

ZNS-Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, einschl. allogener Stammzelltransplantation

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

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 Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	3
5 Diagnose	3
5.2 Diagnostik.....	3
6 Therapie	3
6.1 Therapiestruktur	3
8 Literatur	9
15 Anschriften der Verfasser	10
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	12

ZNS-Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, einschl. allogener Stammzelltransplantation

Stand: Juli 2016

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Martin Schmidt-Hieber, Gerda Silling, Enrico Schalk, Werner Heinz, Jens Panse, Olaf Penack, Maximilian Christopeit, Dieter Buchheidt, Uta Meyding-Lamadé, Stefan Hähnel, Hans-Heinrich Wolf, Markus Ruhnke, Stefan Schwartz, Georg Maschmeyer

für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)

1 Zusammenfassung

Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS-Infektionen) werden selten bei immunkompetenten Patienten diagnostiziert, sie treten aber bei einem signifikanten Anteil von Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen auf. Insbesondere bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation steigt die Inzidenz von ZNS-Infektionen auf bis zu 15%. Die Diagnose basiert auf den Ergebnissen von neuroradiologischer Bildgebung, Liquordiagnostik und Biopsie verdächtiger Herdbefunde. Trotzdem kann die Diagnosestellung bei immunsupprimierten Patienten eine große Herausforderung sein, z. B. wenn Symptome der Grundkrankheit die Symptome einer ZNS-Infektion imitieren.

Die Prognose von ZNS-Infektionen ist im Allgemeinen schlecht, hat sich aber durch die Einführung neuer Arzneimittel für definierte Patientengruppen in den letzten Jahren etwas verbessert.

Die Leitlinie „ZNS-Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, einschl. allogener Stammzelltransplantation“ 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 Basisinformationen

Grundsätzliche Aspekte im Umgang mit ZNS-Infektionen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen sind:

1. Die Diagnose von ZNS-Infektionen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen erfordert hohe Aufmerksamkeit, u. a. da neurologische Symptome unspezifisch sein können und auch durch die Grundkrankheit und/oder Nebenwirkungen einer antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapie verursacht sein können.
2. Die klinische Manifestation von ZNS-Infektionen bei immunkompetenten Patienten kann kategorisiert werden in Meningitis, Meningoenzephalitis, Zerebritis/Abszessbildung sowie Infektion von intrazerebralen Kathetern oder Reservoirs. Bei immunsupprimierten Patien-

ten können die Krankheitszeichen diskret sein. Selbst charakteristische Symptome von Raumforderungen können durch unspezifische zerebrale Dysfunktionen wie Verwirrtheit oder Bewusstseinsstörungen nicht immer offensichtlich erkennbar sein.

3. Definierte Patientengruppen sind prädisponiert für Infektionen mit bestimmten Erregern auf der Basis der jeweiligen immunologischen Funktionsstörung: zellvermittelt versus humoral. Bakterielle, virale und Pilzinfektionen treten typischerweise bei Patienten mit Neutropenie auf. Defekte der T-Zell-Immunität oder der Makrophagenfunktion prädisponieren für zerebrale Toxoplasmose oder eine Kryptokokkenmeningitis.
4. Regionale endemische Veränderungen im Auftreten pathogener Erreger (z. B. *Toxoplasma* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium tuberculosis*) müssen berücksichtigt werden.

2.2 Epidemiologie

Patienten nach allogener Stammzelltransplantation zeigen in bis zu 15% ZNS-Infektionen und gehören zu den Patientengruppen mit der höchsten Inzidenz dieser Komplikation. Am häufigsten treten *Aspergillus* und *Toxoplasma* spp. auf. Patienten nach Alemtuzumab-basierter Konditionierung haben ein erhöhtes Risiko für virale ZNS-Infektionen. Eine Mukormykose wird bei etwa 0,1% der Patienten mit hämatologischen Erkrankungen diagnostiziert, bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie aber in 1,0-1,9%. Am häufigsten ist die Lunge befallen, das ZNS kann bei 10-20% betroffen sein. Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), verursacht durch das JC-Virus ist mit <1% eine seltene, aber oft tödlich verlaufende Infektion. Sie betrifft vor allem Patienten nach allogener Stammzelltransplantation, aber auch Patienten nach Rituximab-basierten Therapieregimen oder anderweitig verursachter, schwerer Immunsuppression. Bakterielle ZNS-Infektionen werden selten bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen diagnostiziert, treten aber gehäuft bei Patienten mit intraventikulären Shunts, mit Ventrikel-Reservoirs oder nach neurochirurgischen Interventionen auf.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

