



47th

A S H

Atlanta

10.-13. Dezember 2005

Pilzinfektionen

Zusammengestellt und kommentiert von

Prof. Dr. Meinolf Karthaus

Med. Klinik

Ev. Johannes Krankenhaus Bielefeld



Epidemiologie von Pilzinfektionen

Invasive Mykosen nach Nabelschnurblut-
Transplantation mit reduzierter Konditionierung

Epidemiologie von Zygomykosen

Spätinfektionen nach alloHSCT

Epidemiologie von Mykosen in der Hämatologie

IFI nach Nabelschnurblut-Tx mit reduzierter Konditionierung (I)



Hintergrund:

- Inzidenz von IFI nach SCT mit Nabelschnurblut und reduzierter Konditionierung (RICBT) nicht bekannt

Retrospektive Analyse:

- 103 Fälle zwischen 03/2002-05/2005, mc,
- Patienten über 50 Jahre oder reduzierte Organfunktion (<50 Jahre)
- CBT-Transplantat: Median der CD34-Zellzahl $0,78 \times 10^5/\text{kg}$
- HLA-Match: 6/6 (n = 2), 5/6 (n = 16), 4/6 (n = 88), 3/6 (n = 1)
- Antimykotische Prophylaxe: Fluconazol 200 mg/d
- ANC >500 an Tag +22 (Median) (83% am Tag +60)
- PLT >20000 an Tag +43 (Median) (55% am Tag +100)
- GVHD °II-IV: 33%

Ergebnis invasive Mykosen:

- 9 wahrscheinliche invasive Aspergillosen; 1 invasive Candidose (pulmonal); 1 Trichosporon-Sepsis
- IFI-Rate bei pre-Engraftment Reaktion und Einsatz von Steroiden: 28% (n = 22); ohne 7% (n = 80)

IFI nach Nabelschnurblut-Tx mit reduzierter Konditionierung (II)



Kommentar

- Invasive Mykosen nach HSCT mit Nabelschnurblut und reduzierter Konditionierung (RICBT) werden vor allem bei Einsatz von Steroiden beobachtet
- Steroide waren der einzige Risikofaktor für das Auftreten von IFI innerhalb der ersten 30 Tage
- Die invasive Aspergillose stellt eine wichtige und bedrohliche Komplikation auch bei allogener CBT mit RICBT dar

Zygomykosen nach Prophylaxe mit Voriconazol (I)



Hintergrund

- Die Inzidenz von Zygomykosen hat zugenommen. Die Ursachen sind nicht geklärt. Diskutiert wird ein Zusammenhang mit der Prophylaxe mit Voriconazol

Retrospektive Analyse

- 12 Zentren der USA, mit Daten aus 1940-1999 zum Vergleich
- 54 Fälle (67% mit Diagnose aus dem Gewebe) und einer Voriconazol-Vortherapie berichtet
- Voriconazol Einsatz: 93% als Prophylaxe (>7 d), empirische Therapie oder Sekundärprophylaxe; 7% zur Therapie einer invasiven Aspergillose
- Mittlere Dauer der Voriconazol-Therapie vor Zygomykose: 44 Tage
- 2/3 der Patienten hatten eine HSCT erhalten (50% related donor)
- Risikofaktoren: Steroide, GvHD, Diabetes, ANC↓
- Infektionslokalisation: Lunge 63%; Sinus 16%; andere 21%
- Mittlere Dauer bis zum Auftreten der Zygomykose nach HSCT: 72 d

Zygomykosen nach Prophylaxe mit Voriconazol (II)



- 31/54 Fälle hatten eine Prophylaxe mit Voriconazol erhalten
- Zygomykosen sprachen schlecht auf die Antimykotikatherapie an (meist L-AmB)
 - Letalität:
 - L-AmB (n = 25): 80%
 - L-AmB + Vori (n = 6): 84%
- Insgesamt sprachen 26/32* nicht auf eine Therapie mit L-Amphotericin B an

** Fehler bei der Darstellung auf dem Poster; daher Daten aus dem Abstract zitiert*

Zygomykosen nach Prophylaxe mit Voriconazol (III)



Fazit der Autoren:

- Bei Anzeichen einer Pilzinfektion unter Voriconazol sollte an eine Zygomykose gedacht werden
- Die Diagnose muss bei Verdacht rasch geklärt werden
- Empirische Therapie mit Amphotericin B oder Posaconazol, falls möglich zusätzlich mit chirurgischem Debridement
- Neue Substanzen gegen Zygomykosen werden dringend benötigt

Zygomycosen nach Prophylaxe mit Voriconazol (IV)



