

YILIN SES GETİREN MAKALELERİ

Genel İnfeksiyon

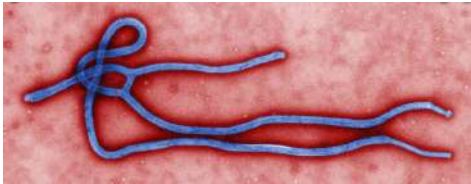
Dr. M. Servet ALAN
Memorial Sağlık Grubu



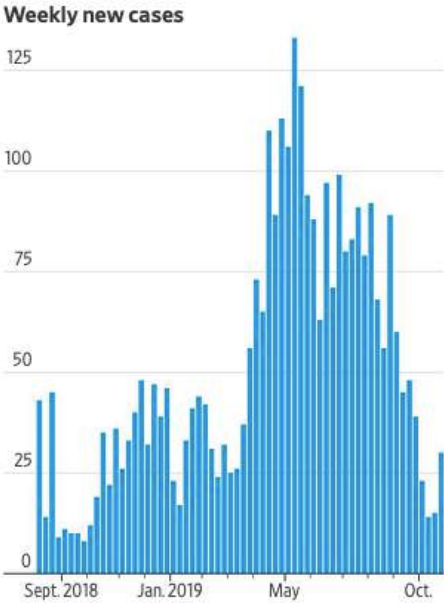
EBOLA

Ebola Deadliest Outbreaks

LOCATION	YEAR	CASES	FATALITY RATE
West Africa	2013-16	28,610	40%*
Congo	2018-19	3,250	67
Uganda	2000	425	53
Congo	1976	318	88
Congo	1995	315	81
Sudan	1976	284	53
Congo	2007	264	71
Uganda	2007	149	25
Rep. of Congo	2003†	143	90
Congo	2014	66	74
Gabon	2001-02	65	82



The 2018-19 Ebola Epidemic in Congo



Source: World Health Organization



mAb114

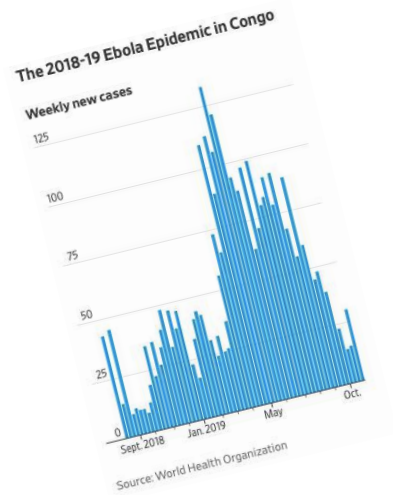


ORIGINAL ARTICLE

Ebola tedavilerinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışma

A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics

Sabue Mulangu, M.D., Lori E. Dodd, Ph.D., Richard T. Davey, Jr., M.D.,
Olivier Tshiani Mbaya, M.D., Michael Proschan, Ph.D., Daniel Mukadi, M.D.,
Mariano Lusakibanza Manzo, Ph.D., Didier Nzolo, M.D.,
Antoine Tshomba Oloma, M.D., Augustin Ibanda, B.S., Rosine Ali, M.S.,
Sinaré Coulibaly, M.D., Adam C. Levine, M.D., Rebecca Grais, Ph.D.,
Janet Diaz, M.D., H. Clifford Lane, M.D., Jean-Jacques Muyembe-Tamfum, M.D.,
and the PALM Writing Group, for the PALM Consortium Study Team*



mAb114



- Demokratik Kongo Cumhuriyetinde Ağustos 2018'de başlayan Ebola salgını
- Dört deneysel Ebola tedavisi
- Olgular herhangi bir yaşta, Ebola virus RNA pozitif
- Rastlantısal olarak 1:1:1:1 oranında
 - ZMapp Üçlü monoklonal antikor (kontrol grubu),
 - Remdesivir Antiviral
 - mAb114 Tek monoklonal antikor
 - REGN-EB3 Üçlü monoklonal antikor
- Birincil son nokta 28 günde ölüm

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Trial Population.^a

Characteristic	All Patients (N = 673)	ZMapp (N = 169)	Remdesivir (N = 175)	MAb114 (N = 174)	REGN-EB3 (N = 155)	ZMapp Subgroup [†] (N = 154)
Age — yr	28.8±17.6	29.7±16.8	29.6±17.2	27.4±18.5	28.2±18.2	30.2±16.7
Age group — no. (%)						
≤5 yr	86 (12.8)	20 (11.8)	16 (9.1)	26 (14.9)	24 (15.5)	17 (11.0)
≤7 days	5 (0.7)	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (1.3)
>5 yr to <18 yr	86 (12.8)	14 (8.3)	25 (14.3)	29 (16.7)	18 (11.6)	13 (8.4)
≥18 yr	501 (74.4)	135 (79.9)	134 (76.6)	119 (68.4)	113 (72.9)	124 (80.5)
Female sex — no. (%)	374 (55.6)	87 (51.5)	98 (56.0)	98 (56.3)	91 (58.7)	80 (51.9)
Positive result on pregnancy test — no./total no. (%)	17/277 (6.1)	4/63 (6.3)	6/77 (7.8)	5/69 (7.2)	2/68 (2.9)	4/61 (6.6)
Weight — kg (% with missing data)	47.0±19.3 (0.1)	49.2±19.2 (0)	47.8±17.7 (0.6)	44.8±19.8 (0)	46.1±20.4 (0)	49.6±18.8 (0)
Patient-reported vaccination with rVSVΔG-ZEBOV-GP — no./total no. (%) [‡]	155/620 (25.0)	41/154 (26.6)	43/156 (27.6)	36/157 (22.9)	35/153 (22.9)	41/154 (26.6)
<10 days before admission to the Ebola treatment center	80/155 (51.6)	21/41 (51.2)	18/43 (41.9)	21/36 (58.3)	20/35 (57.1)	21/41 (51.2)
≥10 days before admission to the Ebola treatment center	60/155 (38.7)	18/41 (43.9)	21/43 (48.8)	10/36 (27.8)	11/35 (31.4)	18/41 (43.9)
Timing not reported	15/155 (9.7)	2/41 (4.9)	4/43 (9.3)	5/36 (13.9)	4/35 (11.4)	2/41 (4.9)
Current illness [§]						
Nucleoprotein Ct value ≤22 — no./total no. (%)	282/670 (42.1)	70/168 (41.7)	73/173 (42.2)	73/174 (42.0)	66/155 (42.6)	64/153 (41.8)
Nucleoprotein Ct value (% with missing data) [¶]	24.0±5.6 (0.4)	23.4±5.2 (0.6)	23.8±5.3 (1.1)	24.6±6.4 (0)	24.1±5.3 (0)	23.3±5.1 (0.7)
Glycoprotein Ct value (% with missing data)	28.5±4.9 (2.4)	28.3±4.7 (1.2)	28.4±4.8 (2.3)	28.5±5.1 (5.2)	28.7±4.9 (0.6)	28.0±4.6 (1.3)
Days since onset of symptoms (% with missing data)	5.5±3.5 (1.2)	5.6±3.6 (1.2)	5.4±3.4 (2.3)	5.5±3.6 (0.6)	5.4±3.2 (0.6)	5.5±3.6 (1.3)
Positive result for malaria — no./total no. (%)	57/557 (10.2)	12/140 (8.6)	15/139 (10.8)	13/140 (9.3)	17/138 (12.3)	12/140 (8.6)
Serum chemical values (% with missing data)						
Creatinine — mg/dL [¶]	2.5±2.9 (18.6)	2.9±3.3 (22.5)	2.7±3.0 (17.7)	2.1±2.6 (17.2)	2.5±2.8 (16.8)	2.7±3.0 (22.7)
Potassium — mmol/liter	4.4±1.1 (30.5)	4.3±1.1 (34.9)	4.3±1.1 (26.9)	4.4±1.3 (28.7)	4.4±1.0 (31.6)	4.3±1.1 (33.8)
AST — U/liter [¶]	668±700 (40.6)	767±745 (43.2)	713±702 (47.2)	546±617 (42.0)	648±726 (38.1)	775±749 (42.9)
ALT — U/liter	379±464 (18.1)	404±475 (21.3)	385±471 (18.3)	358±433 (17.8)	368±483 (14.8)	390±445 (21.4)
Vital signs (% with missing data)						
Blood pressure — mm Hg						
Systolic	106.9±17.5 (13.7)	106.1±14.9 (8.9)	107.2±18.5 (13.1)	106.7±17.6 (17.2)	107.6±19.0 (15.5)	105.9±14.8 (9.1)
Diastolic	70.3±15.0 (13.7)	71.0±14.1 (8.9)	70.7±14.4 (13.1)	69.7±14.7 (17.2)	70.0±17.1 (15.5)	70.2±14.0 (9.1)
Pulse — beats/min	98.2±20.8 (2.2)	97.2±21.1 (2.4)	97.2±20.0 (1.7)	98.5±21.5 (1.7)	100.0±20.6 (3.2)	97.4±21.4 (2.6)
Body temperature — °C	37.4±1.2 (1.0)	37.5±1.2 (0.6)	37.3±1.3 (1.1)	37.4±1.2 (1.1)	37.4±1.2 (1.3)	37.5±1.2 (0.6)
Respiratory rate — breaths/min	25.1±7.5 (4.6)	24.8±7.0 (5.9)	24.6±6.9 (2.3)	25.1±7.8 (4.6)	25.8±8.2 (5.8)	24.8±7.3 (5.8)
Oxygen saturation — %	95.8±4.2 (5.2)	95.7±3.1 (5.3)	96.4±3.9 (2.9)	95.5±5.4 (6.9)	95.8±4.1 (5.2)	95.6±3.2 (5.8)

^a Plus-minus values are means ±SD. The term “% with missing data” refers to the percentage of patients with missing data. All participants received standard care in addition to the assigned treatment. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for potassium to milligrams per deciliter, divide by 0.2558. Percentages may not total 100 because of rounding. ALT denotes alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, and RT-PCR reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction.

[†] The ZMapp subgroup consisted of patients who were enrolled in the ZMapp group on or after the time the REGN-EB3 group was added.

[‡] Information on vaccination status during screening was not collected until January 26, 2019, with a revision to the protocol. The total number of patients reflects this.

[§] The nucleoprotein and glycoprotein of Ebola virus RNA were detected with the use of quantitative reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction assay, and the levels are expressed as cycle-threshold (Ct) values.

[¶] Figure S2 provides the distributions according to group of nucleoprotein Ct values, creatinine levels, AST levels, and the median values for each group.

Tedavi grubuna göre 28 günde ölümün karşılaştırılması

Table 2. Comparison of Death at 28 Days According to Treatment Group.

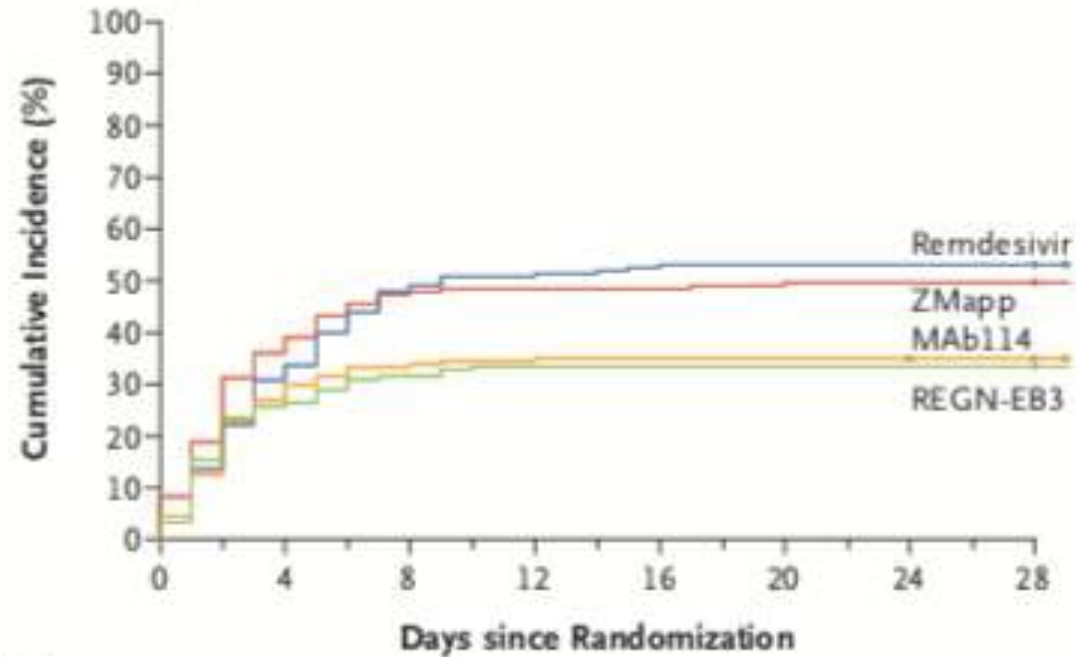
Population	ZMapp	Remdesivir	Difference, Remdesivir vs. ZMapp	MAb114	Difference, MAb114 vs. ZMapp	REGN-EB3	ZMapp Subgroup	Difference, REGN-EB3 vs. ZMapp Subgroup
	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>
Overall	84/169 (49.7)	93/175 (53.1)	3.4 (-7.2 to 14.0)	61/174 (35.1)	-14.6 (-25.2 to -1.7)*	52/155 (33.5)	79/154 (51.3)	-17.8 (-28.9 to -2.9)*
Patients with high viral load†	60/71 (84.5)	64/75 (85.3)	0.8 (-15.3 to 17.2)	51/73 (69.9)	-14.6 (-33.0 to -0.5)	42/66 (63.6)	56/65 (86.2)	-22.5 (-41.8 to -5.1)
Patients with low viral load†	24/98 (24.5)	29/100 (29.0)	4.5 (-9.1 to 19.1)	10/101 (9.9)	-14.6 (-32.4 to -2.6)	10/89 (11.2)	23/89 (25.8)	-14.6 (-32.6 to -2.3)

* The result is significant according to the interim stopping boundary of $P < 0.035$ for the MAb114 group and $P < 0.028$ for the REGN-EB3 group.

