
Pneumonie unter Immunsuppression: Erreger

Santiago Ewig, Oliver Cornely und Sören Gatermann

1 Allgemeines

Im Folgenden sollen Erreger von Pneumonien unter Immunsuppression dargestellt werden. Der Schwerpunkt liegt dabei deutlich auf opportunistischen Erregern. Einige seltene Erreger, auf die diese Bezeichnung nicht in vollem Umfang zutrifft, die andererseits gehäuft unter Immunsuppression vorkommen, werden zusätzlich dargestellt.

S. Ewig (✉)
Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EvK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Herne, Deutschland
E-Mail: s.ewig@evk-herne.de

O. Cornely
Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik zu Köln, Köln, Deutschland
E-Mail: oliver.cornely@uk-koeln.de

S. Gatermann
Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
E-Mail: soeren.gatermann@rub.de

2 Bakterien

2.1 Allgemeines

Für die Darstellung typischer bakterieller Erreger der ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonie wird auf die entsprechenden beiden Bände verwiesen (Ewig 2016; Ewig 2017).

Eine besondere Relevanz als Pneumonieerreger kommt bei immunsupprimierten Patienten *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *P. aeruginosa* zu. Das Risiko für *Legionella* spp. gründet sich in erster Linie auf der Exposition.

2.2 *Rhodococcus species*

2.2.1 Mikrobiologie

Rhodococcus findet sich im Erdreich, das durch Stuhl grasender Pferde kontaminiert ist. Es handelt sich um aerobe Gram-positive pleomorphe Stäbchen bzw. Kokken. Relevant sind vor allem *Rhodococcus equi* und *R. tsukamurella*.

2.2.2 Übertragung

Die Übertragung erfolgt aerogen durch Inhalation.

2.2.3 Risikofaktoren

Vornehmlich transplantierte und HIV-Patienten weisen ein Risiko für *Rhodococcus* spp. auf.

2.2.4 Pathogenese

Bevorzugt befallen sind die Lunge, aber auch das ZNS, Beckenorgane und das subkutane Gewebe.

2.2.5 Klinische Präsentation

Es handelt sich meist um ein subakutes, unspezifisches Krankheitsbild. Radiologisch zeigen sich Konsolidierungen und Einschmelzungen bzw. Kavernen.

Nach Therapie kommt es häufig zu Rezidiven.

2.2.6 Diagnostik

Die Diagnose wird über die Kultur respiratorischer Materialien gestellt.

Ein möglicher gleichzeitiger ZNS-Befall (Hirnabszesse, Meningitis) sollte immer ausgeschlossen werden.

2.2.7 Antimikrobielle Therapie

Die Auswahl der Substanzen sollte auf den Ergebnissen des Antibiotogramms gründen.

Wirksame antimikrobielle Substanzen sind Glykopeptide, Rifampicin, Makrolide und Linezolid.

Es wird eine initiale Kombinationstherapie aus Vancomycin und Rifampicin empfohlen, dazu eine orale Erhaltungstherapie (zur Vermeidung von Rezidiven).

Eine aktuelle Übersicht zur Behandlung findet sich bei Yamshchikov et al. (2010).

2.3 Nokardien

2.3.1 Mikrobiologie

Der natürliche Lebensraum der Nokardien ist der Erdboden. Sie wachsen auf gewöhnlichen Nährmedien, jedoch sehr langsam über Tage bis Wochen. Es handelt sich um pleomorphe, teils rechteckig verzweigte Gram-positive Stäbchen; manche weisen ein säurefestes Färbemuster auf.

Die Taxonomie auf molekularer Basis (16S rRNA) ist im Fluss; mehr als 80 Spezies wurden identifiziert, von denen mehr als 30 menschenpathogen sind. *Nocardia asteroides* gibt es nach molekularer Typisierung nicht mehr. Die häufigsten pathogenen Spezies sind *N. nova* complex,

N. brasiliensis, *N. farcinica*, *N. caryageorgia* und *N. transvalensis* complex.

Nokardien sind klassische opportunistische Erreger, mit Ausnahme von *N. brasiliensis*, die in warmen Klimazonen auch bei Immungesunden angetroffen wird.

2.3.2 Übertragung

Diese erfolgt aerogen über Inhalation.

2.3.3 Risikofaktoren

Diese umfassen jede Form der schweren Immunsuppression (und in der Häufigkeit in Abhängigkeit vom Schweregrad der Immunsuppression), Diabetes mellitus, Leberzirrhose und Alkoholismus. Weitere Risikofaktoren sind Komorbiditäten wie COPD, Sarkoidose, Autoimmunerkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Niereninsuffizienz sowie die Alveolarproteinose.

Dennoch sind Nokardiosen auch bei HIV-Patienten selten.

2.3.4 Pathogenese

Nicht jeder Nachweis von Nokardien entspricht einer therapiepflichtigen Infektion. Die Indikation zur Therapie ist abhängig

1. von der Nokardien-Spezies (pathogen vs. apathogen),
2. vom klinischen Bild und
3. der Häufigkeit der Nachweise.

Neutrophile vermögen das Wachstum der Nokardien zu hemmen, für die Eradikation ist jedoch die zellvermittelte Immunität erforderlich.

Nokardiosen verursachen meist multiple Abszedierungen.

2.3.5 Klinische Präsentation

Nokardiosen können im wesentlichen drei Organsysteme befallen: Thorax, ZNS und Haut. Selten sind Bakteriämien. 60–85 % der Nokardiosen weisen einen Pulmonalbefall auf.

Die klinische Präsentation der pulmonalen Nokardiose ist unspezifisch. Die Infektion verläuft meist eher chronisch im Sinne eines Wastings, aber auch fulminante Verläufe sind möglich.

Radiologisch zeigen sich konsolidierende Verschattungen und Einschmelzungen. Möglich sind auch eine Empyembildung, Perikarditis und Mediastinitis.

2.3.6 Diagnostik

Respiratorische Materialien sind geeignet. Da andere Keime Nokardien überwachen können, sollte eine Untersuchung auf Nokardien ausdrücklich angefordert werden; von mikrobiologischer Seite werden dann Selektivmedien angelegt.

Ein möglicher gleichzeitiger ZNS-Befall (Hirnabszesse, Meningitis) sollte immer ausgeschlossen werden.

2.3.7 Antimikrobielle Therapie

Die Substanzauswahl sollte immer auf einer Resistenztestung beruhen. Patienten mit disseminierter Erkrankung und/oder ZNS-Befall sollten vorzugsweise zunächst Meropenem (3×2 g/Tag) sowie Amikacin ($2 \times 7,5$ mg/kgKG) erhalten.

Mittel der Wahl ist ansonsten Cotrimoxazol. Dieses wird in einer Dosis von 400–800 Sulfmethoxazol plus 80–160 mg Trimethoprim/Tag i.v. (entspricht 1–2 Ampullen) oder oral über 6–12 Monate verabreicht, bei schwerer Immunsuppression immer über 12 Monate.

Alternativen umfassen Ceftriaxon (2×2 g), Imipenem-Cilastatin oder Meropenem (jeweils 3×1 g), Amikacin ($2 \times 7,5$ mg/kgKG), Linezolid (2×600 mg/Tag i.v. oder oral) und Minocyclin (2×200 mg oral).

Übersichten finden sich bei Lerner, Martinez et al. und Kandi (Lerner 1996; Martinez et al. 2008; Kandi 2015).

3 Mykobakterien

3.1 Tuberkulose

Die Tuberkulose unter Immunsuppression weist einige Besonderheiten in der Diagnostik auf, während ihre Therapie sich nicht grundsätzlich von der Standardtherapie unterscheidet. Andererseits

ist die Therapie komplex, vor allem im Falle einer Resistenz. In diesem Buch sollen die Prinzipien der Diagnostik und die Therapie der unkomplizierten Tuberkulose besprochen werden, ansonsten wird auf die Darstellung andernorts verwiesen (Ewig et al. 2016).

3.1.1 Bakteriologie

Tuberkulosebakterien werden dem *M. tuberculosis*-Komplex zugeordnet. Zu diesem gehören:

- *M. tuberculosis* und geographische Varianten wie *M. africanum*,
- *M. bovis*,
- BCG, ein dem *M. bovis* verwandter Stamm mit äußerst geringer Virulenz,
- *M. microti*; in der Regel Tuberkuloseerreger bei Nagern, in seltenen Einzelfällen auch beim Menschen.

M. bovis spielt zumindest in den entwickelten Ländern praktisch keine Rolle mehr, wird aber bei Reaktivierungen noch vereinzelt beobachtet.

Mykobakterien sind unbewegliche Stäbchen. Aufgrund ihrer lipidreichen Zellwand, in die basische Farbstoffe schlecht eindringen, lassen sie sich in der Gram-Färbung nicht färben. Wenn Mykobakterien jedoch angefärbt sind, können sie auch mit HCl-Alkohol nur schlecht entfärbt werden. Daher kommt die Bezeichnung „säurefeste Stäbchen“.

Die Zellwandstrukturen umfassen:

- äußere Schicht: Proteine, Polysaccharide, Phosphatide, Glykolipide (u. a. Mycolsäuren), Wachse;
- Murein (Polysaccharidketten, durch Peptide quervernetzt);
- Zytoplasmamembran.

Glykolipide und Wachse sind der Grund für die lange Generationszeit (langsame Penetration von Nährstoffen durch Zellwand), Säurefestigkeit, Schutz gegen Abbau in Makrophagen, Virulenz (vor allem „Cord-Faktor“) und Adjuvanswirkung.

3.1.2 Pathogenese

Die Pathogenität der Tuberkulose-Bakterien beruht auf ihrer Fähigkeit, innerhalb von nicht spezifisch aktivierten Makrophagen zu überleben und sich vermehren zu können. Dabei wird die intrazelluläre Abtötung durch Verhinderung der Fusion des Phagosoms mit den Lysosomen erreicht. Eine Zerstörung der Bakterien ist nur durch T-Zell-aktivierte Makrophagen (Gamma-Interferon) möglich.

Die T-Zell-Aktivierung erfolgt überwiegend durch Th1-Lymphozyten, die die Ausschüttung von IL-2, Gamma-Interferon und TNF- β sowie IL-3, GM-CSF und TNF- α bewirken; allerdings sind auch andere T-Zell-Subpopulationen beteiligt. Die Induktion von käsigen Nekrosen ist überwiegend eine Leistung zytotoxischer T-Zellen und NK-Zellen. Durch Abtötung nicht-aktivierter Makrophagen begrenzt die Immunreaktion das intrazelluläre Erregerwachstum. Innerhalb der käsigen Nekrosen vermehren sich die (nun erstmalig extrazellulär gelegenen) Mykobakterien nicht oder nur wenig.

Das Verhältnis von Vermehrung und Abtötung bestimmt den weiteren Verlauf der Infektion. Ausdruck einer ungehemmten Vermehrung ist die Tuberkulo-Sepsis, Ausdruck einer einer zunächst erfolgreichen Eindämmung das spezifische Granulom bzw. die Verkalkung.

In ca. 90 % der Fälle gelingt eine primäre Kontrolle der Erstinfektion. Tuberkulose-Bakterien können jedoch in verkalkten Narben über Jahre hinweg überleben („dormant persisters“) und sich reaktivieren.

Man unterscheidet grundsätzlich die Erstinfektion, die Primär-Tuberkulose und die Post-Primär-Tuberkulose (Reaktivierung). Tuberkulosen unter Immunsuppression sind häufig Erst- bzw. Reininfektionen, gelegentlich Reaktivierungen. Letztere spielen vor allem im höheren Lebensalter eine führende Rolle.

3.1.3 Risikofaktoren

Klassische Risikofaktoren für eine manifeste Erkrankung sind:

- sehr junges und fortgeschrittenes Alter,
- Schwangerschaft,

- Silikose („Silikotuberkulose“),
- Diabetes mellitus,
- chronische Niereninsuffizienz (Dialyse),
- Lungen- und HNO-Tumore,
- Unterernährung (häufig bei Gastrektomie, aber auch Alkoholismus und intravenösem Drogenmissbrauch).

Alle Erkrankungen mit schwerer Immunsuppression sowie jede medikamentöse Immunsuppression stellen weitere Risikofaktoren dar. Insbesondere die Therapie mit Anti-TNF- α -Medikamenten (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Etanercept) hemmt mit TNF- α einen wesentlichen Faktor der antituberkulösen Immunantwort und erhöht das Risiko für eine Reaktivierung drastisch.

3.1.4 Übertragung

Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchenkern-Infektion von Mensch zu Mensch.

Das Risiko ist erhöht bei engem Kontakt zu einem mikroskopisch offenen Tuberkulose-Erkrankten (definiert als Kontakt über mehr als 8 von 24 h im gemeinsamen Haushalt). Eine Ansteckung ist allerdings auch bei mikroskopisch negativen, Kultur-positiven Erkrankten möglich.

3.1.5 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist schon beim ansonsten immunkompetenten Patienten unspezifisch. Wichtig ist die Einbeziehung der Tuberkulose in differentialdiagnostische Überlegungen bei Husten, Auswurf, ggf. Hämoptysen, subfebrilen Temperaturen, Fieber und Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Thoraxschmerz und Dyspnoe.

Extrapulmonale Tuberkulosen können entsprechend dem Befallsorgan symptomatisch werden.

3.1.6 Diagnostik

Radiologie

Die klassische Präsentation der Tuberkulose des Erwachsenen in der Röntgen-Thoraxaufnahme umfasst apikal gelegene Verschattungen bzw. Fleckschatten, ggf. mit Einschmelzungen bzw. Kavernen.

► **Merke** Tuberkulosen unter Immunsuppression präsentieren sich häufiger wie eine Primär-Tuberkulose, also mit mediobasal gelegenen Verschattungen, intrathorakalen Lymphknotenvergrößerungen und/oder Pleuraergüssen. Auch Miliartuberkulosen sind häufiger.

In der CT können diese Veränderungen deutlicher identifiziert werden. Dies gilt besonders für bronchiale Streuungen bzw. Ausbreitungen als wichtiges Zeichen der Aktivität. Muster der Lungentuberkulose sind:

- fleckförmige unilaterale oder bilaterale Konsolidierungsherde, oft peribronchial gelegen,
- Einschmelzungen bzw. Kavernen,
- verstreute azinäre Knoten (durch intra- und peribronchiale entzündliche Exsudate) mit zentrilobulären Verzweigungsstrukturen („tree in bud“ = „ausschlagende Bäume“, d. h. Impaktion infektiösen Materials in den distalen Atemwegen); dies ist das charakteristischste Zeichen;
- miliare Herde (sehr klein, gleichmäßig verteilt),
- Pleuraergüsse,
- Lymphknoten (oft mit Zeichen der Einschmelzung, z. B. Ringstrukturen durch weißlich aufgehellten Rand).

Mikrobiologie

Geeignete diagnostische Materialien

Diese sind: Sputum, bronchoskopisch gewonnene Materialien Tracheobronchialsekret, geschützte Bürste (PSB), bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF), ggf. auch Gewebe (z. B. transbronchiale Biopsien (TBB)) sowie Magen-Nüchternsaft – bei Vorliegen eines Pleuraergusses Pleurapunktat-Flüssigkeit, bei Intubation Tracheobronchialsekret.

Zur Diagnose der extrapulmonalen Tuberkulose werden jeweils punktierbare Körperflüssigkeiten oder Gewebe (z. B. Urin, Liquor, Synovialflüssigkeit; Lymphknotengewebe, Knochenmark) zur Untersuchung herangezogen. Alle histologischen Proben müssen unfixiert, d. h. in der Regel in 0,9 % NaCl-Lösung in das Labor.

Verfahren

Es müssen mindestens drei Sputum-Proben an drei verschiedenen Tagen – gegebenenfalls auch mehr – durchgeführt werden. Bei fehlender Sputum-Produktion ist eine Bronchoskopie notwendig.

Im Labor müssen standardmäßig eine Mikroskopie auf säurefeste Stäbchen durchgeführt sowie zwei Festkulturen und eine Flüssigkultur mit dem Ziel der Identifikation, Differenzierung und Resistenztestung angelegt werden.

Mikroskopie Mikroskopisch erfolgt eine Färbung nach Ziehl-Neelsen (oder Kinyoun bzw. Auramin-Rhodamin). Im Sputum wird *M. tuberculosis* färberisch nachweisbar bei Vorliegen von 5×10^3 bis 1×10^4 KBE/ml Sputum (nach Zentrifugation). Die Menge der pro Gesichtsfeld entdeckten Bakterien wird nach einer DIN-Einteilung zwischen „kontrollbedürftig“ und „massenhaft“ semiquantitativ angegeben.

Ein mikroskopischer Erregernachweis wird als Parameter der Infektiosität des Patienten gewertet. Der mikroskopische Erregernachweis ist daher nur im positivem Fall sicheres Kriterium einer Infektiosität.

Festmedien Geeignete Festmedien sind Löwenstein-Jensen, Gottsacker, Stonebrink oder Middlebrook Agars. Aufgrund der hohen Generationszeit (12–18 Stunden) von *M. tuberculosis* werden Festkulturen frühestens nach 2–3 Wochen positiv und müssen daher bis zu 8 Wochen bei 37 °C bebrütet werden.

Sputum-Kulturen werden positiv ab einer Keimzahl von 10^2 KBE/ml.

Für Sputum beträgt die Sensitivität ca. 50 %. Magen-Nüchternsaft, Bronchoskopie bzw. bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) und Post-Bronchoskopie-Sputum (am Morgen nach Bronchoskopie) haben eine etwas höhere Sensitivität.

Flüssigmedien Ein Flüssigmedium muss verwendet werden, da das Wachstum schneller erfolgt und die Nachweisgrenze mit 10^1 bis 10^2 KBE/ml sehr gering ist. Geeignete Flüssigmedien sind Systeme wie BACTEC MGIT960, BBL, MGIT, BacT/Alert, MB Redox. Der Wachstums-

nachweis erfolgt durch verschiedene Indikatoren-systeme (Abnahme der O_2 -Konzentration, Zunahme der CO_2 -Konzentration, Redoxreaktion u. a.)

Ein positiver Mykobakteriennachweis bei färberisch positiven Fällen ist im Mittel nach 8 Tagen und bei färberisch negativen Fällen nach 14 Tagen möglich.

Molekulardiagnostische Tests Mit Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAT) kann der Nachweis einer Tuberkulose-Infektion direkt aus dem Untersuchungsmaterial geführt werden. Die Sensitivität bei mikroskopisch positiven Proben ist 100 %, bei negativen 80–90 %. Die Spezifität erreicht 95–100 %.

► **Merke** Die Kultur weist immer noch die beste Sensitivität und Spezifität auf! Der Ausschluss einer Tuberkulose ist weder durch Kultur noch durch NAT möglich.

Die Indikation zur NAT besteht bei mikroskopisch positiven Proben zur Differenzierung zwischen Tuberkulose und nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM); allerdings ist eine vollständige Differenzierung der NTM nur über DNA-Sequenzierung möglich. Zudem kann eine NAT bei mikroskopisch negativen Proben und fortbestehendem klinischem Verdacht eingesetzt werden.

Resistenztestung Die Resistenztestung erfolgt heute in zwei Schritten:

- MDR-Testung: Aktuell sind MDR-Tests als RMP und RMP-INH sowie XDR-Tests verfügbar. MDR-Tests untersuchen auf typische Mutationen, die eine Resistenz gegen RMP bzw. INH kodieren. Sensitivität und Spezifität sind beide nahe 100 %. Eine RMP-Resistenz präzisiert dabei hinreichend zuverlässig MDR, sodass eine Beschränkung auf RMP vertretbar erscheint. XDR-Tests sind in Deutschland in der Regel nicht erforderlich.
- Konventionelle Resistenztestung (über Proportionsmethode)

3.1.7 Prinzipien der Therapie

Ziele

Ziele der antituberkulotischen Therapie sind eine rasche Verminderung der Keimzahl zur Verhinderung weiterer Komplikationen, aber auch weiterer Übertragungen, eine Ausheilung der Tuberkulose des Patienten sowie eine Rezidivquote $< 5\%$.

Rationale der regelhaften Kombinationstherapie

Es existieren schnell und langsam sich vermehrende Populationen sowie „dormant strains“ mit minimalem Metabolismus. Darüber hinaus gibt es extra- und nach Phagozytose intrazellulär gelegene Populationen. Jede Therapie muss daher eine rasche Verminderung der sich schnell vermehrenden Populationen bewirken sowie eine Reaktivierung durch sich langsam vermehrende Populationen verhindern.

Diese Erfordernisse können nur durch eine intensive Initialtherapie sowie eine prolongierte Therapie mit dem Ziel der Sterilisierung erreicht werden. Dabei sind Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) die wichtigsten bakteriziden und resistenzmindernden Substanzen, RMP und Pyrazinamid (PZA) die wichtigsten sterilisierenden Substanzen. Zusätzlich scheint eine Kombination aus bevorzugt extra- und intrazellulär wirksamen Medikamenten vorteilhaft.

Resistenzen entstehen durch spontane Mutationen des mykobakteriellen Erbmaterials mit voraussagbarer Wahrscheinlichkeit. Sie sind abhängig von einer ausreichend hohen Keimzahl. Die Mutationswahrscheinlichkeit beträgt unter INH- oder RMP-Monotherapie ca. 1 pro 10^6 bis 10^8 Keime. Diese Keimzahlen kommen bei einer kavernösen Tuberkulose durchaus vor. Unter einer Kombinationstherapie von INH und RMP multiplizieren sich jedoch die Wahrscheinlichkeiten für eine Mutation (1 pro 10^{14} Keime). Da so hohe Keimzahlen kaum erreicht werden, ist das Mutations- bzw. Resistenzrisiko unter einer Kombinationstherapie extrem gering.

Diese beiden Gegebenheiten (unterschiedliche Populationen, Mutationswahrscheinlichkeiten) be-

gründen, dass eine Tuberkulosetherapie immer als Kombinationstherapie durchgeführt werden muss.

Grundsätzlich gilt, dass sich die Anzahl der erforderlichen antituberkulotischen Substanzen nach der Wahrscheinlichkeit einer primären oder sekundären Resistenz ausrichtet.

- ▶ **Cave** Eine in dieser Hinsicht inadäquate Therapie stellt einen Kunstfehler dar.

Therapieschemata der unkomplizierten Tuberkulose

Die Standardtherapie von Patienten mit einer unkomplizierten erstmaligen Episode einer Lungentuberkulose oder extrapulmonalen Tuberkulose (mit Ausnahme einer ZNS-Infektion) besteht aus einer 4-fachen Initialphase mit einer Kombination aus INH, RMP, PZA und EMB über zwei Monate, gefolgt von einer 2-fach Erhaltungsphase mit INH und RMP über vier Monate. Die Gesamttherapiezeit beträgt demnach sechs Monate.

Die initiale Vierfachtherapie kann nach vorliegendem Resistogramm mit Nachweis voller Empfindlichkeit gegen INH, RMP und PZA auf eine Dreifachtherapie (Absetzen von EMB) reduziert werden. Dies gilt auch dann, wenn der Patient noch mikroskopisch positiv ist.

- ▶ **Merke** Patienten mit schwerer Immunsuppression (ebenso wie solche mit sehr ausgedehnten Kavernen) erhalten nach der 4-fachen Kombinationstherapie über zwei Monate einen weiteren Monat mit einer 3-fachen Therapie unter Einschluss von INH, RMP und PZA, gefolgt von einer 2-fach Erhaltungstherapie mit INH und RMP über weitere sechs Monate. Die Gesamttherapiezeit beträgt demnach neun Monate.

Die Therapie der extrapulmonalen Tuberkulose ist prinzipiell gleich. Längere Therapiezeiten können bei Lymphknoten-Tuberkulose und Miliar-Tuberkulose (9 Monate) und ZNS-Tuberkulose (12 Monate) erwogen werden.

Eine Übersicht über neue Therapieoptionen bei Unverträglichkeiten bzw. Resistenzen geben Zumla et al. (Zumla et al. 2015).

Für die Behandlung komplizierter und resistenter Tuberkulosen wird auf die Leitlinien und Literatur verwiesen (Ewig et al. 2016; Schaberg et al. 2012; Nahid et al. 2016).

Therapie der Tuberkulose bei Patienten mit HIV-Infektion

Die Therapie bei Patienten mit HIV-Infektion muss zwei Faktoren zusätzlich in Betracht ziehen:

- Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Therapie (Kap. ▶ [Pneumonie unter HIV-Infektion](#))
- Auswahl eines antiretroviralen Therapieschemas, das mit der Tuberkulose-Therapie verträglich ist (Kap. ▶ [Pneumonie unter HIV-Infektion](#)).

