onkopedia

onkopedia leitlinien

Invasive Pilzinfektionen – Diagnostik

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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

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 ... 3

5.2.2 Mikroskopie ... 3

5.2.3 Pilzkulturen ... 4

5.2.4 Antigen- und Antikörpernachweis ... 4

5.2.5 Molekulare Diagnostik ... 4

5.2.6 Bildgebende Diagnostik ... 5

5.2.7 Endoskopie ... 5

5.2.8 Biopsie ... 5

5.2.9 Praktisches Vorgehen ... 5

9 Literatur ... 7

14 Links ... 7

15 Anschriften der Verfasser ... 8

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten ... 11

Invasive Pilzinfektionen – Diagnostik

Stand: April 2019

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

Autoren: Markus Ruhnke, Gerhard Behre, Dieter Buchheidt, Maximilian Christopeit, Axel Hamprecht, Werner Heinz, Claus Peter Heußel, Marius Horger, Oliver Kurzai, Meinolf Karthaus, Jürgen Löffler, Georg Maschmeyer, Olaf Penack, Christina Rieger, Volker Rickerts, Jörg Ritter, Martin Schmidt-Hieber, Nikolai Schuelper, Stefan Schwartz, Andrew J. Ullmann, Jörg Janne Vehreschild, Marie von Lilienfeld-Toal, Thomas Weber, Hans-Heinrich Wolf

für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

Vorherige Autoren: Angelika Böhme, Oliver A. Cornely, Konrad Donhuijsen, Hermann Einsele, Ruxandra Enzensberger, Holger Hebart, Herbert Hof, William H. Krüger

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 Zygomyzeten, *Trichosporon, Fusarium spp.* u. a. gefunden. Die exakte Diagnose einer invasiven Pilzinfektion (Mykose) erfordert eine Kombination diagnostischer Maßnahmen, einschl. konventioneller Pilzkulturen, weiterer mikrobiologischer Tests wie Antikörper/Antigen-Reaktionen und Molekularbiologie, Histopathologie und Bildgebung. Das Risiko invasiver Pilzinfektionen ist am höchsten nach allogener Stammzelltransplantation und bei Patienten mit akuter Leukämie, deutlich niedriger bei Patienten mit soliden Tumoren.

Die Leitlinie ‚Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Haematology and Oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO)' 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

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

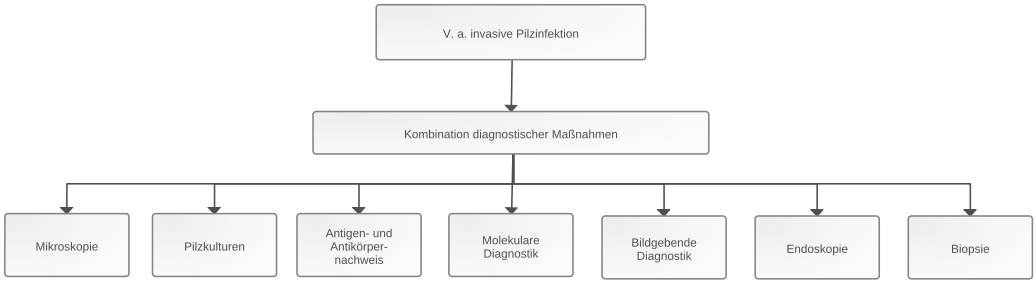
eingestuft. Ebenso als Hochrisiko werden Patienten nach vorhergehender invasiver Pilzinfektion eingestuft.

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



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 Einleitung einer antimykotischen Therapie soll die höchstmögliche Evidenz zum Nachweis einer invasiven Pilzinfektion erbracht werden, ohne den Therapiebeginn zu verzögern.	**A**
Die meisten Zeichen und Symptome einer invasiven Pilzinfektion sind unspezifisch und erfordern weitere diagnostische Maßnahmen.	**A**
Zur raschen Diagnose einer invasiven Pilzinfektion und zur Überwachung der antimykotischen Therapie ist die Kombination verschiedener Methoden erforderlich.	**A**

5.2.2 Mikroskopie

Tabelle 2: Empfehlungen zur mikroskopischen Diagnostik

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Gewebeproben von Patienten mit Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion sollen nicht nur mittels Pilzkulturen, sondern auch mikroskopisch beurteilt werden.	**A**
Bronchoskopisch gewonnenes Material oder Gewebeproben 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**
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 Pilzerkrankung 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 simultan mittels Pilzkultur und Antigentest auf *Cryptococcus neoformans* untersucht werden.	**A**
Eine routinemäßige Untersuchung auf *Candida*-Antikörper- oder –Antigene wird bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nicht empfohlen.	**A**
Eine routinemäßige Untersuchung (2x/Woche oder häufiger) mittels des *Aspergillus* Galactomannan-Tests wird bei Hochrisiko-Patienten ohne aktive Schimmelpilz-Prophylaxe empfohlen.	**A**
Eine routinemäßige Untersuchung auf *Aspergillus*-Antikörper wird nicht empfohlen.	**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]
Der Nachweis von *Aspergillus*- DNA im Blut von neutropenen Patienten und/oder von Patienten mit einer malignen hämatologischen Erkrankung soll als Hinweis auf eine invasive Aspergillose gewertet werden.	**B**
Molekulardiagnostische Methoden sollen in Kombination mit anderen nicht-kulturbasierten Verfahren wie dem Antigennachweis im Blut eingesetzt werden.	**A**
Molekularbiologische Tests (PCR) sollen für die Diagnose einer invasiven Aspergillose aus dem Blut in Kombination mit dem *Aspergillus* Galactomannan-Test eingesetzt werden.	**A**

5.2.6 Bildgebende Diagnostik

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

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Bei Hochrisiko-Patienten mit persistierender Neutropenie und Fieber trotz Therapie mit Breitband-Antibiotika soll eine Computertomographie des Thorax zur Erstdiagnose einer invasiven Pilzinfektion durchgeführt werden.	**A**
Bei Hochrisiko-Patienten mit persistierender Neutropenie und Fieber trotz Therapie mit Breitband-Antibiotika soll ein Multi-Slice- oder HR-Computertomographie des Thorax zur Erstdiagnose einer invasiven Pilzinfektion durchgeführt werden.	**A**
Das sogenannte Halo-Phänomen ist bei neutropenen Patienten ein starker, aber nicht spezifischer, früher Hinweis auf eine invasive Schimmelpilzinfektion der Lunge.	**B**
Zum bildgebenden Nachweis von Pilzinfektionen in ZNS, Nasennebenhöhlen, Augen oder einer hepatolienalen Candidose soll die Magnetresonanztomographie eingesetzt werden.	**A**
Pilzinfektionen des Gastrointestinaltraktes können am besten mittels Computer- und besonders mittels Magnetresonanztomographie dargestellt werden.	**B**

5.2.7 Endoskopie

Tabelle 7: Empfehlungen zum Einsatz endoskopischer Diagnostik

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) wird zur Abklärung pulmonaler Infiltrate empfohlen.	**A**
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**
Die Rolle der Endoskopie des unteren Gastrointestinaltraktes ist bei Patienten mit abdominellen Symptomen (z. B. schwere Diarrhoe) in der Neutropenie nicht gut untersucht, sie sollte aber im Einzelfall berücksichtigt werden.	**C**

