

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

محمود رباطی انصارکی^{*}، شهرام عبدالی 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 متی سیلین (MRSA) مشکلات زیادی را برای بیمار ایجاد می‌کنند. این مطالعه متانالیز شبکه‌ای (NMA) باهدف مقایسه کارایی و انکومایسین با آنتی بیوتیک‌های دیگر برای تعیین درمان‌های جایگزین بهتر طراحی شده است.

مواد و روش کار: مطالعات مناسب NMA در پایگاه‌های داده‌ای پایگاه مرکزی ثبت کارآزمایی‌های بالینی کاکرین، Embus، Medline، تا ژانویه ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفته است. مدل اثرات تصادفی برای هر پیامد در NMA انجام شده مورداً استفاده قرار گرفت. استراتژی شناخته شده PICOS17 برای جستجوی مقالات مورداً استفاده قرار گرفت. مطالعات توصیفی یا غیر تصادفی، مطالعات قادر پیامدهای خاص یا مشخصات ABSSIs، مطالعات مروری، مطالعات دارای تحلیل زیرگروه‌ها یا مطالعات قادر مداخله مطلوب از مطالعه خارج شدند.

یافته‌ها: ۲۶ کارآزمایی تصادفی کنترل شده با ۱۶۰۳۱ بیمار شرایط ورود به مطالعه را احراز کردند. نتایج NMA نشان داد کارایی سفتارولین فرامیل، دلافوکسازین، جیان جی کیو، لینزوولاید، اواماداسایکلین، نتیجه سایکلین و وانکومایسین-آزترونام از درمان استاندارد بالاتر بود و گلیکوپیتیدهای دالباوانسین، اریتاوانسین و تلاوانسین تفاوت معنی‌داری با آن‌ها نداشتند. در مورد عفونت‌های MRSA نشان داده شد که Tedizolid، Linezolid، dalbavomycin و درمان با vancomycin-Linezolid دارای کارایی بالاتری از درمان استاندارد هستند.

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

کلیدواژه‌ها: استافیلوکوک ارئوس مقاوم به متی سیلین، بیماری‌های پوستی، عفونی، متانالیز شبکه‌ای، مواد آنتی باکتریال، وانکومایسین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره دوازدهم، ص ۹۴۲-۹۷۷، ۱۴۰۰

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

Email: robatianaraki7@gmail.com

مقدمه

حداقل ۷۵ سانچی متر مربع و شامل سلوولیت، عفونت زخم و آبشه پوستی احاطه شده با سلوولیت به همراه علام سیستمیک، التهاب و عوارض پزشکی مشخص است (۳). ABSSIs به وسیله باکتری‌های بسیار مختلفی ایجاد می‌شود ولی اغلب شامل استافیلوکوک ارئوس شامل نوع مقاوم به متی سیلین (MRSA) و استافیلوکوک پیوژن است (۴). افزایش شیوع عفونت‌های MRSA با افزایش مقاومت به آنتی بیوتیک همراه است (۵,۶)،

عفونت‌های باکتریایی حاد پوست و بافت‌های پوستی^۱ باعث تحملی 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 ABSSIs را به عنوان یک عفونت باکتریایی معروفی 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

^۳ Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSIs)

fusidic acid, delafloxacin, dalbavancin, fosamil, vancomycin, telavancin, cloxacilin, dicloxacilin, 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 Test of Cure یا دوره‌های مشابه مدنظر بود.

مطالعات چنانچه توصیفی یا غیر رندهم 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 یا آنالیز تجمعی^۴ از دیگر مقالات همچنین مطالعات فاقد دخالت موردنظر مطالعه یا فاقد داده‌های موردنیاز یا بدون پاسخ از طرف مؤلفین نیز از مطالعه خارج شدند.

مطالعات چنانچه توصیفی یا غیر رندهم 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 موردنظر قرار می‌گرفت. مطالعات مروری شامل آنالیز زیرگروهی یا آنالیز تجمعی از دیگر مقالات همچنین مطالعات فاقد دخالت موردنظر مطالعه یا فاقد داده‌های موردنیاز یا بدون پاسخ از طرف مؤلفین نیز از مطالعه خارج می‌شدند.

مطالعات مناسب NMA در پایگاه‌های داده‌ای Cochrane central register of controlled trials, Embase, Medline را نیز ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفتند ضمن اینکه متابعه مورداستفاده 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 مظنون یا مبتلای اثبات شده که در بیمارستان مورد درمان قرار گرفته‌اند، انتخاب شدند (جدول ۱).

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

بنابراین درمان بسیار مشکل‌تر می‌شود و با پیامدهای ضعیفتر و هزینه بالاتری از درگیری با پاتوژن‌های دیگر همراه است^(۷-۹). وانکومایسین یک درمان عمومی شناخته شده برای مجموعه عفونت‌های MRSA است^(۱۰). بر اساس راهنمای جامعه بیماری‌های عفونی آمریکا، وقتی حبس زده می‌شود که پاتوژن اصلی است تو صیه می‌شود درمان تجربی با تری متپریم- سولفامتوکسازول و داکسی سیلین برای عفونت‌های چرکی با شدت متوسط و دیگر درمان‌ها مانند وانکومایسین-لینزولا یا داپتومایسین برای درمان سلولیت‌های چرکی شدید موردا استفاده قرار می‌گیرد^(۱۱).

تلاش‌ها در سال‌های اخیر برای تولید یک جایگزین اینم و مناسب برای وانکومایسین با ظهور سوش‌های مقاوم به وانکومایسین در اس-تافیلوکوک اورئوس، منجر به تولید گلیکوپیتیدهای نیمه سنه‌نیتیک جدید مثل Dalbavancin, Telavancin و Oritavancin شده است.

Dalbavancin و Oritavancin دارای نیمه‌عمر طولانی و انتشار نسجی وسیع می‌باشند که اجازه می‌دهد از مزیت فاصله زیاد بین دوزها بتوان استفاده کرد^(۱۲-۱۴). 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 Oritavancin و Dalbavancin با گروه Linezolid, Tigecycline, Vancomycin و Doxycycline, 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 متأآنالیز شبکه‌ای باهدف مقایسه کارایی نسبی وانکومایسین با دیگر آنتی‌بیوتیک‌های موجود مطابق با استاندارد موجود برای مدیریت بیماران مبتلا به ABSSSIs نوع MRSA انجام گردید.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر، یک مطالعه متأآنالیز شبکه‌ای است که معیارهای انتخاب مطالعه به روش زیر بوده است. از مطالعات تأیید شده شامل کارآزمایی تصادفی کنترل شده^۲ به زبان انگلیسی در هر اندازه و دوره زمانی که در آن ABSSSIs همراه با MRSA در بالغین در حالت مشکوک و اثبات شده بوده و در موارد حاد Ceftarolin از این آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده شده است:

² Randomized controlled trial (RCT)

³ Sub-group analysis

⁴ Pooled 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 NMA با استفاده از بسته netmeta در R Foundation for statistical computing, R:3.4.1 (Vienna, Austria: www.r-project.org)

انتقال پذیری^۷ فرض اصلی در NMA است. این بدين معنی است که محقق می‌تواند در مورد درمان A در مقابل B با استفاده از مطالعه C (که عنوان مقایسه شونده عمومی یک متغیر انتقالی است) اطلاعاتی به دست آورد. یک نسیم از انتقال پذیری 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 کنترل شده daptocycline در مقابل Tigecycline در مقابل Vancomycin و مقابل Vancomycin) یک روش مشابه دیگر برای ارزیابی انتقال پذیری مطالعاتی هستند که مستقیماً A را با C و B را با مقایسه می‌کنند و دارای پراکندگی یکسان تعديل کننده‌های اثر^۸ هستند (۱۸). ارزیابی فرض انتقال پذیری به صورت تئوریک انجام می‌شود و چنانچه شبکه دارای یک حلقة بسته باشد، ارزیابی بین شواهد مستقیم و غیرمستقیم یا فرض انتقال پذیری به کمک آمار و با مقایسه خلاصه اثرات مستقیم و غیرمستقیم صورت می‌گیرد (۱۹). در مطالعه حاضر هتروژنیتی آماری برای هر پیامد موردنبر سی قرار گرفت و برای هر مقایسه جفتی حداقل ۲ مطالعه وجود داشت. هتروژنیتی با استفاده از این روش‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت: -۱- میزان tau-squared (T^2) که وزن هر تاخین از واریانس را در یک مطالعه در مدل با اثرهای تصادفی^۹ مشخص می‌نماید. -۲- P-value^{۱۰} و -۳- Heterogeneity Q (که از جمع مربع اختلاف‌های بین تأثیرات فردی مطالعه و اثرات تجمعی بین مطالعه‌ای با اندازه‌هایی که در روش تجمعی مورد استفاده قرار می‌گیرد محاسبه می‌شود. لازم به ذکر است که مقادیر^{۱۱} در ۲۵ درصد، ۵۰ درصد و ۷۵ درصد به ترتیب هetroژنیتی کم، متوسط و زیاد ارزیابی می‌گردد و در هتروژنیتی کمتر از ۵۰ درصد از اثرات ثابت^{۱۲} و در هتروژنیتی بالاتر، از اثرهای تصادفی در آنالیز استفاده می‌شود (۲۱). وسعت تحلیل رفتن اطلاعات و دیگر متغیرها با

"cloxacillin" or "telavancin" or "dicloxacillin" or "vancomycin-aztreonam" or "daptomycin" or "linezolid" or "tigecycline" or "tedizolid" or "GSK 1322322" or "JN J-Q2" or "Omadacycline" or "oritavancin" or "vancomycin-linezolid" "vancomycin"^{۱۳} بدین صورت در مراحل جستجو به عنوان مداخله مورد استفاده قرار گرفتند.

دو محقق مستقل را و شعاع جستجوی منابع را به صورت مرور نظاممند برای یافتن مطالعات مطلوب انجام دادند. اختلافاتی که در نتایج استخراج شده مشاهده می‌شد با گفتگو و بحث رفع می‌شد. تشخیص شباهت مطالعات جهت ورود در یک بررسی شدند و اینکه کدام مطالعات داده‌های قابل استفاده و قابل اعتماد برای شاخص‌های کلیدی مطالعه شامل جمعیت، درمان‌ها یا پیامدهای کارایی را فراهم می‌نماید، موردنبحث قرار گرفتند. میزان تحلیل داده‌ها نیز بررسی شده 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 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 رندهم که یک دوز یا بیشتر دارو دریافت کرده باشند. -۲- modified intent-to-treat یا MITT یا میزان دارای تست مثبت از پاتوژن گرم مثبت در ابتدای مطالعه را شامل می‌شود. -۳- جمعیت قبل ارزیابی ازنظر کلینیکی (CE) که شامل تمام بیمارانی که بیش از ۴ دوز دارو دریافت کرده‌اند و برای معاینه TOC بازگشته‌اند. -۴- ME یا میزان گرم مثبت در ابتدای مطالعه را شامل 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 انتخاب شده‌ای است که عموماً داده‌های CE یا ME از آن‌ها استخراج شده است.

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

⁸ Effect modifier

⁹ Random-effects

¹⁰ Fixed effects

⁵ Confidence interval (CI)

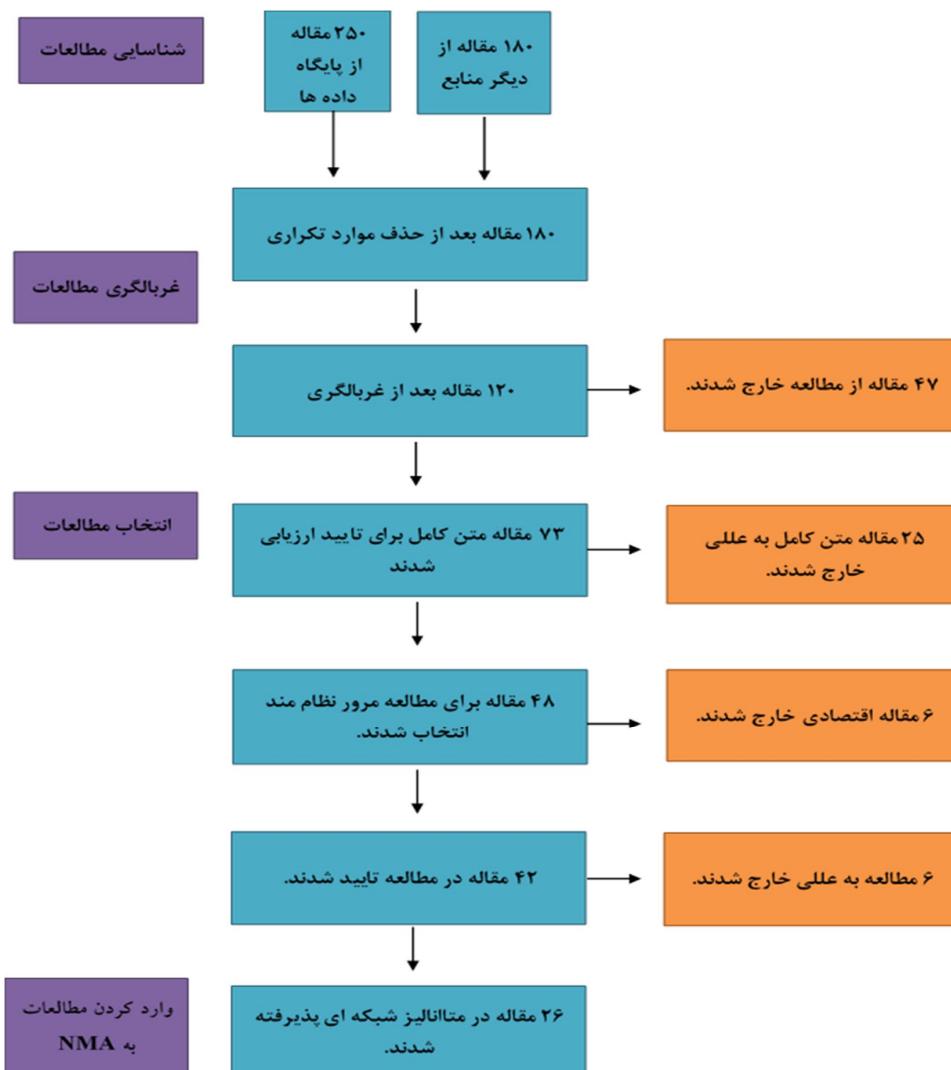
⁶ Odd ratio (OR)

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 (به عنوان 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)

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

ABSSSTI گرم مثبت بوده مبتلا بودند. این افراد در ضمن علائم سیستمیک یا موضعی عفونت را به صورت وجود آبسه مازور، عفونت زخم،

^۱ Complicated skin and soft tissue infections (CSSSTI)

نبوغ، 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 دریافت اولین دوز مطالعه^۴ (EOT)، ارزیابی بعد از درمان ۷-۱۴ روز بعد از EOT و زمان‌های فالواپ مختلف همان‌طور در جدول ۳ نشان داده شده در مطالعه پذیرفته شدند.

سلولیت وسیع یا زخم سوختگی عفونی شده داشتند. هرچند سن مطالعه شوندگان در مطالعات موجود در NMA متفاوت است ولی بازه سنی بین ۱۸-۸۸ سال بود. در بعضی مطالعات اندازه‌گیری پیامد اولیه بر اساس پاسخ کلینیکی طی ۴۸-۷۲ ساعت بعد از شروع درمان بود که بر اساس برنامه‌ریزی تشریح شده اندازه ضایعه ABSSSTI یا درجه حرارت بود. به علت این که نتایج ارزیابی پاسخ درمان زودهنگام^۵ یا پاسخ درمانی اولیه در رفع کامل عفونت واضح

جدول (۱): خلاصه اطلاعات تمام مطالعات RCT واردشده در متانالیز شبکه‌ای

author & date	country	mean age ± SD or (range)		Study groups		sample size		CE4 or ITT		5 or MITT6 or c-MITT7		ME8 or m- MITT9 %		cure rate for MRSA %		time of evaluation
		ABx	ABx	ABx A	ABx B	ABx	ABx	ABx	ABx	ABx	ABx	ABx	ABx	ABx	ABx	
		10 A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
Stevens ۲۰۰۰(۲۲)	multinational	(۶۷.۷±۱۷.۷)	(۶۷.۷±۱۷.۷)	Linezolid	Oxacillin-Dicloxacillin	41	41	۴۷/۴۷	۴۷/۴۷	۴۷/۴۷	۴۷/۴۷	۴۷/۴۷	۴۷/۴۷	۴۷/۴۷	۴۷/۴۷	PTE
Weigelt ۲۰۰۵(۲۳)	multinational	(۶۷.۷±۱۷.۷)	(۶۷.۷±۱۷.۷)	Linezolid	Vancomycin	۵۰	۵۰	۴۷/۵۰	۴۷/۵۰	۴۷/۵۰	۴۷/۵۰	۴۷/۵۰	۴۷/۵۰	۴۷/۵۰	۴۷/۵۰	TOC ¹¹
Boucher ۲۰۱۴(۲۴)	USA	(۶۷.۷±۱۷.۷)	(۶۷.۷±۱۷.۷)	Dalbavancin	Liposomal Vancomycin	۴۶	۴۶	۴۷/۴۶	۴۷/۴۶	۴۷/۴۶	۴۷/۴۶	۴۷/۴۶	۴۷/۴۶	۴۷/۴۶	۴۷/۴۶	EOT ¹²
Corey ۲۰۱۴(۲۵)	USA	(۶۷.۷±۱۷.۷)	(۶۷.۷±۱۷.۷)	Oritavancin	Vancomycin	۳۴	۳۴	۳۷/۳۴	۳۷/۳۴	۳۷/۳۴	۳۷/۳۴	۳۷/۳۴	۳۷/۳۴	۳۷/۳۴	۳۷/۳۴	PTE ¹³
Corey ۲۰۱۵(۲۶)	multinational	(۶۷.۷±۱۷.۷)	(۶۷.۷±۱۷.۷)	Oritavancin	Vancomycin	۳۰	۳۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	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

Author	Year	Study Type	Country	Drug	Outcome	Notes
Jauregui	2000(27)	North America				
Stryjewski	2005(28)	multinational				
Stryjewski	2006(29)	multinational				
Stryjewski	2008(30)	multinational				
Kohno	2007(31)	Japan	China			
Lin	2008(32)	China	China	Vancomycin	Antistaphylococcal	Linezolid
Moran	2014(33)	multinational				
O'riordan	2019(34)	multinational				
Prokocime	2013(35)	multinational				
Covington	2011(36)	USA	USA	Linezolid	PTE	TOC
Corey	2014(37)	USA	USA	Linezolid	PTE	TOE & EOT

¹ Follow Up (14±1 days after treatment)

Craft ۲۰۱۱(۴۰)	USA	Limezolid	TOC
Breedt ۲۰۰۵(۴۱)	multinational	Fusidic Acid Tigecycline Tigecycline Tigecycline	TOC TOC TOC
Ellis-Grosse ۲۰۰۵(۴۲)	multinational	Tigecycline Tigecycline Tigecycline Ceftriaxone Ceftriaxone Ceftriaxone	TOC TOC TOC
Sacchidanand ۲۰۰۵(۴۳)	multinational	Vancomycin Vancomycin Vancomycin Vancomycin Vancomycin	TOC TOC
corey ۲۰۱۰(۴۴)	multinational	Aztreonam Aztreonam Aztreonam Aztreonam	TOC TOC
Wilcox ۲۰۱۰(۴۵)	multinational	Vancomycin Vancomycin Vancomycin Vancomycin	TOC TOC
O'riordan ۲۰۱۸(۴۶)	multinational	Aztreonam Aztreonam Aztreonam	TOC TOC
pullman ۲۰۱۷(۴۷)	multinational	Aztreonam Aztreonam Aztreonam	TOC TOC
Kingsley-1 ۲۰۱۶(۴۸)	USA	Linezolid	TOC
Kingsley-2 ۲۰۱۶(۴۹)	USA	Linezolid	TOC

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^۱ در بیشتر موارد به وسیله آمار قابل ارزیابی نیست. مورد استثنای برای این واقعیت پاسخ

در مجموع 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.

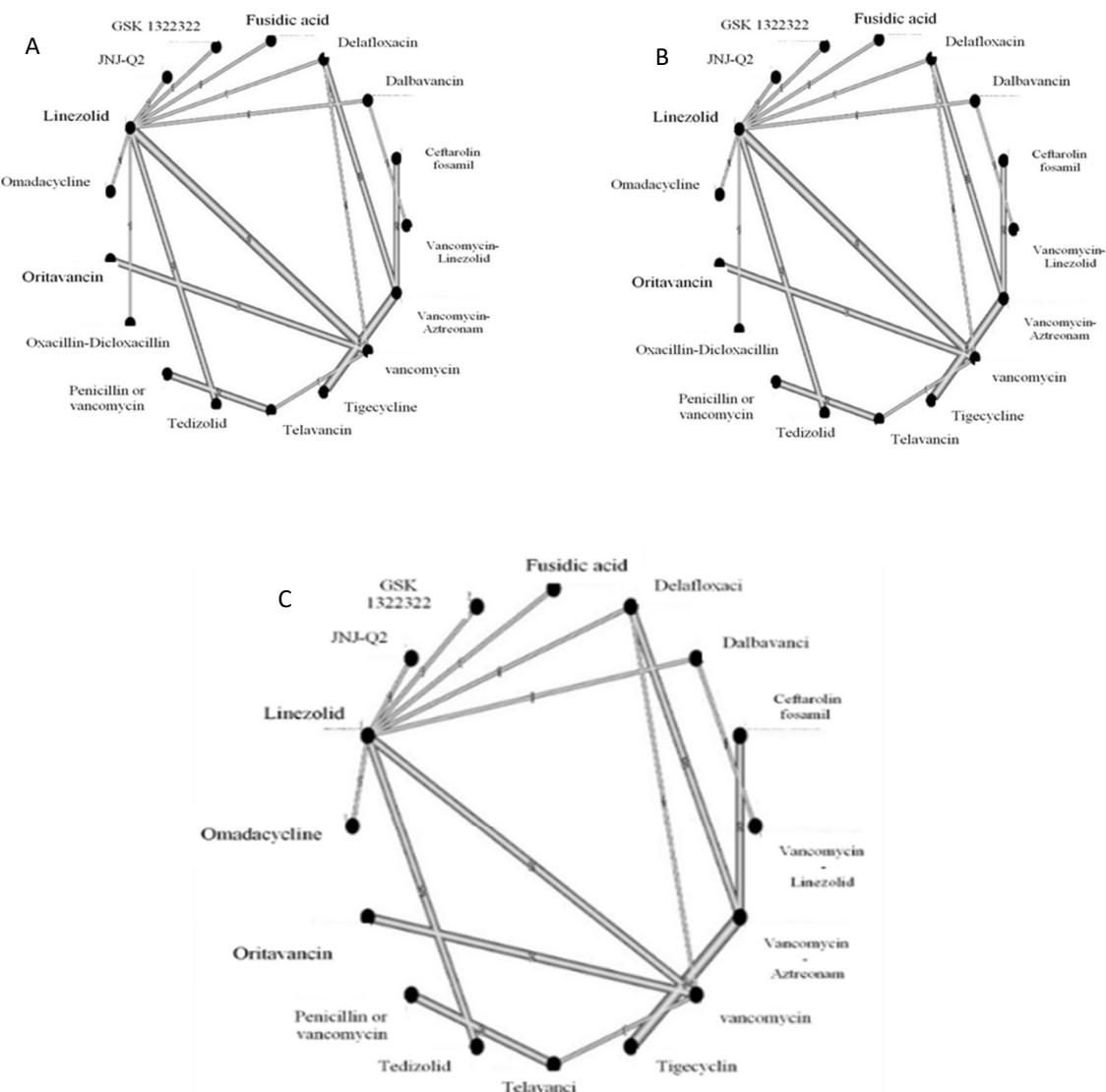
مجموعه درمان‌هایی که برای پیامدهای پاسخ کلینیکی و میکروبیولوژیک و MRSA تمام بیماران با هم مقایسه می‌شوند

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

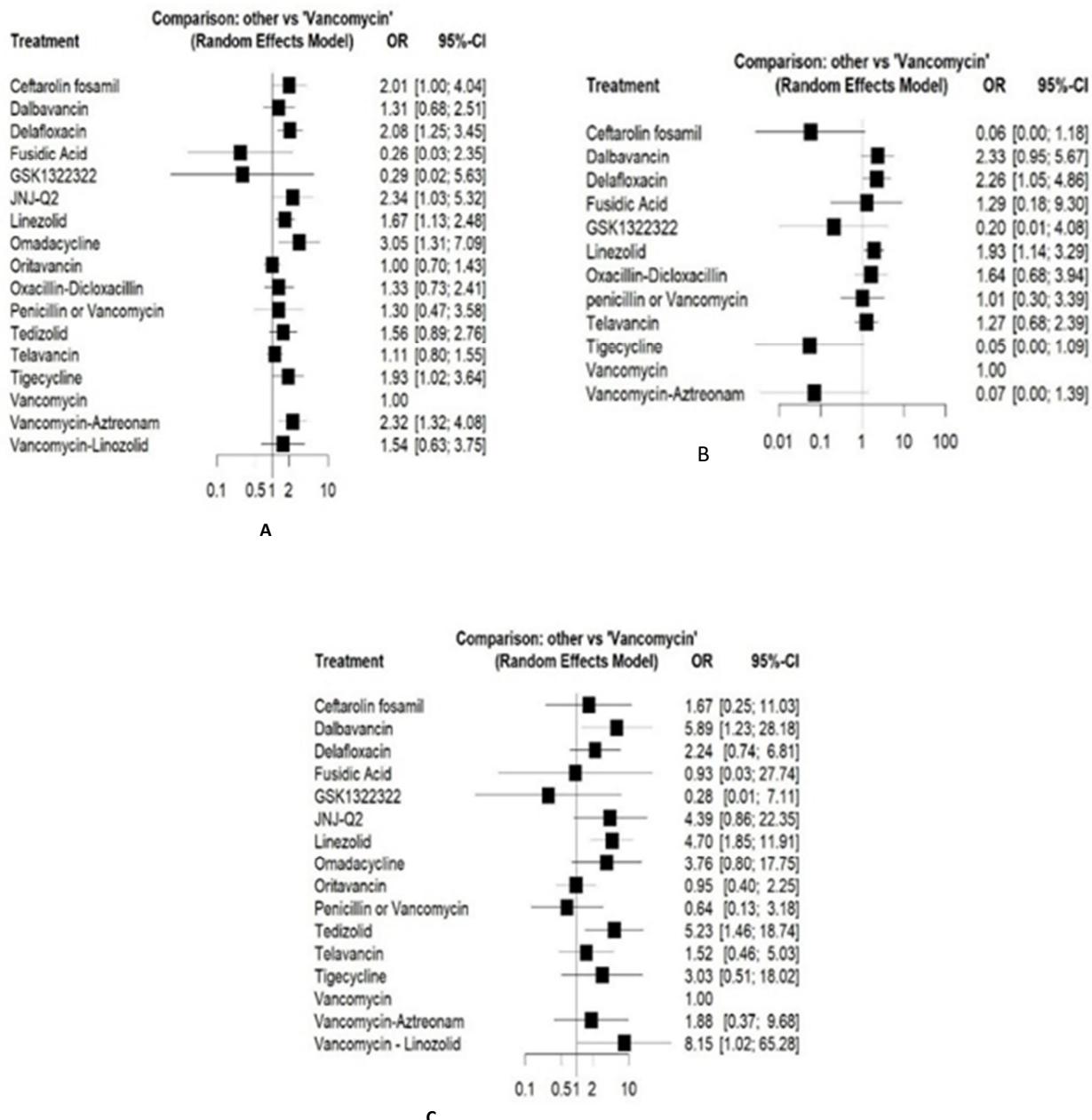
فرض واسطگی^۱ را پشتیبانی می‌کند. همان‌طور که انتباطق مدل‌های آماری و نتایج هتروژنیتی نشان داد Random effect برای فراهم کردن بیشترین انتباطق لازم برای کارایی در عفونت‌های MRSA و برای ارزیابی کلینیکی و میکروبیولوژیک در نظر گرفته شد (تصویر).^۳

کلینیکی در فال‌واپ 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 به صورت مفهومی قابل ارزیابی است (۱۹). جمعیت مقایسه شونده‌ها، پیامدها و اصلاح‌کننده‌های اثرات کلیدی از نظر کلینیکی یک نهضت ولی وضعیت کلینیکی بین مطالعات پذیرفته شده مشابه یکدیگرند که



تصویر (۲): شبکه مقایسه درمان‌ها برای پیامدهای مختلف تمام بیماران (A): پاسخ کلینیکی. (B): پاسخ میکروبیولوژیک. (C): پاسخ به MRSA

^۱ Transitivity Assumption



تصویر (۳): نمودار جنگلی بر معيار لگاريتم odd ratio بين vancomycin و ديگر درمانها برای ارزیابی های مختلف (<1 odd ratio >1 برتری vancomycin را نشان می دهد)

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

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

NMA نشان می دهد که بدون در نظر گرفتن سن بیمارانی که Dalbavancin, Telavancin, آنالیز شدند میزان موفقیت

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

این مرور نظاممند و NMA کارایی گلیکوپتیدهای جدید را در مقایسه با Vancomycin که برای درمان ABSSSI به تجویز می‌شود، مورد آزمون قرار داده است. با توجه به مشکلات مقایسه مستقیم و تعداد داروهای رو به تزايد در دسترس RCT برای درمان عفونت‌های شدید MRSA با انجام مطالعات جدید، به کارگیری NMA فرصتی برای مقایسه غیرمستقیم کارایی نسبی داروهای جدید می‌باشد. مطالعات دیگری نیز وجود دارد (۱۵ و ۱۶) ولی ظهور باکتری‌های مقاوم در درمان ABSSSI بهروزسانی مداوم مطالعات برای ارزیابی درمان‌های جدید برای کمک به تصمیم‌گیری در مورد درمان را الزامی می‌سازد. در مطالعه NMA موجود فارغ از سن بیماران موردنبررسی، ارزیابی کلینیکی و میکروبیولوژیک نشان‌دهنده عدم اختلاف آماری vancomycin، telavancin، oritavancin، dalbavancin با MRSA نشان می‌دهد در عفونت dalbavancin به طور معنی‌داری مؤثرتر از vancomycin است و vancomycin telavancin، oritavancin p-score نتایج CE-ranking و MRSA-ranking بر اساس نشان می‌دهد گلیکوپتیدهای جدید بالاتر از وانکومایسین در ME-Ranking پاسخ‌های کلینیکی و میکروبیولوژیک هستند و در dalbavancin برترین درمان در میان درمان‌های موردمطالعه می‌باشد (جدوال پیوست ۸ و ۶ و ۴). اعتبار ناشی از وزن مطالعات oritavancin و dalbavancin یکی از امتیازات اصلی این مطالعات نسبت به دیگر مطالعات وارد شده در مطالعه می‌باشد. Dalbavancin با نیمه‌عمر طولانی که نکدوز آن تفاوتی با دوز ۲ تایی از نظر موقوفیت کلینیکی در کوتاه‌مدت (۷۲-۲۴ ساعت) و بلندمدت (۲۸ و ۱۴ روز) ندارد (۵۶-۵۷) درمانی ساده‌تر نسبت به دیگر درمان‌ها محسوب می‌شود که این مورد به عنوان یک درمان اقتصادی مورد تأیید Agrawal نیز قرار گرفته است (۱۵). این مزیت

omadacycline، tigecycline، linezolid، vancomycin Aztreonam، delafloxacin و vancomycin است [OR به ترتیب ۰/۹۳(۱۳-۰/۶۴)، ۱، ۰/۹۳(۱۳-۰/۶۴)، ۰/۳۰۵(۱/۳۱-۳/۴۵)، ۰/۰۱(۱/۰۰-۴/۰۴)، ۰/۲۳۴(۱/۰۳-۵/۳۲)، ۰/۲۰۱(۱/۱۳-۲/۴۸)، ۰/۲۳۲(۱/۲۲-۴/۰۸)، ۰/۲۰۸(۱/۲۵-۱/۶۷(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 ۰/۴۸۶(۱/۰۵-۲/۲۶)، ۰/۱۹۳(۱/۱۴-۳/۲۹) بودند و درمان‌های Telavancin، dalbavancin تفاوت معنی‌داری با درمان استاندارد نداشتند.

در عفونت vancomycin-linezolid، tedizolid، MRSA بهطور معنی‌داری بالاتر از درمان Vancomycin قرار گرفتند (OR به ترتیب ۰/۲۳-۲۸/۱۸)، ۰/۵-۰/۸۹(۱/۲۳-۲۸/۱۸)، ۰/۱۱۱-۰/۸۵(۹۱)، ۰/۴۷۰(۱/۱۱-۸۵/۹۱) و درمان‌های Oritavancin و telavancin و درمان‌های Oritavancin معنی‌داری نداشتند (تصویر ۳ و جدول ۷).

در نتایج رتبه‌بندی ناشی از مقایسه مستقیم و تخمين شبکه‌ای p-score = ۰، ۱۰۶۹ پاسخ‌های کلینیکی، omadacycline بهترین درمان و vancomycin بعد از GSK1322322 Fusidic acid سومین درمان ضعیف با p-score به ترتیب ۰/۱۵۶۱ dalbavancin با p-score = ۰/۱۵۶۱ dalbavancin در میانه جدول در موقعیتی بهترین درمان است و vancomycin قرار دارد و در رتبه‌بندی در ضعیف تراز Telavancin dalbavancin و Vancomycin-linezolid درمان برتر با p-score به ترتیب ۰/۱۶۰۹ و ۰/۲۱۲۷ می‌باشد و چهارمین درمان ضعیف می‌باشد (جدوال ۴ و ۶ و ۶). (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) موردنویجه قرار گرفته است.

در مطالعه حاضر آنالیزهای چون آزمایش حساسیت و یا تجزیه و تحلیل‌های زیرگروه، متارگرسیون 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 ABSSIs انجام شد. مطالعات مرتبط شناسایی

این مطالعه در معرض محدودیت‌هایی است که به طور ذاتی در همه مطالعات NMA وجود دارد مثل کیفیت مطالعات واردشده 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 سوال 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 با روش زنده کردن یا ترتیب Generation یا allocation یا ترتیب باشند که در تفسیر نتایج اثرگذار است و باید در نظر گرفته شود. روش محاسبه داده‌های از دست رفته گزارش نمی‌شود هرچند کارایی این عمل نیز قابل ارزیابی نیست. داده‌های پیامد ناقص یا خطای مطالعه در بعضی مطالعات باعث اختلال در مقایسه تمامی موارد در انتشار در بالای شرکت‌کنندگان مثل خطای گزارش انتخابی که منتهی به آن پیامد خواهد شد مثل خطای گزارش انتخابی که نتیجه کلی مطالعه‌ای با جمعیت بالای شرکت‌کنندگان مثل مطالعه حاضر تأثیر کمی دارد. مطالعات آینده باید به گونه‌ای طراحی شوند که اثرات delafloxacin، vancomycin-aztreonam، ceftarolin fosamil، linezolid درمان CSSSTI مورد بررسی قرار گیرد ضمن اینکه در حد امکان از خطاهای مورداشarde دور باشد.

Oritavancin، dalbavancin درمان vancomycin CSSSTI کارایی بیشتری از vancomycin MRSA شده با علت ایجاد شده بودند نشان دادند، این درمان شامل یک یا دو دوز هستند و به علت عدم نیاز به بستره 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 در گیر CSSSTI و پنومونی بیمارستانی بودند وجود دارد (۵۸,۵۹). طبق این شواهد telavancin مزیت خاصی بر vancomycin و یا دیگر داروهای linezolid ندارد، درمان CSSSTI باعفونت نیز در رابطه با بیماران MRSA باعفونت باعث شده بعضی نویسنده‌گان مصرف linezolid را به دلایل فوق و اینکه مصرف آن باعث کوتاه شدن زمان بستره باعث شده vancomycin می‌گردد، ترجیح دهنده (۶۰). 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 دو دوز dalbavancin در تعدادی از مطالعات RCT بدون افزایش عوارض جانبی گزارش شده است (۲۷-۲۴). همان‌طور که اشاره شد و Dalbavancin مطالعات آن را تأیید می‌کنند درمان با تک دوز 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 بستره کردن بیمار 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 dalbavancin، ME- NMA موردنیاز نیست (۶۴-۶۲). نتایج dalbavancin، ME- NMA Ranking را به عنوان قوی‌ترین دارو (با score=۰/۱۵۶۱) و در MRSA-Ranking به عنوان دومین داروی قوی بعد از vancomycin-Linezolid (با p-score=۰/۲۱۷۷) نشان می‌دهد. هرچند می‌توان به محدودیت‌هایی در استفاده از گلیکوپتیدها نیز مثل قیمت بالای آن اشاره کرد، ولی با حذف نیاز به بستره شدن و هزینه‌های تحمیل شده ناشی از آن، این درمان دیگر یک درمان گران محسوب نخواهد شد.

References:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 57–66.
5. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 79(1):57.
6. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007; 357(4):380-90.
7. Dryden M. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother* 2016; 65:35-44.
8. Wilcox MH. The tide of antimicrobial resistance and selection. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34:6-10.
9. 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.
10. 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
11. 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.
12. Klinker KP, Borgert SJ. Beyond vancomycin: the tail of the lipoglycopeptides. *Clin Ther* 2015; 37: 2619-2636.
13. Lin G, Credito K, Ednie LM, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:770-2.
14. Saravolatz LD, Stein GE. Oritavancin: a long-half-life lipoglycopeptide. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 6627-32.
15. 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
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(2):130-7.
20. 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.
21. 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-Saldariaga 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-Saldariaga 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 Anarak^{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 (ABSSIs), 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 ABSSIs, 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, Tigecycline, 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: robatiyanarak7@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*