

Aus der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und
Rheumatologie (einschl. Arbeitsbereich Ernährungsmedizin)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Therapie der disseminierten Nocardiose mit
rekombinantem Interferon Gamma-1b**

Therapy of disseminated nocardiosis with recombinant Interferon
Gamma-1b

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Thomas Derungs

Datum der Promotion: 25. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	4
Einleitung.....	5
Taxonomie.....	6
Epidemiologie.....	9
Risikofaktoren.....	10
Mortalität.....	11
Therapie.....	13
Rationale.....	16
Fragestellung.....	17
Methode.....	18
Ergebnisse.....	20
Analyse der vorbekannten Therapieversuche.....	20
Diagnose der originären Fälle.....	20
Behandlung der originären Fälle.....	20
Diskussion.....	21
Zusammenfassung der Ergebnisse.....	21
Interpretation der Ergebnisse.....	22
Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	23
Limitationen und Reichweite der Untersuchungsergebnisse.....	25
Schlussfolgerungen.....	27
Literaturverzeichnis.....	28
Eidesstattliche Versicherung.....	37
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	38
Auszug aus der Journal Summary List.....	39
Publikation.....	40
Lebenslauf.....	61
Publikationsliste.....	62
Danksagung.....	62

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ATCC	American Type Culture Collection
CD4	cluster of differentiation 4
CGD	Chronic granulomatous disease (Septische Granulomatose bzw. Bridges–Good syndrome)
CMV	Cytomegalovirus
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
MALDI-TOF	Matrix–Assistierte Laser–Desorption–Ionisierung Time-of-flight Mass Spectrometer
ORPHA	Orpha-Kennnummer (OrphaCode) der Orphanet Datenbank
TMP-SMX	Trimethoprim / Sulfamethoxazole
WHO	World Health Organization
WHA	World Health Assembly

ZUSAMMENFASSUNG

Nocardiosen sind seltene Erkrankungen die durch einige Arten der bakteriellen Gattung *Nocardia* hervorgerufen werden. Insbesondere in einer disseminierten Verlaufsform weist die Erkrankung ein hohes Mortalitätsrisiko auf. Die Arbeit von Derungs et al. stellt einen adjuvanten Therapieansatz der Erkrankung vor und behandelt die Frage, inwiefern die Einbeziehung der Pathologie des Wirts (*host-directed therapy*) den Therapieerfolg der Nocardiose verbessern kann. Die konventionelle antibiotische Therapie der Erkrankung adressiert den Krankheitserreger. Mit der additiven Gabe von rekombinantem Interferon Gamma 1b soll zusätzlich eine Modifikation von krankheitsbedingenden Wirtsfaktoren erreicht werden. Dabei sind methodologische Herausforderungen zu berücksichtigen, die sich bei wissenschaftlich abgesicherten Therapien seltener Erkrankungen stellen. Die Aussagekraft der Untersuchung ist primär durch die niedrige Fallzahl und eine fehlende klinische Kontrollgruppe begrenzt. Vor dem Hintergrund des allgemein reduzierten Evidenzniveaus aller Therapieoptionen der disseminierten Nocardiose liefert sie eine Rationale zur Komplementierung der aktuell vorherrschenden Behandlungsstrategien. Limitierte Behandlungserfolge bei der konventionellen Therapie disseminierter Nocardiosen stehen einerseits in einem engen Zusammenhang mit der komplexen und dynamischen Taxonomie der Gattung der Erreger. Andererseits ist dafür die Immunpathologie des Wirts von großer Bedeutung. Die Arbeit demonstriert einen innovativen Therapieansatz auf Basis der beschriebenen Fälle und in Rückgriff auf die Pathophysiologie der Erkrankung.

ABSTRACT

Nocardiosis is a rare disease caused by some species of the bacterial genus *Nocardia*. Especially disseminated manifestation of the disease has a high mortality risk. The work of Derungs et al. presents an adjuvant therapeutic approach to disseminated Nocardiosis and addresses the question to what extent host-directed therapy is able to improve therapeutic results. While conventional antibiotic therapy of the disease addresses the pathogen, additive administration of recombinant interferon gamma 1b aims to alter disease-causing host factors. Methodological challenges that arise with science-based therapies for rare diseases need to be taken into account. The validity of the study is primarily limited by the low number of cases and the lack of a clinical control group. Against the background of the generally limited level of evidence of all therapy options for disseminated nocardiosis, it provides a rationale for complementing the currently prevailing treatment strategies. On the one hand, limited treatment successes in the conventional therapy of disseminated nocardiosis are closely related to the complex and dynamic taxonomy of the genus of the pathogen. On the other hand, the immunopathology of the host is of great importance. The work demonstrates an innovative therapeutic approach based on the cases described and in recourse to the pathophysiology of the disease.

1. EINLEITUNG

Nocardien sind taxonomisch und phylogenetisch eine Gattung innerhalb der Ordnung der Actinomycetales (vormals Mycobacteriales nach Janke).^{1,2} Mikrobiologisch handelt es sich um grampositive Bakterien, die 1888 durch den französischen Veterinärmediziner Edmond Nocard als Krankheitserreger bei Rindern beschrieben wurden.^{3,4} Nocardien sind weltweit in einer Vielzahl von Umweltsituationen nachgewiesen worden; bei verschiedenen Tieren sind sie als Pathogen beschrieben worden, wobei eine Übertragung von einer Spezies auf eine andere bisher nicht bekannt geworden ist.^{5–15} Als Krankheitserreger von Fischen sind Nocardien in der Nahrungsmittelindustrie von Bedeutung.^{14,16,17} Humanpathogene Nocardien können „kolonisierend“, ohne konsekutive Krankheitslast auftreten und sind insbesondere im Atemtrakt nachgewiesen worden, ohne dass ein Zusammenhang mit einer Pathologie ersichtlich war.^{18,19}

Global betrachtet ist die mutmaßlich häufigste Manifestation einer Infektion mit Nocardien das in vielen Fällen durch Erreger dieser Gattung verursachte Mycetom. Mycetome werden von der WHO als „neglected tropical disease“ gelistet (WHA69.21).²⁰ Dabei handelt es sich um posttraumatisch auftretende, subkutan manifeste, lokal begrenzte, chronische und progrediente, granulomatöse Infektionen, deren ursächliche Erreger neben Nocardien im eigentlichen Sinne auch *Actinomadura madurae*, *Streptomyces somaliensis*, *Actinomadura Pelletieri* u.a. mit den Nocardien eng verwandte Bakterien sein können.^{21,22} Mycetome sind in Regionen mit einem für weite Teile der Bevölkerung zugänglichen und insgesamt funktionalen Gesundheitssystem sowie einem im historischen und internationalen Vergleich hohen hygienischen Standard nicht zu beobachten. Hier leiden insgesamt wenige Patienten unter einer durch Bakterien der Gattung *Nocardia* verursachten Infektionserkrankung, die sich unter diesen Bedingungen vorrangig an inneren Organen manifestiert, häufig pulmonal, cerebral oder okular.^{5,23} Der etablierten Konvention folgend wird im Unterschied zum Mycetom diese Form der Erkrankung als Nocardiose im engeren Sinne bezeichnet.

Nocardiosen können an einer Vielzahl von Organen als isolierte Manifestationsform beobachtet werden und es sind neben den bereits genannten, häufigen Lokalisationen auch Erkrankungen von Cutis, Niere, Herz, Retina, Intestinum und Gelenken beschrieben. Die pulmonale Nocardiose ist das klinisch prominenteste Krankheitsbild und gemeinhin wird von einer aerogenen Transmission ausgegangen.⁵ Insbesondere im Zusammenhang schwerer Verläufe gibt es eine disseminierte Form der Erkrankung, wobei es sich oft, wie in den von Derungs et al. beschriebenen Fällen, um eine Streuung in das zentrale Nervensystem handelt.^{24,25} Der Nachweis einer Nocardiose erfolgt typischerweise mikrobiologisch, entweder nach Gewebeentnahme oder nach Entnahme von Blutkulturen.²⁶ Die mikrobielle Kultivierung benötigt in der Regel mindestens 48 bis 72 Stunden und erfordert eine sorgfältige Gramfärbung zur Bestimmung der Gattung.^{27–29}

1.1 Taxonomie

Die Nocardiose ist als Erkrankung über die Gattung des Erregers und nicht die Art definiert. Sie unterscheidet sich konzeptuell daher von verwandten bakteriellen Infektionserkrankungen wie Diphtherie oder Tuberkulose, die über die krankheitsursächliche Art, und damit genotypisch feinauflösender, klassifiziert sind. Die Ursachen dieses Umstands sind historisch, die Konsequenzen von klinisch-praktischer Relevanz. Die Diagnosestellung einer Nocardiose erfolgt nach mikrobieller Gattungsidentifikation. Aber für die Behandlung der Nocardiose ist die darüberhinausgehende Taxonomie unabdingbar, da bereits die initiale antibiotische Therapie (und die zu erwartende Manifestation) je nach Art unterschiedlich kalkuliert werden muss. Dabei geht eine große intraspezifische, genotypische Diversität innerhalb der Nocardien mit variablen Krankheitsbildern und Resistenzmustern als Ausdruck einer phänotypischen Dispersion einher. Entsprechend ist je nach Art mit unterschiedlicher klinischer Therapieansprache zu rechnen.

Für ein komplexiertes Therapieregime unter Berücksichtigung von Wirtsfaktoren (*host-directed therapy*), wie es in der Arbeit von Derungs et al. vorgeschlagen wird, ist zudem die Einordnung der Nocardien in der Ordnung der Actinomycetales innerhalb der Klasse der Actinobacteria hintergründig von Bedeutung, denn das zeigt die strukturelle Verwandtschaft des Erregers mit den Mycobacterien, die ebenfalls zu den aeroben Vertretern der Actinomycetales gehören. Die pathomechanistische Rationale des bei Derungs et al. beschriebenen Behandlungsansatz basiert auch auf der genotypischen Verwandtschaft zwischen Nocardien und Mycobacterien sowie auf der phänotypischen Ähnlichkeit dieser Erreger hinsichtlich der intrazellulären Wirtsbesiedlung.^{30–32}

Die Gattung *Nocardia* beinhaltet aktuell 120 valide publizierte Arten in der maßgeblichen Euzéby Liste (*List of Prokaryotic names with Standing in the Literature*; <https://lpsn.dsmz.de/genus/nocardia>), wobei nach wie vor mehrere Arten pro Jahr neu beschrieben werden: in den Jahren 2016-2021 wurden 27 neue Arten beschrieben.^a

Mehr als 50 Arten der Gattung Nocardien sind als Erreger von Nocardiosen mit Krankheitswert identifiziert worden.²⁸ Retrospektive Auswertungen zeigen, dass insbesondere die Arten *Nocardia farcinica*, *Nocardia nova*, *Nocardia cyriacigeorgica*, *Nocardia veterana*, *Nocardia brasiliensis* und *Nocardia otitidiscaviarum* Erreger einer Nocardiose sind.^{33–36}

Die Bestimmung der Art ist in den letzten Jahren durch die Etablierung der MALDI-TOF-Technik (*matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry*) und der Validierung dieser Methode für viele Nocardien-Arten leichter geworden, bleibt jedoch herausfordernd. Vielversprechend in dieser Hinsicht ist der wichtige Fallbericht von Courbin et al., der von einer erfolgreichen Identifikation mittels metagenomischer Analyse berichtet.³⁷ Zur adäquaten Diagnose und Therapie der Erkrankung ist die valide und schnelle Artbestimmung wichtig, denn einzelne Arten stehen in Verbindung mit bestimmten Lokalisationen und

^a *Nocardia camponoti*, *Nocardia jiangsuensis*, *Nocardia rayongensis*, *Nocardia shinanonensis*, *Nocardia zapadnayensis*, *Nocardia arizonensis*, *Nocardia cavernae*, *Nocardia hesbunensis*, *Nocardia lasii*, *Nocardia tengchongensis*, *Nocardia xestospongiae*, *Nocardia rhizosphaeribabitans*, *Nocardia aurea*, *Nocardia mangyaensis*, *Nocardia yunnanensis*, *Nocardia zhibengii*, *Nocardia aurantia*, *Nocardia aurantiaca*, *Nocardia colli*, *Nocardia donostiensis*, *Nocardia macrotermitis*, *Nocardia stercoris*, *Nocardia acididurans*, *Nocardia barduliensis*, *Nocardia bovistercoris*, *Nocardia gipuzkoensis*, *Nocardia huaxiensis*.

