

ORIGINAL ARTICLE

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D.,
Sabine U. Gill, M.D., Ph.D., Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D.,

(N Engl J Med. 2019 Jan 31;380(5):415-424)

Sol kalp IE - Hastane içi mortalite % 15-45
≈ yarısı cerrahiye gidiyor
- ESC ve AHA rehberlerinde 6 haftaya
dek iv Ab

POET – IV → Oral

- ≥ 18 y
- Sol kalp IE (Duke +, doğal veya PVE)
- Strep., E.faecalis, S.aureus, Koag (-) staph
- ≥ 10 g iv Ab veya kapak cerrahisi sonrası ≥ 7 g
- Normal GI fonk, stabil hastalar
- Randomizasyon öncesi TEE'de abse Ø
cerrahi gerektiren disfonk. Ø

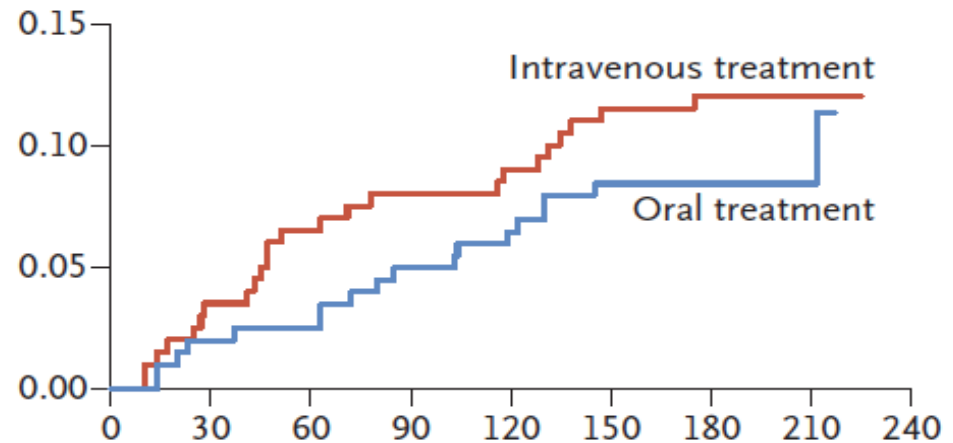
POET

- Danimarka'da, çok merkezli, randomize
- 1954 endokardit şüpheli vakadan 400'ü uygun
- Ortalama yaş: 67
- Aort %54.7, AV+MV % 10.8, MV % 34.3, PVE % 27
- Strep. %40.1, E.faecalis %24.3, MSSA %21.3, CNS %5.7
- Random. öncesi % 38'i kapak cerrahisine gitmiş
- Iv: tanı – random 17 g (IQ 13-23), sonrası 19 g (14-25)
- Po: 17 g (IQ 12-24), 17 g (14-25)
- PO: 2 Ab – farklı sınıflardan seçilmiş ve PK izlenmiş

Primer karma (composite) sonuç – 6 ay

- IV: % 12.1
 - PO: % 9.0
- (OR:0.72, %95 CI, 0.37-1.36)

Non-inferior



Component	Intravenous Treatment (N = 199)	Oral Treatment (N = 201)	Difference <i>percentage points (95% CI)</i>	Hazard Ratio (95% CI)
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (–1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (–3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (–2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (–3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

Ab kombinasyonları

(orta- yüksek biyoyararlanımlı)

MSSA - CNS

- Dicloxacillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2
- Dicloxacillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid 0.75g x 2
- Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

MRSE

- Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid
- Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x2

Enterococcus faecalis:

- Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- Amoxicillin 1 g x 4 and moxifloxacin 0.4 g x 1
- Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x 1

Streptococci pen MIC <1 mg/L:

- Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
- Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
- Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x1

Streptococci pen MIC ≥1 mg/L:

- Linezolid 0,6 g x2 and rifampicin 0.6 g x 2
- Moxifloxacin 0.4 g x 1 and rifampicin 0.6 g x 2
- Moxifloxacin 0.4 g x 1 and clindamycin 06 g x3

Sonuç

- Çalışmadaki koşullar sağlandığında, seçilmiş hastalarda gram pozitif patojenlerin tedavisinde iv → po geçişi, tedaviyi iv sürdürmekten aşağı değil.

ORIGINAL ARTICLE

Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS

G. Meintjes, C. Stek, L. Blumenthal, F. Thienemann, C. Schutz, J. Buyze, R. Ravinetto, H. van Loen, A. Nair, A. Jackson, R. Colebunders, G. Maartens, R.J. Wilkinson, and L. Lynen, for the PredART Trial Team

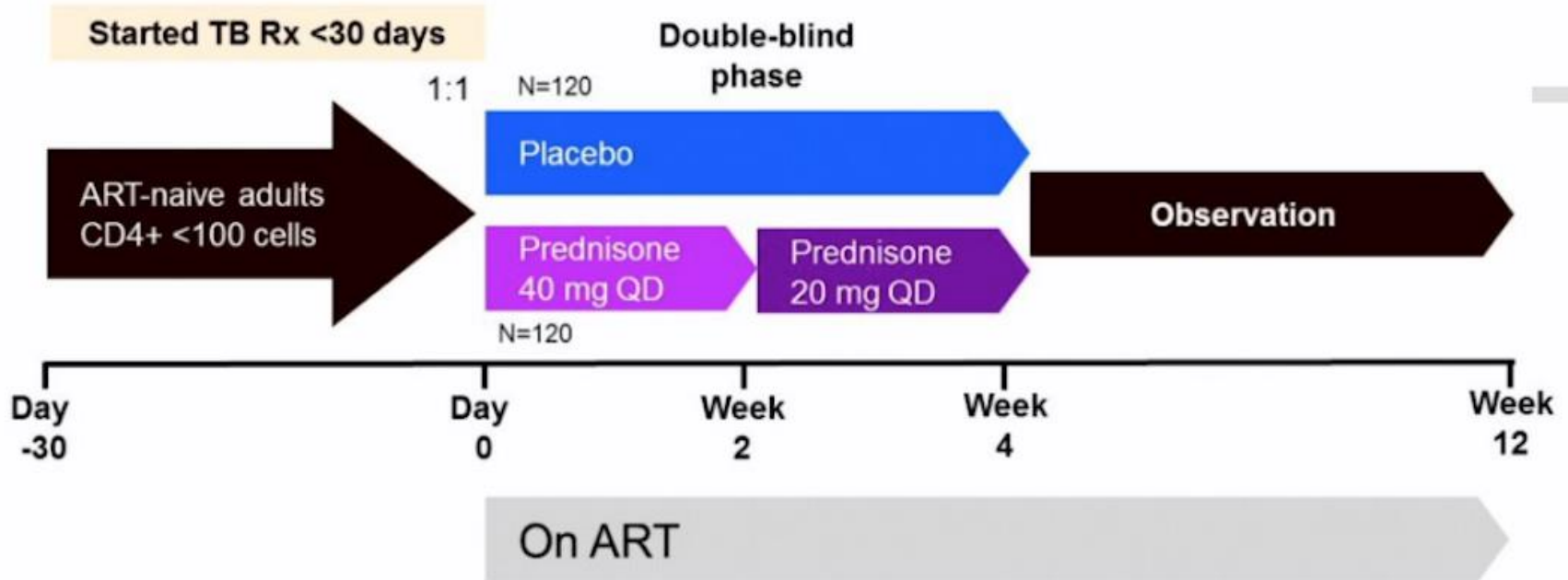
Güney Afrika

N Engl J Med 2018;379:1915-25.

