

Infektionsdiagnostik in der Pneumologie

Teil 3: Nachweis von Viren und Pilzen aus dem Tracheobronchialsystem: Infektion oder Kolonisation?

Diagnosis of Infections in Pneumology

Part 3: Detection of Viral and Fungal Pathogens in the Tracheobronchial System: Infection or Colonisation?

Autoren

A. Strassburg¹, K. Dalhoff², I. Engelmann³, S. Ewig⁴, F. J. F. Herth⁵, J. Knobloch⁶, G. Rohde⁷, H. Sahly⁸, B. Schaaf⁹, C. Lange¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 12. 2. 2010
akzeptiert nach Revision
12. 3. 2010

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244120>
Online-Publikation: 20. 5. 2010
Pneumologie 2010; 64:
474–487 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Dipl.-Biol.
Christoph Lange**
Klinische Infektiologie
Medizinische Klinik
Forschungszentrum Borstel
Parkallee 35
23845 Borstel
clange@fz-borstel.de

Zusammenfassung

Infektionen der unteren Atemwege und der Lungen sind im ambulanten und stationären Bereich der Krankenversorgung von herausragender Bedeutung. Im ersten Teil der Serie zur Infektionsdiagnostik in der Pneumologie wurden aktuelle Methoden der Infektionsdiagnostik bei Atemwegserkrankungen umfassend vorgestellt. Im zweiten Teil dieser Übersicht wurden Kriterien zur Unterscheidung von bakterieller Kolonisation und Infektion bei Atemwegsinfektionen behandelt. Im abschließenden dritten Teil wird diese klinisch bedeutsame Abgrenzung für humanpathogene Viren und Pilze vorgenommen. Die hier erläuterten diagnostischen Verfahren und Therapieindikationen können als wichtige Entscheidungshilfe im klinischen Alltag dienen.

Einleitung

In den aktuellen Statistiken zählen untere Atemwegsinfektionen nach kardiovaskulären und malignen Krankheiten zu den häufigsten Todesursachen weltweit [1]. Jährlich versterben ca. 5,2 Millionen Menschen an einer Pneumonie, davon waren in Deutschland im Jahr 2007 mehr als 21 000 Menschen betroffen. Die Tendenz ist in Deutschland ansteigend [2]. In den kommenden 40 Jahren wird sich die Anzahl ambulant erworbener Pneumonien in Deutschland möglicherweise gegenüber dem heutigen Stand verdreifachen [3]. Im ersten Teil dieser Übersichtsarbeit wurden aktuelle Methoden zur Infektionsdiagnostik in der Pneumologie vorgestellt [4]. Der zweite Teil konzentrierte sich auf die Diagnostik von pulmonalen Infektionskrankheiten bei ausgewählten bakteriellen Mikroorganismen [5]. In diesem dritten Teil wird die häufig therapierelevante Abgrenzung der Kolonisation von einer Infektion durch humanpathogene Viren und Pilze behandelt. Im klinischen Alltag ist diese Abgrenzung schwierig,

Abstract

Lower respiratory tract infections play an important role in the ambulatory and hospital health-care sectors. State-of-the-art diagnoses of lower respiratory tract infections and methods to differentiate bacterial lower respiratory tract infections from colonisation have been described in the first two parts of this review series. The present article summarises current diagnostic methods and treatment indications for viral and fungal respiratory infections. These recommendations may guide clinicians in their decision to prescribe or withhold antibiotic therapies in daily clinical practice.

vor allem bei schwerkranken Patienten, die auf der Intensivstation und Intermediate-Care-Station behandelt werden.

Respiratorische Viren

Mikrobiologie

Viren als Erreger von Atemwegsinfektionen sind ca. 30 bis 250 nm große infektiöse Partikel, die aus Proteinen bestehen und teilweise von einer Lipidmembran umgeben sind, die als Hülle oder engl. *Envelope* bezeichnet wird. Sie enthalten nur eine Art der Nukleinsäure als Erbinformation, entweder RNA oder DNA. Sie vermehren sich nicht durch Teilung wie Bakterien oder Pilze, sondern replizieren sich in lebenden Zellen, die sie infizieren [6].

Epidemiologie

Virale Atemwegsinfektionen gehören weltweit zu den wichtigsten Ursachen akuter Morbidität [7]. Es wurden bislang über 200 unterschiedliche Er-

reger isoliert, die häufigsten sind in absteigender Reihenfolge: *Rhinoviren* (mehr als 100 Serotypen), *Influenza* (A bis C), *Respiratorisches Synzytialvirus* (RSV; A und B), *Coronaviren* (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1, SARS-CoV), *Parainfluenzaviren* [6–9], *humanes Metapneumovirus*, *Adenoviren* (mehr als 50 Serotypen) sowie die kürzlich identifizierten *Bocaviren*.

Während der Hauptsaison (Herbst und Frühjahr) verursachen Atemwegsviren über 80% aller Episoden der akuten Rhinopharyngitis. Bei der akuten Tracheobronchitis und der akuten Exazerbation der COPD werden sie in bis zu 50% [8,9], bei Asthmaanfällen in bis zu 85% [10] der Fälle nachgewiesen. Bei der ambulant erworbenen Pneumonie geht man in bis zu 20% der Fälle von einer viralen Genese aus [11].

Symptome/Klinik

Symptome viraler Atemwegsinfekte entwickeln sich üblicherweise 1–2 Tage nach Infektion, erreichen ihren Höhepunkt an Tag 3–4 und verschwinden nach ca. 1 Woche. Das Maximum der Virusfreisetzung findet sich schon nach 2–3 Tagen, sodass die Patienten vor allem in der Anfangsphase der Infektion ansteckend sind. Bei der Rhinopharyngitis stehen Fließschnupfen, Behinderung der Nasenatmung und Halsschmerzen im Vordergrund. Komplizierend kann die Infektion auch auf die Nasennebenhöhlen übergehen. Bei der Tracheobronchitis kommt ein trockener Husten hinzu. Bei der Exazerbation der COPD ist der Husten oft produktiv, der Auswurf mukopurulent. Häufig findet sich eine Zunahme der Dyspnoe. Beim Asthmaanfall steht die Luftnot ganz im Vordergrund. Begleitend kann es zu nicht-respiratorischen Symptomen in Form von Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.

Diagnostik

Es gibt direkte und indirekte Nachweisverfahren, deren Sensitivität und Spezifität für die einzelnen Viren sehr unterschiedlich sein können. Eine detaillierte Übersichtsarbeit zum Nachweis von Atemwegsviren ist in dieser Zeitschrift vor kurzem erschienen [12]. Kurz zusammengefasst gehören zu den direkten Verfahren die Viruskultur, die direkte Immunfluoreszenz, ELISA-basierte Verfahren und der Nachweis viraler Nukleinsäuren. Die Antikörperserologie stellt ein indirektes Nachweisverfahren dar. Ein allgemein anerkannter diagnostischer Goldstandard ist nicht verfügbar. Die Viruskultur sowie Serologien werden in der Praxis kaum noch eingesetzt.

Für den Nachweis von *Influenza-Viren* und RSV gibt es Schnelltests mit ausreichender bis hoher Sensitivität und Spezifität. Die in Deutschland verwendeten Influenza-Schnelltests haben allerdings nur eine eingeschränkte Sensitivität für nH1N1. Laut Untersuchungen der CDC (www.cdc.gov) scheint dies mit der Viruslast zusammenzuhängen. Ist diese niedrig, dokumentieren die für den Nachweis der saisonalen Influenza entwickelten Tests häufig ein falsch negatives Testergebnis bei Patienten mit akuten nH1N1-Infektionen.

Für eine exakte, sensitive und sehr spezifische Diagnostik steht als Verfahren der Wahl der Nukleinsäurenachweis zur Verfügung. Dieser kann innerhalb eines Arbeitstages aus Nasenlavage, Sputum, Trachealsekret (TS) oder bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit (BALF) Viren verlässlich nachweisen (s. [Tab. 1](#)).

Kriterien für die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

Viren können ihren Wirt nicht im eigentlichen Sinne kolonisieren, sie können aber chronisch-persistierende und latente Infektionen ausbilden. Sowohl bei ambulanten [13] als auch bei stationären Patienten mit COPD [8] lässt sich häufig auch in der stabilen Phase RSV mittels PCR nachweisen. Durch quantitative Viruslastbestimmung (Real-time PCR) wurde gezeigt, dass bei diesen Patienten die Viruslast sehr niedrig ist, was für eine chronisch-persistierende Infektion durch RSV spricht [14]. Im Gegensatz dazu findet man z. B. bei einer akuten Influenza ca. 100 000-mal mehr virale DNA-Kopien im induzierten Sputum [15].

Um also zwischen akuter, latenter oder chronisch-persistierender viraler Atemwegsinfektion unterscheiden zu können, bedarf es der Bestimmung der Anzahl von Genomäquivalenten (Viruslast), vorzugsweise im induzierten Sputum oder der BALF. Im klinischen Alltag ist eine solche Unterscheidung jedoch in der Regel nicht erforderlich, vielmehr gilt z. B. bei einem symptomatischen Patienten der qualitative Nachweis des *Influenza-Virus* als diagnostisch.

Therapieindikationen

Aktuell gibt es nur sehr limitierte antivirale Therapieoptionen. Zugelassene antivirale Medikamente gibt es nur für *Influenza-Viren* und RSV. Präventiv kommt vor allem der Impfung eine große Bedeutung zu [16]. Zur Therapie latenter oder chronisch-persistierender viraler Atemwegsinfektionen beim Menschen gibt es bislang noch keine gesicherten Erkenntnisse (s. [Tab. 3](#)).

Fazit für die Praxis

Respiratorische Viren gehören zu den häufigsten Erregern oberer und unterer Atemwegsinfektionen. In den meisten Fällen handelt es sich um selbstlimitierende Erkrankungen. Vor allem bei Patienten mit pulmonalen und/oder extrapulmonalen Grunderkrankungen können die Verläufe jedoch schwerwiegender sein. Einen diagnostischen Goldstandard gibt es aktuell nicht. In Zukunft werden Schnelltestverfahren und quantitative Nukleinsäureamplifikationsverfahren zunehmend für die Diagnostik eingesetzt werden. Im klinischen Alltag ist ein qualitativer Erregernachweis in der Regel ausreichend.

