



Infektionen nach Lungentransplantation

Miriam Songa Stegemann, Tilman Lingscheid und Frieder Pfäfflin, Berlin

Lungentransplantationen stehen unter den Organtransplantationen nach Nieren- und Lebertransplantationen an dritter Stelle in Deutschland. Die Überlebensrate bei lungentransplantierten Patienten liegt unter der anderer Organtransplantierte. Infektionen beeinflussen die Morbidität und Mortalität der Patienten entscheidend. Dabei spielt der Zeitraum seit der Transplantation bis zum Auftreten der Infektion eine Rolle in der Eingrenzung des auslösenden Erregerspektrums. Die Zunahme von Infektionen mit multiresistenten Erregern stellt eine besondere Herausforderung unserer Zeit dar und macht einen umsichtigen Antiinfektiva-Einsatz wichtiger denn je. In Deutschland seltenere Erreger wie *Mycobacterium tuberculosis* und Erreger, die bei Immunkompetenten keine oder milder verlaufende Infektionen hervorrufen, gefährden Lungentransplantierte in besonderer Weise. Des Weiteren besteht aufgrund der nötigen Immunmodulation, der reduzierten mukoziliären Clearance und des verminderten Hustenstoßes ein erhöhtes Risiko für Infektionserkrankungen durch bestimmte nichttuberkulöse Mykobakterien, Pilze und Viren. Das Interaktionspotential vieler Antiinfektiva mit Immunsuppressiva erfordert regelmäßige Konzentrationsbestimmungen im Blut. Screening-, Präventions- und Prophylaxemaßnahmen sind prognostisch bedeutend. Die multidisziplinäre Behandlung im Team ist wesentlich für die optimale Versorgung der Patienten und deren Prognose.

Arzneimitteltherapie 2020;38:56–66.

In Deutschland wurden im Jahr 2018 nach Daten der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) 375 Lungentransplantationen durchgeführt. Die häufigsten Indikationen sind chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, gefolgt von interstitiellen Lungenerkrankungen und zystischer Fibrose. Zum 31.12.2018 standen 517 Patienten auf der Warteliste für eine Transplantation, von denen 314 als transplantabel und 203 als nicht transplantabel eingestuft waren [8]. In fünfzehn deutschen Zentren werden Lungentransplantationen durchgeführt. Die Vergabe von Spenderlungen erfolgt in Deutschland seit 2011 nach dem Lung Allocation Score (LAS). Dieser beinhaltet eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit des 1-Jahres-Überlebens sowohl während der Zeit auf der Warteliste als auch nach Transplantation. Ein höherer LAS ist mit einer höheren Priorität für eine Organzuteilung verbunden. Die Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) führt ein Register mit mittlerweile über 64 000 Transplantatempfängern aus mehr als 100 Transplantationszentren [32]. Gemäß dem Bericht von 2019 beträgt das mediane Überleben nach Lungentransplantation 6,2 Jahre. Die häufigsten Todesursachen nach Transplantation unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach der Transplantation. In den ersten Stunden bis Tagen nach Transplantation dominiert eine primäre Dysfunktion des Transplantats (acute lung allograft dysfunction; ALAD), während nach über einem Jahr die chronische Dysfunktion des Transplantats (chronic lung allograft dysfunction,

CLAD) führend ist. Infektionen sind zu jedem Zeitpunkt nach Transplantation eine wichtige Todesursache mit etwa 35 % der Todesfälle innerhalb des ersten Jahres und 20 % der Todesfälle im Anschluss an das erste Jahr. Aufgrund des direkten Kontakts mit der Umwelt ist die Lunge gegenüber einer Vielzahl von Erregern exponiert. Im Folgenden soll eine Übersicht über verschiedene infektiöse Komplikationen gegeben werden. Detaillierte Empfehlungen können den Leitlinien der American Society of Transplantation (AST) entnommen werden. In einem im September 2019 erschienenen Sonderheft von *Clinical Transplantation* sind 41 einzelne Leitlinien zu verschiedenen Infektionen enthalten.

Bakterielle Infektionen

Die bakterielle Pneumonie stellt eine häufige Infektion bei lungentransplantierten Patienten dar. Die Inzidenz wurde in einer prospektiven Studie mit 72 Pneumonien pro 100 Lungentransplantationen pro Jahr beschrieben mit einem Anteil von 82 % bakterieller Pneumonien. Das zu erwartende Erregerspektrum richtet sich sowohl nach dem Zeitpunkt post-Transplantation als auch nach dem Umfeld des Patienten. Bei 30 bis 40 % aller lungen-

Dr. med. Miriam Songa Stegemann, Dr. med. Tilman Lingscheid, Dr. med. Frieder Pfäfflin, Medizinische Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, E-Mail: miriam.stegemann@charite.de

transplantierten Patienten kommt es in den ersten zwei Monaten nach Transplantation zu einer bakteriellen Pneumonie. Davon ist der erste Monat nach Transplantation der risikoreichste für die Entwicklung einer Pneumonie [3, 10]. In der frühen Phase ist die Pneumonie in der Regel als nosokomiale (im Krankenhaus erworbene) Pneumonie einzustufen bzw. in selteneren Fällen durch eine Donorbedingte Transmission. Im weiteren post-Transplantationsverlauf verschiebt sich das Spektrum in Richtung ambulant erworbene (community acquired) Pneumonie (CAP). Unabhängig davon sollte bei jedem Patienten das individuelle und gegebenenfalls bekannte Erregerspektrum bzw. der Besiedlungsstatus berücksichtigt werden, insbesondere wenn multiresistente Erreger (auch prä-Transplantation) bekannt sind. Des Weiteren können opportunistische bakterielle Erreger wie beispielsweise *Stenotrophomonas maltophilia* oder Nocardien Pneumonien verursachen.

Eine entsprechende mikrobiologische Diagnostik sollte bei dem Verdacht auf eine bakterielle Pneumonie immer erfolgen. Dies umfasst die Asservierung einer ausreichenden Anzahl von Blutkulturen, Sputumkulturen sowie einer bronchoalveolären Lavage (BAL), auch zum Ausschluss anderer Infektionen.

Die Antibiotikatherapie sollte zum einen das Erregerspektrum des Patienten abdecken, zum anderen sollten verschiedene andere Faktoren bei der Substanzwahl berücksichtigt werden, darunter die spezifische Umweltexposition (Tierkontakte, Kontakt zu kontaminiertem Wasser etc.), Jahreszeit und Zeitraum seit der Transplantation. Am relevantesten ist das individuelle Erregerspektrum, das bekannte Erreger des Donors und des Empfängers einschließt. Vonseiten des Empfängers sind in der Regel zahlreiche Vorbefunde vorhanden, aus der Donor-Lunge werden intraoperativ mikrobiologische Proben entnommen. Daraus ergibt sich eine individuelle antibiotische Therapie.

Standardmäßig sollte die Erstlinientherapie ein Beta-Lactam-Antibiotikum mit Anti-Pseudomonas-Aktivität beinhalten.

