



Santiago Ewig *Hrsg.*

Pneumonie unter Immunsuppression

Pneumonie unter Immunsuppression

Santiago Ewig
Herausgeber

Pneumonie unter Immunsuppression

mit 33 Abbildungen und 63 Tabellen

 Springer

Herausgeber
Santiago Ewig
Bochum, Deutschland

ISBN 978-3-662-55740-2 ISBN 978-3-662-55741-9 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-55741-9>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Einbandabbildung: deblik Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil von Springer Nature

Die eingetragene Gesellschaft ist Springer-Verlag GmbH Deutschland

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

*In memoriam Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Dengler (1925–1997),
ehem. Direktor der Medizinischen Klinik I der Universität Bonn*

Vorwort

Mit diesem Band zu „Pneumonien unter Immunsuppression“ schließt die dreibändige Darstellung der aktuellen Behandlung von Patienten mit Pneumonien. Es handelt sich bei Pneumonien unter Immunsuppression um sehr komplexe und häufig vital bedrohliche Krankheitsbilder, die erst in den letzten Jahrzehnten definiert worden sind, jedoch erkennbar zunehmend besser präventiv und therapeutisch behandelt werden können.

Allen Beiträgen ist die Bemühung gemeinsam, die Grundprinzipien der Diagnostik, Therapie und Prävention herauszuarbeiten, gleichzeitig aber auch den aktuellen Stand der Forschung hinreichend wiederzugeben.

Ich freue mich besonders, dass wieder eine Reihe renommierter Autoren gewonnen werden konnten, ihre Expertise in dieses Buch einzubringen.

Wie die beiden anderen Bände auch ist es ein Buch von Klinikern und klinisch orientierten Forschern für Kliniker. Möge es dazu beitragen, die bestmögliche Betreuung unserer Patienten sicherzustellen.

Bochum

Februar 2017

Inhaltsverzeichnis

1 Definitionen und Typen der Immunsuppression	1
Santiago Ewig	
2 Erreger	11
Santiago Ewig, Oliver Cornely und Sören Gatermann	
3 Pathologie	69
Santiago Ewig und Stathis Philippou	
4 Radiologie	77
Santiago Ewig	
5 Bronchoskopische Diagnostik	89
Santiago Ewig	
6 Mikrobiologische Diagnostik	97
Santiago Ewig und Sören Gatermann	
7 Antimikrobielle Substanzen	105
Santiago Ewig und Oliver Cornely	
8 Pneumonie unter medikamentöser Immunsuppression	133
Santiago Ewig	
9 Pneumonie unter Neutropenie	147
Santiago Ewig und Oliver Cornely	
10 Pneumonie unter allogener Stammzelltransplantation	165
Santiago Ewig und Hermann Einsele	
11 Pneumonie nach solider Organtransplantation	181
Santiago Ewig	
12 Pneumonie unter HIV-Infektion	205
Santiago Ewig	
13 Pneumonie unter humoralen und primären Immundefekten	229
Santiago Ewig	
Sachwortverzeichnis	235

Mitarbeiterverzeichnis

Oliver Cornely Medizinische Klinik, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik zu Köln, Köln, Deutschland

Hermann Einsele Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Santiago Ewig Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum, Deutschland

Sören Gatermann Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Stathis Philippou Institut für Pathologie und Zytologie, Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Bochum, Deutschland

Santiago Ewig

Inhalt

1	Begriffsbestimmung der „Pneumonie unter Immunsuppression“	1
2	Immunsuppression ohne Risiko bzw. mit geringem Risiko für opportunistische Infektionen	4
3	„Net state of immunosuppression“	7
4	Umgang mit dem Begriff der „Pneumonie unter Immunsuppression“	7
5	Opportunistische Infektionen ohne Immunsuppression?	8
	Weiterführende Literatur	8

1 Begriffsbestimmung der „Pneumonie unter Immunsuppression“

Die „Pneumonie unter Immunsuppression“ stellt nach der „ambulant erworbenen“ und „nosokomialen“ Pneumonie die dritte Gruppe innerhalb der Pneumonie-Triade dar. Gegenüber den beiden ersten Gruppen ist sie durch mehrere Charakteristika ausgezeichnet:

1. Es handelt sich um Patienten mit einer schwergradigen Immunsuppression. Eine schwergradige Immunsuppression ist dabei durch ein relevantes Risiko für sogenannte opportunistische Infektionen definiert.
2. Der Ort des Erwerbs der Pneumonie (im häuslichen Umfeld oder im Krankenhaus) spielt in dieser Gruppe eine untergeordnete Rolle. Bestimmend für das zu erwartende Erregerspektrum ist primär der Typ und Schweregrad der Immunsuppression, weniger der epidemiologische Hintergrund.
3. Das zu erwartende Erregerspektrum ist so grundsätzlich verschieden zu den anderen Gruppen, dass auch die Behandlung besonderen Regeln gehorcht.

Die führenden Kriterien für die Einteilung finden sich in Tab. 1 zusammengefasst (Ewig 2014).

Die Pneumonie-Triade stellt eine klinisch handlungsanweisende Klassifikation dar. Zu diesem Zweck sind die Kriterien hinreichend einfach und differenzierend.

