

Diagnostik und Konzept der preemptiven (diagnostic driven) Therapie

Elisabeth Presterl

Peter Rath

PEG SAC 2012

Wikipedia

- **Präemption** (von [engl.](#) *pre-empt* „jemandem zuvorkommen, um ihn von etwas abzuhalten“; Ursprung [lat.](#) *praeemere* „durch Vorkaufsrecht erwerben“) bezeichnet
- in der Politik das aktive Vorbeugen eines möglicherweise bevorstehenden Ereignisses, siehe [Präemptivschlag](#)
- in der Informatik die zeitweise Unterbrechung der Bearbeitung einzelner Prozesse zugunsten anderer, siehe [Multitasking#Präemptives Multitasking](#)
- in der Medizin (als selten benutztes Synonym für Prävention) Erkrankungen vorbeugende Maßnahmen, siehe [Prophylaxe](#)

Wikipedia

A preemptive war is a war that is commenced in an attempt to repel or defeat a **perceived offensive or invasion**, or to gain a strategic advantage in an impending (allegedly unavoidable) war before that threat materializes.

A preventive war is launched to destroy **the potential threat of an enemy**, when an attack by that party is not imminent or known to be planned, while a preemptive war is launched in anticipation of immediate enemy aggression.

Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review)

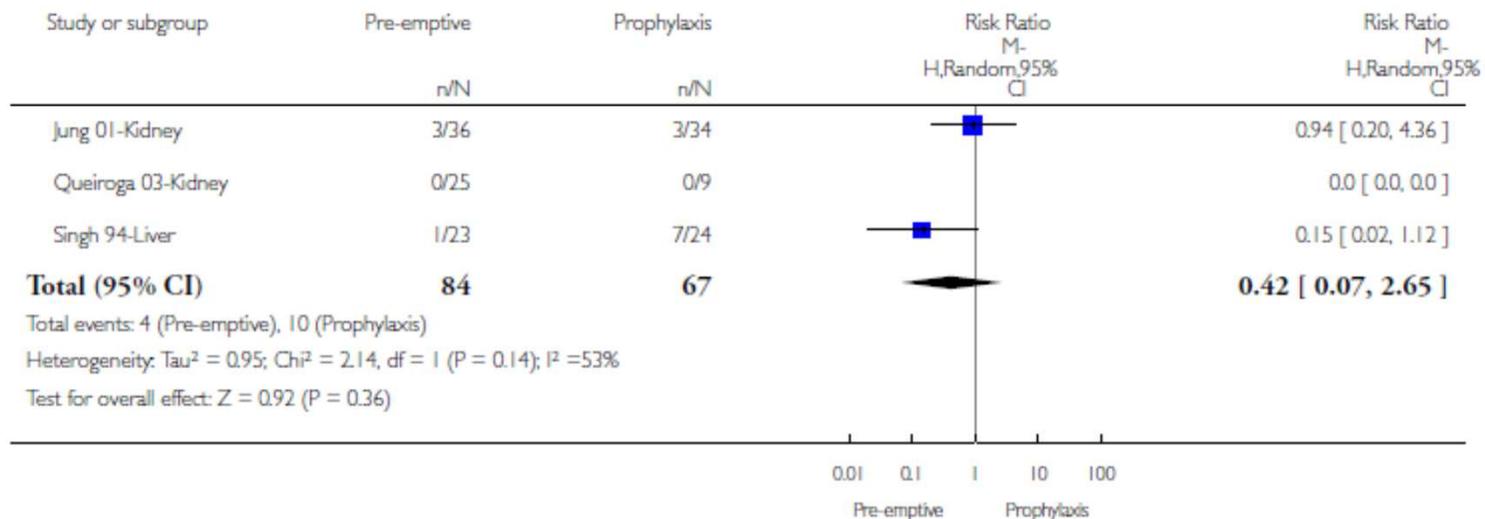
Strippoli GFM, Hodson EM, Jones CA, Craig JC

Analysis 2.1. Comparison 2 Pre-emptive medication versus prophylaxis, Outcome 1 All symptomatic CMV disease.

Review: Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients

Comparison: 2 Pre-emptive medication versus prophylaxis

Outcome: 1 All symptomatic CMV disease



Can Preemptive Cytomegalovirus Monitoring Be As Effective As Universal Prophylaxis When Implemented As the Standard of Care in Patients at Moderate Risk?

John W. McGillicuddy,^{1,6} Nicole A. Weimert,^{2,3} David J. Taber,^{2,3} Annie Turner,¹ Larrissa A. Mitchell,¹ Dannah W. Wray,⁴ Maria F. Egidi,⁵ Sarat Kuppachi,⁵ Michael G. Hughes,¹ Prabhakar K. Baliga,¹ and Kenneth D. Chavin¹

TABLE 4. Mean universal vs. preemptive cost per patient

	Universal	Preemptive	<i>P</i>
Total (mean±SD)	\$6674±4173	\$3955±5428	0.001
Valganciclovir (mean±SD)	\$5870±3221	\$1542±3832	0.001
CMV-PCR ^a	\$129±285	\$1939±706	0.001
Provider time	\$62±135	\$612±287	0.001

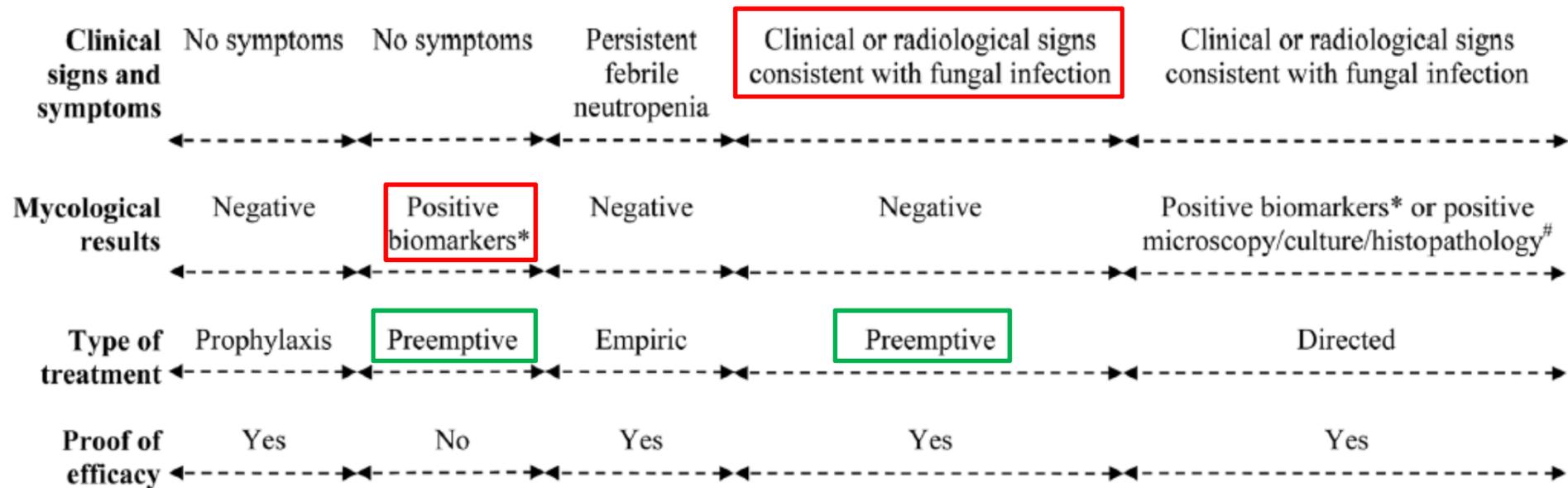
^a Includes provider time.

