

Literatürde son 1 yıl (Dünyada)

Dr. Şehnaz ALP

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ORIGINAL ARTICLE

Discontinuation of Systematic Surveillance and Contact Precautions for Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) and Its Impact on the Incidence of VRE *faecium* Bacteremia in Patients with Hematologic Malignancies

Nikolaos G. Almyroudis, MD;^{1,2} Ryusuke Osawa, MD;^{1,2} George Samonis, MD, PhD;³ M. Wetzler, MD;^{1,2,a}
Eunice S. Wang, MD;^{1,2} Philip L. McCarthy, Jr., MD;^{1,2} Brahm H. Segal, MD^{1,2,A}

OBJECTIVE. To study the effect of discontinuation of systematic surveillance for vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) and contact isolation of colonized patients on the incidence of VRE bacteremia.

SETTING. A hematology-oncology unit with high prevalence of VRE colonization characterized by predominantly sporadic molecular epidemiology.

PARTICIPANTS. Inpatients with hematologic malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation.

METHODS. The incidence of VRE bacteremia was measured prospectively during 2 different 3-year time periods; the first during active VRE surveillance and contact precautions and the second after discontinuation of these policies. We assessed the collateral impact of this policy change on the incidence of bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Clostridium difficile* infection even though we maintained contact precautions for these organisms. Incidence of infectious events was measured as number of events per 1,000 patient days per month. Time series analysis was used to evaluate trends.

RESULTS. The incidence of VRE bacteremia remained stable after discontinuation of VRE surveillance and contact precautions. The incidence of MRSA bacteremia and *Clostridium difficile* infection for which we continued contact precautions also remained stable. Aggregated antibiotic utilization and nursing hours per patient days were similar between the 2 study periods.

CONCLUSION. Active surveillance and contact precautions for VRE colonization did not appear to prevent VRE bacteremia in patients with hematologic malignancies and recipients of hematopoietic stem cell transplantation with high prevalence of VRE characterized by predominantly sporadic molecular epidemiology.

Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2016;37(4):398–403

Vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) sistematik sürveyansının ve temas önlemlerinin sonlandırılması ve hematolojik kanserli hastalarda gelişen VRE *faecium* bakteremilerinin insidansı üzerine etkisi

Giriş

Vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE)'nin neden olduğu enfeksiyonlar hematolojik kanserli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır.

Giriş

Roswell Park Kanser Enstitüsü'nde hastaneye kabul edilen hematolojik kanserli hastalar ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında haftada bir fekal sürveyans yapılmakta ve VRE ile kolonize olan hastalara yaşam boyu temas izolasyonu uygulanmakta

Giriş

VRE sürveyansı ve izolasyon önlemlerinin uygulanmasıyla VRE kolonizasyon veya bakteremi insidansında azalma görülmediği

Fekal izolatlarda ve kan izolatlarında klonal ilişkinin ortaya konulması, ortak enfeksiyon kaynaklarının ve bulaş yollarının saptanması amacıyla yapılan moleküler epidemiyolojik analizler sonucunda VRE'nin sporadik olduğu, VRE suşlarının hastaya özgün olduğu saptanmış.

Amaç

VRE srveyansını ve temas izolasyonunu sona erdirdikten sonra VRE bakteremi insidans hızını izlemeye devam ederek uygulama değişikliğinin her iki dönem arasında fark oluşturup oluşturmadığını belirlemek

Yöntem

125 yataklı Roswell Park Kanser Enstitüsü'nde
(Servis, Ara Bakım Ünitesi, Yoğun Bakım Ünitesi)

Mart 2008 – Şubat 2011

VRE sürveyansının ve temas izolasyonunun devam ettiği dönem

Mart 2011 – Şubat 2014

VRE sürveyansının ve temas izolasyonunun sonlandırıldığı dönem

Yöntem

Hastaneye kabul edilen hematolojik kanserli hastalar ve HKHN alıcılarında VRE *faecium* bakteremi epizodlarının prospektif olarak değerlendirilmesi

Yöntem

Uygulama değişikliğinin kollateral etkisi olarak MRSA bakteremisi ve *Clostridium difficile* enfeksiyon oranlarında değişiklik olup olmadığının izlenmesi

Yöntem

VRE bakteremi insidansı antibiyotik maruziyeti ile ilişkili olduğu için çalışmanın iki dönemi arasındaki antibiyotik maruziyetinin karşılaştırılması

(seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, imipenem, meropenem, levofloksasin, metronidazol, intravenöz vankomisin)

Bulgular

TABLE 1. Demographic Data

	Active VRE Surveillance and Contact Precautions (Mar 2008 to Feb 2011)	Cessation of Active VRE Surveillance and Contact Precautions (Mar 2011 to Feb 2014)	<i>P</i> Value
No. of patients	1,057	1,262	
Demographics			
Median age, y (range)	61 (5–93)	64 (13–94)	
Males/females, No. (%)	618 (58%)/439 (42%)	739 (59%)/523 (41%)	NS
No. of admissions	2,859	3,437	
No. of admissions per patient	2.70	2.72	
Median length of hospital stay, d (range)	6 (1–203)	6 (1–225)	
Patients per service, No. (%)			
Leukemia	448 (42)	530 (42)	NS
Lymphoma	417 (40)	479 (38)	
BMT	192 (18)	253 (20)	
Underlying malignancy, No. (%)			
ALL/AML	373 (35)	417 (33)	NS
CML/MDS/MPD	135 (13)	172 (14)	
HL/NHL/CLL	396 (38)	479 (38)	
Plasma cell malignancies ^a	139 (13)	165 (13)	
Other ^b	14 (1)	29 (2)	

NOTE. ALL, acute lymphocytic leukemia; AML, acute myelocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; BMT, Bone marrow transplantation; HL, Hodgkin lymphoma; MDS, myelodysplastic syndrome; MM, multiple myeloma; MPD, myeloproliferative disease; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NS, not significant ($P > .05$).

^aPlasma cell malignancies include multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, amyloidosis.

^bOther includes aplastic anemia, Diamond-Blackfan anemia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, meduloblastoma, testicular carcinoma, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, unspecified conditions.

Bulgular

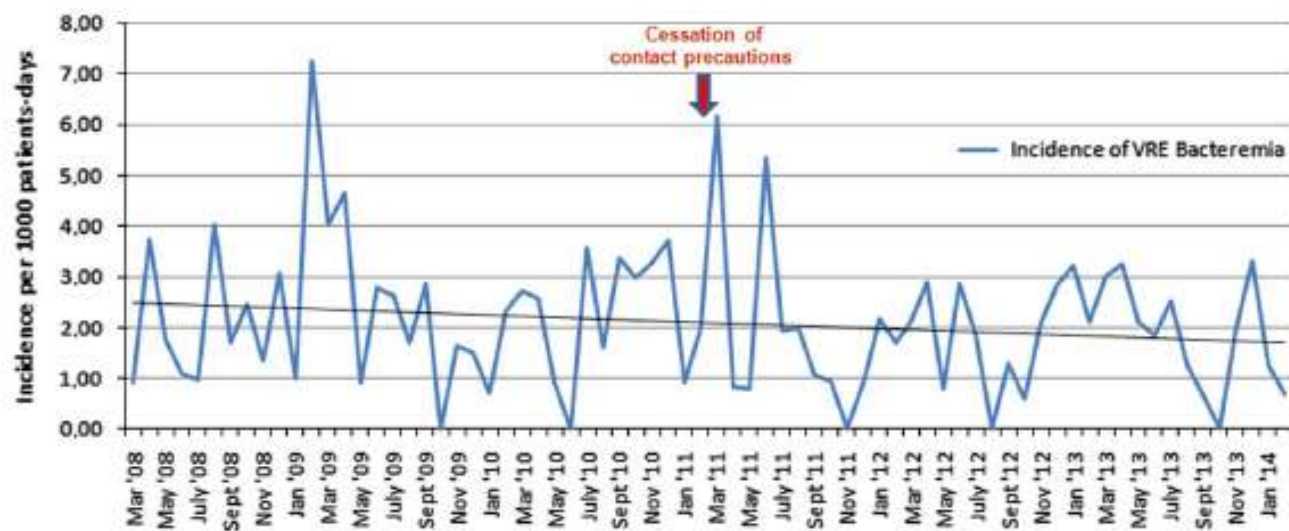
TABLE 2. Incidence Rates of Bacteremia Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, and *Clostridium difficile* Infection^a

	Active VRE Surveillance and Contact Precautions (March 2008 to Feb 2011)	Cessation of Active VRE Surveillance and Contact Precautions (March 2011 to Feb 2014)	P Value
Incidence of VRE bacteremia (per 1,000 patient days of care)	2.32	1.87	NS
Incidence of bacterial infections requiring contact precautions (per 1,000 patient days of care)			
MRSA bacteremia	0.45	0.35	NS
<i>Clostridium difficile</i> infection	2.20	1.97	NS
Aggregate antibiotic utilization (days of antibiotics per 1,000 patient days of care)			
Total cohort	916	889	NS
Bacteremic patients, ≤30 days prior to bacteremia	885	924	NS

NOTE. VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*; NS, not significant ($P > .05$).

^aIncluding all-cause mortality and aggregated antibiotic utilization.

FIGURE 1. Rates of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) bacteremia.



Sonuç

Haftalık VRE sürveyansı ve kolonize hastalara uygulanan izolasyon önlemleri sonlandırıldıktan sonra VRE bakteremi insidansı bu uygulamaların devam ettiği dönemle benzer oranda saptanmıştır.

Yorum

- Tek merkez, ardışık kohort, karşılaştırmalı değil
- Çalışmanın ikinci peryodundaki VRE izolatlarının moleküler epidemiyolojik verileri yok
- Her iki peryodda da el hijyenine uyum ile ilgili veri yok
- Çalışmaya sadece hematolojik kanserli hastalar ve HKHN alıcıları dahil edildiği için, sonuçlar diğer hasta grupları için genellenemeyebilir
- Klonal salgınlar sırasında aktif sürveyans ve temas önlemlerinin etkinliği incelenmemiş olduğu için, elde edilen sonuçlar salgın dönemleri için geçerli olmayabilir

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohef Dot, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Darxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Lu chao Lu, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

Summary

Background Until now, polymyxin resistance has involved chromosomal mutations but has never been reported via horizontal gene transfer. During a routine surveillance project on antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* from food animals in China, a major increase of colistin resistance was observed. When an *E coli* strain, SHP45, possessing colistin resistance that could be transferred to another strain, was isolated from a pig, we conducted further analysis of possible plasmid-mediated polymyxin resistance. Herein, we report the emergence of the first plasmid-mediated polymyxin resistance mechanism, MCR-1, in Enterobacteriaceae.

Methods The *mcr-1* gene in *E coli* strain SHP45 was identified by whole plasmid sequencing and subcloning. MCR-1 mechanistic studies were done with sequence comparisons, homology modelling, and electrospray ionisation mass spectrometry. The prevalence of *mcr-1* was investigated in *E coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains collected from five provinces between April, 2011, and November, 2014. The ability of MCR-1 to confer polymyxin resistance in vivo was examined in a murine thigh model.

Findings Polymyxin resistance was shown to be singularly due to the plasmid-mediated *mcr-1* gene. The plasmid carrying *mcr-1* was mobilised to an *E coli* recipient at a frequency of 10^{-1} to 10^{-3} cells per recipient cell by conjugation, and maintained in *K pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. In an in-vivo model, production of MCR-1 negated the efficacy of colistin. MCR-1 is a member of the phosphoethanolamine transferase enzyme family, with expression in *E coli* resulting in the addition of phosphoethanolamine to lipid A. We observed *mcr-1* carriage in *E coli* isolates collected from 78 (15%) of 523 samples of raw meat and 166 (21%) of 804 animals during 2011–14, and 16 (1%) of 1322 samples from inpatients with infection.

Interpretation The emergence of MCR-1 heralds the breach of the last group of antibiotics, polymyxins, by plasmid-mediated resistance. Although currently confined to China, MCR-1 is likely to emulate other global resistance mechanisms such as NDM-1. Our findings emphasise the urgent need for coordinated global action in the fight against pan-drug-resistant Gram-negative bacteria.

Plazmid-aracılı kolistin direnç mekanizması MCR-1'in Çin'de hayvanlar ve insanlarda ortaya çıkışı: mikrobiyolojik ve moleküler biyolojik bir çalışma

Giriş

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae ve çok ilaca dirençli *Acinetobacter* nedeniyle ortaya çıkan enfeksiyonların tedavisinde tek başına veya diğer anitibiyotiklerle uygun kombinasyonlar halinde kolistin kullanılmaktadır.

Giriş

Kolistin kullanımının artışı kolistine direnç oranlarının da artışına neden olmuştur.

Tarım ve hayvancılık sektöründe kolistin kullanımı direnç sorununu daha da kötüleştirmiştir.

Giriş

Polimiksinlere direnç bakteri dış membranında lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkmakta

!!! Kromozomal direnç !!!

lpxA, *lpxC*, *lpxD* genlerindeki mutasyonlar ile LPS yapısının tam kaybı veya *pmrAB* genindeki mutasyonlara bağlı olarak LPS yapısına fosfoetanolamin eklenmesi

Giriş

Çin'de gıda hayvanlarında yapılan antimikrobiyal direnç sürveyansı sırasında *Escherichia coli* izolatlarında kolistin direncinde önemli ölçüde artış saptanması

Kolistin direncinin plazmid aracılı yayılımı konusunda şüphe uyanması



Yöntem

SHP45 olarak tanımlanan *E. coli* suşu konjugasyon deneyi için seçilmiş
(Temmuz 2013 - Shanghai'daki domuz çiftliğinden izole edilmiş)

Kolistin MİK değeri 8 mg/L (agar dilüsyon)

Polimiksin B MİK değeri 4 mg/L (agar dilüsyon)

Yöntem

E. coli SHP45 suşu ile *E. coli* C600 (Kolistin MİK değeri 0.5 mg/L) suşunun konjugasyonu

Plazmidin aktarıldığı suşların besiyerinde üretilmesi ve duyarlılık testlerinin yapılmasıyla kolistin direncinin ortaya çıktığının gösterilmesi

Plazmid izolasyon kiti kullanılarak plazmidin (pHNSHP45) izolasyonu

Yöntem

Dirençten sorumlu genin saptanabilmesi amacıyla pHNSHP45'in dizi analizi ile insersiyon dizisinin saptanması (*mcr-1* geni)

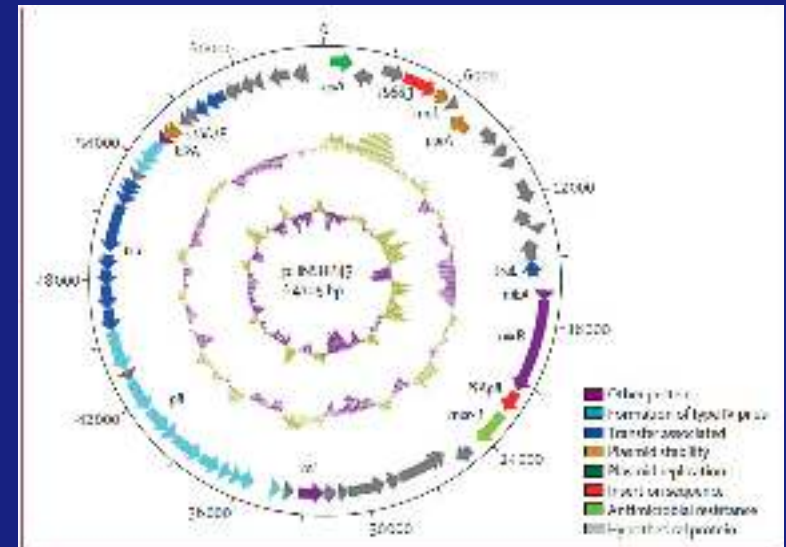


Figure 2. Structure of cloned pHNSHP45 conjugative plasmid from *Enterobacter cloacae* SHP45.

Yöntem / Bulgular

Konjugasyon ve transformasyon deneyleri

	Origin	Polymyxin E (colistin)	Polymyxin B
<i>Escherichia coli</i> SHP45 (<i>mcr-1</i>)	Pig	8-0	4-0
<i>E coli</i> C600	..	0-5	0-5
<i>E coli</i> C600+ pHNSHP45 <i>mcr-1</i>)	Transconjugant	8-0	4-0
<i>E coli</i> E11 (ST131, KPC-2-producer)	Human	0-5	0-5
<i>E coli</i> E11 (ST131, KPC-2-producer) + pHNSHP45 (<i>mcr-1</i>)	Transformant	4-0	2-0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MPC11	Human	0-5	0-5
<i>K pneumoniae</i> MPC11 + pHNSHP45 (<i>mcr-1</i>)	Transformant	8-0	4-0
<i>K pneumoniae</i> 1202 (ST11, KPC-2-producer)	Human	0-5	0-5
<i>K pneumoniae</i> 1202 (ST11, KPC-2-producer) + pHNSHP45 (<i>mcr-1</i>)	Transformant	4-0	4-0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> HE26	Human	0-5	0-5
<i>P aeruginosa</i> HE26 + pHNSHP45(<i>mcr-1</i>)	Transformant	8-0	4-0
<i>E coli</i> W3110 + pUC18	Laboratory strain	0-5	0-5
<i>E coli</i> W3110 + pUC18- <i>mcr-1</i>	Transformant	2-0	2-0

Table 1: Minimum inhibitory concentration (mg/L) for parental strain, transformants, and transconjugant

Yöntem / Bulgular

Stabilite deneyleri

Ortamda kolistin varlığında ve yokluğunda günlük seri pasajların ardından kolistin direncinin devam ettiğinin ve (pHNSHP45) hem transkonjugant (*E. coli* C600) hem de ana bakteride (*E. coli* SHP45) DNA probları ile plazmidin (pHNSHP45) stabil olduğunun gösterilmesi

Yöntem / Bulgular

mcr-1 geninin ürünü MCR-1'in aminoasit dizisi fosfoetanolamin transferaz enzim ailesi ile uyumlu

mcr-1'in ekspresyonu *E. coli*'de lipid A'ya fosfoetanolaminin eklenmesine neden olmakta

MCR-1'in kolistin direncinden sorumlu olduğuna ilişkin in vivo hayvan deneyleri (BALB/c fareleri üzerinde)

