

Karbapenem Dirençli Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonlarının Tedavisinde Seftazidim – Avibaktam: Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verilerinin Analizi ve Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi

Nazlım AKTUĞ DEMİR^{1a}, Fatih TEMOÇİN^{2a}, Onur URAL¹, Ezgi GÜLTEN³, Ayşe Seza İNAL⁴, Çiğdem KADER⁵, Yasemin ERSOY⁶, Ali ASAN⁷, Pınar AYSERT YILDIZ⁸, Şua SÜMER¹, Eyüp ARSLAN⁹, Yakup GEZER¹⁰, Güle ÇINAR³, Elif Mukime SARICAOĞLU³, Tuba TATLI KIŞ¹¹, Serap ÖZÇİMEN¹², Barçın ÖZTÜRK¹³, Burak SARIKAYA¹⁴, Merve TÜRKMEN¹⁴, Tuba KURUOĞLU², Ceren ATASOY TAHTASAKAL¹⁵, Emel YILMAZ¹⁶.

Setting and Participants

16

Different
Hospitals

22

Participating
specialists

1245

Included
patients

Patients who had carbapenem-resistant and CAZ-AVI-sensitive Gram-negative bacterial infections

Aimed to determine CAZ-AVI's indications for use clinical and microbiological efficacy, and side effects in Turkey based on real-world experiences. The identification of factors affecting mortality in the infections of resistant Gram-negative bacteria was targeted.

Tablo1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam (%) n=1245
Erkek/Kadın	778/467
Yaş (median-min-max)	67 (18- 97)
Klinik skor	
SOFA Skoru	6 (0- 23)
APACHİ skoru	19 (0- 70)
Yatış tanısı	
Travma	94 (7.6)
Malignite	235 (18.9)
Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	53 (4.3)
Kalp hastalığı	125 (10)
Akciğer hastalığı	298 (23.9)
Diğer	440 (35.3)
Klinik endikasyon	
VİP-Pnömoni	595 (47.8)
Kan dolaşım infeksiyonu	240 (19.3)
UTI	204 (16.4)
İntraabdominal infeksiyon	67 (5.4)
Diğer	139 (11.2)
Etken mikroorganizma	
<i>K.pneumoniae</i>	1012 (81.3)
<i>P.aeuriginosa</i>	154 (12.4)
<i>E.coli</i>	48 (3.9)
Diğer	36 (2.9)

Tablo1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam (%) n=1245
Bakteremia varlığı	421 (31.6)
Tedavi başlangıcı Akut Faz Reaktanları	
WBC (K/uL)	11175 (100- 99000)
CRP (mg/L)	109 (0.1- 721)
PCT (ug/L)	1.2 (0- 473)
Komorbidite varlığı	984 (79)
Diabetes Mellitus	425 (34.1)
Kronik Böbrek Yetmezliği	175 (14.1)
Malignite	298 (23.9)
Kronik pulmoner hastalık	260 (20.9)
Bu yatışında CAZ- AVI öncesi antibiyotik kullanım öyküsü	1208 (97)
Meropenem	977 (78.5)
Kolistin-Polimiksin B	575 (46.2)
3. kuşak sefalosporin	429 (34.4)
Kinolon	298 (23.9)
Aminoglikozid	177 (14.2)
CAZ-AVI uygulama şekli (Monoterapi/kombineterapi)	896/349
CAZ-AVI tedavisi sırasında bu ilaca tanımlanmış direnç varlığı olan hasta sayısı	33 (2.7)
Klinik yan etki gelişen hasta sayısı	8 (0.6)
Laboratuvar yan etki gelişen hasta sayısı	73 (6.2)
Yan etki nedeniyle CAZ-AVI tedavi kesilmesi gereken hasta sayısı	7 (0.6)

- Çalışmaya dahil edilen hastalardan **8'inde (%0.64) klinik yan etkiler, 73'ünde (%5.86) laboratuvar** olarak istenmeyen etkiler olduğu tespit edildi.
- Klinik yan etki olarak 5 hastada anaflaksinin eşlik etmediği hafif alerjik reaksiyonlar, 1 hastada gastrointestinal irritasyon ve 2 hastada baş ağrısı raporlanmıştı. Klinik yan etki gelişen hastaların 7'si CAZ-AVI'yi monoterapi olarak almıştı. Hiçbir hastanın tedavisinin klinik yan etki nedeniyle kesilmediği görüldü.
- Laboratuvar olarak istenmeyen etki görülen 73 hastadan 43'ü monoterapi grubundaydı. 30 hasta ise kombinasyon tedavi grubundaydı ve kombinasyon grubunda istatistiki açıdan daha fazla laboratuvar olarak istenmeyen etki görüldü (p=0.035).
- **73 hastanın 7'sinde ise tedavi kesilmesi gerekti.** Bu hastalardan 2'sinde trombositopeni, 2'sinde böbrek fonksiyonlarında bozulma, 1 hastada hemolitik anemi tedavi kesme nedeni olarak bildirilirken, 2 hastada tedavi kesmeye neden olan yan etkiler forma kaydedilmemişti

- Çalışma hastalarında **mikrobiyolojik kür elde etme oranı %82.8** olarak saptandı.
- **CAZ-AVI'nin monoterapi olarak kullanıldığı hastalarda, kombinasyon tedavilerine göre daha fazla mikrobiyolojik kür sağlandığı** saptandı (p=0.002)
- **Mikrobiyolojik kür sağlanamayan hastalarda tedavi başlangıcı APACHE-2 skorunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu** görüldü (p=0.030).

	Toplam (%) n=1245
Klinik başarı	
7 .gün mortalite (n.1245)	172 (13.81%)
14 . gün mortalite(n.1232)	352(28.9%)
28 .gün mortalite (n.1115)	504 (45.2%)
Mikrobiyolojik kür (n.868)	719(82.8)

- Hastaların tüm nedenlere bağlı **7 günlük mortalite oranı %13.8, 14 günlük mortalite oranı %28.9 ve 28 günlük mortalite oranı %45.2** olarak saptandı.
- Tüm infeksiyon tanılarında mortalite üzerine etkili faktörler değerlendirildiğinde; hastaların **tedavi başlangıcındaki SOFA ve APACHE-2 skorları** ölen hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$).
- **CRRT alan ve mekanik ventilatöre** bağlı hastalarda mortalite daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$).
- **Mikrobiyolojik eradikasyon tüm gruplarda hayatta kalan hastalarda ölen hastalara oranla daha yüksekti ve istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı** ($p<0.01$).
- **Hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda 14 ve 28. gün mortalite daha yüksekti** (sırasıyla $p<0.002$, $p<0.001$)

- Etken mikroorganizmaya göre 7 ve 14 günlük mortalite oranlarında fark yokken (sırası ile $p=0.518$, $p=0.199$), ***K.pneumonia*'nın etken olduğu hastalarda 28 günlük** mortalite daha yüksekti ($p=0.005$).
- Primer odağa **bakteriyemi eşlik eden hastalarda 28 günlük** mortalitenin daha fazla olduğu görüldü ($p=0.015$)
- Çalışmada incelenen mikrobiyolojik etkenlerden kolistin duyarlılığı çalışılmış olan 724 *K.pneumonia* suşunda kolistin direnci %62.9 olarak saptanırken, bu direnç 104 *P.aeuriginosa* suşunda %63.5 olarak bulundu.
- **28 günlük mortalitesi** olan hastalarda, etken mikroorganizmanın **kolistin direnç** oranları anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$).
- CAZ-AVI kullanılan tüm endikasyonlarda 7 ve 14 günlük mortalite oranları farklı değildi fakat **28 günlük mortalite pnömoni ve kan dolaşımı infeksiyonlarında** daha yüksekti.

Tablo 2. Hastaların tedavi başlangıcı, 3, 7. gün WBC,CRP, PCT

	7. gün mortalite		p	14. gün mortalite		p	28. gün mortalite		p
	Yok (n=1073)	Var (n=172)		Yok (n=875)	Var (n=357)		Yok (n=611)	Var (n=504)	
0. gün WBC	11000 (100 - 99000)	12330 (100 - 85000)	0.010	10800 (100 - 99000)	11800 (100 - 85000)	0.003	10510 (410 - 63000)	11750 (100 - 99000)	0,005
0. gün CRP	104 (0.1 - 721)	149 (4 - 479)	<0.001	102 (0.1 - 471)	136 (4 - 721)	<0.001	104 (0,1 - 471)	135 (4 - 721)	<0,001
0. gün PCT	1 (0 - 473)	3.4 (0.1 - 100)	<0.001	0.9 (0 - 473)	2.4 (0 - 124)	<0.001	0,6 (0 - 473)	2 (0 - 124)	<0,001
3. gün WBC	9690 (100 - 174000)	12560 (100 - 71000)	<0.001	9450 (100 - 80000)	12260 (100 - 174000)	<0.001	9300 (700 - 80000)	11125 (100 - 174000)	<0,001
3. gün CRP	77 (0.3 - 573)	136 (12 - 548)	<0.001	75.2 (0.3 - 429)	120 (2 - 573)	<0.001	71 (0,3 - 428)	113 (1 - 573)	<0,001
3. gün PCT	0.6 (0 - 179.6)	3.2 (0.1 - 100)	<0.001	0.5 (0 - 179.6)	2.4 (0 - 100)	<0.001	0,4 (0 - 129)	1,7 (0 - 100)	<0,001
7. gün WBC	9040 (100 - 165000)	12000 (900 - 43300)	0.014	8900 (100 - 80100)	11700 (690 - 165000)	<0.001	8800 (200 - 52640)	10650 (100 - 165000)	<0,001
7. gün CRP	51 (0.1 - 481)	106 (7 - 292)	<0.001	44 (0.1 - 385)	73.4 (2 - 481)	<0.001	37 (0,1 - 318)	75 (0,3 - 481)	<0,001
7. gün PCT	0.4 (0 - 102)	2.5 (0.1 - 34.6)	<0.001	0.3 (0 - 100)	1.8 (0.1 - 102)	<0.001	0,2 (0 - 48,1)	1,4 (0,1 - 102)	<0,001

Tablo 3. 7,14 ve 28 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.

	7 günlük mortalite		14 günlük mortalite		28 günlük mortalite	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Cinsiyet(Referans: Erkek)	0,946 (0,654 - 1,37)	0,77	0,96 (0,718 - 1,285)	0,786	0,9 (0,673 - 1,204)	0,479
Yaş	0,997 (0,986 - 1,008)	0,608	1 (0,991 - 1,009)	0,989	1,003 (0,994 - 1,011)	0,566
Primer hastalık						
Maliğnite	2,922 (1,031 - 8,28)	0,044	1,096 (0,576 - 2,083)	0,78	1,589 (0,79 - 3,194)	0,194
KBY	3,19 (0,908 - 11,209)	0,07	1,25 (0,516 - 3,031)	0,621	1,31 (0,517 - 3,318)	0,569
Kalp hastalığı	4,313 (1,473 - 12,627)	0,008	1,605 (0,791 - 3,255)	0,19	2,255 (1,07 - 4,752)	0,032
Akciğer hastalığı	2,272 (0,799 - 6,461)	0,124	1,494 (0,792 - 2,817)	0,215	1,683 (0,844 - 3,355)	0,139
Diğer	2,233 (0,822 - 6,064)	0,115	1,079 (0,597 - 1,949)	0,802	1,497 (0,779 - 2,876)	0,226
CAZ-AVI endikasyon tanısı(Referans: Kan dolaşım enfeksiyonu)						
UTI	0,764 (0,389 - 1,502)	0,436	0,661 (0,377 - 1,157)	0,147	0,747 (0,427 - 1,306)	0,306
İntraabdominal enfeksiyon	0,599 (0,209 - 1,718)	0,341	0,859 (0,387 - 1,906)	0,709	1,184 (0,543 - 2,579)	0,671
VİP-Pnömoni	0,516 (0,262 - 1,014)	0,055	0,775 (0,447 - 1,343)	0,363	0,695 (0,404 - 1,197)	0,19
Diğer	0,552 (0,244 - 1,247)	0,153	0,873 (0,453 - 1,684)	0,686	0,797 (0,417 - 1,524)	0,493
Etken mikroorganizma						
K.pneumoniae (Referans: Yok)	0,629 (0,038 - 10,334)	0,745	--	--	--	--
E.coli (Referans: Yok)	0,335 (0,017 - 6,61)	0,472	0,497 (0,199 - 1,243)	0,135	0,762 (0,293 - 1,984)	0,578
P.aeuriginosa (Referans: Yok)	0,547 (0,033 - 9,089)	0,674	0,462 (0,288 - 0,741)	0,001	0,613 (0,379 - 0,99)	0,045
Diğer (Referans: Yok)	1,063 (0,058 - 19,567)	0,967	0,918 (0,309 - 2,724)	0,877	1,342 (0,473 - 3,813)	0,58
Etkenin ürediği yer (Referans: İdrar)						
Kan	0,851 (0,373 - 1,943)	0,702	0,832 (0,432 - 1,599)	0,581	0,696 (0,361 - 1,339)	0,278
DTA/BAL	1,186 (0,57 - 2,465)	0,648	0,839 (0,471 - 1,497)	0,553	1,026 (0,587 - 1,793)	0,929
Diğer	0,896 (0,345 - 2,328)	0,821	1,032 (0,505 - 2,112)	0,93	0,794 (0,384 - 1,641)	0,533
Kan kültürü üremesi eşlik ediyor mu (Referans: Hayır)	0,951 (0,6 - 1,508)	0,83	1,043 (0,723 - 1,505)	0,822	1,084 (0,753 - 1,559)	0,665
Kolistin direnci (Referans:hayır)	2,552 (1,166 - 5,588)	0,019	--	--	1,505 (1,069 - 2,118)	0,019
Komorbidite (Referans: Yok)	1,057 (0,632 - 1,767)	0,834	1,155 (0,759 - 1,756)	0,502	0,961 (0,645 - 1,433)	0,846
DM(Referans: Yok)	0,825 (0,555 - 1,226)	0,342	1,02 (0,751 - 1,386)	0,898	0,988 (0,728 - 1,341)	0,937
KBY(Referans: Yok)	0,932 (0,542 - 1,603)	0,8	1,062 (0,682 - 1,653)	0,791	0,963 (0,627 - 1,479)	0,864
Maliğnite(Referans: Yok)	1,172 (0,745 - 1,843)	0,492	1,713 (1,196 - 2,455)	0,003	1,543 (1,082 - 2,201)	0,017
Astım KOAH(Referans: Yok)	1,054 (0,667 - 1,666)	0,823	1,005 (0,701 - 1,44)	0,979	1,123 (0,787 - 1,603)	0,523
CAZ-AVI öncesi antibiyotik kullanım öyküsü (Referans: Yok)	1,18 (0,246 - 5,654)	0,836	3,481 (0,901 - 13,439)	0,07	1,826 (0,498 - 6,703)	0,364
CAZ-AVI nasıl verildi (Referans:Monoterapi)	0,75 (0,506 - 1,114)	0,154	1,095 (0,809 - 1,482)	0,557	0,971 (0,713 - 1,322)	0,851
CAZ-AVI Tedavi 0. gün WBC	1,002 (1 - 1,004)	0,049	1,002 (1 - 1,003)	0,069	1,001 (1 - 1,003)	0,081
CAZ-AVI Tedavi 0. gün CRP	1,003 (1,001 - 1,005)	0,002	1,002 (1 - 1,003)	0,028	1,002 (1 - 1,003)	0,021
CAZ-AVI Tedavi 0. gün PCT	0,999 (0,991 - 1,007)	0,816	1,001 (0,995 - 1,007)	0,737	1 (0,994 - 1,007)	0,93
Mekanik ventilasyon ihtiyacı (Referans: Yok)	3,038 (1,809 - 5,102)	<0,001	4,366 (3,04 - 6,271)	<0,001	3,642 (2,481 - 5,345)	<0,001
CRRT gereksinimi (Referans: Yok)	1,877 (1,071 - 3,29)	0,028	2,114 (1,219 - 3,667)	0,008	1,811 (1,107 - 2,964)	0,018
Hemodiyaliz tedavisi ihtiyacı (Referans: Yok)	0,937 (0,557 - 1,578)	0,807	1,378 (0,899 - 2,112)	0,142	1,095 (0,723 - 1,659)	0,668

Tablo 3. 7,14 ve 28 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.

	7. gün mortalite		14. gün mortalite		28. gün mortalite	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yatış tanısı Malignite(Referans: Yok)	2,922 (1,031 - 8,28)	0,044	--	--	--	--
Yatış tanısı Kalp hastalığı(Referans: Yok)	4,313 (1,473 - 12,627)	0,008	--	--	2,255 (1,07 - 4,752)	0,032
P.aeuriginosa(Referans: var)	--	--	2.164 (1.349-4.385)	0,001	1.631 (1.010-2.638)	0,045
Kolistin direnci (referans:hayır)	2.552 (1.166 - 5.588)	0.019	--	--	1.505 (1.069 - 2.118)	0.019
Komorbid Malignite(Referans: Yok)	--	--	1,713 (1,196 - 2,455)	0,003	1,543 (1,082 - 2,201)	0,017
CAZ-AVİ Tedavi 0. gün WBC	1,002 (1 - 1,004)	0,049	--	--	--	--
CAZ-AVİ Tedavi 0. gün CRP	1,003 (1,001 - 1,005)	0,002	1,002 (1 - 1,003)	0,028	1,002 (1 - 1,003)	0,021
Mekanik ventilasyon ihtiyacı? (Referans: Yok)	3,038 (1,809 - 5,102)	<0,001	4,366 (3,04 - 6,271)	<0,001	3,642 (2,481 - 5,345)	<0,001
CRRT gereklinimi?(Referans:	1,877 (1,071 - 3,29)	0,028	2,114 (1,219 - 3,667)	0,008	1,811 (1,107 - 2,964)	0,018

Tablo 4. Tedavi 7,14 ve 28 gün mortalite için ROC analizi incelenmesi.

		Cutpoint*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	p
7. gün mortalite	0. gün WBC	15300	38.37	78	21.93	88.71	0,519	0,716
	0. gün CRP	88	74.85	44.11	17.75	91.59	0,541	0,435
	0. gün PCT	0.96	81.93	49.95	21.66	94.24	0,634	0,010
	3. gün WBC	14900	41.60	81.84	23.64	91.20	0,594	0,072
	3. gün CRP	115	63.64	67.71	21.04	93.23	0,640	0,007
	3. gün PCT	1.05	78.95	63.57	23.68	95.47	0,676	0,001
	7. gün WBC	10900	66.67	64.96	7.49	97.86	0,643	0,006
	7. gün CRP	60	82.86	55.58	6.86	98.80	0,697	<0,001
	7. gün PCT	0.9	82.35	63.28	8.72	98.83	0,720	<0,001
14. gün mortalite	0. gün WBC	16590	29,69	83,91	43,09	74,41	0,543	0,090
	0. gün CRP	146	47,75	67,36	37,61	75,78	0,551	0,046
	0. gün PCT	0,77	78,04	47,63	38,51	83,77	0,617	<0,001
	3. gün WBC	12000	52,63	70,13	40,11	79,58	0,592	<0,001
	3. gün CRP	110	55,20	67,63	39,59	79,71	0,612	<0,001
	3. gün PCT	1,05	70,88	70,05	49,07	85,52	0,703	<0,001
	7. gün WBC	10950	56,12	69,54	32,74	85,71	0,626	<0,001
	7. gün CRP	47,7	71,66	52,08	27,92	87,65	0,632	<0,001
	7. gün PCT	0,82	71,59	69,30	38,89	89,94	0,745	<0,001
28. gün mortalite	0. gün WBC	16050	29,48%	81,91%	57,36%	58,45%	0,537	0,087
	0. gün CRP	125	55,20%	60,43%	53,59%	61,97%	0,575	0,001
	0. gün PCT	0,77	72,96%	55,68%	58,98%	70,21%	0,615	<0,001
	3. gün WBC	12320	42,79%	73,36%	54,44%	63,28%	0,552	0,017
	3. gün CRP	110	52,49%	71,25%	57,85%	66,61%	0,631	<0,001
	3. gün PCT	0,68	73,12%	64,60%	62,99%	74,46%	0,699	<0,001
	7. gün WBC	10950	48,54%	70,83%	49,70%	69,86%	0,575	0,001
	7. gün CRP	58,1	65,44%	63,41%	50,95%	75,96%	0,658	<0,001
	7. gün PCT	0,43	76,77%	63,56%	56,94%	81,35%	0,749	<0,001

- **Sonuç olarak;** gerçek yaşam verisi olarak geniş bir seriyi içeren çalışmamız CRE, CRPA gibi mortalitesi yüksek infeksiyonlarda yüksek klinik ve mikrobiyoloji başarı ve az yan etki nedeni ile CAZ-AVI'nin iyi bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.
- Verilerimiz, yüksek SOFA, APACHE 2 skoru, CRRT ve mekanik ventilasyon uygulamasının mortaliteyi arttıran risk faktörleri olduğunu, serum WBC, CRP ve PCT seviyeleri için belirlenen eşik değerlerin düşük spesifite ve sensitivitede olduğu göz önünde bulundurularak mortaliteyi predikte edebileceğini göstermektedir.

İlginiz için teşekkür ederiz

Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: An Analysis of Multicenter Real-World Experiences and Factors Affecting Mortality

Setting and Participants

16

Different
Hospitals

22

Participating
specialists

1245

Included
patients

Patients who had carbapenem-resistant and CAZ-AVI-sensitive Gram-negative bacterial infections

Aimed to determine CAZ-AVI's indications for use clinical and microbiological efficacy, and side effects in Turkey based on real-world experiences. The identification of factors affecting mortality in the infections of resistant Gram-negative bacteria was targeted.

Results

The most widely used indication of CAZ-AVI is hospital-acquired pneumonia, with 47.8%. The most common active microorganism was *Klebsiella pneumoniae*, with 81.3%. CAZ-AVI was preferred as a monotherapy at a rate of 80%. Clinical side effects occurred in 8 (0.64%) of the patients, undesired effects were found in laboratory tests in 73 (5.86%) of them. In our study, the patients' 7-day all-cause mortality rate turned out to be 13.8%, 14-day mortality rate 28.9%, 28-day mortality rate 45.2%, and rate of obtaining microbiological cure 82.3%. The SOFA and APACHE 2 scores at admission, continuous renal replacement therapy, use of mechanical ventilation, and a high level of C-reactive protein were independent risk factors in predicting 7-, 14-, and 28-day mortalities.

Examination of factors affecting 7, 14 and 28-day mortality using binary logistic regression analysis.

	7-day mortality		14-day mortality		28-day mortality	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Primary disease; Malignancy (Reference: None)	2,922 (1,031 - 8,28)	0,044	--	--	--	--
Primary disease; Heart diseases (Reference: None)	4,313 (1,473 - 12,627)	0,008	--	--	2,255 (1,07 - 4,752)	0,032
<i>P.aeruginosa</i> (Reference: yes)	--	--	2.164 (1.349-4.385)	0,001	1.631 (1.010-2.638)	0,045
Colistin resistance (Reference: None)	2.552 (1.166 - 5.588)	0,019	--	--	1.505 (1.069 - 2.118)	0,019
CAZ-AVI Treatment Day 0 WBC	1,002 (1 - 1,004)	0,049	--	--	--	--
CAZ-AVI Treatment Day 0 CRP	1,003 (1,001 - 1,005)	0,002	1,002 (1 - 1,003)	0,028	1,002 (1 - 1,003)	0,021
Need for mechanical ventilation (Reference: None)	3,038 (1,809 - 5,102)	<0,001	4,366 (3,04 - 6,271)	<0,001	3,642 (2,481 - 5,345)	<0,001
CRRT requirement (Reference: None)	1,877 (1,071 - 3,29)	0,028	2,114 (1,219 - 3,667)	0,008	1,811 (1,107 - 2,964)	0,018

CAZ-AVI Treatment 7,14,28. ROC analysis results for day mortality

	Colistin*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	p	
7-day mortality	day 0 WBC	15300	58.37	78	21.93	88.71	0.539	0.716
	day 0 CRP	88	74.82	44.11	17.25	91.39	0.541	0.432
	day 0 PCT	0.96	81.93	49.95	21.66	94.24	0.634	0,010
	day 3 WBC	14900	41.60	81.84	23.64	91.20	0.594	0.072
	day 3 CRP	113	83.64	67.71	21.04	93.23	0.640	0,007
	day 3 PCT	1.05	78.95	63.57	23.68	95.47	0.676	0,001
14-day mortality	day 7 WBC	10900	66.67	64.96	7.49	97.86	0.643	0,006
	day 7 CRP	90	82.86	35.58	6.36	96.80	0.697	<0,001
	day 7 PCT	0.9	82.25	63.28	8.72	96.83	0.720	<0,001
	day 8 WBC	16590	29.69	85.91	43.09	74.41	0.543	0.050
	day 8 CRP	146	47.75	67.36	37.61	75.78	0.551	0,046
	day 8 PCT	0.77	78.04	47.63	38.51	83.77	0.617	<0,001
28-day mortality	day 3 WBC	12000	52.63	70.13	46.11	79.56	0.592	<0,001
	day 3 CRP	110	53.20	67.63	39.59	79.71	0.612	<0,001
	day 3 PCT	1.05	70.88	70.05	48.07	85.52	0.703	<0,001
	day 7 WBC	10930	56.12	69.54	32.74	85.71	0.626	<0,001
	day 7 CRP	47.7	71.66	52.08	27.92	87.65	0.632	<0,001
	day 7 PCT	0.82	71.59	69.30	38.89	89.94	0.745	<0,001
30-day mortality	day 0 WBC	16050	29.48%	81.91%	57.30%	58.45%	0.537	0.067
	day 0 CRP	124	55.20%	66.43%	31.59%	61.87%	0.575	0,001
	day 0 PCT	0.77	72.96%	55.68%	58.98%	70.21%	0.615	<0,001
	day 3 WBC	12120	42.79%	73.36%	34.44%	63.28%	0.552	0,017
	day 3 CRP	110	52.49%	71.23%	37.83%	66.61%	0.631	<0,001
	day 3 PCT	0.68	73.12%	64.68%	62.99%	74.46%	0.699	<0,001
30-day mortality	day 7 WBC	10930	48.24%	70.83%	48.70%	69.88%	0.575	0,001
	day 7 CRP	58.1	65.44%	63.41%	50.95%	75.96%	0.658	<0,001
	day 7 PCT	0.43	76.77%	63.56%	56.94%	81.31%	0.740	<0,001

Nazlım AKTUĞ DEMİR, Fatih TEMOÇİN, Onur URAL, Ezgi GÜLTEN, Ayşe Seza İNAL, Çiğdem KADER, Yasemin ERSOY, Ali ASAN, Pınar AYSERT YILDIZ, Şua SÜMER, Eyüp ARSLAN, Yakup GEZER, Güle ÇINAR, Elif Mukime SARICAOĞLU, Tuba TATLI KIŞ, Serap ÖZÇİMEN, Barçın ÖZTÜRK, Burak SARIKAYA, Merve TÜRKMEN, Tuba KURUOĞLU, Ceren ATASOY TAHTASAKAL, Emel YILMAZ