1.1 Begriffsbestimmung „Immunsuppression“ und Typen von Pneumonien

Eine Immunsuppression als solche ist ein unscharfer Begriff. Erst die Kennzeichnung als „schwergradig“ erlaubt eine differente Klassifikation für klinische Belange. Patienten mit Diabetes mellitus

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

Tab. 1 Kriterien für die Zuordnung einer Pneumonie innerhalb der Pneumonie-Triade (nach Ewig 2014)

	Ort der Entstehung	Immunitätslage des Wirts
Ambulant erworbene Pneumonie	Ambulant (außerhalb des Krankenhauses)	Normal**
Nosokomiale Pneumonie	Im Krankenhaus*	Normal**
Pneumonie unter Immunsuppression	Ambulant oder im Krankenhaus	Schwergradige Immunsuppression***

*Hinsichtlich des Behandlungskonzepts werden auch Pneumonien von Patienten, die in einem Zeitrahmen von bis zu drei Monaten vor Entstehung der Pneumonie hospitalisiert worden sind, der Gruppe der nosokomial erworbenen Pneumonien zugeordnet

**Die Immunität dieser Patienten kann durchaus eingeschränkt sein, sie ist jedoch nicht in einer Weise ausgeprägt, dass sich das zu erwartende Erregerspektrum grundlegend verändert

***Unter einer schwergradigen Immunsuppression sind Konditionen zu verstehen, die mit einem relevanten Risiko für sogenannte opportunistische Erreger einhergehen

Tab. 2 Typen von Pneumonien unter schwerer Immunsuppression

Pneumonien unter überwiegendem T-Zell-Defekt	Medikamentöse Immunsuppression bei solider Organtransplantation HIV-Infektion/AIDS
Pneumonien unter überwiegendem B-Zell-Defekt	Angeborene und erworbene humorale Immundefekte
Pneumonien unter Neutropenie	Krankheitsbedingte Immunsuppression Medikamentöse und radiogene Immunsuppression (Chemotherapie, Bestrahlung) Stammzelltransplantation
Pneumonien unter medikamentöser Immunsuppression	Steroide Diverse Immunsuppressiva

(auch insulinpflichtig), Niereninsuffizienz (auch Dialyse) und Leberzirrhose sind eindeutig immunsupprimiert, jedoch nicht in einem Ausmaß, dass das jeweils zu erwartende Erregerspektrum im Rahmen einer Pneumonie grundlegend verändert wäre (Di Yacovo et al. 2013; Viasus et al. 2014; Viasus et al. 2011a). Erst ein Risiko für opportunistische Infektionen macht einen unterschiedlichen klinischen Zugang zu diesen Patienten erforderlich.

Vier Typen von Pneumonien unter schwerer Immunsuppression können unterschieden werden (Tab. 2). Je nach Typus der Immunsuppression resultiert ein unterschiedliches Risiko für opportunistische Infektionen. Während T-Zell-Defekte mit einem erhöhten Risiko für Mykobakterien, Pilz- und Herpesvirus-Infektionen einhergehen, sind B-Zell-Defekte als humorale Immunsuppression vor allem mit einer besonderen Suszeptibilität für bakterielle (bekapselte) Erreger verbunden. Neutropenien wiederum sind mit einem hohen Risiko für bakterielle Erreger und Pilzinfektionen assoziiert. Zustände einer medikamentös

bedingten Immunsuppression ergeben je nach Wirkmechanismus der immunsuppressiven Medikation unterschiedliche Risiken für definierte Erreger.

Manchen Immunsuppressions-Konditionen liegen primär kombinierte Immundefekte zugrunde, andere entwickeln sich erst im Verlauf zu solchen. Das typische Beispiel für eine kombinierte Immunsuppression ist das „common variable immunodeficiency syndrome“ (CVID), während sich die Kombination von T-Zell-, B-Zell- und Phagozytose-Defekt erst spät im Verlauf der HIV- bzw. AIDS-Erkrankung herausbildet. Im letzteren Fall verändert sich im Verlauf auch das Risiko für bestimmte opportunistische Erreger, zum Beispiel durch ein hohes Risiko für Schimmelpilze (*Aspergillus* spp.) am Ende des HIV-Infektionsverlaufs.

Sowohl Patienten mit solider Organtransplantation als auch HIV-infizierte Patienten weisen einen schweren T-Zell-Defekt auf, der ein ähnliches Risiko für definierte Erreger bedingt. Darüber hinaus bestehen aber erhebliche Unterschiede im Typus und Verlauf der Immunsuppression, so dass

Tab. 3 Wichtige opportunistische Erreger von Pneumonien unter schwerer Immunsuppression

Bakterien*	Nokardien
Mykobakterien	M. tuberculosis complex Nichttuberkulöse Mykobakterien
Pilze	Aspergillus spp. Mucorales Fusarium spp. Scedosporium spp. Pneumocystis jirovecii
Viren	Herpesviren (Zytomegalie)
Parasiten	Toxoplasma gondii

*Anm.: Für das Risiko für Pneumonien durch Legionella spp., wenngleich häufig als bakterielle opportunistische Erreger unter Immunsuppression behandelt, dürfte die Exposition eine ungleich höhere Rolle spielen als die Immunsuppression

Pneumonien unter diesen Konditionen getrennt betrachtet werden müssen. Während Neutropenien nach Chemotherapie bzw. Bestrahlung und im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation ähnliche Risiken darstellen, ist die Art und Intensität der Immunsuppression bei allogener Stammzelltransplantation deutlich verschieden. Insgesamt müssen daher aus klinischer Sicht sechs Formen der Pneumonie unter schwerer Immunsuppression gesondert betrachtet werden. Die nähere Charakterisierung des vorliegenden Immundefekt-Zustands erfolgt entsprechend in den jeweiligen Kapiteln:

1. Pneumonien unter medikamentöser Immunsuppression
2. Pneumonien unter Neutropenie
3. Pneumonien unter allogener Stammzelltransplantation
4. Pneumonien nach solider Organtransplantation
5. Pneumonien unter HIV-Infektion
6. Pneumonien unter humoralen und primären Immundefekten

1.2 Begriffsbestimmung „opportunistische Infektion bzw. Erreger“

Weder der Begriff „opportunistische Infektion“ noch das Risiko dafür sind ganz trennscharf zu definieren. Zunächst werden Erreger als „opportunistisch“ bezeichnet, wenn sie in der Regel nur bei bestimmten, schwergradig immunsupprimierten Patienten Infektionen (Pneumonien)

verursachen. Dazu gehören zum Beispiel Schimmelpilze, Pneumocystis jirovecii und das Zytomegalievirus. Allerdings zählen auch weitere Erreger zu den „opportunistischen“, die durchaus auch bei Immungesunden Infektionen (Pneumonien) verursachen, so etwa M. tuberculosis. Was in diesem Fall den Erreger als „opportunistisch“ qualifiziert, ist das erhöhte Risiko, an Erregern zu erkranken, die eine bestimmte Suszeptibilität des Wirts voraussetzen und daher aus dem Muster des ambulant bzw. nosokomial erworbenen Spektrums des Immungesunden herausfallen.

Schließlich gibt es Erreger wie P. aeruginosa, die ganz eindeutig „opportunistische Erreger“ sind, weil sie einen in mannigfacher Hinsicht immunologisch geschwächten Wirt bevorzugt befallen, andererseits aber so viele Pathogenitätsfaktoren mit sich führen, dass sie auch zum Beispiel bei beatmungsassoziierten Pneumonien zu den häufigsten Erregern gehören; sie erfüllen demnach nicht mehr das Kriterium der Gruppe der „opportunistischen Erreger“, ausschließlich oder bevorzugt bei immunsupprimierten Wirten vorzukommen.

Eine Liste der Erreger, die als „opportunistische Erreger“ behandelt werden sollen, liefert Tab. 3.

1.3 Limitationen des Begriffs der „Pneumonie unter Immunsuppression“

Die obige inhaltliche Bestimmung der Immunsuppression erscheint hinreichend trennscharf für den klinischen Gebrauch, ist jedoch erkennbar

eine Vereinfachung. Der Begriff der Immunsuppression führt noch eine Reihe weiterer Facetten mit sich, die mit der oben aufgeführten praktischen Definition nicht hinreichend berücksichtigt sind.

Vor allem Patienten mit medikamentöser Immunsuppression in geringer Erhaltungsdosis finden sich häufiger an der Grenze zwischen Immungesunden und schwergradig Immunsupprimierten. Ein wichtiges Beispiel sind Patienten mit niedrig dosierter Steroidtherapie. Während eine systemische Dosis von 5 mg Predison pro Tag, gar eine inhalative Steroidtherapie, dosisabhängig das Risiko für eine bakterielle Pneumonie erhöht, besteht kein erhöhtes Risiko für opportunistische Erreger. Somit sind diese Pneumonien als ambulant erworben zu klassifizieren und entsprechend zu behandeln. Anders liegt die Sache bei Lungengrunderkrankungen wie COPD und prolongierter Einnahme von Steroidosen ≥ 10 mg Prednison. Vor diesem Hintergrund ist eine chronisch-nekrotisierende Aspergillose durchaus möglich. Bei Patienten mit Leberzirrhose kommen auch ohne weitere medikamentöse Immunsuppression vereinzelt invasive pulmonale Aspergillosen vor; die sind jedoch so selten, dass die Leberzirrhose wie ausgeführt nicht als Kondition mit schwergradiger Immunsuppression angesehen wird (Viasus et al. 2011b).

HIV-Patienten sind, solange die CD4-Zellzahl normal ausfällt, nicht als immunsupprimiert im Sinne obiger Definition zu betrachten. Fällt die CD4-Zellzahl unter $400/\mu\text{L}$, besteht ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen und Tuberkulose. Liegen die CD4-Zellzahlen unter $200/\mu\text{L}$, ist ein hohes Risiko für opportunistische Erreger gegeben.

2 Immunsuppression ohne Risiko bzw. mit geringem Risiko für opportunistische Infektionen

Das höhere Lebensalter, eine Reihe von seltenen Erkrankungen mit humoralem Immundefekt sowie häufige Erkrankungen bzw. Konditionen mit begleitender Immunsuppression führen zu einer messbaren Immunsuppression mit der Folge eines

erhöhten Risikos für bakterielle Infektionen, jedoch in der Regel nicht zu opportunistischen Infektionen.

