

Journal für **Pneumologie**

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Eosinophilie im Blut und assoziierte Lungenerkrankungen

Löffler-Ragg J, Frank R, Kähler CM

Journal für Pneumologie 2013; 1 (1), 25-31

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Eosinophilie im Blut und assoziierte Lungenerkrankungen

J. Löffler-Ragg¹, R. Frank², Ch. M. Kähler¹

Zusammenfassung: Zu den eosinophilen Erkrankungen gehören verschiedenste reaktive und neoplastische Krankheitsbilder. Um irreversible Organschäden zu vermeiden, ist es wichtig, etablierte diagnostische Kriterien zu verwenden, entsprechende Staginguntersuchungen durchzuführen und nach molekularen Therapietargets zu suchen. In diesem Review werden aktuelle Konzepte zur Pathogenese der Eosinophilie, sowie Klassifikation und diagnostische Algorithmen

mit Schwerpunkt Bluteosinophilie und eosinophile Lungenerkrankungen dargestellt.

Keywords: Eosinophilie, Hypereosinophilie

Summary: Blood Eosinophilia and Associated Lung Diseases. Eosinophilic disorders comprise various reactive and neoplastic disorders. To prevent irreversible organ damage, it is impor-

tant to use established diagnostic criteria, to perform all appropriate staging investigations, and to search for molecular targets of therapy. In this article, we review current concepts in the pathogenesis of eosinophilia, its classification and diagnostic algorithms with focus on the presence of blood eosinophilia and eosinophilic lung disease. *J Pneumologie* 2013; 1 (1): 25–31.

Key words: eosinophilia, hypereosinophilia

■ Einleitung

1879 von Paul Ehrlich erstbeschrieben, kennt man den eosinophilen Granulozyten heute in verschiedensten medizinischen Disziplinen als Protagonisten von Krankheitsbildern [1]. Insbesondere in der Lunge und in der Haut gibt es zahlreiche Manifestationen. Der Blick über das eigene Fachgebiet hinaus, insbesondere das zusätzliche Vorliegen einer Bluteosinophilie, erfordert Kenntnisse über Ursachen der Eosinophilie und eine systematische Abklärung, um Organschäden zu vermeiden und dem Patienten die richtige Therapie zuführen zu können. Diese Übersichtsarbeit stellt die Bedeutung der Bluteosinophilie im Kontext mit eosinophilen Lungenerkrankungen dar.

■ Definition, Ursachen und Klassifikation der Hypereosinophilie

Der eosinophile Granulozyt gehört zu den Leukozyten und ist Teil der zellulären Immunabwehr. Der Name des Eosinophilen bezieht sich auf den Farbstoff Eosin, mit dem er angefärbt werden kann („eos“ = altgriechisch Morgenröte). Diese Zellen enthalten Granula mit basischen Proteinen, wie z. B. die inflammatorischen Mediatoren major basic protein (MBP), eosinophilic cationic protein (ECP), eosinophil peroxidase (EPO) und eosinophil-derived neurotoxin (EDN), lysosomale hydrolytischen Enzymen und Peroxidase [2]. Antikörpervermittelt (v. a. IgE) kann der Inhalt dieser Vesikel an die Umgebung abgegeben werden. Physiologisch machen diese Substanzen in der Abwehr von Viren, Bakterien und Parasiten Sinn. Allerdings kann der Inhalt der Granula eine direkt-toxische Gewebeschädigung, schwere Entzündung, Fibrose und Thrombose bedingen.

Aus dem ¹Schwerpunkt Pneumologie – USPH/USID Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Infektiologie und Immunologie/Tropenmedizin, Rheumatologie und Pneumologie, und ²Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck (MUI), Innsbruck, Österreich

Korrespondenzadresse: a.o. Univ.-Prof. Dr. med. Judith Löffler-Ragg, Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Schwerpunkt Pneumologie – USPH/USID Innsbruck, Medizinische Universität Innsbruck (MUI), Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, E-mail: judith.loeffler@i-med.ac.at

Eosinophile entstehen aus pluripotenten hämatopoetischen Progenitorzellen unter dem Einfluss regulatorischer Zytokine, vor allem Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-3 (IL-3) und GM-CSF, und sind an der Regulation von Entzündungsprozessen und Immunreaktionen beteiligt. Physiologisch findet man eine geringe Anzahl an Eosinophilen im Knochenmark, in Lymphknoten und in Schleimhäuten der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes [2]. In den meisten anderen Geweben und Organen sind bereits niedrige Zahlen an Eosinophilen pathologisch. Eosinophile Granulozyten wandern unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen aus dem Blut in diverse Organe aus, u.a. in Lymphknoten, in den Gastrointestinaltrakt und in die Haut. Prozesse, die mit der Bildung der oben genannten Interleukine einhergehen, wie beispielsweise Allergien, Infektionen (v. a. Helminthen), Autoimmunerkrankungen oder Tumore können „reakтив“ zu einer erhöhten Rekrutierung von Eosinophilen führen. Im Gegensatz dazu kann es durch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen, wie beispielsweise Mutationen, in Progenitorzellen zu einer primären (nicht-reaktiven) Vermehrung von Eosinophilen kommen. Harmlos hingegen ist die physiologisch zu findende, passagere Eosinophilie < 10 % in der Abheilungsphase bakterieller Entzündungen.

Die normale Anzahl an Eosinophilen im peripheren Blut liegt bei ca. 1–4 % aller Leukozyten, bzw. unter 500/ μ l [3]. Die Bluteosinophilie kann unterteilt werden in einen milde Eosinophilie (bis $1500 \times 10^9/l$), eine moderate ($> 1500 \times 10^9/l$) und eine schwere Eosinophilie ($> 5000 \times 10^9/l$) [4]. Der Begriff Hypereosinophilie (HE) soll verwendet werden, wenn eine Bluteosinophilie $> 1500/\mu$ l vorliegt [5]. Diese Grenze ist zwar willkürlich gewählt, jedoch steigt ab dieser Anzahl das Risiko für eine potentielle Organschädigung.

Die meisten Patienten mit leichtgradiger Eosinophilie sind beschwerdefrei. Bei symptomatischer Erkrankung ist das klinische Bild sehr variabel. Neben unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachschweiß, Gewichtsverlust ist es abhängig vom Vorliegen, dem Ausmaß und der Lokalisation einer eosinophilen Organinfiltration und konsekutiven Organfunktion. Hierbei werden dann insbesondere Herz (Endo-/

Myo-/Perikarditis, Endo-/Myokardfibrose, restriktive Kardiomopathie, Thrombembolie), Lunge (Asthma bronchiale, Lungengeninfiltate, Lungenfibrose, Pleuraerguss), Haut (Pruritus, Exanthem, Urtikaria), der Gastrointestinaltrakt (Gastritis, Kolitis, Hepatopathie, Hepato-/Splenomegalie, Aszites) die Lymphknoten und das zentrale und/oder periphere Nervensystem oder Knochen in Mitleidenschaft gezogen.

Abhängig von der zugrundeliegenden Ursache differenziert man seit 2011 eine primäre (neoplastische) HE (HE_N), wo die Eosinophilen als klonale Zellen betrachtet werden, von einer sekundären (reaktiven) HE (HE_R) [6]. Die idiopathische HE heißt nun HE unklarer klinischer Signifikanz (HE_{US}). Selten findet man auch familiärer Formen (HE_F).

Über Jahrzehnte wurde als Hypereosinophiles Syndrom (HES) nach Chusid et al. eine HE mit Organmanifestation über sechs Monate ohne Hinweis für eine reaktive oder primäre Ursache definiert [7]. Nun spricht man von einem HES, wenn eine HE mit Organbeteiligung vorliegt, unabhängig von der Ursache [8]. HES ist bei erkrankten Patienten mit Hypereosinophilie initial auch als Arbeitsdiagnose akzeptiert, und je nach Aufklärung der Ursache differenziert man dann ein primäres (neoplastisches) HES, ein sekundäres (reaktives HES), bzw. ein idiopathisches HES, falls die Ursache unklar bleibt.

Kasuistik

Fall 1

Ein 30-jähriger beklagt seit fünf Jahren Husten, Nasennebenhöhlenbeschwerden, einen intermittierenden Hauausschlag und Leistungsknick. Es zeigt sich eine Bluteosinophilie über 20 %. 2007 und 2010 wird eine BAL durchgeführt, die jeweils

das Bild einer chronischen Bronchitis sowie einer Alveolitis mit 9 % Lymphozyten, 18 % Eosinophilen und 15 % neutrophilen Granulozyten zeigt. Es wird sowohl an ein Asthma, als auch an eine allergische pulmonale Aspergillose gedacht, die serologisch nicht bestätigt werden kann. Für das klassische Bild einer eosinophilen Pneumonie waren die Eosinophilen in der BAL zu niedrig. Bei chronischer Sinusitis mit kompletter Verschattung der rechten Kieferhöhle und des Sinus frontalis wird auch ein sinubronchiales Syndrom vermutet. Der Patient ist infolge immer wieder steroidpflichtig.

Erst 2011 erfolgt eine hämatologische Vorstellung. Zu diesem Zeitpunkt liegt eine Eosinophilie von 28 % vor (bei 9300 Leukozyten). Das Differentialblutbild, Vitamin B12 und LDH waren unauffällig, auch keine Splenomegalie. Allerdings kann ohne Knochenmarkpunktion binnen zwei Tage aus dem peripheren Blut die molekulargenetische Diagnose einer FIP1L1-PDGFR α -positiven myeloiden Neoplasie diagnostiziert werden und der Patient wird erfolgreich auf eine Therapie mit 100 mg Glivec® eingestellt (Abbildung 1).

Fall 2

Eine 25-jährige Rheumapatientin kommt 3/2013 mit Husten seit 3 Tagen, Fieber und reduziertem Allgemeinzustand an die Notfallaufnahme. Sie hat mit 2 Liter O₂ eine Sättigung von 90 %. Im Röntgen zeigen sich in den Oberlappen beidseits ausgedehnte pneumonische Infiltrate. Im Thorax-CT impionieren diese als ausgedehnte beidseitige Konsolidierungen und Milchglasareale (Abbildung 2). Laborchemisch zeigt sich ein CRP von 13 mg/dl (Normwert < 0,07 mg/dl). Im peripheren Blut zeigt sich eine Eosinophilie von 14 %. Mit V.a. auf eine bakterielle Pneumonie wird initial mit Tazonom 3 × 4,5 g intravenös begonnen und die Pneumologie kontaktiert. Dabei

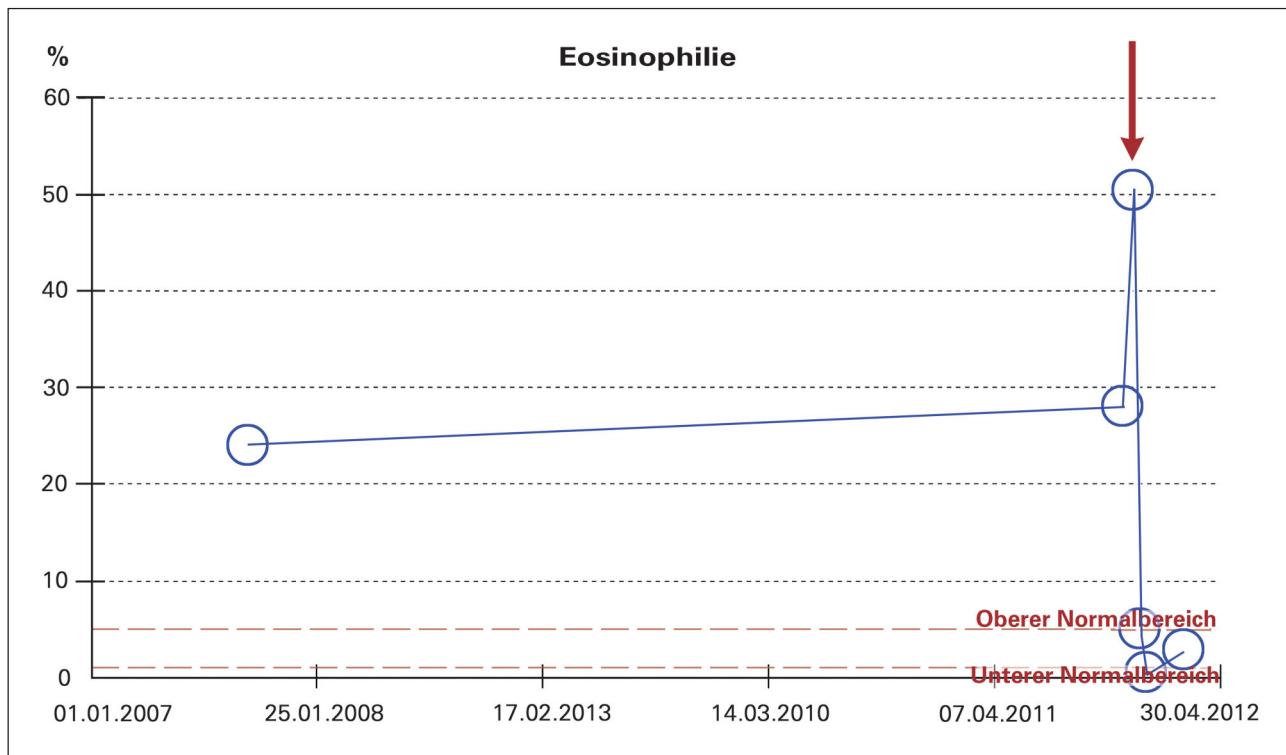


Abbildung 1: Therapie-Response bei chronischer HE mit Lungensymptomatik nach Diagnose einer FIP1L1-PDGFR α -positiven hämatologischen Erkrankung und Therapiebeginn mit 100 mg Imatinib (Glivec®) (siehe Kasuistik 1).

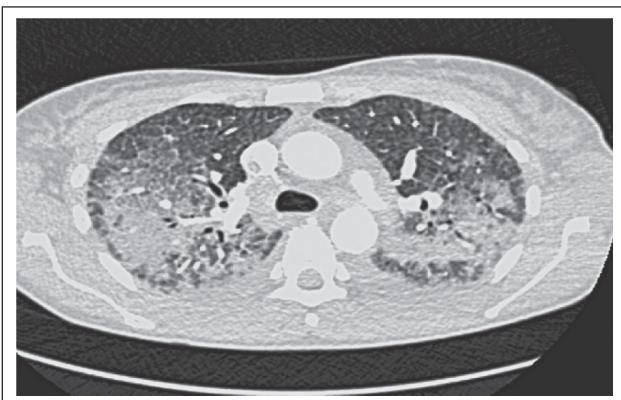


Abbildung 2: Ausgedehnte beidseitige Infiltrate und Milchglasareale bei einer Salazopyrin-getriggerten akuten eosinophilen Pneumonie (siehe Kasuistik 2).

wird die Verdachtsdiagnose einer akuten eosinophilen Pneumonie gestellt und eine BAL durchgeführt. Hier zeigt sich eine massive Eosinophilie von 61 % und es kann die Diagnose einer akuten eosinophilen Pneumonie gestellt werden. Als Trigger ist die Einnahme von Salazopyrin seit 2 Monaten zu diskutieren, weshalb diese Medikation abgesetzt wird. Unter einer Therapie mit oralem Kortison kommt es zu einer raschen Besserung von Klinik und Bildgebung.

Fall 3

Im Frühjahr 2004 beklagt eine 28-jährige Patientin im Rahmen ihrer 2. Schwangerschaft Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Gelenkschmerzen. Drei Monate später wird sie mit einer Pneumonie mit persistierendem Husten und persistierender massiver Leukozytose und Eosinophilie zur Abklärung in einem peripheren Krankenhaus aufgenommen. Es bestehen auch Durchfälle. In der Anamnese auch ein Asthma bronchiale seit zwei Jahren. Im Status fallen ein exspiratorisches Giemen, eine Tachykardie und Hautpilz-verdächtige Hautveränderungen auf. Laborchemisch sind pathologisch: Leukozyten 31.000/ μ l, Thrombozyten 553.000/ μ l, Eosinophilie 65 %, CRP 38,8 mg/l, BSG 50/80, GOT 59 U/l, GPT 101 U/l, LDH 595 U/l, CK 1492 U/l, CK-MB 74 U/l, IgE 1687,8; Harnstatus Blut+; normal waren: restliches Routinelabor, HIV, Hepatitisserologie, CMV,

Toxoplasmose, kein Wurmeiernachweis, keine Autoantikörper (inkl. ANCA). Die Knochenmarkuntersuchung zeigte eine ausgeprägte Eosinophilienvermehrung. Im Allergietest wurde eine Polysensibilisierung auf Bäume und Gräser festgestellt.

Die weitere Abklärung erbrachte CT-morphologisch periphere pulmonale Infiltrate (Abbildung 3), verschattete Nasennebenhöhlen, den V.a. eine posterolaterale Ischämie des Herzens und konnte noch eine distale, symmetrische Polyneuropathie, eine eosinophile Enteritis und eine eosinophilenreiche leukozytoklastische Vaskulitis der Haut sichern. In Zusammensetzung waren somit alle ACR-Kriterien für ein Churg-Strauss-Syndrom gegeben. Die Patientin erhielt eine Induktionstherapie mit Kortison und Cyclophosphamid, eine Erhaltungstherapie mit Kortison und Mycophenolat-Mofetil, und zuletzt bei häufigem „Minor Relaps“ und erneut hohem Kortisonbedarf eine Therapie mit Infliximab.

■ Reaktive Eosinophilie

Eine Vermehrung der Eosinophilen findet man – weltweit gesehen – am häufigsten reaktiv in Zusammenhang mit Allergien, Parasiten und Medikamenteneinnahme (inkl. Phytopharmaka) [9]. Allergien wie beispielsweise bei Asthma verursachen in der Regel nur eine geringe Erhöhung der Eos über den Normwert. Mit Ausnahme bei der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose wären Werte über 10 % bzw. sogar eine Hypereosinophilie sehr ungewöhnlich.

Eine genaue Medikamentenanamnese und ein Screening der Medikamentenliste nach bekannten Reaktionsmustern auf der Homepage www.pneumotox.com kann eine mögliche Ursache von Eosinophilie und assoziierter Organproblematik aufklären. In der Lunge können Medikamente das Muster aller „idiopathischen“ eosinophilen Lungenerkrankungen induzieren, wie einfache, flüchtige, pulmonale Infiltrate (Löffler-Syndrom), akute eosinophile Pneumonie, chronische eosinophile Pneumonie, Churg-Strauss-Syndrom oder einen isolierten eosinophilen Pleuraerguß. Insbesondere sind dies Nitrofurantoin, Captopril, Amiodaron, Phenytoin, Bleomycin, Methotrexat und jodhaltige KM [10]. Bereits die einmalige

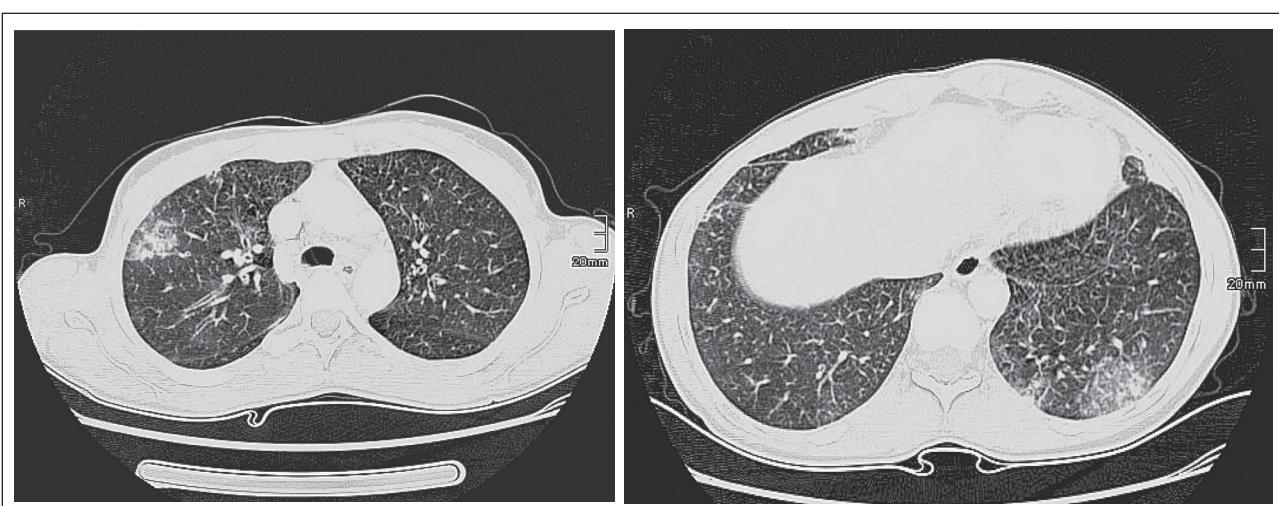


Abbildung 3: Typische periphere Infiltrate einer Patientin mit einer eosinophilen Lungenerkrankung (Churg-Strauss-Syndrom) (siehe Kasuistik 3).

Einnahme von Nitrofurantoin kann eine eosinophile Pneumonie induzieren, die sich zwei bis zehn Tage nach Therapiebeginn mit trockenem Husten, Fieber, Schüttelfrost und Luftnot manifestiert. Erwähnenswert ist auch, dass bei ACE-Hemmern nebst dem häufigen ACE-Hemmer-Husten gelegentlich auch eine milde Bluteosinophilie mit eosinophilen Infiltraten, subakuter interstitieller Pneumonie und Pleura-/Perikarderguss gesehen werden kann [10]. Die Behandlung medikamentös induzierter eosinophiler Lungenerkrankungen besteht primär in einem Absetzen der verursachenden Medikamente und – falls klinisch indiziert – der Gabe von Glukokortikoiden (insbesondere bei Nitrofurantoin und Bleomycin). Den medikamentösen „Super-GAU“ mit ausgeprägter Klinik, Hautausschlag und Organmanifestationen mit hoher Letalität stellt die sogenannte DRESS (Drug-related eosinophilia with systemic symptoms) dar [11].

Bei Reiserückkehrern mit pulmonaler Symptomatik und Eosinophilie muss man insbesondere an die Larvenmigration von Würmern denken. Bzgl. einer Übersicht über den Lebenszyklus der verschiedenen Wurmarten und der relevanten Diagnostik wird auf Ehrhardt et al. 2008 verwiesen [12]. Speziell erwähnenswert ist das tropische eosinophile Asthma (tropische pulmonale Eosinophilie, Pseudotuberkulose), ein Erkrankungsbild mit Eosinophilie und Ausprägung von Asthma, miliaren Herden und Lungenfibrosierung, welches durch Filarien verursacht werden kann, die nicht im Stuhl nachweisbar sind und eine immunologische Diagnostik erfordern. Aber auch bei uns können Parasiten relevant sein (siehe Diagnostik und Differentialdiagnosen).

Eine Bluteosinophilie und Lungenbefunde sind häufig auch mit bereits bekannten bzw. zu diagnostizierenden Grunderkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, Sarkoidose, Lymphome und malignen Tumoren assoziiert, und auch nach Transplantation und Strahlentherapie zu finden [13].

■ Primäre Eosinophilien

Nach bestmöglichem Ausschluss einer reaktiven Eosinophilie soll bei persistierender HE eine hämatologische Abklärung veranlasst werden [14]. Dabei kann es klinisch und im Blut-/Differentialblutbild bereits Hinweise für eine hämatologische Grunderkrankung geben, aber auch wie im Fall 1 gezeigt nur eine isolierte Eosinophilie vorliegen. Bei Leukozytose (Neutrophilie) mit und ohne Linksverschiebung, hyperzellulärem Knochenmark mit und ohne Fibrose, Vitamin-B12-Erhöhung und/oder Splenomegalie sollte zunächst eine Assoziation mit einer der in der WHO-Klassifikation 2008 definierten myeloiden Neoplasien wie AML, myeloproliferative Neoplasien (CML, Polyzythämie, Mastozytose ...), MDS und CMML abgeklärt werden [15, 16]. Die Zuordnung ist nicht immer so klar, schon gar nicht dem „Nicht-Hämatologen“, und erfordert von dieser Fachdisziplin die Integration unterschiedlichster Befunde.

Eine gleichzeitig bestehende Basophilie muss an die CML oder eine Allergie denken lassen, während eine gleichzeitig bestehende Monozytose einen Hinweis auf eine CMML, eine systemische Mastozytose, aber auch auf eine chronische Infektion liefern kann. Eine veränderte Thrombozytenzahl und/oder Hämoglobinkonzentration ist in der Regel ein Hinweis für eine

hämatologische Grunderkrankung oder einen sehr ausgeprägten reaktiven (entzündlichen, tumorösen oder infektiösen) Prozess. Manchmal lassen sich eosinophile Myelozyten oder Promyelozyten nachweisen, seltener zeigen sich blastäre Vorstufen.

Die Knochenmarkzytologie, -histologie und -genetik kann zur differenzialdiagnostischen Klärung beitragen. Wichtige Parameter sind hierbei Dysplasiezeichen, Blasten, Mastzellen und Fibrosegrad [6]. Eine systemische Mastozytose sollte durch adäquate immunhistochemische Färbungen mit Tryptase, CD117, CD25 und eine molekulare Analyse auf KIT D816V nicht übersehen werden. Typischerweise sind hierbei auch die Serum-Tryptase erhöht, sowie eine Splenomegalie und Lymphadenopathie vorliegend.

Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis einer spezifischen myeloischen und lymphatischen Neoplasie mit Eosinophilie und Rearrangierung von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 (MLN-Eo) [15]. Bei 5–15 % der Patienten mit V.a. nicht-reaktive Eosinophilie kann eines von über 30 bislang identifizierten Fusionsgenen unter Beteiligung von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 detektiert werden [6]. Das mit Abstand häufigste Fusionsgen ist FIP1L1-PDGFRα, das durch eine interstitielle Deletion von etwa 800 kb auf Chromosomenbande 4q12 entsteht; es sollte mittels RT-PCR bei allen Patienten mit unklarer HE im peripheren Blut untersucht werden [17]. Im Knochenmark finden sich hierbei neben der Hyperzellularität regelmäßig eine mitunter deutliche Fibrose und locker verteilte, vermehrte Mastzellen. Bei Nachweis von FIP1L1-PDGFRα im peripheren Blut ist in der Regel jedoch keine KM-Punktion mehr erforderlich. Die Serum-Tryptase ist hierbei meist auf Werte bis 50 µg/l erhöht (normal < 11,4). Die Entdeckung dieser molekulargenetischen Entitäten hat insofern einen Durchbruch gebracht, als der Nachweis dieser Fusionsgene von hoher therapeutischer und prognostischer Relevanz ist.

Wenn atypische genetische Aberrationen und/oder eine Vermehrung von Blasten im Knochenmark < 20 % vorliegt und keine andere klar definierte myeloide Neoplasie (wie z. B. eine BCR-ABL-positive CML oder die eben beschriebene MLN-Eo) diagnostiziert werden kann, so liegt nach der aktuellen WHO-Klassifikation eine sogenannte chronische Eosinophilienleukämie (CEL), „not otherwise specified“ (CEL-NOS), vor [15].

Eine weitere „hämatologische Besonderheit“ ist der Nachweis eines aberranten T-Zell-Klons durch FACS- oder PCR-Analyse (in 5–25 % der Fälle), der vermehrt eosinophilopoetische Zytokine produziert, z. B. IL-3, IL-5 und/oder GM-CSF, und dadurch Eosinophile rekrutiert [18, 19]. In einigen Publikationen, aber nicht in der WHO-Klassifikation, wird dafür die Bezeichnung lymphoproliferative Variante des HES (L-HES) oder T-Zell-assoziiertes HES verwendet.

Therapeutisch wird der Hämatologe bei Nachweis eines PDGFR-Fusionsgenes in erster Linie Imatinib wählen. Die hämatologischen Remissionsraten liegen insbesondere bei FIP1L1-PDGFRα bei 95–99 % [20]. Steroide können zwar auch bei hämatologischer Grunderkrankung die absolute Zahl

der Eos und die Schäden der Organinfiltration unter Umständen positiv beeinflussen, mit einem langfristig anhaltenden Effekt ist jedoch nicht zu rechnen (mit Ausnahme wohl des L-HES). Des Weiteren schöpft diese Disziplin bei Nachweis einer spezifischen hämatologischen, WHO-definierten Erkrankung (siehe oben) aus einem Arsenal von Therapeutika bis hin zur Stammzelltransplantation. Bei myeloproliferativen Grunderkrankungen häufig eingesetzte zytoreduktive Substanzen sind Hydroxyurea und Interferon-alpha. Des Weiteren besteht bei IL-5-Erhöhung die Option für eine Antikörpertherapie mit Mepolizumab (Anti-IL-5) [21].

Fokus eosinophile Lungenerkrankungen

An eine eosinophile Lungenerkrankung im speziellen ist zu denken, wenn ein kompatibles Infiltrat in der Bildgebung vorliegt, sowie eine erhöhte periphere Eosinophilie oder eine gesicherte Gewebseosinophilie (BAL, Biopsie). In Abhängigkeit von der Ursache und der Organmanifestation unterscheidet man verschiedenste Krankheitsbilder [22]. Zu den wenigen Gemeinsamkeiten dieser heterogenen Entitäten zählen periphere Infiltrate mit häufig wechselnder Lokalisation in der pulmonalen Bildgebung (typischerweise nichtsegmental, lappenübergreifend, teils interstitielles Muster; Abbildung 3).

Das Löffler-Infiltrat wurde ursprünglich bei einer Infektion durch Ascaris lumbricoides als beniges, flüchtiges, eosinophiles Infiltrat beschrieben [23]. Typisch ist eine periphere Eosinophilie und wechselnde pulmonale Infiltrate mit nur geringer klinischer Ausprägung. Dieses Syndrom kann heute ebenso als Folge eines Parasitenbefalls, medikamentös oder idiopathisch induziert werden.

Die akute eosinophile Pneumonie (AEP) ist eine schwere akut febrile Erkrankung, die mit einer schweren Hypoxämie, beidseitigen ausgedehnten pulmonalen Infiltraten (überwiegend Michglastrübung) und meist fehlender Bluteosinophilie einhergeht [22]. Die Diagnosesicherung mittels BAL zeigt > 25 % Eosinophilie (meist > 40 %). In der Regel besteht ein gutes Therapieansprechen auf hochdosierte Kortikosteroide über 2 Wochen [24]. Dieses Muster kann interessanter Weise nach rezentem Beginn des Rauchens, Wiederbeginn des Rauchens, nach toxischer Inhalation oder, wie in Kasuistik 2 gezeigt, auch durch Medikamente getriggert werden.

Die chronische eosinophile Pneumonie (CEP) hat meist einen schlechenden Beginn mit systemischen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Nachschweiß, Husten, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust [22]. Die Thorax-Röntgenaufnahme zeigt häufig periphere (wandernde) Infiltrate. Etwa ein Drittel der Patienten hat außerdem ein Asthma bronchiale. Eine Bluteosinophilie ist in 80 % der Fälle gegeben, begleitet von einer ausgeprägten IgE-Erhöhung und in 50 % auch pANCA-Positivität. Eine BAL mit > 40 % Eosinophilen sichert die Diagnose (DD: tropische Eosinophilie). Eine deutliche Besserung der Symptome und der Röntgenbefunde ist oft schon innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Glukokortikoidtherapie zu beobachten.

Überlappend zur CEP sollte das Auftreten von Allgemeinsymptomen und extrapulmonalen Beschwerden beim Asthmatischen an das Vorliegen eines Churg-Strauss-Syndroms (CSS)

denken lassen. Dieses komplexe Syndrom ist durch eine eosinophilenreiche und granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes und eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße gekennzeichnet und läuft meist in drei Phasen ab [25]. Die prodromale Phase tritt typischerweise bei jungen Erwachsenen mit einer ausgeprägten allergischen Entzündung im Bereich der oberen und unteren Luftwege auf. Die dann scheinbare Besserung der Symptomatik geht mit der eosinophilen Phase einher: markante Bluteosinophilie, eosinophile Lungeninfiltrate und beispielsweise eosinophile Gastroenteritis mit Durchfall. Infolge kommt die vaskulitische Phase, die auch von Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust, Nachschweiß, Leistungsabfall, sowie subfebrilen Temperaturen gekennzeichnet ist. Nebst rheumatischen Beschwerden (transiente Polyarthralgien, Myalgien und Synovitiden) ist eine neurologische Beteiligung häufig, meist in Form einer schmerhaften Mononeuritis multiplex oder einer diffusen Polyneuropathie. Die Hautbeteiligung präsentiert sich mit palpablen Purpura, Petechien und kutanen Noduli. Besonders wichtig ist es, eine mögliche Herzbeteiligung auszuschließen, da dies die häufigste Todesursache darstellt.

Gemäß den ACR-Kriterien wird das CSS mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 99,7 % diagnostiziert, wenn vier oder mehr der folgenden sechs Kriterien erfüllt sind: Asthma, Eosinophilie > 10 % im Differentialblutbild, Vorliegen einer Mononeuropathie oder Polyneuropathie, wechselnde pulmonale Infiltrate, Abnormalität des paranasalen Sinus, biotischer Nachweis einer extravaskulären Eosinophilie. Im Gegensatz zu den anderen eosinophilen Lungenerkrankungen ist eine histologische Sicherung mit Biopsie anzustreben. Das Vorhandensein eines Asthmas bronchiale und des histologischen Nachweises einer nekrotisierenden Vaskulitis ist für die Diagnose eines CSS entscheidend. ANCA werden insgesamt nur bei 20–40 % der CSS-Patienten und dann insbesondere bei renalem Befall gefunden. Diese Autoantikörper sind weder ein Diagnosekriterium noch geeignete Verlaufsmarker.

Bei limitierter Organbeteiligung wird eine Induktionstherapie mit hochdosierten Kortikosteroiden durchgeführt, üblicherweise in der Dosis von 1 mg/kg/d mit Dosisreduktion über ein Jahr. Bei Steroidrefraktärheit und multipler Organbeteiligung (Nierenbeteiligung mit Proteinurie > 1 g/d, Kreatinin > 1,58 mg/dl, Herzbeteiligung, gastrointestinaler oder ZNS-Beteiligung) wird Kortison mit Cyclophosphamid kombiniert (bevorzugt in Form einer i.v.-Stoßtherapie) [26–28]. In der Erhaltungstherapie werden niedrig dosiertes Kortison mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder Cyclosporin eingesetzt. In rezenten Berichten waren auch Biologika wie Anti-TNF-alpha-Antikörper, Anti-CD20-Antikörper, Anti-IgE-Antikörper und Anti-Interleukin-5-Antikörper wirksam, deren Stellenwert als „Rescue“-Therapie oder sogar Induktionstherapie erst weiter untersucht werden muss [21].

Bei Therapie-refraktären allergischen Asthmatischen und Patienten mit Cystischer Fibrose, insbesondere bei Bildgebung mit wechselnden Infiltraten und/oder Bronchiektasien, Abhusten von zähem Schleim oder bräunlichen Pfröpfen, sollte man an die Möglichkeit einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) denken (Häufigkeit bei Asthma 1–2 %,

bei CF 1–15 %) [29]. Bei dieser Typ I- und Typ III-Hypersensitivitätsreaktion vorwiegend gegen Aspergillus fumigatus (Asp. f.) wachsen Pilzmyzele in mukösen Pfröpfen in den Atemwegen von Asp. f.-sensibilisierten Patienten. Die dadurch induzierten immunologisch-entzündlichen Vorgänge zerstören das Bronchialepithel, die bronchiale Submukosa und das umliegende Lungenparenchym. Zu den Hauptdiagnosekriterien zählen Asthma bronchiale, akute/transiente Lungeninfiltate, Sofortreaktion im Hauttest auf Asp. f., erhöhtes Gesamt-IgE (> 1000 ng/ml, bei CF > 2400 ng/ml), zentrale Bronchiektasen und spezifisches IgE und IgG gegen Asp. f. insbesondere vAsp. f. 4- und vAsp. f. 6-Positivität. Nebenkriterien sind Präzipitine gegen Asp. f., der Aspergillus-Nachweis im Sputum, Eosinophilie und die Spätreaktion im Hauttest auf Asp. f. Radiologisch finden sich nebst den pathognomonischen zentralen Bronchiektasien flüchtige Lungeninfiltate und unterschiedliche Darstellungen von schleimgefüllten erweiterten Bronchien („mucoid-impaction“, Fingerhandschuh-Schatten, Zahnpasta-Schatten).

Therapeutisch sind Kortikosteroide Mittel der Wahl, in einer Dosis von 0,5 mg/kg/d mit Dosisreduktion über 3–6 Monate. Umstritten, jedoch zunehmend durchgeführt, ist die Pilzeradikation mittels Antimykotika [30]. In Einzelberichten wurden auch Erfolge nach Anwendung des Anti-IgE-Antikörper Omalizumab gezeigt.

■ Diagnostik und Differentialdiagnosen

Bei Vorliegen einer persistierenden Eosinophilie, insbesondere einer Hypereosinophilie, ist eine systematische Abklärung hinsichtlich der Genese (reakтив, primär, idiopathisch) und hinsichtlich der Organmanifestationen erforderlich (Tabelle 1) [13]. Die pulmonalen und hämatologischen Manifestationen wurden bereits gesondert abgehandelt. Fokussiert gesehen gibt es für schwere Eosinophilien nur folgende Differentialdiagnosen: CSS, neoplastisches HES, DRESS oder bestimmte Parasiten wie tropische Eosinophilie oder Leberegel. Laut Expertenkreisen soll bei einer absoluten Eosinophilie ab 1500 aktiv nach CSS gescreent werden (inklusive kardiale und neurologische Untersuchung). Die Differenzialdiagnose zwischen reaktivem oder primärem HES ist im Einzelfall häufig schwierig und eine sichere Zuordnung aufgrund überlappender, unspezifischer Symptomatik nicht immer möglich. Beispielsweise bleibt die Diagnose eines CSS, wenn sie nur auf klinischen Parametern beruht, ohne biopsische Sicherung einer Vaskulitis, weiterhin suspekt für ein primäres HES. Es ist denkbar, dass es noch weitere, unentdeckte Mutationen gibt.

Folgende extrapulmonale Manifestationen, die auch unabhängig von der Ursache der HE (reaktiv oder primär) auftreten können, sind zu beachten:

Die **kardiovaskuläre Beteiligung** (insbesondere Endomyokardfibrose, Thrombose und Embolie) ist die schwerste Komplikation und häufigste Todesursache. Der Schweizer Internist Wilhelm Löfller hat im Jahre 1936 erstmals die nach ihm benannte endomyokardiale Fibrose beschrieben. Eine eosinophile Entzündung des Endokards kann die Bildung intrakardialer Thromben mit Embolien bedingen. Endstadium ist die fortgeschrittene Endo-/Myokardfibrose mit biventrikulärer

Tabelle 1: Diagnostik – Überblick

Anamnese

- Symptome (z. B. Husten, Dyspnoe, Diarrhoe, Gelenkschmerzen, ...)
- Medikamente, Phytotherapeutika
- Berufsexposition, Tiere, Hobbies, Essgewohnheiten, Hinweise für verunreinigte Nahrungsmittel (epidemisch: Eosinophilie-Myalgie-Syndrom, verunreinigtes Olivenöl, Spanien 1981, verunreinigtes L-Tryptophan, USA 1988)
- Komorbiditäten (Autoimmunerkrankung, PBC, ...)

Status

- Insbesondere auf Hauthyperreaktionen achten!

Labor

- Routinelabor, Tryptase (erhöht bei PDGFR-Fusionsgenen u. system. Mastozytose), Immunglobuline, IgE (unspezifisch, eher gegen MPN-Eo sprechend), Vitamin B12 (häufig erhöht bei MPN-Eo), LDH, Autoantikörper (ANA, ANCA)
- Trop T und NT-pro BNP
- Harnsediment
- Stuhl auf Parasiten und Parasitenserologie je nach Herkunft und Reisen
- HIV
- Allergologische Abklärung auf ABPA
- Hämatologisches Labor: BB, Differentialblutbild, Elektrophorese, B2-Mikroglobulin, Molekulargenetik aus peripherem Blut: FIP1L1-PDGFRα, KITD816V, JAK2V617F, bcr-abl, TCR-Rearrangement, FACS (CD3-/CD4+ T-Zellen?)

Apparative Untersuchungen

- Lungenfunktion, Thorax-Rö, Thorax-CT (periphere Infiltrate?)
- NNH-CT
- EKG, Echo, optional kardiales MRI
- Abdomensonografie (Milzgröße), optional Abdomen-CT (Lymphadenopathie)
- Zerebrale Bildgebung

Konsiliare

- Je nach Symptomatik: Haut, Hämatologie, Neurologie, HNO, ...

Invasive Untersuchungen

- Bronchoskopie mit BAL und Histologie
- Gastroskopie, Kolonoskopie (Stufenbiopsien, insbesondere für eosinophile Ösophagitis, auch auf Mastzellen färben, je nach Reiseanamnese auch Zwergfadenwurm!)
- Knochenmarkpunktion mit Zytologie, Histologie und Immunhistochemie (inkl. CD3, CD20, CD34, CD117, CD25 und Zytogenetik)
- Punktions von Ergüssen, Raumforderungen, Infiltraten, Hauthyperreaktionen

Herzinsuffizienz. Bei HE ist auch ein Auftreten von extrakardialen thromboembolischen Ereignissen im venösen und arteriellen Gefäßsystem möglich (Leriche-Syndrom). Bei kardiovaskulärer Beteiligung ist daher auch immer eine Antikoagulation zu erwägen.

Als **gastrointestinale Beteiligung** kennt man die eosinophile Ösophagitis, Gastritis und Kolitis, die mit Dysphagie, Dyspepsie, Diarröhö, Malabsorption bis hin zur Perforation einhergehen. Das mögliche Vorliegen einer systemischen Mastozytose mit gastrointestinaler Infiltration (Erstbefund häufig eosinophile Kolitis) sollte immer durch immunhistochemische Untersuchungen ausgeschlossen werden. Die Serumtryptase ist hier praktisch immer deutlich erhöht. Eine Vergrößerung von Leber und insbesondere auch der Milz ist ein typischer Befund für das Vorliegen einer myeloproliferativen HE.

Prognostisch ungünstig ist auch eine **ZNS-Beteiligung**, die zu Verirrtheit, Koordinationsstörungen, Ausfällen von zentralen und peripheren Nerven bis zur Hemiplegie führen kann. In erster Linie wird dies durch Mikrothromben und erst in zweiter Linie durch direkte Infiltration verursacht.

Das am häufigsten befallene Organ ist die **Haut** (z. B. Urtikaria, Pruritus, lokalisierte Papeln oder Knötchen). Der Dermatologe beurteilt, ob eine primäre Erkrankung der Haut (bzgl. der Differenzialdiagnose verweisen wir auf entsprechende Fachliteratur) oder eine sekundäre Manifestation einer systemischen Erkrankung vorliegt.

Bzgl. der **Parasiten** (siehe auch reaktive Eosinophilie) sei noch erwähnt, dass unbedingt die Herkunft und Reiseanamnese zu berücksichtigen und mit dem Infektiologen oder Tropeninstitut die serologische Diagnostik sinnvoll einzuschränken ist. Bei Reiserückkehrern werden 3 Stuhluntersuchungen gefordert, idealerweise mit Anreicherung. In Westösterreich kann sich die serologische Untersuchung auf *Toxocara catis* und *cani*, *Ascaris* und *Fasciola hepatica* beschränken. Vielen ist nicht bekannt, dass *Fasciola hepatica* (großer Leberegel) in Österreich endemisch ist, insbesondere in Rinderbeständen und eine Manifestation beim Menschen mit ausgeprägter Bluteosinophilie und Allgemeinsymptomatik und oft nur mit diskreter Leberwerterhöhung einhergeht. Entgegen vieler Annahmen macht der Fuchsbandwurm in der Regel keine Bluteosinophilie.

Bei Tropenrückkehrern oder Immigranten mit Eosinophilie und neu aufgetretenen Asthmabeschwerden ist auch an eine tropische Eosinophilie (Filarien) zu denken [31]. Eine weitere Besonderheit ist der Zwergfadenwurm (*Strongyloides stercoralis*), der nebst den Tropen auch in Bosnien und Serbien endemisch vorkommt. Bei Patienten dieser Herkunft ist insbesondere bei vorgesehener Immunosuppression und Vorliegen einer Eosinophilie dieser Wurm auszuschließen, um ein mitunter fatales Hyperinfektionssyndrom zu vermeiden [32].

■ Relevanz für die Praxis

- Zusammengefasst sind eosinophile Erkrankungsbilder seltene, in ihrer Ursache sehr heterogene Entitäten und aufgrund z. T. geringer klinischer Ausprägung wohl auch unterdiagnostiziert. Eine systematische Abklärung nach zunächst reaktiven und dann primären Ursachen führt zur korrekten Diagnosestellung.
- Bei Vorliegen einer eosinophilen Lungenerkrankung sollte auch immer auf eine Bluteosinophilie geschaut werden, um eine mögliche Systemerkrankung, wo die Lunge nur ein Teilespekt ist, nicht zu übersehen. Umgekehrt erfordert eine Bluteosinophilie einen Blick auf verschiedenste Organsysteme, wie beispielsweise die Beurteilung der Manifestation einer eosinophilen Lungenerkrankung.
- Reaktive und primäre Hypereosinophilien können zu schweren Organmanifestationen führen und die übereinander liegenden Krankheitsbilder erfordern häufig eine interdisziplinäre Aufarbeitung.
- Den molekularen Fortschritt respektierend, sei nochmals festgehalten, dass zur Bestimmung des *FIP1L1-PDGFR*-Fusionsgenes und zum Nachweis eines L-HES eine periphere Blutprobe ausreichend ist.

Literatur:

1. Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 3–13; quiz 14–5.
2. Byström J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res* 2011; 12: 10.
3. Brigden M, Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 963–7.
4. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592–600.
5. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 607–12.
6. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Sotlar K, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol* 2012; 5: 157–76.
7. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1–27.
8. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, Rosenwasser LJ, Roufosse F, Gleich GJ, Klion AD. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 45–9.
9. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Ann Rev Med* 2009; 60: 293–306.
10. Schreiber J. Medikamentös induzierte Lungenerkrankungen. *Dtsch Ärztebl* 2008; 105: 801–7.
11. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 730–5.
12. Ehrhardt S, Burchard GD. Eosinophilie bei Tropenrückkehrern und Migranten. *Dtsch Ärztebl* 2008; 105: 801–7.
13. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol* 2012; 49: 149–59.
14. Simon HU, Klion A. Therapeutic approaches to patients with hypereosinophilic syndromes. *Semin Hematol* 2012; 49: 160–70.
15. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 903–14.
16. Klion AD. Eosinophilic myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 257–63.
17. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutzik J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRα and *FIP1L1* genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201–14.
18. Simon HU, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1112–20.
19. Helbig G, Wieczorkiewicz A, Dziczkowska-Suszek J, Majewski M, Kyrcz-Krzemien S. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2009; 94: 1236–41.
20. Gottlib J, Cools J. Five years since the discovery of *FIP1L1-PDGFR*: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia* 2008; 22: 1999–2010.
21. Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, Gauvreau GM, Gleich GJ, Henkel T, Kolbeck R, Mathur SK, Ortega H, Patel J, et al. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 563–71.
22. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 557–86.
23. Löffler W. Zur Differentialdiagnose der Lungeninfiltrierungen – über flüchtige Infiltrate (mit Eosinophilie). *Beitr Klin Tuberk* 1932; 79: 368–92.
24. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, Jeon K. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 2013; 41: 402–9.
25. Dunogué B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 298–309.
26. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Tourmelin P, (FVSG) FVSG. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 19–27.
27. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, Gayraud M, Jayne D, Bläckmans D, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 686–93.
28. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, Jouneau S, Bienvénu B, Puéchal X, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 270–81.
29. Greenberger PA. Clinical aspects of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front Biosci* 2003; 8: s119–27.
30. Agarwal R. What is the current place of azoles in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6: 363–71.
31. Klion AD. Filarial infections in travelers and immigrants. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10: 50–7.
32. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 458–63.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)