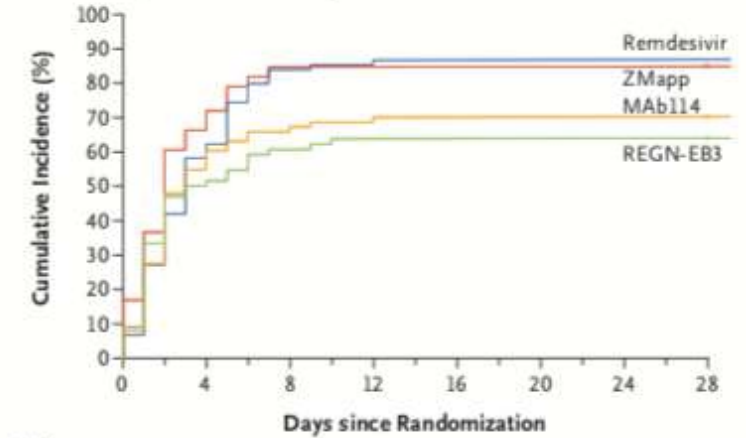
† Patients with a high viral load had an EBOV nucleoprotein Ct value of 22.0 or less. Patients with a low viral load had an EBOV nucleoprotein Ct value of more than 22.0. The total number is the total number of patients in this category for each group.

Ölüm insidansı

A Incidence of Death, Overall

[illegible]

B Incidence of Death, Patients with a High Viral Load

[illegible]

C Incidence of Death, Patients with a Low Viral Load

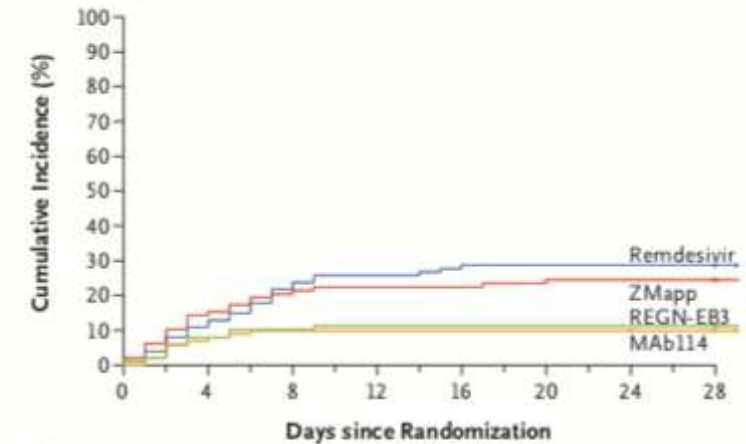
[illegible]

Table 3. 28 günde ölümlerin lojistik regresyon analizi

Variable	No. of Patients in Analysis [*]	For Each Variable	Tahmini rölatif risk Odds Ratio (95% confidence interval) [†]		
			Remdesivir vs. ZMapp	MAb114 vs. ZMapp	REGN-EB3 vs. ZMapp
Duration of symptoms	615	1.11 (1.05–1.16) per day of symptoms [‡]	1.04 (0.66–1.64)	0.49 (0.31–0.78)	0.45 (0.28–0.73)
Nucleoprotein Ct value	620	0.66 (0.62–0.71) per 1 unit increase	1.29 (0.71–2.34)	0.39 (0.21–0.73)	0.37 (0.20–0.68)
Years of age	623	1.00 (1.00–1.01) per 1 yr increase	1.07 (0.68–1.66)	0.52 (0.33–0.82)	0.48 (0.31–0.77)
Creatinine level [§]	507	1.43 (1.31–1.56) per 1 mg/dl increase	0.93 (0.54–1.59)	0.48 (0.27–0.84)	0.38 (0.21–0.67)
AST level [§]	380	1.15 (1.11–1.20) per 100 U/liter increase	1.06 (0.54–2.05)	0.31 (0.14–0.67)	0.29 (0.14–0.63)
ALT level [§]	511	1.43 (1.33–1.54) per 100 U/liter increase	0.95 (0.54–1.68)	0.37 (0.20–0.69)	0.36 (0.20–0.66)
Patient-reported vaccination [§]	620	0.37 (0.24–0.55) yes vs. no	1.06 (0.67–1.68)	0.48 (0.30–0.77)	0.44 (0.28–0.71)

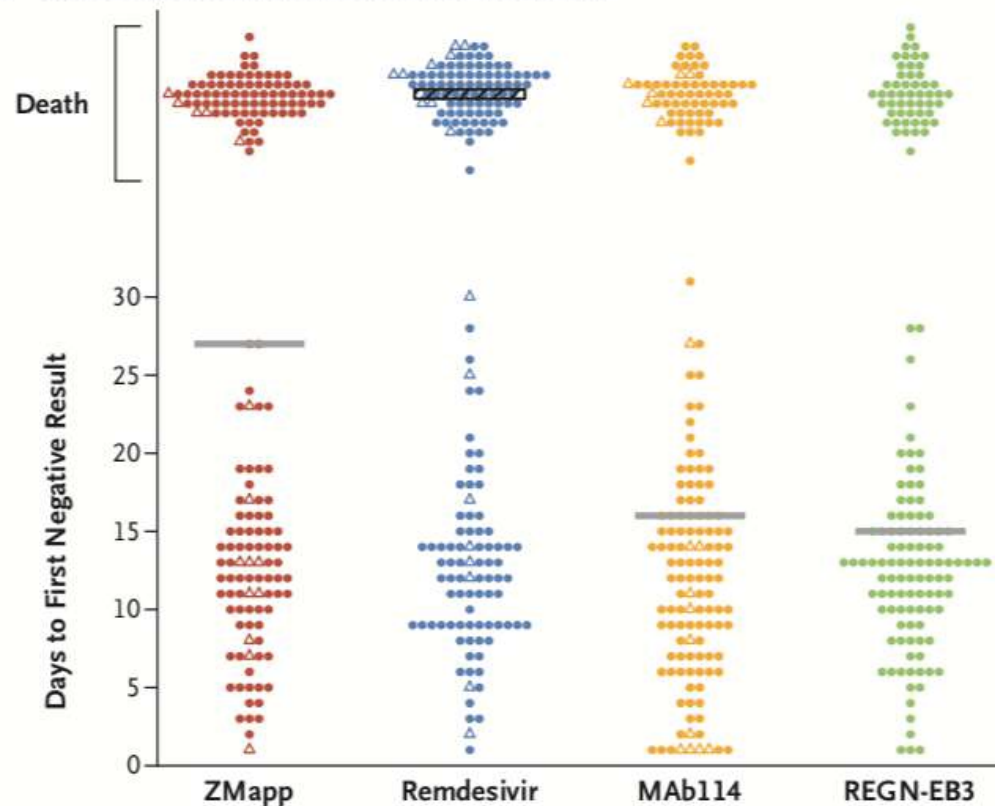
* Model estimates include data from patients who were enrolled after the REGN-EB3 group was added. The number of patients in the analysis reflects the number enrolled after the REGN-EB3 group was added for whom data were available for each variable.

[†] Each row shows the odds ratios derived from a multivariate logistic-regression model that included the variable listed plus the four treatment groups.

