

Invasive Pilzinfektionen – Diagnostik

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformation.....	2
5 Diagnose	3
5.2 Diagnostik.....	3
5.2.1 Allgemein.....	4
5.2.2 Mikroskopie.....	4
5.2.3 Pilzkulturen	4
5.2.4 Antigen- und Antikörpernachweis	5
5.2.5 Molekulare Diagnostik.....	5
5.2.6 Bildgebende Diagnostik	5
5.2.7 Endoskopie	6
5.2.8 Biopsie	6
5.2.9 Praktisches Vorgehen.....	6
9 Literatur	6
14 Links	6
15 Anschriften der Verfasser	7
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	10

Invasive Pilzinfektionen - Diagnostik

Stand: September 2014

Autoren: Markus Ruhnke, Angelika Böhme, Dieter Buchheidt, Oliver A. Cornely, Konrad Donhuijsen, Hermann Einsele, Ruxandra Enzensberger, Holger Hebart, Claus Peter Heußel, Marius Horger, Herbert Hof, Meinolf Karthaus, William H. Krüger, Georg Maschmeyer, Olaf Penack, Jörg Ritter, Stefan Schwartz
für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

1 Zusammenfassung

Invasive Pilzinfektionen sind eine wesentliche Ursache von Morbidität und Letalität bei Patienten mit malignen hämatologischen Systemerkrankungen. Die häufigsten pathogenen Pilze sind Aspergillus- und Candida-Spezies. In zunehmendem Maße werden aber auch andere Pilze wie Zygomyceten, *Trichosporon*, *Fusarium spp.* u. a. gefunden. Die exakte Diagnose einer invasiven Pilzinfektion (Mykose) erfordert invasive diagnostische Maßnahmen. Die Identifikation des kausalen Erregers ist Teil der Entscheidungsgrundlage über die antimykotische Therapie, die Dauer der Behandlung, evtl. chirurgische Maßnahmen oder sekundäre Prophylaxe.

Die Leitlinie ‚Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Haematology and Oncology‘ wurde von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO (AGIHO) erstellt [1]. Grundlagen sind eine systematische Literaturrecherche, die einheitliche Bewertung der Evidenzstärke [2] und ein Konsensfindungsprozess. Dies ist die Kurzfassung dieser Empfehlungen.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Relevante Kriterien für die Definition einer invasiven Pilzinfektion sind:

- Patienten-individuelle Faktoren (host factors)
- klinische Zeichen und Symptome
- mikrobiologische Befunde und Gewebediagnostik

Zur Klassifikation der Wahrscheinlichkeit einer Mykose (= „invasive fungal disease“ (IFD)) werden drei Kategorien vorgeschlagen:

- nachgewiesen (proven IFD)
- wahrscheinlich (probable IFD)
- möglich (possible IFD)

In den Empfehlungen der AGIHO zur Prophylaxe von Pilzinfektionen werden Patienten mit einer Neutropenie <500 neutrophile Granulozyten/ μl über >7 Tage nach Induktion/Konsolidierung einer akuten Leukämie oder einer allogenen Stammzelltransplantation in die Hochrisikogruppe eingestuft. Ebenso als Hochrisiko werden Patienten nach vorhergehender invasiver Pilzinfektion eingestuft.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Die Empfehlungen zur Diagnostik invasiver Pilzinfektionen beziehen sich auf das allgemeine Vorgehen und auf den Einsatz spezifischer Diagnostikverfahren, siehe [Abbildung 1](#). Die Empfehlungen sind in den Tabellen 1 - 8 zusammengefasst.

Abbildung 1: Wichtige allgemeine diagnostische Maßnahmen zum Nachweis invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko

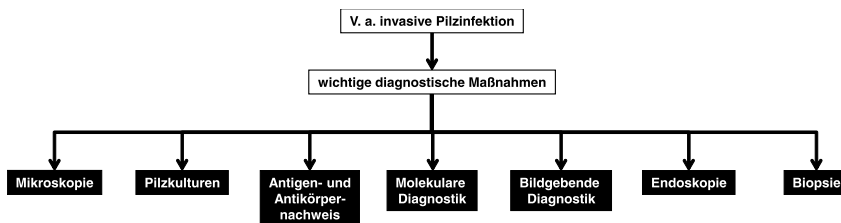
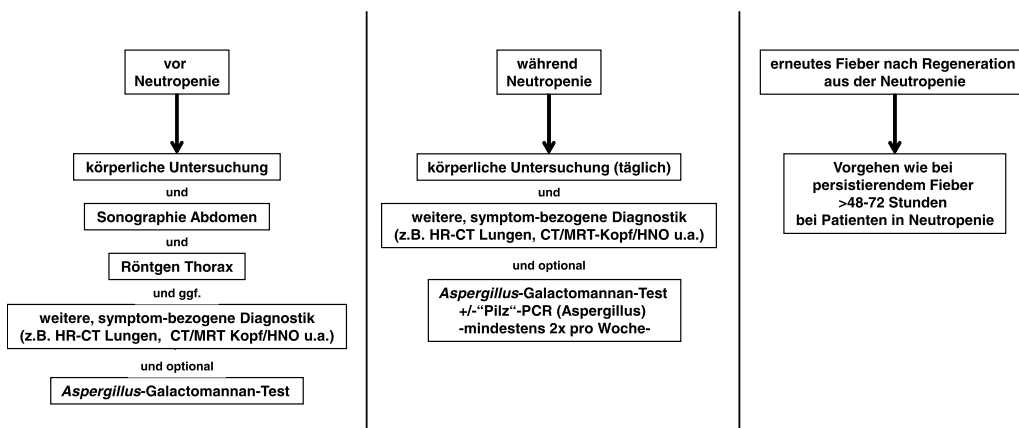


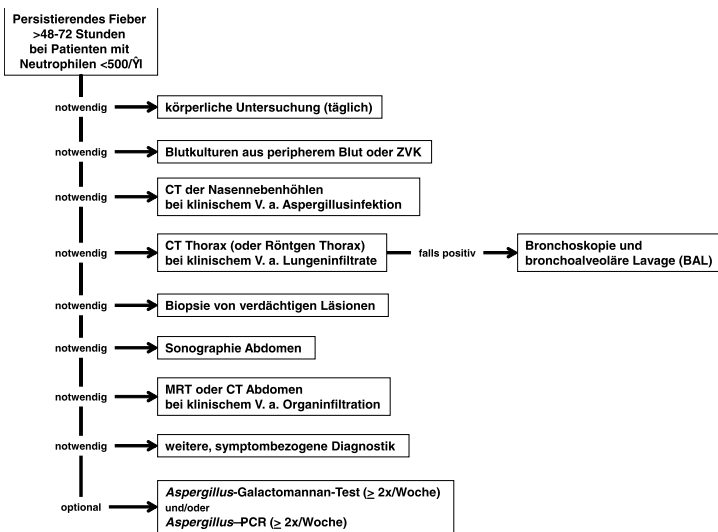
Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit hohem Infektionsrisiko, mit oder ohne Fieber



Legende:

CT - Computertomographie, HR-CT - High Resolution CT, MRT - Magnetresonanztomographie

Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit hohem Infektionsrisiko und persistierendem Fieber



Legende:
 CT - Computertomographie, MRT - Magnetresonanztomographie, V. a. - Verdacht auf; ZVK - zentraler Venenkatheter

Die konkreten Empfehlungen mit Angabe der Empfehlungsstärke sind in den Tabellen 1 - 8 zusammengefasst.

5.2.1 Allgemein

Tabelle 1: Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik bei V. a. invasive Pilzinfektion

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Vor der Einleitung einer antimykotischen Therapie soll die höchstmögliche Evidenz zum Nachweis einer invasiven Pilzinfektion erbracht werden.	A
Die meisten Zeichen und Symptome einer invasiven Pilzinfektion sind unspezifisch und erfordern weitere diagnostische Maßnahmen.	A

5.2.2 Mikroskopie

Tabelle 2: Empfehlungen zur mikroskopischen Diagnostik

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Gewebeprobe von Patienten mit Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion sollen nicht nur mittels Pilzkulturen, sondern auch mikroskopisch beurteilt werden.	A
Bronchoskopisch gewonnenes Material oder Gewebeprobe sollen mittels Perjod-Schiff- Säure-Reaktion (PAS), Grocott-Methenamin-Silber-Färbung oder optischer Aufheller (optical brighteners) untersucht werden.	A

5.2.3 Pilzkulturen

Tabelle 3: Empfehlungen zum Einsatz von Pilzkulturen und zur Bewertung der Befunde

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Von allen Proben bei Patienten mit hohem Risiko für eine invasive Pilzinfektion sollen Pilzkulturen angelegt werden.	A

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Alle positiven Pilzerreger, die von üblicherweise sterilen Orten isoliert wurden, sollen bis zur Spezies-Ebene identifiziert werden.	A
Der Nachweis von Hefepilzen im Sputum und in der bronchoalveolären Lavage (BAL) sollte solange als Kontamination oder als Besiedlung gewertet werden, bis histologisch eine invasive Pilzpneumonie histologisch nachgewiesen ist.	A
Der Nachweis von Schimmelpilzen im Sputum von Patienten mit klinischen Zeichen einer invasiven Pilzinfektion und prolongierter Neutropenie sollte als möglicher Indikator einer Schimmelpilzpneumonie gewertet werden.	B
Jeder positive Befund einer Pilzkultur aus Urin bei einem Patienten mit schwerer Neutropenie ohne Blasenkatheter sollte als Indikator für eine Pilzinfektion gewertet werden.	B

5.2.4 Antigen- und Antikörpernachweis

Tabelle 4: Empfehlungen zum Einsatz des Antigen- und Antikörpernachweises und zur Bewertung der Befunde

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Liquor soll mittels Pilzkultur und Antigentest auf <i>Cryptococcus neoformans</i> untersucht werden.	A
Eine routinemäßige Untersuchung auf <i>Candida</i> -Antikörper- oder -Antigene wird bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nicht empfohlen.	E
Eine routinemäßige Untersuchung mittels des <i>Aspergillus</i> Galactomannan-Tests wird empfohlen (2x/Woche oder häufiger)	A
Ein Screening auf 1,3-β-D-Glucane (BG) zum Nachweis einer invasiven Pilzinfektion kann bei Hochrisiko-Patienten mit einer malignen hämatologischen Erkrankung empfohlen werden.	B

5.2.5 Molekulare Diagnostik

Tabelle 5: Empfehlungen zum Einsatz der molekularen Diagnostik und zur Bewertung der Befunde

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Methoden der molekularen Diagnostik sind vielversprechend mit hoher Sensitivität und Spezifität.	A
Molekulardiagnostische Methoden sollten in Kombination mit anderen nicht-kulturellen Verfahren wie dem Antigennachweis eingesetzt werden.	B
Da die PCR zum Nachweis von Pilzen weder ein standardisiertes noch ein allgemein verbreitetes diagnostisches Verfahren ist, wird es noch nicht als Empfehlung aufgenommen.	B

5.2.6 Bildgebende Diagnostik

Tabelle 6: Empfehlungen zum Einsatz der bildgebenden Diagnostik und zur Bewertung der Befunde

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Bei Patienten mit Fieber in Neutropenie sollte eine hochauflösende (HR-) Computertomographie des Thorax statt einer konventionellen Röntgenaufnahmen durchgeführt werden.	A
Das sogenannte Halo-Phänomen ist bei neutropenischen Patienten ein starker, aber nicht spezifischer Hinweis auf eine invasive Schimmelpilzinfektion der Lunge.	B

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Zum bildgebenden Nachweis von Pilzinfektionen der Leber und/oder Milz sollten Magnetresonanztomographie- oder Computertomographie eingesetzt werden.	B
Zum bildgebenden Nachweis von Pilzinfektionen des Gastrointestinaltraktes sollten Magnetresonanztomographie- oder Computertomographie eingesetzt werden.	B
Zum bildgebenden Nachweis von Pilzinfektionen in ZNS, Nasennebenhöhlen oder Augen soll die Magnetresonanztomographie eingesetzt werden.	A

5.2.7 Endoskopie

Tabelle 7: Empfehlungen zum Einsatz endoskopischer Diagnostik

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) kann zur Abklärung pulmonaler Infiltrate sinnvoll sein.	B
Die Ösophagogastroduodenoskopie (vorzugsweise mit Biopsie) soll bei Patienten mit Zeichen und Symptomen einer Ösophagitis durchgeführt werden, die nicht auf eine empirische antimykotische Therapie ansprechen.	A

5.2.8 Biopsie

Tabelle 8: Empfehlungen zur Durchführung von Biopsien

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Wenn klinisch vertretbar, sollen Biopsien von verdächtigen Läsionen entnommen werden (Haut, Organbefunden).	A

5.2.9 Praktisches Vorgehen

[Abbildung 2](#) und [Abbildung 3](#) fassen die Empfehlungen zur Diagnostik invasiver Pilzinfektionen zusammen.

9 Literatur

1. Ruhnke M et al.: Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology—guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 Updated Guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Oncol* 23:823-833, 2012. DOI:10.1093/annonc/mdr407
2. Maschmeyer G et al.: [Infektionen in der Hämatologie und Onkologie](#), 2014

14 Links

Antimykotische Pilzprophylaxe

Onkopedia: [Antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder nach allogener Stammzelltransplantation](#)

Tacke D et al.: DOI: 10.1007/s00277-014-2108-y

Invasive Pilzinfektionen - Therapie

Onkopedia: [Invasive Pilzinfektionen - Therapie](#)

Mousset S et al.: DOI: [10.1007/s00277-013-1867-1](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1867-1)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Markus Ruhnke

Paracelsus-Klinik Osnabrück
MVZ Hämatologie/Onkologie
Am Natruper Holz
49076 Osnabrück

PD Dr. med. Angelika Böhme

ONKOLOGIKUM
Frankfurt am Museumsufer
Gartenstr. 134
60596 Frankfurt
Tel: 069 9686407-20
Fax: 069 9686407-10
angelika.boehme@onkologikum-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt

Klinikum Mannheim GmbH
Medizinische Fakultät Mannheim
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-4110
Fax: 0621 383-4201
dieter.buchheidt@umm.de

Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely

Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Med.
Zentrum für Klinische Studien
Infektiologie-Hämatologie-Onkologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-6494
Fax: 0221 478-3611
oliver.cornely@zks-koeln.de

Prof. Dr. Konrad Donhuijsen

Früher: Institut für Pathologie
Städtisches Klinikum Braunschweig
Celler Str. 38
38108 Braunschweig

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931 201-40001
Fax: 0931 201-640001
einsele_h@ukw.de

Dr. Ruxandra Enzensberger

J.W. Goethe-Universität Frankfurt
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Krankenhaushygiene
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt a. Main
R.Enzensberger@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Holger Hebart

Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd
Zentrum Innere Medizin
Wetzgauer Str. 85
73557 Mutlangen
Tel: 07171 7011302
Fax: 07171 7011309
holger.hebart@stauferklinikum.de

Prof. Dr. med. Claus Peter Heußel

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung für Diagnostische & Interventionelle Radiologie
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg
Tel: 06221 396-1501
Fax: 06221 396-1502
clauspeter.heussel@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Marius Horger

Abt. für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
Tel: 07071 29-83973
Marius.Horger@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Herbert Hof

Labor Dr. Limbach und Kollegen
Medizinisches Versorgungszentrum
Im Breitspiel 15
69126 Heidelberg
Tel: 06221 3432-0
herbert.hof@labor-limbach.de

Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus

Klinikum Neuperlach
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Oskar-Maria-Graf-Ring 51
81737 München
Tel: 089 6794-2651
Fax: 089 6794-2448
meinolf.karthaus@klinikum-muenchen.de

Prof. Dr. med. William H. Krüger

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C
Hämatologie und Onkologie
Ferdinand-Sauerbruch-Str.
17487 Greifswald
Tel: 03834 86-22007
Fax: 03834 86-22012
william.krueger@uni-greifswald.de

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer

Klinikum Ernst von Bergmann
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Palliativmedizin
Charlottenstr. 72
14467 Potsdam
Tel: 0331 2416001
Fax: 0331 2416000
gmaschmeyer@klinikumebv.de

PD Dr. med. Olaf Penack

Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 14: Tumormedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: 030 450653192
Fax: 030 450553914
olaf.penack@charite.de

Prof. Dr. med. Jörg Ritter

PD Dr. med. Stefan Schwartz

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik III
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel: 030 8445-4022
Fax: 030 8445-4468
stefan.schwartz@charite.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen