onkopedia

onkopedia leitlinien

Invasive Pilzinfektionen - Therapie

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

2.4 Risikofaktoren ... 3

5 Diagnose ... 4

6 Therapie ... 4

6.1 Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie ... 4

6.1.1 Invasive Aspergillose ... 5

6.1.2 Invasive Candidosen ... 7

6.1.3 ZNS-Kryptokokkose ... 9

6.1.4 Mucor-Mykose ... 11

6.2 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ... 12

6.3 Weitere Behandlungsmöglichkeiten ... 13

6.3.1 Operation ... 13

6.3.2 Lokale Instillation von Antimykotika ... 13

6.3.3 Embolisation ... 13

6.3.4 Immuntherapie und Granulozytentransfusion ... 14

9 Literatur ... 14

11 Therapieprotokolle ... 14

13 Zulassungsstatus ... 14

15 Anschriften der Experten ... 15

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten ... 18

Invasive Pilzinfektionen - Therapie

ICD-10: B37.-, B44.-, B45.-, B46.-, B48.-
Stand: Oktober 2020

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

Autoren: Markus Ruhnke, Oliver A. Cornely, Martin Schmidt-Hieber, Nael Alakel, Boris Böll, Dieter Buchheidt, Maximilian Christopeit, Justin Hasenkamp, Werner Heinz, Marcus Hentrich, Meinolf Karthaus, Michael Koldehoff, Georg Maschmeyer, Jens Panse, Olaf Penack, Jan Schleicher, Daniel Teschner, Andrew J. Ullmann, Maria J. G. T. Vehreschild, Marie von Lilienfeld-Toal, Florian Weißinger, Stefan Schwartz

für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

Vorherige Autoren: Angelika Böhme, Gerlinde Egerer, William H. Krüger, Hartmut Link, Sabine Mousset, Silke Neumann, Helmut Ostermann, Christina Rieger, Gerda Silling, Thomas Südhoff, Hans-Heinrich Wolf

1 Zusammenfassung

Bei Patienten mit Krebserkrankungen stellen invasive Pilzerkrankungen bzw. Mykosen („invasive fungal diseases“ = IFD) weiterhin eine wichtige Komplikation im Rahmen der Grunderkrankung bzw. der antineoplastischen Therapie dar, die mit einer hohen Rate an Morbidität und Letalität verbunden ist. Dies führt nicht selten zu einer Verzögerung der Fortsetzung der antineoplastischen Therapie oder auch der Durchführung einer Stammzelltransplantation, da die Patienten durch die invasive Mykose lebensgefährlich erkrankt sind. Diese Leitlinie stellt einen Rahmen dar für die Behandlung der häufigsten invasiven Mykosen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen.

Die grundsätzliche Ausrichtung der Behandlungsstrategie bleibt unverändert die empirische antimykotische Therapie bei Patienten mit antibiotikarefraktärem Fieber in der Neutropenie. Allerdings geht der Trend deutlich in Richtung einer zielgerichteten Therapie nach entsprechender Diagnostik (z.B. präemptive Therapie bei Nachweis von Biomarkern bei wahrscheinlicher IFD) oder der gezielten Behandlung nach histologisch oder kulturell nachgewiesener invasiver Pilzerkrankung (bewiesene IFD). Diese Strategie umfasst aber nicht nur die medikamentöse antimykotische Therapie, sondern auch interventionelle und operative Maßnahmen.

Die Leitlinie „Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)” 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

Die aktuelle Leitlinie fokussiert im Wesentlichen auf invasive Mykosen bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und bespricht Mykosen durch folgende humanpathogene Pilze: Aspergil-

lus spp., Candida spp., Cryptococcus spp., Scedosporium spp., Fusarium spp., Mucorales (früher Zygomycetes) spp. Einzelne sehr seltene Erreger wie Trichosporon Spezies, oberflächliche oder mukokutane Mykosen werden in dieser Leitlinie nicht behandelt. Es werden Empfehlungen entsprechend der aktuellen Evidenzlage gegeben. Die Bezeichnung invasive Pilzinfektion ist zugunsten des Begriffs invasive Pilzerkrankung bzw. Mykose geändert worden (engl. Invasive Fungal Disease = IFD).

2.4 Risikofaktoren

Grundsätzlich werden patientenbezogene von umweltbezogenen Risikofaktoren unterschieden. Diese unterscheiden sich für die Erkrankung an invasiven Fadenpilzinfektionen (Aspergillus Spezies/Mucororales Spezies, Tabelle 1) von Hefepilzinfektionen (Candida Spezies/Kryptokokkus Spezies, Tabelle 2).

In einer prospektiven, epidemiologischen Studie aus den USA (TransNet) zur Prävalenz invasiver Pilzerkrankungen bei Patienten nach SZT waren die häufigsten Erkrankungen: invasive Aspergillose (43 %), invasive Candidose (28 %) und Mucormykose (8 %) [3]. Es wurde ein Risikoscore vorgeschlagen, um Hochrisikopatienten für eine IFD im Rahmen der allogenen SZT frühzeitig zu erkennen. Dieser beinhält 4 Faktoren:

- Neutropenie
- Lymphozytopenie oder Lymphozytendysfunktion nach SZT
- Art der Neoplasie
- zuvor durchgemachte IFD.

