

مقایسه کارایی آنتی‌بیوتیک‌ها با در نظر گرفتن مواد جدید در درمان عفونت‌های باکتریایی حاد پوست و بافت‌های پوستی با علت MRSA: یک مطالعه متاآنالیز شبکه‌ای

محمود رباطی انارکی^{۱*}، شهرام عبدلی اسکویی^۲

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۷/۰۳ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۴/۲۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: عفونت‌های باکتریایی حاد پوست و بافت‌های پوستی بخصوص نوع استافیلوکوک ارئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) مشکلات زیادی را برای بیمار ایجاد می‌کنند. این مطالعه متاآنالیز شبکه‌ای (NMA) باهدف مقایسه کارایی وانکومایسین با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر برای تعیین درمان‌های جایگزین بهتر طراحی شده است.

مواد و روش کار: مطالعات مناسب NMA در پایگاه‌های داده‌ای پایگاه مرکزی ثبت کارآزمایی‌های بالینی، Embus، Medline، تا ژانویه ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفتند. مدل اثرات تصادفی برای هر پیامد در NMA انجام‌شده مورداستفاده قرار گرفت. استراتژی شناخته‌شده PICOS¹⁷ برای جستجوی مقالات مورداستفاده قرار گرفت. مطالعات توصیفی یا غیر تصادفی، مطالعات فاقد پیامدهای خاص یا مشخصات ABSSSIs، مطالعات مروری، مطالعات دارای تحلیل زیرگروه‌ها یا مطالعات فاقد مداخله مطلوب از مطالعه خارج شدند.

یافته‌ها: ۲۶ کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده با ۱۶۰۳۱ بیمار شرایط ورود به مطالعه را احراز کردند. نتایج NMA نشان داد کارایی سفنارولین فوزامیل، دلافلوکساسین، جیان جی کیو ۲، لینوزولاید، اوماداسایکلین، نتیجه سایکلین و وانکومایسین-آزترئونام از درمان استاندارد بالاتر بود و گلیکوپپتیدهای دالبوانسین، آریتاوانسین و تلاوانسین تفاوت معنی‌داری با آن‌ها نداشتند. در مورد عفونت‌های MRSA نشان داده شد که Tedizolid، Linezolid، dalbavomcin و درمان با vancomycin-Linezolid دارای کارایی بالاتری از درمان استاندارد هستند.

بحث و نتیجه‌گیری: می‌توان نتیجه گرفت که با توجه به برخی مزیت‌های شناخته‌شده گلیکوپپتیدها و اینکه در مقایسه با وانکومایسین از نظر کارایی در وضعیت پایین‌تری نیستند، این داروها می‌توانند جایگزین مناسبی برای آن باشند.

کلیدواژه‌ها: استافیلوکوک ارئوس مقاوم به متی‌سیلین، بیماری‌های پوستی، عفونی، متاآنالیز شبکه‌ای، مواد آنتی‌باکتریال، وانکومایسین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره دوازدهم، ص ۹۴۲-۹۲۷، اسفند ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: تبریز، خیابان دانشگاه، خیابان گلگشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده دندان پزشکی، مرکز تحقیقات دندان پزشکی و پرپودنتال، تلفن: ۹۸۴۱۳۳۳۵۵۹۶۵

Email: robotianaraki7@gmail.com

مقدمه

حداقل ۷۵ سانتی‌متر مربع و شامل سلولیت، عفونت زخم و آبسه پوستی احاطه‌شده با سلولیت به همراه علائم سیستمیک، التهاب و عوارض پزشکی مشخص است (۳). ABSSSIs به‌وسیله باکتری‌های بسیار مختلفی ایجاد می‌شود ولی اغلب شامل استافیلوکوک اورئوس شامل نوع مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) و استافیلوکوک پیوژن است (۳،۴). افزایش شیوع عفونت‌های MRSA با افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک همراه است (۵،۶)،

عفونت‌های باکتریایی حاد پوست و بافت‌های پوستی^۱ باعث تحمیل بار اضافی بر سرویس سلامت و ضرر اقتصادی زیادی می‌گردد. میزان شیوع آن به صورت جهانی ۴۹۶ در هر ۱۰۰۰۰ نفر در سال در آمریکا تخمین زده شده است (۱،۲). راهنمای ۲۰۱۰ FDA مشکل ABSSSIs را به‌عنوان یک عفونت باکتریایی معرفی می‌کند که اندازه آن (شامل قرمزی، آدم و برجستگی لبه‌ای)

^۱ مرکز تحقیقات دندان و لثه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز ایران، بخش پروتز، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز ایران (نویسنده مسئول)
^۲ مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز ایران

¹ Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSIs)

fusidic, delafloxacin, dalbavancin, fosamil
vancomycin, telavancin, cloxaciline, dicloxaciline, acid
tedizolid, tigecycline, linezolid, daptomycin, aztreonam
JNJ-GSK 1322322
vancomycin-linezolid, oritavancin, Omadacycline, Q2
vancomycin

در حالی که مطالعات با درمان‌های ترکیبی مورد تأیید قرار نگرفتند. مطالعات تأییدشده امکان طی کردن هر دوره درمانی را داشتند ولی بررسی پاسخ کلینیکی تنها در دوره (TOC) Test of Cure یا دوره‌های مشابه مدنظر بود.

مطالعات چنانچه توصیفی یا غیر رندوم بودند از مطالعه خارج شدند. همچنین شرط وجود پیامدهای خاص یا مشخصات خاص بیماری که آن‌ها را در گروه ABSSSIs قرار دهد در وارد کردن مطالعات در آنالیز مورد توجه قرار گرفت. مطالعات مروری شامل آنالیز زیرگروهی^۳ و یا آنالیز تجمعی^۴ از دیگر مقالات همچنین مطالعات فاقد دخالت موردنظر مطالعه یا فاقد داده‌های موردنیاز با بدون پاسخ از طرف مؤلفین نیز از مطالعه خارج شدند

مطالعات چنانچه توصیفی یا غیر رندوم بودند از مطالعه خارج می‌شدند همچنین شرط وجود پیامدهای خاص یا مشخصات خاص بیماری که آن‌ها را در گروه ABSSSIs قرار دهد در وارد کردن مطالعات در آنالیز موردتوجه قرار می‌گرفت. مطالعات مروری شامل آنالیز زیرگروهی و یا آنالیز تجمعی از دیگر مقالات همچنین مطالعات فاقد دخالت موردنظر مطالعه یا فاقد داده‌های موردنیاز با بدون پاسخ از طرف مؤلفین نیز از مطالعه خارج می‌شدند.

مطالعات مناسب NMA در پایگاه‌های داده‌ای Cochrane central register of controlled trials, Embus, Medline ژانویه ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفتند ضمن اینکه منابع مورد استفاده در مطالعات مروری مشابه، روش دیگر انتخاب مطالعه بود.

استراتژی شناخته شده PICOS برای جستجوی مقالات مورد استفاده قرار گرفت (۱۷). جمعیت مطالعه از بین بیماران بالغ (افراد ۱۸ سال به بالا) از هر جنس با بیماری پیچیده ABSSSIs مزنون یا مبتلای اثبات شده که در بیمارستان مورد درمان قرار گرفته‌اند، انتخاب شدند (جدول ۱).

کلمات کلیدی به صورت “skin structure Infection” or “Methicillin-resistant staphylocococcus aureus” به عنوان وضعیت و کلمات “Ceftarolin fosamil” or “dalbavancin” or “fusidic acid” or “delafloxacin” or

⁴ Pooled analysis

بنابراین درمان بسیار مشکل‌تر می‌شود و با پیامدهای ضعیف‌تر و هزینه بالاتری از درگیری با پاتوژن‌های دیگر همراه است (۹-۷). وانکومایسین یک درمان عمومی شناخته‌شده برای مجموعه عفونت‌های MRSA است (۱۰). بر اساس راهنمای جامعه بیماری‌های عفونی آمریکا، وقتی حدس زده می‌شود که MRSA پاتوژن اصلی است توصیه می‌شود درمان تجربی با تری متوپریم-سولفامتوکسازول و داکسی سیلین برای عفونت‌های چرکی با شدت متوسط و دیگر درمان‌ها مانند وانکو مایسین-لینزولاید یا داپتومایسین برای درمان سلولیت‌های چرکی شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱).

