

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.....	3
5.2.2 Mikroskopie.....	3
5.2.3 Pilzkulturen	3
5.2.4 Antigen- und Antikörpernachweis	4
5.2.5 Molekulare Diagnostik.....	4
5.2.6 Bildgebende Diagnostik	4
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	7
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	11

Invasive Pilzinfektionen - Diagnostik

Stand: April 2019

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

Autoren früherer Versionen: 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 Zygomyceten, *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

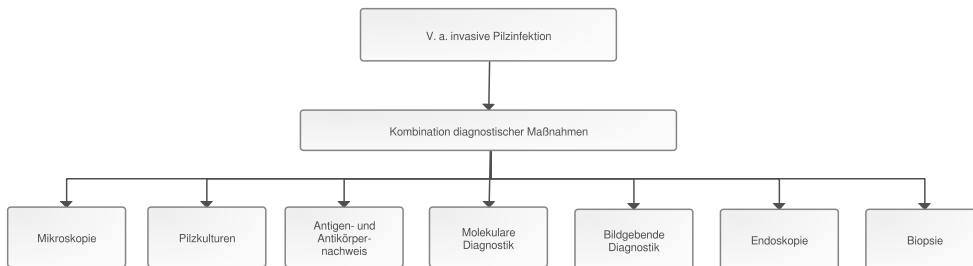
In den Empfehlungen der AGIHO zur Prophylaxe von Pilzinfektionen werden Patienten mit einer Neutropenie <500 neutrophile Granulozyten/ μl über >7 Tage nach Induktion/Konsolidierung einer akuten Leukämie oder einer allogenen Stammzelltransplantation in die Hochrisikogruppe eingestuft. Ebenso als Hochrisiko 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 Pilzkrankung 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 <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.	A
Eine routinemäßige Untersuchung (2x/Woche oder häufiger) mittels des <i>Aspergillus</i> Galactomannan-Tests wird bei Hochrisiko-Patienten ohne aktive Schimmelpilz-Prophylaxe empfohlen.	A
Eine routinemäßige Untersuchung auf <i>Aspergillus</i> -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 <i>Aspergillus</i> - 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 <i>Aspergillus</i> 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

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
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 abdominalen Symptomen (z. B. schwere Diarrhoe) in der Neutropenie nicht gut untersucht, sie sollte aber im Einzelfall berücksichtigt werden.	C

5.2.8 Biopsie

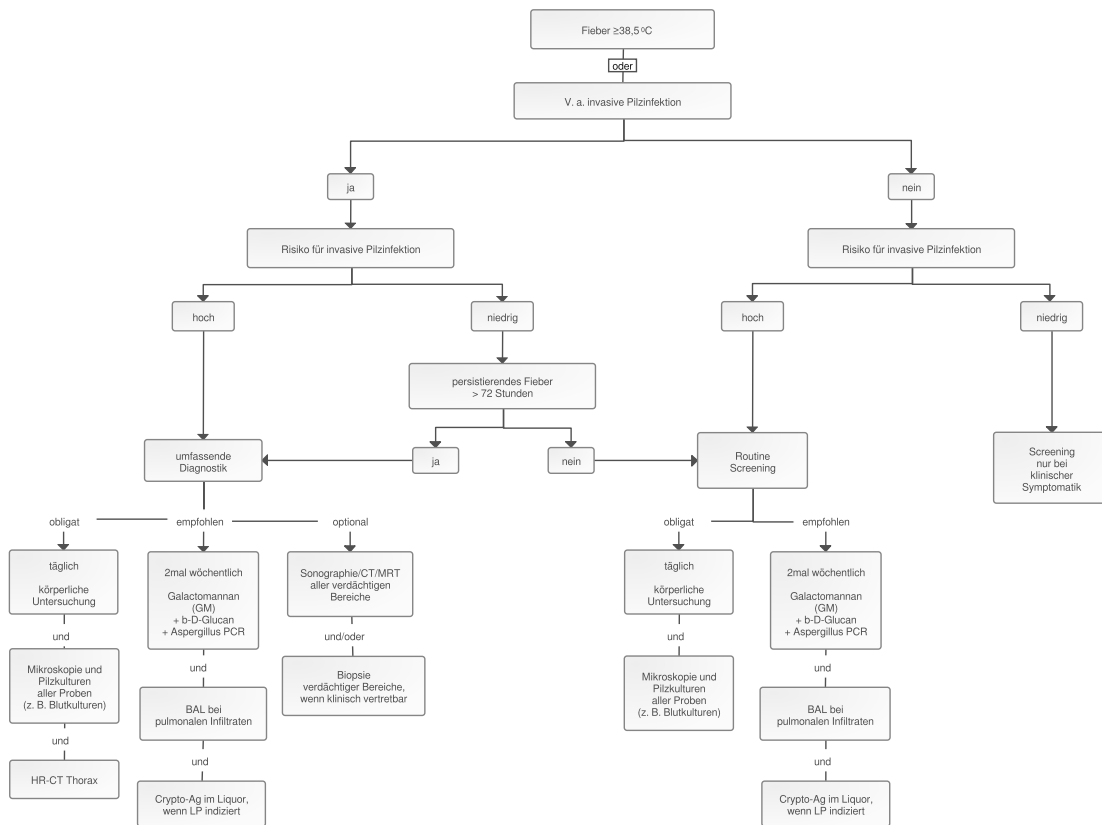
Tabelle 8: Empfehlungen zur Durchführung von Biopsien

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.

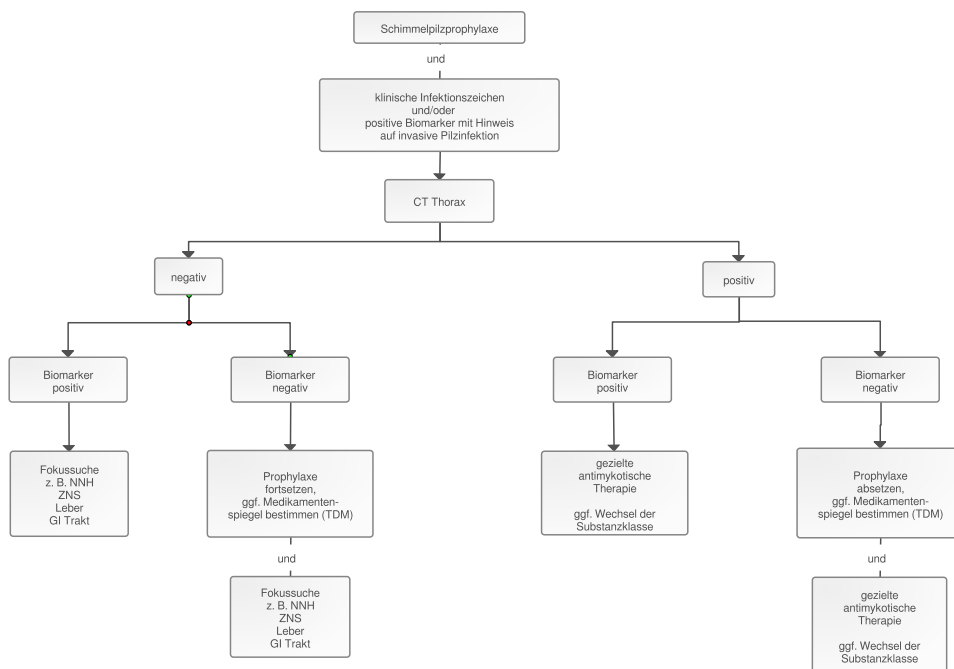
Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Risiko für invasive Pilzinfektionen, mit oder ohne Fieber



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 Oncology Management 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. Markus Ruhnke

Lukas-Krankenhaus Bünde
Hämatologie/ Internistische Onkologie
Hindenburgstr. 56
32257 Bünde
m.ruhnke@lukas-krankenhaus.de

Prof. Dr. med. Gerhard Behre

Universitätsklinikum Leipzig
Innere Medizin
Hämatologie und Onkologie
Johannisallee 32 A
04103 Leipzig
Tel: 0341 97-13087
Gerhard.Behre@medizin.uni-leipzig.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

PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation
Martinistr. 52
20246 Hamburg
mchristo@uke.de

Dr. Axel Hamprecht
Universität Köln
Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Hygiene
Goldenfelsstr. 19-21
50935 Köln
Tel: 0221 478-32017
axel.hamprecht@uk-koeln.de

PD Dr. med. Werner Heinz
Kliniken Nordoberpfalz AG
Klinikum Weiden
Med. Klinik I
Söllnerstr.16
92637 Weiden
werner.heinz@kliniken-nordoberpfalz.ag

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. Oliver Kurzai
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef-Schneider-Str. 2 / E1
97080 Würzburg
Tel: 0931 31-88007
Fax: 0931 31-46445
okurzai@hygiene.uni-wuerzburg.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. Jürgen Löffler

Universitätsklinikum Würzburg
Zentrum Innere Medizin
Molekularbiologisch - Infektiologische Labore
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel: 0931 201-36412
Fax: 0931 201-36409
loeffler_jklinik.uni-wuerzburg.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 2413-6001
Fax: 0331 2413-6000
georg.maschmeyer@klinikumevb.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. Christina Rieger

Medizinische Gemeinschaftspraxis
Landsberger Str. 27
82110 Germering
Tel: 089- 70950-681
info@praxiszentrum-germering.de

PD Dr. Volker Rickerts

Robert Koch-Institut
Seestr. 10
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Jörg Ritter

Gerhardstr. 24
48145 Münster
Tel: 0251 3783829
ritterj@uni-muenster.de

PD Dr. med. Martin Schmidt-Hieber

Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
2. Medizinische Klinik
Hämatologie/Onkologie
Thiemstr. 111
03048 Cottbus
Tel: 0355 46-2220
Fax: 0355 46-2240
m.schmidt_hieber@ctk.de

Dr. med. Nikolai Schuelper

Universitätsmedizin Göttingen
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel: 0551 39-10820
Fax: 0551 39-9927
nikolai.schuelper@med.uni-goettingen.de

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

Univ.-Prof. Dr. med. Andrew J. Ullmann

Universitätsklinik Würzburg
Julius-Maximilians-Universität
Medizinische Klinik & Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931 201-40115
Fax: 0931 201-640115
ullmann_a@ukw.de

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Janne Vehreschild

Kettenhofweg 131
60325 Frankfurt am Main
jvehreschild@gmx.net

Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie und Intern. Onkologie
Am Klinikum 1
07747 Jena
Tel: 03641 9-3244568
Fax: 03641 9-324202
Marie.von_Lilienfeld-Toal@med.uni-jena.de

Dr. med. Thomas Weber

Universitätsklinikum Halle
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie und Hämatologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
Tel: 0345 557-7285
Fax: 0345 557-7247
thomas.weber@uk-halle.de

Dr. med. Hans-Heinrich Wolf

Südharzkllinikum
Klinik für Innere Medizin III
Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie
Dr.-Robert-Koch-Str. 39
99734 Nordhausen
Tel: 03631 41-2383
Fax: 03631 41-2373
Hans.Wolf@shk-ndh.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).