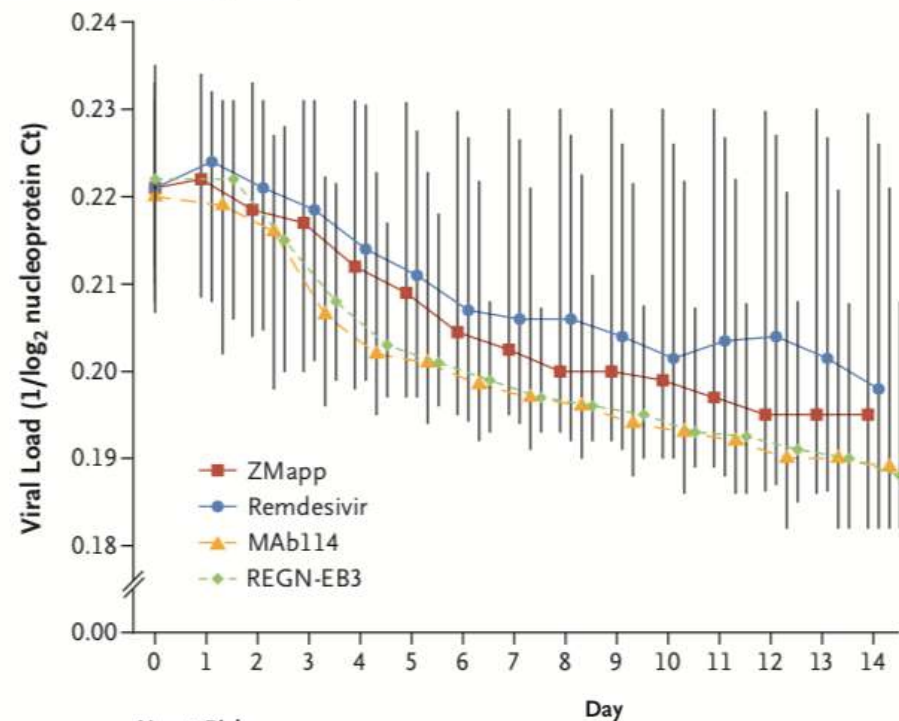
[‡] The variable reflects each additional day of symptoms before admission to the treatment center.

[§] Because of its clinical significance, the variable was added after the statistical analysis plan was finalized but before analysis of the data.

A Time to First Negative Result on RT-PCR Assay



B Viral Load According to Day



No. at Risk

ZMapp	168	147	159	162	161	159	167	165	165	164	164	163	167	166	168
Remdesivir	173	159	160	162	163	164	170	171	168	173	174	170	169	170	174
MAb114	174	154	161	161	163	163	167	170	164	168	167	166	172	171	170
REGN-EB3	155	139	144	139	143	137	150	152	146	151	152	150	149	150	149

No. of Deaths, Last Observation Carried Forward

ZMapp	0	24	43	58	62	69	74	79	80	82	82	82	82	82	82
Remdesivir	0	17	27	49	55	64	73	83	85	87	89	89	89	90	91
MAb114	0	12	33	45	52	53	58	58	59	60	60	60	60	61	61
REGN-EB3	0	17	29	39	40	43	47	48	49	51	52	52	52	52	52

No. Discharged, Last Observation Carried Forward

ZMapp	0	0	0	0	1	1	2	4	6	10	12	13	15	16	21
Remdesivir	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7	7	9	13	22
MAb114	0	0	0	2	4	6	9	11	13	17	19	24	30	35	40
REGN-EB3	0	0	0	0	2	4	5	7	7	11	13	16	19	25	31

Tablo 4. Tüm değişkenlerin bilindiği 371 hastada
28 günde ölüm için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Variable	Tahmini rölatif risk Odds Ratio (95% CI)
Assignment to remdesivir vs. ZMapp	0.99 (0.46–2.14)
Assignment to MAb114 vs. ZMapp	0.24 (0.10–0.61)
Assignment to REGN-EB3 vs. ZMapp	0.21 (0.08–0.53)
Duration of symptoms before admission to treatment center, per each additional day	1.12 (1.00–1.24)
Baseline nucleoprotein Ct value per 1-unit increase	0.67 (0.59–0.76)
Years of age per 1 yr increase	1.02 (1.00–1.04)
Creatinine level per 1 mg/dl increase	1.36 (1.18–1.58)
AST level per 100 U/liter increase	1.00 (0.92–1.07)
ALT level per 100 U/liter increase	0.96 (0.79–1.17)
Patient-reported vaccination, yes vs. no	0.47 (0.21–1.01)

Pan-Ebolavirus etkili koruma sağlayan çok fonksiyonlu bir insan antikor kokteylinin geliştirilmesi

Cell Host & Microbe

Clinical and Translational Report

CellPress

Development of a Human Antibody Cocktail that Deploys Multiple Functions to Confer Pan-Ebolavirus Protection

Anna Z. Wec,^{1,10,11} Zachary A. Bornholdt,^{2,11} Shihua He,^{3,11} Andrew S. Herbert,⁴ Eileen Goodwin,⁵ Ariel S. Wirchnianski,¹ Bronwyn M. Gunn,⁶ Zirui Zhang,^{3,7} Wenjun Zhu,^{3,7} Guodong Liu,^{3,7} Dafna M. Abelson,² Crystal L. Moyer,² Rohit K. Jangra,¹ Rebekah M. James,⁴ Russell R. Bakken,⁴ Natasha Bohorova,² Ognian Bohorov,² Do H. Kim,² Michael H. Pauly,² Jesus Velasco,² Robert H. Bortz III,¹ Kevin J. Whaley,² Tracey Goldstein,⁸ Simon J. Anthony,⁹ Galit Alter,⁶ Laura M. Walker,⁵ John M. Dye,⁴ Larry Zeitlin,^{2,13,*} Xiangguo Qiu,^{3,7,13,*} and Kartik Chandran^{1,12,13,14,*}

¹Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA

²Mapp Biopharmaceutical, San Diego, CA 92121, USA

³Special Pathogens Program, National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada, Winnipeg, MB R3E 3R2, Canada

⁴U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, MD 21702, USA

⁵Adimab, LLC, Lebanon, NH 03766, USA

⁶Ragon Institute of MGH, MIT, and Harvard, Cambridge, MA 02139, USA

⁷Department of Medical Microbiology, University of Manitoba, Winnipeg, MB R3E 0J9, Canada

⁸One Health Institute and Karen C. Drayer Wildlife Health Center, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, Davis, CA 95616, USA

⁹Center for Infection and Immunity, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032, USA

¹⁰Present address: Adimab, LLC, Lebanon, NH 03766, USA

¹¹These authors contributed equally

¹²Twitter: @chandranlab

¹³Senior author

¹⁴Lead Contact

*Correspondence: larry.zeitlin@mappbio.com (L.Z.), xiangguo.qiu@canada.ca (X.Q.), kartik.chandran@einstein.yu.edu (K.C.)

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.004>

Filoviridae ailesi üyeleri salgınlara yol açıyor

FDA onaylı tedavi veya aşısı yok

- 2013-2016 Ebola salgını ve sonrasında mAb umut vaad ediyor
- Bugüne kadar üç mAb /Ab kokteyli klinik geliştirilmeye başlandı
 - **ZMapp**, **REGN-EB3** ve **mAb114/VRC 608** (National Institutes of Health Clinical Center, 2018; Davey et al., 2016; Sivapalasingam et al., 2018).
- Bu tedavilerin tümü tek bir Ebola virus (Ebola virus (EBOV)) cinsine etkili
 - 2013 yılına kadar salgınların %40'ına yol açan çeşitli Ebola virüslere karşı etkisiz ,
- Bundibugyo, Sudan, yeni tanımlanan Bombali virus (BOMV) gibi yeni ortaya çıkacak virüslere etkili geniş spektrumlu immunoterapötiklere gereksinim var

MBP134^{AF}
pan-ebolavirus
antibody cocktail

=



ADI-15878^{AF}

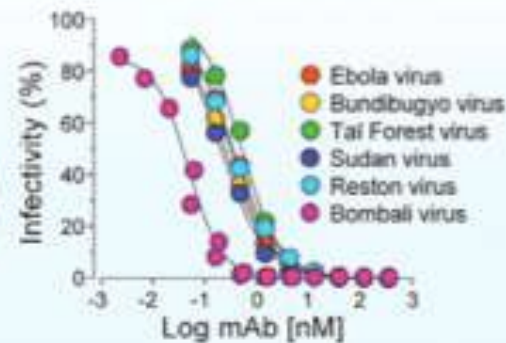
+



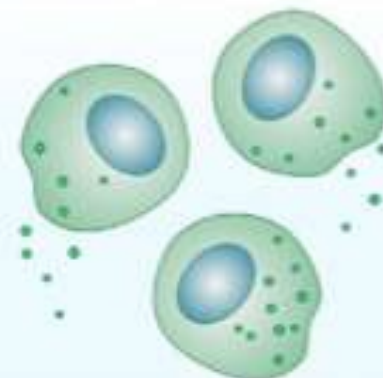
ADI-23774^{AF}



Non-competing mAbs
vs. critical epitopes

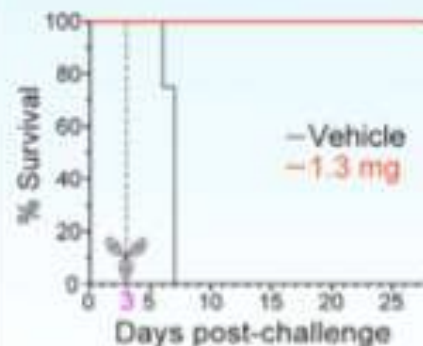


Engineering for
pan-ebolavirus breadth

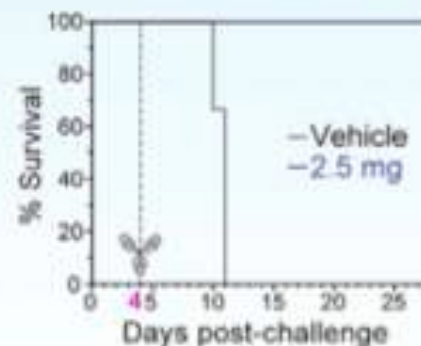


Engineering to optimize
NK cell recruitment

Ebola virus



Sudan virus



Broad
protection in
guinea pigs

MBP134F

- Pan-ebolavirus nötralizasyonu sağlayan iki insan mAbs karışımı
- Karışım kobaylarda EBOV infeksiyonuna karşı tek antikordan daha iyi koruma sağlıyor
- Fc efektör fonksiyonlarının optimize edildiği ikinci jenerasyon karışımda koruyuculuk artıyor
- Tek düşük doz optimize karışım kobayları iki ebolavirusa karşı koruyor

Sonuç

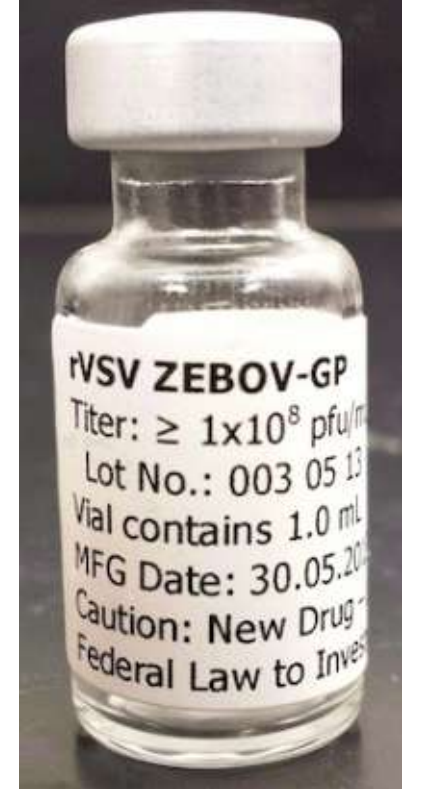
Pasif mAb uygulaması EBOV hastalığından korunmada umut vaat ediyor
MBP134F insandışı primatlarda denenebilecek pan-Ebolavirus mAb kokteyli



rVSV-ZEBOV-GP Ebola aşısı

(Rekombinant veziküler stomatit virüsü-Zaire Ebola virus-glikoprotein Ebola aşısı)

Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nde rVSV-ZEBOV-GP Ebola aşısı halka (ring) aşılama stratejisi etkinliğinin ön sonuçları: araştırmamanın salgın kontrolüne entegrasyonuna bir örnek



İndeks olgular ve halkaların başlangıç özellikleri

Table 1. Baseline characteristics of index cases and rings (August 1, 2018 to March 25, 2019).

Index cases used to define rings	
Age in years	28 (16 - 38)
Women	350/658 (53%)
Time from symptom onset to confirmation of the index case of EVD	6 (3 - 8)
Time from symptom onset to start of ring vaccination	7 (3 - 10)
Rings characteristics	
Number of people in ring	104 (59 - 157)
Number of people in healthcare workers clusters	123 (68 - 252)
Number of people in targeted geographic areas	440 (320 - 559)
Number of people vaccinated	93965
Age in years	28 (17 - 40)
Women	39651 (42%)
No detailed contact information (no consent)	2449 (3%)
Contact of contact	68279 (73%)
Contact	22298 (24%)
High-risk contact	8123 (9%)

Data are median (25th quartile - 75th quartile) or n/N (%).

Aşılı, risk altındaki kişilerde doğrulanmış Ebola hastalığı

Confirmed EVD cases among all eligible, consented and, vaccinated people at risk

Semptomlar aşidan <10 gün sonra Semptomlar aşidan ≥ 10 gün sonra Aşılı kişilerdeki tüm EVD

Number of EVD cases (rings with EVD cases)	56 (45)	15 (15)	71 (60)
İndeks olgu ile teması			
Contact of contact	5	2	7
Non high-risk contact	1	0	1
High-risk contact ^δ	48	6	54
Healthcare worker	2	7	9
Klinik sonuç			
Death (rings with EVD cases)	9 (9)	0 (0)	9 (9)
Alive	39	15	54
Illness ongoing ^λ	8	0	8

Edinilen bilgilerden çıkarılacak önemli halk sağığı mesajları

- Bu sonuçlar VSV-ZEBOV-GP Ebola aşısının yüksek etkinliğini doğruluyor.
- Aşılamadan ≥ 10 gün sonra ortaya çıkan Ebola olgularında ölüm bildirilmemiş
- Ebola gelişen olgularda vaka ölüm hızı aşıllıların tümünde azalmış
- Aşının ölümden koruma etkinliği yüksek
- Sağığı çalışanları ve ön cephe çalışanlarının aşılanması aşının bu kişilerde hastalık ve ölümü engellemekte de etkili olduğunu göstermiştir

Edinilen bilgilerden çıkarılacak önemli halk sağlığı mesajları

- Halka aşılama stratejisi salgın sırasında Ebola aşılması için çok etkin
- Yalnız iki temasının temasısında EVD gelişmiş
 - Halka aşılama üçüncül olguları engellemede etkili
- Çiçek hastalığı stratejilerine dayanan bir yaklaşım
 - Ebola temel olarak insan-insan temasıyla bulaşıyor
 - Nispeten uzun bir seri aralığı var (2 hafta)
 - Risk altındaki kişiler saptanabilir
 - Temaslılar ve temaslıların temaslıları
- İnfekte olmuş kişilerin aşılanması da sağ kalım şansını artırabilir
- Güvensiz koşullarda çalışan ekipler için de uygun
 - Aşı sarfiyatını sınırlayan bir aşılama stratejisi

Short communication

Ebola epidemic in war-torn Democratic Republic of Congo, 2018: Acceptability and patient satisfaction of the recombinant Vesicular Stomatitis Virus – Zaire Ebolavirus Vaccine