Ein bei Aufnahme kalkulierter Risikoscore von <6 war mit einer signifikant niedrigen Inzidenz einer Fadenpilzerkrankung an Tag + 90 nach SZT assoziiert.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Erkrankung an invasiven Aspergillus-Infektionen

Risikofaktoren
Hämatologische Neoplasien (insbesondere akute Leukämien) unter Chemotherapie, insbesondere während der Induktionstherapie
Ausmaß (Nadir) und Dauer der Neutropenie (insbesondere prolongiert > 21 Tage)
Allogene Stammzelltransplantation (SZT; sehr selten nach autologer SZT)
Immunsuppressive Therapie (insbesondere Kortikosteroide)
Chronische Lungenerkrankungen
Diabetes mellitus (spez. Mucorales)
Unkontrollierte hämatologische Neoplasie
Lymphozytopenie, Lymphozytendysfunktion
In der Anamnese nachgewiesene invasive Mykose (z.B. pulmonale Aspergillose)
Exposition gegenüber Schimmelpilzen (Bautätigkeit, Pflanzenerde, Nahrungsmittel)
Akute und chronische Graft-vs.-Host Erkrankung (GvHD) nach allogener Blutstammzelltransplantation (HSCT)

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Erkrankung an invasiven Candida-Infektionen

Risikofaktoren
Immunsuppressive Therapie
Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika ≥ 2 Wochen*
Zentralvenöse (ZVK) oder arterielle Katheter*
Parenterale Ernährung
Kontrollierte Beatmung ≥ 10 Tage
Kolonisierung mit Candida-Spezies ≥ 2 Körperregionen*
Hämodialyse*
Rezidivierende gastrointestinale Perforationen mit sekundärer/tertiärer Peritonitis, Operation bei akuter Pankreatitis*
Hoher „morbidity score“ (APACHE II/III > 20)
Akutes Nierenversagen*
Neutropenie
Akute und chronische Graft-vs.-Host Erkrankung (GvHD) nach allogener Blutstammzelltransplantation (HSCT)
Aufenthalt auf der Intensivstation ≥ 7-9 Tage
Hoher Bedarf an Bluttransfusionen (Menge nicht gut belegt)
Diabetes mellitus

5 Diagnose

Die Diagnostik invasiver Mykosen wird in einer separaten Leitlinie der AGIHO behandelt, siehe Onkopedia - Invasive Pilzinfektion-Diagnostik.

6 Therapie

Die antimykotische Primärprophylaxe wird in einer separaten Leitlinie der AGIHO behandelt, siehe Onkopedia - Antimykotische Primärprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien [4].

Die Differenzialtherapie der invasiven Pilzerkrankung orientiert sich an der nachgewiesenen oder vermuteten Pilzspezies und an der klinischen Manifestation. Die orientierende Therapiestruktur bei der vermuteten bzw. nachgewiesenen akuten invasiven Pilzerkrankung ist in Abbildung 2 (Aspergillose), Abbildung 3 (Candidose) und Abbildung 4 (andere Pilzinfektionen) dargestellt. Empfehlungen und Evidenzstärke für die häufigsten Mykosen sind in Tabelle 3 (Aspergillose), Tabelle 4 (Candidose), Tabelle 5 (Kryptokokkose) und Tabelle 6 (Mucor-Mykose) zusammengefasst. Für weitere Mykosen wird auf die Originalpublikation der AGIHO verwiesen [1].

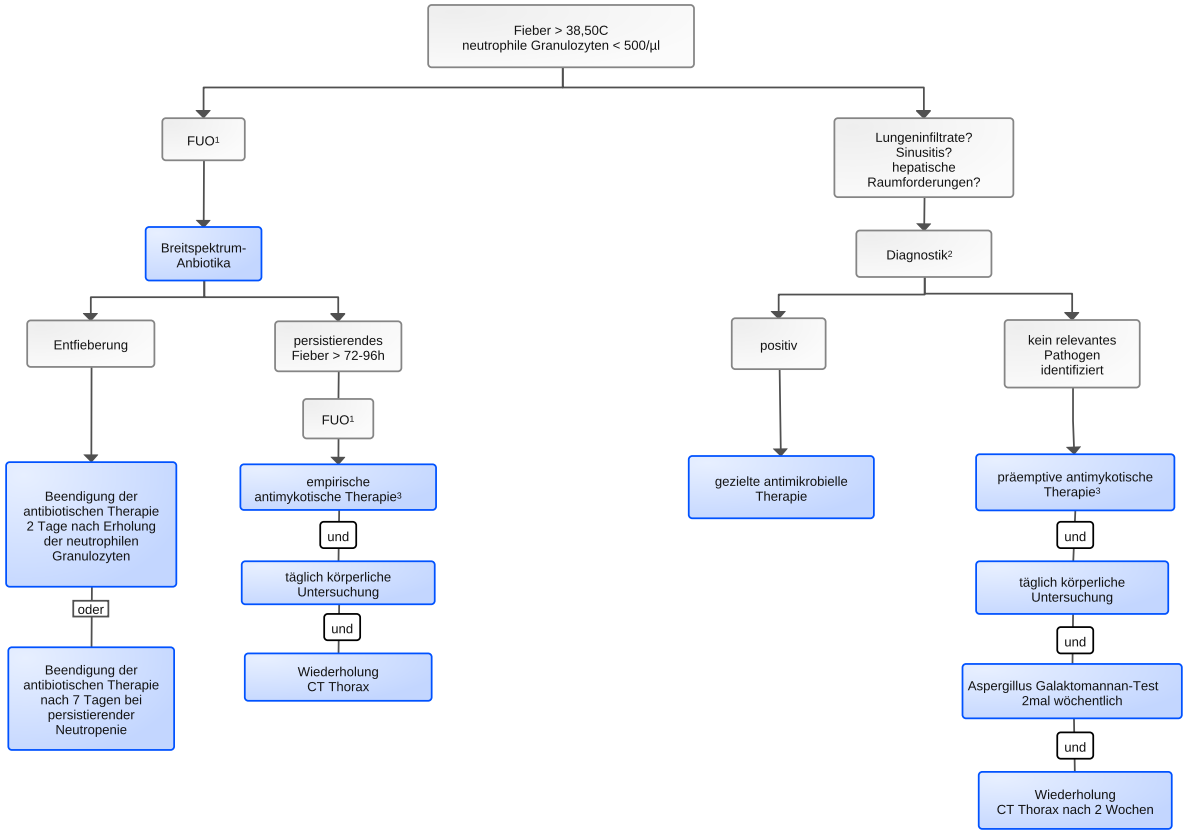
6.1 Empirische vs. präemptive antimykotische Therapie

