療失敗。

表格 5-8 不同敏感性菌種之治療結果

| Parameters | Susceptible（n=74） | Non-susceptible[a]（n=31） | P-value |
|---|---|---|---|
| Tigecycline duration, median（range） | 14（3-79） | 12（3-20） | 0.0278[d] |
| APACHE II, median（range） | 25（4-40） | 25（11-43） | 0.0278[d] |
| Outcomes, n（%） | | | |
| EOT[c] mortality | 19（26） | 15（48） | 0.0233[b] |
| D30 mortality | 24（32） | 18（58） | 0.0145[b] |
| EOT Clinical cured/improved | 40（54） | 10（32） | 0.0414[b] |
| EOT Microbiologic eradicated | 19（26） | 4（13） | 0.1489[b] |
| Main pathogen eradicated | 14（19） | 4（13） | 0.4556[b] |
| With secondary infection | 30（41） | 10（32） | 0.4253[b] |

a: include intermediate and resistant pathogens
b: Chi-Square
c: End of therapy
d: Mann-Whitney rank-sum test

### 5.5.6 合併不同藥品之治療結果

使用 tigecycline 時多合併使用其他抗生素治療，在臨床治療反應上兩組並無差異（48% versus 59%, P > 0.05），死亡率上也無差異（29% versus 23%, P >0.05），但在細菌學治療上可發現，合併其他抗生素治療之組，有較差的細菌學治療率（19% versus 41%, P < 0.05），且在續發性感染的比例有較高的趨勢（40% versus 23%, P > 0.05），同時，使用多種抗生素治療的組別其疾病嚴重度（APACHE II），中位數為 26 分，全距 2~42 分，比上單用 tigecycline 治療組之中位數為 17.5 分，全距 4~43 分較高（P < 0.05），詳見表格 5-9。

表格 5-9 單一抗生素治療與多重抗生素治療之結果

| Parameters | Monotherapy（n=22） | Polytherapy（n=115） | P-value |
|---|---|---|---|
| APACHE II, median（range） | 17.5（4-43） | 26（2-42） | 0.0098[c] |
| Outcomes, n（%） | | | |
| EOT[d] mortality | 5（23） | 34（29） | 0.5149[a] |
| D30 mortality | 8（36） | 45（39） | 0.8071[a] |
| EOT Clinical cured/improved | 13（59） | 55（48） | 0.3329[a] |
| EOT Microbiologic eradicated | 9（41） | 22（19） | 0.0475[b] |
| Main pathogen eradicated | 2（9） | 20（17） | 0.5272[b] |
| With secondary infection | 5（23） | 46（40） | 0.1247[a] |

a: Chi-Square
b: Fisher's exact test
c: Mann-Whitney rank-sum test
d: End of therapy

在各種合併的抗生素當中，頭孢菌素類抗生素（cephalosporins）比例最高（47%），其中又以第三代頭孢菌素類抗生素之 ceftazidime 為主（45%），此外第二高之合併抗生素為鎖環狀多胜肽類（colistin）抗生素（27%），再其次則為碳青黴烯類（carbapenem）抗生素（15%），其他類之抗生素則皆小於 10%，詳見表 5-10。

表格 5-10 合併不同抗生素之分佈

| Drugs, n（%） | Total[a]<br>（n=137） |
|---|---|
| Penicillins | 3（2） |
| β-lactam/β-lactamase inhibitors | 7（5） |
| Cephalosporins | 65（47） |
| First generation | 0 |
| Second generation | 0 |
| Third generation | 61（45） |
| Ceftazidime | 61（45） |
| Fourth generation | 6（4） |
| Carbapenem | 21（15） |
| Monobactam | 1（1） |
| Aminoglycoside | 5（4） |
| Fluoroquinolone | 9（7） |
| Macrolide | 4（3） |
| Sulfonamide | 6（4） |
| Vancomycin/teicoplanin | 10（7） |
| Clindamycin | 3（2） |
| Metronidazole | 11（8） |
| Colistin | 37（27） |
| Linezolid/daptomycin / rifamycin | 9（7） |

a: patient might be combined two or more kinds of drugs

單獨將最常合併使用的兩個抗生素拿出來比較，若有合併使用 ceftazidime 及 colistin 則先排除，只看合併使用 ceftazidime 或合併使用 colistin，可看到兩者之間疾病嚴重度（APACHE II）兩組之間沒有差異（P >0.05）；死亡率及臨床治療反應兩組也同樣沒有差異，發生續發性感染的機率兩組也是沒有差異（P >0.05），在細菌學治療率上也是兩組無太大差異（P >0.05），詳見表 5-11。

表格 5-11 比較合併使用 colistin 與 ceftazidime 之臨床治療差異

| Parameters | Colistin（n=26） | Ceftazidime（n=50） | P-value |
|---|---|---|---|
| APACHE II, median（range） | 25（11-37） | 27.5（3-42） | 0.3603[c] |
| Outcomes, n（%） | | | |
| EOT[d] mortality | 7（27） | 18（36） | 0.4243[a] |
| D30 mortality | 9（35） | 21（42） | 0.5321[a] |
| EOT Clinical cured/improved | 14（54） | 22（44） | 0.4147[a] |
| EOT Microbiologic eradicated | 3（12） | 11（22） | 0.3569[b] |
| Main pathogen eradicated | 5（19） | 9（16） | 0.7547[b] |
| With secondary infection | 11（42） | 17（34） | 0.4763[a] |

a: Chi-Square
b: Fisher's exact test
c: Mann-Whitney rank-sum test
d: End of therapy

針對只感染 MDRAB 單一菌種之病人，分成是否合併使用對 MDRAB 有效之抗生素進行分析，發現合併有效藥品治療與單一藥品治療 MDRAB，兩組的臨床治療效果沒有差異，如表格 5-12。在合併藥品中有 14 人是使用 colistin 靜脈注射（intravenous, IV），有 7 人是吸入（inhalation, IH）使用 colistin，兩組的 APACHE II 分數沒有差異（IV versus IH, median：25 versus 28, P=0.8248），臨床治療結果也沒有差異（IV versus IH, 42.9% versus 71.4%, P=0.3615），但治療結束時的死亡率在使用吸入 colistin 組別較低（IV versus IH, 50% versus 0%, P=0.0468），其他治療結果皆無差異。

表格 5-12 Multidrug resistant *A. baumannii* 單一藥品治療與合併藥品治療比較

| Parameters | Monotherapy（n=30） | Polytherapy[e]（n=21） | P-value |
|---|---|---|---|
| APACHE II, median（range） | 27.5（8-43） | 25（12-35） | 0.4468[c] |
| Outcomes, n（%） | | | |
| EOT[d] mortality | 11（37） | 7（33） | 0.8063[a] |
| D30 mortality | 11（37） | 7（33） | 0.8063[a] |
| EOT Clinical cured/improved | 15（50） | 11（52） | 0.8671[a] |
| EOT Microbiologic eradicated | 8（27） | 2（10） | 0.1666[b] |
| Main pathogen eradicated | 3（10） | 3（14） | 0.6804[b] |
| With secondary infection | 9（30） | 10（48） | 0.2003[a] |

a: Chi-Square

b: Fisher's exact test

c: Mann-Whitney rank-sum test

d: End of therapy

e: Combined with drug which is susceptible to MDRAB

## 5.6 存活分析

全體病人 30 天死亡率約 40%，若再將病人區分為單純的肺炎感染、皮膚及皮膚結構感染、腹腔內感染三組，可發現在單純只有感染肺炎的組別，有較高的死亡率的傾向（Log-rank P=0.0198），在疾病嚴重度上也可看到，有敗血性休克的族群有較高死亡率（Log-rank P<0.0001），APACHE II 大於 20 分的人也有較高死亡率（Log-rank P=0.0018），使用 tigecycline 時發生急性腎衰竭的病人死亡率也較高（Log-rank P=0.0074）；若培養出的菌種是屬於對 tigecycline 具有敏感性者，則死亡率會較低（Log-rank P=0.004），再以菌種分析，將其分為感染 MDRAB 與其他菌種兩組，兩組的死亡率則無差異（Log-rank P=0.3871）。

圖 5-4 全體病人 30 天死亡率

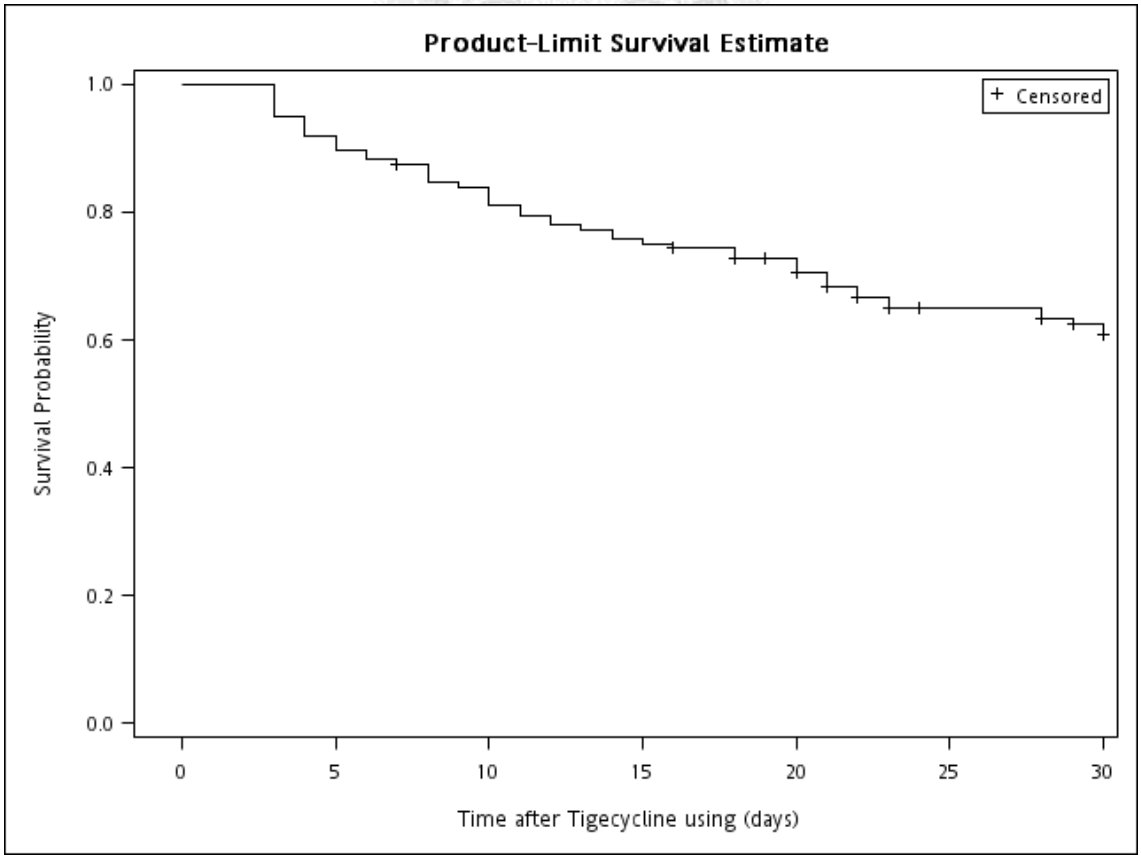


圖 5-5 單一感染者依照不同感染之 30 天死亡率

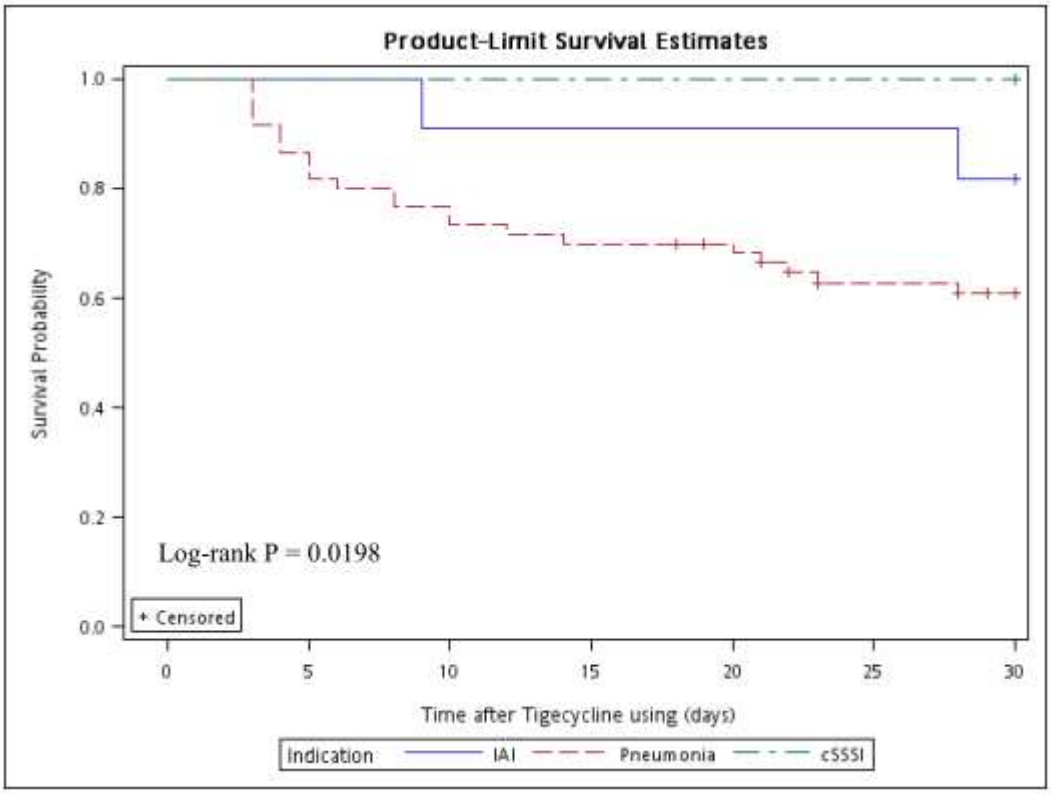



圖 5-6 敗血症程度與 30 天死亡率

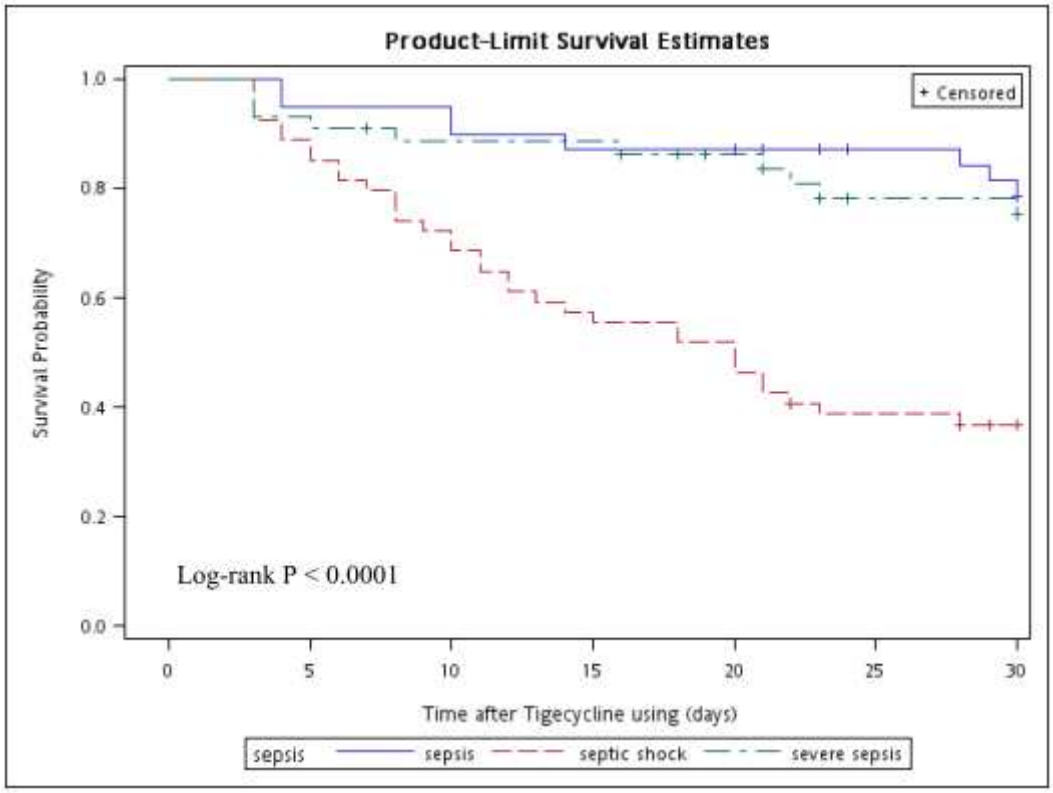


圖 5-7 APACHE II 分數與 30 天死亡率

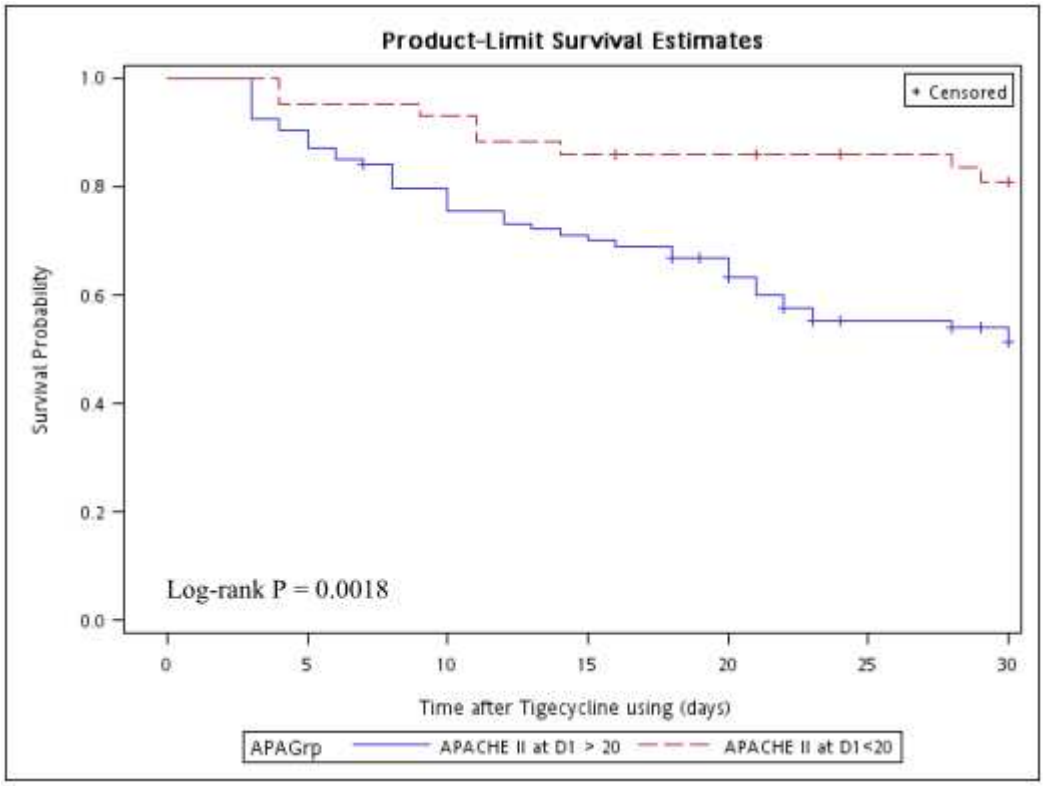



圖 5-8 使用 tigecycline 時發生急性腎衰竭與 30 天死亡率

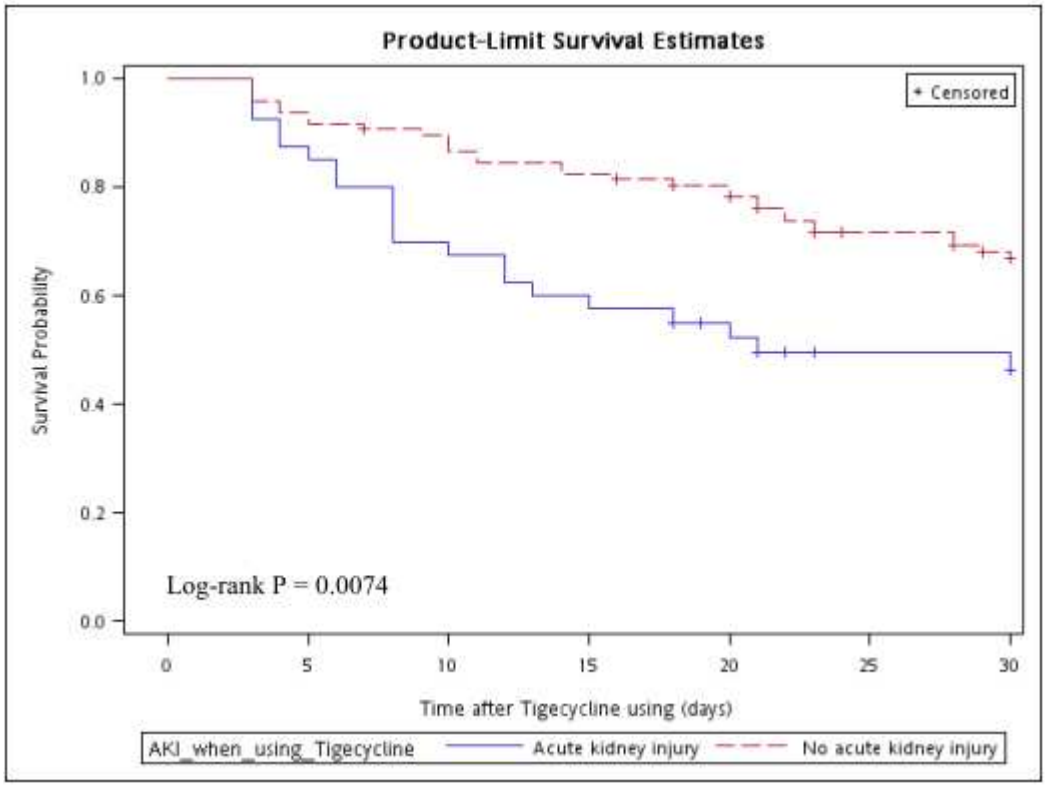


圖 5-9 檢體菌種抗敏性與 30 天死亡率

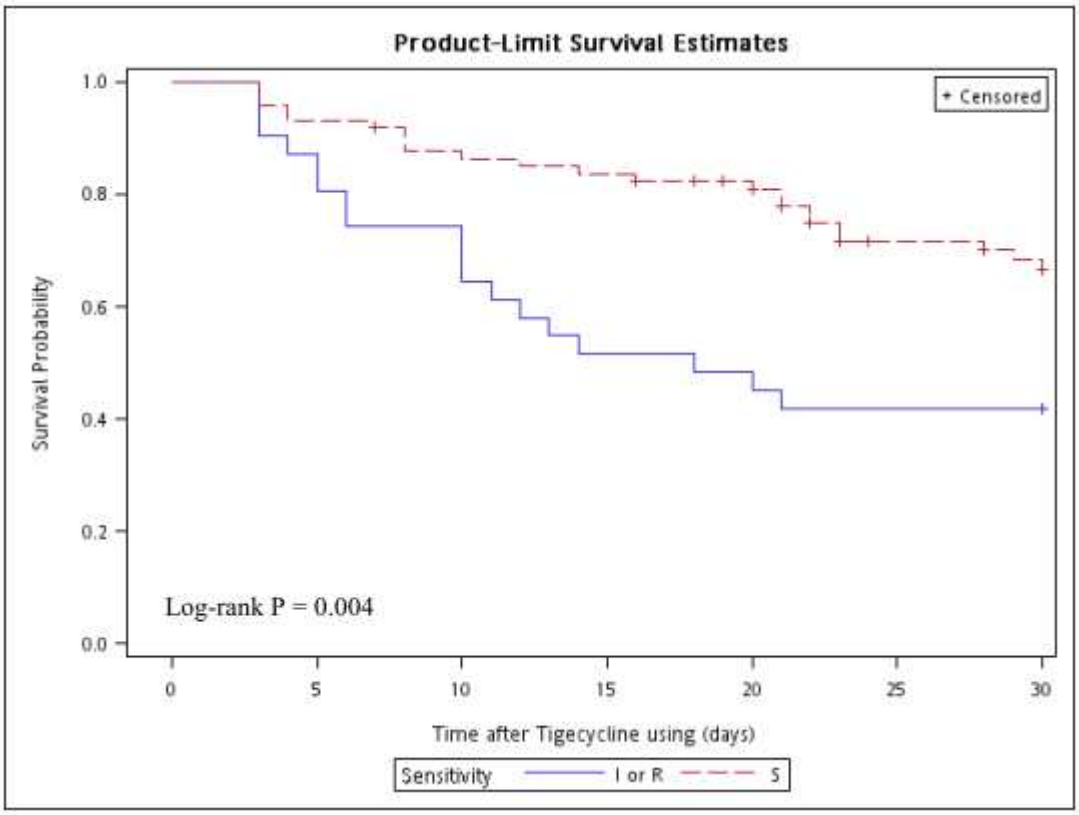
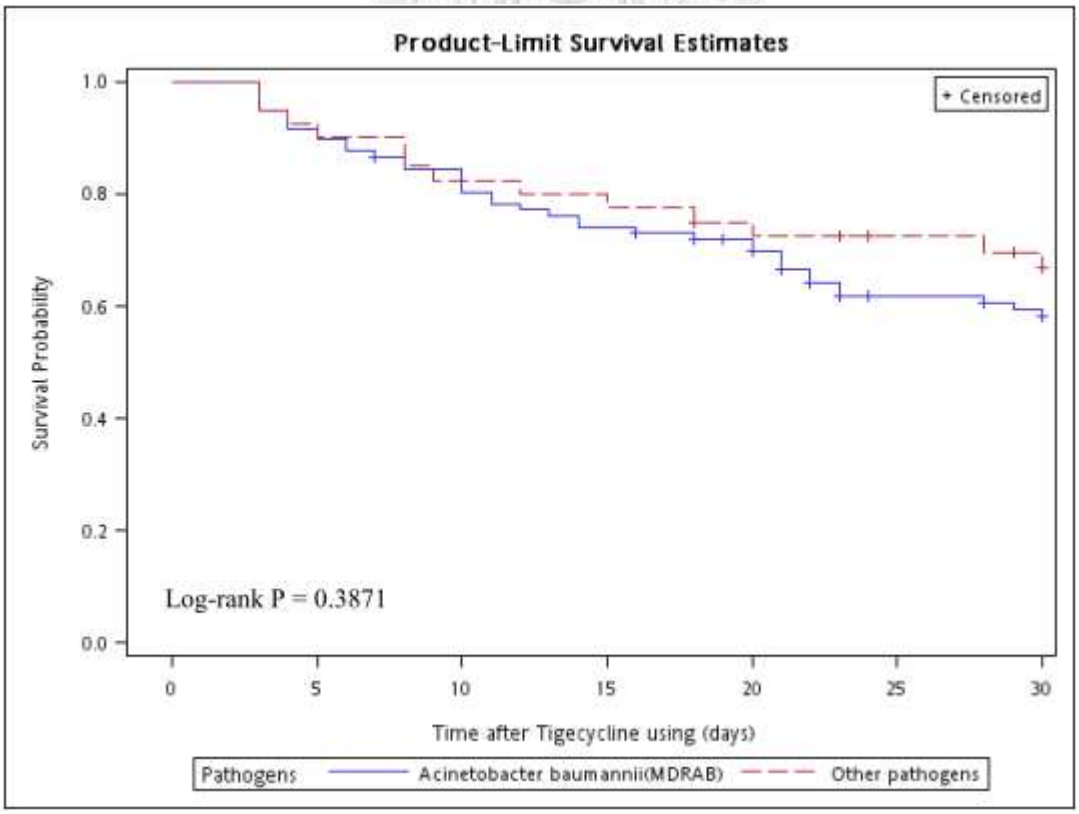