TB - IRIS

- Erken ART sağkalımı arttırıyor, aynı anda IRIS 2x 
- ART sonrası TB ilişkili IRIS - % 18 (4-54) - %25 hastane yatışı gerektiriyor.

Çalışma dizaynı (randomize, çift kör, plasebo kontrollü)



Hastalar (n: 240), ≥ 18 y

Erkek % 60

Medyan CD4 49

Mikrobiyolojik kanıtlı TB - % 73

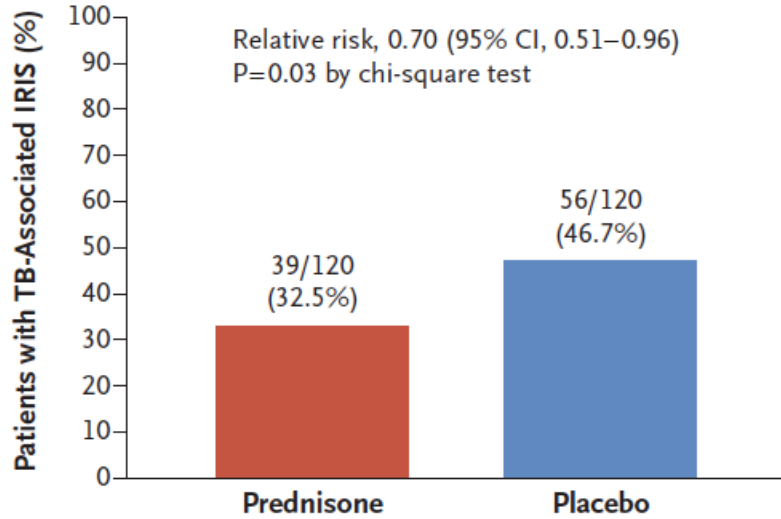
ART öncesi TB tedavi süresi (medyan) – 17 gün

Çalışma dışı:

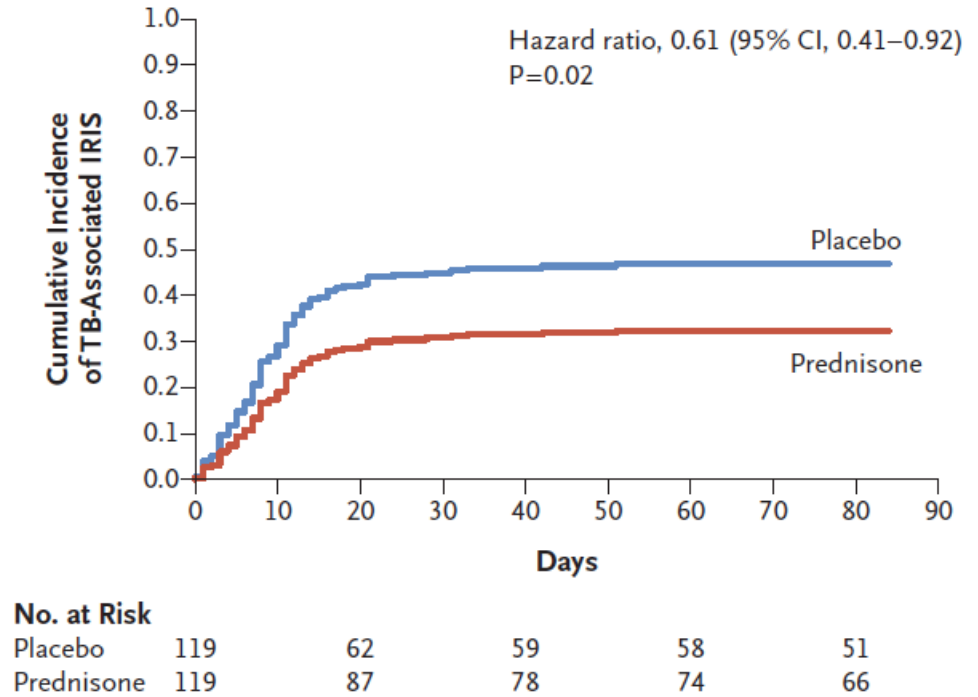
- CNS ve perikardial TB
- Kaposi, Hep B
- Standard dışı anti-TB, rif dirençli, ALT > 200

Paradoks TB–ilişkili IRIS (12 hf)

A Cumulative Incidence of TB-Associated IRIS at 12 Weeks



B Cumulative Incidence of TB-Associated IRIS over 84 Days



TB IRIS % 30 daha az görüldü,
Ciddi enf, kanser veya adverse etki artışı yok

Table 2. Analysis of the Primary End Point in Prespecified Subgroups.*

Subgroup	Prednisone Group (N = 120)	Placebo Group (N = 120)	Relative Risk (95% CI)
	<i>no./total no. (%)</i>		
CD4 count at screening			
≤50 cells/ μ l	28/60 (46.7)	37/62 (59.7)	0.78 (0.56–1.10)
>50 cells/ μ l	11/60 (18.3)	19/58 (32.8)	0.56 (0.29–1.07)
HIV-1 RNA viral load at screening			
>100,000 copies/ml	36/102 (35.3)	50/99 (50.5)	0.70 (0.50–0.97)
≤100,000 copies/ml	3/17 (17.6)	5/20 (25.0)	0.71 (0.20–2.53)
Microbiologically confirmed TB†	33/86 (38.4)	43/89 (48.3)	0.79 (0.56–1.12)
No rifampin-resistant TB diagnosed after enrollment‡	39/118 (33.1)	55/119 (46.2)	0.72 (0.52–0.99)

Ölüm ve ciddi enfeksiyon farklı değil, adverse ilaç reaksiyonlarında azalma

The Clinical Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Screening to Rule Out MRSA Pneumonia: A Diagnostic Meta-analysis With Antimicrobial Stewardship Implications

Diane M. Parente,¹ Cheston B. Cunha,^{2,3} Eleftherios Mylonakis,^{2,3} and Tristan T. Timbrook⁴

¹Department of Pharmacy, The Miriam Hospital, ²Infectious Disease Division, Rhode Island Hospital and The Miriam Hospital, and ³Division of Infectious Diseases, Brown University, Warren Alpert Medical School, Providence, Rhode Island; and ⁴Department of Pharmacy, University of Utah Health Care, Salt Lake City

Clinical Infectious Diseases 2018;67(1):1–7

- ATS/IDSA rehberi (HAP 2016, CAP 2007) prevalansı düşük bulunsa da risk altındaki hastalarda MRSA kapsamını öneriyor.
- Solunum kültür sonuçları çıkana dek de-escalasyon için öneri yok.
- Gereksiz anti-MRSA ajan kullanımı

Meta analiz

- 1971- Mar 2017 arası yayınlar
- Nasal kültür veya PCR - (CAP, HAP, HCAP, VAP)
- Duyarlık, özgüllük, PPD ve NPD belirtilmiş
- Bulunan 67 çalışmadan 22'si kriterleri karşılıyor.
- > % 50 ilk 24 saatte tarıyor
- MRSA pnömoni prevalansı % 10, VAP % 8

Nasal MRSA tespiti

Tüm pnömoni / CAP-HCAP / VAP

	%	%	%
• Duyarlık	70.9	85	40.3
• Özgüllük	90.3	92.1	93.7
• PPD	44.8	56.8	35.7
• NPD	96.5	98.1	94.8

- Yapısal AC hastalığı olanlarda dikkatli olunmalı (distal kolonizasyon)
- Kritik YBÜ hastalarında 48 saat – kan kültürü sonuçları beklenebilir.

**Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis
in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices
With ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/
Computed Tomography Angiography
Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center**

María N. Pizzi, MD; Albert Roque, MD; Nuria Fernández-Hidalgo, MD, PhD;
Hug Cuéllar-Calabria, MD; Ignacio Ferreira-González, MD, PhD;
María T. González-Alujas, MD, PhD; Gerard Oristrell, MD; Laura Gracia-Sánchez, MD;
Juan J. González, PhD; José Rodríguez-Palomares, MD; Manuel Galiñanes, MD, PhD;
Olga Maisterra-Santos, MD; David Garcia-Dorado, MD, PhD; Joan Castell-Conesa, MD, PhD;
Benito Almirante, MD, PhD; Santiago Aguadé-Bruix, MD; Pilar Tornos, MD, PhD

Circulation. 2015;132:1113-1126

(İspanya – çok merkezli çalışma)

Prostetik valv endokarditi (PVE) ve intrakardiyak cihaz endokarditi tanısı zor

- Modifiye Duke kriterlerinin kullanımı sınırlı
- EKO ile görülen lezyonların yorumu zor
- Çoğu vaka IE şüphesi olarak kalıyor
- Çalışmanın amacı: ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT ve (^{18}F -FDG) PET/CT anjio (CTA)'nın ek katkısını araştırmak

Prospektif – multidisipliner bir çalışma (2012-2014)

- IE şüphesi olan hastalar – dahil edilmiş
 - Ateş $> 37^{\circ}\text{C}$
 - IE ile uyumlu mo. için kan kültürü veya seroloji (+)
 - Eko'da IE düşündüren bulgular
- Çalışma dışı bırakma: Hemodinamik instabilite,
Acil cerrahi gereksinimi

Metod

- En az 4 set kan kültürü, seroloji
- TEE (4 hasta hariç)
- PET/CT ve PET/CTA (değerlendirenler EKO'ya kör)
 - Görsel analiz
 - Anormal bölgede SUVmax ve Prostetik bölge SUVmax/aortik kan SUVmax oranı
 - Periferik bulgular (emboli, diğer tanılar, tesadüfi neoplasm)
- Altın standard IE tanısı 3. ayda (tüm bilgiler ışığında IE Ünitesinin yargısı)

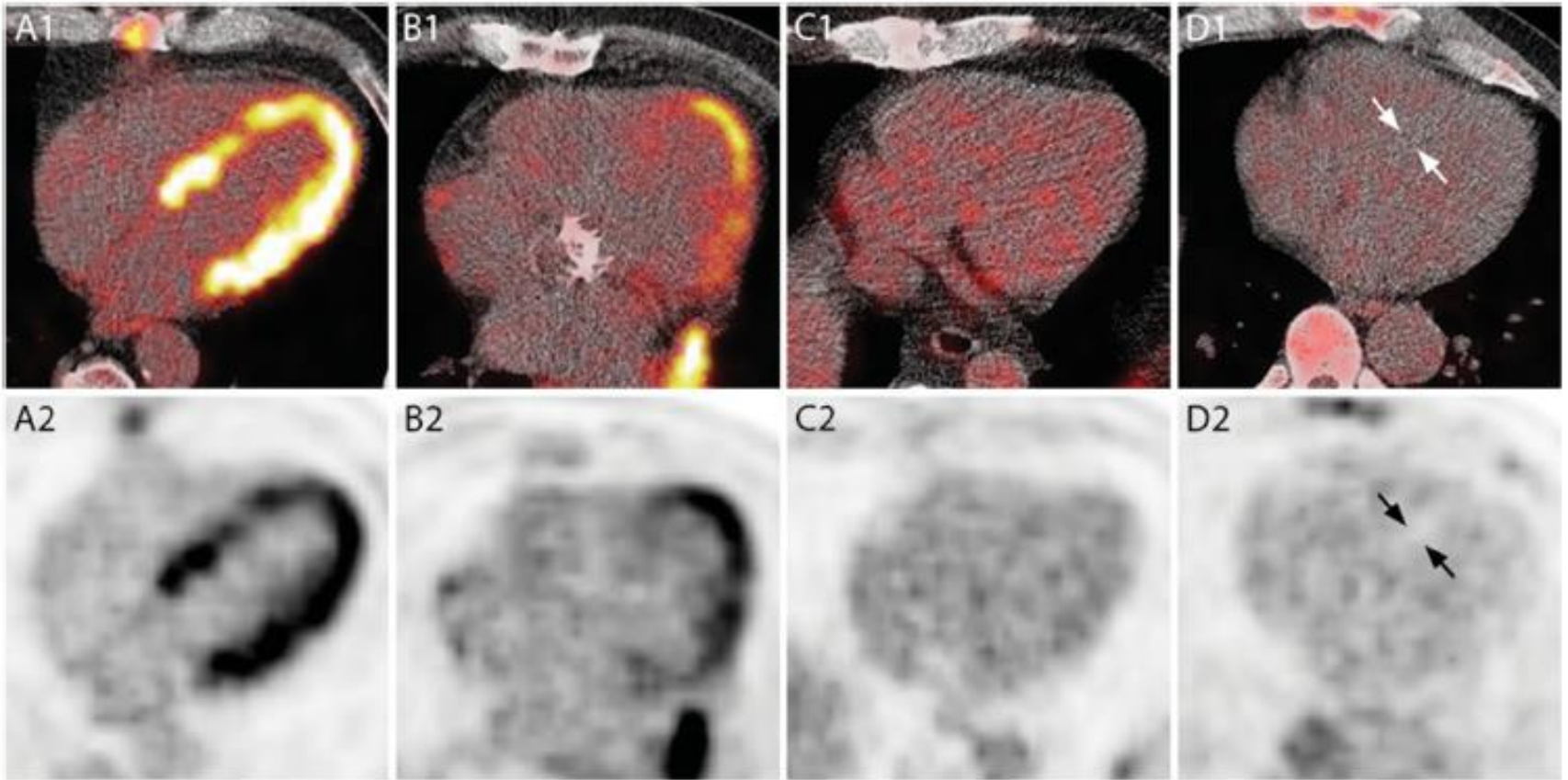
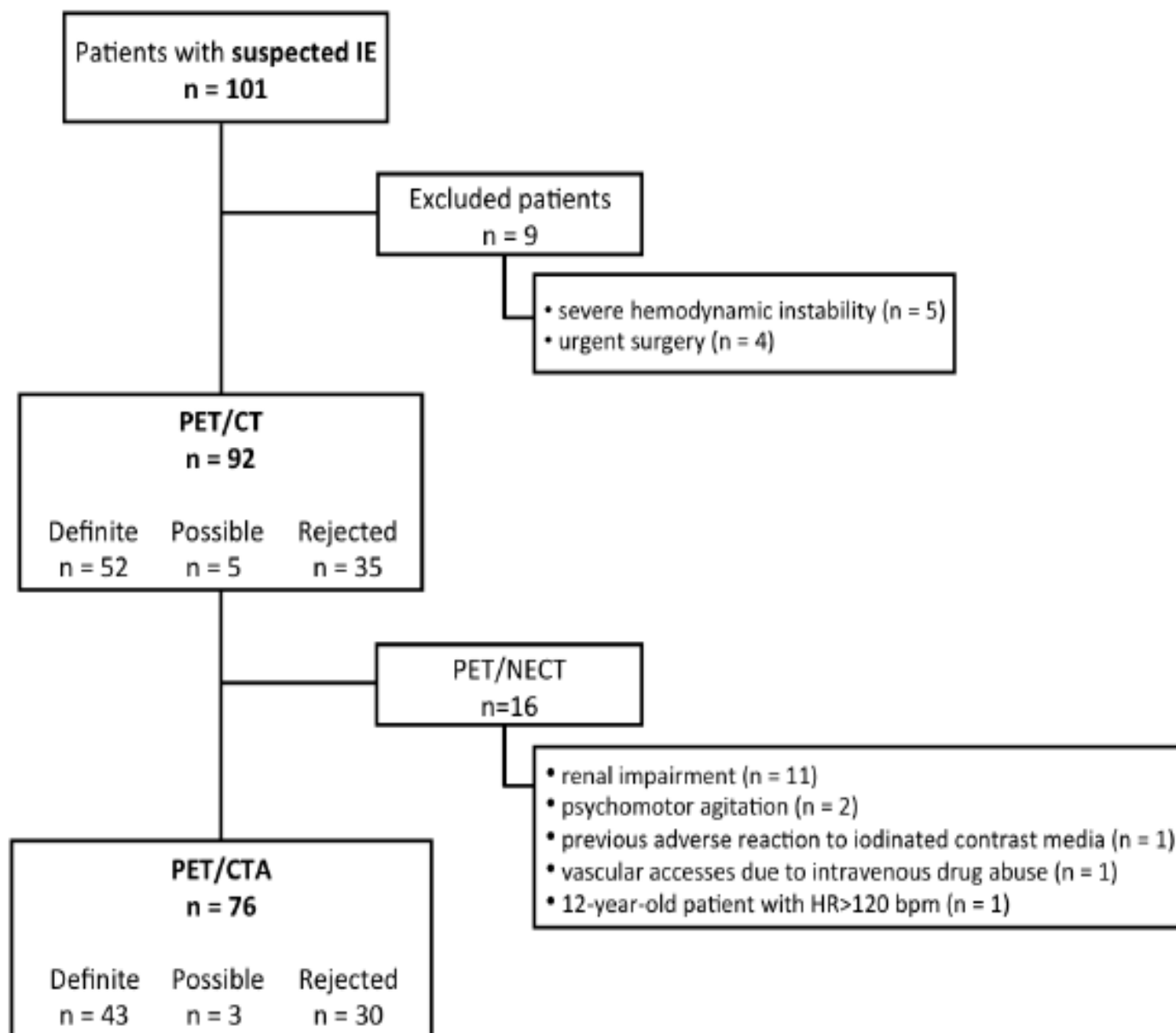