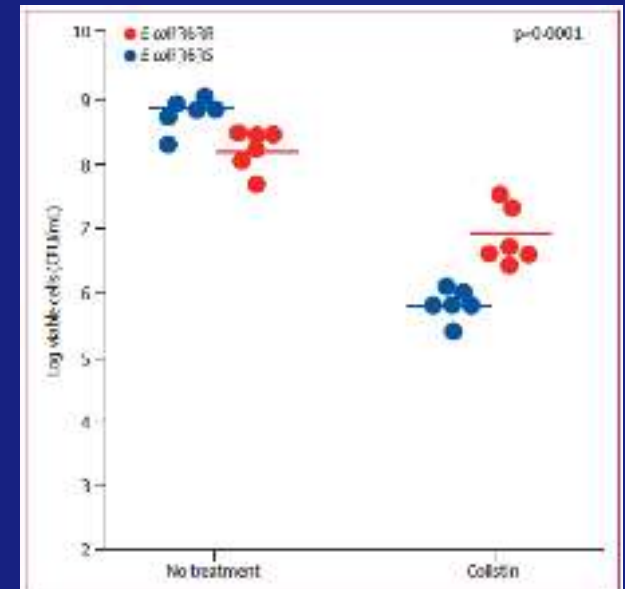
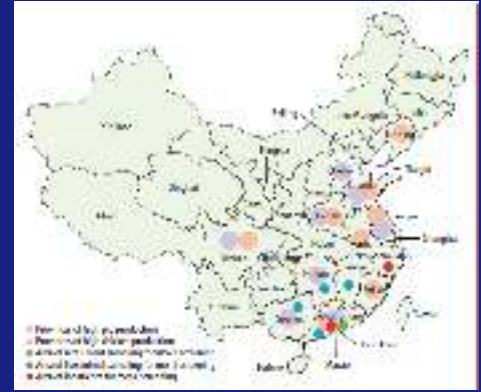


Figure 4: In-vivo effects of colistin treatment (7.5 mg/kg of colistin sulfate per 12 h) in a murine thigh model showing 10^8 CFU infection with *Escherichia coli* with *mcr-1* (363R, red circles) and without *mcr-1* (363S, blue circles). p value calculated by a two-sample t test for the log difference in CFUs between 363S and 363R after treatment was also indicated. CFU, colony forming unit.

Yöntem

Guangdong, Guangxi, Hunan ve Jiangxi şehirlerindeki çiftliklerden gelen domuzların işlendiği iki farklı mezbahadaki domuzlardan alınan rektal sürüntü izolatları (n=804)



Guangzhou'nun 7 farklı bölgesindeki marketlerde satılmakta olan domuz ve tavuk etlerinden alınan örneklerden izole edilen suşlar (n=523)

Guangdong ve Zhejiang şehirlerindeki iki farklı hastanede izole edilmiş olan *E. coli* (n=902) ve *Klebsiella pneumoniae* (n=420) suşları

mcr-1 geni varlığının PCR yöntemiyle araştırılması ve dizi analizlerinin yapılması

Yöntem / Bulgular

	Year	Positive isolates (%) / number of isolates
Escherichia coli		
Pigs at slaughter	All	166 (20.6%) / 804
Pigs at slaughter	2012	31 (14.4%) / 216
Pigs at slaughter	2013	68 (25.4%) / 268
Pigs at slaughter	2014	67 (20.9%) / 320
Retail meat	All	78 (14.9%) / 523
Chicken	2011	10 (4.9%) / 206
Pork	2011	3 (6.3%) / 48
Chicken	2013	4 (25.0%) / 16
Pork	2013	11 (22.9%) / 48
Chicken	2014	21 (28.0%) / 75
Pork	2014	29 (22.3%) / 130
Inpatient	2014	13 (1.4%) / 902
Klebsiella pneumoniae		
Inpatient	2014	3 (0.7%) / 420

Table 2: Prevalence of colistin resistance gene *mcr-1* by origin

mcr-1 geninin varlığı

Domuzlardan alınan 804 *E. coli* izolatının 166'sında (%21)

Tavuk ve domuz etlerinden izole edilen 523 *E. coli* suşunun 78'inde (%15)

Hastane yatan hastalardan izole edilen 1322 suşun 16'sında (%1)

MCR-1 aracılı kolistin direnci hayvanlardan köken alıp insanlara yayılmış olabilir

Çin, dünyanın en büyük kümes hayvanı ve domuz üreticisi
2014 yılında 17.5 milyon ton kümes hayvanı üretimi
56.7 milyon ton domuz üretimi
üretimin \approx %10'u ihraç edilmekte
tarım ve hayvancılıkta kolistin kullanımında önde gelen ülkelerden biri



Yorum

Hayvancılıktaki yaygın kolistin kullanımı sonucunda MCR-1 üreten bakteriler kolistine duyarlı olan bakterilere göre önemli bir sağkalım avantajı yakalamış olabilir

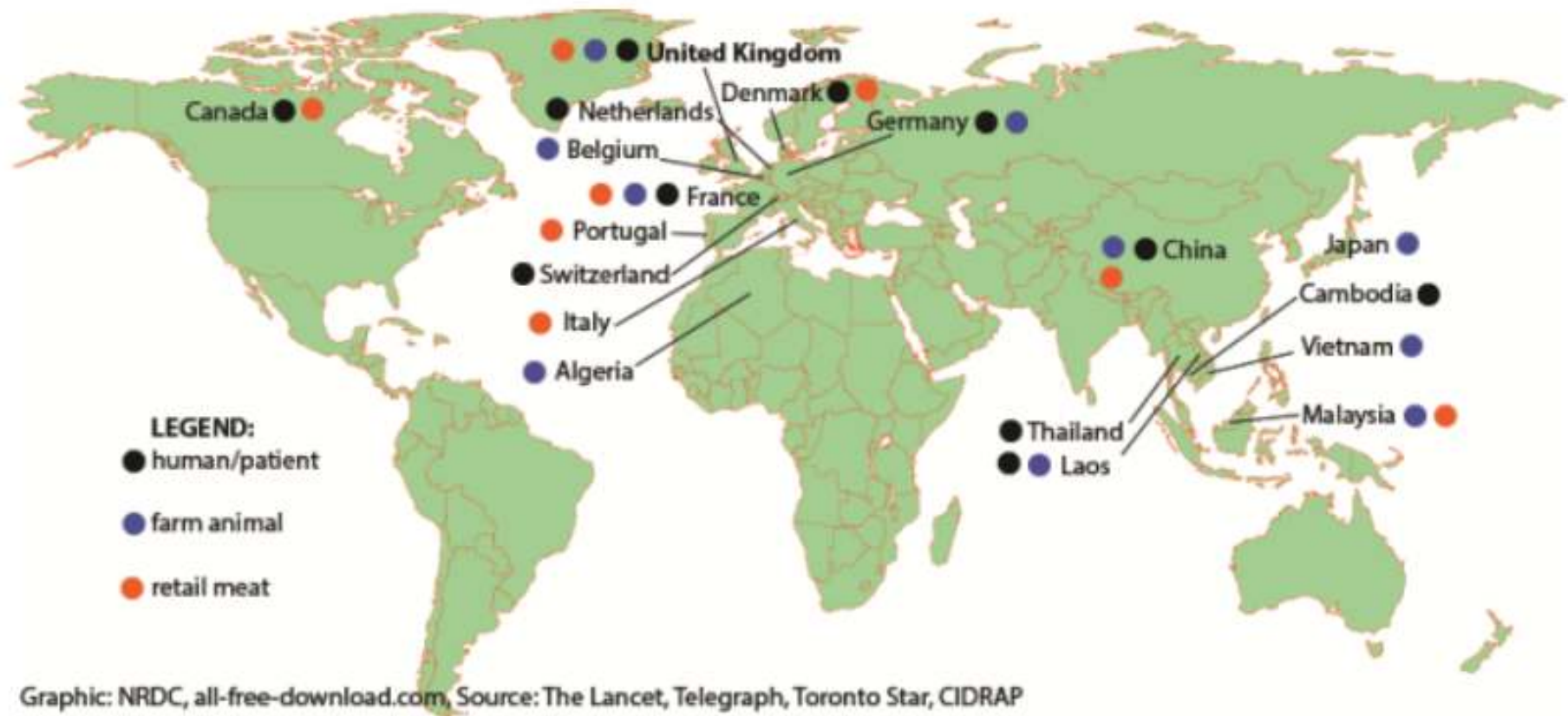
Hayvancılıktaki yaygın kolistin kullanımı hayvan izolatlarındaki *mcr-1* prevalansının insan izolatlarından daha yüksek olmasını açıklayabilir

MCR-1 aracılı kolistin direnci hayvanlardan köken alıp insanlara yayılmış olabilir.



A map showing the countries in which the MCR-1 gene has been confirmed

By **Chris Morran** January 22, 2016



Graphic: NRDC, all-free-download.com, Source: The Lancet, Telegraph, Toronto Star, CIDRAP

Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil

**Gubio S. Campos, Antonio C. Bandeira,
Silvia I. Sardi**

Authors affiliations: Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil (G.S. Campos, S.I. Sardi); Hospital Aliança, Salvador (A.C. Bandeira)

Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 6–7

Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?

Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM.

Physician Alert

ORIGINAL ARTICLE

Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report

Patrícia Brasil, M.D., Jose P. Pereira, Jr., M.D., Claudia Raja Gabaglia, M.D., Luana Damasceno, M.S., Mayumi Wakimoto, Ph.D., Rita M. Ribeiro Nogueira, M.D., Patrícia Carvalho de Sequeira, Ph.D., André Machado Siqueira, M.D., Liege M. Abreu de Carvalho, M.D., Denise Cotrim da Cunha, M.D., Guilherme A. Calvet, M.D., Elizabeth S. Neves, M.D., Maria E. Moreira, M.D., Ana E. Rodrigues Baião, M.D., Paulo R. Nassar de Carvalho, M.D., Carla Janzen, M.D., Stephanie G. Valderramos, M.D., James D. Cherry, M.D., Ana M. Bispo de Filippis, Ph.D., and Karin Nielsen-Saines, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Zika virus (ZIKV) has been linked to neonatal microcephaly. To characterize the spectrum of ZIKV disease in pregnancy, we followed patients in Rio de Janeiro to describe clinical manifestations in mothers and repercussions of acute ZIKV infection in fetuses.

