

### Randomized, double-blind trial of fluconazole versus variconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

John R. Wingard, Shelly L. Carter, Thomas J. Walsh, et al.

for The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network

University of Florida, Gainesville, FL; The EMMES Corporation, Rockville, MD; National Cancer Institute, Bethesda, MD; et al.

*Blood*, 9 December 2010, Vol. 116, No 24, pp. 5111-5118

Invasivní plísňové infekce (IFI) jsou velmi závažné, život ohrožující komplikace u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických buněk (HCT). Jsou způsobeny řadou vyvolavatelů, zejména různými kmeny *Candida* a *Aspergillus* spp. Diagnostické možnosti v posledních letech značně pokročily, včetně stanovení galaktomananu (GM) na aspergilový antigen a využití moderních zobrazovacích metod schopných odhalit a upřesnit zejména plicní nálezy. Četné práce se zabývají současnou diagnostikou a strategií léčby při použití nových antimykotik a doporučením způsobů primární a sekundární profylaxe.

Referovaná práce shrnuje zkušenosti získané ve 35 centrech pro transplantace v USA (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network). Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená klinická studie byla zaměřena specifikovaně na účinek dvou antimykotik: **flukonazolu** a **varikonazolu**. Primární hypotézou autorů bylo zjistit, zda primární profylaxe varikonazolem nebo flukonazolem zlepší přežití bez plísňové infekce (FFS, fungal-free survival). Sekundární hypotézou bylo zjistit, zda varikonazol sníží incidenci IFI a upraví tak celkové přežití OS. Do strukturovaného screeningového programu bylo zařazeno 600 pacientů (305 s varikonazolem, 295 s flukonazolem) v době od listopadu 2003 do září 2006. Pacienti  $\geq 2$  roky se podrobili po myeloablativní přípravě alogenní transplantaci štěpem shodným v HLA alespoň v 5 ze 6 lokusů (A,B a DR) od členů rodiny nebo od nepříbuzenských dárců. Děti pod 12 roků mohli dostat štěp z pupečnickové krve. Indikací pro příbuzenský nebo nepříbuzenský transplantát byla AML v 1. nebo 2. kompletní remisi, nebo v časném relapsu; ALL, bifenotypová nebo nediferencovaná leukemie v 1. nebo 2. kompletní re-

misí, CML v chronické nebo akcelerované fázi, MDS, nehodgkinský nebo Hodgkinův lymfom. Práce podrobně uvádí způsob strukturovaného monitoringu (včetně GM), empirickou protiplísňovou terapii od začátku, dávky a způsob aplikace studovaných dvou srovnávaných antimykotik, podávaných 100 dní nebo 180 dní u pacientů s větším rizikem.

**Výsledky:** Do 180 dnů po HCT došlo k invazivní plísňové infekci u 55 pacientů (u 14 prokázané, u 24 pravděpodobné a u 17 předpokládané). U 79 pacientů došlo k IFI do 1 roku po HCT (28 prokázané, u 33 pravděpodobné a u 18 předpokládané). Nejčastějším patogenem byl *Aspergillus* u 26 pacientů (47 %) v době do 180 dnů po HCT, u 38 pacientů (48 %) do 365 dnů. U 4 a 9 pacientů zjištěna zygomykóza. V této studii nebyl zjištěn rozdíl v přežití bez plísňové infekce (FFS) mezi skupinou s varikonazolem a skupinou s flukonazolem u pacientů se standardním rizikem HCT (tj. pacientů s nízkým rizikem progresu choroby nebo časně HCT mortality). Toxicita byla podobná u obou větvích souboru (ne víc než 5 % (dle škály CTCAE verze 3, stupně 3-5). Fotopsie všech stupňů se vyskytla u 39 pacientů (6,5 %), u 18 s flukonazolem a 21 s varikonazolem.

**Závěr:** Autoři poznamenávají, že z těchto dat nelze soudit, že podobné nálezy jsou též u pacientů, kteří by nebyli intenzivně monitorováni, u pacientů s vysokým rizikem IFI, možná též u pacientů s prolongovanými kúrami kortikoidů, nebo ATG, či pacientů transplantovaných pro AML. U pacientů s vyšším rizikem budou potřeba k optimalizaci výsledků další studie.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

### Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome

Kyoo-Hyung Lee, Je-Hwan Lee, Jung-Hee Lee, et al.

Hematology Section and Infectious Diseases Section, Department of Internal Medicine; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

*Blood*, 1 September 2011, Vol. 118, No. 9, pp. 2609-2617

Autoři dokumentují své zkušenosti s haploidentickými transplantacemi hematopoetických kmenových buněk (HCT) u celkové skupiny 83 pacientů s akutní leukémií nebo MDS při použití přípravného režimu redukováné intenzity (RIC). Navazují na své předchozí příznivé zkušenosti se stejným uspořádáním předtransplantační přípravy u menšího počtu pacientů korejské etnické popu-

lace se známou nízkou hladinou HLA-genové heterogenity.

**Cílem práce** bylo vyšetřit, zda HLA-haploidentická HCT po RIC přináší dobré výsledky v rámci prospektivní studie, která srovná podrobné charakteristiky pacientů a dárců a vyhodnotí základní parametry výsledků.

**Soubor, metody, výsledky.** Soubor zahrnuje 83 paci-