Verlaufsformen und machen entsprechend unterschiedliche Lokalisationen und Co-Lokalisationen wahrscheinlich.

Beispielsweise betreffen Infektionen mit *Nocardia nova* und *Nocardia cyriacigeorgica* häufig pulmonales Gewebe; *Nocardia brasiliensis* hingegen führt klassischerweise zu isoliert kutanen Manifestationen.³⁸ Aus der taxonomischen Bestimmung der Art ergibt sich deshalb unter Umständen eine Indikation zur erweiterten Diagnostik, um eine Dissemination in Gewebe jenseits des primären Nachweisortes auszuschließen. Denn eine disseminierte Nocardiose erfordert nach etabliertem Therapie-Standard eine antibiotische Kombinationstherapie. Bei der Auswahl der antiinfektiven Substanzen ist entsprechend die spezifische Gewebegängigkeit relevant, um eine hinreichende Wirkstoffkonzentration in den nachgewiesenen oder artenspezifisch anzunehmenden Manifestationsgebieten zu erreichen. Da die disseminierte Form der Nocardiose häufig, wie in den bei Derungs et al. berichteten Fällen, das zentrale Nervensystem befällt, spielt insbesondere die Blut-Hirn-Schranke bei der Auswahl des geeigneten Therapeutikums eine Rolle.^{24,39}

Klinisch bedeutsam ist die taxonomische Bestimmung auf Ebene der Art auch deshalb, weil unterschiedliche Nocardien-Arten sehr unterschiedliche und klinisch bedeutsame, intrinsische Resistenzmuster aufweisen.^{40,41} *Nocardia otitidiscaviarum* beispielsweise ist gegen die bei Nocardien häufig eingesetzten Sulfonamide in vielen Fällen resistent. Typischerweise besteht bei diesem Keim auch eine Resistenz gegenüber Imipenem und Cephalosporinen.^{27,28,33,42–46} Trotz der guten Liquorgängigkeit dieser Substanzen und obwohl der Keim in vielen Fällen zu einer Dissemination in das zentrale Nervensystem führt, spricht das artspezifisch zu erwartende Resistenzmuster gegen eine kalkulierte Therapie mit diesen Substanzen.

Die klinisch bedeutsame Erregeridentifikation auf der Ebene der Art ist jedoch nicht nur komplex aufgrund der hohen Diversität innerhalb der Gattung und der damit verbundenen Variabilität des Krankheitsbildes. Dazu kommt der historische Wandel der taxonomischen Ordnung, auf deren Grundlage jede Artbestimmung erst erfolgen kann. Die Klassifikation der Erreger hat sich seit der initialen Beschreibung mehrfach und auf bisweilen irritierende Weise geändert. Die Systematik der Actinomycetales und insbesondere der Nocardien ist seit dem 19. Jahrhundert wiederholt Gegenstand von Verwirrung.^{28,47–49}

Bis in die Gegenwart erscheinen Studien, bei denen *Nocardia asteroides* als häufiger Keim angegeben und vergleichend mit *Nocardia cyriacigeorgica* untersucht wird.⁵⁰ Der Art *Nocardia asteroides* ist ATCC 19247 als *type strain* zugeordnet. Solange die Bestimmung der Art anhand phänotypischer Merkmale erfolgte, wurden alle Arten *Nocardia asteroides* zugeordnet, die phänotypisch ähnlich erschienen. Das war die Mehrzahl der Keime, die bei einer humanen Nocardiose identifiziert worden waren.²⁸ Die vormals rein biochemisch vorgenommene Zuordnung zum *Nocardia asteroides cluster* (Goodfellow et al.) wurde dann Ende der 1980er Jahre erneut komplexiert, als Wallace et al. feststellten, dass sich die diesem *cluster* zugeordneten Bakterien nach sieben typischen Resistenzmustern gegen Antibiotikagruppen aufteilen ließen.^{51,52} Die Gruppen wurden als *Nocardia asteroides complex* bezeichnet, wobei ausgerechnet der *type strain* ein eigenes *drug pattern* aufwies. Erst mit dem verzögerten Durchbruch des Paradigmas der an der Genetik der 16S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen orientierten, molekulargenetischen Typisierung nach Carl Woese erfolgte eine weitere Differenzierung der

Nocardien und nach und nach konnten den einzelnen *drug pattern* einzelne Arten zugeordnet werden.²⁷ Die vormals häufige Bestimmung von *Nocardia asteroides* wurde in der Folge selten. Bis heute wird diesem Wandel in vielen retrospektiven Arbeiten nicht Rechnung getragen.⁵³

Dass die historisch dynamische Komplexität der Taxonomie bis heute die klinisch relevante Forschung beeinflusst, zeigt beispielsweise eine Studie aus dem Jahr 2018, die sich mit Nocardiosen bei Patienten mit HIV-Infektion auseinandersetzt. Obwohl mittlerweile klar ist, dass eine Infektion mit *Nocardia asteroides* im eigentlichen Sinne ein seltenes Phänomen ist, bildet die Grundlage der genannten Untersuchung noch der *type strain* für *Nocardia asteroides* (ATCC 19247), der auch für die Auswahl des Primers bei der PCR Analyse gewählt wurde.⁵⁷

Auch der in der Arbeit von Derungs et al. identifizierte Erreger *Nocardia cyriacigeorgica* wäre aufgrund dieser Dynamik früher als *Nocardia asteroides complex*, *drug pattern* VI und davor als *Nocardia asteroides* klassifiziert worden.^{54,55} Und noch innerhalb der aktuell als *Nocardia cyriacigeorgica* bezeichneten Art ist die genetische Diversität so hoch, dass bereits vorgeschlagen wurde, die Art taxonomisch zu revidieren und entsprechend vier genetischer Subgruppen weiter aufzuteilen.⁵⁶

1.2 Epidemiologie

Die Identifikation von Nocardien setzt in der Praxis regelhaft den klinischen Verdacht voraus und erfordert zunächst die Gewinnung entsprechenden Gewebematerials und konsekutiv eine ausreichend lange Kultivierung und sorgfältige Anfärbung. Die Schätzungen zur Inzidenz der Erkrankung sind dadurch erschwert. In den 1970er Jahren erfolgte in den USA erstmals eine behelfsmäßige Schätzung der Inzidenz über Umfragen. Diese Methode gab Grund zur Annahme, dass 500-1000 jährliche Neuinfektionen bei ca. 200 Millionen US-Amerikanern auftraten.⁵⁸ Das entspräche einer Inzidenz von 0,35/100000 im Jahr. Spätere Schätzungen auf Basis publizierter Fallserien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis.⁵⁹ Die Größenordnung dieser Schätzungen entspricht auch den Ergebnissen von größeren Fallstudien in Australien, Kanada und Spanien.⁶⁰⁻⁶²

Trotz dieser insgesamt niedrig einzuschätzenden Prävalenz tragen bestimmte Risikogruppen ein deutlich höheres Risiko, an einer Nocardiose zu erkranken. Das betrifft insbesondere immunsupprimierte Patienten, beispielsweise Patienten mit einer schlecht kontrollierten HIV-Infektion oder iatrogenen Immunsuppression nach Organtransplantation. Hier liegen Inzidenz-Schätzungen zwischen 400 bis 16300/100000 vor.²⁴ Die Zahlen sind im Einzelnen aufgrund der absolut niedrigen Zahl der Erkrankungen sowie fehlender systematischer Erhebungen wenig belastbar, vermitteln aber einen Eindruck von der deutlich höheren Betroffenheit für diese Risikogruppen. Die Anhaltspunkte, die durch die vorhandenen epidemiologischen Daten hinsichtlich der Inzidenz gegeben sind, erklären auch, warum die Nocardiose als *orphan disease* klassifiziert worden ist (Orphanet classification of rare infectious diseases ORPHA:31204).

Epidemiologisch lässt sich demnach eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen der Prävalenz der Nocardiose insgesamt im Vergleich zur Prävalenz bei isolierter Betrachtung verschiedener immunkompromittierter Subpopulationen feststellen. Das zeigt die enorme Bedeutung, die dem Immunstatus des Wirts bei der Pathogenese der Erkrankung zuzukommen scheint.

1.3 Risikofaktoren

Bereits die Diskrepanz der Inzidenz, die sich bei der differenzierenden Betrachtung immunkompetenter im Vergleich zu immunsupprimierten Patienten ergibt, weist auf die elementare Bedeutung der Empfänglichkeit des Wirts bei der Entstehung einer Nocardiose hin. Dieser Befund verstärkt sich in Untersuchungen, die das Ziel verfolgen, Risikofaktoren für eine Nocardiose zu identifizieren. Auch dort, wo lokale Häufungen auffällig geworden sind, ließen sich bisher keine Umweltfaktoren in einen Zusammenhang mit der Erkrankung bringen.⁶³ Neben einer unzureichend medikamentös kontrollierten HIV-Erkrankung und Immunsuppression nach Organtransplantation fallen chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Cushing-Syndrom, Lungenfibrosen, Systemischer Lupus erythematosus, Sarkoidose, sowie Neoplasien als prädisponierende Komorbiditäten auf, die alle in Verbindung mit einer eingeschränkten Immunabwehr zu sehen sind.^{58,61,62,64–68} Bei einer multivariablen Analyse einer Fall-Kontroll-Studie mit organtransplantierten konnten eine hoch dosierte Steroid-Therapie neben erhöhten Calcineurin-Inhibitor Konzentrationen im Serum sowie eine CMV-Infektion als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden.⁶⁹ Bei immunsupprimierten Transplantationspatienten ist die Nocardiose als prädisponierende Infektion für zeitlich später liegende, nichttuberkulöse mykobakterielle Infektionen beschrieben worden.⁷⁰ Die Chronische Granulomatose (CGD) ist eine angeborene Immundefekterkrankung, bei der im Kindesalter häufig Nocardiosen beobachtet werden.²⁴ Nicht in einen unmittelbaren Zusammenhang zum Immunstatus des Patienten ist der Befund zu bringen, dass primär Patienten phänotypisch männlichen Geschlechts erkranken.⁷¹ Als extreme Position wurde zuletzt vorgeschlagen, die Nocardiose als quasi pathognomonischen Ausdruck eines primären Immundefekts zu klassifizieren.⁷²

1.4 Mortalität

Insbesondere die disseminierte Form der Erkrankung geht mit einem hohen Grad an Morbidität und einer hohen Mortalität einher. Die epidemiologische Abschätzung des Risikos an einer disseminierten Nocardiose zu versterben, ist nicht nur für die Prognosestellung gegenüber dem betroffenen Patienten relevant. Sie ist auch für die Wahl der Behandlung entscheidend. Eine intensive und prolongierte multiantibiotische Therapie, die gemeinhin als notwendig im Rahmen einer disseminierten Nocardiose erachtet wird, geht mit einem signifikanten Risiko an unerwünschten Arzneimittelwirkungen einher. Da es keine Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit aus randomisierten, kontrollierten Studien zur Behandlung der disseminierten Nocardiose gibt, bestimmt die Prognose maßgeblich die Risikoabwägung der, zwangsläufig nur durch niedrigeren Evidenzgrad abgesicherten, Therapie.

Im Fall der disseminierten Nocardiose erlaubt die differenzierte Betrachtung der vorhandenen Forschungsergebnisse zur Abschätzung der Mortalität aber auch Rückschlüsse auf den Pathomechanismus der Erkrankung und beeinflusst mittelbar die adäquate Therapie der Erkrankung. Die Betrachtung der Studien zur Mortalität der disseminierten Nocardiose legt nahe, dass eine Behandlung, die alleine auf den Erreger abzielt, nicht hinreichend ist, insofern diese Behandlung in vielen Fällen keine kurativen Erfolge zeigt.