Der frühzeitige Zeitpunkt zur Einleitung einer systemischen antimykotischen Therapie (AFT) bei einem Hochrisiko-Patienten mit antibiotikarefraktärer febriler Neutropenie ist entscheidend für den weiteren Verlauf und die Prognose des Patienten. Hier hat sich die empirische antimykotische Therapie bei Hochrisikopatienten mit persistierendem Fieber über ≥72-96 Stunden etabliert, siehe Abbildung 1 und Onkopedia - Fieber unbekannter Genese (FUO) bei neutropenen Patienten [5].

Als Alternative hierzu hat sich die laborbasierte, präemptive antimykotische Therapie etabliert, um einem breiten, ungerichteten, empirischen Einsatz von Antimykotika mit dem Risiko einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Grundlage dazu ist die thorakale Bildgebung (HR-CT Thorax) sowie die Antigen-Diagnostik (Galaktomannan i. S.) und Pilz-spezifische PCR. Erst bei eindeutigem Hinweis auf eine IFD wird die antimykotische Therapie eingeleitet. Aufgrund limitierter Laborkapazitäten wird dieser Ansatz derzeit nicht für die Routine außerhalb großer Zentren empfohlen (BIII). Der Goldstandard bleibt unverändert der direkte Erregernachweis aus Gewebeproben oder steril entnommenen Material, siehe Onkopedia - Invasive Pilzinfektion-Diagnostik [6].

Bei Hochrisiko-Patienten unter antimykotischer Prophylaxe mit z.B. Posaconazol muss insbesondere auf Durchbruchs - Mykosen geachtet werden. Hier ist insbesondere die gezielte Diagnostik (z.B. CT- Thorax/-NNH/-ZNS) in Kombination mit Gewebebiopsie und Kultur sowie die Antigen-/ PCR-Diagnostik entscheidend.

Abbildung 1: Empirische und präemptive antimykotische Therapie bei Patienten in der Neutropenie (<500 neutrophile Granulozyten/µl) mit Hochrisiko für invasive Pilzinfektionen



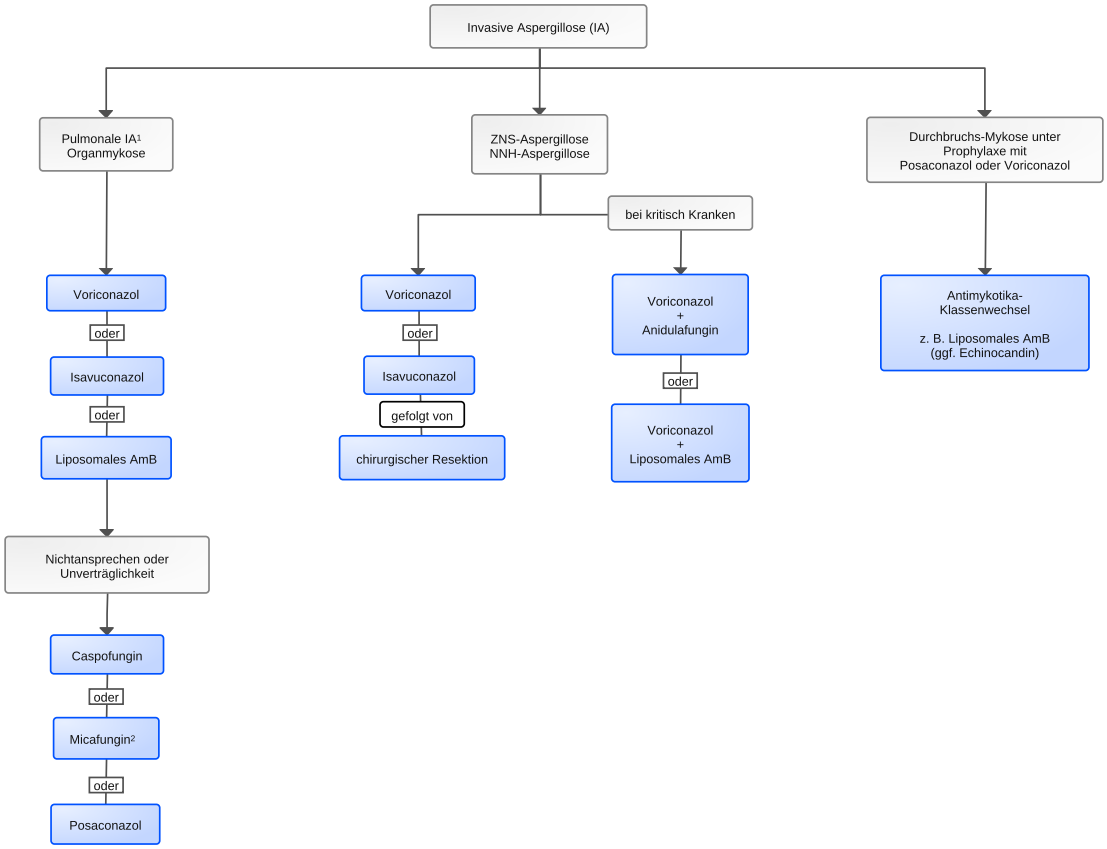
Legende:
[1] FUO – Fieber unbekannten Ursprungs (Fever of Unknown Origin)
[2] Galaktomannan (GM) (± β-b-Glukan) ± PCR (Aspergillus) 2mal wöchentlich, bronchoalveoläre Lavage (BAL, bei pulmonalen Infiltraten), Leberbiopsie, Biopsie/Kultur der Nasennebenhöhlen;
[3] mit Aspergillus-wirksamen Antimykotika

6.1.1 Invasive Aspergillose

Die akute invasive pulmonale Aspergillose (IPA) ist die häufigste klinische Manifestation einer invasiven Aspergillose bei Patienten in der Neutropenie. Die Letalitätsrate liegt zwischen 30-60 %. Der rechtzeitige Einsatz von Antimykotika verbessert das Überleben der Patienten (AIII). Die Ansprechraten sind in der Phase der Granulozytopenie um bis zu 25% geringer als bei nicht-neutropenen Patienten, wobei dies für die neueren Antimykotika wie Voriconazol oder Isavuconazol allerdings nur geringfügig zutrifft. Der Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2, der Grad

der Empfehlungen und die Qualität der Evidenz für die Erstlinientherapie in Tabelle 3, für die Zweitlinientherapie (Salvage) in Tabelle 4 dargestellt.

Abbildung 2: Therapie der Invasiven Aspergillose – Erstlinientherapie



Legende:
[1] IA – Invasive Aspergillose;
[2] Micafungin als Monotherapie oder in Kombination;

Empfehlungen

- Für die Behandlung der invasiven Aspergillose werden Isavuconazol und Voriconazol als gleichwertig in der Primärbehandlung angesehen. Isavuconazol hat weniger Nebenwirkungen als Voriconazol und das Wirkspektrum ist breiter (inklusive Mucor - Mykosen) (AI).
- Liposomales Amphotericin B wurde nicht im randomisierten Vergleich zu Isavuconazol oder Voriconazol geprüft, kann aber als effektive Alternative bei Azolunverträglichkeit angesehen werden (AII).
- Die Kombinationstherapie mit Voriconazol und Anidulafungin ist eine sinnvolle Option bei schwerkranken Patienten (BI).
- Die Echinocandine Anidulafungin, Caspofungin oder Micafungin wurden in der Primärtherapie der invasiven Aspergillose nur eingeschränkt geprüft und können daher nicht als adäquate Erstlinienbehandlung angesehen werden (CII).
- Vom Einsatz von konventionellem Amphotericin B, ABCD und/oder ABLC wird aufgrund der starken Nebenwirkungen abgeraten (DI).
- In der Zweitlinientherapie (“salvage therapy”) werden liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Posaconazol oder Voriconazol als gleich wirksam angesehen (BII).
- Bei Versagen der Primärtherapie wird generell der Wechsel zu einer anderen Substanzklasse empfohlen (z.B. von Voriconazol zu liposomalem Amphotericin B) (CIII).

- Die Behandlung sollte bis zum Abklingen aller klinischen Zeichen und Symptome fortgesetzt werden und mindestens bis zum Ende der Granulozytopenie erfolgen. Die Therapiedauer kann mehr als 12 Wochen betragen.

Tabelle 3: Therapie der Invasiven Aspergillose - Erstlinientherapie

Patientengruppe	Intention	Behandlung	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz
Alle	Heilung	Voriconazol	A	I
Alle	Heilung	Isavuconazol	A	I
Alle	Heilung	Liposomales Amphotericin B	A	II
Alle	Heilung	Voriconazol + Anidulafungin Kombination	B	I
Alle	Heilung	Posaconazol	C	III
Alle	Heilung	Caspofungin	C	II
Alle	Heilung	Micafungin	C	II
Alle	Heilung	Itraconazol	C	III
Alle	Heilung	Anidulafungin (keine Daten)	D	III
Alle	Heilung	Amphotericin B lipid complex (ABLC)	D	I
Alle	Heilung	Amphotericin B Deoxycholat (cAmB)	D	I

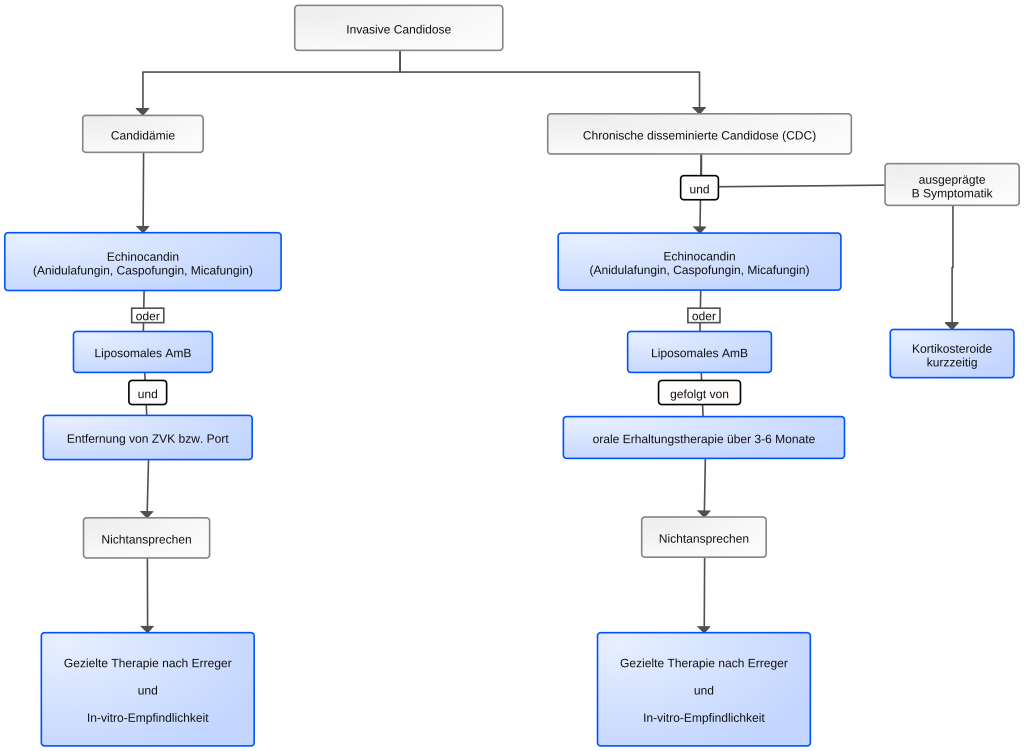
Tabelle 4: Therapie der Invasiven Aspergillose – Zweitlinientherapie (Salvage)

Patientengruppe	Intention	Behandlung	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz
Alle	Heilung	Liposomales Amphotericin B	B	II
Alle	Heilung	Caspofungin	B	II
Alle	Heilung	Posaconazol	B	II
Alle	Heilung	Voriconazol	B	II
Alle	Heilung	Micafungin (Mono / Kombination)	C	II
Alle	Heilung	Voriconazol + Caspofungin Kombination	C	II
Alle	Heilung	Amphotericin B lipid complex (ABLC)	B	III

6.1.2 Invasive Candidosen

Der Therapiealgorithmus für die invasiven Candidosen ist in Abbildung 3, der Grad der Empfehlungen und die Qualität der Evidenz für die Erstlinientherapie in Tabelle 5, für die Salvagetherapie in Tabelle 6 dargestellt.

Abbildung 3: Therapie der invasiven Candidose



Empfehlungen

- Die Primärtherapie der invasiven Candidose bzw. Candidämie sollte bei allen Patienten mit Tumorerkrankungen/hämatologischen Neoplasien mit einem Echinocandin erfolgen (A I).
- Zusätzlich sollte immer der zentrale Venenkatheter entfernt werden (AII).
- Der Wechsel von parenteraler auf orale Therapie ist mit einem Azol (z.B. Fluconazol mit 800 mg/d als “loading dose” an Tag +1, gefolgt von 400mg/d ab Tag +2) oder Voriconazol (6mg/kg 2xtgl als “loading dose”, gefolgt von 4mg/kg 2xtgl.) möglich, wenn:
  - eine Azol-empfindliche Candida Spezies identifiziert wurde
  - der Patienten sich in klinisch stabilen Zustand befindet
  - keine Prophylaxe mit Azolen erfolgt und die orale Resorption nicht beeinträchtigt ist.
- Die Salvage-Therapie ist nicht ausreichend untersucht, deshalb sollte sich die Behandlung nach der *in- vitro*-Empfindlichkeit des Erregers richten (MHK).
- Eine spezielle Situation bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Regeneration aus der Granulozytopenie ist die chronische disseminierte Candidose (hepatolienale Candidose), welche eine längerdauernde antimykotische Therapie erfordert. Initial kommt entweder liposomales Amphotericin B oder ein Echinocandin zum Einsatz, dem eine orale Erhaltungstherapie (abhängig von der Candida Spezies) mit Fluconazol, Isavuconazol, Posaconazol oder Voriconazol folgt. Der zusätzliche, kurz dauernde Einsatz von Kortikosteroiden kann helfen, die initialen Symptome des Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) zu lindern (Fieber, Nachtschweiß).
- Die Datenlage zum Einsatz einer antimykotischen Kombinationstherapie ist bei Candidose spärlich und wird daher nicht im Regelfall empfohlen (CIII).
- Die Behandlungsdauer sollte grundsätzlich mindestens 14 Tage über den Zeitpunkt der letzten negativen Blutkultur hinweg betragen (BI).