Entsprechend der mikrobiologischen Befunde sollte die antibiotische Therapie im Verlauf gezielt umgestellt bzw. auf ein möglichst schmales Spektrum deeskaliert werden. Multiresistente Erreger, insbesondere Carbapenemase-produzierende *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolate oder Enterobakterien, spielen eine wichtige Rolle und erschweren die Therapie der Lungentransplantat-Pneumonie. In den letzten Jahren wurden einige neue Präparate bzw. Kombinationen für die Behandlung von Infektionen durch resistente Erreger zugelassen. Bei den Kombinationspräparaten han-

delt es sich um Ceftazidim/Avibactam (Dosis 2,5 g [2/0,5 g] 3-mal täglich i. v.) sowie Ceftolozan/Tazobactam (Dosis 3 g [2/1 g] 3-mal täglich i. v.), die eine erhaltene Aktivität bei ESBL- und unterschiedlichen Carbapenemase-produzierenden Enterobakterien sowie einigen Carbapenem-resistenten *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten haben. In nächster Zukunft wird zudem mit Meropenem/Vaborbactam ein weiteres Kombinationspräparat auch in Deutschland erhältlich sein. Diese Präparate können eine Alternative zum Reserveantibiotikum Colistin darstellen, das sonst in diesen Fällen eingesetzt werden muss und mit mehr Nebenwirkungen wie Nierenversagen verbunden ist. Ein kalkulierter Einsatz der neuen Substanzen ist allerdings nicht empfohlen, sondern nur die gezielte Therapie bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger.

Bei klinischem Verdacht auf intrazelluläre Erreger – beispielsweise *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* oder *Legionella* spp. – sollte eine kalkulierte Therapie mit einem Makrolid-Antibiotikum (z. B. Clarithromycin 2-mal 500 mg p. o.) erfolgen oder alternativ – nachrangig – mit einem Fluorchinolon. Relevant sind in diesem Fall die Anpassung der immunsuppressiven Therapie (Reduktion der Calcineurin-Inhibitor-Dosis in der Regel notwendig) und engmaschige Serumspiegelkontrollen (s. u. Tbc-Kapitel). Die amerikanische AST-Leitlinie empfiehlt bei stationärer Aufnahme eine kalkulierte Therapie für intrazelluläre Erreger; dies ist vor allem im späteren Transplantationsverlauf relevant, wenn das Erregerspektrum mehr dem einer CAP entspricht [10].

Die Nokardiose ist vergleichsweise selten (3 bis 4% aller Transplantierten), geht aber mit einer hohen Mortalität von etwa 50% einher. Die Infektion tritt eher im späten Verlauf auf und sollte immer differenzialdiagnostisch bedacht werden. Daher sollte die mikrobiologische Sicherung im Zuge der initialen BAL ebenfalls angefordert werden. Die Therapie erfolgt mit Cotrimoxazol (TMP-SMX), mit einer Dosis von 15 mg/kg in drei bis vier Gaben (Dosis auf den TMP-Teil bezogen). Für eine ausführliche Empfehlung wird auf die Leitlinie der AST zur Nokardiose verwiesen [26].

Mykobakterielle Infektionen

Tuberkulose (Tbc)

Lungentransplantierte Patienten zeigen eine deutlich erhöhte Inzidenz für eine Tuberkulose (Tbc) durch *Mycobacterium tuberculosis* bzw. Mykobakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes sowohl im Vergleich zur gesamten Bevölkerung als auch zu Patienten mit Endorganschäden, die keine Transplantation erhalten. Das Risiko einer Infektion ist in Ländern mit entsprechend hohen Prävalenzen besonders hoch. Lungentransplantierte Patienten sind im Vergleich zu anderen Organ-transplantierten Patienten besonders ge-

Tab. 1. Arzneimittel bei Tuberkulose und Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien – Auszug

Arzneimittel	Dosis	Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Interaktion mit Immunsuppression
Isoniazid	5 mg/kg, 1 x tgl., max. 300 mg	Hepatotoxizität, Neurotoxizität, Zytopenien	Corticosteroide
Rifampicin	10 mg/kg, max. 600 mg, 1 x tgl.	Hepatotoxizität (CYP3A4-Induktion), Zytopenien, roter Urin, Exanthem, interstitielle Nephritis	Reduktion der Spiegel von: ■ Corticosteroiden ■ Calcineurin-Inhibitoren ■ mTOR-Inhibitoren ■ MMF
Pyrazinamid	25 (20–30) mg/kg, 1 x tgl., max. 2,5 g	Hepatotoxizität	Ggf. Ciclosporin
Ethambutol	15–25 mg/kg, max. 1600 mg, 1 x tgl.	Hepatotoxizität, Optikusneuritis, Neurotoxizität	
Rifabutin	5 mg/kg, max. 300 mg, 1 x tgl.	wie Rifampicin	Wie Rifampicin, aber weniger ausgeprägt
Bedaquilin	400 mg 1 x tgl. über 2 Wochen, dann 200 mg, 3 x pro Woche	QT-Verlängerung, GIT-Beschwerden, Hepatitis	
Amikacin	15 mg/kg, max. 1–1,5 g; initial tgl., im Verlauf 3 x pro Woche (i. v.)	Nephrotoxizität, Ototoxizität, PNP	
Levofloxacin	500–1000 mg, 1 x tgl.	Tendinitis, psychiatrische Symptome, Senkung der Krampfschwelle, QT-Verlängerung	Steigerung der Spiegel von ■ Calcineurin-Inhibitoren
Moxifloxacin	400 mg, 1 x tgl.	Tendinitis, psychiatrische Symptome, Senkung der Krampfschwelle, QT-Verlängerung	
Cycloserin	10–15 mg/kg, max. 1 g, 1 x tägl.	Psychiatrische Symptome, PNP	Isoniazid
Linezolid	300–600 mg, 1 x tgl.	Myelosuppression, Thrombopenie, Leukopenie, PNP	
Clofazimin	100 mg, 1 x tgl.	Hautfarbe-Veränderungen, Phototoxizität, QT-Verlängerung	
Ethionamid und Prothionamid	750 mg, 1 x tgl.	Psychiatrische Symptome, PNP, GIT-Beschwerden	Isoniazid, Cycloserin
Imipenem-Cilastin	1000/1000 mg, 2–3 x tägl. (i. v.)	Exanthem, GIT-Beschwerden, Krampfanfälle	Ggf. Steigerung der Spiegel von ■ Ciclosporin
Pretomanid	200 mg, 1 x tgl.	PNP, GIT-Beschwerden, Akne, Anämie, QT-Verlängerung	
Clarithromycin	500 mg, 2 x tgl.	CYP3A4-Inhibition, QT-Verlängerung, Hepatotoxizität, Hörminderung	Steigerung der Spiegel von: ■ Calcineurin-Inhibitoren ■ mTOR-Inhibitoren
Azithromycin	250–500 mg, 1 x tgl.	CYP3A4- Inhibition, QT-Verlängerung, Hepatotoxizität, Hörminderung	Steigerung der Spiegel von: ■ Calcineurin-Inhibitoren ■ mTOR-Inhibitoren
Tigecyclin	1 x 100 mg i. v., dann 50 mg i. v. alle 12 h i. v.	GIT-Intoleranz	

Alle Dosierungen verstehen sich p. o., sofern nicht anders gekennzeichnet. CYP: Cytochrom P450; GIT: Gastrointestinaltrakt; i. v.: intravenös; MMF: Mycophenolat-Mofetil; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; PNP: periphere Neuropathie

fährdet, eine Tbc zu entwickeln. Die meisten Fälle treten im ersten Jahr nach Transplantation auf. Eine Donor-bedingte Transmission einer Tbc ist sehr selten [31]. Insgesamt stellt eine post-Transplantation-Tbc eine relevante Infektion dar, die aufgrund einer geschätzten Mortalität von etwa 20% in jedem Fall therapiert werden muss.

Klinisch präsentiert sich eine Tbc bei transplantierten Patienten häufiger als disseminierte Infektion ohne typische pulmonale Kavernenbildung oder generell als extrapulmonale Manifestation. Es besteht seltener die typische Klinik aus Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Husten, aber deutlich häufiger Fieber im Sinne einer Primärinfektion.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bei klinischem Verdacht auf eine aktive pulmonale Tbc sollte eine diagnostische Bronchoskopie mit BAL und gegebenenfalls Biopsie durchgeführt werden; bei Verdacht auf extrapulmonale Tbc sollte die Verdachtsdiagnose ebenfalls entsprechend mikrobiologisch und histologisch gesichert werden. Neben der Mikroskopie und Kultur sollte stets eine PCR einschließlich der molekulargenetischen Testung auf eine Rifampicin-Resistenz durchgeführt werden.

Nebenwirkungen und zahlreiche Medikamenteninteraktionen erschweren die Therapie der post-Transplantation-Tbc.

Die Wahl der Präparate unterscheidet sich nicht von der Therapie bei immunkompetenten Patienten: Sie besteht aus einer Vierfachtherapie über die ersten zwei Monate mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid sowie einer Zweifachtherapie mit Isoniazid und Rifampicin für weitere vier Monate. Eine tägliche Einnahme wird empfohlen.

Tabelle 1 listet die relevanten Wirkstoffe auf. Die größte Schwierigkeit liegt im massiven Interaktionspotenzial von Rifampicin mit der immunsuppressiven Therapie insbesondere der Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin und Tacrolimus, deren Abbau durch Rifampicin gesteigert wird. Erhöhte Abstoßungsraten unter Rifampicin-Therapien sind hinreichend beschrieben [1]. Die Dosen der Calcineurin-Inhibitoren müssen daher erfahrungsgemäß mehr als verdoppelt werden; engmaschige Spiegelkontrollen bei Therapiebeginn sind essenziell. Dennoch wird eine Rifampicin-basierte Therapie empfohlen, primär aufgrund der starken mykobakteriziden Wirkung. Als Alternative steht in Deutschland Rifabutin zur Verfügung. Aufgrund des weniger ausgeprägten Interaktionspotenzials bei ähnlicher Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis* wird es bei transplantierten Patienten oft bevorzugt [6, 31].

Eine weitere Schwierigkeit der Therapie stellt die kumulative Hepatotoxizität aller Erstlinien-Tbc-Arzneimittel dar. Daher ist ein regelmäßiges Monitoring der Leberwerte notwendig; bei relevanter Hepatotoxizität muss gegebenenfalls die Therapie auf Zweitlinienarzneimittel umgestellt werden. Eine Tbc durch multiresistente Erreger ist unter transplantierten Patienten noch vergleichsweise selten. Erfahrungen zur Verwendung der Zweitlinientherapien bei lungentransplantierten Patienten basieren daher auf Fallberichten. Therapieempfehlungen sollten sich an den Leitlinien für immunkompetente Patienten orientieren. In den letzten Jahren wurden neue Tbc-spezifische Präparate zugelassen, die in Fällen einer multi- oder extrem-resistenten Tbc eingesetzt werden können bzw. aktuell in Studien weiter untersucht werden [15], darunter Bedaquilin und Delamanid sowie seit Kurzem Pretomanid (bisher nur in den USA zugelassen).

Die Dauer der Therapie richtet sich nach der Organmanifestation. Eine unkomplizierte pulmonale Tbc sollte wie bei immunkompetenten Patienten über sechs Monate therapiert werden; eine längere Therapiedauer ist bei extrapulmonaler oder prolongiert offener pulmonaler Tbc indiziert.

Lungentransplantierte Patienten mit der Diagnose einer latenten Tbc-Infektion (LTBI) mit einem positiven Interferon-Gamma-Release-Assay und/oder Tuberkulin-Hauttest ohne Anhalt für eine akute Infektion sollten nach aktuellen Leitlinien eine sogenannte Chemoprävention erhalten. Diese wird entweder mit Isoniazid (5 mg/kg, max. 300 mg, 1-mal täglich) über neun Monate oder mit Rifampicin (600 mg, 1-mal täglich) über vier Monate durchgeführt. Alternativ können beide Präparate als Kombination über drei bis vier Monate gegeben werden. Auch hier ist die Überwachung der Leberfunktion und der Interaktionen notwendig [27].

Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien

Auch hinsichtlich Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) sind lungentransplantierte Patienten besonders gefährdet – sowohl im Vergleich zur Normalbevölkerung als auch zu anderen organtransplantierten Patienten. Die ständige Exposition gegenüber ubiquitär vorkommenden NTM kann zu einer Kolonisation der Atemwege führen. Das wiederum stellt einen Risikofaktor für eine spätere Infektion dar. Ferner haben lungentransplantierte Patienten neben der hochdosierten Immunsuppression, trotz Transplantation, strukturelle Lungenschäden, was eine Infektion ebenso fördern kann.

Bei lungentransplantierten Patienten wird die Inzidenz auf bis zu 2 % aller Empfänger geschätzt, exakte Inzidenzraten existieren jedoch nicht. Im Gegensatz zur Tbc ist der Zeitpunkt der Infektion später bzw. seltener im ersten Jahr post-Transplantation [9].

Es sind mehr als 140 NTM-Spezies identifiziert; die am häufigsten isolierten NTM-Arten bei transplantierten Patienten sind Erreger aus dem *Mycobacterium-avium-intracellulare*-Komplex, *M. kansasii*, *M. xenopi*, und *M. abscessus* [17]. Die Infektion manifestiert sich typischerweise pleuropulmonal. Symptome sind Husten, Luftnot und Sputum. Radiologisch lassen sich typische, aber heterogene Zeichen nachweisen, teilweise besteht Kavernenbildung wie bei der Tbc, oft auch noduläre oder fokale Verdichtungen, Bronchiektasien und/oder das Tree-in-bud-Zeichen. Disseminierte systemische Infektionen, die von der Lunge ausgehen, sind möglich und vor allem für *M. abscessus* beschrieben.

Die Diagnose einer NTM ist schwierig und muss in differenzialdiagnostischer Abwägung zu anderen gegebenenfalls wahrscheinlicheren Erkrankungen bzw. Infektionen gestellt werden. Eine Schwierigkeit besteht in erster Linie in der Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion.

Die Leitlinien empfehlen daher, neben den klinischen und radiologischen Kriterien zur Diagnosestellung eine ausgiebige mikrobiologische Diagnostik durchzuführen. Diese sollte eine mikroskopische bzw. kulturelle Untersuchung aus mindestens zwei Sputumproben oder einer bronchoalveolären Lavage oder Lungenbiopsie beinhalten. Zur weiteren und schnelleren Abklärung sollte auch eine NTM-PCR durchgeführt werden. Die Diagnosestellung muss in Zusammenschau aller Befunde erfolgen.

Die Therapie richtet sich in erster Linie nach dem jeweiligen NTM-Isolat.

Eine Resistenztestung ist bei NTM-Erregern nicht immer möglich. Daher werden Erreger-abhängige Kombinationstherapien empfohlen.

Kalkulierte NTM-Therapien ohne mikrobiologischen Nachweis, aber bei hohem klinischem Verdacht stellen eine besondere Herausforderung dar und sollten nach Möglichkeit im Rahmen eines infektiologischen Konsils besprochen werden. Etablierte Kombinationstherapien sind wie folgt:

- **M.-avium-Komplex:** Azithromycin oder Clarithromycin plus Rifabutin plus Ethambutol; bei der Kombination spielt das Makrolid die zentrale Rolle, daher sollte eine Resistenz ausgeschlossen sein und niemals eine Monotherapie durchgeführt werden. Die Therapiedauer beträgt mindestens 12 Monate ab erster negativer Kultur.
- **M. kansasii:** Rifabutin plus Ethambutol plus Isoniazid oder Clarithromycin; eine Resistenztestung auf Rifampicin sollte durchgeführt werden. Die Therapiedauer beträgt mindestens 18 Monate bzw. mindestens 12 Monate ab negativer Kultur.
- **M. xenopi:** Azithromycin oder Moxifloxacin plus Rifabutin plus Ethambutol ± ein 4. Präparat (z. B. Isoniazid); Therapiedauer mindestens 12 Monate.
- **M. abscessus:** Azithromycin plus zwei parenterale Präparate (z. B. Amikacin, Imipenem-Cilastin, Tigecyclin, Cefoxitin). Eine Resistenztestung sollte angestrebt werden. Leitlinien empfehlen den Beginn mit einer Dreifach-Therapie über mindestens einen Monat bzw. bis zum Erhalt des Resistogramms, um dann gezielt die Therapie gegebenenfalls zu deeskalieren. Insgesamt sind M.-abscessus-Infektionen schwer zu therapieren [17, 28].

Da wie bei der Therapie der Tbc diverse Interaktionen mit der Immunsuppression bestehen, müssen engmaschige Spiegelkontrollen, beispielsweise der Calcineurin-Inhibitoren, durchgeführt werden. Rifabutin ist auch hier aufgrund des geringeren Interaktionspotenzials Rifampicin vorzuziehen; dennoch bestehen durch den Einsatz der Makrolide zusätzlich weitere Interaktionen. Dosierungen,

Interaktionen und Nebenwirkungen der gegen Mykobakterien wirksamen Substanzen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Pilzinfektionen

Pilzinfektionen zählen mit einer kumulativen Inzidenz von 8,6% über ein Jahr zu den häufigen Komplikationen nach Lungentransplantation. Am häufigsten sind Pilzinfektionen mit *Aspergillus* und *Candida* spp. Differenzialdiagnostisch müssen andere, wenn auch seltener vorkommende Pilze in Erwägung gezogen werden. Hierzu zählen *Cryptococcus* spp., Erreger der Mucormykose, in Abhängigkeit des epidemiologischen Risikos bei entsprechender Reiseanamnese endemische Pilze (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces* spp.) sowie *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp. Aufgrund der nötigen Immunmodulation, der reduzierten mukoziliären Clearance und des abgeschwächten Hustenstoßes besteht für Lungentransplantierte besonders bei *Aspergillus*-Kolonisation ein erhöhtes Risiko, an Pilzinfektionen nach Inhalation der in der Umwelt teilweise ubiquitär vorkommenden Pilze zu erkranken [2]. Therapie- und Präventionsmaßnahmen sind **Tabelle 2** zu entnehmen.

Aspergillus spp.

Etwa 6% aller lungentransplantierten Patienten entwickeln eine invasive Aspergillose. *Aspergillus fumigatus* spielt die wichtigste Rolle als Erreger. Seltener sind Infektionen mit *Aspergillus terreus*, *A. flavus* und *A. niger*. Dabei muss die intrinsische Resistenz von *A. terreus* gegen Amphotericin B in vitro berücksichtigt werden. Klinisch manifestiert sich die Infektion meist als Tracheobronchitis, invasive pulmonale Aspergillose, als lokal invasive Aspergillose der bronchialen Anastomose oder als disseminierte Erkrankung. Selten sind auch andere Organe wie die Nasennebenhöhlen und das ZNS betroffen. Der bronchoskopische Nachweis eines Erythems, Pseudomembranen und Ulzerationen sind wegweisend für die Diagnosestellung. Die Sicherung der Diagnose erfordert den histopathologischen Nachweis mit invasivem Wachstum in das Gewebe und/oder kulturellen Nachweis, allerdings ist die invasive Materialentnahme nicht immer ohne zu hohes Risiko umsetzbar. Häufig wird die Diagnose auf der Grundlage von CT-morphologischen Veränderungen in Kombination mit dem mikroskopischen und kulturellen Nachweis von Pilzen in der BAL gestellt. Die Wertigkeit eines serologischen Nachweises von Galaktomannan aus der BAL bzw. im Blut ist bei lungentransplantierten Patienten nicht eindeutig geklärt [13, 14].

Die systemische Standardtherapie besteht aus Voriconazol in Kombination mit einer inhalativen Gabe von vernebeltem Amphotericin B.

Tab. 2. Pilzinfektionen – Therapie und Prävention

Infektion/ Erkrankung	Spezifische Therapie	Spezifische Prävention	Kommentar
Aspergillose	<ul style="list-style-type: none"> ■ Voriconazol 6 mg/kg i. v./p. o. alle 12 h an Tag 1, anschließend 4 mg/kg i. v./p. o. alle 12 h ■ Isavuconazol 3 × 200 mg i. v./p. o. an Tag 1 und Tag 2, anschließend Isavuconazol 1 × 200 mg i. v./p. o./d ■ Liposomales Amphotericin B 3–5 mg/kg/d i. v. ■ Caspofungin 70 mg i. v. an Tag 1, anschließend 50 mg i. v./d bis 80 kg KG, 70 mg i. v./d bei > 80 kg KG ■ Anidulafungin 200 mg i. v. an Tag 1, anschließend 100 mg i. v./d ■ Micafungin 100–150 mg i. v./d 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amphotericin B per Inhalationem ■ Systemische Azol-Prophylaxe [20], kein standardisiertes Vorgehen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Voriconazol: ab Tag 4 TDM, Ziel-Talkonzentration 1–5,5 mg/l ■ Micafungin: off Label, siehe BfArM-Checkliste
Mukormykose	<ul style="list-style-type: none"> ■ Liposomales Amphotericin B 10 mg/kg/d i. v. ■ Isavuconazol 3 × 200 mg i. v./p. o. an Tag 1 und Tag 2, anschließend Isavuconazol 200 mg ■ Posaconazol i. v. oder Tabletten p. o. 2 × 300 mg Tag 1, anschließend Posaconazol 1 × 300 mg/d 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Notfall ■ Immer chirurgische Sanierung
Invasive Candidiasis und Candidämie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Caspofungin 70 mg i. v. an Tag 1, anschließend 50 mg i. v./d bis 80 kg KG, 70 mg i. v./d bei > 80 kg KG ■ Anidulafungin 200 mg i. v. an Tag 1, anschließend 100 mg i. v./d ■ Micafungin 100–150 mg i. v./d <p>Alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Fluconazol Loading-Dose 12 mg/kg, anschließend 6 mg/kg/d i. v./p. o. 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Speziesdifferenzierung und Resistenztestung ■ Micafungin s. o. ■ Fluconazol-Oralisierung: wenn klinische Besserung und keine Fluconazol-Resistenz vorliegt
Kryptokokkose	<ul style="list-style-type: none"> ■ Induktionstherapie: Liposomales Amphotericin B 3–4 mg/kg/d + Flucytosin 100 mg/kg/d (mind. 4–6 Wochen) ■ Konsolidierungstherapie: Fluconazol 400–800 mg/d (8 Wochen) ■ Erhaltungstherapie: Fluconazol 200–400 mg/d (mind. 6–12 Wochen) 		
Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP)		<ul style="list-style-type: none"> ■ 80 mg TMP/400 mg SMX 1 x/d oder ■ 160 mg TMP/800 mg SMX 3 x/Woche 	

