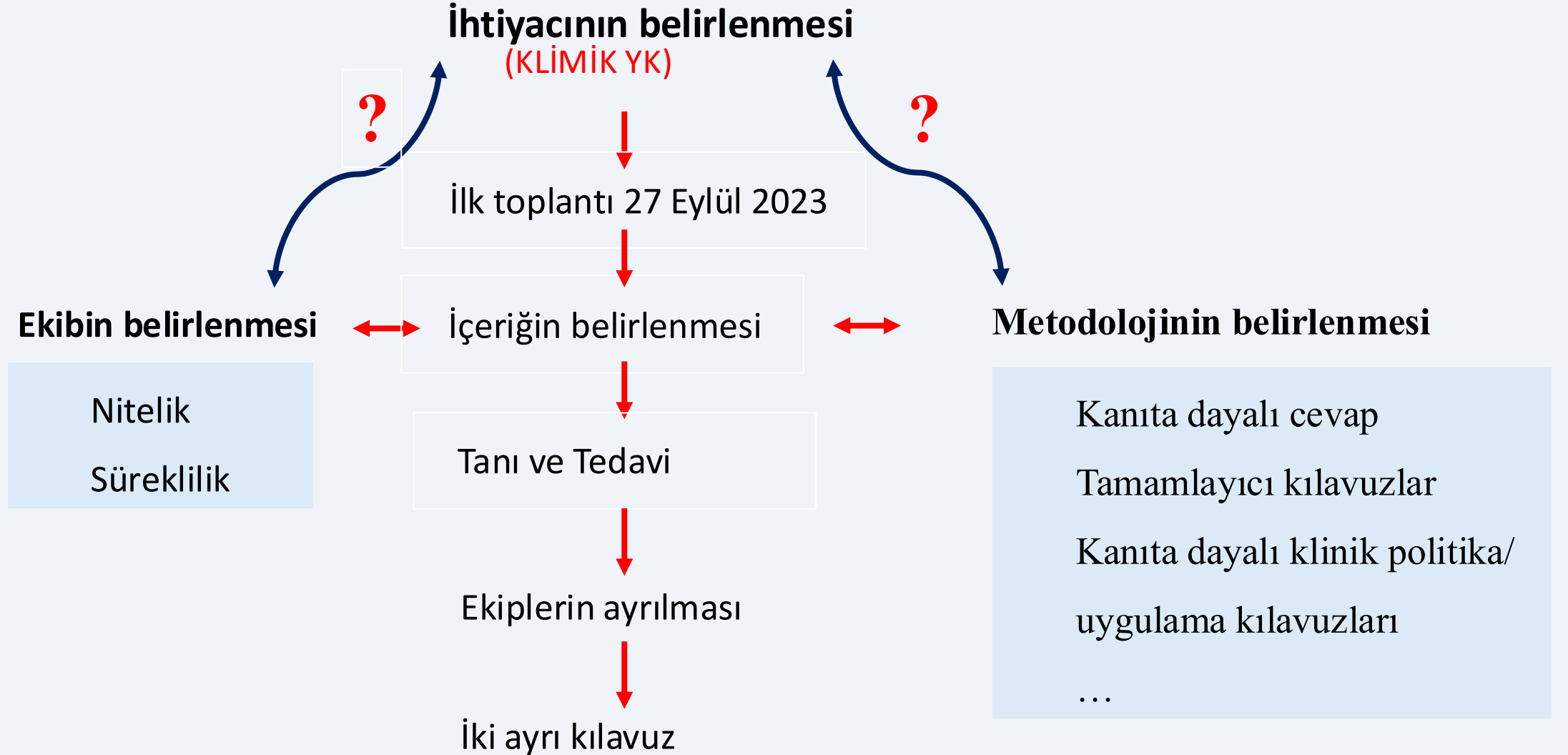


# Çok İlaça Dirençli Gram Negatif Tedavisi

## Kılavuz Süreci



## Ekibin belirlenmesi



Hasan Selçuk Özger  
Fatih Temoçin  
Taliha Karakök  
Güle Çınar  
Halis Akalın  
Petek Şarлак Konya  
Ezgi Gülten  
Emel Yılmaz  
Pınar Korkmaz  
S. Barçın Öztürk  
Banu Bayraktar  
Ezgi Yılmaz

Zerrin Aşçı Diker  
Nuran Sarı  
Aysun Benli  
Önder Ergönül  
Nesrin Türker  
Serap Şimşek Yavuz  
Mehtap Aydın  
Elif Agülođlu Bali  
Betül Çopur  
Gülşah Tunçer  
Murat Kutlu  
Selda Sayın Kutlu

Bircan Kayaaslan  
Yasemin Tezer Tekçe  
Neşe Demirtürk  
Sevgi Ozan Köse  
Ferit Kuşçu  
Barış Otlu  
Fusun Can  
Gökhan Aygün  
Tuğba Yanık Yalçın  
Nazlım Aktuğ Demir  
Aslıhan Candevir  
Yasemin Çakır  
Seniha Başaran

## PICO 1: AmpC Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nedir?

**P:** AmpC pozitif (Kromozomal / Kazanılmış) Enterobacterales infeksiyonları

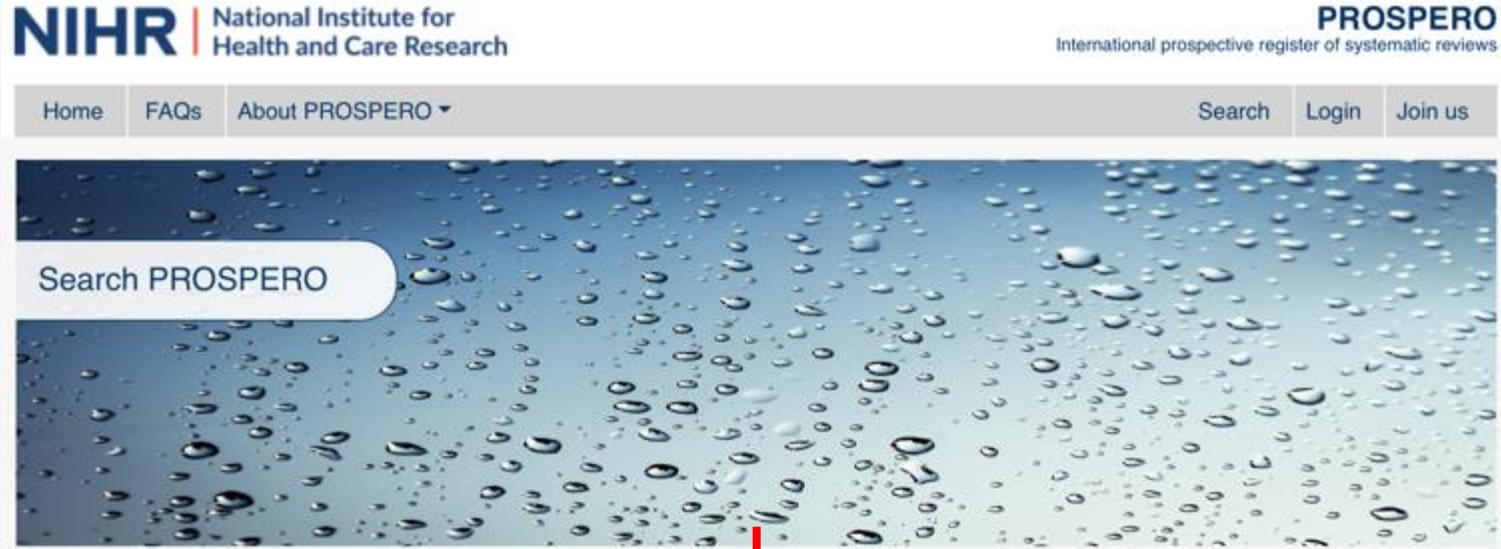
**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam veya sefepim tedavisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, rekürrens, advers olay, ciddi advers olay, hastane yatış süresi, dirençli mikroorganizma seçilimi



8 (temel) tedavi ile ilişkili PICO sorusu



## Review title and timescale

### 1. Review title Original language title

Turkish Clinical Microbiology and Infectious Diseases Society (KLİMİK) Guidelines for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria

### 2. Anticipated or actual start date

13 September 2023

### 3. Anticipated completion date

01 September 2025

# Literatür Tarama: Enterobacterales

## Enterobacterales

**P:** Enterobacterales OR enterobacteriaceae OR enterobac\* OR escherichia coli OR e coli OR klebsiella OR k pneumoniae OR k oxytoca OR salmonella OR proteus OR enterobacter OR serratia OR morganela OR Citrobacter OR Providencia AND beta lactam resistance OR carbapenem resistan\* OR multi drug resistan\* OR third generation cephalosporin resistant OR esbl OR extended spectrum beta lactamase OR amp c OR beta lactamase OR extensively resistant OR OXA OR KPC

**I and C:** treatment OR therapy OR antibiotic OR antibacterial OR antimicrobial OR therapeutic OR carbapenem OR carbape\* OR meropenem OR ertapenem OR imipenem OR cefepime OR piperacillin-tazobactam OR piperacil\* OR tigecycline OR aminoglycoside OR amikacin OR gentamicin OR netilmicin OR plazomicin OR fosfomicin OR nitrofurantoin OR trimethoprim-sulfamethoxazole OR trimetop\* OR ceftazidime-avibactam or polmyxin OR colistin

Yıl (2013-2023), Dil (İngilizce), Çalışma dizaynı (Karşılaştırmalı çalışmalar)



Başlık, anahtar kelime, özet



1066 (PUBMED export)

6230 (WOS export)

897 (Scopus export)

## Literatür Tarama: *A. baumannii* / *P. aeruginosa* / *S. maltophilia*

- *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarında tedavi



287 (PUBMED export)

2765 (WOS export)

2216 (Scopus export)

- *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında tedavi



959 (PUBMED export)

2517 (WOS export)

2695 (Scopus export)

- *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarında tedavi



279 (PUBMED export)

256 (WOS export)

1744 (Scopus export)

# Rayyan.ai ile Hızlı Tarama

Included Sort

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Me...  
Date: 2018-09-11  
1 Harris PNA; Tambyah PA; Lye DC; Mo Y; ...  
1  selcuk

Ceftazidime-Avibactam Use for Klebsiel...  
Date: 2021-11-02  
2 Tumbarello M; Raffaelli F; Giannella M; ...  
1  selcuk

Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam ...  
Date: 2018-01-06  
3 van Duijn D; Lok JJ; Earley M; Cober E; ...  
1  selcuk

Meropenem-Vaborbactam versus Cefta...  
Date: 2020-04-21  
4 Ackley R; Roshdy D; Meredith J; Minor ...  
1  selcuk

Colistin alone versus colistin plus mero...  
Date: 2018-04-01  
5 Paul M; Daikos GL; Durante-Mangoni E; ...  
1  selcuk

23hrs | 12mins | 54 Sessions

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A **Randomized Clinical Trial**.

selcuk

**Abstract:**  
IMPORTANCE: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases mediate resistance to third-generation cephalosporins (eg, ceftriaxone) in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Significant infections caused by these strains are usually treated with carbapenems, potentially selecting for carbapenem resistance. Piperacillin-tazobactam may be an effective "carbapenem-sparing" option to treat extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producers. OBJECTIVES: To determine whether definitive therapy with piperacillin-tazobactam is noninferior to meropenem (a carbapenem) in patients with bloodstream infection caused by ceftriaxone-nonsusceptible E coli or K pneumoniae. DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: Noninferiority, **parallel group, randomized clinical trial** included hospitalized patients enrolled from 26 sites in 9 countries from February 2014 to July 2017. Adult patients were eligible if they had at least 1 positive blood culture with E coli or Klebsiella spp testing nonsusceptible to ceftriaxone but susceptible to piperacillin-tazobactam. Of 1646 patients screened, 391 were included in the study. INTERVENTIONS: Patients were **randomly assigned** 1:1 to intravenous piperacillin-tazobactam, 4.5 g, every 6 hours (n = 188 participants) or meropenem, 1 g, every 8 hours (n = 191 participants) for a minimum of 4 days, up to a maximum of 14 days, with the total duration determined by the treating clinician. MAIN OUTCOMES AND MEASURES: The primary outcome was all-cause mortality at 30 days after randomization. A noninferiority margin of 5% was used. RESULTS: Among 379 patients (mean age, 66.5 years; 47.8% women) who were **randomized** appropriately, received at least 1 dose of study drug, and were included in the primary analysis population, 378

?  X  Reason  Label  Analyze

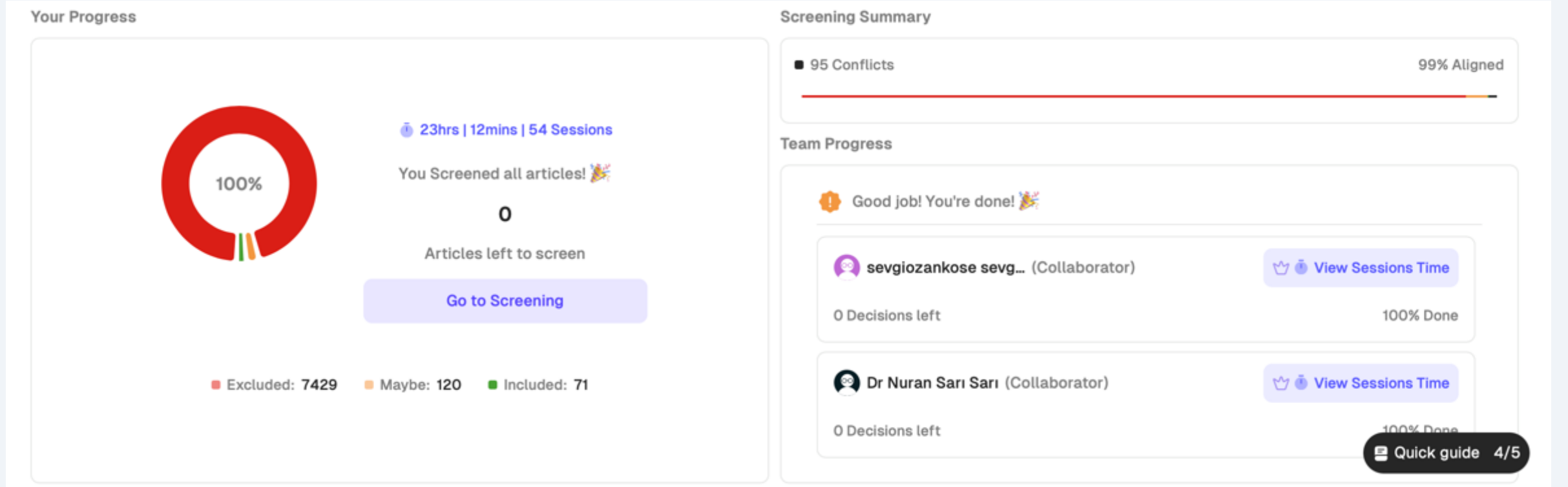
3.kuşak sefalosporin dirençli  
*E.coli* ve *K.pneumoniae* KDi



Sizin PICO sorunuza uygun mu?

- *Direnç?*
- *KDi ?*

# Rayyan.ai: Dahil Etme Kararı



Olabilir: 120

Dahil edelim: 71

## PICO 1: AmpC Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nedir?

**P:** AmpC pozitif (Kromozomal / Kazanılmış) Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam veya sefepim tedavisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, rekürrens, advers olay, ciddi advers olay, hastane yatış süresi, dirençli mikroorganizma seçilimi



8 Gözlemsel çalışma

1 RKÇ




Yanlılık değerlendirilmesi

# Yanılılık Değerlendirmesi (ROBINS-I / RoB-2)

## Gözlemsel alıřmalar: ROBINS-I



**The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool**  
(version for cohort-type studies)  
Developed by: Jonathan AC Sterne, Miguel A Hernán, Barnaby C Reeves, Jelena Savović, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan, David Henry, Douglas G Altman, Mohammed T Ansari, Isabelle Boutron, James Carpenter, An-Wen Chan, Rachel Churchill, Asbjørn Hróbjartsson, Jamie Kirkham, Peter Jüni, Yoon Loke, Terri Pigott, Craig Ramsay, Deborah Regidor, Hannah Rothstein, Lakhbir Sandhu, Pasqualina Santaguida, Holger J Schünemann, Beverly Shea, Ian Shrier, Peter Tugwell, Lucy Turner, Jeffrey C Valentine, Hugh Waddington, Elizabeth Waters, Penny Whiting and Julian PT Higgins  
Version 1 August 2016

 This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage**

Specify the review question

Participants	
Experimental intervention	
Comparator	
Outcomes	

List the confounding domains relevant to all or most studies

--

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

## RKÇ: RoB-2



**Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)**  
**TEMPLATE FOR COMPLETION**

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne  
on behalf of the RoB2 Development Group

**Version of 22 August 2019**

# Yanlılık (Bias) Değerlendirmesi (ROBINS-I / RoB-2)

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Avina-Nunez et al., 2023	-	-	+	-	-	+	+	-
Tan et al, 2020	-	-	+	+	+	+	+	-
Coyne et al., 2023	-	-	+	+	-	+	+	-
Hoellinger et al. 2023	-	+	+	+	-	+	+	-
Drozdinsky et al. 2020	-	+	+	+	+	+	-	-
Blanchette et al., 2014	-	+	-	+	+	+	+	-
Herrmann et al.,2021	-	+	-	-	+	-	+	-
Herrmann J et al.,2024	-	+	+	+	+	+	-	-

**Domains:**  
 D1: Bias due to confounding.  
 D2: Bias due to selection of participants.  
 D3: Bias in classification of interventions.  
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
 D5: Bias due to missing data.  
 D6: Bias in measurement of outcomes.  
 D7: Bias in selection of the reported result.

**Judgement**

- Moderate  
 + Low

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Steward wt al.,2021	+	-	-	-	+	-

**Domains:**  
 D1: Bias arising from the randomization process.  
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
 D3: Bias due to missing outcome data.  
 D4: Bias in measurement of the outcome.  
 D5: Bias in selection of the reported result.

**Judgement**

- Some concerns  
 + Low

# PICO 1: AmpC Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nedir?

14.gün, 30.gün, Tedavi sonu, Hastane içi, 28.gün, 90.gün mortalite

48-72 saat, 72.saat, 7.gün Klinik yanıt kriterleri

PICO-1 P: AmpC pozitif (Kromozomal / Kazanılmış) Enterobacterales infeksiyonlar I: Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem) C: Piperasilin-tazobaktam veya sefepim tedavisi O: Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, rekürrens, advers olay, ciddi advers olay, hastane yatış süresi, dirençli mikroorganizma seçilimi		Blancette et al.		Ávila-Núñez et al.		Tan et al.		Coyne et al.	
		Event	Total	Event	Total	Event	Total	Event	Total
Mortality	CARB	None	None	4	22	25	132	25	146
	P-T/Cep	None	None	3	55	3	57	32	169
Clinical response	CARB	11	16	18	22	None	None	None	None
	P-T/Cep	28	32	50	55	None	None	None	None
Microbiologic response	CARB	None	None	None	None	None	None	140	146
	P-T/Cep	None	None	None	None	None	None	164	169
Relaps-relaps	CARB	None	None	2	22	None	None	7	146
	P-T/Cep	None	None	1	55	None	None	5	169
Advers event	CARB	None	None	1	22	None	None	None	None
	P-T/Cep	None	None	1	55	None	None	None	None
Hospitalization length	CARB	None	None	17	10-41	None	None	16..5	8-28
	P-T/Cep	None	None	16	10-22	None	None	10	4-19
Selection of resistant microorganisms	CARB	3	8	None	None	None	None	None	None
	P-T/Cep	2	6	None	None	None	None	None	None

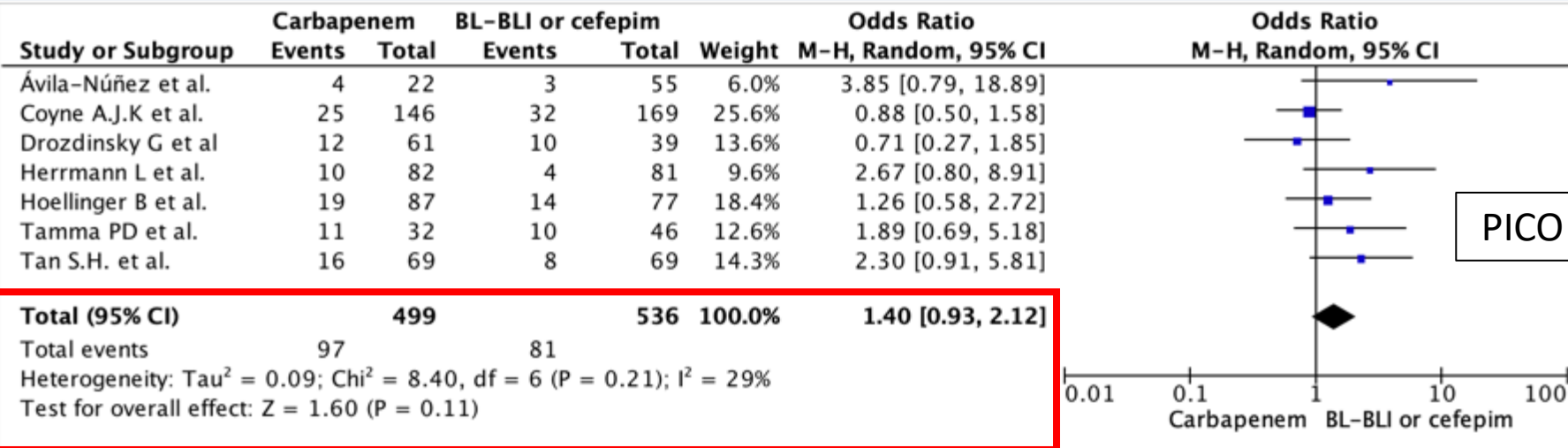
# PICO 1: AmpC Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nedir?

**P:** AmpC pozitif (Kromozomal / Kazanılmış) Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam veya sefepim tedavisi

**O:** **Mortalite**, klinik yanıt, relaps, advers olay



PICO 1: **Mortalite**

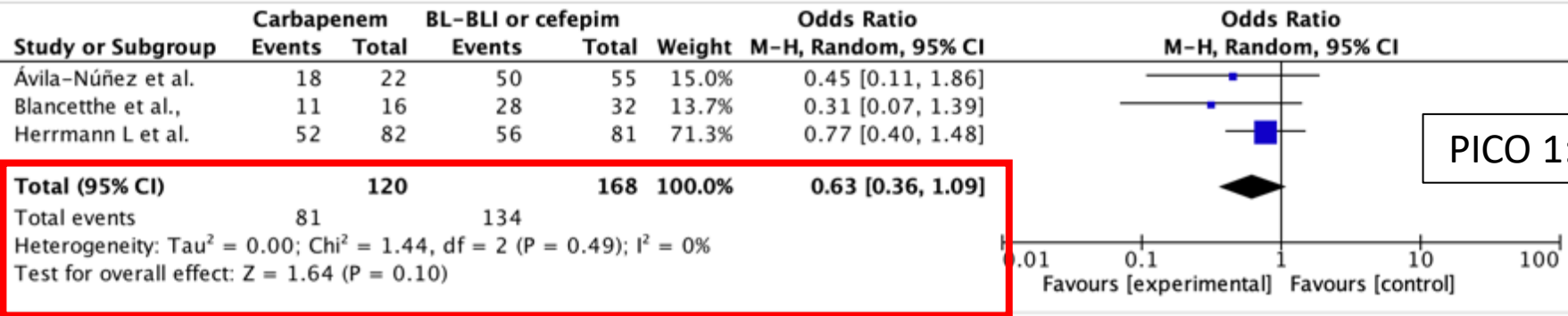
# PICO 1: AmpC Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nedir?

**P:** AmpC pozitif (Kromozomal / Kazanılmış) Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam veya sefepim tedavisi

**O:** Mortalite, **linik yanıt**, relaps, advers olay



PICO 1: **linik başarı**

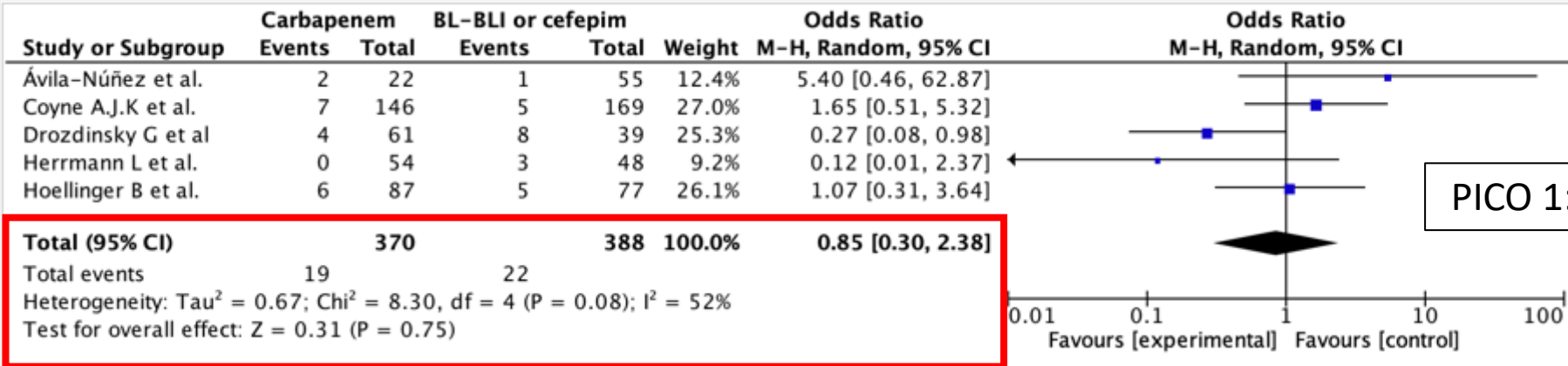
# PICO 1: AmpC Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nedir?

**P:** AmpC pozitif (Kromozomal / Kazanılmış) Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam veya sefepim tedavisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, **relaps**, advers olay



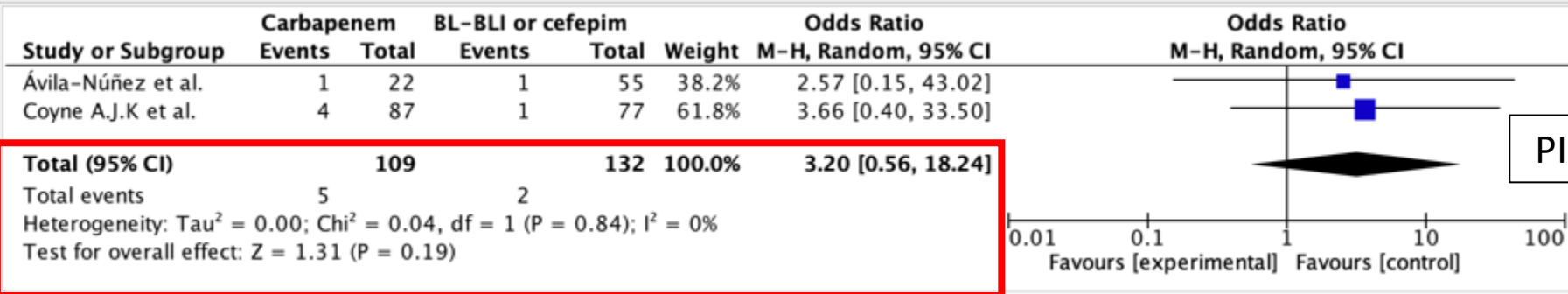
## PICO 1: AmpC Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nedir?

**P:** AmpC pozitif (Kromozomal / Kazanılmış) Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam veya sefepim tedavisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, relaps, **advers olay**



PICO 1: **Advers olay**

# PICO 1: AmpC Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nedir?

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Avina-Nunez et al., 2023	-	-	+	-	-	+	+	-
Tan et al, 2020	-	-	+	+	+	+	+	-
Coyne et al., 2023	-	-	+	+	-	+	+	-
Hoellinger et al. 2023	-	+	+	+	-	+	+	-
Drozdinsky et al. 2020	-	+	+	+	+	+	-	-
Blanchette et al., 2014	-	+	-	+	+	+	+	-
Herrmann et al.,2021	-	+	-	-	+	-	+	-
Herrmann J et al.,2024	-	+	+	+	+	+	-	-

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
- Moderate  
+ Low

Sefepim-BL/BLI'lerin karbapenemlere alternatif kullanımını destekliyor

## Original Investigation

FREE

### Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance A Randomized Clinical Trial

Patrick N. A. Harris, MBBS<sup>1,2,3</sup>; Paul A. Tambyah, MD<sup>4</sup>; David C. Lye, MBBS<sup>5,6,7</sup>; et al

## PICO 2: GSBL Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** GSBL pozitif Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam tedavisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt



11 Gözlemsel çalışma



6 Gözlemsel çalışma

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Ayhan et al.	X	+	+	?	-	+	+	X
Friedman HO et al.	-	+	+	?	+	-	-	-
Tsai H.Y	X	+	+	?	+	+	-	X
Hoashi K et al.	-	+	+	?	+	+	-	-
Kang C et al.	X	+	-	?	+	+	+	X
Zha L et al.	-	+	+	+	+	+	+	-

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X Serious  
- Moderate  
+ Low  
? No information

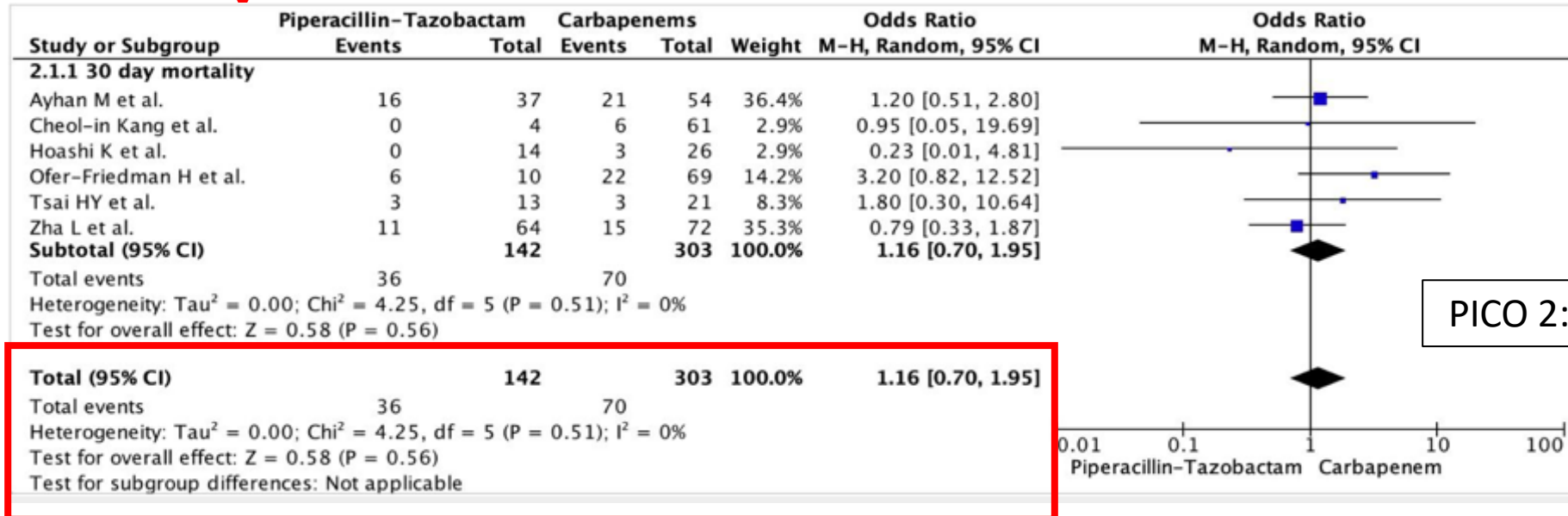
## PICO 2: GSBL Pozitif Enterobacterales optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** GSBL pozitif Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam tedavisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt



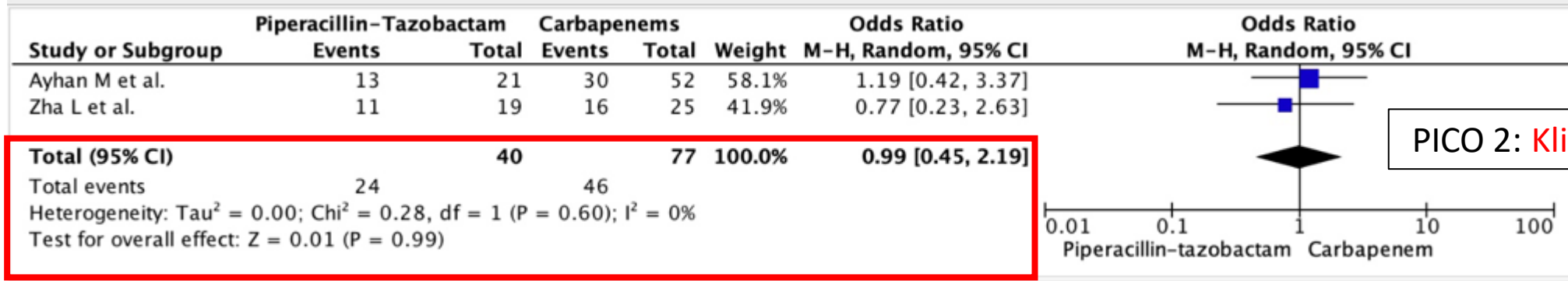
## PICO 2: GSBL Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** GSBL pozitif Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam tedavisi

**O:** Mortalite, **linik yanıt**, mikrobiyolojik yanıt



## PICO 2: GSBL Pozitif Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** GSBL pozitif Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Karbapenem tedavisi (İmipenem, Meropenem, Ertapenem)

**C:** Piperasilin-tazobaktam tedavisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, **mikrobiyolojik yanıt**



Study or Subgroup	Piperacillin-Tazobactam		Karbapenems		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Ayhan M et al.	27	43	55	70	39.0%	0.46 [0.20, 1.07]	
Hoashi K et al.	12	14	21	26	14.5%	1.43 [0.24, 8.53]	
Zha L et al.	40	64	41	72	46.5%	1.26 [0.63, 2.51]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>121</b>	<b>168</b>	<b>100.0%</b>		<b>0.87 [0.41, 1.84]</b>	
Total events	79		117				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.20; Chi <sup>2</sup> = 3.61, df = 2 (P = 0.16); I <sup>2</sup> = 45%							
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)							

GSBL pozitif enterobacterales infeksiyonlarında Piperasilin-tazobaktam ile benzer etkinlik ve güvenlik

# PICO 3: GSBL Pozitif Enterobacterales'lerin etken olduğu intraabdominal infeksiyonlarda Tigesiklin karbapenem yerine kullanılabilir mi?

**P:** GSBL pozitif Enterobacterales ilişkili intraabdominal infeksiyonlar

**I:** Tigesiklin tedavisi

**C:** Karbapenem tedavileri

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, rekürrens, advers olay, ciddi advers olay, hastane yatış süresi, dirençli mikroorganizma seçilimi



Hedef popülasyonun tanımlandığı  
ulaşılabilir makale yok



Uzman görüşü ?

## PICO 4: GSBL pozitif Enterobacterales'lerin etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** GSBL pozitif Enterobacterales ilişkili komplike üriner sistem infeksiyonları ve piyelonefritler

**I:** Ertapenem tedavisi

**C:** Karbapenem dışı diğer tedaviler

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, rekürrens, advers olay, ciddi advers olay, hastane yatış süresi, dirençli mikroorganizma seçilimi

PICO 4a: 3 Gözlemsel çalışma

**I:** Aminoglikozid (Amikasin, gentamisin, netilmisin, plazomisin)

**C:** Karbapenem (Meropenem, İmipenem, Ertapenem)

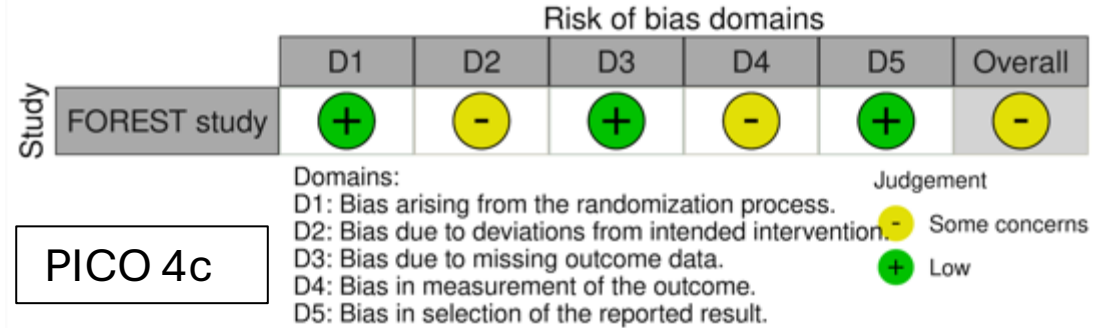
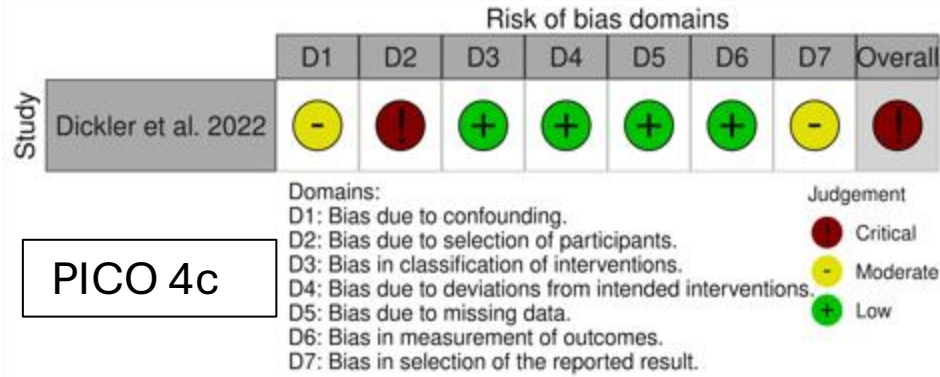
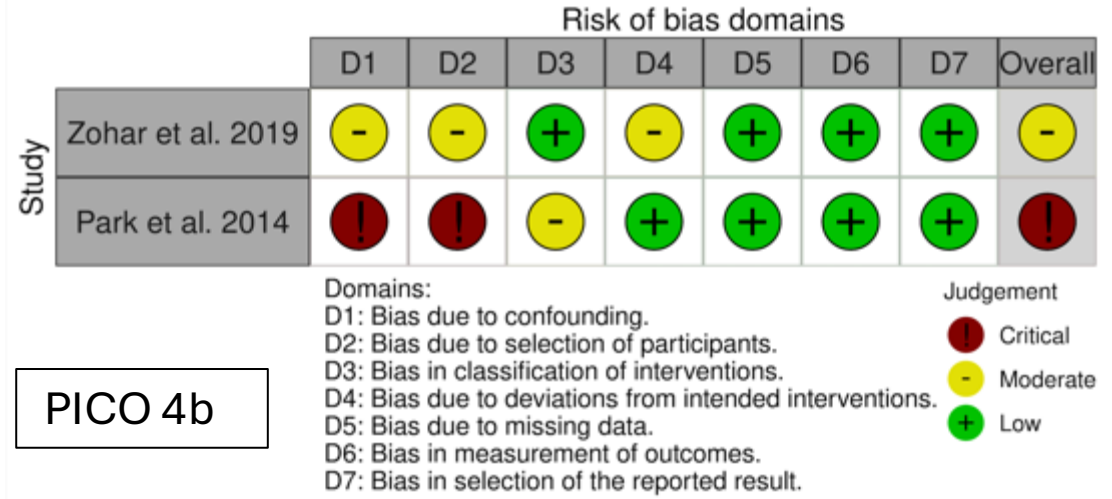
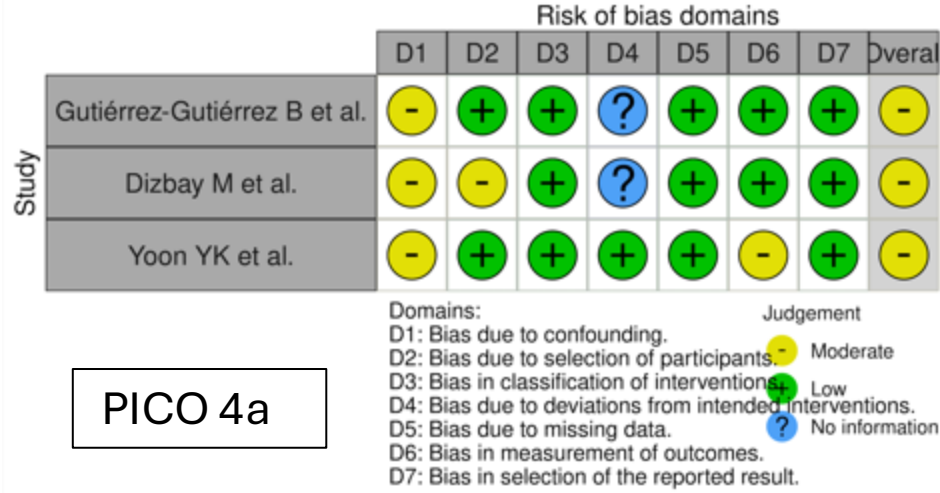
PICO 4b: 2 Gözlemsel çalışma

**I:** Fosfomisin (parenteral)

**C:** Karbapenem

PICO 4c: 1 Gözlemsel çalışma, 1 RKÇ

# PICO 4: GSBL pozitif Enterobacterales'lerin etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?



# PICO 4: GSBL pozitif Enterobacterales'lerin etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

## PICO 4a

1. Çalışma transplant alıcılarında  
MEM vs. Ertapenem

2. TPZ vs ETP  
Sekonder infeksiyon raporlanan  
tek sonlanım



2009 yılında yayınlanmış meta-  
analiz (6 RKÇ)

ETP vs. TPZ !

## PICO 4c

1. Çalışma  
Aminoglikozid vs. MEM veya TPZ

2. Çalışma  
Non-karbapenem vs. karbapenem

## PICO 4c

1 RKÇ, 1 gözlemsel çalışma

# PICO 4d: GSBL pozitif Enterobacterales ilişkili sistit'lerde optimal tedavi nedir?

**P:** GSBL pozitif Enterobacterales ilişkili basit sistit

**I<sub>1</sub>:** Fosfomisin (Oral)

**I<sub>2</sub>:** Nitrofurantoin (Oral)

**I<sub>3</sub>:** Tek doz aminoglikozid

**I<sub>4</sub>:** SXT

**C:** Diğer tedaviler

**O:** Relaps, rekürrens, advers olay, ciddi advers olay

2013 ve öncesindeki çalışmalar

Urologia  
Internationalis

Review Article

Urol Int 2021;105:531–540  
DOI: 10.1159/000512582

Received: October 11, 2020  
Accepted: October 25, 2020  
Published online: February 3, 2021

## The Clinical Efficacy of Nitrofurantoin for Treating Uncomplicated Urinary Tract Infection in Adults: A Systematic Review of Randomized Control Trials

Angelo Porreca<sup>a</sup> Daniele D'Agostino<sup>b</sup> Daniele Romagnoli<sup>b</sup>  
Francesco Del Giudice<sup>c</sup> Martina Maggi<sup>c</sup> Katie Palmer<sup>d</sup> Roberto Falabella<sup>e</sup>  
Ettore De Berardinis<sup>c</sup> Alessandro Sciarra<sup>c</sup> Matteo Ferro<sup>f</sup> Walter Artibani<sup>b</sup>  
Vincenzo Mirone<sup>g</sup> Gian Maria Busetto<sup>h</sup>

Review Article

## Efficacy and Safety of Single-dose Fosfomycin for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: Systematic Review and Meta-analysis

Tania Verma, Gaurav Singh Manhas<sup>1</sup>, Rameshwar Singh Manhas<sup>2</sup>

# PICO 5a: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Seftazidim-avibaktam

**C:** Diğer tedaviler

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, advers olay



PICO 5a: 16 Gözlemsel çalışma

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Micozzi, et al.	✗	✗	-	+	-	✗	-	✗
Sree, et al	✗	-	+	+	✗	-	-	✗
Gu, et al.	-	-	+	-	+	-	-	-
Tsolaki, et al.	-	✗	-	+	-	✗	-	✗
Almangour, et al.	-	-	+	+	-	-	-	-
Shi, et al.	-	-	+	+	-	+	-	-
Karaiskos I, et.al.	-	✗	+	-	+	+	+	✗
Zheng, et al	-	✗	-	+	+	-	+	✗
Castón, et al.	✗	-	-	+	+	+	-	✗
Van Duin, et al.	-	-	+	-	-	-	-	-
Alraddadi, et al.	✗	✗	-	+	+	+	-	✗
Tumbarello, et al.	-	-	+	+	+	-	-	-
Satlin, et al.	✗	✗	-	+	✗	-	+	✗
Castón JJ. et. al.	-	-	+	+	-	+	+	-
Ackley R, et al.	✗	✗	-	+	-	-	-	✗
Falcone, et al.	-	-	+	+	+	+	-	-

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
✗ Serious  
- Moderate  
+ Low

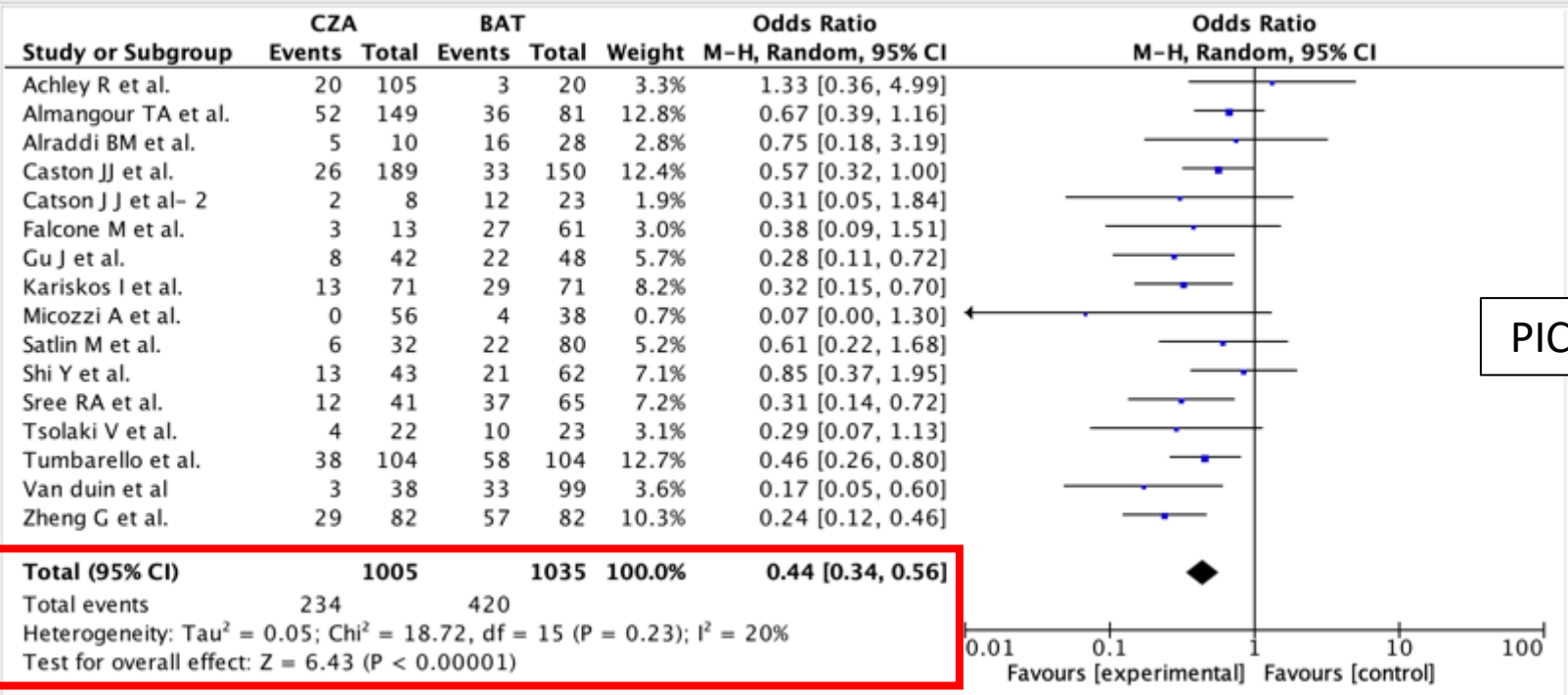
# PICO 5a: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Seftazidim-avibaktam

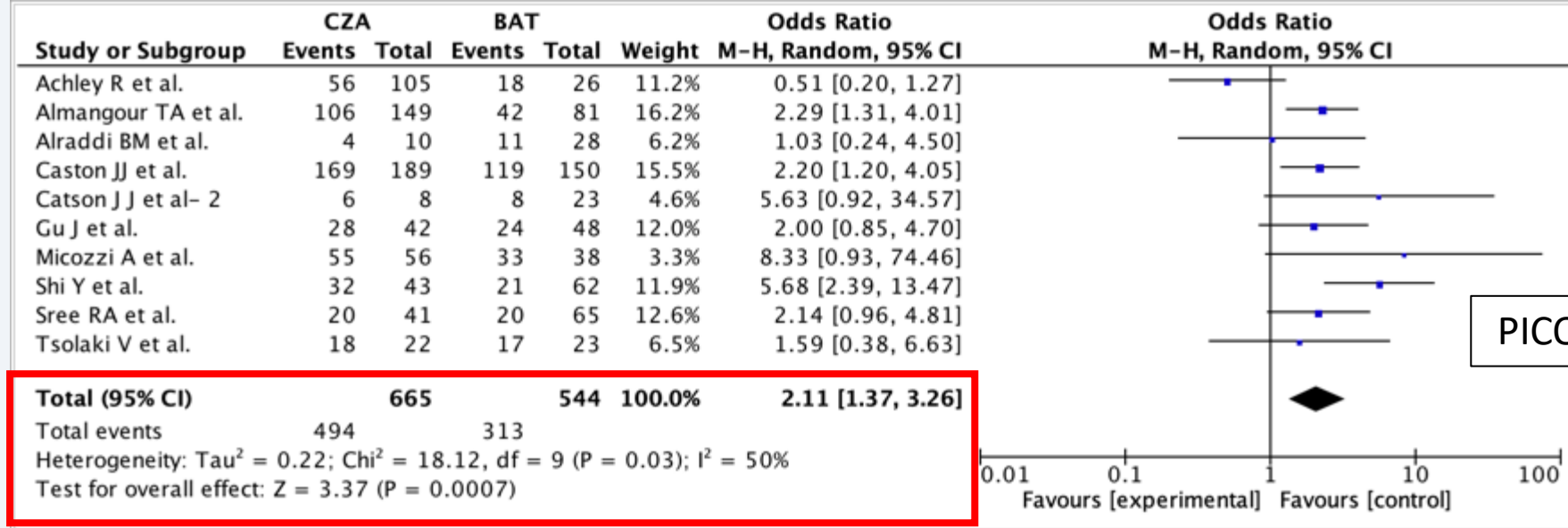
**C:** Diğer tedaviler

**O:** **Mortalite**, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, advers olay

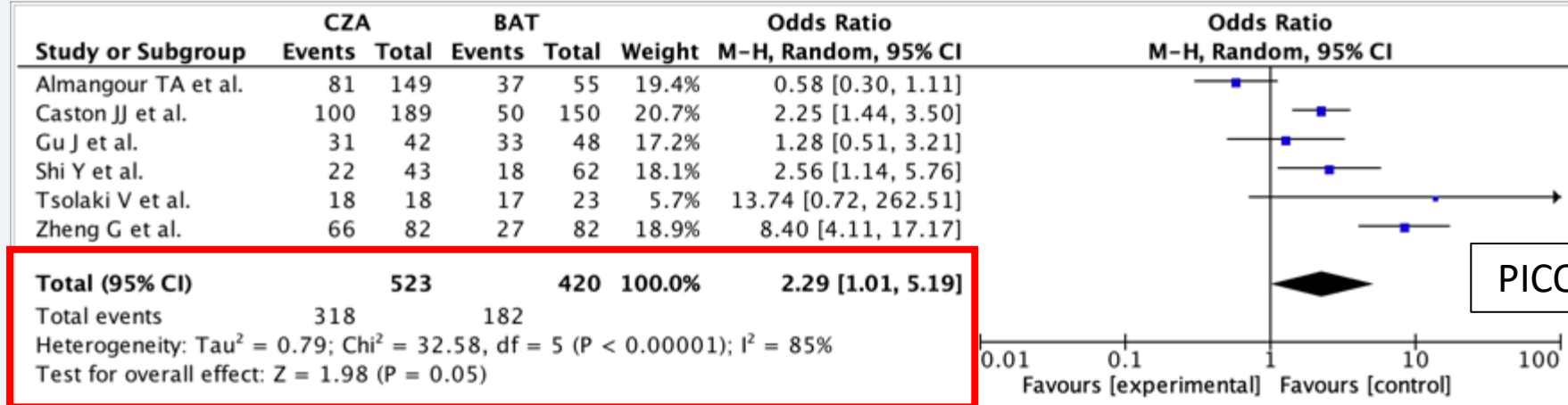


PICO 5a: **Mortalite**

# PICO 5a: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

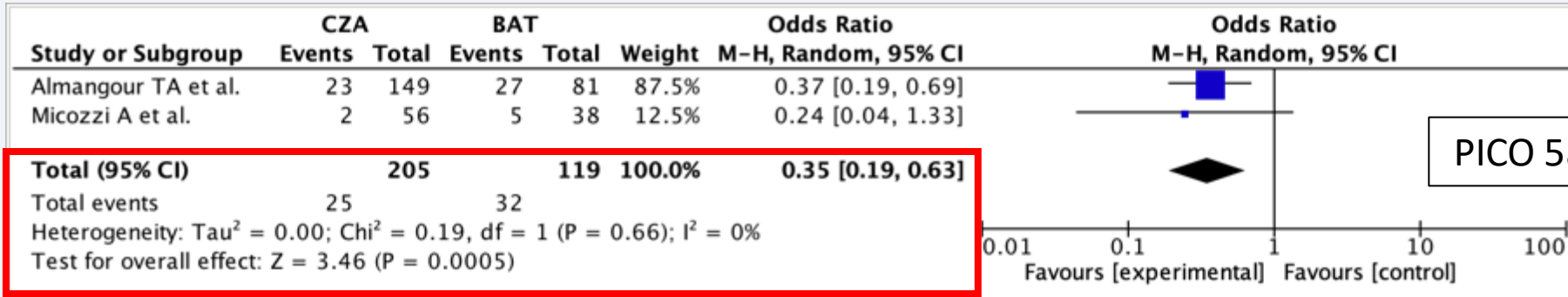
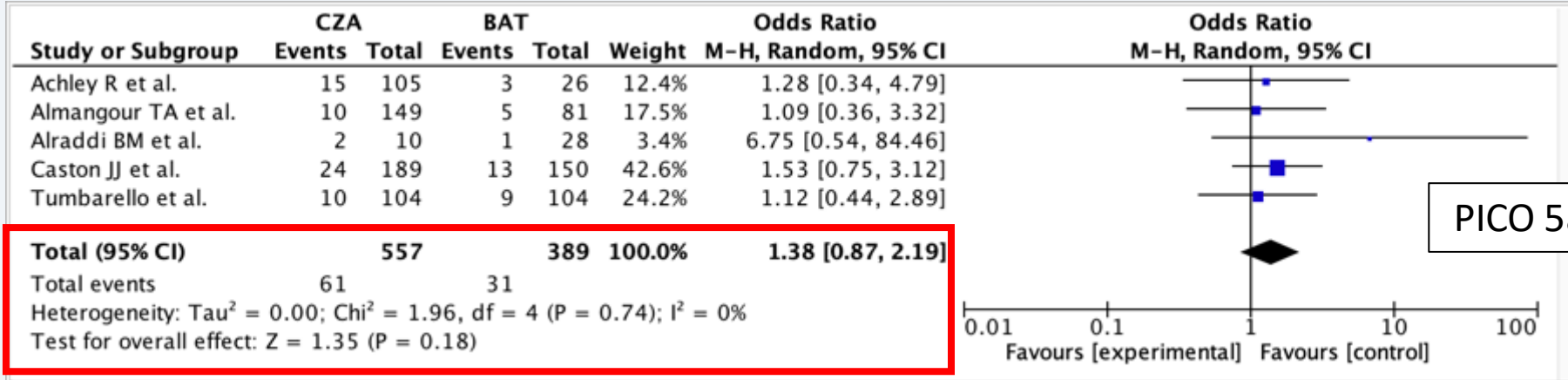


PICO 5a: Klinik Başarı



PICO 5a: Mikrobiyolojik kür

# PICO 5a: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?



Seftazidim-avibaktam kullanımını destekliyor

# PICO 5b: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Seftazidim-avibaktam içeren kombinasyonlar

**C:** Seftazidim-avibaktam monoterapisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, rekürrens, advers olay



PICO 5a: 11 Gözlemsel çalışma

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
De la Calle C, et al.	!	-	-	+	-	+	X	!
Zheng G, et al. (2021)	-	-	-	+	-	-	-	-
Boattini M, et al.	-	-	+	+	+	+	+	-
King M, et al.	X	-	-	+	+	+	-	X
Lin J, et al.	-	-	-	+	+	+	+	-
Zheng G, et al. (2022)	X	-	-	+	+	-	-	X
Sousa A, et al.	X	-	-	+	+	-	-	X
Tumbarello M, et al. (2018)	!	-	-	+	+	!	-	!
Tumbarello M, et al. (2021)	-	+	-	+	+	+	-	-
Alqahtani H, et al.	X	X	-	+	+	+	-	X
Onorato L, et al.	!	-	X	+	X	X	-	!

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
! Critical  
X Serious  
- Moderate  
+ Low

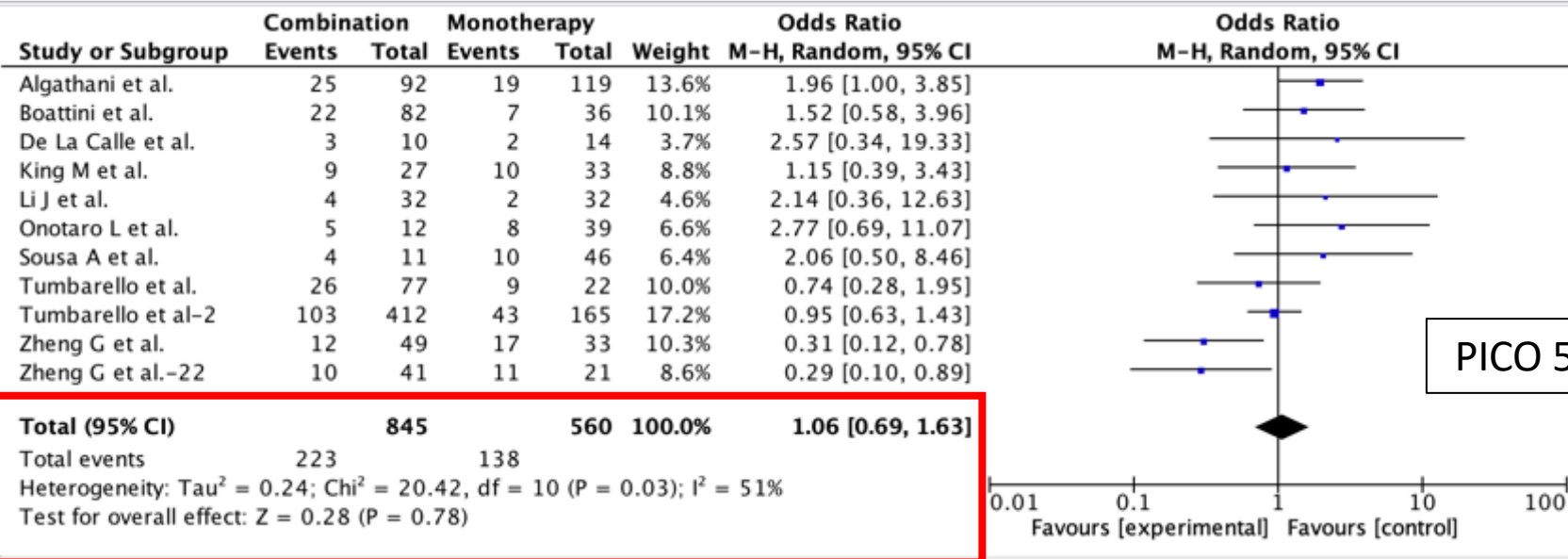
# PICO 5b: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonları

**I:** Seftazidim-avibaktam içeren kombinasyonlar

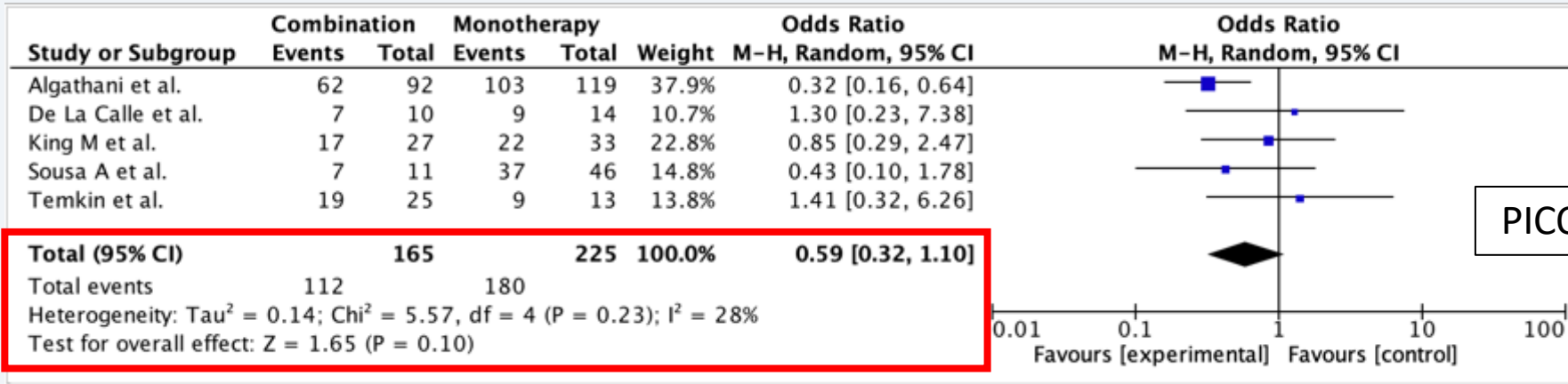
**C:** Seftazidim-avibaktam monoterapisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, rekürrens, advers olay

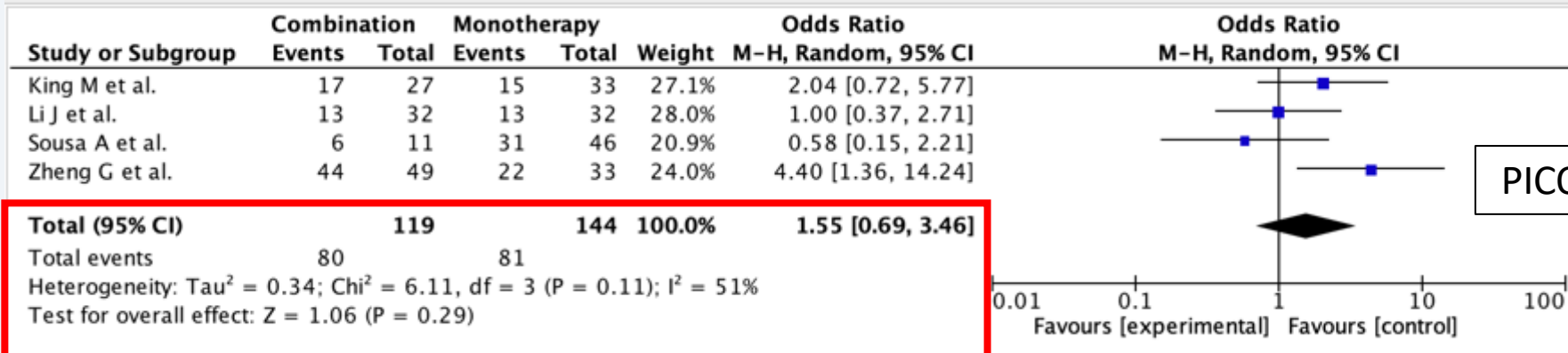


PICO 5b: Mortalite

## PICO 5b: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

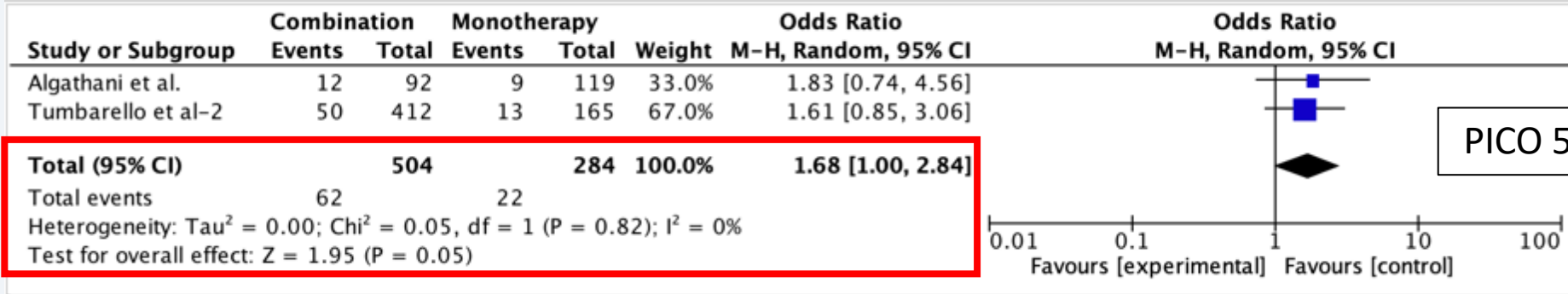


PICO 5b: Klinik Başarı

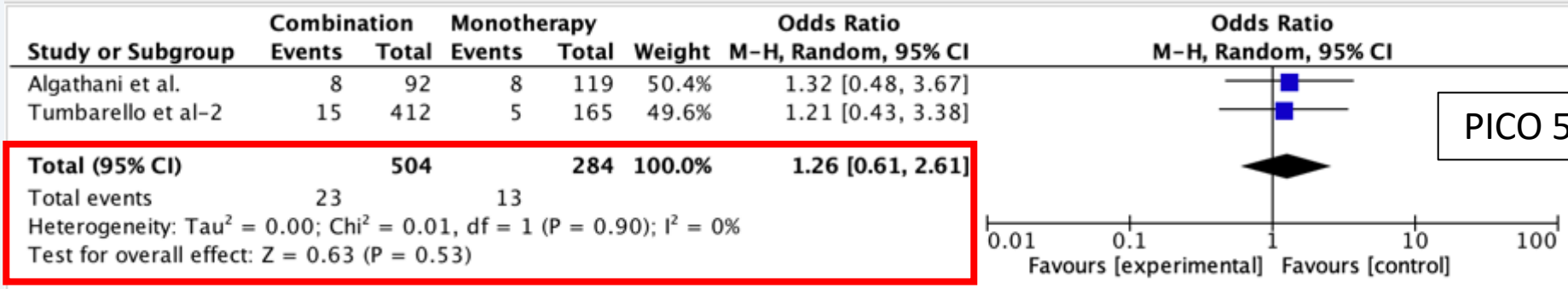


PICO 5b: Mikrobiyolojik kür

## PICO 5b: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?



PICO 5b: Relaps



PICO 5b: Advers olay

Seftazidim-avibaktam monoterapi kullanımını destekliyor

## PICO 5c: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonları

**I<sub>1</sub>:** Fosfomisin içeren tedavi kombinasyonları

**I<sub>2</sub>:** Tigesiklin içeren tedavi kombinasyonları

**I<sub>3</sub>:** Aminoglikozid içeren tedavi kombinasyonları

**I<sub>4</sub>:** Kolistin/polimiksin içeren tedavi kombinasyonları

**C<sub>1</sub>:** Fosfomisin içermeyen tedavi kombinasyonları

**C<sub>2</sub>:** Tigesiklin içermeyen tedavi kombinasyonları

**C<sub>3</sub>:** Aminoglikozid içermeyen tedavi kombinasyonları

**C<sub>4</sub>:** Kolistin/polimiksin içeren tedavi kombinasyonları

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, rekürrens, advers olay, ciddi

advers olay, hastane yatış süresi, dirençli mikroorganizma seçilimi

# PICO 5c: Karbapenem dirençli Enterobacterales infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

Kombinasyon mu vereyim? Hangi kombinasyonu vereyim ?

Summary of Characteristics and outcomes of studies included in the systematic review and meta-analysis (5C-5D)

Study and publication date	Study design	Bias assessment	Study population	Intervention group	Comparator group	Population size (per group)	Outcomes	Follow-up periods for outcomes
1-Machuca et al. 2017 (Data 2012-2016) Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems	A prospective cohort study		Bacteremia caused by colistin-resistant and high-level meropenem-resistant (MIC $\geq$ 64 mg/liter) KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>	Monotherapy GN, FOS, TGC	Combination TGC+GN, GN+FOS, GN+FOS, TGC+FOS+GN	Monotherapy (72/104) Combination (32/104)	30-day mortality	30 days

PICO 5c-d: 61 gözlemsel çalışma

...

# PICO 6a: Karbapenem dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** Karbapenem dirençli Acinetobacter infeksiyonları

**I<sub>1</sub>:** Kombinasyon tedavisi

**I<sub>2</sub>:** Polimiksin-karbapenem kombinasyonu

**C<sub>1</sub>:** Polimiksin monoterapisi

**C<sub>2</sub>:** Sulbaktam monoterapisi

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, advers olay

PICO 6a: 13 Gözlemsel çalışma



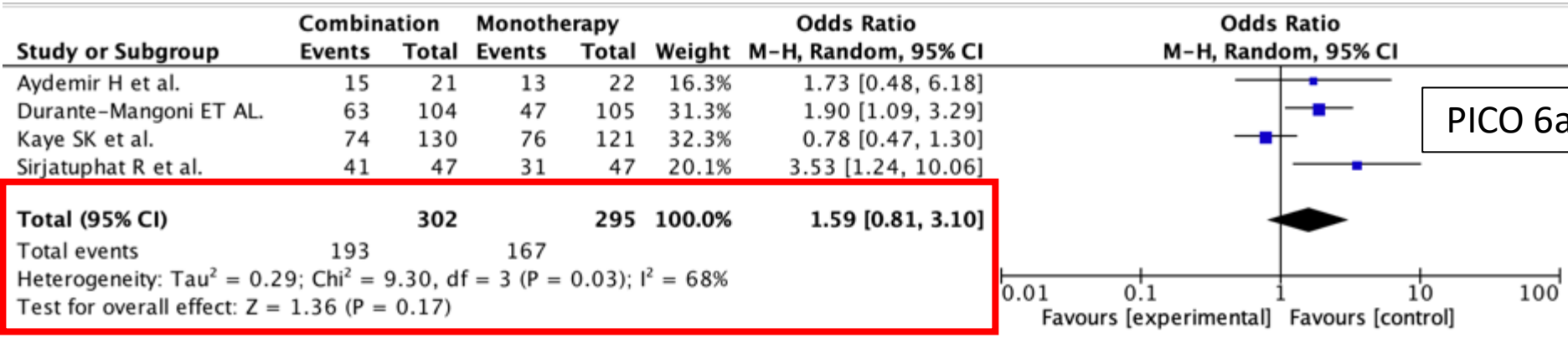
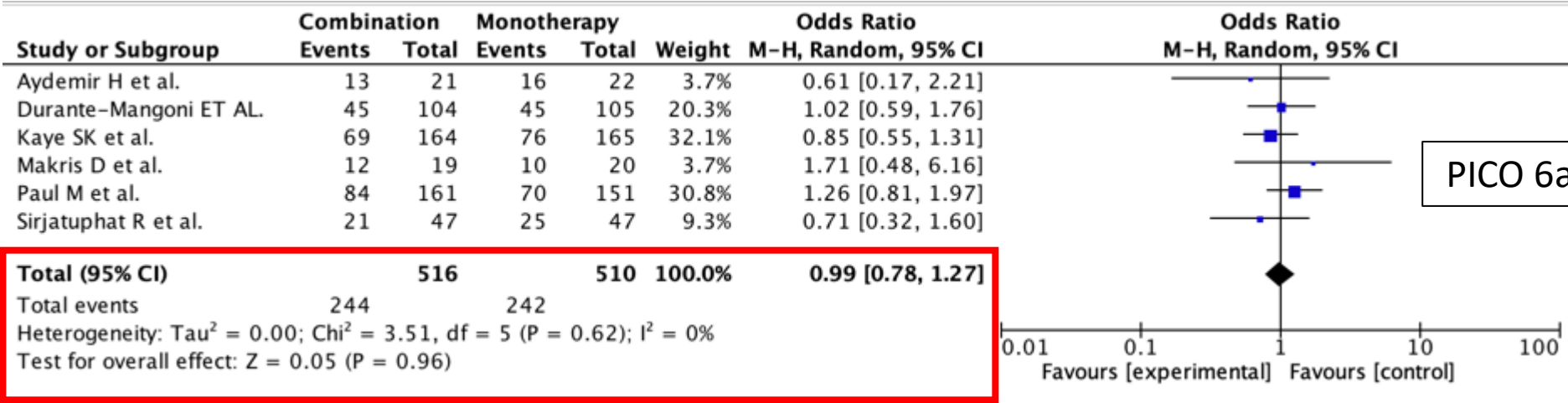
PICO 6a: 6 RKÇ



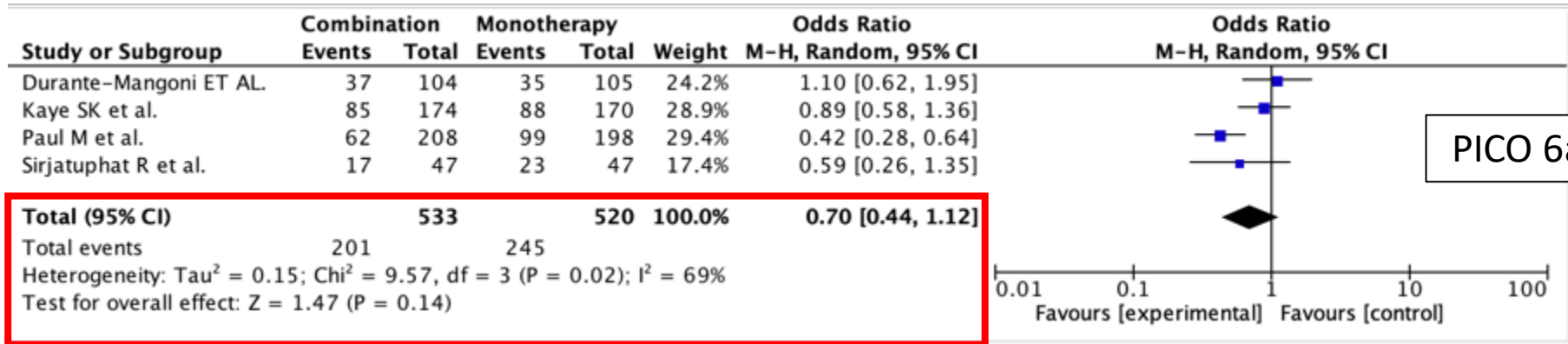
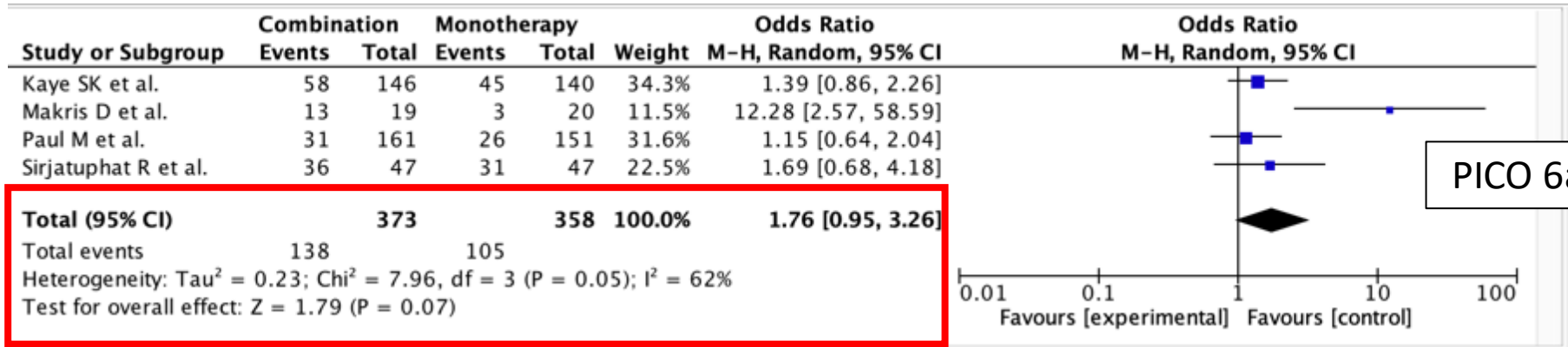
Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Aydemir H. et al.	-	X	-	-	X	X
Paul M et al.	+	+	+	+	+	+
Sirijatuphat R et al.	-	X	-	-	-	X
Makris D. et al.	X	X	X	X	X	X
Durante-Mangoni E et al.	-	-	+	+	+	-
Kaye SK et al.	+	+	+	+	+	+

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Shi H et al.	X	-	+	?	+	+	+	X
Seok H et al.	X	-	+	?	+	-	X	X
Park SY. et al.	X	-	-	-	+	-	-	X
Amat T et al.	-	-	-	-	+	-	-	-
Niu T et al.	X	-	+	?	X	-	X	X
Katip W. et al.	-	-	+	?	+	+	+	-
Gu S.et al.	-	-	-	?	+	+	-	-
Park JJ et al.	!	X	+	X	+	-	X	-
Balkan İ. Et al.	X	-	X	?	+	+	+	X
Liang CA et al.	!	-	-	?	+	+	-	!
Lopez-Cortes eta l.	+	+	-	?	-	+	+	-
Kalin G et al.	!	-	-	X	+	+	-	!
Batirel A. et al.	!	-	-	?	+	+	+	!

# PICO 6a: Karbapenem dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

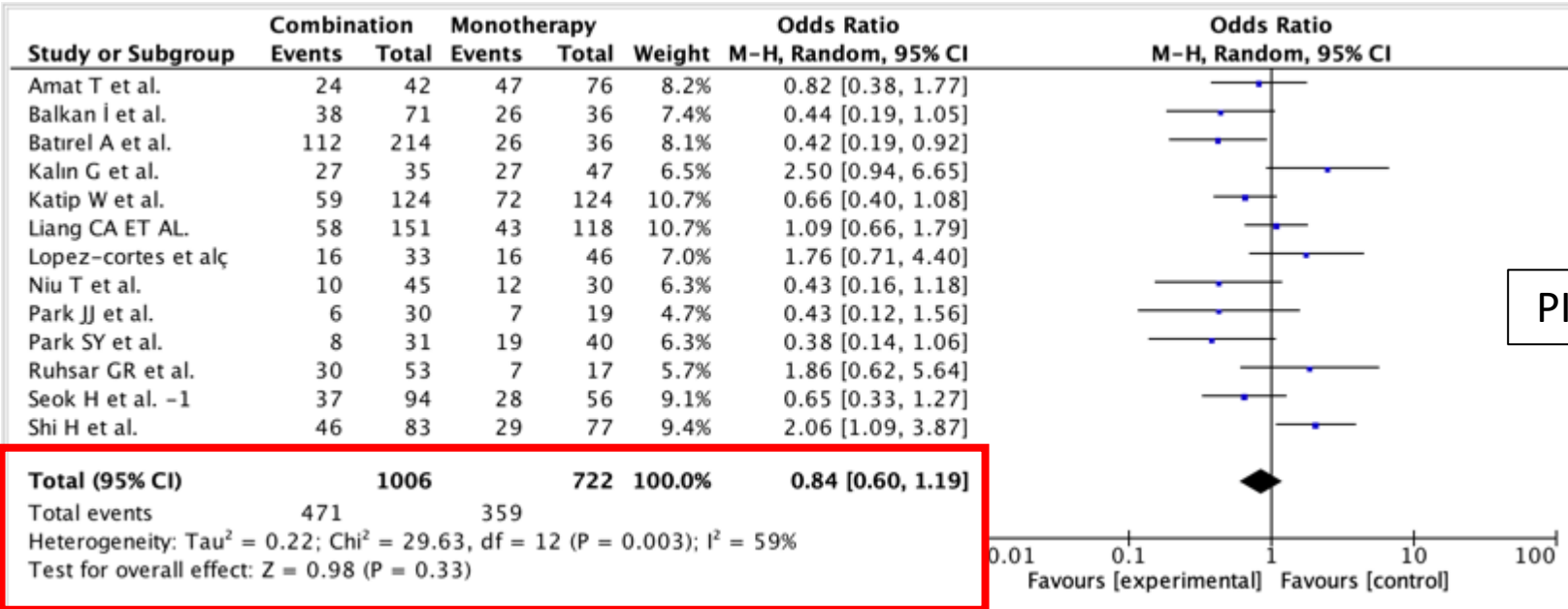


# PICO 6a: Karbapenem dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

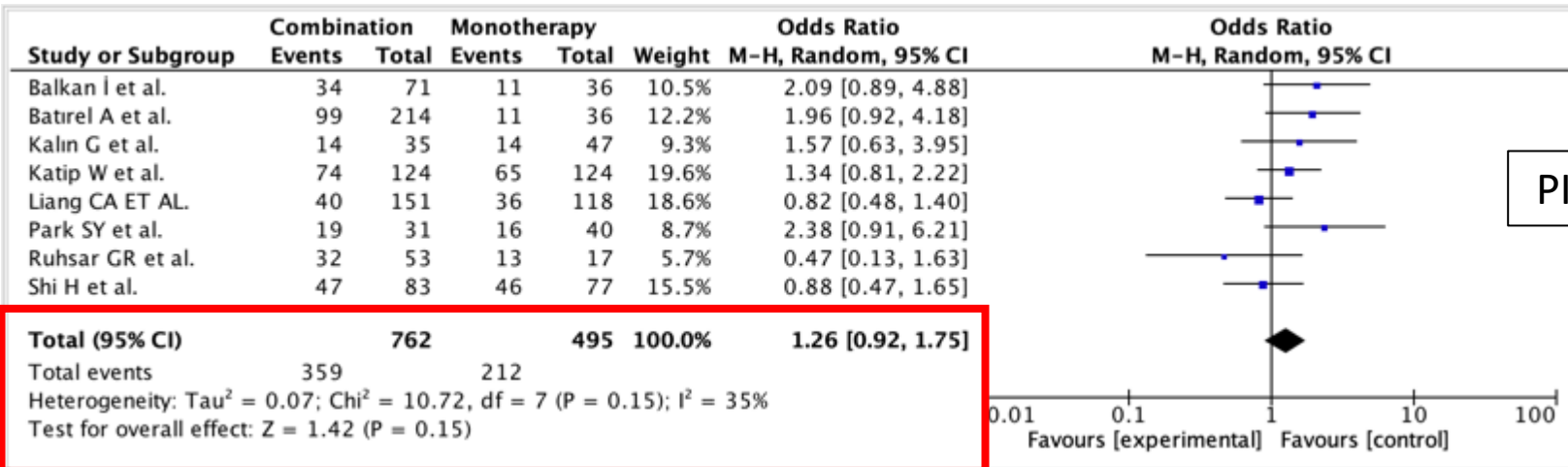


Monoterapi kullanımı destekliyor

# PICO 6a: Karbapenem dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

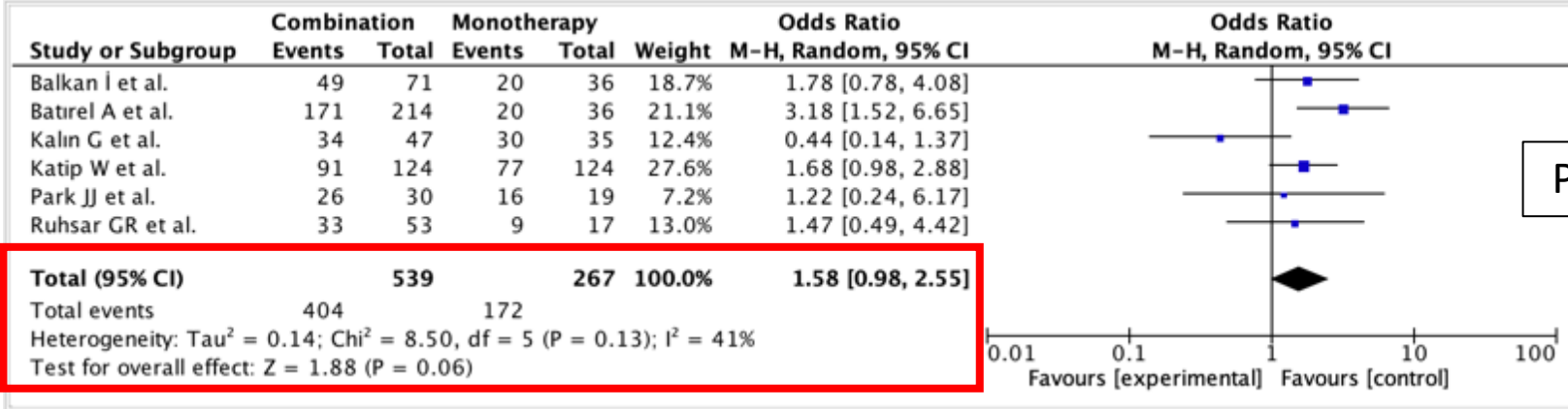


PICO 6a: **Mortalite (non-RKÇ)**

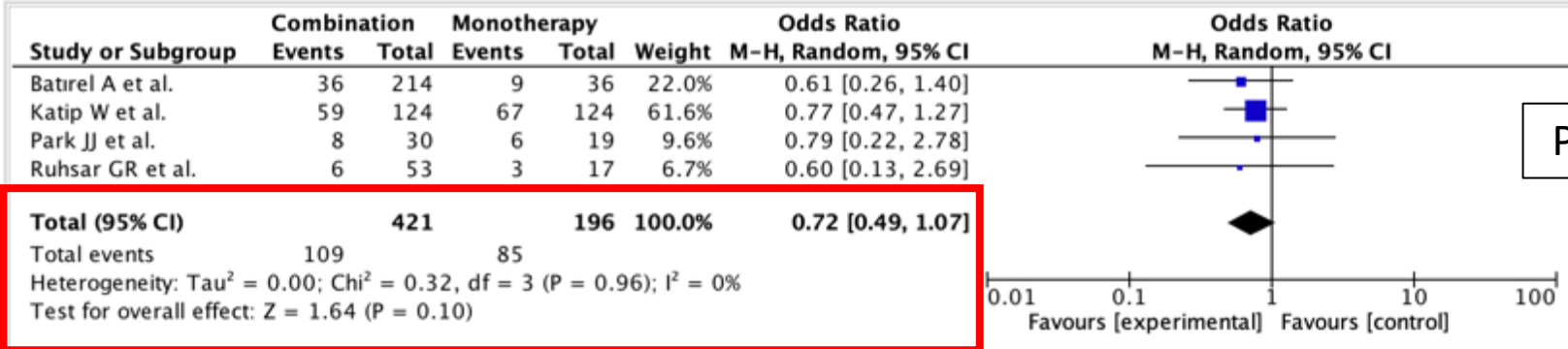


PICO 6a: **Klinik Başarı (non-RKÇ)**

# PICO 6a: Karbapenem dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?



PICO 6a: Mikrobiyolojik kür (non-RKÇ)



PICO 6a: Advers olay (non-RKÇ)

Monoterapi kullanımı destekliyor

# PICO 6b: Karbapenem dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** Karbapenem dirençli Acinetobacter infeksiyonları

**I<sub>1</sub>:** Polimiksin içeren kombinasyonlar

**I<sub>2</sub>:** Sulbaktam içeren kombinasyonlar

**I<sub>3</sub>:** Tigesiklin içeren kombinasyonlar

**C<sub>1</sub>:** Polimiksin içermeyen kombinasyonlar

**C<sub>2</sub>:** Sulbaktam içermeyen kombinasyonlar

**C<sub>3</sub>:** Tigesiklin içermeyen kombinasyonlar

**O:** Mortalite, klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt, relaps, advers olay



PICO 6b: 12 Gözlemsel çalışma

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
cheng A et al.	-	+	+	-	-	-	+	-
Wang et al.	+	-	-	-	-	-	-	-
Halili H et al.	+	+	+	+	-	-	+	-
Seok H et al.	+	+	-	-	-	-	-	-
Park jm et al.	-	+	-	-	-	-	-	-
Yang K et al.	-	-	-	-	-	-	-	-
Zha L et al.	+	+	!	!	!	-	!	!
Qiao L et al.	+	+	+	+	-	-	-	-
Mazzitelli et al.	+	+	+	-	-	-	-	-
Gu S. et al.	+	+	!	-	-	-	-	-
Kim SH.et al.	+	+	-	-	-	-	-	-
Deng et al.	+	+	+	+	-	+	+	-

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
! Critical  
- Moderate  
+ Low

## PICO 7: Karbapenem dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** Karbapenem dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonları

**I:** Yeni BL-BLI (Seftazidim-avibaktam ve Seftolozan-tazobaktam)

**C:** Diğer tedaviler

**O:** Mortalite, klinik yanıt, relaps, advers olay

**I:** Kombinasyon tedavileri

**C:** Monoterapiler

**I<sub>1</sub>:** Aminoglikozid içeren kombinasyonlar

**I<sub>2</sub>:** Polimiksin içeren kombinasyonlar

**C<sub>1</sub>:** Aminoglikozid içermeyen kombinasyonlar

**C<sub>2</sub>:** Polimiksin içeren kombinasyonlar

Study	Risk of bias domains							Dveral
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Bergas et al.	-	-	-	-	+	+	X	X
Caffrey AR et al.	X	-	+	+	-	-	+	X
Chen J et al.	-	+	+	+	+	+	-	-
Fernández-Cruz et al.	X	X	-	X	+	+	-	X
Hakeam AH et al.	X	X	X	X	+	+	-	X
Holger DJ et al.	X	X	-	-	+	+	-	X
Poque JM et al.	X	X	+	+	+	+	-	X
Almangour TA et al.	-	X	X	?	+	-	+	X
Khawcharoenporn T et al.	X	-	-	+	+	+	-	X
Zaidenstein R et al.	X	X	X	+	+	-	-	X
Montesinos L et al.	-	+	+	+	+	-	+	-
Chen J et al -2	X	X	X	X	+	-	-	X
Vena et al.	X	+	-	?	+	+	-	X
Mogyoródi et al.	X	+	-	?	+	+	-	X

PICO 7: 14 Gözlemsel çalışma

# PICO 7: Karbapenem dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

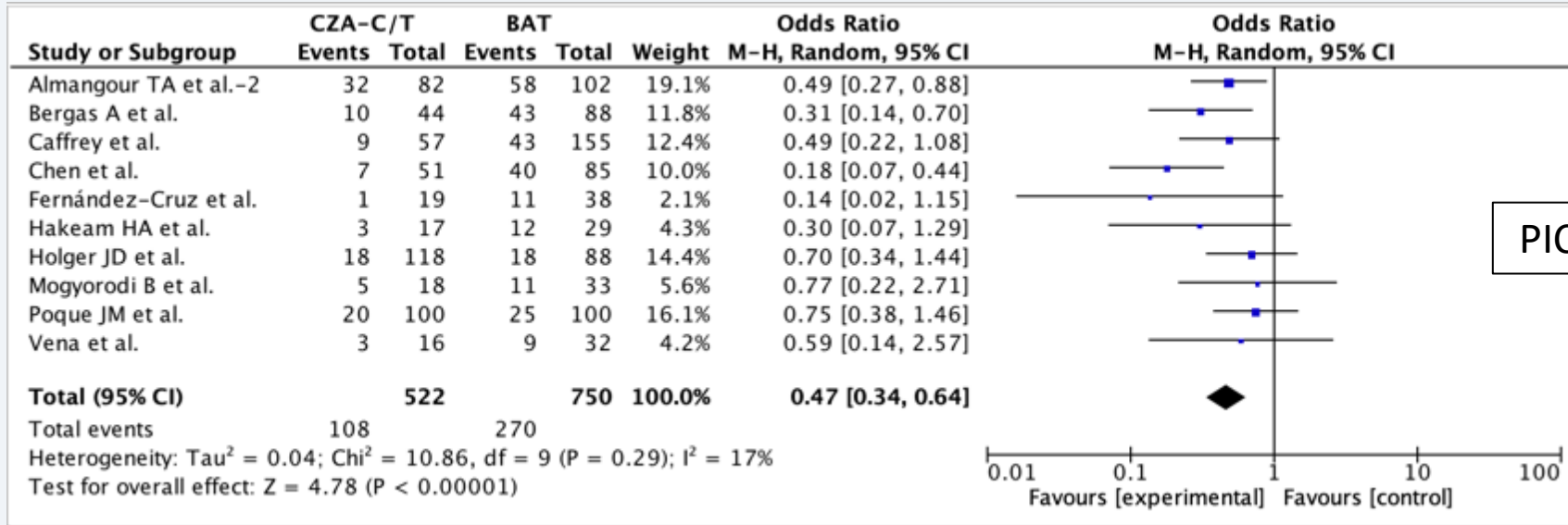
**P:** Karbapenem dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonları

**I:** Yeni BL-BLI (Seftazidim-avibaktam ve Seftolozan-tazobaktam)

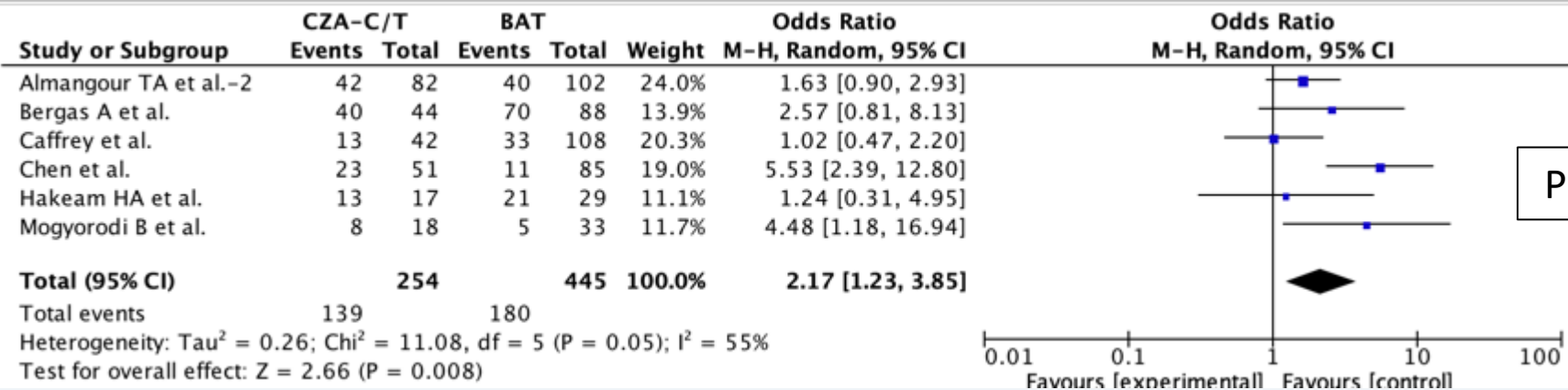
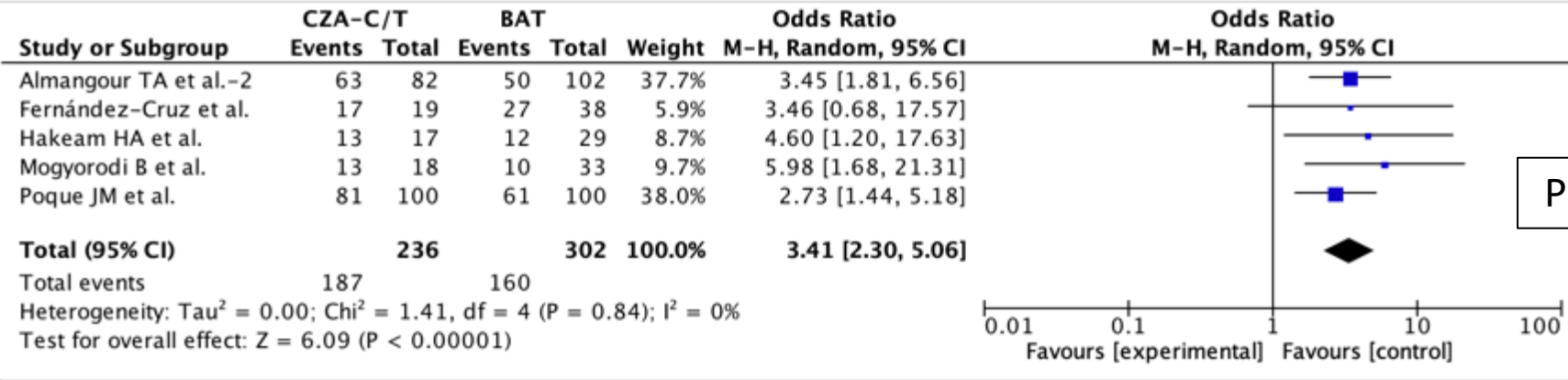
**C:** Diğer tedaviler

**O:** Mortalite, klinik yanıt, relaps, advers olay

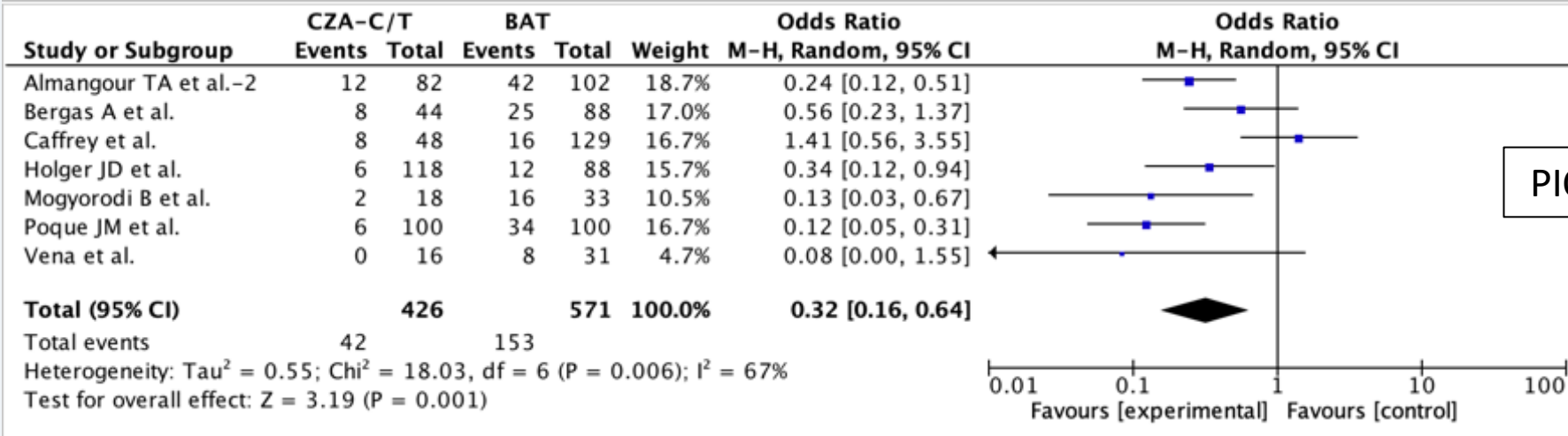
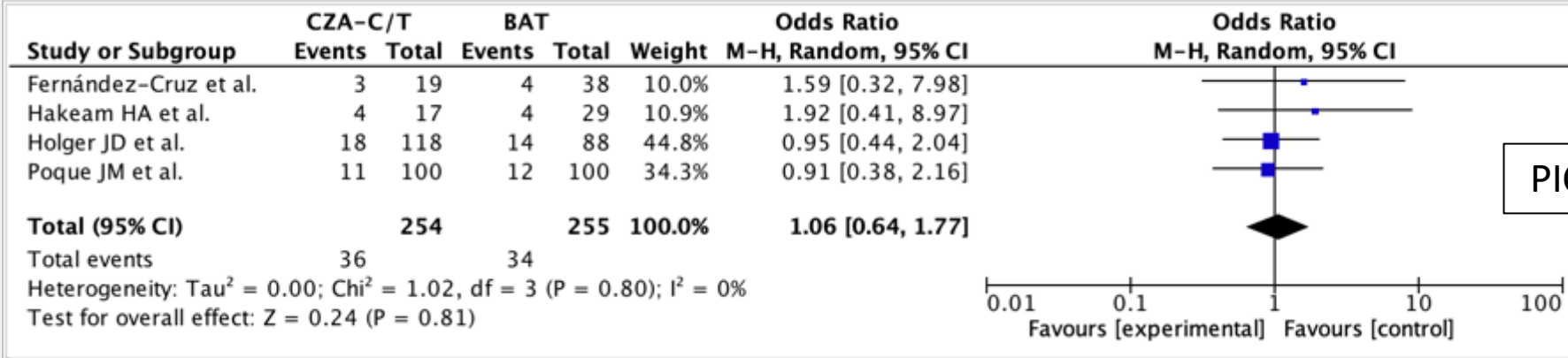
PICO 7: 10 çalışma



## PICO 7: Karbapenem dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?



# PICO 7: Karbapenem dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?



Yeni BL/BLI'nin kullanımını destekliyor (Veri ağırlıklı olarak C/T)

## PICO 8: *S.maltophilia* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P<sub>1</sub>**: *S. maltophilia* infeksiyonları

**P<sub>2</sub>**: SXT dirençli *S.maltophilia* infeksiyonları

**I**: Kombinasyon tedavileri (SXT içeren)

**I<sub>2</sub>**: SXT içermeyen kombinasyon tedavileri

**C**: Monoterapiler (SXT)

**C: O**: Mortalite, klinik yanıt, relaps, advers olay



PICO 8: 6 Gözlemsel çalışma

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Ahlstrom MG, et al.	X	-	-	+	-	+	-	X
Araoka H, et al.	!	-	-	+	+	-	-	!
Chen L, et al.	-	-	-	+	+	+	+	-
Shah MD, et al.	-	+	+	+	+	+	+	-
Puech B. et al.	X	+	-	?	+	+	+	-
Saed W et al.	X	+	-	X	+	+	+	X

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
! Critical  
X Serious  
- Moderate  
+ Low  
? No information

## PICO 8: *S.maltophilia* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

**P:** *S. maltophilia* infeksiyonları

**I:** Kombinasyon tedavileri (SXT içeren)

**C:** Monoterapiler (SXT)

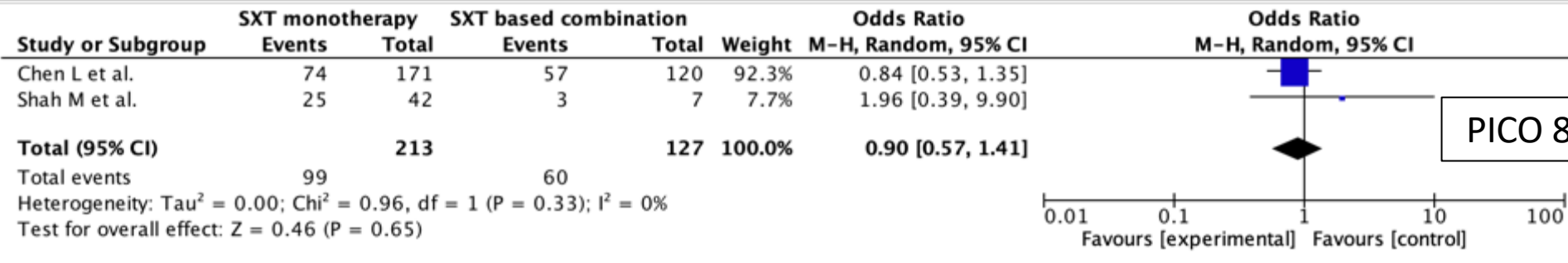
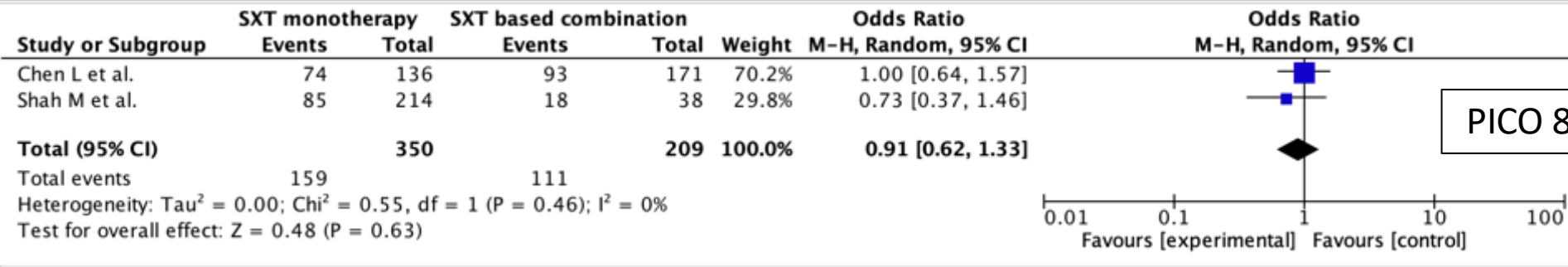
**O:** Mortalite, klinik yanıt, relaps, advers olay



Study or Subgroup	SXT monotherapy		SXT based combination		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Ahlström MG Net al.	6	34	3	14	3.9%	0.79 [0.17, 3.71]	
Aroaka H et al.	2	6	7	14	2.4%	0.50 [0.07, 3.67]	
Chen L et al.	54	136	72	171	45.1%	0.91 [0.57, 1.43]	
Poquet JM et al.	40	80	44	88	25.9%	1.00 [0.55, 1.83]	
Saed W. et al.	9	20	6	12	4.6%	0.82 [0.20, 3.43]	
Shah M et al.	49	214	15	38	18.1%	0.46 [0.22, 0.94]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>490</b>		<b>337</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.80 [0.59, 1.09]</b>	
Total events	160		147				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 3.34, df = 5 (P = 0.65); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)							

PICO 8: Mortalite

## PICO 8: *S.maltophilia* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?



Kombinasyon önerisini destekleyen veri yok

## PICO 8: *S.maltophilia* infeksiyonlarında optimal tedavi seçenekleri nelerdir?

Randomized Controlled Trial > Clin Infect Dis. 2026 Mar 17;82(3):391-398.

doi: 10.1093/cid/ciaf398.

### The Impact of Synergistic Therapy Between Colistin and Meropenem on Outcomes of People With Pneumonia or Bloodstream Infection Due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens

Mariya Huralska<sup>1</sup>, Jason M Pogue<sup>2</sup>, Michael Rybak<sup>3</sup>, Jacinda C Abdul-Mutakabbir<sup>4</sup>, Kyle Stamper<sup>3</sup>, Dror Marchaim<sup>5</sup>, Visanu Thamlikitkul<sup>6</sup>, Yehuda Carmeli<sup>7</sup>, Cheng-Hsun Chiu<sup>8</sup>, George Daikos<sup>9</sup>, Sorabh Dhar<sup>10</sup>, Emanuele Durante-Mangoni<sup>11</sup>, Achilles Gikas<sup>12</sup>, Anastasia Kotanidou<sup>9</sup>, Mical Paul<sup>13</sup>, Emmanuel Roilides<sup>14</sup>, Michael Samarkos<sup>15</sup>, Matthew Sims<sup>16</sup>, Dora Tancheva<sup>17</sup>, Sotirios Tsiodras<sup>18</sup>, Daniel H Kett<sup>19</sup>, Gopi Patel<sup>20</sup>, David P Calfee<sup>21</sup>, Leonard Leibovici<sup>22</sup>, Laura Power<sup>23</sup>, Silvia Munoz-Price<sup>24</sup>, Hamadullah Shaikh<sup>1</sup>, Laura Susick<sup>25</sup>, Katie Latack<sup>25</sup>, Christine Chiou<sup>26</sup>, George Divine<sup>25</sup>, Varduhi Ghazaryan<sup>26</sup>, Keith S Kaye<sup>1</sup>

Meta-Analysis > J Hosp Infect. 2026 Jan;167:211-231. doi: 10.1016/j.jhin.2025.10.019.

Epub 2025 Oct 30.

### Colistin monotherapy versus colistin combination therapy in the treatment of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a meta-analysis

M E Falagas<sup>1</sup>, D S Kontogiannis<sup>2</sup>, M Sargianou<sup>2</sup>, S E Bousi<sup>2</sup>, D Ntourakis<sup>3</sup>

> Clin Infect Dis. 2026 Mar 18:ciag194. doi: 10.1093/cid/ciag194. Online ahead of print.

### Comparison of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam in the treatment of MDR/DTR *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis

Milo Gatti<sup>1 2</sup>, Riccardo De Paola<sup>3</sup>, Beatrice Giorgi<sup>2 3</sup>, Federico Pea<sup>1 2</sup>

> Clin Infect Dis. 2026 Mar 18:ciag194. doi: 10.1093/cid/ciag194. Online ahead of print.

### Comparison of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam in the treatment of MDR/DTR *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis

Milo Gatti<sup>1 2</sup>, Riccardo De Paola<sup>3</sup>, Beatrice Giorgi<sup>2 3</sup>, Federico Pea<sup>1 2</sup>

# Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Kanıta Dayalı Bruselloz Tanı ve Tedavi Klinik Uygulama Rehberi, 2023

Serap Şimşek-Yavuz, Selçuk Özger, Aysun Benli, Can Ateş, Mehtap Aydın, Gökhan Aygün, Alpay Azap, Özlem Kurt Azap, Seniha Başaran, Neşe Demirtürk, Önder Ergönül, Aysel Kocagül-Çelikkbaş, Ferit Kuşçu, Elif Mukime Sarıcaoğlu, Selda Sayın-Kutlu, Nesrin Türker, Emine Türkoğlu-Yılmaz

## ANAHTAR KELİMELER

Brucella, brucellosis, tanı, tedavi, The evaluation of epidemiologic

(2022-2023)

Kanıta dayalı cevap  
Tamamlayıcı rehberler  
Kanıta dayalı klinik politika/  
uygulama rehberi  
...



Dirençli GNÇ infeksiyonlarının tanısı

Dirençli GNÇ infeksiyonlarının tedavisi

(2023/2024-2026)



KLİMİK Bilimsel Araştırma komisyonu  
(KLİBAK)