Publizierte Fälle von Zygomycosen seit 1940

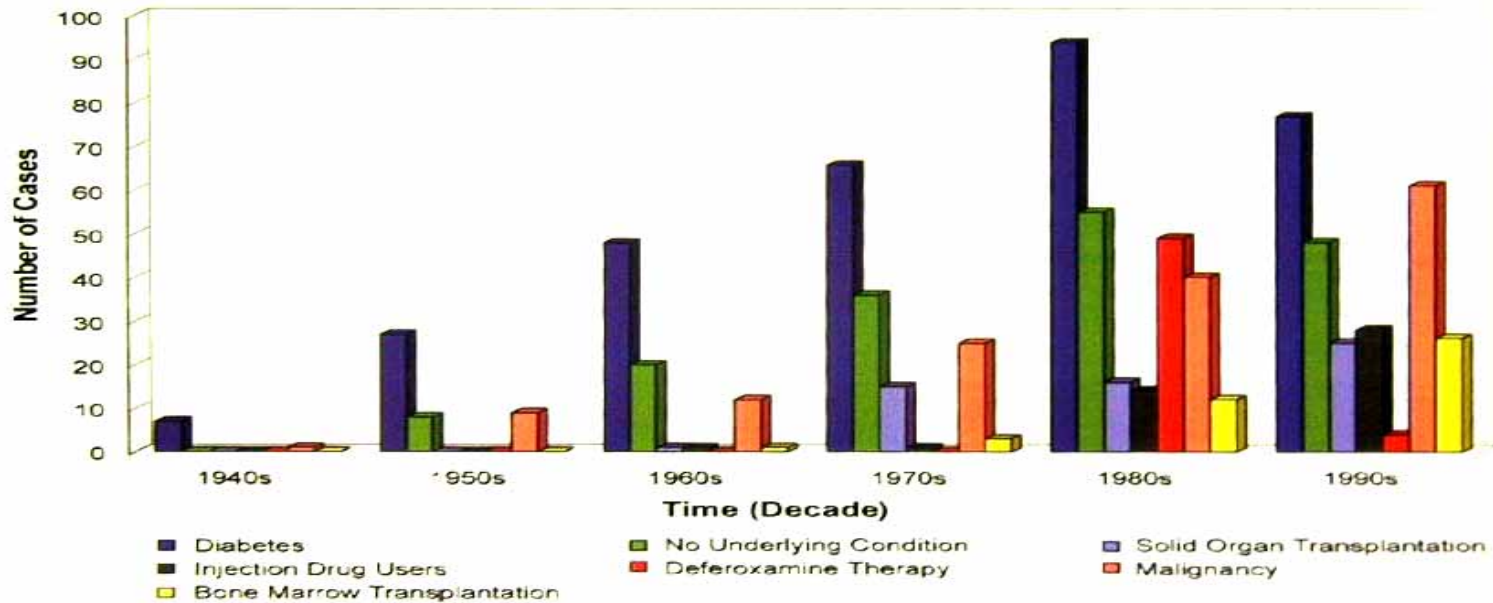


Figure 1. Incidences of zygomycosis over 6 decades (1940–1999), by host population

Zygomykosen nach Prophylaxe mit Voriconazol (V)



Kommentar

- Gesamtfallzahl der Patienten mit Voriconazol-Exposition nicht angegeben
- Beobachtungszeit nicht angegeben (seit 2002 ohne Angabe des Beobachtungsendes)
- Gesamtzahl der Zygomykosen seit 1940 fehlend, obschon in der Grafik auf dem Poster angegeben
- Bezug zur Gesamtzahl der behandelten Patienten fehlend
- Bezug zum Einsatz von Antimykotika in dieser Zeit fehlend
- Anstieg der Zygomykosen schon seit den 50er bis in die 80er Jahre; Zusammenhang zu Azoleinsatz hier nicht möglich
- In den 80er und 90er Jahren zunehmende Zahlen von Zygomykosen auch im KMT-Bereich und unter Desferoxamin

Fazit:

- Saubere epidemiologische Daten werden benötigt !

Letale Spätinfektionen nach alloHSCT (I)



Hintergrund:

- Infektionskomplikationen verursachen den größten Teil der therapieassoziierten Todesfälle nach HSCT
- Daten früher Infektionskomplikationen gut beschrieben, fehlen aber für die späte Phase (>6 Monate nach Tx)

Studie:

- 938 transplantierte Patienten eines Zentrums von 1976-2003 retrospektiv ausgewertet
 - 688 Patienten überlebten ≥ 6 Monate
 - 44 (6,4%) starben nach >6 Monaten an Infektionen (excl. Rezidive)
 - 29 (66%) starben <18 Monate nach alloHSCT
 - 37 (84%) starben <5 Jahre nach alloHSCT
 - 37 (84%) wiesen zum Todeszeitpunkt eine cGvHD auf
 - 36 (82%) standen unter Immunsuppression

Letale Spätinfektionen nach alloHSCT (II)



Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen:

- Vergleich mit einer internen Kontrollgruppe aus 176 Patienten (4/Fall), die im gleichen Jahr eine HSCT erhielten und ≥ 6 Monate überlebten
 - Risikofaktoren für späte Infektionen (multivariat):

• cGvHD	OR 9,2	p<0.001
• Mismatch/unrelated Donor	OR 4,8	p<0.001
• CMV Reaktivierung	OR 8,3	p<0.004

Fazit:

- Infektionen ≥ 6 Mo nach alloHSCT verursachen einen wesentlichen Teil der späten therapieassoziierten Todesfälle

Inzidenz von Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten in Italien (I)



Studie:

- Untersuchung zur Epidemiologie von IFI in Italien (SEIFEM Studie 2004)

Methode:

- Retrospektive Studie 1999-2003; 18 Zentren

Patienten:

- N = 11802
 - 3012 AML (25,5%)
 - 1173 ALL (9,9%)
 - 596 CML (5%)
 - 1104 CLL (9,4%)
 - 1616 MM (13,7%)
 - 3457 NHL (29,3%)
 - 844 HL (7,2%)

Inzidenz von Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten in Italien (II)



IFI-Rate:

- Insgesamt 538 IFI (4,6% der Patienten)
 - 346 Fadenpilzinfektionen (2,9%)
 - 193 Hefepilzinfektionen (1,9%)
- Häufigkeit von IFI nach Erkrankung:
 - AML 12,3%
 - ALL 6,5%
 - CML 2,7%
 - CLL 0,6%
 - MM 0,5%
 - NHL 1,6%
 - HL 0,9%

Inzidenz von Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten in Italien (III)



Erregerverteilung:

