

Anaesthesiologie 2023 · 72:171–174  
<https://doi.org/10.1007/s00101-022-01238-0>  
 Eingegangen: 16. Juni 2022  
 Überarbeitet: 24. September 2022  
 Angenommen: 14. November 2022  
 Online publiziert: 30. Dezember 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2022



# Hämoptoe unter Immunsuppression

Thomas Sander<sup>1</sup> · Tobias Höhne<sup>1</sup> · Joachim Bansbach<sup>1</sup> · Katharina Müller-Peltzer<sup>2</sup> · Johannes Kalbhenn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau, Freiburg, Deutschland

<sup>2</sup>Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau, Freiburg, Deutschland

## Falldarstellung

### Anamnese

Ein 41-jähriger Patient litt seit seiner Kindheit an einer interstitiellen Nephritis mit konsekutiver terminaler Niereninsuffizienz, weshalb bereits 3 Nierentransplantationen durchgeführt worden waren. Trotz Immunsuppression mit Azathioprin, Cyclosporin und Prednison kam es wiederholt zu chronischen Abstoßungsreaktionen mit resultierender Notwendigkeit einer Hämodialysebehandlung. Über mehrere Wochen entwickelte der Patient trockenen Husten und ein allgemeines Krankheitsgefühl.

Aufgrund von Hämoptoe, Fieber und Dyspnoe stellte er sich in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung vor. Der Versuch einer Blutstillung durch bronchoskopisches Einbringen von Eiswasser und Vasokonstriktoren in Intubationsnarkose erbrachte keine Besserung, sodass die Einlage von Tamponaden in die Segmentbronchien des rechten Mittel- und Unterlappens notwendig wurde (▣ **Abb. 1**). Eine anschließende computertomographische Diagnostik des Thorax zeigte multiple, z. T. konfluierende Lungenrundherde beidseits mit zentralen Kavernen. Unter dem Verdacht auf eine infektiöse Genese wurden zunächst die Immunsuppressiva pausiert und eine kalkulierte antimikrobielle Therapie mit Meropenem, Moxifloxacin und Caspofungin begonnen. Zur Evaluation der Möglichkeit einer radiologisch-interventionellen bzw. operativen Blutstillung erfolgte die Verlegung des endotracheal intubierten und analgosedierten so-

wie muskelrelaxierten Patienten in das Universitätsklinikum Freiburg.

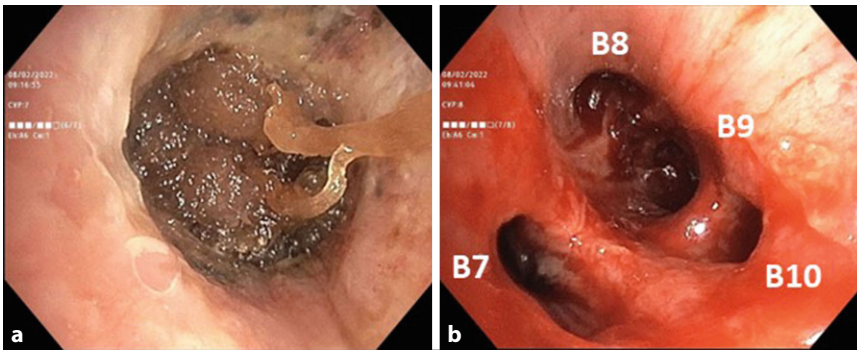
### Initiale Verdachtsdiagnose und klinischer Verlauf

Bei Aufnahme auf die Intensivtherapiestation zeigte sich ein hämodynamisch stabiler Patient ohne klinische Zeichen einer aktiven Blutung. Laborchemisch wurde eine normwertige Leukozytenzahl gemessen, jedoch war der Prokallitonin-Serum-Spiegel mit 13,6 ng/ml erhöht. Das Differenzialblutbild zeigte eine Linksverschiebung ohne Nachweis einer Eosinophilie. In einer erneuten Bronchoskopie erfolgten eine umfangreiche mikrobiologische und histopathologische Probengewinnung sowie die Detamponade der betroffenen Segmentbronchien. Dabei präsentierte sich eine anhaltende Blutung, sodass eine erneute Tamponade und im Verlauf die Transfusion von insgesamt 3 Erythrozytenkonzentraten erforderlich wurden. In der anschließenden computertomographischen Angiographie der pulmonalen Gefäße konnten mehrere Pseudoaneurysmata als mögliche Blutungsquellen identifiziert werden. Zudem wurden progrediente Konsolidierungen, Milchglastrübungen, Rundherde mit positivem „Halo“-Zeichen und Kavernenbildungen detektiert (▣ **Abb. 2**). Aufgrund des radiologischen Befundes ergab sich der Verdacht auf eine pulmonale Kryptokokkose.

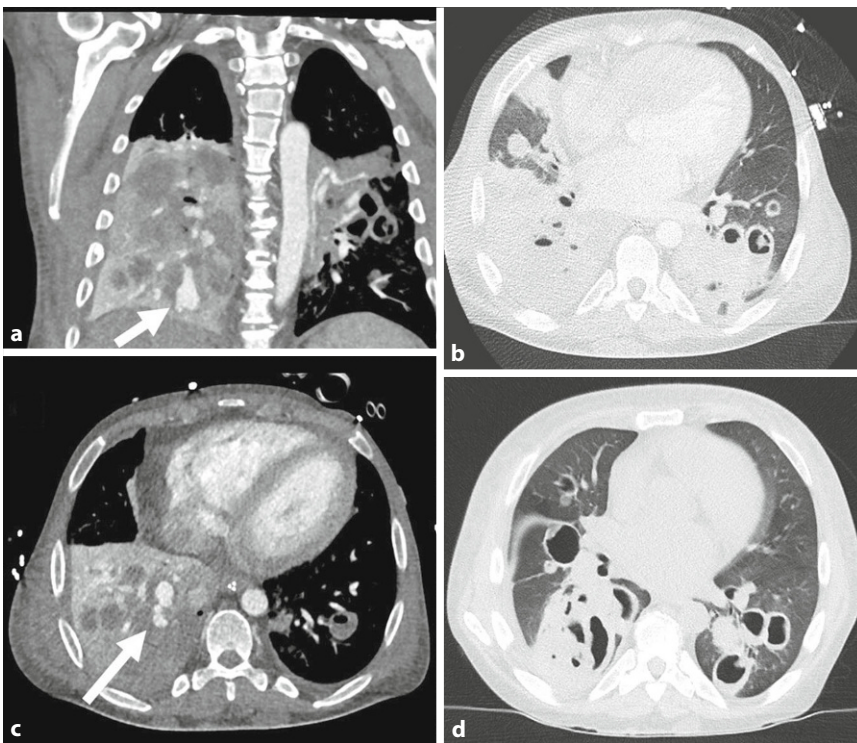
In einer interdisziplinären Konferenz wurde die Möglichkeit einer radiologisch-interventionellen bzw. operativen Blutstillung diskutiert, aufgrund des disseminierten Befalls hätte jedoch eine schwere, nicht mit dem Leben zu vereinbarende



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** **a** Bronchoskopie des distalen Bronchus intermedius mit einliegender Tamponade. **b** Bronchoskopie des rechten Unterlappens nach vollständiger Entfernung der Tamponaden mit davon arrierter Schleimhaut. Restkoagel in den Segmentbronchien B7, B8 und B9. B10 ist frei einsehbar



**Abb. 2** **a** Koronare Schnitt Ebene eines kontrastmittelverstärkten CT in pulmonalarterieller-arterieller Mischphase: beidseitige Konsolidierungen, Nachweis von Pseudoaneurysmen im rechten Unterlappen und multiplen, z. T. vollständig flüssigkeitsgefüllten Kavernen. *Weißer Pfeil* Pseudoaneurysma. **b** Transversale Schnitt Ebene derselben Untersuchung im Lungenfenster: beidseitige z. T. gasgefüllte Kavernen. **c** Transversale Schnitt Ebene derselben Untersuchung in pulmonalarterieller-arterieller Mischphase: *rechts* betonte Konsolidierungen und geringe beidseitige Pleuraergüsse, Kavernen mit Gas-Flüssigkeit-Spiegeln. *Weißer Pfeil* Pseudoaneurysma. **d** Verlaufskontrolle in Nativtechnik (2 Wochen nach Behandlungsbeginn) in transversaler Schnitt Ebene: regrediente Konsolidierungen und regrediente Flüssigkeitsspiegel der bipulmonalen Kavernen

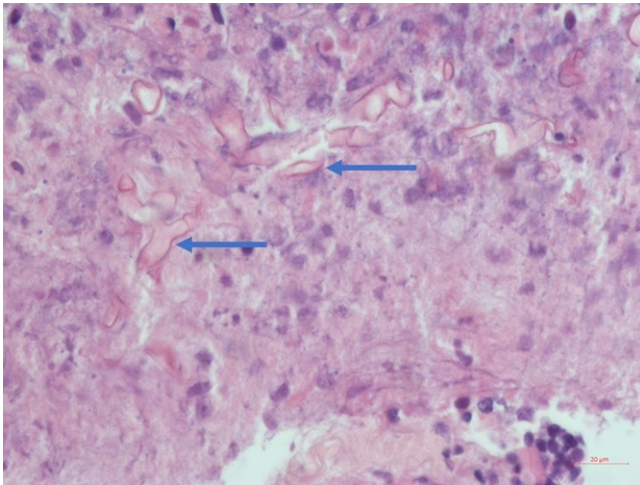
pulmonale Funktionseinschränkung resultiert. Deshalb wurde ein medikamentös konservativer Therapieansatz gewählt.

