

# 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](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>2</b>
2.1 Definition und Basisinformation .....	2
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>3</b>
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
<b>9 Literatur</b> .....	<b>7</b>
<b>14 Links</b> .....	<b>7</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>8</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>12</b>

# 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

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

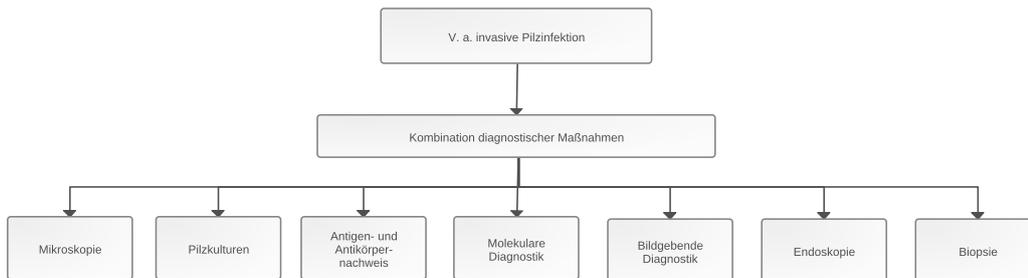
In den Empfehlungen der AGIHO zur Prophylaxe von Pilzinfektionen werden Patienten mit einer Neutropenie  $<500$  neutrophile Granulozyten/ $\mu\text{l}$  über  $>7$  Tage nach Induktion/Konsolidierung einer akuten Leukämie oder einer allogenen Stammzelltransplantation in die Hochrisikogruppe eingestuft. 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.	<b>A</b>
Die meisten Zeichen und Symptome einer invasiven Pilzinfektion sind unspezifisch und erfordern weitere diagnostische Maßnahmen.	<b>A</b>
Zur raschen Diagnose einer invasiven Pilzinfektion und zur Überwachung der antimykotischen Therapie ist die Kombination verschiedener Methoden erforderlich.	<b>A</b>

### 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.	<b>A</b>
Bronchoskopisch gewonnenes Material oder Gewebeproben sollen mittels Perjod-Schiff- Säure-Reaktion (PAS), Grocott-Methenamin-Silber-Färbung oder optischer Aufheller (optical brighteners) untersucht werden.	<b>A</b>

### 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.	<b>A</b>

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
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
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

Empfehlungen	Level of Evidence [2]
Das sogenannte Halo-Phänomen ist bei neutropenen Patienten ein starker, aber nicht spezifischer, früher Hinweis auf eine invasive Schimmelpilzinfektion der Lunge.	<b>B</b>
Zum bildgebenden Nachweis von Pilzinfektionen in ZNS, Nasennebenhöhlen, Augen oder einer hepatoportalen Candidose soll die Magnetresonanztomographie eingesetzt werden.	<b>A</b>
Pilzinfektionen des Gastrointestinaltraktes können am besten mittels Computer- und besonders mittels Magnetresonanztomographie dargestellt werden.	<b>B</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.	<b>A</b>
Die Ösophagogastroduodenoskopie (vorzugsweise mit Biopsie) soll bei Patienten mit Zeichen und Symptomen einer Ösophagitis durchgeführt werden, die nicht auf eine empirische antimykotische Therapie ansprechen.	<b>A</b>
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.	<b>C</b>

## 5.2.8 Biopsie

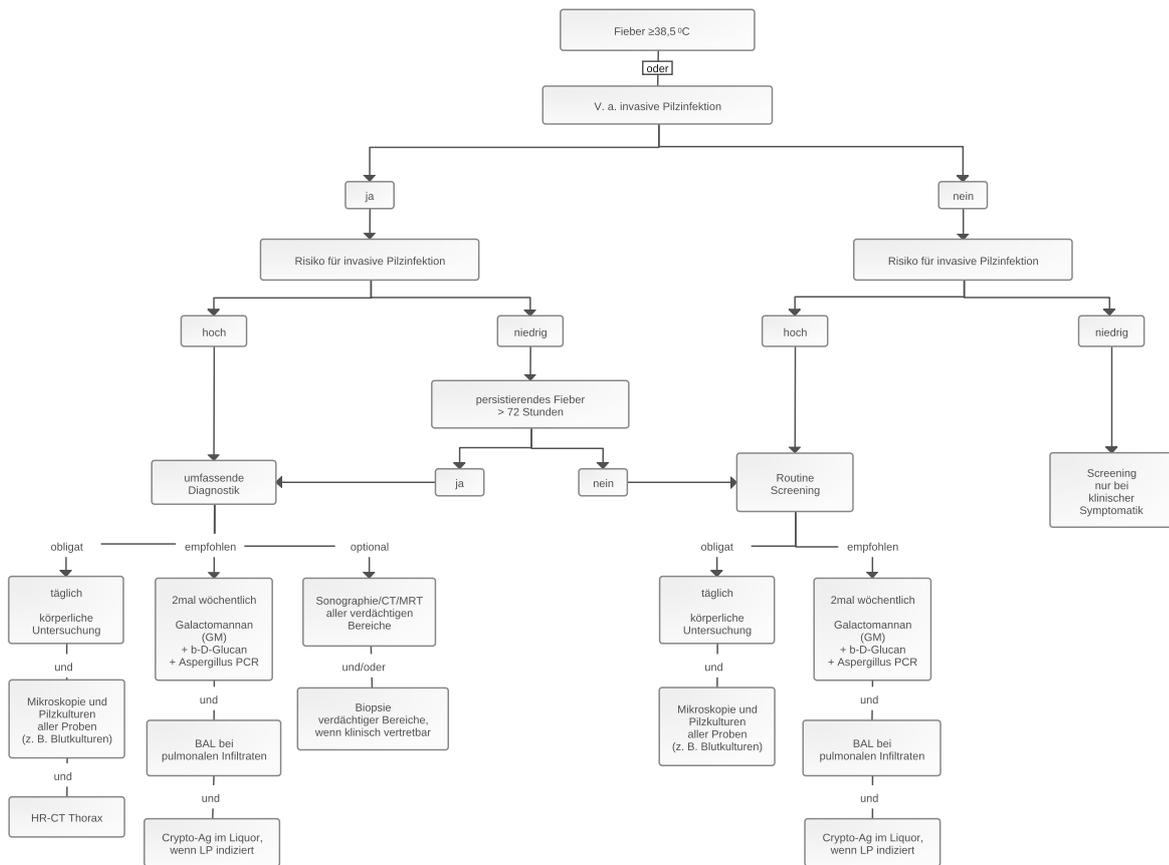
**Tabelle 8: Empfehlungen zur Durchführung von Biopsien**

