

# 达托霉素治疗皮肤及软组织感染的疗效和安全性网状 Meta 分析

周俊凝<sup>1</sup>, 徐晓艳<sup>1\*</sup>, 秦元<sup>2</sup>, 宋沧桑<sup>3</sup>, 张阳<sup>3</sup>

(1. 聊城市人民医院脑科医院药剂科, 山东 聊城 252000;

2. 西南医科大学附属医院药学部, 四川 泸州 646000;

3. 昆明市第一人民医院药学部, 云南 昆明 650000)

**[摘要]** 目的:通过对皮肤和皮肤结构感染(Skin and skin structure infections, SSSI)的治疗方法进行系统回顾和网状 Meta 分析(Network meta-analysis, NMA),旨在评价新型的环脂肽类药物达托霉素的疗效和安全性。方法:按照预先制定的检索策略,检索 Pubmed, Embase, The Cochrane Library, The ClinicalTrials. gov Website 和中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WANFANG)、维普数据库(VIP),检索时间从建库开始至 2020 年 7 月 31 日,建立严格的文献纳入和排除标准,应用 Revman 评价文献质量,筛选出高质量的随机对照试验(Randomized Clinical Trials, RCTs),提取文献基本信息及数据,应用 R 软件的 GEMTC 包联合 JAGS 软件进行贝叶斯网状 Meta 分析。采用相对风险比(Relative risk, RR)及 95% 置信区间(95% Confidence interval, 95% CI)评估达托霉素的临床治愈率、微生物清除率以及严重不良反应。结果:本研究使用 R 软件调用 GEMTC 程序包来进行网状 Meta 分析,在皮肤软组织感染的情况下,达托霉素对比几种抗菌药物,其疗效和安全性没有统计学差异。排序结果显示,临床治愈率、微生物清除率排在首位的分别是特拉万星、达托霉素。严重不良反应发生率最低的是特拉万星。结论:对于皮肤和软组织感染的治疗,达托霉素对比万古霉素、利奈唑胺、替加环素、替考拉宁、奥利万星、特拉万星、达巴万星,其疗效和安全性没有统计学差异。在微生物结局上达托霉素略有优势;安全性方面,达托霉素较万古霉素、利奈唑胺、替加环素等药物严重不良反应的发生率相对较小。但是鉴于本次 Meta 分析的局限性和异质性,我们的结论需要谨慎解读,未来需要更大规模的前瞻性研究与更严格的研究设计予以验证。

**[关键词]** 达托霉素;网状 Meta 分析;皮肤和皮肤结构感染;随机对照试验

**[中图分类号]** R911.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-3593(2020)06-0483-14

## Efficacy and Safety of Daptomycin in the Treatment of Skin and Soft Tissue Infections: Network Meta-analysis

ZHOU Jun-ning<sup>1</sup>, XU Xiao-yan<sup>1\*</sup>, QIN Yuan<sup>2</sup>, SONG Cang-sang<sup>3</sup>, ZHANG Yang<sup>3</sup>

(1. Department of Pharmacy, Brain Hospital of Liaocheng People's Hospital, Shandong, Liaocheng 252000, China;

2. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China;

3. Department of Pharmacy, The First Hospital of Kunming, Yunnan Kunming 650000, China)

**[Abstract]** **Objective:** The objective was to conduct a systematic review and Network meta-analysis (NMA) of existing treatments for SSSI focusing on the recently approved agent from a new class of antibiotics, the cyclic lipopeptides Daptomycin. **Methods:** This network meta-analysis is used to determine direct and indirect evidence of relevant trials. We search for Pubmed, Embase, The Cochrane Library, The ClinicalTrials. gov Website, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WANFANG Database (WANFANG), and VIP Database (VIP) according to a pre-defined search strategy. Establish strict literature inclusion and exclusion criteria and evaluate the quality of the included studies in Revman. The Bayesian Network meta-analysis was performed using R software through gemtc package. The clinical success rate, microbial success rate, and safety of several antimicrobial drugs were assessed using relative risk ratio (RR) and 95% confidence interval (95% CI). **Results:** In this study, the Bayesian Network meta-analysis was performed using R software through gemtc package. In the case of skin soft tissue infection, Daptomycin compared to several antibacterial drugs, its efficacy and safety were not sta-

**[作者简介]** 周俊凝,女,硕士,研究方向:临床药学。E-mail:851683537@qq.com

**\*[通讯作者]** 徐晓艳,女,本科,副主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:1435570293@qq.com

tistically different. The results of the ranking showed that the clinical success rate, microbial success rate, and success rate of treatment of MRSA ranked first in the first place are Telavancin, Daptomycin, Daptomycin. The lowest incidence of severe adverse reactions was Telavancin. Conclusions: In the case of skin and soft tissue infections, Daptomycin compared to several antibacterial drugs, its efficacy and safety were not statistically different. In the microbial outcome, Daptomycin has a slight advantage. In terms of safety, the incidence of severe adverse reactions of Daptomycin is relatively small compared with Vancomycin, Linezolid, Tigecycline. However, given the limitations and heterogeneity of this meta-analysis, our conclusions need to be interpreted cautiously. The future requires larger prospective studies and more rigorous research designs to test these conclusions.

[Key Words] Daptomycin; Network Meta-analysis; Skin and skin structure infections; Randomized Clinical Trial

皮肤及软组织感染 (Skin and soft tissue infections, SSTI), 又称皮肤及皮肤结构感染 (Skin and skin structure infections, SSSI), 其发病率在全球范围内呈上升趋势<sup>[1]</sup>, 2010 年美国食品与药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 指南将 SSSI 定义为皮肤的细菌感染, 病变大小至少为 75 cm<sup>2</sup> (以红肿、水肿或硬结面积衡量), 包括蜂窝织炎、伤口感染和周围蜂窝组织脓肿。SSSI 是由多种细菌引起的, 最常见的是革兰阳性细菌, 包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 和甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (Methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA), 随着抗菌药物耐药性的增加, 治疗变得越来越困难。一项研究<sup>[2]</sup>发现, 44.6% 的 ABSSSI 是由金黄色葡萄球菌引起的, 其中 80% 为耐甲氧西林的金葡菌。目前的治疗主要依赖于广谱抗生素, 但在已知或怀疑 MRSA 感染的情况下, 应使用靶向抗生素治疗 7~14 d。

达托霉素 (Daptomycin) 最初是由 Lilly 公司研究, Cubist 制药公司开发的一种新的环脂肽抗生素, 它是由一株罗氏链霉菌发酵而来的。应临床对新型耐药抗生素的迫切需求, 2003 年底, 美国食品与药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 经过快速审理程序批准注射用达托霉素用于治疗由一些革兰阳性敏感菌株引起的并发性皮肤及皮肤结构感染, 如脓肿、手术切口感染和皮肤溃疡。达托霉素的作用机制与其他抗菌药物不同, 它通过扰乱细胞膜对氨基酸的转运, 从而阻碍细菌细胞壁肽聚糖的生物合成, 改变细胞质膜的性质; 另外, 它还能通过破坏细菌的细胞膜, 使其内容物外泄而达到杀菌的目的, 因此细菌可能难以对达托霉素产生耐药。在对抗 MRSA 方面, 达托霉素体外试验显示对广泛的革兰阳性病原体显示出快速、浓度依赖性的杀菌活性, 目前已在 70 多个国家和地区获得批准应用。

治疗 SSSI 有多种方案, 临床上常用的抗生素包括万古霉素、利奈唑胺和达托霉素等, 但关于它们的相对有效性的证据有限<sup>[3,4]</sup>。万古霉素曾被认为是

临床上治疗 MRSA 感染的首选药物, 然而, 最近有报道称它在 MRSA 治疗中的最低抑菌浓度 (Minimal bactericidal concentration, MIC) 一直在增加, 而且由于其较高的肾毒性, 万古霉素的使用受到了限制; 利奈唑胺类药物的耐药率越来越高, 可引起贫血、血小板减少和胃肠道不良反应等, 特别是长期使用的患者容易出现不良反应<sup>[5]</sup>。而达托霉素是一种相对安全的抗生素, 其最常见的副作用是肌肉毒性, 但治疗结束停药后, 这种副作用可以逆转, 预后良好。由于耐药性是一个日益紧迫的问题, 故在标准疗法无效的情况下, 需要新的抗生素来控制感染, 而达托霉素极可能成为一种潜在的替代药物<sup>[6,7]</sup>。但达托霉素在我国上市的时间较晚, 在临床应用的时间较短, 再加上很多研究纳入的患者数量较小, 所以, 达托霉素在国内的应用较少。

大多数已发表的随机对照试验与万古霉素相比并没有取得统计学上的显著差异<sup>[3]</sup>, 更多的结果是利奈唑胺比万古霉素更有利<sup>[8-11]</sup>。有 13 篇 Meta 分析对万古霉素、利奈唑胺和其他抗微生物药的疗效进行了系统性评价, 其中与万古霉素疗效比较的研究最多, 并发现利奈唑胺更有临床优势<sup>[12-22]</sup>。然而, 这些研究大多只考虑了两种治疗方法的直接比较, 而忽略了间接比较。贝叶斯网状 Meta 分析是一种综合多项研究结果的统计方法, 并间接比较多种治疗方法, 从而将现有的所有的直接和间接证据结合起来。目前由于有关抗菌药物治疗 SSSI 相对有效性及安全性证据的局限性, 促使了本篇贝叶斯网状 Meta 分析的开展, 为临床的合理用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准 (PICOS 原则)

1.1.1 纳入标准 (1) 研究类型: 国内外公开发表的所有评估纳入药物治疗复杂 SSSI 的临床疗效和安全性之间关系的随机对照试验, 语种为中文和英文; (2) 研究对象: 经诊断确诊为 SSSI, 其年龄、性别、种族不限; (3) 干预措施: 患者为初次治疗, 并且需要静脉给予抗生素治疗的患者; (4) 结局指标: 评价疗效的指标包括: 临床治愈率, 微生物的清除率和 MRSA 的清除率。

微生物的清除率是指在接受治疗前微生物培养为阳性,随访时微生物培养结果为阴性。评价安全性的指标是严重不良反应,严重不良反应主要包括以下6点:①死亡;②危及生命;③需要或延长住院时间;④导致持续性或严重残疾;⑤导致先天性的异常或出生缺陷⑥其他重要的医疗事件如过敏性支气管哮喘。所有分析人群仅限于意向性治疗(intention-to-treat,ITT)人群。

**1.1.2 排除标准** (1)无法提取结局指标信息的研究或者信息不完整的研究;(2)患者重叠的研究;(3)多重感染的研究,联合治疗的研究;(4)综述型文章;(5)病例报道;(6)会议摘要;(7)系统评价;(8)研究对象为动物或动物模型的研究。

## 1.2 文献检索策略

文献检索策略参考《Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions》制定。检索策略根据不同数据库的检索特点进行调整,结合主题词与自由词进行多次预检索后,确定最终检索策略。计算机检索 Pubmed、Embase、The Cochrane Library、The Clinical-Trials.gov Website 和中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WANFANG)、维普数据库(VIP),检索时间从建库开始直到2020年7月。中文检索词包括:急性皮肤和软组织感染或皮肤和软组织感染、随机对照试验;英文检索词包括:Skin and skin structure infections or Skin and soft tissue infections、RCT。

## 1.3 文献筛选与资料提取

对于最初检索得到的所有文献,导入文献管理软件 Endnote X7 进行归类整理,首先阅读标题和摘要,挑选出可能符合标准的文献。之后进行全文筛选,选出符合纳入标准的研究。文献筛选由2位研究人员按照纳入和排除标准独立进行并交叉核对,如遇分歧协商无法解决,由第三位研究人员判断作决定。提取文献基本信息包括:作者、年份、年龄、性别、身高、体重指数、病程、干预措施、结局指标等。

## 1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版偏倚风险评估工具对纳入的30篇文献进行评价,偏倚主要分为五类:(1)选择偏倚(随机序列的产生是否正确以及是否进行分配隐藏);(2)测量偏倚;(3)实施偏倚(知情者、参与者和结局指标评价者是否实施盲法);(4)报告偏倚;(5)随访偏倚(是否采用意向性分析,是否报道失访情况)。对各评价条目逐一回答。

## 1.5 统计分析

使用 R 软件通过 gemtc 程序包对临床治愈率、微生物清除率和毒副作用进行网状 Meta 分析,临床治

愈率、微生物清除率的安全性采用相对风险比(Relative risk,RR)进行合并分析。在模型上根据 DIC 差值选择固定效应模型或随机效应模型。使用函数 mtc.run 通过马尔科夫链-蒙特卡罗(Markov Chain Monte Carlo,MCMC)技术评估模型参数,运行四条马尔科夫链进行分析。使用 R 软件调用 gemtc 程序包构建 mtc 模型即可得到排序概率图和累积排序概率图,其面积的取值范围为0~1,大小决定了干预措施的排序,数值越大干预措施越有效。根据  $I^2$  来判断各研究间的异质性,当  $I^2 < 25\%$  时,表示异质性低;当  $I^2 > 50\%$ ,表示存在实质性的异质性,对结果需谨慎解读。在进行一致性检验时采用节点劈裂法进行分析,探讨其一致性和不一致性,若  $P < 0.5$  时,则一致性差异具有统计学差异,我们认为研究的一致性较差。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据研究目的不断调整检索策略,初步检索相关文献6146篇。用 Endnote X7 软件对文献去重,阅读文献标题和摘要后余52篇。根据纳入排除标准进行多次筛选,最终纳入30项随机对照试验。具体检索流程见图1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入的30项临床研究中,共纳入15436名患者,5项临床研究<sup>[34,37,38,58,62]</sup>以标准疗法(万古霉素或抗葡萄球菌青霉素)为对照组,20项临床研究<sup>[33,35-36,39-40,42-44,46,49,51-56,59-61]</sup>以万古霉素作为对照组,本文在数据处理时,将万古霉素对照组和标准疗法对照组统一称为标准疗法对照组。文献基本特征见表1,2。

### 2.3 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究的方法学质量评价见图2,3。

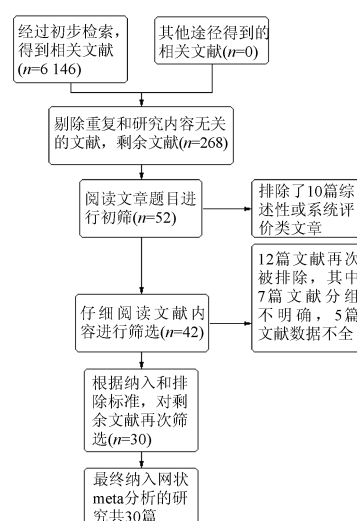


图1 文献筛选流程图



## 2.4 网状 Meta 分析结果

最终纳入 30 篇文献,其中涉及的药物包括万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、替加环素、替考拉宁、特拉万星、奥利万星、达巴万星,本研究通过 RevMan 软件、R 软件、gemtc 程序包等分别对临床治愈率、微生物清除率以及安全性进行数据分析及图形绘制。

### 2.4.1 临床治愈率

**2.4.1.1 临床治愈率的网状关系图** 一共 23 个研究报道了临床治愈率,其中达托霉素对照常规抗生素(青霉素或万古霉素)的研究有 4 个,奥利万星对照万古霉素的研究有 5 个,达托霉素对照万古霉素的研究有 2 个,利奈唑胺对照万古霉素的研究有 5 个,特拉万星对照标准疗法(青霉素或万古霉素)的研究有 2 个,

利奈唑胺对照替考拉宁的研究有 1 个, 达巴万星对照常规抗生素 (万古霉素或利奈唑胺) 的研究有 2 个, 达巴万星对照利奈唑胺的研究有 1 个, 特拉万星对照万古霉素的研究有 1 个, 建立网状关系图 4 如下。

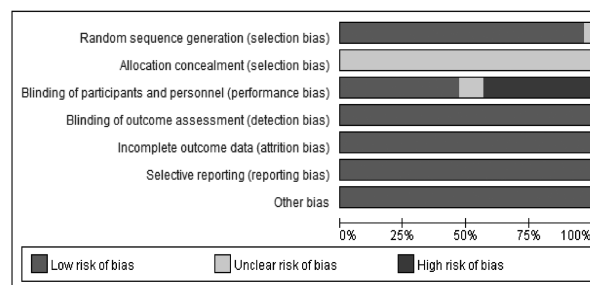
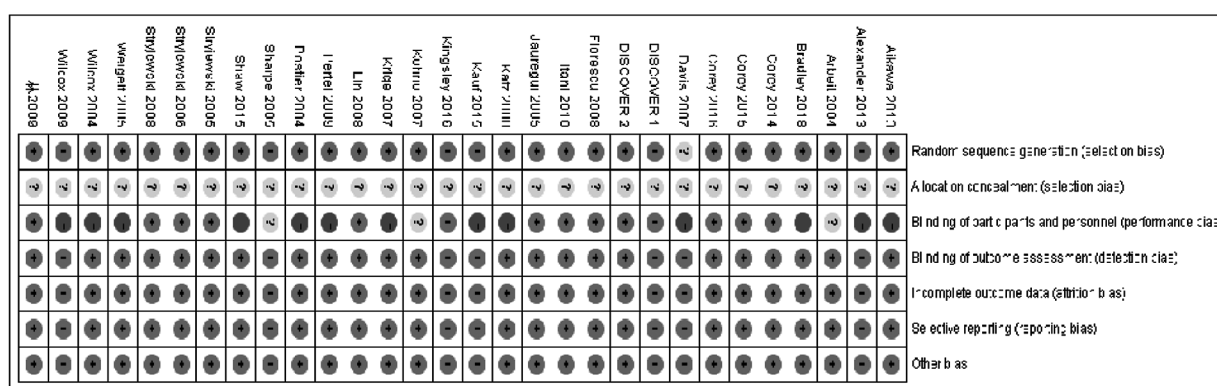