3.1.8 Prävention

Die Indikation zu einer präventiven Therapie besteht prinzipiell bei Patienten mit schwerer Immunsuppression (insbesondere HIV-Infektion und Lebertransplantation) und Nachweis einer latenten tuberkulösen Infektion bzw. bei engem Kontakt zu einem Tuberkulose-Erkrankten.

Die Testung erfolgt durch Interferon- γ -Bluttests (ELISPOT oder Quantiferon). Die Sensitivität ist bei schwerer Immunsuppression etwas geringer als bei Immunkompetenz.

Die Standardtherapie besteht in INH 300 mg oral/Tag über neun Monate.

Alternativen umfassen RMP 600 mg oral/Tag über vier Monate oder RMP 600 mg plus PZA 2000 mg jeweils oral pro Tag über zwei Monate (Schaberg et al. 2004; Getahun et al. 2015).

3.2 Nichttuberkulöse Mykobakteriosen (NTM)

NTM kommen weltweit in der Umwelt häufig vor, vor allem auf der Erde und im Wasser, aber auch in Nahrungsmitteln. Anders als *M. tuberculosis* benötigen NTM keinen menschlichen Wirt; sie ernähren sich von organischem Material.

Insgesamt scheinen NTM in den letzten Jahren deutlich zugenommen haben. Eine verbesserte Diagnostik muss jedoch dabei berücksichtigt werden.

Am häufigsten verursachen NTM-Erkrankungen der Lunge (>90 %), aber auch Lymphknoten, Haut- und Weichteile sowie ein disseminierter Organbefall werden beobachtet. Es handelt sich aber praktisch nie um akute Pneumonien. NTM sind daher eher in der Differentialdiagnose subakuter bis chronischer Verschattungen zu berücksichtigen.

- ▶ **Merke** NTM-assoziierte Erkrankungen kommen häufiger bei immunsupprimierten Patienten (vor allem mit HIV-Infektion) vor.

3.2.1 Bakteriologie

Am häufigsten kommen folgende NTM vor (in dieser Reihenfolge): *M. avium* Komplex (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense*.

NTM sind nach Auffassung vieler Autoren immer pathogen, wenngleich im günstigen Fall gering und asymptomatisch. Eine Indikation zur Therapie ist nur bei Vorliegen definierter Kriterien gegeben (siehe Diagnostik). Besteht zum Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises keine Indikation, sind dennoch auf jeden Fall Verlaufskontrollen zur Erfassung der weiteren klinischen Entwicklung angezeigt.

Ein entsprechender Nachweis geht mit einer symptomatischen Infektion in folgender Häufigkeit einher:

- *M. kansasii*: fast immer
- *M. xenopi*: ca. 75 %
- MAC: ca. 60 %
- *M. malmoense*: ca. 60 %
- *M. fortuitum* und *chelonae*: ca. 20 %
- *M. gordonae*: ausnahmsweise

3.2.2 Pathogenese

Bei HIV-infizierten Patienten kommen NTM-assoziierte Erkrankungen praktisch nur bei CD4-Zellzahlen < 50/μl vor. Der T-Zell-Funktion kommt daher offenbar eine entscheidende Rolle in der Immunabwehr der NTM zu.

Bei nicht-HIV-infizierten Patienten wurden im Rahmen disseminierter NTM-Infektionen spezifische Mutationen in der Interferon- γ - und Interleukin-12-Synthese bzw. -Regulation gefunden.

Relevant sind Mutationen im Gen für Interleukin-12, im Gen für den Rezeptor von Interleukin-12, in den beiden Bestandteilen des Rezeptors von Interferon- γ und in einem Gen (STAT1), das nach der Interferonstimulation für die Aktivierung der Zelle sorgt.

Nach Phagozytose der Mykobakterien kommt es zur Ausschüttung von IL-12, das wiederum Interferon- γ hochreguliert. Über Interferon- γ werden Neutrophile und Makrophagen aktiviert und somit befähigt, Mykobakterien abzutöten.

Die Interaktion von IL-12 und Interferon- γ ist somit entscheidend für die Immunabwehr der NTM. Beide fördern ihrerseits die Ausschüttung von TNF-alpha durch mononukleäre Zellen.

3.2.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren sind neben schwerer Immunsuppression vor allem hohes Lebensalter, männliches Geschlecht, Lungengrunderkrankungen, inhalative Steroide bei COPD, TNF- α -Blockade und oben genannte genetische Dispositionen.

3.2.4 Übertragung

Die Übertragung erfolgt über Staub, Erde, Nahrungsmittel (vor allem Wasser, Fleisch, rohe Milch). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch besteht nicht.

3.2.5 Klinische Symptomatik

Die Symptomatik ist unspezifisch und ähnelt der Tuberkulose. Klinisch bestehen häufig auch Diarrhoe und abdominelle Schmerzen.

Bei fortgeschrittener HIV-Infektion mit ausgeprägter T-Zell-Depletion (CD4 < 50/μl) wird am häufigsten eine disseminierte Verlaufsform gesehen, meist durch MAC, speziell *M. avium*.

Seltener kommt sie auch bei Patienten mit solider Organtransplantation, Leukämie und chronischer Steroid-Therapie sowie genetischen Defekten (siehe oben) vor.

Zwei Manifestationen der Dissemination sind bekannt:

- Fieber unklarer Genese (meist MAC)
- Subkutane Knötchen oder Abszesse (meist *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. haemophilum*)

3.2.6 Diagnostik

Radiologie

Das typische Muster von NTM in der CT des Thorax umfasst folgende Zeichen (Kap. ► [Pneumonie unter Immunsuppression: Radiologie](#)):

- Knötchen
- Bronchiektasen
- Fleckschatten
- Kavitationen
- Bronchiolitis („tree in bud“)
- Narbenbildungen
- Ggf. intrathorakale Lymphknotenvergrößerungen

Mikrobiologie

Die mikrobiologische Diagnostik entspricht weitgehend derjenigen der Tuberkulose-Diagnostik.

Eine Besonderheit ist allerdings, dass bei klinischem Verdacht auf eine disseminierte NTM auch Blutkulturen gewonnen werden sollten und häufig auch positiv sind (NTM-Bakteriämie > 90 % bei Dissemination unter fortgeschrittener HIV-Infektion). Neben der Blutkultur sind geeignete Materialien KM- oder Leber-Biopsie und -Kultur, LK-Feinnadelpunktion bzw. -Exstirpation mit Zyto- bzw. Histologie und Kultur.

Molekulardiagnostische Tests

Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAT) für den Nachweis einer NTM aus dem Untersuchungsmaterial sind noch nicht standardisiert. Ist bei Nachweis säurefester Stäbchen eine NAT jedoch negativ, spricht dies für das Vorliegen einer NTM.

Die Differenzierung der NTM erfolgt meist über Gensonden oder Streifenhybridisierungstests. Eine vollständige Differenzierung der NTM ist nur über DNA-Sequenzierung möglich.

Resistenztestung

Methoden und Aussagewert der Resistenztestung unterscheiden sich von derjenigen bei *M. tuberculosis*.

Für langsam wachsende NTM kann das BACTEC MGIT90-System eingesetzt werden. Dabei wird nur eine kritische Konzentration, also keine MHK bestimmt. Für schnell wachsende NTM gibt es keinen Standard.

Molekulare Testungen untersuchen auf ein RNA-Target von *M. avium* und schnell wachsenden NTM bzw. das erm-Gen bei *M. abscessus*. Sie identifizieren eine Makrolid-Resistenz.

Die Ergebnisse der in vitro Sensibilitätstestung korrelieren (mit Ausnahme der Makrolid-Resistenz bei MAC) nur mäßig mit den klinischen Ergebnissen. Daher sind Resistogramme von NTM mit entsprechendem Vorbehalt zu interpretieren.

3.2.7 Prinzipien der Therapie

Kriterien für eine Therapie der NTM

Grundsätzlich gilt: NTM sind schleichend verlaufende Erkrankungen. Somit ist immer ausreichend Zeit, die diagnostischen Kriterien zu untersuchen bzw. in Zweifelsfällen den Verlauf abzuwarten.

MAC in der Sputumkultur von HIV-infizierten Patienten ist häufig, in der Regel aber kein Zeichen einer pulmonalen NTM, sondern Risikofaktor einer disseminierten NTM.

Die diagnostischen Kriterien einer behandlungsbedürftigen pulmonalen NTM sind in Tab. 1 wiedergegeben.

► Merke

1. Patienten mit seltenen bzw. gering pathogenen Isolaten: Einzelfallentscheidung auf der Basis der Klinik und Bildgebung.
2. Patienten, die diese Kriterien nicht alle erfüllen, sollten im Verlauf kontrolliert werden.
3. Die Diagnose einer NTM ist nie gleichbedeutend mit einer Therapieindikation; diese muss vielmehr vor dem Hintergrund der klinischen Situation (Symptomatik, Ausmaß der Schädigung) gestellt werden.

Praktische Durchführung

Die Therapie der NTM unterscheidet sich je nach Spezies erheblich. Es handelt sich immer um eine Kombinationstherapie aus zwei bis vier Substanzen.

Die Therapiedauer beträgt in der Regel 12 Monate nach Sputumkonversion, in vielen

Tab. 1 Diagnostische Kriterien einer pulmonalen NTM

Klinische Symptomatik	Pulmonale Symptome und Allgemeinsymptome
Bildgebende Kriterien	Kavitäre oder nodulär/bronchiektatische Veränderungen in der CT
Ausschluss anderer Diagnosen plus Mikrobiologie	Mindestens zwei positive Sputum-Kulturen mit demselben NTM oder mindestens eine bronchoskopisch gewonnene positive Kultur (BALF) oder alternativ Histologie Granulomatöse Infektion mit oder ohne Nachweis säurefester Stäbchen plus einer positiven Kultur aus der Biopsie <i>oder</i> einer positiven Sputumkultur <i>oder</i> einer bronchoskopisch gewonnenen positiven Kultur

Fällen zwei Jahre. Mögliche Ausnahmen sind *M. kansasii* und *M. malmoense*. Therapieversager sind bei einigen NTM (auch MAC) häufig.

Die Therapie ist langwierig und toxisch. Daher sollte immer überlegt werden, ob eine (zusätzliche) chirurgische Option besteht, die NTM zu sanieren.

Für Einzelheiten wird auf die Leitlinien und Literatur verwiesen (Griffith et al. 2007; Schönfeld et al. 2016).

4 Pilze

4.1 Allgemeines zur Biologie der Pilze

4.1.1 Zellaufbau von Pilzen

Pilze sind Eukaryonten. Sie teilen mit Pflanzen und Tieren eine Reihe von Eigenschaften, unterscheiden sich jedoch von beiden und bilden ein eigenes Reich (Tab. 2).

Der Zellaufbau von Pilzen ist durch das Vorhandensein einer Wand gekennzeichnet, wobei die Wand zu 90 % aus Polysacchariden besteht. Diese umfassen Glukane, Mannane und charakteristischerweise Chitin. Einige Pilze weisen zusätz-

lich Melanin auf, das eine zusätzliche Stabilität gegen UV-Licht, Kälte bzw. Hitze und Oxidantien verleiht.

Die zytoplasmatische Membran ist im Gegensatz zu anderen Eukaryonten nicht aus Cholesterin, sondern aus Ergosterin aufgebaut. Ergosterin wird dabei aus Lanosterin mit Hilfe der Zytochrom-P450-Enzyme, speziell der 14 α -Demethylase, gebildet.

Damit sind zwei wesentliche Angriffspunkte der antifungalen Therapie gegeben: zum einen die Hemmung der Glukansynthese durch Echinocandine, zum anderen die Hemmung der Ergosterol-Produktion durch Azole.

Einige Pilze bilden zusätzlich als Hüllstruktur eine Kapsel unterschiedlicher Dicke (bis 80 μ m). Diese Kapsel gibt den Pilzen eine besondere Umweltresistenz. Im Rahmen einer Infektion bildet sie einen Virulenzfaktor.

Die Pilzzelle weist einen Zellkern mit haploidem oder diploidem Chromosomensatz auf. Das Zytoplasma beherbergt ein endoplasmatisches Retikulum (ER), Ribosomen, Mitochondrien, einen Golgi-Apparat (Synthese von Chitin), Peroxisomen (Fettsäureverwertung) sowie größere Vakuolen (Speicher, z. B. von Enzymen). Zudem besteht ein Zytoskelett in Form von Mikrotubuli.

Pilze besitzen jedoch keine Chloroplasten und sind somit nicht zur Photosynthese befähigt. Die Ernährung erfolgt vielmehr heterotroph über organische Nährstoffe. Als Energiespeicher dient Glykogen (und nicht Stärke wie bei Pflanzen).

4.1.2 Struktur von Pilzen

Sprosspilze stellen rundliche Zellen von 3–5 μ m dar (Blastosporen). Die ungeschlechtliche Vermehrung erfolgt durch Knospung, indem seitlich aus der Spore eine oder mehrere Tochterzellen abgeschnürt werden. Bleiben diese Zellen noch äußerlich verbunden und erfolgt eine Streckung, so bildet sich ein Keimschlauch. Da eine Kommunikation zwischen diesen Zellen nicht besteht, spricht man von einem Pseudomyzel.

Fadenpilze bilden Hyphen aus, eine verzweigte, tubuläre Struktur mit einem Durchmesser von 3–25 μ m. Diese können einzellig sein oder regelrechte Pilzgeflechte bzw. Myzelien bilden. Solche Myzelien können noch einen einzigen Ver-

Tab. 2 Vergleich von Pilz-, Bakterien- und Pflanzenzellen

Eigenschaften	Pilze	Bakterien	Pflanzen
Kern	Eukaryotisch	Prokaryotisch Nukleoid	Eukaryotisch
Zellwandzusammensetzung	Glukane, Mannane, Chitin	Murein (Muramin-, Teichonäure)	Polysaccharid Cellulose
Zellmembran	Baustein Ergosterol	Kein Ergosterol	Kein Ergosterol
Zytoplasma	Mitochondrien ER 80S Ribosomen	Keine Mitochondrien Kein ER 70S Ribosomen	Mitochondrien ER 80S Ribosomen
Metabolismus	Heterotroph	Heterotroph	Photo- und autotroph
Größe	3–10 µm	1–3 µm	10 µm

band darstellen, ohne durch Septen getrennt zu sein, oder aber durch Septen voneinander getrennt über Porenverbindungen ein komplexes mehrzelliges Lebewesen bilden. Die Verzweigungsform der Hyphen unterscheidet Zygomyceten von *Aspergillus* spp.: Während erstere ungleichmäßig im rechten Winkel verzweigt und zudem unseptiert sind, zeigen sich bei letzteren gleichmäßige Verzweigungen im 45-Grad-Winkel; die Myzelien sind septiert.

Sprosspilze, die sich strecken können, zeigen je nach Umweltbedingungen auch fadenförmige Strukturen. Dies kann abhängig von Umgebungsbedingungen bzw. Wirt geschehen. In diesem Fall spricht man von dimorphen Pilzen. *Candida* spp. bzw. *Pneumocystis* zeigen einen solchen Dimorphismus.

4.1.3 Vermehrung

Pilze können sich sowohl geschlechtlich als auch ungeschlechtlich über spezielle Reproduktionsorgane vermehren.

Die geschlechtliche Vermehrung erfolgt über die Verschmelzung zweier haploider Zellen. Endprodukte nach Meiose sind vier haploide sexuelle Sporen. Wichtige sexuelle Sporen sind Asko-, Zygo- und Basidiosporen.

An der Spitze spezieller Hyphen können sich Konidiophoren ausbilden. In diesen können asexuelle Sporen (Konidien) gebildet werden. Es besteht dabei eine enorme Formenvielfalt der Konidiophoren und Konidien. Sporangiosporen enthalten asexuelle Sporen innerhalb der Sporangien, die an den Hyphenenden als sogenannte Sporangiohoren gelegen sind. Demgegenüber werden

Arthrosporen innerhalb von Hyphen gebildet. Blastosporen sind das Ergebnis einer Sprossung, Chlamydosporen entwickeln sich aus Hyphen und Sprossung.

Im menschlichen Gewebe entstehen keine Reproduktionsorgane, wohl in der Kultur.

4.1.4 Klassifikation

Die Klassifikation wird erschwert durch das Vorliegen der geschlechtlichen (teleomorphen) und ungeschlechtlichen (anamorphen) Formen sowie durch die Tatsache, dass nicht für alle Pilze die geschlechtlichen Formen bekannt sind. Letztere werden auch als „fungi imperfecti“ bezeichnet. Die meisten Namen der medizinisch relevanten Pilze beziehen sich auf anamorphe Formen.

Eine medizinisch sinnvolle Einteilung geht aus Tab. 3 hervor.

4.2 Allgemeines zu Pilzinfektionen

4.2.1 Die Lunge als Befallsorgan

Aus klinischer Sicht können Pilzinfektionen der Lunge in obligat pathogene und opportunistische Infektionen eingeteilt werden.

Obligat pathogene Erreger sind die sogenannten tropischen oder endemischen Pilzinfektionen (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*); diese können auch beim immunkompetenten Wirt Pneumonien verursachen.

Opportunistische Pilzerreger verursachen in der Regel lediglich beim schwergradig immunsupprimierten Patienten Infektionen. Dabei ist

Tab. 3 Einteilung medizinisch relevanter Pilze

Pilz	Klinisch wichtige Vertreter
Zygomyceten (zygos = Joch)	Mucor Lichtheimia Rhizopus Rhizomucor
Ascomyceten (ascus = Schlauch)	Aspergillus Pneumocystis Penicillium Histoplasma
Basidiomyceten	Cryptococcus
Deuteromyceten (Fungi imperfecti)	Candida albicans

die Lunge häufig ein wichtiges Befallsorgan, keineswegs jedoch das einzige.

In diesem Buch werden nur opportunistische Pilzerreger berücksichtigt, die typischerweise die Lunge befallen, sei es auch nur im Rahmen einer systemischen Ausbreitung.

4.2.2 Pilzinfektionen und Immunität

Einige Pilze sind Bestandteil der menschlichen Normalflora (z. B. *Candida* spp.). Diese können bei einem schwergradig immunsupprimierten Wirt als endogene Erreger lokale und invasive Infektionen verursachen. Andere (z. B. *Aspergillus* spp.) sind exogen erworben, werden aber in der Regel ebenfalls nur invasive Pathogene, wenn die angeborene Immunität schwergradig gestört ist. So können *Aspergillus* spp. eine Kolonisation darstellen, aber auch Erreger lokaler bzw. semiinvasiver bis hin zu invasiv-generalisierter Infektionen sein.

So gesehen reflektieren invasive opportunistische Pilzinfektionen den Zusammenbruch zentraler Funktionen des Immunsystems. Eine Überlebenschance besteht nur dann, wenn eine wirksame und ausreichend dosierte antifungale Therapie frühzeitig zum Einsatz kommt.

Es gibt einen klinisch unmittelbar relevanten Zusammenhang von Typen der Immundefizienz und bestimmten Pilzen (Tab. 4).

Tab. 4 Zusammenhang von Typen der Immunsuppression mit bestimmten Pilzen

Typ der Immunsuppression	Pilzinfektionen
Neutropenie	<i>Candida</i> spp. (disseminiert) <i>Aspergillus</i> spp. Mukormykosen Zygomykosen (<i>Fusarium</i> spp., <i>Pseudoallescheria boydii</i> , <i>Scedosporium</i> spp.)
T-Zell-Defekt	<i>Candida</i> spp. (mukokutan) <i>Cryptococcus</i> spp. <i>Pneumocystis jirovecii</i> Endemische Mykosen
Ketoazidose	Mukormykosen
Deferroamin-Therapie	Mukormykosen
TNF-alpha Inhibitoren	<i>Aspergillus</i> spp.
GvHD	<i>Aspergillus</i> spp.

4.3 *Candida* spp.

4.3.1 Allgemeines

Pneumonien durch *Candida* spp. sind auch bei schwergradig immunsupprimierten Patienten selten. Dies gilt sowohl für Tumorpatienten (Kontoyannis et al. 2002) als auch für stammzelltransplantierte Patienten mit Neutropenie (Sharma et al. 2005).

Im Rahmen einer *Candida*-Fungämie bzw. -Generalisation kann es zu einer pulmonalen Beteiligung kommen. Primäre Pneumonien werden nur äußerst selten gefunden (Masur et al. 1977; Haron et al. 1993).

Die Bedeutung der pulmonalen Candidiasis ist somit gegenüber der Candidämie bzw. anderen invasiven Organinfektionen deutlich nachgeordnet. Im Folgenden werden nur die Aspekte der *Candida*-Infektionen beschrieben, die für die pulmonale Candidiasis relevant sind (Dignani et al. 2009; Pappas et al. 2016).

4.3.2 Mikrobiologie

Mindestens 15 *Candida*-Spezies sind bekannt, die im Rahmen einer Immunsuppression eine systemische Infektion verursachen können. Darunter sind fünf *Candida*-Spezies für > 90 % der Fälle invasiver Candidose verantwortlich. Diese umfassen *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*,

C. parapsilosis und *C. krusei*. Aus klinischer Sicht unterscheiden sie sich in erster Linie hinsichtlich ihrer Epidemiologie bzw. Suszeptibilität. Weitere, noch seltenere Spezies sind *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae* und *C. guilliermondii*.

Candida sind kleine unizelluläre Hefepilze. Sie werden auf dem Boden, auf Oberflächen, aber auch im Wasser gefunden. Zudem finden sie sich in Nahrungsmitteln (Brot). Sie besiedeln den Menschen überwiegend im Darm, aber auch auf der Haut, der Urethra und der Vagina. Bei Gesunden findet sich *Candida* in bis zu ca. 5 % in der Mundhöhle, bei hospitalisierten Patienten in bis zu ca. 50 %. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, niedrigen CD4-Zellzahlen sowie unter antineoplastischer Chemotherapie sind die Kolonisationsraten höher.

Candida kann kulturell sowohl auf bakteriellen Medien (z. B. Blutagar) als auch auf Pilzmedien (Sabouraud Agar) gut wachsen. Der CHROMagar[®] erlaubt eine rasche Differenzierung zwischen *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* und *C. dublinensis*.

4.3.3 Übertragung

Die oropharyngeale Candidiasis erfolgt in der Regel über eine Überwucherung bei lokaler und/oder systemischer Immunsuppression. Sie kann durch eine therapieinduzierte Mukositis begünstigt werden und selbst eine Mukositis zur Folge haben bzw. verstärken. In die Lungen gelangt *Candida* entweder über oropharyngeale und ösophageale Aspiration oder hämatogen.

4.3.4 Pathogenese

Für die Entstehung einer *Candida*-Infektion ist eine Immunsuppression Voraussetzung. Eine Reihe von Pathogenitätsfaktoren sind beschrieben; diese erlangen jedoch nur unter der Bedingung der Immunsuppression Relevanz (Dignani et al. 2009).

In älteren Autopsiestudien finden sich Beschreibungen der primären *Candida*-Pneumonie über eine Aspiration aus *Candida*-kolonisierten oberen Atemwegen und ggf. dem Ösophagus. Dies betraf Patienten im Finalstadium mit einer ausgeprägten Mukositis und oralen Candidiasis. Die pulmonale Beteiligung im Rahmen einer hämatogenen Aus-

saat betraf ebenfalls Patienten im Finalstadium. Der Beitrag dieser *Candida*-Pneumonie zur Morbidität und Letalität blieb eher gering (Masur et al. 1977; Haron et al. 1993).

4.3.5 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik einer *Candida*-Pneumonie ist aufgrund ihrer Seltenheit nicht gesondert beschrieben, scheint jedoch unspezifisch. *Candida*-Fungämien mit der Folge einer sekundären pulmonalen Beteiligung gehen häufig mit der Symptomatik einer schweren Sepsis bzw. eines Schocks einher.

4.3.6 Radiologie

Auch radiologisch ist die *Candida*-Pneumonie nicht systematisch evaluiert. In der Röntgen-Thoraxaufnahme zeigen sich vorwiegend Konsolidierungen (Sharma et al. 2005). In der CT werden bei sekundärer *Candida*-Pneumonie multiple kleinere Noduli vorgefunden.

4.3.7 Diagnostik

Candida spp. können in allen respiratorischen Materialien (Sputum, Tracheobronchialsekret, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit) nachgewiesen werden.

Der Nachweis von *Candida* spp. bei schwergradig immunsupprimierten Patienten in respiratorischen Materialien belegt nicht per se eine *Candida*-Pneumonie; er hat eine unzureichende Sensitivität und Spezifität (Kontoyiannis et al. 2002). Andererseits sollte der Nachweis jedoch Anlass für eine Suche nach einer möglichen invasiven Candidose sein. Durch Kulturen mehrerer Körperregionen gleichzeitig kann eine multifokale Kolonisation nachgewiesen werden, die die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer invasiven Candidämie erhöht.