i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; p. o.: per os; SMX: Sulfamethoxazol; TDM: Therapeutisches Drug-Monitoring; TMP: Trimethoprim

Bei Tracheobronchitis mit schwerem lokalem invasivem Befall der bronchialen Anastomose ist die bronchoskopische Abtragung nekrotischen Materials indiziert, um eine Obstruktion der Atemwege zu verhindern. Bei schweren Fällen einer invasiven Aspergillose ist eine Kombinationstherapie von Voriconazol mit einem Echinocandin empfohlen [23]. Ab Tag 4 der Voriconazol-Gabe sollte ein therapeutisches Drug-Monitoring mit einem Tal-Zielspiegel zwischen >1 mg/l und <5,5 mg/l durchgeführt werden. Der Einsatz von Voriconazol stellt häufig aufgrund seines hohen Interaktionspotenzials mit Immunsuppressiva wie Tacrolimus, Ciclosporin und Sirolimus ein relevantes Problem dar. Wegen der Inhibierung von Cytochrom-P450–3A4 können die Serumkonzentrationen der Immunsuppressiva deutlich erhöht werden. Isavuconazol stellt aufgrund eines reduzierten Risikos für QT-Verlängerung, Leber- oder Nierenfunktionsstörung oder bestimmte Arzneimittelinteraktionen eine Alternative zu Voriconazol dar. Bei Verdacht auf eine Durchbruchmykose nach Triazolprophylaxe ist eine Umstellung auf liposomales Amphotericin B oder ein Echinocandin angezeigt. Aktuell geht man in Deutschland von sehr niedrigen Azol-Resistenzraten aus [33]. Die Therapiedauer beträgt mindestens sechs bis zwölf Wochen, bei kompliziertem Verlauf und schwerer Immunsuppression ist eine deutlich längere Therapiedauer indiziert [23].

Candida spp.
Candida-Infektionen treten bei lungentransplantierten Patienten meist in Form von septischen Infektionen auf. Invasive Candida-Pneumonien kommen selbst bei lungentransplantierten Patienten fast nie vor [21, 22]. Der häufige Nachweis von Candida in den respiratorischen Sekreten stellt in aller Regel eine Kolonisation der Atemwege und keine Indikation zur systemischen antimykotischen Therapie dar.

Mucorales

Als schwerwiegende opportunistische Pilzkrankung tritt die Mukormykose selten nach Lungentransplantation auf. Sie manifestiert sich meist pulmonal, seltener auch als invasive Mykose der bronchialen Anastomose und gastrointestinal. Charakteristisch ist eine Gefäßinvasion durch die Hyphen, die zu Gewebe-Infarzierung und -Nekrose führt. Typisch ist die sehr rasche Progredienz der Erkrankung, was unter anderem die schlechte Prognose mit einer Mortalität von 87% erklärt. Die rasche Therapieeinleitung ist prognoseentscheidend. Sie besteht aus einer Kombination aus chirurgischer Fokussanierung mit Debridement des befallenen Gewebes und Einleitung einer antimykotischen Therapie. So sollte schon bei Verdacht auf eine Mukormykose hochdosiertes liposomales Amphotericin B (10 mg/kg/Tag ab Tag 1) eingesetzt werden [5]. Bei Therapieansprechen ist eine Oralisierung der Therapie und Umstellung auf Isavuconazol oder Posaconazol möglich. Auch in der Zweitlinientherapie spielen die Azol-Präparate eine Rolle.

Cryptococcus spp.

Die pulmonale und disseminierte Kryptokokkose ist eine seltene Komplikation nach Lungentransplantation. Die Therapie besteht aus einer Induktionstherapie mit liposomalem Amphotericin B und Flucytosin und anschließender Konsolidierungstherapie mit hoch dosiertem Fluconazol [4]. Nach Start der Therapie kann ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) auftreten [30].

Pneumocystis jirovecii (PJP)

Aufgrund der regelmäßigen Einnahme einer lebenslangen Prophylaxe ist die Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) sehr selten geworden. Die Prophylaxe wird in aller Regel mit TMP-SMX durchgeführt. Ohne Prophylaxe entwickeln bis zu 15% der Lungentransplantierten eine PJP [29].

Virale Infektionen

Es besteht eine ständige Gefahr der Exposition gegenüber respiratorischen Viren (in erster Linie Influenza-Virus, Respiratory-syncytial-Virus [RSV], Parainfluenza-Virus, Adenovirus, humanes Metapneumovirus [hMPV], Rhinovirus). Zusätzlich kann die Lunge durch Infektionen mit nicht primär respiratorischen Viren gefährdet werden (in erster Linie Zytomegalie-Virus [CMV], Varizella-Zoster-Virus [VZV], Herpes-simplex-Virus [HSV]). Therapie- und Präventionsmaßnahmen für die einzelnen Erreger sind **Tabelle 3** zu entnehmen.

Respiratorische Viren

Infektionen mit respiratorischen Viren sind relevant, da sie mit ernsthaften Komplikationen einhergehen können. Die durch die virale Infektion hervorgerufenen Schleimhautschäden können eine sekundäre Kolonisation und Infektion mit Bak-

terien und Pilzen begünstigen. Ebenso besteht eine klare Korrelation zur CLAD, vermutlich bedingt durch die Freisetzung von Alloantigenen aufgrund der Mukosaschädigung.

Bei jedem Patienten mit Fieber, neuen respiratorischen Symptomen und/oder einer Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV₁) sollte eine Diagnostik auf respiratorische Viren erfolgen.

Sinnvoll sind die Untersuchung von Nasopharynx-Abstrich, Rachenspülwasser und BAL mittels (Multiplex-)PCR. Antigentests sollten aufgrund ihrer geringeren Sensitivität *nicht* zum Ausschluss einer Infektion verwendet werden. Bei asymptomatischen Patienten sollte keine Diagnostik durchgeführt werden, da der Stellenwert eines Nachweises respiratorischer Viren bei diesem Patientenkollektiv nicht definiert ist [19].

Influenza-Virus

Nach Lungentransplantation ist jede Influenza behandlungsbedürftig, unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Ein früher Therapiebeginn führt zu besserem Therapieerfolg. Die derzeit zirkulierenden Influenzaviren zeigen eine gute Sensitivität auf Neuraminidasehemmer. Im Rahmen der Immunsuppression ist mit einer verlängerten Replikation zu rechnen. Die Therapiedauer sollte daher mindestens fünf Tage betragen und kann bei persistierenden Symptomen verlängert werden.

RSV

Bisher liegen keine Placebo-kontrollierten Studien zur Therapie mit Ribavirin vor. Die verwendeten Dosierungen und Darreichungsformen waren ebenso unterschiedlich wie die Komedikation. Unabhängig von der Darreichungsform (p.o., p.i., i.v.) und der Komedikation (Corticosteroide, Immunglobuline, Palivizumab) scheint Ribavirin mit besserem Ansprechen assoziiert zu sein. Bei Patienten nach Stammzelltransplantation mit tiefer Atemwegsinfektion konnte sogar ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Die Verabreichung von Ribavirin kann mit relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) einhergehen (hämolytische Anämie, Leukopenie, neuropsychiatrische Symptome). Sie ist bei Schwangerschaft aufgrund der Teratogenität kontraindiziert. Palivizumab ist ein RSV-spezifischer monoklonaler Antikörper. Bisher wurden keine Studien mit Patienten nach Transplantation von soliden Organen durchgeführt. Die prophylaktische Verabreichung von Palivizumab kann bei Kindern < 2 Jahre mit schwerer Immunsuppression während der RSV-Saison (November bis April, Hauptsaison meist Januar bis Februar) erwogen werden.

Tab. 3. Virusinfektionen – Therapie und Prävention

Erreger	Diagnostik	Spezifische Therapie	Spezifische Prävention	Kommentar
Influenza-Virus	(Multiplex-)PCR	Oseltamivir p. o. 75 mg q12h, ggf. verlängerte Therapie Zanamivir p. i. 10 mg q12h	Impfung von Patienten und engen Kontaktpersonen Ggf. Expositionsprophylaxe mit Oseltamivir 75 mg q24h oder Zanamivir 10 mg q24h bei ungeimpften Patienten	
RSV	(Multiplex-)PCR	Ribavirin p. o., p. i., i. v.: verschiedene Dosierungsschemata Ggf. Palivizumab	Ggf. Palivizumab bei Kindern < 2 Jahre	Ribavirin: hohe Kosten, teratogen
Parainfluenza-virus	(Multiplex-)PCR	Ggf. Ribavirin		
hMPV	(Multiplex-)PCR	Ggf. Ribavirin		
Rhinovirus	(Multiplex-)PCR			
Adenovirus	(Multiplex-)PCR Histologie	Cidofovir 5 mg/kg q7d Brincidofovir		Brincidofovir erhältlich über Expanded Access
CMV	PCR Histologie	Valganciclovir p. o. 900 mg q12h Ganciclovir i. v. 5 mg/kg q12h Foscarnet i. v. 90 mg/kg q12h	Valganciclovir 900 mg q24h Ganciclovir 5 mg/kg q24h	
HSV	Klinisches Bild PCR	Schwere Infektion: Aciclovir i. v. 10 mg/kg q8h Leichte Infektion: Valaciclovir p. o. 1 g q12h Aciclovir p. o. 400 mg q8h Famciclovir p. o. 500 mg q12h	Valganciclovir oder Ganciclovir (siehe CMV) Patienten ohne CMV-Prophylaxe: Aciclovir 400 mg q12h Valaciclovir 500 mg q12h Famciclovir 500 mg q12h	
VZV	Klinisches Bild PCR	Schwere Infektion: Aciclovir i. v. 10 mg/kg q8h Leichte Infektion: Valaciclovir p. o. 1 g q8h Aciclovir p. o. 800 mg 5 x täglich Famciclovir p. o. 500 mg q8h	Valganciclovir oder Ganciclovir (siehe CMV) Patienten ohne CMV-Prophylaxe: Aciclovir 400 mg q12h Valaciclovir 500 mg q12h Famciclovir 500 mg q12h Postexpositionsprophylaxe: VZV-Immunglobulin Immunglobulin Ggf. präemptive Therapie Impfung vor Transplantation	

CMV: Zytomegalie-Virus; hMPV: humanes Metapneumovirus; HSV: Herpes-simplex-Virus; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; q7d: alle 7 Tage; q8h/q12h: jede 8 bzw. 12 Stunden; RSV: Respiratory-syncytial-Virus; VZV: Varizella-Zoster-Virus

Parainfluenzavirus, hMPV, Rhinovirus

Fallberichte, Tierexperimente und In-vitro-Daten legen eine Wirksamkeit von Ribavirin in der Behandlung von Infektionen mit Parainfluenzaviren und hMPV nahe. Bei schweren Infektionen der unteren Atemwege kann der Einsatz von Ribavirin dementsprechend erwogen werden. Zusätzlich kann möglicherweise die Verabreichung von Immunglobulinen und/oder Corticosteroiden sinnvoll sein. Derzeit steht keine spezifische Therapie zur Behandlung von Rhinovirus-Infektionen zur Verfügung.

Adenovirus

Die Symptomatik bei Adenovirus-Infektionen reicht von asymptomatischen Infektionen bis zu schweren tödlichen Verläufen. Symptome und Befunde können unter den Bil-

dern einer akuten Influenza-ähnlichen Erkrankung, eines diffusen Alveolarschadens, einer nekrotisierenden Pneumonie oder chronischen Veränderungen (z. B. Bronchiektasen) imponieren. Da häufig ein asymptomatischer Virusnachweis vorliegt, müssen positive PCR-Befunde im klinischen Kontext interpretiert werden. Goldstandard zur Diagnose einer Infektion ist der histologische Erregernachweis. Gegebenenfalls sind serielle quantitative PCR-Untersuchungen sinnvoll, um die Notwendigkeit einer Therapieeinleitung abzuschätzen. Bei manifester Infektion ist eine Reduktion der Immunsuppression essenziell. Zusätzlich sollte Cidofovir verabreicht werden. Für dessen Anwendung liegen verschiedene Protokolle vor. Am häufigsten werden 5 mg/kg wöchentlich für zwei Wochen, gefolgt von 5 mg/kg alle zwei Wochen bis zur kompletten Rückbildung der Symptomatik und wiederholt

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

negativen PCR-Befunden gegeben. Aufgrund der Nephrotoxizität muss auf eine ausreichende Hydrierung und die zusätzliche Gabe von Probenecid geachtet werden. Alternativ steht über ein Expanded-Access-Programm des Herstellers Brincidofovir zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um ein Lipid-Konjugat von Cidofovir, das oral gegeben werden kann und nicht nephrotoxisch ist. Limitierend in der Anwendung von Brincidofovir sind gastrointestinale Nebenwirkungen und die eingeschränkte Verfügbarkeit [12].