Herpesviren

▼ Mikrobiologie

Herpesviren sind behüllte DNA-Viren, die nach der Primärinfektion latent im Körper verbleiben und – vor allem bei Immunsuppression – reaktivieren können. Eine Reaktivierung kann subklinisch oder mit klinischer Symptomatik verlaufen. Von den bekannten *Herpesviren* spielen im Respirationstrakt vor allem das *Zytomegalievirus* (CMV), das *Herpes-simplex-Virus* (HSV) und das *Varizella-Zoster-Virus* (VZV) eine Rolle [17]. Bei anderen Herpesviren (*Epstein-Barr-Virus*, *Humane Herpesviren-6 und -7*) ist eine Manifestation im Respirationstrakt bei nicht Immunsupprimierten selten. Sie können im Rahmen einer infektiösen Mononukleose bzw. eines Dreitagefiebers auftreten [18,19]. Da die letztgenannten Herpesviren für die respiratorische Diagnostik eine untergeordnete Rolle spielen, wird auf sie im Folgenden nicht spezifisch eingegangen. Die Diagnostik entspricht im Wesentlichen der Diagnostik bei *Herpes-simplex-Virus*.

Tab. 1 Möglichkeiten des Virusnachweises und ihre Bedeutung für die Differenzierung von pulmonalen Infektionen und Kolonisationen.

	Verfahren	Material	Ergebnis nach	Spektrum	Differenzierung Infektion/ Kolonisation
Direkter Virusnachweis	Viruskultur	BALF, TS, Rachenspülwasser, Nasenrachenabstrich, Bläschenflüssigkeit oder Abstrich, (Blut, eventuell für CMV)	1 – 2 Wochen	Influenza, Parainfluenza, Adeno-, RSV, hMPV, HSV, VZV, CMV, Rhino-, Enteroviren	hinweisend auf eine pulmonale Infektion, wenn aus dem tiefen Respirationstrakt (aber nicht beweisend)
	Shell-Vial Assay	BALF, TS, Rachenspülwasser, Nasenrachenabstrich, (Blut)	1 – 2 Tage	CMV, VZV, HSV, RSV, Adenoviren	hinweisend auf eine pulmonale Infektion, wenn aus dem tiefen Respirationstrakt (aber nicht beweisend)
	direkte Immunfluoreszenz	BALF, TS, Rachenspülwasser, Nasenrachenabstrich	1 – 2 Stunden	Influenza, Parainfluenza, Adeno-, RSV, hMPV, HSV, VZV, CM-Viren	hinweisend auf eine pulmonale Infektion, wenn aus dem tiefen Respirationstrakt (aber nicht beweisend)
	ELISA/Immunchromatografie	BALF, TS, Rachenspülwasser, Nasenrachenabstrich	15 min.	Influenza, RSV	hinweisend auf eine pulmonale Infektion, wenn aus dem tiefen Respirationstrakt (aber nicht beweisend)
	Nachweis viraler Nukleinsäuren	BALF, TS, Rachenspülwasser, Nasenrachenabstrich	4 – 8 Stunden	alle	hinweisend auf eine pulmonale Infektion, wenn aus dem tiefen Respirationstrakt (aber nicht beweisend). Cave: Herpesviren, RSV und Adenoviren können persistieren. Bei nicht akuter Klinik auch latente Infektionen möglich.
	CMV pp65-Antigen	Vollblut	1 Tag	CMV	beweisend für eine CMV-Infektion (aber nicht für eine pulmonale Beteiligung)
	histologischer/zytologischer Nachweis	Lungenbiopsie, BALF	1 Tag	CMV, HSV	beweisend für eine akute Infektion
Indirekter Virusnachweis	Serologie	Serum	Titeranstieg nach 2 Wochen	Influenza, Parainfluenza, Adeno-, Rhino-, Corona-, RS-Viren	nicht hilfreich für die Akutdiagnostik

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay, TS: Trachealsekret, BALF: bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit, PCR: Polymerase-Kettenreaktion.

Epidemiologie

Die Durchseuchung der erwachsenen Bevölkerung mit HSV, VZV und CMV ist mit 40 bis 95% hoch [20–22]. HSV-Infektionen des Respirationstraktes werden meist durch HSV-1 verursacht und treten in der Regel bei immunsupprimierten oder intensivpflichtigen Patienten auf [21, 23, 24]. Bei Langzeitbeatmung tritt häufig eine HSV-Reaktivierung im Respirationstrakt auf. Ihre klinische Relevanz hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Virusreplikation ab [25, 26]. CMV-Pneumonien treten selten bei immunkompetenten, aber häufig bei immunsupprimierten Personen auf [22, 27]. VZV-Pneumonien sind eine seltene Komplikation der Windpocken bei immunkompetenten Kindern. Häufiger treten sie jedoch als ernsthafte Komplikation bei gesunden Erwachsenen und bei immunsupprimierten Patienten mit Windpocken auf, seltener bei disseminiertem Herpes zoster [20, 27, 28].

Symptome und Klinik

HSV, VZV und CMV können eine Pneumonie verursachen. Bei VZV-Pneumonie ist meist gleichzeitig ein Varizellen-Exanthem oder ein Herpes zoster vorhanden [20, 28]. Bei HSV kann auch eine hämorrhagische Tracheobronchitis auftreten [29] (s. [Tab. 2](#)). Ob HSV zu Mortalität und Morbidität von intensivpflichtigen Patienten beiträgt oder nur den Schweregrad der akuten Erkrankung widerspiegelt, ist umstritten [24, 30].

Diagnostik

Respiratorische Materialien (Nasen-/Rachenabstrich, Trachealabstrich, bronchoalveoläre Lavage) eignen sich zum Virusnachweis, wobei eine bronchoalveoläre Lavage zu bevorzugen ist, weil asymptomatische Ausscheidung (vor allem HSV) im Oropharyngealtrakt vorkommt. Als Methoden stehen zur Verfügung: Antigennachweis mit spezifischen, fluoreszenzmarkierten Antikörpern (direkter Immunfluoreszenztest, IFT), Virusanzucht (traditioneller Goldstandard der Virusdiagnostik) und Nachweis viraler Nukleinsäuren z. B. mittels PCR (s. [Tab. 1](#)). Sensitivität und Spezifität von IFT sind gut, die der Virusanzucht möglicherweise noch etwas besser [31]. Die PCR hat eine noch höhere Sensitivität und auch eine hohe Spezifität [32–36].

Bei CMV steht zusätzlich der Nachweis von CMV pp65-Antigen oder DNA im Blut zur Verfügung [27] (s. [Tab. 1](#)).

Serologisch können ein IgM-Nachweis oder IgG-Titeranstieg zwar als Hinweis auf eine aktive Infektion gewertet werden, sind allerdings bei der hauptsächlich betroffenen Patientengruppe (Immunsupprimierte) nicht diagnostisch verwertbar [27, 37–39].

Virale Pneumonien manifestieren sich häufig durch interstitielle Infiltrate. Grundsätzlich sind radiologische Verschattungsmuster jedoch unspezifisch [24, 27, 28, 38].

Virus	Pathologie im Respirationstrakt	Bevorzugt betroffene Patienten	Virologische Diagnostik
CMV	Pneumonie	Immunsupprimierte	Virusnachweis aus Blut (CMV pp65-Antigen), Virusnachweis aus respiratorischen Sekreten, v. a. bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (PCR, Antigennachweis, Virusanzucht)
VZV	Pneumonie	Kinder, Immunsupprimierte	Virusnachweis aus respiratorischen Sekreten, v. a. bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (PCR, Antigennachweis, Virusanzucht)
HSV	Pneumonie, hämorrhagische Tracheobronchitis	Immunsupprimierte, intensivpflichtige Patienten	Virusnachweis aus respiratorischen Sekreten, v. a. bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (PCR, Antigennachweis, Virusanzucht)

Tab. 2 Pulmonale Erkrankungen durch Herpesviren.

Tab. 3 Übersichtstabelle zur Therapieindikation bei ausgewählten Virusinfektionen.

Erreger	Klare Therapieindikation	Keine Therapieindikation	Unklare Therapieindikation
Respiratorische Viren	hohe Viruslast aus induziertem Sputum oder bronchoalveolärer Lavage (z. B. Influenza-Virus, RSV) positiver Virusschnelltest im Zusammenhang mit typischer Klinik → Akute Infektion	Ohne klaren Virusnachweis keine spezifische Therapie!	niedrige Viruslast aus induziertem Sputum oder bronchoalveolärer Lavage (z. B., Adenovirus, RSV) → latente/chronische-persistierende Infektion zur Zeit keine sichere Therapieindikation, im Einzelfall aber abzuwägen
Herpesviren	klinische oder radiologische Zeichen einer pulmonalen Infektion plus CMV: 1. histologischer oder zytologischer Nachweis 2. Nachweis von pp65-Antigen im Blut oder hohe Viruslast* (PCR) 3. Nachweis aus dem tiefen Respirationstrakt mit hoher Viruslast* (PCR) oder Virusanzucht HSV: 1. histologischer oder zytologischer Nachweis 2. direkter Virusnachweis aus respiratorischen Sekreten oder Abstrichen des tiefen Respirationstrakts (IFT, PCR – hohe Viruslast*) VZV: direkter Virusnachweis aus respiratorischen Sekreten oder Abstrichen des tiefen Respirationstrakts (IFT, PCR)	alleiniger Nachweis von IgM-Antikörpern bei Immunsupprimierten	bei Immunsupprimierten Patienten oder intensivpflichtigen Patienten CMV: alleiniger Nachweis von CMV im tiefen Respirationstrakt (PCR) mit niedriger Viruslast (wenn PCR bzw. pp65 Antigen im Blut negativ ist) HSV: Nachweis von DNA im oberen oder tiefen Respirationstrakt (PCR) mit niedriger Viruslast

* Ein allgemeingültiger Cut-off für eine hohe Viruslast existiert bislang nicht. Dieser muss daher laborspezifisch festgelegt werden. ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay, TS: Trachealsekret, BALF: bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit, PCR: Polymerase-Kettenreaktion.

Bei HSV können bronchoskopisch ein Schleimhautödem oder -erythem, Ulzerationen oder eine hämorrhagische Tracheobronchitis wegweisend sein [24].

Der HSV-Nachweis mittels Zytologie ist weniger sensitiv als die Virusanzucht, jedoch spezifisch für eine Infektion des Gewebes [24]. Der histologische Nachweis in der Lungenbiopsie ist beweisend für eine CMV-Pneumonie, während die Zytologie aus der BALF zwar spezifisch, aber wenig sensitiv ist [38] (s. **Tab. 1**).

Kriterien für die Unterscheidung einer asymptomatischen Virusausscheidung von einer Infektion

Aus respiratorischen Sekreten können die genannten Labormethoden den Virusnachweis erbringen, aber nicht zwischen einer symptomatischen Infektion oder asymptomatischen Ausscheidung bei latenter Infektion bzw. einer subklinischen Reaktivierung unterscheiden. Bei CMV ermöglicht der zusätzliche Nach-

weis von pp65-Antigen im Blut, dessen Präsenz immer auf aktive Virusreplikation hinweist, die Diagnose einer aktiven Infektion.

HSV: Ein direkter Virusnachweis aus respiratorischen Sekreten oder Abstrichen des tiefen Respirationstrakts zeigt in der Regel eine aktive Infektion an. Orale HSV-Ausscheidung kommt auch bei asymptomatischen Personen vor [40,41] und kann einerseits zu einer Kontamination der tiefen respiratorischen Materialien bei der Materialgewinnung, andererseits aber auch zu einer Infektion des tiefen Respirationstrakts führen [42]. Wahrscheinlich wird die Quantifizierung der Viruslast mittels quantitativer PCR ähnlich wie im Blut auch in respiratorischen Sekreten einen Fortschritt bei der Diagnostik bringen, da hohe Viruslast eher mit einer aktiven Virusreplikation und klinisch relevanten Infektion bzw. Mortalität korreliert [26,27,43]. Randomisierte placebo-kontrollierte Studien zur Wirkung einer Aciclovir-Therapie bei intensivpflichtigen Patienten mit HSV-Nachweis im Respi-

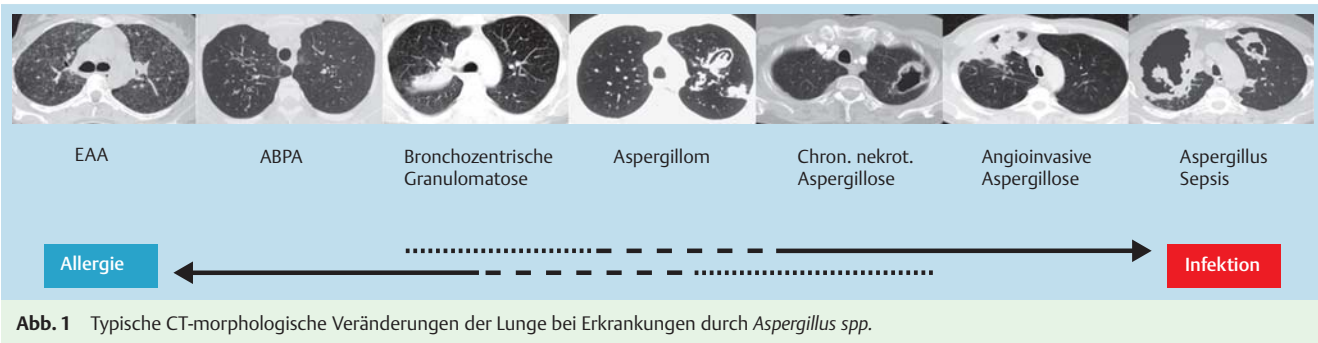


Abb. 1 Typische CT-morphologische Veränderungen der Lunge bei Erkrankungen durch *Aspergillus* spp.

tionstrakt fehlen. Die bisherigen diesbezüglichen Studien erbrachten unterschiedliche Ergebnisse [24]. Immunsupprimierte und intensivpflichtige Patienten mit Zeichen einer pulmonalen Infektion, bei denen HSV das einzige nachgewiesene Pathogen ist, sollten behandelt werden [24] (s. [Tab. 3](#)).

CMV: Der Nachweis von CMV pp65-Antigen oder einer hohen Viruslast mittels PCR im Blut ist meist mit einer aktiven Infektion verbunden. Der Nachweis von CMV pp65-Antigen im Blut kombiniert mit einem CMV-Nachweis in der BALF (mittels IFT, Virusanzucht oder PCR) belegt eine pulmonale CMV-Infektion [41]. Der CMV-Nachweis in der BALF kann aber auch ohne periphere Virämie Ausdruck einer CMV-Pneumonitis sein [44]. Auch hier kann die Quantifizierung der CMV-Viruslast im respiratorischen Material bezüglich der Frage asymptomatische Ausscheidung vs. Infektion weiterhelfen [45–48]. Allerdings ist die Frage, bis zu welcher Viruslast von asymptomatischer Virusausscheidung im Rahmen der latenten Infektion auszugehen ist bzw. ab welcher Viruslast eine aktive Infektion vorliegt, zur Zeit noch ungeklärt. Zur Etablierung eines Cut-offs der Viruslast für eine aktive Infektion sind Studien erforderlich, die klinische Symptomatik und Verlauf mit der Höhe der Viruslast im Respirationstrakt korrelieren.

Bei HSV und CMV ist der histologische Nachweis in der Lungenbiopsie wegweisend für eine Infektion [24, 38], wird jedoch aufgrund der Invasivität selten durchgeführt (s. [Tab. 3](#)).

VZV: Der Virusnachweis im Respirationstrakt ist diagnostisch, da keine asymptomatische Ausscheidung bekannt ist [49] (s. [Tab. 3](#)).

Fazit für die Praxis

Nachweise von *Herpesviren* aus dem Respirationstrakt sollten ernst genommen werden. In Zukunft wird der quantitative Erregernachweis mittels PCR die Unterscheidung zwischen asymptomatischer Ausscheidung und aktiver Infektion erleichtern. Eine antivirale Behandlung ist wahrscheinlich indiziert, wenn klinische Symptome vorliegen, eine hohe Viruslast vorliegt oder der Patient immunsupprimiert oder schwergradig erkrankt ist.

Aspergillus-Infektionen



Mikrobiologie

Aspergillus spp. gehört zur Klasse der Deuteromyceten. Die Sporen bzw. Konoiden mit einem Durchmesser von 2–3 µm sind sehr widerstandsfähig gegenüber höheren Temperaturen, Austrocknung oder Desinfektionsmittel [50]. Sind ausreichend Wasser und Nährstoffe in der Umgebung vorhanden, kommt es zur Keimung der Sporen und zur Bildung von einzelnen Hyphen. Die Hyphen verzweigen sich und bilden Hyphengeflechte aus,

die auch als Myzel bezeichnet werden. An der Oberfläche des Myzels bilden sich einzelne Konidiophoren aus. Pro Konidiophore werden bis zu 10 000 neue Sporen gebildet und durch Luftverwirbelungen im Raum verteilt. Aufgrund der geringen Größe halten sich die Sporen lange Zeit in der Luft. In geschlossenen Räumen erreicht der Pilz Sporenkonzentrationen von etwa 100/m³. *Aspergillus* spp. leben praktisch in allen sauerstoffreichen Umgebungen, gewöhnlich auf kohlenhydratreichen Substraten. Hauptreservoir sind gelagerte pflanzliche Substanzen (z. B. Heu, Korn, Kompost). Deshalb gehören Pflanzen, insbesondere Topfpflanzen, nicht in die Krankenzimmer von immunsupprimierten Patienten [51].

Neben *Aspergillus fumigatus*, verantwortlich für ca. 90% der pulmonalen Erkrankungen, können von den ca. 250 *Aspergillus*-Spezies außerdem *A. niger*, *A. nidulans*, *A. clavatus*, *A. flavus*, *A. terreus* und *A. ustus* Infektionen beim Menschen verursachen.

Symptome und Klinik

Die klinischen Symptome, Untersuchungsbefunde und radiologischen Veränderungen ([Abb. 1](#)) sind in Abhängigkeit von der *Aspergillus*-assoziierten Erkrankung variabel.

Invasive Aspergillose

Die inhalierten Sporen werden bei immunkompetenten Patienten durch Alveolarmakrophagen abgetötet. Besteht jedoch eine extreme Exposition oder liegt eine immunsupprimierende Erkrankung vor, so können die Sporen zu Hyphen heranreifen, an deren Abwehr neutrophile Granulozyten und T-Lymphozyten beteiligt sind. Während des Hyphen-Wachstums werden zahlreiche Metabolite, wie Komplement-Inhibitoren, Proteasen, Mykotoxine, wie Gliotoxin und Aflatoxin gebildet. Insbesondere das Gliotoxin hat immunsupprimierende Wirkung [52, 53]. Die häufigsten Risikofaktoren für eine invasive Aspergillose sind prolongierte und schwere Neutropenie (< 500/µl), systemische Steroidtherapie, Stammzell- und Organtransplantation, fortgeschrittene AIDS-Erkrankung und chronisch granulomatöse Erkrankungen [54–59].

Das Risiko, an einer invasiven Aspergillose zu erkranken, steigt mit dem Ausmaß und der Dauer der Immunsuppression an. Nach Stammzelltransplantation bei älteren Patienten mit HLA-Mismatch besteht ein deutlich erhöhtes Risiko, innerhalb der ersten 40 Tage nach Transplantation an einer invasiven Aspergillose zu erkranken, wohingegen eine Graft-versus-host-Reaktion oder eine CMV-Infektion ein erhöhtes Risiko für eine invasive Aspergillose in der späten Post-Transplantationsperiode (41.–100. Tag) darstellen [57].

Die Klinik ist unspezifisch und zeichnet sich durch ein akutes, rasch fortschreitendes Krankheitsbild aus [60]. Die Kombination aus pleuralen atemabhängigen Schmerzen, Dyspnoe und

Kriterien zur Diagnose einer ABPA bei Patienten ohne zystische Fibrose [72]

- Asthma bronchiale
- Sofortreaktion im Hauttest auf *Aspergillus spp.*
- erhöhtes Gesamt-IgE (> 1000 ng/ml)
- erhöhtes spezifisches IgE oder IgG gegen *Aspergillus spp.*
- komplexbildende Antikörper gegen *Aspergillus spp.*
- Bluteosinophilie (nicht essenziell für Diagnosestellung)
- zentrale Bronchiektasen
- infiltrative Veränderungen in der Bildgebung des Thorax (nicht essenziell für Diagnosestellung)

Bei Nachweis von 6 der 8 Hauptkriterien ist eine ABPA bei Patienten ohne Zystische Fibrose weitestgehend als sicher zu diagnostizieren [73].

Kriterien zur Diagnose einer ABPA bei Patienten mit zystischer Fibrose [69]

- Zunahme von Symptomen (z. B. Husten, Atemwegsgeräusche, vermehrte Sputumproduktion, Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, Verschlechterung der Lungenfunktion)
- erhöhtes Gesamt-IgE (> 1200 ng/ml)
- Sofortreaktion im Hauttest auf *Aspergillus spp.* > 3 mm oder erhöhtes spezifisches IgE gegen *Aspergillus spp.*
- mindestens eine der folgenden Befunde:
 - Komplexbildende Antikörper gegen *Aspergillus spp.* oder erhöhte *Aspergillus* spezifische IgG Antikörper und/oder Veränderungen in der Bildgebung des Thorax i. s. von Infiltraten, Schleimpfropfbildung in Bronchiektasen, die nicht unter antibiotischer Therapie oder unter Atem-Physiotherapie verschwinden

Tab. 4 Kriterien zur Diagnose der allergisch bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) bei Asthma-Patienten [72, 73] und Patienten mit zystischer Fibrose, vorgeschlagen durch die Cystic Fibrosis Foundation [69].