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

## 5.2.9 Praktisches Vorgehen

[Abbildung 2](#) und [Abbildung 3](#) fassen die Empfehlungen zur Diagnostik invasiver Pilzinfektionen zusammen.

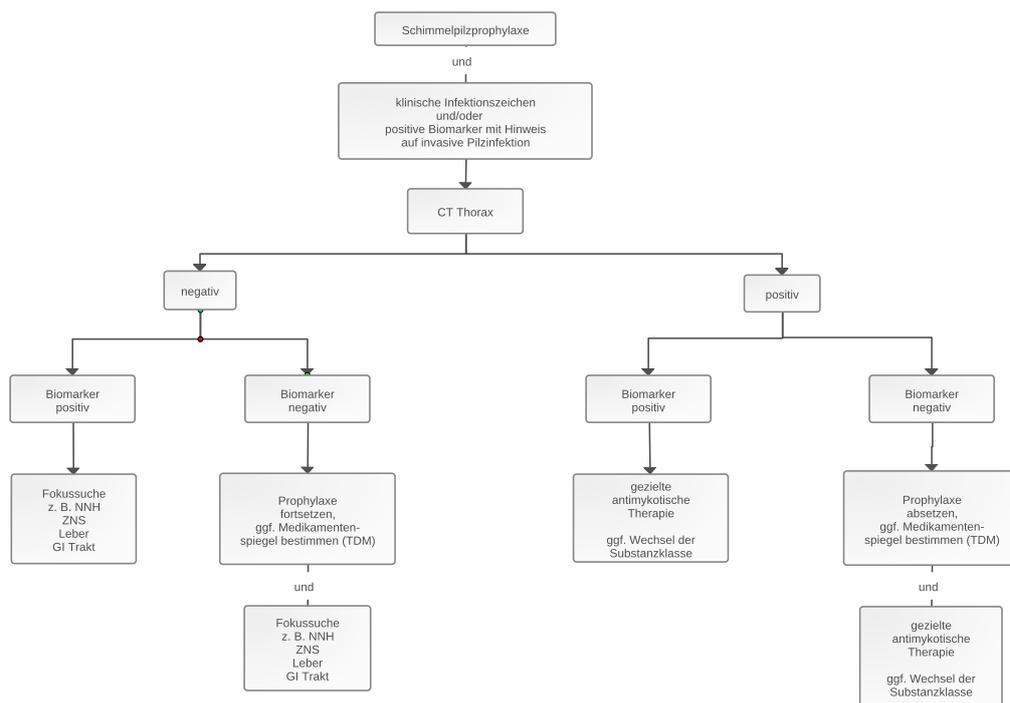
**Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Risiko für invasive Pilzinfektionen, mit oder ohne Fieber**



**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](mailto: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](mailto: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](mailto:dieter.buchheidt@umm.de)

### **PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
[mchristo@uke.de](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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@klinikum-evb.de](mailto:georg.maschmeyer@klinikum-evb.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](mailto:olaf.penack@charite.de)

**Prof. Dr. med. Christina Rieger**

Medizinische Gemeinschaftspraxis  
Landsberger Str. 27  
82110 Germering  
Tel: 089- 70950-681  
[info@praxiszentrum-germering.de](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:ullmann_a@ukw.de)

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

Kettenhofweg 131  
60325 Frankfurt am Main  
[jvehreschild@gmx.net](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:Hans.Wolf@shk-ndh.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

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