تلاش‌ها در سال‌های اخیر برای تولید یک جایگزین ایمن و مناسب برای وانکومایسین با ظهور سوش‌های مقاوم به وانکومایسین در استافیلوکوک اورئوس، منجر به تولید گلیکوپپتیدهای نیمه سنتتیک جدید مثل Dalbavancin, Telavancin و Oritavancin شده است.

Dalbavancin و Oritavancin دارای نیمه‌عمر طولانی و انتشار نسبی وسیع می‌باشند که اجازه می‌دهد از مزیت فاصله زیاد بین دوزها بتوان استفاده کرد (۱۴-۱۲). این مزیت‌ها برای مقابله با مقاومت دارویی و بهبود پیامدهای مرتبط با بیمار و اضافه کردن به انتخاب‌ها برای تجویز آنتی‌باکتریال‌های مؤثر برای موارد پیچیده عفونت‌های بافت پوستی لازم است. در زمان انجام این مطالعه هیچ مقایسه مستقیمی بین Dalbavancin و Oritavancin با گروه داروهای Linezolid, Tigecycline, Vancomycin, Doxycyclin, Daptomycin وجود نداشت و دو مطالعه موجود نیز به علت نیاز به مرور داروها و میکروب‌های مقاوم جدیدتر نیاز به تکمیل شدن داشتند (۱۵، ۱۶).

بدین منظور، این مطالعه به عنوان یک مطالعه متاآنالیز شبکه‌ای باهدف مقایسه کارایی نسبی وانکومایسین با دیگر آنتی‌بیوتیک‌های موجود مطابق با استاندارد موجود برای مدیریت بیماران مبتلا به ABSSSIs بخصوص نوع MRSA انجام گردید.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر، یک مطالعه متاآنالیز شبکه‌ای است که معیارهای انتخاب مطالعه به روش زیر بوده است. از مطالعات تأییدشده شامل کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده به زبان انگلیسی در هر اندازه و دوره زمانی که در آن ABSSSIs همراه با MRSA در بالغین در حالت مشکوک و اثبات‌شده بوده و در موارد حاد بیماری از این آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده شده است: Ceftarolin

² Randomized controlled trial (RCT)

³ Sub-group analysis

1.cochrane.org ملاحظه گردید. بخشی از این اطلاعات در سطح مطالعه و بخشی در سطح پیامدها به دست آمد (جدول ۲). فاصله اطمینان^۵ در صد ۹۵ و نسبت شانس‌ها^۶ موارد تخمینی بود که در آنالیز مورد استفاده قرار گرفت. یک Fixed-effects NMA با استفاده از بسته netmeta (R Foundation for statistical computing, R:3.4.1) (Vienna, Austria: www.r-project.org) انجام گرفت.

انتقال‌پذیری^۷ فرض اصلی در NMA است. این بدین معنی است که محقق می‌تواند در مورد درمان A در مقابل B با استفاده از مطالعه C (که به‌عنوان مقایسه شونده عمومی یک متغیر انتقالی است) اطلاعاتی به دست آورد. یک تفسیر از انتقال‌پذیری این است که مقایسه شونده عمومی C (که در این مطالعه درمان استاندارد است) در دو حالت مقایسه A با C و B با C در مطالعات یکسان است. (مثلاً مطالعات کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده Tigecycline در مقابل Vancomycin و daptocycline مقابل Vancomycin) یک روش مشابه دیگر برای ارزیابی انتقال‌پذیری مطالعاتی هستند که مستقیماً A را با C و B را با C مقایسه می‌کنند و دارای پراکندگی یکسان تعدیل‌کننده‌های اثر^۸ هستند (۱۸). ارزیابی فرض انتقال‌پذیری به‌صورت تئوریک انجام می‌شود و چنانچه شبکه دارای یک حلقه بسته باشد، ارزیابی بین شواهد مستقیم و غیرمستقیم یا فرض انتقال‌پذیری به کمک آمار و با مقایسه خلاصه اثرات مستقیم و غیرمستقیم صورت می‌گیرد (۱۹). در مطالعه حاضر هتروژنیته آماری برای هر پیامد مورد بررسی قرار گرفت و برای هر مقایسه جفتی حداقل ۲ مطالعه وجود داشت. هتروژنیته با استفاده از این روش‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت: ۱- میزان tau-squared (T^2) که وزن هر تخمین از واریانس را در یک مطالعه در مدل با اثرهای تصادفی^۹ مشخص می‌نماید. ۲- I-squared (I^2) که درصد اختلاف بین مطالعات را توضیح می‌دهد که بیشتر به علت هتروژنیته می‌تواند باشد تا شانس (۲۰) و ۳- P-value هتروژنیته آماره Q (که از جمع مربع اختلاف‌های بین تأثیرات فردی مطالعه و اثرات تجمعی بین مطالعات با اندازه‌هایی که در روش تجمعی مورد استفاده قرار می‌گیرد محاسبه می‌شود. لازم به ذکر است که مقادیر I^2 در ۲۵ درصد، ۵۰ درصد و ۷۵ درصد به ترتیب هتروژنیته کم، متوسط و زیاد ارزیابی می‌گردد و در هتروژنیته کمتر از ۵۰ درصد از اثرات ثابت^{۱۰} و در هتروژنیته بالاتر، از اثرهای تصادفی در آنالیز استفاده می‌شود (۲۱). وسعت تحلیل رفتن اطلاعات و دیگر متغیرها با

“cloxacillin” or “telavancin” or “dicloxacillin” or or “vancomycin-aztreonam” or “daptomycin” or “linezolid” or “tigecycline” or “tedizolid” or “GSK 1322322” or “JN J-Q2” or “Omadacycline” or or “oritavancin” or “vancomycin-linezolid” “vancomycin” بدین صورت در مراحل جستجو به‌عنوان مداخله مورد استفاده قرار گرفتند.

دو محقق مستقل را و شواهد جستجوی منابع را به‌صورت مرور نظام‌مند برای یافتن مطالعات مطلوب انجام دادند. اختلافاتی که در نتایج استخراج‌شده مشاهده می‌شد با گفتگو و بحث رفع می‌شد. تشخیص شباهت مطالعات جهت ورود در یک NMA بررسی شدند و اینکه کدام مطالعات داده‌های قابل‌استفاده و قابل‌اعتماد برای شاخص‌های کلیدی مطالعه شامل جمعیت، درمان‌ها یا پیامدهای کارایی را فراهم می‌نماید، مورد بحث قرار گرفتند. میزان تحلیل داده‌ها نیز بررسی‌شده و در مورد ورود یا خروج هر مطالعه با توجه به این معیارها تصمیم‌گیری صورت گرفت.

داده‌ها با استفاده از یک فرم استاندارد استخراج داده‌ها، استخراج گردید. در موارد نیاز به اصلاح داده‌های ناقص با مؤلفین تماس گرفته می‌شد. اطلاعاتی که استخراج شد شامل نام مؤلف، سال انتشار، نام کشور، سن متوسط بیماران، گروه‌های مطالعه، تعداد نمونه، درصد CE یا MITT یا C-MITT، درصد ME یا M-MITT، درصد میزان بهبودی در MRSA و زمان ارزیابی بود. چهار گروه از بیماران برای آنالیز شناسایی شدند. ۱- ITT تمام بیماران انتخاب شده رندوم که یک دوز یا بیشتر دارو دریافت کرده باشند. ۲- MITT یا modified intent-to-treat تمام بیماران دارای تست مثبت از پاتوژن گرم مثبت در ابتدای مطالعه را شامل می‌شود. ۳- جمعیت قابل ارزیابی از نظر کلینیکی (CE) که شامل تمام بیمارانی که بیش از ۴ دوز دارو دریافت کرده‌اند و برای معاینه TOC بازگشته‌اند. ۴- ME یا جمعیت قابل ارزیابی از نظر میکروبیولوژیک که شامل تمام بیماران CE که دارای یک یا بیشتر پاتوژن گرم مثبت در ابتدای درمان بوده ولی نوع مقاوم نیستند. این مطالعه بر اساس مطالعات انتخاب‌شده‌ای است که عموماً داده‌های CE یا ME از آن‌ها استخراج شده است.