Nicht primär respiratorische Viren

CMV

Die Terminologie unterscheidet zwischen einer CMV-Infektion (Nachweis einer CMV-Replikation) und einer CMV-Erkrankung (CMV-Infektion mit klinischer Symptomatik). CMV kann die Lunge sowohl direkt als auch indirekt schädigen. Indirekte Auswirkungen sind eine CMV-induzierte Immunsuppression, die in Infektionen durch andere opportunistische Erreger resultieren kann und die Assoziation mit ALAD und CLAD. Das höchste Risiko für eine CMV-Erkrankung haben seronegative Empfänger eines seropositiven Organs (D⁺/R⁻), das niedrigste Risiko liegt bei der Konstellation D⁻/R⁻ vor. Die Diagnose einer CMV-Infektion erfolgt mittels PCR. Bei Verdacht auf CMV-Pneumonie kann eine PCR aus der BAL erfolgen, allerdings ist kein Grenzwert etabliert, anhand dessen eine Unterscheidung zwischen asymptomatischer Replikation und Endorganschaden möglich ist. Goldstandard zur Diagnose von Organschädigungen bleibt die Histologie. Nach Lungentransplantation wird meist eine Prophylaxe mit Valganciclovir über 12 Monate durchgeführt. Innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Beendigung der Prophylaxe besteht ein erhöhtes Risiko für eine CMV-Erkrankung, sodass ein engmaschiges Monitoring erfolgen muss. Für die Therapie einer CMV-Erkrankung stehen Ganciclovir i. v. und Valganciclovir p. o. zur Verfügung. Bei milder bis moderat schwerer Erkrankung ist Valganciclovir ebenbürtig. Spiegelmessungen von Ganciclovir sind in der Routine nicht erforderlich, da ein besseres Outcome durch diese Maßnahme bisher nicht belegt werden konnte. Als Zweitlinientherapie steht Foscarnet zur Verfügung, dessen Anwendung durch Nephrotoxizität limitiert ist. Bei Pneumonitis kann die zusätzliche Verabreichung von Immunglobulinen oder CMV-Immunglobulin erwogen werden.

Die Therapiedauer richtet sich nach klinischem Verlauf und Laborbefunden. Die Therapie sollte erst bei negativer PCR und mindestens zweiwöchiger Therapie abgesetzt werden.

Die optimale Sekundärprophylaxe nach Therapie ist derzeit unklar. Die Wirksamkeit einer Sekundärprophylaxe mit Valganciclovir nach CMV-Erkrankung ist bisher nicht belegt. Wenn möglich, sollte eine Reduktion der Immunsuppression angestrebt werden. Eine CMV-Infektion gilt als refraktär, wenn nach zweiwöchiger effektiver Therapie die Viruslast ansteigt. Dann sollte eine genotypische Resistenztestung erfolgen und die Therapie auf Foscarnet oder Hochdosis-Ganciclovir (10 mg/kg) umgestellt werden. Die weitere Therapie erfolgt dann in Abhängigkeit vom Ergebnis der Resistenztestung [25].

HSV, VZV

Nach Lungentransplantation besteht das Risiko für eine Reaktivierung einer HSV- und VZV-Infektion. Durch die vor allem gegen CMV gerichtete Valganciclovir-Prophylaxe werden Reaktivierungen üblicherweise verhindert. Sollte Valganciclovir nicht gegeben werden (z. B. in der Konstellation D⁻/R⁻), ist eine Prophylaxe mit Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir über drei bis sechs Monate empfohlen. Schwere Infektionen durch HSV oder VZV werden durch Aciclovir i. v. 10 mg/kg q8h behandelt. Bei leichteren Infektionen können Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir oral verabreicht werden. Im Fall der Exposition eines nichtimmunen Transplantatempfängers gegenüber VZV ist eine Postexpositionsprophylaxe mit VZV-Immunglobulin oder (falls nicht vorhanden) mit Immunglobulinen indiziert. Zusätzlich kann eine präemptive Therapie mit Aciclovir oder Valaciclovir erwogen werden [16, 24].

Prävention

Vor Transplantation muss ein umfangreiches infektiologisches Screening von Spender und Empfänger durchgeführt werden. Zudem muss der Empfänger zeitgerecht die erforderlichen Impfungen erhalten. Details können den aktuellen amerikanischen Leitlinien entnommen werden [7, 18]. Aktive oder unkontrollierte Infektionen sollten die Transplantation verzögern, bis die Infektion ausgeheilt oder kontrolliert ist. Insbesondere bei Patienten mit zystischer Fibrose bestehen häufig Kolonisationen mit multiresistenten oder sogar panresistenten gramnegativen Erregern. Die meisten Transplantationszentren lehnen Patienten mit Infektion oder Kolonisation durch Burkholderia cenocepacia ab, da das Überleben nach Transplantation im Vergleich zu anderen Erregern deutlich schlechter ist. Demgegenüber scheinen Transplantationen bei Patienten mit Kolonisation oder Infektion mit resistenten P. aeruginosa, Achromobacter xylosoxidans und S. maltophilia nicht mit verschlechtertem Überleben korreliert, sodass diese Erreger kein Ausschlusskriterium für eine Transplantation darstellen.

Interdisziplinäre Betreuung und Ausblick

Vorbeugen, Erkennen und optimale Therapie von Infektionen sind für Lungentransplantierte von wesentlicher prognostischer Bedeutung [11]. Die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team ist ein wesentlicher Aspekt in der Optimierung der Patientenbetreuung. Neben der chirurgischen und pneumologischen Expertise ist infektiologisches und mikrobiologisches Fachwissen unabdinglich.

Die epidemiologische Exposition des Empfängers und des Spenders, aktuelle, nosokomiale und zukünftige Erregerkontakte, der Immunstatus und Höhe der Immunsuppression, die Kolonisation mit Erregern, virale Koinfektionen, Begleiterkrankungen, Antiinfektiva-Vortherapien, Organ-dysfunktionen und der Krankheitsgrad sind entscheidende Faktoren, die das Risiko für den Erwerb einer Infektionskrankheit maßgeblich bestimmen.

Nach wie vor sind Infektionskrankheiten prognoseentscheidend.

Das Überleben bei lungentransplantierten Patienten liegt weiterhin unter dem anderer Organtransplantierte. Adäquate präventive Maßnahmen wie Impfungen haben maßgeblich zu einem Fortschritt in den letzten Jahren geführt. Antiinfektiva-Resistenzen werden als eine der größten Herausforderungen für die globale Gesundheit unserer Zeit beschrieben. Insbesondere Antibiotika-Resistenzen sind auf dem Vormarsch. Weltweit nimmt der Einsatz von Antibiotika zu, was zu erhöhtem Selektionsdruck führt und die Bildung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen fördert. Die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen bedroht den Fortschritt der Medizin, der durch die Entwicklung von Antibiotika-Therapien zur Behandlung von Infektionskrankheiten im letzten Jahrhundert erreicht wurde. Infektionen mit resistenten Erregern lassen sich meist schwieriger behandeln und verlaufen komplikationsreicher. Die Krankheitslast durch Infektionen mit resistenten Erregern hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und ist im europäischen Raum größer als die von HIV, Tuberkulose und Influenza zusammen. Die limitierte Neuentwicklung von Antibiotika und zunehmend häufiger auftretende Lieferengpässe wichtiger Antibiotika machen mehr denn je eine umsichtige, kontrollierte und angemessene Antiinfektiva-Anwendung in allen Bereichen der Medizin notwendig. Im Bereich der Transplantationsmedizin ist der verantwortungsvolle Einsatz von Antiinfektiva im Sinne von Antibiotic Stewardship wichtiger denn je. Nur eine enge Zusammenarbeit der Spezialisten in einem multidisziplinären Team kann entscheidend zur Optimierung der Behandlung der Patienten beitragen und die Prognose nachhaltig verbessern.