Die bereits extern begonnene antimikrobielle Therapie wurde gemäß dem für ambulant erworbene Pneumonien zu erwartenden Keimpektrum auf Ampicillin/

Sulbactam und wegen der Möglichkeit atypischer Pneumonieerreger zusätzlich auf Clarithromycin umgestellt. Eine bei pulmonaler Kavernenbildung differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogene Tuberkulose wurde bei fehlendem mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen und

negativer PCR-Untersuchung auf Mykobakterien ausgeschlossen. Eine Multiplex-„polymerase chain reaction“(PCR)-Untersuchung auf atypische Pneumonie-Erreger und Viren (inklusive SARS-CoV-2) erbrachte ein negatives Ergebnis. Unter dem Verdacht auf eine invasive Mykose sowie einer differenzialdiagnostisch in Betracht gezogenen Kryptokokkose wurde die vorbestehende antimykotische Therapie mit Caspofungin kalkuliert auf liposomales Amphotericin B (5 mg/kg KG) und Fluconazol geändert. Zum Ausschluss eines meningealen Befalls bei möglicher Kryptokokkose erfolgte eine diagnostische Liquorpunktion, welche eine normale Liquorzellzahl ohne Erregernachweis erbrachte. Auch im Serum konnte kein *Cryptococcus*-Antigen nachgewiesen werden. Die histopathologische Untersuchung des tracheobronchialen Biopsiematerials zeigte eine granulierende Entzündungsreaktion mit angrenzender Nekrosezone und myzelale Erregerstrukturen (Abb. 3). Gleichzeitig konnten in der mikrobiologischen Diagnostik sowohl aus dem Biopsiematerial als auch aus der bronchoalveolären Lavage Fadenpilze der Gruppe *Mucorales* sowie Hefepilze der Art *Candida albicans* isoliert werden. Die Differenzierung der Gruppe *Mucorales* bis auf Artebene erfolgte mittels einer *Mucorales*-spezifischen-PCR, sodass schließlich *Rhizopus microsporus* nachgewiesen werden konnte. Eine Resistenztestung wurde bei fehlenden validierten Tests nicht durchgeführt. Serologisch wurde ein erhöhtes  $\beta$ -D-Glucan von 342 pg/ml (Fungitell®-Assay, Fa. Associates of Cape Cod Incorporated, East Falmouth, MA, USA) nachgewiesen. Da weder in der bronchoalveolären Lavage noch im bronchialen Biopsiematerial noch im Serum des Patienten *Aspergillus*-Antigen (Platelia™ *Aspergillus*-Antigen, Fa. BioRad, Hercules, CA, USA) nachgewiesen werden konnte, wurde das Vorliegen einer pulmonalen Aspergillose als unwahrscheinlich angesehen.

Unter einliegenden Tamponaden und antiinfektiver Therapie kam es schließlich zum Sistieren der pulmonalen Hämorrhagie, sodass eine endgültige bronchoskopische Detamponade erfolgen konnte. Die antimikrobielle Therapie mit Ampicillin/Sulbactam und Clarithromycin wurde bei fehlendem bakteriellem Keimnachweis



**Abb. 3** ◀ Lichtmikroskopisches Bild einer tracheobronchialen Biopsie: Degenerativ veränderte Pilzhyphen, teils abgebrochen und in weiten Winkeln – etwa 90 Grad – verzweigt (blaue Pfeile), vereinbar mit Schimmelpilzen der Gruppe *Mucorales* in einem nekrotischen Hintergrund, Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung, Vergr. 400:1

nach 2 Tagen abgesetzt, während die antimykotische Therapie beibehalten wurde. Die respiratorische Insuffizienz besserte sich zunehmend, sodass der Patient nach insgesamt 10-tägigem Intensivaufenthalt auf die Normalstation verlegt werden konnte. In einer Verlaufsbildgebung zeigten sich regrediente Konsolidierungen der pulmonalen Kavernen (▣ Abb. 2c). Die antimykotische Therapie wurde im weiteren Verlauf nach 29 Tagen von liposomalem Amphotericin B auf Isavuconazol umgestellt, da dieses zur oralen Therapie zugelassen ist. Dem Patienten wurde empfohlen, die orale Therapie mit Isavuconazol für mindestens 12 Wochen fortzuführen. Mit Erregernachweis der Fadenpilze der Gruppe *Mucorales* wurde die Therapie mit Fluconazol bei zu erwartender fehlender Wirksamkeit bereits nach 2 Tagen beendet [2]. Nach Besserung des Allgemeinzustandes konnte der Patient anschließend in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden.