METHODS

We enrolled pregnant women in whom a rash had developed within the previous 5 days and tested blood and urine specimens for ZIKV by reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction assays. We followed the women prospectively and collected clinical and ultrasonographic data.

RESULTS

A total of 88 women were enrolled from September 2015 through February 2016; of these 88 women, 72 (82%) tested positive for ZIKV in blood, urine, or both. The timing of acute ZIKV infection ranged from 5 to 38 weeks of gestation. Predominant clinical features included pruritic descending macular or maculopapular rash, arthralgias, conjunctival injection, and headache; 28% had fever (short-term and low-grade). Women who were positive for ZIKV were more likely than those who were negative for the virus to have maculopapular rash (44% vs. 12%, $P=0.02$), conjunctival involvement (58% vs. 13%, $P=0.002$), and lymphadenopathy (40% vs. 7%, $P=0.02$). Fetal ultrasonography was performed in 42 ZIKV-positive women (58%) and in all ZIKV-negative women. Fetal abnormalities were detected by Doppler ultrasonography in 12 of the 42 ZIKV-positive women (29%) and in none of the 16 ZIKV-negative women. Adverse findings included fetal deaths at 36 and 38 weeks of gestation (2 fetuses), in utero growth restriction with or without microcephaly (5 fetuses), ventricular calcifications or other central nervous system (CNS) lesions (7 fetuses), and abnormal amniotic fluid volume or cerebral or umbilical artery flow (7 fetuses). To date, 8 of the 42 women in whom fetal ultrasonography was performed have delivered their babies, and the ultrasonographic findings have been confirmed.

CONCLUSIONS

Despite mild clinical symptoms, ZIKV infection during pregnancy appears to be associated with grave outcomes, including fetal death, placental insufficiency, fetal growth restriction, and CNS injury.

Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 6–7

Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?

Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM.

Physician Alert

İntrauterin Zika virüs enfeksiyonu fetal beyin anomalilerine ve mikrosefaliye neden oluyor: buz dağının su üstünde görünen kısmı mı?

Giriş

2015 yılının ikinci yarısında Brezilya'da fetal ve pediatrik mikrosefali tanısı alan olguların sayısında beklenmeyen bir artış

Brezilya'daki 9 farklı eyaletten olgu bildirimleri
En fazla olgu Pernambuco eyaletinde
(28 Kasım 2015 itibariyle 646 olgu)

2015 Mayıs ayında bölgede gözlenen Zika virüs salgını ile ilişkili olabileceği düşünülmekte

Giriş

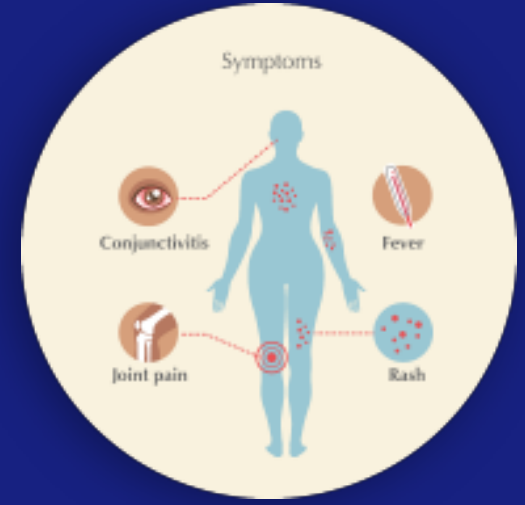
Zika virüs enfeksiyonu

İlk olarak 1947 yılında Uganda'da (Zika Ormanı / Vadisi) tanımlanmış

Aedes cinsi sivrisineklerin ısırması yoluyla bulaş

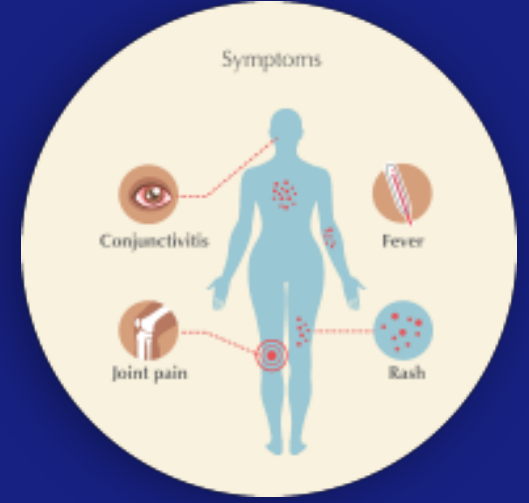
Çoğunlukla asemptomatik veya hafif seyirli

Ateş, eklem ağrısı, döküntü, konjunktivit, kas ağrısı, baş ağrısı



Giriş

Zika virüs enfeksiyonu



Afrika, Güneydoğu Asya ve Pasifik Adaları'nda salgınlar

Doğum sırasında bulaş ile yenidoğanda hafif seyirli enfeksiyon (2 olgu)

Transplasental bulaş ile ilgili bildirim 2015 yılına kadar bulunmamakta

Brezilya'nın Paraiba eyaletinde Zika virüs enfeksiyonuna benzer semptomlarla seyreden hastalık öyküsü bulunan iki gebede uygulanan fetal ultrasonografide fetal mikrosefali bulguları saptanması üzerine olgular incelenmiş

Olgu 1'de 30 1/7 gebelik yaşında transabdominal aksiyel ultrasonografide

Fetal mikrosefali

(Baş çevresi gebelik haftasına göre beklenenden daha küçük) (2.6 SD)

Fetal beyin anomalileri

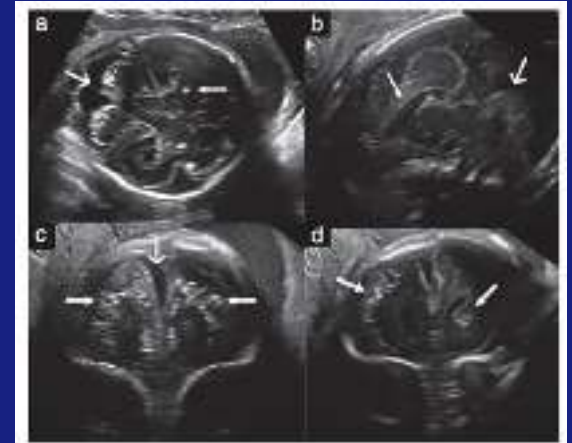


Figure 1 Case 1: (a) Transabdominal axial ultrasound image shows cerebral calcifications with failure of visualization of a normal vermis (large arrow). Calcifications are also present in the brain parenchyma (small arrow). (b) Transvaginal sagittal image shows dysgenesis of the corpus callosum (small arrow) and vermis (large arrow). (c) Coronal plane shows a wide interhemispheric fissure (large arrow) due to brain atrophy and bilateral parenchymatic coarse calcifications (small arrows). (d) Calcifications are visible in this more posterior coronal view and can be seen to involve the caudate (arrows).

Olgu 2'de 29 2/7 gebelik yaşımda transabdominal aksiyel ultrasonografide

Fetal mikrosefali

(Baş çevresi gebelik haftasına göre beklenenden daha küçük) (3.1 SD)

Fetal beyin anomalileri

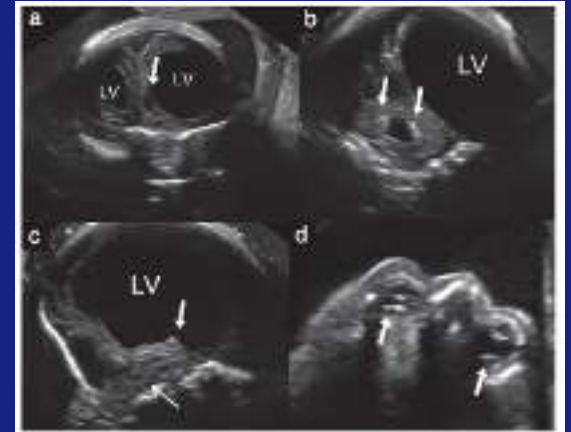


Figure 2 Case 2: (a) Anterior coronal view shows severe asymmetric ventriculomegaly with cystic formation (arrow). (b) Posterior horn of the lateral ventricle (LV) in coronal view is dilated. Note calcifications in the fourth ventricle (arrows). (c) The chiasm is absent (arrow) and the brainstem and pons are thin and difficult to visualize (sagittal view). (d) Axial view shows calcifications in both eyes (arrows). Note that the pericardial eye is very small and lacks normal anatomic landmarks.

Amniyosentez sıvısında kantitatif RT-PCR ile Zika virüs pozitifliği

Virüsün intrauterin geçişine ilişkin ilk kanıt

Dizi analizleri virüsün Asya genotipi olduğunu ortaya koymakta

Zika virüs enfeksiyonunun tanımlandığı 1947 yılından 2015 yılına kadar fetal enfeksiyon bildirilmemiş

- Olguların tanımlanamamış veya rapor edilmemiş olması
- Endemik bölgelerde erken yaşlarda etken ile karşılaşım, bağışık yanıtın oluşmuş olması
- Virüste meydana gelen genomik değişikliklerin daha virölan bir yeni suşun ortaya çıkmasına neden olma olasılığı

Mikrosefali ve intrakraniyal bulgularla seyreden olguların ciddi derecede etkilenen grubu oluşturduğu

İntrauterin enfeksiyonun daha hafif seyrettiği yenidoğanlar ile beyin tutulumu dışında organ tutulumu olanların henüz saptanamamış olabileceği düşünölmekte

Hatalığın bilinen bir tıbbi tedavisinin ve korunmaya yönelik aşısının olmaması nedeniyle sivrisineklerle mücadele ile hastalığın yayılımının engellenmesini hedefleyen önlemler büyük önem taşımaktadır.