مراحل رندوم نمودن و کورسازی برای ارزیابی کیفیت مطالعات RCT با استفاده از ابزار احتمال خطای 5-handbook (http://handbook-5-

⁸ Effect modifier

⁹ Random-effects

¹⁰ Fixed effects

⁵ Confidence interval (CI)

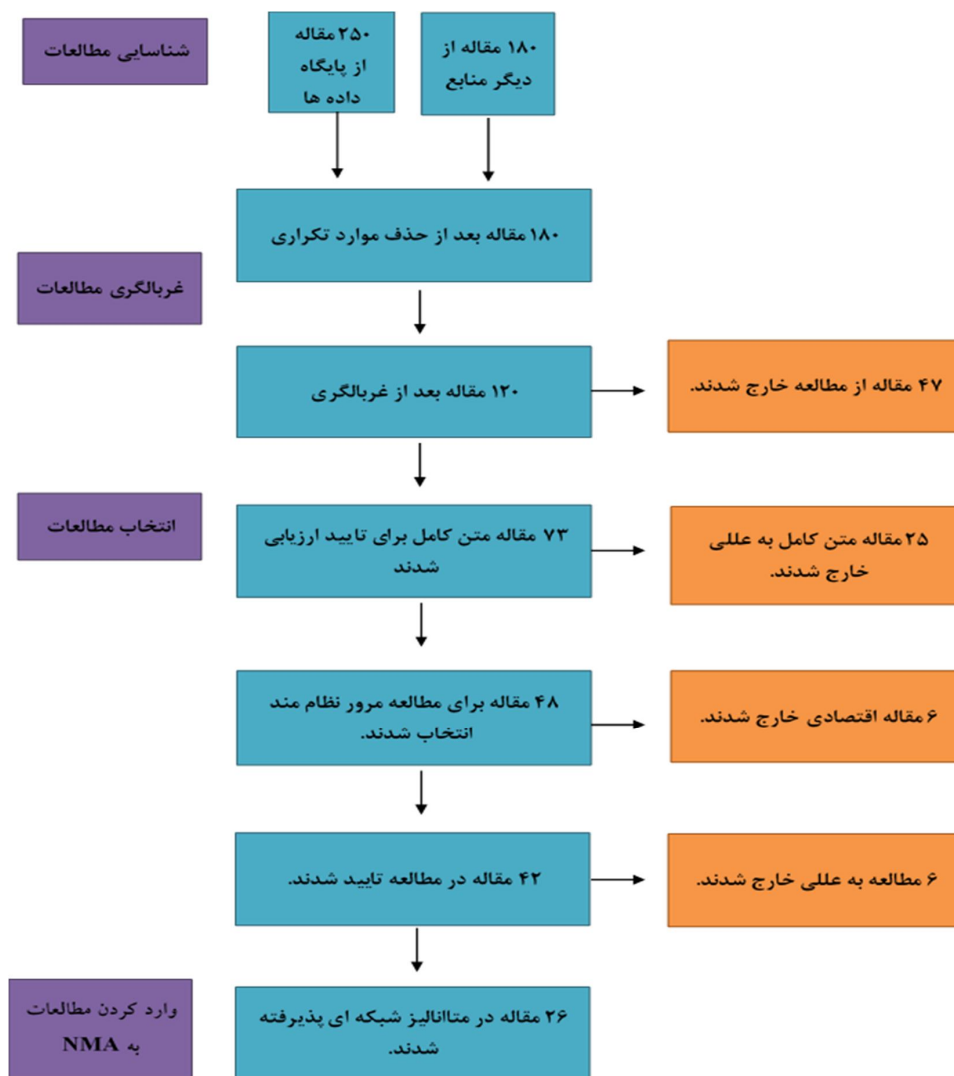
⁶ Odd ratio (OR)

⁷ Transitivity

یافته‌ها

حاصل جستجوی نظام‌مند، ۴۳۰ مطالعه بود که ۱۸۰ مطالعه بعد از حذف موارد تکراری باقی ماندند بعد از بررسی‌ها، باقی‌مانده ۴۸ مطالعه بود که ۴۲ مطالعه داده‌های کلینیکی را دقیقاً فراهم نمودند. (تصویر ۱) از بین آن‌ها ۲۶ مطالعه RCT شرایط و معیارهای NMA را احراز نمودند (۵۱-۲۲).

استفاده از ابزار احتمال خطای cochrane (http://handbook-5-1.cochrane.org) ملاحظه گردید. (جدول ۲). طی آنالیز داده‌ها هیچ‌گونه روش‌های تجزیه و تحلیل اضافی (به‌عنوان مثال، حساسیت و یا تجزیه و تحلیل‌های زیرگروه، متارگرسیون) مورد استفاده قرار نگرفت.



تصویر (۱): مراحل پذیرش و انتخاب مطالعات تأییدشده (علت‌ها در متن آمده است)

ABSSSTI که به صورت مشکوک یا اثبات شده به علت ارگانیزم گرم مثبت بوده مبتلا بودند. این افراد در ضمن علائم سیستمیک یا موضعی عفونت را به‌صورت وجود آبسه ماژور، عفونت زخم،

خلاصه‌ای از مطالعات آنالیز شده در جدول ۱ آورده شده است (۲۲-۵۱). NMA مجموعاً ۲۶ مطالعه و 16031 بیمار را شامل می‌شود. تمامی شرکت‌کنندگان به عفونت ژوستی و بافت نرم^۱ یا

¹ Complicated skin and soft tissue infections (CSSSTI)

نمود، تمام مطالعات با ECR از مطالعه حذف شدند. در حالیکه زمان درمان^۳ که ۱۰ روز بعد از انتهای درمان، پاسخ کلینیکی بعد از انتهای درمان یا روز ۱۱ نسبت به روز در یافت اولین دوز مطالعه^۴ (EOT)، ارزیابی بعد از درمان ۷-۱۴ روز بعد از EOT و زمان‌های فالوآپ مختلف همان‌طور در جدول ۳ نشان داده شده در مطالعه پذیرفته شدند.

سلولیت وسیع با زخم سوختگی عفونی شده داشتند. هرچند سن مطالعه شوندگان در مطالعات موجود در NMA متفاوت است ولی بازه سنی بین ۸۸-۱۸ سال بود. در بعضی مطالعات اندازه‌گیری پیامد اولیه بر اساس پاسخ کلینیکی طی ۷۲-۴۸ ساعت بعد از شروع درمان بود که بر اساس برنامه‌ریزی تشریح شده اندازه ضایعه ABSSTI یا درجه حرارت بود. به علت این‌که نتایج ارزیابی پاسخ درمان زودهنگام^۲ یا پاسخ درمانی اولیه در رفع کامل عفونت واضح

جدول (۱): خلاصه اطلاعات تمام مطالعات RCT وارد شده در متاآنالیز شبکه‌ای

author & date	country	mean age ± SD or (range)		Study groups		sample size	CE4 or ITT						time of evaluation	
		ABx 10 A	ABx B	ABx A	ABx B		ABx A	ABx B	ABx A	ABx B	ABx A	ABx B		
Stevens ۲۰۰۰ (۲۲)	multinational	۱۷/۱±۴۶/۸	۱۸/۵±۴۹/۲	Linezolid	Oxacillin-Dicloxacillin	۰۰۴	۴۱۹	۸۸/۶	۸۵/۷	۸۸/۱	۸۶/۱	NA	NA	PTE
Weigelt ۲۰۰۵ (۲۳)	multinational	۱۸±۵۲	۱۸±۵۲	Linezolid	Vancomycin	۵۹۵	۵۸۸	۹۴/۴	۹۰/۴	۹۴/۵	۸۹/۷	۸۸/۶	۶۶/۹	TOC11
Boucher ۲۰۱۴ (۲۴)	USA	۴۹/۹(۱۸-۸۵)	۵۰/۳(۷-۱۱)	Dalbavancin	Vancomycin-Linezolid	۶۵۶	۶۵۳	۹۶/۰	۹۶/۷	NA	NA	۹۷/۳	۹۸/۰	EOT12
Corey ۲۰۱۴ (۲۵)	USA	۱۴/۳۰±۴۶/۲	۱۴/۵۰±۴۰/۳	Oritavancin	Vancomycin	۵۸۶	۴۷۹	۹۰/۶	۸۸/۷	NA	NA	۸۲/۷	۸۳/۰	PTE13
Corey ۲۰۱۵ (۲۶)	multinational	۱۳/۴۰±۴۵/۳	۱۴/۸۹±۴۴/۴	Oritavancin	Vancomycin	۸۰۵	۵۰۲	۹۳/۲	۹۴/۹	NA	NA	۸۴/۰	۸۵/۱	PTE

⁸ Microbiologic Evaluable

⁹ Macrobiotically Modified ITT

¹⁰ Antibiotics

¹¹ Time of Curing (10 days Following EOT)

¹² End of Treatment (The end of treatment on day 11 compared to the day of receiving the first study dose)

¹³ Post Treatment Evaluation (7-14 days after EOT)

² Early Cure Response (ECR)

³ Time of Curing (TOC)

⁴ Extension of Time (EOT)

⁴ Clinical Evaluable

⁵ Intention To Treat

⁶ Modified ITT

⁷ Clinically Modified ITT

Jauregui ۲۰۰۵(۲۷)	North America	۸۴±۶۱	۶۴±۶۱	Dalbavancin	Linezolid	۱۵	۲۸۳	۶/۷۷	۲/۱۶	۵/۸۷	۵/۸۷	۱۶	۶۷	TOC
Stryjewski ۲۰۰۵(۲۸)	multinational	۶/۸۳±۶/۸۱	۳/۸۳±۵/۸۱	Telavancin	Antistaphylococcal	۸۴	۸۳	۹۶	۹۶	۹۳	۹۵	۸۲	۶۹	TOC
Stryjewski ۲۰۰۶(۲۹)	multinational	۱۳/۸۳±۶/۸۱	۳/۸۳±۶/۸۱	Telavancin	Antistaphylococcal	۱۰۳	۷۶	۶۶	۹۴	۶۷	۶۳	۹۶	۹۰	TOC
Stryjewski ۲۰۰۸(۳۰)	multinational	۷/۷۶±۶/۶۱	۸/۷۶±۶/۶۱	Telavancin	Vancomycin	۹۸	۶۸	۸۸/۳	۸/۷	۸/۸	۸/۷۳	۹/۶	۸۵/۴	TOC
Kohno ۲۰۰۷(۳۱)	Japan	۳/۷۶±۶/۶۱	۵/۶۳±۸/۶۱	Linezolid	Vancomycin	۳۱	۱۷	۶/۲۵	۵/۱۰	۷۲/۳	۴/۱۰	۹/۴	۴/۱۰	FU&EOT
Lin ۲۰۰۸(۳۲)	China	۱۶/۶۱±	±۳/۸۱	Linezolid	Vancomycin	۳۳	۲۶	۶/۹	۷۹/۳	۸۰/۶	۷۰/۸	NA	NA	FU1
Moran ۲۰۱۴(۳۴)	multinational	(۸-۱۷)۶۴	(۶۷-۹۱)۶۴	Tedizolid	Linezolid	۳۲۲	۳۳۴	۸۷	۸۸	NA	NA	۱۷	۷۷	PTE
O'riordan ۲۰۱۹(۳۶)	multinational	(۷۷-۹۱)۶۴	(۹۰-۱۷۱)۶۴	Ornadacycline	Linezolid	۳۲۶	۳۳۳	۳/۶۶	۹۳/۵	NA	NA	۳۲	۶۷	PTE
Prokocime ۲۰۱۳(۳۷)	multinational	۶/۸۳±۶/۸۱	۱/۸۳±۶/۸۱	Tedizolid	Linezolid	۳۲۲	۳۲۵	۶/۶۶	۹۵/۴	NA	NA	۸۵/۲	۸۵/۶	PTE
Covington ۲۰۱۱(۳۸)	USA	۷۰-۷۰	۷۰-۷۰	JNJ-Q2	Linezolid	۸۳	۷۸	۷۵/۵	۶۹/۴	NA	NA	۶۳/۶	۶۵/۵	TOC
Corey ۲۰۱۴(۳۹)	USA	۶/۸۳±۶/۸۱	۵/۸۳±۶/۸۱	GSK1322322	Linezolid	۸۵	۲۷	۱۶	۱۰۰	۸۶	۱۰۰	۷۸	۱۰۰	PTE & EOT

¹ Follow Up (14±1 days after treatment)

Craft ۲۰۱۱(۴۰)	US	۱۷/۱۶±	۱۷/۱۱±	Fusidic Acid	Linezolid	۷۸	۷۷	۹۲	۹۹	۹۶	۷۶	۷۷	۱۰۰	LFU1
Breidt ۲۰۰۵(۴۱)	multinational	۱۷/۰۴±۸/۸	۱۷/۷/۱۱	Tigecycline	vancomycin- Aztreonam	۲۷۴	۲۶۹	۸۹/۷	۹۴/۴	۹۰/۲	۹۶/۶	۸۳/۳	۵۰/۰	TOC
Ellis- Grosse ۲۰۰۵(۴۳)	multinational	۱۶/۴±۴/۸	۱۷/۶±۴/۸	Tigecycline	vancomycin- Aztreonam	۴۲۲	۴۱۱	۸۶/۵	۸۸/۶	۸۶/۴	۸۸/۵	۷۸/۱	۷۵/۱	TOC
Sacchidana nd ۲۰۰۵(۴۵)	multinational	۱۵/۴±۴/۹	۱۷/۶±۴/۹	Tigecycline	vancomycin- Aztreonam	۲۹۲	۲۸۱	۹۱/۶	۸۲/۳	۷۸/۳	۷۷/۰	۷۶/۰	۸۱/۰	TOC
corey ۲۰۱۰(۴۶)	multinational	۱۷/۰±۷/۲	۱۶/۵±۴/۸	Ceftarolin fosamil	vancomycin- Aztreonam	۳۵۱	۳۴۷	۱/۱/۶	۹۳/۳	۹۱/۶	۵۲/۵	۱۵/۰	۹۵/۲	TOC
Wilcox ۲۰۱۰(۴۷)	multinational	۱۷/۰±۷/۲	۱۶/۵±۴/۸	Ceftarolin fosamil	vancomycin- Aztreonam	۳۴۲	۳۳۸	۱/۱/۶	۹۲/۱	۹۲/۶	۵۰/۵	۹۱/۶	۹۳/۳	TOC
O'riordan ۲۰۱۸(۴۹)	multinational	۱۵/۹±۵/۱۲	۱۶/۳±۵/۰۶	Delafloxa cin	vancomycin- Aztreonam	۴۲۳	۴۲۷	۶۲/۳	۶۸/۱	۱۰۰	۹۶/۶	۹۶/۰	۹۷/۰	FU
pullman ۲۰۱۷(۵۰)	multinational	۱۳/۹±۴/۳	۱۴/۴±۴/۳	Delafloxa cin	vancomycin- Aztreonam	۳۳۱	۳۲۹	۵۹/۲	۵۸/۲	NA	NA	100	۹۸/۵	FU
Kingsley-1 ۲۰۱۶(۵۱)	USA	۱۴/۲±	۱۴/۶±	Delafloxa cin	Linezolid	۸۱	۷۷	۷۰/۴	۶۴/۹	۸۸/۲	۸۲/۱	۸۵/۷	۸۸/۵	FU
Kingsley-2 ۲۰۱۶(۵۱)	USA	۱۴/۲±	۱۵/۵±	Delafloxa cin	vancomycin	۸۱	۹۸	۷۰/۴	۵۴/۱	۸۸/۲	۸۰/۸	۸۵/۷	۸۰/۰	FU

به صورت یک شبکه در تصویر ۲ نشان داده شده است. مطالعات یک شبکه ستاره‌ای شکل را ایجاد می‌کنند که نقاط، درمان‌های انجام‌شده و خطوط با ضخامت‌های مختلف به صورت متناسبی تعداد مقایسات مستقیم را نشان می‌دهند. همان‌طور که در این شکل نشان داده شده است فرض تداوم^۲ در بیشتر موارد به وسیله آمار قابل ارزیابی نیست. مورد استثنا برای این واقعیت پاسخ

