

Redaktion

C. Geßner, Leipzig
O. Karg, Gauting
H. Olschewski, Graz



CrossMark



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

A. Moeser¹ · C. Lange² · M. von Lilienfeld-Toal³ · T. Welte⁴ · M. Pletz¹

¹Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

²Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Borstel, Deutschland

³Klinik für Innere Medizin II (Hämatologie und Onkologie), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

⁴Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten

Zusammenfassung

Immunsupprimierte Patienten erkranken häufiger und schwerer an Pneumonien als immunkompetente Personen. Sie zeigen ein breites Erregerspektrum, wobei beteiligte Erreger direkt mit der Art der Immunsuppression assoziiert sind. Angeborene oder primäre Immundefekte manifestieren sich oft bereits im Kindesalter. Die häufigste Ursache erworbener Immundefekte ist die Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten. Der Begriff der Immunsuppression kann jedoch auch auf ältere Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten wie COPD (chronische obstruktive Lungenerkrankung) ausgedehnt werden, da sich auch in diesen Patientengruppen veränderte Erregerspektren sowie Besonderheiten in Häufigkeit und Verlauf von Pneumonien nachweisen lassen. In der bildgebenden Diagnostik ist die Computertomographie dem Thorax-Röntgenbild deutlich überlegen und kann z. T. Hinweise auf den auslösenden Erreger liefern. Blutkulturen, Antigen- sowie PCR-Tests sind nichtinvasive Methoden der Erregerdiagnostik, die bei entsprechender Indikation um invasive Techniken, vorrangig die flexible Bronchoskopie, erweitert werden.

Schlüsselwörter

Infektionskrankheiten · Immunsuppression · Immundefekt · Opportunistische Infektionen · Bronchoskopie

Für die Pneumonie unter Immunsuppression existiert keine eigene aktuelle Leitlinie

Das Erregerspektrum ist typisch für die jeweilige Art der Immunsuppression

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- wissen Sie, welche immunsupprimierenden Erkrankungen zu einem erhöhten Risiko für Pneumonieerreger führen.
- wissen Sie, welche Form der Bildgebung hilfreich ist und welche Befunde wegweisend für bestimmte Erreger sind.
- sind Sie in der Lage, nichtinvasive und invasive Differenzialdiagnostik zu veranlassen.
- können Sie eine evidenzbasierte Therapie durchführen.

Einleitung und Definition

Die klassische Triade der Pneumonien umfasst 3 Formen: die ambulant erworbene Pneumonie („**community-acquired pneumonia**“, CAP), die nosokomiale Pneumonie (**hospital-acquired pneumonia**, HAP) sowie die Pneumonie unter Immunsuppression (innerhalb oder außerhalb eines Krankenhauses erworben).

Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten existiert für die Pneumonie bei immunsupprimierten Patienten keine eigene aktuelle Leitlinie – eine dazu verfasste Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) ist 15 Jahre alt. Eine Ursache dafür ist sicherlich, dass unter dem Überbegriff „Immunsuppression“ ein sehr heterogenes Patientenspektrum zusammengefasst wird. Für bestimmte Subgruppen, z. B. hämatologische Patienten mit Fieber in Neutropenie oder Patienten mit dem **humanen Immundefizienzvirus** (HIV), gibt es jedoch spezifische Leitlinien oder Empfehlungen. Der folgende Beitrag setzt sich vorwiegend mit der Diagnostik und den Formen der Immunsuppression auseinander. Für eine ausführliche Diskussion der therapeutischen Möglichkeiten wird auf weiterführende Literatur verwiesen.

Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten erkranken zum einen häufiger an Pneumonien durch typische Erreger der CAP oder HAP, zum anderen besteht auch ein breiteres **Erregerspektrum** mit einem erhöhten Risiko für sogenannte **opportunistische Erreger** (z. B. *Pneumocystis jirovecii*, Zytomegalievirus [CMV], Mykobakterien, Pilze), dieses ist typisch für die jeweilige Art der Immunsuppression (▣ **Abb. 1**; [1]).

Pneumonia in immunocompromised patients

Abstract

Pneumonia occurs frequently in immunocompromised patients and often shows a complicated course of disease when compared to immunocompetent persons. The type of pathogen involved is directly associated with the type of immunosuppression and includes a wide variety of pathogens. Congenital and primary immunodeficiencies often appear during childhood. Acquired immunodeficiencies are most commonly caused by immunosuppressive medication. The concept of immunosuppression can be extended to patients with COPD or elderly patients because the variety of pathogens and specific features regarding frequency and course of the disease are similar to immunosuppressed patients. Computed tomography can provide an indication of the pathogen and is superior to the chest x-ray in this respect. Blood cultures, antigen and PCR tests are non-invasive diagnostic tools for pathogen diagnostics. Invasive tests include fiberoptic bronchoscopy and complete the diagnostic methods of identifying the causative pathogen.

Keywords

Infectious diseases · Immunosuppression · Immunodeficiency · Opportunistic infections · Bronchoscopy

<p style="text-align: center;">Neutropenie (Phagozyten) z. B. angeboren, chemotherapieinduziert</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus</i> • Gramnegative Bakterien inkl. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Aspergillus</i> • <i>CMV</i> 	<p style="text-align: center;">Humorale Immundefizienz (B-Zellen, Immunglobuline) z. B. Splenektomie, hämatologische Neoplasie, CVID, anti-CD20-Antikörper</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>Haemophilus</i> • <i>Neisseria spp.</i> 	<p style="text-align: center;">Zelluläre Immundefizienz (T-Zellen) z. B. nach Organtransplantation, HIV, hämatologische Neoplasie, anti-TNFα-Therapie u. a. Immunsuppressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mykobakterien • Nocardien • <i>Pneumocystis jirovecii</i> • <i>CMV</i> • Kryptokokken • Legionellen
---	---	--

Abb. 1 ▲ Formen der Immunsuppression und typisches Erregerspektrum [2, 3]. *CMV* Zytomegalievirus, *CVID* „common variable immunodeficiency“, *HIV* humanes Immundefizienzvirus, *TNF* Tumornekrosefaktor



Abb. 2 ◀ *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. (Mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Universitätsklinikum Jena)

Arten der Immunsuppression

Angeborene Immundefekte

Primäre oder angeborene Immundefekte stellen eine heterogene Gruppe genetischer Erkrankungen durch eine oder mehrere Defizienzen des Immunsystems dar. Das Spektrum reicht von milden bis hin zu schweren Formen der **Immundefizienz**. Zusätzlich zu rezidivierenden und chronischen Infektionen leiden die Patienten auch unter einem erhöhten Risiko für **Autoimmunerkrankungen** sowie für lymphoproliferative und maligne Erkrankungen [2].

Neben einer positiven Familienanamnese sowie Gedeihstörungen im Säuglingsalter kann man sich die wichtigsten Merkmale der pathologischen Infektanfälligkeit unter dem Akronym „**ELVIS**“ merken (■ **Tab. 1**; [4, 5]).

Neben der Infektanfälligkeit sind Störungen der Immunregulation charakteristisch für primäre Immundefekte. Diese lassen sich unter dem Akronym „**GARFIELD**“ (Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, Ekzeme, Lymphoproliferation, Darmentzündung) zusammenfassen [6].

Angeborene Immundefekte der T-Zellen und kombinierte T/B-Zell-Immundefekte manifestieren sich bereits im Säuglingsalter durch das Auftreten schwerer Infektionskrankheiten, z. B. opportunistische Pneumonien (***Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie**, PJP, ■ **Abb. 2**; *CMV*). Isolierte Immundefekte der B-Zellen hingegen manifestieren sich durch den Antikörper-Nestschutz der Mutter erst im Kleinkindalter. Einige dieser Erkrankungen, z. B. „common variable immunodeficiency“ (*CVID*), verlaufen sehr variabel und können auch erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Betroffene Personen sind vor allem in den Wintermonaten anfällig gegenüber bekapselten Mikroorganismen (*Pneumokokken*, *Haemophilus spp.*).

Weitere angeborene Immundefekte betreffen:

- Granulozyten und Makrophagen → pulmonale Infektionen durch Staphylokokken, *Aspergillus spp.*, *Salmonella spp.* und *Burkholderia cepacia*
- IL-12/IFN- γ -Achse → Vulnerabilität gegenüber mykobakteriellen Erregern
- Komplementsystem → Infektionen mit bekapselten Bakterien, z. B. *Streptococcus pneumoniae*

Primäre oder angeborene Immundefekte sind eine heterogene Gruppe genetischer Erkrankungen

Neben der Infektanfälligkeit sind Störungen der Immunregulation charakteristisch für primäre Immundefekte

Isolierte Immundefekte der B-Zellen manifestieren sich durch den Antikörper-Nestschutz erst im Kleinkindalter

Tab. 1 Akronym „ELVIS“ für pathologische Infektanfälligkeit [4, 5]

Erreger	Opportunistische Erreger, z. B. PJP, Candida-Sepsis, disseminierte NTM-Infektion Rezidivierende schwere Infektionen mit „gewöhnlichen“ Erregern (<i>S. pneumoniae</i> , HSV)
Lokalisation	Polytope Infektionen, atypische Lokalisation
Verlauf	Protrahiert, schwer, chronisch rezidivierend, unzureichendes Ansprechen auf antimikrobielle Therapie, Impfkomplicationen bei Lebendimpfungen
Intensität	Major-Infektionen (≥ 2 Pneumonien innerhalb eines Jahres, Sepsis, Meningitis, Zellulitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Emyem, tiefe Viszeral- und Hautabszesse)
Summe	Zahl der Infektionen (≥ 8 Minor-Infektionen pro Jahr über das Kleinkindalter hinaus)

PJP Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, *NTM* nichttuberkulöse Mykobakterien, *HSV* Herpes-simplex-Virus

Sekundär können angeborene Immundefekte zu Bronchiektasien führen, welche zu Infektionen mit *S. pneumoniae* sowie *Haemophilus influenzae*, Staphylokokken, Nokardien, Pilzen bzw. Mykobakterien prädisponieren [2].

Pneumonien stellen die häufigste Komplikation und bei 23 % die Erstmanifestation primärer Immundefekte dar [2].

Erworbene Immundefekte

In der klinischen Praxis stellen erworbene Immundefekte häufiger ein Risiko für das Auftreten von Pneumonien bei Erwachsenen dar als eine angeborene Immundefizienz. Zu den erworbenen Risikofaktoren gehören die Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten, hämatologische Neoplasien, Asplenie und **Splenektomie** sowie die HIV-Infektion.

Neutropenie

Eine Neutropenie liegt bei einer Neutrophilenzahl $< 1000/\mu\text{l}$ vor. Sie tritt am häufigsten iatrogen in der Folge einer antineoplastischen Chemotherapie auf. Seltener Ursachen sind hämatologische Erkrankungen, schwere Sepsis, andere schwere Infektionskrankheiten und Arzneimittel (z. B. **Methotrexat** [MTX]; Metamizol).

Fieber in der Neutropenie ist definiert als eine orale Körpertemperatur $> 38,3^\circ\text{C}$ oder 2 konsekutive Nachweise von $> 38,0^\circ\text{C}$ für 2 h bei einer absoluten oder zu erwartenden Neutrophilenzahl von $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ [7].

Mit der Ausprägung und der Dauer der Neutropenie steigt das Risiko für Infektionskrankheiten, vor allem für Pneumonien durch Bakterien (z. B. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae), Schimmelpilze, Viren (z. B. CMV, Influenza, **Respiratory-Syncytial-Virus** [RSV], Parainfluenzavirus, Adenovirus, **humanes Metapneumovirus** [hMPV]) und PJP. Bis zu 25 % aller Patienten mit schwerer Neutropenie ($< 500/\mu\text{l}$) über mehr als 10 Tage entwickeln pneumonische Infiltrate [8]. Das höchste Risiko für die Entwicklung von Infektionskrankheiten haben Patienten im Rahmen allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantationen.

Organtransplantationen

Abhängig von der Art der Transplantation unterscheidet sich das notwendige Niveau der medikamentösen Immunsuppression, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden.

In einer aktuellen Studie aus Spanien lag die Inzidenz von Infektionen bei 1,36 Episoden pro Patient im ersten Jahr nach der Transplantation. Während in der unmittelbaren Phase (1. Monat) nach der Transplantation besonders häufig klassische bakterielle nosokomiale Pneumonien und katheterassoziierte Bakteriämien auftreten, konzentrieren sich die typischen opportunistischen Infektionen auf die Monate 2–6 nach der Transplantation. Die Patienten sind in dieser Phase vor allem gefährdet, Pneumonien durch Herpesviren (CMV, **Herpes-simplex-Virus** [HSV], **Epstein-Barr-Virus** [EBV], **Varicella-zoster-Virus** [VZV]), RSV, Schimmelpilze, PJP, **nichttuberkulöse Mykobakterien** (NTM) sowie durch Nokardien zu entwickeln. Etwa nach dem 6. Monat im Anschluss an die Transplantation nimmt die Rate opportunistischer Infektionen ab und das Spektrum der Pneumonien verschiebt sich zu dem der CAP bei Immunkompetenten. Abhängig von der Intensität der anhaltenden Immunsuppression sind die Patienten aber weiterhin gefährdet,

Eine Neutropenie liegt bei einer Neutrophilenzahl $< 1000/\mu\text{l}$ vor

Ausprägung und Dauer der Neutropenie erhöhen das Risiko für Infektionskrankheiten

Die typischen opportunistischen Infektionen konzentrieren sich auf die Monate 2–6 nach Transplantation

auch nach dem 6. Monat im Anschluss an die Transplantation opportunistische Infektionen zu entwickeln [3].

Andere Immunsuppressiva

Unter den immunsuppressiven Medikamenten für die Therapie der rheumatoiden Arthritis und Kollagenosen ist das Risiko für Hospitalisationen aufgrund von Infektionen unter **Cyclophosphamid**-Therapie (RR 3,3) gegenüber Azathioprin (RR ca. 1,5) und MTX (RR 1,2) deutlich erhöht [9]. Für **Kortikosteroide** ist das Risiko für Hospitalisationen aufgrund einer Pneumonie dosisabhängig bereits ab einer Tagesdosis von 5 mg erhöht, bei >5–10 mg mehr als verdoppelt [10].

Zusätzlich ist im Rahmen rheumatologischer Grunderkrankungen unabhängig von der Therapie eine Prädisposition für infektiöse Komplikationen, insbesondere der Lunge, zu beobachten. Neben immunologischen Faktoren (Komplementsystem, **T-Zell-Homöostase**) sind hierfür auch erkrankungsbezogene Faktoren verantwortlich (Organschädigung als *locus minoris resistentiae* bei pulmonaler oder Ösophagusbeteiligung) [11].

Biologika

Im vergangenen Jahrzehnt konnte durch die Therapie mit monoklonalen Antikörpern die Prognose für eine Reihe von inflammatorischen und neoplastischen Erkrankungen erheblich verbessert werden. Die spezifische Immunsuppression, die durch die Therapie mit diesen Antikörpern als therapeutischer Effekt induziert wird, erhöht aber das Risiko für Infektionskrankheiten erheblich. In Abhängigkeit vom Wirkmechanismus der Therapie unterscheiden sich Risiko, Spektrum und Schwere der Infektionskrankheiten. Die **TNF α -Inhibition** (z. B. Infliximab) stört die Granulombildung und kann daher insbesondere zur Infektion oder Reaktivierung von Mykobakterien, Nocardien und Pilzinfektionen führen. Ferner unterstützt die Beeinträchtigung der Makrophagenfunktion bakterielle Infektionen durch Pneumokokken oder Legionellen.

Rituximab führt durch eine B-Zell-gerichtete Lymphopenie und Hypogammaglobulinämie zu einem erhöhten Risiko für schwer verlaufende bakterielle Pneumonien. Auch unter der Therapie mit Tocilizumab, Alemtuzumab und Abatacept wurden vermehrte Pneumonien, invasive Aspergillose und Tuberkulose beschrieben [11].

HIV-Infektion

Bei HIV-Patienten treten ambulant erworbene Pneumonien unabhängig von der Anzahl zirkulierender CD4+T-Zellen relevant häufiger auf. Laut einem aktuellen Review wird das Risiko für eine bakterielle Pneumonie durch eine HIV-Infektion ca. um den Faktor 10 erhöht.

Bakterielle Pneumonien durch Pneumokokken und *Haemophilus spp.* sind die häufigsten pulmonalen Infektionen HIV-infizierter Patienten in industrialisierten Ländern, gefolgt von PJP (20%) und Tuberkulose, der weltweit bedeutendsten Koinfektion, an der auch die meisten Patienten versterben.

Zu den seltenen opportunistischen Infektionen gehören u. a. Pneumonien durch *Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.*, *Rhodococcus equi* (Anamnese: Pferdezüchter), NTM und die pulmonale Kryptokokkose (Anamnese: Besucher von Höhlen, Vogelzüchter).

Das mögliche Erregerspektrum pulmonaler Infektionen bei HIV-infizierten Patienten reflektiert den **CD4-Lymphozytenstatus**. Bakterielle Pneumonien und Tuberkulose treten gehäuft früh im Erkrankungsverlauf auf (CD4-Zahl >500 Zellen/mm³). Bei CD4-Zahlen <200 Zellen/mm³ erweitert sich das Spektrum um PJP, Kryptokokken, endemische Pilzinfektionen (Histoplasmose, Coccidioidomykose, Blastomykose), disseminierte NTM-Infektionen, Toxoplasmose und CMV [12, 13].

Asplenie

Da die Produktion von Antikörpern und die Phagozytose durch milzständige Makrophagen besonders bedeutsam für die Abwehr bekapselter Bakterien sind, sind Patienten mit angeborener Asplenie, nach einer Splenektomie oder mit einer **Sichelzellanämie** und multiplen Milzinfarkten vor allem gegenüber Pneumonien mit Pneumokokken oder *Haemophilus spp.* gefährdet.

Bei rheumatologischen Erkrankungen besteht unabhängig von der Therapie eine Prädisposition für infektiöse Komplikationen

Monoklonale Antikörper haben die Prognose für einige inflammatorische und neoplastische Erkrankungen stark verbessert

Rituximab erhöht das Risiko für schwer verlaufende bakterielle Pneumonien

Eine HIV-Infektion erhöht das Risiko für eine bakterielle Pneumonie etwa um den Faktor 10

Bakterielle Pneumonien und Tuberkulose treten früh im Erkrankungsverlauf auf

COPD-Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Pneumonie

COPD ist ein Risikofaktor für die invasive pulmonale Aspergillose

Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Pneumonien

Bei älteren Menschen umfasst das Erregerspektrum der Pneumonien vor allem Bakterien und respiratorische Viren

Die Symptomatik immunsupprimierter und immunkompetenter Patienten kann sich deutlich unterscheiden

Immunsuppression im weiteren Sinne

Patienten mit COPD sowie ältere Patienten leiden häufiger unter Pneumonien mit einem teilweise veränderten Erregerspektrum, sie sind jedoch nicht von typischen opportunistischen Infektionen betroffen.

COPD-Patienten haben ein deutlich erhöhtes Pneumonierisiko, hauptsächlich aufgrund struktureller Parenchymveränderungen sowie aufgrund reduzierter lokaler und systemischer Immunabwehr. Frühere Studien wiesen auch auf eine Bedeutung einer Therapie mit **inhalativen Steroiden** hin, deren Dosis allerdings in den letzten Jahren deutlich reduziert wurde [14]. *S. pneumoniae* ist der häufigste CAP-Erreger. *Pseudomonas aeruginosa* tritt u. a. häufiger bei Patienten mit Langzeit-sauerstofftherapie, chronischer Lebererkrankung und systemischer Langzeitsteroidtherapie auf [15]. Darüber hinaus stellt die COPD einen möglichen Risikofaktor für die invasive pulmonale Aspergillose (IPA, **Abb. 3**) dar. Hierbei spielen sowohl die lokal beeinträchtigte Immunabwehr als auch systemische Risikofaktoren wie Langzeitsteroidtherapie, Malnutrition sowie wiederholte Antibiotikatherapien eine Rolle [16]. Weiterhin erhöht die inhalative Steroidtherapie das Risiko für Infektionen mit NTM (OR 15,7; [17]).

Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Pneumonien, was auf eine Reihe von Ursachen zurückzuführen ist: neben einer bisher schlecht definierten **altersassoziierten Immunsuppression** leiden viele ältere Menschen an Begleiterkrankungen bis hin zu einem pflegebedürftigen Allgemein- und Ernährungszustand. Zudem sind **Aspirationspneumonien** besonders häufig [18]. Die Alterung des gesamten Körpers (inklusive der Epithelzellen der Atmungsorgane und der Zellen des Immunsystems) prädisponiert zusätzlich für altersabhängige Erkrankungen wie die COPD oder die idiopathische Lungenfibrose, die beide mit einer erhöhten Infektionsrate einhergehen [19]. Somit umfasst das Erregerspektrum der Pneumonien älterer Menschen vor allem Bakterien (v. a. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, Enterobakterien) und respiratorische Viren, aber weniger Pilze oder opportunistische Erreger. Hinzu kommt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Reaktivierung einer Tuberkulose, da viele sehr alte Menschen auch in unserer geographischen Region als Kinder eine Tuberkulose akquiriert haben. Die Mortalitätsrate der schweren Pneumonie liegt bei älteren Menschen bei ca. 20 % [20].

Diagnostik

Klinik

Die Symptomatik immunsupprimierter und immunkompetenter Patienten kann sich deutlich unterscheiden. Fieber, Auskultationsbefunde, erhöhtes **C-reaktives Protein** (CrP) und Leukozytenanstieg können beispielsweise fehlen [21]. Weiterhin kann sich die IPA relativ symptomarm bis auf ein therapierefraktäres Fieber und gelegentlich Hämoptysen äußern. Der meist subakute Verlauf einer PJP ist durch langsam zunehmende Dyspnoe, unproduktiven Husten und Fieber charakterisiert (HIV-Patienten; [3]). Virale Pneumonien stellen sich ebenfalls durch trockenen Husten, Fieber sowie Kopf- und Muskelschmerzen dar. Fieber, Nachtschweiß, produktiver Husten und relevante Gewichtsabnahme sind typische Symptome der Tuberkulose aber auch der NTM-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten [22].

Die Anamnese sollte neben der symptombezogenen Anamnese insbesondere eine Antibiotikaphylaxe, die Medikation bzw. vorangegangene Chemotherapien, frühere mikrobiologische Erregernachweise (inkl. antibiotikaresistenter Bakterien) sowie ggf. eine Umgebungsanamnese (Arbeitsplatz, Hobbies, Tierkontakte), Reiseanamnese und Fragen hinsichtlich Tuberkulosekontakten und Drogenkonsum umfassen [7, 13].

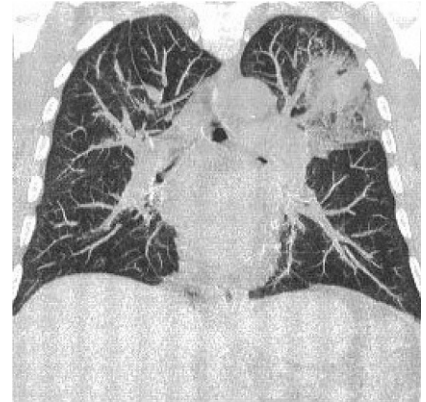


Abb. 3 ▲ Computertomographie des Thorax. Invasive pulmonale Aspergillose im linken Oberlappen bei zugrundeliegender chronischer lymphatischer Leukämie. (Mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Universitätsklinikum Jena)

Tab. 2 Typische erregerbezogene Befunde in der Thorax-Computertomographie bei Pneumonien immunsupprimierter Patienten [2, 4, 5, 6]

Bakterielle Pneumonie	Klassische lobäre Konsolidierung mit positivem Bronchopneumogramm, evtl. mit Einschmelzungen Evtl. Pleuraerguss/-empyem Milchglasartige Trübung Bronchiolitis (Tree-in-bud-Zeichen) Bronchopneumonie Legionellen: z. T. segmentale homogene Verdichtungen ähnlich einer Raumforderung im Thorax-Röntgenbild, z. T. beidseits
Invasive pulmonale Aspergillose (■ Abb. 3)	Konsolidierung Halo-Zeichen (v. a. bei Neutropenie) Luftsichel-Zeichen, Schwamm-Zeichen Noduläre/kavitäre Läsionen Differenzialdiagnose: Mykobakterien, Nokardien, PJP, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , maligne pulmonale Veränderungen
Zygomycose/ Mukormycose	Einschmelzende Herde mit Pleurakontakt und perifokalem Halo- oder reversem Halo-Zeichen (Vogelnest-Zeichen), Ober- und Mittellappen betont, oft Pleuraergüsse Im späten Verlauf infiltrierendes, destruierendes Wachstum inkl. Thoraxwandbeteiligung Differenzialdiagnose: Tuberkulose, Sarkoidose, kryptogene organisierende Pneumonie
PJP (■ Abb. 2)	Diffuse perihiläre Infiltrate, Milchglastrübung mit peripherer subsegmentaler, landkartenartiger Aussparung und verdickten Septen („crazy paving pattern“) Zysten Fleckige oder flächige konfluierende Konsolidierungen Zentrilobuläre Knötchen
Tuberkulose	Posttuberkulöse Veränderungen: Lymphknotenverkalkungen, Granulome, Tuberkulome, Kranialraffung der Hili, pleurale Schwarten und Schwielen, Pleurosis calcarea, Kavernen Pulmonale Reaktivierung: unscharf begrenzte, fleckig oder flächig konfluierende Infiltrate, im Verlauf mit zentraler Nekrose bzw. Kavernenbildung Tree-in-bud-Zeichen bei bronchogener Streuung Miliartuberkulose Hiläre/mediastinale Lymphknotenvergrößerungen
Nichttuberkulöse Mykobakterien	Vergleichbar mit Tuberkulose Gehäuft abdominelle Befunde (mesenteriale Lymphknotenvergrößerungen, Wandveränderungen im Dünndarm, Milz- und Leberabszesse)
Viruspneumonie	Interstitielle Zeichnungsvermehrung mit verdickten intra- und interlobulären Linien, milchglasartige Trübungen, evtl. konfluierende homogene alveoläre Verdichtungen Adenovirus: bilaterale, nichtsegmentale Verschattungen, Überblähungen und Atelektasen möglich, hiläre Lymphadenopathie, Pleuraergüsse HSV: bilaterale konfluierende bronchopneumonische Infiltrate VZV: Rundherdpneumonie (Noduli bis 10 mm), z. T. residuelle Verkalkung CMV: bilaterale, primär interstitielle Infiltrate (keine Lymphadenopathie, keine Pleuraergüsse!)
Kryptokokkose	Multiple Noduli, z. T. retikulonodulär, lobäre oder segmentale Konsolidierungen möglich

PJP Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, HSV Herpes-simplex-Virus, VZV Varicella-zoster-Virus, CMV Zytomegalievirus

Bildgebung

Das konventionelle Thorax-Röntgenbild hat bei immunsupprimierten Patienten erhebliche Limitationen: bei >48 h anhaltendem Fieber in Neutropenie trotz antimikrobieller Breitspektrumtherapie zeigt die Thorax-Röntgenaufnahme lediglich in ca. 14 % der Fälle Auffälligkeiten, während die **hochauflösende Computertomographie** (HR-CT) bei ca. 48 % der röntgennegativen Patienten einen pathologischen Befund aufweist [23]. Daher ist der klinische Nutzen des Thorax-Röntgenbilds eher als Screeningmethode zu werten. Zudem kann das CT aufgrund typischer Muster Hinweise auf den auslösenden Erreger, aber auch auf weitere Differenzialdiagnosen liefern (z. B. interstitielle Lungenerkrankung; ■ Tab. 2). Insbesondere die frühzeitige Darstellung schimmelpilzverdächtigter Infiltrate (■ Abb. 3) bzw. PJP-typischer Läsionen ist für die zeitnahe Erregerdiagnostik und den Start einer adäquaten antimikrobiellen Therapie bedeutsam. Ferner hilft das CT durch die genaue Lokalisierung der pathologischen Befunde bei der optimalen invasiven Erregerdiagnostik (**bronchoalveoläre Lavage** [BAL], **transbronchiale Biopsie** [TBB], Biopsie). Ein Kontroll-CT wird bei neutropenen Patienten nicht früher als 7 Tage nach Therapiebeginn empfohlen [8, 13, 22, 24].

Das konventionelle Thorax-Röntgenbild hat bei immunsupprimierten Patienten einen limitierten Nutzen

Das CT kann Hinweise auf auslösende Erreger sowie auf Differenzialdiagnosen geben

Tab. 3 Nichtinvasive Erregerdiagnostik [3, 7, 8, 13, 24, 25]

Erreger	Test
Bakterien, selten Mykobakterien und Pilze ^a	Blutkulturen (mindestens 2 Paar)
Bakterien inkl. Mykobakterien, Pilze	Sputummikroskopie und -kultur, zusätzlich PCR für Mykobakterien
<i>Legionella pneumophila</i> , Serogruppe 1	Antigentest (Urin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumokokkenantigen (Urin)
Respiratorische Viren (Herpesviren, Influenza, Parainfluenza, RSV, Coronavirus, Rhinovirus, hMPV)	PCR (Rachenabstrich/Rachenspülwasser, BAL) ^b
Fadenpilze	Aspergillus-Galaktomannan (Blut, BAL), 1,3-β-D-Glukan (Blut)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Antigentest (Serum, Liquor)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Real-time quantitative PCR und Immunfluoreszenz ([induziertes] Sputum, Rachenspülwasser, nasopharyngeales Aspirat, Nasenabstrich, BAL) β-D-Glukan (Serum)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Interferon-γ-Release-Assays (IGRA)
Histoplasma	Antigen im Urin

PCR Polymerasekettenreaktion, CMV Zytomegalievirus, RSV Respiratory-Syncytial-Virus, hMPV humanes Metapneumovirus, BAL bronchoalveoläre Lavage

^aCave: Eine Candidämie ist immer therapierelevant, hat aber meist einen anderen Fokus als die Lunge und erklärt daher keine pulmonalen Infiltrate [8]

^bDer Stellenwert des Nachweises von Herpesviren aus der BAL ist umstritten, da dies sowohl auf eine nichttherapie-relevante Reaktivierung als auch eine therapiepflichtige Pneumonie hinweisen kann. Insbesondere für CMV fordern einige Autoren den zusätzlichen Nachweis einer Virämie (>1000 Kopien/ml) bzw. den Nachweis eines direkten zytopathischen Effekts in der Biopsie, um eine Pneumonie zu beweisen [8, 26, 27]. Alternativ konnte in einigen rezenten Arbeiten gezeigt werden, dass auch die Höhe der CMV-DNA-Last aus der BAL (cut-off >1450 Kopien/ml) zwischen Reaktivierung und Infektion unterscheiden kann [28]

Bei der Mehrheit febriler neutropener Patienten wird kein auslösender Erreger gefunden

Bei ambulanten HIV-Patienten mit CAP steht die nichtinvasive Erregerdiagnostik im Vordergrund

Die Blutkulturdiagnostik gehört zur primären Erregerdiagnostik

Erregerdiagnostik

Bei der Mehrheit febriler neutropener Patienten wird kein auslösender Erreger gefunden. Zudem dürfen die diagnostischen Bemühungen keine relevante Verzögerung der adäquaten antimikrobiellen Therapie nach sich ziehen. In der Erregerdiagnostik ist daher ein schrittweises Vorgehen sinnvoll, wobei bereits einfache nichtinvasive Methoden (Blutkulturen, **Sputumdiagnostik**, Rachenspülwasser, Legionellen- und Pneumokokkenantigen, **Serum-Galaktomannan**) oft ätiologische Hinweise liefern. Bei Fieber in Neutropenie ohne Ansprechen auf eine adäquate Erstlinientherapie nach 72–96 h empfehlen die Leitlinien der AGIHO (Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie) und DGHO (Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.) nach erfolgter Thorax-CT die Wiederholung nichtinvasiver mikrobiologischer Diagnostik sowie die Durchführung einer **Bronchoskopie** mit BAL innerhalb von 24 h. Dabei sollte die Aufarbeitung der Proben innerhalb von 4 h nach Entnahme begonnen werden [8]. Bei ambulanten HIV-Patienten mit CAP steht dagegen die nichtinvasive Erregerdiagnostik mittels Sputum- und Blutkulturdiagnostik sowie Antigendiagnostik im Urin im Vordergrund [12].

Nichtinvasive Erregerdiagnostik

Wenngleich eine Erregersicherung auf diesem Wege seltener ist (meist *S. pneumoniae* und *H. influenzae*), gehört die Blutkulturdiagnostik zur primären Erregerdiagnostik. Des Weiteren sind zunehmend Antigen- bzw. **PCR-Tests** zur Erregerdetektion verfügbar (■ Tab. 3).

Die diagnostische Aussagekraft der mikrobiologischen Sputumdiagnostik ist in verschiedenen Patientengruppen ausgesprochen variabel: Bei HIV-Patienten mit pneumonischen Infiltraten ist die Ausbeute mit >50 % hoch, bei HIV-negativen immunkompromittierten Patienten mit 31 % deutlich geringer [13, 29]. Aufgrund der vergleichsweise einfachen Durchführung und Verfügbarkeit sowie der fehlenden Invasivität ist eine mikrobiologische Sputumdiagnostik bei immunsupprimierten Patienten mit pneumonischen Infiltraten generell empfehlenswert, wenngleich eine Schwierigkeit

Tab. 4 Diagnosekriterien der invasiven Mykose von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer und dem National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG; [30, 31])

Invasive pulmonale Aspergillose (IPA)	Histologie/Zytopathologie/direkte Mikroskopie/Kultur aus Nadelaspirat oder Biopsie/sterilem Kompartiment	Wirtsfaktoren ^a	Klinische Kriterien ^b	Mykologische Kriterien ^c
Gesicherte IPA („proven“)	Histologischer, zytopathologischer oder direkter mikroskopischer Nachweis von Hyphen mit Gewebeschädigung oder kultureller Nachweis aus einem sterilen Kompartiment bei klinischen oder radiologisch auffälligen Befunden	–	–	–
Wahrscheinliche IPA („probable“)	NA	+	+	+
Mögliche IPA („possible“)	NA	+	+	–

^aWirtsfaktoren: Neutropenie ($<0,5 \times 10^9$ Neutrophile/l > 10 Tage) in zeitlichem Zusammenhang zum Auftreten der Mykose, Z. n. Stammzelltransplantation, prolongierte Kortikosteroidtherapie (mittlere Dosis von 0,3 mg/kg/Tag Prednisonäquivalent >3 Wochen), Therapie mit sonstigen T-Zell-Immunsuppressiva, z. B. Cyclosporin A, TNF α -Inhibitoren, spezifische monoklonale Antikörper oder Nukleosidanaloga innerhalb der letzten 90 Tage, angeborener schwerer Immundefekt

^bKlinische Kriterien: Eins der folgenden 3 Zeichen im CT: dichte, umschriebene Läsionen mit oder ohne Halo-Zeichen, Luftsichel-Zeichen, Kaverne; Tracheobronchitis: tracheobronchiales Ulkus, Knoten, Pseudomembran, Plaque in der Bronchoskopie

^cMykologische Kriterien: Direkter Test (Zytologie, direkte Mikroskopie oder Kultur): Fadenpilze in Sputum, BAL, Bürste; indirekter Test (Antigen oder Zellwandbestandteile): IPA: Galaktomannan in Plasma, Serum (cut-off 0,5), BAL (cut-off $\geq 1,0$); andere invasive Pilzkrankung außer Kryptokokkose oder Zygomycose: β -D-Glukan im Serum

in der Feststellung der Relevanz kultureller Befunde bzw. der Abgrenzung kolonisierender und kontaminierender Mikroorganismen besteht. Im Gegensatz zu immunkompetenten Patienten ist der Nachweis von *Aspergillus spp.* oder anderen Fadenpilzen aus Atemwegssekret schwer immunsupprimierter Patienten hoch prädiktiv für eine IPA [23]. Die Diagnosesicherung der IPA orientiert sich für Patienten mit schwerer Immunsuppression an den revidierten Kriterien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer und dem National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG; [Tab. 4](#)).

Dabei sind die Kriterien für die gesicherte IPA mit eindeutigem histologischem oder zytopathologischem Nachweis eines invasiven Pilzwachstums im Gewebe auch für andere Grunderkrankungen zutreffend. Die Definition der wahrscheinlichen („probable“/„putative“) bzw. möglichen („possible“) IPA basiert auf der Kombination von Wirts-, klinischen und mikrobiologischen Faktoren. Dabei sind die o. g. EORTC/MSG-Kriterien nicht auf kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation bzw. COPD-Patienten übertragbar. Für COPD-Patienten wurden adaptierte Kriterien von Bulpa et al. vorgeschlagen [32], für Patienten auf der Intensivstation sind die Kriterien nach Vandewoude hilfreich ([33]; [Tab. 5](#)). Bei COPD-Patienten mit positiver Aspergilluskultur aus den unteren Atemwegen ohne Exazerbation, Bronchospasmus oder neue pulmonale Infiltrate liegt eine Kolonisation vor [32].

Antigennachweise

Der **β -D-Glukan-Assay** ist geeignet, IPA bei Hochrisikopatienten zu diagnostizieren, ist jedoch nicht spezifisch für *Aspergillus* (*Candida spp.*, *Fusaria spp.*, PJP) und nicht in jedem Labor verfügbar.

Serum- und BAL-Galaktomannan sind bei bestimmten Patientengruppen (hämatologische Neoplasien, Stammzelltransplantation) empfehlenswert, v. a. in Form von **Serienscreenings** (z. B. 2-wöchentlich) bei Patienten ohne Prophylaxe. Sie werden jedoch nicht zum Routinescreening bei Patienten nach Organtransplantationen oder chronischen granulomatösen Erkrankungen empfohlen. Die Sensitivität von Galaktomannan in der BAL ist $>70\%$ verglichen mit kulturellen Methoden [30].

PCR

Ergänzend zu den o. g. Methoden können PCR-Assays aus Blut oder BAL hilfreich sein. Allerdings wird der routinemäßige klinische Einsatz noch nicht empfohlen, da nur wenige Assays standardisiert und validiert sind. In Blut und BAL ist die Sensitivität deutlich höher als bei der Kultur, insbesondere in respiratorischen Proben kann jedoch nicht zwischen Kolonisation und Erkrankung unterschieden werden. Jedoch kann der hohe negative prädiktive Wert der BAL-PCR

Die Diagnosesicherung der IPA orientiert sich für Patienten mit schwerer Immunsuppression an den EORTC/MSG-Kriterien

Tab. 5 Kriterien für wahrscheinliche („probable“) bzw. mögliche („possible“) invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) bei Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation (ITS)

	COPD (Bulpa-Kriterien; [32])	ITS (Vandewoude-Kriterien; [33])
Wirtsfaktoren	a) Patienten mit COPD im funktionellen Stadium III oder IV nach GOLD-Kriterien b) Kortikosteroidtherapie ohne strikte Angabe von Gebrauch, Dosis oder Dauer	a) Neutropenie ($<0,5 \times 10^9$ Neutrophile/l) vor oder während des Aufenthalts auf der ITS b) Hämatologische oder onkologische Neoplasie unter Therapie mit Zytostatika c) Glukokortikoidtherapie (>20 mg/Tag Prednisolonäquivalent) d) Angeborene oder erworbene Immundefizienz
Klinische Faktoren	a) Kürzliche Exazerbation der Atemnot trotz adäquater Antibiotikatherapie b) Progressive Verschlechterung von bildgebenden Befunden innerhalb der letzten 3 Monate	a) Eines der folgenden Zeichen oder Symptome: – Therapierefraktäres Fieber an den letzten 3 Tagen trotz adäquater Antibiotikatherapie – Rezidivierendes Fieber nach Entfieberung von mindestens 48 h unter fortgeführter Antibiotikatherapie ohne andere offensichtliche Ursache – Pleuritische Thoraxschmerz – Pleurareiben – Dyspnoe – Hämoptysen – Verschlechterte respiratorische Insuffizienz trotz adäquater Therapie und Beatmung b) Patienten mit pathologischem Röntgen- oder CT-Befund des Thorax
Mikrobiologische Befunde	a) Positive Kultur und/oder mikroskopischer Nachweis von Aspergillus aus den unteren Atemwegen b) Positiver Serumantikörpertest für <i>A. fumigatus</i> (inkl. Präzipitinen) c) 2 konsekutiv positive Serum-Galaktomantests	Kultureller Nachweis von Aspergillus aus den unteren Atemwegen

Tab. 6 Leitlinien-Empfehlungen zur mikrobiologischen Aufarbeitung der bronchoalveolären Lavage (BAL) bei febrilen neutropenen Patienten [8]

Zytospinpräparat (intrazellulär/extrazellulär/maligne)
Gramfärbung
Giemsa- oder May-Grünwald-Giemsa-Färbung (Makrophagen, Flimmerepithel, Leukozyten)
<i>Mycobacterium-tuberculosis</i> -PCR
PJP: quantitative PCR, Calcofluor- od. äquivalente Färbung (inkl. Pilzen), direkte Immunfluoreszenz (Bestätigungstest)
Galaktomannan-Sandwich-ELISA
Bakterienkulturen (quantitativ/semiquantitativ)
Optional:
Angereicherte Kultur
Legionellen-PCR
PCR für CMV, RSV, Influenza A/B, Parainfluenza 1–3, hMPV, Adenovirus, VZV
Panfungale oder Aspergillus-PCR
Periphere Blutkulturen 1 h nach Bronchoskopie
Rachenabstrich (Vergleich mit BAL)
<i>PJP</i> Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, <i>PCR</i> Polymerasekettenreaktion, <i>CMV</i> Zytomegalievirus, <i>RSV</i> Respiratory-Syncytial-Virus, <i>hMPV</i> humanes Metapneumovirus, <i>VZV</i> Varicella-zoster-Virus

Die Kombination aus PCR und Galaktomannan im Serum erhöht die Sensitivität

Die flexible Bronchoskopie erreicht bei immunsupprimierten Patienten eine diagnostische Ausbeute von $>50\%$

($\geq 95\%$) eine IPA sehr unwahrscheinlich machen. Die Kombination aus PCR und Galaktomannan im Serum erhöht die Sensitivität, ohne die Spezifität zu verschlechtern [30].

Invasive Erregerdiagnostik

Bronchoskopie

Die diagnostische Ausbeute der flexiblen Bronchoskopie zur Erregerdiagnostik liegt bei immunsupprimierten Patienten bei $>50\%$. Dabei ist die Komplikationsrate vergleichsweise niedrig [13, 29, 34]. Es ist jedoch schwierig, kolonisierende bzw. kontaminierende Mikroorganismen ohne ätiologische Signifikanz von klinisch relevanten Erregern zu trennen. Selten kann auch der

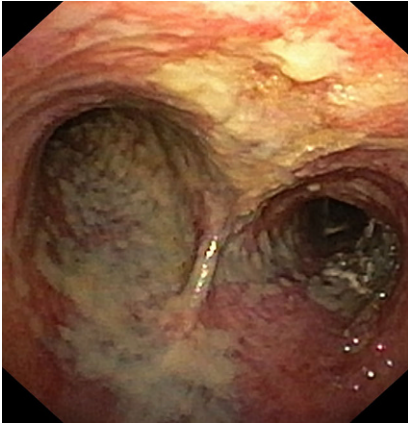


Abb. 4 ▲ Nekrotisierende Bronchitis bei invasiver pulmonaler Aspergillose bei einem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie unter zytostatischer Therapie (Mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel, Universitätsklinikum Jena)

endobronchiale Befund einer typischen Befundkonstellation Hinweise auf den Erreger liefern (■ **Abb. 4**).

Bronchoskopische Methoden zur Erregerdiagnostik:

- Tracheal-/Bronchialsekret
- BAL
- **Bürstenausstrich** („protected specimen brush“, PSB)
- **Transbronchiale Biopsie** (TBB)
- **Transbronchiale Nadelaspiration** (TBNA).

Transbronchiale Biopsien und Nadelaspirationen sind mit einem höheren Komplikationsrisiko verbunden als Spülungen und Bürstenzytologien. Die Ausbeute der BAL ist bei fokalen, nodulären bzw. fleckigen Infiltraten im Vergleich zu diffusen Veränderungen geringer. Bei nichtvorbehandelten Patienten mit bakteriellen Infektionen und PJP ist die diagnostische Ausbeute sehr hoch, bei **Schimmelpilzinfektionen** (Kultur) niedriger. Der Nachweis von Galactomannan aus der BAL

ist hier sensitiver; die Diagnose einer bewiesenen/definitiven IPA erfordert jedoch den bioptischen Nachweis des invasiven Pilzwachstums [3]. Weitere mögliche Indikationen für TBB oder TBNA sind vermutete Herpesviruspneumonien sowie Pneumonien bei Patienten unter antiinfektiver Prophylaxe oder Therapie. Zudem sind die invasiveren Methoden hilfreich in der Differenzierung infektiöser vs. nichtinfektiöser Lungenerkrankungen (z. B. interstitielle Lungenerkrankungen, maligne Ätiologie, Medikamententoxizität, Lungenödem, organisierende Pneumonie) [3, 29].

Für febrile neutropene Patienten, die üblicherweise auch thrombopen sind, werden transbronchiale Biopsien nicht empfohlen. Die Durchführung der Bronchoskopie und die mikrobiologische Aufarbeitung der BAL-Proben febriler neutropener Patienten mit pneumonischen Infiltraten sollten einem standardisierten Prozedere folgen und innerhalb von 24 h nach Indikationsstellung verfügbar sein (■ **Tab. 6**; [8]).

Transthorakale Feinnadelaspiration und offene Lungenbiopsie

Die CT-gestützte transthorakale Nadelaspiration besitzt insbesondere für periphere Rundherde bzw. pleuranahe Infiltrate eine hohe Aussagekraft. Für hämatologische und HIV-Patienten konnte nachgewiesen werden, dass in vielen Fällen eine spezifische Diagnose gestellt und eine gezielte Therapie eingeleitet werden konnte [13, 35]. Allerdings begrenzt auch hier das erhöhte Blutungsrisiko insbesondere bei hämatologischen Patienten den Einsatz der diagnostischen Methode.

Die chirurgische Lungenbiopsie mittels **Thorakotomie** oder VATS („video-assisted thoracoscopic surgery“) ist die Methode mit der höchsten Invasivität, aber auch höchsten Sensitivität – insbesondere bei lokalisierten Prozessen und in der Differenzialdiagnostik parenchymaler bzw. diffuser interstitieller Veränderungen [3, 13]. In dieser Indikationsstellung sind die Methoden vergleichsweise sicher, selbst bei thrombozytopen Patienten [8]. Die Vorselektion der Patienten für diesen Eingriff kann allerdings zu einer Unterschätzung dieses Risikos führen.

Die (ultraschallgesteuerte) **transthorakale Pleurapunktion** ist zur Abklärung bei Verdacht auf ein Pleuraempyem bzw. einen komplizierten Pleuraerguss bei pleuritischen Schmerzen, einer fehlenden Besserung des Allgemeinzustands (stagnierender oder zweigipfliger Verlauf) oder anhaltendem Fieber indiziert [1].

Therapie

Die Therapieprinzipien der wichtigsten Pneumonieerreger immunsupprimierter Patienten sind in ■ **Tab. 7** zusammengefasst. Hier kann nur exemplarisch auf die relevantesten Erreger eingegangen werden. Die kalkulierte Therapie pneumonischer Infiltrate bei Patienten mit Fieber in der Neutropenie bzw. nach Stammzelltransplantation sollte sich – adaptiert an die lokale Resistenzsituation – an den lokalen hausinternen Leitlinien orientieren. In erster Linie kommen **β-Lactam-Antibio-**

Transbronchiale Biopsien und Nadelaspirationen haben ein höheres Komplikationsrisiko

Für febrile neutropene Patienten werden transbronchiale Biopsien nicht empfohlen

Die CT-gestützte transthorakale Nadelaspiration besitzt eine hohe Aussagekraft

Bei Fieber in der Neutropenie oder nach Stammzelltransplantation folgt die kalkulierte Therapie pneumonischer Infiltrate hausinternen Leitlinien

Tab. 7 Antinfektive Therapie wichtiger Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten

Erreger	Therapie der Wahl	Dosis	Therapiedauer	Besonderheiten	Alternative
Invasive pulmonale Aspergillose [30]	Voriconazol	Tag 1: 6 mg/kg alle 12 h Ab Tag 2: 4 mg/kg alle 12 h	Mind. 6–12 Wochen abhängig von Grad und Dauer der Immunsuppression	Talspiegelbestimmung (v. a. bei hämatologischen Patienten)	Liposomales Amphotericin B 3–5 mg/kg/Tag i.v. Isavuconazol Tag 1–2 200 mg/8 h, dann 200 mg/Tag Posaconazol 300 mg 2 × tgl. Tag 1, ab Tag 2 1 × tgl.
<i>Pneumocystis jirovecii</i> [8, 13, 36]	TMP und SMX (Cotrimoxazol)	TMP 15–20 mg/kg/Tag plus SMX 75–100 mg/kg/Tag i.v. (p.o. nur in milden Fällen bei $pO_2 \geq 70$ mmHg bzw. $AaDO_2 < 45$ mmHg)	21 Tage	HIV: Additiv systemische Steroide bei respiratorischer Insuffizienz (bei hämatologischen HIV-negativen Patienten individuelle Therapieentscheidung)	Atovaquon 750 mg 2 × tgl. p.o. Pentamidin 4 mg/kg/Tag i.v. Clindamycin 600 mg 4 × tgl. + Primaquin 30 mg tgl. p.o.
Mukormykose [8]	Liposomales Amphotericin B	(3–)5 mg/kg/Tag i.v.	Mind. 6–12 Wochen abhängig von Grad und Dauer der Immunsuppression	–	–
Influenza [24]	Oseltamivir	2 × 75–150 mg p.o.	5–10 Tage	–	Zanamivir 2 × 10 mg p.i.
RSV (Parainfluenza, hMPV; [24])	Ribavirin	2 g für 2 h alle 6 h oder 6 g über 18 h p.i. Loading dose 10 mg/kg Tag 1, 3 × 400 mg Tag 2, 3 × 600 mg ab Tag 3 p.o. 10–30 mg/kg/Tag i.v.	7–10 Tage	Teratogenität bei inhalativer Therapie Zusätzlich intravenöse Immunglobulin-G-Substitution (IVIG) bei RSV-Infektion	–
Adenovirus [24]	Cidofovir	3–5 mg/kg i.v. 1 × pro Woche für 2 Wochen, dann 1 × /Woche i.v.	–	Vorwässerung mind. 2 l i.v. mit Probenecid 2 g p.o. 3 h vor und 1 g 2 and 8 h nach Cidofovir	–
Zytomegalievirus [26]	Ganciclovir Valganciclovir	5 mg/kg alle 12 h i.v. 900 mg p.o. alle 12 h	Mind. 2 Wochen (bis Negativität)	Ggf. ergänzend IVIG	Foscarnet Induktion: 90 mg/kg (1,5–2 h) i.v. alle 12 h oder 60 mg/kg (1 h) i.v. alle 8 h für 2–3 Wochen Erhaltung: 90–120 mg/kg (2 h) i.v. 1 × tgl.

IVIG intravenöse Immunglobuline, RSV Respiratory-Syncytial-Virus, hMPV humanes Metapneumovirus, $AaDO_2$ alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz, TMP Trimethoprim, SMX Sulfamethoxazol

tika mit Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* (z. B. Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim oder Imipenem/Cilastatin bzw. Meropenem) in Betracht. Zusätzlich sollten Patienten mit Fieber in der Neutropenie ohne typische **Lobärpneumonie** oder Zeichen einer PJP eine Aspergillus-wirksame antimykotische Therapie mit Voriconazol oder liposomalem Amphotericin B erhalten, da eine Verzögerung der schimmelpilzaktiven Therapie zu einem verschlechterten Überleben führt. Auch bei schwer neutropenen hospitalisierten Patienten sind Virostatika, Makrolide, Fluorchinolone und Aminoglykoside nur bei einem entsprechenden Erregernachweis indiziert [8].

Ambulant behandelbare HIV-positive Patienten mit leichter Pneumonie und einer CD4-Zellzahl $>200/\mu\text{l}$ können wie immunkompetente Patienten entsprechend der S3-Leitlinie oral mit Amoxicillin/Clavulansäure, einem Makrolid oder einem respiratorischen Fluorchinolon therapiert werden. Bei stationärer Einweisung wird eine Therapie mit Aminopenicillin/ β -Lactamase-Inhibitor oder Piperacillin/Tazobactam jeweils in Kombination mit einem Makrolid, alternativ Ceftriaxon oder Cefuroxim + Makrolid empfohlen [12].

Fazit für die Praxis

- Das Erregerspektrum umfasst zusätzlich opportunistische Erreger und ist typisch für die jeweilige Art der Immunsuppression.
- Bei angeborenen Immundefekten bestehen eine pathologische Infektanfälligkeit (Akronym „ELVIS“) sowie Störungen der Immunregulation.
- Die Symptomatik ist oft atypisch, z. T. oligosymptomatisch.
- Das Thorax-CT ist dem Thorax-Röntgenbild hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen.
- Blutkulturen, Sputumkultur und weitere nichtinvasive Methoden sind frühzeitig anzuwenden.
- Flexible Bronchoskopie mit BAL und ggf. Biopsie bilden die zweite Stufe der Erregerdiagnostik.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Moeser

Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland
anne.moeser@med.uni-jena.de

Prof. Dr. M. Pletz

Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland

Danksagung. M. Pletz, M. von Lilienfeld-Toal und A. Moeser werden durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt (FKZ: MWP 01KI1501, MvL 13GW0096D, AM 03ZZ08004).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Lange erhält Vortragshonorare von Chiesi, Abbvie, MSD, Becton Dickinson, Janssen, Lucane, Novartis, Thermofisher. A. Moeser, M. von Lilienfeld-Toal, T. Welte und M. Pletz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Ewig S, Höffken G, Kern WV et al (2016) S 3 Leitlinie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 70:151–200
2. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardo M et al (2017) Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* 27(4):231–224
3. Dalhoff K, Marxsen J, Steinhoff J (2007) Pneumonien bei Immunsuppression. *Internist* 48:507–518
4. Wahn V, Seger R (1999) Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Abwehrschwäche. In: Seger R, Wahn V (Hrsg) Pädiatrische Allergologie und Immunologie. Urban & Fischer, München, Jena
5. Baumann U, Belohradsky B, v. Bernuth H et al (2010) Primäre Immundefekte – Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosefindung, 1. Aufl. UNI-MED, Bremen
6. Farmand S, Baumann U, v. Bernuth H et al (2017) AWMF Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ 112-001 (www.awmf.org)
7. Klustersky J, de Naurois J, Rolston K et al (2016) Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 27(5):v111–v118
8. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D et al (2015) Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 26(1):21–33
9. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S (2007) Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 46(7):1157–1160
10. Wolfe F, Caplan L, Michaud K (2006) Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying anti-rheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 54(2):628–634
11. Di Franco M, Lucchino B, Spaziante M et al (2017) Lung infections in systemic rheumatic disease: focus on opportunistic infections. *Int J Mol Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms18020293>
12. Schleenvoigt BT, Rupp J, Rohde G et al (2017) Strategien zur Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie bei HIV-positiven Patienten. *Pneumologie* 71:207–214. <https://doi.org/10.1055/s-0043-101254>
13. Benito N, Moreno A, Miro JM et al (2012) Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J* 39:730–745. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200210>
14. Kew KM, Seniukovich A (2014) Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010115.pub2>
15. Gómez-Junyent J, Garcia-Vidal C, Viasus D et al (2014) Clinical features, etiology and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE*

- 9(8):e105854. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105854>
16. He H, Ding L, Li F et al (2011) Clinical features of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive respiratory diseases: a prospective study. *Crit Care* 15(1):R5. <https://doi.org/10.1186/cc9402>
 17. Andrzejak C, Nielsen R, Thomsen VØ et al (2013) Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 68(3):256–262
 18. Janssens JP (2005) Pneumonia in the elderly (geriatric) population. *Curr Opin Pulm Med* 11(3):226–230
 19. Yanagi S, Tsubouchi H, Miura A et al (2017) The impacts of cellular senescence in elderly pneumonia and in age-related lung diseases that increase the risk of respiratory infections. *Int J Mol Sci* 18(3):503
 20. Li W, Ding C, Yin S (2015) Severe pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk factors. *Int J Clin Exp Med* 8(8):12463–12475
 21. Japanese Respiratory Society (2009) Pneumonia in immunocompromised patients. *Respirology* 14(2):44–50
 22. Jacobi V, Lehnert T, Thalhammer A (2009) Pneumonien bei Immunsuppression. *Radiol Up2date*. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215330>
 23. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G et al (1997) Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 169:1347–1353
 24. von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopheit M et al (2016) Community acquired respiratory virus infections in cancer patients – guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer* 67:200–212. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.08.015>
 25. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K et al (2016) ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 71(9):2386–2396. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw156>
 26. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al (2013) Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 96(4):333–360
 27. Bhat V, Joshi A, Sarode R et al (2015) Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant patient. *World J Transplant* 5(4):287–291
 28. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G (2017) Cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in bronchoalveolar lavage fluid from hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia. *J Infect Dis* 215(10):1514–1522
 29. Rañó A, Agustí C, Jimenez P et al (2001) Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 56(5):379–387
 30. Patterson TF, Thompson GR III, Denning DW et al (2016) Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 63(4):e1–e60
 31. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46(12):1813–1821
 32. Bulpa P, Dive A, Sibilly Y (2007) Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 30(4):782–800
 33. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P et al (2006) Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 10(1):R31
 34. Kim SW, Rhee CK, Kang SH et al (2015) Diagnostic value of bronchoscopy in patients with hematologic malignancy and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* 94(1):153–159
 35. Kallenberg MH, Gill RR, Factor RE et al (2009) Diagnostic efficacy and safety of computed tomography-guided transthoracic needle biopsy in patients with hematologic malignancies. *Acad Radiol* 16:1408–1415
 36. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L et al (2016) ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Therapy* 71(9):2405–2413

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Eine zelluläre Immundefizienz, z. B. nach Organtransplantation, prädisponiert *nicht* vorrangig zu Pneumonien durch ...

- Mykobakterien.
- Nokardien.
- Neisserien.
- Pneumocystis jirovecii*.
- Kryptokokken.

? Welche der folgenden Aussagen zur Manifestation von primären Immundefekten trifft zu?

- Sie manifestieren sich meist im Erwachsenenalter.
- Sie werden vorrangig durch Zytostatika ausgelöst.
- Für den Verlauf der Infekte ist ein schlechtes Ansprechen auf die antibiotische Therapie typisch.
- Angeborene Immundefekte der T-Zellen manifestieren sich zumeist erst nach dem 3. Lebensjahr.
- Sie sind nicht mit Impfkomplicationen nach Lebendimpfungen assoziiert.

? Welche Aussage zur Infektanfälligkeit im Rahmen erworbener Immundefekte trifft *nicht* zu?

- Mit Ausprägung und Dauer der Neutropenie nimmt das Risiko für Infektionen zu.
- Nach einer Organtransplantation treten opportunistische Infekte typischerweise in den ersten 2 Monaten direkt nach Transplantation auf.
- Das Risiko für eine bakterielle Pneumonie wird durch eine HIV-Infektion ca. um den Faktor 10 erhöht.

Cyclophosphamid erhöht das Risiko für infektbedingte Hospitalisationen deutlich mehr als Methotrexat.

Pseudomonas aeruginosa tritt häufiger bei COPD-Patienten unter Sauerstofflangzeittherapie als Pneumonieerreger in Erscheinung.

? Welcher der folgenden Befunde in der Thorax-CT ist *nicht* typisch für eine pulmonale Schimmelpilzerkrankung (z. B. *Aspergillus fumigatus*, *Mucor* spp.)?

- Halo-Zeichen
- Schwamm-Zeichen
- Luftsichel-Zeichen
- Tree-in-bud-Zeichen
- Vogelnest-Zeichen

? Ein Patient mit Fieber in Neutropenie und Verdacht auf Pneumonie weist nach mehr als 48 h kalkulierter antiinfektiver Therapie keine Besserung auf. Welche diagnostische Maßnahme ist *nicht* in erster Linie zu empfehlen?

- CT des Thorax
- Blutkulturen
- Serum-Galaktomannan
- Flexible Bronchoskopie
- Transbronchiale Biopsie

? Für die Merkmale der pathologischen Infektanfälligkeit gibt es das Akronym ELVIS. Der Buchstabe S steht für die Summe von ...

- Antibiotikatherapien pro Jahr.
- Infektionen pro Jahr.
- Infektionen mit atypischen Komplikationen pro Jahr.
- septischen Ereignissen pro Jahr.
- fieberhaften Ereignissen pro Jahr.

? Welche der folgenden Aussagen zur Diagnostik von Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten trifft *nicht* zu?

- Die transthorakale Pleurapunktion wird bei Verdacht auf ein Pleuraempyem bei Patienten mit Fieber in Neutropenie nicht empfohlen.
- Konventionell röntgennegative Patienten haben in ca. 25 % der Fälle einen pathologischen Befund im CT.
- Ein Kontroll-CT wird bei neutrophilen Patienten am 3. Tag nach Therapiebeginn empfohlen.
- Die CT-gestützte transthorakale Nadelaspiration besitzt insbesondere für periphere Rundherde bzw. pleuranaher Infiltrate eine hohe Aussagekraft.
- Die diagnostische Ausbeute der flexiblen Bronchoskopie zur Erregerdiagnostik bei immunsupprimierten Patienten liegt bei >50%.

? Ihr Patient entwickelt in einer relevanten Neutropenie fieberhafte Temperaturen und pneumonische Infiltrate im Röntgenbild, die nicht typisch für eine Lobärpneumonie sind. Nach erfolgter Erregerdiagnostik ist welche der folgenden kalkulierten Therapien indiziert?

- Aciclovir + Gentamycin
- Piperacillin/Tazobactam + Voriconazol
- Ciprofloxacin + Ribavirin
- Gentamicin
- Clarithromycin

- ? Welche der folgenden Therapien ist keine Option zur Behandlung der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP)?**
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol
 - Atovaquon
 - Pentamidin
 - Clindamycin + Primaquin
 - Voriconazol
- ? Welche der folgenden Aussagen zur Therapie von Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten trifft nicht zu?**
- Eine pulmonale Mucor-Infektion wird mit liposomalem Amphotericin B therapiert.
 - Bei Influenza sollte für mindestens 3 Wochen mit Oseltamivir behandelt werden.
 - Invasive Schimmelpilzkrankungen sollten für mindestens 6–12 Wochen und in Abhängigkeit von der Immunsuppression und vom Verlauf der bildgebenden Befunde behandelt werden.
 - Für die Therapie der RSV-Infektion kann Ribavirin p.i., i.v. oder p.o. verabreicht werden.
 - Ganciclovir, Valganciclovir und Foscarnet sind Therapieoptionen der CMV-Pneumonie.



e.Med Innere Medizin

Das Fortbildungs-Abo passend zu Ihrem Fachgebiet

SpringerMedizin.de bietet allen Ärzten, die sich effizient auf dem Laufenden halten wollen, ein maßgeschneidertes Fortbildungs-Abo mit CME-Fortbildungen und Premium-Inhalten der Fachzeitschriften passend zu Ihrem Fachgebiet. Inklusive einer gedruckten Zeitschrift nach Wahl.

➤ Gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren: Mit **e.Med Innere Medizin** erhalten Sie Zugriff auf die internistischen Fachzeitschriften und die dazugehörigen Fortbildungen.

➤ Nutzen Sie unser umfangreiches internistisches Kursangebot, um sich fortzubilden und ganz einfach online CME-Punkte zu sammeln.

➤ Profitieren Sie von der aktuellen und fundierten Berichterstattung über Entwicklungen und Neuheiten in der Inneren Medizin.

➤ Greifen Sie auf die Volltexte von deutschen und englischsprachigen internistischen Fachzeitschriften zu – direkt auf der Website, als ePaper oder als PDF-Download.

➤ Darüber hinaus ist im **e.Med Innere Medizin** Abo eine internistische Springer Medizin Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Testen Sie e.Med Innere Medizin kostenlos und unverbindlich!



Jetzt informieren unter <http://bit.ly/2jrcgbH> oder telefonisch unter 0800-77 80 777 (Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)

 e.Med | Innere Medizin