CMV, cytomegalovirus; PCR, polymerase chain reaction.

(*Transplantation* 2010;89: 1218–1223)

Preemptive therapy is a logical extension of empirical antifungal therapy in defining a high-risk population with evidence of invasive fungal infection (e.g., pulmonary infiltrate or positive galactomannan assay result)

Walsh T et al., Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America, CID 2008



Neutropenie + Risiko = Prophylaxe

Neutropenie + Risiko + Fieber = Empirische Therapie

Neutropenie + Risiko +/- Fieber + Labor / Radiologie = Präemptive Therapie

Diagnostik der invasiven Aspergillose I

Grunderkrankungen (Risiko) + Klinik

Radiologie

Mikroskopie

relevant aus primär sterilem Material,
keine Spezies-Diagnose

Kultur

Sensitivität ?

PCR

in Vollblut, Serum, Plasma

nur in house-assays

Standardisierungsvorschlag: White et al. JCM 2010

Galactomannan

Serum, BAL (Liquor), cut-off ?

(1-3)- β -D-Glucan

Serum, Testverfahren ?, cut-offs ?

Diagnostik der invasiven Aspergillose II

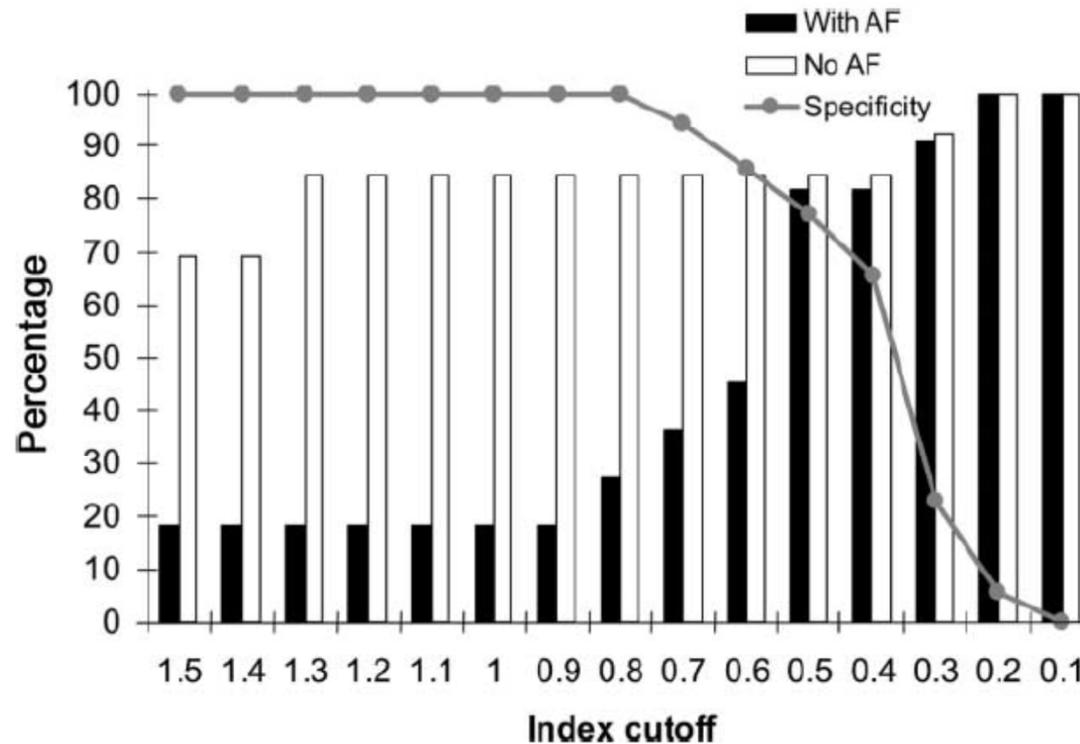
		Sensitivität	Spezifität	
PCR	Blut	40-100 % 75 %	65-100 % 87 %	Buchheidt 2005 Mengoli 2009
	BAL	45-100 % 79 %	93-100 % 94 %	Buchheidt 2005 Tuon 2007
Galactomannan	Serum	71 %	89 %	Pfeiffer 2006* Leefang 2008 **
		78 %	81 % (cut-off 0.5)	
		75 %	91 % (cut-off 1.0)	
		64 %	95 % (Cut-off 1.5)	
	BAL	90 %	94 % (Cut-off 0.5-2)	Guo 2010
(1-3)-β-D-Glucan	Serum	77 %	85 %	Karageoropoulos 2011 Lu 2011
		76 %	85 %	

* verschiedene Patienten, Cut-off 0.5-1.5

** neutropene Patienten

Detection of Galactomannan Antigenemia by Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: Variables That Affect Performance

Kieren A. Marr,^{1,2} S. Arunmozhi Balajee,¹ Lisa McLaughlin,³ Marc Tabouret,³ Christopher Bentsen,³ and Thomas J. Walsh⁴



Studien bei Organtransplantierten

Autor	Pat.	Kriterium	Antimykotika	Ergebnisse
Hamacher (1) 1999	Lu.-TX N = 31	Kultur (16 pos.)	Itraconazol	keine Versager
Marino (2) 2002	Organ-TX N = 117	GM (4 pos.)	L-AmB	keine Versager
Akamatsu (3) 2007	Leber-TX N = 180	Glucan (40 pos.)	Fluco+Cortim AmB bei 5 Asp.	24/180 Patienten hatten IFI Letalität 0.6%

(1) Observation (2) Letter (3) Observation (4) prospektiv, unkontrolliert
(5) Multicenter, randomisiert (6) Multicenter, randomisiert (7) Observation (8) retrospektive Analyse

Autor	Pat.	Kriterium	Antimykotika	Ergebnisse
Maertens (4) 2005	FUO N = 136 E	GM (13.9% pos.) Kultur Radiologie	L-AmB	78 % Reduktion von AM
Senn (2) 2008	FUO N = 190 E	Glucan	verschiedene bei 13 Asp.	frühere Diagnose
Cordonnier (5) 2009	FUO N = 293 E	GM Klinik Radiologie	AmB/L-AmB	35% Reduktion von AM
Hebart (6) 2009	FUO N = 409 E	PCR	L-AmB empirisch vs. PCR + empirisch	PCR-bas.: mehr AM
Girmania (7) 2010	FUO N = 220 E	GM Klinik Radiologie	verschiedene	43% Reduktion von AM
Schneider (8) 2011	FUO N = 348 E	GM Kultur Radiologie	verschiedene	„feasable and safe“

(1) Observation (2) Letter (3) Observation (4) prospektiv, unkontrolliert

(5) Multicenter, randomisiert (6) Multicenter, randomisiert (7) Observation (8) retrospektive Analyse

Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study

Clinical Infectious Diseases 2005;41:1242–50

Johan Maertens,¹ Koen Theunissen,¹ Gregor Verhoef,¹ Johnny Verschakelen,² Katrien Lagrou,³ Eric Verbeken,⁴ Alexander Wilmer,⁵ Jan Verhaegen,³ Marc Boogaerts,¹ and Johan Van Eldere³

Neutropenie + 5 Tage AB-resistentes Fieber

- klinische Zeichen
- oder Infiltrat im Röntgen-Thorax
- oder Schimmelpilze in respiratorischen Sekreten
- oder GM 2 x positiv (cut-off 0.5)

→ HR-CT + BAL

wenn GM positiv + CT verdächtig + Kultur positiv

→ präemptive Therapie mit L-AmB

A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT

Bone Marrow Transplantation (2009) 43, 553–561

H Hebart¹, L Klingspor², T Klingebiel³, J Loeffler⁴, J Tollemar⁵, P Ljungman⁶, H Wandt⁷, K Schaefer-Eckart⁷, HJ Dornbusch⁸, C Meisner⁹, C Engel⁹, N Stenger¹, T Mayer¹, O Ringden¹⁰ and H Einsele⁴

Neutropenie + 5 Tage AB-resistentes Fieber

+ ein positives Blut- PCR-Resultat (Abnahme 2 x pro Woche)

in house-panfungal PCR: Sensitivität 100% /Spezifität 73% (Herbart 2000)

→ präemptive Therapie mit L-AmB

Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

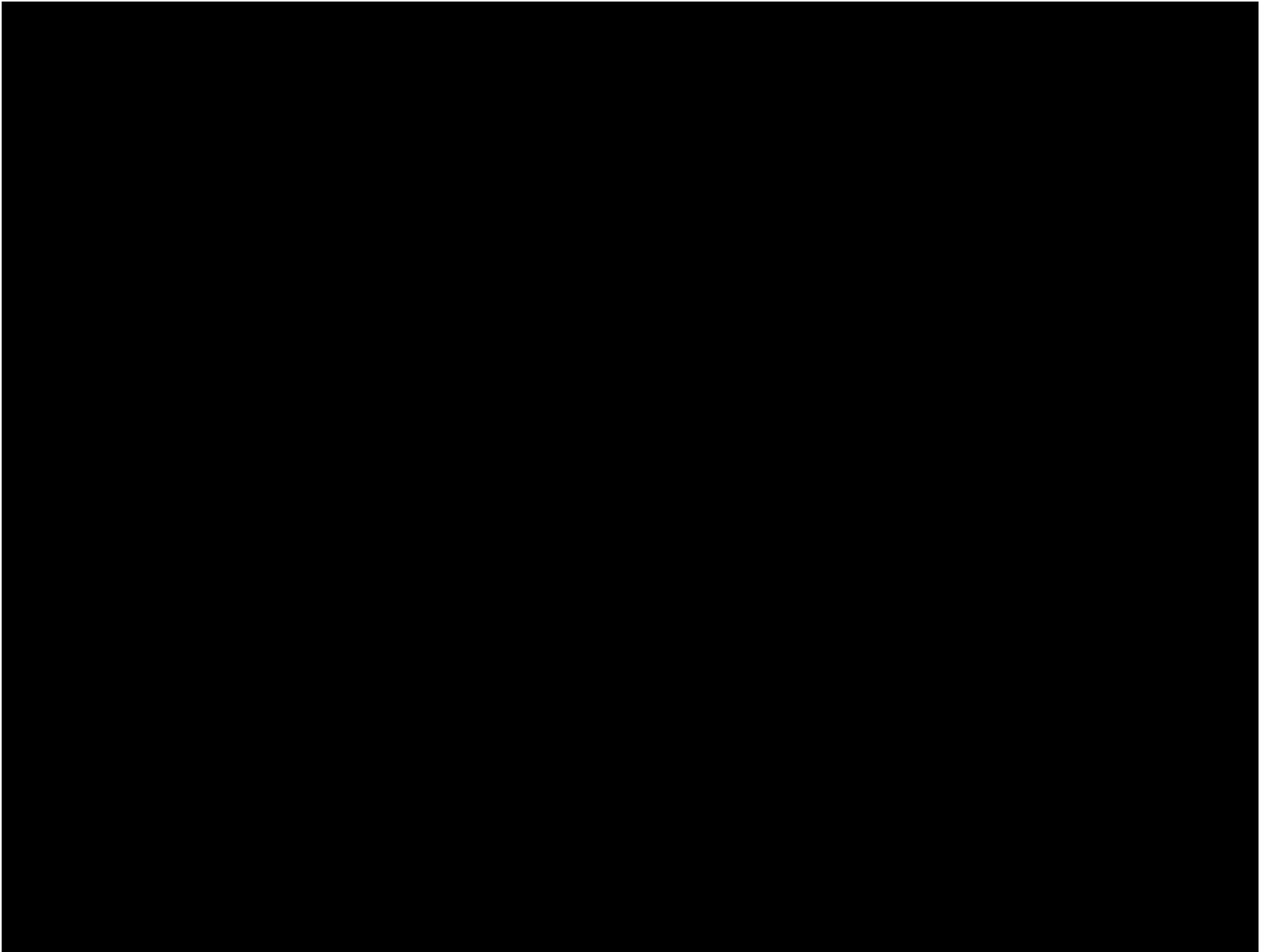
Clinical Infectious Diseases 2009;48:1042–51

Catherine Cordonnier,¹ Cécile Pautas,¹ Sébastien Maury,¹ Anne Vekhoff,⁴ Hassan Farhat,¹¹ Felipe Suarez,⁵ Nathalie Dhédin,⁶ Françoise Isnard,⁷ Lionel Ades,¹² Frédérique Kuhnowski,⁸ Françoise Foulet,² Mathieu Kuentz,¹ Patrick Maison,³ Stéphane Bretagne,² and Michaël Schwarzingher^{9,10}

Neutropenie + 4 Tage AB-resistentes Fieber

- klinische oder radiologische Zeichen einer Pneumonie oder Sinusitis,
- oder Mukositis Grad > 2,
- oder septischer Schock,
- oder pilzverdächtige Hautläsionen,
- oder unklare ZNS-Symptome,
- oder periorbitale Entzündung,
- oder Abszess in Leber oder Milz,
- oder schwerer Durchfall,
- oder Aspergillus-Kolonisation,
- oder GM positiv (cut-off > 1.5).

→ präemptive Therapie mit AmB oder L-AmB



Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study

Clinical Infectious Diseases 2005;41:1242–50

Johan Maertens,¹ Koen Theunissen,¹ Gregor Verhoef,¹ Johnny Verschakelen,² Katrien Lagrou,³ Eric Verbeken,⁴
Alexander Wilmer,⁵ Jan Verhaegen,³ Marc Boogaerts,¹ and Johan Van Eldere³

Neutropenie + 5 Tage AB-resistentes Fieber

- klinische Zeichen
- oder Infiltrat im Röntgen-Thorax
- oder Schimmelpilze in respiratorischen Sekreten
- oder GM 2 x positiv (cut-off 0.5)

→ HR-CT + BAL

wenn GM positiv + CT verdächtig + Kultur positiv

→ präemptive Therapie mit L-AmB

Auf Galactomannan und Computertomographie basierte präemptive Therapie in neutropenischen Patienten

- 117 Episoden (88 Patienten)
- Screening mit GM, HRCT und BAL bei klar definierten klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Kriterien
- Therapie mit IAmB bei Patienten mit pos.GM plus pos. Radiologie
- Prophylaxe mit Levoflox plus Fluco
- Letalität 18.1% (16/88 Pat.)

Auf Galactomannan und Computertomographie basierte präemptive Therapie in neutropenischen Patienten

- Patienten mit 2 aufeinander folgenden GM-EIA mit 0.5 (unabh. von klin. Und radiologischen Zeichen) oder mit HRCT mit V.a.IFI plus Kultur oder mikroskopischer Nachweis von Schimmelpilzen
- Erhielten LAmB (5 mg/kg/Tag iv)
- Patienten, die LAmB nicht vertrugen oder therapierefraktär waren,erhielten eine andere teure Therapie

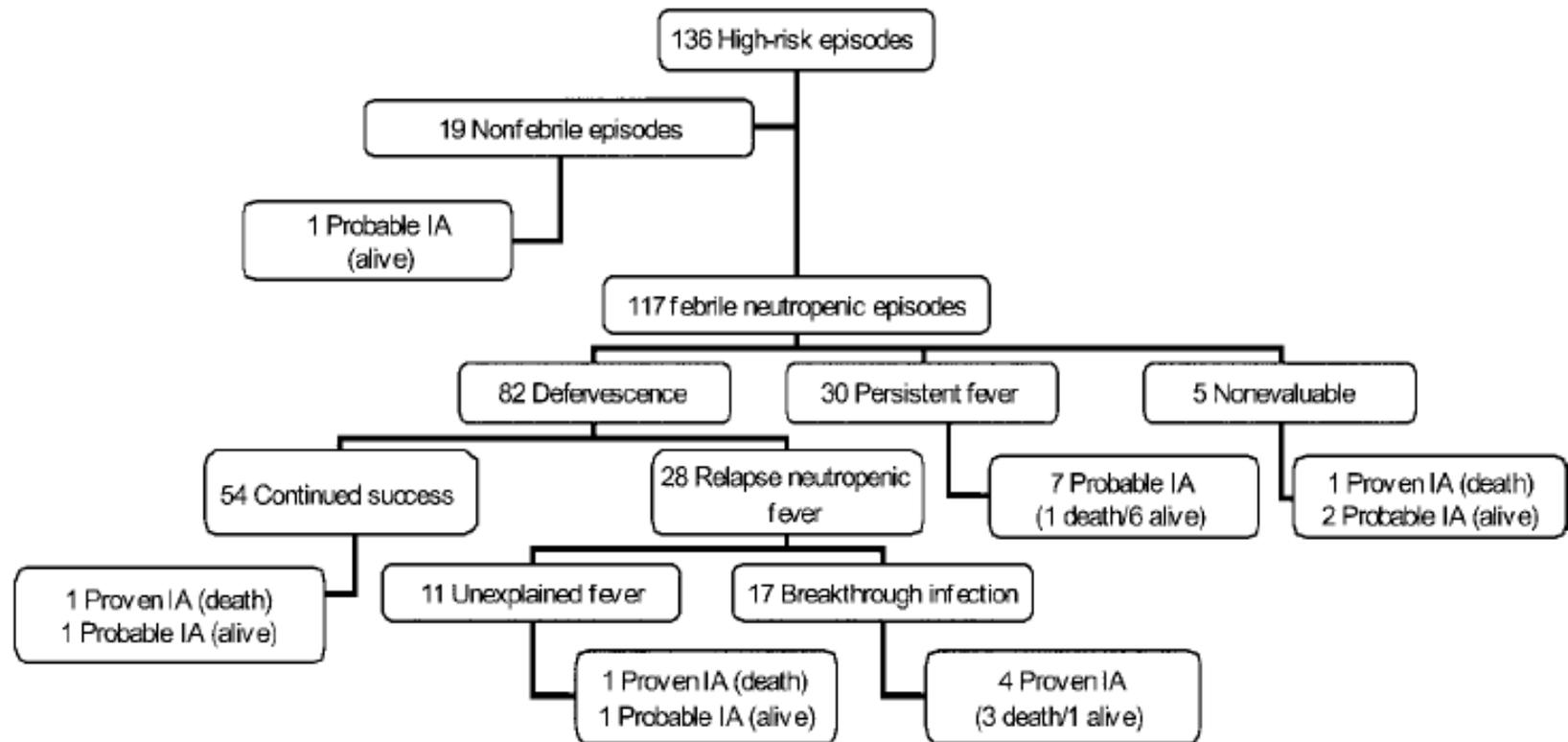
Auf Galactomannan und Computertomographie basierte präemptive Therapie in neutropenischen Patienten

- Insgesamt 9 von 41 Patienten (empirisch) plus 10 Patienten mit klinisch nicht-verdächtiger IAI erhielten Therapie
- Reduktion von 35% auf 7.7% aller febrilen Episoden
- 12-Wochen-Überleben 63.6.%
- Limit: 1 x Zygomycose übersehen

Auf Galactomannan und Computertomographie basierte präemptive Therapie in neutropenischen

Characteristic	Value	Characteristic	Value
No. of patients	88	Duration of neutropenia, days	
Female sex	42 (47.7)	Mean \pm SD	21.5 \pm 11.6
Age		Median (range)	19 (4–86)
Median years (range)	44 (16–75)	Neutrophil count of <100 cells/ μ L	130 (95.6)
Age group		Duration of neutropenia, days	
\leq 40 years	39 (44.3)	Mean \pm SD	16.6 \pm 9.7
40–59 years	36 (40.9)	Median (range)	15 (2–65)
\geq 60 years	13 (14.8)	Use of corticosteroids ^a	11 (8)
Underlying disease ^a		Primary infection with bacteremia ^b	51 (37.5)
Acute myelogenous leukemia	37 (42)	Use of broad-spectrum antibiotics	
Acute lymphocytic leukemia	17 (19.3)	All	123 (90.4)
Myelodysplastic syndrome	3 (3.4)	Duration, days	
Relapse of acute leukemia/myelodysplastic syndrome ^b	23 (26.1)	Mean \pm SD	15.9 \pm 9.2
Other ^c	8 (9)	Median (range)	14.5 (4–87)
No. of treatment episodes	136	Use of vancomycin	70 (51.5)
Type of treatment cycle		Use of metronidazole	26 (19.1)
Remission-induction	43 (31.6)	Samples for EIA	
Consolidation	38 (27.9)	All	4170
Reinduction	23 (16.9)	No. of samples per episode	
Allogeneic transplantation ^{d,e}	32 (23.5)	Mean \pm SD	30.6 \pm 13.7
Cytarabine therapy		Median (range)	28 (5–96)
Intermediate dose ^f	18 (13.2)		
High dose ^f	40 (29.4)		
Neutrophil count of <500 cells/ μ L	134 (98.5)		

Auf Galactomannan und Computertomographie basierte präemptive Therapie in neutropenischen Patienten



A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT

Bone Marrow Transplantation (2009) 43, 553–561

H Hebart¹, L Klingspor², T Klingebiel³, J Loeffler⁴, J Tollemar⁵, P Ljungman⁶, H Wandt⁷, K Schaefer-Eckart⁷, HJ Dornbusch⁸, C Meisner⁹, C Engel⁹, N Stenger¹, T Mayer¹, O Ringden¹⁰ and H Einsele⁴

Neutropenie + 5 Tage AB-resistentes Fieber

+ ein positives Blut- PCR-Resultat (Abnahme 2 x pro Woche)

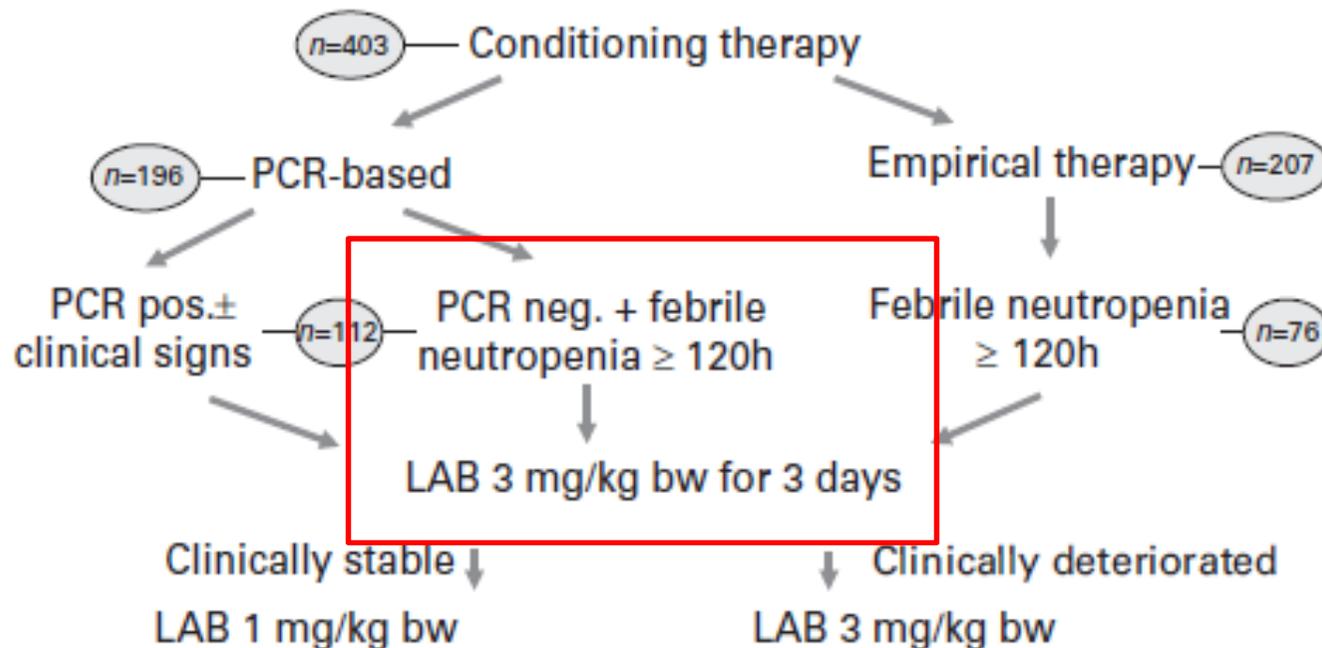
in house-panfungal PCR: Sensitivität 100% /Spezifität 73% (Herbert 2000)

→ präemptive Therapie mit L-AmB

Präemptive Therapie auf Basis von Aspergillus PCR vs. Empirische Therapie bei HSCT

- Panfungale PCR 2x/Woche
- IAmB als empirische Therapie oder bei 2x pos PCR oder 1 x pos. PCR plus anderes geeignetes Zeichen (z.B. HRCT)
- 409 Patienten – 100 Tage nach HSCT
- Therapie: Präemptiv bei 112/96 (57%) der Patienten vs. empirisch Therapie bei 76/207 (36.7%) der Patienten

Präemptive Therapie auf Basis von Aspergillus PCR vs. Empirische Therapie bei HSCT



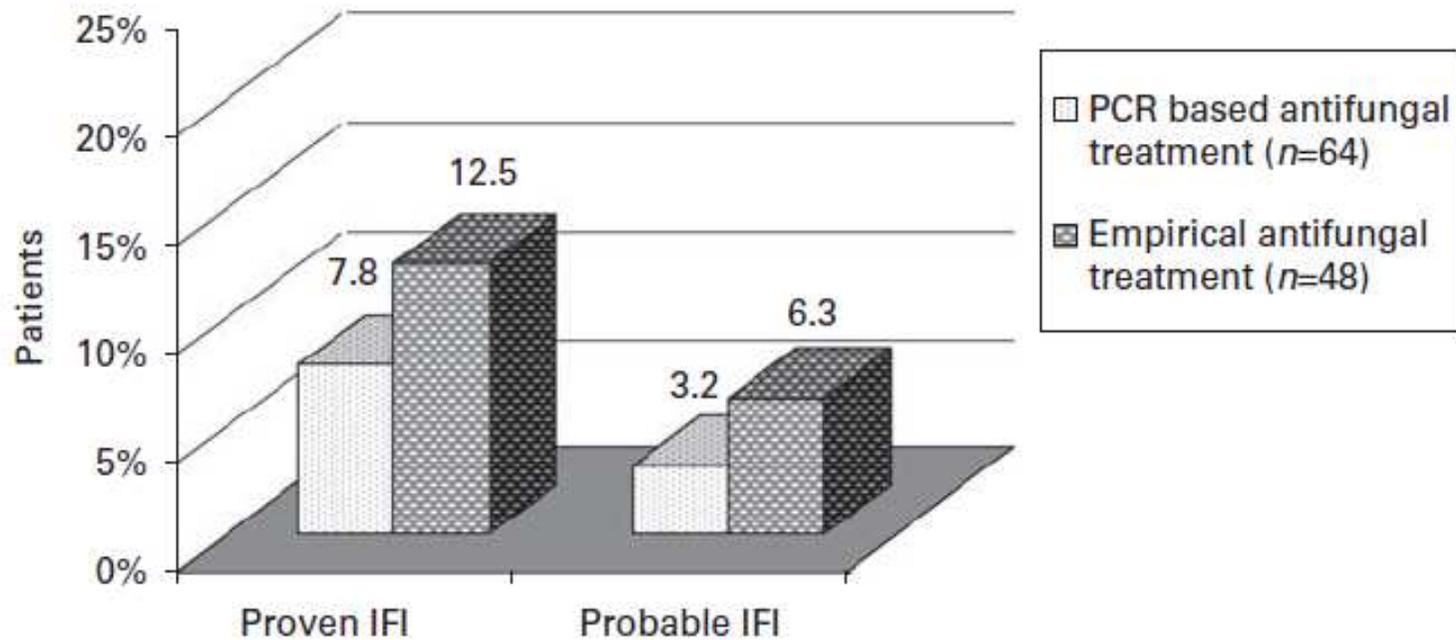
Präemptive Therapie auf Basis von Aspergillus PCR vs. Empirische Therapie bei HSCT

<i>Treatment with liposomal amphotericin B</i>	<i>Group A (PCR-based treatment) (n = 196)</i>			<i>Group B (empirical treatment) (n = 207)</i>		
	<i>All treatments</i>	<i>Until day 30</i>	<i>After day 30</i>	<i>All treatments</i>	<i>Until day 30</i>	<i>After day 30</i>
Patients treated ^a	112 (57.1)	89	23	76 (36.7)	64	12
Start of treatment (days after SCT; mean)	21.0	11.4	57.6	19.5	11.2	63.3
Treatment courses	162	103	59	93	69	24
Dose reduction at day 4	80	49	31	47	34	13
No dose reduction at day 4	79	54	25	46	35	11
Dose unknown	3	0	3	0	0	0
Total amount of liposomal amphotericin B given (median (mean; mg/kg))		18.1 (29.2)			19.5 (22.9)	

Table 3 Incidence of IFIs in 403 patients (ITT population) after SCT according to treatment groups and treatment with liposomal amphotericin B

	<i>Randomized to PCR testing (n = 196)</i>			<i>Randomized to empirical therapy only (n = 207)</i>		
	<i>Patients</i>	<i>Proven IFI</i>	<i>Probable IFI</i>	<i>Patients</i>	<i>Proven IFI</i>	<i>Probable IFI</i>
Total	196	12	4 ^a	207	16	1
With Amph therapy	112	11	4 ^a	76	12	1
No Amph therapy	84	1	0	131	4	0

Präemptive Therapie auf Basis von Aspergillus PCR vs. Empirische Therapie bei HSCT



Präemptive Therapie auf Basis von Aspergillus PCR vs. Empirische Therapie bei HSCT

- Letalität (Tag 100, mean 91 Tage):
 - Tag 100
 - Präemptiv 16.3% versus empirisch 16.4%, kein Unterschied
 - Tag 30
 - Präemptive 1.5% versus empirisch 6.3%, $p < 0.015$
 - IFI Tag 30
 - Präemptiv: 1/196 vs. empirisch: 5/207, $p < 0.103$

Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

Clinical Infectious Diseases 2009;48:1042–51

Catherine Cordonnier,¹ Cécile Pautas,¹ Sébastien Maury,¹ Anne Vekhoff,⁴ Hassan Farhat,¹¹ Felipe Suarez,⁵ Nathalie Dhédin,⁶ Françoise Isnard,⁷ Lionel Ades,¹² Frédérique Kuhnowski,⁸ Françoise Foulet,² Mathieu Kuentz,¹ Patrick Maison,³ Stéphane Bretagne,² and Michaël Schwarzingher^{9,10}

Neutropenie + 4 Tage AB-resistentes Fieber

- klinische oder radiologische Zeichen einer Pneumonie oder Sinusitis,
- oder Mukositis Grad > 2,
- oder septischer Schock,
- oder pilzverdächtige Hautläsionen,
- oder unklare ZNS-Symptome,
- oder periorbitale Entzündung,
- oder Abszess in Leber oder Milz,
- oder schwerer Durchfall,
- oder Aspergillus-Kolonisation,
- oder GM positiv (cut-off > 1.5).

→ präemptive Therapie mit AmB oder L-AmB

Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie bei fiebernden Hochrisiko-Patienten: RCT

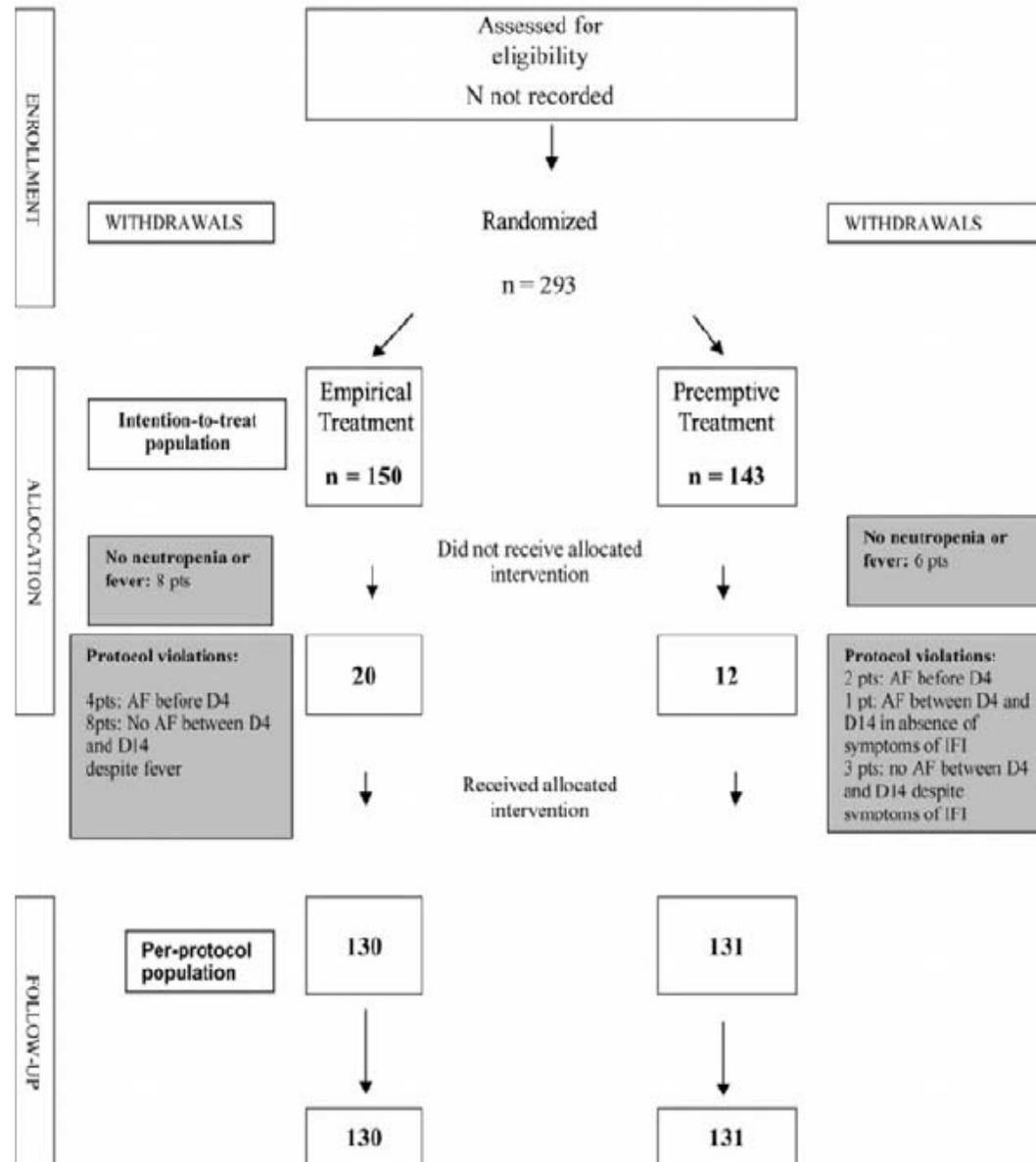
- Multicenter Studie, haematologische oder KMT Patienten, Neutropenie ≥ 10 Tage
- AmB 1mg/kg oder LAmB 3 mg/kg
- Empirisch: Fieber – n=150
Präemptiv: CT oder GM – n=143
- Mediane Neutropenie ≤ 500 cells/mm³ 18 Tage
- Therapie: AmB 1 mg/kg/Tag oder lAmB 3 mg/kg/Tag (abh. von Nierenfunktion)
- Primärer Endpunkt: Überleben 14 Tag nach Granulozyten-Restitution

Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie bei fiebernden Hochrisiko-Patienten: RCT - Therapie

- Antimykotische Prophylaxe nach Protokoll des Zentrums
- Antimykotische Therapie:
 - START Tag 4 bei persistierendem Fieber und antibakterieller Therapie (BL + GP)
 - Oder bei Patienten mit Fieberrezidiv zw. Tag 4 und 14
 - EMPIRISCHE THERAPIE: Fieber (s.o.) --- Therapie
 - PRÄEMPTIVE THERAPIE: Fieber (s.o.) + 1 der folgenden: klinische Zeichen der Pneumonie, Pneumonie in der Bildgebung, akute Sinusitis, Mukositis Grad III, septische Schock, Hautläsionen (IFI), unerklärliche ZNS-Symptome, periorbitale Entzündung, Milz- u/o Leberabszess, schwere Diarrhoe, Aspergillus Kolonisation, GM-ELISA positiv

Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie bei fiebernden Hochrisiko-Patienten

Cordonnier et al., CID 2009



Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie bei fiebernden Hochrisiko-Patienten

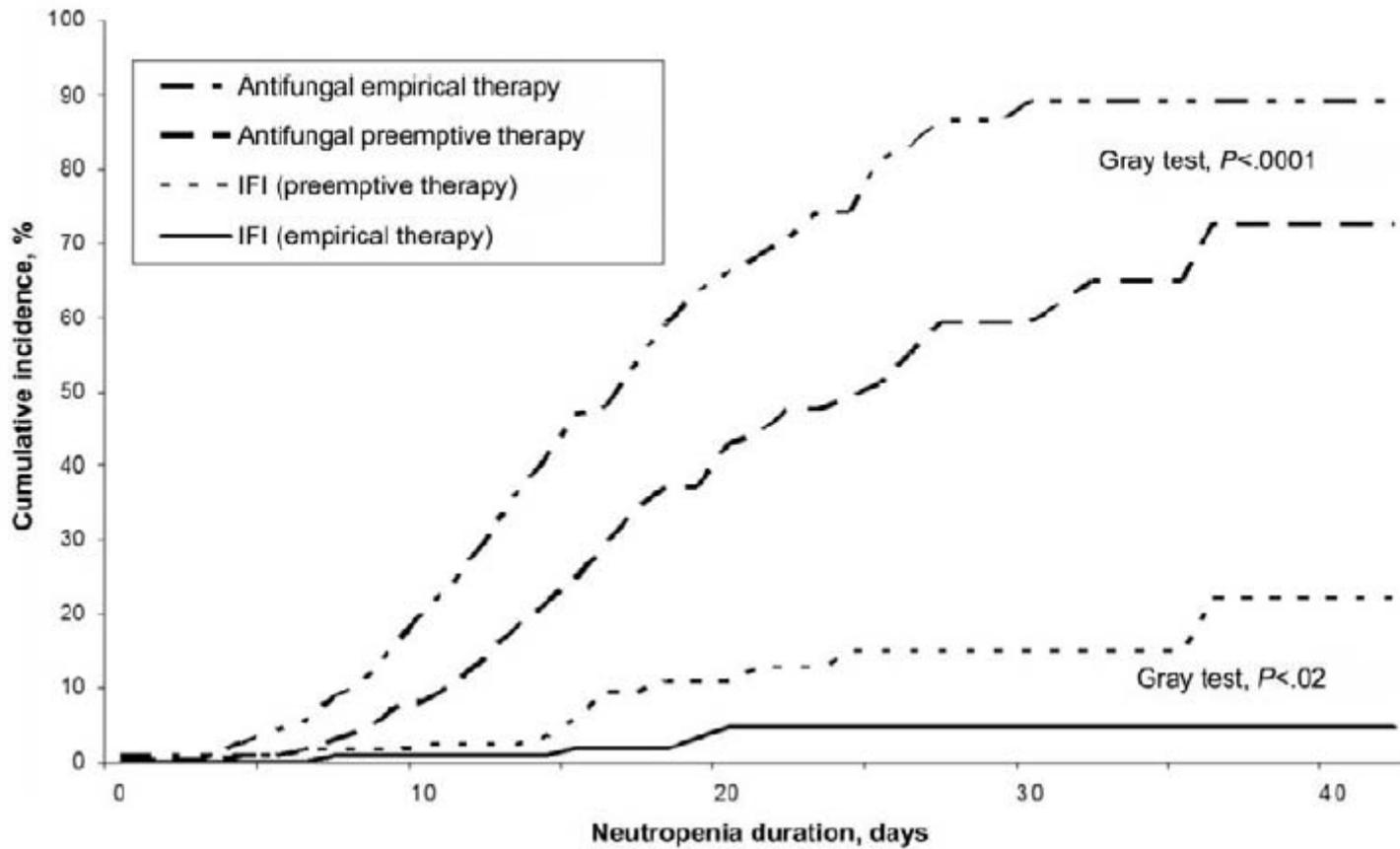
Cordonnier et al., CID 2009

Characteristic	Empirical treatment arm (n = 150)	Preemptive treatment arm (n = 143)
Age, years		
Mean ± SD	52.0 ± 13.5	52.1 ± 14.1
Range	20–78	19–77
Female sex	64 (42.7)	58 (40.6)
Primary diagnosis		
Acute myeloid leukemia ^a	99 (66.0)	98 (68.5)
Acute lymphoblastic leukemia	8 (5.3)	3 (2.1)
Lymphoma ^b	39 (26.0)	36 (25.2)
Myeloma	4 (2.7)	6 (4.2)
Phase of therapy		
Induction therapy	70 (46.7)	67 (46.9)
Relapse treatment	8 (5.3)	6 (4.2)
Consolidation therapy	27 (18.0)	24 (16.8)
Autologous transplantation	45 (30.0)	46 (32.2)
Autologous transplantation including total body irradiation	8/45 (17.8)	6/46 (13.0)
Antifungal prophylaxis		
Any	63 (42.0)	69 (48.3)
Amphotericin orally	47 (31.3)	51 (35.7)
Fluconazole	17 (11.3)	19 (13.3)
Itraconazole	10 (6.7)	6 (4.2)
Neutropenia for ≥10 days ^c	127/146 (87.0)	124/141 (87.9)
Duration of neutrophil count <500 neutrophils/mm ³ , days		
Median (IQR)	18 (11–28)	17 (12–26)
Range	6–69	5–57
Duration of neutrophil count <100 neutrophils/mm ³ , days		
Median (IQR)	13 (8–22)	13 (8–22)
Range	2–69	2–57
Neutropenia at baseline ^c	39/146 (26.7)	27/141 (19.1)
Duration of neutropenia before inclusion in the study, median days (IQR)	3 (1–6)	4 (2–8)
Neutropenia before chemotherapy ^c	22/146 (15.1)	18/141 (12.8)
Duration of neutropenia before chemotherapy, median days (IQR)	3 (1–5)	2 (2–5)
Neutropenia for >60 days	1	0

Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie bei fiebernden Hochrisiko-Patienten:

Efficacy end point	Empirical treatment arm (n = 150)	Preemptive treatment arm (n = 143)	Difference (95% CI)	P ^a
Primary				
Alive at study completion	146 (97.3)	136 (95.1)	-2.2 (-5.9 to 1.4)	.31
Secondary				
IFI	4 (2.7)	13 (9.1)	-6.4 (-10.9 to -1.9)	<.02
Baseline IFI due to				
<i>Aspergillus</i> species	2	6	...	
<i>Candida</i> species	0	3	...	
Breakthrough IFI due to				
<i>Aspergillus</i> species	2	2	...	
<i>Candida</i> species	0	2	...	
IFI-related mortality	0 (0)	3 (2.1)	-2.1 (-4.1 to 0.0)	.11
Duration of temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ^b days				
Median (IQR)	13 (5-21)	12 (5-20)	...	NS
Range	1-42	1-59	...	

Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie bei fiebernden Hochrisiko-Patienten:



Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie bei fiebernden Hochrisiko-Patienten:

End point	Empirical treatment group	Preemptive treatment group	P ^a
Antifungal treatment	92/150 (61.3)	56/143 (39.2)	<.001
Reason for starting antifungal treatment ^b			
Isolated fever between day 4 and day 14 after antibacterial treatment initiation	55 (59.8)	1 (1.8)	<.001 ^c
Pneumonia	6 (6.5)	26 (46.4)	
Severe mucositis	8 (8.7)	10 (17.9)	
Isolated fever beyond day 14	11 (12.0)	7 (12.5)	
Septic shock	5 (5.4)	3 (5.4)	
Positive result of galactomannan antigen test	2 (2.2)	3 (5.4)	
Skin lesion	2 (2.2)	2 (3.6)	
Sinusitis or periorbital inflammation	0 (0.0)	3 (5.4)	
Neurological symptoms	2 (2.2)	0 (0.0)	
Diarrhea	1 (1.1)	1 (1.8)	
Duration of fever before antifungal treatment, ^b median days (IQR)	7 (5–11)	13 (6–17)	<.01
Duration of fever after antifungal treatment, ^b median days (IQR)	9 (4–15)	7 (5–13)	NS
Duration of antifungal treatment, mean days ± SD			
Any antifungal agent	7.0 ± 8.5	4.5 ± 7.3	<.01
High-cost antifungal agents (liposomal AmB, caspofungin, or voriconazole)	3.7 ± 7.6	2.6 ± 5.8	NS
Low-cost antifungal agents (AmB deoxycholate)	3.5 ± 5.2	2.0 ± 4.6	<.01
Cost of antifungal drugs, 2005 €			
Mean ± SD	2252 ± 4050	1475 ± 3329	<.001
Range	0–20,726	0–18,500	
Estimated cost of antifungal drugs if liposomal AmB had been used instead of AmB deoxycholate, 2005 €			<.001
Mean ± SD	4261 ± 4760	2509 ± 4099	
Range	0–21,727	0–18,500	
Length of hospital stay, days			
Mean ± SD	30.3 ± 10.5	30.3 ± 10.2	
Range	11–100	14–80	NS

„Klinik-gesteuerter diagnostischer antimykotischer Therapieansatz bei neutropenischen Patienten“ (n=159, NE 220)

- Antimykotische Therapie bei 48/220 Neutropenie-Episoden (22%), Reduktion von 43%
- Nach median 5 Tagen
- Antimykotika:
 - Vori n=28, IAmB n= 12, Caspo n=2, Fluco n=2, AmB n=2
 - Therapiewechsel IAmB – Vori n=16, Amb – Vori 4, Vori – IAmB 3, Caspo – 1, Fluco – Vori 1, Caspo + Vori 2
- Letalität nach 3 Monaten
36/146 (24 %) Patienten

[Home](#)[Advanced Search](#)

2011 ▼

[Category Index](#)[Author Index](#)[Keyword Index](#)[Invited Speakers](#)[Late Breakers](#)

2010 ◀

2009 ◀

[ASM Website](#)[ICAAC Website](#)[Copyright](#)[Help](#)

M-1061

Immediate versus Deferred Antifungal Treatment in High-Risk Patients with Febrile Neutropenia: Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter IDEA Study

G. MASCHMEYER¹, W. J. HEINZ², B. HERTENSTEIN³, H. A. HORST⁴, C. REQUADT⁵, T. WAGNER⁶, M. RUHNKE⁷;¹Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Germany, ²Univ.Hosp., Würzburg, Germany, ³Klinikum Mitte, Bremen, Germany, ⁴Univ.Hosp., Kiel, Germany, ⁵Univ.Hosp., Erlangen, Germany, ⁶Univ.Hosp., Lübeck, Germany, ⁷Charité Univ.Hosp. Campus Mitte, Berlin, Germany.

Background: In patients (pts) with invasive fungal infection (IFI), prompt antifungal therapy is associated with improved outcome. PCR screening may indicate IFI early. **Methods:** Comparing broad-spectrum antibacterial treatment with or without voriconazole (VCZ) in acute leukemia or allogeneic stem cell transplant pts for immediate treatment of febrile neutropenia. Second-line VCZ therapy was given to all pts with fever persisting after 96 hours. Primary endpoint was probable and proven IFI until day 28 after fever onset. Secondary endpoints included defervescence at 96 and 192 h and time to stable defervescence. All pts were screened twice weekly with a panfungal PCR before first fever. Three consecutive cohorts were randomized: (1) pts whose most recent PCR prior to fever onset was positive; (2) pts with at least one positive screening PCR; (3) eligible pts irrespective of their screening PCR results. **Results:** 810 pts underwent PCR screening and 147 were randomized. In the modified intent-to-treat analysis, the no. of pts with proven or probable IFI was non-significantly lower in the immediate VCZ group (7 [15.9%] vs. 9 [25.7%]; $p=0.4$). In the subgroup of pts with a positive PCR, 19 vs. 26% developed proven or probable IFI ($p = 0.71$), while among those with negative screening PCRs, 13 vs. 25% developed proven or probable IFI ($p = 0.42$). Analysis of secondary efficacy endpoints showed no significant difference between immediate and deferred VCZ treatment. Safety profile was similar in both groups. **Conclusions:** In a limited number of febrile neutropenic high-risk pts, immediate empirical VCZ treatment was safe but did not show a significant clinical benefit.

Schlußfolgerungen 1

- **6 Beobachtungsstudien mit verschiedenen Patientengruppen, verschiedenen Kriterien. Ergebnis: ´Reduktion des Antimykotikaverbrauchs ohne nachteilige Folgen´**
- **Die meisten Daten existieren für neutropenische Patienten mit FUO.**
- **3 Studien wurden prospektiv, randomisiert und multizentrisch durchgeführt. Definitionen, Design und Endpunkte sind unterschiedlich**

Schlußfolgerungen 2

- **Ob die Ergebnisse unter wissenschaftlichen und medizinischen Gesichtspunkten ausreichen, um für diese Indikation eine bestimmte Diagnostik und eine präemptive Therapie mit einem bestimmten Antimykotikum zu empfehlen, ist fraglich.**
- **DAHER:**
 - **Bei klinisch stabilem Patienten - präemptiver Ansatz möglich**
 - **Klinisch instabilen Patienten gemischt - empirisch–präemptiver Ansatz ?**
 - **further studies are feasible and urgently needed**
- **Hoher Aufwand für Diagnostik**



Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!

elisabeth.presterl@meduniwien.ac.at

pm.rath@uni-due.de