图2 纳入研究的偏倚风险评价结果构成比



**图3** 纳入研究的偏倚风险评价结果

表 1 纳入研究的基本特征

| 序号 | 作者年份                           | 研究类型 | 人群     | 年龄 (y)                   | 体重 (kg)                  | 干预措施 | 人数 (男/女)     |
|----|--------------------------------|------|--------|--------------------------|--------------------------|------|--------------|
| 1  | Aikawa 2013 <sup>[33]</sup>    | RCT  | SSTIs  | 69.0(22-92) <sup>a</sup> | —                        | 达托霉素 | 88(47/41)    |
|    |                                |      |        | 70.0(29-82) <sup>a</sup> | —                        | 万古霉素 | 22(15/7)     |
| 2  | Arbeit 2004 <sup>[34]</sup>    | RCT  | eSSSI  | 51.5(18-91) <sup>a</sup> | —                        | 标准疗法 | 534(293/241) |
|    |                                |      |        | 51.9(17-94) <sup>a</sup> | —                        | 达托霉素 | 558(308/250) |
| 3  | Corey 2015 <sup>[35]</sup>     | RCT  | ABSSSI | 45.0(13.40) <sup>b</sup> | —                        | 奥利万星 | 503(338/165) |
|    |                                |      |        | 44.4(14.29) <sup>b</sup> | —                        | 万古霉素 | 502(343/159) |
| 4  | Corey 2014 <sup>[36]</sup>     | RCT  | ABSSSI | 46.2(14.20) <sup>b</sup> | 81.9(24.44) <sup>b</sup> | 奥利万星 | 475(301/174) |
|    |                                |      |        | 44.3(14.50) <sup>b</sup> | 82.7(26.52) <sup>b</sup> | 万古霉素 | 479(301/178) |
| 5  | Katz 2008 <sup>[37]</sup>      | RCT  | eSSSI  | 43.5(18-77) <sup>a</sup> | —                        | 达托霉素 | 48(31/17)    |
|    |                                |      |        | 41.0(18-86) <sup>a</sup> | —                        | 标准疗法 | 48(35/13)    |
| 6  | Alexander 2013 <sup>[38]</sup> | RCT  | eSSTI  | 74.6(6.33) <sup>b</sup>  | —                        | 达托霉素 | 81(34/47)    |
|    |                                |      |        | 75.3(5.16) <sup>b</sup>  | —                        | 标准疗法 | 39(13/26)    |
| 7  | Florescu 2008 <sup>[39]</sup>  | RCT  | eSSSI  | —                        | —                        | 替加环素 | 100          |
|    |                                |      |        | —                        | —                        | 万古霉素 | 33           |
| 8  | Itani 2010 <sup>[40]</sup>     | RCT  | eSSTI  | 49.7(18-93) <sup>a</sup> | —                        | 利奈唑胺 | 537(305/232) |
|    |                                |      |        | 49.4(18-99) <sup>a</sup> | —                        | 万古霉素 | 515(315/200) |
| 9  | Jauregui 2005 <sup>[41]</sup>  | RCT  | eSSSI  | 47(16) <sup>b</sup>      | —                        | 达巴万星 | 571(353/218) |
|    |                                |      |        | 46(17) <sup>b</sup>      | —                        | 利奈唑胺 | 283(172/111) |

续表 1

| 序号 | 作者年份                            | 研究类型 | 人群     | 年龄(y)                    | 体重(kg)                  | 干预措施      | 人数(男/女)      |
|----|---------------------------------|------|--------|--------------------------|-------------------------|-----------|--------------|
| 10 | Kohno 2007 <sup>[42]</sup>      | RCT  | cSSTI  | 68.4(16.4) <sup>b</sup>  | —                       | 利奈唑胺      | 100(70/30)   |
|    |                                 |      |        | 67.5(16.3) <sup>b</sup>  | —                       | 万古霉素      | 51(36/15)    |
| 11 | Lin 2008 <sup>[43]</sup>        | RCT  | cSSTI  | 56.3(16.7) <sup>b</sup>  | —                       | 利奈唑胺      | 71(46/25)    |
|    |                                 |      |        | 59.6(13.3) <sup>b</sup>  | —                       | 万古霉素      | 71(42/29)    |
| 12 | Pertel 2009 <sup>[44]</sup>     | RCT  | cSSSI  | 54(25-79) <sup>a</sup>   | —                       | 达托霉素      | 28(12/16)    |
|    |                                 |      |        | 48(18-86) <sup>a</sup>   | —                       | 万古霉素      | 22(11/11)    |
| 13 | Postier 2004 <sup>[45]</sup>    | RCT  | cSSSI  | 49.3(15.1) <sup>b</sup>  | 85.8(26.6) <sup>b</sup> | 替加环素 25mg | 79(53/26)    |
|    |                                 |      |        | 48.7(14.6) <sup>b</sup>  | 86.3(26.6) <sup>b</sup> | 替加环素 50mg | 81(65/16)    |
| 14 | Sharpe 2005 <sup>[46]</sup>     | RCT  | cSSTI  | —                        | —                       | 利奈唑胺      | 30           |
|    |                                 |      |        | —                        | —                       | 万古霉素      | 30           |
| 15 | Stryjewski 2005 <sup>[47]</sup> | RCT  | cSSTI  | 44.6(13.9) <sup>b</sup>  | —                       | 特拉万星      | 84(54/30)    |
|    |                                 |      |        | 44.3(13.5) <sup>b</sup>  | —                       | 标准疗法      | 83(46/37)    |
| 16 | Stryjewski 2006 <sup>[48]</sup> | RCT  | cSSSI  | 44.7(13.7) <sup>b</sup>  | —                       | 特拉万星      | 100(55/45)   |
|    |                                 |      |        | 42.3(10.9) <sup>b</sup>  | —                       | 标准疗法      | 95(62/33)    |
| 17 | Weigelt 2005 <sup>[49]</sup>    | RCT  | cSSTI  | 52(18) <sup>b</sup>      | —                       | 利奈唑胺      | 592(375/217) |
|    |                                 |      |        | 52(18) <sup>b</sup>      | —                       | 万古霉素      | 588(363/225) |
| 18 | Wilcox 2004 <sup>[50]</sup>     | RCT  | ABSSSI | 53(20) <sup>b</sup>      | —                       | 利奈唑胺      | 215(117/98)  |
|    |                                 |      |        | 55(19) <sup>b</sup>      | —                       | 替考拉宁      | 215(117/98)  |
| 19 | Wilcox 2009 <sup>[51]</sup>     | RCT  | cSSSI  | 53.7(18.1) <sup>b</sup>  | 75.3(24.9) <sup>b</sup> | 利奈唑胺      | 363(202/161) |
|    |                                 |      |        | 53.8(17.6) <sup>b</sup>  | 73.3(19.9) <sup>b</sup> | 万古霉素      | 363(210/153) |
| 20 | Stryjewski 2008 <sup>[52]</sup> | RCT  | cSSSI  | 48.8(16.6) <sup>b</sup>  | —                       | 特拉万星      | 928(517/411) |
|    |                                 |      |        | 48.7(16.6) <sup>b</sup>  | —                       | 万古霉素      | 939(559/380) |
| 21 | Boucher 2013 <sup>[53]</sup>    | RCT  | ABSSSI | 48.8 <sup>c</sup>        | —                       | 达巴万星      | 288(170/118) |
|    |                                 |      |        | 48.9 <sup>c</sup>        | —                       | 万古霉素      | 285(173/112) |
| 22 | Wilcox 2013 <sup>[54]</sup>     | RCT  | ABSSSI | 49.1 <sup>c</sup>        | —                       | 达巴万星      | 371(223/148) |
|    |                                 |      |        | 51.4 <sup>c</sup>        | —                       | 万古霉素      | 368(201/167) |
| 23 | Lin 2009 <sup>[55]</sup>        | RCT  | cSSTI  | 56(17) <sup>b</sup>      | —                       | 利奈唑胺      | 71(25/46)    |
|    |                                 |      |        | 60(13) <sup>b</sup>      | —                       | 万古霉素      | 71(29/42)    |
| 24 | Kingsley 2016 <sup>[56]</sup>   | RCT  | ABSSSI | 44.8(14.91) <sup>b</sup> | —                       | Linezolid | 77(52/25)    |
|    |                                 |      |        | 44.8(15.54) <sup>b</sup> | —                       | 万古霉素      | 98(51/47)    |
| 25 | Corey 2016 <sup>[57]</sup>      | RCT  | ABSSSI | 45.6(13.8) <sup>b</sup>  | —                       | 奥利万星      | 978(639/339) |
|    |                                 |      |        | 44.3(14.4) <sup>b</sup>  | —                       | 万古霉素      | 981(644/337) |
| 26 | Bradley 2018 <sup>[58]</sup>    | RCT  | cSSSI  | —                        | —                       | 达托霉素      | 257(131/126) |
|    |                                 |      |        | —                        | —                       | 标准疗法      | 132(70/62)   |
| 27 | Kauf 2015 <sup>[59]</sup>       | RCT  | cSSSI  | 47.2(15.2) <sup>b</sup>  | 97.1(29.8) <sup>b</sup> | 达托霉素      | 118(64/54)   |
|    |                                 |      |        | 50.0(13.5) <sup>b</sup>  | 97.4(30.4) <sup>b</sup> | 万古霉素      | 106(57/49)   |
| 28 | Shaw 2015 <sup>[60]</sup>       | RCT  | cSSSI  | 42(12) <sup>b</sup>      | —                       | 达托霉素      | 50(29/21)    |
|    |                                 |      |        | 38(13) <sup>b</sup>      | —                       | 万古霉素      | 50(35/15)    |
| 29 | Davis 2007 <sup>[61]</sup>      | RCT  | cSSSI  | 45(19-67) <sup>a</sup>   | —                       | 达托霉素      | 53(28/25)    |
|    |                                 |      |        | 45(19-73) <sup>a</sup>   | —                       | 万古霉素      | 212(138/74)  |
| 30 | Krige 2007 <sup>[62]</sup>      | RCT  | cSSSI  | 40(13) <sup>b</sup>      | 70(21) <sup>b</sup>     | 达托霉素      | 174(97/77)   |
|    |                                 |      |        | 40(13) <sup>b</sup>      | 65(13) <sup>b</sup>     | 标准疗法      | 152(87/65)   |

注:a – Values are median (minimum-maximum); b – Data are mean (SD); c – Data are mean

Standard Therapy-an antistaphylococcal penicillin or vancomycin

ABSSSI:Acute bacterial skin and skin structure infections,急性细菌性皮肤和皮肤结构感染

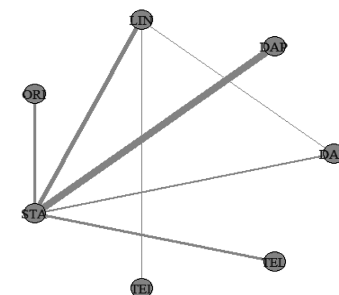
cSSSIs:Complicated skin and skin-structure infections,复杂的皮肤和皮肤结构感染

SSTIs:Skin and soft tissue infections,皮肤及皮肤结构感染

表 2 纳入研究的基本特征

| 序号 | 作者年份                            | 结局指标  |        |        |
|----|---------------------------------|-------|--------|--------|
|    |                                 | 临床治愈率 | 微生物清除率 | 严重不良反应 |
| 1  | Aikawa 2013 <sup>[42]</sup>     |       |        | ✓      |
| 2  | Arbeit 2004 <sup>[43]</sup>     | ✓     |        | ✓      |
| 3  | Corey 2015 <sup>[44]</sup>      | ✓     |        | ✓      |
| 4  | Corey 2014 <sup>[45]</sup>      | ✓     |        | ✓      |
| 5  | Katz 2008 <sup>[46]</sup>       | ✓     |        | ✓      |
| 6  | Alexander 2013 <sup>[47]</sup>  |       | ✓      | ✓      |
| 7  | Florescu 2008 <sup>[48]</sup>   |       |        | ✓      |
| 8  | Itani 2010 <sup>[49]</sup>      |       |        |        |
| 9  | Jauregui 2005 <sup>[50]</sup>   | ✓     | ✓      | ✓      |
| 10 | Kohn 2007 <sup>[51]</sup>       |       |        | ✓      |
| 11 | Lin 2008 <sup>[52]</sup>        | ✓     | ✓      | ✓      |
| 12 | Pertel 2009 <sup>[53]</sup>     | ✓     |        | ✓      |
| 13 | Postier 2004 <sup>[54]</sup>    |       |        |        |
| 14 | Sharpe 2005 <sup>[55]</sup>     |       |        |        |
| 15 | Stryjewski 2005 <sup>[56]</sup> | ✓     | ✓      | ✓      |
| 16 | Stryjewski 2006 <sup>[57]</sup> | ✓     | ✓      | ✓      |
| 17 | Weigelt 2005 <sup>[58]</sup>    | ✓     | ✓      | ✓      |
| 18 | Wilcox 2004 <sup>[59]</sup>     | ✓     |        |        |
| 19 | Wilcox 2009 <sup>[60]</sup>     | ✓     |        | ✓      |
| 20 | Stryjewski 2008 <sup>[61]</sup> | ✓     |        | ✓      |
| 21 | Boucher 2013 <sup>[62]</sup>    | ✓     |        | ✓      |
| 22 | Wilcox 2013 <sup>[63]</sup>     | ✓     |        | ✓      |
| 23 | 林 2009 <sup>[64]</sup>          | ✓     |        |        |
| 24 | Kingsley 2016 <sup>[65]</sup>   | ✓     |        | ✓      |
| 25 | Corey 2016 <sup>[66]</sup>      | ✓     |        |        |
| 26 | Bradley 2018 <sup>[67]</sup>    | ✓     |        | ✓      |
| 27 | Kauf 2015 <sup>[68]</sup>       | ✓     |        |        |
| 28 | Shaw 2015 <sup>[69]</sup>       | ✓     |        | ✓      |
| 29 | Davis 2007 <sup>[70]</sup>      | ✓     |        |        |
| 30 | Krige 2007 <sup>[71]</sup>      | ✓     |        | ✓      |

注:“✓”即代表可从中提取数据



DAL. 达巴万星; DAP. 达托霉素; LIN. 利奈唑胺; ORI. 奥利万星; STA. 标准疗法; TEL. 替考拉宁; TEL. 特拉万星

图 4 临床治愈率的网状关系图

**2.4.1.2 临床治愈率的相对疗效** 总的临床治愈率有 7 类药物共 23 个研究符合纳入标准,分别比较各治疗措施 RR 值 95% 置信区间,结果如图 5 所示。6 类药物与达托霉素组相比较,达巴万星、利奈唑胺、奥利万星、标准疗法、替考拉宁、特拉万星的相对效应 RR 值分别为 0.98 (95% CI: 0.89, 1.1)、1.0 (95% CI: 0.94, 1.1)、0.97 (95% CI: 0.88, 1.0)、0.96 (95% CI: 0.91, 1.0)、1.1 (95% CI: 0.92, 1.2)、0.96 (95% CI: 0.87, 1.0)。6 种抗菌药物的疗效相当,其相对效应 RR 值没有统计学意义。与标准疗法万古霉素相比,达巴万星、达托霉素、利奈唑胺、奥利万星、替考拉宁、特拉万星的相对效应值为 1.0 (95% CI: 0.86, 1.1)、1.0 (95% CI: 0.99, 1.1)、1.1 (95% CI: 0.96, 1.1)、1.0 (95% CI: 1.0, 1.1)、1.0 (95% CI: 0.94, 1.1)、1.1 (95% CI: 0.98, 1.3)、1.0 (95% CI: 0.92, 1.1)。其相对效应 RR 值没有统计学差异,疗效相当。

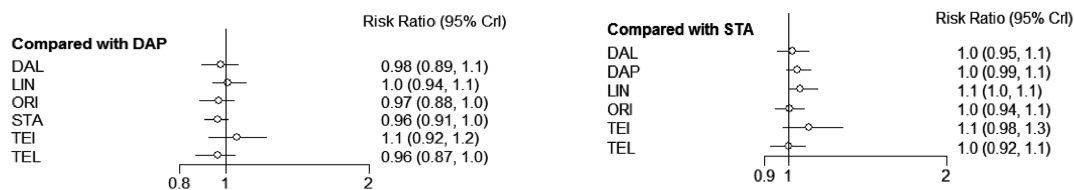


图 5 临床治愈率的相对影响森林图

**2.4.1.3 临床治愈率相对效应的排序** 在 R 软件中绘制各类药物的排序概率图和累积排序概率图, preferred direction = 1, 最理想的药物排列顺序为 1。结果见表 3 和图 6。

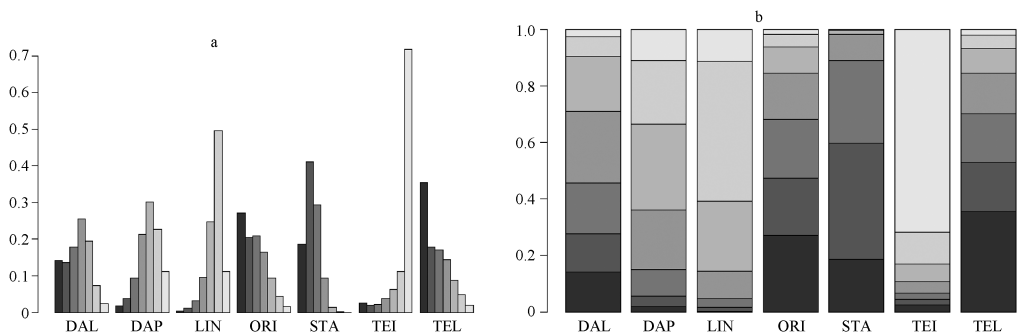
在 R 软件中绘制各类药物的排序概率图和累积排序概率图, preferred direction = 1, 最优的药物排序顺序为 1。结果如图 6 所示, 在 7 类治疗药物中, 替考拉宁相对治疗效应在第 7 位的概率为 71.7%, 利奈唑胺相对效应在第 6 位的概率为 50.0%。

• 488 •

**2.4.1.4 临床治愈率的异质性检验** 使用 R 软件联合 gemtc 程序包验证不同干预措施间的异质性, 如图 7 所示, 各研究合并分析后, 研究组 (特拉万星 vs 标准疗法、利奈唑胺 vs 达巴万星、标准疗法 vs 达巴万星、标准疗法 vs 奥利万星) 间不存在异质性, 但是研究组 (标准疗法 vs 达托霉素和标准疗法 vs 利奈唑胺) 的异质性较大, 考虑到各个研究组之间的差异, 根据其 DIC 差值采用随机效应模型进行数据合并。

