

A Global Analysis of Mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005-2007) CID 2012:54 (Supplement 1) S35-S43. F. Lanternier, O. Lortholary et al.

Hintergrund

Advances against Mucormycosis: a tribute to the memory and courage of Hank Schueler

Mucormycose ist eine (oft tödliche) invasive Pilzkrankung, die meist bei PatientInnen mit schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus, Immundefizienz wie hämatologischen Erkrankungen oder Zustand nach HSCT/solider Organtransplantation vorkommt. Zusätzlich sind auch Fälle von Mukormykose beschrieben, die von einem Trauma und damit einhergehendem Kontakt mit kontaminierter Erde verursacht wurden.

Die Inzidenz hat zugenommen, sowohl bei den PatientInnen mit Immundefizienz als auch bei denen mit Diabetes mellitus.

Als first-line Behandlung ist liposomales AmphotericinB zusammen mit chirurgischen Massnahmen indiziert. Die Mortalität liegt (je nach Comorbidität) zwischen 45% und 64%.

Problematisch bezüglich der (epidemiologischen) Datenlage ist die Limitation auf vornehmlich Case-Series, reviews von Case-Reports oder Studien mit Fokus auf spezielle Patienten-Gruppen; zudem stammen die Daten meistens aus den USA, und Daten bezüglich Outcome sind limitiert und Risikofaktoren für die Mortalität kaum definiert.

Deshalb erfolgte nun mittels der RetroZygo Studie eine retrospektive Datenanalyse bezüglich aller probablen und bewiesenen Mucormycose-Fälle in Frankreich aus den Jahren 2005 bis 2007.

Methoden

Datenquelle:

- 1.1.2005 – 31.12.2007
- 2 unabhängige Datenquellen: Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) and the National Reference Centre for Mycoses and Antifungals (NRCMA)

Validierung der Fälle:

- Informationen durch den behandelnden Arzt (Alter, Geschlecht, Geb.datum, Name im Register) → Fragebogen bezüglich epidemiologischer, klinischer, biologischer und therapeutischer Daten.
- Review durch die Studienleiter

Diagnostische Kriterien:

- 2008 EORCT/MSG Kriterien (ohne PCR)
- Zusätzlich: Diabetes mellitus und Trauma (falls ein zeitlicher Zusammenhang bestand).
- Nur probable und bewiesene Infektionen wurden aufgenommen. Falls die Kultur nicht positiv war → Betätigung der histopathologische Diagnose durch einen experienced reviewer.
- Species-Identifikation durch Sequenzierung.

Definition der zugrunde liegenden Erkrankung und der klinischen Präsentation:

- Hämatologische Grunderkrankung, Diabetes mellitus, Trauma, solide Organtransplantation, andere
- Zusätzliche Identifikation von Cofaktoren : Steroide, Neutropenie
- Klinische Formen: pulmonal, rhinocerebral (sino-orbital / mit cerebraler Beteiligung / Sinusitis), kutan oder disseminiert (mind. 2 sterile Organe betroffen)

Statistik

- Chi-square-, bzw. Fischer-Test für kategoriale Variablen und Student-T-, bzw. Wilcoxon-Test für kontinuierliche Variablen.
- Überleben: nach 90 Tagen gerechnet vom Datum der Diagnose an.

Resultate

Figur 1. 262 Fälle → 101 probable oder bewiesene Fälle.

Figur 2. Klassifikation:

- bewiesene Mukormykose: n = 60
positive Histologie (58) → 32 mit positiver Kultur / 26 mit negativer Kultur
positive Kultur aus sterilem Medium (2)
- probable Mukormykose: n = 41
34: positive Kultur, 7: Histologie (negative Kultur)

Table 1. Patientencharakteristika (n=101)

- Mittleres Alter 51 Jahre, 58% Männer
- 50% hämatologische Neoplasie
27 AML/ALL, 15 Lymphome, 8 andere
(Zeit zwischen Diagnose Neoplasie und Mukormykose: knapp 9 Monate)
12 HSCT (9 allogene, 3 autolog)
- 23% Diabetes mellitus
- 18% Trauma: Verkehr>Garten>Verbrennung
- Die Mehrheit der Pat. hatten im Vorfeld bereits eine antifungale Behandlung
- **Nachgewiesene Spezies:** positive Kultur in 48% rhinocerebral, 68% Lunge, 95% kutan
***Rhizopus oryzae* (32%), *Lichtheimia* spp (29%), *Rhizopus microsporus* (17%),
Rhizomucor pusillus (7%), *Cunninghamella* spp (7%), *Saksenaea vasiformis* (3%), *Mucor circillienoides* (3%), *Apophysomyces elegans* (2%)**
- Firstline-Therapie („nur“ bei 87 Pat., da 14 postmortem Diagnose): L-AmB (53), AmphoB (7), Posaconazol (12), Ampho/Posa (11), Ampho/Caspo (3), Ampho/Posa/Caspo (1)

Table 2. Lokalisation der Mukormykose

- Hämatologische Erkrankung (n=50): Lunge (22), disseminiert (13), rhinocerebral (6), kutan (4), andere (5)
- Diabetes mellitus (n=23): rhinocerebral (16), Lunge (3), disseminiert (2), andere (2)
- Trauma (n=18): kutan (15), rhinocerebral (1), disseminiert (1), andere (1)
- SOT (n=3): Lunge (1), disseminiert (1), andere (1)
- Andere (n=7): Lunge (2), rhinocerebral (2), kutan (1), disseminiert (1), andere (1)

Figure 4. survival

- 62 Todesfälle (inkl. postmortem-Diagnose), somit Überlebensrate 30%
- Mortalitätsrate (am Tag 90): disseminiert (79%) > Lunge (48%) > rhinocerebral (22%) > Kutane (25%)
- Mortalität bei rhinocerebraler Mukormykose: höher bei cerebraler Beteiligung als sinuorbidal, kein Todesfall bei ausschliesslich Sinusbeteiligung
- Mortalität ebenfalls abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung: Hämatologische Grunderkrankung (60%), Diabetes mellitus (32%), Trauma (11%)
- Survival: Assoziation von grösserer Mortalität bei >1 Risikofaktor (vs. 0-1 RF). **Figure 5.**
- Zudem ähnliches Überleben bei bewiesener und probabler Mukormykose.

Therapie

- Chirurgische Behandlung in 59% → besseres survival.
- Survival unabhängig von der Wahl der medikamentösen Ersttherapie.

Diskussion

- Retrospektive Studie über 3 Jahre
- 2 unabhängige Quellen, somit whs. vollständige Daten.
- Grösste Prävalenz bei hämatologischen Neoplasien gefolgt von Diabetes mellitus und Trauma
- Grund für unterschiedliche Organpräferenz der Mukormykose abhängig der Grunderkrankung unklar
- *R. oryzae* häufig, ebenso *Lichtheimia* spp (in internationalem Kontext oder in review von Indien deutlich weniger häufig).

Limitationen

- Retrospektive Studie
- 1 Land
- Assoziation, keine Kausalität