Abkürzungsverzeichnis

q7d / q8h	Alle sieben Tage / alle acht Stunden
ALAD	Primäre Dysfunktion des Transplantats (acute lung allograft dysfunction)
AST	American Society of Transplantation
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CAP	Ambulant erworbene (community acquired) Pneumonie
CLAD	Chronische Dysfunktion des Transplantats (chronic lung allograft dysfunction)
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase
CMV	Zytomegalie-Virus
FEV ₁	Einsekundenkapazität
GIT	Gastrointestinaltrakt
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
ISHLT	Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation
hMPV	Humanes Metapneumovirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
LAS	Lung Allocation Score
LTBI	Latente Tbc-Infektion
MMF	Mycophenolat-Mofetil
NTM	nichttuberkulöse Mykobakterien
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PJP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PNP	periphere Neuropathie
RSV	Respiratorisches Syncytial-Virus
Tbc	Tuberkulose
TMP-SMX	Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentralnervensystem

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Infections after lung transplantation

Among solid organ transplantations lung transplantation ranks third after kidney and liver transplantation in Germany. Survival rates among lung transplant recipients are lower compared to transplant recipients of other organs. Morbidity and mortality are influenced significantly by infectious diseases. The type of infection varies with the timing since transplantation. The emergence of antimicrobial resistance has threatened the clinical utility of antibiotics which promotes the importance of optimal use of antimicrobial agents. Lung transplant recipients are susceptible to infection with pathogens like Mycobacterium tuberculosis which is rare in Germany and pathogens of low native virulence for immunologically normal hosts. The high level of immunosuppression, reduced mucociliary clearance and decreased cough increase the risk for infectious complications caused by nontuberculous mycobacteria, fungi and viruses. An important consideration when giving antiinfectives to lung transplant recipients is their significant interactions with immunosuppressants. Close monitoring of drug serum concentrations are needed when certain antiinfectives are used. Screening, prevention approaches and prophylaxis influence decrease complications following lung transplantation. A multidisciplinary team approach helps to ensure optimal treatment of lung transplant recipients. *Key words:* lung transplantation, infection, antibiotics, antimykotics, antibiotic stewardship, pneumonia, interactions, tuberculosis, fungal infectiona, viral infections

Literatur

1. Abad CLR, Razonable RR. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. Clin Transplant 2018;32:e13259.
2. Aguilar CA, Hamandi B, Fegbeutel C, et al. Clinical risk factors for invasive aspergillosis in lung transplant recipients: results of an international cohort study. J Heart Lung Transpl 2018;37:1226–34.
3. Aguilar-Guisado M, Givaldá J, Ussetti P, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA cohort: a multicenter prospective study. Am J Transplant 2007;7:1989–96.
4. Baddley JW, Forrest GN, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation-guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13543.
5. Cornely OA. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis 2019;12:e405–21.
6. Crabot Y, et al. Rifabutin: where do we stand in 2016? J Antimicrob Chemother 2016;71:1759–71.
7. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13563.
8. Deutsche Stiftung Organtransplantation (Hrsg.). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018. ISBN 978-3-943384-22-2.
9. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2004;38:1428–39.
10. Dulek DE, Mueller NJ; on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13545.
11. Fishman JA. Infection in organ transplantation. Am J Transplant 2017;17:856–79.
12. Florescu DE, Schaefer JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. <https://doi.org/10.1111/ctr.13527> (Zugriff am 27.01.20).
13. Husain S, Kwak EJ, Obman A, et al. Prospective assessment of Platelia Aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. Am J Transplant 2004;4:796.
14. Husain S, Paterson DL, Studer SM, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. Transplantation 2007;83:1330.
15. Lange C, et al. Tuberculosis 2019. Management of drug-resistant tuberculosis. Lancet 2019;394:953–66.
16. Lee DH, Zuckerman RA. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13526.
17. Longworth SA, Daly JS; on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13588. <https://doi.org/10.1111/ctr.13588>.
18. Malinis M, Boucher HW. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13548.
19. Manuel O, Estabrook M. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. <https://doi.org/10.1111/ctr.13511>.
20. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation – a world-wide survey. Am J Transplant 2011;11:361–6.
21. Palmer SM, Alexander BD, Sanders LL, et al. Significance of blood stream infection after lung transplantation: analysis in 176 consecutive patients. Transplantation 2000;69:2360–6.
22. Palmer SM, Perfect JR, Howell DN, et al. Candidal anastomotic infection in lung transplant recipients: successful treatment with a combination of systemic and inhaled antifungal agents. J Heart Lung Transplant 1998;17:1029.
23. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;63:e1.
24. Pergam SA, Limaye AP. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13622.
25. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13512.
26. Restrepo A, Clark NM; on behalf of the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Nocardia infections in

- solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. Clin Transplant 2019;33:e13509. <https://doi.org/10.1111/ctr.13509>.
27. Schaberg T, et al. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Pneumologie 2017;71:325–97.
28. Schönfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen. Pneumologie 2013;67:605–33.
29. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002;34:1098–107.
30. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2005;40:1756–61.
31. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; on behalf of the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. Clin Transplant 2019;33:e13513. <https://doi.org/10.1111/ctr.13513>.
32. The International Society for Heart and Lung Transplantation. International thoracic organ transplant (ITX) registry data slides. <https://ishlregistries.org/registries/slides.asp?year=2019> (Zugriff am 13.01.2020).
33. Van Paassen J, Russcher A, in'tVeld-van Wingerden AW, Verweij PE, et al. Emerging aspergillosis by azole-resistant Aspergillus fumigatus at an intensive care unit in the Netherlands, 2010 to 2013. Euro Surveill 2016;21; doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.30.30300.



Dr. med. Miriam Songa Stegemann, Infektiologin, Internistin, Diploma „Tropical Medicine and Hygiene“ Lima, Peru. Oberärztin der Medizinischen Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie und Leiterin des Antibiotic Stewardship Programms der Charité Universitätsmedizin Berlin.



Dr. med. Tilman Lingscheid, Facharzt für Innere Medizin, Medizinische Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, aktuell in Infektiologie-Weiterbildung nach dem zweijährigen Ausbildungscurriculum der Charité Universitätsmedizin Berlin.



Dr. med. Frieder Pfäfflin, Infektiologe, Internist, DTM&H. Oberarzt der Medizinischen Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie und Leiter des Antibiotic Stewardship Programms der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart