

2014'ü Geride Bırakırken Literatürde Öne Çıkanlar

Uzm. Dr. Şirin MENEKŞE YILMAZ
Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

Multicenter Prospective Observational Study of the Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin in Patients with Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Young Kyung Yoon,² Dae Won Park,² Jang Wook Sohn,² Hyo Youl Kim,² Yeon-Sook Kim,⁵ Chang-Seop Lee,⁴ Mi Suk Lee,⁶ Seong-Yeol Ryu,¹ Hee-Chang Jang,⁸ Young Ju Choi,¹ Cheol-In Kang,¹ Hee Jung Choi,¹ Seung Soon Lee,⁸ Shin Woo Kim,¹ Sang Il Kim,¹⁰ Eu Suk Kim,⁸ Jeong Yeon Kim,⁹ Kyung Sook Yang,⁹ Kyong Ran Peck,¹ Min Ja Kim²

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea¹; Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea²; Chungnam National University Hospital, Daejeon, Republic of Korea³; Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Republic of Korea⁴; Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea⁵; Keimyung University Daegu Hospital, Daegu, Republic of Korea⁶; Chonnam National University Medical School, Gwangju, Republic of Korea⁷; National Cancer Center, Seoul, Republic of Korea⁸; Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea⁹; Ewha Women's University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea¹⁰; Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Republic of Korea¹¹; Kyungpook National University Hospital, Daegu, Republic of Korea¹²; Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Republic of Korea¹³; Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, Republic of Korea¹⁴; Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea¹⁵; Department of Biostatistics, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea¹⁶

Amaç: Sağlık Bakım İlişkili Metisilin Dirençli *S. aureus* (HI-MRSA) bakteriyemilerinin tedavisinde, Vankomisin ve Teikoplanin tedavisinin klinik etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmak

Materyal -Metot

- Prospektif, gözlemsel çalışma
- Çok merkezli, **Kore-15 Eğitim Hastanesi**
- Şubat 2010-Temmuz 2011 dönemi
- HI-MRSA bakteriyemisi olan, >18 yaş hastalar
- Sadece ilk epizot HI-MRSA bakteriyemisi, Vankomisin ve Teikoplanin duyarlı olanlar değerlendirmeye alındı.
 - Polimikrobiyal üreme olanlar değerlendirme dışı

Sonuç

- 426 hasta HI-MRSA bakteriyemi
- 81 hasta MRSA' ya etkin antibiyotik verilmediđi için,
49 hasta suş toplanmadığı için çalışmaya alınmadı.
- 96 hastaya Vankomisin ve Teikoplanin öncesi başka antibiyotikler verildiği için, 10 hastaya <3 gün Vankomisin veya Teikoplanin verildiği için çalışmadan çıkarıldı.
- Sonuç olarak **190 hasta** çalışmaya alındı.
- Vankomisin (n 134) Teikoplanin (n 56) hastaya >3 günden fazla verildi.

Tablo1 . Tedavi gruplarına ve sonuçlarına göre hastaların demografik ve temel özellikleri

		Tedavi grubu			Tedavi sonuç		
Değişken	N:190	Vankomisin	Teikoplanin	p	Başarı(n=112 ,%58.9	Başarısızlık (n=78,%41.1)	p
Vankomisin alan hasta sayısı (%)	134(%70.5)	134(%100)	0	<0.001	85(%75.9)	49(%62.8)	0.052
Erkek cinsiyet(%)	128(%67.4)	92(%68.7)	36(%64.3)	0.558	78(%69.6)	50(%64.1)	0.423
Ortalama yaş	66(%51-73)	64.5(51-73)	68(51.5-74)	0.521	65(52-72)	67.5(50-76)	0.508
Bakteriyemi süresi <48 saat	42(%25.6)	35(%26.1)	7(%23.3)	0.752	28(%26.9)	14(%23.3)	0.612
Bakteriyemi süresi >48 saat	122(%74.4)	99(%73.9)	23(%76.7)		76(%73.1)	46(%76.7)	
Sağlık bakım ilişkili enfeksiyon	32(%16.8)	23(17.2)	9(%16.1)	0.854	20(%17.9)	12(%15.4)	0.654
Nozokomiyal enfeksiyon	158(%83.2)	111(%82.8)	47(%83.9)		92(%82.1)	66(%84.6)	

Tablo2.Tedavi gruplarına ve sonucuna göre MRSA bakteriyemisinin kaynağı

		Tedavi grubu			Tedavi sonuç		
Bakteriyemi kaynağı(n,%)	N:190	Vankomisin	Teikoplanin	p	Başarı (n=112, %58.9)	Başarısızlık (n=78, %41.1)	p
Kateter İlişkili Enfeksiyon	91(47.9)	70(52.2)	21(37.5)	0.064	59(52.7)	32(41)	0.114
Pnömoni	28(14.7)	19(14.2)	9(16.1)	0.737	10(8.9)	18(23.1)	0.007
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	19(10.0)	13(10.4)	5(8.9)	0.75	13(11.6)	6(7.7)	0.376
Kemik-Eklem Enfeksiyonları	11(5.8)	10(7.5)	1(1.8)	0.179	5(4.5)	2(2.6)	0.702
İntraabdominal enf	10(5.3)	3(2.2)	7(12.5)	0.008	3(2.7)	4(5.1)	0.448
Üriner Sistem Enfeksiyonu	7(3.7)	3(2.2)	4(7.1)	0.198	7(6.2)	4(5.1)	1.000
Cilt-Yumuşak Doku Enfeksiyonu	7(3.7)	5(3.7)	2(3.6)	1.000	1(0.9)	3(3.8)	0.307
Kardiyovasküler enfeksiyonlar	4(2.1)	2(1.5)	2(3.6)	0.583	5(4.5)	5(6.4)	0.743
SSS Enfeksiyonları	1(0.5)	1(0.7)	0	1.000	0	1(1.3)	0.411
Baş ve boyun enfeksiyonları	1(0.5)	0	1(1.8)	0.295	1(0.9)	0	1.000
Bilinmeyen kaynak	11(5.8)	7(5.2)	4(7.1)	0.734	8(7.1)	3(3.8)	0.530

Tablo3. Altta yatan hastalıklara göre sınıflandırma

		Tedavi grubu		p	Tedavi sonuç		p
		Vankomisin	Teikoplanin		Başarı(n=112, %58.9)	Yetmezlik (n=78,%41.1)	
Eşlik eden hastalık	N:190						
Kardiyovasküler hastalık	97(%51.1)	65(48.5)	32(%57.1)	0.278	54(%48.2)	43(%55.1)	0.348
SSS Hastalığı	47(%24.7)	33(%24.6)	14(%25.0)	0.957	31(%27.7)	16(%20.5)	0.260
Malignensi	57(%30)	47(%35.1)	10(%17.9)	0.018	36(%32.1)	21(%26.9)	0.440
Travma Öyküsü	18(%9.5)	12(%9)	6(%10.7)	0.706	5(%4.5)	13(%16.7)	0.005
Böbrek hastalığı	39(%20.5)	28(%20.9)	11(%19.6)	0.845	18(%16.1)	21(%26.9)	0.068
Karaciğer hast	20(%10.5)	17(12.7)	3(%5.4)	0.133	16(%14.3)	4(%5.1)	0.043
Solunum sistemi hastalığı	23 (%12.1)	16(%11.9)	7(%12.5)	0.914	10(%8.9)	13(%16.7)	0.108
Transplantasyon	4(%2.1)	3(%2.2)	1(%1.8)	1.000	3(%2.7)	1(%1.3)	0.645
Metabolik hastalık	66(%34.7)	48(%35.8)	18(%32.1)	0.627	34(%30.4)	32(%41.0)	0.129
HIV Enfeksiyonu	2(%1.1)	2(1.5)	0	1.000	1(%0.9)	1(%1.3)	1.000
Hematolojik Hastalık	30(%15.8)	26(%19.4)	4(%7.1)	0.035	19(%17)	11(%14.1)	0.595
GİS Kanama	8(%4.2)	5(%3.7)	3(%5.4)	0.695	3(%2.7)	5(%6.4)	0.276
Charlson'ın Comorbidite İndeksi ortalama	2(1-4)	3(1-4)	1(0-3)	0.008	2(0-4)	2(1-4)	0.693

Tablo 4. Başlangıçtaki Klinik duruma göre sınıflandırma

	N:190	Tedavi grubu		p	Tedavi sonuç		p
		Vankomisin	Teikoplanin		Başarı (n=112, %58.9)	Başarısızlık (n=78, %41.1)	
Başlangıçtaki Klinik Şiddet	N:190	Vankomisin	Teikoplanin	p	Başarı (n=112, %58.9)	Başarısızlık (n=78, %41.1)	p
Ateş(>38)	142(74.7)	104(77.6)	38(67.9)	0.158	90(80.4)	52(66.7)	0.033
SIRS	189(99.5)	133(99.3)	56(100)	1.000	111(99.1)	78(100)	1.000
Şiddetli sepsis ve septik şok	66(34.7)	43(32.1)	23(41.1)	0.236	31(27.7)	35(44.9)	0.014
Pitt's bakteriyemi skoru (ort)	1(0-3)	1(0-3)	1(0-4)	0.542	1(0-3)	2(0-3)	0.286
APACHE II skor ort	17(12-21)	15(12-21)	19(13-23)	0.211	17(11-21)	17(13-21)	0.667
APACHE II skoru>20	42(33.3)	23(32.9)	19(33.9)	0.899	22(30.6)	20(37)	0.445
Eşlik Eden Komplike Durum							
Yabancı cisim varlığı	8(4.2)	7(5.2)	1(1.8)	0.440	7(6.2)	1(1.3)	0.144
İnfektif endokardit	5(2.6)	4(3.0)	1(1.8)	1.000	3(2.7)	2(2.6)	1.000
Metastatik enf	11(5.8)	9(6.7)	2(3.6)	0.512	8(7.1)	3(3.8)	0.530

Mikrobiyolojik Özellikler

- Vankomisin MIC: 0.5-2 μ g/ml
- Vankomisin MIC50-MIC90: 1.5 μ g/ml

- Teikoplanin MIC:0.5-8 μ g/ml
- Teikoplanin MIC50:3 μ g/ml, MIC90:6 μ g/ml

Vankomisin MIC <1.5: mortalite %19.1(9/47)

Vankomisin MIC>1.5: mortalite %41.4 (36/87)



P=0.009

Vankomisin MIC <1.5: klinik başarısızlık:%40.4(19/47)

Vankomisin MIC>1.5:klinik başarısızlık:%34.5(30:/:87)



p:0.495

- Vankomisin MIC>1.5 değeri mortalite için önemli risk faktörü, ancak klinik başarısızlık için önemli risk faktörü olarak saptanmamış.

- Teikoplanin alan grupta

MIC<4 mortalite: %40.0 (18/45),

MIC>4 mortalite %27.3 (3/11)

} P: 0.508

MIC<4 tedavi başarısızlığı %53.3(24/45),

MIC>4 tedavi başarısızlığı %45.5(5/11)

} P: 0.639

- Hem mortalite hem de tedavi başarısızlığı açısından teikoplanin MIC değeri ile bir ilişki saptanmamış.

Tablo 6. Mikrobiyolojik özelliklere göre sınıflandırma

Değişken	n: 190	Tedavi grubu		p	Tedavi sonuç		p
		Vankomisin (134)	Teikoplanin (56)		Başarı(n=112,%58.9)	Başarısızlık (n=78,%41.1)	
MIC, μ l (ort(IQR) Vankomisin	1.5(1-1.5)	1.5(1.0-1.5)	1.0(1.0-1.5)	<0.001	1.5(1.0-1.5)	1.5(1.0-1.5)	0.324
MIC, μ l (ort(IQR) Teikoplanin	3.0(2.0-4.0)	3.0(2.0-4.0)	3.0(2.0-3.0)	0.039	3.0(2.0-4.0)	3.0(2.0-4.0)	0.476
Vankomisin MIC >1.5 μ g/ml	106(55.8)	87(64.9)	19(33.9)	0.001	67(59.8)	39(50.0)	0.180
Teikoplanin MIC >4 μ g/ml	64(33.7)	53(39.6)	11(19.6)	0.008	42(37.5)	22(28.2)	0.182
Toplum kökenli MRSA	31(16.3)	25(18.7)	6(10.7)	0.101	21(18.8)	10(12.8)	0.199

Tablo 8. Antibiyotik Tedavisine Klinik Cevap

Klinik Cevap	n:	Tedavi grubu		p	Tedavi sonuç		p
		Vankomisin (134)	Teikoplanin (56)		Başarı(n=112, %58.9)	Başarısızlık (n=78, %41.1)	
Tedaviden sonra ortalama bakteriyemi süresi (gün)	1(0-2)	1(0-2)	0(0-1)	0.254	0(1-0)	1(0-7)	<0.001
Tedaviden sonra >7gün süren bakteriyemili hasta sayısı,%	20(10.9)	15(11.7)	5(9.1)	0.601	0	20(25.6)	<0.001
Tedaviden sonra ateş süresi (gün)	4(2-7)	4(2-6)	5(2-11)	0.084	3(2-5)	8(4-17)	<0.001
Tedaviden sonra >7gün süren ateşli hasta sayısı,%	51(29.5)	29(24.0)	22(42.3)	0.015	0	51(67.1)	<0.001

Tablo 9. İlaç yan etki açısından sınıflandırma

	n: 190	Tedavi grubu		p	Tedavi sonuç		p
		Vankomisin (134)	Teikoplanin (56)		Başarı (n=112, %58.9)	Yetmezlik (n=78, %41.1)	
İlaç yan etkisi	36(18.9)	28(20.9)	8(14.3)	0.289	19(17.0)	17(21.8)	0.403
ABY	17(8.9)	14(10.4)	3(5.4)	0.262	6(5.4)	11(14.1)	0.038
Hepatotoksisite	3(1.6)	1(0.7)	2(3.6)	0.208	3(2.7)	0	0.270
Kemik iliği toksisitesi	10(5.3)	8(6.0)	2(3.6)	0.726	8(7.1)	2(2.6)	0.202
Ateş	8(4.2)	6(4.5)	2(3.6)	1.000	5(4.5)	3(3.8)	1.000
Döküntü	1(0.5)	1(0.7)	0	1.000	0	1(1.3)	0.411
Antibiyotik Değişikliği	36(%18.9)	20(%14.9)	16(%28.6)	0.029	17(%15.2)	19(%24.4)	0.112

23 hasta zayıf klinik cevap
12 hasta ilaca bağlı yan etki
4 hasta diğer sebepler

36 hasta

Vankomisin alan grupta 20 (%14.9) hastada modifikasyon	Teikoplanin alan grupta 16 (%28.6) hastada modifikasyon
Teikoplanin (n:11) (ortalama 9 gün)(6-17)	Vankomisin(n:9) (ortalama10gün)(7-13gün)
Linezolid (n:6)	Linezolid (n: 4)
Tigesiklin (n:2)	Aminoglikozid (n:1)
Levofloksasin + Rifampisin (n:1)	Klindamisin (n:1)
	Trimetoprim-Sülfametoksazol (n:1)

Tablo 10. Tedavi Sonuçları

		Tedavi grubu			Tedavi sonuç		
Sonuç	n: 190	Vankomisin (134)	Teikoplanin (56)	p	Başarı(n=11,2 %58.9	Başarısızlık (n=78,%41.1)	p
Bakteriyemi sonrası ortalama hastane yatış süresi (gün)	23(11-49)	23(12-49)	25(9-52)	0.706	23(10-47)	24(12-53)	0.867
Mortalite sayı,%	66 (34.7)	45(33.6)	21(37.5)	0.605	27(24.1)	39(50.0)	<0.001
MRSA ilişkili mortalite sayı %	28 (14.7)	18(13.4)	10 (17.4)	0.433	0	28(35.9)	<0.001

Tablo 11. Çok değişkenli regresyon analizi MRSA bakteriyemili olgularla ilişkili klinik başarisızlık

Bağımsız değişken	Çok deęişkenli lojistik regresyon analizi		Çok deęişkenli regresyon analizi geriye doęru eleme yöntemi	
	OR(%95 CI for OR)	p	OR(%95CI for OR)	P
Antibiyotik tipi(Vankomisin)	0.73(0.18-2.98)	0.666		
Travma (+)	7.38(0.85-63.77)	0.069		
Böbrek hastalığı(+)	1.62(0.39-6.76)	0.509		
Hepatik hastalık(+)	1.09(0.12-10.21)	0.939		
Pnömoni(+)	1.94(0.43-8.78)	0.391		
Pitt's bakteriyemi skoru	1.60(1.13-2.26)	0.008	1.51(1.10-2.06)	0.010
CRP	1.00(0.99-1.02)	0.740		
Akut Renal hasar(+)	18.41(1.76-192.26)	0.015	15.99(1.81-141.16)	0.013
Ateş süresi(gün)	1.78(1.34-2.37)	<0.001	1.77(1.36-2.32)	<0.001
Bakteriyemi süresi(+)	1.83(1.34-2.48)	<0.001	1.76(1.34-2.31)	<0.001

Sonuç:

HI-MRSA bakteriyemi tedavisinde Teikoplanin, Vankomisin kadar etkin ve güvenilir bulunmuştur.

MAKALE 2

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Weekly use of fluconazole as prophylaxis in haematological patients at risk for invasive candidiasis

Danielle Vuichard^{1,2}, Maja Weisser¹, Christina Orasch^{1,3}, Reno Frei⁴, Dominik Heim⁵, Jakob R Passweg⁵ and Andreas F Widmer^{1*}

Amaç: Haftalık Flukonazol profilaksinin invaziv kandidiyazis açısından riskli olan hastalarda, Flukonazol direncine neden olup olmadığı ve *Candida* suşlarında görülme sıklığı açısından fark gelişip gelişmediğini belirlemek

Metod

- İsviçre - Basel Üniversite Hastanesi
- Allojenik ve otolog kök hücre nakli yapılan transplantasyon ünitesi
- Sıkı izolasyon hematoloji servisi:

Çevresel faktörlerden hastaların korunduğu

kısıtlı giriş

ek bina

laminer hava akımı

özel personel(önlük,maske, eldiven)

nötropenik dönemde tek kişilik oda

- 1 Ocak 2003- 31 Aralık 2012 yatan hastalar
- Almanya nozokomiyal infeksiyon srveyans sistem (Krankenhaus Infections Surveillance System) (ONKO-KISS)'de veriler toplanmıř.
- Merkez ONKO-KISS' e Temmuz 2003 'de katılmış
 - Ocak-Temmuz 2003 arasında yatan hastaların özellikleri kaydedilmesinde hastane medikal kayıtları ve mikrobiyoloji laboratuvar verileri

