

K. Dalhoff<sup>1</sup> (federführend)  
 S. Ewig<sup>2</sup>  
 G. Höffken<sup>3</sup>  
 J. Lorenz<sup>4</sup>  
 M. Maass<sup>5</sup>  
 J. Niedermeyer<sup>6</sup>  
 F. Ratjen<sup>7</sup>  
 T. Welte<sup>8</sup>  
 H. Wilkens<sup>9</sup>

# Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Pneumonien bei erworbenem Immundefizit

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

*Recommendations for the Diagnosis, Therapy and Prevention of Pneumonia in the Immunocompromised Host*

Empfehlungen  
807  
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Inhalt	Seite
I. Einleitung	1
II. Humorale Immundefizienzen	2
III. Neutropenie	6
IV. Organtransplantation	9
V. Immunsuppressive Therapie bei Systemerkrankungen	12
VI. HIV-Infektion	13
VII. Gezielte Therapie opportunistischer Erkrankungen	15
VIII. Prävention respiratorischer Infektionen bei Immundefizit	18
Literatur	22

## I. Einleitung

### Epidemiologie

Pulmonale Infektionen sind häufige Erkrankungen bei immun-kompromittierten Patienten, da die tiefen Atemwege eine entscheidende Rolle in der Auseinandersetzung zwischen Umwelt-noxen und dem inneren Wirtsmilieu spielen. Alle Faktoren, die mit Beeinträchtigung der systemischen Wirtsabwehr einhergehen, können zur Etablierung pulmonaler Infektionen führen. In der Vergangenheit handelte es sich in der Erwachsenenmedizin um seltene Komplikationen. Angeborene Immundefizienzen standen im Vordergrund. Sie manifestierten sich in der Kindheit und aufgrund limitierter Behandlungsmöglichkeiten erreichte

die Mehrzahl der Patienten das Erwachsenenalter nicht. Dies hat sich in den letzten 30 Jahren grundlegend geändert. Die Entwicklung hochwirksamer zytotoxischer Medikamente revolutionierte die Behandlung maligner Tumoren und autoimmuner Erkrankungen. Aufgrund neuer Operationstechniken und immunsuppressiver Verfahren wurde die Transplantation von Knochenmark und einer Reihe solider Organe mit guten Langzeitergebnissen möglich. Mit diesen Fortschritten nahm die Anzahl immunsupprimierter Patienten kumulativ zu. So wurden 1999 in Deutschland 3896 Transplantationen solider Organe ( $\approx 47/1000000$  Einwohner) vorgenommen [1].

Parallel dazu gelang es, die Betreuung von Patienten mit angeborenen Immundefekten zu verbessern, so dass auch diese zunehmend häufiger das Erwachsenenalter erreichen. Letztlich hat die weltweite Epidemie mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und dem damit verbundenen T-Helferzelldefizit zu einer zusätzlichen Häufung von Pneumonien bei schwerer Immunkompetenz geführt. Die HIV-Pandemie bringt es mit sich, dass sich ein relevanter Anteil von zunächst als ambulant erworben klassifizierten Pneumonien als Infektionen immunkompromittierter Menschen erweist. In Westeuropa leben etwa 520000 HIV-Infizierte [2]. Vor Beginn einer effizienten antiretroviralen Therapie betrug der Anteil von HIV-Infizierten im Stadium AIDS etwa 10%. Er hat sich allerdings seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie deutlich reduziert. Die Anzahl von AIDS-Neuerkrankungen erhöhte sich von 1988 bis 1995 von 10000 auf 25000 Fälle jährlich und fiel seitdem auf 15000 Fälle

### Institutsangaben

- <sup>1</sup>Universitätsklinikum Lübeck, Med. Klinik III  
<sup>2</sup>Augusta Krankenanstalten Bochum  
<sup>3</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik und Poliklinik I  
<sup>4</sup>Kreiskrankenhaus Lüdenscheid, Abteilung Innere II  
<sup>5</sup>Universitätsklinikum Lübeck, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene  
<sup>6</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Pneumologie  
<sup>7</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
<sup>8</sup>Otto-von Guericke Universität Magdeburg, Zentrum für Innere Medizin  
<sup>9</sup>Universitätskliniken des Saarlandes, Innere Medizin V

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. K. Dalhoff · Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck · E-mail: klaus.dalhoff@medinf.mu-luebeck.de

### Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 807–831 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

in Westeuropa. Der mit der Therapie verbundene Anstieg der T-Helferzellzahlen ist jedoch grundsätzlich vorübergehend, da sich im Laufe der Therapie Resistenzen bei HI-Viren ausbilden können. Daher ist es fraglich, ob der Rückgang opportunistischer Infektionen in den nächsten Jahren anhält.

### Methodische Vorbemerkung

Aufgrund der stürmischen Entwicklung in der Epidemiologie von Pneumonien bei Immundefizienz ist es verständlich, dass Diagnose- und Therapieansätze zunächst probatorisch eingesetzt wurden. So wurden bei Infektionen im Rahmen von Fieber unter Neutropenie erst nach 1980 systematische Studien durchgeführt. Dies führte ab 1990 zu ersten empirisch begründeten Therapieempfehlungen [3,4]. Die Verwendung avancierter diagnostischer Methoden wie der bronchoalveolären Lavage und der thorakalen Computertomographie wurde zumeist ohne empirische Grundlage empfohlen [5,6]. Da die Daten, die klinischen Entscheidungen in der Diagnostik und Therapie zugrunde liegen, inhomogen sind, ist bei der Formulierung von klinischen Empfehlungen zu fordern, dass eine Wertung der Evidenz, die der Empfehlung zugrunde liegt, vorgenommen wird. Die Verbindlichkeit einer Empfehlung sollte von der Solidität der wissenschaftlichen Evidenz abhängig sein. Im Folgenden wird daher eine Rangfolge von Evidenzen verwandt, die auf der Aussagekraft und Validität klinischer Studien und Beobachtungen fußt (Tab. 1).

Tab. 1 Evidenzgrade

Grad I	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie
Grad II	Evidenz aufgrund mindestens einer nichtrandomisierten, gut angelegten klinischen Studie, vorzugsweise Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien, oder aufgrund überzeugender Ergebnisse einer unkontrollierten Beobachtung an einer Patientenserie
Grad III	Meinung von Experten des Gebietes auf der Basis klinischer Erfahrung, deskriptiver Beobachtungen oder aufgrund von publizierten Stellungnahmen von Expertenkomitees

Diese Empfehlungen wenden sich an im ambulanten und stationären Bereich tätige Internisten und Pneumologen, die an der Betreuung von Patienten mit Immundefizienzen beteiligt sind. Sie sollen eine rasche Orientierung insbesondere für nichtspezialisierte Kollegen bieten, die die initiale Diagnostik und Therapie von respiratorischen Erkrankungen bei Immundefizit durchführen, Kollegen anderer Fachdisziplinen hinsichtlich der pneumologischen Diagnostik und Therapie bei ihren Patienten beraten oder eine Langzeittherapie bzw. -prophylaxe überwachen. Wegen der Vielfalt der Erkrankungen wurde eine relativ detaillierte Darstellung gewählt, um dem Anwender die Möglichkeit zum Nachlesen einzelner Maßnahmen zu bieten. Die wissenschaftlichen Grundlagen der angegebenen Evidenz wurden durch eine computergestützte Literaturrecherche (Medline) zum Thema erarbeitet. Hierbei wurde die internationale Literatur seit 1980 erfasst. Das Material wurde durch eine Expertengruppe auf einem Arbeitstreffen diskutiert und gewertet. Der im Anschluss hieran entstandene Entwurf zirkulierte mehrfach innerhalb der Arbeitsgruppe. Die Mitglieder der Expertengruppe erhielten keine fi-

nanzielle Unterstützung von Dritten. Die Leitlinie wurde dem Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zugeleitet und am 11. 9. 2002 nach Überarbeitung angenommen. Zur weiteren Verbreitung der Leitlinie folgt eine Internet-Zusammenfassung, die auf der Webseite der DGP publiziert wird. Eine Aktualisierung dieser Leitlinie ist in 3 Jahren geplant.

### Grundlagen der mikrobiologischen Diagnostik

Eine qualifizierte, in enger Abstimmung zwischen Kliniker und Mikrobiologen durchgeführte infektiologische Diagnostik ist von zentraler Bedeutung für die Versorgung immunkompromittierter Patienten mit pulmonalen Infiltraten. Auch der Kliniker sollte über orientierende Kenntnisse der Vorteile und Nachteile unterschiedlicher Erregernachweisverfahren und der erforderlichen logistischen Voraussetzungen verfügen. Den Empfehlungen ist daher eine Übersicht zur mikrobiologischen Diagnostik vorangestellt (Tab. 2). Hierbei wird unterschieden zwischen Routineanforderungen, die bei jedem immunkompromittierten Patienten mit Verdacht auf Pneumonie erfolgen sollten, und Spezialanforderungen, deren Indikation im Einzelfall zu prüfen ist.

## II. Humorale Immundefizienzen

Viele erworbene Immundefizienzen gehen mit einer Kombination zellulärer und humoraler Immundefizienz einher. Eine Übersicht der Erkrankungen, die mit einer sekundären humoralen Immunschwäche assoziiert sind, zeigt Tab. 3. Bei vielen dieser Erkrankungen steht eher die Störung der zellulären Abwehrmechanismen im Vordergrund. Im weiteren soll nur auf die Erkrankungen eingegangen werden, bei denen die humorale Defizienz sowohl klinisch als auch hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen relevant ist.

### Asplenie

#### Charakterisierung des Immundefektes

Die funktionelle oder durch therapeutisch indizierte Entfernung des Organs bedingte Asplenie stellt die häufigste Form des erworbenen humoralen Immundefektes dar. Bedingt ist dieser hauptsächlich durch Verlust der Clearancefunktion des Organs für Mikroorganismen und von diesen befallenen Zellen. Infektionen bei diesen Patienten werden vor allem durch Pneumokokken verursacht, aber auch Meningokokken, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* werden in erhöhter Inzidenz gefunden.

#### Klinik und Differenzialdiagnose

Diese Infektionen können zu jedem Zeitpunkt nach Splenektomie auftreten; die erhöhte Inzidenz von bakteriellen Infektionen betrifft sowohl Kinder als auch Erwachsene. Kinder sind jedoch insgesamt als stärker gefährdet anzusehen [7]. Die höchste Inzidenz von Infektionen nach Splenektomie findet sich in den ersten zwei Lebensjahren. Pneumokokkeninfektionen bei asplenischen Patienten verlaufen im Vergleich zu Gesunden rapider; das als OPSI („overwhelming postsplenectomy infection“) bezeichnete Sepsissyndrom nach Splenektomie weist eine Letalität von 50–70% auf [8].

Tab. 2 Mikrobiologische Diagnostik von Pneumonien bei erworbenem Immundefizit

Erreger	diagnostischer Test	Material und Transport	Bemerkungen
<i>Chlamydia pneumoniae</i> Spezialanforderung	PCR Zellkultur	BAL > 20 ml, für Kultur Transport in Spezialmedium: < 24 h 4 °C oder bei - 70 °C	Asymptomatische pulmonale Kolonisierung bei HIV möglich. Wenn verfügbar, ist PCR-Diagnostik aus BAL optimal. Zellkultur ist wenig sensitiv, aber hochspezifisch – nur in Referenzlabors.
	Serologie	Serum 1 ml	Serologie wenig hilfreich: kein IgM in ELISA/Mikroimmunfluoreszenz und kein Titeranstieg bei Reinfektion, oft stark verzögerte IgG-Titeranstiege
<i>Legionella pneumophila</i> , <i>L. micdadei</i> und andere <i>Legionella</i> spp. Spezialanforderung	Kultur Mikroskopie PCR	Sputum > 5 ml, BAL und Aspirate > 10 ml, Pleurapunktat Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Häufig Granulozyten ohne mikroskopischen Bakteriennachweis im Sputum/BAL. Granulozytose im Sputum ist nicht immer ausgeprägt, daher Sputum auch bei geringer Granulozytenzahl kulturell untersuchen. Kultur ist mäßig sensitiv, PCR ist für klinische Materialien nicht kommerziell verfügbar.
	Blutkultur	Blut > 15 ml Blutkulturmedium	Anzucht ist diagnostisch definitiv – Rücksprache mit dem Labor wegen der Notwendigkeit blinder Subkulturen aus dem Blutkulturmedium erforderlich.
	Legionella-AG ELISA/RIA	Urin 1 ml Transport: < 24 h RT	Sensitiv und spezifisch; erfasst nur <i>Legionella pneumophila</i> der Serogruppe 1 (60–90% der Isolate). Antigen bleibt oft Monate positiv, nicht zur Therapiekontrolle nutzbar.
Mykobakterien ( <i>M. tuberculosis</i> , NTM) Routineanforderung (Kultur, Mikroskopie) Spezialanforderung (PCR)	Kultur Mikroskopie	3–6 × Morgensputum, BAL und Aspirate > 10 ml, Lungengewebe > 0,5 g. Transport im wachsfreien Behälter ohne Zusätze: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Schneller Transport, um Überwuchern durch Rachenflora zu vermeiden. Kontamination durch Leitungswasser (nichttuberkulöse Mykobakterien [NTM]) vermeiden. PCR aus Originalmaterial bedarf weiterer Standardisierung. Negative Befunde sind wegen mäßiger Sensitivität kulturell zu bestätigen, positive Befunde nicht beweisend für eine aktive Tuberkulose. In die Bewertung müssen Klinik und Kulturresultat einbezogen werden. Hilfreich zur raschen Differenzierung TB/NTM.
	Blutkultur	EDTA-Blut 7 ml oder Citrat-Blut 7 ml. Transport: < 1d RT	Positive Blutkultur als Zeichen der systemischen Dissemination, häufig bei < 100 CD4+Zellen/µl.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Spezialanforderung	Kultur	BAL > 10 ml Transport: < 24 h 4 °C	Kultur langwierig und wenig sensitiv, Überwuchern möglich. PCR ist vorzuziehen, aber nicht kommerziell verfügbar.
	Serologie	Serum 1 ml	Serologie (ELISA/KBR) zeigt i. d. R. rasche Titeranstiege. AK können > 1 Jahr persistieren.
<i>Nocardia asteroides</i> , <i>N. spp.</i> , aerobe Aktinomyzeten Spezialanforderung	Kultur Mikroskopie	BAL, Aspirate > 10 ml, Sputum > 5 ml. Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C (einige <i>Nocardia</i> spp. kälteempfindlich!)	Überwuchern durch Rachenflora in Sputum möglich. Bakteriämie ist selten. 90% der Lungenmanifestationen sind durch <i>N.-asteroides</i> -Komplex verursacht. Verlängerte Bebrütungszeiten erforderlich. Speziesdifferenzierung im Speziallabor. Schwerste generalisierte Verläufe bei < 200 CD4+ Zellen/µl.
pyogene Bakterien (u. a. <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , GNEB, <i>P. aeruginosa</i> , Anaerobier) Routineanforderung	Kultur Mikroskopie	Morgensputum > 1 ml, BAL, Aspirate > 10 ml, für Quantifizierung 40 ml, Transport: < 2 h RT	Granulozyten und Überwiegen einer Bakterienpopulation im Sputum-Grampreparat sprechen für Pneumonie durch pyogene Bakterien. Quantifizierung aus BAL sinnvoll: Monokultur mit Keimzahl $\geq 10^4$ ist i. d. R. klinisch signifikant, bei antibiotischer Vortherapie auch geringere Keimzahlen. Niedrige Sensitivität der Kultur für Anaerobiennachweis bei Aspiration.
	Blutkultur	Blut > 15 ml Blutkulturmedium	Blutkulturentnahme vor Antibiose obligatorisch.
<i>Rhodococcus equi</i> Spezialanforderung	Kultur Mikroskopie	Morgensputum > 1 ml, BAL und Aspirate > 10 ml, Lungenbiopsie 0,5 g. Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Überwuchern durch Rachenflora in Sputum möglich. Intrazelluläre grampositive Bakterien im Gram-Präparat.
<i>Aspergillus fumigatus</i> u. a. Schimmelpilze ( <i>Fusarium</i> spp., <i>Penicillium</i> spp., Mukormykose) Routineanforderung	Kultur Mikroskopie	3 × Morgensputum > 3 ml, BAL, Aspirate > 10 ml, Lungengewebe > 0,5 g, Biopsie aus Hautläsionen Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Kolonisation von Infektion schwer abzugrenzen, hoher prädiktiver Wert in Hochrisikosituation (z. B. Neutropenie) Definitive Diagnose durch mikroskopischen Nachweis der Invasivität in der Lungenbiopsie.
	Blutkultur	Blut > 15 ml Blutkulturmedium	Blutkulturen sind für Schimmelpilze mit Ausnahme von <i>Fusarium</i> spp. nicht hinreichend sensitiv.
	Aspergillus-Antigen (ELISA)	Serum 1 ml Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Nur für <i>Aspergillus</i> spp. Diagnostisches Potenzial viel versprechend, aber nicht völlig abgeklärt. Wert liegt im Verlauf, nicht in Einzelseren. Bei v. a. invasive Aspergillose Kontrolle 1–3 ×/Woche. Positive Resultate nachtesten und kulturell/radiologisch bestätigen. Falsch pos. Resultate sind möglich bei Kontamination mit Sporen aus Staub

Tab. 2 Fortsetzung

Erreger	diagnostischer Test	Material und Transport	Bemerkungen
<i>Candida albicans</i> und andere Hefen ( <i>Candida spp.</i> , <i>Trichosporon spp.</i> u. a.) Routineanforderung	Kultur Mikroskopie	Sputum > 1 ml, BAL > 10 ml, für Quantifizierung 40 ml. Lungengewebe > 0,5g Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C Blut > 15 ml Blutkulturmedium	Kolonisation ist von Invasion diagnostisch kaum abzugrenzen, Quantifizierung in BAL nur begrenzt hilfreich. Definitive Diagnose nur durch biotischen Nachweis der Invasion im Lungengewebe. Speziesdifferenzierung ist wegen unterschiedlicher Resistenzprofile relevant (z. B. Fluconazolresistenz von <i>C. krusei</i> ).
	Blutkultur		
	Candida AG/AK-Nachweis	Serum 1 ml < 24 h RT	Die Sensitivität des AG-Nachweises ist bei pulmonaler Infektion gering und auch bei systemischer Infektion mäßig. Der Stellenwert des AK-Nachweises ist unklar. Die Serologie kann im Individualfall als Verlaufsparemeter sinnvoll sein.
<i>Cryptococcus neoformans</i> Spezialanforderung	Kultur Mikroskopie	BAL > 10 ml, nativer Liquor > 5 ml, Urin > 100ml Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C Blut > 15 ml Blutkulturmedium	Bei positivem pulmonalen Nachweis ist Lumbalpunktion wegen möglicher asymptomatischer ZNS-Invasion empfehlenswert.
	Blutkultur		
	Antigen-Nachweis	Serum 1 ml, nativer Liquor 1 ml Transport: < 24 h RT	Sensitiv bei disseminierter Infektion, falsch-neg. Resultate sind bei singulärer pulmonaler Läsion möglich. Falsch pos. Befunde bei Trichosporonosis möglich. Schlechte Prognose bei initialem Liquor-Titer > 1024. Bei AIDS-Patienten meist lebenslang persistierend.
<i>Pneumocystis carinii</i> Spezialanforderung	Immunfluoreszenz Methenamin-Silberfärbung n. Grocott /Gomori (Zysten) Giemsa (orient. Schnellfärbung)	induziertes Sputum > 3 ml, BAL, Aspirate > 10 ml. Transport ohne Zusätze: < 2 h RT; < 24 h 4 °C Lungengewebe > 0,5 g, in sterile feuchte Gaze schlagen – nicht in Flüssigkeit: < 15 min RT, < 4 h 4 °C	Induziertes Sputum nur bei symptomatischen HIV-Patienten in erfahrenen Labors, andere Materialien bei jeder Immunsuppression. Positives Resultat beweisend – jedoch ist Kreuzreaktivität mit Pilzstrukturen in der Immunfluoreszenz möglich. Positiver Befund oft noch unter Therapie.
<i>Cryptosporidium parvum</i> Spezialanforderung	mikroskopischer Direktnachweis	Sputum > 1 ml, BAL und Aspirate > 10 ml Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Keine standardisierte Methode für respiratorische Materialien verfügbar.
<i>Toxoplasma gondii</i> Spezialanforderung	Giemsa PCR, Zellkultur	BAL > 10 ml, Lungengewebe > 0,5 g Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Intra- und extrazelluläre Tachyzoiten in der Giemsa-Färbung beweisend. Auftreten bei < 50 CD4+Zellen/µl gehäuft. PCR und Kultur in Referenzzentren.
<i>Adenoviren</i> Spezialanforderung	Antigendirektnachweis Zellkultur, PCR	BAL, Aspirate > 10 ml, Lungengewebe > 0,5 g, Transport: < 24 h 4 °C Kultur: Virustransportmedium	Material in der Frühphase abnehmen. Bei HIV häufig Ausscheidung in Urin und Faeces, Signifikanz unklar. PCR für alle Subtypen als experimentelle Methode in Speziallabors.
	Serologie	Serum 1 ml	4facher Titeranstieg in 2–4 Wochen ist diagnostisch, kann aber ausbleiben.
<i>Coxsackieviren</i> Spezialanforderung	Zellkultur RT-PCR	BAL, Aspirate > 10 ml, Lungengewebe > 0,5 g, Transport: < 24 h 4 °C Kultur: Virustransportmedium	Verlängerte Ausscheidung bei Immunsuppression, Kolonisierung nicht auszuschließen. PCR als experimentelle Methode in Speziallabors.
	Serologie	Serum 1 ml	4facher Titeranstieg in 2–4 Wochen ist diagnostisch, kann aber ausbleiben.

### Diagnostik

Bei pulmonalen Infektionen sollte zum Erregernachweis neben Blutkulturen auch Sputum gewonnen werden (Grad II) [8]. Wegen des häufig fulminanten Verlaufs sollten die Patienten initial hospitalisiert werden (Grad III). Invasive diagnostische Maßnahmen sind selten erforderlich; prognostisch entscheidend ist die unverzügliche Einleitung einer kalkulierten Therapie. Einen Hinweis auf eine funktionelle Asplenie/Hyposplenie liefert der Befund von Howell-Jolly-Körperchen (Kernreste in unreifen Erythrozyten) im peripheren Blutaussstrich.

### Therapie

Die empirische antibiotische Therapie richtet sich gegen das angegebene Erregerspektrum, wobei Infektionen mit Pneumokokken bei weitem überwiegen. Bei ambulant erworbenen Pneumonien sollten parenterale Antibiotika mit hoher Aktivität im grampositiven Bereich ausgewählt werden, die auch gegenüber Neis-

serien und *H. influenzae* wirksam sind. Hierzu gehören Cephalosporine der dritten Generation wie Ceftriaxon und Cefotaxim; bei Verdacht auf die in Deutschland bislang seltenen Penicillinresistenten Pneumokokken wird bis zum Vorliegen des Resistenzprofils zusätzlich ein neueres Fluorchinolon oder Vancomycin empfohlen (Grad III) [8,9]. In diesen Fällen ist immer eine MHK-Testung des Isolats vorzunehmen. Nach internationalem Standard der NCCLS gilt bei Penicillin G eine MHK  $\geq 2$  mg/l als resistent. Wir schließen uns jedoch dem aktuellen Statement einer interdisziplinären CDC-Arbeitsgruppe an, die empfiehlt, die Therapie erst ab einer MHK von  $\geq 4$  mg/l zu modifizieren, um den Einsatz von Reserveantibiotika und damit die Entwicklung weiterer Resistenzen zu limitieren [9].

### Hämatologische Erkrankungen/immunsuppressive Therapie

Bei temporären Störungen, wie unter zytostatischer Therapie, stehen die Störungen der unspezifischen und zellulären Abwehr-

Tab. 2 Fortsetzung

Erreger	diagnostischer Test	Material und Transport	Bemerkungen
<i>Zytomegalievirus</i> <i>Spezialanforderung</i>	qualitative PCR	BAL, Aspirate > 10 ml, Lungengewebe > 0,5 g, Urin 10 ml, Vollblut 10 ml, Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Material früh abnehmen, ab 4 d nach Symptomeintritt verminderte Virusausscheidung. Positive Resultate zeigen aktive Infektion und ein Risiko zu erkranken an, sind aber nicht ätiologisch beweisend – asymptomatische Virusausscheidung ist häufig. Negative Befunde schließen die Diagnose nicht sicher aus.
	Zellkultur	Transport: < 24 h 4 °C, bei festem Material Virustransportmedium	
	Zytologie	BAL und Urin Transport: < 2 h RT; < 24 h 4 °C	Eulenaugenzellen gelten als beweisend für aktive Infektion, treten aber selten auf.
	CMV-pp65-Antigennachweis	Vollblut 10 ml Verarbeitung im Labor innerhalb von 6 h oder Blutentnahme in Leukozyten-Isolierungsmedium, < 24 h 4 °C	Direktnachweise sind positiv bei systemischer Aktivierung, nicht spezifisch für pulmonale Beteiligung. Sie zeigen eine höhere Wahrscheinlichkeit, Symptome zu entwickeln – asymptomatische Virusreplikation (häufig bei AIDS) und fehlende Standardisierung erschweren die Interpretation. Tests können zur präemptiven Therapie und Therapiekontrolle genutzt werden. Wöchentliches Screening über 3 Monate nach Transplantation und Kombination mehrerer Verfahren ist aussichtsreich, optimales Vorgehen nicht etabliert. Der pp65-Nachweis in neutrophilen Granulozyten ist bei ausgeprägter Neutropenie nicht anwendbar. Bei Nierentransplantation korrelieren bereits niedrige Antigenämien mit symptomatischer Infektion. Die qualitative PCR unterscheidet nicht zwischen aktiver und asymptomatischer oder latenter Infektion. CMV DNA copies/ml korrelieren mit Aktivität, Schwellenwerte sind in Abhängigkeit von der Technik gemeinsam mit Labor festzulegen. Positive Resultate können trotz Therapie bestehen bleiben. Ein Therapieabbruch unmittelbar nach PCR-Negativität kann zur Rekurrenz führen. In Leukozyten höhere Kopienzahlen als im Plasma. Stellenwert der Serologie bei Immundefizit gering, Serokonversion und Titerverschiebung sind im Verlauf verwendbar.
	quantifizierende CMV-DNA und mRNA-Nachweise	Leukozyten/Plasma	
	Serologie	Serum 1 ml	
<i>Influenza A + B</i> <i>Spezialanforderung</i>	Zellkultur Antigen-Direkt-nachweis RT-PCR	BAL und Aspirate > 10 ml, Rachenspülwasser, Rachenabstrich, Lungengewebe > 0,5 g, Transport: < 24 h 4 °C Kulturen: Virustransportmedium	Entnahme in der Frühphase (3 d) durchführen. Verlängerte Ausscheidung bei Immunsuppression möglich. Eingeschränkte Sensitivität bei Untersuchung von Abstrichen.  PCR als experimentelle Methode nur in Speziallabors.
	Serologie	Serum 1 ml	4facher Titeranstieg in 2–4 Wochen ist diagnostisch.
<i>Parainfluenza</i> <i>Spezialanforderung</i>	Antigen-Direkt-nachweis Zellkultur	BAL, Aspirate > 10 ml, Rachenspülwasser, Rachenabstrich, Lungengewebe > 0,5 g Transport: < 24 h 4 °C Kulturen: Virustransportmedium	Entnahme in der Frühphase (3 d) durchführen Schwere Verläufe häufiger bei Parainfluenza Typ 3  Eingeschränkte Sensitivität bei Untersuchung von Abstrichen
	Serologie	Serum 1 ml	Serologie unzuverlässig: 4facher Titeranstieg in 2–4 Wochen ist diagnostisch, kann aber ausbleiben.
<i>Respiratory Syncytial Virus (RSV)</i> <i>Spezialanforderung</i>	Antigen-Direkt-nachweis, Zellkultur RT-PCR	BAL, Aspirate > 10 ml Rachenspülwasser, Rachenabstrich, Lungengewebe > 0,5 g, Transport: < 24 h 4 °C, Kulturen: Virustransportmedium < 1 h 4 °C	Materialentnahme in Frühphase (3 d) durchführen, beim Erwachsenen werden nur geringe Virusmengen ausgeschieden, daher mäßige Sensitivität im Direktnachweis. Zellkultur plus Schnelldiagnostik ist optimal. Verlängerte Ausscheidung bei Immundefizit. Eingeschränkte Sensitivität bei Abstrichen, beste Resultate mit BAL. PCR viel versprechend, nicht bei Immundefizit evaluierte Methode in Speziallabors.
	Serologie	Serum 1 ml	Serologie unzuverlässig: 4facher Titeranstieg in 2–4 Wochen ist diagnostisch, kann aber ausbleiben.

RT = Raumtemperatur

mechanismen im Vordergrund, da die Latenz bis zum Auftreten humoraler Defizite länger ist. Eine humorale Immundefizienz ist nur bei länger andauernden Phasen der Aplasie wie nach Knochenmarkstransplantation sowie bei chronisch lymphatischen Leukämien und Plasmozytom zu erwarten. Das Erregerspektrum hängt von dem im Vordergrund stehenden Immundefekt (zellulär/humoral), der auch durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst wird, ab. Bei vorherrschendem humoralem Immundefizit gelten für Diagnostik und empirische Antibiotikatherapie die gleichen Grundsätze wie bei Asplenie (Grad III).

Darüber hinaus haben bei erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie und sekundärer Hypogammaglobulinämie fünf kontrollierte randomisierte Studien, von denen drei plazebo-kontrolliert durchgeführt wurden, einen positiven Einfluss einer regelmäßigen Immunglobulintherapie auf die Rate systemischer und pulmonaler Infektionen gezeigt (Grad I) [10–13]. Eine eindeutige Kosten-Nutzen-Analyse dieser Therapie ist derzeit nicht möglich, zumal bisherige Studien keinen eindeutigen Effekt auf die Mortalität nachweisen konnten. Bei Patienten mit Plasmozytom wurde eine kontrollierte Cross-over-Studie durchgeführt, in der eine Reduktion von Bronchitis und

Empfehlungen  
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.  
811

Tab. 3 Erkrankungen mit erworbener humoraler Immundefizienz

Asplenie
medikamentöse Immunsuppression
CLL, Plasmozytom
andere Tumorerkrankungen
Chromosomenaberrationen (Down-Syndrom u. a.)
nephrotisches Syndrom
exsudative Enteropathie
Eisenmangel
Unterernährung
Infektionen
Verbrennungen
Diabetes mellitus
CVID („variables Immundefektsyndrom“)

Pneumonien unter Immunglobulingabe nachgewiesen wurde [14]. Diese Befunde müssen in größeren Untersuchungen bestätigt werden, bevor eine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden kann. Für andere Grundkrankheiten sowie für die Anwendung einer Immunglobulintherapie unter immunsuppressiver Therapie und bei pädiatrischen Tumorerkrankungen liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor [15, 16].

### III. Neutropenie

#### Charakterisierung des Immundefekts

Ein Immundefekt, der vorwiegend die Neutrophilen betrifft, führt zu einem hohen Infektionsrisiko für Erreger, die überwiegend über phagozytierende Zellen unter Kontrolle gehalten werden, also Bakterien und Pilze. Von einer Neutropenie sprechen wir bei Neutrophilenzahlen  $< 1,0 \times 10^9/\text{ml}$ . Von diesem Niveau ab steigt das Risiko für Infektionen mit sinkenden Neutrophilenzahlen. Weitere Faktoren, die das Infektionsrisiko erhöhen, sind die Geschwindigkeit des Neutrophilenabfalls sowie die Dauer der Neutropenie. Hieraus erklären sich wichtige Unterschiede im Risikoprofil von Neutropenien bei soliden und hämatologischen Neoplasien. Im Rahmen der Chemotherapie von soliden Tumoren entstehen Neutropenien relativ langsam, erreichen oft nicht  $< 0,1 \times 10^9/\text{ml}$  und dauern meist nur kurz an (ca. 3–10 Tage). Entsprechend dominieren im Rahmen von Pneumonien bakterielle Erreger. In einer neueren Studie bei Patienten mit bakteriämischen Pneumonien erwiesen sich Pneumokokken und *Pseudomonas spp.* mit zusammen 70% als die häufigsten Erreger [17], daneben muss mit Staphylokokken, Anaerobiern und Enterobakterien gerechnet werden. Patienten mit hämatologischen Neoplasien, insbesondere akuten Leukämien, haben demgegenüber meist schon zu Beginn eine funktionelle Neutropenie; die aggressive antineoplastische Chemotherapie führt zu ausgeprägten Neutropenien von mehreren Wochen bis Monaten. Neben Bakterien sind Pilze häufige Erreger, wobei die invasive pulmonale Aspergillose (IPA) das größte Risiko darstellt.

Ein erhöhtes Risiko für weitere opportunistische Erreger wie *Pneumocystis carinii*, Cytomegalovirus (CMV), *Mycobacterium tuberculosis* oder *Nocardia asteroides* weisen Patienten mit lymphatischen Neoplasien auf. Bei allen übrigen Neoplasien werden

diese Erreger vorwiegend aufgrund von Glukokortikoidgaben beobachtet, die im Rahmen der Chemotherapie, antiemetisch oder aus anderer Ursache gegeben werden. Glukokortikoide führen überwiegend zu einer Funktionsstörung der Monozyten und Lymphozyten [18].

#### Klinik und Differenzialdiagnose

Das Leitsymptom einer Infektion bei neutropenischen Patienten ist Fieber bzw. subfebrile Temperatur. Dieses sollte neben einer gründlichen klinischen Untersuchung stets Anlass zur Anfertigung einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane sein. Bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien sollte bei fehlenden Infiltraten und Nichtansprechen auf eine empirische antimikrobielle Therapie nach 72 h eine erneute Aufnahme angefertigt werden. Zeigt auch diese keine Infiltrate, sollte eine Computertomographie des Thorax (Spiral- und ggf. HR-CT) durchgeführt werden (Grad II) [19, 20]. Allgemeinsymptome oder respiratorische Symptome wie Husten, Auswurf, Dyspnoe können vorliegen oder fehlen. Besonders symptomarm verlaufen initial Pilz-Pneumonien. Gelegentlich verlaufen bakterielle Pneumonien, aber auch die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (PCP) perakut unter dem Bild einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks. Die Differenzialdiagnose zu nichtinfektiösen Infiltraten umfasst u. a. Lungenstauungen, Lungeninfarkte, Hämorrhagien, Atelektasen, medikamenteninduzierte Pneumopathien, organisierende Pneumonien (OP), Alveolarproteinosen und das ARDS. Schließlich muss mit einem pulmonalen Rezidiv der Grunderkrankung gerechnet werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass Fieber bei Neutropenie bis zum Beweis des Gegenteils als infektiionsbedingt gelten muss.

#### Diagnostik

Die Diagnostik beruht zunächst auf einfachen klinischen und radiologischen Grunddaten [21], die eine Einschätzung des Erregerspektrums für die Auswahl der kalkulierten antimikrobiellen Therapie (Tab. 4) und eine Entscheidung über den Umfang der weiterführenden Diagnostik erlauben. Die mikrobiologische Basisdiagnostik, die bei jedem Patienten durchgeführt werden sollte, umfasst:

1. zwei Blutkulturen (aerob, anaerob, Pilze). Die Ausbeute ist mit ca. 10–20% gering, die Spezifität abhängig von korrekter Entnahmetechnik und sorgfältigem Ausschluss extrapulmonaler Infektionsquellen.
2. Sputum (Gram-Färbung zur Beurteilung der Qualität der Probe sowie einer vorherrschenden Bakterien-Spezies, Kultur). Produziert der Patient kein Sputum, kann der Versuch einer Sputuminduktion mit hypertonem NaCl-Lösung gemacht werden. Hierzu liegen keine kontrollierten Studien vor; frühere Untersuchungen zur Sputumdiagnostik zeigten enttäuschende Resultate [22].
3. Nasen-/Rachenabstrich. Dieser erlaubt eine Risikoabschätzung für Infektionen mit bestimmten Erregern (*S. viridans*, gram-negative Enterobakterien, *Pseudomonas spp.*), ist jedoch nie beweisend.
4. Urindiagnostik einschl. Legionellen-Antigen im Urin, auch zum Ausschluss extrapulmonaler Infektionen sowie Nachweis einer Candidurie.

Tab. 4 Differenzialdiagnose pulmonaler Infiltrate bei Neutropenie: Zuordnung des Erregerspektrums zu klinischen und radiologischen Grunddaten

Infiltratmuster	Grunderkrankung	Zeitfenster	Wahrscheinliche Erreger
lokalisiert/einseitig	solide Neoplasie	früh (< 10d)	Streptococcus spp., S. aureus, GNEB, Pseudomonas spp.
	hämatologische Neoplasie	spät (> 10d)	Pilze, resistente GNEB, Pseudomonas spp., Legionella spp., M. tuberculosis Nocardia asteroides
diffus/beidseitig	alle	früh oder spät	Pneumocystis carinii CMV, Legionella spp. Mycobacterium tuberculosis

Die weiterführende Diagnostik wird empfohlen bei Patienten mit:

1. beidseitigen diffusen Infiltraten. Bei diesen werden gehäuft opportunistische Erreger wie P. carinii und CMV gefunden, seltener auch nichtinfektiöse Ursachen [23].
2. Therapieresistenz, definiert als Nichtansprechen auf die erste bzw. zweite Stufe der kalkulierten oder gezielten antimikrobiellen Therapie. Auch hier besteht eine Erweiterung des Risikospektrums auf seltenere, resistente und opportunistische Erreger sowie nichtinfektiöse Ursachen.
3. schwerer beatmungspflichtiger Pneumonie. Wegen der sehr schlechten Prognose sollten in diesem Kollektiv die diagnostischen Informationen maximal ausgeschöpft werden (Grad III).

Die weiterführende Untersuchung umfasst:

1. CT des Thorax (Spiral- und HR-CT). Aspergillosen, Mykobakterien, PCP, CMV und einige nichtinfektiöse Lungeninfiltrate weisen in der CT ein charakteristisches, wenn auch nicht spezifisches Befundmuster auf [19,20].
2. Bronchoskopie mit BAL. Der Stellenwert der Bronchoskopie bei Pneumonien unter Neutropenie ist nicht systematisch untersucht. Die Ergebnisse der BAL sind mit einer Ausbeute von 15–60% variabel [24–28]. Gründe dafür sind antimikrobielle Vorbehandlung, Schwierigkeit der Deutung fakultativ pathogener Mikroorganismen sowie das paravaskuläre Ausbreitungsmuster der Aspergillose. Die Ausbeute ist am höchsten bei nicht-bakteriellen und nicht-mykotischen Erregern wie PCP und CMV, so dass insbesondere bei diffusen Lungeninfiltraten günstige Resultate erzielt werden. Die Indikation kann aufgrund des relativ niedrigen Komplikationsrisikos großzügig gestellt werden, wenn ein Ergebnis mit Konsequenzen für die antimikrobielle Therapie erwartet wird (Grad II) [23]. Eine adäquate Materialaufarbeitung ist sicherzustellen. Über den Wert quantitativer bakterieller Kulturen sind keine kontrollierten Studien verfügbar. Daten aus observationellen Studien sprechen dafür, dass die Erregerquantifizierung mit Signifikanzgrenzen wie bei nosokomialen Pneumonien (BAL:  $\geq 10^4$  cfu/ml) insbesondere bei nichtvorbehandelten Patienten hilfreich ist [29]. Bei beatmeten Patienten kann bei Verdacht auf bakterielle, mykobakterielle und Pilz-Infektionen auch Tracheobronchialsekret untersucht werden. Hierbei aspirierte Blutkoagel sollten asserviert und mikrobiologisch und histologisch auf *Aspergillus spp.* untersucht werden. Die postbron-

choskopische Verschlechterung des Gasaustausches kann bei Patienten mit vorbestehender grenzwertiger Lungenfunktion und eingeschränktem Gasaustausch eine Intubation und künstliche Beatmung nach sich ziehen. Nach neueren Untersuchungen kann dies bei einem Teil der Patienten durch nichtinvasive Beatmung während der Bronchoskopie vermieden werden [30].

3. Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie (TBB). Diese Methode sollte aufgrund des höheren Risikos (Blutungen, Pneumothorax) nur durchgeführt werden, wenn weniger invasive Methoden erfolglos waren und ein wegweisendes Resultat mit hoher Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann. Die diagnostische Ausbeute ist wegen der limitierten Bioplatgröße variabel [31–33]. Darüber hinaus hängt die Trefferquote vom röntgenmorphologischen Korrelat (besser bei diffusen Prozessen, schlechter bei Noduli) sowie der Ätiologie ab (paravaskuläres Ausbreitungsmuster der Aspergillose). Die Ausbeute war in einer retrospektiven Studie bei neutropenischen Patienten mit 55% deutlich höher als bei alleiniger BAL mit 20%; dies traf insbesondere bei Mykobakterien, Pilzinfektionen und Rezidiven der Grunderkrankung zu [33]. Der Quick-Wert sollte  $>70\%$  und die Thrombozytenzahl  $>50 \times 10^{12}/\text{ml}$  betragen (Grad III).
4. CT-gesteuerte transthorakale Feinnadelbiopsie (FNAB). Diese Methode bietet sich *alternativ* zur Abklärung pleuranaher fokaler Infiltrate an, bei denen die Ausbeute der bronchoskopischen Diagnostik gering ist (Grad II) [34]. Hinsichtlich der Gerinnungssituation gelten dieselben Vorgaben wie bei der TBB.
5. Pleurapunktion bei punktablem Pleuraerguss zur klinisch-chemischen, zytologischen und mikrobiologischen Diagnostik.
6. Offene Lungenbiopsie (OLB). Die OLB stellt die Methode mit der höchsten Aussagekraft, jedoch auch der höchsten assoziierten Morbidität dar. Sie kommt daher erst nach Ausschöpfung aller vorgenannten Methoden zum Einsatz, wenn ein weiterführendes Ergebnis zu erwarten ist. In einer Studie bei 63 Patienten mit hämatologischen Neoplasien wurde in 62% mittels OLB eine spezifische Diagnose gestellt, wobei in 50% eine BAL und/oder TBB vorausgegangen war. Bei jeweils einem Drittel lagen Infektionen, Rezidive der Grunderkrankung und inflammatorische Erkrankungen wie die OP vor. Bei Patienten mit spezifischer Diagnose ergaben sich in 69% therapeutische Konsequenzen [35]. Die Rate an schweren Komplikationen liegt in erfahrenen Zentren unter 5%, wobei die vi-

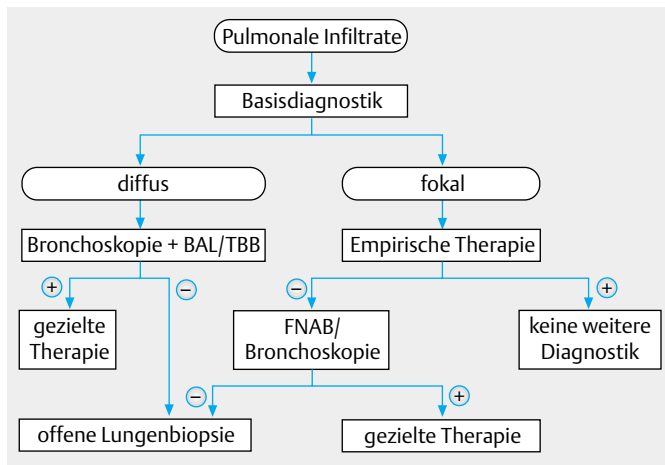


Abb. 1 Algorithmus zur Erregerdiagnostik bei neutropenischen Patienten mit pulmonalen Infiltraten (– negatives Ergebnis; + positives Ergebnis).

deassistierte Thorakoskopie heute das bevorzugte Verfahren darstellt. Eine adäquate Materialverarbeitung ist wie bei der BAL sicherzustellen. Abb. 1 fasst das empfohlene diagnostische Vorgehen bei Patienten mit febriler Neutropenie und Lungeninfiltraten zusammen.

### Spezielle Diagnostik von Pilzinfektionen

Aufgrund der Schwierigkeit der Früherkennung und Diagnosesicherung einer Pilzpneumonie [36, 37] finden sich in Tab. 5 die Risikofaktoren und in Tab. 6 die diagnostischen Kriterien für die Pneumonie durch *Candida spp.* und *Aspergillus spp.* zusammengefasst. Der kulturelle Nachweis von *Aspergillus spp.* in Sputum oder BAL beweist zwar keine invasive Infektion, hat aber in Hochrisikosituationen einen prädiktiven Wert von 60–80% für das Vorliegen einer IPA [37–39]. Auch Antigentests auf *Aspergillus*-Galaktomannan können im Einzelfall die Diagnose einer IPA untermauern [40]. Allerdings ist der zusätzliche Wert dieses Parameters noch unzureichend evaluiert.

### Empirische Therapie

Die Therapieplanung sollte mit der Einschätzung des Schweregrades und der Prognose beginnen. Die Schweregradkriterien entsprechen weitgehend denjenigen der Pneumonie des Immunkompetenten [27]. Bei Patienten mit schwerer Pneumonie muss die Indikation zur Intensivtherapie geprüft werden. Grundsätzlich ist die Prognose bei schwerer Pneumonie unter Neutropenie mit einer Letalität von 80–90% sowohl bei soliden wie bei hämatologischen Neoplasien sehr ungünstig [41]. Kriterien zugunsten einer Intensivtherapie sind Vorliegen eines kurativen Anspruchs der onkologischen Therapie, eine voraussichtlich limitierte Dauer der Neutropenie sowie der Therapiewunsch des Patienten. Pulmonale Infiltrate unter Neutropenie erfordern eine unverzügliche, breite antimikrobielle Therapie. Während sich bei der unkomplizierten febrilen Neutropenie mit niedrigem Risiko eine antibakterielle Monotherapie sowie primär orale, ambulant applizierbare Therapien als gleichwertig erwiesen haben [18, 42], sollte bei Vorliegen pulmonaler Infiltrate wegen der ernsteren Prognose initial stets eine parenterale Kombinationstherapie unter stationärer Überwachung eingesetzt werden (Grad III).

Tab. 5 Risikofaktoren für die Entstehung von Pilz-Pneumonien (modifiziert nach [38])

#### patientenbezogen

Immunsuppression durch Kachexie, Diabetes mellitus, Urämie etc.

#### therapiebezogen

Neutropeniedauer  $\geq 10$  Tage

ausgeprägte Mukositis

Kolonisation mit Mykose-Erregern

Immunsuppression durch prolongierte Glukokortikoidtherapie

#### umweltbezogen

erhöhte Konzentration von *Aspergillus*-Konidien in der Außenluft (z. B.: Baumaßnahmen, Topfpflanzen, Tierställe, Biotonnen, Kompostierung)  
Kontaminierte Nahrungsmittel (z. B.: Fruchtsäfte, Gewürze)

Tab. 6 Diagnostische Kriterien für *Candida*- und *Aspergillus*-Pneumonien bei neutropenischen Patienten (modifiziert nach [38])

#### *Candida*-Pneumonie

gesicherte Diagnose

- histologischer Nachweis von Hyphen und Pseudohyphen in einer Lungenbiopsie
- $\pm$  kultureller Nachweis in gleichem Gewebe

Verdachtsdiagnose

- Therapieresistenz trotz breiter antibakterieller Therapie plus Nachweis von *Candida spp.* in der Blutkultur und/oder in der BAL
- oder plus typische *Candida*-Endophthalmitis, jeweils erhärtet durch Nachweis einer Candidurie

#### *Aspergillus*-Pneumonie

gesicherte Diagnose

- histologischer Nachweis von Hyphen und Pseudohyphen in einer Lungenbiopsie
- $\pm$  kultureller Nachweis in gleichem Gewebe

Verdachtsdiagnose

- Therapieresistenz trotz breiter antibakterieller Therapie plus Nachweis von *Aspergillus spp.* aus Sputum oder BAL
- oder plus Nachweis von *Aspergillus*-Antigen
- oder plus charakteristische Zeichen einer *Aspergillus*-Pneumonie in der CT (Rundinfiltrate mit angiotroper Lage, Halo-Zeichen, „crescent-sign“, keilförmige Lungeninfarkte, Kavitationen)
- jeweils erhärtet durch typische Klinik: Sinus-Druckschmerz, Thoraxschmerz, Nasenbluten, Hämoptysen

Zu unterscheiden sind:

1. Pneumonien bei Neutropenie mit einer erwarteten Dauer  $< 10$  Tage. Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit soliden Tumoren und/oder einer weniger aggressiven Chemotherapie bzw. Patienten mit soliden Tumoren und Hochdosistherapie mit peripherer Stammzelltransplantation. Bei diesen Patienten ist initial eine antibakterielle Kombinationstherapie mit hoher Aktivität gegenüber gram-positiven Kokken, gram-negativen Enterobakterien und *Pseudomonas spp.* indiziert. Eine zusätzliche antimykotische Medikation ist bei Nichtansprechen gegenüber der ersten antibakteriellen Kombination erforderlich (Grad II) [43].
2. Pneumonien bei Neutropenie mit einer erwarteten Dauer  $\geq 10$  Tagen. Es handelt sich meist um Patienten mit hämatologischen Neoplasien und aggressiver Chemotherapie. Zu unterscheiden sind Patienten mit Auftreten der Infektion  $< 10$  Tage nach Beginn der Neutropenie, die initial wie Patienten der ersten Gruppe behandelt werden können, und Patienten mit



Tab. 7 Antimikrobielle Kombinationstherapie bei Pneumonien unter Neutropenie

Basiskombination		2. Stufe	2.–3. Stufe
Acylureidopenicillin (z. B. Piperacillin/Tazobactam) oder	plus Aminoglykosid	plus Glykopeptid (Vancomycin, Teicoplanin)	plus Amphotericin B*
Cephalosporin Gr. 3b (Ceftazidim, Cefepim)	plus Aminoglykosid		
Acylureidopenicillin (Piperacillin/Tazobactam) oder	plus Ciprofloxacin		
Cephalosporin Gr. 3b (Ceftazidim, Cefepim)	plus Ciprofloxacin		
Carbapenem (Imipenem, Meropenem)	plus Aminoglykosid oder Ciprofloxacin		

\* bei Neutropenie > 10d 1. Stufe

Auftreten der Pneumonie > 10 Tage nach Beginn der Neutropenie; diese benötigen bereits primär eine Kombinationstherapie unter Einschluss einer antimykotischen Medikation (Grad II) [44].

Empfohlene Antibiotikakombinationen sind der Tab. 7 zu entnehmen. Die Substanzauswahl richtet sich nach der Kleinraum-Epidemiologie der jeweiligen Behandlungseinheit. Unter den Cephalosporinen sollten nur pseudomonaswirksame Substanzen eingesetzt werden. Aminoglykoside sollten vermieden werden bei eingeschränkter Nierenfunktion sowie gleichzeitiger Applikation anderer nephrotoxischer Pharmaka. Die Rolle der Fluorchinolone, unter denen Ciprofloxacin die höchste Aktivität gegen *P. aeruginosa* aufweist, ist weniger gut untersucht. Für ihren Einsatz bei pulmonalen Infiltraten spricht die gute Gewebspenetration. Glykopeptide können bei Verdacht auf unbeherrschte gram-positive Infektionen, Makrolide bei Verdacht auf „atypische“ Erreger, insbesondere Legionellen, zusätzlich gegeben werden.

Bei Verdacht auf Pilzpneumonie unter Neutropenie muss ein breites mykotisches Spektrum abgedeckt werden, so dass für die kalkulierte Therapie bislang nur Amphotericin B infrage kommt (Wirklücken: *Candida lusitanae*, *Fusarium spp.*) (Grad III). Die Kombination mit 5-Flucytosin ist trotz In-vitro-Synergismus gegenüber Hefepilzen der Monotherapie nicht überlegen (Ausnahme: Kryptokokkenmeningitis bei AIDS). Gegen einen Einsatz von 5-Flucytosin spricht darüber hinaus die Toxizität der Substanz (Myelosuppression, seltener hämorrhagische Enterokolitis). Fluconazol und Itraconazol eignen sich nicht zur primären Behandlung von Pilzpneumonien bei Neutropenie, sind jedoch Alternativen bei Amphotericin-B-Unverträglichkeit bzw. in der Erhaltungstherapie.

Zur Therapiedauer liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Bei klinischem Ansprechen und fehlenden Hinweisen für eine mykotische Ätiologie kann eine Beendigung der Therapie auch bei fortbestehender Neutropenie nach etwa 10 Tagen erwogen werden (Grad III) [18]. Andernfalls muss für die Dauer der Neutropenie die Behandlung fortgesetzt werden. Individuell ist ein Übergang auf orale Erhaltungstherapien möglich.

#### IV. Organtransplantation

##### Charakterisierung des Immundefizits

Infolge der zur Organinsuffizienz führenden Grunderkrankung, des operativen Eingriffs und der immunsuppressiven Therapie besteht bei Patienten nach Organtransplantation ein deutlich erhöhtes Risiko, schwer verlaufende pulmonale Komplikationen (in mehr als 90% Infektionen) zu entwickeln. Deren Inzidenz ist abhängig von der Art der Organtransplantation, der intrinsischen und medikamentösen Immunsuppression, vom Zeitpunkt des Auftretens (zusammengefasst als „*Nettostatus*“ der Immunsuppression) und von epidemiologischen Faktoren, insbesondere der Intensität der Exposition des Patienten gegenüber obligat bzw. fakultativ pathogenen Keimen [45]. Am höchsten ist die Infektionsrate nach Lungentransplantation, bedingt durch die große Exponiertheit des Organs gegenüber der Umwelt [46]. Abwehrmechanismen der Lunge werden nach Transplantation auf verschiedenen Ebenen gestört [46, 47]. Neben der medikamentösen Immunsuppression ist der Hustenreflex durch Denervation der Spenderlunge eingeschränkt, weiter besteht eine Verminderung der mukoziliären Clearance sowie eine Unterbrechung der Lymphdrainage. Die transplantierte Lunge kann infiziert werden durch Transmission einer Infektion des Spenderorgans, durch Erreger aus den oberen Atemwegen oder der verbleibenden Empfängerlunge oder durch Neuinfektion [48, 49].

##### Klinik und Differenzialdiagnose

Der Nettoeffekt der Immunsuppression beeinflusst wesentlich die Häufigkeit und die Art pulmonaler Komplikationen. So entwickeln ohne CMV-Prophylaxe annähernd 39% der Patienten nach Herz-Lungen-Transplantation eine symptomatische CMV-Infektion, hingegen 29% nach Lebertransplantation, 25% nach Herztransplantation und nur 8% nach Nierentransplantation [50]. Die Inzidenz der invasiven Aspergillose variiert von 1% bei Nierentransplantierten bis zu 9% bei Lungentransplantierten [51]. Aufgrund der ähnlichen medikamentösen Immunsuppression gibt es allerdings eine gute Übereinstimmung hinsichtlich des Spektrums und zeitlichen Auftretens von Infektionen bei den unterschiedlichen Formen des Organersatzes (Abb. 2). Üblicherweise werden drei Phasen unterschieden: 1. erster Monat nach Organtransplantation, 2. zweiter bis sechster Monat sowie 3. später als 6 Monate nach Transplantation [52]. Die Kenntnis dieses Zeitplans hat klinisch-praktische Konsequenzen, da damit eine Grundlage für einen differenzialdiagnostischen Algorithmus

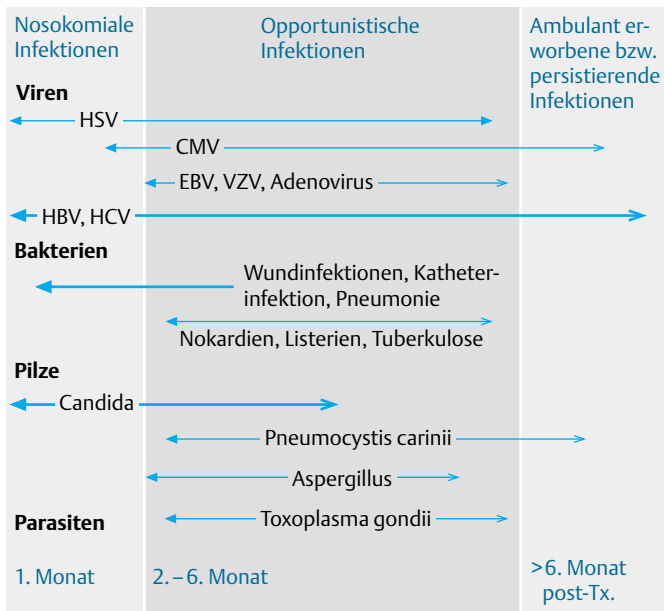


Abb. 2 Zeitlicher Ablauf von Infektionen nach Organtransplantation.

mus besteht und präventive Maßnahmen gezielt erfolgen können.

- 1. Pulmonale Komplikationen im ersten Monat nach Organtransplantation.** In der postoperativen Periode treten Atelektasen, Pleuraergüsse, akutes Lungenversagen und nosokomiale Pneumonien gehäuft auf. Bei über 90% der Patienten handelt es sich um Infektionen durch nosokomial erworbene Bakterien, wie Staphylokokken und Enterobakterien. Besonders nach Lungentransplantation ist auch mit Pseudomonasinfektionen zu rechnen [46,47]. Infektionen durch opportunistische Erreger wie Pilze oder Viren sind selten und sprechen für eine ungewöhnliche Exposition bzw. intensivere Immunsuppression. Eine Sonderform stellt die tracheobronchiale Aspergillose dar, die bevorzugt nach Lungentransplantation auftritt. Diese Infektion befällt insbesondere die Bronchialanastomose und kann zu Dehiszenzen und lebensbedrohlichen Arrosionen großer Gefäße führen [53].
- 2. Zweiter bis sechster Monat nach Organtransplantation.** In dieser Phase treten Komplikationen durch opportunistische Erreger in den Vordergrund. Differenzialdiagnostisch sind vor allem Infektionen durch Viren der Herpesgruppe zu berücksichtigen. Daneben kommen Infektionen durch respiratorische Viren wie Influenza, *Respiratory syncytial Virus* (RSV) und Adenoviren in Betracht [52]. In Perioden intensiver Immunsuppression bei Organabstoßung oder im Verlauf von viralen Infektionen werden vermehrt Infektionen durch *P. carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* und *Nocardia spp.* beobachtet. Risikofaktor für das Auftreten von CMV-Infektionen ist insbesondere ein CMV-seropositiver Spenderstatus bei CMV-negativem Empfängerstatus. In dieser Subgruppe liegt das Infektionsrisiko ohne Prophylaxe über 70%, und 85% der Patienten entwickeln eine manifeste CMV-Erkrankung mit hoher Mortalität. Ein weiterer Risikofaktor ist die Verabreichung einer intensivierten immunsuppressiven Behandlung im Rahmen von Abstoßungsreaktionen. CMV-Infektionen bei seropositiven Empfängern

eines seropositiven Spenderorgans (Inzidenz: 58%) oder eines seronegativen Organs (Inzidenz: 69%) führen bei etwa einem Drittel der Infizierten zur manifesten CMV-Erkrankung [54,55].

