



## Yılın Ses Getiren Makaleleri Toplumdan Kazanılan İnfeksiyonlar

Dr Banu Karaca

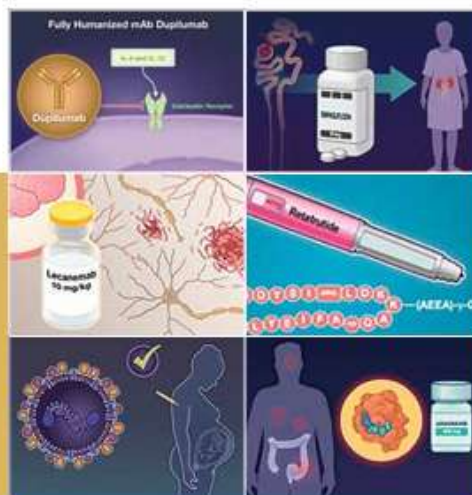
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

# Sunum Planı

- Alanımızda önemli dergilerin 2023 yılı değerlendirmeleri
- 2023 yılı pubmed neler diyor?
- *Nature* bilim fotoğrafları, ilk 10 bilim insanı
- *Ciddi toplum kökenli pnömonide hidrokortizon kullanımı*
- *Rifampin duyarlı tüberkülozda tedavi stratejisi*
- *İnfant yaş grubunda RSV enfeksiyonunu önlemede gebede bivalan prefüzyon F aşısı*
- *İleri yaş erişkin grubunda RSV bivalan prefüzyon F aşısının etkinlik ve güvenliği*

# Notable Articles of 2023

A collection of articles from the *New England Journal of Medicine*  
selected by NEJM editors



## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 9, 2023

VOL. 388 NO. 10

### Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

Nicholas I. Paton, M.D., Christopher Cousins, M.B., Ch.B., Celina Suresh, B.Sc., Erlina Burhan, M.D., Ka Lip Chew, F.R.C.P.A., Victoria B. Dalay, M.D., Qingshu Lu, Ph.D., Tutik Kusmiati, M.D., Vincent M. Balanag, M.D., Shu Ling Lee, B.Sc., Rovina Ruslami, Ph.D., Yogesh Pokharkar, M.Sc., Irawaty Djaharuddin, M.D., Jani J.R. Sugiri, M.D., Rholine S. Veto, M.D., Christine Sekaggya-Wiltshire, Ph.D., Anchalee Avihingsanon, M.D., Rohit Sarin, M.D., Padmasayee Papineni, F.R.C.P., Andrew J. Nunn, M.Sc., and Angela M. Crook, Ph.D., for the TRUNCATE-TB Trial Team\*

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 20, 2023

VOL. 388 NO. 16

### Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants

B. Kampmann, S.A. Madhi, I. Murjal, E.A.F. Simões, B.A. Pahud, C. Llapur, J. Baker, G. Pérez Marc, D. Radley, E. Shittu, J. Glanternik, H. Snaggs, J. Baber, P. Zachariah, S.L. Barnabas, M. Fausett, T. Adam, N. Perreras, M.A. Van Houten, A. Kantele, L.-M. Huang, L.J. Bont, T. Otsuki, S.L. Vargas, J. Gullam, B. Tapiero, R.T. Stein, F.P. Polack, H.J. Zar, N.B. Staerke, M. Duron Padilla, P.C. Richmond, K. Koury, K. Schneider, E.V. Kalinina, D. Cooper, K.U. Jansen, A.S. Anderson, K.A. Swanson, W.C. Gruber, and A. Gurtman, for the MATISSE Study Group\*

BEST OF JAMA NETWORK

## Most Viewed Articles 2023 - JAMA

**QUICK LINKS:** [MOST VIEWED - JAMA](#) [MOST VIEWED](#) [MOST DISCUSSED](#) [TOP AUDIO](#) [TOP VIDEO](#) [PREVIOUS](#)

Read the most popular *JAMA* articles in 2023 including studies of ivermectin for COVID-19, new anti-amyloid- $\beta$  monoclonal antibody (MAB) treatments for dementia, psilocybin for depression, weight loss drugs for obesity, and more.

**Effect of Higher-Dose Ivermectin for 6 Days vs Placebo on Time to Sustained Recovery in Outpatients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial**

JAMA | *Original Investigation* | February 20, 2023

**Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial**

JAMA | *Original Investigation* | July 17, 2023

**Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection**

JAMA | *Original Investigation* | May 25, 2023

**Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial**

JAMA | *Original Investigation* | August 31, 2023

**Quantity of Melatonin and CBD in Melatonin Gummies Sold in the US**

JAMA | *Research Letter* | April 25, 2023

**Salve Lucrum: The Existential Threat of Greed in US Health Care**

JAMA | *Viewpoint* | January 30, 2023

**Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss**

JAMA | *Research Letter* | October 5, 2023

**Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults Hospitalized With Acute Infection: The ACORN Randomized Clinical Trial**

JAMA | *Original Investigation* | October 14, 2023

**Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023**

JAMA | *Research Letter* | April 6, 2023

**Death by Patient Portal**

JAMA | *A Piece of My Mind* | June 30, 2023

**The New Crisis of Increasing All-Cause Mortality in US Children and Adolescents**

JAMA | *Viewpoint* | March 13, 2023

**Surgical Site Infection Prevention: A Review**

JAMA | *Review* | January 17, 2023

## Most read

### ARTICLES

Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial

Bramante et al.

### CORRESPONDENCE

Short-term effectiveness of the XBB.1.5 updated COVID-19 vaccine against hospitalisation in Denmark: a national cohort study

Hansen et al.

### ARTICLES • *Open Access*

Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study

Watson et al.

### CORRESPONDENCE

Fast evolution of SARS-CoV-2 BA.2.86 to JN.1 under heavy immune pressure

Yang et al.

## CLINICAL INFECTIOUS DISEASES

### The New Normal: Delayed Peak Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Loads Relative to Symptom Onset and Implications for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Testing Programs

Jennifer K Frediani and others



In a highly immune adult population, median severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral loads by cycle threshold and antigen measurements peaked around the fourth day of symptoms, with implications for testing practice. In contrast, viral loads for influenza A peaked soon after symptom onset.

### Evaluation and Management of Diabetes-related Foot Infections

Nicolas W Cortes-Penfield and others



Diabetes-related foot ulcers (DFUs) have a global prevalence of 6.3%, reaching 13% in North America [ 1 ]. DFUs have a dismal prognosis, with 5- and 10-year survival rates of approximately 50% and 25%, respectively [ 2 , 3 ]. Infection, complicating >40% of DFUs, is often the coup-de-grace; ...

### Antibiotic Myths for the Infectious Diseases Clinician

Erin K McCreary and others

Antimicrobials are commonly prescribed and often misunderstood. This narrative will focus on myths relevant to nuanced consultation from infectious diseases specialists, particularly surrounding specific considerations for a variety of antibiotics.

### Mothers' Days

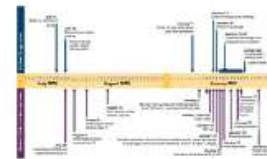
Gretchen S Arnoczky



12 May 2020 My kids have breakfast, homemade gifts, and a shelter-at-home Mother's Day planned. I try to enjoy my bacon and egg sandwich, but I'm distracted because my friend Jenny is in labor in an N95 mask. She tested positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) 12 days ago. She was 22 weeks ...

### Fatal Human Rabies Infection With Suspected Host-Mediated Failure of Post-Exposure Prophylaxis Following a Recognized Zoonotic Exposure—Minnesota, 2021

Stacy M Holzbauer and others

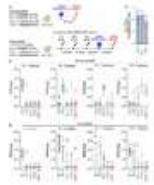


A patient died of bat-borne rabies despite receipt of post-exposure prophylaxis. Rabies biologics failure was ruled out; undiagnosed immunosuppression was the most likely explanation for the rare outcome. Post-vaccination serology should be considered for high-risk exposures and suspicion of immunocompromise.

**THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES**

**Impact of Imprinted Immunity Induced by mRNA Vaccination in an Experimental Animal Model**

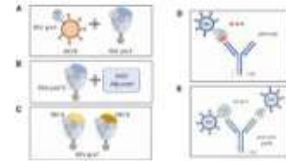
Shigeru Fujita and others



The emergence of SARS-CoV-2 Omicron XBB subvariants raises vaccine effectiveness concerns. Our hamster model demonstrated that ancestral virus-based vaccines failed to produce effective neutralizing antibodies against Omicron subvariants (eg, BQ.1.1, XBB.1) during breakthrough infections, supporting the concept of imprinted immunity.

**Respiratory Syncytial Virus Infection: Old Challenges and New Approaches**

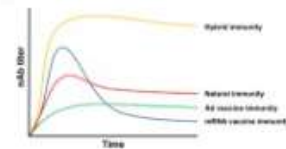
Octavio Ramilo and others



An alternative strategy for RSV prevention in infants is the direct administration of mAbs with markedly improved characteristics compared with the first-generation mAb, palivizumab. The newly designed mAbs have increased potency, because they are directed to preF highly neutralizing epitopes, and ...

**SARS-CoV-2 Hybrid Immunity: The Best of Both Worlds**

Ninaad Lasrado and Dan H Barouch



Three and a half years into the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the nature and durability of protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) still remains unclear. Current COVID-19 mRNA vaccines have been shown to provide minimal protection against ...

**Reduced Exercise Capacity, Chronotropic Incompetence, and Early Systemic Inflammation in Cardiopulmonary Phenotype Long Coronavirus Disease 2019**

Matthew S Durstenfeld and others



Among individuals with cardiopulmonary long coronavirus disease 2019 (COVID-19) >1 year after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, we found reduced exercise capacity compared with recovered individuals. Chronotropic incompetence (inadequate heart rate increase during exercise), early post-COVID inflammation, and Epstein-Barr virus reactivation may provide mechanistic clues. Long coronavirus disease 2019 symptoms were associated with reduced exercise capacity on cardiopulmonary exercise testing >1 year after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. The most common abnormal finding was chronotropic incompetence. Reduced exercise capacity was associated with early elevations in inflammatory markers.

Filter:

Filters applied ^

Research Article ×

January - December 2023 ×

[clear all](#)

Article Type ^

Letter 15

Review Article 6

Editorial 5

Discussion 3

[Short Communication](#) 3

13 results

most read 2023



All content



[Advanced search](#)

Articles (13)

Select all [Save search](#) [Export](#)

sorted by *relevance* | c

ORIGINAL ARTICLE • [Open Access](#)

Cited in Scopus

[The ongoing \*Streptococcus pyogenes\* \(Group A \*Streptococcus\*\) outbreak in London, United Kingdom, in December 2022: a molecular epidemiology study](#)

*Clinical Microbiology and Infection*, Vol. 29, Issue 7, p887–890, Published online: March 14, 2023

Adela Alcolea-Medina, Luke B. Snell, Christopher Alder, Themoula Charalampous, Tom G.S. Williams, on behalf of Synnovis Microbiology Laboratory Group, and others

[Download PDF](#) [Export Citation](#)

ORIGINAL ARTICLE

Cited in Scopus

[Emergence of high-level tigecycline resistance due to the amplification of a \*tet\(A\)\* gene variant in clinical carbapenem-resistant \*Klebsiella pneumoniae\*](#)



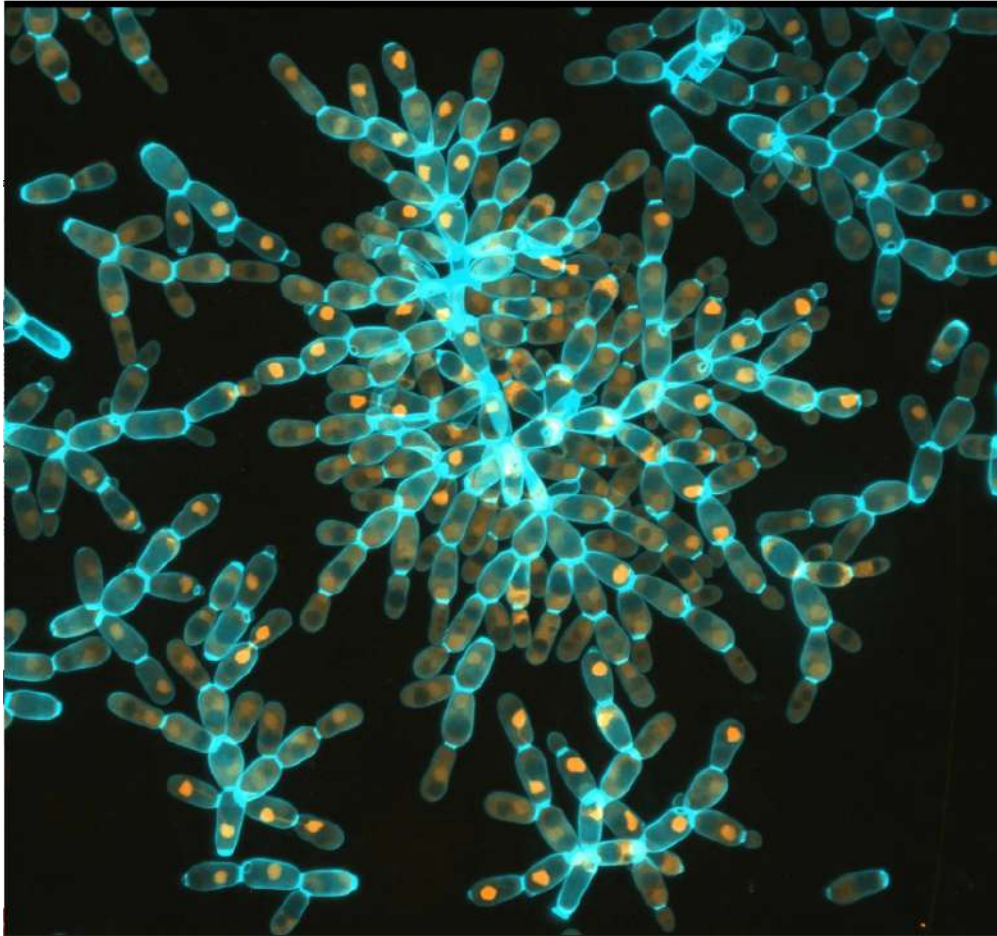
## Most Read Articles

Title	Author	Date
<a href="#">Risk of myocarditis and pericarditis in mRNA COVID-19-vaccinated and unvaccinated populations: a systematic review and meta-analysis</a>	Abdallah Alami, Daniel Krewski, Nawal Farhat, Donald Mattison, Kumanan Wilson, Christopher A Gravel, Patrick J Farrell, James A G Crispo, Nisrine Haddad, Santiago Perez-Lloret, Paul J Villeneuve	20 June 2023
<a href="#">Impact of Long Covid on the school experiences of children and young people: a qualitative study</a>	Alice MacLean, Cervantee Wild, Kate Hunt, Sarah Nettleton, Zoë C Skea, Sue Ziebland	19 September 2023
<a href="#">Correlation of drug exposure and bacterial susceptibility with treatment response for Mycobacterium avium complex lung disease: protocol for a prospective observational cohort study</a>	Xubin Zheng, Li Wang, Lina Davies Forsman, Yangyi Zhang, Yuhang Chen, Xuejiao Luo, Yidian Liu, Judith Bruchfeld, Yi Hu, Jan-Willem C Alffenaar, Wei Sha, Biao Xu	3 October 2023
<a href="#">Using All of Us data to examine the mental health change during COVID-19 pandemic among people living with HIV: A longitudinal study protocol</a>	Shan Qiao, Jiajia Zhang, Chen Liang, Xiaoming Li	3 October 2023

# The best science images of 2023 – *Nature's* picks

nature

in 



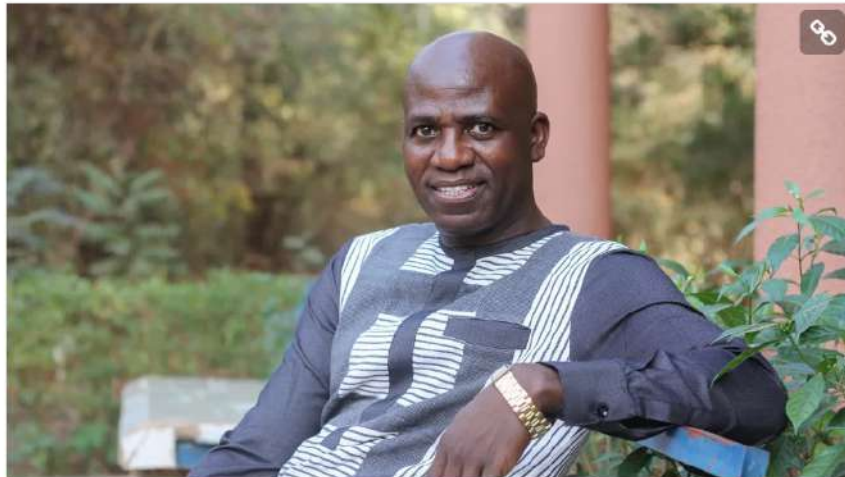
**Yeast snowflake.** This starry cluster of yeast cells is the result of experiments that probed the evolution of multicellular organisms. Researchers selected large cells that evolved to form branching clumps.

# Nature's 10

Ten people (and one non-human) who helped shape science in 2023

**nature**

[Read James Hamlin's full profile](#)



## Halidou Tinto: **Malaria fighter**

A second vaccine for a deadly scourge will soon roll out, thanks to this researcher's rigorous testing.

**Halidou Tinto runs a clinic in rural Burkina Faso that has been instrumental to the approval of the world's first malaria vaccines.**

THE LANCET  
Infectious Diseases

[This journal](#) [Journals](#) [Publish](#) [Clinical](#) [Global health](#) [Multimedia](#) [Events](#) [About](#)

ARTICLES | VOLUME 22, ISSUE 12, P1728-1736, DECEMBER 2022

[Download Full Issue](#)

Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial

Mehreen S Dattoo, MRCP \* • Hamtandi Magloire Natama, PhD \* • Athanase Somé, MD † • Duncan Bellamy, MSc † • Ousmane Traoré, PhD • Toussaint Rouamba, PhD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: September 07, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00442-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00442-X)



infection

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

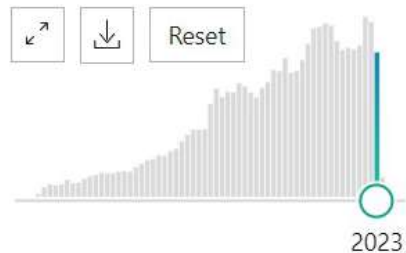
Sort by:

MY NCBI FILTERS

3,833 results

Page 1 of 384

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial. [Clear all](#)

1 [A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Tobramycin Inhalation Solution in Adults With Bronchiectasis With Pseudomonas aeruginosa Infection.](#)

Cite  
Share

Guan WJ, Xu JF, Luo H, Xu XX, Song YL, Ma WL, Liang ZA, Liu XD, Zhang GJ, Zhang XJ, Li RK, Zhu SY, Zhang YJ, Cai XJ, Wei LP, Tian DB, Zhao H, Chen PY, Qu JM, Zhong NS; TORNASOL Study Group. Chest. 2023 Jan;163(1):64-76. doi: 10.1016/j.chest.2022.07.007. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35863486 Clinical Trial.

We evaluated the efficacy and safety of nebulized tobramycin inhalation solution (TIS) in adults with bronchiectasis with Pseudomonas aeruginosa **infection**. RESEARCH QUESTION: Can TIS effectively reduce sputum P aeruginosa density and improve the bronchiectasis-specific qua ...



community acquired infection



Search

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

Save

Email

Send to

Sort by:

Best match



Display options



MY NCBI FILTERS



13 results



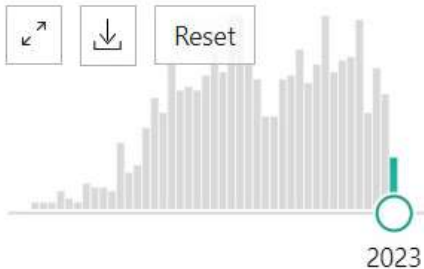
Page

1

of 2



RESULTS BY YEAR



Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial. [Clear all](#)



Hydrocortisone in Severe **Community-Acquired** Pneumonia.

1

Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, Reignier J, Heming N, Plantefève G,

Cite

Souweine B, Voiriot G, Colin G, Frat JP, Mira JP, Barbarot N, François B, Louis G, Gibot S, Guitton C,

Share

Giacardi C, Hraiech S, Vimeux S, L'Her E, Faure H, Herbrecht JE, Bouisse C, Joret A, Terzi N, Gacouin A,

Quentin C, Jourdain M, Leclerc M, Coffre C, Bourgoin H, Lengellé C, Caille-Fénérol C, Giraudeau B, Le

Gouge A; CRICS-TriGGERSep Network.

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 25, 2023

VOL. 388 NO. 21

## Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia

P.-F. Dequin, F. Meziani, J.-P. Quenot, T. Kamel, J.-D. Ricard, J. Badie, J. Reignier, N. Heming, G. Plantefève, B. Souweine, G. Voiriot, G. Colin, J.-P. Frat, J.-P. Mira, N. Barbarot, B. François, G. Louis, S. Gibot, C. Guitton, C. Giacardi, S. Hraiech, S. Vimeux, E. L'Her, H. Faure, J.-E. Herbrecht, C. Bouisse, A. Joret, N. Terzi, A. Gacouin, C. Quentin, M. Jourdain, M. Leclerc, C. Coffre, H. Bourgoin, C. Lengellé, C. Caille-Fénérol, B. Giraudeau, and A. Le Gouge, for the CRICS-TriGGERSep Network\*

# Giriş

- TKP önemli bir halk sağlığı problemi
- DSÖ 2019 yılında 489 milyon ASYE
- Amerika'da yılda 1.5 milyon erişkin TKP nedeni ile hospitalize  
2019 yılında pnömoni 9.ölüm nedeni  
enfeksiyon nedenli ölümlerde ise 1. sırada (yaklaşık 50.000 ölüm)
- Yüksek gelirli ülkelerde TKP nedenli hospitalize olgularda aylık mortalite %10-12
- MV olan olgularda mortalite %30

GBD 2019 LRI Collaborators. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1626-47.

Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adult hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology and mortality. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1806-12.