圖 5-10 針對 *Acinetobacter baumannii*（MDRAB）與 30 天死亡率



## 5.7 危險因子分析

如表格 5-13，對全體病人於治療結束時臨床治療反應進行單變項分析，結果發現在潛在疾病中，代謝性疾病（odds ratio（OR） 0.40, P=0.0081）、糖尿病（OR 0.3, P=0.0011）、以及治療時之血糖（OR 1.01, P=0.0393）、肺部疾病（OR 2.96, P=0.0162）、急性呼吸衰竭（OR 2.01, P=0.0469）、使用治療前一個月發生過急性腎臟衰竭（OR 2.01, P=0.0453），為可能的危險因子。

在使用 tigecycline 的第一天時，住在 ICU 之病人（OR 2.24, P=0.0270）、有發生急性腎衰竭者（OR 3.19, P=0.0039）、有使用呼吸器之病人（OR 2.24, P=0.0270）為可能危險因子。

在感染的狀況中，可發現多重菌株感染比單一菌株感染的病人治療失敗勝算比較高（OR 2.21, P=0.0250），對 tigecycline 具有敏感性的病人群則有較低的治療失敗勝算比（OR 0.40, P=0.0414），在使用 tigecycline 時發生精神上的改變也會有較高的治療失敗勝算比（OR 2.17, P=0.0281）。

疾病的嚴重度上，再有發生敗血性休克的病人會比其他的病人較高的治療失敗勝算比（OR 5.34, P=0.0002），在 APACHE II 分數上面，分數大於 20 分的人有較多的人治療失敗（OR 3.40, P=0.0018）。

在多變項分析中（如表格 5-14），治療時之血糖大於 180 mg/dL 者（OR 3.28, P=0.0395）、在使用 tigecycline 第一天時發生敗血性休克者（OR 3.34, P=0.0020）、在使用 tigecycline 第一天時發生急性腎衰竭者（OR 2.40, P=0.0416），所以在全體病人中，治療失敗的危險因子為治療時之血糖大於 180 mg/dL 者、使用 tigecycline 第一天時發生敗血性休克及使用 tigecycline 第一天時發生急性腎衰竭者。

表格 5-13 全體病人於治療結束時臨床治療反應之危險因子分析（單變項分析）

| **Parameters** | **Cure/Improved（n=68）No（%）** | **Failed（n=69）No（%）** | **Odds ratio** | **95% Confidence interval** | **P-value** |
|---|---|---|---|---|---|
| Demographics | | | | | |
| Male | 42（62） | 43（62） | 1.02 | 0.51-2.04 | 0.9467[a] |
| Age | 67.4 ± 18.2 | 66.1 ± 16.2 | 0.996 | 0.976-1.015 | 0.6678[b] |
| Comorbidity | | | | | |
| Metabolic disease | 41（60） | 26（38） | 0.40 | 0.20-0.79 | 0.0081[a] |
| DM | 34（50） | 16（23） | 0.30 | 0.14-0.63 | 0.0011[a] |
| Blood sugar, median（range） | 126.8（85-223.8） | 152.2（82.25-252） | 1.009 | 1.001-1.018 | 0.0393[c] |
| Blood sugar > 180 mg/ dL | 5（7） | 16（23） | 3.8 | 1.31-11.07 | 0.0101[a] |
| Cardiovascular diseases | 50（74） | 46（67） | 0.72 | 0.35-1.50 | 0.3805[a] |
| Respiratory diseases | 49（72） | 61（88） | 2.96 | 1.19-7.33 | 0.0162[a] |
| ARDS/Respiratory failure | 35（51） | 47（68） | 2.01 | 1.01-4.03 | 0.0469[a] |
| Ventilator used | 42（62） | 53（77） | 2.05 | 0.98-4.31 | 0.0562[a] |
| COPD | 12（18） | 14（20） | 1.19 | 0.50-2.80 | 0.6933[a] |

a: Chi-Square

b: Student’s t test

c: Mann-Whitney rank-sum test

表格 5-13（續）

| Parameters | Cure/Improved（n=68）<br>No（%） | Failed（n=69）<br>No（%） | Odds ratio | 95% Confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Comorbidity | | | | | |
| Hepatobiliary diseases | 11（16） | 15（22） | 1.44 | 0.61-3.41 | 0.4064[a] |
| Renal diseases | 48（71） | 49（71） | 1.02 | 0.49-2.13 | 0.9562[a] |
| Acute kidney injury | 23（34） | 35（51） | 2.01 | 1.01-4.01 | 0.0453[a] |
| Gastrointestinal disease | 20（29） | 25（36） | 1.36 | 0.67-2.79 | 0.3954[a] |
| Immunocompromised | 16（24） | 14（20） | 0.83 | 0.37-1.86 | 0.6466[a] |
| Malignancy | 24（35） | 21（30） | 0.80 | 0.39-1.64 | 0.5448[a] |
| Solid tumor | 20（29） | 15（22） | 0.67 | 0.31-1.45 | 0.3032[a] |
| Hematologic cancer | 4（6） | 6（9） | 1.52 | 0.41-5.66 | 0.7445[b] |
| Autoimmune diseases | 6（9） | 3（4） | 0.47 | 0.11-1.96 | 0.3252[b] |
| Urogenital diseases | 5（7） | 9（13） | 1.89 | 0.60-5.96 | 0.2716[a] |
| Hematologic disorder | 23（34） | 20（29） | 0.80 | 0.39-1.65 | 0.5418[a] |
| Cerebralvascular accident | 11（16） | 9（13） | 0.78 | 0.30-2.02 | 0.6036[a] |

a: Chi-Square

b: Fisher's exact test

表格 5-13（續）

| Parameters | Cure/Improved（n=68）No（%） | Failed（n=69）No（%） | Odds ratio | 95% Confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Previous status | | | | | |
| Hospitalization within 6 months | 42（62） | 46（67） | 1.24 | 0.61-2.49 | 0.5495[a] |
| Infection within 6 months | 37（54） | 39（57） | 1.09 | 0.56-2.14 | 0.8038[a] |
| Surgery within 30 days | 37（54） | 36（52） | 0.91 | 0.47-1.79 | 0.7929[a] |
| At ICU at D1[b] | 38（56） | 51（74） | 2.24 | 1.09-4.59 | 0.0270[a] |
| Acute kidney injury at D1[b] | 12（18） | 28（41） | 3.19 | 1.45-7.00 | 0.0039[a] |
| Renal replacement therapy at D1[b] | 24（35） | 25（36） | 1.05 | 0.52-2.10 | 0.9088[a] |
| Liver dysfunction at D1[b] | 12（18） | 22（32） | 2.18 | 0.98-4.88 | 0.0537[a] |
| Mechanical Ventilator at D1[b] | 38（56） | 51（74） | 2.24 | 1.09-4.59 | 0.0270[a] |
| Previous infection status | | | | | |
| Blood-stream infection | 11（16） | 19（28） | 1.97 | 0.86-4.53 | 0.1079[a] |

a: Chi-Square

b: First day of tigecycline used

表格 5-13（續）

| Parameters | Cure/Improved（n=68）<br>No（%） | Failed（n=69）<br>No（%） | Odds ratio | 95% Confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Previous infection status | | | | | |
| Respiratory tract infection | 54（79） | 62（90） | 2.30 | 0.86-6.11 | 0.0898[a] |
| Community-acquired pneumonia | 3（4） | 8（12） | 2.84 | 0.72-11.2 | 0.1219[a] |
| Hospital-acquired pneumonia | 47（69） | 55（80） | 1.76 | 0.80-3.83 | 0.1552[a] |
| Ventilator-associated pneumonia | 35（51） | 46（67） | 1.89 | 0.95-3.76 | 0.0705[a] |
| Urinary tract infection | 22（32） | 19（28） | 0.79 | 0.38-1.65 | 0.5382[a] |
| Complicated skin and soft tissue infection | 15（22） | 12（17） | 0.74 | 0.32-1.73 | 0.4923[a] |
| Complicated intra-abdominal infection | 13（19） | 12（17） | 0.89 | 0.37-2.12 | 0.7937[a] |
| Fungal infection | 21（31） | 22（32） | 1.05 | 0.51-2.16 | 0.8995[a] |
| Viral infection | 5（7） | 9（13） | 1.89 | 0.60-5.96 | 0.2716[a] |

a: Chi-Square

表格 5-13（續）

| Parameters | Cure/Improved（n=68）<br>No（%） | Failed（n=69）<br>No（%） | Odds ratio | 95% Confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Microbiologic condition | | | | | |
| Monomicrobial infection | 41（60） | 29（42） | | Reference | |
| Polymicrobial infection | 25（37） | 39（57） | 2.21 | 1.10-4.04 | 0.0250[a] |
| Susceptible pathogens | 40（80） | 34（62） | 0.40 | 0.17-0.98 | 0.0414[a] |
| Hospital-acquired infection | | | | | |
| Early | 8（12） | 6（9） | | Reference | |
| Late | 59（87） | 63（91） | 0.70 | 0.29-2.15 | 0.5351[a] |
| Alter mental status | 21（31） | 34（49） | 2.17 | 1.08-4.37 | 0.0281[a] |
| Septic associated condition | | | | | |
| Sepsis | 27（40） | 12（17） | | Reference | |
| Severe sepsis | 25（37） | 19（28） | 1.71 | 0.69-4.23 | 0.2451[a] |
| Septic shock | 16（24） | 38（55） | 5.34 | 2.18-13.10 | 0.0002[a] |
| APACHE II, median（Range） | 22（2-41） | 27（9-43） | 1.08 | 1.04-1.13 | 0.0003[b] |
| APACHE II > 20 | 38（56） | 56（81） | 3.40 | 1.57~7.35 | 0.0018[a] |

a: Chi-Square

b: Mann-Whitney rank-sum test

表格 5-14 全體病人於治療結束時臨床治療反應之危險因子分析（多變項分析）

| Parameter | Estimate | Standard error | Wald Chi-Square | Odds ratio | 95% CI[a] | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AKI[b] at D1[c] | 0.87 | 0.43 | 4.15 | 2.40 | 1.03~5.55 | 0.0416 |
| Blood sugar > 180 mg/dL | 1.19 | 0.58 | 4.24 | 3.280 | 1.06~10.16 | 0.0395 |
| Septic shock at D1[c] | 1.21 | 0.39 | 9.53 | 3.34 | 1.55~7.20 | 0.0020 |

註：Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test P=0.66 > 0.05

a: Confidence interval

b: Acute kidney injury

c: First day of tigecycline used

針對只有肺炎感染病人的單變項分析如表格 5-15，在潛在疾病可發現治療成功的組別有較多的人有代謝性疾病（OR 0.26, P=0.0067）以及糖尿病（OR 0.26, P=0.0089），但在兩組的血糖值之中位數沒有差異（OR 1.00, P=0.4845），血糖值大於 180 mg/dL 者，則是在治療成功組較少（OR 5.17, P=0.0301）。在治療時菌種對於 tigecycline 有敏感性者，在治療成功組有較多的趨勢（OR 0.32, P=0.0584），此外在治療失敗的組別也發現治療的第一天有發生敗血性休克的人較多（OR 3.67, P=0.0487）且 APACHE II 分數大於 20 分的人較多（OR 3.30, P=0.0331）。