2.1 Höheres Lebensalter

Im höheren Lebensalter kommt es zu ausgeprägten Veränderungen der immunologischen Funktion, die durch eine Reihe von Faktoren gekennzeichnet sind (Goronzy und Weyand 2013):

- erhöhte Inzidenz von Infektionen, ausdrücklich auch von Pneumonien,
- erhöhte Inzidenz maligner Erkrankungen,
- erhöhte Inzidenz von Autoimmunerkrankungen,
- erhöhte Inzidenz der Atherosklerose,
- erhöhte Inzidenz der Alzheimer-Erkrankung.

Diese Veränderungen beruhen auf komplexen, miteinander verflochtenen Prozessen. Die hämatopoetischen Stammzellen sind in ihrer Anzahl vermindert; die myeloide Reihe ist zuungunsten der lymphoiden verschoben. Während die myeloiden Zellen weitgehend intakt bleiben, kommt es zu einer Störung der Ausreifung und Funktion der B-Zellreihen. Die T-Zellreihe erscheint aufgrund der Thymusinvolution ebenfalls vermindert bzw. in ihrer Funktion beeinträchtigt. Sie wird zu einem erheblichen Maße aus peripheren T-Zellen generiert; dieser Vorgang führt zu einem vergrößerten Pool an Gedächtnis- und Effektorzellen.

Hinsichtlich der Immunantwort auf chronische Virusinfektionen ist auffällig, dass es in höherem Alter auf der einen Seite zu einem Verlust an Gedächtniszellen kommt; klinisch zeigt sich dies etwa in der Ausbildung eines Herpes zoster. Auf der anderen Seite zeigen sich eine Reduktion von naiven T-Zellen sowie eine Inflation von Gedächtniszellen und eine Akkumulation von hochdifferenzierten CD8-Effektorzellen, spezifisch für die Zytomegalievirus-Infektion. Die Balance von naiven T-Zellen, Gedächtnis- und Effektorzellen ist demnach nachhaltig gestört und führt zu einer altersspezifischen Immunsuppression.

Schließlich kommt das Phänomen des „Inflamm-aging“ hinzu. Darunter ist eine konstitutiv erhöhte Produktion proinflammatorischer Mediatoren zu verstehen. So zeigt sich bei gesunden Älteren ein zwei- bis vierfach erhöhter IL-6- und TNF-alpha-Spiegel. Diese chronische proinflammatorische Aktivität spielt in der Pathogenese der Atherosklerose sowie der Alzheimer-Erkrankung eine relevante Rolle, aber auch allgemein hinsichtlich Morbidität und Funktionalität sowie der Ausbildung einer Sarkopenie.

Die Ursachen für diese chronische Stimulation liegen in gestörten epithelialen bzw. mukosalen Barrieren, einer nachlassenden Funktion der adaptiven Immunität, der Akkumulation von Adipozyten sowie T-Effektorzellen, aber auch in DNA-Schäden alternder Zellen mit nachfolgender Genaktivierung.

Auf Zellebene verringert die Verkürzung der Telomere die Proliferation und hemmt eine differenzierte klonale Expansion. Die Expansion einzelner hochdifferenzierter Pools reduziert die Plastizität der Immunreaktion. Die Stimulation spezifischer Genprogramme modifiziert die Funktion bestimmter Immunzellen.

Diese Veränderungen im höheren Lebensalter führen zu einer erhöhten Inzidenz bakterieller Infektionen bzw. Pneumonien, vor allem durch *S. pneumoniae* und Influenzavirus, einer Aktivierung latenter Infektionen (Herpes zoster) sowie einer verringerten Produktion protektiver Antikörper nach Impfung. Das Risiko für schwere Verläufe der Sepsis steigt erheblich. Opportunistische Infektionen bleiben jedoch auch im hohen Alter die seltene Ausnahme (Zalacain et al. 2003; Fernandez-Sabé et al. 2003).

2.2 Erkrankungen mit humoralem Immundefekt

Erkrankungen mit humoraler Immunsuppression und ihre Systematik sind in ► [Kap. 13](#), „Pneumonie unter humoralen und primären Immundefekten“ dargestellt. In diesem Zusammenhang sind diese das klassische Beispiel für eine Immunsuppression, die mit einem erhöhten

Risiko überwiegend für bakterielle Infektionen (der Atemwege) einhergeht; ein Risiko für opportunistische Infektionen besteht nur bei gleichzeitigem ausgeprägtem T-Zelldefekt (Schroeder und Szymanski 2013).

2.3 Erkrankungen mit begleitender Immunsuppression

Der Diabetes mellitus kann zu Lymphopenien, einer kutanen Anergie sowie Störung der Phagozytose führen. Dies kann im Zusammenhang mit Hyperglykämien und Gewebs-Denervierungen bzw. -Traumen zu einer erhöhten Anfälligkeit für bakterielle Infektionen führen. Eine Veränderung des Erregerspektrums von Pneumonien ist damit nicht verbunden (Di Yacovo et al. 2013).

Die Urämie und Dialyse führen zu einer permanenten inflammatorischen Aktivierung mit erhöhtem oxidativen Stress. Führend ist eine Phagozyten-Dysfunktion, möglicherweise vor dem Hintergrund einer intrazellulären Kalzium- oder auch Eisenüberladung. Auch findet sich eine erhöhte T-Zell-Apoptose. Die Antikörperantwort auf Vakzine ist vermindert und die Antikörperspiegel fallen schneller ab. Klinisch fällt eine erhöhte Neigung zu bakteriellen Infektionen sowie eine deutlich höhere Letalität der Sepsis auf. Eine Veränderung des Erregerspektrums von Pneumonien ergibt sich jedoch nicht (Viasus et al. 2011a).

Eine Protein-Mangelernährung geht vergleichbar mit einer Verminderung der T-Zellen, einer gestörten Phagozytose sowie einer erhöhten Zytokinsekretion einher. Die Antikörperantwort auf Vakzine ist ebenfalls vermindert. Zuweilen liegt ein IgG-Mangel vor (Chinen und Shearer 2013).

Auch Infektionen selbst können zu einer temporären Immunsuppression führen. Beispiele sind die Influenzavirus- und die Zytomegalievirusinfektion. Während erstere bakterielle Superinfektionen begünstigt, erhöhen Zytomegalievirusaktivierungen bzw. -Erkrankungen nach Transplantation auch das Risiko für Pilzinfektionen (besonders *Aspergillus* spp.) (Chinen und Shearer 2013).

Die Splenektomie (nach Trauma oder hämatologischen bzw. onkologischen Erkrankungen) geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für bekapselte Erreger einher, insbesondere bei Patienten, die keine Impfungen (gegen bekapselte Erreger wie *S. pneumoniae*, bekapselte *H. influenzae* und *N. meningitis*) vor Splenektomie erhalten haben. Dieses beruht auf einer gravierenden Störung der Antikörperantwort und Komplementaktivierung. Entsprechendes gilt für die Autosplenektomie im Rahmen der Sichelzellerkrankung (Chinen und Shearer 2013).

Schließlich weisen sowohl Patienten mit Down- als auch mit Turner-Syndrom kombinierte T- und B-Zell-Störungen auf; das Infektionsrisiko betrifft hauptsächlich bakterielle und virale Erreger (Chinen und Shearer 2013).

2.4 Konditionen mit begleitender Immunsuppression

Typische Beispiele sind Traumata und chirurgische Eingriffe. Beide führen zu einer inflammatorischen Aktivierung über mehrere Tage mit der Folge einer vermehrten Infektionsanfälligkeit. Letztere ist Folge mehrerer Faktoren:

- Störung der Haut- und Schleimhautbarriere und somit vereinfachter Zugang für Pathogene,
- Hypotension mit Hypoperfusion,
- Gewebsschaden durch proinflammatorische Reaktion,
- sekundäre Immunparalyse durch antiinflammatorische Reaktionen (z. B. IL-10, TFG β usw.).

Bei abdominalen chirurgischen Eingriffen kommen mechanische Faktoren wie die Störung des Hustenreflexes sowie der Bauchwanddecke als Widerlager der Inspirationsbewegung hinzu und erhöhen dadurch insbesondere das Risiko für Pneumonien.

Die Korrektur der Hypoperfusion, ggf. Entfernung von nekrotischem Gewebe sowie möglichst rasche Einleitung einer enteralen Ernährung stellen wichtige Maßnahmen zur Reduktion des Infektionsrisikos dar.

Trotz allem besteht in der Regel kein Risiko für Infektionen durch opportunistische Erreger, vielmehr sind bakterielle Erreger führend.

Dessen ungeachtet finden sich bei Patienten nach septischem Schock und/oder prolongierter invasiver Beatmung auch Fälle einer Zytomegalie-Pneumonie bzw. von Aspergillosen (Limaye et al. 2008; Papazian et al. 2016; Tacone et al. 2015). Die sekundäre Immunparalyse mag hier der wesentliche Mechanismus der Immunsuppression sein (Grimaldi et al. 2014). Entsprechend scheinen immunstimulierende adjuvante Therapien eher geeignet als immunsuppressive (Leentjens et al. 2013). Dennoch erscheint es zur Zeit nicht angemessen, entsprechende Patienten grundsätzlich als immunsupprimiert im Sinne eines relevanten Risikos für opportunistische Erreger zu qualifizieren. Zudem ist noch nicht geklärt, welche kausale prognostische Rolle eine Zytomegalie-Aktivierung spielt und inwieweit diese therapeutischen Interventionen zugänglich ist. Eine Aufmerksamkeit für die Relevanz solcher Erreger ist jedoch angezeigt.

- **Cave** Patienten nach septischem Schock und/oder prolongierter invasiver Beatmung können – wohl im Rahmen der sekundären Immunparalyse – Pneumonien durch opportunistische Erreger entwickeln. Im Falle einer ansonsten negativen Erregerdiagnostik müssen zumindest die Zytomegalie bzw. *Aspergillus* spp. differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Weitere, weniger beachtete Konditionen mit begleitender Immunsuppression sind das UV-B-Licht, ionisierende Strahlen, extreme Temperaturen und die Hypoxie in großen Höhen.

Die Photoimmunsuppression kommt durch Apoptose von Haut-Lymphozyten und dendritischen Zellen über DNA-Schäden sowie über Aktivierung von Lymphozyten-Kinasen zustande, die ihrerseits die Zell-Apoptose fördern. Dies kann nach ausgeprägter Sonnenexposition, aber auch im Rahmen einer Lichttherapie der Psoriasis relevant sein (Chinen und Shearer 2013).

Die ionisierende Strahlung führt direkt zum Untergang hämatopoetischer Stammzellen. Empfindlich betroffen ist besonders die Antigen-Präsentation (Chinen und Shearer 2013).

Tab. 4 „Net state of immunosuppression“ (verändert nach Fishman und Rubin 1998)

Faktor	Spezifizierung
Fortgeschrittenes Lebensalter	
Funktionalität	
Art der Immunsuppression	
Immunsuppressive Therapie	Art, Dosisintensität, Dauer, zeitliche Abfolge
Zustand nach septischem Schock bzw. prolongierter invasiver Beatmung	
Integrität der mukokutanen Schranke	Haut und Schleimhäute Katheter
Deitalisiertes Gewebe, Flüssigkeitsansammlungen	
Metabolische Faktoren	Diabetes Niereninsuffizienz und Urämie Leberinsuffizienz Malnutrition Alkoholismus, Drogen
Infektionen durch immunmodulierende Viren	Influenzavirus Zytomegalievirus Epstein-Barr-Virus Hepatitis B- und C-Virus HIV

3 „Net state of immunosuppression“

Der Begriff des „net state of immunosuppression“ wurde von Fishman und Rubin eingeführt (Tab. 4). Mit diesem Begriff soll ausgedrückt werden, dass nicht nur bestimmte Typen der Immunsuppression die Suszeptibilität für Infektionen und bestimmte Erreger erhöhen, sondern auch eine Reihe von Kofaktoren. Erst die Gesamtschau aller zur Immunsuppression beitragenden Faktoren reflektiert das tatsächliche aktuelle individuelle Risiko eines Patienten.

4 Umgang mit dem Begriff der „Pneumonie unter Immunsuppression“

Angesichts der geschilderten Komplexität des Phänomens Immunsuppression darf der Begriff der „Pneumonie unter Immunsuppression“ nicht starr Anwendung finden, vielmehr muss das Bewusstsein für die vielfachen Facetten dieser Gruppe gepflegt werden.

Liegt eine immunsuppressive Erkrankung bzw. Kondition vor, muss diese exakt klassifiziert und das konkrete Ausmaß der jeweiligen individuell vorliegenden Immunsuppression eingeschätzt (bzw. gegebenenfalls gemessen) werden.

Auf der anderen Seite ist besonders bei schwerer Morbidität bzw. jeder Form der medikamentösen Immunsuppression mit der Möglichkeit opportunistischer Infektionen zu rechnen, mindestens aber bei Patienten mit ungewöhnlichen Symptomkonstellationen, Spezifika in der Bildgebung und/oder Therapieversagen.

► **Merke** Klinisch bleibt die Einschätzung, ob ein relevantes Risiko für opportunistische Erreger vorliegt, für die Klassifikation entscheidend, da in diesem Fall ein besonderer Ansatz in Diagnostik und Therapie angezeigt ist.

Wichtige Elemente in der Behandlung der ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonie bleiben auch bei Patienten mit Pneumonien unter Immunsuppression relevant, so etwa die mikrobiologische Diagnostik und die Prinzipien der antimikrobiellen Therapie. Die Besonderheiten des mit dem Begriff „Pneumonie unter

Immunsuppression“ resultierenden Behandlungsansatzes sind insofern eher als wichtige Ergänzungen und nicht primär als Gegensätze aufzufassen.

5 Opportunistische Infektionen ohne Immunsuppression?

Opportunistische Erreger wie Pilze, *Pneumocystis* und *Nocardien* werden nicht selten bei Patienten mit einer Erkrankung angetroffen, die als immunsuppressive Kondition wenig bewusst ist, der pulmonalen Alveolarproteinose (PAP). Opportunistische Infektionen können dabei der PAP vorausgehen, gleichzeitig auftreten oder ihr folgen (Punatar et al. 2012).

► **Cave** Das typische Muster der PAP, das „crazy paving“, ist auch ein Muster der *Pneumocystis*-Pneumonie!

Pneumonien durch opportunistische Infektionen werden selten auch bei Patienten angetroffen, die offenbar keine Immunsuppression aufweisen.

Entsprechende Fälle wurden etwa für invasive Aspergillosen, *Pneumocystis*- und Toxoplasmose-Pneumonien berichtet (Karam und Griffin 1986; Jacobs et al. 1991; Al Soub et al. 2004; Leal et al. 2007).

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob bei den publizierten Fällen bzw. Fallserien nicht doch eine bislang unbekannte Immunsuppression vorgelegen hat. Andererseits muss umso mehr klinisch die Regel gelten, auch bei offenbar auf den ersten Blick nicht bestehender Immunsuppression Pneumonien durch opportunistische Erreger für möglich zu halten und ggf. auch zu behandeln.

Weiterführende Literatur

Referenz für die Einteilung der Pneumonien:

- Ewig S (2014) The pneumonia triad. *Eur Respir Mon* 63:13–24

Diabetes mellitus, chronische Nephropathien und Leberzirrhose sind nicht mit einer wesentlichen Änderung des Erregerspektrums ambulant erworbener Pneumonien verbunden:

- Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, Adamuz J, Oriol I, Gili F, Vilarrasa N, Garcia-Somoza MD, Dorca J, Carratalà J (2013) Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 92:42–50
- Viasus D, Garcia-Vidal C, Cruzado JM, Adamuz J, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J (2011a) Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 26:2899–2906
- Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F, Carratalà J (2011b) Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)* 90:110–118

Referenzen zum Einfluss des Alters auf die Immunität bzw. das Erregerspektrum:

- Goronzy JJ, Weyand CM (2013) Aging and the immune system. In: Rich R, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM (Hrsg) *Clinical immunology. Principles and practice*, 4. Aufl. Elsevier Saunders, S 414–420
- Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, Menéndez R, Blanquer R, Borderías L (2003) Pneumonia in the elderly working group, Area de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 21:294–302
- Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F (2003) Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms,

clinical characteristics, and outcomes. *Medicine* (Baltimore). 82:159–169

- Schroeder HW, Szymanska-Mrocek E (2013) Primary antibody deficiencies. In: Rich R, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM (Hrsg) *Clinical immunology. Principles and practice*, 4. Aufl. Elsevier Saunders, S 421–436
- Chinen J, Shearer WT (2013) External factors inducing immune deficiency. In: Rich R, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM (Hrsg) *Clinical immunology. Principles and practice*, 4. Aufl. Elsevier Saunders, S 480–490

Mögliche Pneumonien durch opportunistische Erreger bei Immungesunden kritisch kranken Patienten:

- Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, Gibran NS, Huang ML, Santo Hayes TK, Corey L, Boeckh M (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 300:413–422
- Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, Forel JM (2016) Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med* 42:28–37
- Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, Paiva JA, Blasco-Navalpotro M, De Laere E, Dimopoulos G, Rello J, Vogelaers D, Blot SI, AspICU Study Investigators (2015) Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care* 19:7

Postinfektiöse temporäre Immunsuppression und mögliche Therapieansätze:

- Grimaldi D, Llitjos JF, Pène F (2014) Post-infectious immune suppression: a new paradigm

of severe infections. *Med Mal Infect* 44: 455–463

- Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P (2013) Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am J Respir Crit Care Med* 187:1287–1293

Klassische Arbeit, die das Konzept des „net state of immunosuppression“ darstellt:

- Fishman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338:1741–1751

Pneumonien durch opportunistische Erreger bei Patienten mit bestimmten Konditionen wie der PAP, aber offenbar auch ohne jede Prädisposition:

- Punatar AD, Kusne S, Blair JE, Seville MT, Vikram HR (2012) Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J Infect* 65:173–179
- Karam GH, Griffin FM Jr (1986) Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised, nonneutropenic hosts. *Rev Infect Dis* 8:357–363
- Jacobs JL, Libby DM, Winters RA, Gelmont DM, Fried ED, Hartman BJ, Laurence J (1991) A cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults without predisposing illnesses. *N Engl J Med* 324:246–250
- Al Soub H, Taha RY, El Deeb Y, Almaslamani M, Al Khuwaiter JY (2004) *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient without a predisposing illness: case report and review. *Scand J Infect Dis* 36:618–621
- Leal FE, Cavazzana CL, de Andrade HF Jr, Galisteo A Jr, de Mendonça JS, Kallas EG (2007) *Toxoplasma gondii* pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review. *Clin Infect Dis* 44:e62

Santiago Ewig, Oliver Cornely und Sören Gatermann

Inhalt

1	Allgemeines	11
2	Bakterien	11
3	Mykobakterien	13
4	Pilze	20
5	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	39
6	Viren	44
7	Parasiten	52
	Weiterführende Literatur	53

1 Allgemeines

Im Folgenden sollen Erreger von Pneumonien unter Immunsuppression dargestellt werden. Der Schwerpunkt liegt dabei deutlich auf opportunistischen

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

O. Cornely
 Medizinische Klinik, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik zu Köln, Köln, Deutschland
 E-Mail: oliver.cornely@uk-koeln.de

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

Erregern. Einige seltene Erreger, auf die diese Bezeichnung nicht in vollem Umfang zutrifft, die andererseits gehäuft unter Immunsuppression vorkommen, werden zusätzlich dargestellt.

2 Bakterien

2.1 Allgemeines

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

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

2.2 *Rhodococcus species*

2.2.1 Mikrobiologie

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

2.2.2 Übertragung

Die Übertragung erfolgt aerogen durch Inhalation.

2.2.3 Risikofaktoren

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

2.2.4 Pathogenese

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

2.2.5 Klinische Präsentation

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

Nach Therapie kommt es häufig zu Rezidiven.

2.2.6 Diagnostik

Die Diagnose wird über die Kultur respiratorischer Materialien gestellt.

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

2.2.7 Antimikrobielle Therapie

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

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

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

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

2.3 Nokardien

2.3.1 Mikrobiologie

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

Die Taxonomie auf molekularer Basis (16S rRNA) ist im Fluss; mehr als 80 Spezies wurden identifiziert, von denen mehr als 30 menschenpathogen sind.

Nocardia asteroides gibt es nach molekularer Typisierung nicht mehr. Die häufigsten pathogenen Spezies sind *N. nova complex*, *N. brasiliensis*, *N. farcinica*, *N. caryageorgia* und *N. transvalensis complex*.

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

2.3.2 Übertragung

Diese erfolgt aerogen über Inhalation.

2.3.3 Risikofaktoren

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

Dennoch sind Nokardiosen auch bei HIV-Patienten selten.

2.3.4 Pathogenese

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

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

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

Nokardiosen verursachen meist multiple Abszedierungen.

2.3.5 Klinische Präsentation

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

Die klinische Präsentation der pulmonalen Nokardiose ist unspezifisch. Die Infektion verläuft

meist eher chronisch im Sinne eines Wastings, aber auch fulminante Verläufe sind möglich.

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

2.3.6 Diagnostik

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

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

2.3.7 Antimikrobielle Therapie

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

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

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

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

3 Mykobakterien

3.1 Tuberkulose

Die Tuberkulose unter Immunsuppression weist einige Besonderheiten in der Diagnostik auf, während ihre Therapie sich nicht grundsätzlich von der Standardtherapie unterscheidet. Andererseits ist die Therapie komplex, vor allem im Falle einer

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

3.1.1 Bakteriologie

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

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

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

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

Die Zellwandstrukturen umfassen:

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

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

3.1.2 Pathogenese

Die Pathogenität der Tuberkulose-Bakterien beruht auf ihrer Fähigkeit, innerhalb von nicht spezifisch aktivierten Makrophagen zu überleben und

sich vermehren zu können. Dabei wird die intrazelluläre Abtötung durch Verhinderung der Fusion des Phagosoms mit den Lysosomen erreicht. Eine Zerstörung der Bakterien ist nur durch T-Zell-aktivierte Makrophagen (Gamma-Interferon) möglich.

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

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

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

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

3.1.3 Risikofaktoren

Klassische Risikofaktoren für eine manifeste Erkrankung sind:

- sehr junges und fortgeschrittenes Alter,
- Schwangerschaft,
- Silikose („Silikotuberkulose“),
- Diabetes mellitus,
- chronische Niereninsuffizienz (Dialyse),
- Lungen- und HNO-Tumore,

- Unterernährung (häufig bei Gastrektomie, aber auch Alkoholismus und intravenösem Drogenmissbrauch).

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

3.1.4 Übertragung

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

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

3.1.5 Klinische Symptomatik

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

Extrapulmonale Tuberkulosen können entsprechend dem Befallsorgan symptomatisch werden.

3.1.6 Diagnostik

Radiologie

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

- **Merke** Tuberkulosen unter Immunsuppression präsentieren sich häufiger wie eine Primär-Tuberkulose, also mit mediobasal gelegenen

Verschattungen, intrathorakalen Lymphknotenvergrößerungen und/oder Pleuraergüssen. Auch Miliartuberkulosen sind häufiger.

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

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

Mikrobiologie

Geeignete diagnostische Materialien

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

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

Verfahren

Es müssen mindestens drei Sputum-Proben an drei verschiedenen Tagen – gegebenenfalls auch

mehr – durchgeführt werden. Bei fehlender Sputum-Produktion ist eine Bronchoskopie notwendig.

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

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

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

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

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

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

Flüssigmedien Ein Flüssigmedium muss verwendet werden, da das Wachstum schneller erfolgt und die Nachweisgrenze mit 10^1 bis 10^2 KBE/ml sehr gering ist. Geeignete Flüssigmedien sind Systeme wie BACTEC MGIT960, BBL, MGIT, BacT/Alert, MB Redox. Der Wachstumsnachweis erfolgt durch verschiedene Indikatorsysteme (Abnahme der O_2 -Konzentration, Zunahme der CO_2 -Konzentration, Redoxreaktion u. a.)

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

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

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

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

Resistenztestung Die Resistenztestung erfolgt heute in zwei Schritten:

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

3.1.7 Prinzipien der Therapie

Ziele

Ziele der antituberkulotischen Therapie sind eine rasche Verminderung der Keimzahl zur Verhinde-

rung weiterer Komplikationen, aber auch weiterer Übertragungen, eine Ausheilung der Tuberkulose des Patienten sowie eine Rezidivquote < 5 %.

Rationale der regelhaften Kombinations-therapie

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

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

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

Diese beiden Gegebenheiten (unterschiedliche Populationen, Mutationswahrscheinlichkeiten) begründen, dass eine Tuberkulose-therapie immer als Kombinationstherapie durchgeführt werden muss.

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

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

Therapieschemata der unkomplizierten Tuberkulose

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

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

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

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

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

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

Therapie der Tuberkulose bei Patienten mit HIV-Infektion

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

- Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Therapie (► Kap. 12, „Pneumonie unter HIV-Infektion“)
- Auswahl eines antiretroviralen Therapieschemas, das mit der Tuberkulose-Therapie verträglich ist (► Kap. 12, „Pneumonie unter HIV-Infektion“).

3.1.8 Prävention

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

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

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

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

3.2 Nichttuberkulöse Mykobakteriosen (NTM)

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

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

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

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

3.2.1 Bakteriologie

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

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

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

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

3.2.2 Pathogenese

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

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

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

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

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

3.2.3 Risikofaktoren

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

3.2.4 Übertragung

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

3.2.5 Klinische Symptomatik

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

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

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

Zwei Manifestationen der Dissemination sind bekannt:

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

3.2.6 Diagnostik

Radiologie

Das typische Muster von NTM in der CT des Thorax umfasst folgende Zeichen (► [Kap. 4](#), „Radiologie“):

- Knötchen
- Bronchiektasen
- Fleckschatten