Die Mortalität der disseminierten Nocardiose ist in den letzten Jahren vor allem bei organtransplantierten Patienten verhältnismäßig gut erforscht worden: Lebeaux et al. haben die Gesamtmortalität nach einem Jahr von organtransplantierten Patienten in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass 19 von 117 Patienten, die aufgrund einer Nocardiose eingeschlossen worden waren, im Laufe eines Jahres verstarben.⁷³ Bei zehn dieser Patienten wurde eine Nocardiose als wahrscheinliche Todesursache konstatiert. Von den 117 Nocardiose Patienten hatten 41 eine disseminierte Erkrankung. Nach einem Jahr waren neun Patienten mit der disseminierten Form verstorben, was einer Mortalitätsrate von 18% entsprechen würde. Zurecht weisen die Autoren daraufhin, dass bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Studie zu beachten sei, dass die eingeschlossenen, organtransplantierten Patienten in engmaschigem ärztlichem Kontakt stünden, was einen frühen Diagnosezeitpunkt wahrscheinlich mache. Das erklärt, dass die Mortalität nach einem Jahr bei diesem Patientenkollektiv sich zwischen der disseminierten Form von der mit 16% berechneten fokalen Form nicht wesentlich unterscheidet.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass eine disseminierte Form der Nocardiose nicht per se eine höhere Mortalität nach sich zieht. Denn das Ergebnis der Studie von Lebeaux lässt sich hinsichtlich der Größenordnung der gesamten (also fokale und disseminierte Formen) Mortalität mit anderen Studien vergleichen. Minero et al. berichten von 21,6% Gesamtmortalität (verstanden als 1-Jahres Mortalität) in ihrer Studie.⁶¹ Das entspricht Forschungen von Paige und Spelman⁷⁴ (22% Gesamtmortalität), Ott et al.⁵⁰ (19% Gesamtmortalität), Liu et al.³⁵ (16,1% Gesamtmortalität - ohne Einbeziehung der isoliert kutanen Verlaufsform), Matulionyte et al.⁷⁵ (15% Gesamtmortalität), Ambrosioni et al.⁶⁴ (16,6% Gesamtmortalität), Mootsikapun et al.⁷⁶ (20% Gesamtmortalität) und zuletzt Gray et al. (15,7% Gesamtmortalität)⁶³ sowie in einer großen, multizentrisch rekrutierten Kohorte Takamatsu (29,4% Gesamtmortalität).⁷⁷ Die Vergleichbarkeit der

Studien untereinander ist allerdings nur bedingt gegeben, aufgrund des sehr unterschiedlichen Studienaufbaus und der kleinen Patientengruppen. Minero et al. berichten in einem Überblick bereits von einzelnen Studien mit deutlich höheren Mortalitätsraten bis zu 70%.⁷⁸ Ercibengoa et al. berichten in einer aktuellen, verhältnismäßig großen, multizentrischen Studie von einer Gesamtmortalität von 38,2%, wobei in dieser Studie lediglich zwei Patienten mit disseminierter Verlaufsform eingeschlossen waren und in diesem Kollektiv die Therapie mit Corticosteroiden als Risikofaktor für die Mortalität sehr stark ausgeprägt war (Odds Ratio: 28 bei einem Konfidenzintervall von 3,25-241,24), was die Bedeutung von Wirtsfaktoren für die Prognose unterstreicht.⁴⁵ Eine verhältnismäßig hohe Gesamtmortalität (40%) zeigt sich auch in einer aktuellen Studie von Williams et al.²⁶, bei der lediglich Patienten mit Erregernachweis in Blutkulturen eingeschlossen waren. Ein großer Teil der hier inkludierten Patienten und Patientinnen war immunsupprimiert (81%). Daten zum Anteil disseminierter Erkrankungen werden nicht ausgewiesen, aber es ist aufgrund der positiven Blutkulturen und einem hohen Anteil an Infektionen des zentralen Nervensystems (28%) davon auszugehen, dass hier, im Vergleich zu anderen Studien, viele disseminierte Verlaufsformen eingeschlossen worden sind.

1.5 Therapie

Zur Behandlung der Nocardiose liegen keine randomisiert kontrollierten Studien vor und es ist aufgrund der niedrigen Inzidenz unwahrscheinlich, dass solche Studien in absehbarer Zeit das Evidenzniveau der Therapie verbessern werden.^b

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie basieren auf einer konglomerierten Evidenz, die sich hinsichtlich der Effektivität (verstanden als *effectiveness*, vgl. Ernst und Pittler⁸¹) aus retrospektiven Analysen, Fall-Kontroll-Studien, Fallserien und einzelnen Fallberichten ergibt.^{29,42,82,83} Dazu kommen die *in vitro* gewonnen empirischen Erkenntnisse über den Erreger, vor allem die Daten zur Resistenz gegenüber verschiedenen antibiotischen Substanzen (*efficacy*), sowie zunehmend auch Erkenntnisse aus der Sequenzierung des Erregers.^{46,48,84–86}

Die Richtlinien zur Behandlung fokussieren auf die antibiotische Therapie, wobei der Kombination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim (TMP-SMX) die größte Bedeutung beigemessen wird. Die besondere Bedeutung, die der Therapie mit TMP-SMX in den Empfehlungen beigemessen wird, schlägt sich auch in den Daten wieder, die zu den faktisch angewandten Behandlungsregimes vorliegen: eine Analyse von 264 Fallberichten seit den 1980er Jahren ergab, dass 72% der rapportierten Behandlungen mit TMP-SMX erfolgten.⁷² Eine Stichprobe, bei der retrospektiv Fallberichte zu Nocardiosen bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom aufgearbeitet wurden, kommt zu einem ähnlichen Ergebnis (74%).⁸⁷ Die Zentralstellung dieses Medikaments ergibt sich aber nicht aus prospektiven Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit, sondern folgt einer Konvention und ergibt sich aus einer über die Zeit kompilierten Fall-Evidenz. Dazu kommt die *in vitro* gewonnene Evidenz, wonach viele pathogene Nocardien gegen TMP-SMX keine Resistenz im Labor aufweisen.⁸⁸ Hinsichtlich der klinischen Effektivität (*effectiveness*) lässt sich die gegenwärtige Therapie der Nocardiose historisch-genetisch nachvollziehen. Auf diesem Weg lassen sich die Potentiale und Limitationen der Behandlung nach dem status quo evaluieren. Die Perspektive auf die Entwicklungsgeschichte der aktuellen Therapiestandards verdeutlicht die enge Beziehung zwischen der nach wie vor komplexen Taxonomie des Erregers und der Behandlung.

Dabei ist es von Bedeutung, dass sich das Krankheitskonzept Nocardiose fast parallel zur Möglichkeit antibiotischer Behandlung entwickelte. Beide Prozesse schließen zeitlich und inhaltlich unmittelbar an die revolutionäre Durchsetzung des erregerezentrierten Verständnisses von Infektionserkrankungen, der breiten Akzeptanz der Kochschen Postulate an.

Noch vor dem Erfolg der Penicilline waren Sulfonamide die ersten klinisch erfolgreichen Antibiotika. 1935 hatte Gerhard Domagk den maßgeblich von ihm entwickelten Farbstoff Prontosil mit der wirksamen Sulfonamidgruppe mit parallel erscheinenden ersten klinischen Fallberichten publiziert, wofür er 1939 den Nobelpreis erhalten (und dafür im Gefängnis einsitzen) sollte.^{89,90} Bereits im September 1937 behandelten

^b Eine angekündigte Studie von Simpson et al. zur prophylaktischen Therapie mit TMP-SMX bei Herz-transplantierten Patienten ist nicht veröffentlicht worden.⁷⁹ In den 1980er Jahren war zudem versucht worden, eine randomisiert, kontrollierte Studie zum Vergleich von TMP-SMX mit einer Sulfonamid-Monotherapie (Sulphisoxazol) durchzuführen, die daran scheiterte, dass Sulphisoxazol in den USA nicht weiter vermarktet wurde.⁸⁰

unabhängig voneinander die britischen Ärzte Poulton und Walker jeweils Infektionen mit Actinomyceten erfolgreich mit Sulfanilamiden, gefolgt von weiteren Fallberichten in den Jahren des Zweiten Weltkriegs.^{91–94} Retrospektiv ist schwer zu beurteilen, wann erstmals Nocardien im heutigen taxonomischen Sinne antibiotisch behandelt worden sind. Sicher ist, dass die kurative medizinische Behandlung von Anfang an mit Sulfonamiden erfolgte; die ersten Berichte, bei denen Nocardien im heutigen Sinn mit einiger Sicherheit als Erreger ausgemacht werden können, sind von Benbow et al. und Lyons et al. gegen Kriegsende publiziert worden.^{95,96} Als die antibiotische Behandlung in der zweiten Hälfte der 1930er Jahre einsetzte war es noch üblich, Nocardien als säurefeste (oder teilweise säurefeste), aerobe Actinomyceten zu beschreiben.⁹⁷ Eppinger, dem typischerweise die Erstbeschreibung einer Nocardiose zugeschrieben wird, hatte noch von einer „Pseudotuberkulose“ durch *Cladothrix asteroides* gesprochen.⁵ Die Konsolidierung der taxonomischen Einordnung der durch Nocardien verursachten „Actinomycose“, mithin also das Konzept der Erkrankung Nocardiose, liegt zeitlich unmittelbar nach dem Beginn der antibiotischen Therapie ebendieser Erkrankung. Die entsprechende Einordnung im maßgeblichen „Bergey’s Manual“ rechtfertigte im Jahr 1943 der bedeutende amerikanische Bakteriologe Arthur Henrici gemeinsam mit seinem Kollegen Selman Waksman (dem späteren Nobelpreisträger).⁴⁷ Die Komplexität und Bedeutung der Taxonomie der Nocardien führte, wie die Arbeit von Henrici und Waksman auch zeigt, erst zur Durchsetzung der heute allgemein anerkannten Artbestimmung unter Referenz auf einen definierten *type strain*.

Dass der Fallbericht von Benbow et al. 1944 als erste antibiotische Therapie der Nocardiose zu bezeichnen ist, liegt also an dem Umstand, dass erst zu diesem Zeitpunkt, unter explizitem Rückgriff auf Henricis taxonomische Überlegungen, eine Nocardiose als Nocardiose wahrgenommen wurde. Die antibiotische Therapie der Nocardien ist damit älter als das Erkrankungskonzept Nocardiose.⁹⁸ Das zeigt, in Hinblick auf die Arbeit von Derungs et al., die enorme Bedeutung der analytisch sorgfältigen Aufarbeitung und Einordnung der Kasuistik.²⁴ Denn der historische Umstand entspricht dem gegenwärtigen insofern, als dass Therapieentscheidungen weiterhin in Ermangelung kumulativer Datensätze erfolgen müssen, bei denen das Gesetz der großen Zahl statistische Rückschlüsse auf Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen erlauben würde. Die allgemeinen Schwierigkeiten, Therapien im Bereich der seltenen Erkrankungen nach analogen Evidenzkriterien zu entwickeln, wie das bei Erkrankungen mit einer höheren Inzidenz üblich ist, lassen sich nur bedingt durch innovative Studiendesigns überbrücken.⁹⁹ Zwar gibt es im Bereich der Nocardiose-Forschung einzelne Versuche, durch retrospektive Fall-Kontroll-Studien einen höheren Grad an statistischer Absicherung zu erreichen.^{69,100–104} Hinsichtlich der Behandlung der disseminierten Nocardiose lassen sich daraus aber keine unmittelbaren Schlussfolgerungen ableiten und die gegenwärtigen Therapieempfehlungen dieser Entität rekurren entsprechend nicht auf diesen Studien.

Der gegenwärtige Therapie-Standard der Nocardiose erklärt sich daher nicht in erster Linie aus Ergebnissen empirischer Forschung, sondern fußt auf der mikrobiologischen Erregeranalyse *in vitro* und folgt den Pfadabhängigkeiten publizierter Behandlungserfolge *in vivo*. Therapieentscheidungen basieren hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit nach wie vor auf der Analyse kumulierter Einzelfälle, deren Vergleichbarkeit wiederum wesentlich von der akkuraten taxonomischen Bestimmung abhängt. Die Seltenheit der Nocardiose wird dabei

durch die niedrig zu schätzenden Inzidenzen nur unzureichend abgebildet. Zur epidemiologischen Seltenheit kommt die taxonomische: die Erkrankung ist historisch zunächst über eine Art (*Nocardia asteroides*) definiert worden, was der bakteriologischen Konzeption der Erkrankung auf Basis der Henle-Koch-Postulate entsprach. Im Zuge der Verschiebung der taxonomischen Kriterien vom mikroskopischen in den molekularen Bereich, stellte sich die Nocardiose dann als „Gattungserkrankung“ dar, der ein ganzes Erregerspektrum zuzuordnen war, das eine relativ stark diversifizierte Artenvielfalt innerhalb der Gattung umfasst. Schon die Nocardiose allgemein ist eine seltene Erkrankung. Aber eine durch *Nocardia cyriacigeorgica* verursachte Nocardiose ist eine noch seltenere Erkrankung.