表格 5-15 在治療時只有肺炎感染病人之危險因子分析（單變項分析）

| **Parameters** | **Cure/Improved（n=32）No（%）** | **Failed（n=39）No（%）** | **Odds ratio** | **95% Confidence interval** | **P-value** |
|---|---|---|---|---|---|
| Demographics | | | | | |
| Male | 17（53） | 26（67） | 1.76 | 0.67-4.62 | 0.2454[a] |
| Age | 73.0 ± 13.6 | 68.8 ± 20.3 | 0.99 | 0.96-1.02 | 0.3577[b] |
| Comorbidity | | | | | |
| Metabolic disease | 21（66） | 13（33） | 0.26 | 0.09-0.70 | 0.0067[a] |
| DM | 17（53） | 9（23） | 0.26 | 0.09-0.73 | 0.0089[a] |
| Blood sugar, median（range） | 143（88.2-223.8） | 138（82.25-252） | 1.004 | 0.99-1.02 | 0.4845[c] |
| Blood sugar > 180 mg/ dL | 2（6） | 10（26） | 5.17 | 1.04-25.66 | 0.0301[a] |
| Cardiovascular diseases | 28（88） | 30（77） | 0.48 | 0.13-1.72 | 0.2515[a] |
| Respiratory diseases | 27（84） | 35（90） | 1.62 | 0.40-6.62 | 0.7220[d] |
| ARDS/Respiratory failure | 19（59） | 26（67） | 1.37 | 0.52-3.61 | 0.5257[a] |
| Ventilator used | 23（72） | 29（74） | 1.13 | 0.40-3.26 | 0.8140[a] |

a: Chi-Square

b: Student’s t test

c: Mann-Whitney rank-sum test

d: Fisher's exact test

表格 5-15（續）

| Parameters | Cure/Improved（n=32）No（%） | Failed（n=39）No（%） | Odds ratio | 95% Confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Comorbidity | | | | | |
| COPD | 7（22） | 11（28） | 1.40 | 0.47-4.17 | 0.5418[a] |
| Hepatobiliary diseases | 5（16） | 9（23） | 1.62 | 0.48-5.44 | 0.5533[b] |
| Renal diseases | 25（78） | 26（67） | 0.56 | 0.19-1.63 | 0.2855[a] |
| Acute kidney injury | 15（47） | 19（49） | 1.08 | 0.42-2.75 | 0.8771[a] |
| Gastrointestinal disease | 10（31） | 14（36） | 1.23 | 0.46-3.33 | 0.6804[a] |
| Immunocompromised | 9（28） | 7（18） | 0.56 | 0.18-1.72 | 0.3072[a] |
| Malignancy | 12（38） | 11（28） | 0.65 | 0.24-1.78 | 0.4050[a] |
| Solid tumor | 9（28） | 7（18） | 0.56 | 0.18-1.72 | 0.3072[a] |
| Hematologic cancer | 3（9） | 4（10） | 1.10 | 0.23-5.34 | 1[b] |
| Autoimmune diseases | 2（6） | 1（3） | 0.39 | 0.03-4.56 | 0.5851[b] |
| Urogenital diseases | 2（6） | 6（15） | 2.73 | 0.51-14.56 | 0.2806[b] |
| Hematologic disorder | 12（38） | 11（28） | 0.65 | 0.24-1.78 | 0.4050[a] |
| Cerebralvascular accident | 9（28） | 7（18） | 0.56 | 0.18-1.72 | 0.3072[a] |

a: Chi-Square

b: Fisher's exact test

表格 5-15（續）

| Parameters | Cure/Improved（n=32）No（%） | Failed（n=39）No（%） | Odds ratio | 95% Confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Previous status | | | | | |
| Hospitalization within 6 months | 19（59） | 24（62） | 1.09 | 0.42-2.84 | 0.8528[a] |
| Infection within 6 months | 18（56） | 19（49） | 0.74 | 0.29-1.89 | 0.5273[a] |
| Surgery within 30 days | 16（50） | 17（44） | 0.77 | 0.30-1.98 | 0.5900[a] |
| At ICU at D1[b] | 20（63） | 30（77） | 2.00 | 0.71-5.62 | 0.1852[a] |
| Acute kidney injury at D1[b] | 10（31） | 13（33） | 1.10 | 0.40-2.99 | 0.8519[a] |
| Renal replacement therapy at D1[b] | 15（47） | 12（31） | 0.50 | 0.19-1.33 | 0.1642[a] |
| Liver dysfunction at D1[b] | 6（19） | 11（28） | 1.70 | 0.55-5.26 | 0.3529[a] |
| Mechanical Ventilator at D1[b] | 20（63） | 28（72） | 1.53 | 0.56-4.14 | 0.4050[a] |
| Previous infection status | | | | | |
| Blood-stream infection | 6（19） | 9（23） | 1.30 | 0.41-4.14 | 0.6568[c] |

a: Chi-Square

b: First day of tigecycline used

c: Fisher's exact test

表格 5-15（續）

| Parameters | Cure/Improved（n=32）No（%） | Failed（n=39）No（%） | Odds ratio | 95% Confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Previous infection status | | | | | |
| Respiratory tract infection | 32（100） | 37（95） | 0 | - | 0.4978[b] |
| Community-acquired pneumonia | 3（9） | 5（13） | 1.42 | 0.31-6.47 | 0.7220[b] |
| Hospital-acquired pneumonia | 29（91） | 32（82） | 0.47 | 0.11-2.00 | 0.4948[b] |
| Ventilator-associated pneumonia | 17（53） | 25（64） | 1.58 | 0.61-4.09 | 0.3491[a] |
| Urinary tract infection | 10（31） | 8（21） | 0.57 | 0.19-1.67 | 0.3008[a] |
| Complicated skin and soft tissue infection | 1（3） | 2（5） | 1.68 | 0.15-19.37 | 1[b] |
| Complicated intra-abdominal infection | 1（3） | 1（3） | 0.82 | 0.05-13.58 | 1[b] |
| Fungal infection | 7（22） | 14（36） | 2.00 | 0.69-5.79 | 0.1977[a] |
| Viral infection | 2（6） | 7（18） | 3.28 | 0.63-17.06 | 0.1711[b] |

a: Chi-Square

b: Fisher's exact test

表格 5-15（續）

| Parameters | Cure/Improved（n=32）<br>No（%） | Failed（n=39）<br>No（%） | Odds ratio | 95% Confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Microbiologic condition | | | | | |
| Monomicrobial infection | 17（53） | 16（41） | | Reference | |
| Polymicrobial infection | 14（44） | 22（56） | 1.67 | 0.64-4.35 | 0.2936[a] |
| Susceptible pathogens | 21（81） | 19（58） | 0.32 | 0.10-1.07 | 0.0584[a] |
| Hospital-acquired infection | | | | | |
| Early | 1（3） | 3（10） | | Reference | |
| Late | 29（97） | 26（90） | 0.40 | 0.04-4.04 | 0.4378[a] |
| Alter mental status | 11（34） | 19（49） | 1.81 | 0.69-4.75 | 0.2235[a] |
| Septic associated condition | | | | | |
| Sepsis | 9（28） | 6（15） | | Reference | |
| Severe sepsis | 14（44） | 11（28） | 1.18 | 0.32-4.33 | 0.8044[a] |
| Septic shock | 9（28） | 22（56） | 3.67 | 1.01-13.34 | 0.0487[a] |
| APACHE II, median（Range） | 24.5（11-41） | 26（11-43） | 1.04 | 0.98-1.11 | 0.2121[b] |
| APACHE II > 20 | 20（63） | 33（85） | 3.30 | 1.07-10.18 | 0.0331[a] |

a: Chi-Square

b: Mann-Whitney rank-sum test

表格 5-16 在治療時只有肺炎感染病人之危險因子分析（多變項分析）

| Parameter | Estimate | Standard error | Wald Chi-Square | Odds ratio | 95% CI[a] | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Septic shock at D1[b] | 1.62 | 0.61 | 7.07 | 5.04 | 1.53~16.60 | 0.0078 |

註：Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test P=0.94 > 0.05

a: Confidence interval

b: First day of tigecycline used

如表格 5-16 所示，以多變項分析發現使用 tigecycline 第一天發生敗血性休克有顯著（OR 5.04, P=0.0078），因此在單純肺炎感染的病人，經由多變項分析，對其治療結果會有影響的危險因子為使用 tigecycline 第一天發生敗血性休克者。

## 5.8 續發性感染之菌種分布

在所有續發性感染之菌種中，最常見者是 *Pseudomonas aeruginosa*，有 14 個人在治療中感染此菌，其中 1 人在血液檢體以及痰液檢體均培養出此菌，其次是 Carbapenem-resistent 菌種與 ESBL（extended-spectrum beta-lactamase）菌種有 8 個人，有 3 個人是 Carbapenem-resistent 菌種，最常見的菌種為 *K. pneumoniae* 有 5 個人感染此菌種，有 1 人同時在痰液檢體以及尿液檢體中培養出細菌，還有 1 人同時在傷口檢體以及尿液檢體中均培養出細菌；在這些續發性感染中多是由痰液中培養。

表格 5-17 續發性感染之菌種分布

| **New pathogens** | **n** |
|---|---|
| **Wound** | |
| *Bacteroides fragilis* | 2 |
| *Bacteroides thetaiotaomicron* | 2 |
| Multidrug-resisitant *Acinetobacter baumannii* | 1 |
| Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* | 1 |
| Carbapenem-resistant *Escherichia coli* | 1 |
| **Drainage** | |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 4 |
| *Candida albicans* | 3 |
| *Bacteroides thetaiotaomicron* | 2 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 2 |
| *Acinetobacter baumannii* | 1 |
| Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumonia* | 1 |
| *Morganella morganii* | 1 |
| *Proteus vulgaris* | 1 |
| Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* | 1 |

表格 5-17（續）

| New pathogens | n |
|---|---|
| **Urine** | |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 3 |
| Yeast-like organism | 2 |
| Extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* | 1 |
| Carbapenem-resistant *Escherichia coli* | 1 |
| Extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumonia* | 1 |
| *Serrratia marcescens* | 1 |
| **Blood** | |
| Coagulase neg. staphylococci | 2 |
| *Enterococcus faecium* | 1 |
| Extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumonia* | 1 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 1 |
| **Sputum** | |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 7 |
| *Acinetobacter baumannii* | 4 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 4 |
| *Chryseobacterium meningosepticum* | 3 |
| Extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumonia* | 3 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 3 |
| Multidrug-resisitant *Acinetobacter baumannii* | 2 |
| *Burkholderia cepacia complex* | 2 |
| *Candida albicans* | 2 |
| *Enterobacter cloacae* | 2 |
| Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* | 2 |
| Carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* | 1 |
| Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* | 1 |
| *Proteus mirabilis* | 1 |
| *Proteus vulgaris* | 1 |
| *Serrratia marcescens* | 1 |

## 5.9 副作用

從系統性上來區分，發現最常見副作用為腸胃道副作用，35%的病人有發生此副作用；第二則是肝臟的副作用，14%的病人有發生此副作用；腸胃道副作用當中以腹瀉最多，有 21%，噁心、嘔吐各只佔了 4%；另外腎臟功能之 BUN 或 CRE 之升高，也佔了全部的 11%，高膽紅素血症則有 9%；此外本研究中，所有紀錄之副作用，其 Naranjo 分數皆為 1-4 分，為可能（possible）之副作用，詳見表格 5-18 及 5-19。

137 人中有 22 人（16%）發生嚴重副作用，其中最常見的嚴重副作用為高膽紅素血症有 7 人（5%），其次為腎臟功能之 BUN 或 CRE 之升高有 4 人（3%），血小板低下有 3 人（2%）及心律不整 3 人（2%），詳見表格 5-20，此外發生嚴重副作用的病人與沒發生的病人，在 tigecycline 治療結束時死亡率上兩者沒有差異（19% vs 30%, P=0.2985），臨床治療成功率兩者也無差異（33% vs 53%, P=0.1044）。

表格 5-18 以系統區分之副作用

| Side effects | N（%） |
|---|---|
| Gastrointestinal tract | 48（35） |
| Cardiovascular | 9（7） |
| Dermatologic | 6（4） |
| Endocrine/Metabolic | 4（3） |
| Hematologic | 14（10） |
| Hepatic | 19（14） |
| Neurologic | 2（1） |
| Renal | 11（8） |
| Respiratory | 2（1） |
| Others | 7（5） |

表格 5-19 常見之副作用

| Side effects | N（%） |
|---|---|
| Diarrhea | 29（21） |
| BUN/CRE increased | 15（11） |
| Hyperbilirubinemia | 13（9） |
| Abdominal pain | 8（6） |
| Constipation | 8（6） |
| AST/ALT elevation | 7（5） |
| Thrombocytopenia | 7（5） |
| Abdominal flatulence | 6（4） |
| Nausea | 6（4） |
| Leukocytosis | 5（4） |
| Vomiting | 5（4） |
| Others | 43 |

表格 5-20 嚴重副作用

| Side effects | N（%） |
|---|---|
| Hyperbilirubinemia | 7（5） |
| BUN/CRE increased | 4（3） |
| Arrthymia | 3（2） |
| Thrombocytopenia | 3（2） |
| Leukocytosis | 2（1） |
| GI bleeding | 2（1） |
| Acute cholecystitis | 1（0.7） |
| Acute pancreatitis | 1（0.7） |
| AST/ALT elevation | 1（0.7） |
| Hypoproteinemia | 1（0.7） |
| Delirium | 1（0.7） |
| Hypotension | 1（0.7） |
| Thrombocytosis | 1（0.7） |
| Neutropenia | 1（0.7） |