- 3. Pulmonale Komplikationen nach dem sechsten Monat nach Organtransplantation:** Grundsätzlich können drei Risikogruppen unterschieden werden [55]. Patienten mit guter Organfunktion und geringer Immunsuppression entwickeln ambulant erworbene Pneumonien mit Erregern wie Pneumokokken, Influenzaviren, Mykoplasmen oder Chlamydien. Das Auftreten von Infektionen durch opportunistische Erreger spricht für eine erhöhte Exposition (z.B. *Legionella spp.* durch kontaminierte Wasseraufbereitungsanlagen). Die zweite Gruppe stellen Patienten dar, die im Rahmen ihrer Immunsuppression Infektionen durch CMV und andere Herpesviren entwickeln, die sich häufig als generalisierte Infektion mit Lungenbeteiligung manifestieren. Bei einer dritten Gruppe stehen akute oder chronische Abstoßungsreaktionen im Vordergrund. Diese Patienten können aufgrund der intensivierten Immunsuppression Infektionen durch opportunistische Erreger entwickeln. Wechselwirkungen zwischen Infektionen und Abstoßungen werden für die CMV-Infektion diskutiert [54], bei Lungentransplantierten auch für die RSV-Infektion, die in einer Studie mit der Entwicklung einer Bronchiolitis obliterans assoziiert war [56].

Schließlich besteht nach Organtransplantation ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Mykobakterieninfektionen. Eine Tuberkulose manifestiert sich infolge Reaktivierung einer inaktiven Infektion oder seltener infolge De-novo-Infektion in 0,8–1% der Transplantatempfänger [57,58]. Neben infektiösen Komplikationen sind differenzialdiagnostisch nichtinfektiöse Ursachen von pulmonalen Erkrankungen zu bedenken. Hierzu gehören Lungenödem, Lungeninfarkte, Hämorrhagien, OP, eosinophile Pneumonien oder eine Vaskulitis [59].

### Diagnostik

Die körperliche Untersuchung zielt auf die Klärung der Diagnose und Erfassung der Beeinträchtigung des Patienten durch den Krankheitsprozess. Laboruntersuchungen dienen zur Erfassung sekundärer Komplikationen wie Exsikkose (bei hochfieberhaftem Verlauf), Überwässerung (zum Beispiel bei nierentransplantierten Patienten mit eingeschränkter Transplantatfunktion), Leukopenie und Thrombopenie (bei CMV-Infektion oder medikamenteninduziert) bzw. zum Ausschluss von thromboembolischen Komplikationen.

Indirekte Erregernachweisverfahren, die insbesondere in den Phasen 2 und 3 hilfreich sein können, sind das Aspergillus-Antigen im Serum, Legionella-Antigen im Urin, sowie das pp65-CMV-Antigen im peripheren Blut bzw. die CMV-PCR im Plasma. Die Techniken zum Nachweis einer CMV-Infektion wurden in den letzten Jahren erheblich verbessert. So können heute anstelle des aufwändigen kulturellen Virusnachweises durch Monitoring der Antigenämie oder quantitativen PCR die Wahrscheinlichkeit der Krankheitsmanifestation mit hoher Sensitivität und akzeptabler Spezifität vorhergesagt und hieraus präemptive Therapiestrategien abgeleitet werden. Ein regelmäßiges Monitoring des CMV-Status mit einer der genannten Methoden ist

daher bei Transplantatempfängern empfehlenswert (Grad II [60,61]).

Zu den direkten Erregernachweisverfahren gehört die mikroskopische und kulturelle Sputumuntersuchung auf aerobe Bakterien, Mykobakterien und Pilze, deren Stellenwert bei unspezifischen Infektionen kaum untersucht ist. Zwei Blutkulturen sollten vor empirischer Therapie unabhängig vom Fieberverlauf entnommen werden (Grad III).

Obwohl mit *bildgebenden Verfahren* eine Artdiagnose nicht möglich ist, erlaubt die Röntgendiagnostik eine orientierende Zuordnung. So finden sich fokale Konsolidationen eher bei bakteriellen Infektionen, bei subakutem Verlauf auch bei Mykosen, Nokardien- und Mykobakterieninfektionen. Diffuse interstitielle Infiltrate deuten auf Virusinfektionen bzw. eine PCP hin [45]. Allerdings wurden nach Nierentransplantation bei 25% der Patienten mit diffusen Infiltraten bakterielle Infektionen diagnostiziert [59]. Im Vergleich zur häufig unzureichenden konventionellen Bildgebung erbringt die Computertomographie mit hochauflösender Bildanalyse eine deutlich höhere Sensitivität des Nachweises und Verbesserung der Differenzialdiagnostik von Lungeninfiltraten (Kavitationen, Halo-Zeichen bei Aspergilluspneumonien). Zudem ist sie hilfreich für die Planung transthorakaler Punktionen, so dass die Durchführung der CT in ätiologisch unklaren Fällen empfohlen wird (Grad II) [62].

Aufgrund des breiten differenzialdiagnostischen Spektrums pulmonaler Infiltrate bei organtransplantierten Patienten ist grundsätzlich eine *invasive Diagnostik* anzustreben [52]. Diese Empfehlung gilt insbesondere für Phasen mit erhöhtem Risiko opportunistischer Infektionen (2.–6. Monat nach Transplantation) sowie bei später auftretenden Infektionen, wenn der Verlauf durch Abstoßungen oder Herpesvirusinfektionen kompliziert ist. Auch bei Patienten mit postoperativer Langzeitbeatmung ist die bronchoskopische Diagnostik oder alternativ das quantitative Trachealspirat zum Nachweis nosokomialer Erreger empfehlenswert (Grad II) [63].

Die invasive Diagnostik umfasst:

1. Bronchoskopie mit BAL und TBB. Die diagnostische Ausbeute der Bronchoskopie bei transplantierten Patienten ist abhängig von der Art der pulmonalen Komplikation und den gewählten Untersuchungsverfahren und liegt insgesamt zwischen 48 und 55% [59,63,64]. Die Sensitivität der BAL zum Nachweis einzelner Infektionserreger liegt zwischen 48% für bakterielle Erreger und >90% für *P. carinii* [63–65]. Dagegen ist die Ausbeute bei einer invasiven Aspergillose mit 30–50% deutlich ungünstiger [66]. Die TBB hat eine hohe Sensitivität zum Nachweis einer PCP oder einer CMV-Pneumonie, allerdings können histologische Zeichen einer Infektion oder Abstoßung überlappen. Die Durchführung der transbronchialen Biopsie bei Lungentransplantierten zur Differenzierung von Infektionen und Abstoßungen (routinemäßig bei Verlaufskontrollen oder bei Problemen) wird unterschiedlich gehandhabt. Es liegen keine prospektiven Studien zum Einfluss dieses Vorgehens auf den Krankheitsverlauf vor. Bei medikamenteninduzierter Lungenschädigung bzw. bei interstitiellen Pneumonitiden liegt die Ausbeute der Bronchoskopie aufgrund der unspezifischen histopathologischen Befunde sowie der geringen Größe der Biopate nur zwischen 40 und 65% [67–69].
2. Feinnadelpunktion (FNAB). Bei pleuranahen nodulären Infiltraten ist eine transthorakale Feinnadelpunktion vorzuziehen, die CT-gezielt eine hohe diagnostische Ausbeute ergibt (Grad III) [70].
3. Offene Lungenbiopsie (OLB): Eine definitive Diagnose ermöglicht am häufigsten die OLB. Im Vergleich zur TBB (59%) bzw. FNAB (29%) lag die Ausbeute in einer Studie bei 94% [71]. Wegen der erhöhten Morbidität und Mortalität sollte das Verfahren nur nach Ausschöpfung weniger invasiver Verfahren zum Einsatz kommen. Ein Einfluss der Untersuchung auf das Überleben der Patienten konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Tab. 8 fasst den empfohlenen Untersuchungsgang in Abhängigkeit von klinischer Konstellation und Zeitpunkt des Auftretens der pulmonalen Komplikation zusammen.

Tab. 8 Untersuchungsgang bei organtransplantierten Patienten mit pulmonalen Komplikationen

Radiomorphologie	Symptomatik	wahrscheinliche Ätiologie	Diagnostik
homogene Konsolidation	akut (nosokomialer Erwerb, Phase 1 > 2, 3)	bakterielle Pneumonie ( <i>S. aureus</i> , GNEB, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Bronchoskopie mit BAL
	akut (ambulanter Erwerb, Phase 3 > 2) subakut/chronisch (Phase 2 und 3)	bakterielle Pneumonie ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ) opportunistische Erreger, nichtinfektiöse Ursachen	nichtinvasiv, Sputum oder Bronchoskopie mit BAL (Phase 2) Bronchoskopie mit BAL und TBB
	therapierefraktäres Infiltrat	opportunistische Erreger, resistente Hospitalkeime, nichtinfektiöse Ursachen	HRCT, Bronchoskopie mit BAL und TBB
diffuse Infiltrate	akut (Phase 2 > 1, 3) subakut/chronisch (Phase 2 > 1, 3)	Lungenödem, ARDS, Viren, PCP Viren, PCP, nichtinfektiöse Ursachen	Bronchoskopie mit BAL und ggf. TBB Bronchoskopie mit BAL und TBB, HR-CT
noduläre Infiltrate	akut/subakut (alle Phasen)	Pilze ( <i>Aspergillus</i> spp.), Nokardien, Mykobakterien, <i>S. aureus</i>	Bronchoskopie mit BAL und TBB (zentrale Infiltrate) CT-gesteuerte Feinnadelaspirationsbiopsie (pleuranahe Infiltrate)

Tab. 9 Empirische Therapie pulmonaler Infektionen nach Organtransplantation

Radiomorphologie	Posttransplantperiode < 30d (im Krankenhaus erworben)	Posttransplantperiode >30d
homogene Konsolidation	Acylureidopenicillin oder Cephalosporin Gr. 3b* oder Carbapenem jeweils plus Fluorchinolone Gr. 2*** oder Aminoglykosid	Cephalosporin Gr. 2/3a** oder Aminopenicillin/Betalactamaseinhibitor oder Fluorchinolone Gr. 3****
diffuses Infiltrat		Co-trimoxazol (100 mg/kg) plus Fluorchinolone Gr. 2 ± Ganciclovir (bei v.a. CMV)
noduläres Infiltrat	Aminopenicillin/Betalactamaseinhibitor oder Carbapenem ± Amphotericin B	

\*Ceftazidim, Cefepim, \*\*z. B. Cefuroxim, Cefotiam, Cefotaxim, Ceftriaxon, \*\*\*z. B. Ciprofloxacin, \*\*\*\*z. B. Levofloxacin

### Empirische Therapie

Die antimikrobielle Therapie sollte unmittelbar nach Materialgewinnung beginnen und auf das erwartete Erregerspektrum gerichtet sein. Tab. 9 zeigt hierzu geeignete Schemata, wobei Daten aus kontrollierten Studien nicht vorliegen (Grad III). Bei nosokomialen Infektionen ist bei einer hohen lokalen Prävalenz von MRSA die zusätzliche Gabe eines Glykopeptids zu diskutieren.

Nach Lungentransplantation ist in der frühen postoperativen Phase bei Verdacht auf Aspiration des Spenders die Auswahl von Substanzen mit guter Anaerobierwirksamkeit (z. B. Penicilline mit Betalactamaseinhibitor, Carbapeneme) zu empfehlen. Zusätzlich muss die individuelle Resistenzsituation (z. B. Vorhandensein von hochresistenten Pseudomonasstämmen bei Patienten mit zystischer Fibrose) beachtet werden. Fluorchinolone sind meist auch gegenüber Legionellen aktiv, so dass bei Chinolontherapie auf die zusätzliche Gabe eines Makrolidantibiotikums wegen der problematischen Interaktion mit Ciclosporin (Spiegelanstieg) verzichtet werden kann. Ist im Einzelfall die Gabe eines Makrolids nicht zu umgehen, sollte wegen des geringeren Interaktionspotenzials Azithromycin gewählt werden. Häufige Spiegelkontrollen sind erforderlich (Grad II) [72]. Nach Kenntnis der Ätiologie sollte die Behandlung entsprechend den mikrobiologischen Befunden modifiziert werden.

### V. Immunsuppressive Therapie bei Systemerkrankungen

Systemerkrankungen sind Autoimmunerkrankungen des Bindegewebes und der Gefäße. Wichtigste Vertreter sind die rheumatoide Arthritis, der systemische Lupus erythematodes (SLE), die Sklerodermie, das Sjögren-Syndrom, die Polymyositis/Dermatomyositis, die mikroskopische Polyangiitis, das Churg-Strauss-Syndrom und die Wegener'sche Granulomatose. Alle Erkrankungen können eine pulmonale Mitbeteiligung aufweisen; beim SLE weisen über 50% aller Patienten Veränderungen in der Lunge auf [73]. Pulmonale Infektionen sind jedoch die häufigste Komplikation der Systemerkrankung an der Lunge und für bis zu 50% aller Todesfälle verantwortlich [74]. Randomisierte Studien, die spezifische diagnostische und therapeutische Empfehlungen rechtfertigen könnten, existieren nicht. Für die empirische Diagnostik und Therapie müssen daher Erfahrungen bei anderen Immundefizienzen mit herangezogen werden.

tigen könnten, existieren nicht. Für die empirische Diagnostik und Therapie müssen daher Erfahrungen bei anderen Immundefizienzen mit herangezogen werden.

### Charakterisierung des Immundefektes und Klinik

Patienten mit Systemerkrankungen haben ein erhöhtes Infektionsrisiko, ohne dass bestimmte Organsysteme bevorzugt sind. Ein verantwortlicher Immundefekt ist nicht identifiziert. Eine Störung der T-Zell/B-Zell-Interaktion wird diskutiert [75]. Bevorzugt treten Infektionen mit bakteriellen Erregern wie Pneumokokken, Staphylokokken und *Hämophilus influenzae* auf. Wegen der mit einigen Erkrankungen verbundenen Schluckstörungen sind Aspirationspneumonien gehäuft. Schwere Pneumonien werden meist im Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie beobachtet. Entsprechend den eingesetzten Substanzen, wie Kortikosteroiden, Methotrexat, Cyclophosphamid, Azathioprin, dominieren Infektionen mit *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis carinii* [76], Nokardien [77], Zytomegalievirus [74] und Mykobakterien (überwiegend bei Personen aus Ländern mit hoher Tuberkuloserate unter der Normalbevölkerung) [78]. Neutropenien, die im Rahmen der Grunderkrankung (z. B. SLE, Felty-Syndrom) oder medikamenteninduziert auftreten, prädisponieren für bakterielle und Pilz-Infektionen. Neuerdings wird vermehrt über Infektionen mit Mykobakterien und Pilzen unter Therapie mit TNF-Antikörpern berichtet [79].

### Diagnostik

Ein pathognomonisches Zeichen der pulmonalen Infektion bei Systemerkrankung gibt es nicht [80]. Fieber wird häufig durch die immunsuppressive Therapie gesenkt und kann unter hochdosierter Steroidtherapie ganz fehlen. Ansteigende Entzündungszeichen können sowohl eine Progression der Grunderkrankung als auch eine Infektion anzeigen. Dasselbe gilt für radiologische Infiltrate. Bei Verdacht auf pulmonale Infektion wird daher folgendes Vorgehen empfohlen (Abb. 3):

Zur ambulant durchführbaren Basisdiagnostik gehört das Röntgen-Thoraxbild in 2 Ebenen. Ist es unauffällig, wird eine Lungenfunktionsanalytik mit Spirometrie, Diffusionskapazitätsbestimmung und Blutgasanalytik durchgeführt. Ist diese positiv, wird

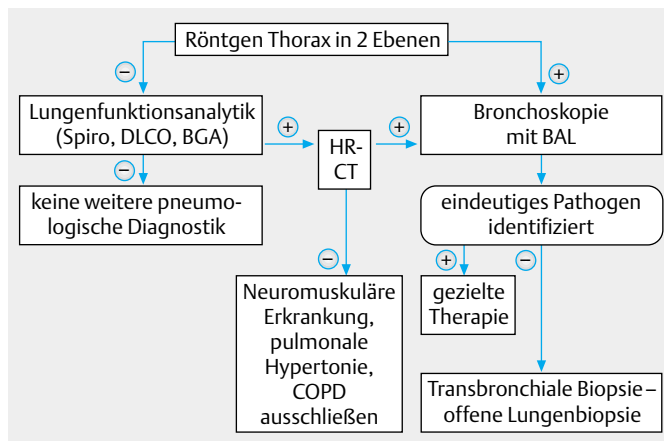


Abb. 3 Algorithmus zur Diagnostik bei Patienten mit Systemerkrankungen und pulmonalen Infiltraten (– negativer Befund; + positiver Befund).

ein HRCT initiiert, da sich bei opportunistischen Infektionen auch ausgeprägte Veränderungen nicht immer im Röntgenbild darstellen [81]. Bei veränderter Lungenfunktion ohne radiologisches Korrelat muss eine krankheits- oder therapieassoziierte (Steroide) Muskelschwäche durch atemphysiologische und elektrophysiologische Untersuchung [82] ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch muss eine pulmonale Hypertonie oder eine obstruktive Atemwegserkrankung erwogen werden [74]. Infiltrationen im Röntgenbild oder CT stellen wegen der breiten Differenzialdiagnose eine Indikation zur invasiven Diagnostik dar (Grad III). Hierzu gehört:

1. Bronchoskopie mit BAL. Untersucht wird zytologisch und mikrobiologisch (Bakteriologie inklusive Mykobakteriendiagnostik, Pilzanalytik, CMV, PCP). Eine lymphozytäre Alveolitis spricht eher für pulmonale Mitbeteiligung der Grunderkrankung oder virale Infektion, eine granulozytäre Alveolitis für bakterielle Infektion, ist aber auch mit einer Reihe von Grunderkrankungen wie der PSS oder der Wegener'schen Granulomatose assoziiert. Eine Vermehrung eosinophiler Granulozyten wird bei medikamentenassoziiertes Alveolitis oder Churg-Strauss-Syndrom gefunden. Insgesamt ist die Differentialzytologie unspezifisch. Bei der Interpretation der mikrobiologischen Befunde muss zwischen obligat und fakultativ pathogenen Erregern unterschieden werden, da Kolonisation mit fakultativ pathogenen Erregern bei vorgeschädigter Lunge häufig ist.
2. Biopsische Nachweisverfahren. Führen diese Maßnahmen nicht zur Diagnose, müssen Gewebeproben entnommen werden. Transbronchiale Biopsien sind einfacher und komplikationsärmer, die Ausbeute hängt von der Grunderkrankung und dem nachzuweisenden Erreger ab. Offene Lungenbiopsien ergeben eine höhere diagnostische Sicherheit, sind aber mit einem höheren Risiko behaftet [83].

### Empirische Therapie

Die empirische Therapie pulmonaler Infektionen orientiert sich an den individuellen Risikofaktoren des Patienten (Neutropenie, T-Zell-Defizit unter immunsuppressiver Therapie, ambulante vs. nosokomiale Akquisition der Infektion, fokale vs. diffuse Infiltrate). Die Auswahl der Chemotherapeutika folgt den in den Vorkapiteln aufgeführten Kriterien.