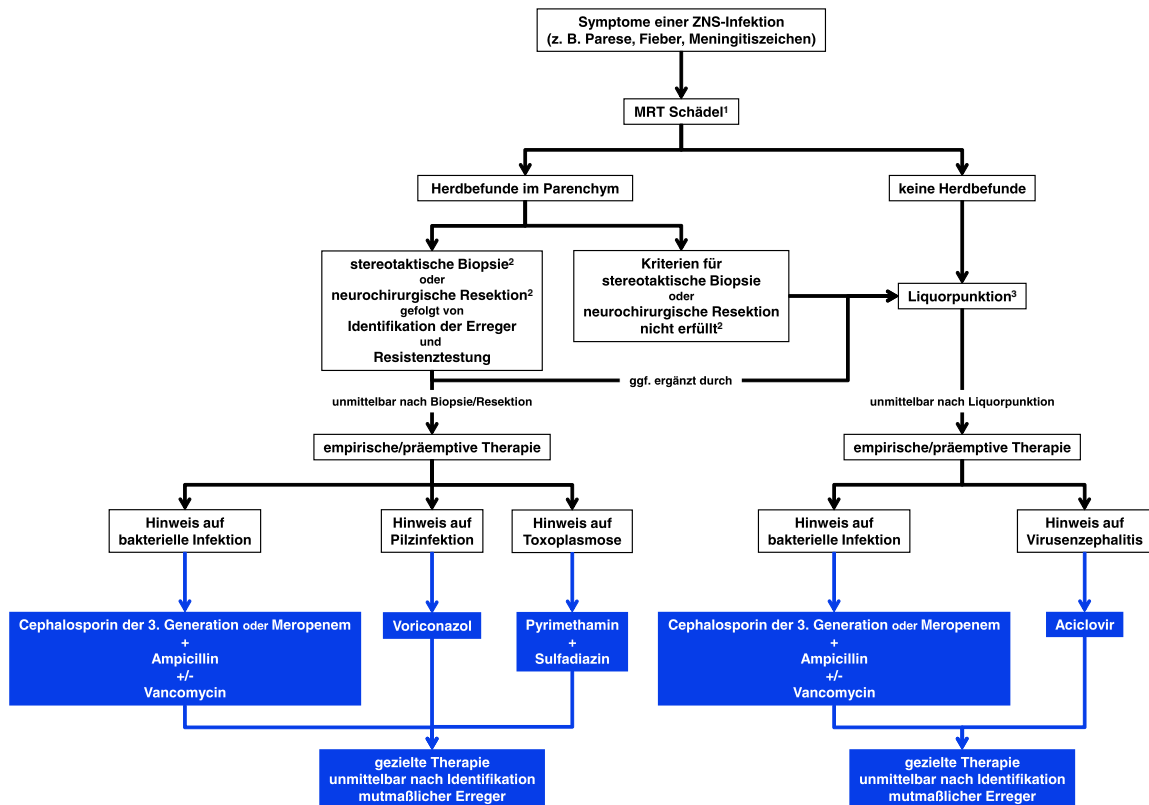
Ein Algorithmus zur Diagnostik von ZNS-Infektionen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen ist in [Abbildung 1](#) dargestellt, die detaillierten Empfehlungen mit Angabe der Empfehlungsstärke sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Ein Algorithmus zur Therapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt, die Empfehlungsstärke und Evidenzqualität sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Abbildung 1: Diagnostik und Therapie bei ZNS-Infektionen



Legende:

¹ falls kurzfristig durchführbar; sonst zunächst CT und nachfolgend MRT

² Die Entscheidung über eine Gehirn-Biopsie oder eine neurochirurgische Resektion sollte immer auf der Basis der technischen Durchführbarkeit, dem mutmaßlichen Erreger und anderen Faktoren wie Thrombozytopenie/Blutungsneigung getroffen werden. Z. B. kann eine Gehirnbioptie zur Sicherung der Diagnose einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten mit typischen neuroradiologischen Befunden in Kombination mit einer positiven JC-Virus-PCR im Liquor entbehrlich sein.

³ Analyse des Liquors beinhaltet die Bestimmung von Zellzahl, Zelldifferenzierung, Gramfärbung, Glukosekonzentration, LDH, Eiweißkonzentration, mikrobiologische Kulturen (z. B. Bakterien und Pilze) und ggf. PCR-Untersuchungen (z. B. Herpesviren), siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Diagnostik und Therapie von ZNS-Infektionen

Erreger	Diagnostik	Empfehlungsstärke	Therapie	Empfehlungsstärke und Evidenzqualität
Parasiten				
<i>Toxoplasmosa spp.</i>	• Nachweis von Tachyzoiten und/oder Zysten nach Wright-Giemsa- und/oder Immunperoxidase-Färbung (Liquor, Biopsie)	A	• Pyrimethamin (oral, 100–200 mg initial, dann 50 mg/Tag) + Sulfadiazin (oral, 1 g q6h) über ca. 6 Wochen, dann Erhaltungstherapie	A-II_t
	• PCR (Liquor)	B	• Pyrimethamin (oral, 100–200 mg initial, dann 50 mg/Tag) + Clindamycin (oral oder i.v., 600 mg q6h)	B-II_t
	• IgG-ELISA/LAT (Liquor)	C	• Trimethoprim (10 mg/kg/Tag) - Sulfamethoxazol (oral oder i.v.)	B-II_t
	• IgM-ELISA (Liquor)	D	• Atovaquon (oral, z. B. 750 mg q6h)	B-II_{t,u}
	• LAMP Assay (Liquor)	D		
Pilze				
Nachweis und Spezifikation von Pilzen	• Paraffinschnitte von ZNS-Biopsien	A		
<i>Aspergillus spp.</i>	• Nachweis von Galactomannan (Liquor)	B	• Voriconazol (i.v., 6 mg/kg q12h über die ersten 24h, dann 4 mg/kg q12h)	A-II_u
	• PCR (Liquor)	B	• L-AmB (i.v., ≥5 mg/kg/Tag, optimale Dosierung unklar) oder ABLC (i.v., 5 mg/kg/Tag)	B-III
	• Pilzkulturen (Liquor)	B	• Itraconazol	D-III
	• Nachweis von (1→3)-β-D-Glucan (Liquor)	C	• Caspofungin, Micafungin	D-III
			• Posaconazol	D-III
			• D-AmB	D-II_u
			• Stereotaktische oder offene Kraniotomie für Biopsie, Abszessdrainage oder Exzisionen	B-II_u
<i>Candida spp.</i>	• Mikroskopie/Kultur (Liquor)	A	• L-AmB (i.v., ≥5 mg/kg/Tag, optimale Dosierung unklar) oder ABLC (i.v., 5 mg/kg/Tag) ± 5-FC (i.v., 25 mg/kg q6h)	B-III
	• Kultur/Histopathologie (ZNS-Biopsie)	B	• Voriconazol (i.v., 6 mg/kg q12h über die ersten 24h, dann 4 mg/kg q12h)	C-III

Erreger	Diagnostik	Empfehlungsstärke	Therapie	Empfehlungsstärke und Evidenzqualität
	• Nachweis von <i>Candida</i> Mannan-Antigen (Liquor)	C	• Fluconazol (i.v., initial 800 mg/Tag, dann 400 mg/Tag)	C-III
	• Nachweis von (1→3)-β-D-Glucan (Liquor)	C	• D-AmB	D-III
	• PCR (Liquor)	C	• Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin	D-III
Mucorales	• Kultur/Histopathologie (ZNS-Biopsie, Biopsie von extrazerebralem Gewebe)	A	Erstlinientherapie	
			• chirurgische Resektion	A-II_{t,u}
	• PCR (Gewebe)	B	• L-AmB (i.v., ≥5 mg/kg/Tag, optimale Dosierung unklar, bis zu 10 mg/kg/Tag)	A-II_{t,u}
	• PCR (Blut)	C	• Reduktion der Immunsuppression	B-III
	• Liquordiagnostik	D	• ABLC (i.v., 5 mg/kg/Tag)	B-III
			• L-AmB (i.v., ≥5 mg/kg/Tag) + Caspofungin (i.v., 50-70 mg/Tag)	C-III
			• Posaconazol (vorzugsweise i.v., 300 mg q12h über die ersten 24h, dann 300 mg/Tag)	C-III
			• Posaconazol (vorzugsweise i.v., 300 mg q12h über die ersten 24h, dann 300 mg/Tag) + L-AmB (i.v., ≥5 mg/kg/Tag)	C-III
			• Itraconazol (oral oder i.v., höhere Dosierungen bis zu 800 mg/Tag können erforderlich sein)	C-III
			• D-AmB	D-III
			Zweitlinientherapie	
			• Posaconazol (vorzugsweise i.v., 300 mg q12h über die ersten 24h, dann 300 mg/Tag)	B-III
			• Isavuconazol (i.v. oder oral, 200 mg q8h über die ersten 48h, dann 200 mg/Tag)	C-III
Kryptokokken	• Kultur (Liquor)	A	Erstlinientherapie	

Erreger	Diagnostik	Empfehlungsstärke	Therapie	Empfehlungsstärke und Evidenzqualität	
	• Mikroskopie z. B. nach Tusche-Färbung (Liquor)	A	• L-AmB (i.v., 3–4 mg/kg/Tag) oder ABLC (i.v., 5 mg/kg/Tag) + 5-FC (i.v., 25 mg/kg q6h)	A-II_t	
	• Nachweis des Kapselantigens, z. B. EIA, LAT oder LFA (Liquor)	A	• D-AmB (i.v., 0,7–1,0 mg/kg/Tag) + 5-FC (i.v., 25 mg/kg q6h)	B-II_t	
	• PCR (Liquor)	B	• D-AmB (i.v., 0,7–1,0 mg/kg/Tag) + Voriconazol (vorzugsweise i.v., 6 mg/kg q12h über die ersten 24h, dann 4 mg/kg q12h)	B-II_t	
	• Kultur/Histopathologie (Biopsie)	C	• L-AmB (i.v., 3 mg/kg/Tag)	B-II_t	
			• D-AmB (i.v., 0,7–1,0 mg/kg/Tag) + Fluconazol (vorzugsweise i.v., 800–1200 mg/Tag)	C-II_t	
			• Voriconazol (vorzugsweise i.v., 6 mg/kg q12h über die ersten 24h, dann 4 mg/kg q12h)	C-III	
			• ABLC (i.v., 5 mg/kg/Tag)	C-III	
			• Fluconazol (vorzugsweise i.v., Initialdosis 1200 mg/Tag, dann 800 mg/Tag) + 5-FC (i.v., 25 mg/kg q6h)	C-II_t	
			Zweitlinientherapie		
			• Voriconazol (vorzugsweise i.v., 6 mg/kg q12h über die ersten 24h, dann 4 mg/kg q12h)	C-III	
• Posaconazol (vorzugsweise i.v., 300 mg q12h über die ersten 24h, dann 300 mg/Tag)			C-III		
• Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin	D-III				
Viren					
Herpes simplex Virus (HSV)	• PCR (Liquor)	A	• Aciclovir (i.v., 10 mg/kg q8h)	A-II_t	
	• Nachweis von HSV-Antigen und Antikörpern (Liquor)	C	• Foscarnet (i.v., 60 mg/kg q8h oder 90 mg/kg q12h)	C-III	

Erreger	Diagnostik	Empfehlungsstärke	Therapie	Empfehlungsstärke und Evidenzqualität
	• Kultur (Liquor)	D	• Valaciclovir (oral, 1 g q8h)	C-III
Cytomegalievirus (CMV)	• PCR (Liquor)	A	• Ganciclovir (i.v., 5 mg/kg q12h) oder Foscarnet (i.v., 60 mg/kg q8h oder 90 mg/kg q12h)	A-III
	• Kultur (Liquor)	C	• Ganciclovir (i.v., 2,5-5 mg/kg q12h) + Foscarnet (i.v., 30-60 mg/kg q8h oder 45-90 mg/kg q12h)	B-III
			• Cidofovir (i.v., optimale Dosierung unklar, z. B. 2x im wöchentlichen Abstand, dann Erhaltung)	C-III
			• Ganciclovir + Cidofovir (i.v., optimale Dosierungen unklar)	C-III
Epstein-Barr-Virus (EBV)	• PCR (Liquor)	A	• Reduktion der Immunsuppression	A-III
			• Ganciclovir (i.v., 5 mg/kg q12h)	B-III
			• Aciclovir (i.v., 10 mg/kg q8h)	C-III
Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)	• PCR (Liquor)	A	• Foscarnet (i.v., 60 mg q8h oder 90 mg/kg q12h) oder Ganciclovir (i.v., 5 mg/kg q12h)	A-III
			• Foscarnet (i.v., 30-60 mg q8h oder 45-90 mg/kg q12h) + Ganciclovir (i.v., 2,5-5 mg/kg q12h)	C-III
			• Cidofovir (i.v., optimale Dosierung unklar, z. B. 2x im wöchentlichen Abstand, dann Erhaltung)	C-III
Varizella-Zoster-Virus (VZV)	• PCR (Liquor)	A	• Aciclovir (i.v., 10 mg/kg q8h)	A-III
	• Nachweis von VZV IgG Antikörpern (Liquor)	B	• Foscarnet (i.v., 60 mg q8h oder 90 mg/kg q12h)	C-III
			• Ganciclovir (i.v., 5 mg/kg q12h)	C-III
JC-Virus (PML)	• Histopathologie (Biopsie)	A	• Reduktion der Immunsuppression	A-III
	• PCR (Liquor)	A	• Cidofovir	D-II_{t,u}

Erreger	Diagnostik	Empfehlungsstärke		Therapie	Empfehlungsstärke und Evidenzqualität
Bakterien					
alle (Standard)	• Kultur (Liquor)	A		• empirische Therapie	A-II_{t,u}
	• Kultur (Blut)	A		• Dexamethason (z. B. 0,15 mg/kg q6h über die ersten 4 Tage)	C-II_{r,t}
				Erstlinientherapie	
				• Erstlinientherapie mit Meropenem (2 g q8h) oder Ceftriaxon (2 g q12h) oder Cefotaxim (8-12 g in 4-6 Gaben/Tag) + Ampicillin (2 g q4h) ± Vancomycin (30-60 mg/kg/Tag in 2-3 Gaben/Tag)	A-II_t
			Gram-negative Bakterien		
bei negativer Kultur	• Gramfärbung (Liquor)	A		• Meropenem (2 g q8h)	B-III
Differenzierung von bakterieller Meningoenzephalitis versus Meningoenzephalitis anderer Genese	• Zellzahl und Zelldifferenzierung	A			
	• LDH	B			
	• Protein- und Glukosekonzentration	C			
Identifikation von Bakterien	• PCR (Liquor)	B			

Legende:

ABLc - Amphotericin B Lipid Complex

D-AmB - Deoxycholat-Amphotericin B

EIA - Enzyme Immunoassay

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IgG - Immunglobulin G

IgM - Immunglobulin M

L-AmB - Liposomales Amphotericin B

LAMP - Loop-mediated Isothermal Amplification

LAT - Latex Agglutinationstest

LDH - Laktatdehydrogenase

LFA - Lateral Flow Assay

PCR - Polymerase Chain Reaction

r - randomized trials: Metaanalyse oder systematischer Review randomisierter kontrollierter Studien

t - transferred evidence: Ergebnisse unterschiedlicher Patientenkohorten oder von Patienten mit ähnlichem Immunstatus

u - uncontrolled trial: klinische Studie ohne Kontrollarm

8 Literatur

- Schmidt-Hieber M et al.: CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation) - Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol 27:1207-1225, 2016. DOI:10.1093/annonc/mdw155
- Maschmeyer G et al.: [Onkopedia - Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten - Übersicht](#), 2014

15 Anschriften der Verfasser

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. Stefan Hähnel

Universitätsklinikum Heidelberg
Neurologische Klinik
Abteilung für Neuroradiologie
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
stefan.haehnel@med.uni-heidelberg.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. Georg Maschmeyer

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

Prof. Dr. Uta Meyding-Lamadé

Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt/Main

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

PD Dr. med. habil. Enrico Schalk

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

Dr. med. Gerda Silling

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

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.