# 第6章 討論

## 6.1 使用 tigecycline 的族群分析

在使用 tigecycline 的病人中，61 人（44.5%）有多處感染，其中有 60 人（43.8%）有肺炎感染；單一感染症者有 76 人（55.5%），其中單純肺炎感染的人佔了所有人數的 43.8%，單純腹腔內感染的病人則約 8%，單純皮膚及皮膚結構感染的人更少只有 4%；若加上同時感染其他疾病的人，則皮膚及皮膚結構感染的人有 23 人（17%），腹腔內感染有 28 人（20%）；在 tigecycline 的治療，有五分之一用在複雜性腹腔內感染，五分之一為了複雜性皮膚及皮膚結構感染；在這些病人，絕大部分人有感染院內感染肺炎（87.6%），如表格 6-1 所示。

與單純複雜性腹腔內感染及複雜性皮膚及皮膚結構感染的病人比起來，在單純肺炎感染的病人，有較多的比例在使用 tigecycline 的時候是有發生嚴重敗血症以及敗血性休克，也因此在單純肺炎感染的病人，有較高的疾病嚴重度（APACHE II: 26 versus 7 and 10）；同時也較多的人是屬於院內型感染，而其他兩個適應症的人將近 60%是屬於社區型感染。

在單純肺炎感染的病人也較多的人有發生急性呼吸衰竭與插管，並且比其他兩組適應症之病人有較多的急性腎衰竭發生，因此整體而言，在肺炎的組別有較嚴重的疾病狀況；此外在單純肺炎組可以看到病人的年齡較大（71 versus 52 and 63），且有一定比例的病人以前有腦血管疾病，但在其他兩組卻沒有，這和文獻所示相近，較老的人且有腦血管疾病的人較易得到肺炎感染，此外心臟疾病也會造成病人容易得到肺炎感染，尤其是在有充血性心衰竭的病人，因此在本研究的單純肺炎組，可看到較多的人有心臟相關潛在疾病。[76,77]

表格 6-1 不同感染症之分布

| Indication | N=137（%） |
|---|---|
| Pneumonia | 120（87.6） |
| VAP with other infections[a] | 37（27.0） |
| VAP without other infections | 37（27.0） |
| Non-VAP with other infections | 23（16.8） |
| Non-VAP without other infections | 23（16.8） |
| cIAIs[b] | 28（20.4） |
| cIAIs without other infections | 11（8.0） |
| cSSSIs[c] | 23（16.8） |
| cSSSIs without other infections | 5（3.6） |

a: Ventilator-associated pneumonia
b: complicated intra-abdominal infections
c: complicated skin and skin-structure infections

## 6.2 菌種之分佈及敏感性

本研究中最常見之菌種為 MDRAB，其次為 *S. maltophilia*、extended-spectrum β-lactamases（ESBL）的菌種（包含對 carbapenem-resistent（CR）菌種）、MRSA 及 VRE，主要的菌種分佈都是屬於抗藥性之細菌。

MDRAB 的敏感性比例是 67.7%，在 ESBL 及 CR 的菌種，本試驗中只有 *K. pneumonia* 有 3 個有測試對 tigecycline 的敏感性，均對 tigecycline 有敏感性；*S. maltophilia* 及 VRE 則是都沒有做其對 tigecycline 的敏感性試驗；MRSA 皆對 tigecycline 具有敏感性。

在 tigecycline 的敏感性方面，本研究與文獻所示類似，不論是 FDA 或 EUCAST 都沒有對於 *A. baumannii* 訂定其 tigecycline 的敏感性判斷標準，所以目前國外資料暫無此菌種敏感性比例的統合，但在台灣的研究中，分別以這兩個組織對於 *Enterobacteriaceae* 的標準當作其敏感性判斷標準，而本研究則是使用美國食品藥物管理局的標準，本研究中 MDRAB 和台灣的研究中所示之敏感性比率相近，如

表格 6-2 所示；其他如 ESBL 菌種及 MRSA，都和文獻所看到的將近 100%的敏感性比率類似。[78]

表格 6-2 *Acinetobacter baumannii* 對 tigecycline 之敏感性比率與其他研究比較

| | Susceptible（%） | Intermediate（%） | Resistant（%） |
|---|---|---|---|
| This study[a] | 67.7 | 22.9 | 9.3 |
| Chen[44],2011（TW）[a] | 68.2 | 23.1 | 8.8 |
| Gordon[79], 2009[a] | 100 | - | - |
| Schafer[56], 2007[a] | 65 | 30 | 10 |
| Poulakou[80], 2009[a] | 55.6 | 40.7 | 3.7 |

a: Use *Enterobacteriaceae* MIC breakpoints suggested by the FDA（susceptible, ≦ 2 μg/ml; intermediate, 4 μg/ml; and resistant, ≧8 μg/ml）

## 6.3 使用 tigecycline 治療結束時的死亡率

如表格 6-3 所示，整體來看，在使用 tigecylcine 期間死亡的比例有 28%，但在單純複雜性皮膚及皮膚結構感染及複雜性腹腔內感染，都沒有人死亡，單純肺炎組的死亡率（35%）則稍高於整體死亡率；若將病人分為感染 MDRAB 及其他菌種兩群，發現在感染 MDRAB 的組別死亡率有稍高的趨勢（33% versus 18%, P=0.0677）；再次分析發現，感染 Carbapenem-resistent（CR）菌種、ESBL（extended-spectrum beta-lactamase）菌種及 VRE，都沒有人死亡；而感染 MRSA 者有 2 人死亡（40%）。

單一菌種感染與多重菌種感染兩者的死亡率沒有差異（27% versus 31%, P > 0.05）；但是在對於 tigecycline 具有敏感性的菌種死亡率較沒有敏感性的低（26% versus 48%, P=0.0233）；此外合併其他藥品治療死亡率與單獨治療相同，合併 ceftazidime 與 colistin 也都沒有差異。

在肺炎指引中，院內感染肺炎的死亡率整體來說，大約是在 33~50%，[68] 在其他的回溯性研究中也發現死亡率大約在 20~40%，但是在臨床試驗中，其死亡率卻是較低（5.1%），不過整體而言本研究之死亡率與以前之流行病學及其他回溯性研究相比，並沒有較高的傾向，如表格 6-4 所示。[46,59]

表格 6-3 使用 tigecycline 之死亡率

| Type | Mortality, No.（%） |
|---|---|
| Total | 39（28） |
| By indication | |
| Pneumonia | 25（35） |
| cSSSIs[a] | 0 |
| cIAIs[b] | 0 |
| By pathogens | |
| MDRAB[a] | 32（33） |
| Other pathogens | 7（18） |
| Monomicrobial | 19（27） |
| Polymicrobial | 20（31） |
| By treatment | |
| Monotherapy | 5（23） |
| Polytherapy | 34（29） |
| With colistin | 7（27） |
| With ceftazidime | 18（36） |

a: complicated skin and skin structure infections

b: complicated intra-abdominal infections

c: multidrug resistant *A. baumannii*

表格 6-4 與其他研究之死亡率相比

| Study | Population | APACHE II | Mortality |
|---|---|---|---|
| This study | Mostly HAP[a] patients | 25 | 28% |
| Curcio[59], 2011 | Critically ill patients | 18 | 35.5% |
| Freire[46], 2010 | HAP[a] | - | 5.1% |
| Gordon[79], 2009 | MDRAB[b] infections | 21 | 26.5% |
| Gardiner[5], 2009 | With secondary bacteremia | 13 | 2.2% |
| Chemaly[57], 2009 | In cancer patients with serious infections | 15 | 32.7% |
| Schafer[56], 2007 | VAP[c] and bacteremia | - | 16% |
| Swoboda[4], 2008 | Severe sepsis or septic shock | 27 | 30% |

a: hospital-acquired pneumonia

b: multidrug resistant *A. baumannii*

c: ventilator-associated pneumonia

## 6.4 治療結果

本研究之臨床治療反應，整體來看有達到 50%，在各研究中之臨床治療反應也不盡相同，若是單獨看 cIAI 及 cSSSI，可發現在各研究中，臨床治療反應相近，在此兩個美國食品藥物管理局核可之適應症，tigecycline 的治療反應好；但在肺炎感染的病人身上，臨床治療反應卻是差異甚大，也因此造成整體的治療反應有差，本研究肺炎之臨床反應與其他研究相比，臨床反應較差，如表格 6-5。

此外在研究中也發現，若是單一菌種感染，雖然死亡率與多重菌種感染者沒有差異，但是在臨床治療反應上，單一菌種感染的人成功率較高；若病人感染之菌種對於 tigecycline 的敏感性測試為具有敏感性，也會有較低的死亡率及治療成功率。

單獨使用 tigecycline 的病人疾病嚴重度雖然較低，但臨床治療成功率與合併治療的病人相比也沒有比較好，之前的研究有顯示合併使用藥品的組別與單用治療成功率沒有差異，也有的研究發現使用合併藥品的組別，治療失敗率較高，不過在各研究的臨床治療成功率都比本研究較高[59,80,81]，詳見表格 6-6；在合併使用其他藥品的組別中，最常見的是 colistin 與 ceftazidime，合併使用這兩者疾病嚴重度相似，在臨床治療反應也沒有差異；此外單一 MDRAB 感染之病人，合併使用有效藥品治療與單一治療沒有差異，但在合併使用 colistin 的病人中，發現使用吸入 colistin 的病人比靜脈注射 colistin 病人有較低之死亡率，其原因可能是臨床上常是疾病較嚴重或較難治療之病人會使用靜脈注射 colistin，且使用靜脈注射 colistin 的病人較容易發生腎臟方面的副作用，因此使病人死亡率較高。

在 MDRAB 的臨床治療成功率與其他研究相比，本研究成功率較低，不到 50%，但與其他研究相比，本研究的疾病嚴重程度較高（APACHE II: 25 分），且敏感性比率又較低，可能因此造成本研究之 MDRAB 治療成功率較低，詳見表格 6-7。

表格 6-5 不同感染症之治療結果與其他研究相比

| Type of infections | This study[c] | Eckmann[50], 2010[a] | Chemaly[57], 2009[b] | Kuo[58], 2011 | Curcio[81], 2008 |
|---|---|---|---|---|---|
| cIAI[d] | 64% | 75% | 84% | 67% | 88% |
| cSSSI[e] | 100% | 82% | | | |
| Pneumonia | 45% | 74%[f] | 51% | 18% | 66% |
| Total | 50% | 81.3% | 64% | 30% | 76% |

a: In severely infectious patients（APACHE II, median: 19）
b: In cancer patients（APACHE II, median: 15）
c: APACHE II, median: 25
d: complicated intra-abdominal infection
e: complicated skin and skin-structure infection
f: Nosocomial infection, only 51% of patients are pneumonia

表格 6-6 合併使用藥品治療與單獨 tigecycline 治療之臨床治療成功率比較

| Type, No.（%） | This study | Curcio[59], 2011 | Curcio[81], 2008 | Poulakou[80], 2009 |
|---|---|---|---|---|
| APACHE II | 25 | 18 | - | 12 |
| Monotherapy | 13（59） | 109（68.5） | 74（95） | 18（81.8） |
| Polytherapy | 55（48） | 35（70） | 20（57） | 18（78.3） |

表格 6-7 與之前研究之 MDRAB 臨床治療成功率比較

| Study | Susceptible（%） | APACHE II | Clinical response, No.（%） |
|---|---|---|---|
| This study | 67.7 | 25 | 45（46） |
| Schafer[56], 2007 | 65 | - | 21（84） |
| Curcio[81], 2008 | 100 | - | 50（67） |
| Poulakou[80], 2009 | 55.6 | 15 | 21（75） |
| Gordon[79], 2009 | 100 | 21 | 23（67） |

## 6.5 續發性感染

從整體來看，續發性感染在本研究中約占 37%，而文獻約 29%較本研究為低，若依照不同感染症區分，發現單純感染肺炎的族群發生續發性感染的機會較單純感染複雜性腹腔內感染的人少（28% versus 45%），文獻中雖然發現續發性感染在不同適應症沒有差異，但可以看到肺炎的組別有較少的趨勢（HAP: 21.7% versus cIAI: 33.3%）；最常見的續發性感染菌種在本研究及文獻中皆是 *P. aeruginosa*，本研究約有 10%的人發生，在文獻中則約 19%，比本研究略高[82]。

其次在本研究中有約 6%的人續發性感染之菌種為 carbapenem-resistent 菌種與 ESBL（extended-spectrum beta-lactamase）菌種，這些續發性感染大部分是由痰液中培養得到，本研究之病人絕大多數是有肺炎感染（87.6%），有較多的肺部潛在疾病（80%），因此續發性感染較多為肺部感染可能是因為此原因；另外一個可能是在肺中的療效不佳，造成肺部在使用 tigecycline 時無法有效治療疾病，使得續發性感染的比例在肺部機會較高，而 tigecycline 的療效如前所述，是和 AUC/MIC 相關，有研究指出 tigecycline 在呼吸器相關肺炎感染的 AUC/MIC 比非呼吸器相關之院內感染肺炎低，且 tigecycline 在臨床試驗就發現，在肺部上皮內襯液（細胞外）AUC 比肺泡（細胞內）AUC 低很多，而肺部內的 AUC 比血中 AUC 高 3 到 4 倍左右，在一案例報告發現在呼吸器相關肺炎感染的人肺部內的 AUC 更低，造成 AUC/MIC 變低，臨床療效變差，大部分臨床 tigecycline 常對付之細菌如 *S. pneumoniae*、MRSA、*H. influenzae* 和 *Enterobacteriaceae*，多半是存在肺部上皮內襯液（細胞外），在這個組織的 AUC 相對肺泡（細胞內）AUC 更低，甚至比血中 AUC 更低，造成臨床反應很差。[10,83]