Hämoptysen sollte insbesondere bei Patienten mit Leuko- bzw. Neutropenie an eine angioinvasive Aspergillose denken lassen [61]. Da insbesondere zu einem frühen Zeitpunkt des Krankheitsgeschehens die konventionelle Bildgebung des Thorax noch ohne pathologische Befunde sein kann, sollte bei Verdacht eine Computertomografie des Thorax durchgeführt werden. Hier zeigen sich schon frühzeitig konsolidierende Verschattungen, umgeben von einem Saum mit Milchglastrübung, dem sog. „halo-sign“ [62]. Der Saum reflektiert Einblutungen durch Gefäßinvasion von *Aspergillus spp.* Im späteren Verlauf (insbesondere nach Immunrekonstitution) schmelzen diese Rundschaten ein und es bildet sich das „Sichelzeichen“ aus. Weitere typische Zeichen der invasiven Aspergillose sind Noduli, gefäßbegleitende Infiltrate, infarktoide periphere Verschattungen (s. [Abb. 1](#)). Es gibt jedoch noch eine Vielzahl anderer Manifestationen, keine (auch nicht das „halo-sign“) ist spezifisch. Daher ist eine Erregerdiagnostik erforderlich.

Chronisch-nekrotisierende pulmonale Aspergillose (CNPA)

Von der chronisch-nekrotisierenden pulmonalen Aspergillose (CNPA, syn. semi-invasive pulmonale Aspergillose) sind bevorzugt immundefiziente Patienten mit strukturellen Atemwegs-/ Lungenschäden betroffen. Hierzu gehören z. B. alkoholranke Patienten mit wiederholten Aspirationen, Patienten in fortgeschrittenen Stadien der COPD oder Patienten mit Bronchiektasen aufgrund anderer Ursachen [63]. Darüber hinaus prädisponieren immunsuppressive Medikationen, wie systemische Steroide oder Methotrexat, für eine CNPA [64]. Chronisch-nekrotisierende pulmonale Aspergillosen können auch bei Patienten ohne bekannte Immundefizienz auftreten [65].

Die langsam fortschreitende Erkrankung manifestiert sich klinisch als chronische „Malaise“, ggf. mit Husten, Gewichtsverlust und erhöhten Temperaturen [66]. Das radiologische Bild der CNPA ist gekennzeichnet durch eine über mehrere Wochen oder Monate persistierende Konsolidierung der Lungenoberfelder mit Neigung zur Einschmelzung bzw. Kavernenentwicklung (s. [Abb. 1](#)). Eine Verdickung der Pleura und eine Infiltration von Mediastinum, Perikard und Thoraxwand sind häufige Begleitbefunde. Die Veränderungen sind in der Regel einseitig [67]. Ferner kann es auch zu endobronchialen Läsionen kommen [65]. Selten kommt es zu einer Penetration in andere Organe. Dann jedoch können klinisch bedrohliche (gelegentlich akute) Komplikationen wie eine Perikarditis konstriktiva, ein Pleuraerguss oder -empyem, eine chronisch fibrosierende Mediastinitis mit akuter Einflusstauung oder ein chronischer Brustwandabszess entste-

hen. Die definitive Diagnose basiert auf dem histologischen und kulturellen Nachweis von *Aspergillus spp.* in einer Lungenbiopsie.

Aspergillom

Unter einem Aspergillom versteht man einen saprophytären Aspergillusball in einer präformierten Höhle ohne Angioinvasion (s. [Abb. 1](#)). Diese bleiben häufig asymptomatisch, können aber auch mit lebensbedrohlichen pulmonalen Blutungen einhergehen, die dann eine notfallmäßige Embolisation oder operative Entfernung notwendig machen.

Bronchozentrische Granulomatose (BCG)

Bei der bronchozentrischen Granulomatose (BCG) handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild einer lokalen IgE-vermittelten Immunantwort gegenüber *Aspergillus spp.* Radiologisch stellen sich isolierte oder multiple bronchozentrische Noduli dar [68].

Allergisch bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

Bei immunkompetenten Patienten, bei denen in der Mehrzahl der Fälle jedoch ein Asthma bronchiale oder eine zystische Fibrose [69] vorliegt, kann es bei ausbleibender Gewebsinvasion von *Aspergillus spp.* auch zu einer allergischen Typ-I/Typ-III-Reaktion nach Coombs und Gell kommen, der allergisch bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA). In den meisten Fällen ist die ABPA durch *Aspergillus fumigatus* hervorgerufen. Aber auch andere Pilze und Mitglieder der Aspergillen können ABPA ähnliche Krankheitsbilder hervorrufen [70, 71]. Die Kriterien zur Diagnose einer ABPA sind in [Tab. 4](#) zusammengefasst [69, 72, 73]. Bei Nachweis von 6 der 8 Kriterien ist eine ABPA bei Patienten ohne zystische Fibrose weitestgehend als sicher zu diagnostizieren [73]. Greenberger und Kollegen [70] haben zwei unterschiedliche Gruppen von ABPA-Patienten identifiziert: ABPA-Patienten mit zentralen Bronchiektasen und seropositive ABPA-Patienten ohne Bronchiektasen. Liegt ein Asthma bronchiale vor, lassen sich in der Bildgebung jedoch keine Bronchiektasen nachweisen, so reichen folgende Kriterien zur Diagnose einer ABPA: erhöhtes Gesamt-IgE, Sofortreaktion im Hauttest gegen *Aspergillus spp.*, spezifisches IgE oder IgG und komplexbildende Antikörper gegen *Aspergillus spp.*

Exogen allergische Alveolitis (EAA)

Nach inhalativem Kontakt mit Aspergillen können allergische Typ-III-Reaktionen im Sinne einer EAA auftreten. Die Diagnose kann durch eine entsprechende Klinik mit Pneumonie-ähnlichem Krankheitsbild nach erneuter Exposition, dem serologi-

schen Nachweis von Präzipitinen und radiologisch nachweisbaren interstitiellen Infiltraten, vornehmlich die Oberlappen betreffend, gesichert werden (s. **Abb. 1**) [74]. So kann z.B. der Suberosis, einer Form der EAA, die in der korkverarbeitenden Industrie vorkommt, *Aspergillus fumigatus* als Allergen zugrunde liegen [75]. Aber auch in der Landwirtschaft, insbesondere bei der Bewirtschaftung von Gewächshäusern, sind Erkrankungsfälle beschrieben [76, 77].

Diagnostik

Bei Verdacht auf eine invasive Aspergillose ist eine frühzeitige Diagnose prognostisch entscheidend. Typische, jedoch wie ausgeführt nicht spezifische Frühzeichen in der CT-morphologischen Bildgebung sind Fleckschatten, die von einem Milchglasschatten-Saum umgeben werden (dem so genannten „halo-sign“) [78, 79] (s. **Abb. 1**).

Aspergillus spp. können durch histochemische Silberfärbungen (z.B. der Gridley-Färbung oder der Methenamin-Silberfärbung nach Gomori) nachgewiesen werden. Die einwandfreie Differenzierung findet jedoch erst nach Anzucht, z.B. auf SABOURAUD-Agar-Kulturen bei 25–37 °C, innerhalb von ein bis drei Tagen statt. Der kulturelle Nachweis aus Trachealsekret vermag nicht zwischen einer Infektion und einer Kolonisation zu unterscheiden. Können keine Gewebebiopsien entnommen werden, sollte eine antimykotische Therapie bereits bei der Verdachtsdiagnose einer akuten Aspergillose aufgrund der Anamnese, der Ergebnisse der Thorax-Computertomografie und ggf. des mikrobiologischen Nachweises von *Aspergillus* aus dem Tracheobronchialsekret eingeleitet werden [79].

Der serologische Nachweis von Galaktomannan durch ELISA wurde insbesondere bei Patienten nach allogener Knochenmark- oder Stammzelltransplantation und bei neutropenischen Patienten untersucht. In der Studie von Pfeiffer et al. [80] lag die Sensitivität bei 71 % und die Spezifität bei 89 % für kulturell nachgewiesene Infektionsfälle. Ein negativer prädiktiver Wert von 95–98 % überzeugt, um eine invasive Aspergillose gegebenenfalls auszuschließen [81]. Zu beachten sind in diesem Zusammenhang falsch positive Testergebnisse z.B. unter Piperacillin-Tazobactam und Amoxicillin-Clavulansäure Therapie [82–84].

Nukleinsäureamplifikationstechniken haben keinen Stellenwert in der Aspergillusdiagnostik.

Für die Diagnose einer invasiven Aspergillose hat der Nachweis von Galaktomannan aus der bronchoalveolären Lavage sowohl bei neutropenischen als auch bei nicht neutropenischen Patienten eine bessere diagnostische Aussagekraft. Die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens liegen bei 76–85 % und 94–100 % [85–87].

Der Nachweis von Beta-D-Glucan in Blutserum oder Plasma ist nicht spezifisch für eine *Aspergillus-spp.*-Infektion, da es sich um ein Zellwandbestandteil vieler Pilze handelt. In den bisher vorliegenden Studien variiert die Sensitivität zwischen 55–95 % und die Spezifität zwischen 77–96 % [88–91]. Bei einem negativen prädiktiven Wert von annähernd 100 % ist der Test jedoch geeignet, eine invasive Pilzinfektion annähernd auszuschließen [88, 90] (siehe **Tab. 5**).

Kriterien für die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

In dem aktuell überarbeiteten Konsensus-Dokument der „Fungal Infectious Cooperative Group“ und „National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG)“ über die Definition einer invasiven Aspergillusinfektion werden

die zu erfüllenden Kriterien einer gesicherten, „proven“, wahrscheinlichen, „probable“, und möglichen, „possible“, invasiven Infektion dargelegt [92]:

- ▶ gesicherte invasive Aspergillose: Die Definition verlangt den histo- oder zytopathologischen Nachweis aus infiziertem Gewebe bzw. die kulturelle Anzucht aus biotisch gewonnenem infiziertem Gewebe (ausgenommen sind bronchoalveoläre Lavage, Nasennebenhöhlen und Urin). Positive Blutkulturen stellen immer Kontaminationen dar, daher sind Blutkulturen nicht verwertbar.
- ▶ wahrscheinliche invasive Aspergillose: Die Kombination aus Risikofaktoren, wie Immunsuppression, Organ-, Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation, entsprechender Klinik bzw. Radiologie und zytologischem, mikroskopischem oder kulturellem Nachweis aus Tracheobronchialsekret und anderen Körperflüssigkeiten machen eine invasive Aspergillose wahrscheinlich. Alternativ zum direkten Nachweis macht auch der indirekte Nachweis von Galaktomannan-Antigen im ELISA oder Beta-D-Glucan eine Infektion mit *Aspergillus spp.* wahrscheinlich.
- ▶ mögliche invasive Aspergillose: Fehlt der direkte oder indirekte Nachweis von *Aspergillus spp.*, liegen jedoch entsprechende Risikofaktoren und eine vereinbare Klinik bzw. Radiologie vor, so muss von der Möglichkeit einer Infektion mit *Aspergillus spp.* ausgegangen werden (s. **Tab. 6**).

Fazit für die Praxis

Der alleinige Nachweis von *Aspergillus spp.* aus dem Tracheobronchialsekret reicht für die Diagnose einer invasiven Aspergillose nicht aus. Gesichert ist die invasive Infektion erst durch den histopathologischen bzw. kulturellen Nachweis aus biotisch gewonnenem infiziertem Gewebe. Ein negativer Galaktomannan- bzw. Beta-D-Glucan-Test aus der bronchoalveolären Lavage macht eine invasive Aspergillose unwahrscheinlich. Bei der Verdachtsdiagnose einer invasiven Aspergillus-Infektion müssen Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren und typischen radiologischen Befunden für das Vorliegen einer *Aspergillus*-Infektion auch bei fehlendem Nachweis von Aspergillen umgehend entsprechend antimykotisch behandelt werden.

Candida-Infektionen

▼ Mikrobiologie

Candida spp. sind ubiquitär vorkommende, opportunistische Hefepilze, die vorzugsweise die oropharyngealen, gastrointestinalen und vaginalen Schleimhäute des Wirtsorganismus besiedeln. Ihre Pathogenität ist an prädisponierende Faktoren wie gestörte Mukosabarriere und zelluläres Immundefizit gebunden.

Epidemiologie

Invasive Infektionen gehen bevorzugt vom Magen-Darmtrakt aus und spielen bei Patienten mit Neutropenie, Transplantation, Malnutrition, großen abdominal-chirurgischen Eingriffen und anderen schweren Grunderkrankungen eine Rolle. Auch im Rahmen von Septikämien werden zunehmend Pilze nachgewiesen. So lag die Rate von Pilznachweisen in einer aktuellen nordamerikanischen Sepsisstudie bei 8,2 % [93]. Im Krankenhaus ist die nosokomiale Ausbreitung unter prädisponierten Patientengruppen (Intensivstationen, Onkologie) vor allem wegen der Selektion resistenter Spezies wie *C. glabrata* und *C. krusei* (synonym: *Issachenkia orientalis*) von Bedeutung.

Tab. 5 Möglichkeiten des Nachweises von humanpathogenen Pilzen und ihre Bedeutung für die Differenzierung von pulmonalen Infektionen und Kolonisationen.

	Verfahren	Material	Ergebnis nach	Spektrum	Differenzierung Infektion/ Kolonisation
Direkter Pilznachweis	Anzucht auf SABOURAUD-Agar	Blut, Serum, Urin, Stuhl, Rachenspülwasser, Sputum, TS, BALF	3–7 Tage	vollständig Kulturelle Anzuchtverfahren von <i>Pneumocystis jirovecii</i> sind noch nicht routinemäßig verfügbar	hinweisend für eine akute Infektion, aber nicht beweisend
	Gridley-Färbung	Gewebebiopsien	wenige Stunden	vollständig	beweisend für akute Infektion
	Methenamin-Silberfärbung nach Grocott-Gomori	Gewebsbiopsien, TS, BALF	wenige Stunden	vollständig	bei entsprechender Klinik und Bildgebung bei Nachweis aus Gewebsbiopsien beweisend für eine akute Infektion Cave: <i>Pneumocystis jirovecii</i> können persistieren. Bei fehlender Klinik und unauffälliger Bildgebung: Kolonisation
	Direktnachweis im Immunfluoreszenz-Test	Gewebsbiopsien, TS, BALF	wenige Stunden	Gold-Standard bei Verdacht auf PCP	bei entsprechender Klinik und Bildgebung bei Nachweis aus Gewebsbiopsien beweisend für eine akute Infektion Cave: <i>Pneumocystis jirovecii</i> können persistieren. Bei fehlender Klinik und unauffälliger Bildgebung: Kolonisation
Indirekter Pilznachweis	Galaktomannan-Antigen-Nachweis im ELISA	Serum, TS, Sputum, BALF, Urin, Liquor	wenige Stunden	nur <i>Aspergillus spp.</i> Achtung: falsch positive Ergebnisse möglich unter Piperacillin-Tazobactam und Amoxicillin-Clavulansäure Therapie sowie bei Infektionen mit <i>Penicillium spp.</i> und <i>Histoplasma capsulatum</i>	hinweisend für eine akute Infektion, aber nicht beweisend
	Beta-D-Glucan	Serum, Plasma	wenige Stunden	Zellbestandteil zahlreicher Pilze	hinweisend für eine akute Infektion, aber nicht beweisend
	PCR	Serum, TS, Sputum, BALF, Urin, Liquor, Stuhl	wenige Stunden	unvollständig, bisher meist weder standardisiert noch routinemäßig verfügbar	wenn standardisiert und verfügbar vermutlich hinweisend für eine akute Infektion, aber nicht beweisend

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay, TS: Trachealsekret, BALF: bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit, PCR: Polymerase-Kettenreaktion.

Im Gegensatz zur zunehmenden Häufigkeit von Candidämien und abdominalen Infektionen spielt die Lunge als Manifestationsorgan der systemischen Candidiasis keine Rolle [94]. So fanden sich in einer prospektiven Studie zur Inzidenz invasiver Mykosen auf Intensivstationen in 0–2% invasive Mykosen, darunter keine pulmonalen *Candida*-Infektionen [95].

Symptome und Klinik

Die Prädiagnostik des Erregers für Plattenepithelien erklärt, warum eine deszendierende Infektion des Tracheobronchialbaums im Gegensatz zur Soorösophagitis selten ist. In autopsisch gesicherten Fällen von *Candida*-Pneumonie finden sich meist zusätzlich disseminierte Entzündungsherde in weiteren Organen, perivaskuläre bzw. hämorrhagische Infiltrate, die eine hämatogene Aussaat wahrscheinlich machen. Aerogene Infektionen mit bronchopneumonischen Herden in Abwesenheit anderer Erreger sind dagegen nur vereinzelt dokumentiert [96]. Auch in Arbeiten zur Inzidenz von Mykosen nach Herz- und Lungentransplantation sind primäre *Candida*-Pneumonien kaum dokumentiert [97].

Diagnostik

Internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie systemischer *Candida*-Infektionen geben nur spärliche Hinweise zu pulmonalen Manifestationen [98] (s. [Tab. 5](#)).

Kriterien für die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

Auf Intensivstationen werden bei 25% aller intubierten und beatmeten Patienten *Candida spp.* in respiratorischen Materialien nachgewiesen ([Abb. 2](#)) [99]. Die Diskrepanz zwischen dem häufigen *Candida*-Nachweis und der ausgesprochenen Seltenheit dokumentierter Parenchyminfektionen erklärt sich zum einen aus oropharyngealer Kontamination während der Materialgewinnung und zum anderen durch die Kolonisation des Tracheobronchialbaums bei intubierten Patienten. Eine ältere Arbeit belegt *Candida*-Pneumonien in Autopsien von vormals schwerkranken onkologischen Patienten [100]. In Studien zur Ätiologie der nosokomialen Pneumonie (Kriterien für den Nachweis von Pilzen und Bakterien als Pathogen z.B. quantitativer Erregernachweis mit $\geq 10^4$ [KBE]/ml in der BALF) wurde *Candida spp.* als ursächlicher Erreger in 3–6% angegeben [101, 102]. Untersuchungen bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten, die den kulturellen Nachweis aus der BALF mit der postmortalen Histologie bei Ver-

Tab. 6 Übersichtstabelle zur Therapieindikation bei ausgewählten Pilzinfektionen.

Erreger	Klare Therapieindikation	Keine Therapieindikation	Unklare Therapieindikation
Aspergillus fumigatus	<ol style="list-style-type: none"> 1. kulturell aus Biopsien oder histo- bzw. zytopathologischer Nachweis 2. Vorliegen einer suspekten Klinik +/- verdächtigem CT-Befund bei entsprechenden Risikofaktoren (auch bei nicht neutropenischen Patienten) mit direktem oder indirektem Nachweis aus Serum, Plasma, TS, BALF, Urin, Liquor 	<ol style="list-style-type: none"> 1. alleiniger kultureller oder mikroskopischer Nachweis von <i>Aspergillus spp.</i> im Bronchialsekret eines immun-kompetenten Menschen → Kolonisation 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen von klinischen Symptomen einer Atemwegsinfektion und entsprechenden Risikofaktoren (auch bei nicht neutropenischen Patienten), jedoch ohne direkten oder indirekten Nachweis 2. negativer Antigennachweis im Galaktomannan ELISA; bzw. fehlender Nachweis von Beta-D-Glucan (hoher negativer prädiktiver Wert) bei klinischem Verdacht
Candida-Infektionen	<ol style="list-style-type: none"> 1. histologischer Nachweis invasiven Wachstums 2. kultureller Nachweis aus sterilen Kompartimenten 	<ol style="list-style-type: none"> 1. kultureller Nachweis aus respiratorischem Material, inkl. quantitativer Erregernachweis mit $> 10^4$[KBE]/ml in der BALF → Kolonisation 	<ol style="list-style-type: none"> 1. kultureller Nachweis aus respiratorischem Material bei immunsupprimierten Patienten 2. kultureller Nachweis aus mehreren nichtsterilen Kompartimenten (hoher Kolonisationsindex)
Pneumocystis jirovecii	<ol style="list-style-type: none"> 1. mikroskopischer und/ oder direkter Nachweis in der Immunfluoreszenz 2. Kompatibilität bildgebender Verfahren 3. Immunsuppression 4. radiologischer Befund, Symptome und Klinik (siehe Text) passend zu PCP 	<ol style="list-style-type: none"> 1. mikroskopischer und/oder direkter Nachweis in der Immunfluoreszenz und/oder Nachweis von mitochondrialer mRNA in der PCR ohne Entwicklung eines bildgebenden Korrelats und entsprechender Symptome → Kolonisation 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kolonisation bei Immunsuppression: Wichtig ist eine genaue klinische Untersuchung, evtl. mit HRCT/ Diffusionsmessung, um eine beginnende Infektion nicht zu übersehen. Bei Kolonisation Prophylaxe, bei Infektion Therapie. 2. PCR positiv, Färbung aus technischen Gründen nicht vorhanden: Abhängig von der Klinik

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay, TS: Trachealsekret, BALF: bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit, PCR: Polymerase-Kettenreaktion.

storbenen verglichen, fanden allerdings einen niedrigen Vorhersagewert des respiratorischen *Candida*-Nachweises für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion [103]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Studien, die den klinischen Verlauf von Patienten mit respiratorischen *Candida*-Nachweisen beschrieben, die überwiegend nicht antimykotisch behandelt wurden [104, 105]. Die bisher wichtigste und größte Arbeit zu diesem Thema bei Patienten auf der ICU konnte keinen einzigen Fall einer *Candida*-Pneumonie nachweisen [95].

Von einem erhöhten Risiko invasiver *Candida*-Infektionen kann ausgegangen werden, wenn *Candida*-Nachweise in mehreren Kompartimenten erfolgen. So wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer systemischen Candidiasis beschrieben, wenn ein hoher „Kolonisationsindex“ vorlag. Dieser wurde definiert als Summe positiver *Candida*-Nachweise in unterschiedlichen Lokalisationen, geteilt durch die Gesamtzahl der untersuchten Materialien. Ein hoher Kolonisationsindex war mit einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert [106, 107].

Bei Prädisponierten, in der Regel Patienten mit Neutropenie und Lungeninfiltraten, sowie fehlendem Ansprechen auf antibakterielle Therapie kann der wiederholte Erregernachweis, aus verschiedenen Organen geführt, auf eine systemische *Candida*-Infektion hindeuten, die auch die Lunge betrifft. In den meisten Fällen ist dann von einer hämatogenen Genese auszugehen, die abgeklärt und therapiert werden sollte. Hierzu gehört insbesondere die Suche nach extrapulmonalen Entzündungsherden (z. B. zentrale Venenkatheter, Leber/Milz, Nieren, Augenhintergrund). Ein interessanter Aspekt in der Diskussion um die Bedeutung der *Candida*-Kolonisation ist die zunächst in vitro beschriebene Interaktion zwischen *Candida spp.* und *Pseudomonas spp.* [108]. Auch klinische Studien legen eine Assoziation zwischen einer *Candida*-Besiedlung und dem Auftreten von *Pseudomonas*-Pneumonien bei beatmeten Patienten nahe [99]. Die Mehrzahl der behandelten Patienten standen unter Immunsuppression [109] (siehe **Tab. 6**).

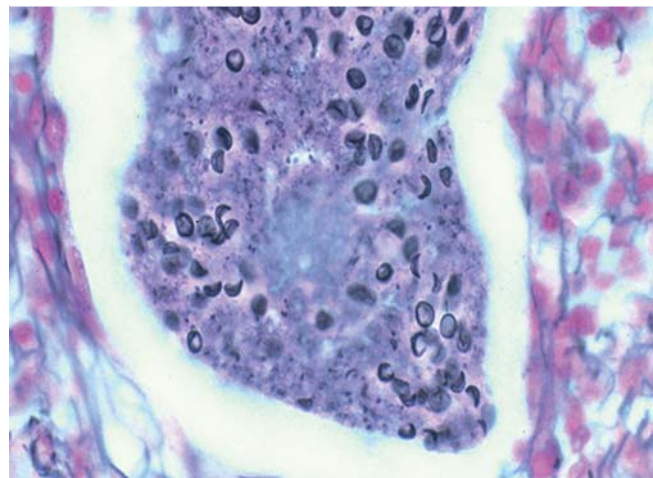


Abb. 2 Mikroskopischer Nachweis von *Candida albicans* im BALF-Ausstrich: Ein häufiges Ereignis ohne höheren prädiktiven Wert.

monien bei beatmeten Patienten nahe [99]. Die Mehrzahl der behandelten Patienten standen unter Immunsuppression [109] (siehe **Tab. 6**).

Fazit für die Praxis

Die auf Intensivstationen zu beobachtende Tendenz, Patienten ohne Neutropenie mit antibiotikarefraktären Lungeninfiltraten und Nachweis von Hefen in der BALF (s. **Abb. 2**) systemisch mit Antimykotika zu therapieren, ist nach den vorliegenden Studien unbegründet. Auch bei Nachweis hoher Keimzahlen liegt immer eine Kolonisation vor. Es gibt demnach keine *Candida*-Pneumonien bei Patienten ohne Neutropenie, aber auch bei Patienten mit schwerer Neutropenie sind diese sehr selten.

Pneumocystis jirovecii



Mikrobiologie

Pneumozysten gelten taxonomisch als Pilze. Menschen infizieren sich mit *Pneumocystis jirovecii* [110], *Pneumocystis carinii* gilt als der Erreger in Ratten [111]. Der Erreger kommt ubiquitär vor.

Epidemiologie

Neben HIV-Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt (CD-4-Zellen <200–250/μl) stellen insbesondere Patienten nach Transplantationen und Patienten mit Systemerkrankungen unter kombinierter Immunsuppression (inklusive TNF-Inhibitoren) eine wichtige Risikogruppe für Infektionen mit *P. jirovecii* dar.

Symptome und Klinik

Typische Symptome bei HIV- und Nicht-HIV-Patienten sind trockener Husten, Belastungsdyspnoe und Fieber. Insbesondere bei HIV-Patienten wird aufgrund des unauffälligen Auskultationsbefundes, der nur subfebrilen Temperaturen und des unbekanntem HIV-Status die Diagnose der Pneumocystis-Pneumonie (PCP) häufig erst in fortgeschrittenem Stadium mit hohem Fieber und schwerer Dyspnoe, meist nach ineffektiver antibiotischer Therapie, gestellt [112].

Initial sind Röntgenthoraxaufnahmen unauffällig, im Verlauf zeigen sich interstitielle Infiltrate. In der CT werden schon früh beidseitig milchglasartige Verschattungen von landkartenartiger Umgrenzung mit Aussparung der subpleuralen Areale sichtbar. Fokale Infiltrate und fibroseähnliche, retikuläre Veränderungen kommen vor. Darüber hinaus gibt es zystische Verlaufsformen. In der Lungenfunktion zeigt sich frühzeitig eine respiratorische Partialinsuffizienz mit Diffusionsstörung (DLCO).

Diagnostik

Induziertes Sputum hat eine niedrigere Sensitivität, kann aber je nach Infrastruktur sinnvoll sein. Die Bronchoskopie mit BALF hat eine Sensitivität von 85–100%. Die transbronchiale Biopsie (TBB) hat bei Verdacht auf PCP initial keine Vorteile [113]. Bei Patienten unter Chemoprophylaxe und/oder negativem Ausfall der Erstdiagnostik wird die Sensitivität durch eine Mehrklappen-Lavage und eine TBB verbessert [114]. Goldstandard ist der Direktnachweis von Pneumozysten im Immunfluoreszenztest (Sensitivität 74–91%, Spezifität 94–99% [115]), die Erreger lassen sich aber vergleichbar gut auch in Grocott-gefärbten BAL-Ausstrichen nachweisen (Abb. 3), hier ist die Expertise und Geduld des Laborpersonals entscheidend. Kulturelle Anzuchtverfahren für Pneumozysten sind nicht routinemäßig verfügbar.

Pneumocystis-Antikörper unterscheiden nicht zwischen Kolonisation und Infektion [116]. Bis zu 90% der Bevölkerung tragen Pneumocystis-Antikörper, was auf einen frühen Kontakt mit dem Erreger hindeutet [115]. In kleinen Pilotstudien wurde S-adenosylmethionine als Marker für das Ansprechen der Therapie untersucht. Initial negativ, steigt der Wert typischerweise unter Therapie an. Vor einem klinischen Einsatz sollten weitere Studien abgewartet werden [117].

Verschiedene PCR-Methoden zum Nachweis von *P. jirovecii* aus respiratorischem Material sind beschrieben. Die Sensitivität der PCR liegt bei über 90% [115, 118]. Genomische Typisierungen zur epidemiologischen Charakterisierung von *P. jirovecii* in Ausbruchssituation sind möglich [119]. Klinisch problematisch ist die Situation, dass es sich bei allen beschriebenen Methoden um „In-house-Verfahren“ mit Positivkontrollen aus mikroskopisch positiven Patientenproben handelt. Eine Labor-zertifizierte PCR

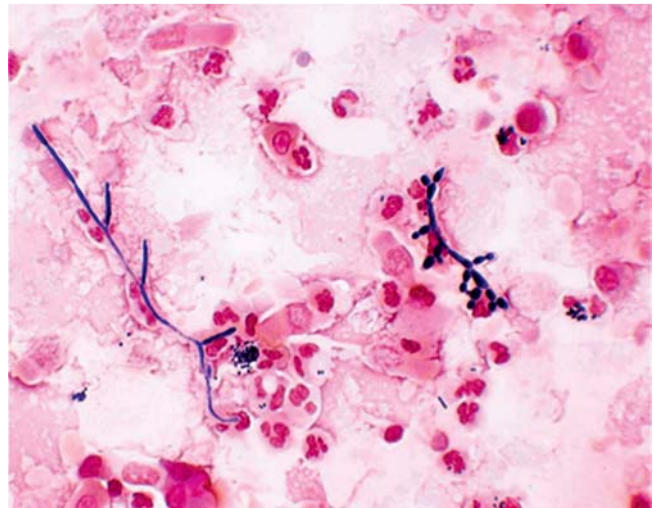


Abb. 3 Grocott-Silberfärbung einer BALF eines HIV-seropositiven Patienten mit klinisch nachgewiesener PCP. Der alleinige Nachweis von Pneumozysten ist nicht beweisend für eine Erkrankung.

Bei Kolonisation, z. B. bei Patienten mit COPD und systemischer Glukokortikoidtherapie, ist der Nachweis vereinzelter Erreger beschrieben. Typisch ist, dass bei Kolonisation die PCR positiv ist, während die Färbung negativ ist.

existiert bisher nicht. Bei valider Laborqualität kann eine negative PCR aus BALF als Ausschluss einer signifikanten Infektion gewertet werden. Bei positiver PCR sollte generell die Infektion durch eine Färbung bestätigt werden. Vielversprechend ist die Real-Time-PCR, bei der durch DNA-Quantifizierung möglicherweise die Besiedlung von einer Infektion unterschieden werden kann [120], klinische Daten hierzu fehlen (s. Tab 5).

Kriterien für die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

Die Pneumocystis-Kolonisation ist definiert als Nachweis von Pneumozysten bei einem Patienten, der keine Pneumonie entwickelt [121]. Mittels PCR lässt sich eine Kolonisation nachweisen. Der Direktnachweis (z. B. Immunfluoreszenz) ist bei Kolonisation selten. Bei HIV-Patienten variiert die Kolonisation zwischen ca. 10–70% je nach HIV-Stadium, Untersuchungsmaterial und Technik [122–125]. Inwieweit die CD-4-Zellzahlen einen Einfluss auf die Kolonisation haben, ist noch offen. Rauchen erhöht die Kolonisationsrate, während die PCP-Prophylaxe und eine durchgemachte PCP keinen Einfluss zu haben scheinen. Die meisten gesunden, HIV-negativen Erwachsenen sind nicht besiedelt [126, 127]. Bei ca. 10% gesunder Kinder sind im Nasopharynx mittels PCR Pneumozysten nachweisbar, der epidemiologische Einfluss ist bisher unbekannt. Ein Zusammenhang zwischen Pneumocystis-Besiedlung und sudden infant death syndrome wird diskutiert [128]. Patienten mit verschiedenen chronischen Erkrankungen und Schwangere sind häufig besiedelt (6–19%) [129–131]. Bei COPD-Patienten zeigt sich ein Zusammenhang zum Schweregrad, sodass die Besiedlung einen Einfluss auf die Obstruktion haben könnte [132–135]. Anders als früher vermutet, ist als Erkrankungsursache eine Neuinfektion wahrscheinlicher als die Reaktivierung [111]. Als Reservoir kommen asymptomatische, kolonisierte HIV-Patienten, manifest an einer PCP erkrankte Personen und HIV-negative Patienten unter Steroidtherapie in Frage (s. Tab. 6).

Fazit für die Praxis

Die PCP kommt als AIDS-Erstmanifestation bei HIV-infizierten Patienten und als opportunistische Infektion bei anderen immunsupprimierten Patienten vor. Die Besiedlung von Patienten mit Komorbiditäten und von asymptomatischen HIV-Patienten ist häufig und kann eine Infektionsquelle darstellen. Selten wurden auch PCP bei älteren Patienten ohne schwere Immunsuppression beschrieben.

Zusammenfassung

- ▶ In den meisten Fällen sind Infektionen mit respiratorischen Viren selbstlimitierend. Im klinischen Alltag ist ein qualitativer Erregernachweis in der Regel ausreichend. In Zukunft werden Schnelltests und quantitative Nukleinsäureamplifikationsverfahren zunehmend für die Diagnostik eingesetzt werden.
- ▶ Nachweise von Herpesviren aus dem Respirationstrakt sollten ernst genommen werden. Bei der CMV-Infektion steht zusätzlich zur Diagnostik aus der BALF (mittels Antigennachweis mit spezifischen, fluoreszenzmarkierten Antikörpern, Virusanzucht und Nachweis viraler Nukleinsäuren z. B. mittels PCR) der schnell erhältliche Nachweis von CMV pp65-Antigen oder DNA im Blut zur Verfügung. Im Gegensatz zum isolierten DNA-Nachweis in der BALF deutet der Nachweis einer hohen CMV-Viruslast im Blut oder von CMV pp65-Antigen im Blut immer auf eine aktive Virusreplikation hin und sichert somit die Diagnose einer aktiven Infektion.
- ▶ Bei schwerkranken immunsupprimierten Patienten (anhaltende Neutropenie durch Chemotherapie, Zustand nach Stammzelltransplantation oder Organtransplantation, seltener unter HIV-Infektion), aber auch bei nicht neutropenischen Patienten sollte immer auch an die Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion gedacht werden. Dabei sollte die Therapieindikation durch indirekte (Galaktomannan-Antigen, Beta-D-Glucan) und direkte Nachweisverfahren, wie kulturelle Anzucht aus z. B. Trachealsekret, untermauert werden. Eine invasive Pilzinfektion gilt allerdings erst bei histo-/zytopathologischem oder kulturellem Nachweis aus biotischem Material als gesichert.
- ▶ Ein negativer Antigennachweis im Galaktomannan-ELISA aus der BALF bzw. fehlender Nachweis von Beta-D-Glucan machen bei hohem negativen prädiktiven Wert eine invasive Pilzinfektion unwahrscheinlich.
- ▶ Bei Verdacht auf PCP gilt der Direktnachweis im Immunfluoreszenztest als Gold-Standard. Der Direktnachweis ist bei einer einfachen Kolonisation selten.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- 1 Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel
- 2 Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- 3 Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; aktuelle Adresse: Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Université de la Méditerranée, Marseille, France
- 4 Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum
- 5 Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Pneumologie und Beatmungsmedizin
- 6 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- 7 Maastricht University Medical Centre (MUMC+), Department of Respiratory Medicine, Netherlands
- 8 Institut für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, und IPM-Biotech, Labor Lademannbogen, Hamburg
- 9 Medizinische Klinik Nord, Pneumologie und Infektiologie, Klinikum Dortmund, Dortmund

Literatur

- 1 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–1757
- 2 Statistisches Bundesamt. Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen. Im Internet: www-genesis.destatis.de/genesis/online; Stand: 13.02.2010
- 3 Beske F, Katalinic A, Peters E, Pritzkeleit R. Morbiditätsprognose 2050. Ausgewählte Krankheiten für Deutschland, Brandenburg und Schleswig-Holstein Schriftenreihe. Kiel: Fritz Beske Institut für Gesundheits-System-Forschung, 2009
- 4 Strassburg A, Rupp J, Herth FJ et al. [Infection diagnostics in pneumology. Part 1. Survey and methods]. *Pneumologie* 2008; 62: 730–743
- 5 Strassburg A, Dalhoff K, Engelmann I et al. [Diagnosis of Infection in Pneumology; Part II: Detection of Bacterial Microorganisms from the Tracheobronchial System: Infection or Colonisation?]. *Pneumologie* 2010; in press
- 6 Modrow S, Falke D, Truyen U. *Molekulare Virologie*. 2 ed. Heidelberg – Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, 2003
- 7 Denny Jr FW. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S4–12
- 8 Rohde G, Wiethage A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37–42
- 9 Rohde G. Akute Tracheobronchitis. *Der Pneumologe* 2006; 3: 12–19
- 10 Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–1229
- 11 de Roux A, Marcos MA, Garcia E et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125: 1343–1351
- 12 Rohde G, Drosten C, Borg I et al. [Detection of respiratory viruses – how, when, where and why?]. *Pneumologie* 2009; 63: 14–22
- 13 Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618–1623
- 14 Borg I, Rohde G, Loseke S et al. Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2003; 21: 944–951
- 15 Rohde G, Wiethage A, Borg I et al. Influenza A virus in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 33): 152s
- 16 Rohde G. Therapeutic targets in respiratory viral infections. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2776–2782
- 17 Mackie PL. The classification of viruses infecting the respiratory tract. *Paediatric respiratory reviews* 2003; 4: 84–90
- 18 Gärtner B, Müller-Lantsch N. *Herpesviren: Humane Herpesviren 6–8, EBV*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2002
- 19 Pellett P, Tipples G, Murray P. *Human Herpesvirus 6, 7 and 8. Manual of Clinical Microbiology*. Washington, D.C: ASM press, 2003
- 20 Arvin AM. *Varicella-Zoster Virus*. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2547–2585

- 21 Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001; 357: 1513–1518
- 22 Britt WJ, Alford CA. Cytomegalovirus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2493–2523
- 23 Luyt CE, Combes A, Deback C et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 175: 935–942
- 24 Simoons-Smit AM, Kraan EM, Beishuizen A et al. Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: Real pathogen or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1050–1059
- 25 De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A et al. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 358–363
- 26 Linssen CF, Jacobs JA, Stelma FF et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2202–2209
- 27 Soldatou A, Davies EG. Respiratory virus infections in the immunocompromised host. *Paediatric respiratory reviews* 2003; 4: 193–204
- 28 Feldman S. Varicella-Zoster virus pneumonitis. *Chest* 1994; 106: 22–27
- 29 Engelmann I, Gottlieb J, Meier A et al. Clinical relevance of and risk factors for HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Critical care (London, England)* 2007; 11: R119
- 30 van den Brink JW, Simoons-Smit AM, Beishuizen A et al. Respiratory herpes simplex virus type 1 infection/colonisation in the critically ill: marker or mediator? *J Clin Virol* 2004; 30: 68–72
- 31 Kesson AM. Respiratory virus infections. *Paediatric respiratory reviews* 2007; 8: 240–248
- 32 Stranska R, Schuurman R, de Vos M, van Loon AM. Routine use of a highly automated and internally controlled real-time PCR assay for the diagnosis of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Clin Virol* 2004; 30: 39–44
- 33 Stephan F, Fajac A, Grenet D et al. Predictive value of cytomegalovirus DNA detection by polymerase chain reaction in blood and bronchoalveolar lavage in lung transplant patients. *Transplantation* 1997; 63: 1430–1435
- 34 Buffone GJ, Frost A, Samo T et al. The diagnosis of CMV pneumonitis in lung and heart/lung transplant patients by PCR compared with traditional laboratory criteria. *Transplantation* 1993; 56: 342–347
- 35 Weinberg A, Hodges TN, Li S et al. Comparison of PCR, Antigenemia Assay, and Rapid Blood Culture for Detection and Prevention of Cytomegalovirus Disease after Lung Transplantation. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 768–772
- 36 Engelmann I, Petzold DR, Kosinska A et al. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens. *J Med Virol* 2008; 80: 467–477
- 37 Eing BR, Baumeister HG, Kuehn JE, May G. Long-term persistence of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against human cytomegalovirus in solid-organ transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 621–623
- 38 Ison MG, Fishman JA. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clinics in chest medicine* 2005; 26: 691–705, viii
- 39 Tong CY, Cuevas L, Williams H, Bakran A. Use of laboratory assays to predict cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2681–2685
- 40 Hatherley LI, Hayes K, Jack I. Herpes virus in an obstetric hospital. II: Asymptomatic virus excretion in staff members. *Med J Aust* 1980; 2: 273–275
- 41 Hodinka RL. Human Cytomegalovirus. In: Murray PR, ed. *Manual of clinical microbiology*. 8 ed. Washington: ASM Press, 2003: 1304–1318
- 42 Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003; 362: 1536–1541
- 43 Gooskens J, Templeton KE, Claas EC et al. Quantitative detection of herpes simplex virus DNA in the lower respiratory tract. *J Med Virol* 2007; 79: 597–604
- 44 Bewig B, Haacke TC, Tiroke A et al. Detection of CMV pneumonitis after lung transplantation using PCR of DNA from bronchoalveolar lavage cells. *Respiration* 2000; 67: 166–172
- 45 Westall GP, Michaelides A, Williams TJ et al. Human cytomegalovirus load in plasma and bronchoalveolar lavage fluid: a longitudinal study of lung transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* 2004; 190: 1076–1083
- 46 Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Chapman J et al. Clinical utility of cytomegalovirus viral load in bronchoalveolar lavage in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 544–548
- 47 Bauer CC, Jaksch P, Aberle SW et al. Relationship between cytomegalovirus DNA load in epithelial lining fluid and plasma of lung transplant recipients and analysis of coinfection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in the lung compartment. *Journal of clinical microbiology* 2007; 45: 324–328
- 48 Zedtwitz-Liebenstein K, Jaksch P, Bauer C et al. Association of cytomegalovirus DNA concentration in epithelial lining fluid and symptomatic cytomegalovirus infection in lung transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 1897–1899
- 49 Gershon AA, LaRussa P, Steinberg AP. Varicella-Zoster Virus. In: Murray PR, ed. *Manual of clinical microbiology*. 8 ed. Washington: ASM Press, 2003: 1319–1330
- 50 Rhodes JC. *Aspergillus fumigatus*: growth and virulence. *Med Mycol* 2006; 44 (Suppl. 1): S77–81
- 51 Summerbell RC, Krajden S, Kane J. Potted plants in hospitals as reservoirs of pathogenic fungi. *Mycopathologia* 1989; 106: 13–22
- 52 Segal BH. Mouldy oldy: how fungus lives among us. *Blood* 2005; 105: 2239
- 53 Stanzani M, Orciuolo E, Lewis R et al. *Aspergillus fumigatus* suppresses the human cellular immune response via gliotoxin-mediated apoptosis of monocytes. *Blood* 2005; 105: 2258–2265
- 54 Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707–717
- 55 Karp JE, Burch PA, Merz WG. An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis. *Am J Med* 1988; 85: 203–206
- 56 Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147–1201
- 57 Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1041–1050
- 58 Siddiqui S, Anderson VL, Hilligoss DM et al. Fulminant mold pneumonitis: an emergency presentation of chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 673–681
- 59 Almyroudis NG, Holland SM, Segal BH. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies. *Med Mycol* 2005; 43 (Suppl. 1): S247–259
- 60 Schwartz S, Thiel E. Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses* 1997; 40 (Suppl. 2): 21–24
- 61 Hachem R, Sumoza D, Hanna H et al. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer* 2006; 106: 1581–1586
- 62 Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373–379
- 63 Kato T, Usami I, Morita H et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in pneumoconiosis: clinical and radiologic findings in 10 patients. *Chest* 2002; 121: 118–127
- 64 Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl. 3): S265–280
- 65 Kadakal F, Uysal MA, Ozgul MA et al. A case report of endobronchial semi-invasive aspergillosis. *Tuber Toraks* 2004; 52: 179–182
- 66 Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988–1999
- 67 Freyschmidt J. *Handbuch diagnostische Radiologie: Thorax*. Bandherausgeber: Galanski M. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003
- 68 Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327–360
- 69 Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl. 3): S225–264

- 70 Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993; 70: 333–338
- 71 Lake FR, Tribe AE, McAleer R et al. Mixed allergic bronchopulmonary fungal disease due to *Pseudallescheria boydii* and *Aspergillus*. *Thorax* 1990; 45: 489–491
- 72 Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005; 60: 1004–1013
- 73 Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805–826
- 74 Kradin RL, Mark EJ. The pathology of pulmonary disorders due to *Aspergillus* spp. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 606–614
- 75 Morell F, Roger A, Cruz MJ et al. Suberosis: clinical study and new etiologic agents in a series of eight patients. *Chest* 2003; 124: 1145–1152
- 76 Hamaguchi R, Saito H, Kegasawa K et al. [A case of hypersensitivity pneumonitis resulting from inhalation of *Aspergillus niger* in a greenhouse worker who raised roses]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009; 47: 205–211
- 77 Yoshida K, Ueda A, Yamasaki H et al. Hypersensitivity pneumonitis resulting from *Aspergillus fumigatus* in a greenhouse. *Arch Environ Health* 1993; 48: 260–262
- 78 Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 782–800
- 79 Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707–717
- 80 Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417–1427
- 81 Rex JH. Galactomannan and the diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1428–1430
- 82 Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4744–4748
- 83 Mattei D, Rapezzi D, Mordini N et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay results in vivo during amoxicillin-clavulanic acid treatment. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5362–5363
- 84 Mennink-Kersten MA, Warris A, Verweij PE. 1,3-beta-D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. *N Engl J Med* 2006; 354: 2834–2835
- 85 Musher B, Fredricks D, Leisenring W et al. *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5517–5522
- 86 Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ et al. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol* 2003; 121: 448–457
- 87 Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 27–34
- 88 Pickering JW, Sant HW, Bowles CA et al. Evaluation of a (1->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5957–5962
- 89 Senn L, Robinson JO, Schmidt S et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 878–885
- 90 Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199–205
- 91 Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al. Multicenter clinical evaluation of the (1->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 654–659
- 92 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–1821
- 93 Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–1596
- 94 Petri MG, Konig J, Moecke HP et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med* 1997; 23: 317–325
- 95 Meersseman W, Lagrou K, Spriet I et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1526–1531
- 96 Worthington M. Fatal candida pneumonia in a non-immunosuppressed host. *J Infect* 1983; 7: 159–161
- 97 Grossi P, Farina C, Fiocchi R, Dalla Gasperina D. Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study. Italian Study Group of Fungal Infections in Thoracic Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2000; 70: 112–116
- 98 Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–189
- 99 Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129: 110–117
- 100 Haron E, Vartivarian S, Anaissie E et al. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 137–142
- 101 Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113: 412–420
- 102 Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–685
- 103 el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583–590
- 104 Rello J, Esandi ME, Diaz E et al. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146–149
- 105 Wood GC, Mueller EW, Croce MA et al. *Candida* sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 599–603
- 106 Pittet D, Monod M, Suter PM et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751–758
- 107 Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004; 48: 181–192
- 108 Hogan DA, Kolter R. *Pseudomonas-Candida* interactions: an ecological role for virulence factors. *Science* 2002; 296: 2229–2232
- 109 Nseir S, Jozefowicz E, Cavestri B et al. Impact of antifungal treatment on *Candida-Pseudomonas* interaction: a preliminary retrospective case-control study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 137–142
- 110 Stringer JR, Beard CB, Miller RF. Spelling *Pneumocystis jirovecii*. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 506
- 111 Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 891–896
- 112 Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100: 663–671
- 113 Baughman RP, Dohn MN, Frame PT. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 1994; 97: 515–522
- 114 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
- 115 Riebold D, Löbermann M, Reisinger EC. Diagnostic features and resistance testing of *Pneumocystis jirovecii*. *J Lab Med* 2008; 32: 35–39
- 116 Morris A, Netravali M, Kling HM et al. Relationship of pneumocystis antibody response to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e64–68
- 117 Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 467–471
- 118 Gupta R, Mirdha BR, Guleria R et al. Diagnostic significance of nested polymerase chain reaction for sensitive detection of *Pneumocystis ji-*

- rovecii in respiratory clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 381–388
- 119 Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 655–664
- 120 Larsen HH, Kovacs JA, Stock F et al. Development of a rapid real-time PCR assay for quantitation of *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2989–2993
- 121 Morris A, Lundgren JD, Masur H et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1713–1720
- 122 Morris A, Kingsley LA, Groner G et al. Prevalence and clinical predictors of *Pneumocystis* colonization among HIV-infected men. *AIDS* 2004; 18: 793–798
- 123 Leigh TR, Kangro HO, Gazzard BG et al. DNA amplification by the polymerase chain reaction to detect sub-clinical *Pneumocystis carinii* colonization in HIV-positive and HIV-negative male homosexuals with and without respiratory symptoms. *Respir Med* 1993; 87: 525–529
- 124 Huang L, Crothers K, Morris A et al. *Pneumocystis* colonization in HIV-infected patients. *J Eukaryot Microbiol* 2003; 50 (Suppl.): 616–617
- 125 Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE et al. Limited asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2003; 187: 901–908
- 126 Wakefield AE, Pixley FJ, Banerji S et al. Detection of *Pneumocystis carinii* with DNA amplification. *Lancet* 1990; 336: 451–453
- 127 Nevez G, Magois E, Duwat H et al. Apparent absence of *Pneumocystis jirovecii* in healthy subjects. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e99–101
- 128 Beard CB, Fox MR, Lawrence GG et al. Genetic differences in *Pneumocystis* isolates recovered from immunocompetent infants and from adults with AIDS: Epidemiological Implications. *J Infect Dis* 2005; 192: 1815–1818
- 129 Nevez G, Guyot K, Totet A et al. Pulmonary colonisation with *Pneumocystis carinii* in an immunosuppressed HIV-negative patient: detection and typing of the fungus by PCR. *J Med Microbiol* 2001; 50: 198–200
- 130 Sing A, Geiger AM, Hogardt M, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage among cystic fibrosis patients, as detected by nested PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2717–2718
- 131 Sing A, Roggenkamp A, Autenrieth IB, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage in immunocompetent patients with primary pulmonary disorders as detected by single or nested PCR. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3409–3410
- 132 Calderon EJ, Regordan C, Medrano FJ et al. *Pneumocystis carinii* infection in patients with chronic bronchial disease. *Lancet* 1996; 347: 977
- 133 Morris A, Sciruba FC, Lebedeva IP et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 408–413
- 134 Probst M, Ries H, Schmidt-Wieland T, Serr A. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in patients with chronic lung diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 644–645
- 135 Morris A, Sciruba FC, Norris KA. *Pneumocystis*: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2008; 5: 43–51

Bisher erschienene Beiträge dieser Serie

- 1 Strassburg A et al. Infektionsdiagnostik in der Pneumologie. Teil 1: Übersicht und Methoden. *Pneumologie* 2008; 62: 730–743
- 2 Rohde G et al. Nachweis von Atemwegsviren – Wie, warum, wann und wo? *Pneumologie* 2009; 63: 14–22
- 3 Gillissen A et al. Biomarker bei infektiösen und nicht infektiösen Lungenerkrankungen außer Malignomen. *Pneumologie* 2009; 63: 439–450
- 4 Ott S et al. Die Rolle von Viren bei tiefen Atemwegsinfektionen des Erwachsenen. Teil 1: Erreger, Pathogenese und Diagnostik. *Pneumologie* 2009; 63: 709–717
- 5 Ott S et al. Die Rolle von Viren bei tiefen Atemwegsinfektionen des Erwachsenen. Teil 2: Akute Bronchitis, exacerbierte COPD, Pneumonie und Influenza. *Pneumologie* 2010; 64: 18–27
- 6 Ott S et al. Die Rolle von Viren bei tiefen Atemwegsinfektionen des Erwachsenen. Teil 3: Therapie und Prävention. *Pneumologie* 2010; 64: 115–123
- 7 Höffken G et al. Aktuelle Konzepte zum mikrobiologischen Nachweis von Atemwegserregern. *Pneumologie* 2010; 64: 184–193
- 8 Strassburg A et al. Infektionsdiagnostik in der Pneumologie. Teil 2: Nachweis von bakteriellen Mikroorganismen aus dem Tracheobronchialsystem: Infektion oder Kolonisation? *Pneumologie* 2010; 64: 291–299
- 9 Rupp J et al. Diagnostik von Pilz-Infektionen der Lunge. *Pneumologie* 2010; 64: 300–310