Da beispielsweise eine durch *Nocardia brasiliensis* hervorgerufene Nocardiose sich hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der adäquaten Therapie von einer *Nocardia cyriacigeorgica* unterscheidet, ist es noch schwieriger Fälle akkurat zu gruppieren und zu vergleichen als das aufgrund der niedrigen Gesamtinzidenz von Nocardiosen ohnehin schon wäre. Die Bildung von Evidenz wird so nicht nur klinisch, sondern auch paraklinisch erschwert. Die Artbestimmung kann, wie in einem von Raby et al. exemplarisch berichteten Fall einer letalen *Nocardia mexicana* Infektion, keine belastbare Referenz auf vorbeschriebene Fälle oder kalkulierte antibiotische Therapie erlauben.⁴¹ Die beschriebene historische Dynamik der Taxonomie verschärft die Schwierigkeit, die wenigen berichteten Fälle untereinander in retrospektiven Analysen hinsichtlich des Therapieerfolgs zu vergleichen.

2. RATIONALE

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Nocardiose eine seltene Infektionserkrankung mit einem komplexen Erreger ist. Daher ist es erforderlich, die bestmögliche Therapie auf Grundlage einer Evidenz abzuleiten, die der für die Nocardiose typischen Verschränkung von Seltenheit und Komplexität der Pathologie gerecht wird. Für die betroffenen Patienten stellt die Nocardiose insbesondere in ihrer disseminierten Form auch bei antibiotischer Behandlung ein letal bedrohliches Risiko dar. Für die Risikogruppe der Immunsupprimierten ist das statistische Risiko, an einer Nocardiose zu erkranken, deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung. Patienten, die an einer Nocardiose erkrankt sind, haben Anspruch auf eine Behandlung auf dem maximal zu erreichenden Evidenzniveau.

Die Prognose, eine Nocardiose zu überleben, schwankt erheblich. Die Chancen auf eine erfolgreiche Therapie sind insgesamt unbefriedigend, weil die vorhandenen Studien eine Gesamtmortalität von etwa 20% ein Jahr nach der Diagnose nahelegen. Grundsätzlich geht eine disseminierte Verlaufsform mit einem deutlich höheren Mortalitätsrisiko einher. Dieses Risiko lässt sich möglicherweise im Rahmen von engmaschigen Kontrollen bei transplantationsbedingt iatrogen immunsupprimierten Patienten senken, allerdings nur auf das immer noch hohe Niveau der Gesamtmortalität.

Die Varianz der Sterblichkeitsraten erklärt sich anhand der vorhandenen epidemiologischen Befunde nicht in erster Linie aus dem Wechselspiel zwischen Erreger und der daraufhin kalkulierten antibiotischen Therapie. Vielmehr spricht alles dafür, dass Wirtsfaktoren für die Prognose der Erkrankung eine erhebliche Rolle spielen. Die für die Entstehung einer Nocardiose zentrale Bedeutung des Wechselspiels zwischen der Pathogenität und Virulenz des Erregers einerseits und der Empfänglichkeit des Wirts andererseits, wird durch die identifizierbaren Risikofaktoren weiter untermauert.

Auf der Seite der Erregerforschung hat sich das Verständnis der Nocardiose erheblich verbessert, insbesondere durch die molekularbiologisch abgesicherte, adäquate taxonomische Identifikation, wodurch die Grundlage der antiinfektiven Therapie verbessert worden ist. Die Wirtsseite der Erkrankungskonstellation ist trotz ihrer fundamentalen Bedeutung für das Krankheitsgeschehen bisher allenfalls rudimentär in der medizinischen Behandlung berücksichtigt worden.

3. FRAGESTELLUNG

Auf Basis unzureichender Ansprache isoliert antimikrobieller Behandlung bei anhaltend letaler Bedrohung setzt sich die Arbeit von Derungs et al. mit der Frage auseinander, inwiefern eine adjuvante Therapie mit rekombinantem Interferon Gamma-1b potenziell einen Beitrag zur Verbesserung der Überlebenschancen einer disseminierten Nocardiose zu leisten vermag.

4. METHODE

Bei der therapierelevanten Erforschung der seltenen Erkrankung Nocardiose kommt der Kasuistik besondere Bedeutung zu. Eine Fallbeschreibung kann sich nicht auf den als klinische Anekdote verfassten Bericht einer Krankengeschichte begrenzen, sondern erfordert eine dichte Beschreibung, um anschlussfähig hinsichtlich vorangegangener und kommender Kasuistik zu werden.^c

Das kann Vergleiche und damit verbreiterte Evidenz jenseits des Einzelfalles ermöglichen.^{106–108} Dabei erfordert die Beschreibung der klinischen Phänomene den permanenten Rückgriff auf paraklinische Daten, insbesondere die Erkenntnisse der *in vitro* erfolgten Forschung zum Pathomechanismus der Nocardiose.

Für die von Derungs et al. gewählte Methode ist die asymmetrische Risikoverteilung mit dem auffällig erhöhten Risiko für immunsupprimierte Patienten ebenfalls von Bedeutung. Denn die Möglichkeiten, Fälle retrospektiv oder prospektiv zu gruppieren, um dann jenseits des Einzelfalles allgemeine Beobachtungen abzuleiten werden insgesamt dreifach strukturell begrenzt: *Erstens* durch die niedrige Gesamtprävalenz der Erkrankung, *zweitens* durch die starke Binnendifferenzierung des Erregerspektrums und *drittens* durch die Heterogenität des Wirtsspektrums. Um Fallbeschreibungen untereinander anschlussfähig zu machen, ist eine dichte Beschreibung notwendig. Diese muss *erstens* der klinischen Manifestation der Erkrankung deskriptiv hochauflösend und über einen längeren Zeitraum hinweg gerecht werden; z.B. durch eine luzide radiologische Diagnostik, die Rekonstruktion infektiologisch und immunologisch relevanter Vorerkrankungen. *Zweitens* muss paraklinisch der Immunstatus des Wirts Berücksichtigung finden und möglichst durch mathematisierbare, laborativ gewonnene Messerwerte objektiviert werden; z.B. durch die differenzierte Bestimmung des T-Zell Status, PhagoTest™, funktionaler IFN- γ Rezeptor Status. *Drittens* muss der Erreger mindestens bis auf die Art-Ebene bestimmt werden, belastbar *in vitro* auf Resistenz überprüft worden sein und idealerweise auch durch Sequenzierung genotypisch erschlossen werden (Derungs et al, supplementary appendix).²⁴

Die Entscheidung, in einer klinisch den Patienten letal bedrohenden Situation, die bestehende antibiotische Therapie durch Gabe von rekombinantem Interferon Gamma-1b zu erweitern, basierte auf folgenden Überlegungen:²⁴

Erstens ist dieses Medikament zur Behandlung der Chronischen Granulomatose zugelassen und in diesem Kontext als sicher erprobt worden.

Zweitens ist diese Form der Therapie bei ähnlichen, ebenfalls intrazellulären Erregern, insbesondere Mykobakterien, in der Vergangenheit bereits erfolgreich eingesetzt worden.

^c Die ethnologisch prominent gewordene Methode der „dichten Beschreibung“ ist selbst im Rückgriff auf die medizinische Methode der klinischen Inferenz entwickelt worden.¹⁰⁵ Sie wird hier lose und ohne terminologischen Anspruch in Hinblick auf die Arbeit von Derungs et al. adaptiert.

Drittens ergab sich das Bild einer unklaren Immundefizienz als Grundlage der rezidivierenden schweren Infektionen des Patienten. Vorbereitend konnte dieses Bild durch paraklinische Befunde erhärtet werden, weil sich die CD4⁺ Zahlen als pathologisch erniedrigt zeigten.

Ausgehend von einem paradigmatisch gestellten Fall der erfolgreichen Behandlung eines Patienten mit akut lebensbedrohlicher, disseminierter Nocardiose mit rekombinantem Interferon Gamma-1b, griffen Derungs et al. auf alle verfügbaren Daten zu diesem Therapieansatz zurück, um auf diese Weise die maximal mögliche Evidenz im Rahmen der eingeschränkten Möglichkeiten zu schaffen. Konkret konnte die dichte Beschreibung der die Forschung leitenden Intervention durch den Vergleich auf einen zweiten, ähnlich gelagerten Therapieversuch abgesichert werden (Vgl. Derungs et al. supplementary appendix).²⁴

Der zentral untersuchte Fall eines Patienten ohne vorbekannten idiopathischen Immundefekt war methodisch für eine dichte Beschreibung ausgezeichnet zugänglich, da der Patient sich über einen Zeitraum von über 20 Jahren in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle befand und selbst akribisch seinen Gesundheitszustand dokumentierte. Das erlaubte eine detailreiche Rekonstruktion der erweiterten Anamnese, inklusive einer Re-Evaluation zahlreicher histologischer Präparate, die im Rahmen von Koloskopien gewonnen worden waren. Diese Untersuchungen machten eine, bisher selten beschriebene, Nocardiose des intestinalen Gewebes retrospektiv trotz einer diesbezüglich suggestiven Krankengeschichte unwahrscheinlich.^{109,110} Jenseits der vertieften Patientenanamnese war eine ausführliche Aktenanamnese möglich, wobei hunderte Seiten an retrospektiven klinischen und paraklinischen Befunden gesichtet werden konnten. Auf diese Weise konnte beispielsweise die vorbestehende Diagnose eines chronischen Diabetes mellitus falsifiziert werden, der auf Basis von iatrogen erhöhten Glucosekonzentrationen nach Steroid-Therapie fehldiagnostiziert worden war. Ein chronischer Diabetes mellitus fiel damit als Erklärung einer Immunschwäche aus und machte es wahrscheinlicher, dass die Empfänglichkeit des Wirts für die Erkrankung in Zusammenhang mit der Steroid-Therapie sowie der davon unabhängigen niedrigen Anzahl CD4⁺ T-Zellen in einen Zusammenhang zu bringen war. Die in der Vorgeschichte des Patienten auffällige schwere Listerien-Infektion unterstützte die pathomechanistische Rationale einer Therapie mit Interferon Gamma-1b. Bei der Listeriose ist die Bedeutung von Interferon-Gamma im Rahmen einer CD4 vermittelten Immunantwort durch Makrophagen besser erforscht als bei Nocardien.; die Gabe von Interferon Gamma-1b führte bei diesem Krankheitserreger in vitro zu einer deutlich verbesserten antibakteriellen Immunabwehr.¹¹¹⁻¹¹⁴ Sicherheit und Effektivität der Behandlung konnten durch engmaschige klinische, paraklinische und radiologische Nachkontrolle über einen langen Beobachtungszeitraum (zwei Jahre postinterventionell) empirisch gesichert werden.

5. ERGEBNISSE

5.1 Analyse der vorbekannten Therapieversuche

Derungs et al. berichten originär von zwei Therapieversuchen mit Interferon Gamma-1b bei disseminierter Nocardiose. In der veröffentlichten Forschungsliteratur finden sich drei Berichte von Interferon Gamma-1b-Therapien bei Nocardiose.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Die Analyse dieser drei Berichte ergab letztlich nur einen vergleichbaren Präzedenzfall für die von der Derungs et al. vorgeschlagene Therapie mit Interferon Gamma-1b.

5.2 Diagnose der originären Fälle

Die von Derungs et al. dargestellten Fälle wiesen einen nicht exakt zu bestimmenden Immundefekt auf, der sich paraklinisch als idiopathische CD4⁺ T-Lymphozytopenie manifestierte. Die Erregerbestimmung ergab Infektionen mit *Nocardia cyriacigeorgica* und *Nocardia paucivorans*.

5.3 Behandlung der originären Fälle

Die in die Untersuchung von Derungs et al. eingeschlossenen Patienten überlebten trotz zwischenzeitlich akut lebensbedrohlicher Klinik und schlechter Prognose ihre Nocardiose. Über den langen Beobachtungszeitraum hinweg kam es a) zu einer klinischen Heilung der Patienten von der Nocardiose, b) zu keiner rekurrenten Manifestationen der Nocardiose (*relapse*) und c) zu keiner erneuten Infektionserkrankung, so dass die über Jahre andauernde Krankengeschichte mit schweren Infektionserkrankungen unterbrochen werden konnte. In einem der beschriebenen Fälle erfolgte vorübergehend eine Monotherapie mit Interferon Gamma-1b nach Abbruch der begleitenden antibiotische Therapie. Darunter kam es, nach vorangegangener passagerer Besserung, zu einer erneuten, deutlichen klinischen Verschlechterung. Nach Wiederaufnahme eines dualen Therapieschemas unter paralleler Adressierung von Wirt und Erreger konnte der Patient geheilt werden. Hier zeigt sich die Bedeutung von rekombinantem Interferon Gamma-1b als Adjuvans. In den beschriebenen Fällen zeigte sich gerade die duale Therapie mit paralleler Adressierung von Erreger und Wirt als sicher und effektiv.

6. DISKUSSION

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Arbeit von Derungs et al. stellt eine innovative Behandlungsform einer seltenen, schweren Erkrankung vor. Die konventionelle Standardtherapie der disseminierten Nocardiose mit einer Kombination aus Antibiotika in hoher Dosis und über einen langen Zeitraum basiert analog der Arbeit von Derungs et al. auf Fallberichten. Derungs et al. berichten in dichter Beschreibung Anamnese, Krankheits-, Diagnose- und Therapieverlauf von zwei Patienten. Es zeigt sich eine komplexe Krankengeschichte mit rezidivierenden schweren Infektionen und akuter Lebensbedrohung der Patienten auch unter empirischer antibiotischer Therapie und eine zeitliche Korrelation zwischen der Therapie mit Interferon Gamma-1b und einer Wende im klinischen Krankheitsverlauf, die ultimativ zur nachhaltigen Heilung führte. Die Arbeit von Derungs et al. stellt diesen Verlauf in den Kontext der klinischen und paraklinischen Forschung zu Nocardiosen und zeigt die pathomechanistische, immunologische Rationale hinsichtlich der Wirksamkeit einer Therapie mit Interferon Gamma-1b; dabei wird die Sicherheit dieser Therapie in den beschriebenen Fällen vor dem Hintergrund der empirischen Datenlage zur Applikation dieses Medikaments analysiert.

6.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Studie von Derungs et al. zeigt exemplarisch die Schwierigkeiten und Potentiale, die sich bei der Weiterentwicklung von Therapien seltener Erkrankungen stellen. Das primäre Problem besteht in der niedrigen Inzidenz, die eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit anhand klassischer Stochastik erschwert bis unmöglich macht.^{118,119} In dieser Situation disqualifiziert sich eine fallbezogene Betrachtung nicht eo ipso als „anekdotische Evidenz“, sondern umgekehrt ergeben sich hohe qualitative Anforderungen an die Kasuistik.^{120–125}

Die dichte Beschreibung zeigt dabei auch Grenzen und Reichweite der Erreger-zentrierten antibiotischen Therapie. Eine kalkulierte antibiotische Therapie nach taxonomischer Bestimmung basiert auf der bakteriellen Artkonstanz, insofern die taxonomische Einordnung sich auf die empirisch ermittelten, speziestypischen Suszeptibilitäten stützen kann. Die empirische antibiotische Therapie bewertet die Chancen auf einen Heilungserfolg anhand der in vitro experimentell im Rahmen des Resistenzmusters und der Hemmkonzentrationen gewonnenen Hinweise auf die Heilkraft der antiinfektiven Substanz. Die Untersuchung von Derungs et al. zeigt sowohl die Bedeutung dieser Herangehensweise als auch deren Begrenzungen, beispielsweise in der Beschreibung der Häufigkeit inakkurater Carbapenem-Empfindlichkeiten oder der inkonklusiven Datenlage zur klinischen Bedeutung einer TMP-SMX Empfindlichkeit bzw. Resistenz.²⁴

Insgesamt stellen Derungs et al. den Bericht zum Verlauf von Krankheit und Therapie in zwei paradigmatischen Fällen in den Kontext vorhandener Fallberichte in der Literatur sowie in den der klinischen und paraklinischen Nocardiose-Forschung. Ihre Studie demonstriert dabei eine immunologische Rationale hinsichtlich der Effektivität (*effectiveness*) einer Therapie mit Interferon Gamma-1b und analysiert die Sicherheit dieser Therapie vor dem Hintergrund der empirischen Daten zu Behandlungen mit diesem Medikament.

Eine Therapie mit Interferon Gamma-1b war in den berichteten Fällen kurativ wirksam. Die Kausalbeziehung zwischen Therapie und Heilwirkung ist anzunehmen aufgrund der zeitlichen Korrelation zwischen der Applikation und der Wende im klinischen und paraklinischen Verlauf.

6.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Methodisch schließt die Arbeit an den Forschungsstand zur Therapie der disseminierten Nocardiose an. Die grundlegende Verschiebung in der Perspektive auf die Nocardiose ist im Kontext der Arbeit von Martínez-Barricarte et al. zu sehen, die ebenfalls bemüht ist, die Wirtskomponente der Erkrankung stärker in den Mittelpunkt zu rücken.⁷² Martínez-Barricarte et al. begründen ihre Position durch den Versuch einer quantitativen Auswertung unabhängiger Fallberichte. Derungs et al. zeigen hingegen mittels einer dichten Beschreibung empirischer Pioniertherapien, die möglichen Vorteile einer um die Wirtskomponente ergänzten, aber die antibiotische Therapie miteinschließenden Behandlung.

Es handelt sich nicht um die erste Beschreibung einer Nocardiose-Behandlung unter Einsatz von rekombinantem Interferon Gamma-1b. Insbesondere der kurze Report von Leentjens et al. fokussiert auf einen derartigen Behandlungsversuch.¹¹⁷ Derungs et al. ergänzen zwei Fälle einer erfolgreichen Behandlung und stellen diesen Therapieansatz erstmals systematisch unter Rückgriff auf die vorhandene Forschungsliteratur vor.

Insbesondere das betroffene Patientenkollektiv der iatrogen immunsupprimierten Patienten hat durch die Entwicklung der Organtransplantation und die Erweiterung der Therapieoptionen autoimmunvermittelter Entitäten zugenommen; es ist unwahrscheinlich, dass sich diese Entwicklung in der Zukunft nicht fortsetzen wird. Dazu kommen in Zukunft möglicherweise immunmodulatorische Tumorthérapien, deren Relevanz für die Suszeptibilität gegenüber einer Nocardiose aktuell noch nicht einzuschätzen ist.

Die aktuell neu diskutierte Frage, inwiefern die Nocardiose als Immundefekt zu verstehen sei, kann sich auf basale Beobachtungen stützen: Nocardien sind ubiquitäre Keime, die Nocardiose jedoch eine seltene Erkrankung. Der entscheidende identifizierbare Risikofaktor für die Entstehung einer Nocardiose ist eine Immunsuppression. Und eine Besiedlung selbst mit pathogenen Nocardien findet sich auch als Besiedlung ohne Krankheitswert.

Dass man bisher bei der Behandlung der Nocardiose dem Wechselspiel zwischen Erreger und Wirtsfaktoren nicht Rechnung getragen hat, ist infolge der Epidemiologie der Erkrankung historisch bedingt. Denn aufgrund der niedrigen Inzidenz stehen der auf Konvention begründeten Therapie keine empirischen Interventionsstudien zur Falsifikation entgegen.

Die Behandlung erfolgt primär aufgrund der in vitro bestimmten Resistenzmuster des Erregers. Das entspricht dem „obligatorischen Passagepunkt“ der Infektionsmedizin zur Zeit der initialen Beschreibung der Nocardiose als Krankheitsbild und wirkt bis in die Gegenwart nach. Eppingers Beschreibung einer „Actinomycose“ durch aerobe, gram-positive, säurefeste „Actinomyceten“ in einem Fall mit zerebralem Abszess, der binnen zwei Wochen zum Tode führte, datiert auf das Jahr 1891. Sie liegt damit unmittelbar in der Zeit als das bakteriologische Kausalitätsprinzip der Kochschen Postulate – „wo der Erreger, da zwingend die Krankheit“ – sich revolutionär durchgesetzt hatte, womit sich die „Prädominanz des Erregers“ auf Kosten von Suszeptibilitätsfaktoren des Wirtes durchgesetzt hatte.¹²⁶ Die Zentralstellung des Labors anstelle der Klinik in

Hinblick auf die Behandlungsrationale bakterieller Infektionen fällt zeitlich mit der Entstehung der Nocardiose als Krankheitsentität zusammen und bedingt historisch die Zentralstellung der antibiotischen Therapie, ungeachtet der offensichtlichen Relevanz individueller Dispositionen und der Differenz zwischen Erreger und Erkrankung.

Die praktische Relevanz einer wissenschaftshistorisch-genetisch informierten Betrachtung im Kontext seltener Erkrankungen zeigt sich im Fall der Therapie der Nocardiose auch hinsichtlich der aktuellen Diskussionen. Dabei wird der Nutzen einer prophylaktischen TMP-SMX Therapie zur Prophylaxe einer Nocardiose im Rahmen einer bekannten Immunsuppression kontrovers diskutiert.^{101,127,128} Auch besteht weiterhin artikulierte Unsicherheit hinsichtlich der Häufigkeit einer Resistenz pathogener Nocardien gegenüber TMP-SMX sowie der Nebenwirkungen der intensiven TMP-SMX Therapie.^{46,129–132} Wieder aufgenommen worden ist auch eine Diskussion über den therapeutischen Mehrwert einer Kombinationstherapie mit TMP-SMX gegenüber einer Therapie alleine mit Sulfonamiden ohne die Kombination mit Trimethoprim. Root et al. haben 2020 anlässlich einer erfolgreichen Therapie mit Sulfadiazin ohne Trimethoprim damit eine Frage wieder aufgeworfen, die nach Entwicklung der Kombinationstherapie mit TMP-SMX in den 1970er Jahren bereits aufgekommen war, ohne dass damals ein belastbarer Konsens hatte erzielt werden können.¹³³

Der methodische Stellenwert dicht beschreibender Kasuistik für eine adäquate Therapie der Nocardiose ist nach Erscheinen der Arbeit von Derungs et al. durch die Publikation von Courbin et al. erneut demonstriert worden.³⁷ Courbin et al. zeigen darin nicht nur neue Möglichkeiten der Artidentifikation auf. Sie behandelten einen Patienten, bei dem anti-GM-CSF Autoantikörper gefunden worden waren, zusätzlich zur antibiotischen Therapie erfolgreich immunologisch mittels anti-CD20 (Rituximab 375 mg/m², 2 Zyklen) sowie rekombinatem GM-CSF (sargramostim). Die Arbeit von Derungs et al. ist demnach in einem breiteren Forschungsbemühen zu verstehen, die Behandlung der Nocardiose um eine immunologische Komponente zu erweitern; damit erschließt sie für die Nocardiose ein Forschungsfeld, das sich bei eng verwandten Erkrankungen wie der Tuberkulose in den letzten Jahren dynamisch entwickelt hat.¹³⁴⁻¹⁴⁰

6.4 Limitationen und Reichweite der Untersuchungsergebnisse

Die Untersuchung von Derungs et al. bedeutet eine qualitativ möglichst verdichtete Vorstellung des innovativen Therapieansatzes der adjuvanten Behandlung einer disseminierten Nocardiose mit Interferon Gamma-1b; damit konzentriert sie sich auf den besonderen und nicht auf den allgemeinen Fall. Methodisch kann ein Kausalzusammenhang zwischen Therapie und Therapieerfolg nur plausibel gemacht werden ohne, dass es Anhaltspunkte hinsichtlich der numerischen Wahrscheinlichkeit des Kausalnexus gibt.

Zweitens sind die Ergebnisse der Arbeit, auch im Kontext der vorbestehenden Forschung, nicht generalisierbar. Dafür ist die Anzahl der untersuchten Patienten zu klein – die Beobachtungen können zufälliger Natur sein.