Tabelle 5: Therapie der Invasiven Candidose – Erstlinientherapie

Patientengruppe	Intention	Behandlung	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz
Alle Neoplasien	Heilung	Schnelle ZVK-Entfernung	A	II
Neutropene Patienten	Heilung	Caspofungin, Micafungin L-AmB Fluconazole/Voriconazole c-AmB/ABLC/ABCD	A A C D	It It III I
Alle Neoplasien (ohne Neutropenie)	Heilung	Echinocandin L-AmB Azole	A A C	I I I
Alle Neoplasien	Heilung, falls ZVK nicht zu entfernen	Echinocandin L-AmB	A A	III III
Alle Neoplasien	Wechsel auf orale AFT („step-down“)	Fluconazole/Voriconazole	B	IIt
Alle Neoplasien	Hepatolienale Candidose (CDC, Leber/Milz)	Fluconazole (≥3 Monate)	B	III
Alle	Heilung	andere Azole (z.B. Voriconazol)	C	III
Alle	Heilung	L-AmB	B	III
Alle	Heilung	Echinocandin	B	III
CDC, symptomatisch	Entfieberung	Kortikosteroide	C	III
Alle Neoplasien	Ansprechen / Heilung	Kombinationstherapie	C	III

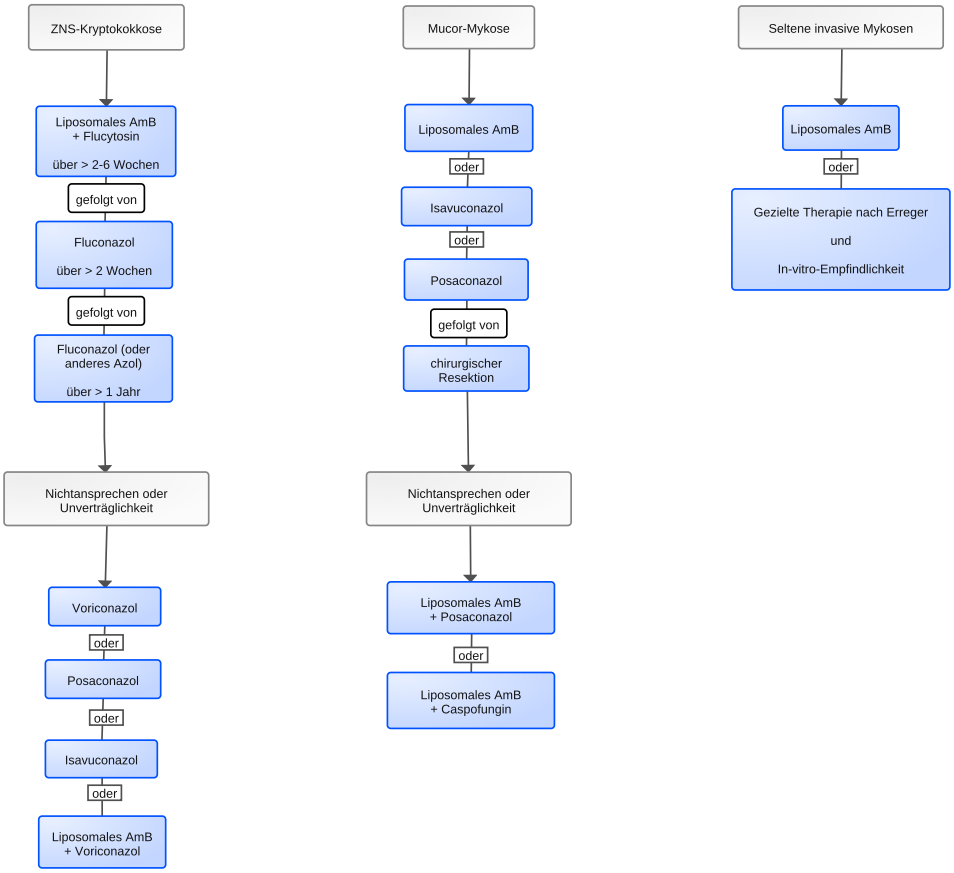
Tabelle 6: Therapie der Invasiven Candidose – Zweitlinientherapie (Salvage)

Patientengruppe	Intention	Behandlung	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz
Alle Neoplasien	Heilung	Echinocandin L-AmB Azole (Fluconazol/Voriconazol/Isavuconazol) c-AmB/ABLC/ABCD	C C C D	III III III III

6.1.3 ZNS-Kryptokokkose

Der Therapiealgorithmus für die ZNS-Kryptokokkose ist in Abbildung 4, der Grad der Empfehlungen und die Qualität der Evidenz für die Erstlinientherapie in Tabelle 7, für die Salvagetherapie in Tabelle 8 dargestellt.

Abbildung 4: Therapie weiterer, invasiver Pilzinfektionen



Empfehlungen

- Die Primärbehandlung der ZNS- Kryptokokkose sollte mit liposomalem Amphotericin B plus Flucytosin (5-FC) für mindestens 14 Tage erfolgen (AIIt).
- Anschließend soll eine Erhaltungstherapie, in der Regel mit Fluconazol, für mehrere Monate erfolgen (AIIt).
- Optionen für die Zweitlinien-/Salvage-Therapie sind die Monotherapie mit liposomalem Amphotericin B (BIIt), ABLC (BIIt), Voriconazol (BIIt,u), Posaconazol (BIII), Isavuconazol (BIII), oder die Kombination aus liposomales Amphotericin B plus Voriconazol oder Fluconazol (BIIt).

Tabelle 7: Therapie der ZNS-Kryptokokkose Erstlinientherapie

Patientengruppe	Intention	Behandlung	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz
Kryptokokken-Meningoencephalitis	Heilung Überleben	Induktionstherapie: L-Amb + 5-FC mind. 2 – 6 Wochen Konsolidierung: Fluconazol 400-800mg für 2 Wochen Erhaltungstherapie: Fluconazol 200mg >=1 Jahr	A	IIt
		L-AmB/c-AmB + Voriconazol oder Fluconazol	B	IIt
		L-AmB/ABLC	B	IIt
		Fluconazol (hohe Rezidivrate!)	D	I
		Echinocandine (unwirksam!)	D	III

Tabelle 8: Therapie der ZNS-Kryptokokkose Zweitlinientherapie (Salvage)

Patientengruppe	Intention	Behandlung	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz
Kryptokokken-Meningo-encephalitis	Heilung Überleben	Voriconazol	B	IIt,u
		Posaconazol	B	IIIt
		Isavuconazol	B	IIIt
		Fluconazol + 5-Flucytosin	C	IIt
		Fluconazol (Monotherapie)	D	IIt,u
		L-Amb/D-Amb + Vori or Flu	B	IIt,r

6.1.4 Mucor-Mykose

Der Therapiealgorithmus für die Mucor-Mykose ist in Abbildung 4, der Grad der Empfehlungen und die Qualität der Evidenz für die Erstlinientherapie in Tabelle 9, für die Salvagetherapie in Tabelle 10 dargestellt.

Empfehlungen

- Die Primärtherapie sollte mit hochdosiertem liposomales Amphotericin B erfolgen 5mg/kg/d (AII), bzw. Dosierungen von 5-10mg/kg/d (AII).
- Alternativen sind Isavuconazol (200mg/d) oder Posaconazol (4x200mg/d) (BIIu)
- Für die Zweitlinientherapie werden Isavuconazol (AIIh) oder Posaconazol empfohlen (AIIu).
- Alle drei lipidbasierten Amphotericin B Formulierung sind mögliche Alternativen (BIIu).
- Der Einsatz von konventionellen Amphotericin B wird nicht mehr empfohlen (DI).
- Zusammen mit der systemischen antimykotischen Therapie wird die operative Entfernung des Fokus der Mykose empfohlen (z.B. Lunge, ZNS) (AII).
- Die Kombinationstherapie ist nur in kleinen Patientenzahlen untersucht. Der Einsatz von liposomalem Amphotericin B plus Posaconazol ist möglich (BIIu). Gleiches gilt für die Kombination aus liposomalem Amphotericin B plus Caspofungin bei Patienten ohne Krebserkrankungen (CIII).
- Die Behandlung sollte bis zum Abklingen aller klinischer Zeichen und Symptome fortgesetzt werden und mindestens bis zum Ende der Granulozytopenie andauern. Dies kann bis zu 12 Wochen oder mehr dauern.

Tabelle 9: Therapie der Mucor-Mykose Erstlinientherapie

Patientengruppe	Intention	Behandlung	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz
Klin. Situation	Intention	Behandlung	SoR	QoE
Alle	Heilung	Operation zusätzlich zur AFT	A	II
Alle	Heilung	Liposomales Amphotericin B	A	II
Alle	Heilung	Isavuconazol	B	IIu
Alle	Heilung	Posaconazol	B	IIu
		Kombination L-AmB + Caspofungin L-AmB + Posaconazol	 C B	 III IIu
Alle	Heilung	Amphotericin B lipid complex (ABLC)	D	II
		Amphotericin B (cAmB/L-AmB) + Deferasirox	D	II
Alle	Heilung	Amphotericin B Deoxycholate (cAmB)	D	I

Tabelle 10: Therapie der Mucor-Mykose Zweitlinientherapie (Salvage)

Patientengruppe	Intention	Behandlung	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz
Alle	Heilung	Isavuconazol	A	IIh
Alle	Heilung	Posaconazol	A	IIu
Alle	Heilung	Liposomales Amphotericin B	B	IIu
Alle	Heilung	Kombination Amphotericin B (cAmB/L-AmB) + Posaconazol	B	IIu
Alle	Heilung	Amphotericin B lipid complex (ABLC)	B	II
Alle	Heilung	Kombination L-AmB + Caspofungin	C	III
Alle	Heilung	Amphotericin B Deoxycholate (cAmB)	D	I

6.2 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Ein therapeutisches „drug monitoring“ (TDM) ist hilfreich, um bei der antimykotischen Therapie mit Azolen das klinische Ansprechen zu verbessern und Toxizität zu minimieren (BIIrt).

Die Bestimmung von Plasma- bzw. Serumkonzentrationen sollten bei der Therapie mit Voriconazol oder Posaconazol in folgenden Situationen erfolgen:

- vermutete oder bewiesene Durchbruchsinfektion
- fehlendes therapeutisches Ansprechen trotz adäquater Therapie (optimale Dosierung, Therapiedauer ≥ 2 Wochen)
- Verdacht auf Medikamenten - assoziierte Toxizität
- Wechsel von intravenöser zu oraler Therapie („step down“)
- Eingeschränkte Resorption von oraler Medikation aufgrund von Übelkeit/Erbrechen oder Durchfall oder bei spezifischer Komedikation (z.B. Arzneimittelinteraktion mit z.B. Protonenpumpenhemmer bei Einnahme von Posaconazol oder Voriconazol)

Für Voriconazol soll die Plasmakonzentration im Bereich von 2 - 5 mg/l liegen. Für Posaconazol sollen Plasmaspiegel unter Prophylaxe über 0.7mg/l und unter Therapie über 1mg/l liegen (BIIt/r). Hierbei sollten Talspiegel im „steady state“ untersucht werden (CIII).

Für Flucytosin liegt die empfohlene Zielkonzentration im Plasma im Bereich von 30mg/ml bis 80mg/ml zwei Stunden nach Applikation (BIIt), siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Intention	Medikament	Grad der Empfehlung	Qualität der Evidenz	Kommentar
Definition der therapeutischen Serumspiegel	Posaconazol	B	IIt/r	• 700 -1830 ng/ml (Prophylaxe) • 800 -2100 ng/ml (Prophylaxe + Therapie • >1mg/l (Therapie)
	Voriconazol	B	IIr	• 2 - 5 mg/l • Anhaltend erhöhte Konzentrationen mit Hepatotoxizität assoziiert
	Isavuconazol	C	III (noch unklar)	• 2 - 4 mg/l
	Flucytosin	B	IIt	• 30 – 80 mg/ml

6.3 Weitere Behandlungsmöglichkeiten

6.3.1 Operation

Indikationen für operative Eingriffe sind:

1. akut aufgetretene Hämoptysen,
2. Gewinnung von Gewebebiopsien,
3. Resektion von Mykoseresiduen nach antimykotischer Therapie bzw. unzureichendem Ansprechen der medikamentösen Therapie (BII),
4. Prävention von schweren Blutungen im Fall der Gefäßinvasion durch die Mykose (BIII),
5. Reduzierung der Mykoselast („fungal burden”, z.B. Mucormykose).
6. im Falle einer Mykose durch Fadenpilze (Aspergillus, Mucorales) im ZNS bzw. in der Region der Nasenneben- oder Haupthöhle sollte eine operative Resektion in jedem Fall angestrebt werden (AIII)

6.3.2 Lokale Instillation von Antimykotika

Zur Behandlung von refraktären Abszessen bzw. Kavernen (Lunge) oder schweren Hämoptysen (z.B. Aspergillom der Lunge), bei denen eine operative Intervention nicht möglich ist, besteht die Möglichkeit der lokalen Drainage und/oder lokale Instillation von Antimykotika (in der Regel Azole) (C III).

6.3.3 Embolisation

Die lokale Embolisation kann bei großen pulmonalen Infiltraten und schweren Hämoptysen aufgrund von Gefäßarrosion erwogen werden (CIII). Hierfür sollte eine CT-gestützte Lungen Angiografie erfolgen, um den Befund von anderen pulmonalen Infektionen abzugrenzen.

6.3.4 Immuntherapie und Granulozytentransfusion

Die Gabe von G-CSF sollte im Einzelfall erwogen werden und kann entsprechend den Leitlinien der EORTC eingesetzt werden (B III).

Erste Studien zur Immuntherapie (z.B. mit pilzspezifischen T-Zellen) zeigen vielversprechende Ansätze. Diese Behandlung gilt derzeit noch experimentell und sollte nur in Studien durchgeführt werden.

Ein eindeutiger Nutzen für die Gabe von Granulozytentransfusionen zur Behandlung einer invasiven Mykose konnte bisher nicht belegt werden und sollte nur im Einzelfall erwogen werden (C III).

9 Literatur

1. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M et al.: Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Mycoses 63:653-682, 2020. DOI:10.1111/myc.13082
2. Maschmeyer G für die AGIHO: Infektionen bei hämatologischen und onkologisch[en Patienten – Übersicht, Februar 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektionen-bei-haematologischen-und-onkologischen-patienten-uebersicht/@@guideline/html/index.html
3. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis 50:1091-1100, 2010. DOI:10.1086/651263
4. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol 97:197-207, 2018. DOI:10.1007/s00277-017-3196-2
5. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol 96:1775-1792, 2017. DOI:10.1007/s00277-017-3098-3
6. Ruhnke M, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, Hamprecht A, Heinz W, et al. Diagnosis of invasive fungal diseases 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). Mycoses 61:796-813, 2018. DOI:10.1111/myc.12838

11 Therapieprotokolle

- Invasive Pilzinfektionen in der Hämatologie und Onkologie - Therapieprotokolle

13 Zulassungsstatus

- Invasive Pilzinfektionen - Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland

15 Anschriften der Experten

Dr. med. Nael Alakel
Onkologische Praxis in Riesa
MVZ Großenhain
Alexander-Puschkin-Platz 4c
01587 Riesa

Prof. Dr. med. Boris Böll
Universitätsklinikum Köln
Medizinische Klinik I
Kerpener Str. 62
50937 Köln
boris.boell@uk-koeln.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

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
oliver.cornely@uk-koeln.de

Dr. med. Justin Hasenkamp
Georg-August-Universität
Universitätsmedizin Göttingen
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Robert-Koch-Str. 40
37099 Göttingen
j.hasenkamp@med.uni-goettingen.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. Marcus Hentrich
Rotkreuzklinikum München gGmbH
III. Medizinische Abteilung -
Hämatologie und Onkologie
Nymphenburger Str. 163
80634 München
marcus.hentrich@swmbrk.de

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

Prof. Dr. med. Dipl.-Biol. Michael Koldehoff
MVZ ZotzKlimas Düsseldorf
Immermannstr. 65D
40210 Düsseldorf

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

PD Dr. med. Jens Panse
Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jpanse@ukaachen.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

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

Dr. med. Jan Schleicher
Katharinenhospital
Hämatologie und Internistische Onkologie
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart
j.schleicher@klinikum-stuttgart.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

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

PD Dr. med. habil. Daniel Teschner
Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
teschner_d@ukw.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

Prof. Dr. med. Maria J. G. T. Vehreschild
Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik II
Infektiologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
maria.vehreschild@unimedizin-ffm.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

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH
Johannesstift
Klinik für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie
und Palliativmedizin
Schildescher Str. 99
33611 Bielefeld
florian.weissinger@evkb.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.