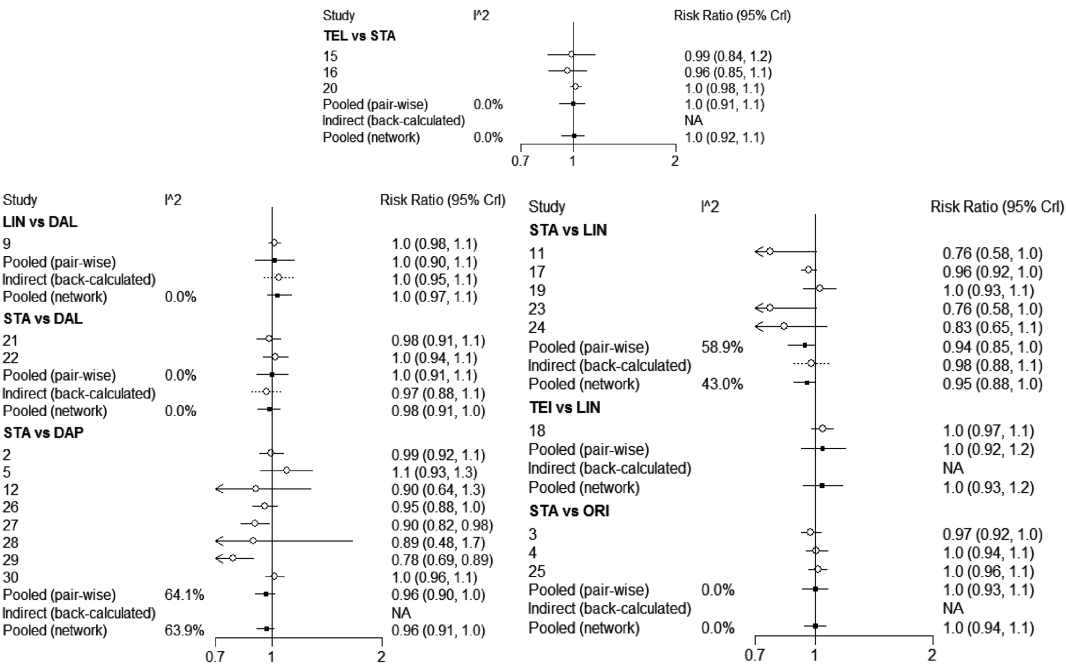
表 3 临床治愈率 7 类药物的排序数据

|     | [,1]      | [,2]      | [,3]      | [,4]      | [,5]      | [,6]      | [,7]      |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| DAL | 0.141 185 | 0.136 310 | 0.178 560 | 0.254 615 | 0.193 200 | 0.071 860 | 0.024 270 |
| DAP | 0.018 725 | 0.037 890 | 0.093 785 | 0.211 835 | 0.301 610 | 0.225 640 | 0.110 515 |
| LIN | 0.003 580 | 0.012 630 | 0.033 155 | 0.095 345 | 0.247 105 | 0.496 325 | 0.111 860 |
| ORI | 0.270 180 | 0.204 475 | 0.207 665 | 0.163 545 | 0.093 695 | 0.044 165 | 0.016 275 |
| STA | 0.186 930 | 0.411 235 | 0.293 335 | 0.092 155 | 0.014 375 | 0.001 895 | 0.000 075 |
| TEI | 0.025 485 | 0.020 455 | 0.022 720 | 0.039 035 | 0.062 755 | 0.112 090 | 0.717 460 |
| TEL | 0.353 915 | 0.177 005 | 0.170 780 | 0.143 470 | 0.087 260 | 0.048 025 | 0.019 545 |



DAL. 达巴万星; DAP. 达托霉素; LIN. 利奈唑胺; ORI. 奥利万星; STA. 标准疗法; TEI. 替考拉宁; TEL. 特拉万星

图 6 临床治愈率的排序概率图(a)和累积排序概率图(b)



DAL. 达巴万星; LIN. 利奈唑胺; STA. 标准疗法

图 7 临床治愈率的异质性

2.4.1.5 临床治愈率的一致性检验 采用 R 软件联合 gmetc 程序包进行分析,如图 8 所示,利奈唑胺 vs 达

巴万星、标准疗法 vs 达巴万星、标准疗法 vs 利奈唑胺的  $P > 0.05$ , 直接比较和间接比较的结果一致性较好。

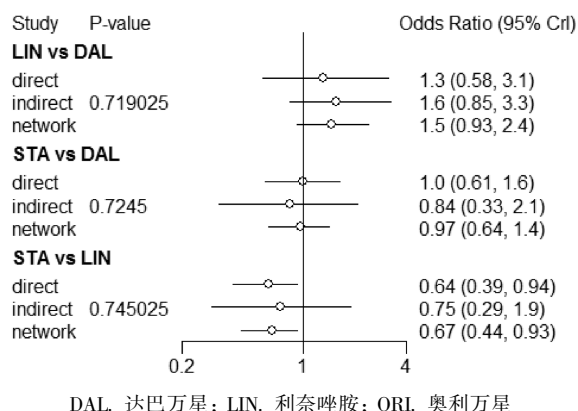


图 8 临床治愈率的一致性

## 2.4.2 微生物清除率

**2.4.2.1 微生物清除率的网状关系图** 共 6 个研究报道了微生物清除率,其中达托霉素对照常规抗生素(青霉素或万古霉素)的研究有 1 个,利奈唑胺对照万古霉素的研究有 2 个,特拉万星对照标准疗法(青霉素或万古霉素)的研究有 2 个,达巴万星对照利奈唑胺的研究有 1 个,建立网状关系如图 9 所示。

**2.4.2.2 微生物清除率的相对疗效** 微生物清除率有 5 类药物共 6 个研究符合纳入标准,分别比较各治

疗措施 RR 值 95% 置信区间,结果如图 10 所示。4 类药物与达托霉素组相比较,达巴万星、利奈唑胺、标准疗法、特拉万星的相对效应 RR 值分别为 1.1 (95% CI: 0.79, 1.4)、1.1 (95% CI: 0.83, 1.4)、1.0 (95% CI: 0.80, 1.2)、1.0 (95% CI: 0.79, 1.3)。5 种抗菌药物的疗效相当,其相对效应 RR 值没有统计学意义。与标准疗法万古霉素相比,达巴万星、达托霉素、利奈唑胺、特拉万星的相对效应值为 1.1 (95% CI: 0.88, 1.3)、0.99 (95% CI: 0.80, 1.2)、1.1 (95% CI: 0.94, 1.2)、1.0 (95% CI: 0.90, 1.1)。其相对效应 RR 值没有统计学差异,疗效相当。

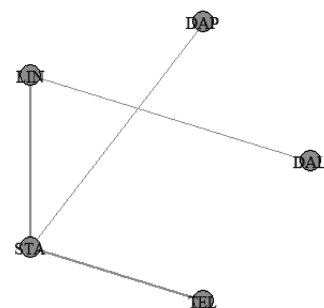


图 9 微生物清除率的网状关系图

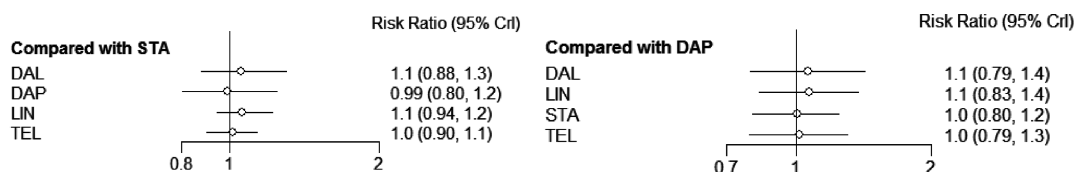


图 10 微生物清除率的相对影响森林图

**2.4.2.3 微生物清除率的相对效应的排序** 在 R 软件中绘制各类药物的排序概率图和累积排序概率图, preferred direction = 1, 最理想的药物排序顺序为 1。结果见表 4 和图 11。在 5 类治疗药物中,达托霉素相对治疗效应在第 1 位的概率为 44.9%,标准疗法相对效应在第 2 位的概率为

43.3%,利奈唑胺相对效应在第 4 位的概率为 40.5%。

**2.4.2.4 微生物清除率的异质性检验** 使用 gemtc 程序包验证不同干预措施间的异质性,各研究合并分析后,各研究间没有统计学异质性,故采用固定效应模型进行数据合并。见图 12。

表 4 微生物清除率 5 类药物的排序数据

|     | [,1]      | [,2]      | [,3]      | [,4]      | [,5]      |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| DAL | 0.113 225 | 0.112 655 | 0.162 180 | 0.283 520 | 0.328 420 |
| DAP | 0.448 925 | 0.120 685 | 0.134 900 | 0.090 245 | 0.205 245 |
| LIN | 0.024 375 | 0.071 685 | 0.175 110 | 0.404 590 | 0.324 240 |
| STA | 0.210 705 | 0.432 670 | 0.261 935 | 0.077 620 | 0.017 070 |
| TEL | 0.202 770 | 0.262 305 | 0.265 875 | 0.144 025 | 0.125 025 |



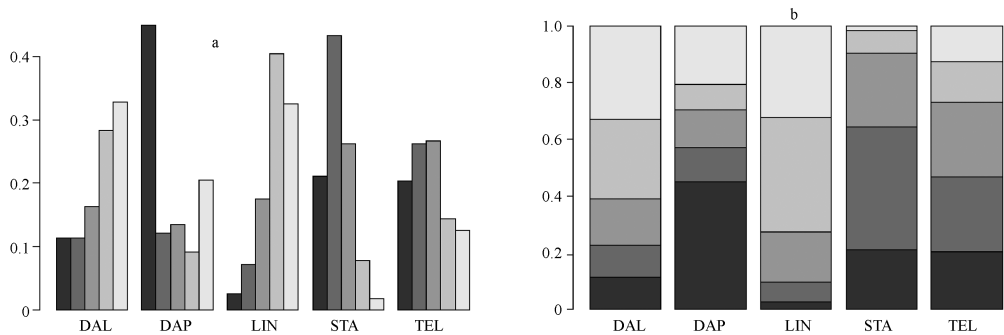


图 11 微生物清除率的排序概率图(a)和累积排序概率图(b)