Ungeklärt im Rahmen der Studie von Derungs et al. ist auch die Rolle fallspezifischer Determinanten. Beschrieben werden disseminierte Nocardiosen, bei denen die Arten *Nocardia cyriacigeorgica* und *Nocardia paucivorans* kausativ waren. Da zwischen verschiedenen Nocardien-Arten erhebliche genotypische, phänotypische und pathotypische Differenzen bestehen, ist unklar, inwiefern das Behandlungsregime auch bei Infektionen mit anderen Nocardien-Arten erfolgreich gewesen wäre.

Ebenso unklar ist die Rolle des zugrundeliegenden Immunstatus der Patienten, insbesondere der idiopathischen CD4+ Lymphozytopenie. Unter der bei Derungs et al zugrunde gelegten multikausalen Prämisse, dass für die Entstehung einer Nocardiose neben der Erregerexposition auch ein Immundefizit des Wirts vorliegen muss, stellt sich die Frage, ob eine Interferon Gamma-1b-Therapie auch bei Patienten mit anderen Immundefekten Wirksamkeit gezeigt hätte.

Eine profunde Einschätzung des Stellenwerts der adjuvanten Therapie mit Interferon Gamma-1b würde eine randomisiert kontrollierte Studie erfordern, die nur im Rahmen einer multizentrischen Allianz und über einen langen Zeitraum hinweg erfolgen könnte. Um die enormen Anstrengungen, die ein solches Unterfangen erfordern würde zu rechtfertigen, wären weitere, gut dokumentierte, einzelne Therapieversuche als vorbereitender Zwischenschritt erforderlich. Die Ergebnisse der Untersuchung von Derungs et al. liefern dafür eine hinreichende Grundlage.

6.5 Klinische Konsequenzen

Aus allen bekannten Fällen und damit in allen in die Untersuchung von Derungs et al. eingeschlossenen Fällen ergeben sich klare Indizien für einen möglicherweise verbesserten Behandlungserfolg durch eine adjuvante Therapie mit Interferon Gamma-1b bei disseminierter Nocardiose. Die Arbeit gibt hinreichend Grund zur Annahme, dass eine solche Therapie die Patientensicherheit nicht gefährdet. Insbesondere in der Risikoabwägung unter Berücksichtigung der hohen Gesamtmortalität bei disseminierter Nocardiose erscheint die dokumentierte Wiederholung dieses Behandlungsansatzes nahe liegend. Idealerweise würde eine multizentrisch und langfristig angelegte, randomisiert kontrollierte Studie aufgelegt werden, um das klinische Heilungspotential auf empirisch gesicherter Grundlage zu evaluieren.

7. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Nocardiose stellt die betroffenen Patienten vor eine letale Bedrohung, insbesondere im Fall einer disseminierten Erkrankung. Die Erkrankung steht beispielhaft für seltene infektiöse Erkrankungen, insofern eine Therapie sich nur auf eine herausfordernde und limitiert hilfreiche Laboranalyse des Erregers stützen kann und in besonderem Maße auf die sorgfältig Dokumentation, Analyse und Publikation von Fällen und Fallserien angewiesen ist. Der Anspruch auf eine rationale, aufgeklärte Medizin auf wissenschaftlicher Grundlage ergibt sich aus Respekt vor dem Patienten und der Naturphänomene. Er bleibt auch in einer Situation erhalten, in der keine Evidenz aus der stochastischen Analyse großer Datensätze ableitbar ist. Die dichte Beschreibung von Derungs et al. versucht, diesen Umständen methodisch gerecht zu werden und hat hinsichtlich dieses Ansatzes eine Bedeutung, die sich jenseits der Nocardiose auf andere, selten Infektionskrankheiten potenziell übertragen lässt.

Der innovative Aspekt der Arbeit besteht in der Untersuchung eines Ansatzes, der das Ziel verfolgt, der für die Nocardiose konstitutiven Wechselwirkung zwischen Wirt und Erreger gerecht zu werden, ohne dabei den Patienten durch die Therapie zu gefährden. Die Arbeit von Derungs et al. begründet, warum der Ansatz einer adjuvanten Therapie mit rekombinantem Interferon Gamma-1b als vielversprechend zu bewerten ist. Damit erlauben die Ergebnisse der Untersuchung eine induktive Fortsetzung der Evidenzbildung. Da durch die verbesserten Diagnosetechniken, insbesondere durch die MALDI-TOF Identifikation, eine methodisch bedingte Zunahme der Inzidenz zu erwarten ist, häufen sich parallel die klinischen Situationen, in denen der von Derungs et al. vorgestellte Ansatz in die Therapieerwägung am Patientenbett miteinbezogen werden sollte.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Gupta RS. Commentary: Genome-based taxonomic classification of the phylum actinobacteria. *Front Microbiol* 2019; **10**: 206.
- 2 Stackenbrandt E, Rainey FA, Ward-Rainey N. Proposal for a new hierarchic classification system, Actinobacteria classis nov. *Int J Syst Evol Microbiol*; **47**: 479–91.
- 3 Nocard E. Note sur la maladie des boeufs de la Guadeloupe connue sue le nom de farcin. *Ann Inst Pasteur* 1888; **6**: 393–302.
- 4 Simonot G. Edmond Nocard (1850-1903): Sa vie et son oeuvre. France, Europe, 1947.
- 5 Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994; **7**: 213–64.
- 6 Rodda GMJ. Nocardia strains in the environment. *Med J Aust* 1964; **2**: 13–5.
- 7 Aghamirian MR, Ghiasian SA. Isolation and characterization of medically important aerobic actinomycetes in soil of Iran (2006 - 2007). *Open Microbiol J* 2009; **3**: 53–7.
- 8 Khan ZU, Neil L, Chandy R, Chugh, TD., Al-Sayer, H., Provost, F., Boiron, P. Nocardia asteroides in the soil of Kuwait. *Mycopathologia* 1997; **137**: 159–63.
- 9 Atia M, Farid A, Zaki MM. The isolation of pathogenic fungi and actinomycetes from soil in Egypt. *Sabourandia J Med Vet Mycol* 1981; **19**: 217–21.
- 10 Önalın Ş, Seçkin H. Phylogenetic diversity of Nocardia sp. obtained from different water environments. *Biyol Bilim Arařt Derg* 2020; **13**: 37–44.
- 11 Pitt P, Jenkins D. Causes and control of Nocardia in activated sludge. *Res J Water Pollut Control Fed* 1990; **62**: 143–50.
- 12 Vautrin F, Pujic P, Paquet C, Bergeron E, Mouniée D, Marchal T, Salord H, Bonnet JM, Cournoyer B, Winiarski T, Louzier V, Rodriguez-Nava V. Microbial risk assessment of Nocardia cyriacigeorgica in polluted environments, case of urban rainfall water. *Comput Struct Biotechnol J* 2021; **19**: 384–400.
- 13 Abdel-Monem MH, Dewedar A, Hussein M, Mansour S. Study on the pathogenicity of some Nocardia spp isolated from tap water of Ismailia City, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc* 1991; **66**: 135–44.
- 14 Beaman BL, Sugar AM. Nocardia in naturally acquired and experimental infections in animals. *J Hyg (Lond)* 1983; **91**: 393–419.
- 15 Pier AC, Fichtner RE. Distribution of serotypes of Nocardia asteroides from animal, human, and environmental sources. *J Clin Microbiol* 1981; **13**: 548–53.
- 16 Leger JAS, Begeman L, Fleetwood M, Frasca S, Garner MM, Lair S, Trembley S, Linn MJ, Terio KA. Comparative pathology of nocardiosis in marine mammals. *Vet Pathol* 2009; **46**: 299–308.
- 17 Maekawa S, Yoshida T, Wang P-C, Chen S-C. Current knowledge of nocardiosis in teleost fish. *J Fish Dis* 2018; **41**: 413–9.
- 18 Margalit I, Muhsen K, Ben Ari Y, Ben-Zvi H, Shostak Y, Krause I, Goldberg E. Nocardia colonization in contrast to nocardiosis: a comparison of patients' clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; **39**: 759–63.

- 19 Coussement J, Lebeaux D, El Bizri N, Claes V, Kohnen M, Steensels D, Étienne I, Salord H, Bergeron E, Rodriguez-Nava V. Nocardia polymerase chain reaction (PCR)-based assay performed on bronchoalveolar lavage fluid after lung transplantation: A prospective pilot study. *PLoS One* 2019; **14**: e0211989.
- 20 Zijlstra EE, van de Sande WWJ, Welsh O, Mahgoub ES, Goodfellow M, Fahal AH. Mycetoma: a unique neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 100–12.
- 21 Kalb RE, Kaplan MH, Grossman ME. Cutaneous nocardiosis. *J Am Acad Dermatol* 1985; **13**: 125–33.
- 22 Sande WWJ van de. Global burden of human mycetoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e2550.
- 23 McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clin Microbiol Rev* 1994; **7**: 357–417.
- 24 Derungs T, Leo F, Loddenkemper C, Schneider T. Treatment of disseminated nocardiosis: a host–pathogen approach with adjuvant interferon gamma. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**: e334–40.
- 25 Corsini Campioli C, Castillo Almeida NE, O’Horo JC, Challener D, Go JR, DeSimone DC, Sohail MR. Clinical presentation, management, and outcomes of patients with brain abscess due to Nocardia species. *Open Forum Infect Dis* 2021; **8**. DOI:10.1093/ofid/ofab067.
- 26 Williams E, Jenney AW, Spelman DW. Nocardia bacteremia: A single-center retrospective review and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2020; **92**: 197–207.
- 27 Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006; **19**: 259–82.
- 28 Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The complexities of Nocardia taxonomy and identification. *J Clin Microbiol* 2018; **56**: e01419-17.
- 29 Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, Coussement J. How do I manage nocardiosis? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2021; **27**: 550–8.
- 30 Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, Turner ML, Fleisher TA, Strober W, Gallin JI. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma: A preliminary report. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1348–55.
- 31 Arias AA, Perez-Velez CM, Orrego JC, Moncada-Velez M, Rojas JL, Wilches A, Restrepo A, Trujillo M, Garcés C, Arango-Ferreira C, González N, Oleaga-Quintas C, Fernández D, Isaza-Correa JM, Gongóra DE, Gonzalez-Loaiza D, Sierra JE, Casanova JL, Bustamante J, Franco JL. Severe enteropathy and hypogammaglobulinemia complicating refractory mycobacterium tuberculosis complex disseminated disease in a child with IL-12R β 1 deficiency. *J Clin Immunol* 2017; **37**: 732–8.
- 32 Gallin JI, Farber JM, Holland SM, Nutman TB. Interferon-gamma in the management of infectious diseases. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 216–24.
- 33 Hamdi AM, Fida M, Deml SM, Saleh OMA, Wengenack NL. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility profiles of Nocardia species from a tertiary hospital and reference laboratory, 2011 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; **64**: e01868-19.
- 34 Wang H-K, Sheng W-H, Hung C-C, et al. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes for patients with lung and disseminated nocardiosis in a tertiary hospital. *J Formos Med Assoc* 2015; **114**: 742–9.
- 35 Wang HK, Sheng WH, Hung CC, Chen YC, Lee MH, Lin WS, Hsueh PR, Chang SC. Clinical and microbiological characteristics of infections caused by various Nocardia species in Taiwan: a multicenter study from 1998 to 2010. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; **30**: 1341.

- 36 Li J, Shen H, Yu T, Tao XY, Hu YM, Wang HC, Zou MX. Isolation and Characterization of *Nocardia* Species from Pulmonary Nocardiosis in a Tertiary Hospital in China. *Jpn J Infect Dis* 2022; **75**: 31–5.
- 37 Courbin V, Riller Q, Amegnizin JL, Gricourt G, Demontant V, Fihman V, Angebault C, Mahevas M, Gaube G, Coutte L, Pawlotsky JM, Lepeule R, Rodriguez C, Woerther PL. Case report: cerebral nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* detected by metagenomics in an apparently immunocompetent patient. *Front Immunol* 2022; **13**: 719124.
- 38 Tan YE, Chen SC-A, Halliday CL. Antimicrobial susceptibility profiles and species distribution of medically relevant *Nocardia* species: Results from a large tertiary laboratory in Australia. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; **20**: 110–7.
- 39 Pea F, Cojutti P, Pagotto A, Cristini F, Furlanut M, Viale P. Successful long-term treatment of cerebral nocardiosis with unexpectedly low doses of Linezolid in an immunocompromised patient receiving complex polytherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; published online Feb 27. DOI:10.1128/AAC.00135-12.
- 40 Wright GD. The origins of antibiotic resistance. In: Handbook of experimental pharmacology. 2012: 13–30.
- 41 Raby E, Hiew V, Arthur I. A case of *Nocardia mexicana* cerebral abscess highlights deficiencies in susceptibility testing and the utility of direct molecular identification. *Pathology (Phila)* 2016; **48**: 508–10.
- 42 Restrepo A, Clark NM. *Nocardia* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant* 2019; **0**: e13509.
- 43 Boiron P, Provost F, Chevrier G, Dupont B. Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 1992; **11**: 709–14.
- 44 Farina C, Boiron P, Ferrari I, Provost F, Goglio A. Report of human nocardiosis in Italy between 1993 and 1997. *Eur J Epidemiol* 2001; **17**: 1019–22.
- 45 Ercibengoa M, Càmara J, Tubau F, García-Somoza D, Galar A, Martín-Rabadán P, Marin M, Mateu L, García-Olivé I, Prat C, Cilloniz C, Torres A, Pedro-Botet ML, Ardanuy C, Muñoz P, Marimón JM. A multicentre analysis of *Nocardia* pneumonia in Spain: 2010-2016. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2020; **90**: 161–6.
- 46 Toyokawa M, Ohana N, Ueda A, Imai M, Tanno D, Honda M, Takano Y, Ohashi K, Saito K, Shimura H. Identification and antimicrobial susceptibility profiles of *Nocardia* species clinically isolated in Japan. *Sci Rep* 2021; **11**: 16742.
- 47 Waksman SA, Henrici AT. The nomenclature and classification of the actinomycetes. *J Bacteriol* 1943; **46**: 337–41.
- 48 Brown-Elliott BA, Conville P, Wallace RJ. Current status of nocardia taxonomy and recommended identification methods. *Clin Microbiol Newsl* 2015; **37**: 25–32.
- 49 Conville PS, Witebsky FG. The complexity of *Nocardia* taxonomy: implications for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Newsl* 2010; **32**: 119–25.
- 50 Ott SR, Meier N, Kolditz M, Bauer TT, Rohde G, Presterl E, Schürmann D, Lepper PM, Ringshausen FC, Flick H, Leib SL, Pletz MW. Pulmonary nocardiosis in Western Europe—Clinical evaluation of 43 patients and population-based estimates of hospitalization rates. *Int J Infect Dis* 2019; **81**: 140–8.
- 51 Goodfellow M. Numerical taxonomy of some nocardioform bacteria. *J Gen Microbiol* 1971; **Witebsky**: 33–80.

- 52 Wallace RJ, Steele LC, Sumter G, Smith JM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; **32**: 1776–9.
- 53 Corti ME, Villafaña-Fiotti MF. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2003; **7**: 243–50.
- 54 Witebsky FG, Conville PS, Wallace RJ, Brown-Elliott BA. *Nocardia cyriacigeorgica*—an established rather than an emerging pathogen. *J Clin Microbiol* 2008; **46**: 2469–70.
- 55 Conville PS, Witebsky FG. Organisms designated as *Nocardia asteroides* drug pattern type VI are members of the species *Nocardia cyriacigeorgica*. *J Clin Microbiol* 2007; **45**: 2257–9.
- 56 Xu S, Li Z, Huang Y, Han L, Che Y, Hou X, Li D, Fan S, Li Z. Whole genome sequencing reveals the genomic diversity, taxonomic classification, and evolutionary relationships of the genus *Nocardia*. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; **15**: e0009665.
- 57 Sakyi SA, Danquah KO, Ephraim RD, Enimil A, Frimpong V, Ahenkorah Fondjo L, Darkoh EL. Evaluating the contribution of *Nocardia* spp. and *Mycobacterium tuberculosis* to pulmonary infections among HIV and non-HIV Patients at the Komfo Anokye Teaching Hospital, Ghana. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale* 2018; **00**: e2018.
- 58 Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. *J Infect Dis* 1976; **134**: 286–9.
- 59 Filice GA. Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. *J Lab Clin Med* 2005; **145**: 156–62.
- 60 Georghiou PR, Blacklock ZM. Infection with *Nocardia* species in Queensland. A review of 102 clinical isolates. *Med J Aust* 1992; **156**: 692–7.
- 61 Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)* 2009; **88**: 250–61.
- 62 Tremblay J, Thibert L, Alarie I, Valiquette L, Pépin J. Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988-2008. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2011; **17**: 690–6.
- 63 Gray D, Crawford S, Newton P. Nocardiosis in the Illawarra-Shoalhaven region from 2010 to 2019. *Commun Dis Intell* 2022; **46**. DOI:10.33321/cdi.2022.46.7.
- 64 Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection* 2010; **38**: 89–97.
- 65 Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Vallés Tarazona JM, Modesto Alapont M, Gobernado Serrano M. Pulmonary nocardiosis: Risk factors and outcomes. *Respirology* 2007; **12**: 394–400.
- 66 Castro JG, Espinoza L. *Nocardia* species infections in a large county hospital in Miami: 6 years experience. *J Infect* 2007; **54**: 358–61.
- 67 Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: Review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol* 2003; **41**: 4497–501.
- 68 Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996; **22**: 891–903; quiz 904–5.
- 69 Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, Kwak EJ, Paterson DL. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 1307–14.

- 70 Simpson GL, Raffin TA, Remington JS. Association of prior nocardiosis and subsequent occurrence of nontuberculous mycobacteriosis in a defined, immunosuppressed population. *J Infect Dis* 1982; **146**: 211–9.
- 71 Han L, Ji X, Liu X, Xu S, Li F, Che Y, Qiu X, Sun L, Li Z. Estradiol Aggravate *Nocardia farcinica* Infections in Mice. *Front Immunol* 2022; **13**.
- 72 Martínez-Barricarte R. Isolated nocardiosis, an unrecognized primary immunodeficiency? *Front Immunol* 2020; **11**.
- 73 Lebeaux D, Freund R, van Delden C, Guillot H, Marbus SD, Matignon M, Van Wijngaerden E, Douvry B, De Greef J, Vuotto F, Tricot L, Fernández-Ruiz M, Dantal J, Hirzel C, Jais JP, Rodriguez-Nava V, Jacobs F, Lortholary O, Coussement J, Anstey JR, Antoine M, Ausselet N, Belhaj A, Boelens J, de Beenhouwer H, Denis C, Ho E, Ieven M, Jonckheere S, Knoop C, le Moine A, Rodriguez-Villalobos H, Racapé J, Roisin S, Vandercam B, Vander Zwalm ML, Vanfraechem G, Van Laecke S, Verhaegen J, Barrou B, Battistella P, Bergeron E, Bouvier N, Caillard S, Caumes E, Chaussade H, Chauvet C, Crochette R, Epailly E, Essig M, Gallien S, Guillemain R, Herel C, Hoen B, Kamar N, le Gall T, Levi C, Lionet A, Longuet H, Melica G, Miel A, Morel H, Ammar SO, Pattier S, Peraldi MN, Sayegh J, Scemla A, Senechal A, Tourret J, Boggian K, Egli A, Garzoni C, Hoffman M, Hirsch HH, Khanna N, Manuel O, Meylan P, Mueller NJ, Posfay-Barbe KM, Vu DL, Weisser M, Vollaard AM, Wunderink HF. Outcome and treatment of nocardiosis after solid organ transplantation: New insights from a European study. *Clin Infect Dis* 2017; **64**: 1396–405.
- 74 Paige EK, Spelman D. Nocardiosis: 7-year experience at an Australian tertiary hospital. *Intern Med J* 2019; **49**: 373–9.
- 75 Matulionyte R, Rohner P, Uçkay I, Lew D, Garbino J. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. *J Clin Pathol* 2004; **57**: 807–12.
- 76 Mootsikapun P, Intarapoka B, Liawnoraset W. Nocardiosis in Srinagarind Hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996–2001. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2005; **9**: 154–8.
- 77 Takamatsu A, Yaguchi T, Tagashira Y, Watanabe A, Honda H, the Japan Nocardia Study Group. Nocardiosis in Japan: a Multicentric Retrospective Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother*; **66**: e01890-21.
- 78 Roberts SA, Franklin JC, Mijch A, Spelman D. Nocardia infection in heart-lung transplant recipients at Alfred hospital, Melbourne, Australia, 1989–1998. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 968–72.
- 79 Simpson GL, Stinson EB, Egger MJ, Remington JS. Nocardial infections in the immunocompromised host: A detailed study in a defined population. *Rev Infect Dis* 1981; **3**: 492–507.
- 80 Smego RA, McKenzie R, McManus RN. Treatment of systemic nocardiosis. *Lancet Lond Engl* 1987; **1**: 456.
- 81 Ernst E, Pittler MH. Efficacy or effectiveness? *J Intern Med* 2006; **260**: 488–90.
- 82 Spelman D. Treatment of nocardiosis. UpToDate Sexton Daniel J Ed. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-nocardiosis> (accessed Feb 8, 2022).
- 83 Lafont E, Conan P-L, Rodriguez-Nava V, Lebeaux D. Invasive nocardiosis: Disease presentation, diagnosis and treatment - old questions, new answers? *Infect Drug Resist* 2020; **13**: 4601–13.
- 84 Ding J, Ma B, Wei X, Li Y. Detection of *Nocardia* by 16S Ribosomal RNA Gene PCR and Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS). *Front Cell Infect Microbiol* 2022; **11**: 768613.
- 85 Weng SS, Zhang HY, Ai JW, Gao Y, Liu YY, Xu B, Zhang WH. Rapid detection of *Nocardia* by Next-Generation Sequencing. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; **10**.

- 86 Girard V, Mailler S, Polsinelli S, Jacob D, Saccomani MC, Celliere B, Monnin V, van Belkum A, Hagen F, Meis JF, Durand G. Routine identification of *Nocardia* species by MALDI-TOF mass spectrometry. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; **87**: 7–10.
- 87 Cheng Y, Wang TY, Yuan HL, Li W, Shen JP, He ZX, Chen J, Gao JY, Wang FK, Gu J. *Nocardia* infection in nephrotic syndrome patients: Three case studies and a systematic literature review. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; **11**: 789754.
- 88 Wang H, Zhu Y, Cui Q, Wu W, Li G, Chen D, Xiang L, Qu J, Shi D, Lu B. Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of the *Nocardia* Species in China, 2009 to 2021. *Microbiol Spectr* 2022; published online March 2.
- 89 Lesch JE. The first miracle drugs: How the sulfa drugs transformed medicine. Oxford University Press, 2007.
- 90 Strasser BJ. Magic bullets and wonder pills: Making drugs and diseases in the twentieth century. *Hist Stud Nat Sci* 2008; **38**: 303–12.
- 91 Walker O. Clinical and Laboratory Notes: Sulphonamide in the treatment of Actinomycosis. *The Lancet* 1938; **231**: 1219–20.
- 92 Dorling GC, Eckhoff NL. Chemotherapy of abdominal actinomycosis. *The Lancet* 1940; **236**: 707–9.
- 93 Cope VZ. Visceral Actinomycosis. *Br Med J* 1949; **2**: 1311–6.
- 94 Poulton EP. The treatment of bacterial diseases with substances related to sulphanilamide. *Proc R Soc Med* 1937; **31**: 149–66.
- 95 Benbow EP, Smith DT, Grimson KS. Sulfonamide therapy in actinomycosis: two cases caused by aerobic partially acid-fast Actinomyces. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1944; **49**: 395–407.
- 96 Lyons, C, Owen CR, Ayers WB. Sulfonamide therapy in actinomycotic infections. *Surgery* 1943; **14**: 99–104.
- 97 Henrici AT, Gardner EL. The acidfast Actinomycetes: With a report of a case from which a new species was isolated. *J Infect Dis* 1921; **28**: 232–48.
- 98 Fleck L, Schäfer L, Schnelle T. Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache. Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv. Frankfurt am Main: Suhrkamp, 1980.
- 99 Gagne JJ, Thompson L, O’Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ* 2014; **349**: g6802.
- 100 Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, Guillot H, Freund R, Marbus S, Melica G, Van Wijngaerden E, Douvry B, Van Laecke S, Vuotto F, Tricot L, Fernández-Ruiz M, Dantal J, Hirzel C, Jais JP, Rodriguez-Nava V, Lortholary O, Jacobs F, Anstey JR, Antoine M, Belhaj A, Boelens J, de Beenhouwer H, de Greef J, Denis C, Ho E, Ieven M, Jonckheere S, Knoop C, Le Moine A, Rodriguez-Villalobos H, Racapé J, Roisin S, Vandercam B, Vander Zwalmen ML, Vanfraechem G, Verhaegen J, Vollaard AM, Wunderink HF, Boggian K, Egli A, Garzoni C, Hoffmann M, Hirsch HH, Khanna N, Manuel O, Meylan P, Mueller NJ, Posfay-Barbe KM, Vu DL, Weisser M, Barrou B, Battistella P, Bergeron E, Bouvier N, Caillard S, Caumes E, Chaussade H, Chauvet C, Crochette R, Epailly E, Essig M, Gallien S, Guillemain R, Herel C, Hoen B, Kamar N, Le Gall T, Lionet A, Longuet H, Matignon M, Miel A, Morel H, Ould Ammar S, Pattier S, Peraldi MN, Sayegh J, Scemla A, Senechal A, Turret J. *Nocardia* infection in solid organ transplant recipients: A multicenter European case-control study. *Clin Infect Dis* 2016; **63**: 338–45.

- 101 Goodlet KJ, Tokman S, Nasar A, Cherrier L, Walia R, Nailor MD. Nocardia prophylaxis, treatment, and outcomes of infection in lung transplant recipients: A matched case-control study. *Transpl Infect Dis* 2021; **23**: e13478.
- 102 Coussement J, Lebeaux D, Rouzaud C, Lortholary O. Nocardia infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients: *Curr Opin Infect Dis* 2017; **30**: 545–51.
- 103 Woodworth MH, Saullo JL, Lantos PM, Cox GM, Stout JE. Increasing Nocardia Incidence Associated with Bronchiectasis at a Tertiary Care Center. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**: 347–54.
- 104 Hemmersbach-Miller M, Stout JE, Woodworth MH, Cox GM, Saullo JL. Nocardia infections in the transplanted host. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2018; **20**: e12902.
- 105 Geertz C. The interpretation of cultures: Selected essays. New York: Basic Books, 1973.
- 106 Rosenbaum PR. Matching and thick description in an observational study of mortality after surgery. *Biostatistics* 2001; **2**: 217–32.
- 107 Jenicek M. Clinical case reporting in Evidence Based Medicine. Taylor & Francis, 2001.
- 108 Scriven M. Clinical Judgment. In: Engelhardt HT, Spicker SF, Towers B, eds. Clinical judgment: A critical appraisal: proceedings of the fifth trans-disciplinary symposium on philosophy and medicine held at Los Angeles, California, April 14–16, 1977. Dordrecht: Springer Netherlands, 1979: 3–16.
- 109 Hickey RC, Berglund EM. Nocardiosis: Aerobic actinomycosis with emphasis on the alimentary tract as a portal of entry. *AMA Arch Surg* 1953; **67**: 381–91.
- 110 Kamyab A, Fakhoury JDJ, Sutkowski R, Drelichman E, Jacobs MJ. Fulminant colitis secondary to nocardiosis. *Int J Colorectal Dis* 2012; **27**: 841–2.
- 111 Portnoy DA, Schreiber RD, Connelly P, Tilney LG. Gamma interferon limits access of *Listeria monocytogenes* to the macrophage cytoplasm. *J Exp Med* 1989; **170**: 2141–6.
- 112 Pamer EG. Immune responses to *Listeria monocytogenes*. *Nat Rev Immunol* 2004; **4**: 812–23.
- 113 Johnston DGW, Kearney J, Zaslona Z, Williams MA, O’Neill LAJ, Corr SC. MicroRNA-21 limits uptake of *Listeria monocytogenes* by macrophages to reduce the intracellular niche and control infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; **7**: 201.
- 114 Lu TX, Hartner J, Lim EJ, Fabry V, Mingler MK, Cole ET, Orkin SH, Aronow BJ, Rothenberg ME. MicroRNA-21 limits in vivo immune response-mediated activation of the IL-12/IFN- γ pathway, Th1 polarization, and the severity of delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 2011; **187**: 3362–73.
- 115 Johnston HC, Shigeoka AO, Hurley DC, Pysher TJ. Nocardia pneumonia in a neonate with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**: 526–8.
- 116 Kranick SM, Zerbe CS. Case report from the NIH Clinical Center: CNS nocardiosis. *J Neurovirol* 2013; **19**: 505–7.
- 117 Leentjens J, Gresnigt MS, van de Veerdonk FL, Kox M, Kullberg BJ, Pickkers P, Brouwer AE, Netea MG. Adjuvant interferon-gamma immunotherapy in a patient with progressive cerebral Nocardia abscesses. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2017; **59**: 25–8.
- 118 Mitani AA, Haneuse S. Small data challenges of studying rare diseases. *JAMA Netw Open* 2020; **3**: e201965.
- 119 Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a world beyond “ $p < 0.05$ ”. *Am Stat* 2019; **73**: 1–19.

- 120 Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes* 2014; **7**: 264.
- 121 Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid-Based Med* 2018; **23**: 60–3.
- 122 Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 330–4.
- 123 Dias A, Casserly P, Fenton JE. ‘Case reporting of rare adverse events in otolaryngology’: can we defend the case report? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2010; **267**: 1477–81.
- 124 Dias C, Selmi C. The challenge of treating orphan disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; **47**: 259–63.
- 125 García-Doval I, Albrecht J, Flohr C, Batchelor J, Ingram JR, European Dermato-Epidemiology Network (EDEN). Optimizing case reports and case series: guidance on how to improve quality. *Br J Dermatol* 2018; **178**: 1257–62.
- 126 Briese O. Angst in den Zeiten der Cholera: Seuchen-Cordon. Berlin: Akademie Verlag, 2014.
- 127 Yetmar ZA, Wilson JW, Beam E. Recurrent nocardiosis in solid organ transplant recipients: An evaluation of secondary prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2021; **23**: e13753.
- 128 Majeed A, Beatty N, Iftikhar A, Mushtaq A, Fisher J, Gaynor P, Kim JC, Marquez JL, Mora FE, Georgescu A, Zangeneh T. A 20-year experience with nocardiosis in solid organ transplant (SOT) recipients in the Southwestern United States: A single-center study. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2018; **20**: e12904.
- 129 Tashiro H, Takahashi K, Kusaba K, Tanaka M, Komiya K, Nakamura T, Aoki Y, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Relationship between the duration of trimethoprim/sulfamethoxazole treatment and the clinical outcome of pulmonary nocardiosis. *Respir Investig* 2018; **56**: 166–72.
- 130 Uhde KB, Pathak S, McCullum I, Jannat-Khah DP, Shadomy SV, Dykewicz CA, Clark TA, Smith TL, Brown JM. Antimicrobial-resistant nocardia isolates, United States, 1995–2004. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010; **51**: 1445–8.
- 131 Brown-Elliott BA, Biehle J, Conville PS, Cohen S, Saubolle M, Sussland D, Wengenack N, Kriel K, Bridge L, McNulty S, Vasireddy R, Wallace RJ. Sulfonamide resistance in isolates of *Nocardia* spp. from a U.S. multicenter survey. *J Clin Microbiol* 2012; **50**: 670–2.
- 132 Corsini Campioli C, Abu Saleh O, Mara KC, Rivera CG. Observational study of the clinical utility of sulfamethoxazole serum level monitoring in the treatment of brain abscesses due to *Nocardia* species. *Medicine (Baltimore)* 2022; **101**: e28951.
- 133 Root H, Daniels L, Marx A, Bartelt LA, Lachiewicz AM, van Duin D. Sulfonamides without trimethoprim in the treatment of *Nocardia* infections: A case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2020; **00**: e13452.
- 134 Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis. *Nat Rev Immunol* 2015; **15**: 255–63.
- 135 Kaufmann SHE, Dorhoi A, Hotchkiss RS, Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat Rev Drug Discov* 2018; **17**: 35–56.
- 136 Kiliç G, Saris A, Ottenhoff THM, Haks MC. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections. *Immunol Rev* 2021; **301**: 62–83.

- 137 Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis. *Nat Rev Immunol* 2015; **15**: 255–63.
- 138 Zumla A, Chakaya J, Hoelscher M, Ntoumi F, Rustomjee R, Vilaplana C, Yeboah-Manu D, Rasolofo V, Munderi P, Singh N, Aklillu E, Padayatchi N, Macete E, Kapata N, Mulenga M, Kibiki G, Mfinanga S, Nyirenda T, Maboko L, Garcia-Basteiro A, Rakotosamimanana N, Bates M, Mwaba P, Reither K, Gagneux S, Edwards S, Mfinanga E, Abdulla S, Cardona PJ, Russell JBW, Gant V, Noursadeghi M, Elkington P, Bonnet M, Menendez C, Dieye TN, Diarra B, Maiga A, Aseffa A, Parida S, Wejse C, Petersen E, Kaleebu P, Oliver M, Craig G, Corrah T, Tientcheu L, Antonio M, Rao M, McHugh TD, Sheikh A, Ippolito G, Ramjee G, Kaufmann SHE, Churchyard G, Steyn A, Grobusch M, Sanne I, Martinson N, Madansein R, Wilkinson RJ, Mayosi B, Schito M, Wallis RS, Maeurer M. Towards host-directed therapies for tuberculosis. *Nat Rev Drug Discov* 2015; **14**: 511–2.
- 139 Young C, Walzl G, Du Plessis N. Therapeutic host-directed strategies to improve outcome in tuberculosis. *Mucosal Immunol* 2020; **13**: 190–204.
- 140 Tobin DM. Host-Directed Therapies for Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; **5**: a021196.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Thomas Derungs, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Therapie der disseminierten Nocardiose mit rekombinantem Interferon Gamma-1b (*Therapy of disseminated nocardiosis with recombinant Interferon Gamma-1b*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Thomas Derungs hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Derungs T, Leo F, Loddenkemper C, Schneider T. Treatment of disseminated nocardiosis: a host-pathogen approach with adjuvant interferon gamma. The Lancet Infectious Diseases 2021; 21: e334–40.

Beitrag im Einzelnen:

- Konzeption
- Klinische Durchführung des Behandlungsversuchs Patient 1 unter Supervision von Professor Thomas Schneider
- Datenerhebung (außer klinische und paraklinische Daten zu Fall 2 im supplementary material)
- Genomsequenzierung, erneute Resistenztestung, Wiederholung der Erregerbestimmung in Zusammenarbeit mit Labor Berlin
- Pathologische Re-Evaluation der Biospien unter Supervision von Professor Loddenkemper
- Datenauswertung aller Daten
- Literaturrecherche
- Verfassen aller Anteile der Publikation
- Korrespondenz im Zuge des peer review Verfahrens, insbesondere Verfassen des „rebuttal letters“

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"INFECTIOUS DISEASES"** Selected Category
 Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 93 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET INFECTIOUS DISEASES	25,163	24.446	0.077510
2	Lancet HIV	3,301	14.813	0.018090
3	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	66,656	8.313	0.123760
4	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	19,393	7.117	0.038010
5	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	2,659	7.089	0.006360
6	Eurosurveillance	8,874	6.454	0.024950
7	EMERGING INFECTIOUS DISEASES	30,705	6.259	0.055920
8	Journal of the International AIDS Society	4,956	5.553	0.018220
9	Virulence	4,334	5.542	0.009420
10	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY JOURNAL OF	32,470	5.439	0.048840

PUBLIKATION

Derungs T, Leo F, Loddenkemper C, Schneider T. Treatment of disseminated nocardiosis: a host–pathogen approach with adjuvant interferon gamma. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Oct 1;21(10):e334–40.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30920-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30920-8)

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version nicht veröffentlicht

PUBLIKATIONSLISTE

Kurz FT, Derungs T, Aon MA, O'Rourke B, Armoundas AA. Mitochondrial Networks in Cardiac Myocytes Reveal Dynamic Coupling Behavior. *Biophysical Journal*; **108**: 1922–33.
(Impact Factor, Journal Citation Reports 2015: 3,632)

Derungs T, Leo F, Loddenkemper C, Schneider T. Treatment of disseminated nocardiosis: a host–pathogen approach with adjuvant interferon gamma. *The Lancet Infectious Diseases* 2021; **21**: e334–40.
(Impact Factor, Journal Citation Reports 2019: 24,446)

DANKSAGUNG

Aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version nicht veröffentlicht