- Aspergillus spp. 310 (2,8%)
- Candida spp. 175 (1,6%)
- Fusarium spp. 15 (0,1%)
- Mucorales 13 (0,1%)
- Cryptococcus spp. 8 (0,1%)
- Seltene Erreger 7 (0,1%)

Inzidenz von Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten in Italien (IV)



Mortalität bei Patienten mit Mykosen:

- Insgesamt 1,8%
- Davon infektionsassoziiert 39%
 - Aspergillus spp. 42%
 - Candida spp. 33%
 - Fusarium spp. 53%
 - Mucorales 63%

Trends:

- Im Vergleich zu 1987-88 ist die infektionsassoziierte Mortalität der invasiven Aspergillose um 40% gesunken
- Bei Candidainfektionen unveränderte Mortalität

Inzidenz von Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten in Italien (V)



Kommentar

- Der epidemiologische Trend der letzten Jahre betätigt sich auch in dieser großen italienischen Arbeit
- Die invasive Aspergillose nimmt an Häufigkeit zu
- Andere Non-Aspergillus Schimmelpilze spielen derzeit keine wesentliche Rolle
- Die neuen Diagnose- und Behandlungsformen der invasiven Aspergillose haben zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt



Prophylaxe von Pilzinfektionen

Liposomales Amphotericin B

Posaconazol

Voriconazol

Itraconazol

Liposomales AmB zur Prophylaxe invasiver Mykosen in der Neutropenie (I)



Studiendesign:

- Randomisiert, offen
- L-AmB (50 mg) jeden 2. Tag

Einschlusskriterien:

- Erwachsene mit erwarteter Neutropenie >10 d nach CTX oder autoHSCT
- Mehrfacher Einschluss möglich

Ausschluss:

- IFI, Pneumonie, FUO, GFR <70 ml/min

Prophylaxe:

- Start: 1-3 Tage vor Neutropenie
- Ende: wenn ANC >500/mm³, IFI, Toxizität oder therapeutischer Einsatz systemischer Antimykotika

Endpunkte:

- Primär: Prophylaxever sagen; Nachweis IFI
- Sekundär: Pneumonie, therapeutischer Einsatz systemischer Antimykotika, Gesamtmortalität, mykoseassoziierte Mortalität

Liposomales AmB zur Prophylaxe invasiver Mykosen in der Neutropenie (II)



Patienten:

	L-AmB (n=75)	Kontrollgruppe (n=57)
Altersmedian (Bereich)	55,5 (21-77)	52,0 (21-73)
AML/MDS	49	37
ALL/NHL	11/15	8/12
Neutropenie-Episoden	110	109
Neutropeniedauer (d)	14,4 (2-58)	15,0 (2-52)
Neutropenie <10d	28	35
Neutropenie >20d	20	28
Induktions-Ctx	37	39
Postremission	29	32
Rezidiv	27	26
AutoHSCT	17	12

Liposomales AmB zur Prophylaxe invasiver Mykosen in der Neutropenie (III)



Ergebnisse:

	L-AmB 50 (n = 75)	Kontrolle (n = 57)
Invasive Mykosen*	4,5%	20,2% (p = 0,001)
Aspergillose*	1,8%	11%
Candidiasis*	2,7%	9,2%

* Insgesamt 5 dokumentierte IFI (2 invasive Aspergillose, 3 Candidämie),
restliche Fälle wahrscheinliche IFI

Mykoseraten nach Neutropeniedauer (ANC < 500/μl)

<10 d	0%	2,8%
10-20 d	6,3%	17,3%
>20 d	4,3%	46,4%

Liposomales AmB zur Prophylaxe invasiver Mykosen in der Neutropenie (IV)



Ergebnisse sekundäre Endpunkte:

	L-AmB 50 (n=110)	Kontrolle (n=109)	
Pneumonie	6	28	$p < 0.001$
Systemische Antimykotika	24	64	$p < 0.001$
FUO	30	37	$p = 0.29$
Oberflächliche Mykosen	2	10	$p = 0,032$
Tod	4	9	$p = 0,13$
Tod an IFI	2	8	$p = 0,074$

Liposomales AmB zur Prophylaxe invasiver Mykosen in der Neutropenie (V)



Ergebnisse Sicherheit:

- Keine Toxizitäten Grad 3/4
- Keine Unterschiede in Kaliumspiegel, Leber- und Nierenfunktion
- Abbruch der Therapie bei 3 von 110 Prophylaxen
 - 2 Erythem, 1 infusionsassoziierte NW (Chills)

Zusammenfassung

- Die Prophylaxe mit L-AmB (50 mg jeden 2 Tag) war effektiv als Prophylaxe gegen invasive Fadenpilz- und Candida-Infektionen bei langer Neutropenie
- Die intensive Prophylaxe mit L-AmB war sicher

Liposomales AmB und Voriconazol zur Prophylaxe von IFI bei AML (I)



Retrospektive Auswertung:

- Monozentrisch
- 659 Patienten von 09/97 bis 07/04 ausgewertet
- Patienten aus dem MDACC mit Erstdiagnose AML, die an Studien zur Mykoseprophylaxe teilnahmen

Prophylaxe mit

- ABLC 2,5 mg/kg 3x/Woche i.v.
- L-AmB 3 mg/kg 3x/Woche i.v.
- FLU + ITRA 400 mg/d p.o. + 200 mg/d p.o. (Kapseln)
- ITRA i.v. 200 mg 2x/d für 2 d, dann 200 mg 1x/d
- Caspofungin 50 mg/d i.v.
- Voriconazol 400 mg 2x/d i.v. für 2 d; dann 300 mg 2x/d i.v.

Liposomales AmB und Voriconazol zur Prophylaxe von IFI bei AML (II)



Durchbruchinfektionen:

	n	IFI	Hefen	Schimmelpilze	Abbruch*
ABLCL	131	7(5%)	2(2%)	5(4%)	18%
L-AmB	69	3(4%)	3(4%)	0	14%
FLU+ITRA	67	3(5%)	1(1%)	2(3%)	7%
ITRA i.v.	225	17(8%)	11(5%)	6(3%)	10%
CASPO	106	7(7%)	3(3%)	4(4%)	4%
VORI	61	0	0	0	21%

* wegen unerwünschter Ereignisse

Liposomales AmB und Voriconazol zur Prophylaxe von IFI bei AML (III)



Zusammenfassung:

- Die am MDACC beobachtete Rate an IFI unter Induktionschemotherapie nach AML-Erstdiagnose betrug 5,6%
- Voriconazol und L-AmB waren die effektivsten Substanzen und waren in der Lage, Schimmelpilzinfektionen zu verhindern
- Voriconazol war effektiver als Itraconazol i.v.; allerdings mit mehr Nebenwirkungen

Einzelosisprophylaxe von IFI mit L-AmB bei akuter Leukämie (I)



Pilotstudie

- AML-Patienten; Kohorte ohne Vergleichsgruppe
- Chemotherapie: SD/HD AraC + Etoposid oder Fludarabin; ATRA + Antrazyklin

Prophylaxe:

- 15 mg/kg L-AmB Einmalgabe zum Ende der Chemotherapie
- 2. Dosis an Tag 15 wenn persistierende Neutropenie und keine Zeichen einer IFI

Erfolgsparmeter:

- Prophylaxe von Pilzinfektionen
- Sicherheit

Einzelosisprophylaxe von IFI mit L-AmB bei akuter Leukämie (II)



Medikation:

- Dosismedian (Bereich) 900 mg (750-900)
- 2. Dosis 4 Fälle

Nebenwirkungen:

- 2 Fälle mit allerg. Reaktionen CTC °2
- Keine hepatischen oder renalen NW

Prophylaxeeffekt:

- Keine IFI 14 Fälle (80%)
- IFI 4 Fälle (20%) 2 invasive Aspergillose, 2 Candidämie

Beurteilung:

- L-AmB in hochdosierten Einzelgaben ist sicher

Kommentar

- Effektivität nur in kontrollierter Studie beurteilbar

Prophylaxe von IFI mit HD-LAmB bei akuter Leukämie und alloHSCT (I)



Pilotstudie:

- Patienten mit AML und alloHSCT
- Monozentrische Kohorte ohne Vergleichsgruppe (02/04 bis 06/05)
- Ctx: Induktion und Konsolidierung bei AL; alloHSCT

Prophylaxe:

- L-AmB 10 mg/kg 1x/Wo i.v. über 2 h *
- Prophylaxestart mit Beginn der Ctx
- Dauer: bei AL bis 4 Wochen; bei alloHSCT bis 8 Wochen

Studienziel:

- Sicherheit

* Prämedikation Tag 1 nicht erlaubt

Prophylaxe von IFI mit HD-LAmB bei akuter Leukämie und alloHSCT (II)



Ergebnisse:

Patienten	23 (14 m/8 w)
Mittleres Alter	44 Jahre (20-79 Jahre)
alloHSCT/akute Leukämie	8/15
Prophylaxedauer	Gesamtpopulation 18 d (bei AL 14 d)
L-AmB Dosen insgesamt	60
Infusionsassoziierte NW	5 (8,3%)
Kreatinin-Erhöhung (>1,5 x)	7 (30%)
Abbruch Prophylaxe bei NW	5 (alle bei alloHSCT) davon 4 nach der 1. Dosis; 1 wg. Kreatinin-Anstieg

Fazit:

- 10 mg/kg ist als IFI-Prophylaxe bei akuter Leukämie verträglich
- Bei alloHSCT ist der geeignete Applikationsmodus noch nicht geklärt !

L-AmB (1x/Wo) zur Mykoseprophylaxe bei aGVHD mit HD-Steroid nach RIC (I)



Hintergrund:

- Eine reduzierte Konditionierung (RIC) ermöglicht eine alloHSCT auch bei älteren Patienten
- Akute GvHD und deren Therapie mit hochdosierten Steroiden sind ein wichtiger Risikofaktor für IFI
- Mykoseprophylaxe ist daher sinnvoll

Studie:

- Monozentrisch
- Kohorte von 15 konsekutiven Patienten mit aGvHD und HD-Steroiden (2mg/kg/d) nach RIC und alloHSCT

Prophylaxe:

- 7,5 mg L-AmB 1x/Woche

Studienziel:

- Sicherheit (Nephrotoxizität)

L-AmB (1x/Wo) zur Mykoseprophylaxe bei aGVHD mit HD-Steroid nach RIC (II)



Ergebnisse:

Kohorte	15 Patienten
Altersmedian	54 Jahre (40-70)
Ciclosporin A	15
L-AmB-Dosen; Median (Bereich)	4 (1-8)
Keine Toxizität	8 Patienten
Abbruch wegen NW	1 (thorakale Schmerzen)
Infusionsass. NW bei 1. Dosis	5
Kreatinin-Anstieg (>1,5x)	4

Fazit:

- L-AmB 7,5 mg/kg pro Woche ist als Prophylaxe von IFI durchführbar
- Verträglichkeit von L-AmB unter HD-Steroiden und CsA
- Effektivität muss in kontrollierten Studien geprüft werden

Voriconazol als primäre Prophylaxe bei Hochrisiko in der Hämatologie (I)



Studie:

- Monozentrische Kohortenstudie mit historischen Kontrollen
- Hochrisikopatienten mit hämatologischen Erkrankungen und nach alloHSCT

Patienten:

- 31 Neutropenie-Episoden (ANC $<500/\mu\text{l}$) $>10\text{d}$
- 24 Patienten mit alloHSCT

Prophylaxe:

- Voriconazol p.o. 2 x 200 mg/d vs. Fluconazol p.o. 2 x 200 mg/d
- Beginn mit Start der Chemotherapie
- Ende wenn ANC $>500/\mu\text{l}$ bzw. 3 Monate nach alloHSCT

Ziel der Studie:

- Effektivität und Sicherheit

Voriconazol als primäre Prophylaxe bei Hochrisiko in der Hämatologie (II)



Ergebnisse (AML):

	VORI (n=31)	FLU (n=63)	p
Alter (Jahre)	49	53	
IFI insgesamt	3 (9,6%)	11(17,4)	n.s.
dokumentiert + wahrsch.	2 (6,4%)	5 (8%)	n.s.
Empirische Antimykotika	19,3%	50,4%	0,004
Abbruch wg. Toxizität	0	k.A.	

Voriconazol als primäre Prophylaxe bei Hochrisiko in der Hämatologie (III)



Ergebnisse (alloHSCT):

	VORI (n=24)	FLU (n=31)	p
Alter (Jahre)	37 (2-64)	30 (5-56)	
IFI insgesamt	2	10	0,04
Empirische Antimykotika	6	16	0,042
Tage mit Fieber	4	7	0,04
Abbruch wg. Toxizität	2	k.A.	
Hepatische Toxizität	3	k.A.	

Patienten und Ergebnisse bei allo SCT

Fazit:

- Prophylaxe mit Voriconazol ist sicher
- Voriconazol ist effektiv im historischen Vergleich

Antimykotische Prophylaxe mit Posaconazol bei Leukämie-Patienten (I)



Prospektive randomisierte Studie:

- 602 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (de novo oder Rezidiv) oder myelodysplastischem Syndrom, die eine Induktionschemotherapie erhielten
- 1:1-Randomisierung:
 - Posaconazol 3×200mg/d vs.
 - Standard-Prophylaxe (Fluconazol 400mg/d oder Itraconazol 200mg 2x/d)
- Prophylaxe in konsekutiven Chemotherapie-Zyklen bis max. 84 d

Zielparameter:

- Häufigkeit invasiver Mykosen
- Sterblichkeit

Antimykotische Prophylaxe mit Posaconazol bei Leukämie-Patienten (II)



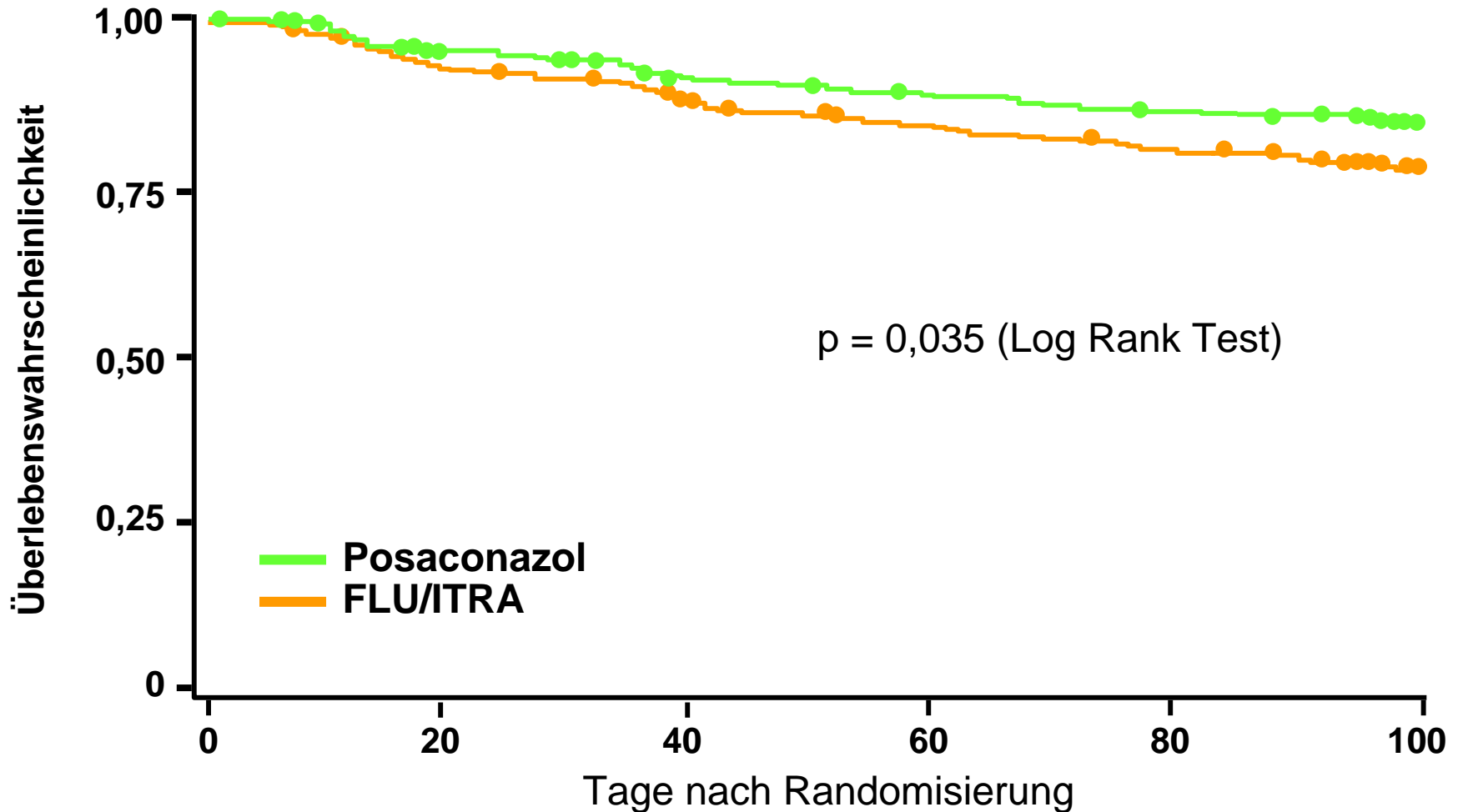
Patientencharakteristika:

	POS (n = 304)	FLU/ITRA (n = 298)
Alter, Median (Bereich)	53 (13–82)	53 (13–81)
AML, de novo (%)	213 (70)	222 (74)
AML, Rezidiv (%)	42 (14)	38 (13)
MDS (%)	49 (16)	38 (13)
Neutropenie, Nadir <500/ μ l, n (%)	298 (98)	290 (97)
Neutropenie, Nadir <100/ μ l, n (%)	264 (87)	261 (88)

Antimykotische Prophylaxe mit Posaconazol bei Leukämie-Patienten (III)



Ergebnisse Gesamtsterblichkeit:



Antimykotische Prophylaxe mit Posaconazol bei Leukämie-Patienten (IV)



Ergebnisse Gesamtsterblichkeit:

	POS (n = 304)	FLU/ITRA (n = 298)
Alle	7 (2)	25 (8)
Aspergillose	2 (1)	20 (7)
Sonstige	<i>Candida</i> 3 Fadenpilz 1 <i>Pneumocystis</i> 1	<i>Candida</i> 2 <i>P. boydii</i> 1 <i>Rhizopus</i> 1 <i>Pneumocystis</i> 1

Fazit:

- Prophylaxe mit Posaconazol senkt die Rate invasiver Mykosen und die Gesamtsterblichkeit bei AML/MDS

Antimykotische Prophylaxe bei alloHSCT in der Pädiatrie (I)



Studie:

- Monozentrische retrospektive Kohortenstudie (03/98 bis 08/03)
- Vergleich dreier Regime
- Prophylaxedauer: bis Tag +100

Arme:

- Itraconazol i.v. → p.o. (ab Tag +3 d i.v.; sobald möglich → p.o.)
- Fluconazol
- AmB-Präparate → FLU p.o. bei Entlassung

Endpunkte:

- IFI
- Überleben
- Komplikationen (Toxizität, GvHD, Engraftment)

Antimykotische Prophylaxe bei alloHSCT in der Pädiatrie (II)



Patienten:

N	116 Patienten
Mittleres Gewicht	27,5 kg
Mittleres Alter	10,1 Jahre
Akute/chron. Leukämien	71
Matched related donor	53 (46%)
Matched unrelated donor	45 (39%)
Alternative donor	18
Prophylaxe	
Fluconazol	40
AmB-Präparate	23
Itraconazol	53

Antimykotische Prophylaxe bei alloHSCT in der Pädiatrie (III)



Ergebnisse:

	FLU (n = 40)	AmB (n = 23)	ITRA (n = 53)	
Invasive Mykosen	3		1	
Emp./ther. Antimykotika	68%	30%	21%	
Letalität bis Tag +100	10/63 (16%)		4/53 (8%)	p = 0,13
Engraftment	14,8 d		19,3 d	p < 0,001

Kommentar:

- Effektivität ITRA i.v. → p.o. in der Pädiatrie zur Prophylaxe von IFI nach alloHSCT nicht ausreichend beurteilbar
- Historisches Kontrollkollektiv mit unterschiedlich langer Beobachtungsdauer schwierig zu deuten; FLC- und AmB-Prophylaxe nicht eindeutig getrennt ausgewertet; Daten nur als Abstract verfügbar
- Engraftment unter ITRA signifikant verlängert

Itraconazol zur Mykoseprophylaxe in der Hämatologie: Update Metaanalyse (I)



- Einzelne Studien wiesen keinen Vorteil für Itraconazol zur Prophylaxe IFI auf
- Die Metaanalyse zu ITRA aus 2003 wurde um 2 weitere Studien aktualisiert in denen ITRA Liquid +/- i.v. (400 mg/d) vs. FLU untersucht worden war

Ergebnis:

- Im Update der Metaanalyse aller Patienten fand sich unter ITRA eine geringere IFI-Rate (4,1% vs 8,3%) vs. Patienten in Kontroll-/Placebo-Armen (einschließlich möglicher IFI)

Itraconazol zur Mykoseprophylaxe in der Hämatologie: Update Metaanalyse (II)



Inzidenz gesicherter IFI

Subgruppe	Pat./Studien	RR	95% CI	p
Alle Studien	3846/15	0,62	0,45-0,77	0,003
ITRA Kapseln	735/5	0,93	0,51-1,69	0,81
ITRA Lösung	3111/10	0,54	0,37-0,77	0,0008

Vergleich ITRA Liquid vs. FLU (gesicherte IFI)

	Studien	Itra	FLU	RR	95%CI	P
IFI	6	23/883	43/874	0,52	0,32-0,84	0,008
Hefemykosen	6	8/851	16/854	0,56	0,25-1,24	0,15
Aspergillose	5	12/850	24/863	0,53	0,26-0,98	0,04
Tod an IFI	4	20/754	31/754	0,64	0,38-1,09	0,1

Itraconazol zur Mykoseprophylaxe in der Hämatologie: Update Metaanalyse (III)



Zusammenfassung:

- Die überwiegende Zahl von Einzelstudien weist keinen Vorteil für Itraconazol zur Prophylaxe von gesicherten IFI auf
- Die Metaanalyse untermauert dies für Itraconazol-Kapseln
- Itraconazol als Suspension besitzt eine höhere Effektivität vs. Fluconazol gegen invasive Aspergillosen
- Eine höhere Effektivität von Itraconazol gegen Hefen ist nicht nachgewiesen
- Auch das Update der Metaanalyse belegt keinen Effekt der Itraconazol-Prophylaxe auf die Letalität durch IFI



Sekundärprophylaxe von Pilzinfektionen

Caspofungin

Sekundärprophylaxe mit Caspofungin bei HSCT nach invasiver Mykose (I)



Prospektive Phase I/II-Studie:

- Caspofungin 70/50 mg gefolgt von Itraconazol Liquid als Erhaltungstherapie

Prophylaxe:

- Ab Beginn der Konditionierung bis Tag +30 oder ANC >1000/ μ l

Patienten:

- 27 (21 AL; 3 NHL, 3 andere)
 - IFI 5 dokumentierte (4 IA + 1 IC), 8 wahrscheinliche, 14 mögliche
 - 26 pulmonal
 - 1. IFI Diagnose 4-11 Monate vorher
 - HSCT: 14 HLA matched allogene, 8 unrelated, 5 autolog
 - Reduzierte Konditionierung: 8 Patienten

Datenanalyse:

- Tag +30 und +180

Studienziele:

- Ist eine HSCT nach IFI durchführbar?
- Sicherheit, Effektivität, Plasmaspiegel

Sekundärprophylaxe mit Caspofungin bei HSCT nach invasiver Mykose (II)



Ergebnisse:

- 3 Patienten starben vor Tag 30 (2 TRM und 1 Leukämierезидив)
 - 2/3 keine Zeichen einer IFI
 - 1/3 Fällen wahrscheinliche IFI
- **Tag +30:**
 - 8/24 Besserung der IFI
 - 16/24 Stabilisierung der IFI
 - 3 weitere Patienten starben bis Tag +180 (2 TRM und 1 Leukämierезидив)
 - 6 nicht auswertbar
- **Tag +180:**
 - 8/15 Besserung der IFI
 - 7/15 Stabilisierung der IFI

Sekundärprophylaxe mit Caspofungin bei HSCT nach invasiver Mykose (II)



Plasmaspiegel:

- Mittlere Caspofungin-Plasmaspiegel: >1 mg/L
- MIC₉₀ der meisten relevanten *Aspergillus* und *Candida spp.* werden erreicht

Sicherheit:

- Caspofungin erwies sich als sicher

Fazit der Autoren:

- Caspofungin erscheint für weitergehende Prüfung zur Prophylaxe von IFI geeignet

Kommentar:

- Die publizierten Daten weichen von den Daten auf dem Poster ab (Fallzahlen Poster: 29 Patienten mit 5 dokumentierten und 8 wahrscheinlichen IFI)



Therapie von Pilzinfektionen

Hochdosiertes liposomales Amphotericin B
Antimykotische Therapie in der Neutropenie
Micafungin

Hochdosiertes L-Amphotericin B bei invasiven Schimmelpilzmykosen (I)



Studie:

- Multizentrisch, randomisiert, doppelblind

Fragestellung:

- Ist initial hochdosiertes L-AmB (10 mg/kg für 14 d) wirksamer als standarddosiertes L-AmB (3 mg/kg) ?

Einschlusskriterien:

- Gesicherte oder wahrscheinliche Schimmelpilzinfektionen
- alloHSCT oder Neutropenie
- Halo-Zeichen im Thorax CT

Ausschlusskriterien:

- >4 d systemische Antimykotika
- Kreatinin-Erhöhung >2x; Transaminasen-, Bilirubin-Erhöhung >5x

Hochdosiertes L-Amphotericin B bei invasiven Schimmelpilzmykosen (II)



Therapie:

- Doppelblindphase; Tag 1-14
 - HD-LAmB: 10 mg/kg·d
 - SD-LAmB: 3 mg/kg·d
- ab Tag 14: 3 mg/kg · d bis EOT

Endpunkte:

- Ansprechen (OR) beurteilt durch Investigator
- Therapieerfolg = CR + PR
- Versagen = SD + Versagen + nicht auswertbar
- Überleben an Tag 14, EOT, 4 Wochen nach EOT, 12 Wochen
- Sicherheit

Hochdosiertes L-Amphotericin B bei invasiven Schimmelpilzmykosen (III)



Patienten:

	3 mg/kg	10 mg/kg
Randomisiert	172 (51%)	167 (49%)
R + ≥ 1 Dosis	169 (98%)	162 (97%)
Auswertbar MITT*	107	94
Therapiedauer	15 d (1-60)	14 d (1-57)
Alter (Jahre)	50,9 (15-76)	50,4 (2-78)
m/w	57/43	67/33
alloHSCT	17 (16%)	18 (19%)
Start ANC ↓	76 (71%)	71 (76%)
EOT ANC ↓	40 (37%)	44 (47%)

* Daten der modifizierten Intent-to-treat-Population;
verifiziert durch unabhängiges externes Review Board

Hochdosiertes L-Amphotericin B bei invasiven Schimmelpilzmykosen (IV)



Infektionslokalisation:*

	3 mg/kg (n = 107)	10 mg/kg (n = 94)
Pulmonal	98 (92%)	84 (89%)
Disseminiert	3 (3%)	4 (4%)
Andere	6 (6%)	6 (6%)

Erreger:*

Aspergillus spp.	103 (96%)	91 (97%)
Aspergillus + Alternaria	0	1 (1%)
Zygomyceten	3 (3%)	2 (2%)
Acremonium	1 (1%)	0

* Daten der modifizierten Intent-to-treat-Population;
verifiziert durch unabhängiges externes Review Board

Hochdosiertes L-Amphotericin B bei invasiven Schimmelpilzmykosen (V)



Ansprechen:*

	3 mg/kg (n = 107)	10 mg/kg (n = 94)	
Ansprechen bei EOT	50%	46%	n.s.
Überleben 12 Wochen	72%	59%	n.s.

Sicherheit:

	3 mg/kg (n = 115)	10 mg/kg (n = 111)	
Kreatinin ↑ >2x	16/111 (14%)	31/100 (31%)	
Hypokaliämie			
K < 3,0 mmol/l	18/113 (16%)	32/106 (30%)	
K < 2,5 mmol/l	3/113 (3%)	4/106 (4%)	
Lebertox. (≥Grad 3)	8 (16%)	16 (14%)	

* Daten der modifizierten Intent-to-treat-Population;
verifiziert durch unabhängiges externes Review-Board

Hochdosiertes L-Amphotericin B bei invasiven Schimmelpilzmykosen (VI)



Zusammenfassung:

- L-AmB (3 mg/kg) zeigt eine CR + PR von 50% bei Patienten mit hohem Risiko
- Überleben (12 Wochen) von 72% ist günstig
- Effektivität gegen IFI wird durch initiale Hochdosistherapie nicht verbessert
- Nephrotoxizität ist bei Hochdosistherapie deutlich (31%) und signifikant stärker ausgeprägt als bei SD

Antimykotische Therapie in der Neutropenie (I)



Retrospektive Analyse:

- Monozentrisch; Italien
- 750 konsekutive Behandlungsphasen bei 309 Patienten zwischen 04/98 und 07/05
- 253 AML, 168 Lymphome, 215 MM, 114 andere
- 31 alloHSCT und 145 autoHSCT
- 74 Patienten erhielten eine antimykotische Therapie (= 10% der Behandlungsphasen)

Pilzinfektionen:

- | | |
|----------------------|----|
| ▪ Möglich | 4 |
| ▪ Wahrscheinlich | 37 |
| ▪ Gesichert | 16 |
| ▪ Sekundärprophylaxe | 17 |

Antimykotische Therapie in der Neutropenie (II)



Antimykotikatherapie:

(n = 74)

	Dosis bei Erstgabe	Episoden
Amphotericin B Desoxycholat	0,7-1 mg	31/74
ABLC	5 mg/kg	6/74
L-AmB	3 mg/kg	18/74
Voriconazol	4 mg/kg	3/74
Caspofungin	70/50 mg	16/74

Antimykotische Therapie in der Neutropenie (III)



Retrospektive Analyse der Nebenwirkungen (750 Behandlungsphasen):

- AmB-Desoxycholat und ABLC: vergleichbare NW
 - Nierentoxizität 50%
 - Infusionassoziiertes Fieber 50%, Hypokaliämie 75%
 - Therapieabbruch: AmB 29%; ABLC 17%
- L-AmB: milde renale NW bis 10%; Flankenschmerz 10%
- Voriconazol: visuelle Veränderungen bis 80%
- Caspofungin: keine

Folgerung der Autoren:

- Durch die hohe NW-Rate sind AmB und ABLC unsicher

Micafungin bei invasiven Mykosen in der Hämatologie (I)



Multizentrische japanische Studie

- Zeitraum: 10/03 bis 04/05
- Patienten: gesicherte, wahrscheinliche, mögliche IFI
- Therapie: Micafungin über ≥ 14 d
- Dosis: 200 mg/d
- Fragestellung: Effektivität und Sicherheit

Patienten (n = 36)

Geschlecht (m/w)	14/22
Mittleres Alter	53,5 Jahre (40-70 Jahre)
AML/ALL	14/6
Lymphome / andere hämatol. Erkrankung	10/6
Gesicherte IFI	3
Wahrscheinliche/mögliche IFI	33 (keine weiteren Daten)
Mittlere Tagesdosis Micafungin	2,6 mg/kg (1,5-4,2)
Mittlere Therapiedauer	15,9

Micafungin bei invasiven Mykosen in der Hämatologie (II)



Ergebnisse:

	(N = 36)
Ansprechen (CR+PR)	31/36 (86,1%)
Progression	4
Durchbruch-IFI bis Tag +7 nach EOT	0
Überleben nach 3 Monaten	24/36 (66,7%)
Todesursachen	PD Grunderkrankung
Gesamtzahl AE/Patienten	8/7
Nierentoxizität	1
Leberfunktionsstörung	3 (davon 1 CTC °III)

Micafungin bei invasiven Mykosen in der Hämatologie (III)



Zusammenfassung:

- Sicherheit von Micafungin belegt; Toxizität ist gering
- Effektivität von Micafungin wird von den Autoren im Abstract gefolgert

Aber:

- Daten aus dem Abstract lassen keine genauere Beurteilung der Effektivität zu (Beitrag ohne weitere Einzelheiten)
- Es fehlen:
 - wichtige Daten zu den nicht-gesicherten IFI
 - Diagnosekriterien (EORTC/MSG ?)