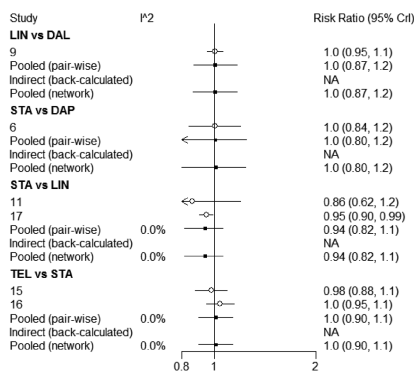


图 12 微生物清除率的异质性

2.4.3 严重不良反应

2.4.3.1 严重不良反应的网状关系图 共 22 个研究报道了严重不良反应,其中达托霉素对照万古霉素的研究有 4 个,达托霉素对照标准疗法(青霉素或万古霉素)的研究有 4 个,利奈唑胺对照万古霉素的研究有 5 个,奥利万星对照万古霉素的研究有 2 个,达巴万星对照万古霉素的研究有 2 个,替加环素对照万古霉素的研究有 1 个,达巴万星对照利奈唑胺的研究有 1 个,特拉万星对照标准疗法(青霉素或万古霉素)的研究有 2 个,特拉万星对照万古霉素的研究有 1 个,建立网状关系见图 13。

2.4.3.2 严重不良反应的相对疗效 严重不良反应发生率有 7 类药物共 22 个研究符合纳入标准,分别

比较各治疗措施 RR 值 95% 置信区间。6 类药物与达托霉素组相比较,达巴万星、利奈唑胺、奥利万星、标准疗法、特拉万星、替加环素的相对效应 RR 值分别为 0.81 (95% CI:0.34, 1.9)、0.90 (95% CI:0.43, 1.9)、0.89 (95% CI:0.39, 2.1)、0.87 (95% CI:0.51, 1.5)、1.1 (95% CI:0.45, 2.4)、0.78 (95% CI:0.26, 2.6)。7 种抗菌药物的严重不良反应发生率相当,其严重不良反应发生率 RR 值没有统计学意义。与标准疗法万古霉素相比,达巴万星、达托霉素、利奈唑胺、奥利万星、特拉万星、替加环素的相对效应值为 0.92 (95% CI:0.47, 1.8)、1.2 (95% CI:0.66, 2.0)、1.0 (95% CI:0.61, 1.7)、1.0 (95% CI:0.54, 1.9)、1.3 (95% CI:0.62, 2.2)、0.90 (95% CI:0.34, 2.6)。其严重不良反应 RR 值没有统计学差异,所以安全性相当。见图 14。

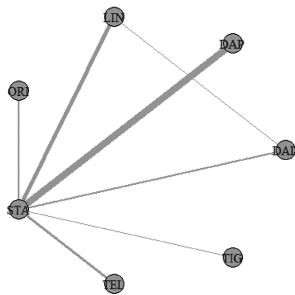


图 13 严重不良反应的网状关系图

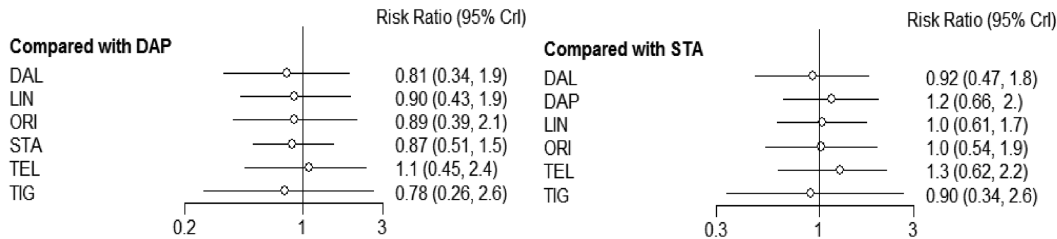


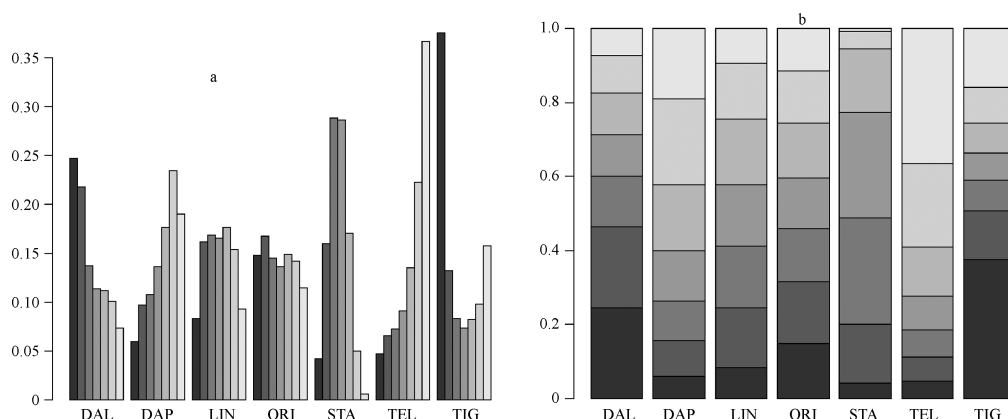
图 14 严重不良反应的相对影响森林图

2.4.3.3 严重不良反应的相对效应的排序 在 R 软件中绘制各类药物的排序概率图和累积排序概率图, preferred direction = 1, 最容易发生严重不良反应的药

物排序顺序为 1。在 7 类治疗药物中, 替加环素的严重不良反应在第 1 位的概率为 37.5%, 特拉万星的严重不良反应在第 7 位的概率为 36.7%。见表 5 和图 15。

表 5 严重不良反应 7 类药物的排序数据

|     | [,1]      | [,2]      | [,3]      | [,4]      | [,5]      | [,6]      | [,7]      |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| DAL | 0.246 325 | 0.217 680 | 0.136 785 | 0.113 490 | 0.111 660 | 0.100 955 | 0.073 105 |
| DAP | 0.059 810 | 0.096 995 | 0.107 105 | 0.136 270 | 0.176 595 | 0.233 625 | 0.189 600 |
| LIN | 0.082 880 | 0.161 355 | 0.168 230 | 0.165 440 | 0.175 860 | 0.153 435 | 0.092 800 |
| ORI | 0.147 485 | 0.167 475 | 0.145 020 | 0.135 605 | 0.148 335 | 0.142 165 | 0.113 915 |
| STA | 0.041 980 | 0.159 070 | 0.287 340 | 0.285 475 | 0.170 555 | 0.049 595 | 0.005 985 |
| TEL | 0.046 710 | 0.065 725 | 0.072 245 | 0.090 955 | 0.135 345 | 0.222 380 | 0.366 640 |
| TIG | 0.374 810 | 0.131 700 | 0.083 275 | 0.072 765 | 0.081 650 | 0.097 845 | 0.157 955 |



DAL 达巴万星; DAP 达托霉素; LIN 利奈唑胺; ORI 奥沙万星; STA 标准疗法; TEL 特拉万星; TIG 替加环素

图 15 严重不良反应的排序概率图(a)和累积排序概率图(b)

2.4.3.4 严重不良反应的异质性检验 使用 gemtc 程序包验证不同干预措施间的异质性, 各研究合并分析后, 研究组 (除标准疗法 vs 达巴万星和特拉万星 vs 标准疗法外)  $I^2$  均  $< 50\%$ , 标准疗法

vs 达巴万星和特拉万星 vs 标准疗法研究间的异质性较大, 考虑到各个研究组之间的差异, 根据其 DIC 差值采用随机效应模型进行数据合并。见图 16。

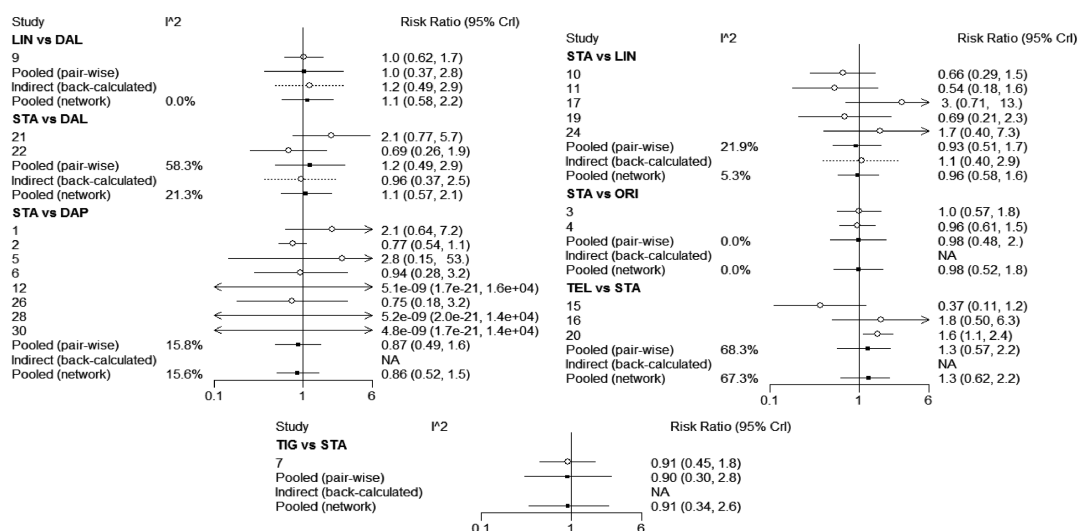


图 16 严重不良反应的异质性

**2.4.3.5 严重不良反应的一致性检验** 采用 R 软件 gemtc 程序包进行分析,利奈唑胺 vs 达巴万星、标准疗法 vs 达巴万星、标准疗法 vs 利奈唑胺的  $P > 0.05$ ,说明直接比较和间接比较的结果一致性较好。见图 17。

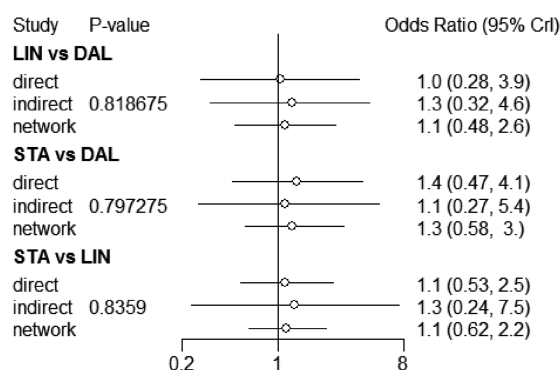


图 17 严重不良反应的一致性

2014 年美国传染病学会发布的指南中,在 MRSA 感染的皮肤和皮肤软组织感染时,可选择的药物有万古霉素、利奈唑胺和达托霉素;抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)在 MRSA 感染的皮肤和皮肤软组织感染中,推荐使用万古霉素和替考拉宁,重症可选用糖肽类、达托霉素、利奈唑胺和替加环素。众所周知,糖肽类药物(万古霉素和替考拉宁)均有严重的肾毒性,所以使用该类药物时,需要对其血浆浓度进行监测。利奈唑胺是一种噁唑烷酮类抗菌药物,该药主要是通过抑制蛋白质的合成而起到了抗菌作用,同时其可抑制人体的线粒体蛋白质的合成,从而导致骨髓和视神经抑制,在日本,它的使用时间基本限于 28 d<sup>[23]</sup>。替加环素是甘氨酸环素类抗生素,其可导致的不良反应主要包括重症药疹、肝损伤、肌酐水平增高和全血细胞减少等。所以,在国内达托霉素有望成为 MRSA 感染的皮肤和皮肤软组织感染治疗中的另一种选择,且不受这些不良反应的限制。因此,必须确认达托霉素的安全性,包括磷酸肌酸激酶(Creatine phosphokinase, CPK)升高、肾功能水平及其对中国患者伴有 MRSA 感染的皮肤和皮肤软组织感染的有效性。

本研究以临床治愈率和微生物清除率作为主要的疗效指标,临床治愈率要求试验者不需要抗生素进一步进行治疗,而微生物清除率是达到根除病原体,也就是说,在治疗初期,培养的病原体为阳性,随访时培养的病原体转为阴性。在临床治愈率方面,结果显示达托霉素与其他 6 种药物(达巴

万星、利奈唑胺、奥利万星、标准疗法、替考拉宁、特拉万星)对比(没有提取到有关替加环素在临床治愈率的数据),没有统计学差异。在排序的数据表中可见,达托霉素在治愈率上近似位于第五位,概率为 30.2%,但由于其概率较小,不能得出准确的结论。在微生物结局方面,达托霉素与其他 4 种药物(达巴万星、利奈唑胺、标准疗法、特拉万星)对比(没有提取到有关替加环素、替考拉宁和奥利万星在微生物成功率的数据),其疗效没有统计学差异。在排序数据表中可见,达托霉素排在第一位的概率为 56.6%,相比其他的药物略有优势。在临床治愈率方面,模型存在异质性,但分析后其模型拟合较好;模型的一致性表明,利奈唑胺 vs 达巴万星、标准疗法 vs 达巴万星和标准疗法 vs 利奈唑胺的  $P > 0.05$ ,直接比较和间接比较的结果一致性较好。在微生物清除率方面,模型异质性  $I^2 = 0$ ,研究间也没有异质性。因为在微生物成功率中的网状关系图中,没有形成闭合环,所以不考虑不一致性模型。在严重不良反应方面,达托霉素与其他 6 种药物(达巴万星、利奈唑胺、奥利万星、标准疗法、特拉万星、替加环素)对比,同样没有统计学的差异。得出结论:达托霉素与 7 种抗菌药物(达巴万星、利奈唑胺、奥利万星、标准疗法、替考拉宁、特拉万星、替加环素)相比安全性相当。在评价严重不良反时,TEL vs STA 的异质性较大,各试验的设计方案较为严谨,分析原因可能是由于研究的样本量差异比较大、各研究人员对于不良反应的统计标准和评估的时间不同,以及试验者身体对药物的耐受程度不同等引起的。

据报道<sup>[33]</sup>,达托霉素具有潜在的肌肉毒性,所以在治疗过程中应密切监测 CPK,但一般情况下,停药后会下降至正常水平。值得注意的是,在 Aikawa 等<sup>[33]</sup>的研究中,达托霉素组 88 例中有 19 例发生了过敏性休克,并在停止药物治疗 4 d 后得到好转。因此,尽管达托霉素的安全性是比较令人满意的,但过敏患者应该谨慎服用。达托霉素主要由肾脏代谢,Aikawa 等证明,与肾功能正常的 SSSI 患者相比,轻、中度肾损害患者达托霉素清除率没有明显差异。在皮肤和皮肤软组织感染的住院儿童中,建议使用万古霉素、克林霉素和利奈唑胺治疗,而未提及达托霉素<sup>[24]</sup>。尽管如此,达托霉素治疗儿童侵袭性革兰阳性细菌感染有所改善<sup>[25]</sup>,婴儿和 2~6 岁儿童对达托霉素的清除率高于青少年和成人。因此,为了提高有效率,儿童需要服用较大剂量<sup>[26]</sup>。万古霉素具有潜

在的肾毒性,限制了其在肾损害患者中的使用,对这些患者而言,达托霉素可能是一种较为满意的替代药物。所以仍需更多地研究来求证达托霉素的安全性和有效性。

之前对 SSSI 治疗的一些 Meta 分析发现,具有临床优势的是利奈唑胺而不是万古霉素<sup>[16,19,21]</sup>。最近的一项 Meta 分析<sup>[26]</sup>也发现利奈唑胺优于万古霉素和其他抗生素。然而,这些研究仅限于直接比较而忽视的间接证据。Logman 的研究<sup>[27]</sup>发现利奈唑胺和达托霉素对于伴有 MRSA 感染的皮肤和皮肤软组织感染的治疗优于万古霉素、达巴万星、特拉万星和替加环素,然而,这项研究是基于 2008 年之前的临床试验,而且是仅限于 MRSA 治疗的 14 项研究,所以存在一定的局限性。两项 Meta 分析进一步比较了达托霉素和其他几种抗菌药物治疗 SSSIs,一个由 MRSA<sup>[17]</sup>引起,另一个由 MRSA 和 MSSA 引起的<sup>[28]</sup>。前者得出达托霉素相对于其他治疗的疗效没有差异;而后者得出达托霉素相对于万古霉素的疗效也没有差异,有效性相当。

尽管本篇网状 Meta 分析纳入的研究中大部分是感染金黄色葡萄球菌的患者,但也包括其他病原体,如耐万古霉素的肠球菌等<sup>[39]</sup>。替加环素结果显示出的成功率是 3/8,而利奈唑胺结果显示出的成功率是 2/3,考虑到患者的感染程度不同和样本量过小,在治疗万古霉素耐药的肠球菌上,无法得出结论,还需要更多的研究来验证哪种抗菌药物的有效性和安全性较高。

临床上一般用达托霉素  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  治疗 SSSI,但日本及其他国家还建议应用达托霉素  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  治疗细菌血症和感染性心内膜炎<sup>[33]</sup>。此外,在欧洲和美国,对大剂量达托霉素 ( $8 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 的安全性和有效性也进行了临床研究<sup>[29-30]</sup>。关于治疗 MRSA 感染的一些指南和专家的建议还表明可以使用  $8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  用于治疗细菌血症和心内膜炎<sup>[31]</sup>。据报道<sup>[32]</sup>单剂量  $2 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和多剂量  $4 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  达托霉素的日本健康受试者安全性良好,因此,较大剂量达托霉素对复杂疾病或对万古霉素不敏感的亚洲患者的疗效可能是有效的。

本文网状 Meta 分析主要比较达托霉素与几种抗菌药物的有效性和安全性,仍存在一定的局限性,因为只有达托霉素和标准疗法的直接比较研究,而不是相互比较,所采用的方法与确定的试验之间的患者人群存在一些差异。然而,这些研究被认为足够相似,以得出治疗的有效性和安全性的合理评估。尽管评

估临床和微生物学结局的时间不同,但所有分析人群仅限于 ITT 人群。

#### 4 结论

对于皮肤和软组织感染的治疗,达托霉素对比万古霉素、利奈唑胺、替加环素、替考拉宁、奥利万星、特拉万星、达巴万星,其疗效和安全性没有统计学差异。在微生物结局上达托霉素略有优势;安全性方面,达托霉素较万古霉素、利奈唑胺、替加环素等药物严重不良反应的发生率相对较小。但是鉴于本次 Meta 分析的局限性和异质性,本研究结论需要谨慎解读。未来需要更大规模的前瞻性研究与更严格的研究设计来验证以上结论。

#### 参考文献

- [1] Hersch AL, Chambers HF, Maselli JH, et al. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(14): 1585-1591.
- [2] Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004)[J]. Diagnostic Microbial Infectious Disease, 2007, 57(1): 7-13.
- [3] Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin[J]. European Journal of Medical Research, 2010, 15(12): 554-563.
- [4] Itani KM, Dryden MS, Bhattacharyya H, et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. American Journal of Surgery, 2010, 199(6): 804-816.
- [5] Gould IM, David MZ, Esposito S, et al. New insights into methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(2): 96-104.
- [6] Tally FP, DeBruin MF. Development of daptomycin for gram-positive infections[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000, 46(4): 523-526.
- [7] Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(4): 1062-1066.
- [8] Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of complicated skin and soft tissue infections[J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2005, 49(6): 2260-2266.
- [9] Stevens DL, Herr D, Lampiris H, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections[J]. Clinical infectious diseases, 2002, 34(11): 1481-1490.
- [10] Sharpe JN, Shively EH, Polk HJ. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. American Journal of Surgery, 2005, 189(4): 425-428.
- [11] Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Japan[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, 60(6):



- 1361-1369.
- [12] Vardakas KZ, Mavros MN, Roussos N, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of vancomycin for the treatment of patients with gram-positive infections: focus on the study design[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2012, 87(4): 349-363.
  - [13] Fu J, Ye X, Chen C, et al. The efficacy and safety of linezolid and glycopeptides in the treatment of staphylococcus aureus infections[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e58240.
  - [14] Bally M, Dendukuri N, Sinclair A, et al. A network meta-analysis of antibiotics for treatment of hospitalised patients with suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2012, 40(6): 479-495.
  - [15] Polyzos KA, Mavros MN, Vardakas KZ, et al. Efficacy and safety of telavancin in clinical trials: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): 0041870.
  - [16] Guo Z, Lin Z, Huang P, et al. Linezolid versus glycopeptides in the treatment of complicated skin and soft tissue infections: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2011, 11(4): 3-12.
  - [17] Bliziotis IA, Plessa E, Peppas G, et al. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: A meta-analysis[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2010, 44(1): 97-106.
  - [18] Bounthavong M, Hsu DI. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): A meta-analysis[J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2010, 26(2): 407-421.
  - [19] Beibei L, Yun C, Mengli C, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2010, 35(1): 3-12.
  - [20] Dodds TJ, Hawke CI. Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis)[J]. *ANZ Journal of Surgery*, 2009, 79(9): 629-635.
  - [21] Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8(1): 53-66.
  - [22] An MM, Shen H, Zhang JD, et al. Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2013, 41(5): 426-433.
  - [23] Minson Q, Gentry C A. Analysis of linezolid-associated hematologic toxicities in a large veterans affairs medical center[J]. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2010, 30(9): 895-903.
  - [24] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. *Clinical infectious diseases*, 2011, 52(3): e18-e55.
  - [25] Ardura MI, Mejías A, Katz KS, et al. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children[J]. *The Pediatric infectious disease journal*, 2007, 26(12): 1128-1132.
  - [26] Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, Hornik CP, et al. Pharmacokinetics and tolerability of single-dose daptomycin in young infants[J]. *The Pediatric infectious disease journal*, 2012, 31(9): 935-937.
  - [27] Logman JF, Heeg B, Haider S, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections[J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2010, 26(7): 1565-1578.
  - [28] Wang SZ, Hu JT, Zhang C, et al. The safety and efficacy of daptomycin versus other antibiotics for skin and soft-tissue infections: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ open*, 2014, 4(6): 1-11.
  - [29] Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program[J]. *Clinical infectious diseases*, 2009, 49(2): 177-180.
  - [30] Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton M I, et al. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose ( $\geq 8$  mg/kg) daptomycin therapy[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2009, 43(7-8): 1211-1219.
  - [31] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection; 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clinical infectious diseases*, 2009, 49(1): 1-45.
  - [32] Hasegawa S. A phase I study in Japanese healthy subjects with single and multiple intravenous dose of daptomycin (MK-3009)[J]. *Antibiot Chemother*, 2011, 27: 135-148.
  - [33] Aikawa N, Kusachi S, Mikamo H, et al. Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections[J]. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2013, 19(3): 447-455.
  - [34] Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(12): 1673-1681.
  - [35] Corey GR, Good S, Jiang H, et al. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2014, 60(2): 254-262.
  - [36] Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(23): 2180-2190.
  - [37] Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria[J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(9): 1455-1464.
  - [38] Konychev A, Heep M, Moritz RKC, et al. Safety and efficacy of daptomycin as first-line treatment for complicated skin and soft tissue infections in elderly patients: an open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial[J]. *Drugs & aging*, 2013, 30(10): 829-836.
  - [39] 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]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 62(suppl\_1): i17-i28.
  - [40] Itani KMF, Dryden MS, Bhattacharyya H, et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *The American Journal of Surgery*, 2010, 199(6): 804-816.
  - [41] Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections[J]. *Clinical infectious diseases*, 2005, 41(10): 1407-1415.
  - [42] Kohn S, Yamaguchi K, Aikawa N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(6): 1361-1369.
  - [43] Lin DF, Zhang YY, Wu JF, et al. Linezolid for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens in China[J]. *Int J Antimicrob Agents*,

- 2008, 32(3): 241-249.
- [44] Pertel PE, Eisenstein BI, Link AS, et al. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas[J]. International journal of clinical practice, 2009, 63(3): 368-375.
- [45] Postier RG, Green SL, Klein SR, et al. 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[J]. Clinical therapeutics, 2004, 26(5): 704-714.
- [46] Sharpe JN, Shively EH, Polk JHC. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. The American journal of surgery, 2005, 189(4): 425-428.
- [47] Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria[J]. Clinical infectious diseases, 2005, 40(11): 1601-1607.
- [48] Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria; FAST 2 study[J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2006, 50(3): 862-867.
- [49] Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(6): 2260-2266.
- [50] Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53(2): 335-344.
- [51] Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections; noninferiority of linezolid in a phase 3 study[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(2): 203-212.
- [52] Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms[J]. Clinical infectious diseases, 2008, 46(11): 1683-1693.
- [53] Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection[J]. N Engl J Med, 2014, 370(23): 2169-2179.
- [54] Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection[J]. N Engl J Med, 2014, 370(23): 2169-2179.
- [55] 林东昉, 吴菊芳, 张婴元, 等. 利奈唑胺与万古霉素治疗革兰阳性菌感染的随机, 双盲, 对照, 多中心临床试验[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(1): 10-17.
- [56] Kingsley J, Mehra P, Lawrence L E, et al. A randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate subjective and objective outcomes in patients with acute bacterial skin and skin structure infections treated with delafloxacin, linezolid or vancomycin[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 71(3): 821-829.
- [57] Corey GR, Arhin FF, Wikler MA, et al. Pooled analysis of single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections caused by Gram-positive pathogens, including a large patient subset with methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. International journal of antimicrobial agents, 2016, 48(5): 528-534.
- [58] Bradley J, Glasser C, Patino H, et al. Daptomycin for complicated skin infections: a randomized trial[J]. Pediatrics, 2017, 139(3): e20162477.
- [59] Kauf TL, McKinnon P, Corey GR, et al. An open-label, pragmatic, randomized controlled clinical trial to evaluate the comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection[J]. BMC infectious Diseases, 2015, 15(1): 503-511.
- [60] Shaw GJ, Meunier JM, Korfhagen J, et al. Randomized controlled noninferiority trial comparing daptomycin to vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infections in an observation unit[J]. The Journal of emergency medicine, 2015, 49(6): 928-936.
- [61] Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections; clinical and economic outcomes[J]. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2007, 27(12): 1611-1618.
- [62] Krige JE, Lindfield K, Friedrich L, et al. Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections[J]. Current medical research and opinion, 2007, 23(9): 2147-2156.

(收稿日期:2020-06-29)

## • 警戒与通报 •

### EMA 修改帕博利珠单抗产品说明增加舍格林综合征不良反应提示

近期,欧洲药品管理局(EMA)发布消息,建议修改帕博利珠单抗(Pembrolizumab,商品名:可瑞达 Keytruda)的产品说明,增加有关舍格林综合征(Sjogren's syndrome)不良反应的提示。

EMA 基于 EudraVigilance 和文献中有关舍格林综合征和帕博利珠单抗的现有证据提出了此次修改建议。修改建议的采纳日期为 2020 年 10 月 1 日,EMA 要求该产品的上市许可持有人在 2 个月内按照如下要求递交产品说明(product information)变更申请。

“不良影响(Undesirable effects)”项下,“帕博利珠单抗治疗患者中的不良反应(Adverse reactions in patients treated with pembrolizumab)”汇总表在“肌肉骨骼和结缔组织异常”分类下增加“舍格林综合征”,其发生频率在“单药治疗”和“联合化学疗法治疗”中为“罕见(rare)”,在“联合阿昔替尼治疗”中为“偶见(uncommon)”。

(来源:欧洲药品管理局 EMA 网站)