

Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis

Beardsley J. *et al NEJM* 2016 Feb 11:374(6):542-54

Hintergrund Kryptokokken-Meningitis

- Über eine halbe Million Tode jährlich weltweit (meist Afrika und Süd-/Südost-Asien)
- Trotz Therapie Mortalität über 30 % und Überlebende mit teils schweren Behinderungen
- IDSA: Corticosteroide bei IRIS oder Masseneffekt bei zerebralen Kryptokokken
- Retrosp. Daten: Dexamethason reduziert Blindheit bei Kryptokokken-Meningitis
- Tier-Studien: Dexamethason ohne Einfluss auf Wirkung von Amphotericin/Fluconazol
- Dexamethason reduziert Mortalität bei Pneumokokken- und Tbc-Meningitis

Fragestellung der Studie

- Einfluss von Dexamethason auf Mortalität bei HIV-assoziierten Kryptokokken-Meningitis?

Methode

- Doppel-blind, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie; Beginn 2013
- 13 Spitäler: Asien: Indonesien, Laos, Thailand, Vietnam; Afrika: Malawi, Uganda
- Einschluss: > 18 Jahre, HIV plus klinisches Syndrom vereinbar mit Kryptokokken-Meningitis plus mikrobiologische Bestätigung (Tuschepräparat, Antigen oder Kultur)
- Ausschluss: Schwangerschaft, Niereninsuffizienz, GI-Blutung, mehr als 7 Tage Antikryptokokken-Therapie, bereits > 24 h unter Glukokortikoiden
- Laborkontrollen: LP an Tag 1, 3, 7 und 14 (oder mehr) mit quantitativer Pilzkultur und Öffnungsdruck; weiter: Blutbild, Chemie, CD4 Zahl zu Beginn
- Behandlung:
 - 6 Wochen Dexamethason/Placebo; erst iv. 0.3 mg/kg 1. Woche, dann 0.2 mg/kg 2. Woche, dann orales Tapering (DOT in den ersten 2 Wochen)
 - Antifungal: Amphotericin B deoxycholat 1mg/kg tgl. plus Fluconazol 800 mg tgl. für 2 Wochen, dann Fluconazol 800 mg für 8 Wochen, dann 200 mg tgl.
 - ART: Start 2-4 Wochen nach Beginn antifungaler Therapie, im Verlauf ab 5 Wochen (gemäss COAT Trial)
- Primäres Outcome: Überleben bis 10 Wochen
- Sekundäres Outcome: Überleben bis 6 Monate, „disability“ nach 10 Wo. und 6 Mo., Visus nach 10 Wochen; Reduktionsrate der Kryptokokken im Liquor, Öffnungsdruck in den ersten 2 Wochen, neue neurologische Ereignisse, neue AIDS-definierende Erkrankung, IRIS, Grad 3-4 Nebenwirkungen
- Statistik: für 80 % Power Ziel 880 Patienten für HR von 0.7 bei 5 % Signifikanz-Level

Studienpopulation und Resultate

- Stopp nach 20 Monaten aufgrund Sicherheitsbedenken bei deutlich schlechterem Outcome im Dexamethason-Arm
- Flow-chart s. Figure 1 (alle eingeschlossenen Pat. erhielten 6 Monate follow-up)
- Pat.-Charakteristika s. Table 1: in Asien höhere Pilzlast, tiefere CD4-Zahl, weniger bereits unter ART, mehr IVDU, mehr Hirnnerv-Ausfällen, mehr Visus-Einschränkungen
- Outcome: s. Table 2 und 3: höhere Mortalität + schlechteres outcome mit Dexa
 - insgesamt hohe Mortalität, nach 6 Mo: 57 % mit Dexa, 49 % ohne Dexa ($p = 0.07$)
 - in den ersten 14 d mit Dexa Mortalitäts-Benefit (HR 0.77), dann schlechter (HR 2.5)
 - mit Dexa: höhere „disability“, mehr „adverse events“ (mehr Infekte, mehr Niereninsuffizienz, mehr Elektrolyt- und Glucosestörungen, mehr Herzprobleme); langsamerer Abfall der Kryptokokken im Liquor
 - mit Dexa: rascherer Abfall des Liquor-Eröffnungsdruck (-9.2 vs. -3.2 cm, $p < 0.001$)
 - KEIN Unterschied der Häufigkeit von IRIS (mit/ohne Dexa: je 3 %)
 - Resultate konsistent in Patientenkollektiv von Afrika und Asien

Diskussion gemäss Autoren

- „Pragmatische Studie“
- Es sei unklar, wieso Dexamethason schädlich war.
 - evtl. durch erhöhtes Risiko von akuten Infektionen durch Dexamethason
- Evtl. Benefit in ersten 3 Wochen durch Reduktion des Liquordrucks → kürzere Therapie?
- IRIS: - Kein Benefit mit Dexa bei Pat. mit kürzlichem ART-Beginn („unmasking IRIS“ ?)
 - Bei 13 Patienten IRIS (3%), zu wenig für statistische Signifikanz-Analyse
 - Subgruppen-Analyse für Pat. mit IRIS-Risiko (tiefe CD4, tiefe Liquor-Zellen, hohe Pilzlast): kein Benefit von Dexamethason

Konklusion und Kommentare

- Gut durchgeführte, sehr relevante Studie; klare Endpunkte, einheitliches follow-up
- Einsatz von Steroiden wird noch restriktiver werden (bei Masseneffekt, bei IRIS?)
- Höhere Mortalität als erwartet (über 50 % versus ca. erwarteten 30 %)
- Leider keine Aussage über Mortalitätsursache (Hirndruck? Sepsis?)
- Tiefer Anteil an IRIS (3% versus ca. erwarteten 8-50 %) → Selektionsbias?
- Veränderung der ZNS-Gängigkeit von Amphotericin durch Steroiden?
- Übertragung der Resultate für Industrieländer (mit z.B. mehr Intensivmedizin)?
- Wäre zeitgleicher Beginn mit antifungaler und Steroid-Therapie relevant?
- Interessante Subgruppen: Pat. mit höherer CD4-Zahl (auch im Verlauf)?
- Übertragung der Resultate auf non-HIV-Patienten und auf *C. gattii*?