## 6.6 危險因子分析

### 6.6.1 與之前研究比較

在影響 tigecycline 的治療因素，在一篇文獻中指出 APACHE II 分數、使用腎臟替代療法會影響治療結果；另一篇在複雜性腹腔內感染的病人發現，在單變項分析中，體重、非西班牙裔人、闌尾炎或膽囊炎診斷者、APACHE II 分數、有無 *P. aeruginosa* 的感染、AUC/MIC≧3.1 會影響治療結果，多變項分析中也和單變項的因子相同；本研究之複雜性腹腔內感染病人數較少，所以並無特別針對此類病人進行治療失敗因子分析，但在 APACHE II 分數一樣都有得到顯著，在這些疾病嚴重程度較高的病人都容易造成治療失敗，本研究亦有分析有無 *P. aeruginosa* 的感染，發現對於治療失敗無影響，此外因本研究為回溯性研究，在臨床上並無常規檢查 AUC/MIC 值，所以沒有此資料。[4,84]

在另一篇關於院內感染肺炎的單變項分析中發現有呼吸器相關肺炎感染、APACHE II 分數、AUC/MIC 及白蛋白會影響治療結果，在多變項分析中，只剩下 AUC/MIC≧0.9 和白蛋白；一篇關於 MDRAB 肺炎感染的研究，單變項分析發現，APACHE II 較高分、使用 tigecycline 時間較短、較高比例的女性、單一菌種感染及雙側性肺炎感染在治療失敗的組別較多，多變項分析發現女性、惡性疾病、較高分的 APACHE II、雙側性肺炎感染以及單一菌種感染為治療失敗之獨立危險因子；與此兩個研究相比，一些危險因子有所不同，但共同的都發現 APACHE II 分數較高為治療失敗的因子，其他的因子本研究大部分都沒有顯著，但本研究在單變項分析中，發現治療成功的組別有較多的人有單一菌種感染，與 Ye 等人的研究相反，推測其原因，在本研究中單一菌種感染之病人，疾病嚴重度（APACHE II）較低，而此因子影響治療的成敗，所以在本研究才會發現單一菌種感染之病人較多治療成功，不過此因子在本研究之多變項分析中沒有被挑選出來。[55,85]

### 6.6.2 糖尿病與血糖值之影響

以往的研究顯示，感染症與高血糖有相關性，但確切的原因目前尚有爭論，但一般認為不管病人是否有糖尿病，在病人發生敗血症時，通常都會觀察到有高血糖的狀況，主要是因為在有壓力的狀況下，身體會經由糖質新生等途徑增加血糖，供給需能大的器官去應付壓力；但研究又發現在嚴重高血糖的病人會使得免疫功能下降，造成病人更容易發生感染，使得病人的死亡率增加。[86]

在目前對於病人住院時之血糖值雖然沒有一個一致性的答案，但在許多研究發現，疾病嚴重的病人，容易發生高血糖的併發症，若沒有控制好，病人院內死亡率較高；因此研究顯示住院血糖值最好控制在 140~180 mg/dL，會有較低的死亡率以及較少的低血糖副作用。[71,87-89]

本研究發現在有糖尿病的病人，有較多的人治療成功（50% versus 23%, P=0.0011），但在治療時之血糖值，治療成功的人血糖值較低（126.8 mg/dL versus 152.2 mg/dL, P=0.0393），因此去看有糖尿病的病人，發現血糖值的確是較沒有糖尿病的病人高（157.7 mg /dL versus 129.5 mg/dL, P=0.0002），但在有糖尿病的人中又發現治療成功的人血糖值比治療失敗的人低（144.1 mg/dL versus 186.6 mg/dL, P=0.0002）；綜合以上之結果，認為對於治療成功或失敗的影響，應針對血糖值而非糖尿病，所以在本研究便將血糖值取代糖尿病帶入多變項分析中研究。

### 6.6.3 本研究之危險因子

本篇研究中在整體病人，治療失敗之獨立危險因子為急性腎衰竭、敗血性休克以及治療時之血糖值；在單純肺炎病人則為敗血性休克；這些造成治療容易失敗的獨立危險因子都是與疾病嚴重程度有相關之因子，所以對於治療疾病嚴重程度較大的病人，其治療較易失敗。

此外不論在整體病人或單純肺炎病人，都可以發現血糖值是治療失敗之獨立

危險因子，對於嚴重感染的病人，常發生高血糖的併發症，因此如前一節所述，在這樣的病人，免疫功能變差，造成容易再發生感染，且病人死亡率也較高，因此治療也較容易失敗，所以在處理嚴重感染的病人，不僅要治療感染症，同時也應該要注意控制病人血糖值在 140 mg/dL 到 180 mg/dL 之間。

## 6.7 副作用

在許多研究中發現，最常發生的副作用為腸胃道副作用如噁心（26%）、嘔吐（18%）、腹瀉（12%）、腹痛（6%）等，[11] 在本研究也發現是腸胃道副作用較多，但腸胃道副作用中以腹瀉最多（21%），其中噁心與嘔吐的副作用各只佔 4%左右，判斷其原因可能是因為在本研究中大多數的人在使用 tigecycline 前已經用過許多抗生素，因此較容易造成腹瀉，高估其副作用發生率；另外較多的病人有使用呼吸器，因此在噁心及嘔吐這兩個副作用無法準確評估，可能會低估。

在嚴重副作用中，發生的比率較低，這些副作用在之前研究也都有少數的比例會發生，但在本研究中，許多病人疾病嚴重度較高，較多人發生嚴重敗血症，因此導致病人的肝腎功能變差，此因素也會影響到嚴重副作用的判斷。所以在這些嚴重的副作用，有可能是藥品本身造成，但也有可能是疾病本身的影響。

在本研究中，這些副作用的 Naranjo 分數評估都只在 1 到 4 分，副作用的可能性評估都屬於可能的副作用，這可能是因為本研究為回溯性研究，許多副作用較難確定其確切性，對當初的臨床狀況較難評估有關。

## 6.8 研究限制

### 6.8.1 病人資料收集

本研究為回溯性分析，因此不是每個病人都會有詳細的基本資料記錄，且因為本研究為單一醫學中心之研究，病人若之前未曾來此醫學中心看病，則病人之潛在疾病、病史、過敏史等病人基本資料可能會有資料不完整；此外在臨床表徵的紀錄上，因為是病歷回顧，所以若病歷中無清楚記載，可能無法確實評估病人當時之狀態；生化檢驗數值也不會每個人都有測量，因此在評估病人疾病嚴重程度的量表 APACHE II 時，會因缺乏實驗數值，所以將此項視為正常去評估，造成 APACHE II 的評分無法確切的體現病人當時之疾病嚴重程度。

### 6.8.2 病人治療結果及副作用評估

在臨床治療反應之評估，因為是回溯性評估，若醫生沒有在病歷上確切記載病人是否有改善，則會以臨床表徵來評斷，但因回溯性研究無法確實評估病人當時狀態，所以在臨床治療反應評估，可能會與實際情況有所偏差；另外在細菌學治療的評估上，因為臨床上不一定會照著書上寫的，去重複培養檢體以確定是否已清除病菌或是還持續有病菌存在甚至感染其他菌種，因此在細菌學治療的評估也無法每個人都能評估；在死亡率的評估，使用 tigecycline 期間自動出院（against medical advise）的病人並非全部都是病危離院，但在計算死亡率時卻都會將其算做有發生死亡的事件，因此會造成死亡率的評估較實際值偏高；另外在死亡的原因上，有些病歷不一定會記載是否是因為感染的原因死亡，評估是否因為感染而死亡時就會有困難，所以也會造成死亡率的評估有所偏差；且無法取得外院資料而被排除的病人，有可能疾病嚴重度較高，死亡率的評估也會造成低估。

在評估治療失敗的危險因子，以前的研究多半顯示 AUC/MIC 是一個重要的因子，且體外試驗及動物實驗，也說明 tigeycline 藥品與此因子有相關性，但本研究

為回溯性分析，無法得到 AUC 及 MIC 的數值。

因為使用 tigecylcine 時，時常會併用其他抗生素，在副作用評估會因為無法排除其他藥品之影響，而導致副作用的評估無法十分確定是否因為 tigecycline 的影響，造成副作用的評估可能會過度計算，另外因為病人疾病嚴重度在本研究都偏高，所以部分副作用如噁心、嘔吐等，有部分人是無法評估。

### 6.8.3 研究地點及個案數限制

本研究為單一醫學中心之研究，且納入之病人群人數較少，且使用的病人適應症多半偏向院內感染肺炎，導致病人族群的分布會不均，所以本研究只能代表本院病人使用之狀況，若要外推到其他地區使用之狀況，可能還要再依照不同的適應症，以及對 tigecycline 的感受性比率去推算；此外在單獨分析只有肺炎感染組的治療失敗危險因子時，兩組的人數各只有 30 人左右，人數較少，容易造成檢定力變差，危險因子可能沒有偵測到。

### 6.8.4 敏感性試驗之限制

在本醫學中心，測量菌種的敏感性試驗，使用的方法為濾紙片擴散法來測定，此方法對於敏感性的評估會較差，此外本醫學中心使用的敏感性試驗標準以 FDA 的標準去測試，並無使用 EUCAST 的規定，所以無法判斷是否有較多的菌種比想像中的更加具有抗藥性。

# 第7章 結論

本研究使用 tigecycline 的人，87.6%的人有感染肺炎，20.4%有感染複雜性腹腔內感染，16.8%有感染複雜性皮膚及皮膚結構感染；常見治療之菌種為 MDRAB 佔 71%，其他的菌種也多半是抗藥性細菌；MDRAB 在本研究之敏感性分布，與之前研究相似，67.7%具有敏感性。

治療結果在死亡率與其他研究相比並無較高死亡率（28% versus 20-40%），在臨床治療反應與其他研究比起來，治療成功率在複雜性皮膚及皮膚結構之感染及複雜性腹腔內感染沒有差異，但本研究之院內感染肺炎治療成功率偏低（45% versus 18-74%），將病人分成非呼吸器相關肺炎及呼吸器相關肺炎兩者的治療成功率也沒有差異（57% versus 37%, P=0.09），但在非呼吸器相關肺炎有較高的趨勢；另外在感染 MDRAB 的病人，與之前研究比起來治療成功率低（46% versus 67-84%）。

本研究對治療的結果，分別對全體病人及單獨肺炎的病人進行單變項及多變項分析，在全體病人中治療時之血糖大於 180 mg/dL、在使用 tigecycline 時發生敗血性休克、在使用 tigecycline 時發生急性腎衰竭是治療失敗都較容易造成治療失敗，在單獨肺炎感染病人發生敗血性休克，較容易造成治療失敗。

在這些影響治療結果的因子，發現都是和使用 tigecycline 的時候其疾病嚴重度有相關，因此在疾病嚴重程度較大的病人，其治療預後可能較差；在整體病人或單純肺炎病人，治療失敗的獨立因子都有血糖值，因此認為在治療病人感染時，控制血糖對於病人治療之結果也很重要，建議在治療這類疾病較嚴重之病人，要注意監測病人血糖並控制在合理範圍；AUC/MIC 雖然有研究指出可以預測 tigecycline 治療結果，但本研究無法探討 AUC/MIC，所以這是以後研究可以再深入探討的部分。

總結，在病人治療之死亡率沒有差異，但在肺炎感染的病人治療效果與其他

研究相比似乎有較低的治療成功率，其中感染 MDRAB 的病人失敗率比以前研究較高；在疾病嚴重程度較大者以及血糖控制較差者，治療效果較差，因此建議使用在疾病嚴重度大的病人要注意以及在高血糖之病人要控制好血糖否則治療容易失敗。

# 第8章 參考文獻

1. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. BMC Infect Dis 2005;5:88.

2. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4658-66.

3. Tanaseanu C, Milutinovic S, Calistru PI, et al. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. BMC Pulm Med 2009;9:44.

4. Swoboda S, Ober M, Hainer C, et al. Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2008;61:729-33.

5. Gardiner D, Dukart G, Cooper A, Babinchak T. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 phase III clinical trials. Clin Infect Dis 2010;50:229-38.

6. FDA drug safety communication: Increased risk of death with Tygacil（Tigecycline）compared to other antibiotics used to treat similar infections.（Accessed 8 April 2011, at http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm.）

7. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2011;66:1963-71.

8. Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe2+ cleavage of 16S rRNA. J Antimicrob Chemother 2004;53:592-9.

9. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Protein synthesis inhibitorsand miscellaneous antibacterial agents. In: Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12 th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.

10. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline-a new glycylcycline antimicrobial agent. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52:165-71.

11. Tygacil（TM）, tigecycline for injection. Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, USA. 2010.（Accessed at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021821s021lbl.pdf ）

12. K. R, M. G, M. C, J. K-B, G. D, E. E-G. Tigeycline（TGC） concentration（Cp） in lung tissue, cerebrospinal fluid（CSF） , and bile of human subjects. In: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC; 2005.

13. Conte JE, Jr., Golden JA, Kelly MG, Zurlinden E. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. Int J Antimicrob Agents 2005;25:523-9.

14. Hoffmann M, DeMaio W, Jordan RA, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [14C]tigecycline, a first-in-class glycylcycline antibiotic, after intravenous infusion to healthy male subjects. Drug Metab Dispos 2007;35:1543-53.

15. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline（GAR-936）. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:738-44.

16. Projan SJ. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycylcycline antibacterial agent. Pharmacotherapy 2000;20:219S-23S.

17. van Ogtrop ML, Andes D, Stamstad TJ, et al. In vivo pharmacodynamic activities of two glycylcyclines（GAR-936 and WAY 152,288） against various gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:943-9.

18. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:220-9.

19. Nicolau DP, Mengedoht DE, Kline JJ. Tetracycline-induced pancreatitis. Am J Gastroenterol 1991;86:1669-71.

20. Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis. Gastroenterol 1981;81:1134-6.

21. Steinberg WM. Acute drug and toxin induced pancreatitis. Hosp Pract（Off Ed）1985;20:95-102.

22. Gilson M, Moachon L, Jeanne L, et al. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature. Scand J Infect Dis 2008;40:681-3.

23. Mascarello M, Papa G, Arnez ZM, Luzzati R. Acute necrotizing pancreatitis related to tigecycline. J Antimicrob Chemother 2012;67:1296-7.

24. Hung WY, Kogelman L, Volpe G, Iafrati M, Davidson L. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review. Int J Antimicrob Agents 2009;34:486-9.

25. Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. *In vitro* activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S315-32.

26. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. Clin Ther 2004;26:704-14.

27. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. Int J Infect Dis 2005;9:251-61.

28. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 2005;41:S341-S53.

29. Darling IM, Cirincione BB, Owen JS. Noncompartmental pharmacokinetics of tigecycline in phase 3 studies of patients with complicated skin and skin-structure and intra-abdominal infections. In: Forty-fifth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, USA: American Society for Microbiology; 2005:17.

30. Meagher AK, Passarell JA, Van Wart SA, Cirincione BB, Ambrose PG.

Estimation of *in vitro* susceptibility breakpoints for tigecycline against staphylococci. In: Forty-fifth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, USA: American Society for Microbiology; 2005:22.

31. MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. J Antimicrob Chemother 2008;62 Suppl 1:i11-6.

32. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S354-67.

33. Chen Z, Wu J, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy vs. imipenem/cilastatin in Chinese patients with complicated intra-abdominal infections: a randomized controlled trial. BMC Infect Dis 2010;10:217.

34. Meagher AK, Passarell JA, Van Wart SA, Cirincione BB, Ambrose PG. Estimate of *in vitro* usceptibility breakpoint for tigecycline against *Enterobacteriaeae*. In: Forty-fifth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, USA: American Society for Microbiology; 2005:23.

35. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44 Suppl 2:S27-72.

36. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52:187-93.

37. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;61:329-38.

38. Bergallo C, Jasovich A, Teglia O, et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in treatment of community-acquired pneumonia: results from a double-blind randomized phase 3 comparison study with levofloxacin. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;63:52-61.

39. Rubino CM, Bhavnani SM, Forrest A, Korth-Bradley J, Ambrose PG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for efficacy of tigecycline in patients with hospital- or community-acquired pneumonia. In: 47th Interscience Conference on

Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago（IL）, USA: Institute For Clinical Pharmacodynamics; 2007.

40. McKeage K, Keating GM. Tigecycline: in community-acquired pneumonia. Drugs 2008;68:2633-44.

41. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST. 2012.（Accessed January 1st, 2012, at http://www.eucast.org/.）

42. Liu JW, Ko WC, Huang CH, et al. Agreement assessment of tigecycline susceptibilities determined by the disk diffusion and broth microdilution methods among commonly encountered resistant bacterial isolates: results from the Tigecycline *In Vitro* Surveillance in Taiwan（TIST） study, 2008 to 2010. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1414-7.

43. Kao T-M, Wang J-T, Weng C-M, Chen Y-C, Chang S-C. *In vitro* activity of linezolid, tigecycline, and daptomycin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates from adult patients, 2006–2008: Stratified analysis by vancomycin MIC. J Microbiol Immunol Infect 2011;44:346-51.

44. Chen YH, Lu PL, Huang CH, et al. Trends in the susceptibility of clinically important resistant bacteria to tigecycline: results from the Tigecycline *In Vitro* Surveillance in Taiwan study, 2006 to 2010. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1452-7.

45. Kandemir O, Oztuna V, Colak M, Akdag A, Camdeviren H. Comparison of the efficacy of tigecycline and teicoplanin in an experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis model. J Chemother 2008;20:53-7.

46. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;68:140-51.

47. Dowzicky MJ, Chmelařová E. Global in vitro activity of tigecycline and linezolid against Gram-positive organisms collected between 2004 and 2009. Int J Antimicrob Agents 2011;37:562-6.

48. Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: Successful treatment with tigecycline and daptomycin. J Hosp Med 2007;2:343-4.

49. Florescu I, Beuran M, Dimov R, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant *enterococci*: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. J Antimicrob Chemother 2008;62 Suppl 1:i17-28.

50. Eckmann C, Heizmann WR, Leitner E, von Eiff C, Bodmann KF. Prospective, non-interventional, multi-centre trial of tigecycline in the treatment of severely ill patients with complicated infections: new insights into clinical results and treatment practice. Chemotherapy 2011;57:275-84.

51. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2735-7.

52. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. PloS one 2012;7:e37375.

53. Garrison MW, Mutters R, Dowzicky MJ. *In vitro* activity of tigecycline and comparator agents against a global collection of Gram-negative and Gram-positive organisms: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004 to 2007. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;65:288-99.

54. Draghi DC, Tench S, Dowzicky MJ, Sahm DF. Baseline *in vitro* activity of tigecycline among key bacterial pathogens exhibiting multidrug resistance. Chemotherapy 2008;54:91-100.

55. Ye J, Jr., Lin H-S, Kuo A-J, et al. The clinical implication and prognostic predictors of tigecycline treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Infect 2011;63:351-61.

56. Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, Mangino JE. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Pharmacotherapy 2007;27:980-7.

57. Chemaly RF, Hanmod SS, Jiang Y, et al. Tigecycline use in cancer patients with serious infections: a report on 110 cases from a single institution. Medicine（Baltimore）2009;88:211-20.

58. Kuo SC, Wang FD, Fung CP, et al. Clinical experience with tigecycline as treatment for serious infections in elderly and critically ill patients. J Microbiol Immunol Infect 2011;44:45-51.

59. Curcio D, Vargas SW, Ugarte Ubiergo S, et al. Tigecycline treatment of critically ill patients: the Latin user experience. Curr Clin Pharmacol 2011;6:18-25.

60. Bassetti M, Nicolini L, Repetto E, Righi E, Del Bono V, Viscoli C. Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation. BMC Infect Dis 2010;10:287.

61. Tasina E, Haidich A-B, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2011;11:834-44.

62. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.

63. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.

64. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharm Ther 1981;30:239-45.

65. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:133-64.

66. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-32.

67. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005;41:1373-406.

68. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.

69. Mosby's medical dictionary. St. Louis: Mosby/Elsevier; 2006.

70. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. Lancet 2005;365:63-78.

71. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125-39.

72. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-24.

73. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11:R31.

74. Vallés J, Calbo E, Anoro E, et al. Bloodstream infections in adults: Importance of healthcare-associated infections. J Infect 2008;56:27-34.

75. What is a Serious Adverse Event?（Accessed 07/31, 2012, at http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm.）

76. Klare B, Kubini R, Ewig S. Risk factors for pneumonia in patients with cardiovascular diseases. Pneumologie 2002;56:781-8.

77. Matsui T, Ebihara T, Ohrui T, Yamaya M, Arai H, Sasaki H. Cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. Nihon Ronen Igakkai Zasshi 2003;40:325-8.

78. Nørskov-Lauritsen N, Marchandin H, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of tigecycline and comparators against bacterial isolates collected as part of the TEST study in Europe（2004–2007）. Int J Antimicrob Agents 2009;34:121-30.

79. Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. J Antimicrob Chemother 2009;63:775-80.

80. Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. J Infect 2009;58:273-84.

81. Curcio D, Fernandez F, Cane A, Barcelona L, Stamboulian D. Indications of a new antibiotic in clinical practice: results of the tigecycline initial use registry. Braz J Infect Dis 2008;12:198-201.

82. García-Cabrera E, Jiménez-Mejías M, Gil Navarro M, et al. Superinfection during

treatment of nosocomial infections with tigecycline. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:867-71.

83. Burkhardt O, Rauch K, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. Int J Antimicrob Agents 2009;34:101-2.

84. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Babinchak TJ, Korth-Bradley JM, Drusano GL. Impact of different factors on the probability of clinical response in tigecycline-treated patients with intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1207-12.

85. Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, et al. Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1065-72.

86. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. Pharmacotherapy 2005;25:963-76.

87. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.

88. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive Care Med 2009;35:1738-48.

89. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ 2009;180:821-7.

# 附件 個案報告表（Case report form）

**Patient profile**

Chart number：_____Date of birth：____/____/___ Age:___ Sex：M/ F Scr:___

Clcr: ____ Height：(____/ /____) cm Weight：(____/ /____) kg

IBW：____kg Smoking：___PPD for___years Drinking：__Btl per week for__years

Betel nut：____years Traveling history : ____ Allergy：___ Operation history：____

Admission date：__/ /__ Discharged date：__/ /___ LOS（total）：_____days

Discharged status: Die/AAD/Transfer（to other hospital/ to other ward）/ OPD/ cure

Ward：_____→_____→_____→_____→_____

Date： ___/ /___→___/ /___→___/ /___→___/ /___→___/ /___

First Tigecycline using date：___/ /_____ Duration：_____ Ward：_____

LOS before 1st Tigecycline using date：total: ICU: days (___/ /___ - ___/ /___)

LOS after 1st Tigecycline using date：total: ICU: days(___/ /___ - ___/ /___)

☐ Nosocomial ☐ Health-care associate___ ☐ Community-acquired infection

☐ Previous hospitalization 6 months before（___/ /___ - ___/ /___）_____

☐ Prior infection within 6 months _____

☐ Infection type: complicated intra-abdominal infection/complicated skin and skin-structure infections/ pneumonia/other:_____

Admission TPR: _____ BP: _____

Chief complaint: _____

**Underlying diseases/comorbidity（from admission to tigecycline using）**

☐ Metabolic diseases

☐Type 1 DM ☐Type 2 DM ☐Others _____

☐ Cardiovascular diseases

☐ HTN ☐ CHF ☐ CAD ☐ VHD ☐ RHD ☐ Arrhythmia _____

☐ Shock ☐ Hemodynamic instability ☐ Others _____

☐ Respiratory diseases

☐ Asthma ☐ COPD ☐ respiratory failure/ARDS ☐ Ventilator used

☐ Others__

☐ Hepatobiliary diseases

☐ Liver cirrhosis child pugh A/B/C ☐ Ascites ☐ Fatty liver ☐ HBV

（+/carrier） ☐ HCV ☐ Benign biliary tract disease ☐ Others _____

☐ Renal diseases

☐ ARF ☐ CRI stage:____ ☐ ESRD ☐ dialysis HD/PD/___ ☐ Others _

☐ Autoimmune diseases

☐ SLE ☐ Hashimoto's disease ☐ Others _____

☐ GI disorders

☐ GI bleeding ☐ Hemolysis ☐ Ulcers ☐ Others _____

☐ Urogenital system

☐ BPH ☐ Neurogenic Bladder ☐ Others _____

☐ Malignancy

☐ Solid organ _____ ☐ Hematologic _____

☐ Hematological disorders

☐ DIC ☐ Aplastic anemia:_____ ☐ Anemia（Hb < 10） ☐ Others ____

☐ Immunocompromised

☐ HIV

☐ Solid organ transplantation（Heart-Lung /Heart/Kidney/Liver/Others_____）

☐ Bone marrow transplant

☐ Neutropenia：(  /  /  -  /  /  ) ANC：  WBC：

☐ Use of an immunosuppressive agent within 30 days prior to bacteremia

☐ Chemotherapy（ / / - / / ）

☐ Corticosteroid ☐ prednisone 20mg/d（or equivalence）≧2 wks

☐ 30 mg/d≧1wks ☐unknown

Dosage: Duration:

☐ Others _____

☐ SIRS /sepsis /severe sepsis /septic shock _____ ☐ CVA ☐ TB ☐ Burn ☐ Trauma ☐ Others _____

**Charlson comorbidity score：24 hr within admission and after tigecycline using**

| Assigned weights for diseases | | Assigned weights for diseases | |
|---|---|---|---|
| 1 | Myocardial infarct（AMI, old MI） | 2 | Hemiplegia、paraplegia |
| 1 | Congestive heart failure | 2 | Moderate or severe renal（Moderate: Scr>3; Severe: dialysis, transplant, uremia） |
| 1 | Peripheral vascular disease（intermittent claudication, aortic anerysm, gangrene, blood vessel replaced by prosthesis, resection and replacement of lower limb arteries） | 2 | Diabetes with end organ damage |
| | | 2 | Any tumor（non-metastatic） |
| | | 2 | Leukemia |
| 1 | Cerebrovascular disease（TIA） | 2 | Lymphoma |
| 1 | Dementia | 3 | Moderate or severe liver disease（Hepatic coma, portal HTN, EV, other sequel of chronic liver disease） |
| 1 | Chronic pulmonary disease | | |
| 1 | Connective tissue disease | | |
| 1 | Ulcer disease | 6 | Metastatic solid tumor |
| 1 | Mild liver disease（alcoholic cirrhosis, cirrhosis, chronic hepatitis） | 6 | AIDS |
| | | Total score：_____ | |
| 1 | Diabetes without organ damage | | |

**Severity of illness: On admission**（　　/　　/　　）_____

☐ Pitt bacteremia score（1998 version）　Total: _____score　☐ No bacteremia

| Criteria | Score | Get | | Score | Get |
|---|---|---|---|---|---|
| Fever | | | Hypotension | 2 | |
| ≦ 35°C | 2 | | (a) Acute hypotension event drop in systolic > 30 mmHg and diastolic > 20 mmHg;or | | |
| 36 °C | 1 | | | | |
| | 0 | | | | |
| 36.1-38.9°C | 1 | | (b) Requirement for IV pressor agents; or | 0 | |
| 39°C | 2 | | | | |
| ≧ 40°C | | | (c) Systolic blood pressure < 90 mmHg | | |
| | | | No hypotension | | |
| Mechenical ventilation | 2 | | Mental status:（GCS: E__V__M__） | | |
| | | | Alert | 0 | |
| Cardiac arrest | 4 | | Disoriented | 1 | |
| | | | Stuporous | 2 | |
| | | | Comatose | 4 | |

☐ APACHE II score : _____　Predicted mortality : _____

**Prior infection during 30 days prior to tigecycline using**

☐ No

☐ Yes

☐BSI ☐RTI ☐UTI ☐cSSSI ☐IAI ☐unknown ☐Others _____

| Date | Ward | Source | Pathogen | Note（patient status, Pitt） |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

（**Patient status**: Resolve/Under treatment/No treatment）

**Antimicrobial therapy during the 30 days prior to tigecycline using**

☐ Yes ☐ No

| No | Abx | Dosage | Freq. | Route | Date of start | Date of end | Days before 1st tigecycline | Diagnosis | Others（appropriate or not） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | |

**Classification of antibiotics during the 30 days prior to tigecycline using**

☐ Penicillins

☐ Penicillins（natural penicillins/ penicillinase-resistant penicillins/ aminopenicillins）

☐ β-lactam/β-lactamase inhibitors（Tazocin®/Timentin®/Augmentin®/Unasyn®）

☐ Cephalosporins

☐ 1st cephalosporin ☐ 2nd cephalosporin ☐ 3rd cephalosporin ☐ 4th cephalosporin ☐ Cefmatazole /Flomoxef

☐ Carbapenem（imipenem/ meropenem/ ertapenem） ☐ Monobactam（aztreonam）

☐ Aminoglycoside（Genta/amika/tobra/isepa/netil/strep）

☐ Quinolone（cipro/levo/moxifloxacin）

☐ Macrolides（Azithromycin/ clarithromycin/ erythromycin）

☐ Sulfonamides（co-trimoxazole/dapsone） ☐ Anti-TB（INH/RIF/PZA/EMB）

☐ Glycopeptides（vancomycin/teicoplanin） ☐ Linezolid

☐ Lincosamide/ Amphenicols/ Tetracyclines

☐ Mescellaneous（fusidate/ metronidazole/ rifamycin） ☐ Colistin

☐ Antianaerobic agent _____ ☐ Others：_____

**Prior antifungal, antiviral therapy during the 30 days before tigecycline using**

☐ Yes ☐ No

| | Therapy | Dosage | Freq. | Route | Date of start | Date of end | Days before 1st tigecycline | Diagnosis | Others（reason） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | |

**Surgery during the 30 days before tigecycline using**

**Postelective/Postemergency** ☐ Yes ☐ No

| No | Date | Procedure | Site | Reason | Days before tigecycline using |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |

**Invasive or therapeutic procedure or catheters during 72 hr prior to tigecycline using** ☐ Yes ☐ No

| | Invasive procedure | Date | | Invasive procedure | Date |
|---|---|---|---|---|---|
| ☐ | Pig-tail drainage（site:_____） | | ☐ | Appendectomy | |
| ☐ | PTCD | | ☐ | Video-Assisted Thoracic Surgery | |
| ☐ | Jejunostomy tube | | ☐ | Paracentesis/ Thoracentesis | |
| ☐ | NG tube/duodenal tube | | ☐ | Chest tube | |
| ☐ | Debridment | | ☐ | Others：_____ | |

**B/C during 24 hrs before tigecycline using ___/___/___（___:___）** ☐ No B/C

Blood source: 1. CVP, 2. S-G, 3. A-line, 4. DL, 5. Peripheral, 6. Port-A, 7. Hickman, 8.

Others : _____

| No | Specimen | Sampling/Report date | Blood source | Pathogens | Note（sensitivity, Pitt） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |

Type of infection ☐ Monomicrobial infection ☐ Polymicrobial infection

**Infection source of bacteremia:**

☐ BSI ☐ RTI ☐ UTI ☐ cSSSI ☐ IAI ☐ others_____ ☐ unknown

**Pathogens other than B/C during 24 hrs before tigecycline using ___/____/___**

**(  :  )** ☐ No

| No | Specimen | Sampling/Report date | Source | Pathogens | Note（sensitivity） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |

（Type of infection: ☐ **Sputum:** ☐ Monomicrobial ☐ Polymicrobial infection

☐ **Urine:** ☐ Monomicrobial ☐ Polymicrobial infection

☐ **Discharge:** ☐ Monomicrobial ☐ Polymicrobial infection

☐ **Other**: _____☐ Monomicrobial ☐ Polymicrobial infection）

**Clinical presentation during 3 days after tigecycline using**

Mental status：_____ EEG: _____

CXR: _____ U/A: _____

Respiratory S&S : _____ Wound：_____

GI S&S: _____

CT: _____ MRI: _____

Abd echo: _____

Liver dysfunction：_____

Acute renal failure: _____

☐ SIRS ☐ Sepsis ☐ Severe sepsis ☐ Septic shock

Circulatory shock requiring vasopressors：_____

Others_____

☐ Mental status change

**Lab data during 3 days after tigecycline using：Date___/___/___(**closest data to the date）

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WBC | | RBC | | AST | | PT | |
| Seg | | Hct | | ALT | | PTT | |
| Band | | Hb | | G-GT | | INR | |
| CRP | | PLT | | ALP | | D-Dimer | |
| BUN | | Glucose | | LDH | | FDP | |
| Cre | | $Hb_{A1c}$ | | Alb | | | |
| Na | | K | | T/D-bil | | | |

## Antimicrobial treatment

☐ Length of total therapy：

☐ <5 days ☐ 5 days-14 days ☐ > 14 days ☐ > 6 weeks（ Reason: ）

☐ Others _____（ Reason: ）

☐ Length of appropriate therapy：

☐ <5 days ☐ 5 days-14 days ☐ > 14 days ☐ > 6 weeks（ Reason: ）

☐ Others _____（ Reason: ）

## Other infections within 30 days after 1st tigecycline using

☐ No

☐ Yes

☐ BSI ☐ RTI ☐ UTI ☐ cSSSI ☐ IAI ☐ unknown ☐ others_____

| | Sampling/Report date | Ward | Specimen | Source | Pathogen | Note（Pitt, sensitivity） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |
| 5 | | | | | | |
| 6 | | | | | | |

**Treatment（within 30 days after tigecycline using）**

| | Abx | Dosage | Frequency | route | Date of start | Date of end | Days after 1st tigecycline | Diagnosis | Others（sensitivity） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | |

☐ Septic shock during tigecycline ☐ Yes ☐ No

☐ Immunocompromised ☐ Yes:

neutropenia/immunosuppressant/steroids/chemotherapy ☐ No

☐ Duration from this episode（infection or culture）to tigecycline used: _____ days

☐ Sensitivity to Tigecycline: S to R ☐ Yes ☐ No

☐ RRT when tigecycline used ☐ Yes ☐ No

☐ Days of ETT to tigecycline used: _____ days

☐ Eradication of main target pathogens ☐ Yes ☐ No

☐ Use tigecycline due to prior abx failed ☐ Yes ☐ No

☐ Early HA infection < 5 days ☐ Late HA infection ≧ 5 days

**Outcomes**

**Clinical response within 30 days after tigecycline using, evaluate on D7, D14, and the date of end of therapy**

| | D1 | D7 | D14 | D30 | Day（ ） Discharge |
|---|---|---|---|---|---|
| Death（+/-） Cause （D/I/U/Indeterminate） | | | | | |
| Clinical response* | | | | | |
| Microbiologic response+ | | | | | |
| Peak BT | | | | | |
| WBC | | | | | |
| Seg/band | | | | | |
| CRP/Alb | | | | | |
| BUN/Cre | | | | | |
| AST/ALT | | | | | |
| T-bil/D-bil | | | | | |
| Drainage（color & amount） | | | | | |
| Change of Abx（+/-） | | | | | |
| Pitt bacteremia score | | | | | |
| APACHE II score | | | | | |
| Complications | Yes/no | Yes/no | Yes/no | | Yes/no |
| Others | | | | | |

*Clinical response [**Cure**: complete resolution of S&S **Improvement**: partial resolution **Failure**: no improvement/deterioration **Indeterminate**: compromised by other events]

+Microbiologic response [**E**: eradication during or after tigecycline used **P**:

persistently（+）culture **I**: specimen not available for estimation of eradication **S:** superinfection（new pathogens with worsen S&S）]

☐ Secondary infection _____
Colonization by resistant bacteria _____

☐ Debridement: _____times

☐ Discharged status：Die/ AAD/Transfer( to other hospital/ to other ward )/ OPD/ cure

☐ D14 Mortality（☐Yes ☐No）

**Time for WBC to return to normal after tigecycline using**

☐ Can't be assessed because of

☐ Neutropenia: ANC <1500/mm$^3$（<1.5 x 10$^9$/L） ☐ Leukemia ☐ Lymphoma ☐ Coinfection

☐ Secondary infection ☐ Normal/too low ☐ Others _____

Date when normal WBC（4000~11000/mm$^3$）lasting for at least 48 hrs（____/____/_____）,[（ ）days after 1$^{st}$ tigecycline using]

☐ Abnormal until death/discharge Reason: _____

**Time for BT to return to normal after tigecycline using**

☐ Can't be assessed because of

☐ Neutropenia: ANC <1500/mm$^3$（<1.5 x 10$^9$/L） ☐ Leukemia ☐ Lymphoma

☐ Coinfection

☐ Secondary infection ☐ Normal/too low ☐ Others _____

Date when normal BT（< 37.5°C）lasting for at least 48 hrs（___/___/___）, [（ ） days after 1$^{st}$ tigecycline using]

☐ Abnormal until death/discharge Reason: _____

**Tigecycline-related adverse events** ☐ Yes ☐ No

☐ GI system（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ Nausea ☐ Vomiting ☐ Diarrhea ☐ Abdominal pain ☐ Pancreatitis ☐ other: _____

☐ CV system（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ HTN ☐ Hypotension ☐ other: _____

☐ Dermatologic（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ Sweating ☐ Photosensitivity ☐ other: _____

☐ Endocrine/Metabolic（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ Hypoproteinemia ☐ AMY（>220 U/L）☐ LDH（> 460 U/L）☐ other: _

☐ Hematologic（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ Anemia ☐ Leukocytosis( >11,000/$mm^3$ )☐ Thrombocytosis( >500,000/$mm^3$ )

☐ other: _____

☐ Hepatic（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ ALT/AST（>205/155 U/L）☐ Hyperbilirubinemia（>2 mg/dL）☐ ALP（258 U/L）☐ other: _____

☐ Neurologic（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ Dizziness ☐ Headache ☐ other: _____

☐ Renal（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ BUN（>20 mg/dL）☐ CRE（>1.2mg/dL）☐ other: _____

☐ Respiratory（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

☐ Dyspnea ☐ other: _____

☐ Other: _____（☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely）

**Other factors affect the side effects**

☐ Drugs except tigecycline ☐ Diseases ☐ Other:_____

**Naranjo score:**

☐ Certain ☐ Probable/likely ☐ Possible ☐ Unlikely

可能性：為評估藥品不良反應，請回答下列問題並勾選適當的答案。

| | 是 | 否 | 不知 | 給分 |
|---|---|---|---|---|
| 1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？ | +1 | 0 | 0 | |
| 2. 此種不良反應是否於服藥之後發生？ | +2 | -1 | 0 | |
| 3. 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？ | +1 | 0 | 0 | |
| 4. 停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？ | +2 | -1 | 0 | |
| 5. 有沒有其他原因（此藥品以外）可以引起同樣的不良反應？ | -1 | +2 | 0 | |
| 6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生？ | -1 | +1 | 0 | |
| 7. 此藥品的血中濃度是否達到中毒劑量？ | +1 | 0 | 0 | |
| 8. 對此病人而言，藥品劑量與不良反應的程度是否成正向關係？ | +1 | 0 | 0 | |
| 9. 病人過去對同樣或類似藥品是否也產生同樣的不良反應？ | +1 | 0 | 0 | |
| 10.此項不良反應是否有客觀的證據？ | +1 | 0 | 0 | |
| | | | 總分 | |

確定為下列何者：

_____ > 8 分，確定 _____ 1-4分，可能

_____ 5-8 分，極有可能 _____ =0 分，存疑 _____ < 0 分，不相關