SONUÇ:

Hasta Özellikleri

- Ocak 2003/Aralık 2012 tarihleri arasında **899** hasta en az bir kez hastaneye yatış
- Yıllık ortalama 3977 yatak günü
- Ortalama yatış süresi 26 gün (IQR 18-33)

Tablo 1. Temmuz 2003- Aralık 2012 tarihleri arasında ONKO-KISS kayıtlı hastaların temel özellikleri

Toplam Hasta Sayısı	753
Erkek	458 (%60.8)
Kadın	295 (%39.2)
Ortalama Yaş (erkek)	49 (38-61)
Ortalama Yaş (kadın)	50(38-59)
Altta Yatan Durum	
Akut Myeloid Lösemi (AML)	304(%40.4)
Akut Lenfositik Lösemi(ALL)	97(%12.9)
Myelodisplastik Sendrom(MD)	47(%6.2)
NonHodgkin Lenfoma(NHL)	70(%9.3)
Plazma hücre bozuklukları	83(%11)
Kayıt altına alınmamış hasta sayısı	1(%0.1)

Tablo 1. Temmuz 2003- Aralık 2012 tarihleri arasında ONKO-KISS kayıtlı hastaların temel özellikleri

Tedavi Rejimi	Hasta sayısı (%)
Allojenik hematopoetik kök hücre nakli	440
Periferik kan kök hücre	412(%93.6)
Kemik iliği kök hücre	25(%5.7)
Kordon kanı kök hücre	3(%0.7)
Donör ilişkili/ilışkisiz	242/198(%55/ %45)
Otolog hematopoetik kök hücre nakli	172
Yüksek doz KT (İndüksiyon, re-indüksiyon veya hazırlama tedavisi)	123
Diğer (konsolidasyon kemoterapi veya nonspesifik tedavi)	16

- Kan kültürü: 26 hasta
- Cilt biyopsisi: 1 hasta
- Karaciğer biyopsisi: 1 hasta
- Hepatosplenik kandidemi : 1 hasta

(Panfungal PCR: *C.parapsilosis*)

Tablo 2. İnvaziv Kandidiyazis Hastalarının Özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	12 (%42.9)
Kadın	16 (%57.1)
Ortalama yaş	47(31-63)
Altta yatan durum	
AML	16
ALL	3
MD	3
NHL	2
Plazmasitom	2
Orijini bilinmeyen aplazi	1
Hereditör mitokondriyal bozukluklar	1

Tablo 2. İnvaziv Kandidiyazis Hastalarının Özellikleri

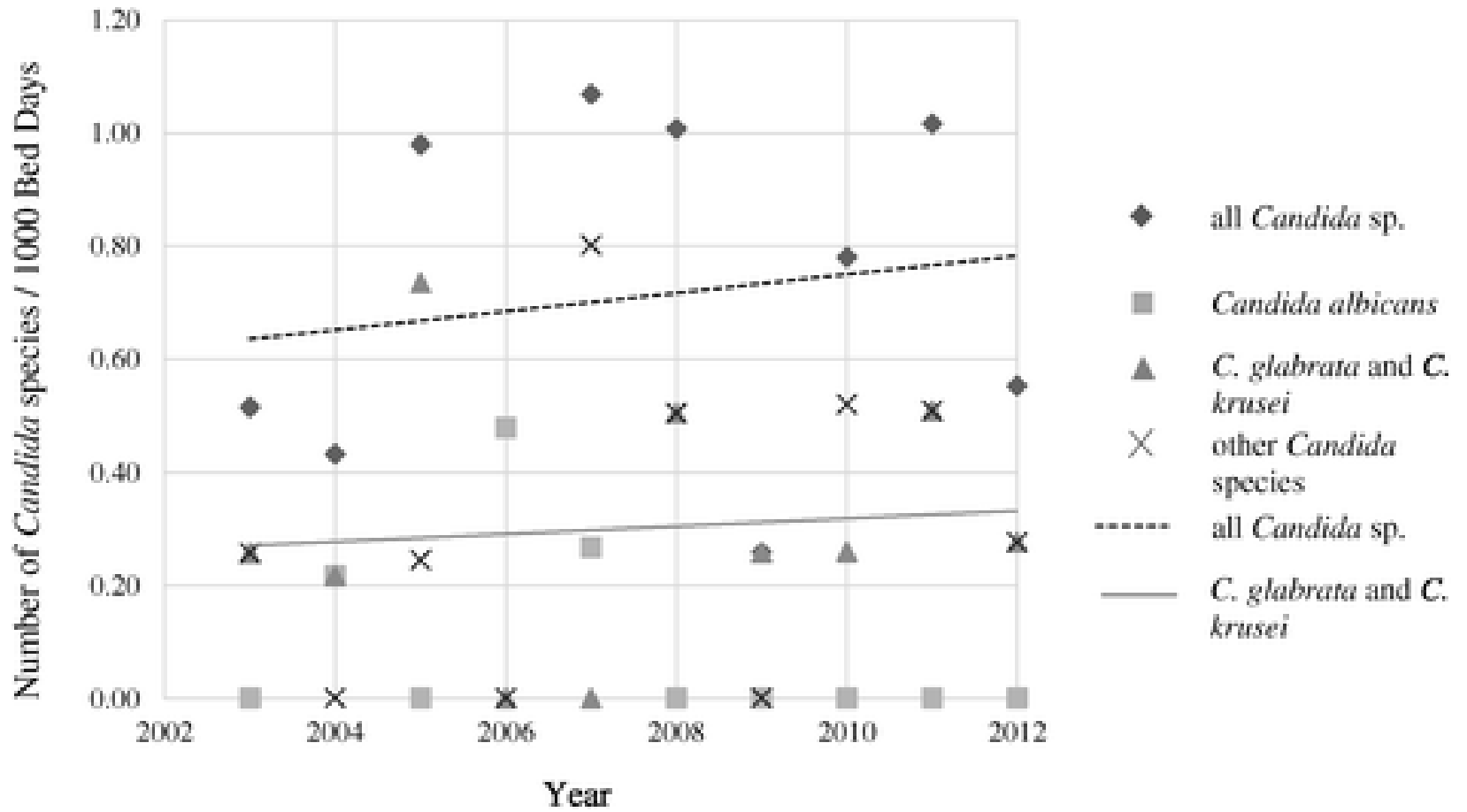
Hematolojik Tedavi	
Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli	15
Periferik Kan Kök Hücre Nakli	13
Kemik İliği Kök Hücre Nakli	1
Kord Kanı Kök Hücre Nakli	1
Donör ilişkili/ilışkisiz	1/14 (%6.7/%93.3)
Nakil Öncesi hazırlama tedavi	2
İndüksiyon kemoterapisi	8
Diğer Kemoterapi (konsolidasyon veya nonspesifik)	3