## VI. HIV-Infektion

### Charakterisierung des Immundefektes

Die Atemwege stellen das wichtigste Zielorgan für infektiöse Komplikationen bei Patienten mit HIV-Infektion dar. Der zugrunde liegende Immundefekt ist komplex und umfasst stadienabhängig multiple Partialfunktionen des pulmonalen Immunsystems [84]. Im Vordergrund steht der zelluläre Immundefekt mit Abfall der CD4-positiven T-Lymphozyten, der für das erhöhte Erkrankungsrisiko an opportunistischen Infektionen verantwortlich ist. Daneben ist häufig ein Anstieg der zytotoxischen CD8-positiven Lymphozyten in der bronchoalveolären Lavage zu beobachten, der mit unspezifischen interstitiellen Pneumonitiden assoziiert ist [85]. Eine begleitende Phagozytendysfunktion prädisponiert für bakterielle Pneumonien. Schließlich kann eine Verschiebung des Zytokinprofils vom Th1-Typ zum Th2-Typ in fortgeschrittenen Stadien die Infektabwehr gegenüber intrazellulären Erregern zusätzlich beeinträchtigen [86].

Das Infektionsrisiko für einzelne Erreger lässt sich anhand der absoluten Anzahl der CD4-positiven Lymphozyten abschätzen, wobei im Einzelfall mit Abweichungen zu rechnen ist (Abb. 4). Während bakterielle Pneumonien und Tuberkulosen in allen Krankheitsstadien gehäuft vorkommen, steigt das Risiko, an einer PCP zu erkranken, ab unterhalb 200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> deutlich an. Infektionen durch CMV und *Mykobacterium-avium/intracellulare*-Komplex (MAC) manifestieren sich gehäuft ab CD4-Zellzahlen unter 50/mm<sup>3</sup>. Durch die Verfügbarkeit effektiver antiviraler Kombinationstherapien (HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie) besteht heute die Möglichkeit einer partiellen Immunrekonstitution, so dass sich das Risiko für opportunistische Infektionen normalisiert, wenn die CD4-Zellen unter Therapie für einen Zeitraum von etwa drei Monaten über die genannten Grenzwerte angestiegen sind [87]. Andererseits werden unter Immunrekonstitution teils akute Verschlechterungen von Infektionen wie Tuberkulose, PCP und Zytomegalie beobachtet, die durch den raschen Einstrom immunkompetenter Zellen in die Lunge zu erklären und nicht als Versagen der antimikrobiellen Therapie zu werten sind [88].

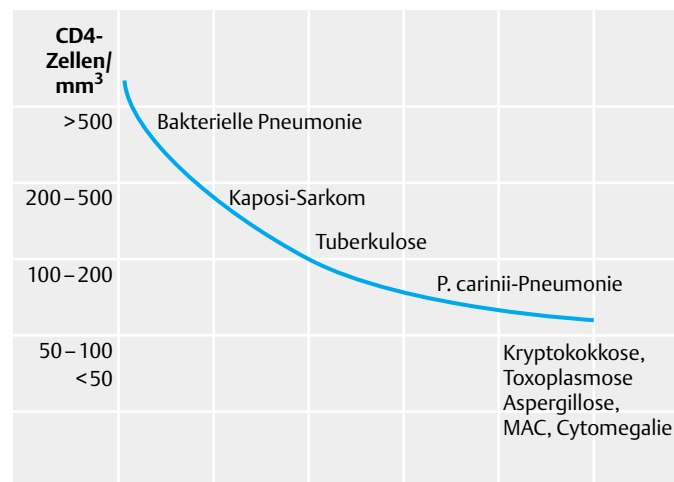


Abb. 4 CD4-Zellzahl und pulmonales Infektionsrisiko bei HIV-Infektion.

## Klinik und Differenzialdiagnose

Die Ätiologie der Pneumonie bei HIV-positiven Patienten ist infolge verbesserter Therapie- und Prophylaxekonzepte in raschem Wandel begriffen. So ist die Inzidenz der PCP, die zu Beginn der HIV-Epidemie die häufigste pulmonale Infektion darstellte, in Deutschland zwischen 1987 und 1998 von 58% auf 46% der AIDS definierenden Erkrankungen zurückgegangen [89], während der Anteil der bakteriellen Infektionen zugenommen hat: diese stehen inzwischen in vielen Studien an erster Stelle [90] (Tab. 10). Insgesamt ist die Inzidenz pulmonaler Infektionen seit Einführung von HAART deutlich gesunken [91].

Tab. 10 Ätiologie von Pneumonien bei HIV-Infektion

Erreger	Inzidenz [%]
<i>Pneumocystis carinii</i>	25–40
Bakterien	40–50
– davon <i>S. pneumoniae</i>	50
<i>S. aureus</i>	14
<i>H. influenzae</i>	12
<i>B. catarrhalis</i>	7
<i>P. aeruginosa</i>	7
Mykobakterien	7,5
– davon <i>M. tuberculosis</i>	40–60
MAC	20–30
Zytomegalie-Virus	3
<i>Aspergillus</i> spp.	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1

**Bakterielle** Pneumonien unterscheiden sich bei HIV-positiven Patienten klinisch und prognostisch nicht signifikant von Infektionen beim immun-kompetenten Wirt. Allerdings liegt häufiger ein symptomarmer Verlauf und eine normale Leukozytenzahl vor [92]. Polymikrobielle Infektionen und Koinfektionen mit *P. carinii* sind mit 10–30% häufig, was die klinische Beurteilung erschwert [93–96]. Ätiologisch stehen Pneumokokken- und Hämophilusinfektionen im Vordergrund, daneben werden im Vergleich zu immunkompetenten Patienten gehäuft Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis* und in Spätstadien *Pseudomonas* spp. gefunden. Bei langsam wachsenden, einschmelzenden Infiltraten ist auch an seltene Erreger wie *Rhodococcus equi* und Nocardien zu denken.

Die PCP des AIDS-Patienten ist häufig durch einen subakuten Verlauf mit langsam progredienter Dyspnoe gekennzeichnet. In etwa 10% fällt die Röntgenuntersuchung normal aus, während das CT bereits milchglasartige Verschattungen von landkartenartiger Umgrenzung zeigt und die Spiroergometrie eine eingeschränkte pulmonale Reserve ergibt. Die Patienten klagen über trockenen Husten, der Auskultationsbefund ist selten pathologisch. Die Lungenfunktion ergibt eine respiratorische Partialinsuffizienz mit Diffusionsstörung. Fieber und beidseitige interstielle Lungeninfiltrate sind Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums.

Die Inzidenz der **Tuberkulose** bei HIV-Infektion hängt von der regionalen TB-Epidemiologie ab. Während weltweit etwa 30–50% der HIV-Infizierten an Tuberkulose erkranken, werden in

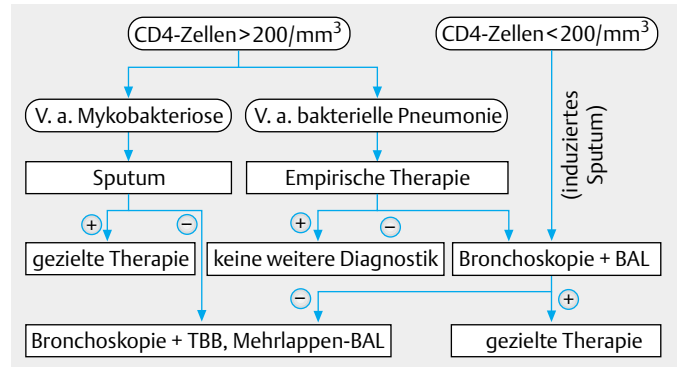


Abb. 5 Algorithmus zur Erregerdiagnostik bei HIV-positiven Patienten mit pulmonalen Infiltraten (– negatives Ergebnis; + positives Ergebnis)

Deutschland wegen der geringen Durchseuchung der Hauptrisikogruppen Koinfektionen seltener beobachtet. Die klinische Manifestation hängt von der Schwere des Immundefizits ab. Bei CD4-Zellzahlen über 100/mm<sup>3</sup> finden sich überwiegend Oberlappeninfiltrate mit oder ohne Kavitation. Bei CD4-Zellzahlen unter 100/mm<sup>3</sup> werden vermehrt disseminierte und extrapulmonale Verläufe beobachtet. Die Tuberkulintestung ist bei häufig vorliegender Anergie nicht verlässlich. **Nicht-tuberkulöse Mykobakterien** (NTM) können sich als solitäre oder multiple, noduläre Lungeninfiltrate sowie als disseminierte Erkrankungen mit Beteiligung extrapulmonaler Organe präsentieren.

Eine manifeste Zytomegaliepneumonie wird bei AIDS mit 3,5% aller infektiösen Lungeninfiltrate im Vergleich zu extrathorakalen Manifestationen selten beobachtet, obwohl die Seroprävalenz mit >90% hoch und eine Kolonisation der Atemwege häufig ist. Allerdings wurde autopsisch in bis zu 17% eine pulmonale CMV-Infektion diagnostiziert, so dass die Bedeutung des Erregers in Spätstadien möglicherweise unterschätzt wird [97,98].

Ein erhöhtes Risiko für invasive Aspergillosen besteht im Spätstadium bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie Neutropenie oder Steroidtherapie [99]. Bei der Kryptokokkose dient die Lunge als Eintrittspforte, während die Prognose durch die zerebrale Manifestation mit aseptischer Meningoenzephalitis beherrscht wird. Bei Infektionen nach Aufenthalt in außereuropäischen Ländern muss auch mit Histoplasmosen gerechnet werden.

## Diagnostik

Die Intensität der Diagnostik richtet sich nach dem erwarteten Erregerspektrum. Abb. 5 zeigt einen stadienadaptierten Algorithmus. In frühen Krankheitsstadien (CD4-Zellzahl über 200/mm<sup>3</sup>) stehen bakterielle Infektionen im Vordergrund. Nach nichtinvasiver, auch ambulant durchführbarer Basisdiagnostik ist eine empirische Therapie bei begrenztem Erregerspektrum und günstiger Prognose gerechtfertigt, falls kein schwerer, septischer Verlauf vorliegt (Grad II) [96]. Die Basisdiagnostik umfasst die Abnahme von zwei Blutkulturen und die mikroskopische und kulturelle Sputumuntersuchung. Die Bakteriämierate liegt mit 25–60% höher als bei immunkompetenten Patienten [95,100]. Während die Sputumdiagnostik hinsichtlich des Nachweises pyogener Bakterien bei HIV-Infektion unzureichend untersucht ist, stellt sie den Standard bei Verdacht auf Mykobakterieninfek-

tion dar. Die Bestimmung des Kryptokokken-Antigens im Serum hat einen hohen prädiktiven Wert für den Nachweis der invasiven Kryptokokkose.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien (CD4-Zellzahl  $< 200/\text{mm}^3$ ) liegt ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen wie PCP oder Zytomegalie vor. In dieser Situation wird primär die Durchführung einer bronchoskopischen Diagnostik wegen der höheren Ausbeute bei akzeptabler Patientenbelastung empfohlen (Grad II) [94], auch wenn kontrollierte Untersuchungen im Vergleich zu einem nichtinvasiven Vorgehen fehlen. Hintergrund dieser Empfehlung ist das breite Erregerspektrum und die deutlich höhere Erfolgsrate der invasiven Diagnostik bei nicht vorbehandelten Patienten [101].

1. Bronchoskopie mit BAL. Die Trefferquote liegt bei HIV-positiven Patienten mit Lungeninfiltraten zwischen 55–70% und steigt auf 80–90%, wenn alle endoskopischen Techniken einschließlich transbronchialer Biopsie kombiniert werden [94,95,102,103]. Die Ergebnisse sind nach Erregergruppen differenziert zu betrachten: Bei bakteriellen Pneumonien liegt die Sensitivität der BAL bei unvorbehandelten Patienten zwischen 60 und 70% [94,95,104]. Auch die geschützte bronchoalveoläre Lavage (PBAL) zeigte in einer neueren Studie eine Sensitivität von 68% beim Nachweis bakterieller Infektionen [105]. Bei diesem Verfahren wird die Lavage über einen bronchoskopisch platzierten Ballonkatheter durchgeführt, der die Kontamination der Spülflüssigkeit durch obere respiratorische Sekrete vermindert. In der Diagnostik der PCP liegt die Sensitivität der BAL bei nicht vorbehandelten Patienten zwischen 85–100% und kann durch weitere Maßnahmen kaum gesteigert werden. Daher wird die *primäre* Durchführung der transbronchialen Biopsie mit ihrem höheren Komplikationsrisiko bei Verdacht auf PCP nicht empfohlen (Grad II) [94].
2. Bronchoskopie mit TBB. Bei Patienten unter Chemoprophylaxe gegen *P. carinii* sowie bei negativem Ausfall der Erstdiagnostik ist mit einer niedrigeren Trefferquote der BAL zu rechnen. In diesen Fällen lässt sich die Sensitivität durch Mehrlappenlavage, insbesondere im Oberlappen, und TBB steigern [103,106]. Eine weitere Indikation für die TBB besteht bei Verdacht auf Tuberkulose nach negativem Ausfall der mikrobiologischen Diagnostik aus Sputum und BAL. In dieser Situation kann die Biopsie ebenfalls weiterführende Befunde liefern. Bei Verdacht auf IPA oder CMV-Infektion ist die Kombination von BAL und TBB primär anzustreben, da eine sichere Abgrenzung von Kolonisation und invasiver Infektion nur durch den Nachweis der Gewebsinvasivität möglich ist (Grad III) [98].
3. Offene Lungenbiopsie. Offene oder transthorakale Lungenbiopsien sind bei HIV-positiven Patienten wegen der hohen Treffsicherheit der Bronchoskopie sehr selten indiziert. Empfehlungen hierzu können wegen der unzureichenden Datenlage nicht gegeben werden.

Der Einsatz der Sputumuntersuchung in der PCP-Diagnostik wird kontrovers diskutiert. In einer Reihe erfahrener HIV-Zentren ist das induzierte Sputum mit einer Sensitivität von 60–70% als initiale diagnostische Methode etabliert [107]. Allerdings liegt der negative Vorhersagewert nur bei 39–64%, so dass bei negativem Befund bronchoskopiert werden muss. Zudem ist die Qualität in hohem Grade untersucherabhängig, und Koinfektionen mit anderen Erregern werden häufig nicht erfasst.

Tab. 11 Initiale Therapie von Pneumonien bei HIV-Infektion

Stadium	Therapie
$CD4 > 200/\text{mm}^3$	Cephalosporin Gr. 2 oder 3a oder Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor $\pm$ Makrolid i. v./p. o.
$CD4 < 200/\text{mm}^3$	Co-trimoxazol 100 mg/kg/d In 4 ED i. v. oder p. o.* $\pm$ Fluorchinolon Gr. 3

\* bei  $pO_2 < 70$  mmHg adjuvant Glukokortikoide

### Empirische Therapie

Eine empirische Therapie ist unabhängig von Art und Umfang der Diagnostik unverzüglich einzuleiten. Bei Patienten mit  $CD4$ -Zellzahlen  $> 200/\text{mm}^3$  ist, falls kein Verdacht auf eine Mykobakteriose besteht, eine antibakterielle Therapie mit Wirksamkeit gegenüber den häufigsten bakteriellen Erregern wie *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *S. aureus* indiziert (Tab. 11). Kontrollierte Studien liegen nicht vor. In Anlehnung an Therapieempfehlungen zur ambulant erworbenen Pneumonie mit Komorbidität kann die Gabe eines Cephalosporins der Gruppe 2 (Cefuroxim, Cefotiam) oder 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) bzw. eines Aminopenicillins mit Betalaktamaseinhibitor empfohlen werden (Grad III) [108]. Die Kombination mit einem Makrolid ist bei regional erhöhter Inzidenz von Legionelleninfektionen empfehlenswert (Grad III). Nach Erhalt positiver Kulturergebnisse kann gezielt weiterbehandelt werden.

Bei Patienten mit  $CD4$ -Zellzahlen unter  $200/\text{mm}^3$  ist wegen der hohen Inzidenz der PCP eine Initialtherapie mit Aktivität gegenüber bakteriellen Erregern und *Pneumocystis carinii* erforderlich (Grad II) [90]. Mittel der Wahl ist Co-trimoxazol, das in der zur PCP-Therapie erforderlichen hohen Dosierung viele bakterielle Erreger ebenfalls erfasst. Bei Verdacht auf das Vorliegen Co-trimoxazol-resistenter Erreger wird die Kombination mit einem Chinolon der Gruppe 3 empfohlen (Grad III). Wegen der Toxizität der hochdosierten Co-trimoxazol-Therapie sollte nach Ausschluss einer PCP auf eine gezielte antibakterielle Therapie umgestellt werden. Bei erhöhtem Risiko einer Pseudomonas-Infektion (nosokomialer Erwerb, weit fortgeschrittenes HIV-Stadium, septisches Krankheitsbild) sollte ein Pseudomonas-wirksames Betalaktamantibiotikum gewählt und bei normaler Nierenfunktion mit einem Aminoglykosid kombiniert werden (Grad II) [109].

## VII. Gezielte Therapie opportunistischer Infektionen

### Mykobakterieninfektionen

#### Tuberkulose

Zur gezielten Therapie der Tuberkulose wird auf die Richtlinien des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose [110] verwiesen; prinzipiell gibt es keine unterschiedlichen Therapiekonzepte zwischen immundefizienten und immunkompetenten Patienten. Allerdings kann eine längere Therapiedauer erforderlich sein, insbesondere wenn die kulturelle Konversion später als drei Monate nach Therapiebeginn eintritt

Tab. 12 Antimykotische Therapie bei Immundefizit

Erreger	Substanz	Indikation	Tagesdosis	Applikation
<i>Candida albicans</i>	Amphotericin	Neutropenie	0,5–1 mg/kg	i. v.
	Fluconazol	Nonneutropenie	400 mg	i. v./p. o.
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amphotericin + 5 Flucytosin	Initialtherapie	0,7 mg/kg	i. v.
	Fluconazol	Erhaltungstherapie	200–400 mg	p. o.
<i>Aspergillus spp.</i>	Amphotericin	Initialtherapie bei Nierenversagen	1,0–1,5 mg/kg	i. v.
	Ambisone		1–3 mg/kg	i. v.
	Itraconazol	Erhaltungstherapie	400–800 mg	p. o.

[111]. Bei der Therapie HIV-positiver Patienten sind Interaktionen der Antituberkulotika mit der antiretroviralen Therapie zu beachten. So ist die Kombination von Rifampicin mit nicht-nukleosidalen Reversetranskriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Proteaseinhibitoren (PI) wegen klinisch relevanter Verminderung der Bioverfügbarkeit kontraindiziert [112] (Grad II). Es wird daher empfohlen, in Fällen mit nicht dringlicher Indikation zur HAART die Tuberkulosetherapie vor Einleitung der antiretroviralen Therapie durchzuführen. Wo dies nicht möglich ist, sollte ein NNRTI- und PI-freies Therapieregime gewählt werden oder Rifampicin durch Rifabutin ersetzt werden, das ein geringeres Interaktionspotenzial aufweist [112] (Grad II). Die Überwachung dieser Therapie einschließlich Medikamentenspiegelbestimmungen sollte in Absprache mit erfahrenen Zentren erfolgen.

### Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM)

Die Therapie von NTM bei immundefizienten Patienten ist von der Grunderkrankung und der isolierten Mykobakterienspezies abhängig. Ein häufig verwandtes und relativ gut verträgliches Regime zur Therapie der MAC-Infektion ist die Kombination von Rifampicin oder Rifabutin, Clarithromycin ( $2 \times 500$  mg) und Myambutol; bei Komedikation mit NNRTI, PI oder Ciclosporin sollte wegen des hohen Interaktionspotenzials auf die Rifamycine verzichtet werden, deren additiver Effekt in einer Studie bei HIV-positiven Patienten gering war [113] (Grad I).