Saccharomyces boulardii to Prevent Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial

Stephan Ehrhardt,^{1,2} Nan Guo,¹ Rebecca Hinz,² Stefanie Schoppen,² Jürgen May,⁴ Markus Reiser,⁵ Maximilian Philipp Schroeder,⁶ Stefan Schmiedel,⁷ Martin Kuechel,⁸ Emil C. Reisinger,⁹ Andreas Langeheinecke,⁹ Andreas de Weert,¹¹ Marcus Schuchmann,^{12,13} Tom Schaberg,¹⁴ Sandra Ligges,¹⁵ Maria Eveslage,¹⁶ Ralf M. Hagen,² Gerd D. Burchard,^{1,16} and Ansgar W. Lohse,¹ for the SacBo Study Group*

¹Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland; ²Clinical Research Unit, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine; ³Department of Tropical Medicine at the Bernhard Nocht Institute, German Armed Forces Hospital of Hamburg; ⁴Infectious Diseases Epidemiology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine; ⁵Department of Medicine II, Klinikum West GmbH, Marl; ⁶Department of Internal Medicine, Federal Armed Forces Hospital Ulm; ⁷Department of Medicine I, University Medical Center Hamburg-Eppendorf; ⁸Bethesda Krankenhaus Borsdorf, Klinik für Innere Medizin; ⁹Department of Internal Medicine, Division for Tropical Medicine and Infectious Diseases, Rostock University Medical Center; ¹⁰Medical Clinic I, Hospital of Saarbrücken; ¹¹Department of Internal Medicine, Appleton-Doktorienklinik Hamburg; ¹²Department of Internal Medicine, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, University Medical Centre; ¹³Department of Internal Medicine, Carlsberg Hospital; ¹⁴Sakari Alvarbäckhus Rostock (Waldsee) GmbH, Zentrum für Pneumologie; ¹⁵Institute of Biostatistics and Clinical Research, University of Minster, and ¹⁶Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany

Background. Antibiotic-associated diarrhea (AAD) and *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) are common complications of antibiotic use. Data on the efficacy of probiotics to prevent AAD and CDAD are unclear. We aimed to evaluate the efficacy of *Saccharomyces boulardii* to prevent AAD and CDAD in hospitalized adult patients.

Methods. We conducted a multicenter, phase III, double-masked, randomized, placebo-controlled trial in hospitalized patients who received systemic antibiotic treatment in 15 hospitals in Germany between July 2010 and October 2012. Participants received Perenteral forte 250 mg capsules or matching placebo twice per day within 24 hours of initiating antibiotic treatment, continued treatment for 7 days after antibiotic discontinuation, and were then observed for 6 weeks.

Results. Two thousand four hundred forty-four patients were screened. The trial was stopped early for futility after inclusion of 477 participants. Two hundred forty-six patients aged 60.1 ± 16.5 years and 231 patients aged 56.5 ± 17.8 were randomized to the *S. boulardii* group and the placebo group, respectively, with 21 and 19 AADs in the respective groups ($P = .87$). The hazard ratio of AAD in the *S. boulardii* group compared with the placebo group was 1.02 (95% confidence interval, .55–1.90; $P = .94$). *Clostridium difficile*-associated diarrhea occurred in 0.8% of participants (4 of 477). Nine serious adverse events were recorded in the *S. boulardii* group, and 3 serious adverse events were recorded in the placebo group. None were related to study participation.

Conclusions. We found no evidence for an effect of *S. boulardii* in preventing AAD or CDAD in a population of hospitalized patients without particular risk factors apart from systemic antibiotic treatment.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01143272.

Keywords. antibiotic-associated diarrhea; *Clostridium difficile*-associated diarrhea; probiotic; randomized controlled trial; *Saccharomyces boulardii*.

Antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesinde *Saccharomyces boulardii*:
Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma

Giriş

Antibiyotik ilişkili diyare (AİD), antibiyotik almakta olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde ortaya çıkabilmektedir.

En ağır formu ise *Clostridium difficile* ilişkili diyare (CDİD)'dir.

Giriş

AİD ve CDİD nedeniyle

- artmış morbidite ve mortalite
- hastane yatış süresinde uzama
- kolit ve toksik megakolon gibi komplikasyonların gelişimi
- uygulanması gereken antibiyotiklerin kesilme gereksinimi
- sağlık harcamalarında artış

Giriş

Bakteriyel preparatlar ve maya mantarları AİD'nin önlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmakta ve satışları her yıl %7 oranında artmakta

2017 yılında öngörülen satış rakamları 48 milyar USD

Giriş

S. bouldarii'nin AİD gelişiminde rölatif riski yaklaşık olarak %60 oranında azaltabildiğine ilişkin veriler bulunmakla birlikte, verilerin heterojen gruplara ait olması, örneklemelerin küçük olması ve taraflı olabilmesi bu bulguların yorumlanmasında kısıtlayıcıdır.

Amaç

AİD ve CDİD'nin klinik öneminin artması ve bu alandaki verilerin tatminkar olmaması nedeniyle *S. bouvardii*'nin etkinliğinin araştırılması

Yöntem

2010 Temmuz ile 2012 Ekim arasında
çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma

Yöntem

Hastaneye kabul edilen ve sistemik antibiyotik alan erişkin (≥ 18 yaş) hastalara, antibiyotik başlanmasını takip eden 24 saat içinde başlanıp, antibiyotik kesildikten sonra 7 gün daha devam edilmek üzere günde 2 kez p.o.



X



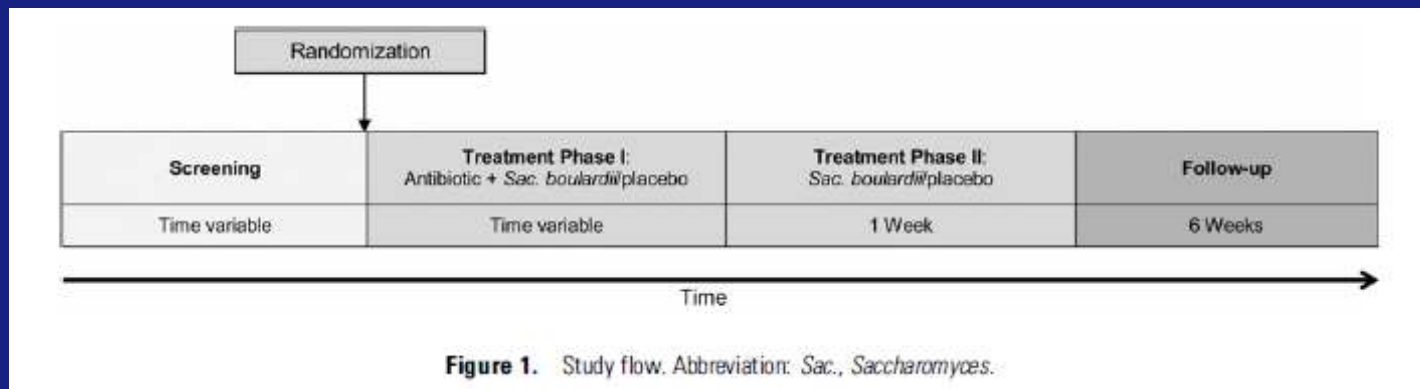
Perenterol forte 250 mg kapsül
(*S. boulardii*)

(1.8×10^{10} canlı hücre/g liyofilizat)

Plasebo

sonrasında 6 hafta süreyle izlem
(hastaların günlük dışkılama kayıtları)

Yöntem



Yöntem

İshal tanımı

Dünya Sağlık Örgütü tanımı: 24 saat içinde ≥ 3 kez (çoğunlukla bol miktarda) kıvamsız veya sulu dışkılama

Çalışmada kullanılan ishal tanımı (modifiye Dünya Sağlık Örgütü tanımı): en az 2 gün süreyle ≥ 3 kez (çoğunlukla bol miktarda) kıvamsız veya sulu dışkılama

Ağır ishal tanımı: ≥ 3 kez/gün (çoğunlukla bol miktarda) kıvamsız veya sulu dışkılamanın en az 5 gün devam etmesi

Yöntem

AİD: Antibiyotik tedavisinin 3. gününden sonra başlayan ishal

CDİD: AİD ile birlikte dışkıda *C. difficile* toksin A ve/veya toksin B'nin saptanması veya dışkıda toksin üreten *C. difficile*'nin PCR ile saptanması veya kolonoskopi/sigmoidoskopi ile tipik membranların saptanması

