

Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis

A Randomized Trial

Kieren A. Marr, MD; Haran T. Schlamm, MD; Raoul Herbrecht, MD; Scott T. Rottinghaus, MD; Eric J. Bow, MD, MSc; Oliver A. Cornely, MD; Werner J. Heinz, MD; Shyla Jagannatha, PhD; Liang Piu Koh, MBBS; Dimitrios P. Kontoyiannis, MD; Dong-Gun Lee, MD; Marcio Nucci, MD; Peter G. Pappas, MD; Monica A. Slavin, MD; Flavio Queiroz-Telles, MD, PhD; Dominik Selleslag, MD; Thomas J. Walsh, MD; John R. Wingard, MD; and Johan A. Maertens, MD, PhD

Background

- Voriconazol ist zur Therapie der IA empfohlen
- Jedoch weiterhin erhöhte Mortalität wegen der eingeschränkten Wirtsimmunität
- Anidulafungin hat zusammen mit Voriconazol erfolgsversprechende Ergebnisse in vitro gezeigt

Hypothese

- Im Vergleich zu Voriconazole reduziert die Kombinationstherapie mit Voriconazole und Anidulafungin die Mortalität nach 6 Wochen.

Methode

- Doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte multi-center Studie.
- 2 Wochen Kombination (oder Placebo) gefolgt von 4 Wochen Voriconazol
- Einschlusskriterien: Possible, probable oder proven IA, > 16 J., maligne hämatologische Erkrankung oder St. n. HSZT
- Randomisation durch Pfizer
- Therapie:
Voriconazol i.v. 6mg/kg KG bid LD dann 4mg/kg KG für 1 Woche dann Wechsel auf 300mg p.o. bid erlaubt für weitere 5 Wochen.
Anidulafungin 200mg LD; 100mg iv 1x/Tag für mindestens 2 Wochen (max. 4 Wochen)
- 1° Endpunkt: all-cause mortality 6 Wochen nach Therapiebeginn
- 2° Endpunkt: all-cause mortality 12 Wochen nach Therapiebeginn; all-cause mortality 6 Wochen nach Therapiebeginn in Subgruppen
- Ansprechen/Outcomeanalyse wurde durch ein externes Datareviewteam durchgeführt.

Resultate

Patienten Charakteristika:

- Juli 2008 – May 2011; 459 Patienten, 93 Studienorte, 24 Länder.
- ITT Population (possible/probable/proven): 422 Pat.; mITT (ohne possible): 277 Pat.
- 135 Pat. Kombinationstherapie; 142 Monotherapie (Figure 1)
- mITT vergleichbare Baseline Charakteristika: 20% > 65J, AML häufigste Grunderkrankung. 30% HSCT Empfänger und 60% Neutropen. Nur 8% erhielten eine Schimmelpilz-aktive Prophylaxe (Table 1).
- Diagnose probable IA am häufigsten durch 2xpos. Galactomannan
- Dauer der Therapie: Kombinationstherapie im median 2 Wochen; Voriconazole im median 42 Tage.
- Keine Unterschiede der Medikamentenspiegel

Outcome (Table 2, Figure 1)

- mITT nach 6 Wochen: 27.8 vs. 19.5 (mono vs. Kombination) nicht signifikant aber Trend (0.088)
- mITT nach 12 Wochen 39% vs. 29%; nicht significant aber Trend (0.077)
- ITT kein Unterschied (20% vs. 23%)
- Table 4: Post hoc univariate und multivariate Analyse fand 3 Prediktoren für Mortalität nach 6 Wochen: tiefer Karnowski Score, tiefe Tc und hoher GM Wert bei Diagnose
- Subgruppenanalyse zeigte dass Pat. Mit Galactomannan 0.5-1.5: 15.7% vs. 27% (signifikant: 0.033) (Figure 3)
- Keine Unterschiede betreffend Verträglichkeit.

Diskussion

- Tendenz für verbessertes Outcome mit Kombinationstherapie

Offene Fragen

- welche Patienten profitieren GVHD vs. AML?
- Für uns repräsentative probable Gruppe (da wir Galactomannan sehr selten verwenden)?
- Pat. Mit pos. Kultur in BAL vergleichbar oder bereits zu fortgeschritten?