## Diskussion

### Hintergrund

Mucormykosen werden durch Infektionen mit Schimmelpilzen aus der Gruppe der *Mucorales* hervorgerufen, welcher u. a. die Gattungen *Rhizopus*, *Mucor* und *Rhizomucor* angehören [1]. Nach der invasiven Aspergillose sind Mucormykosen in Europa die zweithäufigsten Schimmelpilzinfektionen [12]. Die Mortalität ist hoch und liegt bei ca. 50% [11].

### Risikofaktoren

Einem erhöhten Risiko für diese opportunistische Infektion sind in Europa hauptsächlich Patienten, die aufgrund einer hämatologischen Grunderkrankung oder nach solider Organtransplantation immunsupprimiert sind, ausgesetzt. Darüber hinaus zählen ein Diabetes mellitus sowie bei Dialysepatienten die Behandlung mit dem Chelatbildner Deferoxamin bei Eisenüberladung zu den Risikofaktoren [11, 12].

### Pathophysiologie und Krankheitssymptome

Die ubiquitär vorkommenden Pilzsporen werden über die Atemwege aufgenommen und führen bei Immunkompromittierten zu einer pulmonalen Mucormykose, während Patienten mit Diabetes mellitus eher eine rhinoorbitale Beteiligung haben [1]. Zuletzt wurden im Rahmen der COVID-19-Pandemie v. a. in Indien mehrfach Fälle einer rhinoorbitocerebralen Mucormykose beschrieben [10]. Als mögliche Ursache für diese Fallzunahme wird neben dem allgemeinen Risikofaktor eines schlecht kontrollierten Diabetes mellitus [4] die häufige Verordnung hochdosierter Glukokortikoide im Rahmen der Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion diskutiert [10].

### Diagnostik

Durch die European Confederation of Medical Mycology (ECMM) wurde zusammen mit dem Mycoses Study Group Education &

Research Consortium (MSG ERC) in *Lancet* 2019 eine Leitlinie zu Diagnose und Therapie der Mucormykose publiziert [1]. Hier wird bei Verdacht auf eine Mucormykose die Verlegung in ein Zentrum der Maximalversorgung empfohlen, wo die zur Diagnosestellung erforderlichen strukturellen Voraussetzungen, bestehend aus radiologischer, histopathologischer und mikrobiologischer Diagnostik, gegeben sind. Ein histopathologischer und kultureller Nachweis von myzetalen Strukturen gilt als beweisend für die *Mucorales*, wobei PCR-Untersuchungen wie im vorliegenden Fallbeispiel den Erreger genauer spezifizieren können. Serologische Marker wie  $\beta$ -D-Glucan eignen sich nicht zum Nachweis einer Mucormykose, da  $\beta$ -D-Glucan bei Schimmelpilzen der Gruppe *Mucorales* – anders als beim Hefepilz *Candida albicans* – keinen Bestandteil der Zellwand darstellt [7]. Der positive Wert für  $\beta$ -D-Glucan im vorliegenden Behandlungsfall könnte durch die gleichzeitig in der Bronchiallavage nachgewiesenen Hefepilze der Art *Candida albicans* verursacht worden sein. Als mögliche andere Ursache muss jedoch auch in Erwägung gezogen werden, dass die Verwendung bestimmter Dialysemembranen bei Hämodialysepatienten zu erhöhten  $\beta$ -D-Glucan-Werten führen kann [6]. Zudem wurden auch nach Substitution von Albumin oder Immunglobulinen falschpositive  $\beta$ -D-Glucan-Werte im Fungitell®-Assay beschrieben [3]. Darüber hinaus können glucanhaltige Gaze oder Schwämme, die während chirurgischer Eingriffe verwendet werden, die Testergebnisse verfälschen und erhöhte  $\beta$ -D-Glucan-Werte verursachen [5].

*Mucorales* wachsen angioinvasiv, wodurch sich auch das klinische Erscheinungsbild mit Hämoptoe als Leitsymptom erklärt. Die Computertomographie sollte mit Kontrastmittel durchgeführt werden, da hierdurch sowohl die Angioinvasivität als auch mögliche lokale thrombomykotische Okklusionen besser zur Darstellung kommen [8]. Diese sind jedoch kein spezifisches Kriterium für *Mucorales*-Infektionen, sondern können bei allen angioinvasiv wachsenden Schimmelpilzinfektionen auftreten. Computertomographische Kontrolluntersuchungen können initial trotz antimykotischer Therapie eine Befundprogredienz zeigen,



welches jedoch bei gleichzeitiger klinischer Besserung keinen Hinweis für ein Therapieversagen darstellt.

### Therapie

Zunächst sollte möglichst die der Immunsuppression zugrunde liegende Ursache behandelt werden. Dies kann zum einen die optimale Therapie der Grunderkrankung bedeuten (z.B. Blutzuckerkontrolle bei Diabetes mellitus) oder aber auch das Absetzen einer immunsuppressiven Therapie (z. B. nach Organtransplantation). Darüber hinaus besteht die Erstlinientherapie aus liposomalem Amphotericin B in einer Dosierung von 5–10 mg/kgKG [1, 13]. Wann immer möglich, sollte auch eine chirurgische Fokussanierung angestrebt werden, was jedoch häufig – wie auch im beschriebenen Fall – aufgrund eines schweren disseminierten Befalls beider Lungen nicht möglich ist. Auch Isavuconazol und Posaconazol aus der Gruppe der Triazole besitzen eine Wirksamkeit gegen *Mucorales* [9] und sind in den USA als Erstlinientherapie der Mucormykose zugelassen [1]. Die Leitlinien empfehlen eine Therapie über mindestens 12 Wochen, wenn die zugrunde liegende Ursache der Immunsuppression behandelt werden kann. Bleibt die Immunsuppression bestehen, sollte eine lebenslange antimykotische Therapie in Erwägung gezogen werden.

#### Fazit für die Praxis

Bei Patienten mit Hämoptoe unter Immunsuppression und kavernen Strukturen im Thorax-CT sollte differenzialdiagnostisch an eine pulmonale Mucormykose gedacht werden und ein direkter Erregernachweis angestrebt werden. Die Therapie der Wahl ist die hochdosierte Gabe von liposomalem Amphotericin B über mehrere Wochen und, wenn möglich, eine komplette chirurgische Fokussanierung.

#### Korrespondenzadresse



#### Dr. Thomas Sander

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Deutschland johannes.kalbhenn@uniklinik-freiburg.de

**Danksagung.** Die Autoren bedanken sich recht herzlich bei Frau Dr. Mirjam Elze, Oberärztin an der Klinik für Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Freiburg, für die freundliche Bereitstellung der Bronchoskopiebilder. Ein herzlicher Dank gilt auch Frau Dr. Christina Hess, Assistenzärztin am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene für die freundliche Zustellung der verwendeten Test-Assays. Zudem bedanken sich die Autoren bei Frau Dr. Hannah Füllgraf, Fachärztin an der Klinik für klinische Pathologie, für die Zusendung der mikroskopischen Aufnahme.

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Sander, T. Höhne, J. Bansbach, K. Müller-Peltzer und J. Kalbhenn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

#### Literatur

1. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D et al (2019) 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* 19:e405–e421
2. Füssle R (2012) Invasive fungal infections in critically-ill patients. *Anasth Intensivmed* 53:523–537
3. Held J, Wagner D (2011)  $\beta$ -d-Glucan kinetics for the assessment of treatment response in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 17:1118–1122
4. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP (2021) When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. *JFungi* 7:298

5. Kanamori H, Kanemitsu K, Miyasaka T et al (2009) Measurement of (1–3)-beta-D-glucan derived from different gauze types. *Tohoku J Exp Med* 217:117–121
6. Kanda H, Kubo K, Hamasaki K et al (2001) Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1–3)-beta-D-glucan level. *Kidney Int* 60:319–323
7. Kedzierska A, Kochan P, Pietrzyk A, Kedzierska J (2007) Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnostics of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and (1–3)-beta-D-glucan antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:755–766
8. Kogure Y, Nakamura F, Shinozaki-Ushiku A et al (2014) Pulmonary mucormycosis with embolism: two autopsy cases of acute myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Pathol* 7:3449–3453
9. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA et al (2016) Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 16:828–837
10. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM et al (2021) Multicenter epidemiologic study of Coronavirus disease-associated mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* 27:2349–2359
11. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al (2005) Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 41:634–653
12. Schwarz P (2021) Mukormykosen – frühe Abgrenzung zur Aspergillose besonders wichtig. *Pneumo News* 13:36–44
13. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al (2017) ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 102:433–444