### Pilzinfektionen

#### *Aspergillus* und *Candida spp.*

Zur gezielten Therapie von Pilzpneumonien bei Immundefizienz sind Amphotericin B und die Azol-Derivate Fluconazol und Itraconazol geeignet. Tab. 12 zeigt Substanzauswahl und Dosierung bei nachgewiesener Pilzinfektion. Wegen der hohen Letalität der invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) muss eine Therapie bereits bei Verdacht eingeleitet werden (Grad II) [43].

Bei Therapie mit *Amphotericin* sollte vorab eine Testdosis von 1 mg i. v. über 20 min verabreicht werden. Im Anschluss daran (zwei Stunden nach Testdosis) wird mit einer Dosis von 50% und am Folgetag 100% der Enddosis therapiert, die in Abhängigkeit von Erregerempfindlichkeit und Schwere der Infektion 0,5–1,5 mg/kg beträgt. Ein solcher Dosisaufbau ist schonender,

jedoch nicht zwingend erforderlich und kann bei einer schweren Mykose unterbleiben. Insbesondere bei der IPA muss primär hoch dosiert und eine kumulative Dosis von 1,5–2 g angestrebt werden [114]. Zur Prävention von Akutreaktionen eignen sich Metamizol (1000 mg per os) oder Pethidin (50–150 mg i. v.) jeweils 30 min vor Beginn der Infusion, eine Nephroprotektion erfolgt durch ausreichende Hydratation, Kochsalzbelastung (160 mval NaCl 5,85% über 4 h = 40 mval/h) und Vermeidung nephrotoxischer Komedikation (NSAR, Aminoglykoside, Glykopeptide). Nebenwirkungen umfassen Anämie, Thrombopenie, Hypokaliämie, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Hypotonie, Arrhythmien und Laryngospasmus. *Liposomales Amphotericin B* kann mit 1–3 (-5) mg/die höher dosiert werden. Diese Darreichungsform ist jedoch nicht gesichert wirksamer, sondern lediglich weniger nephrotoxisch und daher aufgrund der hohen Kosten auf Patienten mit hohem Risiko für eine Nephrotoxizität zu beschränken (Grad I) [115]. Als zusätzliche unerwünschte Wirkung ist mit Rückenschmerzen in Abhängigkeit von der Infusionsgeschwindigkeit zu rechnen. Amphotericin B kann auch prophylaktisch oder additiv als Aerosol angewendet werden. Aus der Stammlösung (50 mg in 10 ml Aqua dest.) werden 2–4  $\times$ /die 2 ml über einen Düsenvernebler mit einem Teilchenspektrum von 2–5  $\mu$  inhaliert. Über die therapeutische Wirksamkeit liegen keine gesicherten Daten vor.

*Fluconazol* erzielte bei der Candidämie nichtneutropenischer Patienten in kontrollierten, randomisierten Studien gleichwertige Therapieresultate und kann daher in dieser Indikation bei besserer Verträglichkeit dem Amphotericin vorgezogen werden (Grad I) [116]. Bei Neutropenie liegen dagegen vergleichbare Daten nur aus Beobachtungsstudien vor, Untersuchungen zur *Candida*-Pneumonie fehlen. Die Substanz ist unwirksam gegenüber *Aspergillus spp.* und *Candida krusei*. Die in der Tabelle angegebene Dosierung gilt für *C. albicans*; andere Spezies wie *C. glabrata* sind weniger fluconazolempfindlich und erfordern höhere Dosierungen. Die Inzidenz von *C. glabrata*-Infektionen ist mit dem Fluconazol-Verbrauch assoziiert [117]. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist notwendig; unter Dialyse oder kontinuierlicher Hämofiltration muss die erhebliche extrakorporale Elimination berücksichtigt werden. Mit gastrointestinalen Unverträglichkeiten, Exanthemen, ZNS-Störungen und Hepatotoxizität muss gerechnet werden.

*Itraconazol* ist auch gegenüber *Aspergillus spp.* aktiv, wobei sein Einsatz bei der IPA bislang nicht ausreichend gesichert ist. Die Substanz zeigte in unkontrollierten Studien Ansprechraten zwischen 39 und 63%, wobei Rezidive bei immunkompromittierten Patienten häufiger waren [118]. Die Lösung weist eine bessere Bioverfügbarkeit als die Kapselform auf. Itraconazol hat seinen Stellenwert derzeit vor allem bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Amphotericin sowie in der oralen Anschlusstherapie (Grad III); wegen der variablen Resorption der Substanz sollten Serumspiegelkontrollen erfolgen (Grad II). Eine intravenöse Applikationsform ist seit kurzem verfügbar. Die Nebenwirkungen sind denen des Fluconazol vergleichbar, relevante Interaktionen betreffen Medikamente, die über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden.

Weitere, vom pharmakologischen Profil her interessante Substanzen zur Therapie systemischer Mykosen sind Caspofungin



Tab. 13 Therapie der *Pneumocystis carinii* – Pneumonie

Klinik	Substanz	Tagesdosis	Einzel Dosen/d	Applikation	Therapiedauer (d)
mittelschwer/schwer	Co-trimoxazol	90 – 120 mg/kg	4	i. v./p. o.	21
	Pentamidin	3 – 4 mg/kg	1	i. v.	21
leicht	Co-trimoxazol	90 – 120 mg/kg	4	p. o.	21
	Dapson/Trimethoprim	100 mg/20 mg/kg	1/3	p. o.	21
	Atovaquone	2250 mg	3	p. o.	21
pO <sub>2</sub> < 70 mm Hg in Ruhe	Prednison (Adjuvant)	80 mg	2	p. o.	1. – 3. d
		40 mg	1	p. o.	4. – 6. d
		20 mg	1	p. o.	7. – 9. d

und Voriconazol. Da die klinischen Erfahrungen begrenzt sind [119,120], können noch keine Empfehlungen zum Einsatz bei pulmonalen Pilzinfektionen abgegeben werden.

Bei Patienten mit lokal begrenzter IPA ist die chirurgische Resektion als zusätzliche therapeutische Option zu diskutieren. Mögliche Indikationen sind Hämoptysen bei zentraler Lokalisation, ohnehin bestehende diagnostische Indikation zur OLB und prolongiertes Neutropenierisiko (z. B. Zustand vor Knochenmarkstransplantation) (Grad III) [121].

### ***Pneumocystis carinii***

Zur Therapie der mittelschweren bis schweren PCP (pO<sub>2</sub> < 70 mmHg in Ruhe) stehen Co-trimoxazol und Pentamidin zur Verfügung (Tab. 13). Co-trimoxazol sollte bei Fehlen von Kontraindikationen bevorzugt werden, weil es in einer randomisierten, kontrollierten Studie gegenüber parenteralem Pentamidin mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert war (Grad I) [122]. Beide Regimes sind mit einer hohen Nebenwirkungsquote behaftet, ein Therapiewechsel ist bei 20–57% der Patienten erforderlich [122,123]. Unter Co-trimoxazol ist mit Allergie, Myelosuppression, Nieren- und Lebertoxizität zu rechnen. Von einer begleitenden Folsäuregabe ist abzuraten, nachdem eine klinische Studie hierunter eine erhöhte Mortalität ergab (Grad II) [124]. Die unerwünschten Wirkungen von Pentamidin umfassen Niereninsuffizienz, Leukopenie, akute Pankreatitis, Hypoglykämien und Kardiotoxizität. Inhalatives Pentamidin weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf, ist aber weniger effektiv und daher im Regelfall nicht einsetzbar [125]. Alternativ kommen zur Therapie der milden bis mäßiggradigen PCP Dapson/Trimethoprim und Atovaquone in Betracht (Grad I) [123,126]. Dapson/Trimethoprim erwies sich in einer randomisierten Studie gegenüber Co-trimoxazol bei geringerer Toxizität als gleichwertig. Allerdings muss ein Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel ausgeschlossen werden, der zu Hämolyse disponiert [126]. Atovaquone war in einer kontrollierten Studie zur Therapie der leichten bis mittelschweren PCP mit einer höheren Mortalität assoziiert als Co-trimoxazol [123]. Eine Indikation ergibt sich derzeit bei Kontraindikationen gegenüber den vorgenannten Substanzen. Eine weitere, vor allem in den USA etablierte Alternative zur Behandlung der leichten bis mittelschweren PCP ist die Kombination von Primaquin und Clindamycin.

Bei mittelschwerer bis schwerer PCP mit einem pO<sub>2</sub> < 70 mm Hg ist die adjuvante Gabe von Glukokortikoiden in der in Tab. 13 aufgeführten Dosierung indiziert (Grad I) [127]. Diese Therapie hat

in mehreren unkontrollierten und einer kontrollierten Studie bei AIDS-Patienten deutliche Vorteile hinsichtlich Morbidität und Mortalität gezeigt. Bei HIV-negativen Patienten mit PCP liegen keine kontrollierten Studien vor. Retrospektive Analysen weisen darauf hin, dass auch in diesem Kollektiv die Kortikoidgabe vorteilhaft sein könnte [128].

Eine klinische Besserung der PCP ist erst nach 3–5-tägiger Therapie zu erwarten, so dass eine Beurteilung des Therapieerfolgs früher nicht möglich ist. Ein Umsetzen wegen Therapieversagens sollte also erst nach 5 Tagen erfolgen (Grad III). In der BAL finden sich unter Therapie häufig noch Pneumozysten, so dass dieser Befund nicht für mangelnden Therapieerfolg spricht. Allerdings sollte die Erregerdichte im Verlauf abnehmen. Zur Therapiedauer existieren keine Daten aus randomisierten Studien. In der Regel wird eine Behandlung über 21 Tage empfohlen (Grad III), auch wenn einige Therapeuten wegen des kumulativ steigenden Nebenwirkungsrisikos 14-tägige Regimes vorziehen. Bei Umsetzen nach Therapieversagen sollte mindestens zwei weitere Wochen behandelt werden, um Rezidive zu vermeiden (Grad III).

### **Herpesvirusinfektionen**

Zur Therapie der Herpesvirusinfektionen stehen die Nukleosidanaloga Aciclovir und Ganciclovir, das Phosphonatanalogon Foscarnet und neuerdings das Cidofovir zur Verfügung. Die Empfehlungen zur gezielten Therapie basieren auf Erfahrungen in der Behandlung extrapulmonaler Manifestationen, da kontrollierte Studien zur Therapie pulmonaler Infektionen fehlen (Tab. 14). Bei HSV- und VZV-Infektionen ist Aciclovir wegen der geringeren Nebenwirkungsrate vorzuziehen; eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist erforderlich. Bei Resistenzen, die nach häufigen Vorbehandlungen bei Patienten mit AIDS auftreten, ist alternativ Foscarnet einzusetzen; das Nebenwirkungsspektrum der Substanz umfasst u. a. Nephrotoxizität, Pankreatitis, Hypoglykämie, Hypokalzämie.

Standardsubstanz zur Therapie der Zytomegalie ist Ganciclovir, das bei systemischen CMV-Infektionen Ansprechraten von 70–80% zeigte [129,130]. Nebenwirkungen umfassen Myelosuppression, Nierenfunktionsstörungen und Azoospermie. Bei Therapieversagen oder Kontraindikationen kann ebenfalls auf Foscarnet ausgewichen werden, das in kontrollierten Studien vergleichbare Ansprechraten zeigte [129]; dagegen sind die klinischen Erfahrungen mit Cidofovir begrenzt. Neuerdings steht als oral applizierbares Derivat Valganciclovir zur Verfügung, das in einer randomisierten Studie zur CMV-Retinitis in der Initial-

Tab. 14 Therapie von Herpesvirusinfektionen bei Immundefizit

Erreger	Indikation	Substanz	Tagesdosis	Einzeldosen	Applikation	Therapiedauer (d)
Zytomegalievirus	Initialtherapie	Ganciclovir	10 mg/kg	2	i. v.	14
		Foscarnet (± CMV-Hyperimmunglobulin)	180 mg/kg (5–10 g/Woche)	2–3	i. v.	14
	Suppressionstherapie	Ganciclovir Foscarnet	5 mg/kg 90–120 mg/kg	1 1–2	i. v. i. v.	14–21 14–21
	Reserve	Cidofovir	5 mg/kg 1 ×/7–14d	1	i. v.	
Herpes-simplex-Virus	Initialtherapie	Aciclovir (Acv)	15 mg/kg	3	i. v./p. o.	10
	Acv Resistenz	Foscarnet	180 mg/kg	2–3	i. v.	10
Varizella-Zoster-Virus	Initialtherapie	Aciclovir	30 mg/kg	3	i. v.	10
	bei Acv-Resistenz	Foscarnet	180 mg/kg	2–3	i. v.	10

therapie ebenso gut wie parenteral verabreichtes Ganciclovir abschnitt [131].

### VIII. Prävention respiratorischer Infektionen bei Immundefizit

Prophylaktische Maßnahmen sind bei immunkompromittierten Patienten angesichts der teils sehr schweren Verläufe von Infektionen in Abhängigkeit von Art und Ausmaß des Immundefizits sinnvoll. Ziel ist die Verhinderung der Erstmanifestation häufiger infektiöser Komplikationen (Primärprophylaxe) bzw. die Reduktion des Risikos einer Reinfektion (Sekundärprophylaxe). Von der eigentlichen Prophylaxe unterschieden wird die präemptive Therapie. Hierunter wird die Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine bestimmte Infektion vor Auftreten klinischer Infektzeichen verstanden. Das Risiko kann auf der Basis von Surrogatmarkern definiert sein bzw. aufgrund einer hohen epidemiologischen Wahrscheinlichkeit, dass sich eine bestimmte Infektion im weiteren Verlauf entwickeln wird. Nach *Organtransplantation* ist die Inzidenz pulmonaler Infekte bei Lungenempfängern am höchsten. Die Prophylaxe nach Transplantation soll deshalb schwerpunktmäßig anhand dieses Immundefizits dargestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion wird wesentlich von der Art und Intensität der Immunsuppression bestimmt und ist im ersten Jahr nach Transplantation sowie in Phasen augmentierter immunsuppressiver Therapie bei Abstoßungsbehandlungen am größten. In den Transplantationszentren haben sich empirische Strategien der Infektionsprophylaxe etabliert, die allerdings fast ausschließlich historisch begründet sind. Im Gegensatz hierzu leiten sich die Erfahrungen in der Prophylaxe respiratorischer Infektionen bei Patienten mit *HIV-Infektion* überwiegend aus kontrollierten prospektiven Studien ab. Diese Empfehlungen wurden in den letzten Jahren wesentlich überarbeitet, nachdem parallel zur Einführung hochaktiver antiretroviralen Kombinationstherapien (HAART) ein Rückgang aller opportunistischer Infektionen um über 50% erreicht werden konnte [87]. Zur Infektionsprophylaxe unter *Neutropenie* wird auf aktuelle Empfehlungen der onkologischen Fachgesellschaften verwiesen [132].

### Bakterien

#### Postoperative Pneumonien

Die Prävalenz bakterieller Pneumonien nach Lungen- und Herz-Lungentransplantation beträgt fast 35%. Am häufigsten werden diese Infektionen durch Staphylokokken und gramnegative Bazillen, insbesondere *P. aeruginosa* und *S. aureus* verursacht [133]. Eine perioperative antimikrobielle Prophylaxe, die dieses Erregerspektrum berücksichtigt, vermag die Pneumonie-Rate auf ca. 10% zu senken. Eine spezielle Pseudomonas-Prophylaxe wird durchgeführt, wenn nach Absetzen der perioperativen Antibiotikatherapie eine Keimbeseidlung des Bronchialsystems persistiert. Dies ist nahezu regelhaft bei Patienten mit zystischer Fibrose, gelegentlich auch bei anderen Bronchiektasenerkrankungen der Fall. Inhalativ kommen Tobramycin oder Colistin zum Einsatz. Die Therapie wird mindestens bis zum Abheilen der Bronchialanastomose fortgesetzt (Grad III). Patienten, die im weiteren Verlauf eine Bronchiolitis obliterans entwickeln, weisen häufig eine sekundäre Besiedlung ihres Bronchialsystems mit Pseudomonaden auf. Hier hat sich eine inhalative Therapie mit Aminoglykosiden bewährt (Grad III).

#### Pneumokokken-Pneumonie

Pneumokokken sind die häufigsten Erreger bakterieller Pneumonien bei Patienten mit HIV-Infektion [93]; bei organtransplantierten Patienten sind sie bei ambulatem Erwerb der Infektion ebenfalls von Bedeutung. Eine sinnvolle Expositionsprophylaxe kann nicht empfohlen werden. Die Schutzimpfung wird von der ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut u. a. für Immundefizienz, HIV-Infektion, Asplenie, vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie und vor Organtransplantation empfohlen. Der zur Zeit verfügbare Impfstoff besteht aus einem Kapselpolysaccharidgemisch von 23 Pneumokokken-Serotypen, die ca. 85–90% aller humanpathogenen Pneumokokkentypen beinhalten. Eine Auffrischung sollte nach 5–6 Jahren erfolgen (Tab. 15). Bei HIV-Infektion wird jedoch ein schnellerer Abfall des Antikörpertiters beobachtet, so dass Auffrischimpfungen alle 3–5 Jahre notwendig werden. Dies gilt insbesondere, wenn die Erstimpfung bei CD4-Zellzahl < 200/µl erfolgte (Grad II) [137]. Die Nutzen- und Kosteneffektivität der Impfung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist umstritten. Bei geplanter Organtransplantation sollte die Impfung vor Registrierung auf der Warteliste er-

Tab. 15 Chemoprophylaxe von Infektionen bei erworbener Immundefizienz

Erreger	Zielgruppe	1. Wahl	Alternativen
<i>Pneumokokken</i>	organtransplantiert; Asplenie HIV-infiziert, Immundefizit	Pneumokokken-Impfung alle 5 Jahre	
<i>M. tuberculosis</i>	bei Immundefizienz; HIV-infiziert mit positivem Tuberkulintest; positive Umgebungsanamnese (Empfehlungen der CDC; Indikationsabwägung s. Text)	INH 300 mg/d + Pyridoxin 50 mg/d oder INH 900 mg + 100 mg Pyridoxin 2 × wöchentlich, jeweils für 9 Monate (DOT); oder Rifampicin 600 mg + PZA 20 mg/kg/d für 2 Mo.	Rifabutin 300 mg/d + PZA 20 mg/kg für 2 Monate; oder Rifampicin 600 mg/d für 4 Monate
<i>M. avium complex (MAC)</i>	HIV-infiziert mit CD4+-Zellzahl < 50/μl	Azithromycin 1200 mg 1 × /Woche; oder Clarithromycin 2 × 500 mg/d	Rifabutin 300 mg/d; oder Azithromycin 1200 mg 1x/Woche + Rifabutin 300 mg
<i>Cytomegalie-Virus</i>	<i>Hochrisiko</i> (Organtransplantation mit CMV-Mismatch) <i>Normalrisiko</i> (D <sup>+</sup> /R <sup>+</sup> )	Ganciclovir 5–6 mg/kg 5–7 ×/Woche i. v. oder 3 × 1000 mg/d p. o. Ganciclovir 5–10 mg/kg/d über 7–14 d	Foscavir 90–120 mg/kg/d i. v.
<i>Influenza A</i>	organtransplantiert; HIV-infiziert, Immundefizit	jährliche Influenza-Impfung	Amantadin 2 × 100 mg/d
<i>Herpes Simplex-Virus</i>	lungentransplantiert	Aciclovir 4 × 200 mg/d (nicht zusätzlich zu Ganciclovir)	
<i>Pneumocystis carinii</i>	HIV-infiziert und CD4+-Zellen < 200/μl; 1.–6. Monat oder länger nach Lungentransplantation unter intensiver medikamentöser Immunsuppression	Cotrimoxazol 480–960 mg/d; oder 960 mg 3 × pro Woche	Pentamidin p.inh. 300 mg 1 ×/Monat oder Dapson 100 mg/d; oder Dapson 50 mg/d + Pyrimethamin 50 mg 1 ×/Woche

folgen. Eine Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (HIB) ist wegen der geringen Inzidenz dieser Infektion bei Erwachsenen nicht generell sinnvoll.

### Asplenie

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität bakterieller Infektionen in diesem Kollektiv ist eine Primär- und Sekundärprophylaxe erforderlich, die mit einer Impfung gegen Pneumokokken [138] und HIB und/oder mit einer dauerhaften Verabreichung von Antibiotika erfolgen kann. Kontrollierte Studien zu diesen Ansätzen liegen nicht vor, so dass den derzeitigen Empfehlungen eine fundierte wissenschaftliche Evidenz fehlt [138–140]. Kinder unter 6 Jahren werden als gefährdeter angesehen; für diese Altersgruppe wird eine Kombination der Impfungen mit einer antibiotischen Prophylaxe von den meisten Autoren gefordert. Ältere Kinder und Erwachsene sollten gegen Pneumokokken und HIB geimpft werden; eine Antibiotikaprophylaxe wird nur bei erhöhtem Infektionsrisiko (hämatologisch/onkologische Grunderkrankung) als indiziert angesehen (Grad III). Impfungen sollten mindestens zwei Wochen vor elektiver Splenektomie erfolgen, da die Antikörperantwort nach Splenektomie abgeschwächt ist [141]. Eine Antibiotikaprophylaxe sollte bei jüngeren Kindern zumindest über die ersten 2 Jahre bzw. bis zum Abschluss des 6. Lebensjahres durchgeführt werden; als Präparate werden Penicillin V, Ampicillin oder Cephalosporine eingesetzt, wobei die beiden letztgenannten Gruppen den Vorteil einer zusätzlichen Hämophilus-Aktivität haben (Grad III).

### Mykobakterien

#### *Mycobacterium tuberculosis*

Das relative Risiko von Tuberkuloseerkrankungen ist bei HIV-Infizierten, nach Organtransplantation und unter chronischer Therapie mit Glukokortikoiden (> 15 mg Prednisonäquivalent/d für eine Dauer ≥ 4 Wochen) gegenüber Gesunden erhöht [142]. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Reaktivierungen. Das Reaktivierungsrisiko liegt bei einem HIV-Infizierten etwa

6–100fach höher als bei nicht-infizierten Personen. In den US-amerikanischen Empfehlungen der „Centers for Disease Control“ (CDC) wurde deshalb die in Deutschland verwandte Nomenklatur „Chemoprophylaxe“ und „Prävention“ durch die Bezeichnung „Behandlung einer latenten Infektion“ ersetzt [142]. Es gibt bei HIV-Infizierten aber auch eine überraschend hohe Rate an Neuinfektionen. Genetische Erregeranalysen haben gezeigt, dass bis zu 30% der Tuberkuloseerkrankungen in diesem Kollektiv Primärinfektionen sind. Zur Expositionsprophylaxe sollten deshalb immunkompromittierte Patienten Kontakte mit ansteckenden Tuberkulosekranken bis zur Sputumkonversion des Erkrankten meiden. Die Pentamidin-Inhalation zur PCP-Prophylaxe sollte in abgeschlossenen Räumen mit ausreichender Entlüftung ohne Anwesenheit von Mitpatienten erfolgen, da durch Hustenattacken Aerosole entstehen können, durch die Anwesende mit Tuberkuloseerregern infiziert werden können.

Grundlage der CDC-Empfehlungen ist die Durchführung eines Intrakutantests (Mendel-Mantoux) mit 10TE, der bei Diagnose einer HIV-Infektion, vor Organtransplantation und Steroidtherapie prinzipiell empfohlen wird [142]. Eine Primärprophylaxe (neuerdings: Behandlung der latenten Infektion) wird bei positivem Intrakutantest (Induration > 5 mm), Konversion (positiver Test bei negativem Vorbefund oder Zunahme der Induration > 10 mm) oder ansteckender Tuberkulose im Umfeld des Patienten empfohlen. Eine aktive Tuberkulose muss durch entsprechende Diagnostik ausgeschlossen werden. Der Intrakutantest soll bei negativem Ausfall oder signifikanter Verbesserung des Immunstatus (Anstieg des CD4-Zellzahl > 200/μl) jährlich kontrolliert werden, um falsch negative Reaktionen zu erfassen. Eine generelle Anergie-Diagnostik wird nicht für notwendig erachtet. Auf eine Sekundärprophylaxe kann verzichtet werden, wenn die Tuberkulose mit einem etablierten Therapieregime ausreichend lange therapiert wurde [142].

In Deutschland wird eine Tuberkulin-Testung bei Immundefizienz nicht konsequent durchgeführt. Aufgrund der niedrigeren Inzidenz der Tuberkulose werden Komorbiditäten von Immundefizienz und Tuberkulose seltener beobachtet. Die Evidenz für die Effektivität des von den CDC empfohlenen Vorgehens ist daher geringer. Die generelle Durchführung von Tuberkulin-Testen ist jedoch nur sinnvoll, wenn bei einem positiven Ergebnis auch eine entsprechende Therapie veranlasst wird. Die Entscheidung für eine präventive Therapie oder ein abwartendes Vorgehen sollte daher unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren getroffen werden: hierzu gehören Schwere und erwartete Dauer des Immundefizits, Begleiterkrankungen oder Komedikationen, die die Toxizität der präventiven Therapie erhöhen sowie die Compliance des Patienten (Grad III). Unabhängig vom Ergebnis des Intrakutantests sollten immunkompromittierte Kontaktpersonen eines infektiösen Tuberkulosekranken eine Chemoprophylaxe erhalten (Tab. 15) (Grad II) [142]. Alternativ zur Isoniazid-Prophylaxe ist inzwischen die Kurzzeitkombination von Rifampicin und Pyrazinamid etabliert, die in einer Studie bei HIV-positiven Patienten eine vergleichbare Effektivität zeigte [143]. Allerdings wurden inzwischen mehrere Fälle von Lebersversagen bei HIV-negativen Patienten unter dieser Kombination beobachtet, so dass die Indikation für dieses Prophylaxeregime derzeit zurückhaltend und nur unter der Voraussetzung einer engmaschigen Überwachung gestellt werden sollte [144]. Interaktionen der Antituberkulotika mit Virustatika oder Immunsuppressiva sind wie bei der Therapie zu berücksichtigen. So ist Rifampicin bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidalen Inhibitoren der reversen Transkriptase kontraindiziert (Grad III) [87].

#### **Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM)**

Die klinische Bedeutung von NTM als Verursacher pulmonaler Infektionen hat in den letzten Jahren ständig zugenommen. Bei HIV-Infizierten ist *Mycobacterium avium complex* (MAC) der wichtigste Vertreter dieser Erregergruppe. Weitere NTM, die insbesondere bei pulmonaler Vorerkrankung und Immundefizit Infektionen verursachen, sind *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. xenopi* und *M. malmoense*. Eine Expositionsprophylaxe ist angesichts des ubiquitären Vorkommens der Erreger nicht möglich. Die Übertragung von Mensch zu Mensch hat epidemiologisch keine Bedeutung. Eine Primärprophylaxe wird in internationalen Leitlinien bei HIV-Infizierten mit Abfall der CD4+-Zellen < 50/µl empfohlen [87]. Aufgrund der Interaktion mit Proteaseinhibitoren ist der Einsatz von Rifabutin bei Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie problematisch. Clarithromycin zeigte gegenüber Placebo einen signifikanten Schutzeffekt [145], und Azithromycin war in einer vergleichenden Studie effektiver als Rifabutin [146]. Die wirksamere Kombination von Azithromycin und Rifabutin wird wegen der hohen Nebenwirkungsrate nicht empfohlen. Es sollten deshalb bevorzugt die Makrolide Clarithromycin und Azithromycin in Monotherapie eingesetzt werden (Grad I) [87]. Alternativ kann beim heutigen Stand der HAART vor Einleitung einer Primärprophylaxe zunächst der Erfolg der antiviralen Therapie hinsichtlich des Immunstatus abgewartet werden (Grad III).

Nach Therapie einer disseminierten MAC-Infektion wird eine lebenslange Sekundärprophylaxe mit den gleichen Präparaten

empfohlen (Grad I) [87]. Bei Patienten mit anderen Immundefizienzen ist keine Chemoprophylaxe etabliert.

#### **Pilze**

##### ***Pneumocystis carinii***

Vor Etablierung prophylaktischer Konzepte betrug die Inzidenz der PCP nach Herz-Lungentransplantation über 80% [147]. Unter Chemoprophylaxe ist sie auf 2% (Nieren-Tx) bis 26% (Lungen-Tx) gesunken, wobei die meisten Fälle unter nicht konsequent durchgeführter Prophylaxe auftraten [148]. Eine randomisierte Studie bei Herztransplantierten zeigte eine hohe Effektivität von Co-trimoxazol [149]. Die Chemoprophylaxe wird meist bereits im ersten Monat begonnen und sollte in jedem Fall für die ersten 12 Monate beibehalten werden (Grad II) [148]. Am häufigsten wird Co-trimoxazol in einer Dosis von 960 mg 3–7x/Woche verordnet. Da bei Lungenempfängern auch nach dem ersten Jahr ein erhöhtes Risiko bestehen bleibt, empfehlen einige Zentren die Prophylaxe lebenslang durchzuführen (Grad III). Die prophylaktische Verabreichung von Co-trimoxazol reduziert gleichzeitig das Auftreten von Infektionen durch *L. monozytogenes* und *N. asteroides*, bei nierentransplantierten Patienten auch die Inzidenz von Harnwegsinfektionen [150].

Bei HIV-Infizierten wird eine Primärprophylaxe begonnen, wenn die CD4+-Zellzahl weniger als 200/µl beträgt (Grad I) [87] bzw. bei Nachweis einer oropharyngealen Candidose oder einer AIDS-definierenden Erkrankung (Grad II) [87]. Co-trimoxazol ist in einer Dosierung von einer Forte-Tablette/d (960mg) signifikant wirksamer als Alternativregime wie Dapson oder Pentamidin (Grad I) [151,152], wirkt auch in niedrigeren Dosen (1 × 480 mg/d oder 3 × 960 mg/Woche) bei besserer Verträglichkeit zuverlässig (Grad II) [87]. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit kann auf Dapson ausgewichen werden, das trotz seiner Sulfonamidstruktur von der Mehrzahl der Patienten mit Co-trimoxazolunverträglichkeit toleriert wird [153]. Eine weitere Alternative stellt inhalatives Pentamidin dar, dessen Vorteil die gute Verträglichkeit bei fehlender systemischer Distribution ist. Die überlegene Wirkung von Co-trimoxazol gegenüber den Vergleichssubstanzen ist besonders bei fortgeschrittenem Immundefekt mit CD4-Zahlen < 100/µl evident [154]. Steigt unter antiretroviraler Therapie die CD4+-Zellzahl stabil auf > 200 Zellen/µl an, kann die Prophylaxe 3–6 Monate nach Überschreiten des Grenzwertes beendet werden (Grad II) [87].

Bei Patienten mit Systemerkrankungen besteht unter immunsuppressiver Therapie ebenfalls ein erhöhtes Risiko, an einer PCP zu erkranken. Das Risiko ist von der Grunderkrankung abhängig und scheint nach den vorliegenden Beobachtungen am niedrigsten bei der rheumatoiden Arthritis und am höchsten bei der Wegener'schen Granulomatose zu sein. Eine Co-trimoxazolprophylaxe wird daher insbesondere bei Patienten mit Wegener'scher Granulomatose, anderen Vaskulitiden und schwerem SLE unter Therapie mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid empfohlen (Grad II) [155]; bei anderen Grunderkrankungen und Immunsuppressiva wie Methotrexat sollte die Indikation individuell nach Nutzen und Risiko abgewogen werden; hierbei ist die Bestimmung der CD4+-Zellzahl im Blut möglicherweise hilfreich.

### ***Aspergillus spp.***

Bei Lungentransplantierten ist von saprophytären Pilzinfektionen in etwa 10% auszugehen. Eine postoperative invasive Aspergillusinfektion verläuft in 60–75% letal [156,157]. In einzelnen Transplantationszentren wird deshalb in der postoperativen Phase bis zur Abheilung der Bronchialanastomosen eine 2 × tägliche Inhalation von Amphotericin B oder liposomalem Amphotericin propagiert, ohne dass hierzu kontrollierte Studien vorliegen [158]. Diese Prophylaxe wird jedoch nicht von allen Patienten vertragen und kann zu ausgeprägten Bronchialobstruktionen führen. Neuere Daten aus unkontrollierten Studien legen die Möglichkeit einer oralen Prophylaxe mit Azolen nahe [159]. Eine Aspergillusprophylaxe bei HIV-Infizierten ist wegen des seltenen Auftretens der Infektion nicht etabliert.

### **Virusinfektionen**

#### ***Cytomegalovirus***

Zur Expositionsprophylaxe sollten CMV-seronegative, immun-kompromittierte Patienten nur Blutprodukte von CMV-negativen Spendern erhalten; der Einsatz entsprechender Filter sollte beachtet werden. Bei der Versorgung kleiner Kinder im häuslichen Umfeld dieser Risikopatienten ist eine sorgfältige Hygiene notwendig. Nach Transplantation wird bei CMV-Hochrisikokonstellationen (Empfänger seronegativ/Spender seropositiv, intensivierte Immunsuppression) Ganciclovir in unterschiedlichen prophylaktischen Dosierungen über 2 bis 20 Wochen eingesetzt. In kontrollierten Studien bei Herz-, Leber- und Lungentransplantierten konnte hierunter eine signifikante Reduktion der CMV-Erkrankungen und Infektionen nachgewiesen werden (Grad II) [160]. Bei Nierentransplantierten wurde auch ein Effekt unter Primärprophylaxe mit Valaciclovir beobachtet [161]. Von einzelnen Transplantationsgruppen wird die zusätzliche Gabe von CMV-Hyperimmunglobulin propagiert, ohne dass valide prospektive Studien vorliegen [162]. Der Stellenwert einer oralen Ganciclovir-Prophylaxe, die bei Lebertransplantierten mit Erfolg getestet wurde [163], ist unklar. Ebenso fehlen valide Daten zur Kosten-Nutzen-Relation. In vielen Zentren wird daher die parenterale Ganciclovir-Prophylaxe auf Hochrisikokonstellationen (Spender positiv/Empfänger negativ) während der ersten 12 Wochen beschränkt.

Ein alternativer Ansatz ist die präemptive Therapie, bei der eine regelmäßige, meist wöchentliche Bestimmung der CMV-Antigenämie oder der quantitativen CMV-PCR im Plasma erfolgt. Eine Ganciclovir-Therapie wird begonnen, sobald ein vorher festgelegter Grenztiter überschritten ist (z. B. 4/400 000 Zellen [Antigen] oder 2000–5000 Kopien/ml [PCR]). Der positive Vorhersagewert eines solchen Befundes für den Ausbruch der CMV-Erkrankung lag bei Lebertransplantierten bei 64,3%, der negative Vorhersagewert bei 95,7 [61]. Dieses Vorgehen scheint bei „Normal“-Risikokonstellation meist ausreichend, um manifeste Erkrankungen zu verhindern und reduziert die Rate unnötiger und potenziell toxischer Behandlungen (Grad II) [164,165]. In einer vergleichenden Studie bei Lebertransplantierten wurde die orale Ganciclovirprophylaxe über 6 Wochen mit der präemptiven Therapie mit intravenösem Ganciclovir über 7 Tage bei Auftreten einer pp65-Antigenämie verglichen [166]. Mit beiden Ansätzen wurden invasive CMV-Erkrankungen verhindert; darüber hinaus fand sich bei keinem der mit oralem Ganciclovir behandelten Pa-

tienten bzw. nur einem Patienten der Kontrollgruppe ein akutes CMV-Syndrom.

Bei HIV-infizierten CMV-seropositiven Patienten wird aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risikoprofils und der hohen Kosten keine Primärprophylaxe mit oralem Ganciclovir empfohlen. Lediglich bei hochgradigem Immundefizit (< 50 CD4-Zellen/ $\mu$ l) kann eine Ganciclovir-Prophylaxe im Einzelfall erwogen werden (Grad I) [87]. Aciclovir ist in dieser Indikation unzureichend wirksam, und unter Valaciclovir wurde zwar eine geringere Erkrankungsrate, gleichzeitig aber eine tendenziell gesteigerte Mortalität beobachtet [167]. Obwohl mit den derzeit verfügbaren Virustatika eine CMV-Erkrankung nicht zu heilen ist, gibt es im Gegensatz zur CMV-Retinitis keine validen Daten zur Sekundärprophylaxe pulmonaler CMV-Infektionen.

#### ***Herpes-simplex-Virus***

HSV-Pneumonien waren zu Beginn der Lungentransplantationsära eine gefürchtete Frühkomplikation. Deshalb wird in den meisten Transplantationsprogrammen eine Prophylaxe mit Aciclovir in den ersten 3 postoperativen Monaten durchgeführt, sofern kein Ganciclovir verabreicht wird (Grad III). Von einzelnen Transplantationsgruppen wird eine lebenslange Beibehaltung dieser Prophylaxe propagiert. Bei HIV-Infizierten sind HSV-Pneumonien selten. Eine Primärprophylaxe ist daher nicht erforderlich (Grad III) [87]. Bei hartnäckig rezidivierenden und/oder sehr schwer verlaufenden mukokutanen Herpes-Infektionen kommt eine orale Suppressionstherapie mit Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir infrage.

#### ***Influenza A***

Immunkompromittierte Patienten gehören zur Gruppe der Risikopatienten, für die eine jährliche Schutzimpfung ausdrücklich empfohlen wird [136]. Bei Organtransplantierten ist der Erfolg dieser Maßnahme zwar nicht durch aussagekräftige Studien zu belegen, andererseits gilt die Impfung im Hinblick auf die Provokation von Abstoßungsreaktionen als ungefährlich. Nach Nieren- und Herztransplantation ist die Antikörperbildung infolge der Immunsuppression vermindert, dennoch werden in der Mehrzahl protektive Antikörpertiter erreicht [168]. Auch niedrige Antikörpertiter gegen Influenza verringern das Risiko an sekundären Komplikationen, Influenza-bedingten Krankenhauseinweisungen und Todesfällen (Grad II) [169]. Bei HIV-Infektion nimmt die Immunantwort mit zunehmendem Krankheitsstadium ab. Oberhalb einer CD4+-Zellzahl von 400/ $\mu$ l ist die Impfung jedoch hocheffektiv [170]. Eine antivirale Chemoprophylaxe mit Amantadin scheint bei frühzeitiger Einnahme einen partiellen Infektionsschutz für Immunkompromittierte zu gewährleisten. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird der Einsatz des Präparates nur bei überzeugender Umgebungsanamnese z. B. im Rahmen von nosokomialen Infektionen unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risikoprofils empfohlen (Grad III).

## Glossar

CMV	= Cytomegalie-Virus
EBV	= Epstein-Barr-Virus
FNAB	= Feinnadelaspirationsbiopsie
GNEB	= gramnegative Enterobakterien
HAART	= hochaktive antiretrovirale Therapie
HSV	= Herpes simplex-Virus
IPA	= invasive pulmonale Aspergillose
MAC	= Mycobacterium-avium-Complex
NTM	= nichttuberkulöse Mykobakterien
OLB	= offene Lungenbiopsie
OP	= organisierende Pneumonie
OLB	= offene Lungenbiopsie
OP	= organisierende Pneumonie
PCP	= Pneumocystis carinii-Pneumonie
RSV	= Respiratory syncytial-Virus
TBB	= transbronchiale Biopsie
VZV	= Varizella zoster-Virus

## Literatur

- 1 Deutsche Stiftung für Organtransplantation. Organspende und Transplantation, Deutschland 1999. Neu-Isenburg: DSO, 2000
- 2 UNAIDS. Epidemic update – Report on the global HIV/AIDS epidemic, December 2000. [http://www.unaids.org/epidemic\\_update/report\\_dec00/index\\_dec.html](http://www.unaids.org/epidemic_update/report_dec00/index_dec.html).
- 3 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381 – 396
- 4 Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323 – 1332
- 5 Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W et al. Empirische antimikrobielle Therapie bei neutropenischen Patienten. Ergebnisse einer Studie der Arbeitsgruppe Infektionen in der Hämatologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. *Med Klin* 1994; 89: 114 – 123
- 6 Barloon TJ, Galvin JR, Mori M et al. High-resolution ultrafast chest CT in the clinical management of febrile bone marrow transplant patients with normal or nonspecific chest roentgenogramms. *Chest* 1991; 99: 928 – 933
- 7 Klein JO, Mortimer EA. Use of pneumococcal vaccine in children. *Pediatrics* 1978; 61: 312 – 322
- 8 Bridgen ML, Patullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection – An update. *Crit Care Med* 1999; 27: 836 – 842
- 9 Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399 – 1408
- 10 Co-operative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukaemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukaemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 902 – 907
- 11 Griffiths H, Brennan V, Lea J. Crossover study of Immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade-B-cell tumors. *Blood* 1989; 73: 366 – 368
- 12 Boughton BJ, Jackson N, Lim S et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995; 17: 75 – 80
- 13 Molica S, Musto P, Chiurazzi F. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996; 81: 121 – 126
- 14 Schedel I. Application of immunoglobulin preparations in multiple myeloma. In: Morell A, Nydegger UE. *Clinical use of immunoglobulins*. New York: Academic Press, 1986: 123 – 132

- 15 Pirofsky B, Kinzey DM. Intravenous immune globulins. A review of their use in selected immunodeficiency and autoimmune diseases. *Drugs* 1992; 43: 6 – 14
- 16 Wahn V, Eibl M, Spaith P. Anwendung polyvalenter intravenöser Immunglobuline in der Therapie. *Mschr Kinderheilkd* 1999; 147: 293 – 297
- 17 Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A et al. Bacteremic Pneumonia in Neutropenic Patients with Cancer. *Arch Intern Med* 1998; 158: 868 – 872
- 18 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551 – 573
- 19 Kuhlmann JE, Fishman E, Siegelman S. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings in CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157: 611 – 619
- 20 Heussel C, Kauczor H, Heussel G. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: Use of thin-section CT. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 1347 – 1353
- 21 Shelhammer JH, Toews GB, Masur H et al. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1992; 117: 415 – 431
- 22 Sickles E, Young V, Greene V. Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med* 1973; 79: 528 – 534
- 23 Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984; 101: 1 – 7
- 24 Saito H, Anaissie EJ, Morice RC et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. *Chest* 1988; 94: 745 – 749
- 25 Marra R, Pagano L, Pagliari G et al. The yield of bronchoalveolar lavage in the etiologic diagnosis of pneumonia in leukemia and lymphoma patients. *Eur J Hematol* 1993; 51: 256 – 258
- 26 Ewig S, Glasmacher A, Ulrich B et al. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy: outcome and prognostic factors. *Chest* 1998; 114: 444 – 451
- 27 Ewig S, Torres A, Riquelme R et al. Pulmonary complications in patients with haematologic malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 1998; 12: 116 – 122
- 28 von Eiff M, Zühlendorf M, Roos N et al. Pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies Clinical usefulness of non-invasive bronchoscopic procedures. *Eur J Haematol* 1995; 54: 157 – 162
- 29 Rano A, Agusti C, Jimenez P et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001; 56: 379 – 387
- 30 Antonelli M, Conti G, Riccioni L et al. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest* 1996; 110: 724 – 728
- 31 Pennington JE, Feldman NT. Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancy. Assessment of transbronchial biopsy. *Am J Med* 1977; 62: 581 – 587
- 32 Phillips MJ, Knight RK, Green M. Fiberoptic bronchoscopy and diagnosis of pulmonary lesions in lymphoma and leukemia. *Thorax* 1980; 35: 19 – 25
- 33 Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107: 101 – 105
- 34 Wong PW, Stefanec T, Brown K et al. Role of fine-needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2002; 121: 527 – 532
- 35 White DA, Wong PW, Downey R. The Utility of Open Lung Biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 723 – 729
- 36 von Eiff M, Zühlendorf M, Roos N et al. Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies – diagnostic approaches. *Ann Hematol* 1995; 70: 135 – 141
- 37 Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 518 – 523
- 38 Glasmacher A, Marklein G, Just-Nübling G et al. Diagnostik invasiver Mykosen bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 1998; 123: 157 – 160
- 39 Horvath J, Dummer S. The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 171 – 178
- 40 Sulahian A, Taboluret M, Ribaud P. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan

- in the diagnosis of aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 139–145
- 41 Peters SG, Meadows JA, Gracey DR. Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. *Chest* 1988; 94: 99–102
- 42 Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999; 29: 508–514
- 43 Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. *Cancer* 1994; 73: 2296–2304
- 44 Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D et al. Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten. *Dtsch Med Wschr* 1999; 124: S18–S23
- 45 Rubin RH, Young LS. Clinical approach to infection in the compromised host. New York<sup>3</sup>: Plenum Publishers, 1994: 629–705
- 46 Acrasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 14: 1081–1091
- 47 Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA et al. Infectious complications after heart lung and single lung transplantation. *Chest* 1993; 104: 681–685
- 48 Horvarth J, Dummer S, Loyd J et al. Infection in the transplanted and native lung after single lung transplantation. *Chest* 1993; 104: 681–685
- 49 Paradis IL, Williams P. Infection after lung transplantation. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 207–215
- 50 Ho M. Advances in understanding cytomegalovirus infection after transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 7–11
- 51 Paterson D, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 1999; 78: 123–138
- 52 Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741–1751
- 53 Westney GE, Kesten S, DeHoyos A et al. Aspergillus infection in single and double lung transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61: 915–919
- 54 Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 433
- 55 O'Brian JD, Ettinger NA. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 99–114
- 56 Hohlfeld J, Niedermeyer J, Hamm H et al. Seasonal onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 888–894
- 57 Kesten S, Chaparro C. Mycobacterial infections in lung transplant recipients. *Chest* 1999; 115: 741–745
- 58 Malouf MA, Glanville AR. The Spectrum of Mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1611–1616
- 59 Sternberg RI, Baughman RP, Dohn MN et al. Utility of bronchoalveolar lavage in assessing pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 95: 358–364
- 60 Egan JJ, Barber L, Lomax J. Detection of human cytomegalovirus antigenaemia: a rapid diagnostic technique for predicting cytomegalovirus infection/pneumonitis in lung and heart transplant recipients. *Thorax* 1995; 50: 59
- 61 Humar A, Gregson D, Caliendo AM et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1305–1311
- 62 Caillot D, Casanovas O, Bernard A. Improved management of invasive pulmonary in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 5: 139–147
- 63 Johnson PC, Hogg KM, Sarosi GA. The rapid diagnosis of pulmonary infections in solid organ transplant recipients. *Semin Respir Infect* 1990; 5: 2–9
- 64 Torres A, Ewig S, Insausti J et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest* 2000; 117: 494–502
- 65 Dichter JR, Stewart J, Shelhammer JH. Approach to the immunocompromised host with pulmonary infiltrates. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1993; 7: 887–912
- 66 Reichenberger F, Habicht J, Matt P et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1195–1199
- 67 Pomerance A, Madden B, Burke MM et al. Transbronchial biopsy in heart and lung transplantations: clinicopathologic correlations. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 761–773
- 68 Boehler A. Prospective study of the value of transbronchial lung biopsy after lung transplantation. *Eur Respir J* 1996; 4: 658–662
- 69 Trulock EP. Flexible bronchoscopy in lung transplantation. *Clin Chest Med* 1999; 20: 77–87
- 70 Paterson D, Singh N, Gayowski T. Pulmonary nodules in liver transplant recipients. *Medicine* 1998; 77: 50–58
- 71 Bart ME, Webber BL, Wesley RA. Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial, and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 1981; 32: 146–153
- 72 Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med* 1999; 106: 227–237
- 73 Kim JS, Lee KS, Koh EM et al. Thoracic involvement of systemic lupus erythematoses: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 9–18
- 74 Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematoses. *Chest* 1998; 19: 641–665
- 75 Santamauro JT, White DA. Respiratory infections in HIV-negative immunocompromised patients. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 253–258
- 76 Godeau B, Coulant-Perrone V, Huong DI et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol* 1994; 21: 246–251
- 77 Mok CC, Yuen KY, Lau CS. Nocardiosis in systemic lupus erythematoses. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 675–680
- 78 Feng PH, Tang TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematoses. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 11–18
- 79 Maini R, St Clair EW, Breedvelt F et al. Infliximab or placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932–1939
- 80 Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CF. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* 1984; 63: 92–107
- 81 Fenlon HM, Doran M, Sant SM. High resolution chest-CT in systemic lupus erythematoses. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 301–306
- 82 Evans SA, Hopkinson ND, Kinnear WJ. Respiratory disease in systemic lupus erythematoses: correlation with results of laboratory tests and histological appearance of muscle biopsy specimens. *Thorax* 1992; 47: 957–967
- 83 Flabouris A, Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 1999; 115: 811–817
- 84 Agostini C, Trentin L, Zambello and Semenzato G. HIV-1 and the lung. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1038–1049
- 85 Bofil M, Lipman M, McLaughlin JE et al. Changes in lung lymphocyte populations reflect those seen in peripheral blood in HIV-1 positive individuals. *Eur Respir J* 1998; 11: 548–553
- 86 Clerici M, Shearer GM. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today* 1994; 15: 575–581
- 87 USHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 873–896
- 88 Mayaud C, Cadranet J. AIDS and the lung in a changing world. *Thorax* 2001; 56: 423–426
- 89 Bericht des Aids-Zentrums im Robert Koch-Institut über aktuelle epidemiologische Daten, Quartalsbericht IV/98. Berlin, 1999
- 90 Wallace JM, Hansen NI, Lavange L et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infected study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 72–80
- 91 Brodt H, Kamps B, Gute P et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: 1731–1738
- 92 Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 64–67
- 93 Feldman C, Glatthaar M, Morar R et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV-seronegative adults. *Chest* 1999; 116: 107–114
- 94 Baughman RP, Dohn M, Frame P. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 1994; 97: 515–525
- 95 Koch A, Kothe H, Braun J et al. Inzidenz bakterieller Pneumonien bei HIV-positiven Patienten unter Co-trimoxazol oder Pentamidin. *Pneumologie* 1998; 52: 614–621

- <sup>96</sup> Miller RF, Foley NM, Kessel D et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax* 1994; 49: 367–368
- <sup>97</sup> Afessa B, Green W, Chiao J et al. Pulmonary complications of HIV-infection. *Chest* 1998; 113: 1225–1229
- <sup>98</sup> Waxmann A, Goldie S, Brett-Smith H et al. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. *Chest* 1997; 111: 128–134
- <sup>99</sup> Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS. *Chest* 1998; 114: 251–262
- <sup>100</sup> Janoff EN, O'Brien J, Thompson P et al. Streptococcus pneumoniae colonization, bacteremia and immune response among persons with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993; 167: 49–56
- <sup>101</sup> De Gracia J, Miravittles M, Mayordomo C et al. Empiric treatments impair the diagnostic yield of BAL in HIV-positive patients. *Chest* 1997; 111: 1180–1186
- <sup>102</sup> Weldon-Linne CM, Phone DP, Bourassa R. Bronchoscopy specimens in adults with AIDS. *Chest* 1990; 98: 24–28
- <sup>103</sup> Cadranet J, Gillet-Juvin K, Antoine M et al. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1103–1106
- <sup>104</sup> Caiffa WT, Graham NMH, Vlahov D. Bacterial pneumonia in adult populations with Human Immunodeficiency Virus infection. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 909–922
- <sup>105</sup> Ewig S, Nachtsheim KH, Seuffert HM et al. Protected bronchoalveolar lavage for the diagnosis of HIV-associated pneumonia. *J Bronchol* 1998; 5: 25–33
- <sup>106</sup> Jules-Elysee KM, Stover DE, Zaman MB et al. Aerosolized pentamidine: Effect on diagnosis and presentation of Pneumocystis carinii pneumonia. *Ann Intern Med* 1990; 112: 750–757
- <sup>107</sup> Schlatter CE, Kuster H, Lüthy R et al. Sputumuntersuchung zur Diagnostik der Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei HIV-Infizierten. *Dtsch Med Wschr* 1994; 119: 1151–1155
- <sup>108</sup> Schaberg T, Dalhoff K, Ewig S et al. Empfehlungen zur Therapie der ambulanten erworbenen Pneumonie. *Pneumologie* 1998; 52: 450–462
- <sup>109</sup> Baron AD, Hollander H. Pseudomonas aeruginosa bronchopulmonary infection in late Human Immunodeficiency Virus disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 992–996
- <sup>110</sup> Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2001; 55: 494–511
- <sup>111</sup> Schaberg T. HIV und Tuberkulose. In: Konietzko N, Lodenkemper R (Hrsg): Tuberkulose. Stuttgart: Thieme Verlag, 1999: 199–214
- <sup>112</sup> Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 7–12
- <sup>113</sup> Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium complex. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1080–1085
- <sup>114</sup> Glasmacher A, Just-Nübling G, Molitor E. Therapie invasiver Mykosen bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 1998; 123: 191–194
- <sup>115</sup> Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764–771
- <sup>116</sup> Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662–678
- <sup>117</sup> Bodey GP. The epidemiology of Candida glabrata and Candida albicans fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112: 380–385
- <sup>118</sup> Denning DW, Lee JY, Hosttler JS. Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135–144
- <sup>119</sup> Denning DW. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563–571
- <sup>120</sup> Arathoon EG. Randomized, double blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451–457
- <sup>121</sup> Reichenberger F, Habicht J, Kaim A et al. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 885–890
- <sup>122</sup> Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109: 280–287
- <sup>123</sup> Hughes W, Leoung G, Kramer F et al. Comparison of Atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328: 1521–1527
- <sup>124</sup> Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis* 1994; 170: 912–917
- <sup>125</sup> Conte JE, Chernoff D, Feigal DW et al. Intravenous or inhaled pentamidine for treating Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113: 203–209
- <sup>126</sup> Medina I, Mills J, Leoung G et al. Oral therapy for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 776–782
- <sup>127</sup> Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 1451–1457
- <sup>128</sup> Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest* 1998; 113: 1215–1224
- <sup>129</sup> Blanshard C, Benhamou Y, Dohin E et al. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: A randomized comparison. *J Infect Dis* 1995; 172: 622–628
- <sup>130</sup> Hecht DW, Snyderman DR, Crumpacker CS et al. Ganciclovir for treatment of renal transplant-associated primary cytomegalovirus pneumonia. *J Infect Dis* 1988; 157: 187–190
- <sup>131</sup> Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1119–1126
- <sup>132</sup> Kern WV, Beyer J, Böhme A et al. Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten. *Dtsch Med Wschr* 125; 2000: 1582–1588
- <sup>133</sup> Deutsch E, End A, Grimm M et al. Early bacterial infections in lung transplant recipients. *Chest* 1993; 104: 1412–1416
- <sup>134</sup> Chaparro C, Kesten S. Infections in lung transplant recipients. *Clin Chest Med* 1997; 18: 339–351
- <sup>135</sup> Corris PA. Prophylaxis post-transplant. The role of monitoring surveillance bronchoscopy and antimicrobials. *Clin Chest Med* 1997; 18: 311–318
- <sup>136</sup> STIKO/Ständige Impfkommision. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2000; 2: 9–20
- <sup>137</sup> Gebo KA, Moore RD, Keruly JC et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996; 173: 857–862
- <sup>138</sup> Ammann AJ, Addiego J, Wara DW. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 1977; 297: 897–900
- <sup>139</sup> Chattopadhyay B. Splenectomy, pneumococcal vaccination and antibiotic prophylaxis. *Br J Hosp Med* 1989; 41: 172–174
- <sup>140</sup> Funk EM, Schlimok G, Ehret W et al. Standortbestimmung der Impf- und Antibiotikaprophylaxe bei Splenektomie. Teil I: Erwachsene. *Chirurg* 1997; 68: 586–590
- <sup>141</sup> Di Padova F, Durig M, Wadstrom J et al. Role of spleen in immune response to polyvalent pneumococcal vaccine. *Br Med J* 1983; 287: 1829–1832
- <sup>142</sup> ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49: 1–51
- <sup>143</sup> Gordin F, Chaisson RE, Matts JP et al. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000; 283: 1445–1449
- <sup>144</sup> American Thoracic Society. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations – United States 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1319–1320
- <sup>145</sup> Pierce M, Crampton S, Henry D et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 384–391



- <sup>146</sup> Havlir DV, Dube MP, Sattler FR et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly Azithromycin, daily Rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996; 335: 392–398
- <sup>147</sup> Gryzan S, Paradis IL, Zeevi A et al. Unexpectedly high incidence of *Pneumocystis carinii* infection after lung-heart transplantation. Implications for lung defense and allograft survival. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1268–1274
- <sup>148</sup> Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Inf Dis* 1999; 28: 240–246
- <sup>149</sup> Olsen SL, Renlund DG, O'Connell JB. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in cardiac transplant recipients by trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 1993; 56: 359–362
- <sup>150</sup> Fishman JA. *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1045–1047
- <sup>151</sup> Schneider ME, Hoepelman AIM, Eeftinck Schattenkerk JKM et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1836–1840
- <sup>152</sup> Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J M* 1995; 332: 693–699
- <sup>153</sup> Hill HE, Wallace M, Kennedy C. Prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia with dapsone; an evaluation of toxicity and cross-reactivity with trimethoprim-sulfamethoxazole. Amsterdam: International Conference on AIDS, 1992; PoB 3304
- <sup>154</sup> Bucher HC, Griffith LI, Guyatt GH et al. Meta-analyses of prophylactic treatments against PCP and *Toxoplasma encephalitis* in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15: 104–114
- <sup>155</sup> Vernovsky I, Dellaripa PF. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in patients with rheumatic diseases undergoing immunosuppressive therapy. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 94–101
- <sup>156</sup> Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation – revisited. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 524–531
- <sup>157</sup> Duncan SR, Grgurich WF, Iacono AT et al. A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 146–152
- <sup>158</sup> Calvo V, Borro JM, Morales P et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. *Chest* 1999; 115: 1301–1304
- <sup>159</sup> Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM et al. Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 180–186
- <sup>160</sup> Duncan SR, Gregurich WF, Iacono AT et al. A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 146–152
- <sup>161</sup> Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1462–1470
- <sup>162</sup> Gutierrez CA, Chaparro C, Krajden M et al. Cytomegalovirus viremia in lung transplant recipients receiving ganciclovir and immune globulin. *Chest* 1998; 113: 924–932
- <sup>163</sup> Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ. Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Lancet* 1997; 350: 1729–1733
- <sup>164</sup> Kusne S, Grossi P, Irish W et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia as a guide for preemptive therapy: a cost effective strategy for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1125–1131
- <sup>165</sup> Egan JJ, Lomax J, Barber L et al. Preemptive treatment for the prevention of cytomegalovirus disease in lung and heart transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 747–752
- <sup>166</sup> Singh N, Paterson DL, Gayowski T et al. Cytomegalovirus antigenemia directed pre-emptive prophylaxis with oral versus i.v. ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, controlled trial. *Transplantation* 2000; 15: 717–722
- <sup>167</sup> Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D et al. A randomized, double-blind trial of valaciclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infections. *J Infect Dis* 1998; 177: 48–56
- <sup>168</sup> Freund S, Wagner D, Pethig K et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 220–225
- <sup>169</sup> Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a metaanalysis and review of the literature. *Ann Int Med* 1995; 123: 518–527
- <sup>170</sup> Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 430–433