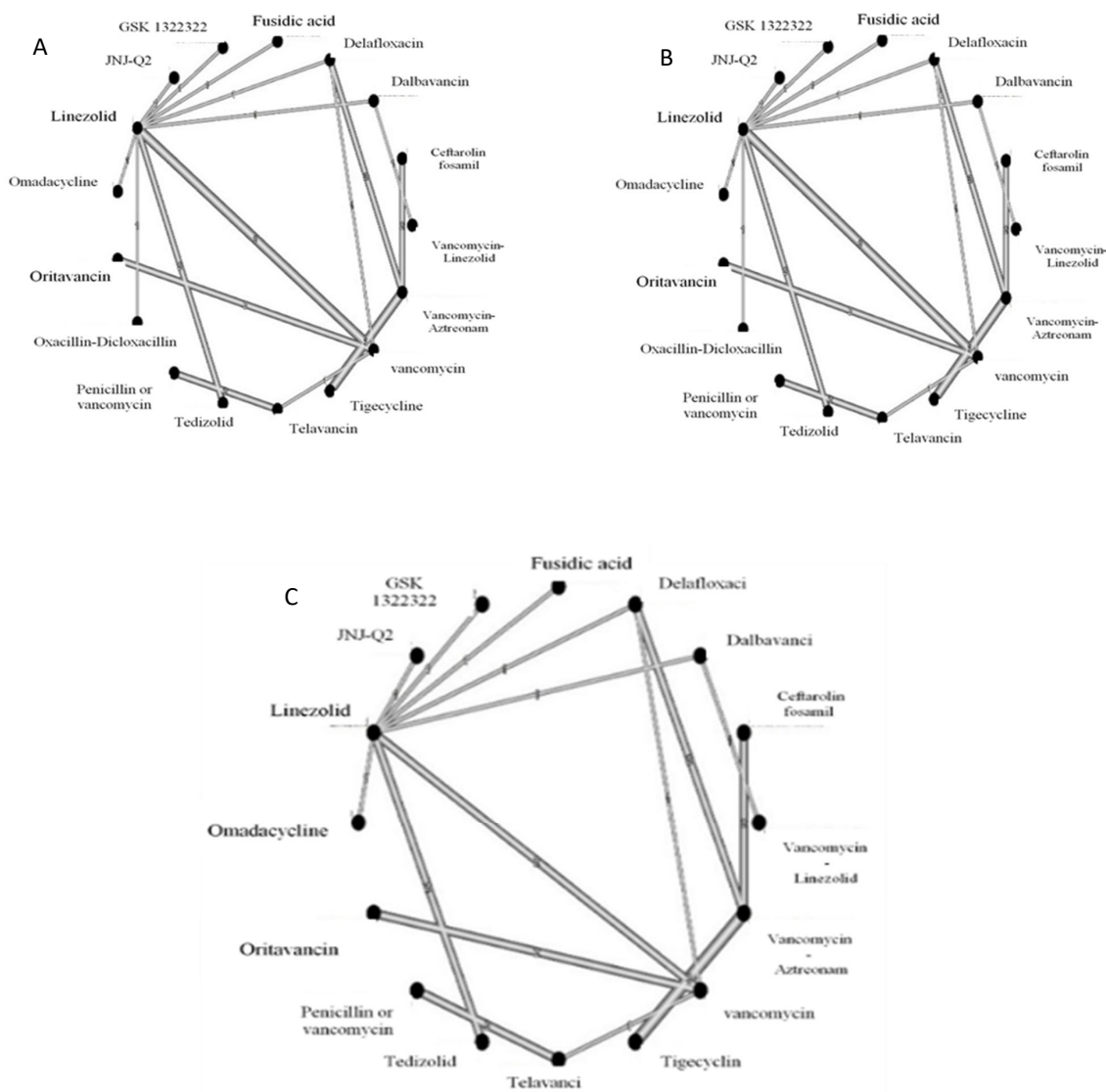
درمجموع مشخصات اساسی جمعیت مطالعات تحلیل شده در این NMA اختلاف زیادی نداشتند به جز تفاوت در جزئیات عفونت. داده‌های احتمال خطا داخل یا در میان مطالعات در جدول ۲ آورده شده است. مجموعه درمان‌هایی که برای پیامدهای پاسخ کلینیکی و میکروبیولوژیک و MRSA تمام بیماران با هم مقایسه می‌شوند

¹ Long Time Follow Up (7-21 days following TOC & More than 30 days after the first dose of study therapy)

² Assumption of consistency

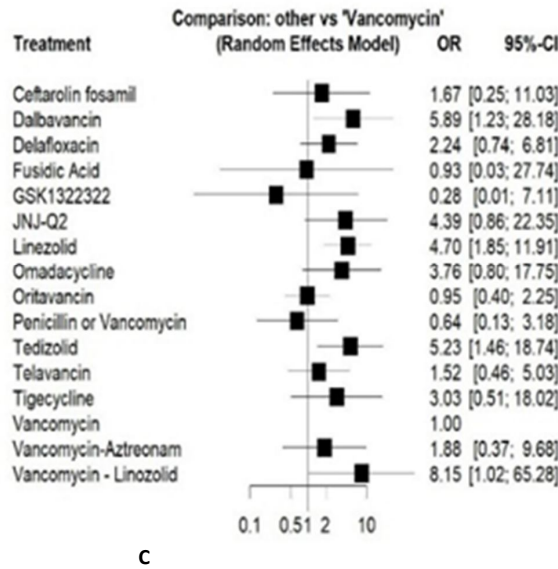
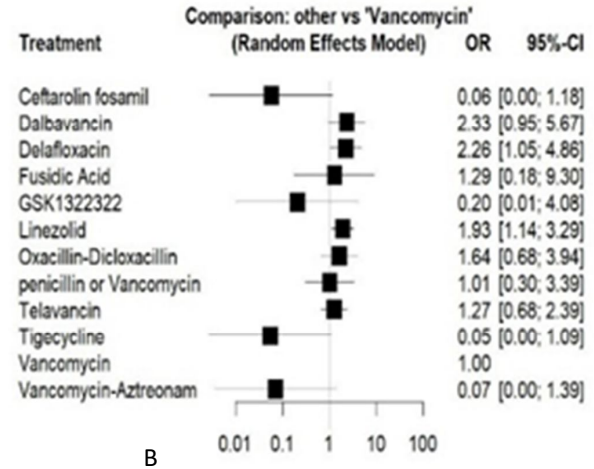
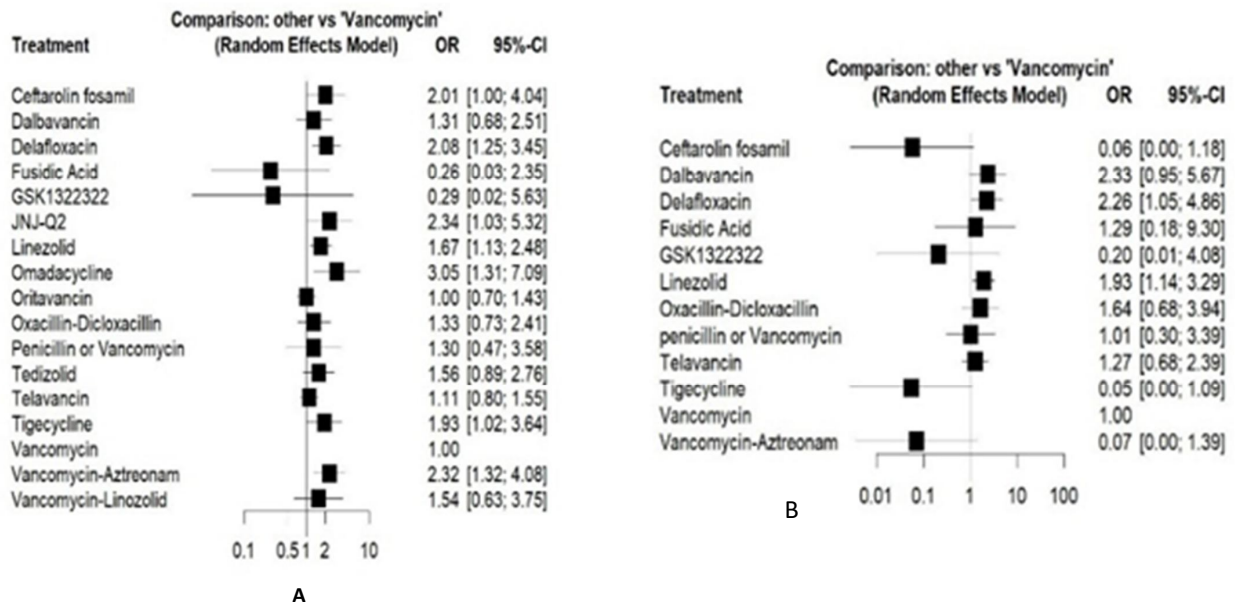
فرض واسطگی^۱ را پشتیبانی می‌کند. همان‌طور که انطباق مدل‌های آماری و نتایج هتروژنیته نشان داد Random effect برای فراهم کردن بیشترین انطباق لازم برای کارایی در عفونت‌های MRSA و برای ارزیابی کلینیکی و میکروبیولوژیک در نظر گرفته شد (تصویر ۳).

کلینیکی در فالوآپ بین delafloxacin و vancomycin و linezolid می‌باشد زیرا این تنها قسمتی از شبکه است که دارای یک حلقه بسته است و تداوم و پایداری کلی شبکه به‌صورت مفهومی قابل ارزیابی است (۱۹). جمعیت مقایسه شونده‌ها، پیامدها و اصلاح‌کننده‌های اثرات کلیدی از نظر کلینیکی یکی نیستند ولی وضعیت کلینیکی بین مطالعات پذیرفته‌شده مشابه یکدیگرند که



تصویر (۳): شبکه مقایسه درمان‌ها برای پیامدهای مختلف تمام بیماران (A): پاسخ کلینیکی. (B): پاسخ میکروبیولوژیک. (C): پاسخ به MRSA

¹ Transitivity Assumption



تصویر (۳): نمودار جنگلی بر معیار لگاریتم odd ratio بین vancomycin و دیگر درمان‌ها برای ارزیابی‌های مختلف ($odd\ ratio < 1$) برتری vancomycin را نشان می‌دهد

(A): ارزیابی کلینیکی. (B): ارزیابی میکروبیولوژیک. (C): ارزیابی MRSA.

oritavancin در ارزیابی کلینیکی (CE) از نظر آماری مشابه Vancomycin است در حالیکه، JNJ-Q2، ceftarolin-fosamil

NMA نشان می‌دهد که بدون در نظر گرفتن سن بیماران که Dalbavancin، Telavancin، موفقیت

و بر اساس یک پروتکل و پروسه مرور نظام‌مند و سیستم گزارش دهی بر اساس راهنمای Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) انتخاب گردید (۵۲). NMA اجازه ایجاد شواهد مستقیم و غیرمستقیم را به کمک ایجاد شبکه‌های از مطالعات برای فهم کارایی نسبی چندین درمان یا مداخله می‌دهد. در این مطالعه یک NMA از vancomycin, linezolid, oritavancin, dalbavancin و tigecycline و delafloxacin انجام شد. مرور نظام‌مند و NMA بر اساس اصول راهنمای International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR) و National Institute for health and Care Excellence (NICE) انجام شد (۵۵-۵۳).

این مرور نظام‌مند و NMA کارایی گلیکوپتیدهای جدید را در مقایسه با Vancomycin که برای درمان ABSSSI با علت MRSA تجویز می‌شود، مورد آزمون قرار داده است. با توجه به مشکلات مقایسه مستقیم و تعداد داروهای رو به تزاید در دسترس برای درمان عفونت‌های شدید MRSA با انجام مطالعات RCT جدید، به‌کارگیری NMA فرصتی برای مقایسه غیرمستقیم کارایی نسبی داروهای جدید می‌باشد. مطالعات NMA دیگری نیز وجود دارد (۱۵ و ۱۶) ولی ظهور باکتری‌های مقاوم در درمان ABSSSI، به‌روزرسانی مداوم مطالعات برای ارزیابی درمان‌های جدید برای کمک به تصمیم‌گیری در مورد درمان را الزامی می‌سازد. در مطالعه NMA موجود فارغ از سن بیماران موردبررسی، ارزیابی کلینیکی و میکروبیولوژیک نشان‌دهنده عدم اختلاف آماری vancomycin با telavancin, oritavancin, dalbavancin می‌باشد. همچنین NMA نشان می‌دهد در عفونت MRSA، dalbavancin به‌طور معنی‌داری مؤثرتر از vancomycin است و نتایج CE-ranking و MRSA-ranking بر اساس p-score

نشان می‌دهد گلیکوپتیدهای جدید بالاتر از وانکومایسین در پاسخ‌های کلینیکی و میکروبیولوژیک هستند و در ME-Ranking dalbavancin برترین درمان در میان درمان‌های مورد مطالعه می‌باشد (جدول پیوست ۸ و ۶ و ۴). اعتبار ناشی از وزن مطالعات dalbavancin و oritavancin یکی از امتیازات اصلی این مطالعات نسبت به دیگر مطالعات وارد شده در مطالعه می‌باشد. Dalbavancin با نیمه‌عمر طولانی که تک‌دوز آن تفاوتی با دوز ۲ تایی از نظر موفقیت کلینیکی در کوتاه‌مدت (۲۴-۷۲ ساعت) و بلندمدت (۲۸ و ۱۴ روز) ندارد (۵۶، ۵۷) درمانی ساده‌تر نسبت به دیگر درمان‌ها محسوب می‌شود که این مورد به‌عنوان یک درمان اقتصادی مورد تأیید Agrawal نیز قرار گرفته است (۱۵). این مزیت

omadacycline, tigecycline, linezolid, vancomycin-Aztreonam, delafloxacin به‌صورت معنی‌داری بالاتر از vancomycin است [OR] به ترتیب (۰/۲۶۴-۱/۹۳(۱/۳-۷/۰۹)، ۳/۰۵(۱/۳۱-۲/۳۴(۱/۰۳-۵/۳۲)، ۴/۰۴-۲/۰۱(۱/۰۰-۳/۴۵)، ۲/۰۸(۱/۲۵-۴/۰۸)، ۲/۳۲(۱/۳۲-۴/۰۸)، ۱/۶۷(۱/۱۳-۲/۴۸)]. (تصویر ۳ و جدول ۳).

در ارزیابی میکروبیولوژیک دو درمان مؤثرتر از درمان استاندارد بودند. (تصویر ۳ و جدول ۵). این درمان‌ها شامل Delafloxacin و linezolid با OR به ترتیب (۴/۸۶-۲/۲۶(۱/۰۵-۳/۲۹) بودند و درمان‌های Telavancin, dalbavancin تفاوت معنی‌داری با درمان استاندارد نداشتند.

در عفونت vancomycin-linezolid, tedizolid, MRSA، linezolid, dalbavancin به‌طور معنی‌داری بالاتر از درمان Vancomycin قرار گرفتند [OR] به ترتیب (۲۸/۱۸-۵/۸۹(۱/۲۳-۴/۷۰(۱/۱۱-۸۵/۹۱) و (۱۸/۷۴-۵/۲۳(۱/۴۶-۶۵/۲۸) و (۸/۱۵(۱/۰۲-۸/۱۵(۱/۰۲) و درمان‌های Oritavancin و telavancin تفاوت معنی‌داری نداشتند (تصویر ۳ و جدول ۷).

در نتایج رتبه‌بندی ناشی از مقایسه مستقیم و تخمین شبکه‌های پاسخ‌های کلینیکی، omadacycline با $p\text{-score} = ۰,۱۰۶۹$ بهترین درمان و vancomycin بعد از GSK1322322 و Fusidic acid سومین درمان ضعیف با $p\text{-score}$ به ترتیب $۰,۹۱۱۱/۰,۸۳۹۷/۷۸۵۱$ شناخته شده است. در رتبه‌بندی پاسخ‌های میکروبیولوژیک dalbavancin با $p\text{-score} = ۰,۱۵۶۱$ بهترین درمان است و vancomycin در میانه جدول در موقعیتی ضعیف تراز Telavancin قرار دارد و در رتبه‌بندی در MRSA، dalbavancin و Vancomycin-linezolid برترین و دومین درمان برتر با $p\text{-score}$ به ترتیب $۰,۱۶۰۹$ و $۰,۲۱۲۷$ می‌باشد و vancomycin چهارمین درمان ضعیف می‌باشد (جدول ۴ و ۶ و ۸).