Masumbuko Claude Kasereka^a, Julia Sawatzky^b, Michael T. Hawkes^{c,d,e,*}

^aUniversité Catholique du Crahen, Butembo, Democratic Republic of the Congo

^bUniversity of Alberta, Edmonton, Canada

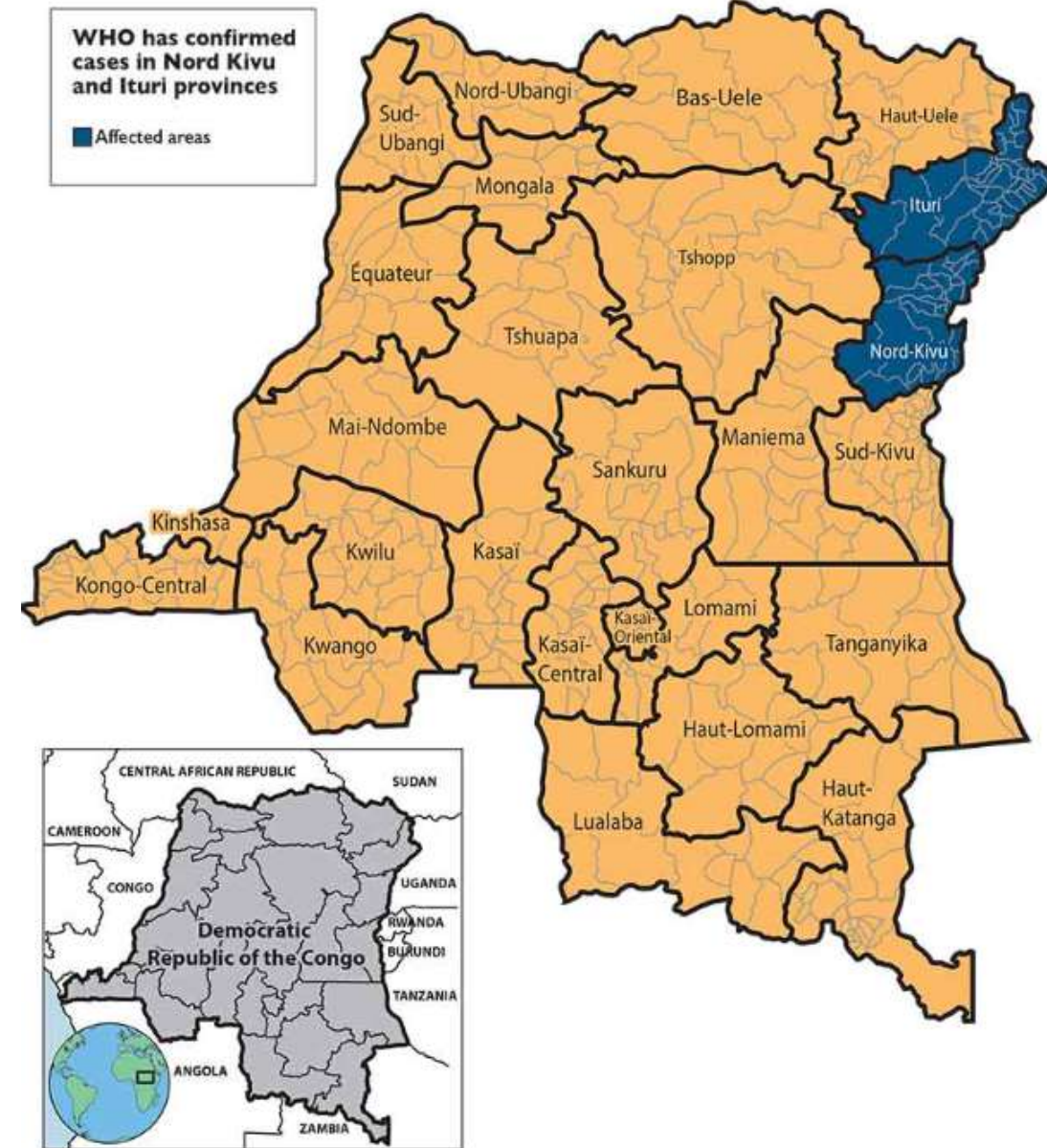
^cDepartment of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Canada

^dDepartment of Medical Microbiology and Immunology, University of Alberta, Edmonton, Canada

^eSchool of Public Health, University of Alberta, Edmonton, Canada

Kongo Demokratik Cumhuriyetinde Ebola salgını, 2018:
Veziküler stomatit virusu-Zaire Ebolavirus aşısının kabul
edilebilirliği ve hasta memnuniyeti

Ağustos 2018 Ebola salgını



- Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nin doğusunda ortaya çıkan Ebola salgını
 - Tarihte en büyük ikinci Ebola salgını
 - Veziküler stomatit virüsü-Zaire Ebolavirus aşısının yaygın kullanıldığı ilk salgın
- İstenmeyen etkiler, aşı tatmini ve yeni aşıya yönelik eğilimler
- KDC'de aşılanan 90 kişi ve 96 kontrole anket uygulanmış

Anket sonuçları

- İstenmeyen etki %83 (75/90)
- Aşığı başkalarına önerenler %84 (76/80)
- Önermeyenler %7 (6/90)
- Aşı olmayanlardan aşı bulsaydı aşılanmak isteyecekler %72 (69/96)
- Aile bireyleri için aşığı kabul edenler %82 (153/186)

rVSV-ZEBOV aşısı iyi tolere edilmiş ve toplum tarafından kabul edilebilirliği yüksek bulunmuş

rVSV-ZEBOV alıcılarında istemeyen etkiler ve eğilimler

Table 2

Adverse events and attitudes of 90 rVSV-ZEBOV recipients in Eastern DRC.

Characteristic	n (%)
<i>Reason for vaccination</i>	
Contact of a case	76 (84)
Health care worker	14 (16)
<i>Self-reported adverse effects</i>	
None	15 (17)
One or more:	75 (83)
Headache	52 (69)
Fatigue	32 (43)
Pain at injection site	32 (43)
Myalgia	18 (24)
Nausea	7 (9)
Fever	6 (8)
Arthralgia	5 (7)
Diarrhea	5 (7)
Generalized rash	4 (5)
Vomiting	3 (4)
Induration at injection site	0 (0)
Other ¹	4 (5)



Malarya aşısı: büyük bir aşama



- “Sıfır malarya benimle başlıyor”
 - Dünya Sıtma Günü sloganı, 23 Nisan 2019
- Malaryanın 2030’a kadar elimine edilmesi
 - Afrika Birliği kampanyası ve Sürdürülebilir Gelişme Hedefi 3,
- Malarya olgu sayısı
 - 2000 262 milyon
 - 2017 219 milyon
- Cibiliklerin yaygın kullanımı ve aralıklı kemoterapi ile mümkün oldu
- 2015-2017 arasında belirgin bir gelişme sağlanamadı
- 2017 453.000 ölüm, %61’i 5 yaş altı
- RTS, S malarya aşısı pilot programının başlaması Sahra altı Afrikada malarya eliminasyonu için önemli bir fark yaratabilir



- 2019 Dünya Malarya Günü'nde dünyanın ilk malarya aşısı RTS,S/AS01'in geniş kapsamlı şekilde uygulanacağı vurgulandı
 - (Mosquirix; GlaxoSmithKline, Belçika), Malawi.
- RTS,S
 - *P. falciparum* sirkumsporoitoit proteininin bir bölümü HBsAg ile birleştirilmiş (RTS), ve HBsAg (S) ile kombine edilmiş
- Son on yılda malaryaya karşı savaşta tüm kazanımlara karşın her iki dakikada bir ölüm

RTS, S

- Tüm çalışmalarda RTS, S ile 12.000 çocuk aşılandı
- 6 aylık çocukta, bir ay arayla üç doz, son dozdan 18 ay sonra rapel
- 5 yaş üstü, 4 doz aşılanan çocuklarda, 4 yıl izlem,
 - cebinlik kullanımının etkisine ek olarak
- Malarya epizodları %39 azalma
 - Kontrol grubu (n=2336) 1.14 olgu/yıl,
 - Aşı grubunda (n=2776) 0.79 olgu/yıl
- Yaşamı tehdit eden ciddi malarya epizodları %29 azalma
 - Kontrol grubu 135 olgu (%0.06)
 - Aşı grubu 94 olgu (%0.04)

RTS, S

- İzlemin ilk 18 ayında üç primer aşı dozundan sonra klinik malarya epizodları %46 azalma
 - Kontrol grubu (n=2328) 1.17 olgu/yıl
 - Aşı grubu (n=4557) 0.69 olgu/yıl
- Yaşamı tehdit eden ciddi malarya epizodlarında %36 azalma
 - Kontrol grubu 95 olgu (%0.04)
 - Aşı grubu 120 olgu (%0.03)
- Hastalık yükünün yüksek olduğu bölgelerde, bu etkinlik kısıtlı da olsa
 - Önemli hak sağlığı yararları sağlayabilir
 - Çocukları malaryadan en çok zarar görecekları dönemde etkili
- Aşı global düzenleyici otoriteler ve pilot uygulamanın yer alacağı üç ülke (Malawi, Gana, Kenya) tarafından değerlendirilmiş ve pilot uygulamada kullanılması onaylanmıştır

1 Adepoju P. RTS,S malaria vaccine pilots in three African countries. Lancet 2019; 393: 1685.

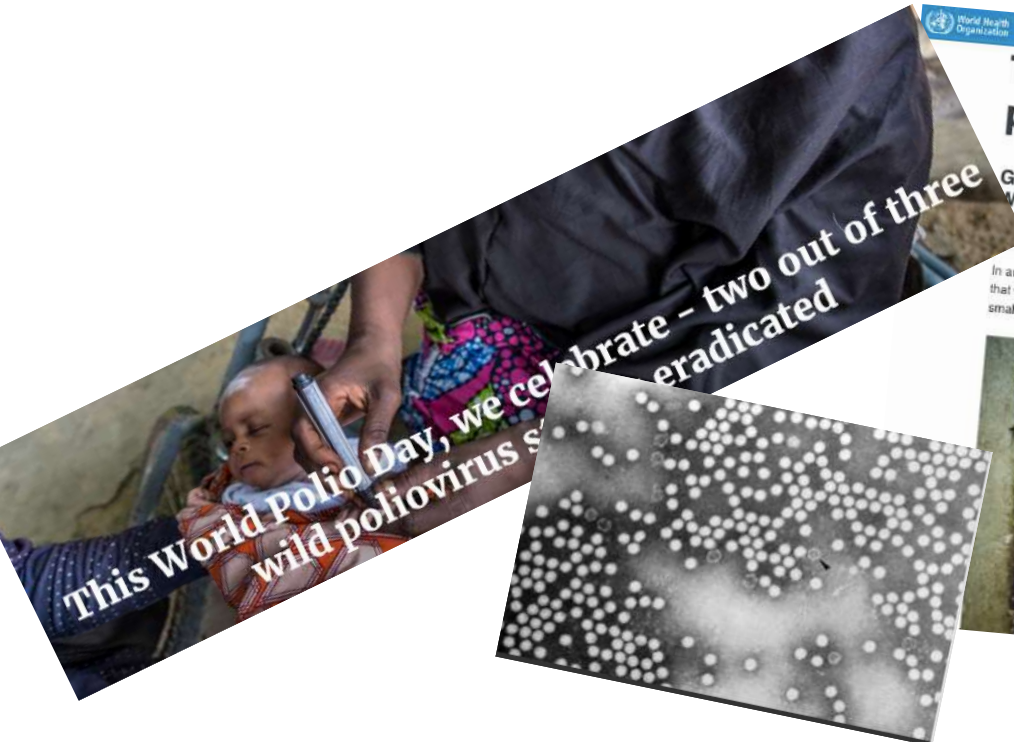
2 RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. Lancet 2015; 386: 31–45.

3 European Medicines Agency. Mosquirix: product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/mosquirix-product-information_.pdf (accessed June 25, 2019).



WPV3 eradikasyonu

24 Ekim 2019'da, Dünya polio gününde polio virus tip 3'ün eradike edildiği duyuruldu



WPV3 eradikasyonu

- Çiçek (1980) ve WPV2'den (2015) sonra eradike edilen üçüncü hastalık oldu
 - Çiçek 1977 Somali
 - WPV2 1999 Aligarh, Kuzey Hindistan
- Geriye yalnız WPV1 kaldı
 - Afganistan-Pakistan sınır bölgesi

