

Azole-echinocandine combinatietherapie voor invasieve aspergillose. Een pragmatisch. gerandomiseerd, multicenter, vergelijkend onderzoek

Gepubliceerd: 06-08-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primair doel1. Evalueren of de overleving bij patiënten met een triazol-gevoelige IA kan worden verbeterd als de initiële therapie bestaat uit combinatietherapie van triazole met echinocandine in plaats van monotherapie met triazole.Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schimmelinfectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52868

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IA-DUET/HOVON 502

Aandoening

- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

invasieve aspergillose. Aspergillus infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMW in NL en KCE in België

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: azool, duotherapie, echinocandine, invasieve aspergillose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale overleving 42 dagen na aanvang van antischimmelbehandeling in de MITT-populatie

Secundaire uitkomstmaten

1. Algehele aan aspergillus toe te schrijven mortaliteit 12 weken na aanvang van de antischimmelbehandeling.
2. Totale overleving 12 weken na aanvang van de antischimmelbehandeling in de MITT-populatie
3. Totale overleving 6 weken na aanvang van de therapie in de subgroep van patiënten in de MITT-populatie met een positief serum galactomannantest bij aanvang.
4. Totale overleving 6 weken na aanvang van de therapie in de subgroep van niet-ICU-patiënten die voldoen aan de EORTC / MSG definitie van waarschijnlijk of bewezen invasieve schimmelinfectie (MITT-populatie).
5. Totale overleving 6 weken na aanvang van de therapie in de subgroep van niet-ICU-patiënten met een onderliggende hematologische ziekte (MITT-populatie)
6. Totale overleving 6 weken na aanvang van de therapie in de subgroep van niet-ICU-patiënten zonder onderliggende hematologische ziekte (MITT-populatie)
7. Totale overleving 6 weken na aanvang van de therapie bij patiënten die

begonnen met triazol als monotherapie en waarin triazole

resistentie wordt gedetecteerd tijdens follow-up (MITT-populatie)

8. Totale overleving 6 weken na aanvang van de behandeling bij patiënten die

begonnen met combinatietherapie met triazole-anidulafungine en bij

welke triazole-resistentie wordt gedetecteerd tijdens follow-up (MITT-populatie)

9. In de subgroep van patiënten met een positief serum galactomannan; Kinetiek

van galactomannanspiegels in serum met combinatie

versus monotherapie

10. Uitkomst van patiënten bij wie het testen op resistentie niet succesvol was

11. Duur tot ontslag uit het ziekenhuis (in de MITT-subgroep van patiënten die

bij aanvang in het ziekenhuis werden opgenomen)

12. Kosteneffectiviteit van combinatietherapie met azole-anidulafungine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met onderliggende hematologische maligniteiten of die immuungecompromitteerd zijn om verschillende andere redenen, zijn vatbaar voor schimmelinfecties. Invasieve aspergillose (IA) is een veel voorkomende complicatie tijdens remissie veroorzaakt door chemotherapie voor acute leukemie of andere hematologische maligniteiten, evenals voor degenen die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of vaste orgaantransplantatie (SOT) hebben ondergaan. Voor meer dan 15 jaar is voriconazol, een geneesmiddel van de triazole-klasse, de aanbevolen behandeling voor deze levensbedreigende infectie nadat een cruciale gerandomiseerde studie een verbeterde overleving met voriconazol liet zien in vergelijking met amfotericine B deoxycholaat. Echter, ook met voriconazol is de totale sterfte na 6 weken nog steeds onaanvaardbaar hoog met 25-30% (Herbrecht et al., 20021). Daarom werd in een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek de werkzaamheid van voriconazol met of zonder anidulafungine beoordeeld voor de behandeling van IA bij hematologische patiënten om te bewijzen dat combinatietherapie de uitkomst kan verbeteren. Van de 277 patiënten met IA in deze studie was de 6-weeken

mortaliteit met combinatie therapie 30% lager (19,3%) dan met monotherapie (27,5%), $p = 0,087$. In een post-hoc analyse van de 222 patiënten met radiografische afwijkingen en een positieve galactomannan-antigeentest werd een statistisch significant verschil in mortaliteit waargenomen ($p = 0,037$). Hoewel deze studie niet tot overtuigend bewijs leidde ten gunste van combinatietherapie, is het een geloofwaardige studie die bijdraagt **aan de reeds bestaande in-vitro- en dierstudies ter ondersteuning van echinocandine-triazole-combinatietherapie voor IA en aldus de weg vrijmaakt voor een tweede grotere en pragmatische klinische proef. Een andere belangrijke en nieuwe overweging bij de behandeling van IA is de opkomst van infecties met triazole-resistente *A.fumigatus*. Dit wordt steeds meer een wereldwijd probleem en leidt tot langer verblijf in het ziekenhuis, hogere kosten en wordt geassocieerd met een zeer hoge sterfte. Het is zeer waarschijnlijk dat het overmatige gebruik van antischimmelmiddelen van de triazole-klasse in de landbouw de basis van dit probleem heeft gevormd. Sinds 2018 beveelt de Nederlandse Werkgroep Antibioticatherapie (SWAB) richtlijn voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties vooraf combinatietherapie (azole plus echinocandins of liposomaal-amfotericine B) aan tot resistentie kan worden uitgesloten als een van de behandelopties voor IA.

Gezien het bewijs voor voriconazol-echinocandine-combinatietherapie en de toenemende incidentie van voriconazol-resistente *A. fumigatus* in België en Nederland, is dringend een groot klinisch onderzoek naar de waarde van combinatietherapie nodig.

Doel van het onderzoek

Primair doel

1. Evalueren of de overleving bij patiënten met een triazol-gevoelige IA kan worden verbeterd als de initiële therapie bestaat uit combinatietherapie van triazole met echinocandine in plaats van monotherapie met triazole.

Secundaire doelen

1. Evalueren of een triazole / echinocandine-combinatietherapie de algehele kwaliteit van leven verbetert en of het een kosteneffectieve interventie is
2. De uitkomst evalueren van patiënten waarbij een triazol-resistente *A. fumigatus* wordt gedetecteerd in relatie tot de initiële antischimmelbehandeling die ze hadden gekregen (d.w.z. triazole monotherapie of combinatietherapie).
3. De uitkomst evalueren van patiënten bij wie het testen op resistentie niet succesvol is in functie van de antischimmelbehandeling die ze hebben gekregen.
4. Evalueren of de baseline serum galactomannan waarde en de serum galactomannan kinetiek voorspellend zijn voor de totale 6 weken overleving.

Onderzoeksopzet

Een niet-geblindeerde, gerandomiseerde, pragmatische klinische fase 3-studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie: Behandeling met een triazole (voriconazol of isavuconazol of posaconazol) + anidulafungin IV. Het triazole wordt toegediend voor minimaal 6 weken terwijl anidulafungin wordt gegeven gedurende minimaal 7 en maximaal 28 dagen. Comparator: Behandeling met een triazole (voriconazol of isavuconazol of posaconazol) gedurende minimaal 6 weken.

Inschatting van belasting en risico

De veiligheid van deze combinatietherapie is eerder aangetoond in een grote klinische randomisatiestudie. Als gevolg van zowel de onderliggende ziekte als de chemotherapie wordt bij deze patiëntenpopulatie zeer vaak ernstige bijwerkingen waargenomen (bijv. bloeding, levensbedreigende infecties, overlijden door progressie van de onderliggende ziekte). De studie bestaat uit 4 studiesbezoeken en aangezien de meeste patiënten aan het begin van de therapie in het ziekenhuis zullen worden opgenomen, zullen maar weinig van deze ziekenhuisbezoeken extra bovenop de standaardzorg zijn.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 18 jaar of ouder
2. Is begonnen met of zal starten met voriconazol of isavuconazol (of posaconazol als voriconazol of isavuconazol niet kan worden gegeven volgens de beslissing van de behandelend arts) als antischimmelbehandeling tijdens het eerste bezoek.
3. Voor alle patiënten: aanwezigheid van een van de EORTC / MSG-host factoren of opname in de ICU met griep
- 4 Voor niet-IC-patiënten of IC-patiënten zonder influenza: voldoen aan het klinische criterium EORTC / MSG
- 5 Voor niet-IC-patiënten of IC-patiënten zonder influenza: voldoen aan het mycologische criterium
6. Voor IC-patiënten met influenza beschouwen we een geïsoleerde positieve sputumkweek voor *Aspergillus* spp. onvoldoende als mycologisch criterium. Daarom is bij deze patiënten slechts een van de volgende mycologische criteria acceptabel; Serum galactomannan > = 0,5, BAL galactomannan > = 1,0 of *Aspergillus* spp. gekweekt in BAL-vloeistof.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende voorgeschiedenis van allergie, overgevoeligheid of ernstige reactie op antischimmelmiddelen tegen triazole of echinocandine;
2. Patiënten met chronische invasieve aspergillose of een chronische niet-invasieve aspergillusinfectie (bijvoorbeeld aspergilloom) gedefinieerd als het klinische of radiologische teken van infectie dat > 28 dagen aanwezig is.
3. Behandeling met itraconazol, voriconazol, posaconazol als profylaxe gedurende ten minste 7 dagen in de 14 dagen voorafgaand aan de datum van de eerste radiologische tekenen van de *Aspergillus*-infectie. Patiënten waarbij de meest recente serumspiegel van het triazol als profylaxe subtherapeutisch was, kunnen worden geïncludeerd.
4. Behandeling met echinocandin profylaxe gedurende >96 uur in de voorgaande 7 dagen
5. Behandeling met systemische antischimmelbehandeling bestaande uit een echinocandin, een triazole (behalve fluconazole) of amphotericin B voor de

huidige episode van invasieve aspergillose gedurende > 96 uur.

6. Alleen voor patiënten in Nederland: diagnostische tests om tri-azoolresistentie uit te sluiten zijn niet mogelijk (sputumkweken zijn negatief en BAL-afname wordt niet uitgevoerd)

7. Alleen IC-patiënten: Patiënten met een SOFA-score (sequentieel orgaanfalenbeoordeling > 11) ten tijde van de screening voor het onderzoek zijn uitgesloten. Als randomisatie wordt uitgevoerd > 24 uur na screening, moet de berekening worden herhaald voordat de patiënt kan worden gerandomiseerd

8. Alleen IC-patiënten: patiënten waarbij afbouwen van beademing met het beademingsapparaat of het ECMO-systeem onwaarschijnlijk wordt geacht vanwege onomkeerbare longschade

9. Patiënten met een aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt kan beïnvloeden, evaluatie van de respons onmogelijk maken (bijv. omdat overleving na 6 weken onwaarschijnlijk is vanwege de onderliggende ziektestatus)

10. Patiënt die eerder al aan deze studie heeft meegedaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-07-2021
Aantal proefpersonen:	325
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Ecalta
Generieke naam: anidulafungine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-01-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-000627-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04876716
CCMO	NL72950.078.20