در جدول پیوست ۲ وسعت تحلیل رفتن اطلاعات و دیگر متغیرها با استفاده از ابزار احتمال خطای cochrane (<http://handbook-5-1.cochrane.org>) مورد توجه قرار گرفته است.

در مطالعه حاضر آنالیزهایی چون آزمایش حساسیت و یا تجزیه و تحلیل‌های زیرگروه، متا‌گرسین مورد استفاده قرار نگرفت.

بحث و نتیجه‌گیری

یک مرور نظام‌مند برای شناسایی شواهد بروز در دسترس در رابطه با کارایی کلینیکی و میکروبیولوژیک آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان ABSSSI انجام شد. مطالعات مرتبط شناسایی

این مطالعه در معرض محدودیت‌هایی است که به‌طور ذاتی در همه مطالعات NMA وجود دارد مثل کیفیت مطالعات وارد شده در مطالعه، خطا در انتشار، محدودیت در داده‌ها که نتایج بر اساس آن‌ها تفسیر می‌شود (۱۹). ارزش یافته‌های مطالعات RCT ممکن است به علت اشکال در طراحی، روش انجام و آنالیز آن‌ها زیر سؤال باشد. انتخاب مطالعات مشابه در NMA از نظر هدف، روش انتخاب بیمار و تحلیل نتایج و در نظر گرفتن خطاهای مختلف بالقوه در مطالعه انتخاب شده، در ارائه نتایج علمی آنالیز اهمیت دارد. این مطالعات ممکن است هدف نهایی مختلفی با یکدیگر داشته باشند یا روش رندوم کردن یا ترتیب Generation یا allocation متفاوتی داشته باشند که در تفسیر نتایج اثرگذار است و باید در نظر گرفته شود. روش محاسبه داده‌های از دست‌رفته گزارش نمی‌شود هرچند کارایی این عمل نیز قابل ارزیابی نیست. داده‌های پیامد ناقص یا خطای انتشار در بعضی مطالعات باعث اختلال در مقایسه تمامی موارد در آن پیامد خواهد شد مثل خطای گزارش انتخابی که منتهی به خطای دقت پایین‌تر می‌گردد. هرچند این خطاها در نتیجه کلی مطالعه‌ای با جمعیت بالای شرکت‌کنندگان مثل مطالعه حاضر تأثیر کمی دارد. مطالعات آینده باید به‌گونه‌ای طراحی شوند که اثرات جانبی و محدودیت‌های گلیکوپتیدهای جدید، delafloxacin, درمان CSSSTI مورد بررسی قرار گیرد ضمن اینکه در حد امکان از خطاهای مورد اشاره دور باشد.

Oritavancin, dalbavancin کارایی بیشتری از vancomycin در درمان CSSSTI که به‌صورت مشکوک یا اثبات شده با علت MRSA ایجاد شده بودند نشان دادند، این درمان شامل یک یا دو دوز هستند و به علت عدم نیاز به بستری کردن بیمار باعث صرفه‌جویی بیشتر در وقت و هزینه نسبت به درمان استاندارد می‌شوند.

تشکر و قدردانی

مؤلفین مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و بخصوص آقای دکتر مرتضی قوجا زاده و آقای حسین حسینی فرد ابراز می‌نمایند.

منابع مالی

این مطالعه با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گرفته و از نظر مالی هیچ منبعی در این مطالعه مشارکت نداشته است.

در مورد telavancin که تجویز آن معمول و مشابه دیگر داروهای رایج است وجود ندارد (۲۸-۳۰). همچنین گزارش‌هایی در مورد بروز عوارض جانبی بخصوص احتمال صدمات جدی به کلیه دریافت‌کنندگان telavancin که درگیر CSSSTI و پنومونی بیمارستانی بودند وجود دارد (۵۸،۵۹). طبق این شواهد telavancin مزیت خاصی بر vancomycin و یا دیگر داروهای جایگزین آن برای درمان CSSSTI مثل linezolid ندارد، داروی اخیر در ارزیابی‌های کلینیکی، میکروبیولوژیک و همچنین مقابله با عفونت‌های MRSA در مطالعه جاری با اختلاف معنی‌داری بالاتر از vancomycin قرار گرفته است. این مسئله در یک مطالعه NMA دیگر نیز در رابطه با بیماران CSSSTI با عفونت MRSA تأیید شده است (۶۰). این واقعیت باعث شده بعضی نویسندگان مصرف linezolid را به دلایل فوق و اینکه مصرف آن باعث کوتاه شدن زمان بستری و در نتیجه کاهش هزینه بیشتر در مقایسه با vancomycin می‌گردد، ترجیح دهند (۶۱-۵۸). در رابطه با گلیکوپتیدها مطالعه دیگر با نتیجه هماهنگ با مطالعه حاضر مطالعه guest (۱۶) که گزارش نموده dalbavancin از نظر کارایی‌های کلینیکی و میکروبیولوژیک تفاوت معنی‌داری با بقیه داروها ندارد. درمان موفق بیماران CSSSTI با یک یا دوز dalbavancin و oritavancin در تعدادی از مطالعات RCT بدون افزایش عوارض جانبی گزارش شده است (۲۷-۲۴). همان‌طور که اشاره شد و مطالعات آن را تأیید می‌کنند درمان با تک‌دوز Dalbavancin کارایی کمتری از تجویز ۲ دوز (۱۰۰ میلی‌گرم در روز اول و ۵۰۰ میلی‌گرم یک هفته بعد) ندارد (۵۷). اکنون این روش درمانی توسط FDA پذیرفته شده است. افزایش پذیرش درمان توسط بیمار و جلوگیری از عوارض بالقوه ناشی از پورت مرکزی که باید برای تزریق مکرر دارو برای مدتی در ورید بیمار باقی‌مانده و دیگر عفونت‌های بیمارستانی با حذف لزوم بستری کردن بیمار و یا درمان طولانی خارج بیمارستانی از پیشرفت‌هایی است که با استفاده از گلیکوپتیدهای جدید در درمان عفونت‌ها به دست آمده است. علاوه بر آن در این درمان‌ها برخلاف وانکومایسین کنترل غلظت خونی نیز مورد نیاز نیست (۶۴-۶۲). نتایج NMA- ME- dalbavancin, Ranking را به‌عنوان قوی‌ترین دارو (با score=۰/۱۵۶۱) و در MRSA-Ranking به‌عنوان دومین داروی قوی بعد از vancomycin-Linezolid (با p-score=۰/۲۱۲۷) نشان می‌دهد. هرچند می‌توان به محدودیت‌هایی در استفاده از گلیکوپتیدها نیز مثل قیمت بالای آن اشاره کرد، ولی با حذف نیاز به بستری شدن و هزینه‌های تحمیل‌شده ناشی از آن، این درمان دیگر یک درمان گران محسوب نخواهد شد.

References:

- Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med* 2008;168(14):1585-91.
- Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):1.
- FDA. Guidance for industry acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. Food and Drug Administration. Silver Spring, Maryland, 2013 October 23;78, No. 205.
- Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 57–66.
- Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 79(1):57.
- Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007; 357(4):380-90.
- Dryden M. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother* 2016; 65:35-44.
- Wilcox MH. The tide of antimicrobial resistance and selection. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34:6-10.
- Nathwani D. New antibiotics for the management of complicated skin and soft tissue infections: are they any better? *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:24-9.
- Cardona AF, Wilson SE. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 69-78
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(2): 10-52.
- Klinker KP, Borgert SJ. Beyond vancomycin: the tail of the lipoglycopeptides. *Clin Ther* 2015; 37: 2619-2636.
- Lin G, Credito K, Ednie LM, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:770-2.
- Saravolatz LD, Stein GE. Oritavancin: a long-half-life lipoglycopeptide. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 6627-32.
- Agarwal R, Bartsch SM, Kelly BJ, Prewitt M, Liu Y, Chen Y, Umscheid CA. Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: systematic review, network meta-analysis and cost analysis. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(4):361-8
- Julian F, Guest, Jaime Esteban, Anton G. Manganelli, Andrea Novelli, Giuliano Rizzardini, Miquel Serra. Comparative efficacy and safety of antibiotics used to treat acute bacterial skin and skin structure infections: Results of a network meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12(11):0187792.
- Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007; 7(1):1-6
- Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012; 3: 80-97.
- A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(2):130-7.
- Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019 Sep 23.
- Higgins J, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60.

22. Stevens D, Smith CT, Bruss JB, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(12):3408-13.
23. Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6
24. Scott LJ. Dalbavancin: a review in acute bacterial skin and skin structure infections. *Drugs* 2015;75(11):1281-91.
25. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al. Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections. *N Engl J Med* 2014; 370(23):2180-90.
26. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, 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. *Clin Infect Dis* 2015;60(2):254-62.
27. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, 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. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1407-15.
28. Stryjewski ME, O’Riordan WD, Lau WK, Pien FD, Dunbar LM, Vallee M, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1601-7.
29. Stryjewski ME, Chu VH, O’Riordan WD, Warren BL, Dunbar LM, Young DM, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by Gram-positive bacteria: FAST 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:862-7.
30. Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, O’Riordan W, Young D, Lentnek A, et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infections caused by Gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008; 46(11):1683-93.
31. Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(1):1361–9.
32. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009;48(2):203-12.
33. Lin DF, Zhang YY, Wu JF, Wang F, Zheng JC, Miao JZ, et al. Linezolid for the treatment of infections caused by gram-positive pathogens in China. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(3):241-9.
34. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(8):696–705.
35. Moran GJ, De Anda C, Das AF, Green S, Mehra P, Prokocimer P. Efficacy and Safety of Tedizolid and Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections in Injection Drug Users: Analysis of Two Clinical Trials. *Infect Dis Ther* 2018; 7(4):509-22
36. O’Riordan W, McManus A, Teras J, Poromanski I, Cruz-Saldariagga M, Quintas M, et al. A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin with Vancomycin-Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study. *Clin Infect Dis* 2018;67(5):657-66.

37. Prokocimer P, De AC, Fang E, et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. The ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013;309(6):559-69
38. Covington P, Davenport JM, Andrae D, O’Riordan W, Liverman L, McIntyre G, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II, Multicenter Study Evaluating the Safety/Tolerability and Efficacy of JNJ-Q2, a Novel Fluoroquinolone, Compared with Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(12):5790-7.
39. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *New Eng J Med* 2014;370(23):2180-90.
40. Craft JC, Moriarty SR, Clark K, Scott D, Degenhardt TP, Still JG, et al. A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of an Oral Fusidic Acid Loading-Dose Regimen to Oral Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52:520–6.
41. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, 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(11):4658-66.
42. Chuang YC, Chang CM, Aradhya S, Nagari B, Pai V, Dartois N, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin-aztreonam in the treatment of complicated skin and skin structure infections in patients from India and Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44(2):116-24.
43. 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(5):341-53
44. Teras J, Gardovskis J, Vaasna T, Kupcs U, Pupelis G, Dukart G, et al. Overview of tigecycline efficacy and safety in the treatment of complicated skin and skin structure infections-a European perspective. *J Chemother* 2008; 20(1):20-7.
45. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, Curcio D, Ellis-Grosse E, 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.
46. Corey CA. 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating cefazoline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:41–51.
47. Wilcox CA. 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:53–65.
48. Talbot GH, Thye D, Das A, Ge Y. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3612-6.
49. O’Riordan W, McManus A, Teras J, Poromanski I, Cruz-Saldariagga M, Quintas M, et al. A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin with Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study. *Clin Inf Dis* 2018;67(5):657-66.
50. Pullman J, Gardovskis J, Farley B, Sun E, Quintas M, Lawrence L, Ling R, Cammarata S. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure

- infections: a Phase 3, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(12):3471-80.
51. Kingsley J, Mehra P, Lawrence L E, Henry E, Duffy E, Cammarata S K, 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 Antimicrob Chemother* 2016;71:821-9.
52. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015; 162(11): 777-84.
53. Annemans L, Fleurence R, Jansen JP, Devine B, Itzler R, Barrett A et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making : report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices : part 1. *Value Health* 2011;14(4):417-28.
54. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011; 14(4):429-37.
55. Charlton V. NICE and fair? Health technology assessment policy under the UK's National Institute for Health and Care Excellence, 1999-2018. *Health Care Analysis* 2020;28(3):193-227.
56. Garnock-Jones KP. Single-dose dalbavancin: a review in acute bacterial skin and skin structure infections. *Drugs* 2017;77(1):75-83.
57. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62(5):545-51.
58. Polyzos KA, Mavros MN, Vardakas KZ, Makris MC, Rafailidis PI, Falagas ME. Efficacy and safety of telavancin in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7:41870.
59. Chuan J, Zhang Y, He Xi, Zhu Y, Zhong L, Yu D, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Telavancin for Treatment of Infectious Disease: Are We Clearer? *Front Pharmacol* 2016; 7:330.
60. Ying Zhang et al. Network meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of antibiotics for the treatment of patients infected with complicated skin and soft structure infection and hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8(1):1.
61. Yue J, Dong BR, Yang M, Chen X, Wu T, Liu GJ. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9(1):103-66.
62. Nathwani D, Eckmann C, Lawson W, Stephens JM, Macahilig C, Solem CT, et al. Pan-European early switch/early discharge opportunities exist for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):993-1000.
63. Klinker KP, Borgert SJ. Beyond vancomycin: the tail of the lipoglycopeptides. *Clin Ther* 2015;37(12):2619-36.
64. Saravolatz LD, Stein GE. Oritavancin: a long-half-life lipoglycopeptide. *Clin Infect Dis* 2015; 61(4):627-32.

COMPARING EFFICACY OF THE ANTIBIOTICS CONSIDERING NEW AGENTS USED TO TREAT ACUTE BACTERIAL SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS CAUSED BY MRSA: A NETWORK META-ANALYSIS

Mahmoud Robati Anaraki^{1,2}, Shahram Abdoly Oskouie³

Received: 25 September, 2021; Accepted: 12 July, 2022

Abstract

Background & Aims: Acute bacterial infections of the skin and skin tissues (ABSSSIs), especially methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) type, cause many problems for the patient. This Network Meta-Analysis (NMA) was designed to compare the efficacy between vancomycin and other antibiotics to determine a better treatment to resolve skin infections.

Materials & Methods: Appropriate NMA studies were searched in the Cochrane central register of controlled trials, Embus, and Medline databases until January 2021. The Random effects model was used for each outcome in the NMA. The well-known PICOS17 strategy was used to search for articles. Descriptive or non-randomized studies, studies without specific outcomes or characteristics of ABSSSIs, review studies, and studies with subgroup analysis or information without the desired intervention were excluded from the study.

Results: 26 randomized controlled trials with 16031 patients met the inclusion criteria. The results of NMA showed that the efficacy of ceftaroline fusamil, delafloxacin, GNGQ2, linezolid, omadacycline, Tigecyclin, and vancomycin-aztreonam were higher than the standard treatment, and the glycopeptides of dalbavancin, oritavancin, and telavancin are not significantly different from them. In the case of MRSA infections, Tedizolid, Linezolid, dalbavancin, and vancomycin-Linezolid therapy were shown to be more effective than the standard therapy.

Conclusion: It could be concluded that due to some known advantages of glycopeptides and that they are not inferior to vancomycin in terms of efficacy, these drugs can be a good alternative to vancomycin.

Keywords: Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus, Skin Diseases, Infectious, Network Meta-Analysis, Antibacterial Agents, Vancomycin.

Address: Daneshgah St, Golgasht St, Dental and Periodontal Research Center, Faculty of Dentistry, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran

Tel: +984133355965

Email: robatianaraki7@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2022; 32(12): 942 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

¹ Dental and Periodontal Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author)

² Department of Prosthodontics, Dental School, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³ Pediatric health research center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran