

Respiratorische Virus – Infektionen bei Krebspatienten

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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	3
2.2 Epidemiologie	3
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik.....	4
6 Therapie	4
6.1 Therapiestruktur	4
6.1.1 Infektionskontrolle	4
6.1.2 Supportive Maßnahmen und Management	4
6.1.3 Antivirale Therapie	5
6.1.3.1 Influenza	5
6.1.3.2 Respiratory Syncytial Virus (RSV)	6
6.1.3.3 Parainfluenza (PIV).....	6
6.1.3.4 Adenovirus	6
6.1.3.5 Humaner Metapneumovirus (hMPV), Rhinovirus, Coronavirus und andere	7
9 Literatur	7
15 Anschriften der Verfasser	7
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	10

Respiratorische Virus - Infektionen bei Krebspatienten

Stand: Oktober 2018

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Marie von Lilienfeld-Toal, Annemarie Berger, Maximilian Christopeit, Marcus Hentrich, Claus Peter Heußel, Jana Kalkreuth, Michael Klein, Matthias Kochanek, Olaf Penack, Elke Hauf, Christina Rieger, Gerda Silling, Maria J. G. T. Vehreschild, Thomas Weber, Hans-Heinrich Wolf, Nicola Lehnert, Enrico Schalk, Karin Mayer, Andrew J. Ullmann, Georg Maschmeyer

1 Zusammenfassung

Ambulant erworbene Virusinfektionen der Atemwege (Community-acquired respiratory tract infections (CRVIs)) können bei Krebspatienten zu schweren Krankheitsbildern führen. Dies erfordert Maßnahmen zur schnellen Diagnose und zum effektiven Management.

Die Leitlinie ‚Community acquired respiratory virus infections in cancer patients - Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology‘ wurde von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO (AGIHO) für die Diagnostik und Therapie dieser Patienten erstellt [1]. Grundlagen der Empfehlungen sind eine systematische Literaturrecherche, die einheitliche Bewertung der Evidenzstärke [2] und ein Konsensfindungsprozess. Dies ist die Kurzfassung dieser Empfehlungen.

2 Grundlagen

Die Leitlinien beruhen auf einer systematischen Literaturrecherche und einer einheitlichen Bewertung der Empfehlungsstärke (Tabelle 1) und Qualität der Evidenz (Tabelle 2) nach den Kategorien der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).

Tabelle 1: Stärke der Empfehlung in Leitlinien der AGIHO

Klassifikation, Grad	Definition
A	Starke Empfehlung
B	Moderate Empfehlung
C	Schwache Empfehlung
D	Empfehlung gegen den Einsatz

Tabelle 2: Qualität der Evidenz in Leitlinien der AGIHO

Klassifikation, Grad	Definition
I	• Ergebnisse aus ≥ 1 gut geplanten, randomisierten klinischen Studie
II	• Ergebnisse aus ≥ 1 gut geplanten klinischen Studie, ohne Randomisation; • aus Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien (möglichst aus > 1 Zentrum); • dramatische Ergebnisse aus nicht - kontrollierten Studien
III	• Basierend auf Meinungen angesehener Experten, auf klinischer Erfahrung, auf deskriptiven Fallstudien oder auf Berichten von Expertengruppen

Tabelle 3: Qualität der Evidenz in Leitlinien der AGIHO

Index (nur für Evidenzqualität Grad II, siehe Tabelle 2)	Definition
r	Metaanalyse oder systematische Übersicht kontrollierter, randomisierter Studien
t	Evidenztransfer, d. h. Ergebnisse unterschiedlicher Patientenkohorten oder von Patienten mit ähnlichem Immunstatus
h	Vergleichsgruppe ist eine historische Kontrolle.
u	nicht-kontrollierte klinische Studie
a	Abstract, publiziert bei einem internationalen Treffen

2.1 Definition

Infektionen durch ambulant erworbene Virusinfektionen der Atemwege (Community-acquired respiratory tract infections (CRVs)) können zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen. Unterschieden werden:

- Infektionen der oberen Atemwege (Upper Respiratory Tract Infection, URTI)
 - typische Symptome sind Husten, Auswurf, Halsentzündung und/oder Kurzatmigkeit
- Grippe-ähnliche Erkrankung (Influenza-like Infection, ILI)
 - typische Symptome sind plötzliches Auftreten von Fieber, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen oder mindestens ein Symptom von Infektionen der oberen Atemwege: Husten, Halsentzündung und/oder Kurzatmigkeit
- Infektionen der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection, LRTI)
 - klinischer oder radiologischer Nachweis einer Pneumonie

Zur Sicherung der viralen Genese ist der Virusnachweis in Abstrichen, aus Flüssigkeit von Spülungen des Nasen-Rachenraums oder einer bronchoalveolären Lavage erforderlich.