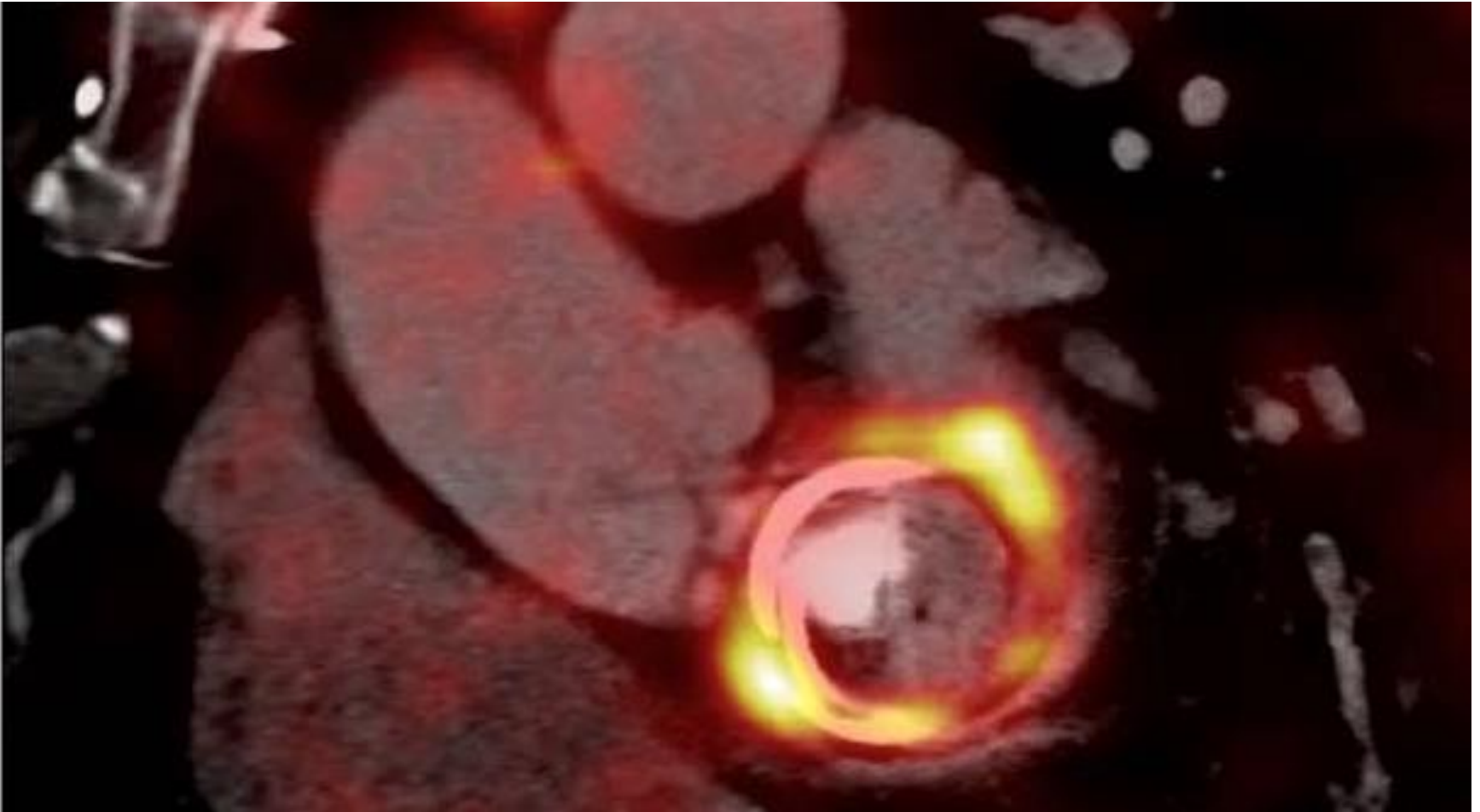
Figure 2 Fused positron emission/computed tomography (1) and positron emission tomography only (2) images of grades of myocardial suppression in four patients with different preparation prior to ^{18}F -fluorodeoxyglucose administration. (A) Six hour fast only: poor suppression; (B) 6-h fast and 24-h low-carb diet: fair suppression (more than blood pool, but less than liver); (C) ~12-h fast and 24-h low-carb diet: good suppression (equal to blood pool); (D) ~6-h fast, 24-h low-carb diet and 50IU/kg of i.v. unfractionated heparin 15 min prior to fluorodeoxyglucose administration: excellent suppression (less than blood pool; myocardium indicated by arrows).

Eur Heart J. 2018 Nov 1;39(41):3739-3749

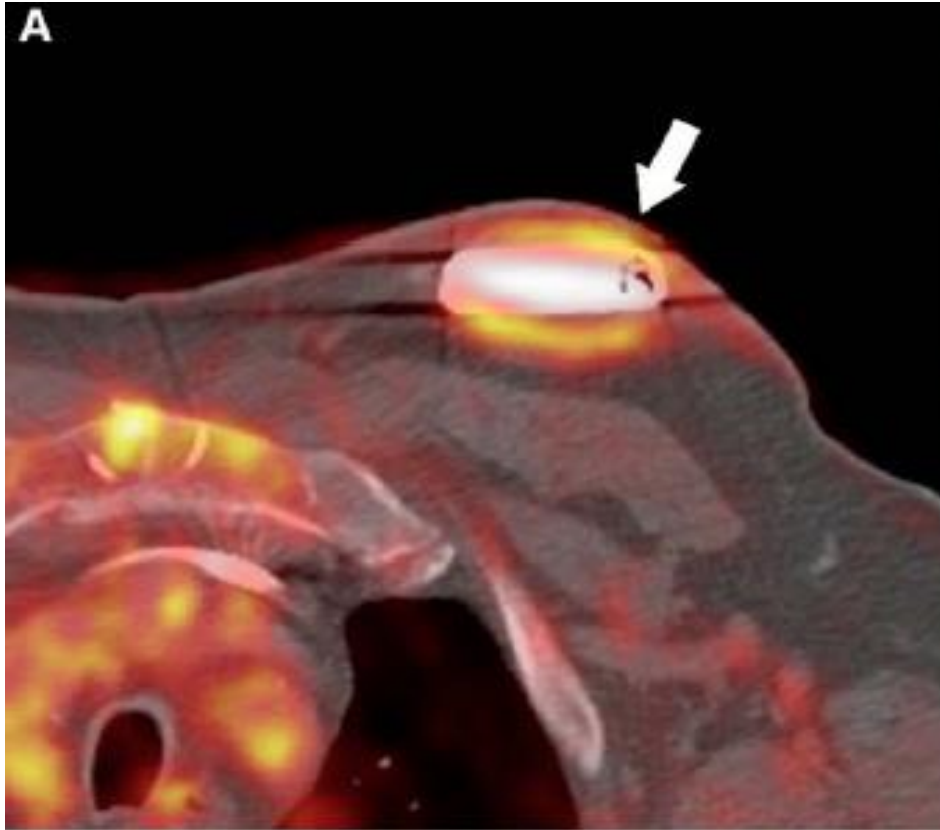
12 saatlik açlık + iv heparin + AKŞ < 180 → hastaların % 76'sında myokardial supresyonu sağlanabilmiş



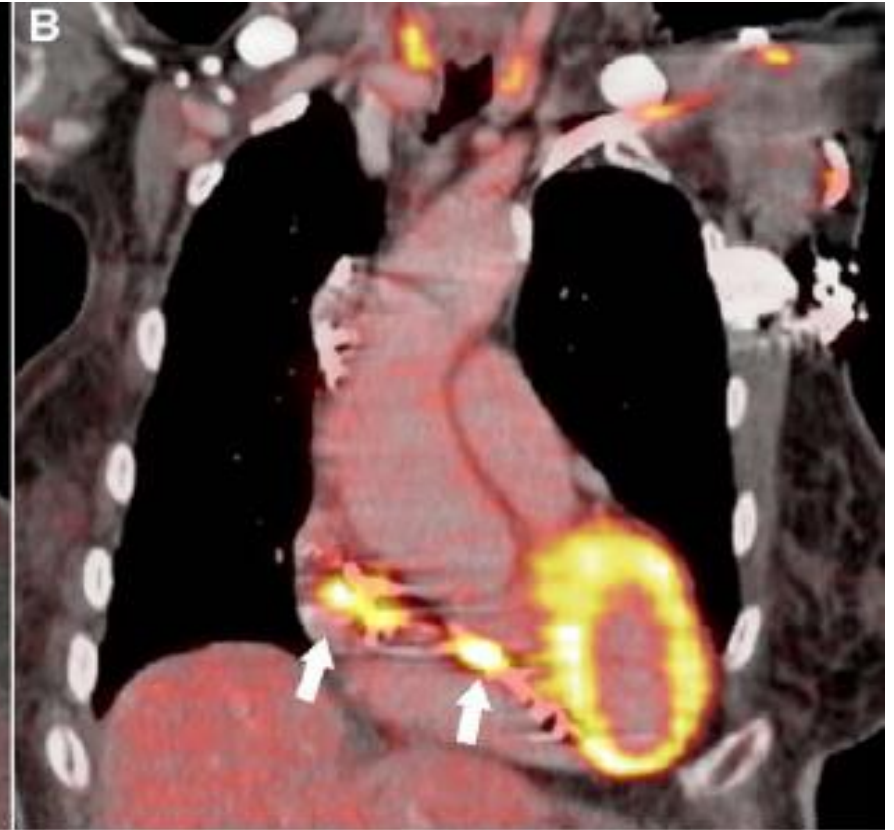
PET/CTA, S.epi mitral PVE
kapak halkasında fokal FDG tutulumu
SUVmax 10.1, SUVmax oranı 3.88



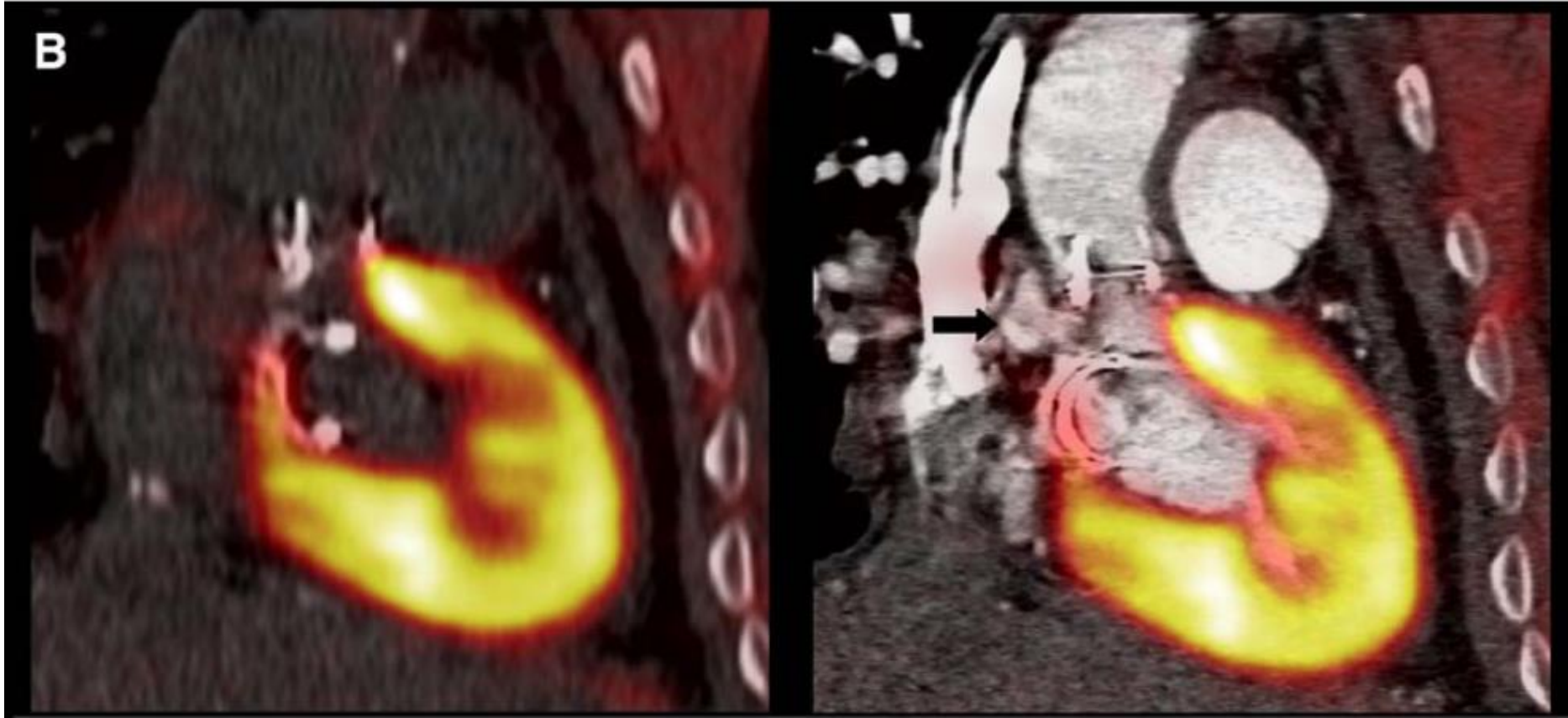
**Implante defibrilatör
(Cep ve jeneratör enf.)**



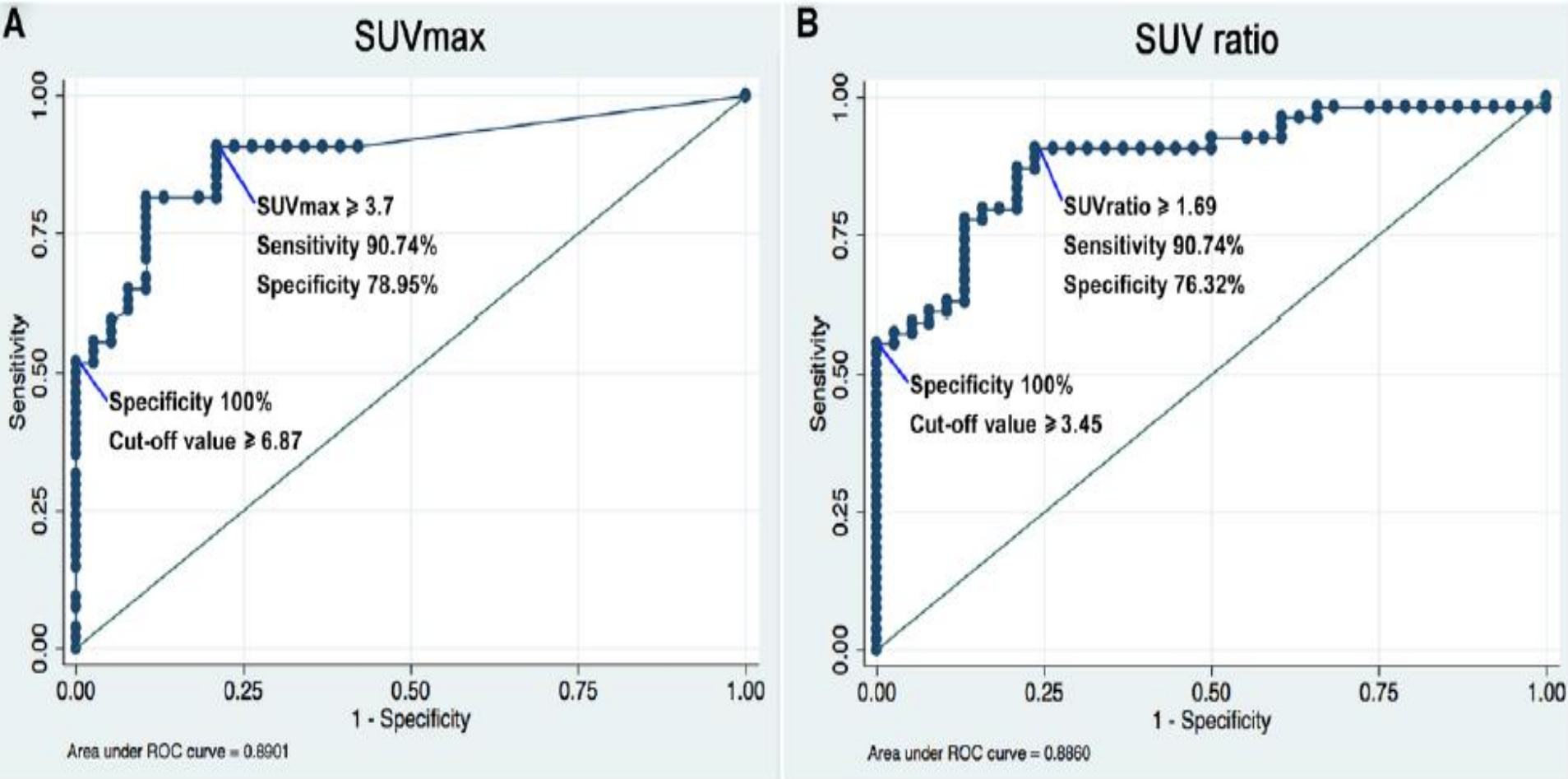
**Pacemaker teli boyunca FDG tutulumu
(Ab'e bağlı kan kültürleri negatif)**



Myokardı baskılanmamış bir hastada CTA'nın ortaya çıkardığı non-infeksiyöz pseudoanevrizma

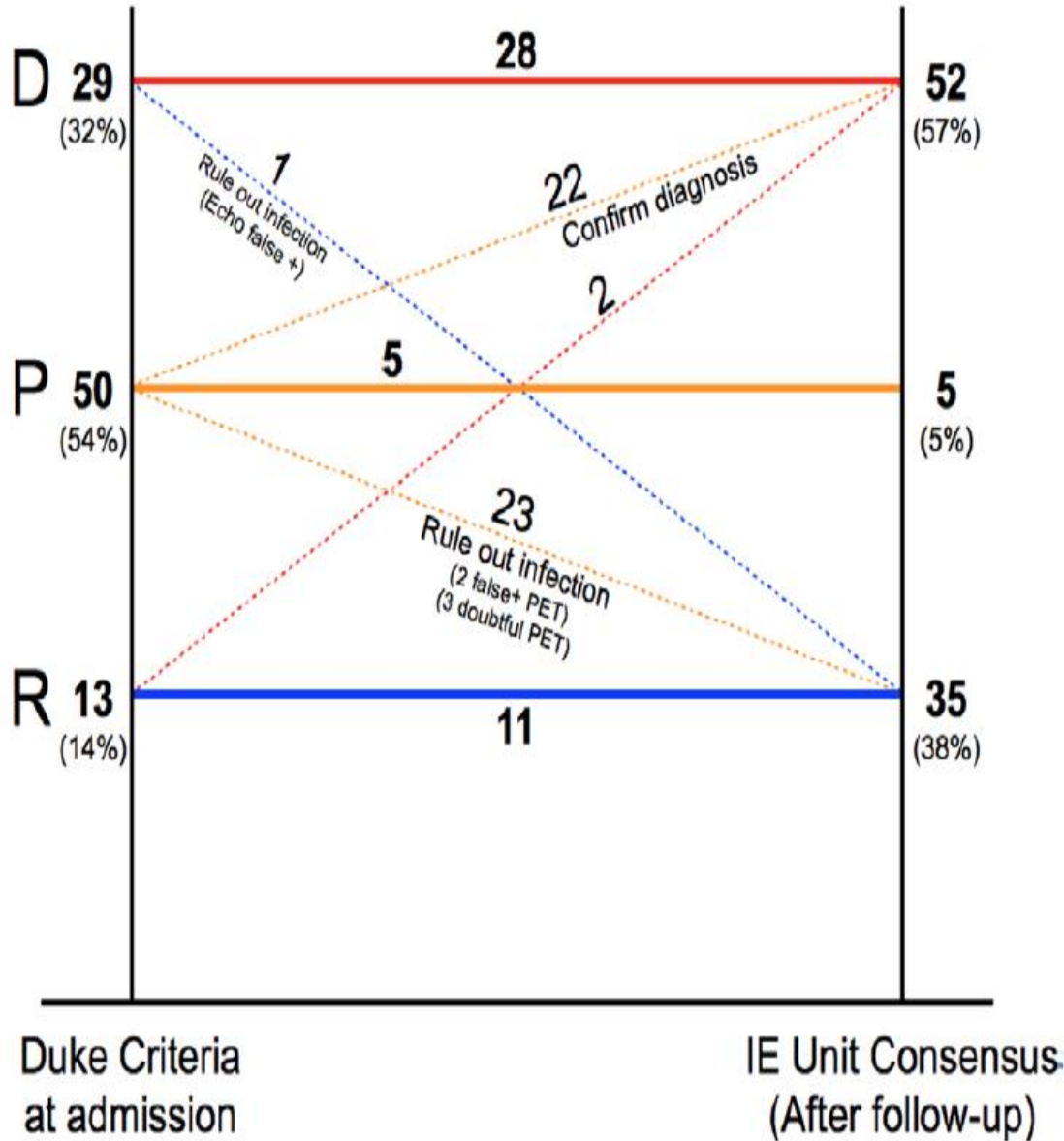


ROC eğrileri



Kesme değerleri – kapak dışındaki cihazlarda yararlı değil

- EKO ile PET/CT arası median 4 gün (IQR 2-7)
- EKO ile PET/CT sonuçları 42 / 92 hastada birbirini ile uyumlu değil



Başlangıçta muhtemel IE olan 50 vakanın 45'ini (%90) Duke + PET/CT yeniden sınıflayabilmiş.

PET/CTA uygulanabilen 76 hastada şüpheli vaka 15 (%20)'den 6'ya (%8)'e inmiş.

PET/CTA EKO'dan önemli oranda daha fazla abse/kolleksiyon ve pseudoanevrizma tespit edebilmiş

PET/CT ayrıca 6 hastada beklenmeyen neoplasm (2'si bakteremi kaynağı olan kolon tümörü)

- FDG PET – inflamasyonu tespit etmekte yüksek duyarlığa sahip
- PET/CTA – yüksek hacimsel çözünürlüğü nedeniyle yapısal hasarı ve anatomik lezyonu göstermede en iyi strateji

Sonuçta

- PET/CT başlangıçta Duke kriterleri ile % 52 olan tanı duyarlığını % 90.7'e çıkardı.
- Muhtemel IE'lerin çoğunu da kesin veya negatif olarak yeniden sınıflayarak hastaların tedavi stratejilerine ve klinik sonuçlarına önemli katkıda bulundu.
- Nadiren yalancı pozitif (post-op inflamasyon $\approx$ 6 hf, tromboz veya yapıştırıcılara bağlı) ve yalancı negatif (antibiyotik tedavi süresine bağlı olarak 7-14 g) bulunabiliyor
- Yüksek klinik şüpheyne rağmen, normal veya şüpheli eko bulguları olanlarda özellikle yararlı olduğunu gösteriyor.

European Society of Cardiology 2015 modified criteria for the diagnosis of infective endocarditis

Major criteria

1. Blood cultures positive for IE

- a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:
 - *Viridans streptococci*, *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*), *HACEK* group, *Staphylococcus aureus*; or
 - Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or
- b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:
 - ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn > 12 h apart; or
 - All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥ 1 h apart); or
- c. Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or phase I IgG antibody titre $> 1:800$

2. Imaging positive for IE

- a. Echocardiogram positive for IE:
 - Vegetation;
 - Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula;
 - Valvular perforation or aneurysm;
 - New partial dehiscence of prosthetic valve.
- b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by ^{18}F -FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for > 3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT.
- c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial

Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loeff, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

Hollanda, çok merkezli

Lancet Infect Dis 2016;16: 819–27

Giriş - amaç

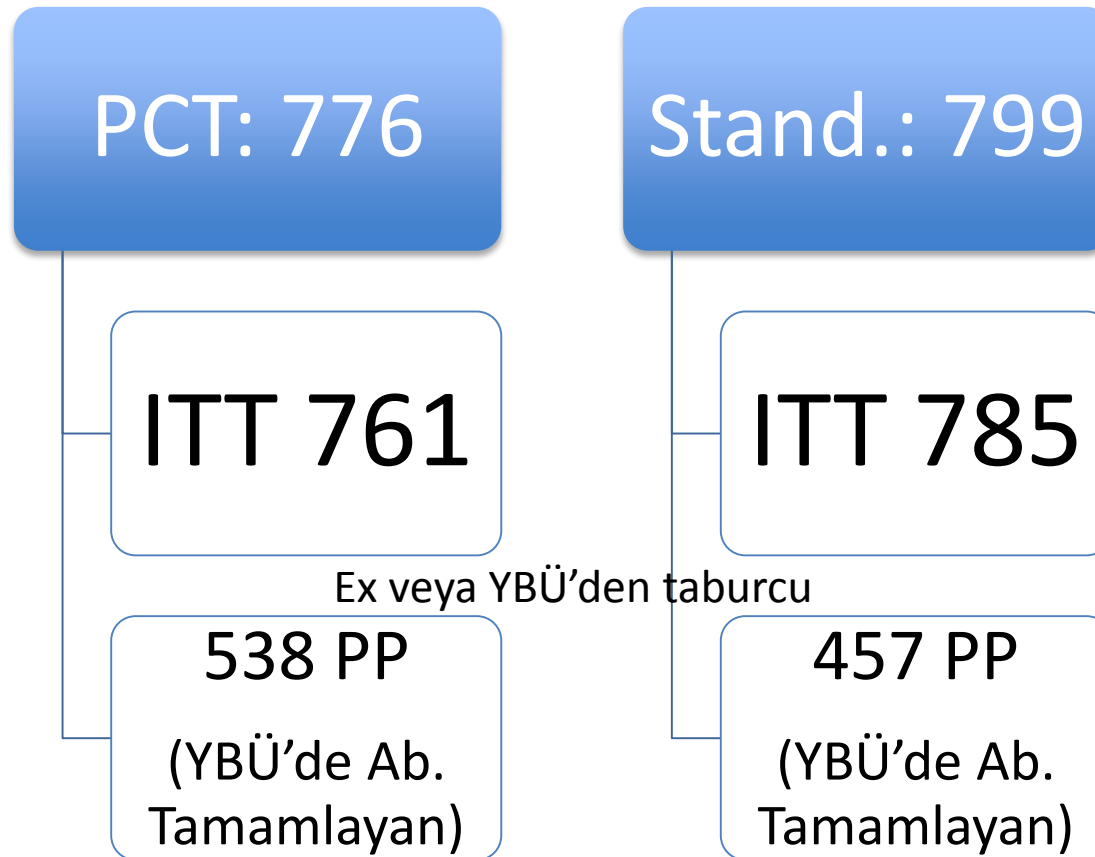
- Prokalsitonin (PCT), CRP'den daha hızlı ve güçlü bir şekilde bakteriyel enfeksiyonun ciddiliğine eşlik eden bir biyobelirteç
- PCT antibiyotik sürelerini kısaltmak için kullanılmış, ancak bu yaklaşımın emniyeti net bir şekilde ortaya konulmamış
- Kritik hastalarda klinisyenler tedavi süresini kısaltmada isteksiz olabiliyor
- Gereksiz ve uzun antibiyotik kullanımının sakıncaları da (direnç gelişimi vb) herkes tarafından bilinen bir gerçek
- Antibiyotiklerin nispeten daha az kullanıldığı bir bölgedeki YBÜ'lerinde PCT ile yönlendirilen Ab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini ortaya çıkarmak

Metod

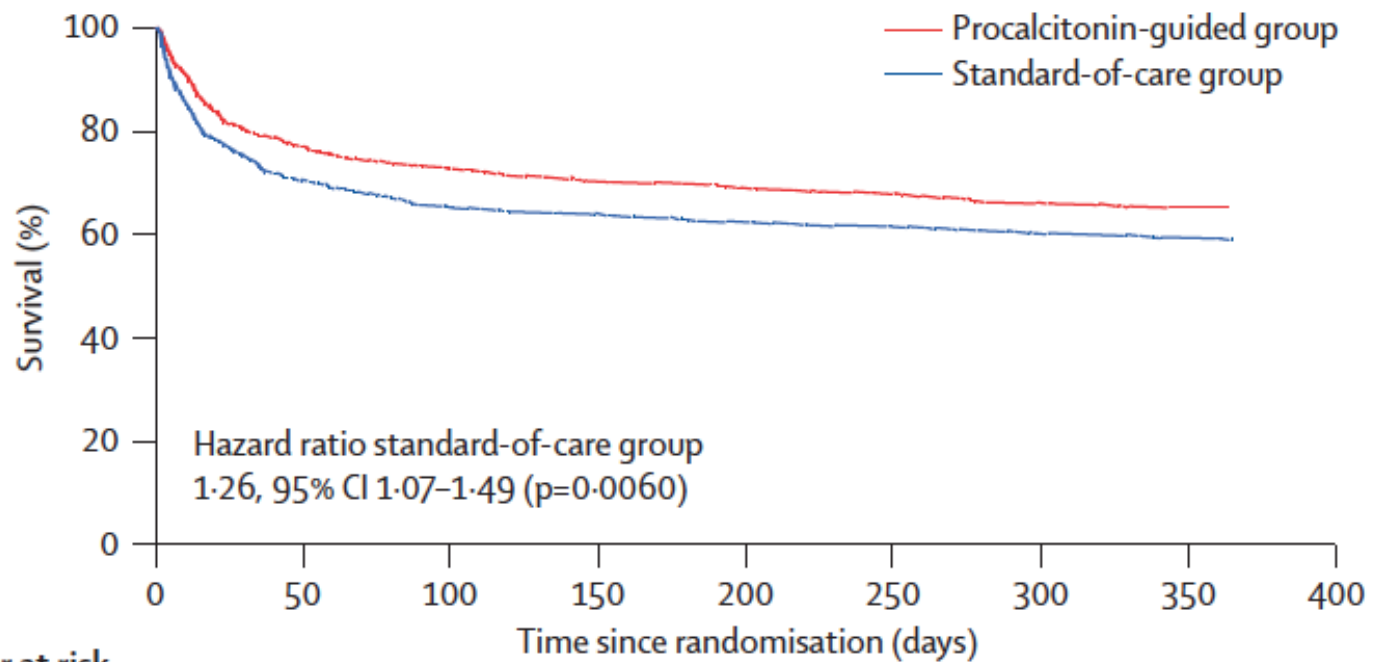
- Hollanda'da 15 hastanenin katıldığı prospektif, açık randomize – kontrollü bir çalışma
- Kanıtlanmış veya muhtemel enfeksiyonu olduğu düşünülen erişkin hastalar YBÜ'de ilk antibiyotik dozundan sonra 24 saat içinde 1:1 randomize ediliyorlar
- Merkez, YBÜ dışı veya içinde gelişen enf, enf. şiddeti (sepsis, ciddi sepsis veya septik şok) ve PCT güdümlü veya standard yaklaşım şeklinde katmanlandırma

- Çalışma dışı: Sadece profilaksi, SDD, uzun tedaviler (endokardit vb), ciddi immun supresyon, kısa yatış < 24 s, ölümcül hastalar
- Hastalar ve doktorlar hangi grup olduğunu biliyor
- PCT grubunda günlük PCT izlemi ile bağlayıcı olmayan Ab kesme tavsiyesi veriliyor (PCT en yüksek değerden % 80 azaldığında veya 0.5 µg/L altına indiğinde)
- Primer sonlanım: DDD ve Ab. tedavi süresi
- Mortalite ITT ve per-protocol 28.gün ve 1 yıl
- İkincil sonlanım: tekrarlayan enf, yatış süreleri, maliyet

Taranan 4507 hasta %35'i çalışmaya alınıyor
(n: 1575)



	Procalcitonin-guided group (n=761)	Standard-of-care group (n=785)
Age (years)	65 (54-75)	65 (57-75)
Men	464 (61%)	470 (60%)
Severity of illness		
APACHE IV score ²⁷	72.0 (52.0- 92.0)	71.0 (55.0-95.0)
Sepsis or severe sepsis	625 (82%)	634 (81%)
Septic shock	136 (18%)	151 (19%)
SOFA score*	6.0 (3.0-9.0)	6.0 (4.0-9.0)
Respiratory	3 (2-3)	3 (2-3)
Cardiovascular	3 (0-4)	3 (0-4)
Renal	0 (0-1)	0 (0-1)
Hepatic	0 (0-0)	0 (0-0)
Neurological	0 (0-2)	0 (0-1)
Coagulation	0 (0-0)	0 (0-1)
Acquisition of infection		
Community acquired	392 (52%)	400 (51%)
Hospital acquired	189 (25%)	186 (24%)
ICU acquired	180 (24%)	199 (25%)
Presumed infection site		
Pulmonary	491 (65%)	503 (64%)
CNS	29 (4%)	30 (4%)
Skin and soft tissue	13 (2%)	23 (3%)
Catheter-related infection	8 (1%)	11 (1%)
Intra-abdominal infection	108 (14%)	129 (16%)
Urinary tract infection	27 (4%)	24 (3%)
ENT	7 (1%)	7 (1%)
Bloodstream infection	4 (1%)	4 (1%)
Unknown focus	74 (10%)	54 (7%)



Number at risk					
Procalcitonin-guided group	761	554	525	503	496
Standard-of-care group	785	512	490	473	464

Sonlanım

	PCT	Standard	Fark	p
DDD 28 g (med, IQR)	7.5 (4.0-12.7)	9.3 (5-16.6)	2.69	<.0001
Tedavi süresi	5 (3-9)	7 (4-11)	1.22	<.0001
28. g mortalite (ITT)	% 19.6	% 25	% 5.4	=.012
28. g mortalite (PP)	% 20	% 27	% 6.6	=.015
1. yıl mortalite (PP)	% 36	% 43	% 7.4	=.019

PCT güdümlü sonlanım önerisine 48. saat içinde uyum (% 53). %7'si zaten kesmişti. Uyanların % 42 (%80 düşme), % 52 (< 0.5), % 6 her iki koşul da sağlanmış.

Sonuç

- SAPS (Stop Antibiotics on Procalcitonin guidance Study) çalışması, antibiyotik tüketiminde % 19.6 azalma sağladı, tedavi süresi 7'den ➔ 5 güne indi. 28 günlük mortalite standard gruptan daha kötü değildi.
- Beklenmeyen, PCT ile daha iyi sağkalım: antibiyotiklerin toksik etkilerinin azalması (örn. nefrotoksisite) veya daha erken alternatif tanılarının konmuş olması nedeni ile olabilir.
- Halen PCT ile erken kesmeyi stabil hastalarda uyguluyorlar, henüz stabil olmayan hastalarda PCT ikna edici olamıyor.
- Tedavi kesilme kuralına ulaşamayan hastalarda başlangıç antibiyotik rejiminin yeterli veya uygun olup olmadığı izlenmediğinden, bu durumda olmuş olabilirler.
- Immun kompromize ve uzun tedavi gerektiren hastalarda farklı süre ve kurallarla tedavi kısaltılabilir ?