Bulgular

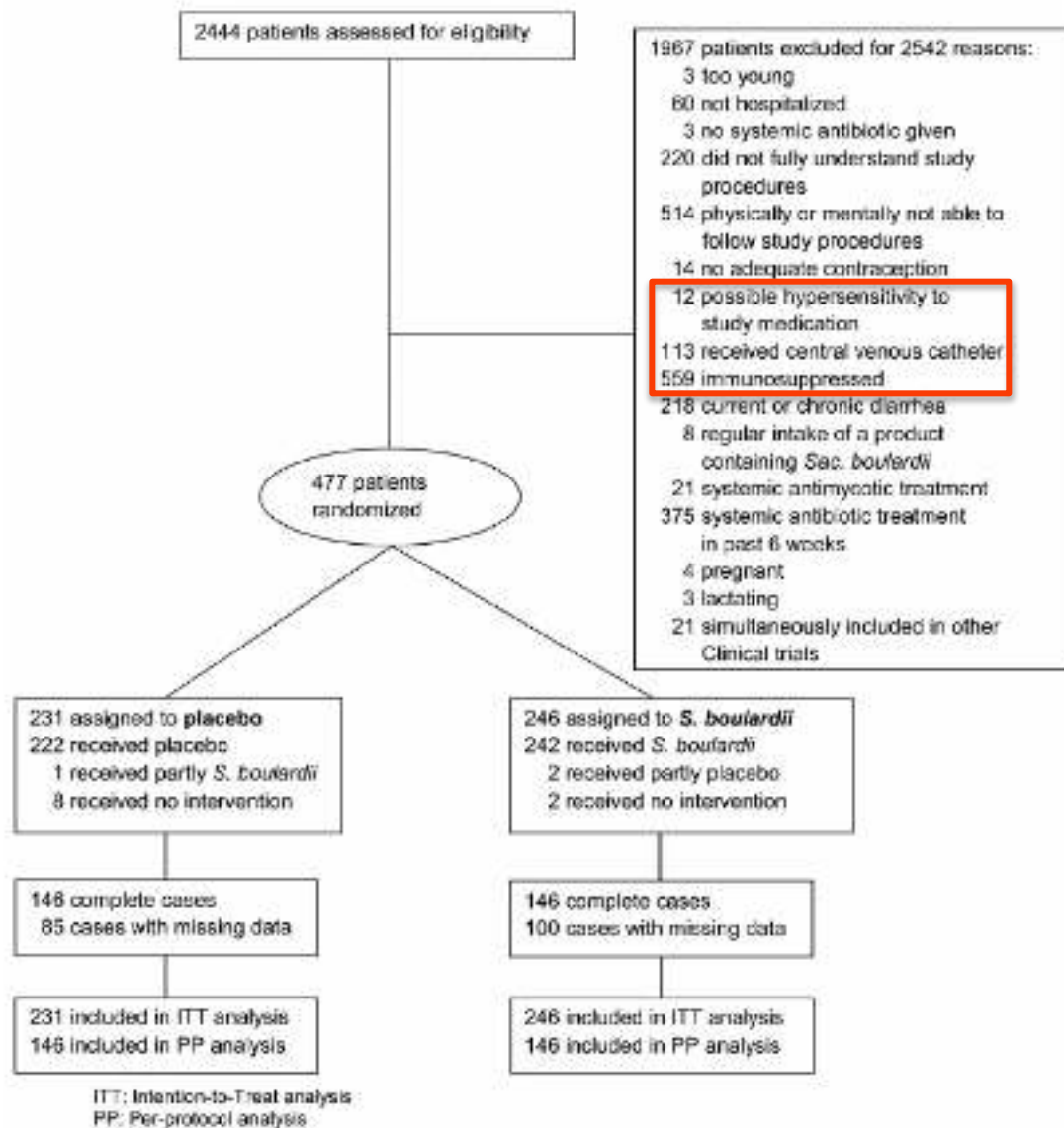


Figure 2. Enrollment, randomization, and follow-up. Abbreviations: Sac., *Saccharomyces*.

Bulgular

Table 3. Antibiotic Therapy by Class and Treatment Group

Antibiotic Class	<i>Saccharomyces boulardii</i> Group (n = 246)	Placebo Group (n = 231)
β -lactam antibiotics	201 (81.7%)	181 (78.4%)
Tetracycline	0	1 (0.4%)
Aminoglycosides	1 (0.4%)	0
Macrolides	52 (21.4%)	55 (23.8%)
Lincosamides	4 (1.6%)	3 (1.3%)
Gyrase inhibitors	40 (16.3%)	41 (17.8%)
Sulfonamide/trimethoprim	3 (1.2%)	2 (0.9%)
Glycopeptide antibiotics	0	0
Polypeptide antibiotics	0	0
Nitroimidazole derivatives	38 (15.5%)	30 (13.0%)
Combination antibiotic therapy		
1 class only	153 (62.2%)	149 (64.5%)
2 classes	93 (37.8%)	82 (35.5%)

Bulgular

AİD

<i>S. boulardii</i> grubundaki hastaların (n=246)	21'inde	(%8.5)
Plasebo grubundaki hastaların (n=231)	19'unda	(%8.2)

CDİD

<i>S. boulardii</i> grubundaki hastaların (n=246)	2'sinde	(%0.8)
Plasebo grubundaki hastaların (n=231)	2'sinde	(%0.9)

Sonuç

S. boulardii ve plasebo grubu arasında AİD gelişme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yorum

- √ Hasta sayısı yüksek bir randomize, plasebo kontrollü çalışma
- ! Taranmış olan 2444 hastanın 1967'si çalışmaya dahil edilememiş (1/3'ü *S. bouvardii*'nin kontrendike olması nedeniyle)
- ! İzlem sürecinde
 - S. bouvardii* grubundaki hastaların (n=246) 100'ünde (%41)
 - Plasebo grubundaki hastaların (n=231) 85'inde (%37)günlük dışkılama kayıtları eksik (önemli veri kaybı)
- √ verileri tam olan ve tam olmayan gruplardan elde edilen sonuçlar kendi içinde karşılaştırılmış



HAH!
OKLINDI!

Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

Johan A Maertens, Issam J Raad, Kieren A Marr, Thomas F Patterson, Dimitrios P Kontoyannis, Oliver A Cornely, Eric J Bow, Gaku Rahar, Dionysios Noyntos, Michael Aoun, John W Baddley, Mikhail Glad, Werner H Hebe, Basoel Herbrecht, William Hojpe, Melina J Karhous, Dong-Gun Lee, Oliver Lortholary, Vicki A Morrison, Ilana Oren, Dominik Selleslag, Shrusil Shohato, George R Thompson III, Mikael Lee, Rochelle M Maher, Anne Højlense Schmidt, Hoffmann, Bernhard Zetzer, Andrew J Ullmann

Summary

Background Isavuconazole is a novel triazole with broad-spectrum antifungal activity. The SECURE trial assessed efficacy and safety of isavuconazole versus voriconazole in patients with invasive mould disease.

Methods This was a phase 3, double-blind, global multicentre, comparative-group study. Patients with suspected invasive mould disease were randomised in a 1:1 ratio using an interactive voice-web response system, stratified by geographical region, allogeneic haemopoietic stem cell transplantation, and active malignant disease at baseline, to receive isavuconazonium sulfate 372 mg (prodrug; equivalent to 200 mg isavuconazole; intravenously three times a day on days 1 and 2, then either intravenously or orally once daily) or voriconazole (6 mg/kg intravenously twice daily on day 1, 4 mg/kg intravenously twice daily on day 2, then intravenously 4 mg/kg twice daily or orally 200 mg twice daily from day 3 onwards). We tested non-inferiority of the primary efficacy endpoint of all-cause mortality from first dose of study drug to day 42 in patients who received at least one dose of the study drug (intention-to-treat [ITT] population) using a 10% non-inferiority margin. Safety was assessed in patients who received the first dose of study drug. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00412893.

Findings 527 adult patients were randomly assigned (258 received study medication per group) between March 7, 2007, and March 28, 2013. All-cause mortality from first dose of study drug to day 42 for the ITT population was 19% with isavuconazole (48 patients) and 20% with voriconazole (52 patients), with an adjusted treatment difference of -1.0% [95% CI -7.8 to 5.7]. Because the upper bound of the 95% CI (-5.7%) did not exceed 10%, non-inferiority was shown. Most patients (247 [96%] receiving isavuconazole and 255 [98%] receiving voriconazole) had treatment-emergent adverse events ($p=0.122$); the most common were gastrointestinal disorders (174 [68%] vs 180 [69%]) and infections and infestations (152 [59%] vs 158 [61%]). Proportions of patients with treatment-emergent adverse events by system organ class were similar overall. However, isavuconazole-treated patients had a lower frequency of hepatobiliary disorders (23 [9%] vs 42 [16%]; $p=0.016$), eye disorders (39 [15%] vs 69 [27%]; $p=0.002$), and skin or subcutaneous tissue disorders (86 [33%] vs 110 [42%]; $p=0.037$). Drug-related adverse events were reported in 109 (42%) patients receiving isavuconazole and 155 (60%) receiving voriconazole ($p<0.001$).

Interpretation Isavuconazole was non-inferior to voriconazole for the primary treatment of suspected invasive mould disease. Isavuconazole was well tolerated compared with voriconazole, with fewer study-drug-related adverse events. Our results support the use of isavuconazole for the primary treatment of patients with invasive mould disease.

Aspergillus ve diğer filamentöz mantarların neden olduğu invazif mantar enfeksiyonlarının birincil tedavisinde izavukonazol ile vorikonazolün karşılaştırılması (SECURE): randomize kontrollü, faz 3, denklik çalışması

Giriş

Küf mantarlarına bağlı invazif enfeksiyonlar hematolojik kanserli hastalarda, hematopoetik kök hücre nakli ve solid organ nakli alıcılarında ve yoğun bakım hastalarında önemli mortalite nedenleri arasındadır.

Giriş

Küf mantarlarına karşı etkinlik gösteren mevcut antifungal ilaçların en önemli dezavantajları:

Polyenlerin toksik yan etkileri ve sadece intravenöz uygulanabilmeleri

Ekinokandinler güvenilir ajanlar, ancak küf mantarına bağlı invazif enfeksiyonların primer tedavisinde deneyim az

Posakonazol küf mantarına bağlı invazif enfeksiyonların kurtarma tedavisi için onay almış, ancak birinci basamak tedavide kullanım için yeterli veri yok

Vorikonazol invazif aspergillozun primer tedavisinde ilk seçenek, ancak ilaç etkileşimleri, farmakokinetik değişkenliği, terapötik ilaç düzeyinin izlem gereksinimi, fotopsi, görme halüsinasyonları, karaciğer enzimlerinde artış gibi erken dönem yan etkileri; cilt karsinogenezi ve florozis gibi uzun dönem yan etkileri; böbrek fonksiyon bozukluğunda beta-siklodekstrin bileşeninin birikmesi konusundaki endişeler

Giriş

Suda çözünebilir ön ilaç izavukonazyum sülfat

Beta-siklodekstrin gibi potansiyel nefrotoksik bileşenler gerekmeden intravenöz uygulamaya olanak sağlamakta

Oral formunun biyoyararlanımı yaklaşık olarak %98 (yiyecek alımı ile ilişkisiz)

İnvazif aspergilloz, mukormikoz, invazif kandidiyaz ve kriptokokkoz hayvan modellerinde güçlü etkinlik

Amaç

Aspergillus türleri ve diğer filamentöz mantarlara bağlı invazif enfeksiyonların primer tedavisinde izavukonazolün intravenöz ve oral formülasyonlarının etkinlik ve güvenliliğini vorikonazol ile karşılaştırmak

Yöntem

2007-2013 yılları arasında *Aspergillus* spp. veya diğer filamentöz mantarlara bağlı kanıtlanmış, olası veya şüpheli invazif mantar enfeksiyonu olduğu kabul edilen erişkin hastalarda (≥ 18 yaş) uluslararası, çok merkezli, faz-3, çift-kör, randomize denklik ('non-inferiority') çalışması

Bulgular

26 ülkeden 102 merkez

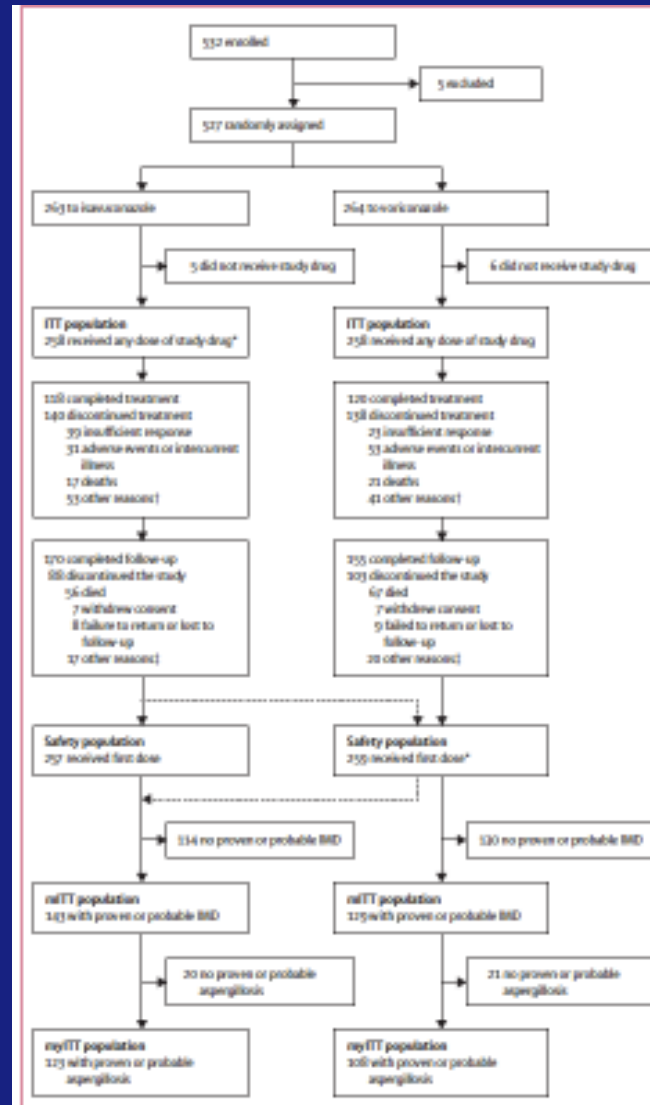


Figure 1: Trial profile

Enrolled refers to patients who provided written informed consent. BID= invasive mould disease. ITT= intention to treat, all randomized patients who received study drug. mITT= modified intention to treat, ITT patients with proven or probable invasive mould disease. myITT= mycological intention to treat; mITT patients with proven or probable invasive aspergillosis. *including one patient assigned to inavconazole who received voriconazole for 7 days followed by inavconazole-oral study drug; this patient is included in the inavconazole efficacy analysis and the voriconazole safety analysis. Excluding failure to return or lost to follow-up, violation of selection at entry, other protocol deviation, did not cooperate, refused treatment, withdrew consent, and administrative or other. (including adverse events or intercurrent illness and administrative or other.

Bulgular

	Isavuconazole	Voriconazole
ITT population		
Number of patients	258	258
Age, years	51.1 (16.7)	51.7 (15.9)
Sex		
Men	145 (56%)	163 (63%)
Women	113 (44%)	95 (37%)
Geographical region		
North America	30 (12%)	28 (11%)
Western Europe, Australia, and New Zealand	105 (41%)	107 (41%)
Other*	123 (48%)	123 (48%)
Mean body-mass index, kg/m ²	24.2	23.7
Risk factor		
Haematological malignancy	211 (82%)	222 (86%)
Allogeneic BMT/HSCT	54 (21%)	51 (20%)
Active malignancy at study entry	173 (67%)	187 (72%)
Absolute neutrophil count <500/mm ³	162 (63%)	175 (68%)
Use of T-cell immunosuppressants	111 (43%)	109 (42%)
Use of corticosteroids	48 (19%)	39 (15%)
eGFR (MDRD)		
<60 mL/min per 1.73 m ²	20 (8%)	33 (13%)
≥60 mL/min per 1.73 m ²	238 (92%)	227 (87%)
Missing	7	8
Primary underlying disease†		
Acute myeloid leukaemia	96 (38%)	126 (49%)
Acute lymphoblastic leukaemia	30 (12%)	24 (9%)
Lymphoma	32 (12%)	28 (9%)
Myelodysplastic syndrome	23 (9%)	14 (5%)
Chronic lymphocytic leukaemia	10 (4%)	13 (5%)
Aplastic anaemia	9 (3%)	7 (3%)
Chronic myeloid leukaemia	5 (2%)	8 (3%)
Multiple myeloma	5 (2%)	7 (3%)
Chronic obstructive pulmonary disease	5 (2%)	3 (1%)
Hodgkin's disease	2 (1%)	3 (1%)
Diabetes mellitus	4 (2%)	0
Certainty of diagnosis‡		
Proven invasive mould disease	79 (31%)	36 (14%)
Probable invasive mould disease	114 (44%)	93 (36%)
Possible invasive mould disease	88 (34%)	108 (42%)
No invasive mould disease	27 (10%)	21 (8%)
Mycological criteria		
No mycological evidence available§	57 (26%)	113 (44%)
Serum galactomannan positive	91 (35%)	94 (36%)
Non-sterile cytologic, direct microscopy, or culture evidence of invasive mould disease	50 (23%)	29 (15%)

(Table 1 continues on next column)

	Isavuconazole	Voriconazole
(Continued from previous column)		
Sterile-site cytologic, histopathologic, or culture evidence of invasive mould disease	30 (22%)	31 (17%)
Autopsy	1 (<1%)	7 (3%)
mITT population		
Number of patients	141	129
Pathogen causing disease		
Aspergillus spp. only	49 (34%)	31 (30%)
A. fumigatus	32 (22%)	21 (16%)
A. flavus	10 (7%)	12 (9%)
A. niger	6 (4%)	2 (2%)
A. terreus	4 (3%)	2 (2%)
A. ustulatus	0	1 (1%)
Aspergillus spp¶	1 (7%)	3 (3%)
Aspergillus	1 (7%)	0
Aspergillus plus other filamentous fungi	3 (2%)	1 (1%)
A. nidulans	0	1 (1%)
A. flavus	1 (7%)	0
A. terreus	1 (7%)	0
Aspergillus spp¶	1 (7%)	0
Lichtheimia corymbifera	1 (7%)	0
Lichtheimia spp¶	1 (7%)	0
Sordaria spp¶	1 (7%)	1 (1%)
Non-Aspergillus spp. only	5 (3%)	6 (5%)
Rhizopus spp¶	1 (7%)	0
Mucor spp¶	0	1 (1%)
Hansenula	2 (2%)	0
Hansenula spp¶	1 (7%)	4 (4%)
Eurotium corollatum	0	1 (1%)
Talaromyces maritimus	0	1 (1%)
Talaromyces spp¶	0	1 (1%)
Talaromyces	1 (7%)	0
Filamentous fungi (no species identified)	14 (20%)	25 (12%)
Galactomannan positive only	77 (56%)	68 (52%)
Location of disease		
LRTD only	116 (81%)	107 (82%)
LRTD plus other organ	12 (8%)	15 (12%)
Non-LRTD only	15 (20%)	7 (5%)

Data are n (%), or mean (SD), unless otherwise indicated. ITT, intention-to-treat; all randomized patients who received study drug; BMT, bone marrow transplantation; HSCT, haemopoietic stem cell transplantation; eGFR, MDRD-modified glomerular filtration rate calculated using the Modification of Diet in Renal Disease formula; mITT, modified intention-to-treat ITT patients with proven or probable invasive mould disease; LRTD, lower respiratory tract disease; *Other regions consist of Argentina, Brazil, Chile, China, Egypt, Hungary, India, Israel, Malaysia, Mexico, Poland, Russia, South Korea, Thailand, and Turkey; †Primary underlying disease in all of patients; ‡As assessed by the data review committee; §Fungal species were isolated from sterile patient site (ie, non-pulmonary sites) or organ in vivo considered as colonizers; No mycological evidence does not include patients with possible invasive mould disease; ¶No further information; ||This criterion was an operational definition only and not the true serum galactomannan index > 2 as defined in the trial protocol.

Table 2: Demographics and baseline characteristics

Bulgular

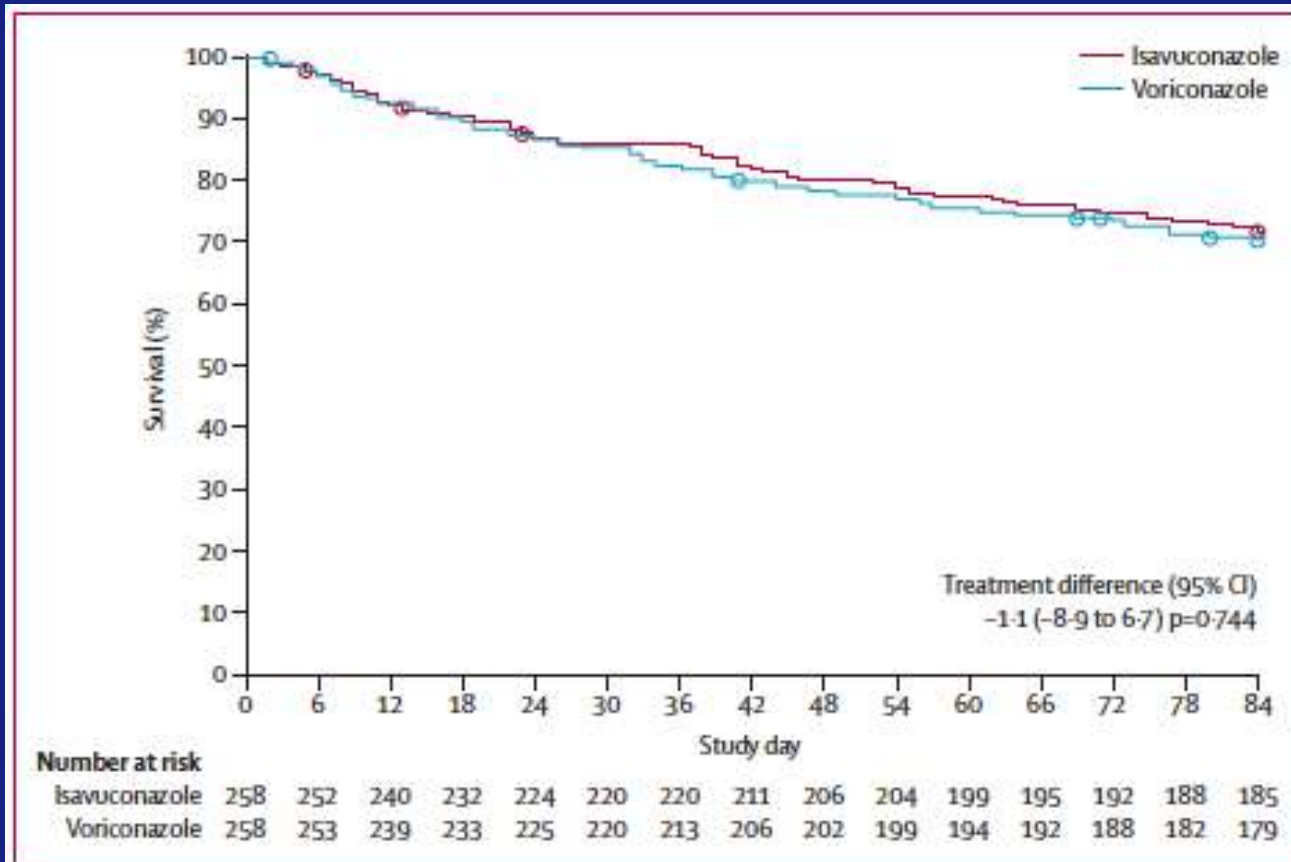


Figure 2: Survival from first dose of study drug to day 84

Patients were censored on the day of their last known survival status, represented by the circles. Figure shows data for ITT population. ITT=intention to treat; all randomised patients who received study drug.

Bulgular

	Isavuconazole	Voriconazole
All-cause mortality		
ITT population	258	258
Day 42 all-cause mortality	48 (19%)	52 (20%)
Deaths	45 (17%)	50 (19%)
Unknown survival status†	3 (1%)	2 (1%)
Day 84 all-cause mortality	75 (29%)	80 (31%)
Deaths	72 (28%)	75 (29%)
Unknown survival status†	3 (1%)	5 (2%)
mITT population	143	129
Day 42 all-cause mortality	28 (20%)	30 (23%)
Day 84 all-cause mortality	43 (30%)	48 (37%)
myITT population	123	108
Day 42 all-cause mortality	23 (19%)	24 (22%)
Day 84 all-cause mortality	35 (28%)	39 (36%)
Possible invasive mould disease	88	108
Day 42 all-cause mortality	15 (17%)	19 (18%)
Day 84 all-cause mortality	24 (27%)	27 (25%)
DRC-assessed response (mITT population)		
Overall response at EOTS	143	129
Success	50 (35%)	47 (36%)
Complete	17 (12%)	13 (10%)
Partial	33 (23%)	34 (26%)
Failure¶	93 (65%)	82 (64%)
Stable	42 (29%)	33 (26%)
Progression	51 (36%)	49 (38%)
Clinical response at EOTS	85/137 (62%)	73/121 (60%)
Mycological response at EOTS	54/143 (38%)	53/129 (41%)
Radiological response at EOTS	41/141 (29%)	42/127 (33%)

Bulgular

	Isavuconazole (n=257)	Voriconazole (n= 259)	p value
Overall	247 (96%)	255 (98%)	0.122
Gastrointestinal disorders	174 (68%)	180 (69%)	0.705
Infections and infestations	152 (59%)	158 (61%)	0.719
General disorders and administrative site conditions	148 (58%)	144 (56%)	0.658
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	143 (56%)	147 (57%)	0.859
Metabolism and nutrition disorders	108 (42%)	121 (47%)	0.289
Nervous system disorders	95 (37%)	89 (34%)	0.582
Skin and subcutaneous tissue disorders*	86 (33%)	110 (42%)	0.037¶
Investigations (abnormal laboratory tests)	85 (33%)	96 (37%)	0.357
Blood and lymphatic system disorders	77 (30%)	82 (32%)	0.703
Psychiatric disorders†	70 (27%)	86 (33%)	0.151
Musculoskeletal and connective tissue disorders	69 (27%)	77 (30%)	0.495
Vascular disorders	67 (26%)	77 (30%)	0.378
Renal and urinary disorders	55 (21%)	58 (22%)	0.832
Cardiac disorders	43 (17%)	57 (22%)	0.148
Eye disorders‡	39 (15%)	69 (27%)	0.002¶
Injury, poisoning, and procedural complications	33 (13%)	39 (15%)	0.526
Hepatobiliary disorders§	23 (9%)	42 (16%)	0.016¶
Immune system disorders	20 (8%)	25 (10%)	0.533
Neoplasms benign, malignant and unspecified	19 (7%)	31 (12%)	0.101
Ear and labyrinth disorders	14 (5%)	13 (5%)	0.846
Reproductive system and breast disorders	8 (3%)	13 (5%)	0.373
Endocrine disorders	5 (2%)	3 (1%)	0.503
Congenital, familial, and genetic disorders	3 (1%)	2 (1%)	0.685
Social circumstances	0	1 (<1%)	>0.999

Coded in MedDRA 12.1. Adverse events (preferred terms) reported in safety population (all patients who received first dose of study drug). *Rash, 17/257 (7%) vs 28/259 (11%); erythema, 9/257 (4%) vs 15/259 (6%); skin lesion, 4/257 (2%) vs 8/259 (3%); and drug eruption, 3/257 (1%) vs 11/259 (4%). †Hallucinations, 6/257 (2%) vs 11/259 (4%); visual hallucinations, 3/257 (1%) vs 11/259 (4%); and agitation, 2/257 (1%) vs 7/259 (3%). ‡Visual impairment, 4/257 (2%) vs 19/259 (7%); photophobia, 2/257 (1%) vs 6/259 (2%); reduced visual acuity, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%); and retinal haemorrhage 0/257 (0%) vs 5/259 (2%). §Hyperbilirubinaemia, 5/257 (2%) vs 10/259 (4%); abnormal hepatic function, 4/257 (2%) vs 9/259 (3%); jaundice, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%); and cholestasis, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%). ¶Statistical significance at $p < 0.05$ (Fisher's exact test).

Table 3: Treatment-emergent adverse events by system organ class

Sonuç

Aspergillus türleri ve diğer filamentöz mantarlara bağlı invazif enfeksiyonların primer tedavisinde izavukonazolün intravenöz ve oral formülasyonlarının etkinlik ve güvenliliği vorikonazol ile karşılaştırıldığında etkinliğinin denk ('non-inferior'), ilaç yan etkilerinin ve tedavinin kesilme gerekliliğinin daha az olduğu saptanmıştır.



"The person who takes medicine must recover twice,
once from the disease and once from the medicine"
William Osler, M.D.

TEŞEKKÜR

EDERİM