Polio eradication by country

■ Endemic ■ Polio-free (not certified) ■ Polio-free (WHO certified) ■ No data

1988



2019*

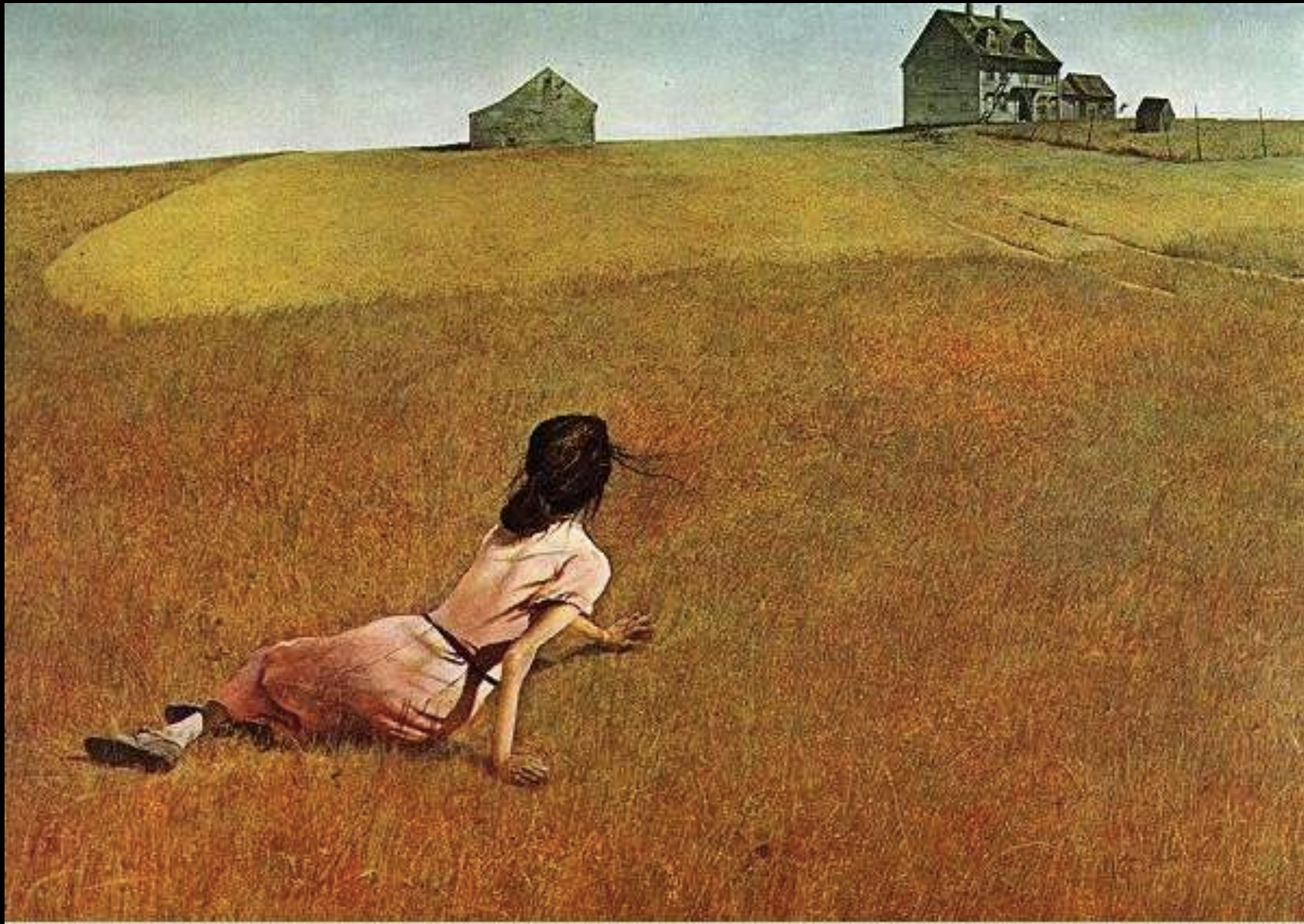


Sources: Our World in Data; Global Polio Eradication Initiative
The Economist

*At August 14th
†No reported cases since August 21st 2016

Polio

- Polio özellikle 5 yaş altındaki çocukları etkiler
- 1/200 çocukta geri dönüşümsüz paralizi
 - Paralizi olanların %5-10'u solunum kaslarının paralizisi ile kaybedilir
- Vahşi polio olgu sayısı 1988'den bugüne %99 azalmıştır
 - 1988 350.000 olgu
 - 2018 33 olgu
- İnfekte tek bir çocuk bile kalsa tüm ülkelerin çocukları risk altında
- Polio tutunduğu son bölgelerden eradike edilemezse on yıl içinde yeniden tüm dünyaya yayılabilir



Christinas World, Andrew Wyeth 1948

FDA toplum kökenli pnömoni tedavisinde kullanılacak yeni bir antibiyotığı onayladı

FDA NEWS RELEASE

FDA approves new antibiotic to treat community-acquired bacterial pneumonia

[f Share](#) [t Tweet](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

For Immediate Release: August 19, 2019

The U.S. Food and Drug Administration today approved Xenleta (lefamulin) to treat adults with community-acquired bacterial pneumonia.

Lefamulin: Umut vaat eden yeni bir pleuromutilin antibiyotik yolda



Expert Review of Anti-infective Therapy



ISSN: 1478-7210 (Print) 1744-8336 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierz20>

Lefamulin: a promising new pleuromutilin antibiotic in the pipeline

Caroline Dillon, Anthony J Guarascio & Jordan R Covvey

To cite this article: Caroline Dillon, Anthony J Guarascio & Jordan R Covvey (2018): Lefamulin: a promising new pleuromutilin antibiotic in the pipeline, Expert Review of Anti-infective Therapy, DOI: [10.1080/14787210.2019.1554431](https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1554431)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1554431>

Lefamulin

- ABD’de toplum kökenli pnömoni (TKP)
 - Bir milyon kişi/yıl hastaneye yatıyor
 - 50.000 kişi/yıl yaşamını yitiriyor
- Lefamulin vs TKP etkenleri
 - *S. pneumoniae*, *S. aureus* (MSSA), *H. influenzae*,
 - *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*
 - MRSA’ya in vitro etkili, fakat yeterli klinik veri yok
- *S. pneumoniae* gibi bakterilerde artan antibiyotik direnci
 - Yeni etki mekanizmalarına sahip yeni antibiyotikler gerekli
- Sistemik olarak uygulanan ilk semisentetik pleuromutilin
- TKBP için monoterapi seçeneği
 - Florokinolon tedavisine alternatif
- Bazı bakteriyel deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve TKBP etkenlerine karşı güçlü etki
- *S. pneumoniae* ve *S. aureus* için diğer antibiyotik sınıfları ile çapraz direnç yok

- İki klinik çalışmada (1289 hasta) lefamulin oral ve IV olarak kullanıldığında TKP'de moksifloksasin $\pm$ linezolid kadar etkili
- En sık istenmeyen etkiler
 - İshal, bulantı, injeksiyon yerinde reaksiyon, karaciğer enzimlerinde artış ve kusma
 - QT aralığında uzama
 - QT aralığında uzama, aritmi (antiaritmik kullanımı), QT aralığını uzatan başka ilaçlar kullananlar lefamulinden kaçınmalı
 - Lefamuline aşırı duyarlıkta kullanılmamalı
 - Hayvan çalışmalarında fetusa zarar bulguları
 - Gebeler veya gebe kalabilecek kişiler fetusa olası riskler konusunda uyarılmalı
 - Gebe kalabilecek kişiler lefamulin tedavisi sırasında ve son dozdan iki gün sonrasına kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalı

3.5 milyon Suriye’li göçmenin gelişinden sonra Türkiye’de infeksiyon hastalıkları profili

ARTICLE IN PRESS

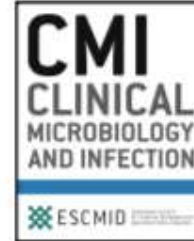
Clinical Microbiology and Infection xxx (xxxx) xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Narrative review

Profiling infectious diseases in Turkey after the influx of 3.5 million Syrian refugees

Ö. Ergönül ^{1,*}, N. Tülek ², I. Kayı ³, H. Irmak ⁴, O. Erdem ⁴, M. Dara ⁵

¹) Koç University, School of Medicine, Infectious Diseases Department, Istanbul, Turkey

²) Atılım University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³) Koç University, School of Medicine, Department of Public Health, Istanbul, Turkey

⁴) Ministry of Health, Public Health Institute, Ankara, Turkey

⁵) Communicable Diseases, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

- 2011'den bugüne 5 milyondan fazla Suriye'li sığınmacı oldu
- 3.6 milyon kişi Türkiye'ye geldi
- Çatışma bölgesinden gelen çocukların aşıli olma olasılığı düşük
- Geçici barınma bölgelerinde aşılanma >%95
- Sığınmacılar aşılanmaya açık



Suriye'li sığınmacılarda görülen infeksiyonlar

2012-2016

- 1.299.209 solunum yolu infeksiyonu
- 158.058 ishal, 59 kanlı ishal
- 1354 hepatit A
- 108 aktif tüberküloz
- Tüm Türkiye'de 7794 kutanöz Leishmaniasis
- Suriye'li sığınmacılardan sonra Leishmaniasis ve kızamık olgularında artış
- Tüberküloz, vektörle bulaşan hastalıklar, sağlık bakımıyla ilişkili hastalıklar ve cinsel yolla bulaşan hastalıklarda belirgin bir artış görülmedi
- Suriyeli sığınmacılar yaşam ve çalışma koşulları nedeniyle hastalıklardan zarar görebilecek bir grup