5.2.8 Biopsie

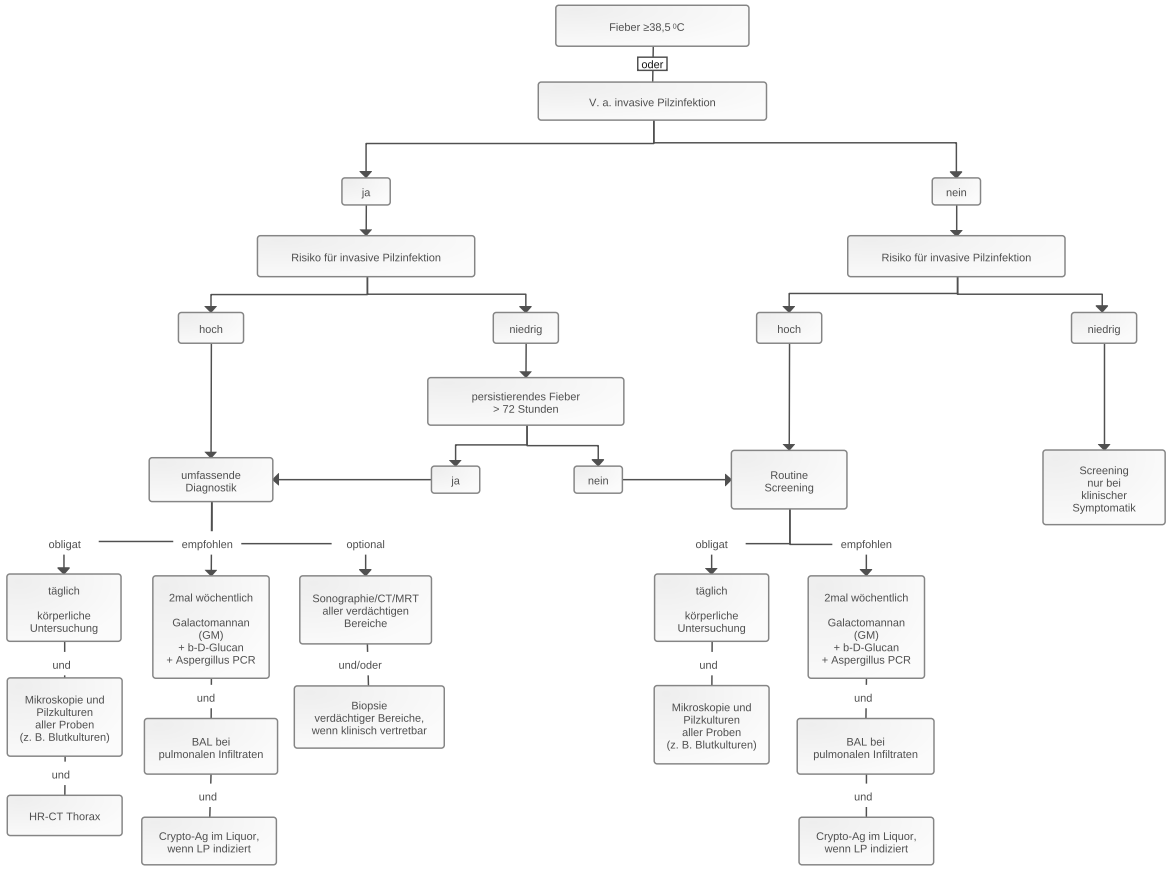
Tabelle 8: Empfehlungen zur Durchführung von Biopsien

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

5.2.9 Praktisches Vorgehen

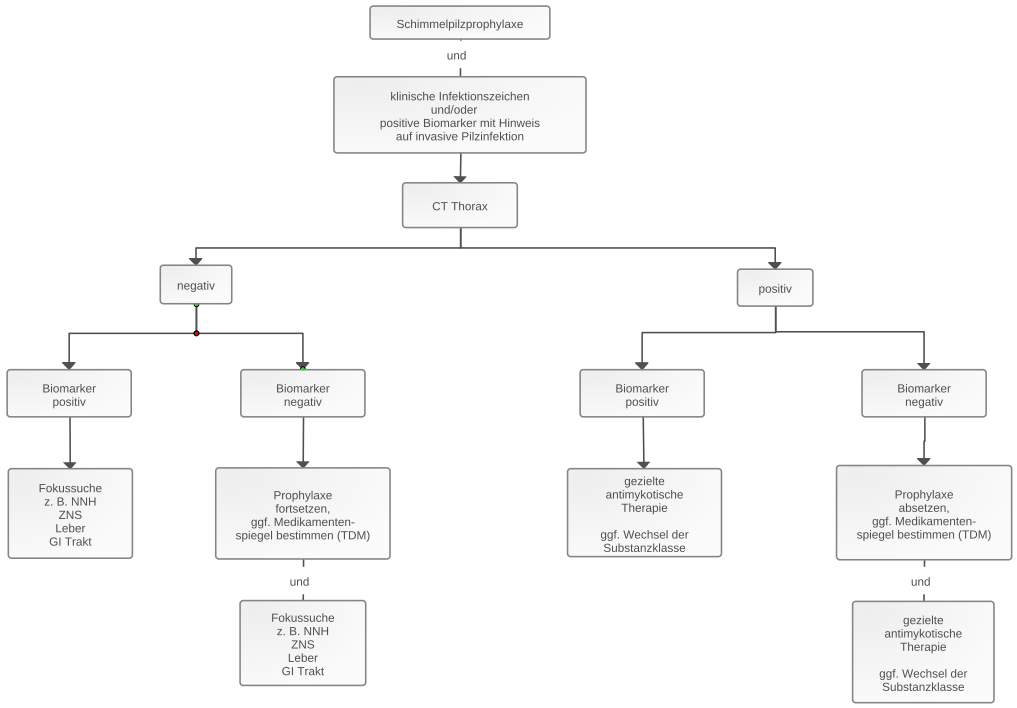
Abbildung 2 und Abbildung 3 fassen die Empfehlungen zur Diagnostik invasiver Pilzinfektionen zusammen.

Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Risiko für invasive Pilzinfektionen, mit oder ohne Fieber



Legende:
Ag – Antigen, BAL – bronchoalveoläre Lavage, CT - Computertomographie, GM – Galactomannan, HR-CT – High Resolution CT, LP – Liquorpunktion, MRT – Magnetresonanztomographie,

Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit hohem Risiko für invasive Pilzinfektionen unter Schimmelpilzprophylaxe



Legende:
CT - Computertomographie, GI – Gastrointestinaltrakt; NNH – Nasennebenhöhlen; TDM – therapeutisches Drug Monitoring; ZNS – zentrales Nervensystem;

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 OncologyManagement of sepsis in neutropenic patients: 2018 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). Mycoses 61:796-813, 2018. DOI:10.1111/myc.12838
2. Maschmeyer G et al.: Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, 2018;

14 Links

Antimykotische Pilzprophylaxe

- Onkopedia, Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien
- 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

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Gerhard Behre
Städtisches Klinikum Dessau
Klinik für Innere Medizin I
Auenweg 38
06847 Dessau-Roßlau
Gerhard.Behre@klinikum-dessau.de

Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt

PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie,
Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
m.christopeit@uke.de

Dr. Axel Hamprecht
Universität Köln
Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Hygiene
Goldenfelsstr. 19-21
50935 Köln
axel.hamprecht@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Werner Heinz
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim
Med. Klinik 2
Uhlandstr. 7
97980 Bad Mergentheim
Werner.Heinz@ckbm.de

Prof. Dr. med. Claus Peter Heußel
Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung für Diagnostische & Interventionelle Radiologie
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg
hsl22@uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Marius Horger
Abt. für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
Marius.Horger@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus
MVZ Perlach
Schmidbauerstr. 44
81737 München
studien.karthaus@gmx.de

Prof. Dr. med. Oliver Kurzai
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef-Schneider-Str. 2 / E1
97080 Würzburg
okurzai@hygiene.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Jürgen Löffler
Universitätsklinikum Würzburg
Zentrum Innere Medizin
Molekularbiologisch - Infektiologische Labore
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
loeffler_j@ukw.de

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)
Onkopedia-Koordinator
Bauhofstr. 12
10117 Berlin
maschmeyer@dgho.de

Prof. Dr. med. Olaf Penack
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 14: Tumormedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
olaf.penack@charite.de

PD Dr. Volker Rickerts
Robert Koch-Institut
Bereich Seestraße (S)
FG 16 Mykologie
Seestr. 10
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Christina Rieger
Hämatologie Onkologie Germering
Landsberger Str. 27
82110 Germering
info@onkologie-germering.com

Prof. Dr. med. Jörg Ritter

Prof. Dr. med. Markus Ruhnke
Helios Klinikum Aue
Klinik für Hämatologie/Onkologie
und Palliativmedizin
Gartenstr. 6
08280 Aue
Markus.Ruhnke@helios-gesundheit.de

Prof. Dr. med. Martin Schmidt-Hieber
Medizinische Universität Lausitz - Carl Thiem
2. Med. Klinik
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Thiemstr. 111
03048 Cottbus
M.Schmidt_Hieber@mul-ct.de

Dr. med. Nikolai Schuelper
Medius Klinik Ostfildern-Ruit
Hedelfinger Str. 166
73760 Ostfildern-Ruit
n.schuelper@medius-kliniken.de

PD Dr. med. Stefan Schwartz
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik III
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
stefan.schwartz@charite.de

Univ.-Prof. Dr. med. Andrew J. Ullmann
Universitätsklinik Würzburg
Julius-Maximilians-Universität
Medizinische Klinik & Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
ullmann_a@ukw.de

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Janne Vehreschild
Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik 2
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
janne.vehreschild@kgu.de

Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
Ruhr-Universität Bochum
Institut für Diversitätsmedizin
Universitätsstr. 150
44801 Bochum
marie.vonlilienfeld-toal@ruhr-uni-bochum.de

PD Dr. med. Thomas Weber
Klinik für Innere Medizin IV,
Hämatologie und Onkologie
Universitätsmedizin Halle
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
thomas.weber@uk-halle.de

Dr. med. Hans-Heinrich Wolf
Südharzklinikum
Klinik für Innere Medizin III
Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie
Dr.-Robert-Koch-Str. 39
99734 Nordhausen
Hans.Wolf@shk-ndh.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.