Tablo 2. İnvaziv Kandidiyazis Hastalarının Özellikleri

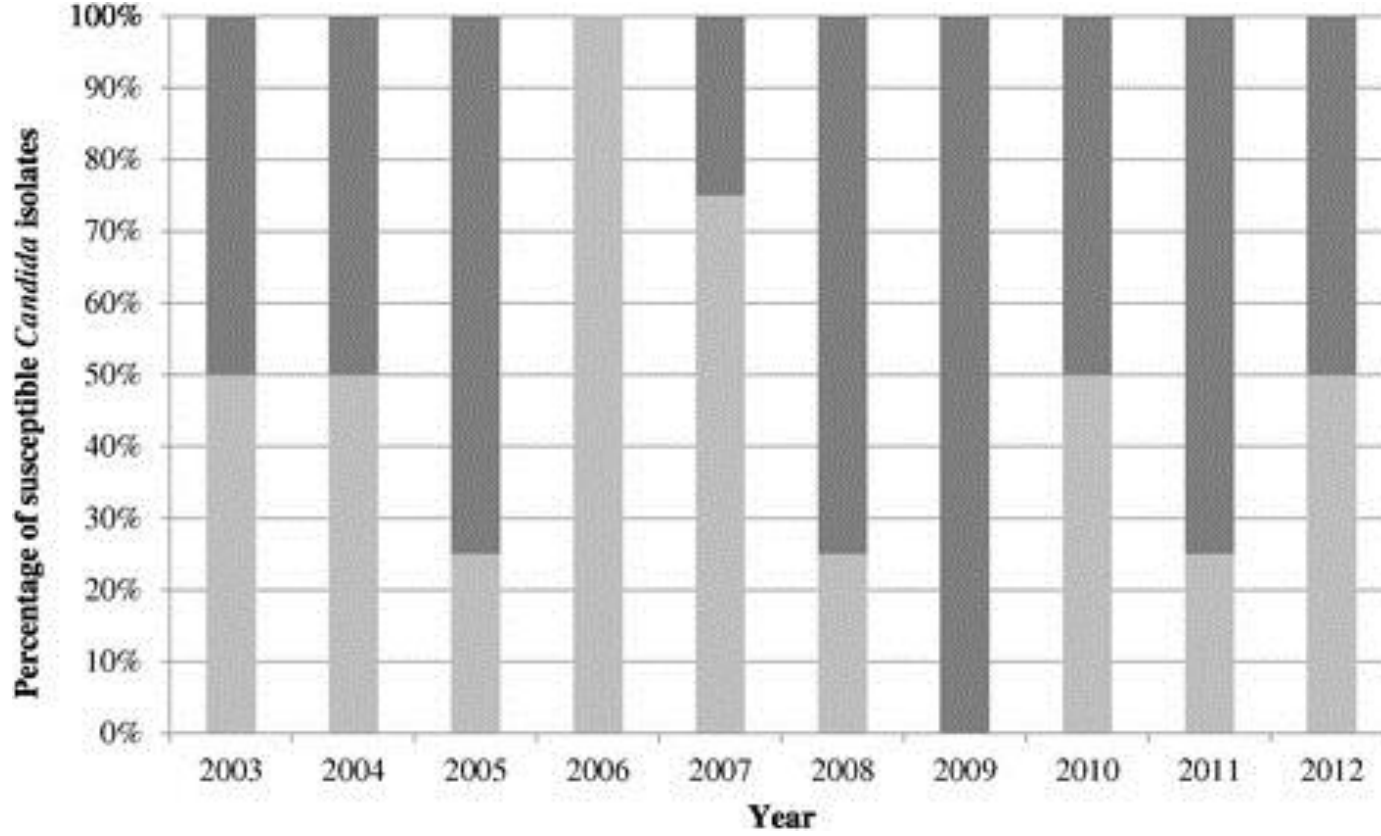
İnvaziv Kandidiyazis epizod sayısı	28
Candida suşlarının dağılımı	
<i>C. albicans</i>	4(%14)
<i>C. glabrata</i>	8(%29)
<i>C. krusei</i>	4(%14)
<i>C. norvegensis</i>	3(%11)
<i>C. inconspicua</i>	2(%7)
<i>C. dubliensis</i>	2(%7)
<i>C. parapsilosis</i>	2(%7)
<i>C. keyfr</i>	1(%4)
<i>C. guilliermondii</i>	1(%4)
<i>C. tropicalis</i>	1(%4)

Tablo 2. İnvaziv Kandidiyazis Hastalarının Özellikleri

İnvaziv Kandidiyazis için Diğer Risk Faktörleri	
İnvaziv Kandidiyazis -7 gün içinde Yoğun bakım 'da yatış	4
İnvaziv Kandidiyazis- (nötropeni<500/UI)	19
İnvaziv Kandidiyazis tanısı- ortalama nütropeni süresi(gün)	13(7-24)
İnvaziv Kandidiyazis öncesi- CMV hastalığı	2
İnvaziv Kandidiyazis öncesi- GVHD	5
Sonuç	
İnvaziv Kandidiyazis Tanı Sonrası mortalite	10



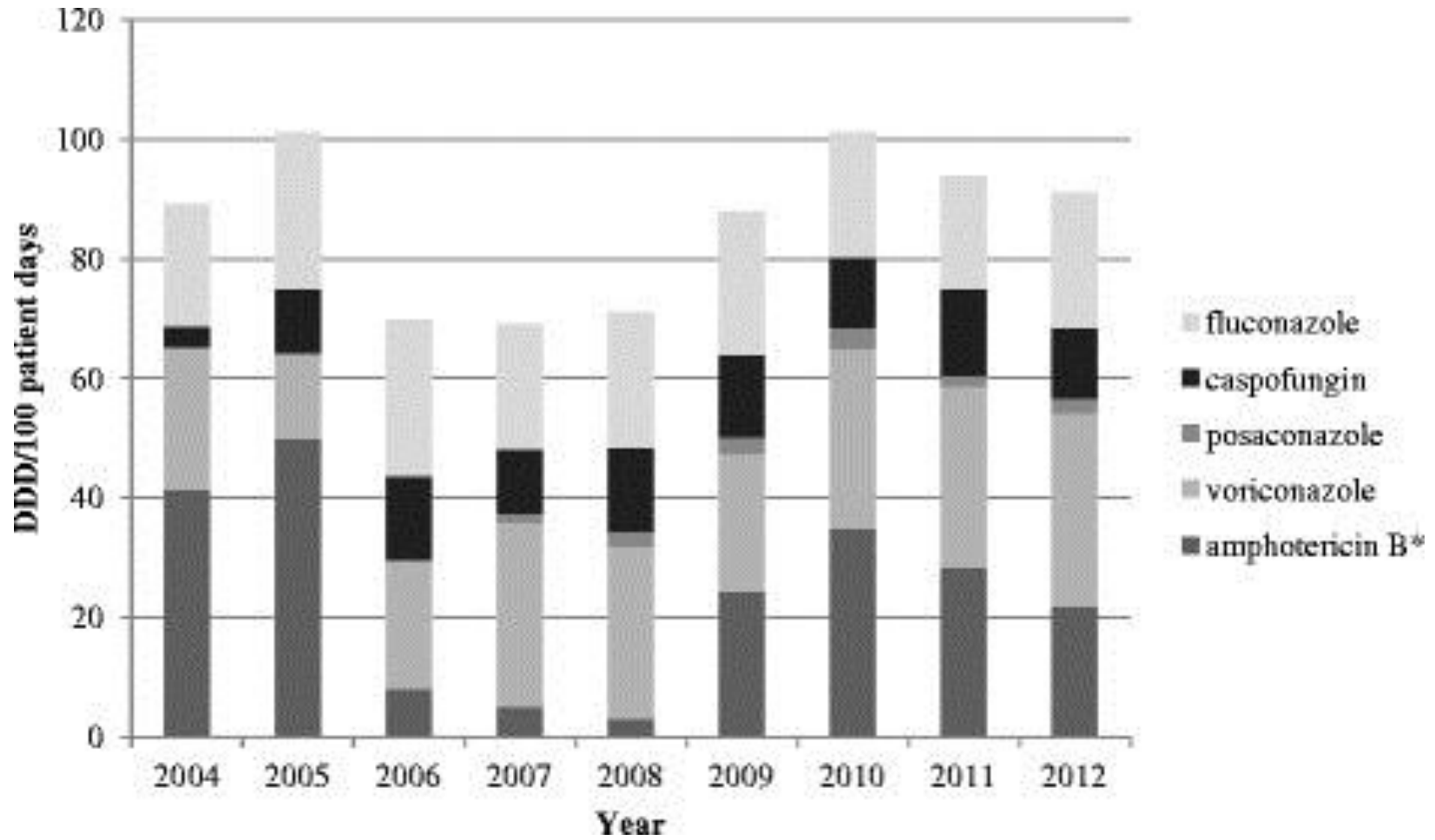
Figür1. İnvaziv kandidiyazis İnsidansı



Figür 2. *Candida* izolatlarının Flukanazol duyarlılığı

Ortalama MIC Değerleri:

- *C.albicans* : 0.19mg/L(0.12-01.6mg/L)
- *C. glabrata* : 12mg/L(8-208mg/L)
- *C.krusei* : 128mg/L(44-128)
- Eğilim analizinde MIC değerlerinde anlamlı bir artış yok.



Figür 3. 2004-2012 arasında her 100 hasta gününde antifungal kullanımı, DDD

Sonuç

Flukonazol 400 mg/hafta kullanımı invaziv kandidiyazis artışına, Flukonazol direncine, non-albicans candida türlerinin görülme sıklığında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

MAKALE 3

CLINICAL—LIVER

ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection

Pietro Andreone,¹ Massimo G. Colombo,² Jeffrey V. Enejosa,³ Iftihar Koksal,⁴ Peter Ferenci,⁵ Andreas Maieron,⁶ Beat Müllhaupt,⁷ Yves Horsmans,⁸ Ola Weiland,⁹ Henk W. Reesink,¹⁰ Lino Rodrigues Jr.,³ Yiran B. Hu,³ Thomas Podsadecki,³ and Barry Bernstein³

¹University of Bologna, Bologna, Italy; ²Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy; ³AbbVie, Inc, North Chicago, Illinois; ⁴Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey; ⁵Medical University of Vienna, Internal Medicine III, Vienna, Austria; ⁶Elisabeth Hospital, Linz, Austria; ⁷University Hospital, Zurich, Switzerland; ⁸Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ⁹Karolinska University Hospital Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹⁰Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Amaç: ABT 450 (proteaz inhibitörü), Ritonavir, Ombitasvir (NS5A) ve Dasabuvir(non-nükleozid polimeraz inhibitörü)'in Ribavirinli veya Ribavirinsiz kombinasyonlarının, HCV Genotip 1b ile infekte, deneyimli hastalarda kalıcı virolojik yanıt oluşturup, oluşturmadıklarını belirlemek

Materyal- Metod

- Erişkin hastalar (18-70 yaş), 43 merkez
(Avusturya, Belçika, İtalya, Hollanda, Portekiz, İsveç, Portoriko, İsviçre, Amerika, Türkiye)

Faz 3 çalışma
- Non-sirotik, Genotip 1 b, en az 6 aydır HCV RNA>10.000 IU/ml olan hastalar çalışmaya alındı
- Ko-infekte hastalar çalışmaya alınmadı.

SONUÇ:

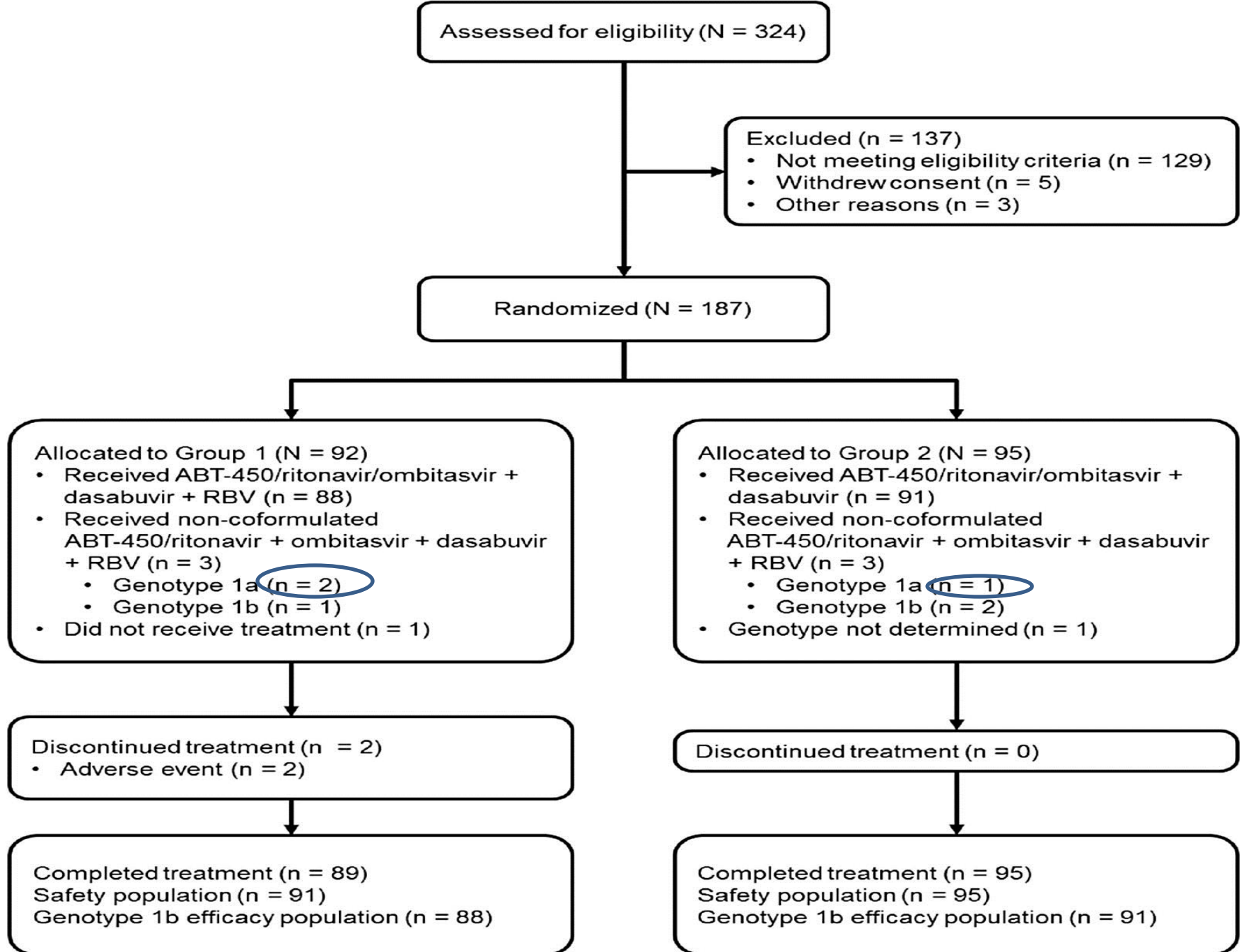
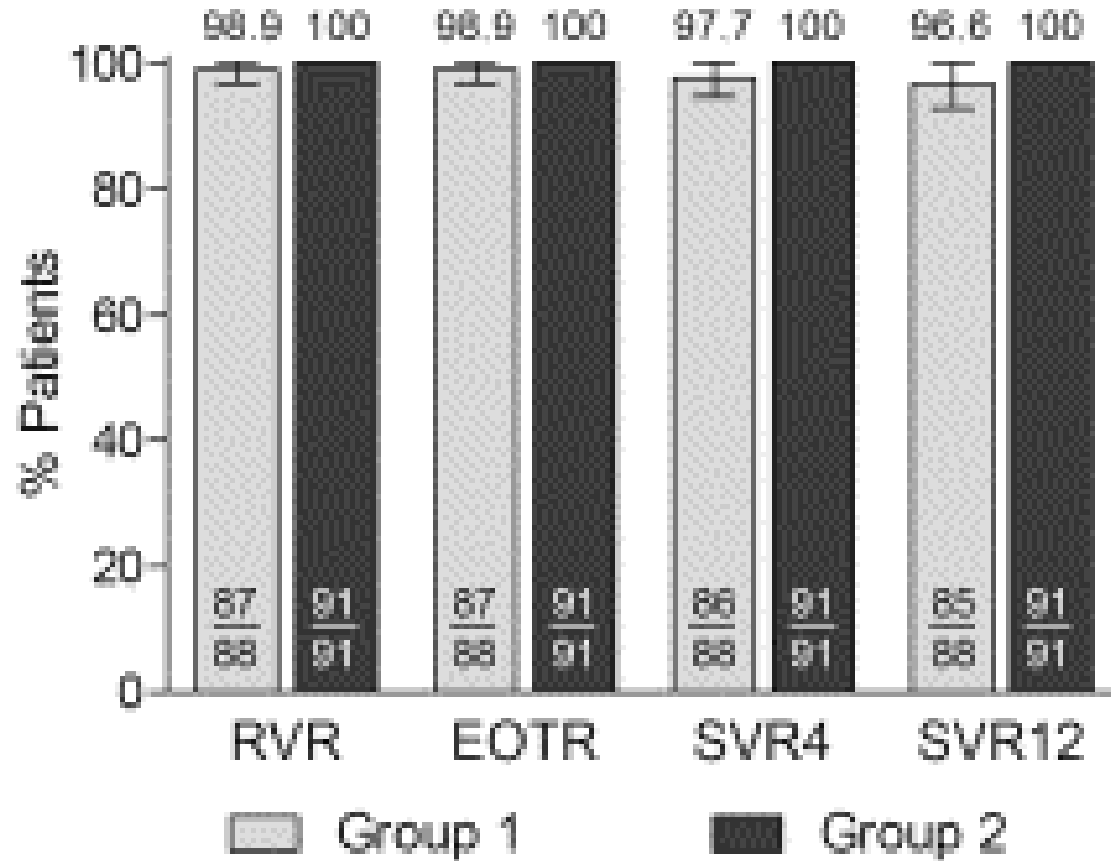


Table 1. Temel demografik özellikler n (%)

Değişken	Grup 1 3D + RBV (n = 91)	Grup 2 3D (n = 95)
Irk		
beyaz	84 (92.3)	86 (90.5)
siyah	3 (3.3)	6 (6.3)
Etnik köken, İspanyol/Latino	4 (4.4)	2 (2.1)
Coğrafi bölge		
Kuzey Amerika	14 (15.4)	19 (20.0)
Avrupa	77 (84.6)	76 (80.0)
Ortalama yaş, (\pm SD)	54.2 \pm 10.9	54.2 \pm 10.5
Ortalama BMI, kg/m^2 (\pm SD)	26.2 \pm 4.1	27.5 \pm 4.3
IL28B genotip		
CC	10 (11.0)	7 (7.4)
Non-CC	81 (89.0)	88 (92.6)
Ortalama HCV-RNA seviyesi log_{10} IU/mL (\pm SD)	6.56 \pm 0.56	6.48 \pm 0.53

Table 1. Temel demografik özellikler, n (%)		
Değişken	Grup 1 3D + RBV (n = 91)	Grup 2 3D (n = 95)
Önceki pegIFN/RBV tedavisine yanıtı		
Tam yanıt	59 (64.8)	62 (65.3)
Kısmi yanıt	32 (35.2)	33 (34.7)
Relaps	26 (28.6)	27 (28.4)
Fibrozis evresi		
F0-F1	64 (70.3)	61 (64.2)
F2	13 (14.3)	21 (22.1)
F3	14 (15.4)	13 (13.7)



Figür 1. Genotip 1 b ile enfekte hastaların tedavi cevabı

Table 2. Virolojik Yanıt

	Grup 1	Grup 2	
Parametre	3D + RBV, n/N (%)	3D, n/N (%)	Tedavi farklılığı (95% CI)
SVR12	85/88 (96.6)	91/91 (100)	3.4 (-0.4 to 7.2)
Önceki pegIFN/RBV tedavisine yanıtızsızlık			
Tam yanıtızsız	29/31 (93.5)	32/32 (100)	6.5 (-2.2 to 15.1)
Kısmi yanıtızsız	24/25 (96.0)	26/26 (100)	4.0 (-3.7 to 11.7)
Relaps	32/32 (100)	33/33 (100)	0 (N/A)
Cinsiyet			
Erkek	41/43 (95.3)	54/54 (100)	4.7 (-1.6 to 10.9)
Kadın	44/45 (97.8)	37/37 (100)	2.2 (-2.1 to 6.5)
İrk			
siyah	3/3 (100)	5/5 (100)	0 (N/A)
beyaz	82/85 (96.5)	86/86 (100)	3.5 (-0.4 to 7.5)
IL28B genotip			
CC	10/10 (100)	7/7 (100)	0 (N/A)
CT	54/56 (96.4)	64/64 (100)	3.6 (-1.3 to 8.4)
TT	21/22 (95.5)	20/20 (100)	4.5 (-4.2 to 13.2)

Table 3. Bildirilen yan etkiler

	Group 1	Group 2	
	3D + RBV, n (%)	3D, n (%)	
Parameter	(N = 91)	(N = 95)	P
Yanetki gelişen	72 (79.1)	74 (77.9)	
Şiddetli yan etki	0 (0)	1 (1.1)	
Ciddi yan etki	2 (2.2)	2 (2.1)	
İlaç kesilmesine neden olan yan etki	2 (2.2)	0 (0)	
Yanetki sıklığı			
Yorgunluk	29 (31.9)	15 (15.8)	.015
Baş ağrısı	22 (24.2)	22 (23.2)	
Bulantı	19 (20.9)	6 (6.3)	.005
Uykusuzluk	13 (14.3)	3 (3.2)	.008
Kaşıntı	13 (14.3)	8 (8.4)	
İshal	12 (13.2)	12 (12.6)	
halsizlik	11 (12.1)	7 (7.4)	
Anemi	10 (11.0)	0 (0)	<.001
Bilirubin artışı	8 (8.8)	0 (0)	.003
Döküntü	8 (8.8)	1 (1.1)	.017
Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişiklik			
Hemoglobin seviyesi normalin altına düşmesi	37 (42.0)	5 (5.5)	<.001
Total bilirubin > 3kat artış	8 (8.8)	0 (0)	0.003
ALT > 5 kat artış	0 (0)	0 (0)	
AST > 5kat artış	0 (0)	1 (1.1)	

Yan etki nedeni ile ilaç tedavisi kesilen hasta 1 :

- Pankreatit (Araştırmacılar tarafından ilaç ilişkisiz olarak düşünöldü)
- Tedavi başlangıcından 1 gün önce Amilaz yüksekliği
- 11. gün batında ağrı
- 13.gün hospitalize edildi ve tedavi sonlandırıldı.
- Hafif pankreatit atağı tekrarı 31.günde
- 36. gün Őikayetleri kayboldu.

Yan etki nedeni ile ilaç tedavisi kesilen hasta-2 :

- Anksiyete, taşikardi, ateş ve dispne 36.gün-tedavi kesildi.

- 3 hasta ciddi yan etki: Sellülit

Nefrolityazis

Osteoartrit

- Bu yan etkiler tedavi düzenlemesi veya kesilmesini gerektirmedi.

Özet:

- 12 haftalık ABT450/Ritonnavir/Ombitasvir ve Dasabuvir ve/veya Ribavirin tedavisi pegIFN/Ribavirin deneyimli, nonsirotik HCV 1b enfekte hastalarda oldukça iyi tolere edilir
- İlaç kesilmesine neden olacak ciddi yan etkiler oldukça düşük orandadır.
- Ribavirinsiz rejim daha az yan etkiye neden olmaktadır.
- SVR oranı %96.6-%100'e ulaşmaktadır.
- Tedavisi zor olan pegIFN/ribavirin tedavine yanıtı olmayan hasta grubunda da tedavi başarısı %93.5-%100 bulunmuştur.



Tüm
hedeflerinizin gerçekleştiği
sağlık ve mutluluk dolu
bir yıl sizinle olsun

YENİ YILINIZ
KUTLU OLSUN

Masum