



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e.V.
www.p-e-g.org

Dokumentation der antimykotischen Therapie ReSyMe-Projekt Berlin, 14.3.2009

Professor Markus Ruhnke
Medizinische Klinik II



CHARITÉ CAMPUS MITTE



Warum Erfassung der Antimykotika-Therapie?

- In Deutschland gibt es keine Meldepflicht für invasive Pilzinfektionen
- In Deutschland werden keine epidemiologische Daten zu Pilzinfektionen erfasst
- Die Behandlung von invasiven Pilzinfektionen ist teuer (Medikamente)
- Es ist nicht bekannt, ob Therapie- bzw. Diagnostik-Leitlinien zu Mykosen bei der Behandlung im „Alltag“ berücksichtigt werden

EORTC/MSG - Definitionen "Proven Invasive Fungal Infections"

Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus

Kultureller Nachweis aus primär sterilen

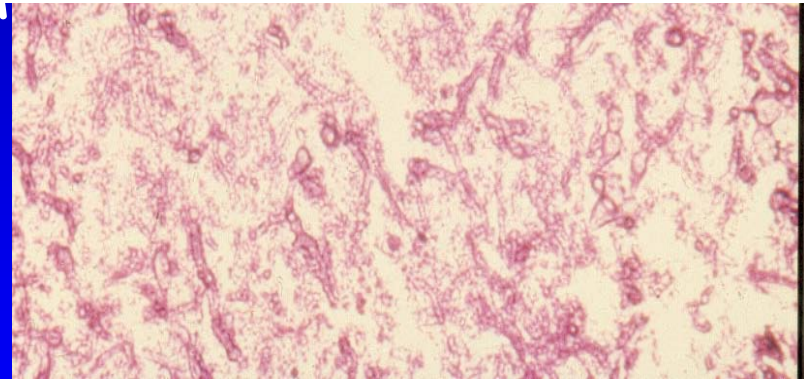
Material

Wahrscheinlich = probable

Risikofaktor + Klinik + Mikrobiologie

Möglich = possible

Risikofaktor + Klinik oder Mikrobiologie



Efficacy of Amphotericin B lipid complex (ABLC) in patients with invasive candidiasis

Results of the Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR)

Retrospective data in 3514 patients from >160 hospitals with ABLC therapy (1996-2000) in USA/Canada

Table 5. Clinical response rates to treatment with amphotericin B lipid complex (ABLC) among patients with candidiasis, by prior treatment status.

Type of infection	Refractory		Underlying renal disease		Intolerant of prior antifungal therapy	No prior antifungal therapy/ no underlying renal disease	First-line therapy with ABLC ^a	Second-line therapy with ABLC ^b
	To all prior antifungal therapy	To prior azole	With prior antifungal therapy	With no prior antifungal therapy				
<i>C. albicans</i> (n = 364)	93/139 (67)	67/104 (64)	7/12 (58)	65/115 (57)	28/50 (56)	29/43 (67)	94/158 (60)	128/201 (64)
Non- <i>albicans Candida</i> species (n = 375)	105/174 (60)	77/125 (62)	11/14 (79)	57/96 (59)	27/52 (52)	28/34 (82)	85/130 (65)	143/240 (60)
<i>C. albicans</i> + non- <i>albicans Candida</i> species (n = 90)	29/44 (66)	23/53 (66)	2/2 (100)	12/19 (63)	6/9 (67)	9/16 (56)	21/35 (60)	37/55 (67)
Multiple non- <i>albicans Candida</i> species (n = 25)	8/15 (53)	6/11 (55)	1/2 (50)	0/2 (0)	1/3 (33)	0/2 (0)	0/4 (0)	0/20 (50)
Total	235/372 (63)	173/293 (59)	21/30 (70)	134/232 (58)	62/114 (54)	66/95 (70)	200/327 (61)	318/516 (62)

A multicentre pharmacoepidemiological study of therapeutic practices in invasive fungal infections in France during 1998–1999

Olivier Lortholary¹, Agnès Charlemagne², Frédéric Bastides³, Patrick Chevalier⁴,
Annick Datry⁵, Marie-France Gonzalves⁶, Gérard Michel⁷, Patrick Tilleul⁸,
Benoît Veber⁹ and Raoul Herbrecht^{10*}

- 1998-1999 (>75% Haema/Onco)
 - 209 pat w IFI
 - 102 Aspergillus, 86 Candida, 15 Crypto
 - 78% pat concomitant nephrotoxic drugs
- 49% pat with renal insufficiency at beginning
- **Amphotericin B + „lipids“ 1st line 60%,**
- **azoles 32%**

The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study

Method: retrospektive Kohortenstudie (1999-2003) an 18 hämatologischen Zentren in Italien (11.802 Pat.)

Analyse: nach EORTC/MSG

Ergebnisse: 538

„proven/probable“ invasive Pilzinfektionen (4,6%); 69% bei akuter Leukämie

Table 2. Species distribution of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies.

Infections caused by	No. of cases (%)	Incidence %
Molds	346 (100)	2.9
<i>Aspergillus spp.</i>	310 (90)	2.6
<i>Zygomycetes</i>	14 (4)	0.1
<i>Fusarium spp.</i>	15 (4)	0.1
Others*	7 (2)	0.06
Yeasts	192 (100)	1.6
<i>Candida spp.</i>	175 (91)	1.5
<i>Cryptococcus spp.</i>	8 (4)	0.07
<i>Trichosporon spp.</i>	7 (4)	0.06
Others ^o	2 (1)	0.02

**Scedosporium spp.* (n=3), *Acremonium spp.* (n=2), *Cladosporium spp.* (n=1), *Penicillium spp.* (n=1); ^o*Rhodotorula spp.* 1, *Hansenula* (n=1).

Pagano et al., Haematologica (2006)

Philippe Eggimann
 Thierry Calandra
 Ursula Fluckiger
 Jacques Bille
 Jorge Garbino
 Michel-Pierre Glauser
 Oscar Marchetti
 Christian Doef

Invasive candidiasis: comparison of management choices by infectious disease and critical care specialists

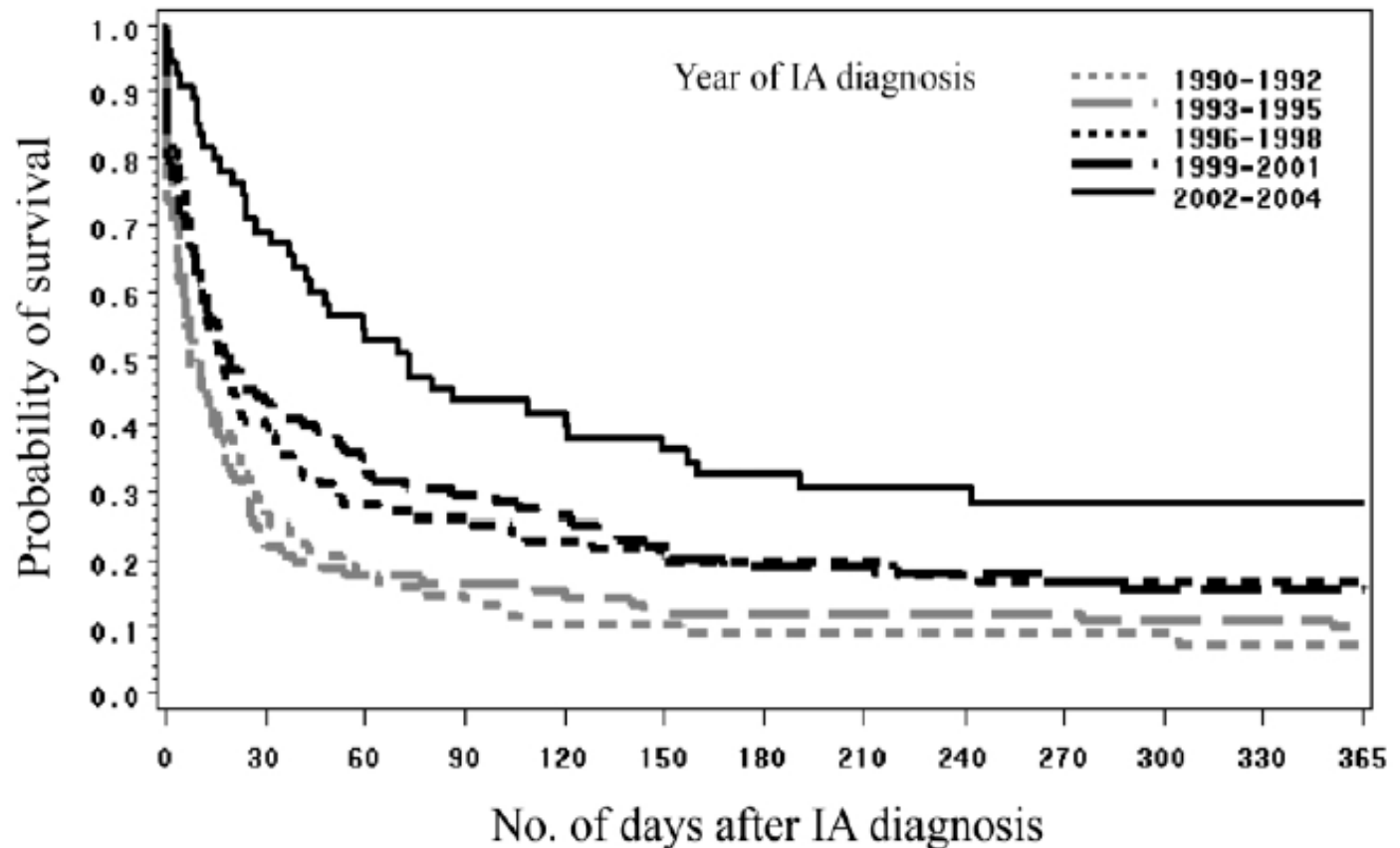
	Infectious disease specialists		Critical care specialists		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>C. albicans</i>	63	–	47	–	110	–
Fluconazole	42	66.7	32	68.1	74	67.3
Amphotericin B	6	9.5	7	14.9	13	11.8
Other antifungals ^a	5	7.9	1	2.1	6	5.5
No treatment	4	6.4	1	2.1	5	4.5
I don't know, I would seek advice	6	9.5	6*	12.8	12	10.9
<i>C. glabrata</i>	58	–	41	–	99	–
Fluconazole	2	3.2	2	4.9	5	5.0
Amphotericin B	33	56.9	17	41.5	50	50.5
Other antifungals	20	34.5	14	34.2	34	34.3
No treatment	0	–	0	–	0	–
I don't know, I would seek advice	2	3.5	8**	19.5	10	10.1
<i>C. krusei</i>	60	–	44	–	104	–
Fluconazole	0	–	1	2.3	1	0.9
Amphotericin B	34	56.6	16***	36.4	50	48.1
Other antifungals	24	40.0	11	25.0	35	33.6
No treatment	0	–	0	–	0	–
I don't know, I would seek advice	2	3.3	16 ^{4*}	36.4	18	17.3

* $p=0.076$, ** $p=0.015$, *** $p=0.049$, ^{4*} $p<0.0001$ infectious disease vs. critical care specialists (Fisher's exact test)

Probability of survival from invasive aspergillosis following stem cell transplant

405 Pat. mit
invasiver
Aspergillose
(proven/
probable)
zwischen
1990-2004

Wahrschein-
lichkeit des
Überlebens
von 22% auf
45%
verbessert!



IDSA Treatment Guidelines: Aspergillosis

- Primary therapy
 - Voriconazole I. choice (AI)
- Salvage therapy
 - Alternatives are: liposomal Amphotericin B (AI), Caspofungin (BII), Posaconazole (BII), Itraconazole (BII)
- combination therapy
 - no standard therapy
 - Option as salvage therapy (BII)
- Prophylaxis
 - Posaconazole in high risk patients



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e.V.
www.p-e-g.org

ReSyMe-Projekt



Einrichtung eines Registers für Systemische Mykosen

Prospektive Datenerhebung

Erfassung der Therapiegewohnheiten beim Einsatz von systemischen Antimykotika in deutschen Kliniken

Kooperationsprojekt zwischen

DMykG e.V. und PEG - Sektion Antimykotische Therapie

Sponsor: Fa. MSD („unrestricted grant“)



ReSyMe-Projekt

- Fragestellungen -

1. Wie wird die Diagnose einer invasiver Mykose im klinischen Alltag gesichert wird?
2. auf welcher Therapiegrundlage wird eine antimykotische Therapie eingeleitet und durchgeführt?
3. welches Antimykotikum wird verwendet?
4. Wie unterscheiden sich die Therapieentscheidungen /-gewohnheiten in Universitätskliniken und kommunalen Krankenhäusern?



ReSyMe-Projekt

- Primäre Ziele -

1. Erfassung der Kriterien, auf deren Boden eine systemische antimykotische Therapie durchgeführt wird.
2. welche Bedeutung spielen Definitionen wie „possible“, „probable“ und „proven infection“ (nach EORTC/MSG) in der klinischen Therapieentscheidung



ReSyMe-Projekt

- Primäre Ziele -

3. Gruppe 1 = Erfassung und Dokumentation einer antimykotischen Therapie bei Patienten auf der Intensivstation (Universitätskliniken vs. Kommunale Krankenhäuser)
4. Gruppe 2 = Erfassung und Dokumentation einer antimykotischen Therapie bei Patienten mit hämatologisch / onkologischen Erkrankungen (Universitätskliniken vs. Kommunale Krankenhäuser)



ReSyMe-Projekt

- sekundäre Ziele -

1. Erkenntnisgewinn über die gegenwärtige Praxis der antimykotischen Therapie in Deutschland insbesondere der Wahl eines Antimykotikum.
2. aktuelle epidemiologische Daten zu invasiven Pilzinfektionen in Deutschland
3. therapeutische Wirksamkeit der antimykotischen Therapie und Gesamtüberleben von Patienten mit invasiven Mykosen außerhalb von kontrollierten Studienbedingungen



ReSyMe-Projekt

- Einschlußkriterien -

1. Die zu untersuchenden Patientengruppen bestehen aus allen Patienten (Erwachsene und Kinder jenseits der Neugeborenenperiode >4Wochen), die
2. auf einer hämatologisch-onkologischen Station behandelt werden und systemisch wirksame Antimykotika erhalten
3. oder auf operativen und internistischen Intensivstationen behandelt werden und systemisch wirksame Antimykotika erhalten



ReSyMe-Projekt

- abgefragte Variablen -

- Geschlecht
- Alter
- Grunderkrankung
- Begleiterkrankungen
- Nierenfunktion
- Leberfunktion
- Risikofaktoren
- Art der Pilzinfektion (Fungämie, Organinfektion)
- Art und Grad der Diagnosestellung (mögliche, wahrscheinliche, gesicherte invasive Mykose)



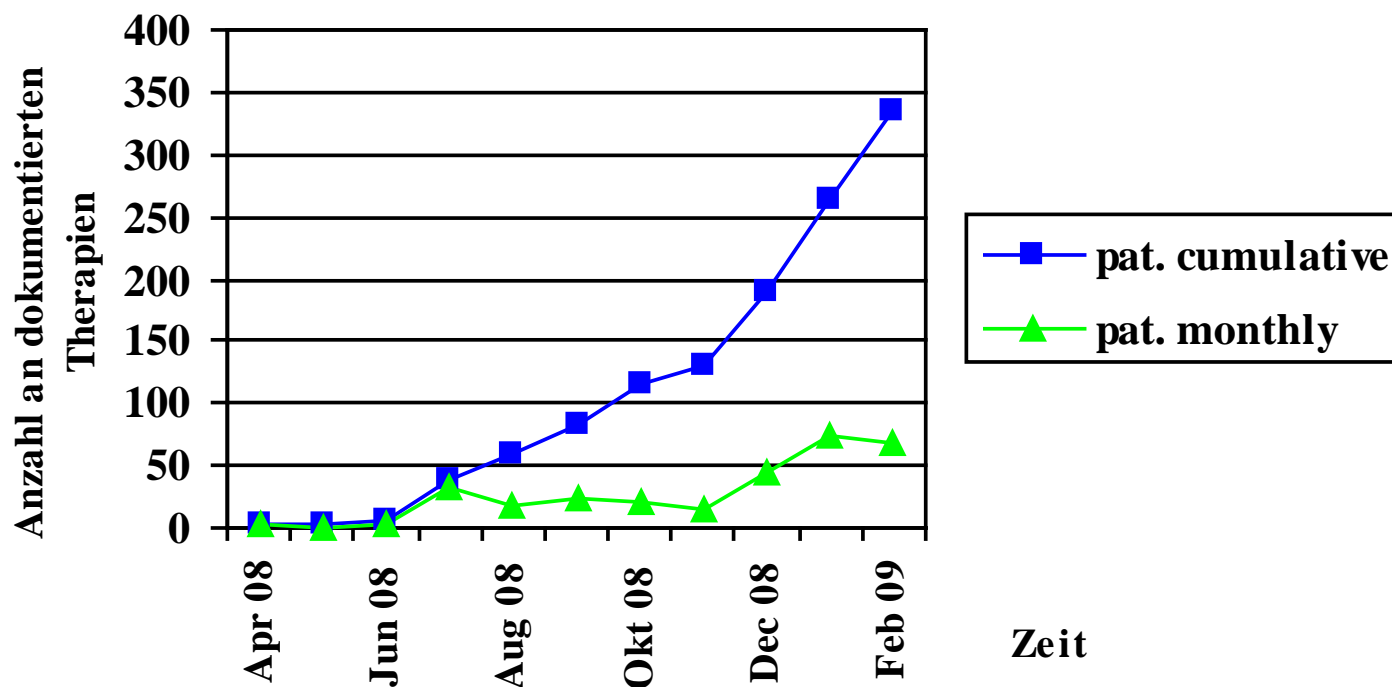
ReSyMe-Projekt

- abgefragte Variablen -

- Art der therapeutischen Intervention (empirisch, prä-emptiv, bei nachgewiesener Erkrankung)
- Erregersicherung (welcher Erreger, Nachweis über Kultur oder Histologie)
- Antimykotische Therapie (welches Antimykotikum)
- Therapeutisches Ansprechen
- Nebenwirkungen der antimykotischen Therapie
- Gesamtüberleben



Rekrutierungsstand Februar 2009





Zusammenfassung

1. Die Entscheidung zur Wahl eines Antimykotikums ist multifaktoriell (u.a. Organfunktion, Interaktionen, Kosten...)
2. Im ReSyMe-Projekt soll die Rationale für den Antimykotika-Einsatz in der Klinik untersucht werden (Leitlinie, Diagnose?)
2. Im ReSyMe-Projekt sollen epidemiologische Daten zu Erregern in Deutschland gesammelt werden