Beweisend für eine *Candida*-Pneumonie ist einzig ein histologischer Nachweis.

Zusätzlich zu respiratorischen Materialien sind Blutkulturen zu gewinnen. Eine invasive Candidose ist eine absolute Therapieindikation.

4.3.8 Antifungale Therapie

Grundregeln der Therapie von *Candida*-Infektionen finden sich in Tab. 5 zusammengefasst.

Bei einer Candidämie sind Echinocandine Mittel erster Wahl (z. B. Anidulafungin, Caspofungin, jeweils in Standarddosierung). Liposomales Amphotericin B (3 mg/kgKG/Tag) stellt eine Alternative dar, ist jedoch mit einer höheren Toxizität belastet.

Nach Isolation von *Candida* in der Blutkultur sollte ein Resistogramm durchgeführt werden. Hier interessiert vor allem die Suszeptibilität auf Azole sowie die von *C. glabrata*, *C. krusei* und *C. parapsilosis*. Die Suszeptibilität einzelner *Candida*-Spezies sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Patienten, die noch kein Azol erhalten haben und hämodynamisch stabil sind, können auch Fluconazol erhalten (bis 800 mg/Tag). Fluconazol

kommt auch im Rahmen einer Fokussierung der Therapie in Frage, sofern eine Suszeptibilität nachgewiesen ist.

Optionen in der Therapie von *C. krusei* umfassen Echinocandine, liposomales Amphotericin B sowie Voriconazol.

Nach Beginn der antifungalen Therapie sollten täglich bis zur Kulturnegativierung Blutkulturen abgenommen werden.

Die Mindesttherapiedauer bei invasiver Candidämie beträgt zwei Wochen nach Negativierung der Blutkultur. Über die Therapiedauer der *Candida*-Pneumonie gibt es keine Empfehlungen, sie sollte mutmaßlich ebenfalls mindestens 14 Tage betragen.

Selbstverständlich muss nach einem Fokus gefahndet und dieser saniert werden. Hierfür kommt bei neutropenischen Patienten nicht nur ein zentraler Katheter in Betracht, sondern vor allem auch der Gastrointestinaltrakt.

Tab. 5 Grundregeln der Therapie von *Candida*-Infektionen

Keine orale Therapie bei	schwerer Immunsuppression, hämodynamischer Instabilität, Resorptionsstörungen.
Azole vermeiden, wenn	kürzliche und/oder prolongierte vorherige Azol-Therapie erfolgt ist, eine relevante Hepatopathie vorliegt, relevante Interaktionen zu erwarten sind (am wenigsten bei Fluconazol).
Amphotericin B vermeiden bei	Niereninsuffizienz.

4.4 Cryptococcus

4.4.1 Allgemeines

Cryptococcus neoformans varietas *gatii* kann bei immungesunden Personen meist transiente, wenig oder gar nicht symptomatische, in der Ausbreitung limitierte Pneumonien verursachen. Diese gehen mit lokalisierten fleckigen Verschattungen

Tab. 6 Suszeptibilität wichtiger *Candida*-Spezies gegenüber antifungalen Substanzen

<i>Candida</i> -Spezies	Azole	Echinocandine	Amphotericin B
<i>C. albicans</i>	+ (<2 % Resistenzen)	+	+
<i>C. glabrata</i>	Meist natürlich resistent gegen Fluconazol (Efflux) Ggf. in höherer Dosierung sensibel Häufige Kreuzresistenz mit anderen Azolen	+	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+
<i>C. krusei</i>	Natürlich resistent gegen Fluconazol (verändertes Zytochrom-P450-Isoenzym) Sensibel auf Voriconazol und Posaconazol	+	+(mit Ausnahmen)
<i>C. parapsilosis</i>	+	Meist empfindlich, jedoch höhere MHK	+
<i>C. lusitanae</i>	+	+	+(mit Ausnahmen)

+ = empfindlich bei > 90 % der Stämme

einher. In der Regel heilen diese spontan aus, gelegentlich verbleiben einzelne Noduli. Diese werden allenfalls zufällig im Rahmen eines Tumorverdachts als solche identifiziert. Selten sind eine mäßige Lymphadenopathie und ein Pleuraerguss.

Ebenfalls selten findet sich eine tracheobronchiale Kolonisation mit *Cryptococcus neoformans* bei Patienten mit fortgeschrittener COPD oder mit Tumoren.

Bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere bei Patienten mit HIV-Infektion, solider Organtransplantation, lymphoproliferativen Erkrankungen sowie medikamentöser Immunsuppression kann es durch *Cryptococcus neoformans* variatio *neoformans* zu interstitiellen Verschattungen und hämatogen zur extrapulmonalen Generalisation mit Meningitis bzw. Meningoenzephalitis kommen.

4.4.2 Mikrobiologie

Cryptococcus ist ein Sprosspilz in seiner ungeschlechtlichen Vermehrungsform. Dieser weist (meistens) eine unterschiedlich große Kapsel auf (10–80 µm). Fünf Serotypen (A, B, C, D und AD) sind definiert und werden in zwei Varen gruppiert: Var *neoformans* (Serotypen A, D, AD) und Var *gatii* (Serotypen B und C). Mittlerweile werden diese Varen aufgrund ihrer molekularen Diversität als *C. neoformans* und *C. gatii* klassifiziert. Diese beiden sind die einzigen humanpathogenen Spezies.

Die geschlechtlichen (teleomorphen) Formen der Kryptokokken heißen *Filobasidiella neoformans* bzw. *Filobasidiella bacillispora*. Diese werden jedoch als Erreger nicht gefunden.

Cryptococcus kann aus Dopamin und L-Dopa Melanin bilden. Dieses macht die Zellwand stabil und schützt vor Schwermetallen, UV-Licht sowie Kälte bzw. Hitze. Melanin ist darüber hinaus ein Virulenzfaktor. Die Polysaccharidkapsel als weiterer Virulenzfaktor besteht überwiegend aus Glukuronoxymannan.

Im Tuschepräparat erscheinen die Kapseln als heller Halo um die Hefezelle.

C. neoformans kommt ubiquitär im Erdboden sowie in Bäumen und Pflanzen vor, ein weiteres häufiges Habitat ist der Vogelkot. *C. gatii* tritt demgegenüber überwiegend in subtropischen

und tropischen Gebieten sowie zuletzt auch in Kalifornien und Vancouver Island auf und wird dort vor allem in der Rinde von Eukalyptusbäumen gefunden.

4.4.3 Übertragung

In der Regel erfolgt die Übertragung aerogen über die Umwelt, vor allem über Staub von Vogel- bzw. Taubenkot. Aufgrund der Größe der eingetrockneten Sporen von 1–3 µm erfolgt eine alveoläre Deposition. Eine generalisierte Kryptokokkose kann auch endogen über die Haut, einen thorakalen Lymphknoten-Komplex oder abgekapselte Granulome in der Lunge entstehen. Rezidive können über die Prostata ihren Ausgang nehmen.

Seltene Übertragungen sind möglich über infizierte Transplantate sowie (ausnahmsweise) nosokomial von Mensch zu Mensch.

4.4.4 Pathogenese

Nach Inhalation stellt die Schleimhaut des Tracheobronchialsystems die erste Abwehrlinie dar. In den Alveolen sind besonders die Makrophagen an der Abwehr beteiligt.

Die wichtigsten Virulenzfaktoren des *Cryptococcus* umfassen wie erwähnt die Polysaccharidkapsel und das Melanin. Die Virulenz hängt vor allem von der Größe der Kapsel ab. Diese kann die Leukozytenmigration und Zytokinbildung hemmen; die freigesetzte Kapselsubstanz kann Komplement depletieren. Schließlich spielen noch freigesetzte Enzyme eine Rolle.

Kommt es zur Infektion, hängt die Abwehr entscheidend von der Funktion der T-Lymphozyten, NK-Zellen und Granulozyten ab. T-Zellen stimulieren ihrerseits die Alveolarmakrophagen. So wird verständlich, dass *Cryptococcus*-Infektionen vor allem bei Patienten mit T-Zell-Defizienz manifest werden.

Nach Etablierung der Infektion im Lungengewebe (seltener in der Haut) und weiterer Vermehrung kann es bei schwerer Immunsuppression zu einer Generalisation kommen. Dabei ist das ZNS der Hauptdilektionsort, möglicherweise aufgrund des Vorkommens von L-Dopa.

Die Erkennung einer (symptomatischen) Pneumonie als Vorstufe einer Generalisation und die

frühe therapeutische Intervention sind daher besonders wichtig.

4.4.5 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik einer Cryptococcus-Pneumonie ist unspezifisch.

4.4.6 Radiologie

Die radiologischen Befunde beim immunsupprimierten Patienten mit einer Cryptococcus-Pneumonie sind ebenfalls unspezifisch. Sie umfassen fokale oder diffuse interstitielle Verschattungen, hinzu kann eine thorakale Lymphadenopathie kommen. Gelegentlich finden sich Pleuraergüsse.

4.4.7 Diagnostik

Cryptococcus kann in der BALF sowie in der transbronchialen Biopsie nachgewiesen werden. Die BALF wird mikroskopisch mittels des Tuschepräparats (India ink) untersucht. Kulturell wachsen diese auf Blut- oder Sabouraud-Agar binnen 2–4 Tagen. Um eine Verwechslung mit *Candida* spp., vor allem bei gleichzeitigem *Candida*-Wachstum, zu vermeiden, können Selektivagars eingesetzt werden (Negersaat-Agar, Inositol-Agar). Ersterer zeigt die typische Braunfärbung der Kolonien.

Der Polysaccharid-Antigentest im Serum ist sehr sensitiv und spezifisch (85 bzw. 97 %), im Liquor erreicht die Sensitivität über 90 %. Die Sensitivität des Antigentests ist dabei jeweils höher als die der Mikroskopie und der Kultur. Die besten Ergebnisse erzielt dabei ein Enzymimmunoassay (EIA).

Ein positiver Antigentest bei negativer Färbung und Kultur ist hinreichende Indikation für eine antifungale Therapie.

4.4.8 Antifungale Therapie

Wirksame Substanzen

Unbehandelt ist die Cryptococcus-Generalisation immer tödlich. Daher ist eine frühe und wirksame Therapie entscheidend.

Eine Kolonisation mit Cryptococcus sollte beim immunsupprimierten Patienten immer behandelt werden; Daten zur Substanzwahl

sind jedoch nicht verfügbar. Ggf. ist eine Therapie mit Fluconazol ausreichend.

Im Fall einer Cryptococcus-Pneumonie sollte immer eine Lumbalpunktion erfolgen und auf Cryptococcus zum Ausschluss eines ZNS-Befalls untersucht werden. Ggf. kommt bei lokalisierter Konsolidierung auch eine thoraxchirurgische Resektion in Betracht.

Die initiale Therapie der Wahl bei Patienten mit Immunsuppression und generalisierter Cryptococcose ist die Kombination aus liposomalem Amphotericin B plus 5-Flucytosin. Letztere Substanz penetriert besser in das ZNS, muss jedoch aufgrund der hohen Neigung zur Resistenzentwicklung immer in Kombination gegeben werden. Tatsächlich besteht auch ein synergistischer Effekt. Um die Toxizität zu verringern, wird diese Kombinationstherapie auf zwei Wochen begrenzt, danach über 8–10 Wochen mit Fluconazol fortgesetzt.

Weitere Optionen sind aufgrund ihrer hohen Aktivität gegen Cryptococcus Voriconazol und Posaconazol.

Das bevorzugte Therapieschema geht aus Tab. 7 hervor.

Therapieüberwachung

Serielle Liquorkontrollen sind notwendig. Sie werden vorgenommen nach zwei Wochen Therapie, nach Ende der Konsolidierungstherapie und bei jeder Progredienz des Krankheitsverlaufs.

Während der Therapie kommt es zum langsamen Abfall des Antigens, daher sind serielle Bestimmungen des Antigens sinnvoll.

Rezidivprophylaxe

Eine Rezidivprophylaxe mit Fluconazol ist immer indiziert. Sie reduziert die Rezidivrate bei HIV-infizierten Patienten auf ca. 4 %. Sie wird daher auch bei Non-HIV-Patienten empfohlen.

Die Dauer richtet sich bei HIV-infizierten Patienten nach der CD4-Zellzahl; bei einer Zahl > 100–200/μl kann sie eingestellt werden. Um ein IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) zu vermeiden, sollte eine HAART erst nach Ende der antifungalen Therapie oder wenigstens nach deutlicher Reduktion der Keimlast begonnen werden, zudem sollte die HAART

Tab. 7 Therapieschema der invasiven Cryptococcus-Infektion bzw. -Generalisation

Initiale Therapie (über zwei Wochen; für den Fall positiver Liquorkulturen wird die initiale Therapie über insgesamt 3–4 Wochen durchgeführt)	Liposomales Amphotericin B (3–5 mg/kgKG) plus 5-Flucytosin (100 mg/kgKG), aufgeteilt in 4 Dosen
Konsolidierungstherapie	Fluconazol (800 mg/Tag Ladedosis für zwei Tage, dann 400 mg/Tag)
Erhaltungstherapie	Fluconazol 200 mg/Tag

zusammen mit einer gegen Cryptococcus-wirksamen Substanz gegeben werden.

Bei Non-HIV-Patienten wird eine Dauer von 6–12 Monaten empfohlen.

4.4.9 Prävention

Risikopatienten mit schwerer Immunsuppression sollten Kontakte zu Vögeln bzw. Tauben meiden. Ebenso sollten Aufenthalte an Orten mit Eukalyptusbäumen vermieden werden.

Grundsätzlich ist eine Prophylaxe mit Fluconazol wirksam.

4.5 Aspergillose

4.5.1 Allgemeines

Aspergillus spp. sind die wichtigsten Vertreter der humanpathogenen Schimmelpilze. Invasive Aspergillosen werden ausschließlich bei schwergradig immunsupprimierten Patienten gesehen. Die Lunge ist bevorzugtes Befallsorgan. Im fortgeschrittenen Stadium sind Aspergillosen fast immer tödlich. Nur eine Kenntnis der Krankheitsbilder sowie eine hohe Aufmerksamkeit für Aspergillosen mit früher Einleitung einer wirksamen antifungalen Therapie führen zu einer Verbesserung der Prognose (Patterson et al. 2016; Richardson und Hope 2009).

4.5.2 Mikrobiologie

Aspergillus spp. sind ubiquitäre Schimmelpilze, die auf organischen Oberflächen wachsen. Das Genus Aspergillus umfasst über 200 Spezies,

jedoch sind nur einige wenige als Infektionserreger relevant. Am häufigsten (>80 %) ist *A. fumigatus*. Weitere wichtige Spezies sind:

- *A. flavus*
- *A. niger*
- *A. terreus*

Seltene Spezies umfassen *A. nidulans*, *A. oryzae*, *A. ustus* und *A. versicolor*.

Aspergillus sind anamorphe, asexuelle Fadenpilze, die sich durch Konidien vermehren. Die Konidien sind klein und widerstandsfähig gegenüber höheren Temperaturen und Austrocknung. Die Sporen keimen und bilden einzelne Hyphen, die sich in ca. 45-Grad-Winkeln teilen und septiert sind. An der Oberfläche des Hyphengeflechts (Myzels) bilden sich Konidiosporen, die neue Sporen bilden und in der Luft schweben.

Auf der Kulturplatte haben Aspergillen unterschiedliche Farben und einen samtartigen Aspekt. *A. fumigatus* hat seinen Namen durch die rauchgrüne Farbe des Pilzes (fumus = lat. Rauch), *A. niger* durch die schwarze Farbe.

Aspergillus fumigatus wächst auch bei hohen Temperaturen (bis zu 50 °C) und benötigt zum Wachstum Wasser und Kohlen- bzw. Stickstoffsubstrate. Diese Eigenschaft begründet seine hohe Pathogenität bei immunsupprimierten Wirten.

Geeignete Materialien zum mikroskopischen und kulturellen Aspergillus-Nachweis sind Atemwegsmaterialien wie Sputum und/oder bronchoalveoläre Lavage.

4.5.3 Übertragung

Die Übertragung einer Aspergillose erfolgt aero-gen über die Außen- und Innenluft außerhalb und innerhalb des Krankenhauses. Risikofaktoren für eine hohe Aspergillus-Exposition sind ungeschützte Bauarbeiten, Komposte, aber auch frische Pflanzen (möglicherweise Topf- und Schnittblumen) bzw. Nahrung (Salate).

Dennoch gibt es keinen klaren Zusammenhang zwischen den Konidienzahlen in der Luft und der Häufigkeit von Aspergillus-Infektionen.

4.5.4 Pathogenitätsfaktoren

Aspergillus spp. tragen eine Reihe von Pathogenitätsfaktoren, darunter Mykotoxine wie Gliotoxin, Katalasen, Proteasen und Elastinasen.

Filler und Sheppard (2006) haben ein ein-drucksvolles Modell für die Pathogenese der angioinvasiven Aspergillose vorgestellt. Dem-nach verläuft die Infektion in folgenden Stadien:

- Inhalation von Konidien, die auf pulmonalen Epithelzellen adherieren
- Induktion der Endozytose der Konidien durch diese Epithelzellen
- Ausbildung von Hyphen innerhalb der Epithelzellen
- Austritt der Hyphen aus den Epithelzellen
- Penetration der Hyphen durch die abluminale Seite der Endothelzellen mit der Folge von Endothelzellschäden, Ausbildung einer entzündlichen Reaktion
- Hämatogene Dissemination und Adhäsion bzw. Penetration der luminalen Seite der Endothelzellen

4.5.5 Immunantwort

Die erste Linie der Immunantwort sind die Alveolarmakrophagen. Diese ingestieren und zerstören die inhalierten Konidien. Neutrophile sind in der Lage, eventuell durch Auskeimung entstandene Hyphen zu zerstören.

Über dendritische Zellen wird des Weiteren eine T-Helfer-Zellantwort gesteuert. Die Mustererkennung des Pathogens erfolgt über PRR (pattern recognition receptors) und Toll-like Rezeptoren (überwiegend TLR 2 und 4).

4.5.6 Klinische Manifestationen

Insgesamt sind sechs verschiedene Präsentationen der Aspergillose bekannt.

1. Aspergillom

- Hierbei handelt es sich um eine Ansammlung von Debris aus Mukus und Zellresten mit *Aspergillus*-Myzelien in einer präformierten Höhle. Die Aspergillen sind meist nicht invasiv, können jedoch zu Blutungen führen.

2. Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

- Überwiegend bei langjährigen Asthmatikern kommt es zur bronchialen Kolonisation mit *Aspergillus* spp. (sehr häufig *A. fumigatus*). Darauf erfolgt eine hypererge Reaktion vom Typ 1 mit entzündlicher Destruktion der Epitheloberfläche, Bronchiektasenbildung und ausgeprägter zäher Sekretretention. Typisch ist ein sehr hoher IgE-Wert (>1000/IU).

3. Chronisch-nekrotisierende Aspergillose (CNA)

- Überwiegend bei Patienten mit COPD und M. Bechterew kommt es zu einer langsam fortschreitenden, chronifizierten Entzündung mit Nekrose- und Kavernenbildung in den apikalen Lungenpartien. Klinisch reflektiert sich diese durch eine chronische Malaise, Husten, Auswurf und Gewichtsverlust. Die CNA wird auch als semiinvasive Aspergillose bezeichnet.

4. Aspergillus-Bronchopneumonie

- Die Aspergillus-Infektion breitet sich von der bronchialen Oberfläche aus und invadiert das Lungengewebe. Es gibt eine bronchiale und eine pneumonische Verlaufsform.

5. Angioinvasive Aspergillose

- Hierbei handelt es sich um eine systemische, hämatogene Generalisation der Aspergillus-Infektion. Ausgehend meistens von den Lungen kommt es zu einer infarktoiden Ausbreitung in der Lunge und prinzipiell jedem anderen Organ.

Aspergillom und ABPA treten bei Immungesunden auf, Bronchopneumonie und angioinvasive Verlaufsform haben einen schwergradig immunsupprimierten Wirt zur Voraussetzung, vor allem Patienten mit prolongierter Neutropenie. Die CNA wird demgegenüber meist bei Patienten mit limitierter Immunsuppression gesehen, z. B. Diabetes mellitus und/oder chronischer, auch niedrigdosierter Steroidtherapie.

6. Tracheobronchiale Aspergillose

- Neben der ABPA des Immungesunden wurden neuerdings auch solche des immunsupprimierten Patienten definiert. Eine beson-

dere Verlaufsform mit nekrotisierenden Granulomen ist die bronchozentrische Granulomatose.

- Für die ulzeröse Tracheobronchitis sind diskrete Ulcera bzw. Plaques der Schleimhaut charakteristisch. Die pseudomembranöse Tracheobronchitis geht mit Ausbildung von unter Berührung leicht blutenden weißlichen Membranen einher; diese kann allein oder zusammen mit einer Pneumonie des schwergradig Immunsupprimierten vorkommen und wird zu den invasiven Aspergillosen gezählt.
- Eine bronchial lokalisierte Aspergillose kann bei Patienten nach Lungen(lappen)resektionen im Bereich der Anastomose entstehen.
- Insgesamt kommen tracheobronchiale Aspergillosen am häufigsten bei lungentransplantierten Patienten vor, aber auch bei Patienten mit AIDS, hämatonkologischen Erkrankungen sowie medikamentöser Immunsuppression. Die Membranbildung kann bis zur Obstruktion des Tracheallumens führen (Tasci et al. 2000).

4.5.7 Klinische Symptomatik

Die Symptomatik einer Aspergillus-Pneumonie ist unspezifisch mit Fieber, Husten und Dyspnoe. Hinweise auf eine Aspergillose können pleuritische Schmerzen und/oder Hämoptysen bzw. eine Hämoptoe sein.

4.5.8 Radiologie

Methode der Wahl bei Risikopatienten ist die CT des Thorax. Auf Kontrastmittel kann in der Regel verzichtet werden. Der frühzeitige Einsatz der CT führt bei neutropenischen Patienten mit persistierendem Fieber zu einer früheren Pneumonie-Diagnose und dadurch zu einer besseren Prognose (Caillot et al. 1997; Heussel et al. 1997). Von der CT geht daher der diagnostische Algorithmus aus (Abb. 1).

Aspergillus-Pneumonien weisen in der CT eine Reihe von Charakteristika auf. Diese umfassen (Greene et al. 2007):

- Fleckige, konsolidierende Verdichtungen entlang des bronchovaskulären Bündels und dreiecksförmige subpleurale (infarktoid) Präsentation
- Kleine noduläre Verdichtungen
- Halo-Zeichen (rundliche Verdichtung > 1 cm mit Milchglas-Umrandung)
- Einschmelzungen von Verdichtungen mit Ausbildung von Luftsicheln („air crescent sign“, dt: Luftsichelzeichen)

Zudem können Lymphadenopathie und Pleuraerguss vorhanden sein.

Halo und Luftsichelzeichen sind frühe bzw. späte Manifestationen (Caillot et al. 2001). Der Halo entsteht aus einem Entzündungsherd mit peripherer Einblutung, das Luftsichelzeichen meist erst nach Regeneration der Neutrophilen im Rahmen einer ausgedehnten Nekrotisierung. Ein sehr spätes Zeichen sind ausgedehnte Kavitationen.

Das umgekehrte Halo-Zeichen (zentrale Milchglasverdichtung mit dichtem Ring) ist häufiger bei Mukor-Pneumonien.

Da die CT sehr früh eingesetzt wird, sollten späte Manifestationen eher zur Ausnahme gehören.

So wichtig die CT für die Diagnostik auch ist, so wenig sind die oben genannten typischen Befunde hinreichend diagnostisch für eine Aspergillose. Andere Diagnosen bzw. Pilzinfektionen (Mukor!) müssen erwogen werden. Daher ist der Versuch des histologischen und/oder mikrobiologischen Nachweises und/oder die Bestimmung weiterer Biomarker angezeigt.

4.5.9 Diagnostik

Allgemeines

Die Sicherung einer Aspergillus-Pneumonie ist schwierig. Beweisend ist lediglich der histologische Nachweis von Aspergillus-Hyphen in der Schleimhaut der Atemwege und/oder in Alveolen. Auffällig ist dabei die Tendenz der Gefäßinvasion. Hyphen stellen sich mit spitzwinkligen Abzweigungen von etwa 45 Grad dar.

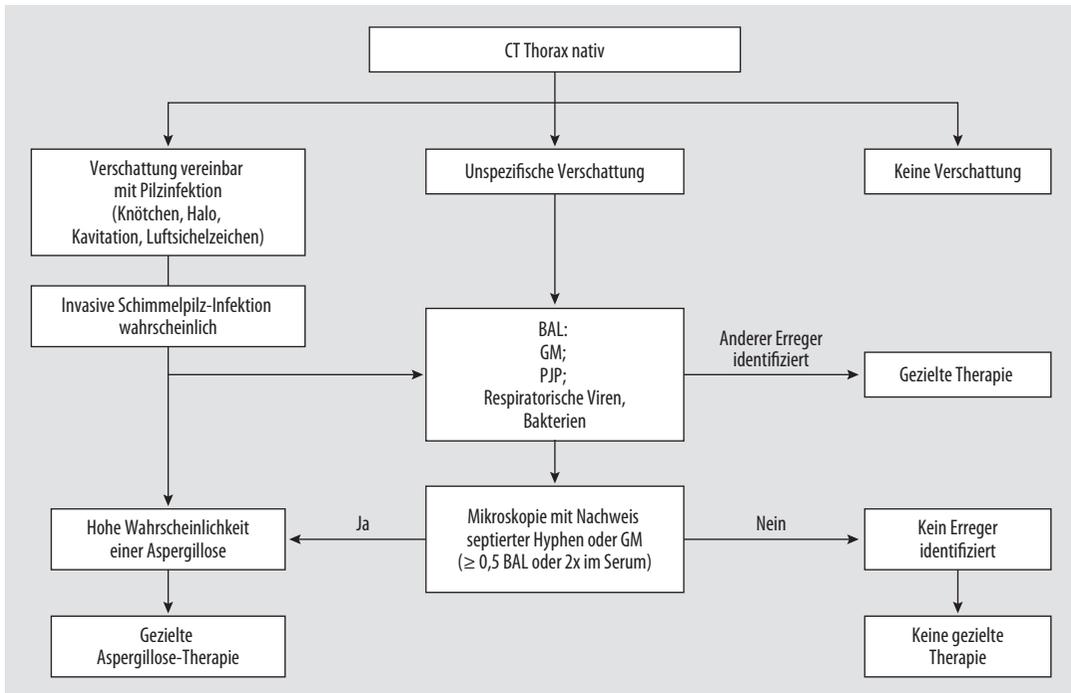


Abb. 1 „Kölner“ Algorithmus der Diagnostik bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen und Fieber unklarer Genese unter Neutropenie. Ausgangspunkt des Algorithmus ist das low dose CT ohne Kontrastmittel,

das drei Konstellationen erbringen kann. Modifiziert nach Liss et al. 2015, mit freundlicher Genehmigung von Blackwell Verlag GmbH – John Wiley & Sons Inc

Kultur und Histologie

Gewebsmaterialien sollten immer kulturell und histologisch untersucht werden.

Methode der Wahl zum Nachweis von Aspergillus-Pneumonien ist die Bronchoskopie. Sie erlaubt die wichtige Inspektion der Schleimhaut des Tracheobronchialbaums, die Gewinnung einer BAL sowie ggf. einer Biopsie.

Ein kultureller Nachweis aus Sputum oder bronchoalveolärer Lavage ist jedoch nur in bis zu 30 % möglich. Eine positive Kultur ist andererseits nicht beweisend für eine Aspergillus-Infektion, sollte aber Anlass zu weiterer Diagnostik geben. Differentialdiagnostisch kann es sich um eine Kolonisation, aber auch eine Labor-kontamination handeln.

Sofern möglich, sollte eine Biopsie endo- bzw. transbronchial oder transthorakal CT-gesteuert gewonnen werden. Bronchoskopisch auffällige Membranen sollten in jedem Fall biopsiert werden. Dies ist meist auch bei Thrombozytopenie

möglich, da sehr kleine Proben aus oberflächlicher Schicht ausreichend sind.

Praxistipp

Sollten bronchoskopisch Abscheidungsthoromben sichtbar sein (häufiger bei Blutungen im Rahmen der angioinvasiven Aspergillose), so sollten Teile von diesen geborgen und kulturell sowie histologisch untersucht werden. Der histologische Nachweis von Hyphen ist diagnostisch.

Ein Nachweis in Blutkulturen gelingt nahezu nie.

Eine routinemäßige Resistenztestung sollte erfolgen.

Antigentests

Galaktomannane sind Bestandteil der Zellwand von Aspergillus spp. Der Platelia[®]-Galakto-

mannan (GM) Enzymimmunoassay im Serum ist weitgehend spezifisch für Aspergillen. Im Serum weist dieser bei hämato-onkologischen Patienten mit Neutropenie eine hohe Sensitivität von ca. 70 % für (invasive) Aspergillus-Infektion auf (Pfeiffer et al. 2006). Die Sensitivität ist bei anderen Populationen deutlich geringer.

Störfaktoren, die die Sensitivität einschränken, umfassen

- eine bestehende Aspergillus-wirksame Prophylaxe oder Therapie (diese reduzieren die Antigenlast),
- potenziell die vorherige Gabe von β -Lactamen, vor allem Amoxicillin-Clavulansäure und Piperacillin-Tazobactam (obwohl die falsch-positive Rate durch unreine Präparationen zuletzt offenbar keine Rolle mehr spielt).

Der GM-Test kann auch in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) untersucht werden und erzielt bei Patienten mit Neutropenie vergleichbare Ergebnisse wie im Serum (Heng et al. 2015). Bei schwerkranken Patienten mit COPD, Leberzirrhose und medikamentöser Immunsuppression auf der Intensivstation und Aspergillose ist der GM-Nachweis in der BALF demjenigen im Serum überlegen.

Der GM-Test im Serum kann bei hämato-onkologischen Patienten seriell (z. B. zweifach pro Woche) als Surveillance eingesetzt werden. Besteht allerdings eine Aspergillus-wirksame Prophylaxe, resultieren bei sehr niedriger Prävalenz viele falsch-positive Ergebnisse (Duarte et al. 2014).

Ein weiterer Antigentest ist das 1,3- β -D-Glucan. Es wird durch den Tachypleus- oder Limulus-Assay bestimmt. Der Test ist prädiktiv für eine invasive Pilzinfektion, aber nicht spezifisch für Aspergillen, sondern auch positiv bei invasiven Candidosen, *Fusarium* spp. und *Pneumocystis jirovecii* (Ostrosky-Zeichner et al. 2005; Marty und Koo 2007; Sulahian et al. 2014). Der relative Wert von GM und 1,3- β -D-Glucan für die Diagnose einer invasiven Aspergillose wird kontrovers beurteilt.

PCR

Ein einmaliger positiver PCR-Nachweis allein ist nicht diagnostisch. Nach neueren Daten sind jedoch zwei positive Nachweise in Blut oder Serum prädiktiv für eine invasive Aspergillose (Arvanitis 2014).

Die PCR in der BALF erzielt vergleichbare Ergebnisse zum GM in der BALF (Avni et al. 2012; Arvanitis et al. 2014). Die Kombination beider Tests erzielt die besten Ergebnisse (Heng et al. 2015).

GM und PCR gemeinsam sind gegenüber dem alleinigen Einsatz von Histologie und Kultur bei hämato-onkologischen Patienten in der Lage, den kalkulierten Gebrauch von Aspergillus-wirksamen Substanzen deutlich zu reduzieren (Morrissey et al. 2013). Durch ein GM/PCR-basiertes Monitoring konnte auch eine frühere Diagnosestellung belegt werden (Aguado et al. 2015).

4.5.10 Synopsis

Aufgrund der Schwierigkeiten in der Sicherung der Aspergillose wurden von der EORTC und im Rahmen von Studien konditionale Kriterien für eine gesicherte, wahrscheinliche oder mögliche Aspergillose festgelegt. Diese werden im Rahmen der Darstellung der Diagnostik der Aspergillose bei Neutropenie dargestellt (Kap. ► [Pneumonie unter Neutropenie](#)).

4.5.11 Antifungale Therapie der invasiven Aspergillose

Grundsätzlich gilt, dass die antifungal wirksame Therapie so rasch wie möglich begonnen werden sollte.

Die meisten Daten zur Therapie der invasiven Aspergillose stammen von Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen einschließlich Stammzelltransplantation sowie von Patienten mit Organtransplantation.

Kalkulierte Therapie bei Fieber unklarer Genese unter Neutropenie

Die Schwierigkeiten der Diagnose einer invasiven Aspergillose einerseits und die hohe prognostische Bedeutung der frühen Gabe einer wirksamen Therapie andererseits bringen es mit sich, dass bei Hochrisikopatienten für eine prolongierte Neuro-

penie von ≥ 10 Tagen (vor allem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in der Induktionsphase und Patienten mit allogener Stammzelltransplantation), die auf eine antibakterielle Therapie nicht ansprechen, eine kalkulierte antifungale Therapie indiziert ist.

Eine Alternative stellt die Biomarker-gesteuerte präemptive Therapie dar. Beide Antigentests (GM und β -1,3-D-Glucan) sowie die PCR sind dafür geeignet (siehe oben).

Optionen in der kalkulierten Therapie des Fiebers unter Neutropenie sind Caspofungin und liposomales Amphotericin B. Voriconazol ist nur mit Einschränkungen geeignet.

Primärtherapie

Mittel der Wahl war bis vor kurzem Voriconazol (Herbrecht et al. 2002). Die erste Alternative stellt liposomales Amphotericin B dar (Cornely et al. 2007). Eine neue wirksame und geprüfte Substanz ist Isavuconazol, das aufgrund der geringeren Toxizität Vorteile gegenüber Voriconazol aufweist (Miceli und Kauffman 2015; Maertens et al. 2016).

Es gibt auch Daten zur Caspofungin in der Primärtherapie (Candoni et al. 2005; Groetzner et al. 2008; Viscoli et al. 2009; Herbrecht et al. 2011; Cornely et al. 2011). Caspofungin kann in der Primärtherapie bei Patienten eingesetzt werden, bei denen Voriconazol und liposomales Amphotericin B kontraindiziert sind.

Eine Prophylaxe mit Posaconazol determiniert ebenfalls die Auswahl der Primärtherapie. So wird im aktuellen Behandlungsalgorithmus von Patienten mit definierten hämato-onkologischen Erkrankungen der Kölner Arbeitsgruppe nur solchen Patienten Isavuconazol oder Voriconazol in der Primärtherapie verabreicht, die keine Prophylaxe erhalten haben, ansonsten wird liposomales Amphotericin B eingesetzt oder (falls dieses kontraindiziert ist) Caspofungin (Liss et al. 2015) (Abb. 2).

Generell wird im Rahmen einer Therapie mit Voriconazol ein serielles therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) ab dem 4ten bis 7ten Tag empfohlen.

Itraconazol wird nicht mehr empfohlen.

Der Wert von Kombinationstherapien aus liposomalem Amphotericin B und Caspofungin (Caillet et al. 2007; Rieger et al. 2008), Voriconazol plus Caspofungin (Singh et al. 2006; Thomas et al. 2010) bzw. Anidulafungin (Marr et al. 2015) in der Primärtherapie ist trotz einiger positiver Signale nicht geklärt.

Die Therapiedauer beträgt 6–12 Wochen, in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Dauer der Immunsuppression, vom Schweregrad der Infektion, der Verträglichkeit und dem Ansprechen. Thoraxchirurgische Optionen sind zu prüfen.

Nach Behandlungserfolg ist bei Patienten mit fortgesetzter schwerer Immunsuppression eine Sekundärprophylaxe indiziert. Hierfür ist grundsätzlich das zuletzt erfolgreich eingesetzte Antimykotikum das Mittel der Wahl.

Sofern möglich, sollte die Immunsuppression reduziert oder aufgehoben werden. Der Wert adjunctiver Maßnahmen (G(M)-CSF, Granulozytentransfusionen) ist nicht hinreichend untersucht.

Salvage-Therapie

Grundprinzipien einer Salvage-Therapie umfassen:

- den Wechsel der antifungalen Substanzklasse oder die Hinzufügung einer neuen Substanzklasse (im Sinne einer Kombinationstherapie),
- Reduktion oder Aufhebung der Immunsuppression wo immer möglich,
- ggf. chirurgische Resektion zugänglicher Herde, vor allem bei Herden in der Nähe der großen Gefäße, Brustwandinfiltration und schwerer Hämoptoe.

Über die wirksamen Substanzen hinaus, die in der Primärtherapie zum Einsatz kommen können, sind Caspofungin (Maertens et al. 2004) und Posaconazol (Walsh et al. 2007) eine zusätzliche Option. Für Kombinationstherapien liegen widersprüchliche Daten vor (Marr et al. 2004; Maertens et al. 2006; Mihu et al. 2010).

Besonderheiten in der Therapie der tracheobronchialen Aspergillose

Die systemische Therapie unterscheidet sich nicht von anderen angioinvasiven Formen der Asper-

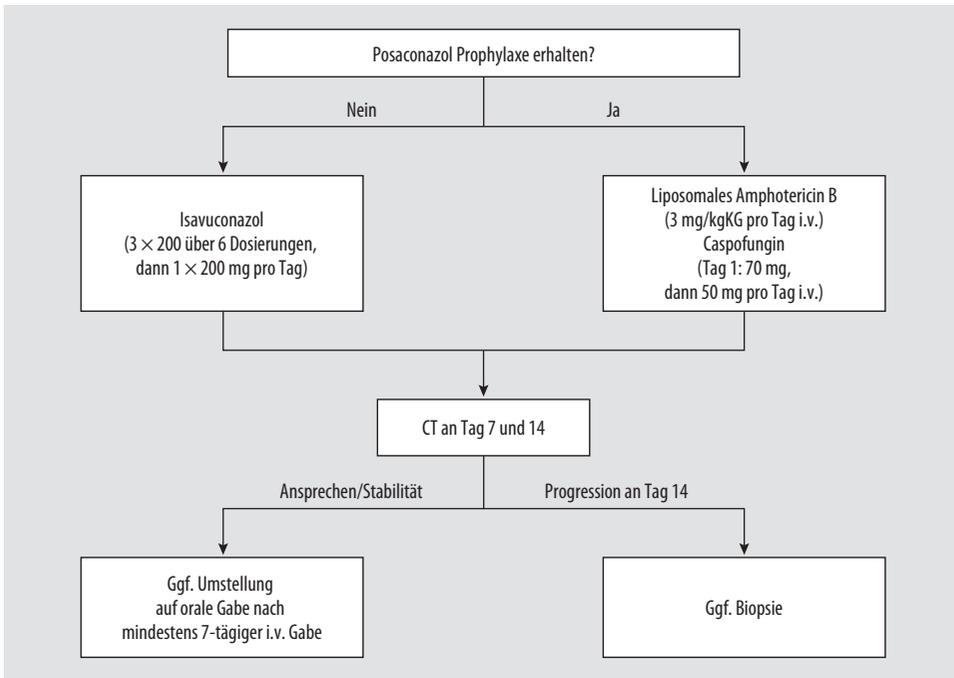


Abb. 2 „Kölner“ Behandlungsalgorithmus der invasiven Aspergillose bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen und Neutropenie. Modifiziert nach Liss

et al. 2015, mit freundlicher Genehmigung von Blackwell Verlag GmbH – John Wiley & Sons Inc

gillose. Bei Patienten nach Lungentransplantation wird eine zusätzliche inhalative Therapie mit Amphotericin B empfohlen.

Zudem sollten bei obstruktiven Verlaufsformen ggf. Optionen der interventionellen Bronchologie erwogen werden, um die Atemwege wieder zu eröffnen (Tasci et al. 2000; Tasci et al. 2006).

4.5.12 Therapieversagen

Bevor von einem Therapieversagen gesprochen werden kann, sollten folgende Voraussetzungen gegeben sein:

- Persistierende klinische Zeichen einer aktiven Infektion nach angemessener Therapiedauer (7–14 Tage nach Therapiebeginn) (Vehreschild et al. 2017)
- Bestätigung der Verdachtsdiagnose im Verlauf
- Ausschluss Superinfektion bzw. Mischinfektion
- Korrekte antifungale Therapie in Substanzwahl und Dosis

- Ausschluss pharmakokinetischer Besonderheiten, die ein Therapieversagen begünstigen (Minderperfusion bei Abszess, Emyem, Nekrosen etc.)
- Ausschluss IRIS (bei HIV-infizierten Patienten)

Mögliche Ursachen eines Therapieversagens umfassen:

- Wirtsfaktoren
 - Schweregrad der Grunderkrankung
 - Schweregrad und Dauer der Immunsuppression
- Falsche Diagnose
- Primäre und sekundäre Resistenz gegen antifungale Substanz
- Mischinfektion
- Geringe Gewebspenetration der antifungalen Substanz
 - Pharmakokinetik und -dynamik
 - Interaktionen
 - Biofilme
 - Geringe Durchblutung (Abszesse, Nekrosen)

- Toxizität der antifungalen Substanzen
- IRIS (Immunrekonstitutions-Syndrom)

Möglichkeiten der Behandlung bei Vorliegen eines Therapieversagens sind im Einzelnen (Nucci und Perfect 2008):

- Überprüfung der Diagnose
- Identifikation des *Aspergillus*-Isolats bis auf Spezies-Ebene (Cave: *A. terreus*, *A. ustus*, *A. lentulus*)
- Prüfung der *in vitro* Suszeptibilität von Azolen, Polyen und Echinocandin
- Serumspiegel (Azole, vor allem Voriconazol)
- Überprüfung chirurgischer Optionen
- Wechsel der Substanzklasse
- Erwägung einer Kombinationstherapie

4.5.13 Prophylaxe

Die besten Daten für eine Prophylaxe liegen für Posaconazol vor. Voriconazol, aber auch Caspofungin sowie inhalierbares Amphotericin B sind mögliche Alternativen.

Die Empfehlungen zur Prophylaxe sind je nach zugrundeliegender Form der Immunsuppression unterschiedlich (siehe dort).

Durchbruchsinfektionen

Bei Durchbruchsinfektionen trotz Prophylaxe ist ein Wechsel der Substanzklasse angezeigt.

4.5.14 Prävention

Hochrisiko-Patienten für eine prolongierte Neutropenie, vor allem Patienten mit allogener Stammzell-Transplantation, sollten im Krankenhaus in einer abgeschlossenen, vor Schimmelpilzen geschützten Umgebung behandelt werden. Kontakt zu Pflanzen und Schnittblumen sollte möglichst unterbleiben. Die Patienten sind vor Staubexposition im Rahmen von Bautätigkeiten zu schützen. Im häuslichen Bereich sollte keine Gartenarbeit geleistet und Kontakt zu Kompost vermieden werden.

Statt einer (nicht aussagekräftigen) Surveillance von Konidienzahlen sollte eine Surveillance von Schimmelpilz-Infektionen im Krankenhaus

erfolgen. Exzess-Inzidenzen und Fälle bei Patienten mit geringem Risiko müssen eine Überprüfung der hygienischen Situation nach sich ziehen.

4.6 Mukormykose-Erreger (Mucorales)

4.6.1 Allgemeines

Die Mukormykose-Erreger (sogenannte Mucorales) umfassen sieben klinisch relevante Genus:

- *Absidia* spp. (heute *Lichtheimia*)
- *Mucor* spp.
- *Rhizopus* spp.
- *Rhizomucor* spp.
- *Apophysomyces* spp.
- *Cunninghamella* spp.
- *Saksenaia* spp.

Gemeinsam verursachen diese Pilze rhinocerebrale, pulmonale, kutane und disseminierte Infektionen, typischerweise durch vaskuläre Invasion und Nekrose.

Die konventionelle Subsumtion der Mukormykose-Erreger unter die Zygomyceten ist von einigen Autoren verlassen, unter anderem auch deshalb, weil zu diesen Entomophthoromykosen gehörten, die gänzlich verschiedene Infektionen verursachen (Cornely et al. 2013; Ostrosky-Zeichner et al. 2009).

4.6.2 Mikrobiologie

Mucorales sind weltweit verbreitet und werden in jedwedem organischen Abfall vorgefunden.

In der Kultur erscheinen Mukormykose-Erreger von wolliger Struktur und farblich graubraun bis grau-schwarz, ältere Kulturen können gummiartige Konsistenz annehmen. Die Kolonien weisen eine hohe Wachstumsdynamik auf. Zuweilen füllen sie die ganze Petri-Schale aus und heben den Deckel ab („lid lifter“).

Sie wachsen als Myzel; ihre Hyphen sind irregular geformt, breit (7–25 µm) und überwiegend nicht septiert. Die Teilung der Hyphen erfolgt im Gegensatz zu *Aspergillus* spp. in 90-Grad-Winkeln. Carbohydrate sind die bevorzugten Substrate.

Die Verbreitung erfolgt aerogen über Sporen, die in Sporangien enthalten sind. Eine Neutropenie bzw. Neutrophilen-Funktionsstörung ist häufigste Voraussetzung für eine Invasion in gesundes Gewebe (Ostrosky-Zeichner et al. 2009).

Differenzierung

Eine Differenzierung der Mukormykose-Erreger ist zur Zeit noch nicht therapeutisch relevant, wohl von epidemiologischer Bedeutung. Eine Differenzierung der Genus bzw. Spezies über Mikroskopie, Histologie und Kultur allein ist nicht möglich. Hierzu sind molekularbiologische Methoden erforderlich.

Einige Charakteristika sind jedoch auch mikroskopisch erkennbar. Diese beziehen sich auf das Vorhandensein bzw. Spezifika der Rhizoide (= wurzelähnliche Gebilde), Sporangiphoren (= Träger der Sporangien) und Sporangien (= sackartige Fruchtblätter, in deren Inneren die Sporangiosporen entstehen).

Resistenztestung

Standardmethode für die Resistenztestung nach EUCAST und CLSI ist die Mikrodilutionsmethode. Trennwerte zur Beurteilung der Suszeptibilität sind jedoch noch nicht etabliert. Definitiv keine Aktivität gegen Mucorales haben Fluconazol, Voriconazol sowie Echinocandine (Cornely et al. 2013).

4.6.3 Risikofaktoren

Diese umfassen entsprechend insbesondere die prolongierte Neutropenie unter Chemotherapie bzw. Stammzell- und Organ-Transplantation, zudem aber auch eine prolongierte Steroidtherapie sowie die chronische Niereninsuffizienz.

Rhizopus spp. wachsen am besten in saurem und Glucose-reichem Milieu, was das besondere Risiko von Diabetikern unter Ketoazidose für eine Infektion mit diesem Erreger erklärt.

Das Risiko einer Infektion durch Mucorales unter Therapie mit Deferoxamin ergibt sich aus der durch diese bedingte Eisenmobilisation, die eine günstige Voraussetzung für die Vermehrung von Mucorales darstellt.

Eine Prophylaxe mit Itraconazol und Voriconazol führt zu einer Verminderung des Risikos für

Aspergillosen, gleichzeitig werden darunter erhöhte Raten an Mukormykose-Infektionen beobachtet.

4.6.4 Diagnostik

Die Diagnose einer Mukormykose setzt einen hohen „index of suspicion“ voraus, d. h. ein Bewusstsein für Risikopatienten bzw. -situationen, die Kenntnis des klinischen Bildes sowie eine rasche Gewinnung diagnostischen Materials. In Anbetracht des häufig fulminanten Verlaufs eröffnet nur eine rasche Diagnosestellung (und umgehende kalkulierte Therapie auch vor definitiver Diagnosesicherung) Patienten mit Mukormykosen eine Überlebenschance.

Das wichtigste Untersuchungsmedium stellt die Biopsie mit Mikroskopie, Histologie und Kultur dar. Mucorales können kulturell auch in respiratorischen Materialien (Sputum, BALF) gefunden werden.

Färberisch (KOH) und histologisch (HE- oder PAS-Färbung) zeigen sich im Gegensatz zu *Aspergillus* irreguläre, breite (7–25 µm), nur spärlich septierte Hyphen, die sich ebenfalls im Gegensatz zu *Aspergillus* spp. meist in 90-Grad-Winkeln teilen. Diese Kriterien sollten die klinisch wichtige Unterscheidung von der Aspergillose erlauben.

Das typische Gewebsbild entspricht einer vaskulären Invasion mit Thrombose und nachfolgenden Infarkten; eine begleitende Entzündung ist häufig nur gering ausgeprägt gefunden.

Mucor wächst auf Standardmedien, optimal bei 37 °C. Gewebsbiopsien sind das bevorzugte Untersuchungsmaterial. Ein Wachstum ist bereits nach 24–72 h erkennbar. Allerdings bleibt fast die Hälfte der Fälle kulturell negativ. Durch Mörsern des Untersuchungsmaterials kann Mucor zerstört werden, da die langen unseptierten Hyphen mechanisch vulnerabel sind.

Mukormykosen können aufgrund der ubiquitären Verbreitung der Erreger nicht ausschließlich kulturell diagnostiziert werden, vielmehr bedarf eine solche Diagnose einer korrespondierenden klinischen Situation sowie der Histologie.

Im Kontext einer möglichen invasiven fungalen Pneumonie ist ein negativer Galaktomannan-Test im Serum bzw. in der BALF ein Hinweis auf

das Vorliegen einer Mukormykose (Cornely et al. 2013).

4.6.5 Klinische Präsentation

Die häufigste Manifestation der Mukormykose ist die rhinocerebrale Form. Pulmonale Mukormykosen (ca. 25 % der Fälle) können auf die Lunge beschränkt sein oder im Rahmen einer rhinocerebralen bzw. disseminierten Verlaufsform auftreten, andererseits auch selbst Quelle einer Dissemination sein.

Die klinische Präsentation der pulmonalen Mukormykosen ähnelt sehr derjenigen der Aspergillus-Pneumonien. Typisch sind Hämoptysen bzw. eine Hämoptoe. In der CT finden sich Konsolidierungen, eine bronchopneumonische und infarktoides Ausbreitung sowie Kavitationen.

Folgende Befunde sprechen differentialdiagnostisch für eine Mukormykose und gegen eine Aspergillose:

- umgekehrtes Halo-Zeichen,
- mehr als 10 Noduli,
- Pleuraerguss.

Eine lokale Ausbreitung in umgebende Strukturen wie Mediastinum, Herz oder Zwerchfell ist häufig. Ein weiteres Charakteristikum besteht in der Ausbildung von Fisteln (bronchopleural, bronchokutan, bronchoarteriell).

Bei Patienten mit AIDS wurde zudem eine endobronchiale Verlaufsform beschrieben. Bei dieser kann die thorakale Bildgebung noch normal ausfallen.

Für den Fall einer gesicherten pulmonalen Mukormykose sollte auch eine zerebrale und abdominale CT-Bildgebung erfolgen, um das Ausmaß der Infektion zu erfassen.

4.6.6 Therapie

Die Therapie umfasst folgende Elemente (Tedder et al. 1994; Roden et al. 2005; Skiada et al. 2011):

- antifungale Medikation,
- thoraxchirurgische Resektion nekrotischen Lungengewebes bei lokalisierter Infektion und gegebener Operabilität,

- Überwindung der Neutropenie, ggf. durch G (M)-CSF,
- Reduktion der Steroiddosis auf das unabdingbare Minimum bzw. das Absetzen einer Dexamethason-Therapie,
- Kontrolle des Blutzuckers.

► **Merke** Die Bedeutung der chirurgischen Resektion im Rahmen des Therapiekonzepts kann nicht genug betont werden.

Daten randomisierter Studien zum direkten Vergleich von Antimykotika liegen bei Mukormykosen nicht vor.

Der frühe antimikrobielle Therapiebeginn ist prognostisch bedeutsam (Chamilos et al. 2008). Die antimikrobielle Therapie der ersten Wahl ist liposomales Amphotericin B in Hochdosis (5–10 mg/kgKG/Tag) (Cornely et al. 2013).

Alternativen sind Posaconazol (1 × 300 mg i.v. oder als Tablette, nicht als Suspension) (Vehreschild et al. 2013) und neuerdings Isavuconazol (3 × 200 über 6 Dosierungen, dann 1 × 200 mg pro Tag) (Marty et al. 2016).

Die Kombinationstherapie von liposomalem Amphotericin B plus Posaconazol scheint ebenfalls effektiv zu sein (Pagano et al. 2013).

Die Erfolgsraten des Posaconazols im Rahmen einer Salvage-Therapie waren mit 60 % sehr günstig (60 % nach 12 Wochen) (van Burik et al. 2006; Greenberg et al. 2006).

Isavuconazol ist das erste Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung in Deutschland für Patienten mit Mukormykose.

Die Kölner Arbeitsgruppe hat einen Algorithmus für die Behandlung der Mukormykose erarbeitet, in dem alle antimikrobiellen Optionen einen Platz finden (Abb. 3). Wesentliche Determinanten sind dabei die Nierenfunktion sowie das Therapieansprechen (Tacke et al. 2014).

Die Therapie sollte bis zur kompletten Remission aller Manifestationen fortgesetzt werden. Dies kann mehrere Monate beanspruchen.

Die Prognose ist weiterhin sehr ernst, mit einer Letalität von 30–50 % trotz Therapie.

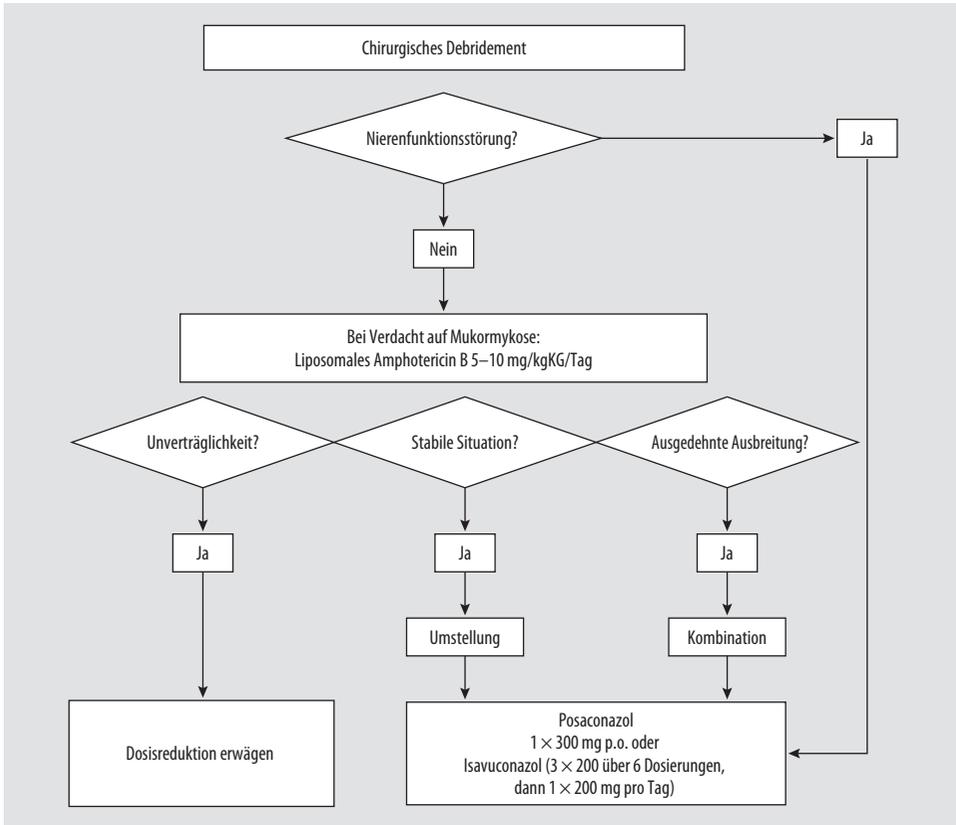


Abb. 3 „Kölner“ Therapiealgorithmus der Mukormykose. Nach aktuellen Daten ist Isavuconazol gleichberechtigt an die Seite von Posaconazol zu stellen. Modifiziert nach Tacke et al. 2014, mit freundlicher Genehmigung von Blackwell Verlag GmbH – John Wiley & Sons Inc

ziert nach Tacke et al. 2014, mit freundlicher Genehmigung von Blackwell Verlag GmbH – John Wiley & Sons Inc

4.6.7 Prävention

Posaconazol (3 x 200 mg) ist das Mittel der Wahl zur Prävention bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen und Neutropenie (Cornely et al. 2013). Seit Verfügbarkeit der Tabletten-Formulierung sollte auf Posaconazol 1 x 300 mg gewechselt werden.

- *Fusarium* spp.
- *Scedosporium* spp.
- *Paecilomyces* spp., *Purpureocillium* spp.
- *Acremonium* spp.
- *Scopulariopsis* spp.

Die entgegengesetzte Gruppe der Phaeohyphomykosen weist demgegenüber pigmentierte Hyphen auf („black fungi“).

4.7 Hyalohyphomykosen

4.7.1 Allgemeines

Die Gruppe der Hyalohyphomykosen ist sehr heterogen. Ihre Vertreter weisen als einzige namengebende Gemeinsamkeit hyaline Hyphen (ohne oder wenig Pigment in der Wand) auf.

Klinisch relevante Vertreter der Gruppe der Hyalohyphomykosen sind (Tortorano et al. 2014):

4.7.2 *Fusarium* spp.

Relevante Vertreter dieser Gruppe sind *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium verticillioides* und *Fusarium proliferatum* (Teil des *Fusarium* (*Gibberella*) *fujikuroi* species complex). Unter diesen wird *Fusarium solani* am häufigsten gefunden (Nucci und Anaissie 2009).

Fusarium weist eine Reihe von Virulenzfaktoren auf, darunter die Produktion von Mykotoxinen, Proteasen und Kollagenasen. *Fusarium solani* ist der virulenteste Vertreter.

Fusarium spp. können invasive Pilzinfektionen vor allem bei hämatoonkologischen Patienten mit Neutropenie verursachen. Sie kommen aber auch mehr als ein Jahr nach einer Transplantation vor; in diesen Fällen ist nicht die Neutropenie, sondern der T-Zell-Defekt der Risikofaktor. Die Infektion erfolgt in der Regel aerogen über Konidien, alternativ über die Haut, u. a. in Form einer Nagelmykose. Die äußere Haut sowie die Sinus sind häufig beteiligt. *Fusarium* wird in Blutkulturen in bis zu 60 % gefunden. Ansonsten ähnelt das klinische Bild der invasiven Aspergillose (Nucci und Anaissie 2009; Tortorano et al. 2014).

- ▶ **Merke** Wesentliche Charakteristika von *Fusarium*-Infektionen, die sie von der Aspergillose unterscheiden, sind die häufige Hautbeteiligung sowie hohe Fungämie-Raten!

Fusarium spp. sind ubiquitär und können unter immunsupprimierten Patienten für Ausbrüche verantwortlich sein.

Die CT zeigt Noduli sowie Zeichen der angioinvasiven Pilzinfektion.

In der Mikroskopie stellt sich *Fusarium* ähnlich den Aspergillen mit septierten schmalen Hyphen dar (3–8 µm). Charakteristisch ist das gleichzeitige Vorhandensein von Makro- und Mikrokonidien.

Die Diagnose wird kulturell aus respiratorischen (und anderen) Sekreten gestellt. Eine Differenzierung zu anderen Hyalohyphomykosen gelingt durch molekularbiologische Methoden. Der β -1,3-D-Glucan- sowie der Galaktomannan-Test können positiv ausfallen, diese differenzieren jedoch nicht die Art der Pilzinfektion. Eine Resistenztestung wird zwar aus epidemiologischen Gründen empfohlen, jedoch sind Trennwerte der Suszeptibilität nicht definiert (Nucci 2009).

In der Therapie sind Voriconazol und liposomales Amphotericin B antimikrobielle Mittel der Wahl (Perfect et al. 2003; Campo et al. 2010; Lortholary et al. 2010). Posaconazol ist als Salvage-Therapie geeignet, mit Erfolgsraten von

bis zu 50 %. Gegebenenfalls ist bei lokalisierter Infektion eine thoraxchirurgische Resektion angezeigt. Wichtig ist die Reduktion der Immunsuppression soweit möglich sowie bei Neutropenie die Gabe von G(M)-CSF (Tortorano et al. 2014).

- ▶ **Merke** Hautläsionen mit persistierender Infektion sind die wichtigste Quelle rezidivierender invasiver Infektionen und sollten daher chirurgisch saniert werden.

4.7.3 *Scedosporium* spp.

Die wichtigsten Vertreter der Gruppe umfassen *Scedosporium boydii* (perfect state: *Pseudoallescheria boydii*), *Scedosporium apiospermium* (perfect state: *Pseudallescheria apiosperma*), *Scedosporium aurantiacum* und *Scedosporium* (aktuelle Taxonomie: *Lomentospora*) *prolificans*. Die beiden erstgenannten kommen vor allem im nördlichen, die letztgenannten im südlichen Europa vor.

Scedosporium prolificans bildet dunkles Pigment aus und gehört daher eigentlich in die Gruppe der Phaeohyphomykosen, wird jedoch aufgrund der Taxonomie an dieser Stelle behandelt.

Scedosporium spp. sind beim Immungesunden im Rahmen des Beinahe-Ertrinkens Erreger der Pneumonie; zudem werden diese (*Pseudoallescheria boydii*) als nichtinvasierende Kolonisationserreger in vorbestehenden Höhlen („Aspergillomen“) gefunden. Beim Immunsupprimierten können sie Sinusitiden und Pneumonien verursachen, das wichtigste Befallsorgan ist aufgrund der besonderen Neurotropie der Pilze jedoch das ZNS (Husain et al. 2005; Lamaris et al. 2006).

Das klinische Bild sowie die CT des Thorax sind unspezifisch. Die Diagnose erfolgt über kulturellen Nachweis und/oder Histologie. Blutkulturen sind zu 50 % positiv. Die Hyphen sind septiert und dünn 2–5 µm, ähnlich den Aspergillen. Trennwerte der Suszeptibilität sind nicht definiert, die Resistenztestung gibt jedoch einen Überblick über unwirksame antifungale Substanzen.

Mittel der Wahl ist Voriconazol, mit Erfolgsraten von ca. 50 % bei Pneumonien (Troke et al. 2008).

Scedosporium apiosporum ist resistent gegen Amphotericin B und 5-Flucytosin. Gegenüber Azolen sowie Echinocandinen besteht eine variable Empfindlichkeit.

Gegen *Scedosporium proliferans* ist Voriconazol ebenfalls Therapie der Wahl, die Erfolgsraten sind geringer. Keine andere antifungale Substanz ist gesichert wirksam.

Bei lokalisierter Infektion (vor allem Kavernen), lokaler Ausbreitung in andere Strukturen und gegebener Operabilität sollte eine thoraxchirurgische Resektion erwogen werden.

Eine Übersicht findet sich in der entsprechenden Leitlinie (Tortorano et al. 2014). Kleinere Fallserien sind von Husain et al. und Lamarin et al. beschrieben (Husain et al. 2005, Lamarin et al. 2006).

4.7.4 *Paecilomyces* und *Purpureocillium*, *Acremonium* spp. sowie *Scopulariopsis* spp.

Pneumonien durch diese Pilze sind sehr selten. Diagnostische und therapeutische Prinzipien entsprechen den Infektionen mit *Fusarium* spp. und *Scedosporium* spp.

Eine wirksame Therapie ist nicht definiert, es sind nur wenige kleine Sammelkasuistiken publiziert. Hier wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (Tortorano et al. 2014).

4.8 *Phaeohyphomycosen*

Diese Gruppe von Pilzen zeichnet sich durch das dunkle Pigment ihrer Hyphen aus. Aus klinischer Sicht wurde von Fader und McGinnis (Fader und McGinnis 1988) eine Einteilung in vier Kategorien vorgeschlagen:

- Oberflächliche Infektionen
- Kutane und korneale Infektionen
- Subkutane Infektionen
- Systemische Infektionen

Letztere wurden von Revankar (Revankar 2006) in weitere Gruppen aufgeteilt:

- Allergische Erkrankungen
- Pneumonie
- Hirnabszesse
- Disseminierte Infektionen

Im Rahmen von disseminierten Verlaufsformen ist die Lunge in knapp der Hälfte der Fälle betroffen. In der bislang größten Übersicht war *Scedosporium prolificans* mit Abstand der häufigste Vertreter (Revankar et al. 2002) (Abschn. 4.7). Nahezu alle anderen beschränkten sich auf Einzelfälle.

Aufgrund ihrer Seltenheit gibt es kaum verlässliche Daten zur Therapie von Pneumonien durch diese Erreger. Es wird daher auf die Hinweise der Leitlinie verwiesen (Chowdhary et al. 2014)

5 *Pneumocystis jirovecii*

5.1 Allgemeines

Pneumocystis jirovecii gehört zu den wichtigsten opportunistischen Erregern. Infektionen durch diesen Erreger treten typischerweise und nahezu ausschließlich bei schwergradig immunsupprimierten Patienten auf.

Der *Pneumocystis*-Erreger hat folgende allgemeine Eigenschaften: Er ist genetisch divers, umfasst wirtsspezifische Spezies, ist von Wirt zu Wirt übertragbar, ist Kolonisationserreger bei nicht schwergradig Immunsupprimierten und kann eine Infektion sowohl durch rezente Übertragung als auch durch endogene Reaktivierung verursachen. *Pneumocystis* hat einen pulmonalen Tropismus und verursacht in der Regel Pneumonien; allerdings kommen auch extrapulmonale Verlaufsformen vor.

5.2 Mikrobiologie

Die Erstbeschreibung erfolgte 1909 durch Chagas und Carinii, der Erreger erhielt ab 1914 zunächst den Namen *Pneumocystis carinii*. Vanek und Jirovec sind die Erstbeschreiber der *Pneumocystis*-Pneumonie des Säuglings. Zunächst zu den Para-

siten gezählt, wurde er 1988 als Pilz identifiziert. Bislang sind vier Spezies identifiziert, darunter *Pneumocystis carinii* und *wakefieldiae* als Erreger bei Ratten, *P. murina* bei Mäusen, *P. oryctolagi* bei Kaninchen und *P. jirovecii* bei Menschen. Die exakte taxonomische Einordnung von *Pneumocystis* innerhalb der Pilze ist noch im Fluss.

Pneumocystis kommt ubiquitär in der Natur vor. Dennoch ist die *Pneumocystose* keine Zoonose: Jedes bisher untersuchte Säugetier beherbergt mindestens eine Spezies, die wirtsspezifisch ist.

Pneumocystis bildet weder Myzelien noch einen Ascokarp.

Bislang ist es nicht gelungen, *Pneumocystis* kulturell zu züchten, sodass der Lebenszyklus nur morphologisch beschrieben werden kann (Thomas und Limper 2004; Pfaller und Anaissie 2009).

Trophoziten sind amöboid geformt, weisen eine dünne Wand auf und enthalten zwei oder mehrere Kerne. Häufig zeigt sich eine Anordnung in Gruppen. Trophoziten können sich vegetativ durch einfache Zweiteilung vermehren. Die geschlechtliche Vermehrung der Trophoziten erfolgt durch Verschmelzung zweier vegetativer Zellen. Daraus folgt ein diploider Trophozoit, eine Zysten-Wand wird ausgebildet. Durch Meiosen und Mitosen entstehen acht Ascokonidien („Sporen“), die durch Zysten (= Ascus) begrenzt werden. Diese Sporozysten sind kleiner als Trophoziten (ca. 5 µm versus ca. 8 µm) und oval geformt. Ascokonidien treten schließlich durch die Zystenwand aus (Piekarski 1987).

Elektronenmikroskopisch lassen sich drei Schichten der Zystenwand identifizieren; diese bestehen unter anderem aus β-1,3-Glucan, Chitin und Melanin. Die Zellmembran enthält kein Ergosterol.

5.3 Übertragung

Es spricht viel dafür, dass *Pneumocystis* für seine Vermehrung und Ausbreitung analog *Mykobacterium tuberculosis* obligat auf einen Wirt angewiesen ist. Das potenzielle menschliche Reservoir umfasst Frühgeborene, nicht schwergradig Im-

munsupprimierte, ggf. auch Immunkompetente, und natürlich schwergradig Immunsupprimierte.

Die Übertragung erfolgt aerogen durch Tröpfchen. Serologische Studien belegen, dass eine Serokonversion schon sehr früh in den ersten Lebensmonaten stattfindet. Trotz dieses frühen Erwerbs konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem *Pneumocystis* auch eliminieren kann, andererseits kommen häufig Reinfektionen mit verschiedenen Spezies vor. Der Erwerb von *Pneumocystis* führt bei Immungesunden in der Regel nicht zu einer Infektion, vielmehr meist zu einer Elimination. Im Rahmen einer (limitierten) Immunschwäche kann es zu dauerhaften Kolonisationen kommen.

Die meisten Pneumonien resultieren nicht (wie lange vermutet) aus einer endogenen Reinfektion, sondern aus einer Reinfektion mit einer neuen Spezies nach Übertragung von Mensch-zu-Mensch auf einen schwergradig immunsupprimierten Wirt.

Pneumocystis konnte auch in Luftproben und Teichwasser, nicht aber in Bodenproben gefunden werden. Ob jedoch die Umwelt als Reservoir bzw. Infektionsquelle zusätzlich eine Rolle spielt, ist bislang nicht eindeutig geklärt (Thomas und Limper 2004; Pfaller und Anaissie 2009).

5.4 Immunantwort

Trophische Formen adhären bevorzugt mit pseudopodial verzweigten Filamenten auf Typ-I-Alveolarzellen. Diese schädigen jedoch die Alveolarzellen nur gering. Der Schaden des respiratorischen Epithels entsteht vielmehr durch die Immunreaktion. Es kommt zu einer Denudierung der Basalmembran und Hypertrophie der Typ-II-Alveolarzellen. Insgesamt resultiert ein Kapillarschaden mit interstitiellem Ödem und Ausfüllung der Alveolarräume durch *Pneumocystis*, Alveolarmakrophagen und polymorphkernigen Leukozyten.

In der Immunantwort spielen CD4-Zellen eine maßgebliche Rolle als Memory-Zellen für die Rekrutierung und Aktivierung von Alveolarmakrophagen und Monozyten. Insbesondere Alveolarmakrophagen stellen jedoch die erste und wich-

tigste Linie in der Elimination von Pneumocysten dar. Eine CD4-Zellzahl von unter 200/μl stellt ein hohes Risiko für die Ausbildung einer Pneumocystis-Pneumonie dar.

Bei schweren Pneumocystis-Pneumonien finden sich reichlich CD8-Zellen und eine Neutrophile in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF).

Somit resultiert die vitale Gefahr einer Pneumocystis-Pneumonie aus einer supprimierten CD4-Zellantwort auf der einen und einer überschießenden CD8-Zellantwort auf der anderen Seite. Tatsächlich ist die Prognose in erster Linie abhängig vom Ausmaß und Typ der Immunantwort, weniger von der Erregerdichte.

Insbesondere bei Patienten mit HIV-Infektion finden sich auch Alveolarschädigungen ohne das typische alveoläre Exsudat. Diese können in Einschmelzungen und Kavernenbildungen resultieren oder zu Knotenbildungen führen. Auch extrapulmonale Generalisationen in nahezu jedes Organ sind beschrieben (Thomas und Limper 2004; Pfaller und Anaissie 2009).

5.5 Risikofaktoren

Nach Einführung und Etablierung der HAART von Patienten mit HIV-Infektion werden Pneumocystis-Pneumonien im Wesentlichen nur diagnostiziert bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion oder bei mangelnder Compliance mit der HAART. Risikopatienten erhalten heute eine Pneumocystis-Prophylaxe, unter der es nur ausnahmsweise zu einer Durchbruchinfektion kommt.

Risikofaktoren für eine Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* umfassen:

- HIV-Infektion (CD4-Zellzahl < 200/μl und/oder orale Candidose)
- Medikamentöse Immunsuppression
 - Prolongierte oder Hochdosis-Steroidtherapie
 - Chemotherapie
 - Cyclophosphamid
 - Cyclophosphamid/Fludarabin/Rituximab
 - Temozolomid
 - Therapie mit monoklonalen Antikörpern
 - Infliximab

- Etanercept
- Adalimumab
- Rituximab (anti CD20)
- Alemtuzumab
- Patienten mit Leukämien (ALL) und Lymphomen
- Immunsuppressive Medikation im Rahmen der soliden Organtransplantation
- Hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogen)
- Graft versus Host Disease (GVHD)

5.6 Diagnostik

Die BALF ist das diagnostische Medium der Wahl. Ein induziertes Sputum kommt bei HIV-assoziierten Fällen mit leichter und mittelschwerer Pneumonie in Frage, weist jedoch eine geringere Ausbeute auf. Zudem hat die BALF den Vorteil, dass auch auf andere mögliche Erreger untersucht werden kann.

Empfohlen wird eine Giemsa-Färbung zur raschen Diagnostik, ergänzt durch eine weitere färbereiche Methode (Grocott oder Immunfluoreszenz). Wir haben mit der Grocott-Färbung die besten Erfahrungen gemacht (Seitz 1989). Die PCR allein kann nicht zwischen Kolonisation und Infektion unterscheiden, ist aber als zusätzliche Untersuchung zur Färbung zur Stützung der Diagnose geeignet (Huggett et al. 2008; Azoulay et al. 2009; Fan et al. 2013). Diagnostisch aussagekräftiger ist die quantitative PCR (Botterel et al. 2012; Mühlethaler et al. 2012). Ein negatives Ergebnis schließt eine Pneumocystis-Pneumonie aus, ein Ergebnis mit > 1450 Kopien/ml ist diagnostisch; Werte < 1450 Kopien/ml bedürfen ergänzender Untersuchungen. Der β-1,3-Glucan-Antigentest eignet sich weniger in der Diagnostik als vielmehr als Monitoring des Therapieansprechens (Kap. ► [Pneumonie unter Immunsuppression: Mikrobiologische Diagnostik](#)).

Praxistipp

Die Diagnostik der Pneumocystis-Pneumonie sollte idealerweise zwei Methoden kombinieren (Färbung, PCR).

Im Falle eines negativen Befundes bei fortbestehendem klinischen Verdacht kann neben einer An- bzw. Fortsetzung der kalkulierten Therapie alternativ eine bioptische Sicherung durch TBB (selten durch VATS-Biopsie) erfolgen.

Für die Diagnostik der Pneumocystis-Pneumonie bei Patienten mit Neutropenie bzw. Stammzelltransplantation wird auf die aktuelle Leitlinie verwiesen (Alanio et al. 2016).

5.7 Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation ist typisch, unterscheidet sich jedoch bei HIV- und Non-HIV-assoziierten Pneumocystis-Pneumonien. Zudem ist sie abhängig vom Stadium der Infektion.

Die Klinik der HIV-assoziierten Pneumocystis-Pneumonie ist typischerweise protrahiert. Im frühen Stadium ist sie gekennzeichnet durch die Trias der Belastungsdyspnoe mit (belastungsinduzierter) Hypoxie und (später) Fieber. Dyspnoe und Hypoxie sind initial sehr diskret. Im Verlauf (häufig von Wochen) nimmt der Schweregrad deutlich zu, es entsteht eine flache Atmung und Sprechdyspnoe.

In der klinischen Untersuchung finden sich als auffällige Befunde häufig lediglich eine orale Candidose. Das Fehlen einer Candidose beim ansonsten unbehandelten Patienten spricht gegen eine Pneumocystis-Pneumonie. Der Auskultationsbefund ist meist normal.

Lungenfunktionell finden sich initial eine Normoxämie in Ruhe, jedoch eine ausgeprägte Hypoxie unter Belastung. Die Vitalkapazität ist im Verlauf im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung vermindert. Zudem findet sich eine verminderte Diffusionskapazität (DLCO).

Bei Non-HIV-Patienten ist der Verlauf akuter, mitunter perakut (Ewig et al. 1995). Die Unterschiede von HIV- und Non-HIV-assoziierten Pneumonien finden sich in Tab. 8 zusammengefasst.

Laborchemisch ist eine Erhöhung der LDH typisch. Die LDH ist auch positiv mit der Prognose korreliert.

Radiologisch ist die Röntgen-Thoraxaufnahme initial noch normal oder nur sehr diskret patho-

logisch im Sinne einer diskreten Zeichnungsvermehrung. Erst im Verlauf kommt es zu den typischen zentral hilifugal betonten Infiltrationen. Jedoch finden sich auch im frühen Stadium in der CT bereits Veränderungen im Sinne diskreter Milchglastrübungen. Eine normale CT schließt eine Pneumocystis-Pneumonie aus.

Atypische Verlaufsformen kommen in der Regel nur bei Patienten mit HIV-Infektion vor (Ewig und Niese 1991) (Kap. ► [Pneumonie unter HIV-Infektion](#)).

5.8 Therapie

Die Therapie der Wahl ist unverändert Sulfmethoxazol/Trimethoprim (Cotrimoxazol). Alternativen bestehen in Clindamycin/Primaquin (Toma et al. 1989; Toma et al. 1998) und (als Option mit höherer Toxizität und schlechteren Ergebnissen) Pentamidin (Helweg-Larsen et al. 2009). Atovaquon und Dapson/Trimethoprim sind allenfalls für leicht- bis mittelschwere Verläufe geeignet (Hughes et al. 1993; Safrin et al. 1996). Trimetrexat wird heute kaum mehr verwendet und ist allenfalls ein Mittel der dritten Linie (Sattler et al. 1994).

Bei leicht- und (mit Einschränkungen) mittelschweren Verläufen ist eine orale Therapie möglich. Patienten mit schweren Verläufen ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg unter Raumluft) sollten eine intravenöse Therapie erhalten.

Differentialtherapeutische Optionen je nach Schweregrad, Dosierungen und unerwünschte Wirkungen gehen aus Tab. 9 hervor.

Die Rezidivraten betragen für Cotrimoxazol ca. 10 %, für Pentamidin 20 %.

Die Therapiedauer beträgt bei HIV-infizierten Patienten 21 Tage, bei Nicht-HIV-Patienten aufgrund der geringeren Keimlast 14 Tage.

Für HIV-infizierte Patienten ist die Wirksamkeit einer adjunktiven Therapie mit Steroiden für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Pneumocystis-Pneumonie, definiert als Vorliegen einer Hypoxie ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg unter Raumluft), gesichert. Das Schema besteht aus Prednison oral 2×40 mg und 1×40 mg für jeweils 5 Tage sowie 20 mg für weitere 11 Tage oder

Tab. 8 Unterschiede von HIV- und Non-HIV-assoziierten Pneumonien

	HIV-assoziiert	Non-HIV-assoziiert
Risikofaktoren	CD4-Zellzahl < 200/μl und/oder orale Candidose Erstdiagnose Keine HAART, keine Prophylaxe	CD4-Zellzahl < 200/μl Siehe oben unter „Risikofaktoren“
Symptombeginn	Schleichend	Akut oder perakut
Pneumocystendichte in der BALF	Hoch Pneumocystis auch im (induzierten) Sputum nachweisbar	Niedrig In der Regel nur über BALF bzw. Biopsie diagnostizierbar
Therapieansprechen	Langsam (≥4–5 Tage)	Rasch (<4–5 Tage)
Therapiedauer	21 Tage • hohe Keimlast • langsames Ansprechen • ggf. Rezidive nach 14 Tagen	14 Tage • geringe Keimlast • rasches Ansprechen • kaum Rezidive nach 14 Tagen
Prognose	Bei früher Diagnose sehr gut, meist auch bei späterer Diagnose	Eher schlechter

Methylprednisolon intravenös jeweils 75 % der Dosis (Bozzette et al. 1990).

Bei Nicht-HIV-infizierten Patienten ist ein Vorteil der Steroide nicht gesichert bzw. es bestehen Hinweise auf negative Wirkungen.

Ein Therapieansprechen kann nach 5–7 Tagen abgeschätzt werden. Als Salvage-Therapien stehen Clindamycin/Primaquin und Pentamidin zur Verfügung.

5.9 Prävention

Die Prävention umfasst die Reduktion der Exposition, die Wiederherstellung der Immunität sowie die Chemoprophylaxe.

5.9.1 Reduktion der Exposition

Bislang fehlt der Beleg, dass eine generelle Isolation im Krankenhaus zur Verhinderung einer nosokomialen Übertragung wirksam und verhältnismäßig ist. Dennoch wird empfohlen, Kontakte zwischen schwergradig immunsupprimierten Patienten und Patienten mit Pneumocystis-Pneumonie zu vermeiden (Yiannakis und Boswell 2016).

5.9.2 Wiederherstellung der Immunität

Diese erfolgt bei HIV-Patienten über die Einleitung einer HAART. Bei Nicht-HIV-Patienten mit medikamentöser Immunsuppression muss ent-

schieden werden, ob der Grad der Immunsuppression vermindert oder diese gar ganz beendet werden kann.

5.9.3 Chemoprophylaxe

Zu unterscheiden sind die primäre und sekundäre Chemoprophylaxe.

Die Indikation zu einer primären Prophylaxe ist bei HIV-Patienten ab einer CD4-Zellzahl von < 200/μl und/oder einer oropharyngealen Candidiasis gegeben, bei Non-HIV-Patienten ist nur die CD4-Zellzahlgrenze relevant. Eine sekundäre Prophylaxe ist nach einer Pneumocystis-Pneumonie indiziert. Sie sollte fortgesetzt werden, bis die CD4-Zellzahl über 12 Wochen stabil oberhalb der 200 CD4-Zellen/μl liegt (Lopez Bernaldo de Quirós et al. 2001).

Die Indikationen für Nicht-HIV-infizierte Patienten gehen aus Tab. 8 hervor (Maertens et al. 2016).

In der Primär- wie Sekundärprophylaxe ist Mittel der Wahl das Cotrimoxazol (Hardy et al. 1992; Bozzette et al. 1995; El Sadr et al. 1999). Alternativen bestehen in Dapsone (ggf. plus Pyrimethamin und Leucovorin) (Girard et al. 1993; El Sadr et al. 1998), Pentamidin inhalativ (Hirschel 1991) und Atovaquon (El Sadr et al. 1998).

Cotrimoxazol wie Dapsone weisen den Vorteil einer gleichzeitigen Wirksamkeit gegen Toxoplasma gondii auf. Für Cotrimoxazol stehen zwei Dosis-Schemata zur Verfügung (El Sadr et al.

Tab. 9 Optionen der Therapie der Pneumocystis-Pneumonie, differenziert nach Schweregrad, und unerwünschte Wirkungen (verändert nach Pfaller und Anaissie 2009)

Substanzen	Schweregrad			Unerwünschte Wirkungen
	leicht	mittelgradig	schwer	
Therapie der Wahl				
Sulfamethoazol- Trimethoprim Oral: 3 × 2 Tbl „forte“ (960/160 mg)/Tag Intravenös: SMX 100 mg/kgKG/ Tag TMP 20 mg/kgKG/ Tag	+	(+)	-	Fieber, Hautausschlag, Übelkeit, Neutropenie, Transaminasenerhöhung, Hyperkaliämie Bei leichten Allergien: Versuch mit Antihistaminika und Steroiden, ggf. Dosisescalation
Alternativen				
Pentamidin Intravenös 4 mg/kgKG/Tag	+	+	+	Nephrotoxizität, Pankreatitis, Hyper- und Hypoglykämien Transaminasenerhöhung, Neutropenie, Elektrolytstörungen (Kalium, Calcium)
Atovaquon Oral 2 × 750 mg Suspension pro Tag	+	(+)	-	Fieber, Hautausschlag, Übelkeit, Transaminasenerhöhung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Anämie, Neutropenie
Daspon/Trimethoprim Oral Dapson 100 mg plus Trimethoprim 5 mg/kgKG/Tag	+	(+)	-	Fieber, Hautausschlag, Übelkeit, Hämolyse, Methämoglobinämie Test auf Glc-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel*
Trimethrexat Intravenös 45 mg/m ² /Tag plus Leukovorin 4 × 20 mg/m ² (oral oder intravenös)	+	+	+	Hautausschlag, Neutropenie, Thrombozytopenie, Transaminasenerhöhung
Clindamycin/ Primaquin Oral oder intravenös Clindamycin 3–4 × 600 mg plus oral Primaquin 15–30 mg/Tag	+	+	+	Fieber, Hautausschlag, Diarrhoe, Hämolyse, Methämoglobinämie, Neutropenie Test auf Glc-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel*

Leichtgradig: PaO₂ > 70 mmHg; mittelgradig: PaO₂ ≤ 70 mmHg, jedoch größer 60 mmHg; schwergradig: PaO₂ < 60 mmHg, jeweils unter Raumluft

*Die Therapie kann begonnen werden, bevor das Ergebnis verfügbar ist

1999). Inhalatives Pentamidin ist dem Cotrimoxazol bei CD4-Zellen < 100/μl unterlegen (Bozzette et al. 1995). Im Rahmen einer sekundären Prophylaxe mit inhalativem Pentamidin ist vermehrt mit atypischen Präsentationen zu rechnen (zystische Veränderungen, Pneumothorax; aber auch

generalisierte Verlaufsformen) (Ewig et al. 1991; Ewig et al. 1996).

Mögliche Substanzen, unerwünschte Wirkungen und Besonderheiten jeder Option der Prophylaxe sind in Tab. 10 zusammengefasst.

Tab. 10 Optionen der Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie, unerwünschte Wirkungen und Besonderheiten (verändert nach Pfaller und Anaissie 2009)

Substanzen zur Prophylaxe	Unerwünschte Wirkungen	Besonderheiten
Mittel der Wahl		
Sulfamethoxazol-Trimethoprim 960/160 mg „forte“ 3 Tbl. in der Woche oder 480/80 mg 1 Tbl. pro Tag	Fieber, Hautausschlag, Übelkeit, Neutropenie, Transaminasenerhöhung, Hyperkaliämie Bei leichten Allergien: Versuch mit Antihistaminika, ggf. Dosisescalation Bei schweren Allergien: Versuch der Desensibilisierung	Wirksamkeit: Pneumocystis-Durchbruchspneumonie in < 2,5 % der Fälle Gleichzeitig wirksam als Prophylaxe gegen Toxoplasmose (bei Seropositivität) und bakterielle Pneumonien Für die Prophylaxe der Toxoplasmose ggf. hohe Dosis täglich Vorgehen bei Tumor-Patienten: Gabe bis zur Chemotherapie, Ansetzen während Chemotherapie, Wiedereinführung nach Anstieg der Neutrophilen und Thrombozyten Zusätzliche Gabe von Folsäure
Alternativen		
Dapson 100 mg pro Tag oder 2 × 50 mg pro Tag	Fieber, Hautausschlag, Übelkeit, Hämolyse, Methämoglobinämie Vor Gabe Test auf Glc-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel	Wirksamkeit: Pneumocystis-Durchbruchspneumonien in ca. 15 %
Dapson 50 mg plus Pyrimethamin 75 mg plus Leucovorin 25 mg pro Tag	Fieber, Übelkeit, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie Ggf. zusätzliche Gabe von Folsäure	Option bei HIV-infizierten Patienten: Ergibt gleichzeitig eine Prophylaxe gegen Toxoplasmose
Pentamidin-Aerosol 300 mg einmal monatlich (über Respigard II oder Ultraschall-Vernebler)	Husten, Bronchospasmus Risiko der atypischen Verlaufsformen: - apikale (zystische) - Pneumocystis-Pneumonien - extrapulmonale Pneumocystosen	Wirksamkeit: Pneumocystis-Durchbruchspneumonien in ca. 15 % (bei HIV-Patienten) Weniger wirksam bei CD4-Zellzahlen < 100/μl Ggf. Dosisverdopplung (Inhalation alle 14 Tage) bei HIV-infizierten Patienten mit CD4-Zellzahlen < 100/μl sowie Tumorpatienten und allogenen Stammzelltransplantierten
Atovaquon Suspension (750 mg zweimal täglich)	Fieber, Hautausschlag, Übelkeit, Transaminasenerhöhung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Benommenheit, Anämie, Neutropenie	Suspension mit besserer Resorption als Tabletten

6 Viren

6.1 Allgemeines

Unter den Viren als Erreger von Pneumonien unter Immunsuppression sind zwei Virusarten von besonderer Relevanz: respiratorische Viren und Herpesviren.

6.2 Respiratorische Viren

6.2.1 Allgemeines

Unter „respiratorischen Viren“ sollen hier in pragmatischer Absicht eine Reihe von aerogen übertragenen Viren zusammengefasst werden, die regelhaft auch bei Immungesunden auftreten, bei Patienten mit Immunsuppression jedoch häufiger besonders schwergradig verlaufen. Rhino- und

Coronaviren können ebenfalls eine Rolle spielen, sind jedoch im Zusammenhang mit Immunsuppression weniger untersucht.

Zur Gruppe der „respiratorischen“ Viren sollen hier zählen:

- Influenzavirus
- Parainfluenzavirus 1, 2, 3
- RS-Virus
- Humanes Metapneumovirus
- Adenovirus

Allen gemeinsam ist die Übertragungsweise, die Deszension über den oberen in den unteren Respirationstrakt und eine mehr oder weniger sehr ähnliche Symptomatik.

Die Diagnostik respiratorischer Viruserkrankungen wurde 2013 bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bzw. Stammzelltransplantation in einer Leitlinie operationalisiert (Tab. 11) (Hirsch et al. 2013).

6.2.2 Influenzavirus

Virologie

Influenzaviren gehören zu den Orthomyxoviren. Man unterscheidet die Influenza A, B und C. Das Virusgenom von Influenza A und B besteht aus acht einsträngigen RNA-Molekülen; die RNA-Segmente liegen dabei in Ringform vor. Das Genom ist von einer lipidhaltigen Hülle umgeben. Auf ihrer Oberfläche liegen Glykoprotein-Spikes; Neuraminidase-Spikes spielen eine Rolle bei der Freisetzung von durch Replikation neu entstandenen Viren. Hämagglutinin-Spikes vermitteln Anheftung und Eindringen in die Wirtszelle.

Das Influenzavirus weist eine hohe genetische Variabilität auf. Unter dem „Antigendrift“ versteht man Mutationen durch Fehler bei der Virusreplikation. Der Antigendrift des Hämagglutinins ist die Grundlage für die jährlich neu auftretende Winter-epidemie, der Antigendrift der Neuraminidase kann Resistenzen gegenüber Neuraminidasehemmern bewirken. Unter dem „Antigenshift“ versteht man die Neukombination von ganzen Gensegmenten; dieser begründet periodische Pandemien.

Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion (Klenk 2002).

Risikofaktoren

Diese bestehen in Exposition und Disposition. Das Expositionsrisiko liegt vor allem im Kontakt zu Kindern und im Aufenthalt innerhalb geschlossener Räume, die mit vielen Menschen belegt sind. Das Risiko durch Exposition gegenüber erkrankten Tieren ist hierzulande gering. Das Dispositionsrisiko umfasst das fortgeschrittene Lebensalter, vorbestehende Bronchial- und Lungenerkrankungen sowie die schwere Immunsuppression.

Influenzaviren sind zudem wichtige nosokomiale Erreger.

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist charakterisiert durch den akuten Beginn innerhalb von Stunden, die ausgeprägte Morbidität sowie respiratorische und extrapulmonale Symptome. Fieber ist nicht regelhaft gegeben. Schwere Pneumonien mit bakterieller Superinfektion gehen mit Hämoptysen bzw. Hämoptoe einher.

Die klinische Symptomatik kann bei schwerer Immunsuppression protrahiert verlaufen; dies reflektiert die erschwerte immunologische Kontrolle der Infektion (Wilking et al. 2010; Cordero et al. 2012; Reid et al. 2013).

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch PCR des Rachenabstrichs, ggf. auch in der BALF.

Antivirale Therapie

Mittel der Wahl sind die Neuraminidasehemmer Oseltamivir (oral) und Zanamivir (inhalativ). Verfügbar ist aus derselben Substanzklasse auch Peramivir intravenös.

Im Gegensatz zu Immungesunden besteht nicht die 36- bis 48-Stunden-Grenze, innerhalb derer Neuraminidasehemmer sinnvoll zur Anwendung kommen können. Dies beruht auf der längeren Virusreplikationszeit unter Immunsuppression. Eine antivirale Therapie ist entsprechend solange angezeigt, wie eine floride Symptomatik besteht (Giannella et al. 2011). Es bestehen Hinweise darauf, dass Neuraminidase-

Tab. 11 Diagnostik respiratorischer Viruserkrankungen

Klassifikation	Gesicherter Fall: Kriterien Klinik und Labor erfüllt Wahrscheinlicher Fall: Kriterium Klinik erfüllt, epidemiologischer Zusammenhang gegeben Möglicher Fall: Kriterien Klinik erfüllt
Klinische Kriterien	Neue Symptomatik und mindestens eines der vier respiratorischen Kriterien erfüllt: Husten, Halsschmerzen, Dyspnoe, Schnupfen und klinische Einschätzung, dass die Symptomatik durch eine Infektion verursacht ist
Epidemiologische Kriterien	Eine epidemiologische Disposition für eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung Aktivität in der Gemeinde, Besuch, Mitpatient, Arzt/Pflege
Laborkriterien	Nachweis eines respiratorischen Virus in einem respiratorischen Sekret, Virusisolation in der Zellkultur, Antigennachweis, Nachweis in der NAT bzw. PCR und Ausschluss anderer wichtiger Erreger.

hemmer die Letalität schwerer Influenza-Pneumonien reduzieren.

Prävention

Die Prävention erfolgt über Verminderung des Expositionsrisikos sowie eine Influenza-Schutzimpfung. Im Krankenhaus müssen Patienten mit Influenzainfektion schutzisoliert werden.

6.2.3 Parainfluenzavirus

Parainfluenzaviren gehören zur Familie der Paramyxoviren, Subfamilie Paramyxovirinae. Parainfluenzavirus 1 und 3 gehören dabei dem Genus Respirovirus, Parainfluenzavirus 2 dem Genus Rubulavirus an.

Übertragungswege, Risikofaktoren und Symptomatik ähneln sehr der Influenzavirusinfektion. Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen bzw. Stammzelltransplantation scheinen häufiger betroffen zu sein (Shah et al. 2016).

Ribavirin ist die bislang einzige wirksame antivirale Substanz.

6.2.4 RS-Virus

Virologie

Das RS-Virus gehört zu den Paramyxoviren, Subfamilie Pneumovirinae, Genus Pneumovirus. Es handelt sich um ein RNA-Virus. Serologisch lassen sich zwei Serotypen unterscheiden; Typ A verursacht schwerere Verläufe. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchenkerne mit einer Inkubationszeit von 2–8 Tagen.

Namensgebend ist neben dem Tropismus für den Respiratortrakt die ausgeprägte Fähigkeit zur Synzytienbildung sowohl in vivo als auch in vitro (Braun 2002).

Risikofaktoren

Das RS-Virus ist ein häufiger viraler Erreger der Bronchiolitis bzw. Pneumonie bei Kindern, seltener bei Erwachsenen. Unter schwergradiger Immunsuppression kommt es häufig zu schweren Verläufen.

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist unspezifisch. Symptome einer Infektion der oberen bzw. unteren Atemwege sind wegweisend.

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch Kultur und/oder Antigennachweis und/oder PCR aus Rachenabstrich, Nasenspülwasser oder der BALF.

Antivirale Therapie

Ribavirin, obwohl am häufigsten eingesetzt, ist nicht gesichert wirksam. Meist werden zusätzlich Immunglobuline gegeben.

Prävention

Für Kinder ist Pavilizumab etabliert, das in Form einer passiven Immunisierung wirkt. Über eine Bindung des F-Proteins von RSV wird eine Fusion unterbunden. Bei Erwachsenen besteht keine Zulassung.

6.2.5 Humanes Metapneumovirus

Diese sind ebenfalls Paramyxoviren, Subfamilie Pneumovirinae, Genus Metapneumovirus.

Übertragungswege, Risikofaktoren und Symptomatik ähneln sehr denen der anderen Paramyxoviren.

Therapeutisch kann Ribavirin versucht werden (Braun 2002; Panda et al. 2014; Wen und Williams 2015).

6.2.6 Adenovirus

Virologie

Das Adenovirus ist ein unbekapseltes Doppelstrang-DNA-Virus aus der Adenoviridae-Familie, Genus Mastadenovirus. Aktuell sind 51 Serotypen, mehr als 70 Genotypen und sieben Untergruppen (A–G) bekannt. Unterschiedliche Serotypen weisen auch unterschiedliche Organtropismen auf; die Serotypen 3 und 7 sind am häufigsten mit Pneumonien assoziiert. Je nach Region unterscheiden sich die vorherrschenden Serotypen.

Eine Infektion erfolgt durch Übertragung von Mensch zu Mensch, aerogen oder exogen. Ein Latenzzustand konnte in Lymphdrüsen und verschiedenen Organen einschließlich der Atemwege nachgewiesen werden, sodass sich zudem die Möglichkeit der Infektion durch Reaktivierung ergibt.

Risikofaktoren

Das Adenovirus ist ein seltener Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie des Erwachsenen. Die Erkrankung heilt meist spontan aus. Ausbrüche in Kasernen sind beschrieben.

Risikopopulationen bei schwergradiger Immunsuppression sind

- Patienten mit Stammzelltransplantation (vor allem allogenen), GVHD, schwerer T-Zell-Depletion und HLA-Mismatch;
- Patienten mit solider Organtransplantation, vor allem bei Spender-positivem und Empfänger-negativem Status, sowie einer Therapie mit Antilymphozyten-Antikörpern;
- HIV-infizierte Patienten, sofern nicht antiretroviral behandelt.

Unter schwerer Immunsuppression kann es zu schweren Verläufen der Pneumonie bzw. zu Disseminationen (Befall ≥ 2 Organe) kommen.

Klinische Symptomatik

Ein spezifisches klinisches bzw. radiologisches Bild ist nicht gegeben. Bei Immunsuppression verläuft die Pneumonie häufig akut und schwergradig, eine bakterielle Superinfektion ist nicht selten. Auch disseminierte Verläufe sind nicht selten.

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch PCR aus Sekreten der oberen und unteren Atemwege. Die Therapieindikation ergibt sich jedoch nicht aus dem PCR-Nachweis allein, sondern nur in Zusammenhang mit einer Pneumonie bzw. Dissemination.

Antivirale Therapie

Randomisierte Studien liegen zu keiner antiviralen Substanz vor, daher ist eine Wirksamkeit für keine nachgewiesen. Entsprechend liegt für keine Substanz in dieser Indikation eine Zulassung vor.

Cidofovir hat die größte in vitro Aktivität gegen das Adenovirus. Propryl-Cidofovir bzw. Brincidofovir, eine lipophile Form des Cidofovirs, ist oral verfügbar. In einigen Fallserien wurden zusätzlich Immunglobuline verabreicht.

Eine Immunrekonstitution führt in der Regel zum Abklingen der Infektion.

Prävention

Serielle quantitative PCR aus Blut und/oder Stuhl können bei Hochrisiko-Patienten eingesetzt werden, um eine präemptive Therapie zu beginnen.

Eine aktuelle umfassende Übersicht zu Adenovirusinfektionen gibt Lynch et al. (2016).

6.3 Herpesviren

6.3.1 Allgemeines

Von mehr als 100 beschriebenen Herpesviren infizieren acht den Menschen; diese werden als humane Herpesviren (HHV) zusammengefasst (Tab. 12). Unter den HHV sind drei, die als Erreger generalisierter Infektionen, aber auch von

Tab. 12 Systematik der humanen Herpesviren

Bezeichnung	Virustyp
Humanes Herpesvirus 1	Herpes simplex Typ 1 (HSV-1)
Humanes Herpesvirus 2	Herpes simplex Typ 2 (HSV-2)
Humanes Herpesvirus 3	Varizella-Zoster-Virus (VZV)
Humanes Herpesvirus 4	Epstein-Barr-Virus (EBV)
Humanes Herpesvirus 5	Zytomegalievirus (CMV)
Humanes Herpesvirus 6	Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)
Humanes Herpesvirus 7	Humanes Herpesvirus 7 (HHV-7)
Humanes Herpesvirus 8	Humanes Herpesvirus 9 (HHV-8)

Pneumonien relevant sind: Herpesvirus 1 und 2, Herpes-Zoster-Virus und Zytomegalie (Tab. 13).

Herpesviren sind vergleichsweise große Viren. Sie bestehen aus einem Genom (doppelsträngige DNA), das von einem Kapsid umschlossen wird. Dieses wiederum wird umschlossen von einer Lipidhülle, die aus Glykoproteinen besteht. Im Raum zwischen Kapsid und Lipidhülle (= Tegument) befinden sich Proteine, die für die Replikation des Virus Bedeutung haben.

Im Rahmen der Erstinfektion kommt es durch Virusreplikation zu einer Zellyse; aber auch die T-Zell-Immunreaktion trägt zu Zelluntergängen bei. Der Erstinfektion folgt nach erfolgreicher immunologischer Kontrolle ein Latenzstadium. Je nach HHV-Typ und Immunität kommt es unterschiedlich häufig zu einer klinischen Symptomatik. Im Latenzstadium persistieren die Viren intrazellulär, ohne sich zu vermehren. Im Falle nachlassender Immunität bzw. einer Immunsuppression kann es zur Reaktivierung kommen, die Herpesviren replizieren sich wieder und können zu schweren generalisierten Verläufen führen. Auch bei der Reaktivierung ist die Häufigkeit einer klinischen Symptomatik virustypisch und immunitätsabhängig unterschiedlich (Tab. 13).

Pneumonien unter schwerer Immunsuppression durch HHV können sowohl Primärinfektionen als auch Reaktivierungen darstellen.

6.3.2 Herpes-simplex-Virus

Virologie

Die Übertragung erfolgt über Speichel (HSV-1) oder genital (HSV-2). Sowohl HSV-1 als auch HSV-2 können die Lunge infizieren, dabei kommt es zur HSV-2-Infektion vor allem durch Virämie.

Nach Infektion persistieren die Viren in sensorischen Nerven und Ganglien. Nach Reaktivierung gelangen sie über die Nerven an die epitheliale Oberfläche. Die Atemwege können per continuitatem aus oralen und ösophagealen Läsionen befallen werden, die Lunge über eine hämatogene Disseminierung (Wutzler 2002).

Risikofaktoren

Risikopatienten sind solche nach solider Organtransplantation durch infizierte Organe.

Unter prolongierter invasiver Beatmung kann es durch Schädigungen der Mucosa zu einer Herpesvirus-Tracheobronchitis kommen, aber auch zu einer Pneumonie.

Klinische Symptomatik

Das typische Zeichen einer Herpesvirusinfektion ist die Ulzeration und Nekrose von Schleimhäuten, häufig im Bereich des Mundes und der Atemwege.

Diagnostik

Die Infektion der Atemwege ist meist makroskopisch augenscheinlich, ein Beweis kann durch Virusisolation und/oder PCR aus Atemwegssekretionen geführt werden. Die sichere Diagnose einer Herpesvirus-Pneumonie bedarf des zyto- und/oder histologischen Nachweises des zytopathischen Effekts. Zwischen Herpes simplex 1 und 2 kann durch PCR unterschieden werden.

Antivirale Therapie

Mittel der Wahl ist Aciclovir. Alternativ kann Foscarnet zur Anwendung kommen.

Tab. 13 Klinische Manifestationen der humanen Herpesviren und ihre Relevanz als Pneumonie-Erreger

Virus	Primärinfektion		Reaktivierung		Primärinfektion oder Reaktivierung
	Kranheitsbild	Häufigkeit einer Symptomatik	Immungesunde	Immunsupprimierte	Pneumonien unter Immunsuppression
HSV1/2	Gingivostomatitis Herpes genitalis	Selten	Herpes labialis Herpes genitalis	Generalisierte Infektion	+
VZV	Varizellen	Ca. 30–60 %	Herpes zoster	Generalisierter Zoster	+
EBV	Mononukleose	Altersabhängig; Erwachsene ca. 50 %	Meist keine Symptome	Lymphome	-
CMV	Mononukleose	Selten	Meist keine Symptome	Generalisierte Infektion Pneumonie Colitis Choreoretinitis Hepatitis Enzephalitis	+
HHV-6	Exanthema subitum	Selten Ringröteln	Meist keine Symptome	Generalisierte Infektion	Sehr selten
HHV-7	Exanthema subitum	Selten	Meist keine Symptome	Generalisierte Infektion	Sehr selten
HHV-8	„Grippale“ Infektion	Selten	?	Kaposi-Sarkom Lymphome	Sehr selten

Prävention

Eine Prävention kann durch Valacyclovir erfolgen.

Impfungen oder Immunprophylaxen sind nicht verfügbar.

6.3.3 Varizella-Zoster-Virus (VZV)

Virologie

Varizella zoster ist genetisch eng mit dem Herpes-simplex-Virus verwandt. Die Übertragung erfolgt aerogen über Tröpfcheninfektion. Nach Erstinfektion ruhen die Viren in den sensorischen Nerven. Aus dieser Latenz kann die typische Zoster-Reaktivierung erfolgen (Wutzler 2002).

Risikofaktoren

Diese umfassen höheres Alter, Schwangerschaft, Stress und vor allem eine zelluläre Immundefizienz.

Klinische Symptomatik

Klinisch manifestiert sich die Erstinfektion durch Windpocken, die Reaktivierung durch die Gürtelrose. Bei immunsupprimierten Patienten ist diese Unterscheidung klinisch nicht mehr möglich. Die

Varizella-Zoster-Pneumonie manifestiert sich in der Regel ca. eine Woche nach Beginn des vesikulären Hautausschlags. Pneumonien ohne Hautausschlag werden bei immunsupprimierten Patienten gesehen.

Die klinische Symptomatik der Pneumonie ist unspezifisch. Nicht selten findet sich eine Beteiligung der Atemwege. Bakterielle Superinfektionen sind möglich.

Radiologie

Radiologisch zeichnet sich die Varizella-Zoster-Pneumonie durch charakteristische disseminierte Knötchen von 1–10 mm Größe aus, zudem werden hiläre und mediastinale Lymphadenopathien, peribronchiale Verschattungen und Pleuraergüsse gesehen. Bei schwergradig Immunsupprimierten kann das radiologische Bild auch unspezifisch ausfallen.

Diagnostik

Die Diagnose einer Herpes Zoster Pneumonie ist offenkundig, wenn ihr ein entsprechender typischer vesikulärer Hautausschlag vorangeht. Der

Nachweis kann durch Virusisolation und/oder PCR aus Vesikeln der Haut und Atemwegssekretionen geführt werden. Zyto- und/oder histologisch zeigen sich zytopathische Effekte.

Antivirale Therapie

Mittel der Wahl ist Aciclovir. Alternativ ist Foscarnet wirksam.

Prävention

Ein attenuierter Lebendimpfstoff steht zur Verfügung. Nach Varizellen-Exposition kann eine passive Immunglobulin-Prophylaxe durchgeführt werden.

Eine medikamentöse Prävention kann durch Valacyclovir erfolgen.

6.3.4 Zytomegalievirus (CMV)

Virologie

Zytomegalie ist ein Herpesvirus. Es hat unter den Herpesviren das größte Genom.

50–90 % der Bevölkerung ist (häufig unbemerkt) CMV-infiziert. Nach einer Infektion überlebt das Virus in einer Latenzphase in Makrophagen, Endo- und Epithelien.

Risikofaktoren

Eine Reaktivierung ist jederzeit möglich. Typischerweise erkranken durch Reaktivierung vor allem Patienten nach Organtransplantation, ohne Prävention vor allem in der frühen Post-Transplantphase von 1–3 Monaten. Bei solider Organtransplantation tragen das höchste Risiko CMV-negative Empfänger von einem CMV-positiven Spender; bei Stammzelltransplantation besteht umgekehrt das höchste Risiko bei CMV-positiven Empfängern von CMV-negativen Spendern.

Eine CMV-Pneumonie wird auch bei schwerkranken Patienten ohne definierte schwergradige Immunsuppression unter prolongierter invasiver Beatmung gesehen.

Klinische Symptomatik

Charakteristisch, wenngleich unspezifisch für eine Zytomegalie-Erkrankung sind Fieber, trockener Husten, Tachypnoe sowie grippale Symptome, verbunden mit einer ausgeprägten Malaise.

Laborchemisch findet sich eine Leuko- und Thrombozytopenie sowie eine Erhöhung der Transaminasen.

Die Symptomatik der Pneumonie ist unspezifisch.

Außer einer Pneumonie sind Colitis, Chorioretinitis, Hepatitis und Enzephalitis sowie generalisierte Verlaufsformen typische Manifestationen der CMV-Erkrankung.

Radiologie

Radiologisch finden sich in der CT des Thorax diffuse bilaterale Milchglas-Verschattungen, Konsolidierungen und Noduli.

Diagnostik

Kulturen, Antigentest sowie eine quantitative PCR können eine Virus-Reaktivierung belegen.

Die traditionelle Kultur auf Fibroblasten beruht auf dem Nachweis eines zytopathischen Effekts. Dieser stellt sich bei Zytomegalie (wie auch bei VZV) mitunter erst nach Wochen ein. Daher sind traditionelle Kulturen ungeeignet für die Pneumoniediagnostik.

Die Modifikation in Form der „shell vial culture“ ist heute die Standardmethode der kulturellen Anzucht in der BALF. Hierbei wird die Probe zentrifugiert und eine Zellschicht auf das Präparat gebracht; die Virusreplikation wird durch Immunfluoreszenz nachgewiesen. Ein positiver Nachweis ist in weniger als 24 h möglich.

Der Antigentest beruht auf dem Nachweis phagozytierter viraler Strukturproteine (pp65) in einem Blutausschlag.

Beweisend für eine Pneumonie durch Zytomegalievirus ist allerdings nur der zyto- und/oder histologische Nachweis zytopathischer Viren bzw. von Virusantigenen (Scholz et al. 2002).

Antivirale Therapie

Die antivirale Therapie der CMV-Erkrankung kann auf dreierlei Weise erfolgen:

1. Prophylaxe: Hierbei werden alle Patienten mit einem vordefinierten Risiko für die CMV-Erkrankung für eine bestimmte Zeit antiviral behandelt.

2. Präemptive Therapie: Eine Behandlung erfolgt hier nur bei Patienten mit Nachweis einer CMV-Reaktivierung bzw. -Virämie (über Antigentest oder quantitative PCR).
3. Kurative Therapie: In diesem Fall erfolgt die Behandlung einer manifesten Organmanifestation bzw. Pneumonie.

Für die Prophylaxe ist die orale Gabe von Valganciclovir ausreichend.

Die präemptive und kurative Therapie erfolgt intravenös. Mittel der Wahl ist dabei Ganciclovir intravenös. Eine Alternative ist Foscarnet intravenös. Cidofovir weist ebenfalls eine CMV-Wirksamkeit auf.

Der zusätzliche Wert der Gabe von Hyperimmunglobulinen ist nicht belegt.

Prävention

Sowohl Prophylaxen als auch präemptive Therapien finden aktuell Anwendung. Hier wird auf die entsprechenden Kap. ► [Pneumonie unter allogener Stammzelltransplantation](#) und ► [Pneumonie nach solider Organtransplantation](#) verwiesen.

7 Parasiten

7.1 Toxoplasma gondii

7.1.1 Erreger

Toxoplasma gondii ist ein Parasit, der die meisten Warmblüter und den Menschen befallen kann. Das Hauptreservoir sind Katzen (Felidae). Toxoplasmen durchlaufen einen Zyklus.

Katzen infizieren sich durch Fleischnahrung oder die Ingestion von Oozysten. Die Cysten bzw. Oocysten invadieren das Dünndarmepithel, indem sie einen asexuellen Zyklus durchlaufen. Aus dem sexuellen Zyklus resultieren Oocysten, die mit den Faeces in großen Mengen ausgeschieden werden. Die Oocysten sind unempfindlich auf Desinfektion, Kälte und Trockenheit; sie sterben erst bei 70 °C über 10 Minuten ab.

Morphologisch unterscheiden sich Tachyzoiten, Bradyzoiten und Sporozysten (bzw. Oocysten). Tachyzoiten vermehren sich schnell in jeglichem Gewebe des Zwischenwirts (viele Tiere und

Menschen). Sie können in der Giemsa-Färbung als 4–8 µm große, bogenförmige Organismen dargestellt werden. Bradyzoiten sind bis zu 100 µm groß und werden in Gewebiszysten gefunden. Sie wachsen sehr langsam.

Die Übertragung erfolgt in der Regel durch kontaminierte Nahrung (z. B. kopfgedüngtes Gemüse).

Die Gewebiszysten können lange in Geweben persistieren. Erst der Aufbruch der Zysten mit erneuter Gewebsinvasion erzeugt eine akute Infektion.

7.1.2 Klinisches Bild

Beim immunkompetenten Patienten verläuft die erworbene Toxoplasmose in der Regel symptomlos. Selten zeigt sich jedoch das klinische Bild einer akuten Toxoplasmose mit grippeähnlichen Symptomen und Lymphknoten-Schwellungen. Davon unterschieden wird die kongenitale und okuläre (Chorioretinitis-) Toxoplasmose.

Beim immunsupprimierten Patienten kann die Toxoplasmose frisch erworben oder reaktiviert sein. Die Toxoplasmose verläuft hier in der Regel schwer. Primär betroffen ist das ZNS, aber auch Herz und Lungen können befallen sein (Pomeroy und Filice 1992; Montoya und Liesenfeld 2004).

7.1.3 Diagnose

Die Diagnose einer Pneumonie durch Toxoplasmen erfolgt durch Nachweis der Tachyzoiten in der Giemsa-Färbung der BALF, alternativ durch PCR (Roth et al. 1992; Petersen et al. 2006). Die quantitative PCR korreliert mit der Serum-LDH, mithin mit der Erregerdichte (Bretagne et al. 1995).

7.1.4 Therapie

Die Therapie der Wahl ist Sulfadiazin plus Pyrimethamin plus Leukovorin. Im Falle einer Sulfonamid-Unverträglichkeit kann Clindamycin statt Sulfadiazin eingesetzt werden. Andere Alternativen bestehen aus Atovaquon, Azithromycin oder Cotrimoxazol (Tab. 14). Die Therapiedauer beträgt grundsätzlich mindestens 6 Wochen, anschließend erfolgt eine Abschätzung über die Notwendigkeit einer verlängerten Therapiedauer je nach klinischer Situation.

Tab. 14 Antimikrobielle Therapie der Toxoplasmose bei schwergradig immunsupprimierten Patienten

Substanz	Dosis
Therapie der Wahl	
Sulfadiazin oral plus Pyrimethamin oral	4 × 1–1,5 g/Tag Ladedosis 200 mg über 2 Tage, anschließend 50–75 mg/Tag plus Folsäure 10–20 mg/Tag
Alternativen	
Clindamycin intravenös oder oral plus Pyrimethamin oral	4 × 600 mg/Tag Ladedosis 200 mg über 2 Tage, anschließend 50–75 mg/Tag plus Folsäure 10–20 mg/Tag
Atovaquon oral (Suspension)	2 × 1500 mg/Tag
Azithromycin (oral)	900–1200 mg/Tag
Cotrimoxazol (intravenös oder oral)	Sulfmethoxazol 25 mg/kgKG und Trimethoprim 5 mg/kgKG/Tag

Bei pulmonaler Toxoplasmose ist ein Therapieerfolg in 50–75 % der Fälle zu erwarten.

7.1.5 Prävention

Primärprävention

Vorzugsweise sollten gekochte Speisen zu sich genommen und Rohgemüse vermieden werden. Häufiges Händewaschen nach Boden- bzw. Katzenkontakt ist angezeigt.

Sekundärprävention

Die antimikrobielle Therapie erfasst nur Tachyzoiten. Daher können Gewebszysten persistieren und Ausgang von Rezidiven sein.

Bei fortgesetzter Immunsuppression ist entsprechend eine Prophylaxe indiziert. Die bevorzugten Optionen finden sich in Tab. 15 zusammengefasst.

Eine bestehende Pneumocytis-Prophylaxe durch Cotrimoxazol ist auch gegen Toxoplasma wirksam.

7.2 Kryptosporidien

7.2.1 Erreger

Zwei wesentliche Spezies werden unterschieden: *C. parvum* (infiziert Tiere und Menschen) und *C. hominis* (infiziert bevorzugt Menschen).

Kryptosporidien durchlaufen ebenfalls einen Zyklus.

7.2.2 Klinisches Bild

Kryptosporidien verursachen typischerweise Diarrhoen und Gallenwegserkrankungen. Sehr selten verursachen sie Pneumonien im Rahmen einer Dissemination.

7.2.3 Diagnose

Diese erfolgt über die Giemsa-Färbung der BALF. Zudem steht ein Fluoreszenz-Antigentest zur Verfügung, der jedoch bei pulmonalen Medien nicht evaluiert ist. Ein Nachweis über PCR ist ebenfalls möglich.

7.2.4 Therapie

Wirksam ist bei immunsupprimierten Patienten nur Spiramycin (4 × 0,5 g).

Weiterführende Literatur

Bakterien:

- Ewig S (2016) Ambulant erworbene Pneumonie. Springer
- Ewig S (2017) Nosokomiale Pneumonie. Springer

Tab. 15 Antimikrobielle Prophylaxe der Toxoplasmose bei schwergradig immunsupprimierten Patienten

Substanz	Dosierung
Sekundärprophylaxe der Wahl	
Sulfadiazin oral plus Pyrimethamin oral	2–4 g/Tag 25–50 mg/Tag plus Folsäure 10 mg/Tag
Alternativen	
Cotrimoxazol oral	960/160 mg „forte“ 3 Tbl. in der Woche oder 480/80 mg 1 Tbl. pro Tag
Clindamycin oral	3–4 × 300 mg/Tag
Atovaquon oral (höhere Rezidivrate!)	2–4 × 750 mg
Dapson oral plus Pyrimethamin oral	50 mg/Tag 50 mg/einmal wöchentlich

- Yamshchikov AV, Schuetz A, Lyon GM (2010) *Rhodococcus equi* infection. *Lancet Infect Dis* 10:350–359
- Lerner PI (1996) Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 22:891–890
- Martínez R, Reyes S, Menéndez R (2008) Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr Opin Pulm Med* 14:219–227
- Kandi V (2015) Human nocardia infections: a review of pulmonary nocardiosis. *Cureus* 7:e304

Mykobakterien:

Gesamtdarstellung der Behandlung der Tuberkulose und nichttuberkulösen Mykobakterien:

- Ewig S, Schaberg T, Rüscher-Gerdes S, Bollow M (2016) Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakterien. Thieme Verlag

Aktuelle ATS/CDC/IDSA Leitlinie zur Behandlung der Tuberkulose:

- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson LH, Chaisson RE, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee SA, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C,

Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen J, Schaaf HS, Sotgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A (2016) Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis* 63:e147–e95

- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL (2017) Official American thoracic society/infectious diseases society of America/centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 64:111–115

Aktuelle deutschsprachige Leitlinie zur Behandlung der Tuberkulose:

- Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Lodenkemper R (2012) Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP). *Pneumologie* 66:133–171

Übersicht über neue Therapieoptionen der Tuberkulose:

- Zumla A, Chakaya J, Centis R, D'Ambrosio L, Mwaba P, Bates M, Kapata N, Nyirenda T, Chanda D, Mfinanga S, Hoelscher M, Maeurer M, Migliori GB (2015) Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med* 3:220–234

Aktuelle WHO-Leitlinie zur präventiven Therapie der Tuberkulose in Niedriginzidenzländern:

- Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, D Grant A, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR Jr, Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lönnroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sañé Schepisi M, Schünemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Staggs HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandavelde W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M (2015) Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 46:1563–1576

Neueste deutschsprachige Leitlinie zur präventiven Therapie der Tuberkulose:

- Schaberg T, Hauer B, Haas WH, Hohlfeld J, Kropp R, Loddenkemper R, Loytved G, Magdorf K, Rieder HL, Sagebiel D (2004) Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany. *Pneumologie* 58:255–270

Neueste Leitlinie der ATS/IDSA zur Behandlung der nichttuberkulösen Mykobakterien:

- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K, ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America (2007) An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of

nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367–416

Aktuelle deutschsprachige Leitlinie zur Behandlung der nichttuberkulösen Mykobakterien:

- Schoenfeld N, Haas W, Richter E, Bauer T, Boes L, Castell S, Hauer B, Magdorf K, Matthiessen W, Mauch H, Reuss A, Schenkel K, Ruesch-Gerdes S, Zabel P, Dalhoff K, Schaberg T, Loddenkemper R (2016) Recommendations of the German central committee against tuberculosis (DZK) and the German respiratory society (DGP) for the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterioses. *Pneumologie* 70:250–276

Pilze:

Pulmonale Candida-Infektionen sind, auch bei schwerer Immunsuppression, selten.

- Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, Luna M, Lewis RE, Tarrand J, Bodey GP, Raad II (2002) Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* 34:400–403
- Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, Tefferi A, Litzow MR, Aubry MC, Afessa B (2005) Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest* 128:1385–1392
- Masur H, Rosen PP, Armstrong D (1977) Pulmonary disease caused by Candida species. *Am J Med* 63:914–925
- Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP (1993) Primary Candida pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 72:137–142

Guter Überblick über Candida-Infektionen:

- Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ (2009) Candida. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Hrsg) *Clinical mycology*. Churchill Livingstone, S 197–229

Aktuelle Leitlinie der IDSA zu Candida-Infektionen

- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD (2016) Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 62:e1–e50
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD (2016) Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 62:409–417

Übersicht zu Cryptococcus:

- Viviani MA, Tortorano AM (2009) Cryptococcus. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Hrsg) *Clinical mycology*, 2. Aufl. Churchill Livingstone/Elsevier, S 231–250

Aktuelle Leitlinie zur Behandlung der Cryptococose:

- Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, European Confederation of Medical Mycology (2014) ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* (Suppl 3):76–98

Aktuelle Leitlinie zur Behandlung der Aspergillose

- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JH, Bennett JE (2016) Practice guidelines for the

diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*

Übersicht zur Behandlung der Aspergillose:

- Richardson MD, Hope W (2009) Aspergillus. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Hrsg) *Clinical mycology*, 2. Aufl. Churchill Livingstone/Elsevier, S 271–296

Pathogenetisches Modell der angioinvasiven Aspergillose:

- Filler SC, Sheppard DC (2006) Fungal invasion in normally nonphagocytic host cells. *PLoS Pathog* 2:e129

Frühere Diagnose einer Pneumonie bei Neutropenie durch früh durchgeführtes CT:

- Caillot D, Casasnovas O, Bernard A et al (1997) Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 15:139–147
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M (1997) Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 169:1347–1353

Radiologie: Übersicht über die radiologische Präsentation einer invasiven pulmonalen Aspergillose:

- Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, Rubin RH (2007) Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 44:373–379

Dynamik der Halo- und des Mondsichelzeichens bei invasiver pulmonaler Aspergillose:

- Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillaud G, Piard F, Vagner O, Guy H (2001) Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 19:253–259

Diagnostik: BALF, Galaktomannan, β -D-Glucan, PCR; Vergleiche:

- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N (2006) Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 42:1417–1427
- Heng SC, Morrissey O, Chen SC, Thursky K, Manser RL, Nation RL, Kong DC, Slavin M (2015) Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Microbiol* 41:124–34
- Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, Gudiol C, Ayats J, Cuenca-Estrella M (2014) Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis* 59:1696–1702
- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, Ketchum PA, Wingard J, Schiff R, Tamura H, Finkelman MA, Rex JH (2005) Multicenter clinical evaluation of the (1 \rightarrow 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 41:654–659
- Marty FM, Koo S (2009) Role of (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 47(Suppl 1):S233–S240
- Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, Derouin F, Ribaud P (2014) Use and limits of (1–3)- β -d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia Aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 52:2328–2333
- Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M (2012) Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. *J Clin Microbiol* 50:3652–3658
- Arvanitis M, Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Caliendo AM, Mylonakis E (2014) PCR in diagnosis of invasive aspergillosis: a meta-analysis of diagnostic performance. *J Clin Microbiol* 52:3731–3742
- Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, Milliken S, Bardy PG, Bradstock KF, Szer J, Halliday CL, Gilroy NM, Moore J, Schwarzer AP, Guy S, Bajel A, Tramontana AR, Spelman T, Slavin MA, Australasian Leukaemia Lymphoma Group and the Australia and New Zealand Mycology Interest Group (2013) Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 13:519–528
- Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, Silva JT, Batlle M, Solano C, Gallardo D, Heras I, Polo M, Varela R, Vallejo C, Olave T, López-Jiménez J, Rovira M, Parody R, Cuenca-Estrella M, PCRAGA Study Group, Spanish Stem Cell Transplantation Group, Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (2015) Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 60:405–414

Studie, die die Stellung des Voriconazols als Substanz erster Wahl begründet:

- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B, Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408–415

Liposomales Amphotericin: bessere Wirksamkeit von 3 mg versus 1 mg, 10 mg nicht besser:

- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R, AmBiLoad Trial Study Group (2007) Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 44:1289–1289

Neue Substanz zur Therapie der Aspergillose: Isavuconazol:

- Miceli MH, Kauffman CA (2015) Isavuconazole: a new broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 61:1558–1565
- Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ (2016) Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 387:760–769

Caspofungin als first-line Therapie:

- Candoni A, Mestroni R, Damiani D, Tiribelli M, Michelutti A, Silvestri F, Castelli M, Viale P, Fanin R (2005) Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 75(3):227–233
- Groetzner J, Kaczmarek I, Wittwer T, Strauch J, Meiser B, Wahlers T, Daebritz S, Reichart B (2008) Caspofungin as first-line therapy for the treatment of invasive aspergillosis after thoracic organ transplantation. *J Heart Lung Transplant* 27:1–6
- Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, Giagounidis A, Marchetti O, Martino R, Meert L, Paesmans M, Ameye L, Shivaprakash M, Ullmann AJ, Maertens J, Infectious Disease Group of the EORTC (2009) An EORTC phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 64(6):1274–1281
- Herbrecht R, Maertens J, Baila L et al (2011) Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European organisation for research and treatment of cancer study. *Bone Marrow Transplant* 2010 45:1227–1233 (25)
- Cornely OA, Vehreschild JJ, Vehreschild MJ, Würthwein G, Arenz D, Schwartz S, Heussel CP, Silling G, Mahne M, Franklin J, Harnischmacher U, Wilkens A, Farowski F, Karthaus M, Lehrbecher T, Ullmann AJ, Hallek M, Groll AH (2011) Phase II dose escalation study of caspofungin for invasive Aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 55:5798–5803

Allgemeiner Behandlungsalgorithmus der „Kölner Gruppe“ von Cornely et al.:

- Liss B, Vehreschild JJ, Bangard C, Maintz D, Frank K, Grönke S, Michels G, Hamprecht A, Wisplinghoff H, Markiefka B, Hekmat K, Veh-

reschild MJ, Cornely OA (2015) Our 2015 approach to invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 58:375–382

Kombinationstherapie

Kritische Reviews und Metaanalysen zur Kombinationstherapie:

- Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, Tleyjeh IM (2012) The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. *Int J Infect Dis* 16:e76–e81
- Zhang M, Sun WK, Wu T et al (2014) Efficacy of combination therapy of triazole and echinocandin in treatment of invasive aspergillosis: a systematic review of animal and human studies. *J Thorac Dis* 6:99–108
- Martin-Pena A, Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cisneros JM (2014) Antifungal combination therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 59:1437–1445

Primäre Kombinationstherapie Liposomales Amphotericin B plus Caspofungin:

- Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, Larché J, Monchecourt F, Alfandari S, Mahi L (2007) Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer* 110:2740–2746
- Rieger CT, Ostermann H, Kolb HJ et al (2008) A clinical cohort trial of antifungal combination therapy: efficacy and toxicity in haematological cancer patients. *Ann Hematol* 87:915–922

Primäre Kombinationstherapie Voriconazol plus Caspofungin:

- Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton P, Del Busto R, Aguado JM, Fisher RA, Klintmalm GB, Miller R, Wagener

MM, Lewis RE, Kontoyiannis DP, Husain S (2006) Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 81:320–326

- Thomas A, Korb V, Guillemain R, Caruba T, Boussaud V, Billaud E, Prognon P, Begué D, Sabatier B (2010) Clinical outcomes of lung-transplant recipients treated by voriconazole and caspofungin combination in aspergillosis. *J Clin Pharm Ther* 35:49–53

Primäre Kombinationstherapie Voriconazol plus Anidulafungin:

- Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, Heinz WJ, Jagannatha S, Koh LP, Kontoyiannis DP, Lee DG, Nucci M, Pappas PG, Slavin MA, Queiroz-Telles F, Selleslag D, Walsh TJ, Wingard JR, Maertens JA (2015) Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 162:81–89

Caspofungin als Salvagetherapie:

- Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ, Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group (2004) Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 39:1563–1571

Posaconazol als Salvagetherapie:

- Walsh TJ, Raad I, Patterson TF et al (2007) Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 44:2–12

Salvagetherapie Voriconazol plus Caspofungin:

- Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L (2004) Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 39:797–802

Salvagertherapie Caspofungin plus diverse Kombinationspartner:

- Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF, Aoun M, Caillot D, Sable C, Caspofungin Combination Therapy Study Group (2006) Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 107:2888–2897

Salvagertherapie Liposomales Amphotericin B plus Caspofungin:

- Mihiu CN, Kassis C, Ramos ER, Jiang Y, Hachem RY, Raad II (2010) Does combination of lipid formulation of amphotericin B and echinocandins improve outcome of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients? *Cancer* 116:5290–5296

Pseudomembranöse Aspergillose:

- Tasci S, Schäfer H, Ewig S, Lüderitz B, Zhou H (2000) Pseudomembranous *Aspergillus fumigatus* tracheobronchitis causing life-threatening tracheobronchial obstruction in a mechanically ventilated patient. *Intensive Care Med* 26:143–144
- Tasci S, Glasmacher A, Lentini S, Tschubel K, Ewig S, Molitor E, Sauerbruch T, Lüderitz B, Rabe C (2006) Pseudomembranous and obstructive *Aspergillus tracheobronchitis* – optimal diagnostic strategy and outcome. *Mycoses* 49:37–42

Therapieversagen:

- Vehreschild JJ, Heussel CP, Groll AH, Vehreschild MJ, Silling G, Würthwein G, Brecht M,

Cornely OA (2017) Serial assessment of pulmonary lesion volume by computed tomography allows survival prediction in invasive pulmonary aspergillosis. *Eur Radiol*

- Nucci M, Perfect JR (2008) When primary antifungal therapy fails. *Clin Infect Dis* 46:1426–143

Internationale Leitlinie zur Behandlung der Mukormykose:

- Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A, Akova M, Arendrup MC, Boekhout T, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, Freiburger T, Guinea J, Guarro J, de Hoog S, Hope W, Johnson E, Kathuria S, Lackner M, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meis JF, Meletiadis J, Muñoz P, Richardson M, Roilides E, Tortorano AM, Ullmann AJ, van Diepeningen A, Verweij P, Petrikos G, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, European Confederation of Medical Mycology (2014) ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 3): 5–26

Übersicht über Mikrobiologie und Diagnostik der Mukormykosen:

- Ostrosky-Zeichner L, Smith M, McGinnis MR (2009) Zygomycosis. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Hrsg) *Clinical mycology*, 2. Aufl. Churchill Livingstone, S 297–308

Größere Fallserien zur Behandlung der Mukormykose. Bedeutung des multimodalen Therapieansatzes unter Einschluß der (Thorax)Chirurgie:

- Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE (1994) Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 57:1044–1050

- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ (2005) Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 41:634–653
- Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, Lass-Flörl C, Bouza E, Klimko N, Gaustad P, Richardson M, Hamal P, Akova M, Meis JF, Rodriguez-Tudela JL, Roilides E, Mitrousia-Ziouva A, Petrikos G, European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis in Europe (2011) Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European confederation of medical mycology (ECMM) working group on zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 17:1859–1867

Bedeutung einer umgehenden Einleitung einer antimikrobiellen Therapie für die Prognose:

- Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP (2008) Delaying amphotericin B-based front-line therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 47:503–509

Daten zur Therapie der Mukormykose mit Posaconazol:

- Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, Liss B, Farowski F, Kochanek M, Sieniawski M, Steinbach A, Wahlers K, Fätkenheuer G, Cornely OA (2013) Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol* 39:310–324

Neue Daten zur Therapie der Mukormykose mit Isavuconazol:

- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, Alangaden GJ, Brown JM, Fredricks DN,

Heinz WJ, Herbrecht R, Klimko N, Klyasova G, Maertens JA, Melinkeri SR, Oren I, Pappas PG, Ráčil Z, Rahav G, Santos R, Schwartz S, Vehreschild JJ, Young JA, Chetchotisakd P, Jaruratanasirikul S, Kanj SS, Engelhardt M, Kaufhold A, Ito M, Lee M, Sasse C, Maher RM, Zeiher B, Vehreschild MJ, VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators (2016) Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 16:828–837

Daten zur kombinierten antimikrobiellen Therapie der Mukormykose:

- Pagano L, Cornely OA, Busca A, Caira M, Cesaro S, Gasbarrino C, Girmenia C, Heinz WJ, Herbrecht R, Lass-Flörl C, Nosari A, Potenza L, Racil Z, Rickerts V, Sheppard DC, Simon A, Ullmann AJ, Valentini CG, Vehreschild JJ, Candoni A, Vehreschild MJ (2013) Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica* 98:e127–e130

Posaconazol als Salvage Therapie der Mukormykose:

- van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP (2006) Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 42:e61–e65
- Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, Herbrecht R, Langston A, Marr KA, Schiller G, Schuster M, Wingard JR, Gonzalez CE, Revankar SG, Corcoran G, Kryscio RJ, Hare R (2006) Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 50:126–133

„Kölner“ Algorithmus der Diagnostik und Therapie der Mukormykose:

- Tacke D, Koehler P, Markiefka B, Cornely OA (2014) Our 2014 approach to mucormycosis. *Mycoses* 57:519–524

Internationale Leitlinie zur Behandlung der Hyalohyphomykosen:

- Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, Johnson E, Meletiadis J, Pana ZD, Lackner M, Verweij P, Freiburger T, Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F, Pagano L, Skiada A, Akova M, Arendrup MC, Boekhout T, Chowdhary A, Cuenca-Estrella M, Guinea J, Guarro J, de Hoog S, Hope W, Kathuria S, Lortholary O, Meis JF, Ullmann AJ, Petrikos G, Lass-Flörl C, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, European Confederation of Medical Mycology (2014) ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 3):27–46

Übersicht über Hyalohyphomykosen:

- Nucci M, Anaissie EJ (2009) Hyalohyphomycosis. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Hrsg) *Clinical mycology*. Churchill Livingstone, S 309–315

Rezente epidemiologische Daten zu invasiven *Fusarium*-Infektionen aus Europa:

- Tortorano AM, Prigitano A, Esposto MC, Arsic Arsenijevic V, Kolarovic J, Ivanovic D, Paripovic L, Klingspor L, Nordøy I, Hamal P, Arikan Akdagli S, Ossi C, Grancini A, Cavanna C, Lo Cascio G, Scarparo C, Candoni A, Caira M, Drogari Apiranthitou M, ECMM Working Group (2014) European confederation of medical mycology (ECMM) epidemiological survey on invasive infections due to *Fusarium* species in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33:1623–1630

Zur Therapie von *Fusarium* mit Voriconazol:

- Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-Nübling G, Schlamm HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, Johnson E (2003) Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 36:1122–1131
- Campo M, Lewis RE, Kontoyiannis DP (2010) Invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies at a cancer center: 1998–2009. *J Infect* 60:331–337
- Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, Chachaty E, Bienvenu AL, Cornet M, Greene J, Herbrecht R, Lacroix C, Grenouillet F, Raad I, Sitbon K, Troke P, French Mycoses Study Group (2010) International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 54:4446–4450

Fallserien von 13 bzw. 25 Patienten mit *Scedosporium*-Infektionen, darunter bis zur Hälfte mit Pneumonie.

- Husain S, Munoz P, Forrest G et al (2005) Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 40:89–99
- Lamarin GA, Chamilos G, Lewis RE, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP (2006) *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989–2006. *Clin Infect Dis* 43:1580–1584

Größte Arbeit zur antifungalen Therapie der *Scedosporiose*. Voriconazol erreicht eine Wirksamkeit von ca. 50 % bei Patienten mit Sinusitis/Pneumonie:

- Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C et al (2008) Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 52:1743–1750

Klassifikation der Phaeohyphomykosen:

- Fader RC, McGinnis MR (1988) Infections caused by dematiaceous fungi: chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2:925–938
- Revankar SG (2006) Phaeohyphomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 20:609–620
- Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, Pullen R, Rinaldi MG (2002) Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis* 34:467–476

Klinische Leitlinie zur Behandlung der Phaeohyphomykosen:

- Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Akova M, Boekhout T, Caira M, Guinea J, Chakrabarti A, Dannaoui E, van Diepeningen A, Freiburger T, Groll AH, Hope WW, Johnson E, Lackner M, Lagrou K, Lanternier F, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meletiadis J, Muñoz P, Pagano L, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Skiada A, Tortorano AM, Ullmann AJ, Verweij PE, Cornely OA, Cuenca-Estrella M, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, European Confederation of Medical Mycology (2014) ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 3):47–75

Pneumocystis jirovecii:

Übersichten:

- Thomas CF, Limper AH (2004) Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 350:2487–2498
- Pfaller MA, Anaissie EJ (2009) Pneumocystis. In: *Clinical mycology*, 2. Aufl. Churchill Livingstone, S 385–401
- Piekarski G (1987) Pneumocystis carinii. In: Piekarsky G (Hrsg) *Medizinische Parasitologie in Tafeln*, 3. Aufl. Springer, S 88–93

Diagnostik der Pneumocystis-Pneumonie:

- Seitz HM (1989) Technik des mikrobiologischen Nachweises von Pneumocystis carinii. In: Dietrich M (Hrsg) *Die Pneumocystis carinii Pneumonie. Klinik, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe*. Springer, S 147–150
- Huggett JF, Taylor MS, Kocjan G, Evans HE, Morris-Jones S, Gant V, Novak T, Costello AM, Zumla A, Miller RF (2008) Development and evaluation of a realtime PCR assay for detection of Pneumocystis jirovecii DNA in bronchoalveolar lavage fluid of HIV-infected patients. *Thorax* 63:154–159
- Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J (2009) Polymerase chain reaction for diagnosing Pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 135:655–661
- Fan LC, Lu HW, Cheng KB, Li HP, Xu JF (2013) Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a bivariate metaanalysis and systematic review. *PLoS One* 8:e73099
- Botterel F, Cabaret O, Foulet F, Cordonnier C, Costa JM, Bretagne S. (2012) Clinical significance of quantifying Pneumocystis jirovecii DNA by using real-time PCR in bronchoalveolar lavage fluid from immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 50:227–231
- Mühlethaler K, Bögli-Stuber K, Wasmer S, von Garnier C, Dumont P, Rauch A, Mühlemann K, Garzoni C (2012) Quantitative PCR to diagnose Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV patients. *Eur Respir J* 39:971–978
- Alanio A, Hauser PM, Lagrou K et al (2016) 5th European conference on infections in leukemia (ECIL-5), a joint venture of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT), the European organization for research and treatment of cancer (EORTC), the immunocompromised host society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for the diagnosis of Pneumocystis

jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 71:2386–2396

Unterschiedliche Präsentation zwischen HIV-infizierten und Non-HIV-Patienten:

- Ewig S, Bauer T, Schneider C, Pickenhain A, Pizzulli L, Loos U, Lüderitz B (1995) Clinical characteristics and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected and otherwise immunosuppressed patients. *Eur Respir J* 8:1548–1553

Atypische Verlaufsformen bei Patienten mit HIV-Infektion/AIDS:

- Ewig S, Niese D (1991) Atypical forms of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* infection. *Dtsch Med Wochenschr* 116:346–351

Pneumocystis carinii-Therapie bei HIV-infizierten Patienten:

- Toma E, Fournier S, Poisson M, Morisset R, Phaneuf D, Vega C (1989) Clindamycin with primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1:1046–1048
- Toma E, Thorne A, Singer J, Raboud J, Lemieux C, Trottier S, Bergeron MG, Tsoukas C, Falutz J, Lalonde R, Gaudreau C, Therrien R (1998) Clindamycin with primaquine vs. trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). CTN-PCP study group. *Clin Infect Dis* 27:524–530
- Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, Clumeck N, Masur H, Lancaster D, Chan C et al (1993) Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 328:1521–1527
- Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, Cheung T, Soeiro R,

Hojczyk P, Black JR (1996) Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 study group. *Ann Intern Med* 124:792–802

- Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF (2009) Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 64:1282–1290
- Sattler FR, Frame P, Davis R, Nichols L, Shelton B, Akil B, Baughman R, Hughlett C, Weiss W, Boylen CT (1994) Trimetrexate with leucovorin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for moderate to severe episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a prospective, controlled multicenter investigation of the AIDS clinical trials group protocol 029/031. *J Infect Dis* 170:165–172

Adjunktive Therapie mit Steroiden bei Patienten mit HIV-Infektion/AIDS:

- Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, Bartok A, Niosi J, Abramson I, Coffman J et al (1990) A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California collaborative treatment group. *N Engl J Med* 323:1451–1457

Hygienische Maßnahmen bei *Pneumocystis*-Pneumonien:

- Yiannakis EP, Boswell TC (2016) Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *Hosp Infect* 93:1–8

Pneumocystis carinii-Prophylaxe bei HIV-infizierten Patienten:

- Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, Frame PT, Holmes M, Waskin H, Fass RJ et al (1992) A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS clinical trials group protocol 021. N Engl J Med 327:1842–1448
- Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, Phillips L, Craven D, van der Horst C, Feinberg J (1995) A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS clinical trials group. N Engl J Med 332:693–699
- Girard PM, Landman R, Gaubebout C, Olivares R, Saimot AG, Jelazko P, Gaubebout C, Certain A, Boué F, Bouvet E et al (1993) Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO study group. N Engl J Med 328:1514–1520
- El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, Cheung TW, Balfour HH Jr, Eng R, Hooton TM, Kerkering TM, Schutz M, van der Horst C, Hafner R (1998) Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community program for clinical research on AIDS and the AIDS clinical trials group. N Engl J Med 339:1889–1895
- Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P, Opravil M, Furrer HJ, Rüttimann S, Vernazza P, Chave JP, Ancarani F, Gabriel V et al (1991) A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of Pneumocystis carinii pneumonia. N Engl J Med 324:1079–1083
- El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, Sherer R, Crane L, Labriola A, Caras S, Pulling C, Haf-

ner R (1999) A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein community programs for clinical research on AIDS (CPCRA). Clin Infect Dis 29:775–783

Beendigung der Prophylaxe:

- Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Peña JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martínez E, Cosin J, Claramonte X, Gonzalez J, Domingo P, Casado JL, Ribera E, Grupo de Estudio del SIDA 04/98 (2001) A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. N Engl J Med 344:159–167

Atypische Präsentationen unter inhalativer Pentamidin-Prophylaxe:

- Ewig S, von Kempis J, Rockstroh J, Steudel A, Vogel J, Niese D (1991) Pneumocystis carinii pleuropneumonia after aerosolized pentamidine prophylaxis. Infection 19:442–444
- Ewig S, Schäfer H, Rockstroh JK, Pickenhain A, Lüderitz B (1996) Effect of long-term primary aerosolized pentamidine prophylaxis on breakthrough Pneumocystis carinii pneumonia. Eur Respir J 9:1006–1012

Viren:

Leitlinie Diagnose und Therapie respiratorischer Viren:

- Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P (2013) Fourth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Clin Infect Dis 56:258–266

Übersicht Influenzaviren

- Klenk HD (2002) Orthomyxoviren (Influenzaviren). In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*. Thieme, S 292–297

Influenza (H1N1) unter schwerer Immunsuppression:

- Wilking H, Buda S, von der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmanns T, Haas W (2010) Mortality of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Germany. *Euro Surveill* 15
- Cordero E, Aydilto T, Fariñas MC, Paño-Pardo JR, Pachón J, Viasus D, Riera M, López-Medrano F, Payeras A, Moreno A, Rodríguez-Baño J, Oteo JA, Martínez-Montauti J, Torre-Cisneros J, Segura F, Carratalá J, Novel Influenza A (H1N1) Study Group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (2012) Immunosuppressed patients with pandemic influenza A 2009 (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:547–556
- Reid G, Huprikar S, Patel G, Razonable RR, Mossad S, Levi M, Gregg K, Shoham S, Humar A, Adams W, Kumar D (2013) A multicenter evaluation of pandemic influenza A/H1N1 in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 15:487–492
- Giannella M, Alonso M, Garcia de Viedma D, Lopez Roa P, Catalán P, Padilla B, Muñoz P, Bouza E (2011) Prolonged viral shedding in pandemic influenza A(H1N1): clinical significance and viral load analysis in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 17:1160–1165

Übersicht Paramyxoviren:

- Braun RW (2002) Paramyxoviren. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*. Thieme, S 298–323

Parainfluenzavirus bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen bzw. Stammzelltransplantation:

- Shah DP, Shah PK, Azzi JM, Chemaly RF (2016) Parainfluenza virus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: A systematic review. *Cancer Lett* 370:358–364

Übersicht Humanes Metapneumovirus:

- Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S (2014) Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis* 25:45–52
- Wen SC, Williams JV (2015) New approaches for immunization and therapy against human metapneumovirus. *Clin Vaccine Immunol* 22:858–866

Übersicht Herpesviren:

- Gärtner B, Müller-Lantsch N (2002) Herpesviren: allgemein. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*. Thieme, S 370–372

Übersicht Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2, Varicella-Zoster-Virus:

- Wutzler P (2002) Herpesviren: Herpes simplex Virus Typ 1 und 2, Varicella-Zoster-Virus. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*. Thieme, S 373–381

Übersicht Zytomegalievirus:

- Scholz M, Vogel JU, Doerr HW (2002) Herpesviren: Zytomegalovirus. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*. Thieme, S 382–392

Übersicht Adenovirus:

- Lynch JP 3rd, Kajon AE (2016) Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 37:586–602

Parasiten:

Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Toxoplasmose:

- Pomeroy C, Filice GA (2004) Pulmonary toxoplasmosis: a review. *Clin Infect Dis* 1992 14:863–870
- Montoya JG, Liesenfeld O (2004) Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965–1976
- Roth A, Roth B, Hoffken G, Steuber S, Khalifa KI, Janitschke K (1992) Application of the polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary toxoplasmosis in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11:1177–1181
- Petersen E, Edvinsson B, Lundgren B, Benfield T, Evengård B (2006) Diagnosis of pulmonary infection with *Toxoplasma gondii* in immunocompromised HIV-positive patients by realtime PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:401–404
- Bretagne S, Costa JM, Fleury-Feith J, Poron F, Dubreuil-Lemaire ML, Vidaud M (1995) Quantitative competitive PCR with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of toxoplasmosis in AIDS patients. *J Clin Microbiol* 33:1662–1664