Heron M. Deaths: Leading Causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021 Jul;70(9):1-114

- Pnömoni ciddi pulmoner ve sistemik inflamasyon  
Gaz değişimi bozukluğu, sepsis, organ yetmezliği ve ölüm riski
- Glukokortikoidler anti inflamatuvar ve immunomodulator
- 7 RCT TKP de glukokortikoidler pozitif etkili  
1 çalışma dışında gruplar arası mortalite çalışılmamış  
6 çalışmada klinik stabilizasyon ve hospitalizasyon süresini azaltır  
hayatta kalıma etkili değil
- Bir başka meta-analiz ciddi TKP de mortaliteyi azaltır orta kanıt düzeyi

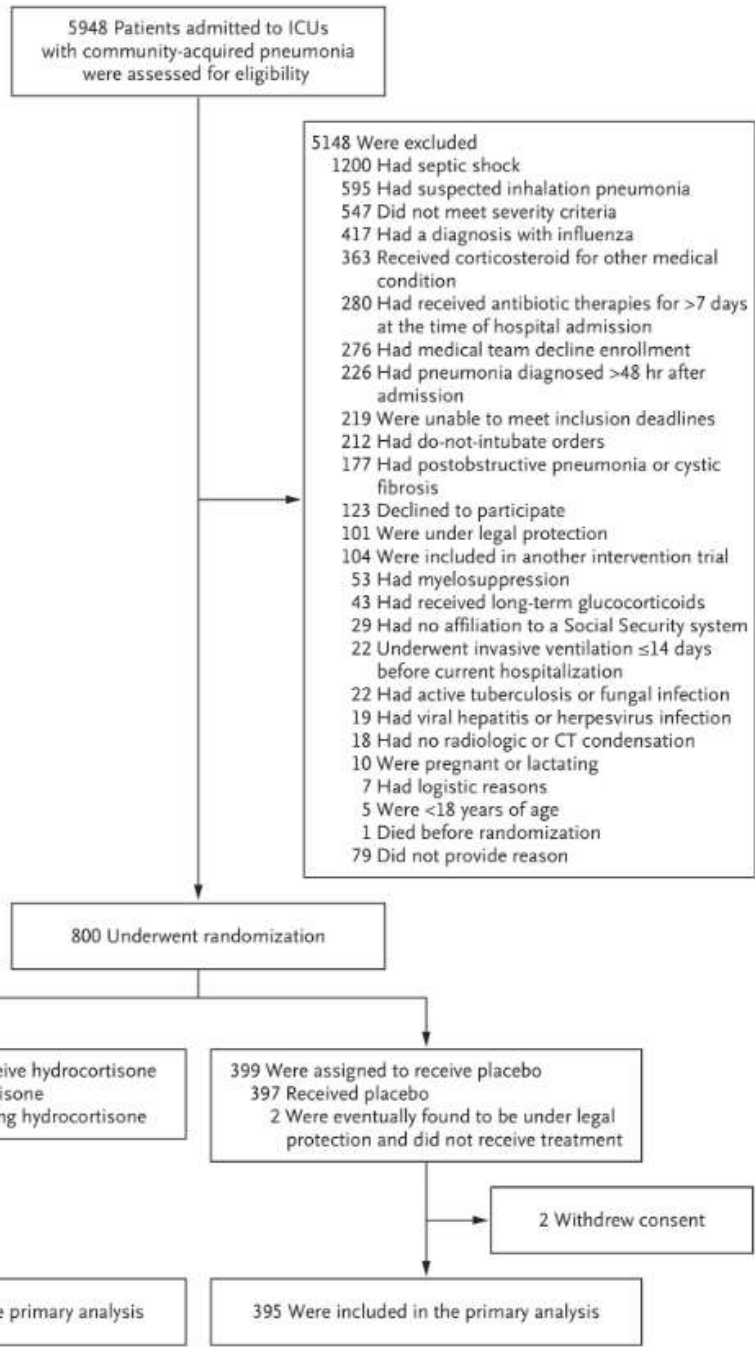


# Amaç

YBÜ yatış verilen ciddi TKP de erken steroid tedavisi 28 günlük mortaliteyi azaltır mı?

# Yöntem

- CAPECOD çalışması
- Faz 3, çok merkezli, çift kör, RC, superiorite çalışması
- 31 Fransız merkez
- Global sepsis değerlendirme ve çalışma grubu  
YBÜ klinik çalışma grubu



28 Ekim 2015- 11 Mart 2020

5948 hasta

800 hasta randomize

401/399

1. gruptan 1 hasta çalışmadan önce eks kontrol grubunda 4 hasta geri çekilmiş

400/395

# Çalışmaya alınma kriterleri

18 yaş üzeri, YBÜ endikasyonu olan klinik ve radyolojik TKP

İnfluenza negatif

Bakteriyolojik inceleme merkezin kararı

- MV (inv/non inv)
- HFNO PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub><300, FiO<sub>2</sub>>%50
- Maske HFNO PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub><300
- Pulmoner severity index>130 (grup 5)

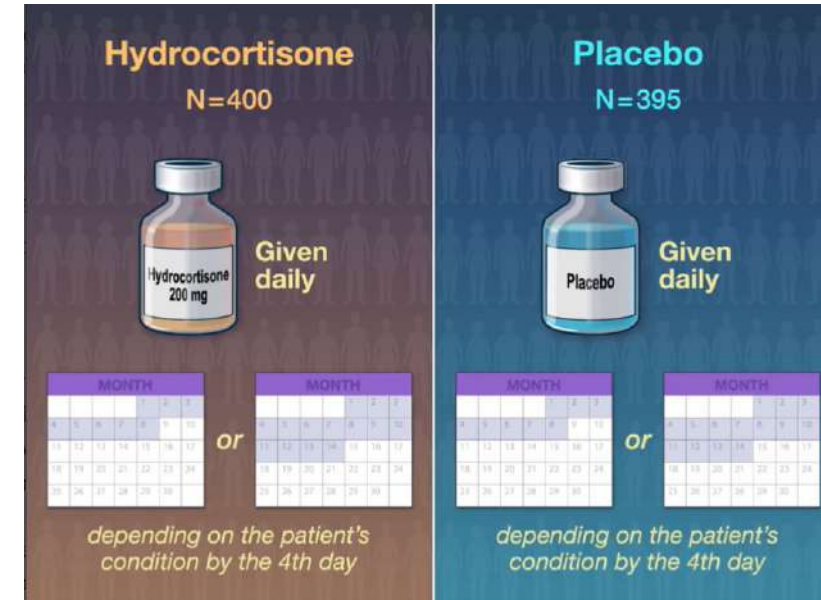
Kriterlerinden **birisi** varsa **ciddi pnömoni**

# Dışlama kriteri

- İNFLUENZA pn6monisi
- Septik şok
- Entubasyon endikasyonu olmayan olgular (do-not-intubate)
- 18 yaş altı

# Değerlendirme, randomizasyon

- Standart antibiyotik ve destek tedavi
- **1. grup** ilk 24 saatte hidrokortizon 200 mg/gün ilk 4 gün devamlı IV
- 8-12 güne uzatma kararı hasta durumuna göre
- Kademeli azaltma
- Tüm olgularda YBÜ çıkışta hidrokortizon kesilmiş
- **Kontrol grubuna** plasebo
- Web bazlı randomizasyon 1:1

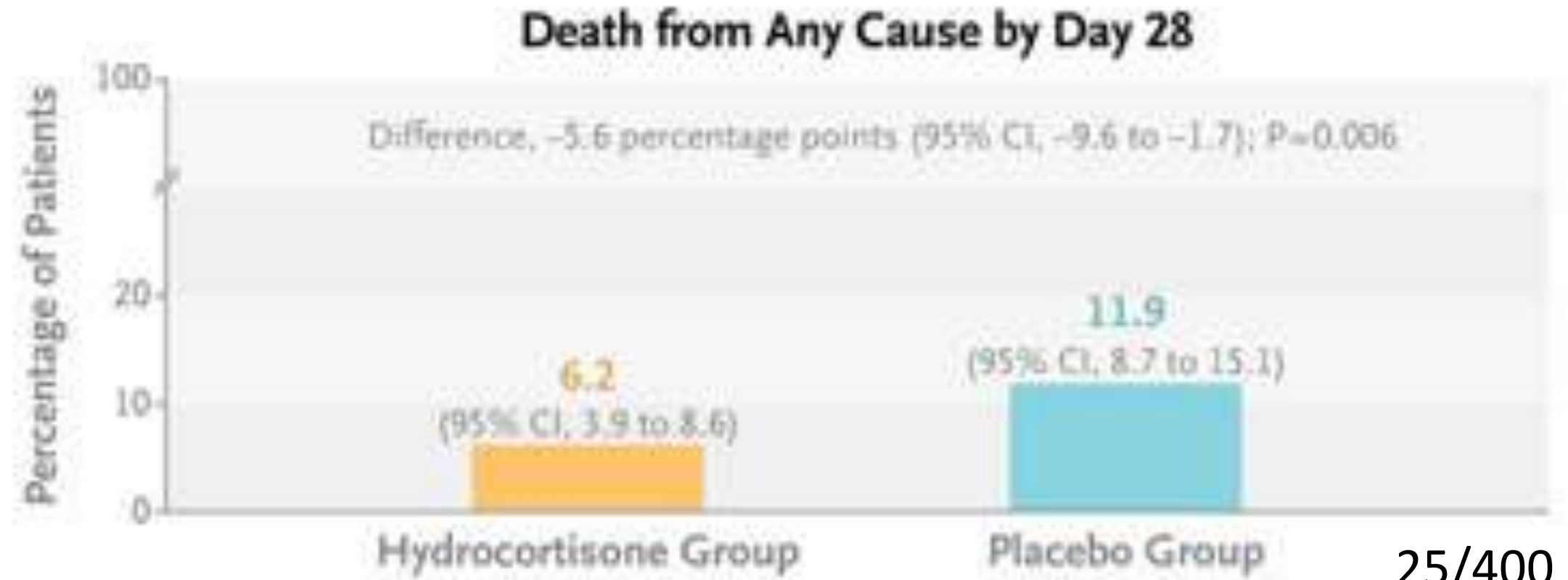


# İstatistik analiz

- 1146 olgu %80 güçlü
- 28. günde %25 mortaliteyi azaltma
- Plasebo gr da %27, kortizon gr da %20.25 beklenen mortalite oranı hesaplanmış
- $p < 0.049$  anlamlı
- Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak, devamlı değişkenler ortalama ve interquartil aralık olarak verilmiş
- 28 ve 90. gün ölüm oranı %95 CI da değerlendirilmiş
- Yüzdelerdeki farklılıklar ve %95 CI Wald metodu ile değerlendirilmiş
- 28 günde mortalite Ki Kare testi ile analiz edilmiş
- Lineer modeller ile subgruplar arasındaki farklar değerlendirilmiş
- Fine ve Gray modelleri ile YBÜ kalış, tedavi karşılaştırması, advers olaylar
- SAS ve R software kullanılmış

# Sonuçlar

## Primer sonlanım



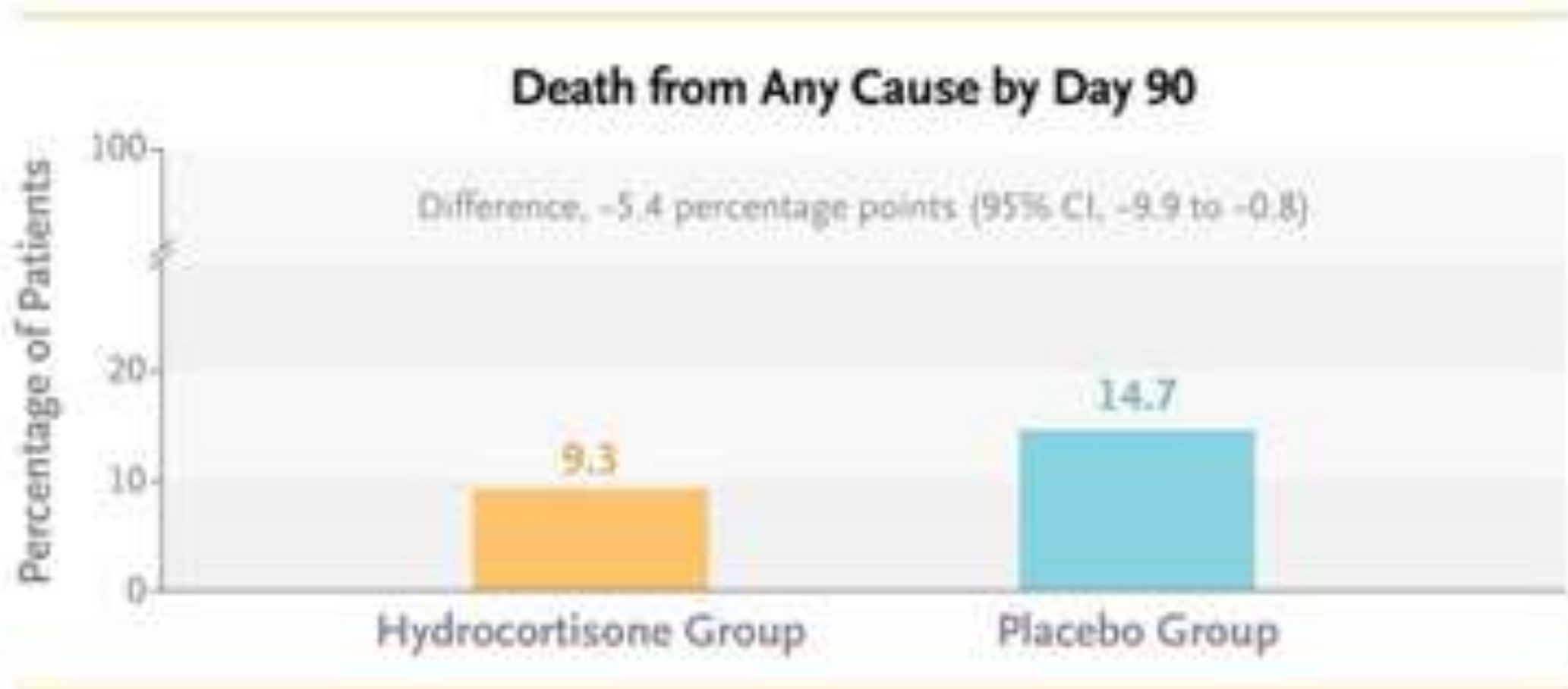
25/400

47/395

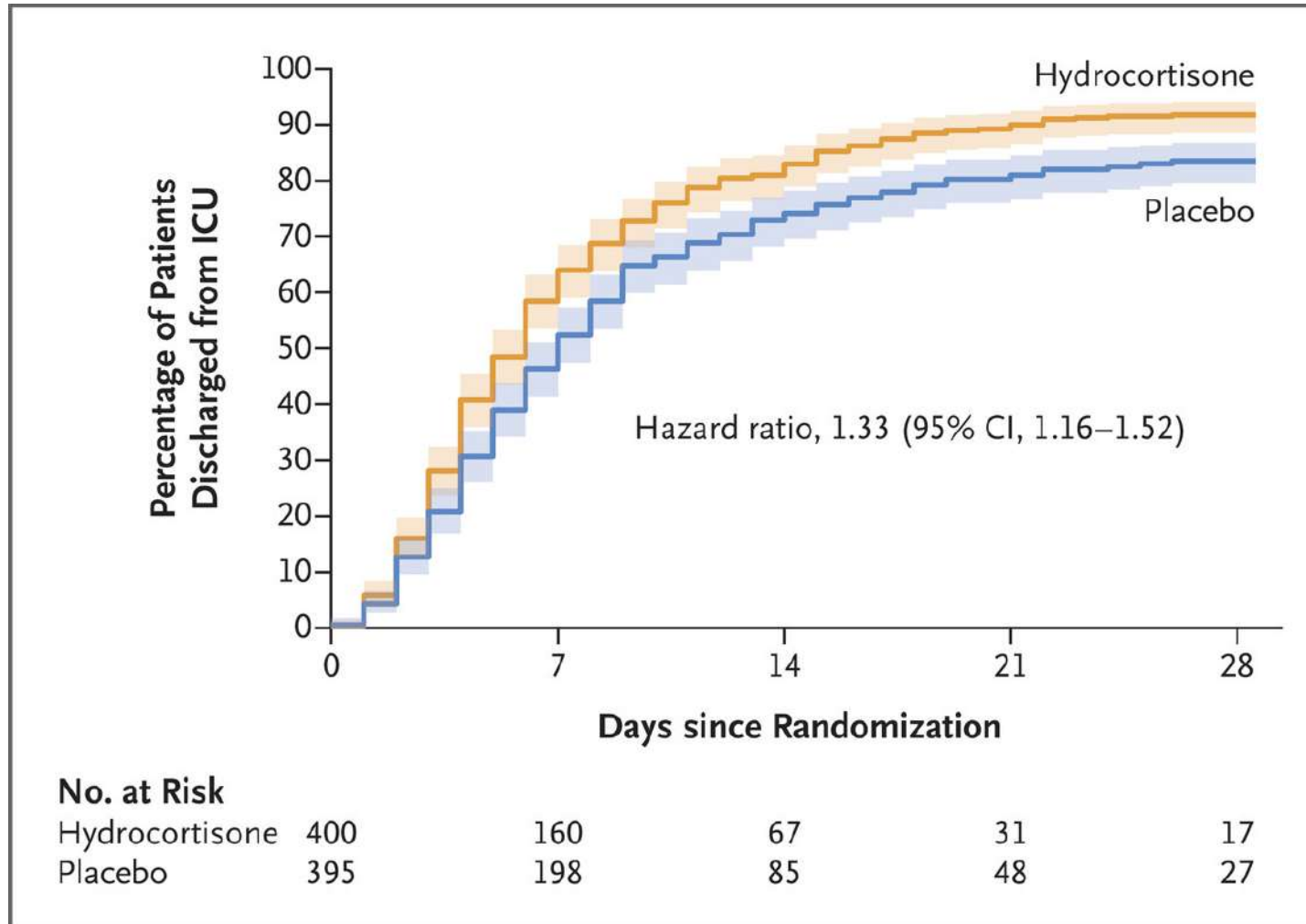


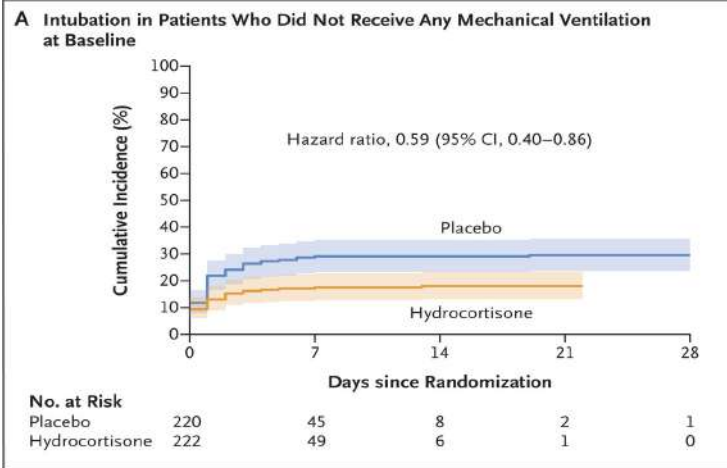


# Sekonder sonlanım

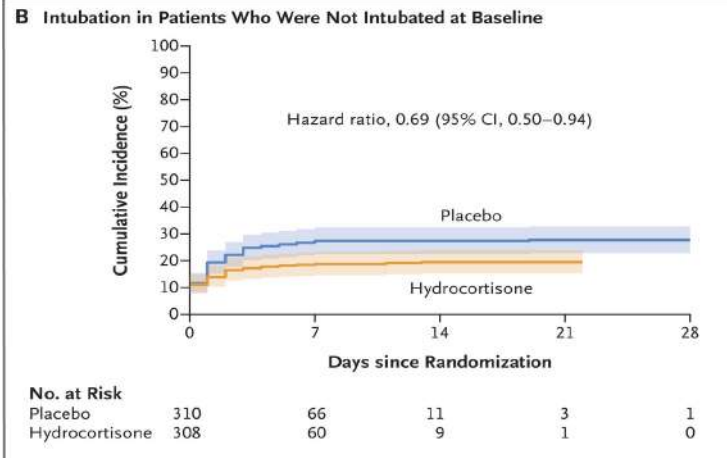


## 28. günde hastaneden çıkış oranları

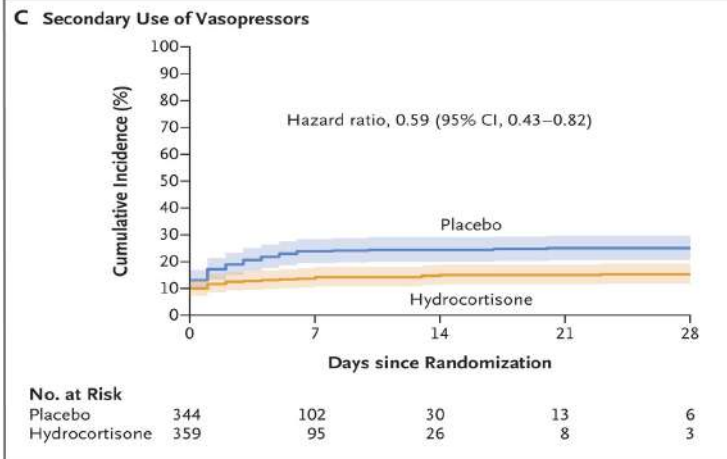




Başlangıçta herhangi bir MV olmayan 442 olguda entubasyonun kümülatif insidansı kortizon gr da **%18**, plasebo gr da **%29.5**



Başlangıçta inv ventilasyon olmayan 618 olguda 28 günden önce inv MV kümülatif insidansı kortizon gr da **%19.5** plasebo gr da **%27.7**

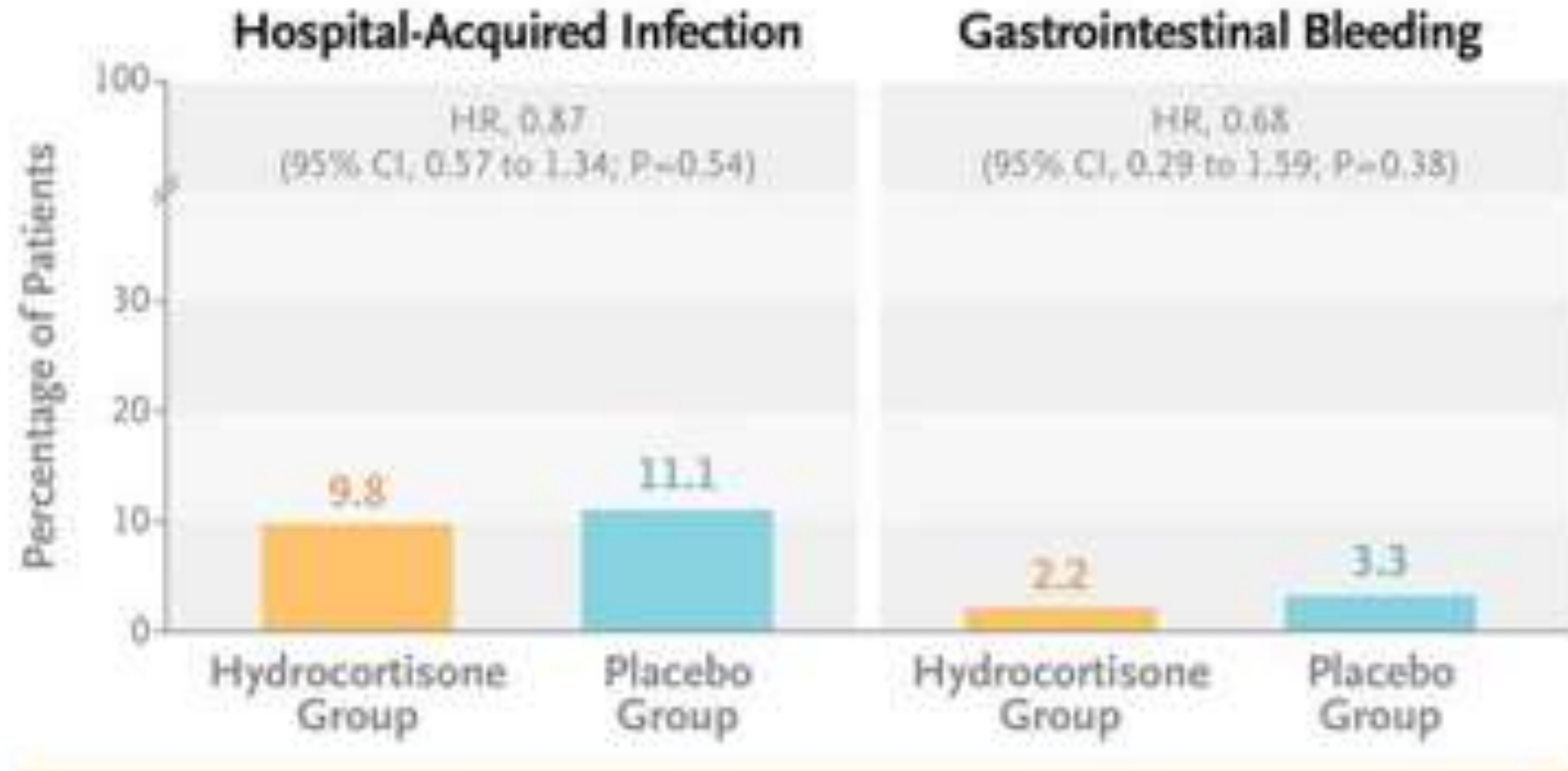


Başlangıçta vazopresör tedavisi almayan 703 olguda vazopresör başlanma oranı kortizon gr da **%15.3**, plasebo gr da **%25**



Pathogen		
No pathogen identified, No. (%)	189 (47.2)	168 (42.5)
At least one pathogen identified, No. (%)	211 (52.7)	227 (57.5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , No. (%)	83 (23.8)	82 (20.8)
<i>Legionella sp.</i> , No. (%)	22 (5.5)	29 (7.3)
<i>Staphylococcus aureus</i> , No. (%)	16 (4.0)	24 (6.1)
<i>Haemophilus influenzae</i> , No. (%)	15 (3.8)	20 (5.1)
Non-pneumoniae Streptococci	13 (3.3)	12 (3.0)
<i>Escherichia coli</i> , No. (%)	13 (3.3)	11 (2.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , No. (%)	11 (2.8)	6 (1.5)
Coagulase-negative Staphylococci	11 (2.8)	4 (1.0)
<i>Chlamydia sp.</i> , No. (%)	4 (1.0)	6 (1.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (1.0)	5 (1.3)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , No. (%)	3 (0.8)	7 (1.8)
Other bacteria, No. (%)	28 (7.1)	32 (8.1)
<i>Myxovirus influenzae</i> , No. (%)	12 (3.0)	12 (3.0)
Rhinovirus	9 (2.3)	6 (1.5)
Respiratory syncytial virus	5 (1.3)	6 (1.5)
Other respiratory viruses, No. (%)	13 (3.0)	4 (1.0)
Fungi and yeasts	2 (0.5)	6 (1.5)

# Advers olay



Advers etki total gr da %19 (70/99)

Hidro kortizon grubunda ilk haftada günlük insülin ihtiyacı daha yüksek

# Tartışma

- Literatürde benzer çalışma az
- TKP YBÜ 120 olgu metilprednizolon tedavi başarısızlık oranını azalttığı gösterilmiş, hastane içi mortaliteye etkisi yok
- TKP nedenli YBÜ yatırılan 584 olgu metilprednizolonun etkinliği yok

Original Investigation | Caring for the Critically Ill Patient

FREE

February 17, 2015

## Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response

A Randomized Clinical Trial

Antoni Torres, MD, PhD<sup>1,2,3,4</sup>; Oriol Sibila, MD, PhD<sup>5,6</sup>; Miquel Ferrer, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>; et al

[Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. 2015;313(7):677-686. doi:10.1001/jama.2015.88

Intensive Care Med (2022) 48:1009–1023  
<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3>

ORIGINAL

## Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia

G. Umberto Meduri<sup>1,2\*</sup>, Mei-Chiung Shih<sup>3,4</sup>, Lisa Bridges<sup>1,2</sup>, Thomas J. Martin<sup>5,6,7</sup>, Ali El-Solh<sup>8,9</sup>, Nitin Seam<sup>10</sup>, Anne Davis-Karim<sup>11</sup>, Reba Umberger<sup>2</sup>, Antonio Anzueto<sup>12,13</sup>, Peruvemba Sriram<sup>14</sup>, Charlie Lan<sup>15</sup>, Marcos I. Restrepo<sup>12,13</sup>, Juan J. Guardiola<sup>16,17</sup>, Teresa Buck<sup>18</sup>, David P. Johnson<sup>18</sup>, Anthony Suffredini<sup>10</sup>, W. Andrew Bell<sup>19</sup>, Julia Lin<sup>3</sup>, Lan Zhao<sup>3</sup>, Lauren Uyeda<sup>3</sup>, Lori Nielsen<sup>3</sup> and Grant D. Huang<sup>20</sup> on behalf of the ESCAPE Study Group

# Tutarsızlık?

- Glukokortikoidlerin farmakodinamik özellikleri farklı
- Temmuz 2000- Mart 2003
- 46 olgu, İtalya
- 6 hastane
- **Hidrokortizon mortaliteyi azaltır**

Clinical Trial > Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 1;171(3):242-8.

doi: 10.1164/rccm.200406-808OC. Epub 2004 Nov 19.

## Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study

Marco Confalonieri <sup>1</sup>, Rosario Urbino, Alfredo Potena, Marco Piattella, Piercarlo Parigi, Giacomo Puccio, Rossana Della Porta, Carbone Giorgio, Francesco Blasi, Reba Umberger, G Umberto Meduri



- Septik şok olguları **X** steroidlerin patofizyolojik prosese etkisi?
- YBÜ geliş ve hidrokortizon başlama süresi kısa erken etki? (<15 saat)
- Kadın cinsiyet daha fazla (30.6%)

Meduri ve ark kadın cinsiyet fazla değil, mortalite benzer oranda, cinsiyete bağlı farklılık?

# Limitasyonlar

- Kontrol grubunda mortalite %11.9 beklenenden düşük (%27)

Hafif hastalar alınmış olabilir

- Septik şok alınmamış
- Standart mikrobiyolojik inceleme zorunlu kılınmamış

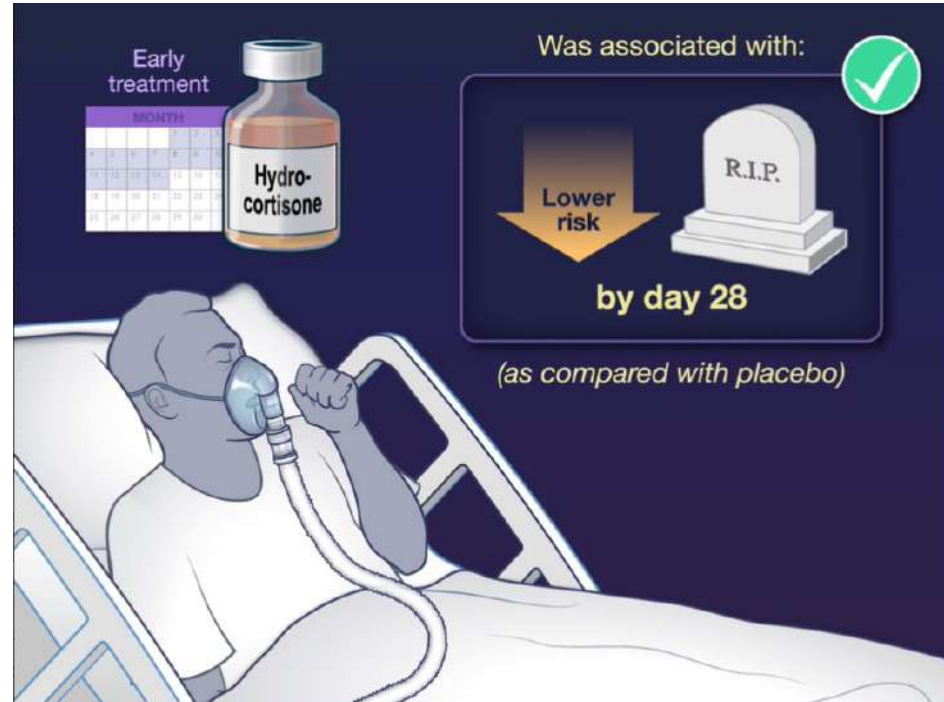
%44.9 olguda patojen izole edilmemiş

Bu konuda titiz yaklaşan çalışmalarda da etken izolasyon oranı %62

- İmmüno-kompromize hasta sayısı az
- Glukokortikoid ile indüklenen hipergliseminin geri dönüşümü değerlendirilmemiş
- Nörofizyolojik ve nöromusküler yan etkileri?
- Devamlı hidrokortizon infuzyonu ve ardından azaltılarak kesme rejimi yüksek kanıt düzeyine sahip değil

# Sonuç

YBÜ de izlenen TKP olgularında erken dönemde başlanan hidrokortizon tedavisi 28 günlük mortaliteyi azaltır ve güvenlidir



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 9, 2023

VOL. 388 NO. 10

## Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

Nicholas I. Paton, M.D., Christopher Cousins, M.B., Ch.B., Celina Suresh, B.Sc., Erlina Burhan, M.D.,  
Ka Lip Chew, F.R.C.P.A., Victoria B. Dalay, M.D., Qingshu Lu, Ph.D., Tutik Kusmiati, M.D.,  
Vincent M. Balanag, M.D., Shu Ling Lee, B.Sc., Rovina Ruslami, Ph.D., Yogesh Pokharkar, M.Sc.,  
Irawaty Djaharuddin, M.D., Jani J.R. Sugiri, M.D., Rholine S. Veto, M.D., Christine Sekaggya-Wiltshire, Ph.D.,  
Anchalee Avihingsanon, M.D., Rohit Sarin, M.D., Padmasayee Papineni, F.R.C.P., Andrew J. Nunn, M.Sc.,  
and Angela M. Crook, Ph.D., for the TRUNCATE-TB Trial Team\*

# Giriş

- 40 yıldan uzun süredir duyarlı pulmoner tbc standart tedavisi tüm dünyada 6 ay R bazlı rejim
- Klinik çalışmalarda kür oranı %95
- Uyum zor
- Tbc eradikasyon hedeflerine ulaşma ve direnç gelişimi riski
- Klinik çalışmalarda daha kısa rejimler ile kür olasılığı
- Yeni rejimler gerekli

- 791 rifapentin-moksifloksasin, 784 rifapentin, 768 kontrol
- Kontrol grubu 8 hafta R, INH,P, E ardından R, INH 18 hafta
- Rifapentin, INH, P, E 8 hafta, ardından rifapentin, INH 9 hafta
- Rifapentin, INH,P, moksifloksasin 8 hafta ardından rifapentin, INH, moksifloksasin 9 hafta
- 4 ay moksifloksasin içeren rifapentin bazlı rejim standart 6 aylık rejime non inferior

# Yöntem

- Faz 2-3 uluslararası, prospektif, adaptif, randomize, çok merkezli, açık etiketli, non inferiorite çalışması
- TRUNCATE-TB çalışması
- 21 Mart 2018-20 Ocak 2020
- 96 hafta takip
- Singapur Ulusal Üniversitesi
- Endonezya, Filipin, Tayland, Uganda ve Hindistan 18 merkez
- 1179 hasta taranmış, 674 olgu randomize, 4 izlem dışı/onay vermeyen

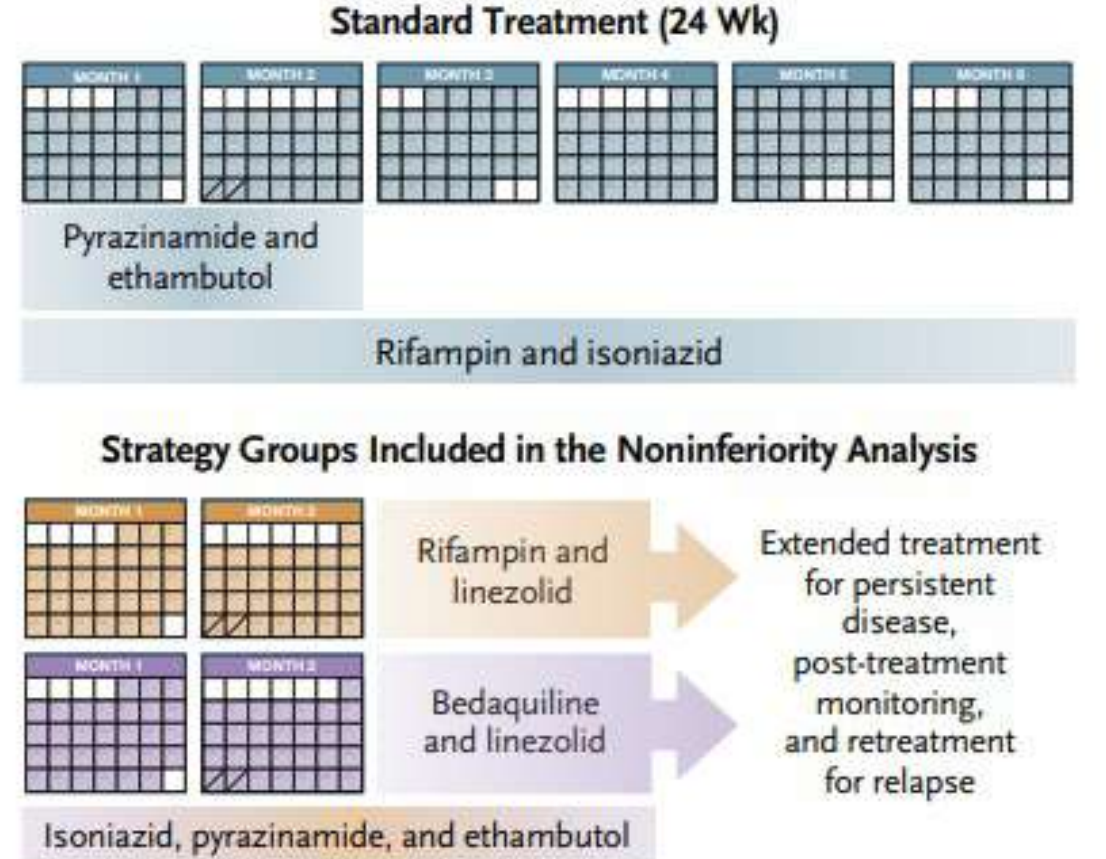
# Dahil edilme kriterleri

- 18-65 yaş
- Göğüs radyolojisinde tbc kanıtı/klinik kanıt
- Tbc PCR pozitif
- Rifampisin direnci olmayan

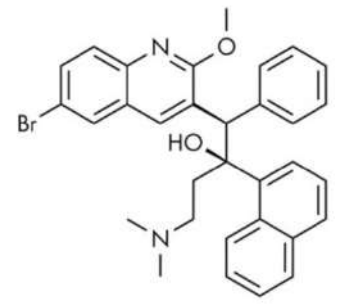


# Randomizasyon ve tedavi stratejisi

- Başlangıç rejimleri farklı 4 grup
  - Yüksek doz R-linezolid
  - Yüksek doz R-clofazimine
  - Rifapentin-linezolid
  - Bedaquilin-linezolid
- + INH,P,E
- 2 strateji grubunda non inferiorite çalışılmış
  - rifampin-linezolid
  - bedaquilin-linezolid
- R 35mg/kg dan 20mg/kg



# Bedaquiline



bedaquiline

- Mikobakteri replikasyonunda gereken ATP sentazı inhibe
- Kinolon bazlı ajan ancak DNA giraza etkisi yok
- MDR tbc da 2. ay balgam sterilizasyon %40
- Yarı ömrü R den uzun 164 gün, tedavi sonrası etki
- MDR tbc tedavisinde 5 yaş ve 15 kg üzerinde FDA onay 2012
- Pulmoner MDR tbc için son 40 yılda tbc için FDA onayı alan ilk ilaç
- Uygun kombinasyonda kullanılmalı
  - R atılımını 4.78 kat arttırır
- Hepatotoksisite %8-12

## 2 grup non-inferioriteye alınmamış?

- Rifapentin-linezolid

yüksek ilaç sayısı 15 tbl/gün ve 9-10 tbl/gün

kinolon toksisitesi nedeniyle sonlandırılmış

(etambutol levofloksasin ile değiştirilmiş idi)

- Rifampicin-clofazimine

clofazimin temininde sorun nedenli sonlandırılmış

8. haftada

semptom

balgamda ARB+

doz atlama

5 ilaçlı tedavi 12 haftaya uzatma

12. haftada

persistan klinik hastalık

advers etki

standart tedaviye geçiş ve 24 haftaya uzatma

Relaps

24 hafta standart tedavi

# İzlem

- Klinik vizit 24. haftaya kadar 1- 4 haftada 1
- 96. haftaya kadar 12 haftada 1
- 30.haftadan sonra klinik vizitler arasında aylık telefon viziti
- 8,96. hafta, tedavi sonunda, relaps şüphesinde PA grafi
- 96 haftada resp. fonksiyon (spirometri ve MRC nefes skoru)
- Balgam yayması her vizitte ve relaps şüphesinde
- Gerekli durumlarda R testi
- Tüm genom sekanslama
- 48-96. haftada anket kabul edilebilirlik

# İstatistik analiz

- 180 katılımcı %85 güç analizi
- Strateji grubu ile standart tedavi grubu karşılaştırılması için 2 yönlü CI %97.5 üst sınır, primer sonlanım olayı %12 puanın altı
- Farklılıklar generalize lineer model ile değerlendirilmiş
- SAS software kullanılmış

# Sonuçlar

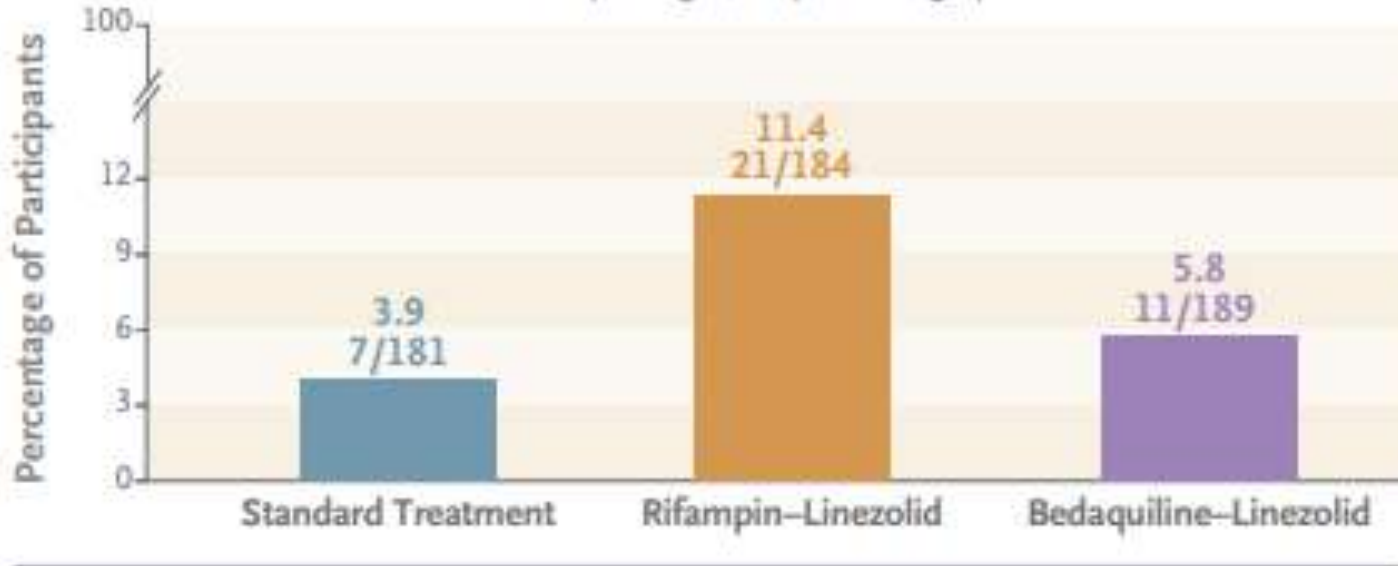
- **Standart grupta** %98.3 olgu 24 hafta tedaviyi tamamlamış  
%3.3 tekrar tedavi gerekli
- **Strateji gruplarında** %91.5 ilk 8 hafta tamamlanmış  
%6.5 advers olay nedeniyle standart tedaviye geçmiş  
24 hafta tedavi almış  
%17 tekrar tedavi

# Sonuçlar

## Primer sonlanım

### Death, Ongoing Treatment, or Active Disease

Noninferiority margin, 12 percentage points



Standart tedavi grubunda 181 olgudan 7 (%3.9)

184 başlangıç R-L rejimi kullanan 21 (%11.4)  
non inferior değil

189 başlangıç **B-L rejimi** alan olgunun 11'inde (%5.8)  
**non inferior**



# Sekonder sonlanım katılımcı kaynaklı

## Tedavi süresi

- Standart tedavi grubunda ortalama **180** gün
- R-L grubunda 106 gün
- B-L grubunda **85** gün
- Strateji grubu
  - anksiyete ve zorluk belirtmemiş
  - pozitif motivasyon
  - diğer hastalara önereceklerini belirtmişler

## Grade 3 or 4 Adverse Events



3 grupta benzer

# Sekonder sonlanım program kaynaklı, R

B-L grubunda **2** olguda kazanılmış direnç gelişmiş (bedaquilin), standart grupta yok

- Bu olguların birisinde **başlangıçta INH direnci var, ilk 4 haftada 14 gün ilaç almayı unutmuş**, 52. haftada relaps
- Diğer olgu ilaç atlamamış, 36. haftada relaps
- 2 olguda da fenotipik ve genotipik B ve C direnci
- Standart tedaviyle tekrar tedavi başarılı

# Tartışma-Sonuç

8 haftalık başlangıç tedavisi olarak B-L 96 hafta takip edilen olgularda standart tedaviden non-inferior

- Tedavi süresinde kısalma
- Hasta uyumu ve motivasyonu iyi, finansal avantaj
- İlaç direnci yorumu olgu sayısı az
- B ve C yarı ömürleri uzun, ted sonrası tek ilaca maruz kalma R?
- Bedaquilin direnci sadece 2 olguda, bu oran 6 ay bedaquilin içeren rejimlerden düşük
- Serum RNA biyomarker daha iyi olabilir, hızlı
- Tedavi sonrası hasta izlemi ve tekrar tedavi maliyetini inceleyen çalışmalara gereksinim

# Kısıtlılık?

- Açık etiketli ancak farklı süreli rejimler için bu uygun
- HIV pozitif olgu yok ilerde bu çalışmalar ihtiyaç var

**YENİ, KISA SÜREDE ETKİLİ, GÜÇLÜ AJANLAR VE BİYOMARKERLARA İHTİYAÇ VAR**

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 20, 2023

VOL. 388 NO. 16

## Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants

B. Kampmann, S.A. Madhi, I. Munjal, E.A.F. Simões, B.A. Pahud, C. Llapur, J. Baker, G. Pérez Marc, D. Radley, E. Shittu, J. Glanternik, H. Snaggs, J. Baber, P. Zachariah, S.L. Barnabas, M. Fausett, T. Adam, N. Perreras, M.A. Van Houten, A. Kantele, L.-M. Huang, L.J. Bont, T. Otsuki, S.L. Vargas, J. Gullam, B. Tapiero, R.T. Stein, F.P. Polack, H.J. Zar, N.B. Staerke, M. Duron Padilla, P.C. Richmond, K. Koury, K. Schneider, E.V. Kalinina, D. Cooper, K.U. Jansen, A.S. Anderson, K.A. Swanson, W.C. Gruber, and A. Gurtman, for the MATISSE Study Group\*

# MATISSE alışması

- RSV 2-3 aylık infantlarda özellikle gelişmemiş, gelişmekte ülkelerde mortal ASYE
- Kış salgınları
- Avrupa çalışmalarında 1 yaşından küçük hastalarda  
    SYE'na bağlı hospitalizasyonların %50'si RSV  
    bunların %60'ı 3 aydan küçük
- Düşük gelirli ülkelerde RSV ye bağlı ölümlerin >%80 hastane dışında
- Anneden geçen antikorlar ilk aylarında infantı korur

# Yöntem

- Uluslararası, faz 3, çift kör, randomize plasebo kontrollü, 18 ülke
- 4 RSV sezonunda, 2 kuzey yarımküre, 2 güney yarımküre
- 17 Haziran 2020-02 Ekim 2022
- 7358 gebe (ort 31.1 hafta gebelik), ortalama 29 yaş
- 3682 aşı/3676 plasebo
- Aşı 24-36. haftada, 120 µg IM (60'ar µg RSV A ve B)
- Yüksek riskli gebeler dışlanmış



# İstatistik analiz

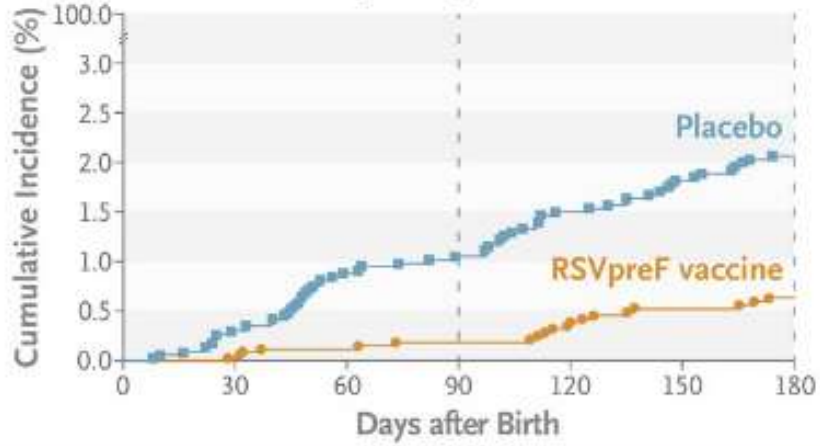
- RSV hedefleyen monoklonal ac kullanmayan
- Doğum sonrası 180 gün içinde 20 ml/kg dan fazla herhangi bir kan ürünü transfüzyonu yapılmamış
- %90 güç analizi doğumdan sonra 90 gün içinde 124 sağlık merkezine RSV ilişkili ASYE ile başvurma (aşı etkinliği %60 kabul edilir ise)

# Sonuçlar

## Severe RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness

Vaccine efficacy  
at 90 days, 81.8%  
(99.5% CI, 40.6–96.3)

Vaccine efficacy  
at 180 days, 69.4%  
(97.58% CI, 44.3–84.1)



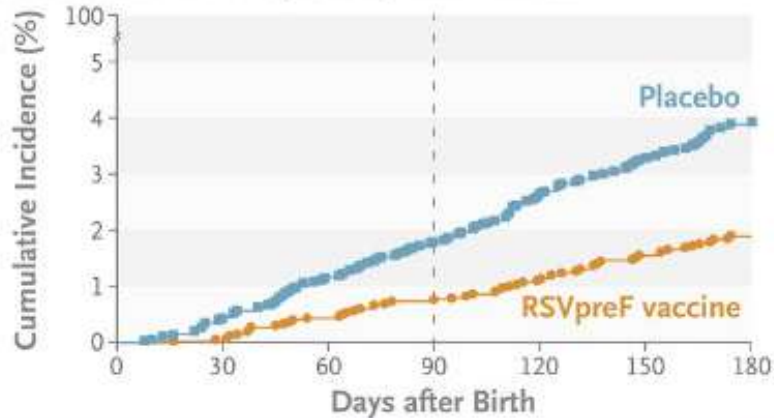
RSV ye bağlı  **ciddi**  ASYE önlemede aşı etkinliği

90 günde  **%81.1**

180 günde  **%69.4**

## RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness

Vaccine efficacy  
at 90 days, 57.1%  
(99.5% CI, 14.7–79.8)



RSV ye bağlı ASYE önlemede aşı etkinliği

90 günde %57.1

180 günde %51.3  **başarılı değil**

**Table S6. Vaccine efficacy for RSV-MA-LRTI within 210 to 360 days after birth**

<b>Time interval</b>	<b>RSVpreF (N*=3495) Number of cases (%)</b>	<b>Placebo (N†=3480) Number of cases (%)</b>	<b>Vaccine efficacy, % (99.17% CI)†</b>
210 days after birth	70 (2.0)	127 (3.6)	44.9 (17.9–63.5)
240 days after birth	76 (2.2)	133 (3.8)	42.9 (16.1–61.6)
270 days after birth	82 (2.3)	137 (3.9)	40.1 (13.0–59.2)
360 days after birth	92 (2.6)	156 (4.5)	41.0 (16.2–58.9)

Data are for the evaluable efficacy population (**Table S2**).

RSV-MA-LRTI=medically-attended lower respiratory tract illness due to respiratory syncytial virus;

RSVpreF=respiratory syncytial virus prefusion F protein-based vaccine.

\* Number of participants at risk in the specified group. These values were used as denominators for percentage calculations.

† Vaccine efficacy was calculated as  $1 - (P/[1-P])$ , where P is the number of cases in the RSVpreF group divided by the total number of cases. The confidence interval was adjusted using the Bonferroni procedure and accounting for the primary endpoints results. As a secondary endpoint, the criterion for vaccine efficacy was a lower bound of the confidence interval >0%.

Doğumdan sonra 0-210 gün ve 0-360 günde aşı grubunda hastalık daha az sıklıkta

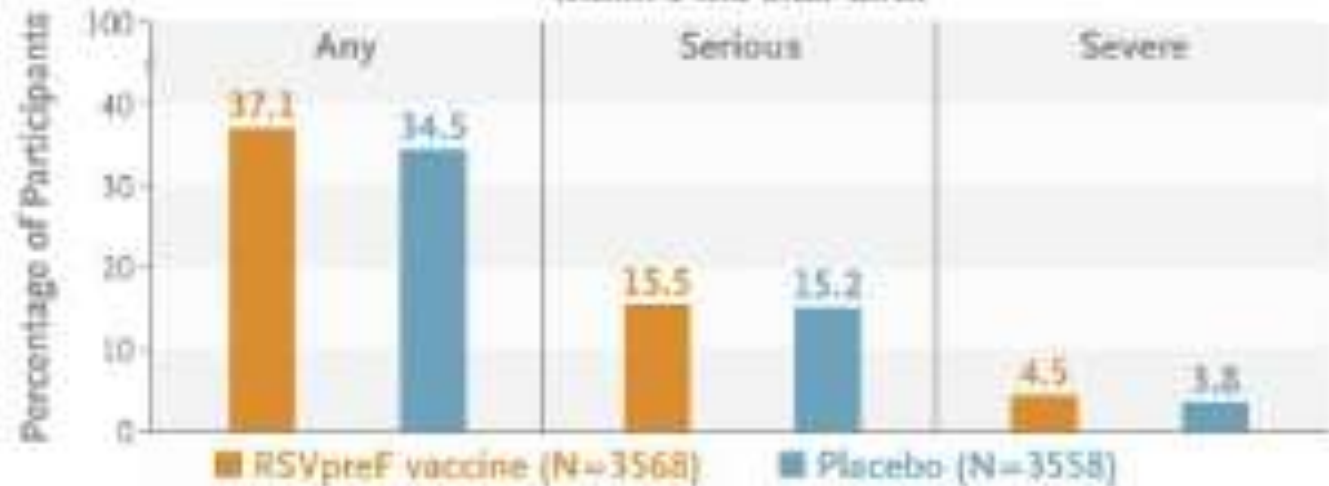
**≥1 Adverse Event in Maternal Participants**  
within 1 Mo after Injection



Anne- infant  $\geq 1$  advers olay benzer

Aşı grubunda enjeksiyon yerinde reaksiyon daha yüksek %41/%10

**≥1 Adverse Event in Infant Participants**  
within 1 Mo after Birth



Prematur doğum gibi sistemik reaksiyonlar iki grupta benzer

Ciddi advers olay

aşı grubunda 4

plasebo grubunda 1

# Kısıtlılık

- Yüksek riskli gebeler alınmamış
- Düşük gelirli ülkeler alınmamış
- RSV antijen subgruplarına göre aşı etkinliği değerlendirilmemiş

RSV preF aşısı geç gebelik döneminde infantlarda RSV ilişkili ciddi ASYE önlemede etkili ve güvenli



**Nirsevimab** RSV sezonunda doğan infantları  
150 gün ciddi RSV'den korur  
%74.5 etkinlik  
düşük/orta gelirli ülkelerde ulaşım zor  
yüksek riskli infantlarda sınırlı kullanım

**Aşı** multiple epitoplara karşı immunité sağlar  
immun kaçış riskini azaltır

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults

E.E. Walsh, G. Pérez Marc, A.M. Zareba, A.R. Falsey, Q. Jiang, M. Patton, F.P. Polack, C. Llapur, P.A. Doreski, K. Ilangovan, M. Rämets, Y. Fukushima, N. Hussen, L.J. Bont, J. Cardona, E. DeHaan, G. Castillo Villa, M. Ingilizova, D. Eiras, T. Mikati, R.N. Shah, K. Schneider, D. Cooper, K. Koury, M.-M. Lino, A.S. Anderson, K.U. Jansen, K.A. Swanson, A. Gurtman, W.C. Gruber, and B. Schmoele-Thoma, for the RENOIR Clinical Trial Group\*

---

# Giriş

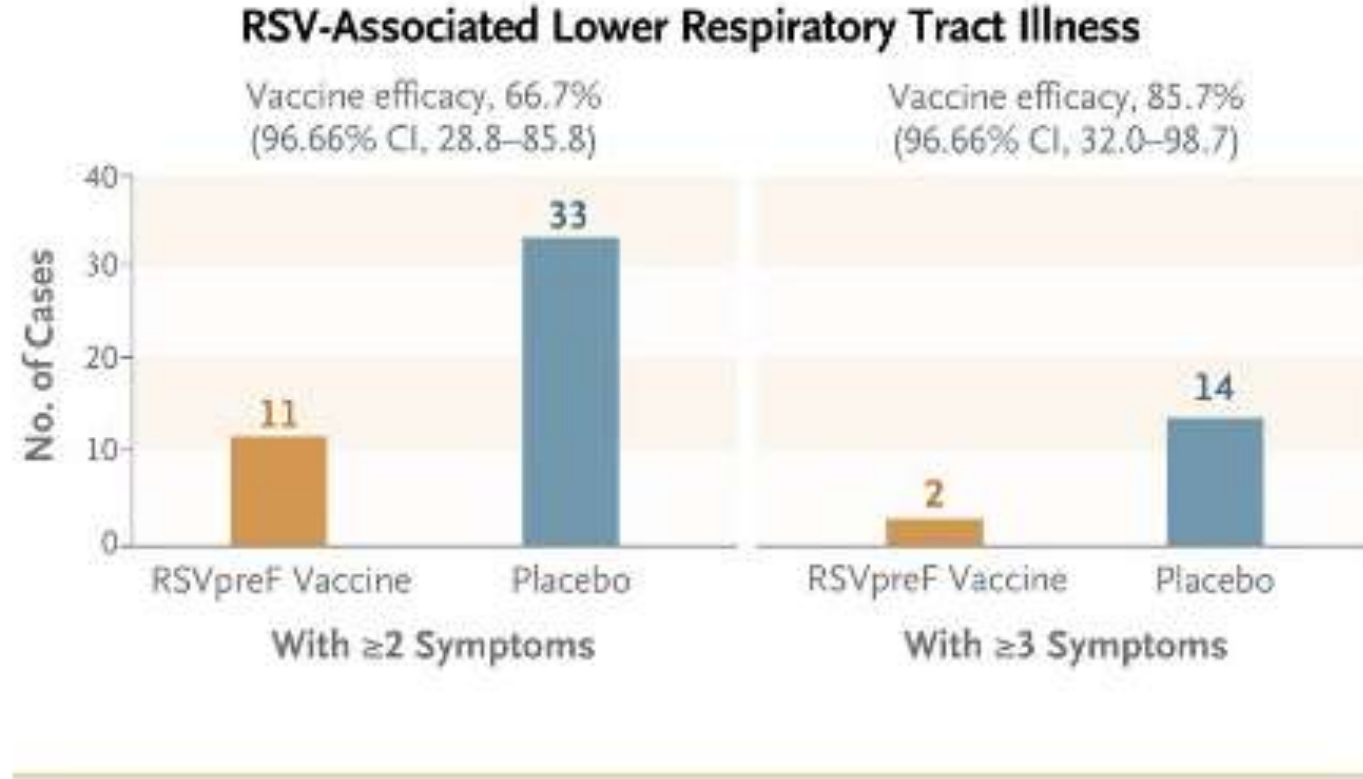
- İleri yaş grubunda RSV kırılğan ve komorbiditeli gruplarda mortal
- Amerika ve Avrupa'da her yıl sağlıklı ileri yaş bireylerde %3-7 RSV hastalığı
- Amerika'da yılda 177.000 hospitalizasyon ve 14.000 ölüm
- İleri yaş %18 YBÜ, %31 taburculukta evde bakım ihtiyacı, %26'sı 1 yıl içinde eks
- Tanı? Bildirim zorunlu değil, oran yüksek
- 18-50 yaş grubunda bivalanlı RSV prefuzyon F protein bazlı aşı %87 etkin
- İleri yaşta veri yok



# RENOIR alışması

- Faz 3, ift kör, uluslararası, randomize, plasebo kontrollü
- 31.08.2021-14.07.2022 aşıdan sonraki tek sezon
- 34.284 ≥60 yaş (ortalama yaş 67)120 μg aşı, 240 bölge
- %51 erkek
- 17.215 aşı/17.069 kontrol
- KKY %1.8, KOAH %6.1
- HIV, HBV, HCV, immun suprese bireyler dışlama kriteri
- Primer sonlanım RSV ilişkili 2/3 semptomlu ASYE nun önlenmesi

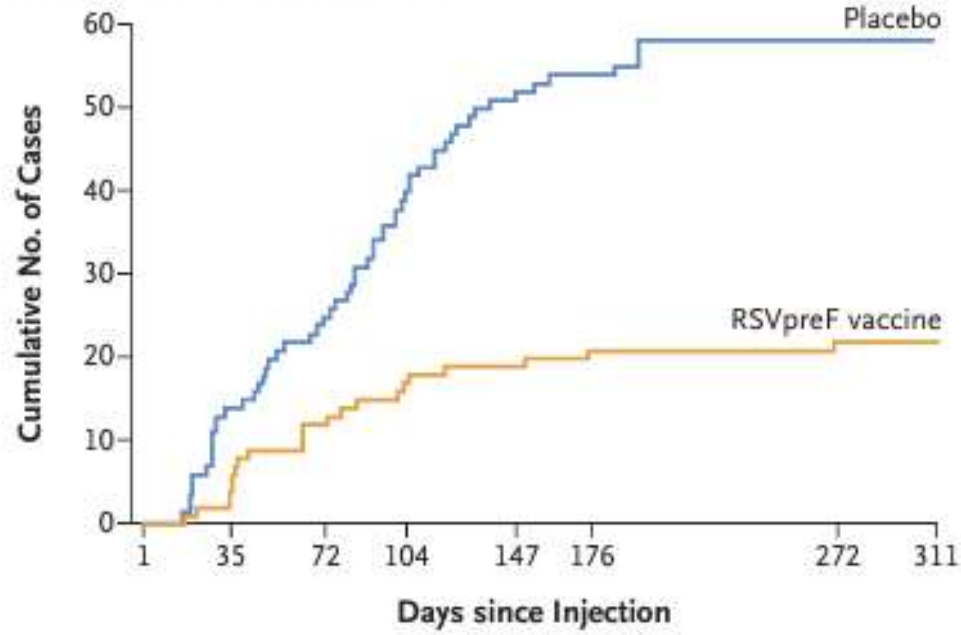
# Sonuçlar



≥2 semptomlu RSV ASYE aşı grubunda 11  
plasebo grubunda 33  
aşı etkinliği %66.7

≥3 semptomlu RSV ASYE aşı grubunda 2  
plasebo grubunda 14  
aşı etkinliği %85.7

### C RSV-Associated Acute Respiratory Illness



Vaccine Efficacy  
(95% CI)  
percent  
62.1 (37.1–77.9)

#### Cumulative No. of Cases

Placebo	0	14	25	40	52	54	58	58
RSVpreF vaccine	0	4	12	17	19	21	22	22

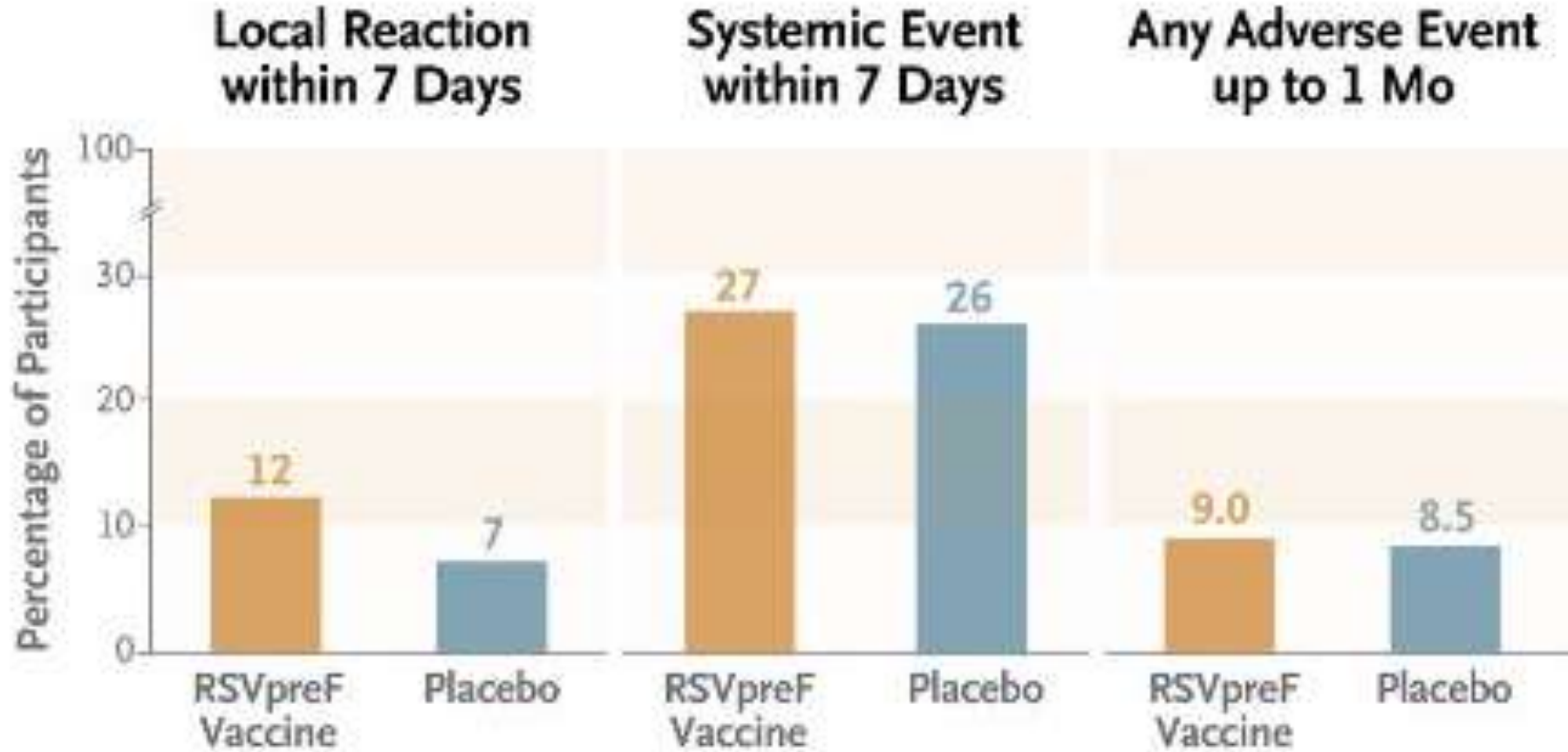
RSV ilişkili akut respiratuar hastalık

Aşı grubu 22

Plasebo 58 olgu

Aşı etkinliği %62

Yaş gruplarına göre aşı etkinliğinde fark yok



RSV komplikasyon riski olan ileri yaş grubunda veriler değerlendirilmemiş

Ciddi advers olay sayısı az

1 olgu 7. gün gecikmiş alerjik rxn

1 olgu 8. günde diplopi, el ayakta parestezi, oculomotor ve abducens paralizisi

1 olgu 6. günde MI ve Gullia-Barre Sendromu

# Kısıtlılıklar

- İmmunsuprese grup çalışma dışı
- Tek RSV sezonu analizi
  - geniş çalışmalarda koruma tek sezon?
  - ek doz ihtiyacı var mı?

# Sonuç

≥60 yaş 1 doz RSV preF aşısı bir RSV sezonunda RSV'ye bağlı ASYE önler  
Güvenli