2.2 Epidemiologie

Einige CRV-ähnliche Infektionen wie Influenza oder Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) unterliegen saisonalen Schwankungen, die meisten dieser Infektionen treten in den Wintermonaten auf. Andere Erreger wie Rhinoviren oder Parainfluenza verursachen jahreszeitlich unabhängige Infektionen. Zielgerichtete Diagnostik und angemessenes, klinisches Management ist bei allen symptomatischen Patienten unabhängig von der Jahreszeit erforderlich.

CRV-Infektionen können den Krankheitsverlauf bei Krebspatienten in unterschiedlicher Weise beeinflussen. Häufig führen sie zu einer Verzögerung der spezifischen, z. B. systemischen Krebstherapie. Lebensbedrohliche Verläufe sind bei Infektionen der oberen Atemwege selten. Die meisten Todesfälle treten bei Infektionen der unteren Atemwege auf. Die Mortalität hängt von dem jeweiligen Virus ab. Sie kann bei Influenza- oder RSV-Infektionen bei bis zu 25% liegen. Diese Daten sind allerdings vorsichtig zu bewerten, weil möglicherweise ungünstige Verläufe und Beobachtungen bei hochgradig immunsupprimierten Patienten z. B. nach Stammzelltransplantation häufiger publiziert werden. Bei etwa 30% der CRV-Infektionen treten Ko-Infektionen mit Bakterien, Pilzen oder anderen Viren auf. Vor allem bakterielle und fungale Ko-Infektionen haben entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung.

Weitere negative Risikofaktoren bei CRV-Infektionen sind

- maligne hämatologische Grunderkrankung
- Immunsuppression: Steroide, Graft-versus-Host Erkrankung, Zytopenie

- niedrige Immunglobulin-Werte

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Bei Krebspatienten mit charakteristischen Symptomen einer CRV-Infektion sollte eine gezielte Diagnostik eingeleitet werden. Empfehlungen sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Diagnostik bei Krebspatienten mit Symptomen einer CRV-Infektion

Fragestellung / Ziel	Untersuchung	Empfehlung und Evidenz [2]
Nachweis eines viralen Erregers	Abstriche aus Nase / Rachen oder aus Flüssigkeit von Spülungen des Nasen-Rachenraums oder einer bronchoalveolären Lavage (BAL)	A-II
	Untersuchung mittels DNA/RNA Amplifikation (Nucleic acid amplification techniques, NAT)	A-II
Nachweis eines viralen Erregers und Diagnose der Virusinfektion	Serologie	D-III
Nachweis einer Infektion der unteren Atemwege (LTRI)	CT Thorax	A-II
Nachweis einer Infektion der unteren Atemwege (LTRI)	Röntgen Thorax	D-II

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

6.1.1 Infektionskontrolle

Angesichts des Risikos von lokalen Virusepidemien mit fatalen Konsequenzen besteht die wichtigste Maßnahme in der Infektionskontrolle. Maßnahmen sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 5: Kontrolle der Ausbreitung von CRV-Infektionen

Maßnahme	Empfehlung und Evidenz [2]
Hände-Hygiene	A-II_t
Gesichtsmaske	B-II_t
Isolierung (Kontakt-Isolierung)	A-III

6.1.2 Supportive Maßnahmen und Management

Es gibt keine belastbare Evidenz zur Wirksamkeit gängiger Maßnahmen, einschl. Hausmitteln, auf den Infektionsverlauf bei Krebspatienten. Das betrifft Vitamin C, Echinacea, Knoblauch, Zink, Inhalationen mit Luftbefeuchtern, chinesische Kräuter u. a. Auch Schmerzmittel oder nicht-steroidale Antiphlogistika haben nur wenig Einfluss auf Schwere und Dauer des Krankheitsverlaufs. Allerdings gibt es Hinweise auf einen beträchtlichen Placebo-Effekt dieser Maßnahmen. Sie können eingesetzt werden, solange kein Hinweis auf eine möglicherweise schädliche Wirkung vorliegt. Allgemeine Maßnahmen mit Bezug zur jeweiligen Grundkrankheit sind in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Kontrolle der Ausbreitung von CRV-Infektionen

Risikogruppe	Viruserkrankung / Virusnachweis	Ziel	Maßnahme	Empfehlung und Evidenz [2]
Allogene SZT	Nachweis von CRV	Prävention der Virusinfektion; Verbesserung der Überlebensrate	Verschiebung der Konditionierung	A-II
Alle andere Chemotherapien	Nachweis von CRV	Prävention der Virusinfektion; Verbesserung der Überlebensrate	Verschiebung der Chemotherapie, wenn möglich	C-III
Allogene SZT	Pneumonie (LRTI) und Nachweis von Adenoviren	Prävention der Virusinfektion; Verkürzung der Infektionsdauer	Reduktion der Immunsuppression	A-II
Allogene SZT	Pneumonie (LRTI) und Nachweis von CRV	Prävention der Virusinfektion; Verkürzung der Infektionsdauer	Reduktion der Immunsuppression	A-II_t
Allogene SZT	Infektion der oberen Atemwege (URTI) und Nachweis von CRV	Prävention der Virusinfektion; Verkürzung der Infektionsdauer	Reduktion der Immunsuppression	C-III
Immunsuppression	Nachweis von CRV	Reduktion der Morbidität	Steroide >2mg/kg KG	D-III
Allogene SZT	Nachweis von RSV	Prävention der Pneumonie (LRTI); Verbesserung der Überlebensrate	IVIG	B-III
Allogene SZT	Nachweis von Influenza, PIV, hMPV	Prävention der Pneumonie (LRTI); Verbesserung der Überlebensrate	IVIG	C-III

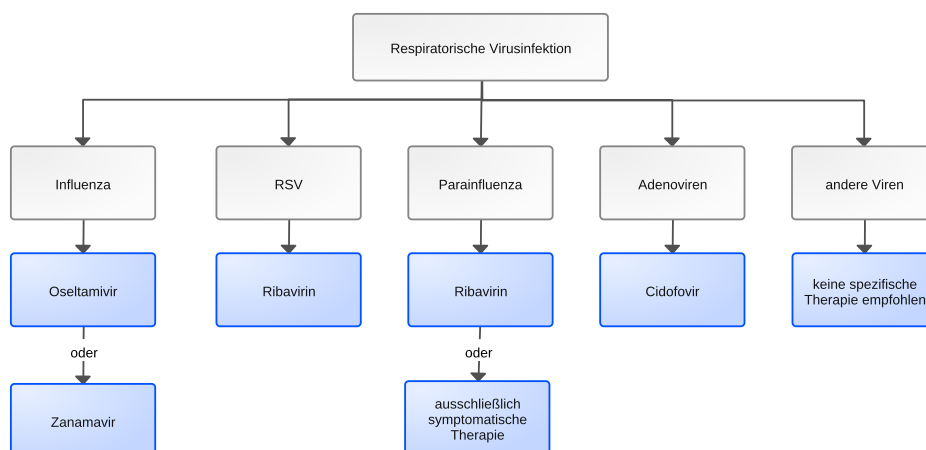
Legende:

Abkürzungen: CRV - Ambulant erworbene Virusinfektionen der Atemwege; hMPV - humaner Metapneumovirus; IVIG intravenös immunoglobulins; LRTI - Infektion der unteren Atemwege; PIV - Parainfluenza Virus; RSV - Respiratory Syncytial Virus; SZT - Stammzelltransplantation; URTI - Infektion der oberen Atemwege (Pneumonie);

6.1.3 Antivirale Therapie

Die Empfehlungen für spezifische Arzneimittel sind in [Abbildung 1](#) zusammengefasst.

Abbildung 1: Antivirale Therapie bei respiratorischen Virus-Infektionen von Krebspatienten



6.1.3.1 Influenza

Traditionell wurden bei als therapiepflichtig eingestuften Patienten Amantidin oder Rimantadin eingesetzt. Die Resistenzraten sind inzwischen so hoch, dass diese Arzneimittel nicht mehr empfohlen werden, siehe [Tabelle 7](#). Als Arzneimittel der Wahl gelten Neuraminidase-Inhibitor

unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Sie sind sowohl für die Therapie als auch für die Prophylaxe geeignet [3].

Tabelle 7: Antivirale Therapie bei Influenza, PSV, Parainfluenza und Adenoviren

Risikogruppe	Viruserkrankung / Virusnachweis	Ziel	Arzneimittel	Empfehlung und Evidenz [2]
Immunsuppression	Influenza	Prävention der Virusinfektion; Verkürzung der Krankheitsdauer	Oseltamivir	B-II
Immunsuppression	Influenza	Prävention der Virusinfektion; Verkürzung der Krankheitsdauer	Zanamivir	B-II
Immunsuppression	RSV	Verhinderung von LTRI (Pneumonie), Verbesserung der Überlebensrate	Ribaravin	B-II
Immunsuppression	Parainfluenza	Verhinderung von LTRI (Pneumonie), Verbesserung der Überlebensrate	Ribaravin	C-III
Adenovirus-assoziierte Pneumonitis	Adenoviren	Heilung	Cidofovir	B-II

Legende:

Abkürzungen: LRTI – Infektion der unteren Atemwege; RSV – Respiratory Syncytial Virus;

Allerdings liegen bisher kaum Daten für die Wirksamkeit dieser Arzneimittel bei Krebspatienten vor. Studien wurden fast ausschließlich bei Transplantationspatienten durchgeführt. Deswegen können keine allgemeingültigen Empfehlungen für oder gegen den Einsatz spezifischer Arzneimittel bei Krebspatienten gegeben werden. Es sollten lokale Protokolle zum Umgang mit Influenza, die mit den lokalen Infektiologen abgestimmt sind, Anwendung finden. Dazu gehören:

- Indikationen zur Therapie
- Indikationen zur Prophylaxe/Post-Expositionsprophylaxe
- Dosierung.

Bei der Erstellung dieser Protokolle gilt es zu beachten, dass Krebspatienten deutlich länger brauchen, bis die Befunde aus respiratorischen Materialien negativ geworden sind, was eine längere Dauer der Behandlung und Hygiene-Maßnahmen in diesem spezifischen Setting rechtfertigt, in der Regel bis zum negativen Befund.

6.1.3.2 Respiratory Syncytial Virus (RSV)

RSV-Infektionen werden in der Regel mit intravenösem Immunglobulin und Ribavirin behandelt. Der monoklonale Antikörper Palivizumab ist in Europa nur für Kinder zugelassen. Sein Zusatznutzen gegenüber Immunglobulinen ist nicht sicher belegt.

6.1.3.3 Parainfluenza (PIV)

Die Erfahrungen mit antiviraler Therapie, vor allem Ribavirin, ist begrenzt. Die Wirksamkeit ist nicht sicher belegt, möglicherweise auch aufgrund späten Behandlungsbeginns und aufgrund relevanter, bakterieller Koinfektionen. Dennoch kann ein Therapieversuch mit Ribavirin gerechtfertigt sein.

6.1.3.4 Adenovirus

Eine antivirale Therapie mit Cidofovir ist bei immunsupprimierten Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege (Pneumonie) gerechtfertigt. Experimentelle Ansätze bei Patienten nach allo-

gener Stammzelltransplantation sind Infusionen von Spenderlymphozyten (DLI) oder der adaptive Transfer von spezifischen T-Zellen.

6.1.3.5 Humaner Metapneumovirus (hMPV), Rhinovirus, Coronavirus und andere

Die kausale Therapie mit Ribavirin hat bei diesen Virusinfektionen keine überzeugenden Ergebnisse erzielt. Deswegen können keine allgemeingültigen Empfehlungen für oder gegen den Einsatz spezifischer Arzneimittel bei Infektionen mit diesen Viren bei Krebspatienten gegeben werden.

9 Literatur

1. von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopeit M et al.: Community acquired respiratory virus infections in cancer patients - Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology . Eur J Cancer 67:200-212, 2016. DOI:10.1016/j.ejca.2016.08.015#
2. Maschmeyer G et al.:Onkopedia-Leitlinie [Infektionen in der Hämatologie und Onkologie](#), 2018
3. http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/IPV_Node.html

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie und Intern. Onkologie
Erlanger Allee 101
07747 Jena
Marie.von_Lilienfeld-Toal@med.uni-jena.de

Annemarie Berger

PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit

Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik II
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Maximilian.Christopeit@med.uni-tuebingen.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. Claus Peter Heußel

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung für Diagnostische & Interventionelle Radiologie
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg
clauspeter.heussel@med.uni-heidelberg.de

Jana Kalkreuth

Dr. med. Michael Klein

Klinikum Vest, Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Ruhr-Universität Bochum
Medizinische Klinik III
Dorstener Str. 151
45657 Recklinghausen
michael.klein@klinikum-vest.de

PD Dr. med. Matthias Kochanek

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Internistischen Intensivstation
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Matthias.Kochanek@uk-koeln.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

Dr. med. Elke Hauf

Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim
I. Medizinische Klinik
Onkologische Ambulanz
August-Bebel-Str. 59
65428 Rüsselsheim am Main
Elke.Hauf@gp.ruesselsheim.de

Prof. Dr. med. Christina Rieger

Medizinische Gemeinschaftspraxis
Landsberger Str. 27
82110 Germering
info@praxiszentrum-germering.de

Dr. med. Gerda Silling

Uniklinik Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Haematologie, Onkologie
und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
gsilling@ukaachen.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@kgu.de

Dr. med. Thomas Weber

Universitätsklinikum Halle
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie und Hämatologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
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
Hans.Wolf@shk-ndh.de

Nicola Lehnert

Heidelberg

PD Dr. med. habil. Enrico Schalk

Universitätsklinikum Magdeburg
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
enrico.schalk@med.ovgu.de

Dr. med. Karin Mayer

Uniklinik Bonn
Medizinische Klinik III
Sigmund-Freund-Str. 25
53105 Bonn
karin.mayer@ukb.uni-bonn.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. Georg Maschmeyer

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)
Onkopedia-Koordinator
Alexanderplatz 1
10178 Berlin
maschmeyer@dgho.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)