

Aus der Medizinischen Klinik III – Pneumologie / Infektiologie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Peter Zabel

**Klinik, Verlauf und Prognose von Pneumocystis-jiroveci Pneumonien bei
HIV- positiven und HIV-negativen Patienten**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von

Sabine Schütz

aus Osnabrück

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med Klaus Dalhoff

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med Peter Kujath

Tag der mündlichen Prüfung: 11.08.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.08.2014

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	9
1. Einleitung und Fragestellung	11
2. Material und Methoden	21
2.1 Patientendaten	21
2.2 statistische Analyse	22
2.3 Definitionen von Grundbegriffen.....	22
2.3.1 Pneumonie.....	22
2.3.2 Immunsuppression.....	23
2.3.3 CURB65 / CRB65.....	23
2.4 mikroskopische Testverfahren	23
3. Ergebnisse	25
3.1. Epidemiologie und Prädispositionen.....	25
3.1.1 Auftreten der PCP bei verschiedenen Grunderkrankungen.....	25
3.1.2 Grunderkrankungen	26
3.1.3 Immunsuppression	28
3.2 Klinik der PCP bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	31
3.2.1 Demografische Daten	31

Inhaltsverzeichnis

3.2.2	Klinik und Symptomatik	32
3.2.3	Begleit-/Vorerkrankungen	33
3.2.4	CURB65 / CRB65 Scores.....	35
3.2.5	Erkrankungsumfeld und zeitlicher Verlauf	38
3.2.6	Coinfektionen	38
3.2.7	Diagnostik	43
3.2.7.1	Laborparameter	43
3.2.7.2	Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage	46
3.2.7.3	Radiologische Befunde	48
3.2.8	Therapie	50
3.3	Prognose und Outcome	52
3.3.1	Outcome	52
3.3.2	Univariate und multivariate Analyse	54
3.4	Nosokomialer PCP-Ausbruch bei nierentransplantierten Patienten..	60
4.	Diskussion	64
5.	Zusammenfassung	80
6.	Literaturverzeichnis	83
7.	Anhang.....	102
8.	Danksagungen	103
9.	Lebenslauf	104

Abbildungsverzeichnis

Abb.1	Zysten von <i>Pneumocystis jiroveci</i> im Bronchialsekret (Gomori Methenamine Silber-Färbung, Grocott-Färbung)	12
Abb. 2a	Häufigkeiten von PCP bei verschiedenen Grunderkrankungen zwischen 1996 und 2008	25
Abb. 2b	Häufigkeiten von PCP bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten zwischen 1996 und 2008	26
Abb. 3	Altersverteilung bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten ...	31
Abb. 4a	CRB65 Score bei HIV-positiven und HIV- negativen Patienten	35
Abb. 4b	CURB65 Score bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	36
Abb. 5a	CRB Score bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten.....	37
Abb.5b	CURB Score bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten.....	37
Abb. 6	Verteilung der Zellzahlen der CD4-positiven T-Lymphozyten bei HIV-positiven Patienten bei Diagnose der PCP	46
Abb.7	Zellverteilung in der bronchoalveolären Lavage bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten.....	48
Abb. 8a	PCP bei HIV- negativem Patienten mit Prolymphozytenleukämie (CT des Thorax)	49

Abbildungsverzeichnis

Abb. 8b	PCP bei HIV-positivem Patienten (CT Thorax)	49
Abb. 9	Kumulatives Überleben (Kaplan Meier Schätzer) bei HIV positiven und HIV negativen Patienten über 3 Monate nach stationärer Aufnahme	53
Abb. 10	Zeitlicher Verlauf des PCP-Ausbruchs auf der Transplantationseinheit des UKSH Lübeck und Darstellung der ergriffenen Maßnahmen	61

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Sensitivität Testverfahren bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	24
Tab. 2	Grunderkrankungen	27
Tab. 3a	Immunsupprimierende Faktoren.....	28
Tab. 3b	Immunsuppression bei verschiedenen Grunderkrankungen	29
Tab. 4	Demografische Daten bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	32
Tab. 5	Klinische Symptomatik bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	33
Tab. 6	Komorbiditäten bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	34
Tab. 7	Erkrankungsumfeld bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	38
Tab. 8	Coinfektionen bei HIV-positiven und HIV negativen Patienten	39
Tab. 9	Erregernachweis bei HIV-positiven und HIV negativen Patienten	40
Tab. 10	Infektiologische Komplikationen / Begleiterkrankungen bei HIV- positiven und HIV-negativen Patienten	42
Tab. 11	Laborparameter bei Aufnahme bei HIV-positiven und HIV- negativen Patienten	45

Tabellenverzeichnis

Tab. 12	Bronchoskopische Befunde makro- und mikroskopisch bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	47
Tab. 13	Radiologisches Verteilungsmuster bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	50
Tab. 14	Durchgeführte PCP Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	51
Tab. 15	Outcome bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten	52
Tab. 16	Logistische Regression: Zusammenhang von Mortalität und prädiktiven Variablen	55
Tab. 17	Logistische Regression: Zusammenhang von Verweildauer und prädiktiven Variablen	57
Tab.18	Vergleich nierentransplantierte Patienten in der Ausbruchssituation und andere HIV-negative Patienten.....	62
Tab. 19	Vergleich Endpunkte bei nierentransplantierten (NTX) Patienten in der Ausbruchssituation und andere HIV-negative Patienten.....	63

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AIDS	Acquired ImmunoDeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BK	Blutkultur
CAP	community acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CDC	Center of disease control
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRB65	Scorewert (confusion, respiratory rate, blood pressure, age > 65)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CURB65	Scorewert (confusion, Urea, respiration, blood pressure, age > 65)
CyA	Ciclosporin A
d	Tag(e)
GC	Glucocorticoide
GE	Grunderkrankung
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IFT	Immunfluoreszenztest
IQR	Interquartilrange

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

LDH	Laktatdehydrogenase
MMF	Mycophenolat mophetil
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
Non-HIV	nicht HIV- infizierte Patienten
NTX	Nierentransplantation
p	Signifikanzlevel
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCP	Pneumocystis Pneumonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Umst.	Umstellung
Urea	Harnstoff
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
95%-KI	95% Konfidenzintervall

1. Einleitung und Fragestellung

1. Einleitung und Fragestellung

Opportunistische Infektionen sind ein Problem mit großen Gefahren für immunsupprimierte Patienten. Häufige und potentiell tödlicher Erreger entstammen hierbei der *Pneumocystis*-Familie. Sie können zu einer schweren interstitiellen Pneumonie führen: der Pneumocystis Pneumonie (PCP).

Pneumocystis carinii wurde 1910 durch Antonio Carini entdeckt. Die Bezeichnung *Pneumocystis carinii* ist jedoch heutzutage nicht mehr zulässig, da sich herausstellte, dass der bei Ratten vorkommende *Pneumocystis carinii* nicht dem Erreger, der beim Menschen auftritt, entspricht. So wurde 1988 der humanpathogene Keim nach Otto Jirovec in *Pneumocystis jirovecii* umbenannt. Verblieben ist die Abkürzung PCP (Stringer et al., 2002).

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde über mehrere Ausbrüche von interstitiellen Pneumonien bei mangelernährten Heimkindern berichtet. Vanec und Jirovec beschrieben 1952 *Pneumocystis carinii* als Ursache dieser Ausbrüche (Vanec und Jirovec, 1952).

Mitte des 20. Jahrhunderts war die Erkrankung vor allem bei Säuglingen und Frühgeborenen bekannt (Baar, 1955). Nach Einführung intensiver und erstmalig auch erfolgreicher Chemotherapieprotokolle bei hämatoonkologischen Krankheitsbildern Ende der 1960er Jahre zeigte sich das hohe Erkrankungsrisiko für die therapierten krebskranken Kinder und Jugendlichen (Hughes et al., 1973; Hughes et al., 1978; Hughes et al., 1987).

Anfang der 1980er Jahre trat ein Wandel im Patientenkollektiv ein. Mit Beginn der AIDS Epidemie und Entdeckung des HI-Virus als dessen Ursache, zeigte sich die Bedeutung von PCP bei HIV-Patienten als deren häufigste Todesursache (Hoffmann, 2013; Groll et al., 1998). Sie trat zu diesem Zeitpunkt bei 60-80% aller HIV-infizierten Patienten im Verlauf der Erkrankung auf (CDC, 1984).

1. Einleitung und Fragestellung

Die PCP ist auch weiterhin eine der häufigsten AIDS-definierenden Erkrankungen (Mussini et al., 2008). Vor der Zeit der effektiven antiretroviralen HIV-Therapie (HAART) starb ein Großteil der HIV-Infizierten an dieser Erkrankung, und auch heute liegt die Letalität noch bei 10% (Morris, 2008; Walzer et al., 2008).

Etwa 75% der HIV-positiven Patienten mit einer CD4-Helferzellzahl unter 200/ μ l entwickeln ohne HAART und PCP Prophylaxe mindestens eine PCP im Laufe ihrer HIV-Infektion. Das entspricht 20 Fällen pro 100 Personenjahre. Eine Prophylaxe senkt die Häufigkeit auf 4,9 Fälle /100 Personenjahre, eine erfolgreiche HAART sogar auf 0,3 Fälle /100 Personenjahre (Palella et al., 1998).

Abbildung 1: Zysten von *Pneumocystis jiroveci* im Bronchialsekret (Gomori Methamine Silber Färbung, Grocott Färbung) Aus doc Kaiser`s Home Page



1. Einleitung und Fragestellung

Daten aus der Zeit vor dem Einsatz einer Chemoprophylaxe zeigen das natürliche Erkrankungsrisiko onkologischer Patienten: 22-43% bei Erstdiagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie (Hughes et al., 1975), 19-32% bei hochmalignen Lymphomen (Browne et al., 1986; Byrd et al., 1995; Cyklis und Zielinska, 1983), 25% bei Weichteilsarkomen (Hughes et al., 1978), 16% nach allogener Knochenmarktransplantation (Meyers et al., 1979). Umgekehrt zeigen retrospektive Analysen bei onkologischen Patienten, dass zum Zeitpunkt der PCP Diagnose 80-90% der Patienten unter pharmakologischen Dosen von Glucocorticoiden standen (Denning et al., 1998; Sepkowitz, 1993).

Pneumocystis jirovecii wird heute taxonomisch zu den Pilzen gerechnet. Er gehört zur Gattung *Pneumocystis* und wird den Schlauchpilzen (*Ascomycota*) zugeordnet. Die frühere Einstufung als Protozoon wurde 1988 revidiert (Edman et al., 1988). Der Keim ist ubiquitär verbreitet. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nach Fallberichten und tierexperimentellen Untersuchungen möglich, der genaue Übertragungsweg oder mögliche Erregerreservoirare sind jedoch nicht eindeutig geklärt (Hughes, 1998; Prentice et al., 1997). Genomsequenzierungen lassen vermuten, dass Neuinfektionen wahrscheinlicher als Reaktivierungen sind (Wakefield et al., 2003). Mögliche Reservoirare sind asymptomatische HIV-Patienten oder Patienten unter Glukocortikoidtherapie (Maskell et al., 2003) sowie manifest an PCP Erkrankte, was immer wieder auftretende Ausbrüche vermuten lassen (Schmoldt et al., 2008; de Boer et al., 2007). Trotzdem wird eine Isolierung von PCP Patienten derzeit nicht allgemein empfohlen (Thomas und Limper, 2004). Allerdings empfiehlt die CDC direkten Kontakt zwischen PCP Patienten und anderen immunkompromittierten Patienten zu vermeiden (Gianella et al., 2009). Zwei Drittel der Bevölkerung sind Keimträger oder hatten bereits Kontakt (Kayser, 2001) zu dem Erreger. Dieser scheint häufig bereits im Säuglings- oder Kleinkindesalter stattzufinden (Pierrotti und Baddour, 2002). Somit liegt bei vielen Immungesunden eine Kolonisation vor (Ponce et al., 2010; Vargas et al., 2010).

Bei Patienten mit schweren Defekten der zellulären Immunität kann er durch starke Vermehrung in den Alveolen zu einer Schädigung des Alveolarepithels und

1. Einleitung und Fragestellung

somit zu einer interstitiellen Lungenentzündung führen. Diese kann somit sowohl auf einer Kolonisation als auch einer Neuinfektion beruhen (Groll und Ritter, 2005). Ob auch latente Infektionen möglich sind, ist bislang nicht eindeutig geklärt (Hughes, 1998; Masur, 1991; Walzer, 2000). Extrapulmonale Infektionen sind selten und treten bei ca 1-2% der Patienten mit einer PCP auf (Ng et al., 1997). Sie können zu Entzündungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, des Auges, des zentralen Nervensystems oder der Leber führen.

Der Erreger selbst ist von ovalärer Form und misst ca 1µm im Durchmesser. Durch Teilung der länglichen *Trophozoiten* entstehen Zysten mit 6-8 Sporen, welche im Gegensatz zu anderen Pilzen kein Ergosterin sondern Cholesterin in ihrer Zellmembran eingelagert haben. Dies führt dazu, dass Antimykotika der Polyene und Triazole, welche die Ergosterinsynthese hemmen, nicht wirksam sind.

Die Infektion entsteht nach Bindung der *Trophozoiten* an Typ-I- Alveolarepithelzellen. Bleibt eine Immunantwort aus, vermehrt sich der Erreger, was zum diffusen Alveolarschaden mit Bildung eines eosinophilen Exsudates führt (Pottratz, 1998).

Hieraus entsteht die typische Klinik mit Dyspnoe, Husten und Fieber, aus der sich im Verlauf eine progrediente respiratorische Insuffizienz entwickelt, welche unbehandelt in den meisten Fällen tödlich verläuft. Allerdings sind auch atypische Verläufe z.B. unter Pentamidin Inhalation beschrieben (Groll et al., 1998).

Pneumocystis Pneumonien finden sich fast ausschließlich bei Patienten mit einer Störung der spezifischen zellulären Immunität (Beck und Harmsen, 1998). Neben Neu- und Frühgeborenen mit funktioneller Unreife der zellulären Immunität und Patienten mit angeborenen oder erworbenen T-Zelldefekten, wie z.B. HIV-Infizierte, sind vor allem Patienten unter Chemotherapie, immunsuppressiver Therapie oder nach Stammzeltransplantation mit T-Zelldepletion oder Störung der T-Zell Regeneration betroffen (Groll et al., 2001; Masur, 1991; Walzer 2000).

1. Einleitung und Fragestellung

Zur Diagnostik dient in der Regel die Gewinnung von einer bronchoalveolären Lavage (BAL) oder in Ausnahmefällen eine Lungenbiopsie. Zudem kann das induzierte Sputum als Untersuchungsmaterial verwendet werden (Bigby et al., 1986). Nicht induziertes Sputum hingegen hat eine sehr geringe Sensitivität und wird zur Diagnostik nicht empfohlen (Bennett, 2013). Allerdings variieren auch beim induzierten Sputum die Sensitivitäten abhängig von der Qualität des Materials und der Erfahrung des Labors erheblich (<50% bis >90%). Die Spezifität ist hoch (99-100%). Bei HIV-negativen Patienten scheint die Sensitivität deutlich geringer zu sein (Bennett, 2013). Allerdings ist der Stellenwert des induzierten Sputums als Untersuchungsmaterial bei onkologischen Patienten nicht untersucht und auch sonst nicht sicher verwertbar (Ognibene et al., 1989; Cruciani et al., 2002).

Die BAL ist das gebräuchlichste invasive Standarddiagnostikum mit Sensitivitäten deutlich über 90% (Bigby, 1994). In Sonderfällen mit erschwerter Diagnostik wie z.B. bei Patienten unter Pentamidin, kann zudem eine Lungenbiopsie erwogen werden (Broaddus et al., 1985). Die offene Lungenbiopsie als invasivste Methode hat eine Sensitivität und Spezifität von 100% und ist Ausnahmefällen vorbehalten (Bennett, 2013).

Die Erreger werden aus der BAL mikroskopisch im Direktpäparat, durch Grocottfärbung oder durch Immunfluoreszenz (IFT) nachgewiesen. Hierbei werden markierte monoklonale Antikörper eingesetzt, die gegen ein Oberflächen-Antigen der Zysten gerichtet sind und die Erreger somit sichtbar machen (Hopewell, 1988; Kovacs et al., 1988). Die PCR dient heutzutage ebenfalls dem Erreger-Nachweis. Sie erlaubt einen möglicherweise verbesserten Nachweis aus respiratorische Sekreten, ist derzeit als Basisdiagnostikum jedoch nicht etabliert (Larsen et al., 2002; Bennett, 2013) Die Interpretation bleibt dem Kliniker überlassen, da in diesem hochsensitiven Verfahren auch allein kolonisierte Patienten detektiert werden. Eine Anzucht auf Nährmedien ist kaum möglich.

1. Einleitung und Fragestellung

Neuere diagnostische Möglichkeiten ergeben die Messung mehrerer Blutparameter wie S-Adenosylmethionin. Dessen Spiegel sind bei PCP erniedrigt und können zur Diagnostik mit herangezogen werden (Skelly et al., 2008). Weitere Serummarker wie Beta-D-Glukan oder Antikörpertests sind in Erprobung, haben sich aber in der Routinediagnostik ebenfalls (noch) nicht durchgesetzt (Desmet et al., 2009; Watanabe et al., 2009; Djawe et al., 2010; Gingo et al., 2011).

Standarddiagnostikum bleibt somit die mikroskopische Untersuchung der BAL, auch um Coinfektionen wie zum Beispiel Cytomegalievirus-Infektionen (CMV) oder bakterielle Infekte zusätzlich abzugrenzen.

Therapeutisch kommen neben Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol) auch antiparasitäre Mittel wie Pentamidin und Atovaquon zum Einsatz. Üblicherweise werden Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Pentamidin hochdosiert intravenös über 14 bis 21 Tage verabreicht (Hughes et al., 1978; Sattler et al., 1988; Klein et al., 1992). Vor allem bei HIV-positiven Patienten werden auch alternative Wirkstoffkombinationen erfolgreich eingesetzt. Als mögliche Ersatztherapeutika werden folgende Kombinationen beschrieben: Trimethoprim und Dapson p.o. (Safrin et al., 1996) sowie Primaquin und Clindamycin p.o. (Tuan et al., 1992; Safrin et al., 1996). Daten hierzu gibt es allerdings nur für leichte bis mittelschwere PCP-Fälle (Hughes et al., 1993; Dohn et al., 1994; Toma et al., 1998). Einer Metaanalyse zufolge hat Clindamycin plus Primaquin nach Versagen von Cotrimoxazol die besten Erfolgsaussichten (Benfield et al., 2008). Es scheint dabei wirksamer zu sein als Pentamidin (Helweg-Larsen et al., 2009). Alternativ bietet sich Atovaquone oral an (Groll und Ritter, 2005).

Bei sehr leichten PCP Fällen kann eine inhalative Therapie mit Pentamidin über 3 Wochen diskutiert werden (Arasteh et al., 1990; Montgomery et al., 1995). Die amerikanischen Leitlinien raten hiervor allerdings ab (Benson et al., 2004), da die Erfahrungen hiermit nicht immer positiv waren (Conte et al., 1990; Soo et al., 1990).

1. Einleitung und Fragestellung

Darüber hinaus hat sich die Gabe von Glucocorticoiden als Begleittherapie etabliert (Bozzette et al., 1990; Masur, 1992; Kovacs et al., 2001). Empfohlen ist die Gabe von 1mg/kg KG Prednisolon in absteigender Dosierung über 5-10 Tage. Bei schwerer PCP halbiert sich das Mortalitätsrisiko und die Zahl der beatmungspflichtigen Patienten sinkt (Briel et al., 2006).

Bei HIV-positiven PCP Patienten sollte heute zudem zügig mit einer antiretroviralen Therapie begonnen und nicht mehr mit dem Beginn bis zur Ausheilung der PCP gewartet werden (Morris et al., 2003; Zolopa et al., 2009).

Aufgrund des weltweiten Einsatzes von Co-trimoxazol scheinen sich auch bei den Pneumocysten Resistenzen auszubilden. Eine klassische Resistenztestung ist, da der Keim kaum anzüchtbar ist, nicht möglich. Zur Testung ist es jedoch möglich einen Genomabschnitt der Dihydropterat-Synthetase (DHPS) zu sequenzieren, welche ein wichtiges Enzym im Folsäuremetabolismus des Erregers und Angriffspunkt für Sulfonamide wie Sulfamethoxazol oder Dapson ist. 1997 wurden erstmals Mutationen im DHPS-Gen bei Pneumocysten entdeckt. Ob DHPS-Mutationen auch einen negativen Effekt auf die PCP-Therapie haben, ist allerdings unklar (Matos und Esteves, 2010).

In der Zeit vor Beginn der HAART (High Active Antiretroviral Therapy) für HIV-infizierte Patienten (vor 1996) war die PCP die häufigste Todesursachen bei HIV-Patienten mit einer Mortalität bis 40%. Sie gilt als AIDS definierende Erkrankung und tritt in der Regel nur bei Patienten auf, die bereits sehr niedrige CD4 Helferzellzahlen (<200/ μ l) aufweisen. Eine Letalität von ca. 10% verbleibt jedoch trotz antiretroviraler Therapie und adäquater PCP Therapie (Morris, 2008; Walzer et al., 2008). Sie bleibt eine der häufigsten Todesursachen von HIV-Patienten.

Eine PCP ist jedoch nicht nur bei HIV-infizierten Patienten problematisch. Mittlerweile sind insbesondere Patienten mit iatrogenen Immunsuppression, z.B. bei rheumatologischen oder onkologischen Krankheitsbildern, gefährdet, schwerwiegende Verläufe zu entwickeln (Su et al., 2008). Bei diesen Patientenkollek-

1. Einleitung und Fragestellung

tiven bestehen Mortalitätsraten zwischen 30 und 50%. Diese haben sich auch in den letzten 20 Jahren kaum verändert (Bennett, 2013). Besonders schwer betroffen sind Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen, solche, die einen Pneumothorax entwickeln, sowie Patienten, bei denen eine maschinelle Beatmung notwendig wird (Crothers et al., 2005; Walzer et al., 2008; Bennett, 2013). Möglicherweise sind nicht invasive Beatmungen, wenn frühzeitig begonnen, günstiger, da insbesondere Pneumothoraces verhindert werden können (Confalonieri et al., 2002).

Die Sekundärprophylaxe der PCP wird für HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l empfohlen (Deutsch-Österreichische Leitlinie 2011). Mittel der ersten Wahl ist auch hierbei Cotrimoxazol, wobei die tägliche Gabe möglicherweise etwas wirksamer als die dreimal wöchentliche Gabe ist (El-Sadr et al. 1999; Hoffmann, 2011). Dapson, Atovaquon und Pentamidin sind fast gleich effektiv (Bozzette et al., 1995; Bucher et al., 1997; El-Sadr et al., 1999, Chan et al., 1999), Co-trimoxazol verhindert jedoch bakterielle Infektionen wie Enteritiden und Pneumonien besser (Di Rienzo et al., 2002) und schützt vor einer Toxoplasmose. Pentamidin kann zur Sekundärprophylaxe inhalativ monatlich angewendet werden. Selten kann hierbei ein Pneumothorax entstehen. Allerdings ist die Inhalationsprophylaxe bei Patienten mit Lungenvorerkrankungen wahrscheinlich weniger wirksam (Hoffmann, 2011). Unter laufender antiretroviraler Therapie ist eine Fortführung der PCP Prophylaxe nicht mehr lange notwendig. Empfohlen werden CD4-Zellzahlen über 200/ μ l über 3 Monate (Schneider et al., 1999; Weverling et al., 1999; Lopez et al., 2001). Unter adäquater Suppression der Viruslast unter HAART ist das PCP Risiko auch bei 100-200 Zellen/ μ l sehr niedrig (Opportunistic Infections Projects Team, 2010). Im Gegensatz zu den klaren Empfehlungen zur PCP -Prophylaxe bei HIV-Patienten ist die Empfehlungslage für HIV-negative Risikogruppen nicht eindeutig. Bennett et al. empfehlen eine Prophylaxe generell für organtransplantierte Patienten sowie Patienten mit schweren primären Immundefekten. Stammzelltransplantierte Patienten sollten mindestens 6 Monate nach Transplantation eine Prophylaxe erhalten, darüber

1. Einleitung und Fragestellung

hinaus Patienten bei fortbestehender immunsuppressiver Therapie (z.B. mit Predni-solon oder Ciclosporin) oder bei chronischer Graft-versus-host disease mit Glucocorticoidtherapie. Für onkologische und rheumatologische Patienten empfiehlt Bennett eine Prophylaxe bei hochpotenten Therapieschemata z.B. mit Ciclosporin oder Purinanaloga (z.B. Fludarabine, Cladribine) (Bennett, 2013). Nuesch et al sowie Gordon empfehlen eine Prophylaxe für solide Organstransplantierte für 1 Jahr. Nach Lungentransplantation sowie mit fortbestehender GvH sollte diese darüber hinaus fortgeführt werden (Nüesch et al., 1999; Gordon et al., 1999).

Insgesamt ist die Empfehlungslage für HIV-negative Patienten jedoch aufgrund des heterogenen Patientenkollektivs nicht eindeutig. Bisher sind nur wenige Untersuchungen mit meist geringen Fallzahlen veröffentlicht, die die Verläufe von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten vergleichen. Die meisten beinhalten Daten aus der Zeit vor Einsatz der HAART (vor 1996). Viele Therapieempfehlungen basieren auf Daten von HIV-infizierten Patienten. In Anbetracht des zunehmenden Einsatzes immunsuppressiver Substanzen und somit der Vermehrung der Risikopatienten ohne HIV-Infektion besteht die Frage, welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Verlauf der PCP bei diesen Gruppen bestehen und welche diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen sich hieraus ergeben. Hierbei stellen sich folgende Fragen:

Welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede bestehen epidemiologisch in diesen Patientengruppen, und gibt es Unterschiede zu anderen Untersuchungen?

Welche Diagnostik wird angewandt, welche zusätzlichen diagnostischen Möglichkeiten gibt es und wo liegen deren Limitationen?

Welche Bedeutung fällt Coinfektionen zu? Welche Coinfektionen haben eine prognostische Relevanz?

Die Mortalität der PCP ist bei HIV-negativen Patienten seit der Einführung der HAART deutlich höher als bei HIV-positiven Patienten. Wie hoch ist die Mortalität

1. Einleitung und Fragestellung

im vorliegenden Patientenkollektiv. Unterscheidet sich diese von anderen Untersuchungen?

Wie ist die Krankenhausverweildauer der beiden Gruppen einzuschätzen? Wodurch wird sie beeinflusst?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden in der vorliegenden Arbeit im Rahmen einer retrospektiven Analyse der Jahre 1996 bis 2008 95 Fälle von PCP zweier Zentren aufgearbeitet und die Verläufe von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten mit einander verglichen.

In Rahmen einer multivariaten Analyse sollten zudem mögliche prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten identifiziert werden.

Zusätzlich ergab sich 2007 die Sondersituation eines Ausbruchs von PCP bei nierentransplantierten Patienten im Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Lübeck. Diese epidemischen Fälle wurden anschließend nochmals gesondert betrachtet und den HIV-negativen Fällen gegenübergestellt.

Ziel der Arbeit war, neben der Detektion möglicher prognostischer Faktoren für den Erkrankungsverlauf, die Analyse des heterogenen Patientenkollektivs der HIV-negativen Patienten und mögliche Ableitungen zur Prophylaxeindikation.

2. Material und Methoden

2. Material und Methoden

2.1 Patientendaten

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden im Zeitraum von Januar 1996 bis Dezember 2008 in zwei universitären Kliniken mit pneumologischen und infektiologischen Schwerpunktabteilungen (Medizinische Klinik III des UK-SH Lübeck sowie die Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel) 95 Patienten mit einer PCP durch Entlassdiagnosen recherchiert.

Bestimmt wurden klinische und laborchemische Parameter (Leukozyten, Lymphozyten, CD4+-T-Lymphozyten, LDH, Harnstoff, Kreatinin, CRP und Blutglukose), der zeitliche Verlauf der Erkrankung, radiologisches Verteilungsmuster, Blutgasanalyse, Coinfektionen, das makroskopische Bild in der Bronchoskopie, die Zellverteilung in der bronchoalveolären Lavage (BAL) sowie die Schwere des Verlaufes anhand von Krankenhausverweildauer, Mortalität und Notwendigkeit einer Beatmung. Zusätzlich wurden die Scores CRB65 und CURB65 bestimmt. Die Ergebnisse der durchgeführten Erregernachweise mikroskopisch mittels Immunfluoreszenztest (IFT) und Giemsa-Färbung des BAL-Ausstrichs, sowie bei Grenzfällen eine zusätzliche Grocottfärbung, wurden dokumentiert.

Die Patienten wurden entsprechend ihrer Grunderkrankung in HIV-positive und HIV-negative Patienten unterteilt. 15 Patienten, die 2007 im Rahmen einer Ausbruchssituation im Transplantationszentrum des UK-SH Lübeck infiziert wurden, wurden aufgrund der speziellen Situation im Anschluss nochmals gesondert betrachtet und den nicht epidemischen HIV-negativen Patienten gegenübergestellt.

Die Daten wurden retrospektiv aus den Krankenakten in Übereinstimmung mit der bei Aufnahme der Patienten unterschriebenen Einverständniserklärung aufgenommen und an der Quelle anonymisiert. Die Anforderungen des Daten-

2. Material und Methoden

schutzes an nicht zurückverfolgbare Behandlung der Daten wurden somit beachtet.

2.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der Statistik-Software SPSS 17.0 – 21.0 durchgeführt.

Die Ergebnisse werden als Prozentangabe oder Mittelwert angegeben. Verwendet wurden der Chi-Quadrat Test zum Vergleich von Proportionen sowie der Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen. Korrelationen zwischen den erhobenen Einfluss-Parametern und den Outcome-Parametern Krankenhausverweildauer einerseits sowie dem Exitus letalis andererseits wurden zunächst in einer univariaten Analyse durch logistische Regression ermittelt. Signifikante Variablen wurden dann in die multivariate Analyse einbezogen. Im Rahmen der multivariaten Analyse wurden Effekte auf die Mortalität sowie die Krankenhausverweildauer vorhergesagt (größter p-Wert für eingeschlossene Variablen 0,05; kleinster p-Wert für ausgeschlossenen Variablen 0,10).

Angegeben wurde jeweils die Signifikanz (p), das 95% Konfidenzintervall sowie die Odds ratio (OR). Alle Tests sind zweiseitig, das Signifikanzniveau lag bei 5%.

2.3 Definitionen von Grundbegriffen

2.3.1 Pneumonie

Als Pneumonie bezeichnet man eine akute oder chronische Entzündung des Lungengewebes. In der Regel wird diese durch eine Infektion mit Bakterien, Viren

2. Material und Methoden

oder Pilzen verursacht. Sie kann aber auch toxisch z.B. durch Inhalation giftiger Stoffe oder immunologisch bedingt sein.

2.3.2 Immunsuppression

Als Immunsuppression wird die unphysiologische Unterdrückung einer Immunreaktion durch äußere Einflüsse bezeichnet. Diese kann auf verschiedenen Ebenen der humoralen oder zellulären Immunität durch Eingriffe in Signal- oder Synthesewege verursacht sein.

Sie entsteht im Rahmen von Infektions- oder onkologischen Erkrankungen, kann jedoch auch iatrogen durch immunsupprimierende Substanzen bedingt sein.

2.3.3 CURB65 / CRB65

In Anlehnung an die ambulant erworbene Pneumonie (CAP, community acquired pneumonia) wurden bei den Patienten die Scores CURB65 (n=73) und CRB65 (n=95) bestimmt. Sie errechnen sich durch Punktaddition für die Befunde akute Verwirrtheit (C=confusion), erhöhter Harnstoffwert (U= Urea), erhöhte Atemfrequenz (R= respiratory frequency), Kreislaufinstabilität (B= blood pressure) und Alter über 65 J. Bei der CAP sind diese Score Werte als prognostische Faktoren validiert (Lim et al., 2003; Bauer et al., 2006). Geprüft werden soll, ob sie auch bei der PCP zur Prognoseabschätzung nutzbar sind.

2.4 Mikroskopische Testverfahren

Die mikroskopische Diagnose wurde anhand von Immunfluoreszenz und modifizierter Giemsa-Färbung der BAL gestellt. In Einzelfällen wurde zusätzlich eine Grocott-Färbung als Bestätigungstest verwendet. Hierbei wurden folgende Sensitivitäten erreicht (siehe Tabelle 1).

2. Material und Methoden

Tabelle 1: Sensitivität Testverfahren bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

Sensitivität	PcP HIV	PcP non-HIV	Gesamt	
Testverfahren [%]	n = 32	n = 62	n=94	p
IFT	90,63	90,2	90,36	0,95
Giensa-Färbung	68,75	54,1	58,51	0,17
Kombination	100	95,16	96,81	0,86

3. Ergebnisse

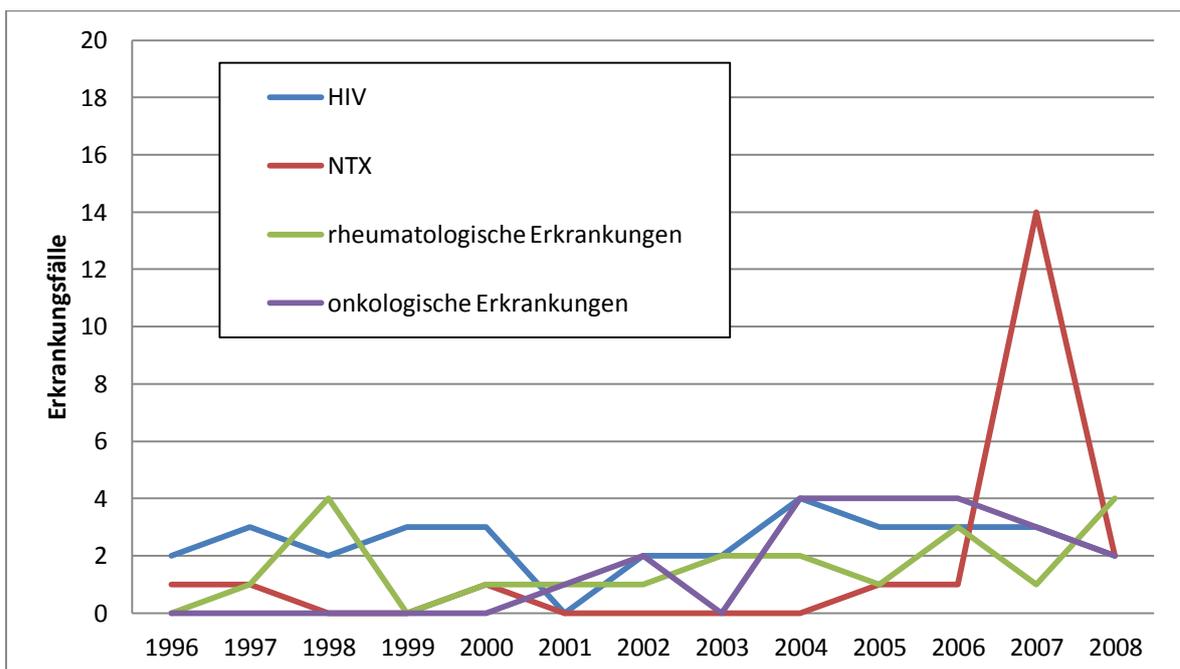
3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie und Prädispositionen

3.1.1 Auftreten PCP bei verschiedenen Grunderkrankungen

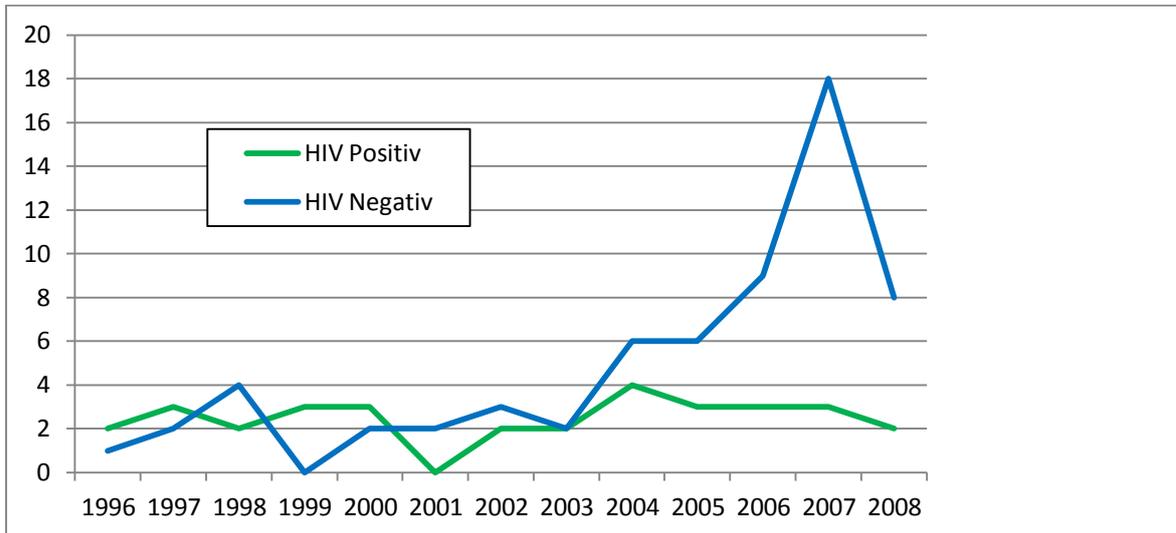
Zwischen 1996 und 2008 wurde bei 95 Patienten in den beiden Zentren eine PCP diagnostiziert. In diesem Zeitraum zeigten sich konstante Erkrankungszahlen bei HIV-positiven Patienten. Bei Patienten mit onkologischen Krankheitsbildern und rheumatologischen Grunderkrankungen unter iatrogenen Immunsuppression kam es zu einem Anstieg der Erkrankungszahlen. Auffällig war zudem ein sprunghafter Anstieg der Erkrankungsfälle bei nierentransplantierten Patienten (NTX) im Jahr 2007 im Rahmen eines Ausbruchs im Transplantationszentrum des UKSH Lübeck. Bei dieser Patienten-Gruppe hatten sich bis dahin lediglich sporadisch PCP-Fälle gezeigt.

Abbildung 2a: Häufigkeiten von PCP bei verschiedenen Grunderkrankungen zwischen 1996 und 2008



3. Ergebnisse

Abbildung 2b: Häufigkeiten von PCP bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten zwischen 1996 und 2008



Die Gruppierung der Fälle in HIV-positive und HIV-negative Patienten zeigt die stabile Krankheitsinzidenz bei HIV-positiven Patienten im Gegensatz zu den ansteigenden Erkrankungszahlen bei HIV-negativen Patienten noch deutlicher (siehe Abbildung 2b). Auch hier wird die besondere Erkrankungshäufung im Rahmen der Ausbruchssituation 2007 grafisch sichtbar.

3.1.2 Grunderkrankungen

Die PCP trat fast ausschließlich bei Patienten mit zugrundeliegender Immunschwäche auf. Im untersuchten Kollektiv fand sich ein Fall ohne eine immunkompromittierende Grunderkrankung (1,05%).

Die Gruppe der HIV-negativen Patienten wies Grunderkrankungen insbesondere des onkologischen und rheumatologischen Formenkreises auf. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt. Insbesondere hämatologische Malignome waren hierbei vertreten. Eine PCP-Prophylaxe war bei keinem Patienten eingesetzt worden.

3. Ergebnisse

Es zeigten sich 21 Erkrankungen bei nierentransplantierten Patienten. 15 davon waren einer Ausbruchssituation auf der Transplantationseinheit des UKSH Lübeck im Jahr 2007 zuzuweisen. Diese spezielle Situation wird gesondert betrachtet (siehe Kapitel 3.4).

Bei den HIV-positiven Patienten zeigte sich ein hoher Prozentsatz an Erstdiagnosen durch die PCP-Erkrankung von 46,9%. Bei 53,1% war bereits eine HIV-Infektion bekannt. Eine Primärprophylaxe lag lediglich bei einem Patienten vor. Kein Patient erhielt zum Erkrankungszeitpunkt eine antiretrovirale Therapie.

Tabelle 2: Grunderkrankungen

Grunderkrankung	Anzahl		Alter			Geschlecht
	Patienten	MW	SD	Median	95%-KI	[m/w]
HIV-Infektion	32	42,6	11,6	41	38,4-46,8	26/6
Autoimmunopathien mit Immunsuppressiver Therapie	21	64,8	13,2	71	58,8-70,8	6/15
Vaskulitiden	11					
Kollagenosen	1					
Rheumatoide Arthritis	3					
Fibrosierende Lungenerkr.	6					
Neoplasien	20	59,2	8,3	60	55,3-63,1	15/5
Hämatolog. Neoplasien	13					
Solide Tumoren	7					
Nierentransplantation	21	55,2	15,6	60	48,2-62,3	14/7
Ausbruch	15					
sporadisch	6					
Andere	1	60				1/0
kardiogener Schock mit Multiorganversagen	1					

3. Ergebnisse

Ein Patient war nach längerem intensivstationärem Aufenthalt mit Langzeitbeatmung bei kardiogenem Schock erkrankt und muss somit ebenfalls als immungeschwächt eingestuft werden.

Die verschiedenen Immunsuppressionen der Patienten werden im nächsten Abschnitt ausführlicher dargestellt.

3.1.3 Immunsuppression

Während die HIV-positiven Patienten im untersuchten Kollektiv durch die immunsupprimierenden Effekte ihrer Grunderkrankung in der Regel mit einer CD4-Helferzellzahl unter 200/ μ l erkrankten, wurden die Patienten des Kollektivs der HIV-negativen Patienten mit einer Vielzahl immunsuppressiver Substanzen häufig in Kombination mit Glucocorticoiden, in der Regel Prednisolon, behandelt. Eine Auflistung gibt Tabelle 3a.

Bei den HIV-positiven Patienten erfolgte die Diagnose der Grunderkrankung zusammen mit der PCP-Diagnose in 46,9% der Fälle. Nur 9,4% der Patienten wiesen eine CD4-Helferzellzahl über 200/ μ l auf. Das Maximum lag bei 330/ μ l.

Tabelle 3a: Immunsupprimierende Faktoren

HIV	ED: 15/32 (46,9%)
	CD4>200/ μ l: 3 (9,4%) [max 330/ μ l]
	MW: 58,8/ μ l SD: 85,1
Steroide als Basismedikation	
Non-HIV insges.	43/63 (68,3%)
Onkologische Erkrankungen	4/20 (20%)
Rheumatologische Erkrankungen	18/21 (85,7%)

3. Ergebnisse

Glucocorticoide (GC), in der Regel Prednisolon, wurden zum Teil in hoher Dosierung verabreicht. Eine Monotherapie bestand bei 3,2%. In Kombination wurden Glucocorticoide bei 86% der Patienten mit rheumatologischen Krankheitsbildern, 20% der onkologischen Patienten, in der Regel im Rahmen einer Chemotherapie, sowie bei allen nierentransplantierten Patienten in niedriger Dosierung (<7,5mg/d) verabreicht. Insgesamt erfolgte somit eine Steroidtherapie bei 68,3% der HIV-negativen Patienten.

Antikörper wurden bei insgesamt 4 Patienten, davon 3 Nierentransplantierte, verabreicht.

Tabelle 3b: Immunsuppression bei verschiedenen Grunderkrankungen

Immunsuppression Rheumatologie

Glucocorticoide mono	3 (davon 2 >40mg/d)
Mittelhochpotente Immunsuppression	9
- ohne Glucocorticoide	3
- mit Glucocorticoiden	6
Hochpotente Immunsuppression	7
- ohne Glucocorticoide	1
- mit Glucocorticoiden	6

Immunsuppression NTX

GC, CyA	3
GC, CyA, MMF	7
GC, MMF, Tacrolimus	11 (2Rituximab, 1Daclizumab)

3. Ergebnisse

Immunsuppression Onkologie

Cyclophosphamid, Fludarabin	3
Cyclophosphamid, Vincristin, Daunorubicin	1
CHOP	1
R-CHOP	1
CHOP, DAHP	1
BEACOPP	1
BEACOPP eskaliert	2
Gemzar / Vinorelbine	2 (1 plus Radiatio)
Gemzar, 5-Fluorouracil	1
FLOT	1
FCM	1
Irinotecan / Bevacizumab	1
Rituximab, Bendamustin	1
Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin	1
Stammzellapherese, Lenalidomid, GC	1
Radiatio Neurocranium, GC	2

BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, CyA, Vincristin, Procarbazin,

Prednisolon (eskaliert: höhere Cyclophosphamid Dosis)

CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon

R-CHOP: Rituximab plus CHOP

DAHP: Cisplatin, AraC, Dexamethason

FLOT: Oxaliplatin, Docetaxel, Folsäure, 5-Fluorouracil

FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron

MMF: Mycophenolat mophetil

GC: Glucocorticoide

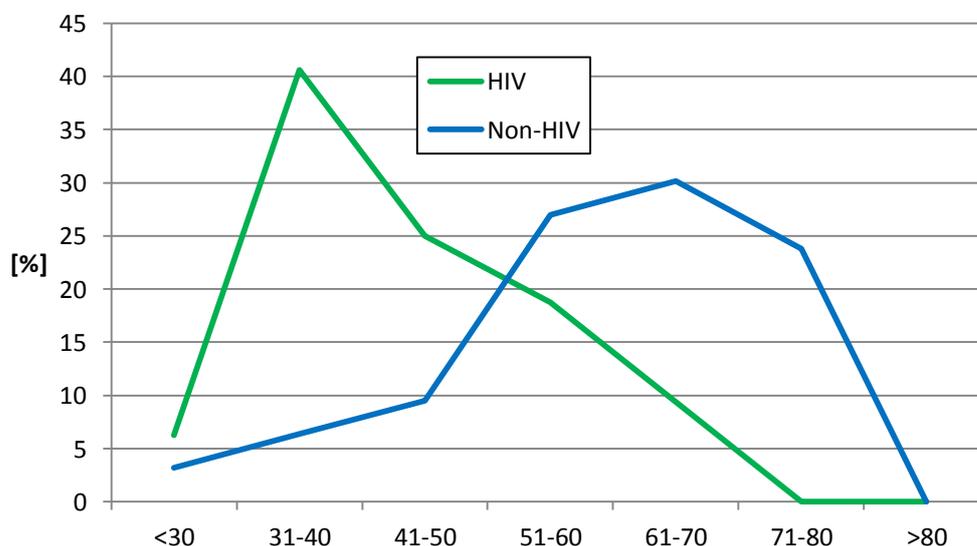
3. Ergebnisse

3.2 Klinik der PCP bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

3.2.1 Demografische Daten

In die Analyse flossen die Daten von 95 Patienten mit nachgewiesener PCP ein. Insgesamt 62 männliche und 33 weibliche Patienten erkrankten im Zeitraum zwischen 1996 und 2008. Das durchschnittliche Alter betrug bei den HIV-negativen Patienten 60 Jahre, es lag bei den HIV-positiven Patienten signifikant niedriger bei 43 Jahren ($p < 0,001$). Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten mit deutlich jüngeren Patienten in der Gruppe der HIV-positiven Patienten und dem wesentlich älteren Patientenkollektiv der HIV-negativen Patienten.

Abb. 3: Altersverteilung bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten



Die Geschlechterverteilung wies im Kollektiv der HIV-positiven Patienten vorwiegend Männer (26 Männer / 6 Frauen) auf. Bei onkologischen Patienten (15

3. Ergebnisse

Männer / 5 Frauen) und nierentransplantierten Patienten (14 Männer / 7 Frauen) lag eine ähnliche Verteilung vor. Bei den rheumatologischen Erkrankungen waren überwiegend Frauen (6 Männer / 15 Frauen) betroffen. Die HIV-positiven Patienten hatten im Vergleich einen niedrigeren BMI ($p=0,001$). Bei den HIV-positiven Patienten zeigte sich zudem ein hoher Raucheranteil (HIV positiv: 69,6%, HIV negativ: 9,3%, $p<0,001$). Die Ergebnisse werden in Tabelle 4 gegenübergestellt.

Tabelle 4: Demografische Daten bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

	HIV (n=32)		Non-HIV (n=63)		p
	Mittelw./Stabw	Median	Mittelw./Stabw.	Median	
Alter [Jahre]	42,6 / 11,6	41	59,8/13,1	62	<0,001
Alter über 65Jahren [%]	3,1		38,1		<0,001
Geschlecht [M / W]	M26 / W6		M36 / W27		0,029
BMI [kg/m ²]	21,5 / 5,0	21	24,6 / 4,1	24	0,002
Anteil Raucher [%]	68,2		12,0		<0,001

3.2.2 Klinik / Symptomatik

Die Hauptsymptome der untersuchten Patienten mit PCP waren trockener Husten, Dyspnoe und Fieber. Hier ließen sich zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten keine Unterschiede feststellen. In der Gruppe der HIV-positiven

3. Ergebnisse

Patienten war Gewichtsverlust im Gegensatz zu den HIV-negativen Patienten ein signifikant häufiger vertretenes Symptom ($p < 0,001$). Der Vergleich der Symptomatik wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Klinische Symptomatik bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

	HIV (n=32)	Non-HIV (n=63)	p
Symptomatik			
Gewichtsverlust [%]	37,5	3,2	<0,001
Verwirrtheit [%]	12,5	6,4	0,31
Fieber [%]	84,4	71,4	0,16
Atemfrequenz >30/min [%]	84,4	74,6	0,28
Dyspnoe [%]	81,3	95,2	0,06
Husten [%]	81,3	74,6	0,32

Trotz ähnlicher Symptomatik zeigten sich deutliche Unterschiede der Patientenkollektive. Gerade die älteren HIV-negativen Patienten wiesen viele Begleiterkrankungen auf. Diese werden im nächsten Kapitel genauer betrachtet.

3.2.3 Begleit- / Vorerkrankungen

Die untersuchten HIV-positiven Patienten wiesen nur wenige Vorerkrankungen auf. Insbesondere Leberfunktionsstörungen waren hier zu nennen (15,6%). Die Gruppe der HIV-negativen Patienten hingegen litt an einer Vielzahl von

3. Ergebnisse

Komorbiditäten insbesondere der Herzkreislaufsystems. Chronische Lungenerkrankungen kamen in beiden Subgruppen vor. Die arterielle Hypertonie war bei 44% der HIV-negativen Patienten behandelt (HIV-positive Patienten: 3,1%, $p < 0,001$), eine Herzinsuffizienz bestand bei 44% der HIV-negativen (HIV-positive Patienten: 3,1%, $p < 0,001$). 44% der untersuchten HIV-negativen Patienten litten an einer chronischen Niereninsuffizienz. Bei 20% der nierentransplantierten Patienten kam es im Rahmen der Erkrankung zu einem Transplantatversagen.

Tabelle 6: Komorbiditäten bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

	HIV (n=32)	Non-HIV (n=63)	p
COPD [%]	3,1	4,8	0,71
Lungenfibrose [%]	0	12,7	
Arterielle Hypertonie [%]	3,1	44,4	<0,001
Herzinsuffizienz [%]	3,1	44,4	<0,001
Koronare Herzerkrankung [%]	3,1	14,3	0,09
Herzrhythmusstörungen [%]	3,1	11,1	0,19
Diabetes mellitus [%]	3,1	12,7	0,13
Niereninsuffizienz [%]	0	44,4	
Leberfunktionsstörungen [%]	15,6	4,8	0,07
Schilddrüsenerkrankungen [%]	3,1	7,9	0,36
Chronisch entzündliche DE [%]	0	3,2	

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, DE: Darmerkrankungen

Neben einzelnen Risikofaktoren sollte zudem geprüft werden, ob sich eine Abschätzung der Krankheitsschwere durch einfache Aufnahmebefunde erzielen lässt.

3. Ergebnisse

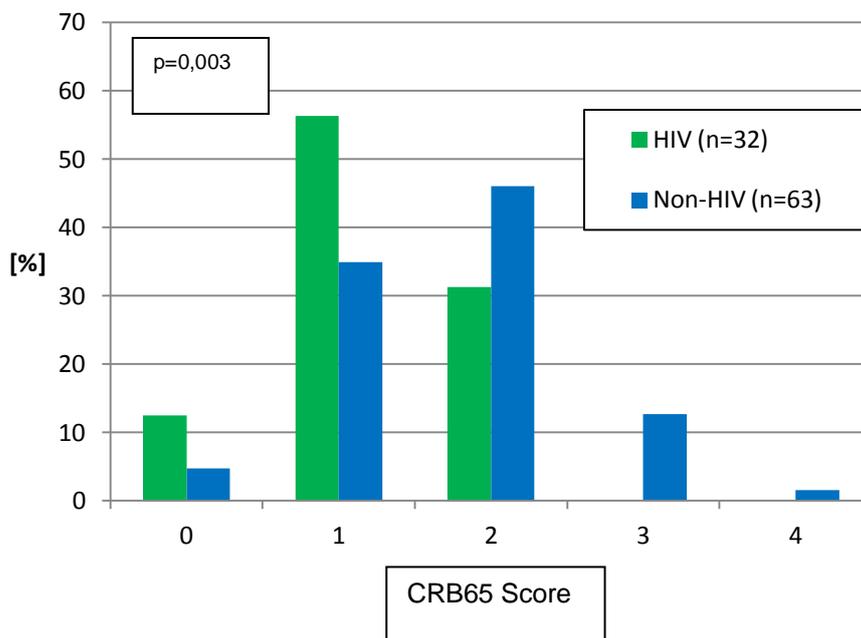
Zu diesem Zweck wurden neben den routinemäßig erhobenen Parametern auch Scorewerte bestimmt. Diese werden im nächsten Abschnitt erläutert.

3.2.4 CURB65/CRB65 Scores

In Anlehnung an die ambulant erworbene Pneumonie (CAP, community acquired pneumonia) wurden bei den Patienten die Scores CURB65 (n=73) und CRB65 (n=95) bestimmt. Sie errechnen sich durch Punktaddition für die Befunde akute Verwirrtheit (C=confusion), erhöhter Harnstoffwert (U= Urea), erhöhte Atemfrequenz (R= respiratory frequency), Kreislaufinstabilität (B= blood pressure) und Alter über 65 Jahre.

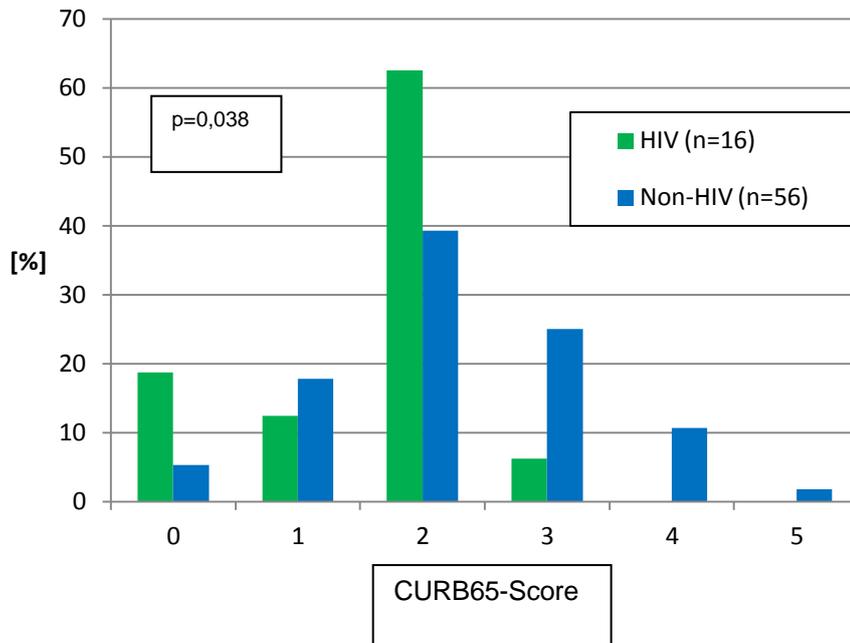
Bei der CAP sind diese Scores als prognostische Faktoren validiert (Lim et al., 2003; Bauer et al., 2006). Im Vergleich wiesen HIV-positive Patienten signifikant niedrigere Werte in beiden Scores auf.

Abbildung 4a: CRB65 Score bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten



3. Ergebnisse

Abbildung 4b: CURB65 Score bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten



Durchschnittlich erreichten die HIV-positiven Patienten einen CURB65-Wert von 1,56 und einen CRB65-Wert von 1,19. Die HIV-negativen Patienten erzielten durchschnittlich einen CURB65-Score von 2,23 und einen CRB65-Score von 1,71. Die verstorbenen HIV-negativen Patienten erreichten bei Aufnahme einen CURB65-Wert von 2,17 und einen CRB65 Wert von 1,81. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den überlebenden Patienten.

Wie bereits dargestellt, wiesen die untersuchten Gruppen eine unterschiedliche Altersstruktur auf. Die Scores wurden daher zusätzlich ohne die Alterskomponente bestimmt.

3. Ergebnisse

Abbildung 5a: CRB-Scorewerte bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

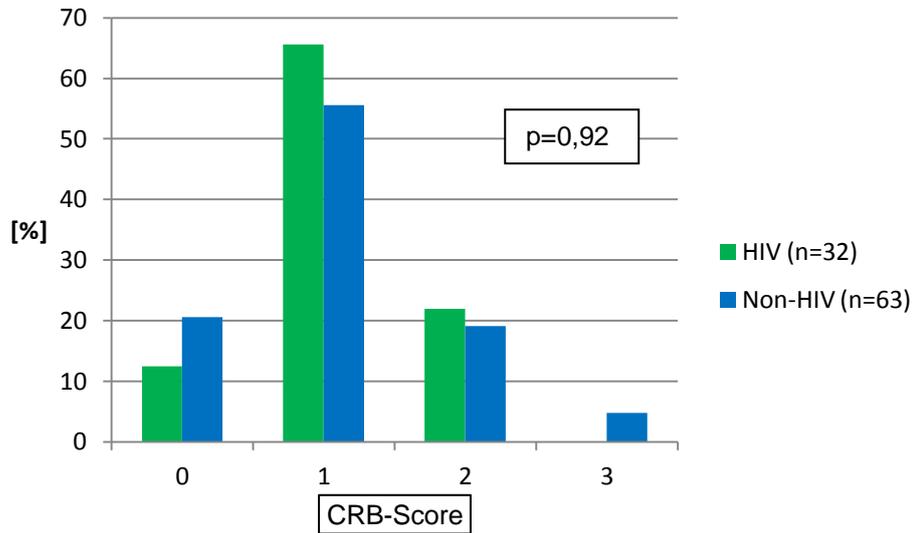
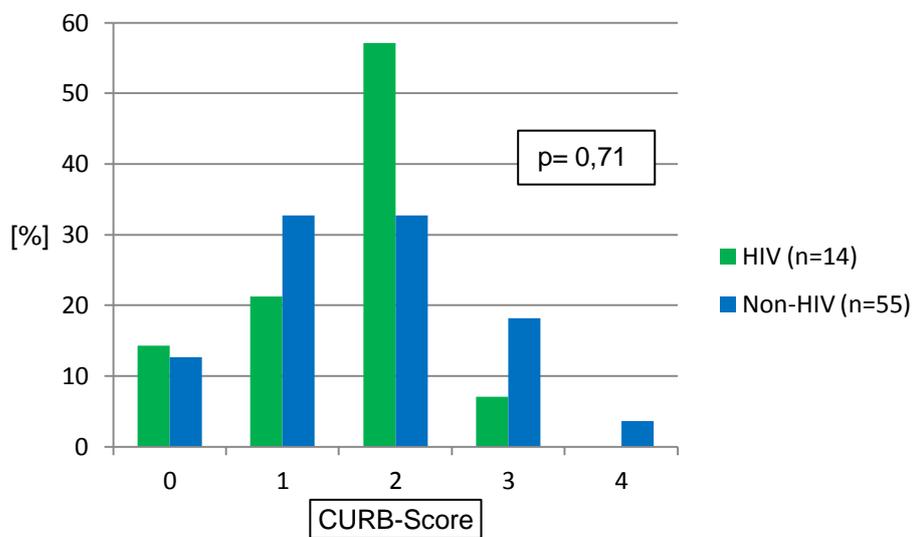


Abbildung 5b: CURB-Scorewerte bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten



3. Ergebnisse

Nach Eliminierung der Alterskomponente ließen sich keine Unterschiede mehr zwischen den Scores von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten feststellen.

3.2.5 Erkrankungsumfeld und zeitlicher Verlauf

Während die PCP bei HIV-positiven Patienten überwiegend im ambulanten Bereich auftrat, wobei häufig seit Jahren kein Arzt- oder Krankenhauskontakt stattgefunden hatte, waren bei HIV-negativen Patienten in den Monaten vor Erkrankung häufige Krankenhausaufenthalte nachweisbar ($p < 0,001$), so dass hier ein nosokomiales Erkrankungsumfeld dominierte.

Tabelle 7: Erkrankungsumfeld bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

Erkrankungsumfeld	HIV (n=32)	Non-HIV (n=63)	P
ambulant / nosokomial [%]	81,25 / 18,75	19,05 / 80,95	<0,001

Auf diesen Aspekt wird im Rahmen der Untersuchung des PCP Ausbruchs in Kapitel 3.4 detaillierter eingegangen.

3.2.6 Coinfektionen

Zusätzlich zur PCP konnten bei einer Mehrzahl der Erkrankten beider Gruppen zusätzliche Erreger nachgewiesen werden. Insgesamt trat bei 57,1% der HIV-negativen und 68,8% der HIV-positiven Patienten ($p=0,27$) eine Coinfektion auf.

3. Ergebnisse

Hierbei überwogen respiratorische Coinfektionen und Bakteriämien. Extrapulmonale Coinfektionen traten bei 11,1% der HIV-negativen und 28% der HIV-positiven Patienten auf.

Bei den HIV- negativen Patienten konnten in 22,2% der Fälle im respiratorischen Material bakterielle Erreger gefunden werden (HIV: 18,8%). Nichtbakterielle Erreger waren bei 25,4% der HIV-negativen und 6,3% der HIV-positiven Patienten im respiratorischen Material nachweisbar. Bei den viralen Erregern waren insbesondere CMV Infektionen zu nennen. Ein positiver PCR Nachweis aus respiratorischem Material oder Blut erfolgte bei 30,2% der HIV-negativen Patienten und 31,3% der HIV-positiven Patienten.

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten zwischen beiden Gruppen nachweisen.

Die Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion war hierbei schwierig. Bakteriämien traten bei 7,9% der HIV-negativen und bei 15,6% der HIV-positiven Patienten auf. Eine Übersicht gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Coinfektionen bei HIV-positiven und HIV negativen Patienten

	HIV (n = 32)	Non-HIV (n = 63)	p
Coinfektionen allgemein [%]	68,8	57,2	0,27
Pulmonale Coinfektionen [%]	25,0	47,6	0,03
- Bakterielle Erreger	18,75	22,2	0,70
- Nicht bakterielle Erreger	6,25	25,4	0,02
Bakteriämien [%]	15,6	7,9	0,25
Extrapulmonale Coinfektionen [%]	28,2	11,1	0,08

3. Ergebnisse

Die mikrobiologische Diagnostik des entnommenen respiratorischen Materials ergab den Nachweis einer Vielzahl bakterieller und nicht bakterieller Erreger. Die einzelnen Erregernachweise sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Erregernachweis bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

	HIV (n=32)	Non-HIV (n=63)
Bakterien		
Staphylococcus aureus (BAL)		4
MRSA (Sputum)	1	
Pneumokokken	2	1
Gram positive Kokken (BAL)		2
Streptokokken (Empyem)		1
Streptokokken (BAL)		3
Hämophilus influenzae (BAL)		1
Stenotrophomonas maltophilia (Sputum)		2
Pseudomonas aeruginosa (BAL)		1
E.coli (BK)	1	1
E.coli ESBL (BAL)		2
Klebsiella pneumoniae (BAL)		1
Klebsiella pneumoniae ESBL (BK)		1
Salmonella enteritidis (BK)	1	
Enterobacter cloacae (BK)		1
Enterococcus faecium (BK)	1	1
Chlamydia pneumoniae (BAL)	1	
Veillonella spec. (BAL)	1	

3. Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 9: Erregernachweis bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

Mykobakterien	HIV	Non-HIV
Mykobacterium avium	1	
Mykobacterium tuberculosis	1	
Viren		
Cytomegalievirus (BAL, PCR)	5	11
Cytomegalievirus (Blut PCR)	5	8
Herpes simplex Virus 1 (BAL)	1	3
Herpes simplex Virus Typ 1 (Abstrich, Mund)	1	4
Herpes simplex Virus Typ 2 (Abstrich, anal)	1	
Varicella zoster Virus	1	
Hepatitis C	3	1
Sonstige Erreger		
Candida spp. (Schleimhaut)	9	
Candida spp.. (BAL)	1	5
Toxoplasma gondii	1	
Aspergillus spp. (Absaugung)		7
Clostridium difficile		1

Mykobakterien konnten in 2 Fällen nachgewiesen werden. Candida species, insbesondere auf Schleimhäuten, traten bei 28,1% der HIV-positiven Patienten auf. Bei den HIV-negativen Patienten waren hingegen häufiger Aspergillen im respiratorischen Material nachweisbar. Positive Abstriche auf Herpes simplex Virus traten in beiden Subgruppen auf.

3. Ergebnisse

Bei Betrachtung der Coinfektionen aus Sicht des Kliniklers fanden sich in beiden Subgruppen häufig bakterielle Pneumonien.

Tabelle 10: Coinfektionen bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

	HIV (n=32)	Non-HIV (n=63)
Bakterielle Coinfektionen		
Pneumonie (bakteriell)	4	13
Sepsis (bakteriell)	5	5
TBC (pulmonal)	1	
Atypische Mykobakteriose pulmonal	1	
CDT Colitis		1
Virale Coinfektionen		
Herpes zoster (Haut)	1	
Herpes simplex (Schleimhäute)	2	4
CMV-Enzephalitis	1	
CMV-Retinitis		1
CMV-Pneumonie	2	8
Pilzinfektionen		
Soor (oropharyngeal/ösophageal)	9	
Candida Pneumonie		1
Invasive Aspergillose		7
sonstige		
Cerebrale Toxoplasmose	1	
Pleuraempyem		1

3. Ergebnisse

Zu Septitiden kam es bei 15,6% der HIV-positiven Patienten und 7,9% der HIV-negativen Patienten. Mykobakteriosen traten bei 2 HIV-positiven Patienten auf. Begleitende Infektionen mit viralen Erregern waren in beiden Gruppen häufig. Herpes simplex Infektionen betrafen vornehmlich Schleimhäute. Cytomagalievirus-Infektionen führten hingegen zu schweren Begleiterkrankungen mit Pneumonien bei 12,6% der HIV-negativen und 6,3% der HIV-positiven Patienten.

Pilzinfektionen traten bei HIV-positiven Patienten vornehmlich als Schleimhautinfekte auf, insbesondere der orale Soor war bei 28,1% der HIV-positiven Patienten zu beobachten. Invasive Aspergillosen konnten nur bei HIV-negativen Patienten nachgewiesen werden (11,1%).

3.2.7 Diagnostik

Die Diagnostik bei respiratorischen Infektionen bestand stets aus laborchemischen Parametern, Blutgasanalysen sowie radiologischer Diagnostik. Bei den meisten Patienten erfolgte zudem eine weiterführende Diagnostik mit Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage.

3.2.7.1 Laborparameter

In der Analyse der laborchemischen Parameter konnten Unterschiede für Kreatinin und das C-reaktive Protein (CRP) zwischen den Gruppen festgestellt werden. Es zeigten sich bei 6,9% der HIV-positiven und 46,8% der HIV-negativen Patienten eine Erhöhung der Kreatinins über den Normwert ($p < 0,001$). Hierbei wurden durchschnittliche Kreatininwerte von 83 $\mu\text{mol/l}$ bei HIV-positiven Patienten und 142 $\mu\text{mol/l}$ bei HIV-negativen Patienten ($p = 0,017$) gemessen. Nach Elimination der nierentransplantierten Patienten war kein signifikanter Unterschied mehr nach-

3. Ergebnisse

weisbar. Der Harnstoff war bei 42,9% der HIV- positiven Patienten und 58,2% der HIV-negativen Patienten erhöht.

Es zeigten sich durchschnittliche Werte von 12 mmol/l bei HIV-positiven bzw. 17 mmol/l bei HIV-negativen Patienten ($p=0,057$). Eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins war in beiden Gruppen bei 96,8% der Patienten nachweisbar ($p=0,71$). Quantitativ zeigten sich hierbei signifikante Unterschiede. Durchschnittlich war das CRP bei HIV-positiven Patienten auf 70mg/l, bei HIV-negativen Patienten auf 115mg/l erhöht ($p=0,004$). Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) war bei 74,1% der HIV-positiven Patienten und 82,0% der HIV-negativen Patienten nachweisbar. Die Erhöhung der Gesamt-Leukozyten war bei 12,5% der HIV-positiven Patienten und bei 41,9% der HIV-negativen Patienten nachweisbar. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$). Eine Leukopenie trat bei 28,1% der HIV-positiven Patienten und 24,2% der HIV-negativen Patienten auf ($p=0,80$). Eine Lymphopenie zeigte sich bei einem Großteil beider Patientengruppen. 76,0% der HIV-positiven Patienten und 89,5% der HIV-negativen Patienten wies eine Verminderung der Gesamt-Lymphozytenzahl auf. Die Lymphozytentypisierung, die routinemäßig bei den HIV-positiven Patienten durchgeführt wurde, zeigte eine Erniedrigung der CD4 positiven T-Lymphozyten bei sämtlichen HIV-positiven Patienten. Bei 90,6% lag eine Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l vor. Maximal waren bei HIV-positiven Patienten 330 CD4 positive T-Lymphozyten/ μ l nachweisbar. Durchschnittlich wurden 59 CD4+ Lymphozyten/ μ l nachgewiesen (siehe Abbildung 6).

Die erhobenen Befunde sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

3. Ergebnisse

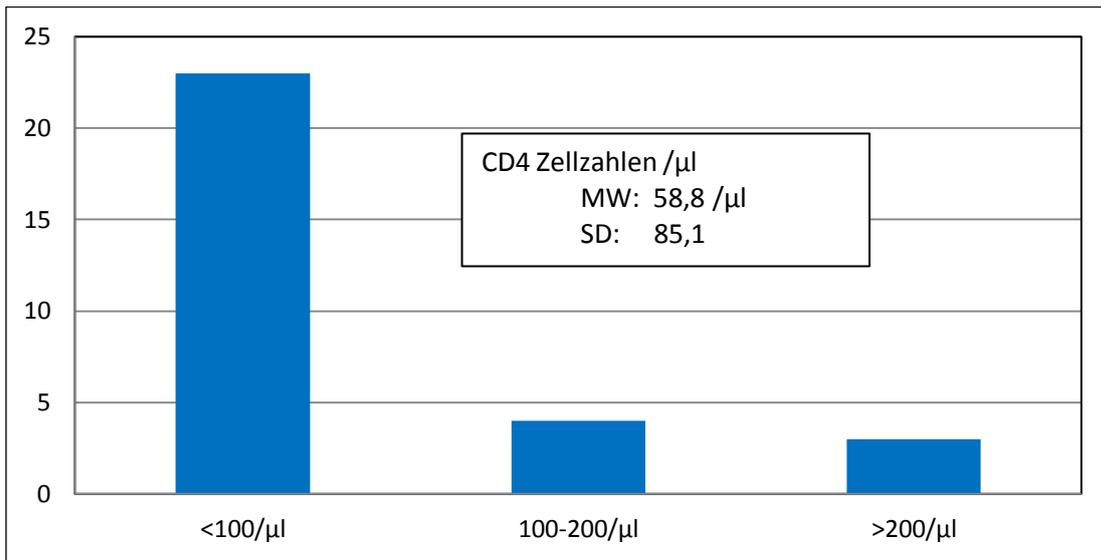
Tabelle 11: Laborwerte bei Aufnahme bei HIV-positiven und HIV negativen Patienten

	HIV (n=32)		Non-HIV (n=63)		p
	MW/SD	IQR/Median	MW/SD	IQR/Median	
Laborparameter					
Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	82,8 / 39,4	62-89 / 77	141,9 / 88,0	70-132/106	0,017
Kreatinin erhöht [%]	6,9		46,8		<0,001
Harnstoff [mmol/l]	12,0 / 11,4	3,5-22/ 6,8	17,7 / 14,7	7,4-22/12,1	0,057
Harnstoff erhöht [%]	42,9		58,2		0,37
CRP [mg/l]	69,7 / 88,4	17-95/ 32	115,12 / 93,4	44-151/ 89	0,004
CRP erhöht	96,8		96,8		0,71
LDH [U/l]	423,0/235,0	241-539/ 345	410,9/259,4	261-455/ 353	0,80
LDH erhöht	74,1		82,0		0,40
Leukozyten [$/\mu\text{l}$]	6680/3825	3735-8615 / 6050	10203/13712	4370-11700 / 8185	0,11
Leukozytose [%]	12,5		41,9		0,005
Leukopenie [%]	28,1		24,2		0,80
Lymphozyten [$/\mu\text{l}$]	759 / 675	252-1049/ 536	855 / 1533	275-780/ 500	0,57
Lymphozytose [%]	3,5		0		1,00
Lymphopenie [%]	76,0		89,5		0,17
CD4+ Lymphozyten [$/\mu\text{l}$]	58,8 / 85,1	4-64 / 23			
Blutgasanalyse					
pO ₂ [mmHg]	58,8 / 20,1	46-73 / 51	57,0 / 15,12	46-69 / 55	0,84
Hypoxie [%]	75,0		82,3		0,40
pCO ₂ [mmHg]	30,9 / 6,2	26-34 / 30,5	31,8 / 8,4	28-34 / 31	0,86
Hyperkapnie [%]	6,3		8,1		0,75

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartilrang, CRP = C-reaktives Protein, LDH = Laktatdehydrogenase, pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck

3. Ergebnisse

Abbildung 6: Verteilung der Zellzahlen der CD4-positiven T-Lymphozyten bei HIV-positiven Patienten bei Diagnose der PCP



Bei Aufnahme der Patienten zeigte sich bei 75,0% der HIV-positiven und 82,3% der HIV-negativen Patienten eine Hypoxämie ($p=0,40$). Eine ventilatorische Insuffizienz mit Erhöhung des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO_2) konnte bei 6,3% der HIV-positiven und 8,1% der HIV-negativen Patienten bei Aufnahme nachgewiesen werden ($p=0,75$). Die Höhe der Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid bei Aufnahme waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

3.2.7.2 Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage

Bei 97,9% der Patienten wurde zur Diagnosesicherung eine Bronchoskopie mit Gewinnung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 12 dargestellt.

3. Ergebnisse

In 87,5% der Fälle bei HIV-positiven Patienten und 83,3% der HIV-negativen Fälle zeigte sich hierbei bronchoskopisch ein unauffälliges makroskopisches Bild. Bei 12,5% der HIV-positiven Patienten und 20,0% der HIV-negativen Patienten konnte eitriges Sekret gesehen werden als Ausdruck einer bakteriellen Coinfektion.

Tabelle 12: Bronchoskopische Befunde makroskopisch und mikroskopisch bei HIV- positiven und HIV-negativen Patienten

	HIV (n=32)		Non-HIV (n=63)		p
	MW/SD	IQR/Median	MW/SD	IQR/Median	
Bronchoskopie					
makroskopisch					
eitrig [%]	12,5		20,0		0,23
unauffällig [%]	87,5		80,0		0,23
BAL					
Neutrophile [%]	17,9 / 21,2	4-18 / 11	29,6 / 26,3	9-43,5 / 20,3	0,017
Neutrophilie [%]	28,2		34,4		0,54
Lymphozyten [%]	17,0 / 16,1	5,7-23,4 / 10	29,0 / 20,7	11,5-45 / 28,5	0,01
Lymphozytose [%]	53,1		59,0		0,59
Alveolarmakrophagen [%]	64,0 / 21,8	51,5-79 / 70	40,8 / 22,3	22-54 / 40,5	<0,001

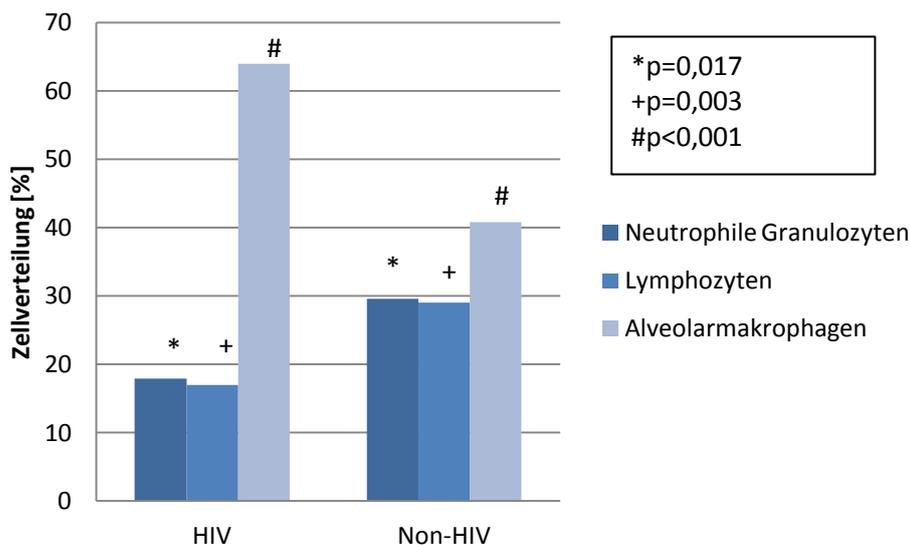
Im Differentialzellbild der bronchoalveolären Lavage (BAL) zeigte sich bei 28,2% der HIV-positiven und 34,4% der HIV-negativen Patienten ein erhöhter Anteil an neutrophilen Granulozyten (Neutrophilie). Eine Vermehrung der Lymphozyten (Lymphozytose) in der BAL war bei 53,1% der HIV-positiven Patienten und 59,0% der HIV-negativen Patienten zu verzeichnen.

3. Ergebnisse

Im Vergleich waren bei den HIV-negativen Patienten signifikant höhere Anteile sowohl an neutrophilen Granulozyten ($p=0,017$) als auch Lymphozyten ($p=0,01$) nachweisbar. Die normalerweise überwiegende Population an Alveolarmakrophagen war daher sowohl bei den HIV-positiven Patienten (64,0%) als auch bei den HIV-negativen Patienten (40,8%) vermindert. Hierbei zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei den HIV-negativen Patienten ($p<0,001$).

Die grafische Darstellung der Zellverteilung in der bronchoalveolären Lavage in den beiden Subgruppen zeigt Abbildung 7.

Abbildung 7: Zellverteilung in der bronchoalveolären Lavage



3.2.7.3 Radiologische Befunde

Alle Patienten wurden radiologisch mittels konventionellem Röntgenbild und / oder einer Computertomografie des Thorax untersucht. Die Bilder zeigten mehrheitlich beidseitige hilifugale („schmetterlingsförmige“) Muster interstitieller Zeichnungsvermehrungen.

3. Ergebnisse

Daneben kamen auch fokal betonte Formen vor. Die diffusen, beidseitigen interstitielle Zeichnungsvermehrungen dominierten in beiden Gruppen (HIV-positive Patienten: 68,8%, HIV-negative Patienten: 82,5%), fokale Verteilungsmuster waren tendenziell häufiger bei HIV-positiven Patienten zu finden (HIV-positive Patienten: 31,3%, HIV-negative Patienten: 17,5%, $p=0,076$). Einschmelzungen wurden selten beobachtet (HIV-positive Patienten: 3,1%, HIV-negative Patienten: 1,6%). Bei HIV-negativen Patienten war das Bild in einer Reihe von Fällen durch Überlagerungen durch die Grunderkrankung kompliziert (Abbildungen 8a und 8b).

Abbildung 8a: PCP bei HIV-negativem Patienten mit Prolymphozytenleukämie



Abbildung 8b: PCP bei HIV-positivem Patienten (CT Thorax)



3. Ergebnisse

Tabelle 13 : Radiologisches Verteilungsmuster bei HIV-positiven und HIV-negativen

Patienten	HIV (n=32)	Non-HIV (n=63)	p
Radiolog. Verteilung diffus [%]	68,8	82,5	0,076
Radiolog. Verteilung fokal [%]	31,3	17,5	0,076
Zystisch [%]	3,1	1,6	0,13
Mediastinalemphysem [%]	0	1,6	
Pneumothorax [%]	0	1,6	

3.2.8 Therapie

96,8% der Patienten wurden in der Erstlinien-Therapie mit Co-Trimoxazol behandelt (HIV-positive Patienten: 93,8%, HIV-negative Patienten: 98,4%, $p=0,26$). Bei drei Patienten bestand eine bekannte Allergie auf diesen Wirkstoff, weshalb hier eine Therapie mit anderen Substanzen begonnen wurde. Als zweithäufigstes Medikament wurde Pentamidin verwandt (HIV-positive Patienten: 34,4%, HIV-negative Patienten: 19,1%, $p=0,10$), meistens in der Zweitlinientherapie. In Einzelfällen wurde Atovaquon oder eine Kombination aus Dapson und Trimethoprim zur Therapie der PCP eingesetzt.

Bei 17,5% der HIV-negativen Patienten und bei 40,6% der HIV-positiven Patienten musste im Verlauf die Therapie umgestellt werden ($p=0,023$). Ursächlich waren in der Mehrzahl Nebenwirkungen (HIV-positive Patienten: 76,9%, HIV-negative Patienten: 54,6%, $p=0,39$) wie Allergien. Großteils erfolgte in beiden Gruppen die Umstellung auf Pentamidin (HIV-positive Patienten: 76,9%, HIV-negative Patienten: 81,8%). Glucocorticoide als Begleittherapie der PCP in hoher Dosierung

3. Ergebnisse

(0,5mg/kgKG) wurde bei 42,3% der HIV-negativen Patienten und 87,5% der HIV-positiven Patienten verabreicht ($p < 0,001$). 68,3% der HIV-negativen Patienten erhielten Glucocorticoide in niedriger Dosierung aufgrund ihrer Grunderkrankung. Eine Sekundärprophylaxe (in der Regel mit Co-trimoxazol) nach überstandener Erkrankung erhielten 57,7% der HIV-negativen und 93,6% der HIV-positiven Patienten ($p < 0,001$).

Eine Übersicht über die durchgeführten Therapien zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Durchgeführte PCP-Therapien bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

	HIV (n=32)	Non-HIV (n=63)	p
Therapie			
Co-trimoxazol	93,8	98,4	0,26
Pentamidin	34,4	19,1	0,10
Andere	9,4	1,6	0,11
Glucocorticoidtherapie			
GC adjunktiv	87,5	41,3	<0,0001
GC Erhaltungstherapie (GE)	0	68,3	
Verlauf			
Therapieumstellung [%]	40,6	17,5	0,01
--Therapieumstellung bei NW	76,9	54,6	0,25
--Umst.bei Therapieversagen	30,8	45,5	0,39
Sekundärprophylaxe	93,6	57,7	<0,001

GC: Glucocorticoide, GE: Grunderkrankung, NW: Nebenwirkungen, Umst.: Umstellung

3. Ergebnisse

3.3 Prognose und Outcome

3.3.1 Outcome

Zur Bestimmung der Schwere des Krankheitsverlaufes wurden die Parameter Krankenhausverweildauer, Mortalität und die Notwendigkeit einer Beatmung herangezogen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 15 zusammengefasst. Die Mortalität während des stationären Aufenthaltes lag bei den HIV-positiven Patienten bei 3,1%, bei den HIV-negativen Patienten bei 27,0%. Die Gesamtmortalität in der Klinik lag bei 19,0%. Somit verstarben während des stationären Verlaufes 1 von 32 HIV-positiven und 17 von 63 HIV-negativen Patienten (insgesamt 18 von 95 Patienten).

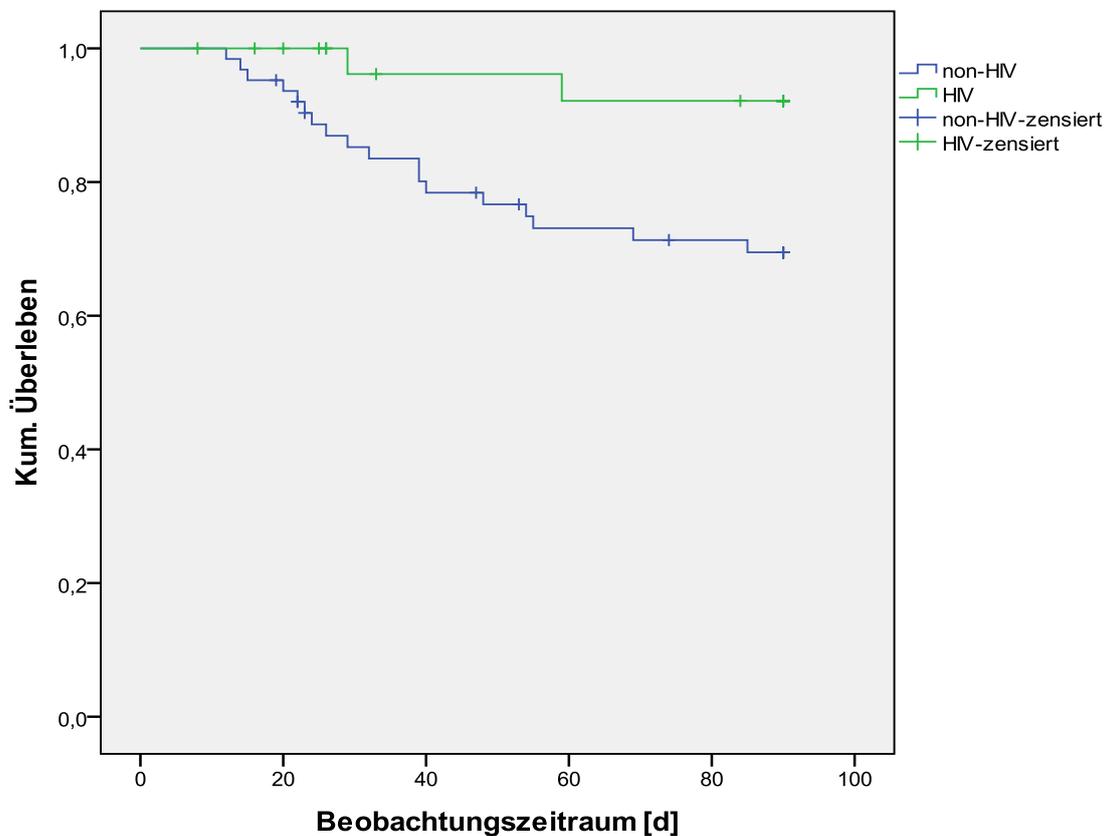
Tabelle 15: Outcome bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten

	HIV (n=32)		Non-HIV (n=63)		
	MW/SD	IQR/Median	MW/SD	IQR/Median	p
Mortalität					
Mortalität im Hospital [%]	3,1		27,0		0,005
Mortalität 1 Jahr [%]	6,3		34,9		0,002
Mortalität 6 Monate [%]	6,3		30,2		0,008
Mortalität 3 Monate [%]	6,3		28,6		0,01
Mortalität 30 Tage [%]	3,13		15,87		0,092
Krankenhausverweildauer [d]	25,59	19-32/ 24,5	33,79	19-47/28	0,13
Beatmung					
Notwendigkeit Beatmung [%]	12,5		41,3		0,004
Invasive Beatmung [%]	12,5		33,3		0,03
Nicht invasive Beatmung [%]	0		7,9		
Beatmungstage [d]	15,00/9,70	7-23/14,5	18,77/15,01	8-28/14	0,67

3. Ergebnisse

Bei der Betrachtung des Langzeitverlaufes bis zu einem Jahr nach stationärem Aufenthalt erhöht sich die Mortalität bei den HIV-positiven Patienten auf 6,3%, die Mortalität der HIV-negativen Patienten steigt dagegen über 28,6% nach 3 Monaten und 30,2% nach 6 Monaten auf 34,9% nach 1 Jahr Beobachtungszeitraum. Die zugehörige grafische Darstellung über 3 Monate nach stationärer Aufnahme gibt die Kaplan Meier Kurve in Abbildung 5 wieder. Hier zeigt sich der stabile Verlauf bei den HIV-positiven Patienten nach Überwindung der Akutphase. Im Gegensatz dazu steigt bei den HIV-negativen Patienten nach den ersten 10 Tagen die Mortalität kontinuierlich während der kommenden Wochen an.

Abbildung 9: Kumulatives Überleben (Kaplan Meier Schätzer) bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten über 3 Monate nach stationärer Aufnahme



3. Ergebnisse

Die Krankenhausverweildauer lag bei den HIV-positiven Patienten im Durchschnitt bei 26 Tagen, bei den HIV-negativen Patienten bei 34 Tagen ($p=0,13$).

Eine Beatmungstherapie war bei 12,5% der HIV-positiven Patienten und 41,3% der HIV-negativen Patienten notwendig ($p=0,004$). Hierbei wurde eine invasive Beatmung bei 12,5% der HIV-positiven und 33,3% der HIV-negativen Patienten durchgeführt ($p=0,03$). Eine alleinige nicht invasive Beatmung war bei 7,9% der HIV-negativen Patienten erfolgreich. Durchschnittlich wurden die HIV-positiven Patienten 15 Tage, die HIV-negativen Patienten 19 Tage beatmet ($p=0,67$).

3.3.2 Univariate und multivariate Analyse

In der univariaten Analyse wurden die möglichen Einflussvariablen von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten den Outcome-Parametern Exitus letalis und der Krankenhausverweildauer gegenübergestellt. Die Ergebnisse werden in den Tabellen 16 und 17 zusammenfassend dargestellt.

In der univariaten Analyse zeigten sich positive Assoziationen mit dem Exitus letalis als Endpunkt für das Alter und den CURB65, zudem korrelierten Grunderkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis sowie Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung und Lungenfibrose. Eine Neutrophilie in der BAL, Hyperkapnie bei Aufnahme sowie die Notwendigkeit einer Beatmung zeigten ebenfalls positive Assoziationen mit dem Exitus letalis. Eine negative Assoziation ergibt sich für den HIV-Status.

3. Ergebnisse

Tabelle 16 : Logistische Regression: Zusammenhang von Krankenhaus-Mortalität und prädiktiven Variablen

	Univariat		Multivariat	
	OR	P (95%KI)	OR	P (95%KI)
Epidemiologie				
Alter	1,04	0,03 (1,00-1,09)	1,02	0,71 (0,93-1,08)
Geschlecht	1,08	0,89 (0,37-3,20)	-	-
BMI	0,99	0,94 (0,89-1,12)	-	-
Raucher-Status	0,49	0,39 (0,10-2,50)	-	-
Grunderkrankungen				
HIV	0,08	0,02 (0,01-0,69)	0,63	0,78 (0,03-15,63)
Rheumatologische GE	3,94	0,02 (1,31-11,89)	2,08	0,54 (0,20-22,06)
Neoplasie	1,60	0,44 (0,49-5,15)	-	-
Arterielle HTN	1,17	0,77 (0,39-3,51)	-	-
Herzinsuffizienz	4,93	0,07 (0,91-26,84)	*	-
Niereninsuffizienz	1,25	0,69 (0,42-3,75)	-	-
Leberfunktionsstörung	0,59	0,63 (0,07-5,11)	-	-
KHK	3,38	0,09 (0,84-13,56)	0,35	0,55 (0,01-10,63)
SD-Erkrankung	0,85	0,88 (0,09-7,73)	-	-
HRST	1,48	0,65 (0,27-8,01)	-	-
COPD	1,45	0,75 (0,14-14,82)	-	-
Lungenfibrose	5,21	0,03 (1,16-23,35)	3,71	0,58 (0,04-395,32)
Symptomatik				
Fieber	1,15	0,83 (0,34-3,91)	-	-
Gewichtsverlust	0,29	0,25 (0,04-2,37)	-	-
CURB65	1,69	0,06 (0,98-2,91)	0,35	0,11 (0,10-1,27)
Coinfektionen				
Coinfektionen allg.	1,85	0,29 (0,60-5,70)	-	-
CMV-Positivität	1,17	0,77 (0,39-3,51)	-	-

3. Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 16: Logistische Regression: Zusammenhang von Krankenhaus-Mortalität und prädiktiven Variablen

	Univariat		Multivariat	
	OR	P (95%KI)	OR	P (95%KI)
Befunde				
Lymphozyten	1,00	0,92 (0,99-1,00)	-	-
CD4 Zellzahl	0,96	0,57 (0,83-1,11)	-	-
LDH	1,00	0,54 (0,99-1,00)	-	-
CRP	1,00	0,17 (0,99-1,01)	1,00	0,78 (0,99-1,01)
Blutglukose	1,00	0,73 (0,99-1,01)	-	-
Neutrophilie BAL	7,73	0,001 (2,40-24,91)	4,42	0,15 (0,60-32,85)
Lymphozytose BAL	0,82	0,71 (0,29-2,35)	-	-
Hypoxämie	2,31	0,30 (0,48-11,03)	-	-
Hyperkapnie	6,95	0,02 (1,40-34,52)	0,58	0,72 (0,03-11,45)
Therapie				
Pentamidin	0,87	0,83 (0,26-2,97)	-	-
Steroidtherapie adjuvant	0,94	0,90 (0,33-2,64)	-	-
Sekundärprophylaxe	0,79	0,76 (0,18-3,46)	-	-
Invasive Beatmung	21,00	<0,001(5,83-75,64)	3,52	0,43 (0,16-79,91)
Beatmung allg.	36,00	<0,001(7,42-174,77)	24,17	0,07 (0,82-717,02)
Outcome				
Krankenhausverweildauer	1,01	0,29 (0,99-1,04)	-	-

3. Ergebnisse

Tabelle 17: Logistische Regression: Zusammenhang von Krankenhaus Verweildauer und prädiktiven Variablen

	Univariat		Multivariat	
	OR	P (95%KI)	OR	P (95%KI)
Epidemiologie				
Alter	1,05	0,003 (1,02-1,08)	1,01	0,80 (0,95-1,07)
Geschlecht	0,61	0,27 (0,26-1,46)	-	-
BMI	1,03	0,59 (0,94-1,12)	-	-
Raucher-Status	0,62	0,40 (0,21-1,87)	-	-
Grunderkrankungen				
HIV	0,42	0,07 (0,16-1,07)	1,23	0,86 (0,11-13,41)
Rheumat. Grunderkrankung	2,78	0,04 (1,03-7,49)	3,68	0,16 (0,61-22,31)
Neoplasie	2,44	0,08 (0,90-6,67)	17,25	0,01 (1,91-156,16)
Arterielle HTN	0,81	0,65 (0,33-2,01)	-	-
Herzinsuffizienz	0,81	0,81 (0,14-4,66)	-	-
Niereninsuffizienz	1,09	0,86 (0,44-2,69)	-	-
Leberfunktionsstörung	0,99	0,99 (0,22-4,38)	-	-
KHK	1,10	0,89 (0,29-4,21)	-	-
SD-Erkrankung	1,70	0,53 (0,32-8,90)	-	-
HRST	1,72	0,47 (0,40-7,35)	-	-
COPD	0,53	0,60 (0,53-5,33)	-	-
Lungenfibrose	0,98	0,98 (0,22-4,38)	-	-
Symptomatik				
Fieber	0,74	0,53 (0,28-1,91)	-	-
Gewichtsverlust	0,40	0,18 (0,10-1,53)	1,45	0,78 (0,11-19,92) 0,14 (0,83-3,97)
CURB65	2,18	0,005 (1,27-3,74)	1,81	

3. Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 17: : Logistische Regression: Zusammenhang von Krankenhaus-Verweildauer und prädiktiven Variablen

	Univariat		Multivariat	
	OR	P (95%KI)	OR	P (95%KI)
Coinfektionen				
Coinfektionen allg.	2,71	0,03 (1,09-6,74)	5,33	0,06 (0,93-30,52)
CMV Positivität	2,83	0,02 (1,15-6,97)	0,90	0,89 (0,19-4,23)
Befunde				
Lymphozyten	1,00	0,69 (0,99-1,00)	-	-
CD4 Zellzahl	1,00	0,57 (0,99-1,00)	-	-
LDH	0,99	0,52 (0,98-1,01)	-	-
CRP	1,00	0,07 (0,99-1,01)	0,99	0,68 (0,99-1,01)
Blutglukose	0,99	0,48 (0,98-1,01)	-	-
Neutrophilie BAL	1,63	0,28 (0,67-3,95)	-	-
Lymphozytose BAL	0,76	0,52 (0,33-1,75)	-	-
Hypoxämie	1,44	0,50 (0,50-4,22)	-	-
Hyperkapnie	2,29	0,30 (0,48-10,90)	-	-
Therapie				
Pentamidin	2,18	0,11 (0,84-5,66)	3,09	0,14 (0,71-13,59)
Steroidtherapie adjuvant	0,92	0,84 (0,40-2,12)	-	-
Sekundärprophylaxe	0,89	0,82 (0,34-2,35)	-	-
Invasive Beatmung	5,70	0,001(2,12-15,38)	10,79	0,13 (0,49-238,33)
Beatmung allg.	3,92	0,003 (1,58-9,73)	0,26	0,39 (0,01-5,42)

Bei der Korrelationsanalyse der Einflussvariablen mit der Krankenhausverweildauer ergaben sich positive Korrelationen für das Alter, rheumatologische

3. Ergebnisse

und onkologische Grunderkrankungen, dem CURB65 sowie Coinfektionen allgemein und eine CMV-Infektion im Besonderen, das CRP sowie die Notwendigkeit einer Beatmung (allgemein und invasiv). Eine negative Korrelation ergibt sich mit dem HIV Status.

Die in der univariaten Analyse detektierten Einflussparameter wurden anschließend in einer multivariaten Analyse untersucht, um mögliche unabhängige prädiktive Faktoren zu ermitteln. Hierbei ergaben sich als prädiktive Variable für die Krankenhausverweildauer onkologische Grunderkrankungen. Für die Mortalität konnte keine prädiktive Variable ermittelt werden, wobei sich tendenziell die Notwendigkeit der Beatmung als prädiktiv erweist.

3. Ergebnisse

3.4 Nosokomialer PCP-Ausbruch bei nierentransplantierten Patienten

Zwischen Dezember 2006 und Juni 2007 traten im Transplantationszentrum des UKSH Lübeck 15 Fälle von PCP bei nierentransplantierten Patienten auf. Die Patienten waren zwischen 3 und 4 Monaten vor Erkrankungsbeginn transplantiert worden. Drei Patienten verstarben im Rahmen der akuten PCP. Die Verläufe dieser Fälle wurden mit denen der HIV-negativen Patienten verglichen.

Es zeigten sich ähnliche Altersstrukturen und Geschlechterverhältnisse. Die Scores für CRB65 und CURB65 sowie die Zellverteilung in der BAL waren nicht verschieden. Unterschiedlich war, dass die epidemischen Patienten sich alle durch ihre zurückliegende Transplantation in häufigem Krankenhauskontakt befanden, sich also durchweg in den letzten Monaten in einem nosokomialen Umfeld aufhielten.

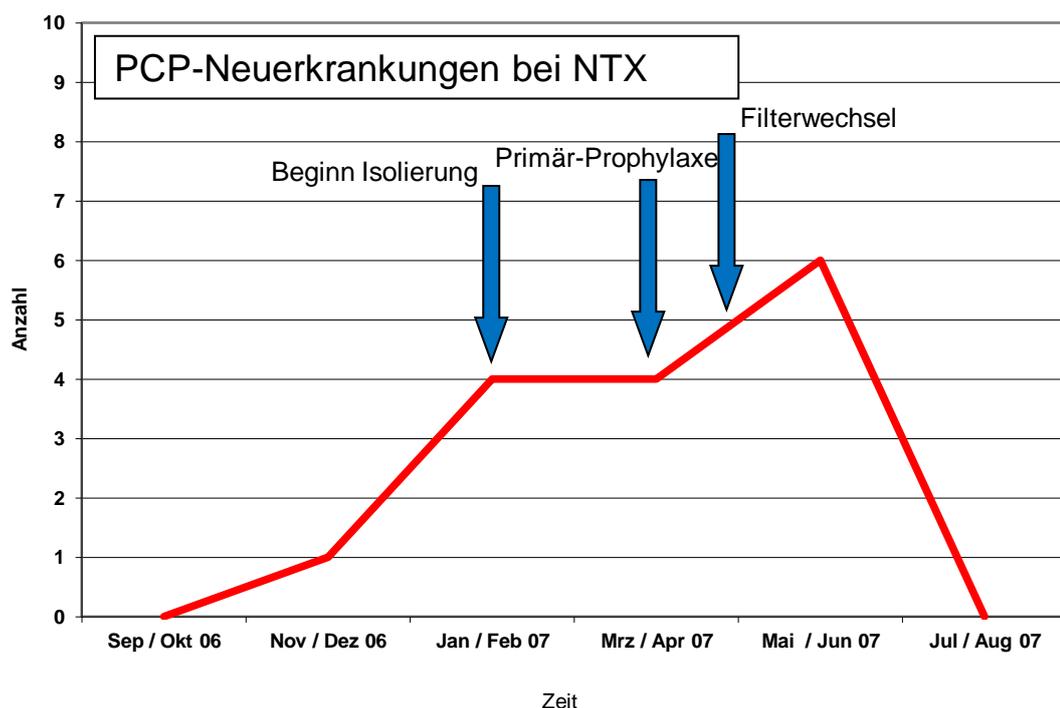
Laborchemisch ergaben sich signifikante Unterschiede bei CRP und Kreatinin. Bei 20% der Nierentransplantierten kam es im Rahmen der Erkrankung zu einem passageren Transplantatversagen. Beide Gruppen wiesen eine hohe Anzahl an Coinfektionen auf. 53,3% der Nierentransplantierten im Ausbruch und 58,3% der anderen HIV-negativen Patienten erlitten eine Coinfektion. Auch hier zeigten sich keine Unterschiede in der Häufung. Radiologisch zeigten sich ähnliche Verteilungsmuster. Sämtliche „epidemischen“ Patienten wurden in der Erstlinien-Therapie mit Cotrimoxazol behandelt. Eine Therapieumstellung war selten erforderlich (13,3%). Die Ergebnisse werden in Tabelle 18 dargestellt. Bei Vergleich der Endpunkte zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der notwendigen Beatmungen oder der Mortalität. Durchschnittlich mussten 33,3% der nierentransplantierten Patienten während des Ausbruchs beatmet werden (HIV-negative Patienten: 43,8%, $p=0,47$). Die Mortalität lag bei den transplantierten Patienten bei 20% (HIV-negative Patienten insgesamt: 29,2%) und somit tendenziell niedriger. Die Krankenhausverweildauer war allerdings mit durchschnittlich 24 Tagen kürzer als bei den anderen HIV-negativen Patienten, die

3. Ergebnisse

eine Verweildauer von durchschnittlich 37 Tagen aufwiesen ($p=0,005$). Die Ergebnisse werden in Tabelle 19 gegenüberstellend dargestellt.

Nach den ersten 5 aufgetretenen Fällen erfolgte eine Isolierung der Erkrankten und der neu transplantierten Patienten. Ab April 2007 wurde nach weiteren Fällen der Einsatz von Co-trimoxazol in prophylaktischer Dosierung für alle frisch transplantierten Patienten eingeführt. Die Umgebungsuntersuchung der Transplantationseinheit erbrachte den Verdacht auf eine Verunreinigung der Klimaanlagefilter, welche die Luftzufuhr der Isolationszimmer der Transplantierten regulierten. (Dr. E. Kramme, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene des UKSH Campus Lübeck). Bei weiterem Anhalten der Neuerkrankungen wurden sämtliche Filter der Anlage im Mai 2007 ausgetauscht. Die zeitlichen Abläufe stellt Abbildung 10 dar.

Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des PCP Ausbruchs auf der Transplantationseinheit des UKSH Lübeck und Darstellung der ergriffenen Maßnahmen



3. Ergebnisse

Auch wenn der Übertragungsweg während dieser Ausbruchssituation letztlich nicht vollständig geklärt wurde, konnte die Epidemie durch konsequenten Einsatz von Co-trimoxazol als Chemoprophylaxe für alle transplantierten Patienten sowie dem Austausch der Klimaanlagefilter der Schleusenzimmer für frisch Transplantierte gestoppt werden. Weitere Fälle traten bei nierentransplantierten Patienten in den Folgemonaten nicht mehr auf.

Tabelle 18: Vergleich nierentransplantierte Patienten in der Ausbruchssituation und andere HIV-negative Patienten

	NTX (Ausbruch)	HIV negativ	p
	n = 15	n = 48	
Alter [Jahre]	57,6	60,4	0,52
Geschlecht [M / W]	M9 / W6	M27 / W21	0,80
BMI [kg/m ²]	24,53	24,6	0,97
Gewichtsverlust [%]	0	4,2	0,42
Anteil Raucher [%]	13,3	8,3	0,57
Genese [ambulant / nosokom.]	0 / 100	25 / 75	0,03
Coinfektionen [%]	53,3	58,3	0,77
CURB65	2,1	2,3	0,75
CRB65	1,5	1,8	0,34
Kreatinin [μ mol/l]	203,1	120,6	<0,001
CRP [mg/l]	66,8	129,0	0,02
Urea [mmol/l]	16,1	18,2	0,59
Neutrophile BAL [%]	24,1	31,7	0,28
Lymphozyten BAL [%]	29,2	28,9	0,96
pO ₂ [mmHg]	61,4	55,7	0,33
pCO ₂ [mmHg]	29,9	32,4	0,18
diffuse radiolog. Verteilung	66,7	87,5	0,06
Therapieumstellung [%]	13,3	18,8	0,63

3. Ergebnisse

Tabelle 19: Vergleich Endpunkt bei nierentransplantierten Patienten in der Ausbruchssituation (NTX) und andere HIV-negative Patienten

	NTX (Ausbruch)	HIV negativ	p
	n = 15	n = 48	
Beatmung [%]	33,33	43,75	0,47
-Beatmung nicht-invasiv [%]	6,67%	8,33	0,16
-Beatmung invasiv [%]	26,67	35,42	0,53
Krankenhausverweildauer [d]	23,8	36,92	0,005
Mortalität [%]	20	29,17	0,49

4. Diskussion

4. Diskussion

Pneumocystis Pneumonien (PCP) sind schwere interstitielle Lungenentzündungen bei immunsupprimierten Patienten. Im Vergleich von HIV-positiven Patienten und anderweitig immunsupprimierten Patienten ergaben sich in unserer Studie bedeutsame Unterschiede in Klinik, Verlauf und Prognose der Erkrankung. Während die Pneumocystis Pneumonie bei HIV-positiven Patienten heute dank effektiver therapeutischer Möglichkeiten und wirksamer und verträglicher antiretroviraler Therapie (ART) eine gut behandelbare Erkrankung darstellt, ist die PCP bei HIV-negativen Patienten wie in Voruntersuchungen aus der Ära vor Einführung der ART durch schwere Verläufe mit schnellem Progress gekennzeichnet (Kovacs et al., 1984; Sepkowitz, 1993; Ewig et al., 1995). So hat sich durch die ART auch eine deutliche Reduktion der PCP Inzidenz bei HIV-positiven Patienten ergeben (Mansharamani et al., 2000; Kelley et al., 2009; Matsumura et al., 2011), bei HIV –negativen Patienten wird hingegen eine stetige Zunahme der Erkrankungsfälle beschrieben (Mansharamani et al., 2000; Matsumura et al., 2011; Maini et al., 2013).

Die heterogene Gruppe der HIV-negativen Patienten, die an einer PCP erkranken, wächst mit zunehmendem Einsatz intensiver immunsuppressiver Therapieregime. Es ergibt sich eine insgesamt schlechte Prognose dieser Erkrankung bei HIV-negativen Patienten (Ewig et al., 1998; Tasaka und Tokuda, 2012). Es liegen nur wenige aktuelle Studien vor, die Erkrankungsverläufe bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten vergleichen (Ewig et al., 1995; Nüesch et al., 1999; Mansharamani et al., 2000; Su et al., 2008; Enomoto et al. 2010).

In einer retrospektiven Analyse zweier infektiologischer Zentren wurden 95 Fälle mit nachgewiesener PCP untersucht. Hierbei zeigten sich im Zeitraum zwischen 1996 und 2008 konstante Erkrankungszahlen bei HIV-positiven Patienten, jedoch eine Zunahme der Erkrankungsfälle anderweitig immunsupprimierter Patienten.

Epidemiologisch zeigten sich deutliche Unterschiede in der Altersstruktur der Patientenkollektive. Die HIV-positiven Patienten waren mit einem Durchschnitts-

4. Diskussion

alter von 43 Jahren gegenüber den HIV-negativen Patienten (durchschnittlich 60 Jahre) jünger. Dies deckt sich mit anderen untersuchten Kollektiven, die alle ein höheres Durchschnittsalter der HIV-negativen Patienten aufwiesen (Kovacs et al., 1984; Sepkowitz et al., 1993; Ewig et al., 1995; Enomoto et al., 2010).

In beiden Kollektiven überwog der Anteil männlicher Patienten. Dies wurde auch in anderen Kollektiven gesehen (Nüesch et al., 1999; Mansharamani et al., 2000; Su et al., 2008).

Gewichtsverlust war bei HIV-positiven Patienten ein häufiger vertretenes Symptom, der BMI lag signifikant niedriger als bei den HIV-negativen Patienten. Auch in anderen Untersuchungen zeigten sich durchweg niedrigere BMI und ausgeprägterer Gewichtsverlust bei HIV-positiven Patienten (Ewig et al., 1995; Nüesch et al., 1999). Dies ist am ehesten durch die im Stadium AIDS häufig vorliegende Kachexie zu erklären. Ob ein protrazierter Verlauf der PCP ebenfalls zu einem stärkeren Abfall des BMI beiträgt, erscheint nach klinischer Erfahrung möglich, konnte jedoch infolge des retrospektiven Studiendesigns von uns nicht geklärt werden.

Darüber hinaus war die Symptomatik der beiden Kollektive nicht verschieden. Fieber, Dyspnoe und ein nicht produktiver Husten waren in beiden Gruppen die Hauptsymptome. Dies entspricht anderen untersuchten Kollektiven (Ewig et al., 1995; Su et al., 2008).

Passend zum höheren Alter wies die Gruppe der HIV-negativen Patienten eine größere Anzahl an Begleiterkrankungen, insbesondere auf kardiovaskulärem Gebiet, auf. Lediglich Leberfunktionsstörungen waren bei HIV-positiven Patienten häufiger vertreten. Eine mögliche Erklärung ist der häufiger vorkommende Alkoholkonsum dieses Patientenkollektivs sowie eine höhere Anzahl von chronischen Hepatitis-B und -C Infektionen.

Alle Patienten wiesen zum Erkrankungszeitpunkt Immundefizite auf: Die HIV-positiven Patienten im Rahmen ihrer Grunderkrankung durch das erworbene

4. Diskussion

Immundefektsyndrom, die HIV-negativen Patienten durch ebenfalls krankheitsbedingte Immundefizienzen sowie eine Vielzahl antientzündlicher, immunsuppressiver und antineoplastischer Therapien. Kein HIV-positiver Patient stand zum Erkrankungszeitpunkt unter einer ART. Dies steht im Gegensatz zu einer neueren Studie in einem HIV-positiven Patientenkollektiv, bei dem PCP auch unter laufender antiretroviraler Therapie beobachtet wurde. Hierbei handelte es sich meist um Therapieversagen aufgrund von Resistenzen gegen die antivirale Therapie mit hochgradiger Depletion der CD4-Zellen (Mansharamani et al., 2000). Eine Erklärung hierfür sind die doch unterschiedlichen Patientenkollektive sowie eine abnehmende Resistenzrate seit der Verfügbarkeit multipler antiretrovirale Medikamentenklassen.

Die HIV-negativen Patienten wiesen neben der Gruppe der Nierentransplantierten vorwiegend rheumatologische und onkologische Grunderkrankungen auf. Sie waren durch eine Vielzahl immunsupprimierender Medikamente und Chemotherapeutika in ihrer Abwehr geschwächt. Insbesondere die Dauertherapie mit Glucocorticoiden ist hierbei als problematisch einzuschätzen. Retrospektive Analysen haben bei onkologischen Patienten gezeigt, dass 80-90% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt der PCP unter Glucocorticoidtherapie standen (Denning et al., 1998; Sepkowitz, 1993). Als ein bisher nicht beschriebener Risikofaktor ergab sich eine langzeitintensivmedizinische Behandlung nach kardiogenem Schock. Auffällig war zudem ein hoher Anteil von Patienten mit Lungenfibrose, die ebenfalls unter Glucocorticoidtherapie standen.

Bei den wenigen Untersuchungen, die ebenfalls HIV-positive und HIV-negative Verläufe vergleichen, zeigt sich die Heterogenität der Gruppe der HIV-negativen Patienten. Je nach Zentrum und entsprechendem Schwerpunkt waren in dieser Gruppe mehr transplantierte, onkologische oder rheumatologische Patienten vertreten. Ein Vergleich ist somit erschwert.

Die routinemäßig erhobene Diagnostik umfasste neben Laborparametern, Blut-

4. Diskussion

gasanalysen sowie radiologische Diagnostik mittels konventionellem Röntgenbild oder Computertomografien des Thorax.

Die Analyse der Laborparameter zeigte Unterschiede bei Kreatinin und Harnstoff in den beiden Patientengruppen. Da die Gruppe der HIV-negativen Patienten auch nierentransplantierte Patienten umfasste, die im Rahmen der Akuterkrankung häufig eine Verschlechterung der Nierenfunktion, vereinzelt sogar mit Transplantatversagen erlitten, zeigten sich in dieser Gruppe signifikant höhere Nierenretentionswerte. Das CRP war bei den HIV-positiven Patienten signifikant niedriger als bei den HIV-negativen Patienten. Dies wurde auch in anderen Untersuchungen gefunden (Nüesch et al., 1999), eine Erhöhung der LDH sowie eine Lymphopenie trat in beiden Gruppen bei der überwiegenden Zahl der Patienten auf. Auch dies wird durch andere Untersuchungen bestätigt (Ewig et al., 1995). Die Lymphozytentypisierung, welche regelhaft bei den HIV-positiven Patienten durchgeführt wurde, zeigte bei allen HIV-positiven Patienten eine deutliche Verringerung der CD4 positiven T-Lymphozyten. Bei 90,6% lag diese unter 200 Zellen/ μ l. Allgemein gilt eine CD4-Zellzahl unter 200/ μ l als Indikator eines erhöhten Erkrankungsrisikos (Bennett, 2012). Darunter steigt bei HIV positiven Patienten die Gefahr opportunistischer Infektionen massiv (Kaplan et al., 2009). Allerdings erkrankten 3 HIV-positive Patienten mit einer CD4 Zellzahl über 200/ μ l. Das Maximum lag jedoch mit 330 Zellen/ μ l immer noch deutlich unterhalb des Normbereiches. Bei HIV-negativen Patienten wurde weder in dieser Untersuchung noch bei den meisten anderen Kollektiven regelhaft die Zahl der CD4-positiven T-Lymphozyten bestimmt. In der Untersuchung von Su 2008 wurden diese Parameter auch bei HIV negativen Patienten bestimmt. Hier zeigten sich signifikant niedrigere Werte bei Patienten, die verstarben (Su et al., 2008). Dies könnte möglicherweise ein weiterer prognostischer Faktor sein, allerdings ist unklar, ob er unabhängigen prädiktiven Wert besitzt. Zu diskutieren bleibt, ob auch bei HIV-negativen Patienten eine Lymphozytentypisierung durchgeführt werden sollte, um ähnlich wie im HIV-positiven Kollektiv einen quantitativen Anhalt für die Indikation zur Primär- bzw. Sekundärprophylaxe zu gewinnen.

4. Diskussion

Die Blutgasanalyse bei Aufnahme zeigte bei einem Großteil der Patienten beider Gruppen eine Hypoxämie. Eine Hyperkapnie als Ausdruck der ventilatorischen Insuffizienz trat zudem bei 6% der HIV-positiven und 8% der HIV-negativen Patienten auf. Eine respiratorische Insuffizienz, die zur mechanischen Beatmung führt, gilt als prognostisch relevant. Hierbei wurden keine Unterschiede zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten beschrieben (Ewig et al., 1995). Dies macht zumindest in älteren Studien eine generell schwerere Initialpräsentation der Erkrankung bei HIV-negativen Patienten unwahrscheinlich (Ewig et al., 1995). Ewig et al beschrieben 1995 in ihrer Untersuchung vereinzelt Fälle mit einem rapid progressivem und letztlich letalen Verlauf. In unserer Untersuchung fand sich lediglich ein Fall einer Patientin mit idiopathischer Lungenfibrose und einem kurzen Verlauf über 11 Tage mit respiratorischer Verschlechterung, die 2 Tage nach Einleitung einer invasiven Beatmung zum Tode führte. Die übrigen Fälle wiesen eine eher langsame Progredienz auf.

Zur weiterführenden Diagnostik und Diagnosesicherung wurde bei 97,9% der untersuchten Patienten eine Bronchoskopie mit Gewinnung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) durchgeführt. Als alternatives Untersuchungsmaterial, das nicht invasiv gewonnen werden kann, ist das induzierte Sputum beschrieben. Die Aussagekraft ist jedoch sehr von der Mitarbeit des Patienten (adäquates Material) sowie der Erfahrung des untersuchenden Labors abhängig. Die Sensitivitäten für dieses Verfahren schwanken daher zwischen <50% und >90%. Bei HIV-negativen Patienten scheint die Sensitivität noch deutlich geringer zu sein (Ognibene et al., 1989; Cruciani et al., 2002; Bennett, 2013). Aus diesem Grund wurde in den an unserer Studie beteiligten Kliniken routinemäßig die Untersuchung der BAL angewandt. Hiermit wurden in Kollektiven HIV-positiver Patienten, die nicht unter laufender Prophylaxe erkrankten, Sensitivitäten über 90% erzielt (Bigby, 1994). Bei HIV-negativen Patienten scheint die Sensitivität allerdings niedriger zu liegen (Fillaux et al., 2008; Botterel et al., 2012). In dem von uns untersuchten Kollektiv wurde die Diagnose PCP nur in einem Fall ohne Nachweis in der BAL nach Klinik, radiologischem Bild und Verlauf unter Therapie

4. Diskussion

gestellt. Ein weiterer Vorteil der BAL gegenüber dem Sputum besteht darüber hinaus darin, zur Differentialdiagnose weiterer pulmonaler Coinfektionen verwertbares Material zu gewinnen. Eine offene Lungenbiopsie wurde nicht durchgeführt. Sie bleibt Einzelfällen vorbehalten z.B. bei persistierendem Verdacht trotz negativer BAL (Broaddus et al., 1985; Bennett, 2013).

Die mikroskopische Untersuchung der BAL zeigte in beiden Gruppen häufige Vermehrungen von Lymphozyten sowie neutrophilen Granulozyten. Dies entspricht Befunden aus anderen Untersuchungen, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Differentialzellbild der BAL zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten feststellen konnten (Ewig et al., 1995; Nüesch et al., 1999). Während die Lymphozytose als typisch für die PCP gilt, kann eine deutliche Neutrophilie auch als Indikator für bakterielle Coinfektionen gewertet werden.

Da HIV-negative Patienten häufig eine geringere Erregerlast aufweisen (Sepkowitz et al., 2002; Su et al., 2008), kann die Diagnosestellung durch falsch negative Ergebnisse im Immunfluoreszenztest (IFT) erschwert sein (Limper et al., 1989; Azoulay et al., 2009). Eine Erweiterung der Diagnostik ist durch PCR Untersuchungen aus respiratorischem Material sowie den β -D-Glukan Assay möglich, wurde in den von uns untersuchten Fällen jedoch nicht durchgeführt, da diese Tests bislang für die klinische Anwendung noch nicht ausreichend standardisiert bzw. validiert sind (Fillaux et al., 2008; Botterel et al., 2012). Von einigen Autoren wurde die PCR aus respiratorischem Material wie z.B. Sputum als Standard durchgeführt (Pinlaor et al., 2004; Su et al., 2008). Allerdings ist eine Differenzierung zwischen Besiedelung und Infektion ohne Quantifizierung nicht möglich und bedarf der Bestätigung durch die Mikroskopie (Tasaka und Tokuda, 2012). Verlässliche Schwellenwerte für die Quantifizierung der PCR sind noch nicht allgemein etabliert (Fillaux et al., 2008; Botterel et al., 2012). Allerdings zeigt eine aktuelle Studie von Muhlethaler et al. 2012 mit der Immunfluoreszenz vergleichbare Ergebnisse bei hohen ($<1,45$ Pathogene/ μ l) und negativen Testergebnissen (Muhlethaler et al., 2012). Daher sollte die PCR derzeit noch

4. Diskussion

anhand der mikroskopischen Testung validiert werden (Tasaka et al., 2007; Watanabe et al., 2009; Shimizu et al., 2009; Matsamura et al., 2011). Die PCR bietet sich zudem als Zusatztestung bei negativem IFT und weiterhin bestehendem klinischen Verdacht an (Muhlethaler et al., 2012). Beta D-Glukan ist möglicherweise ein zusätzlicher Serummarker, der derzeit nicht allgemein etabliert ist. Für HIV-positive Patienten konnten Sensitivitäten bis 96% nachgewiesen werden (Wood et al., 2013; Nakamura et al., 2009). Hauptkritikpunkt ist die mangelnde Spezifität die bei 50-60% lag; es handelt sich um einen Marker für unterschiedliche Pilzinfektionen.

Die radiologische Diagnostik zeigte bei der Mehrzahl beider Patientengruppen interstitielle Zeichnungsvermehrungen meist beidseits und von zentral ausgehend, doch auch fokale betonte Formen kamen bei 31,3% der HIV-positiven und 17,5% der HIV-negativen Patienten vor. Dies bestätigen die Befunde von Ewig 1995. Die Komplikation eines Pneumothorax, die als Prognose verschlechternder Faktor beschrieben wurde (Confalonieri et al., 2002; Walzer et al., 2008; Bennett, 2013), trat im untersuchten Kollektiv nur einmal auf. Ebenso zeigte sich einmal ein Mediastinalempysem. Beide Fälle traten bei HIV-negativen Patienten auf. Die in früheren Serien höhere Pneumothoraxrate bei HIV-positiven Patienten wird auf toxische Effekte der damals häufiger eingesetzten Petamidin-Inhalation mit zystischen Veränderungen im Rahmen der fortgeschrittenen Erkrankung zurückgeführt (Pastores et al., 1996; Metersky et al., 1995).

Bei der ambulant erworbenen Pneumonie sind die Scores CRB65 und CURB65 zur Prognoseabschätzung geeignet (Lim et al., 2003; Bauer et al., 2006). Retrospektiv wurden bei den von uns untersuchten Patienten die beiden Scores erhoben, um festzustellen, ob sie sich auch zur Risikostratifizierung bei PCP eignen. Hierbei wiesen die HIV-positiven Patienten im Vergleich niedrigere Werte in beiden Scores auf. Da jedoch die Gruppe der HIV-positiven Patienten eine jüngere Altersstruktur aufwies, wurden anschließend die Scores ohne den Risikofaktor Alter verglichen. Danach zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten trotz ungünstigerer

4. Diskussion

Prognose der HIV-negativen Patienten. Die verstorbenen HIV-negativen Patienten erreichten bei Aufnahme im Mittel einen CURB65-Wert von 2,17 und einen CRB65 Wert von 1,81. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den Überlebenden.

Auch in einer Untersuchung von Asai et al. 2012 wurde gezeigt, dass die Scores für die ambulant erworbene Pneumonie (A-DROP, CURB65 und PSI) die Schwere einer PCP bei HIV-negativen Patienten unterschätzen (Asai et al., 2012). CRB65 und CURB65 sind somit nicht zur Risikoabschätzung der PCP nutzbar.

Bei einem großen Teil beider Gruppen traten im Verlauf der PCP-Erkrankung Coinfektionen auf (HIV-positive Patienten: 68,8%, HIV-negative Patienten: 57,2%).

Bei HIV-negativen Patienten dominierten hierbei die pulmonalen Coinfektionen (47,6%, HIV-positive Patienten: 25,0%). Dies steht im Gegensatz zu den von Ewig 1995 erhobenen Daten. In der damaligen Untersuchung waren pulmonale Coinfektionen bei 48% der HIV-positiven Patienten und 29% der HIV-negativen Patienten nachweisbar (Ewig et al., 1995). Bei HIV-positiven Patienten traten zudem gehäuft extrapulmonale Infektionen (28,2%) und Bakteriämien (15,6%) auf. Mykobakteriosen fanden sich lediglich bei 2 HIV-positiven Patienten. Virale Coinfektionen wie Herpes simplex Virus Infektionen oder CMV-Pneumonien waren ebenso wie Candidosen der Schleimhäute in beiden Kollektiven häufig. Coinfektionen, insbesondere eine CMV-Coinfektion zeigen eine Korrelation mit der Krankenhausverweildauer. Eine Assoziation mit der Mortalität ließ sich jedoch in unserer Untersuchung nicht nachweisen wie auch in anderen Untersuchungen. Invasive Aspergillosen traten ausschließlich bei HIV-negativen Patienten auf. Dies mag Ausdruck der unterschiedlichen Interaktion des Pilzes mit dem Wirt je nach Grunderkrankung und nach Art der Immundefizienz sein (Kovacs et al., 1984; Limper et al., 1989; Matsumura et al., 2011). In der Untersuchung von Matsumura wurde bei einem Kollektiv von 82 HIV-negativen Patienten mit PCP bei 6,1% eine Aspergillose diagnostiziert. Die invasive Aspergillose war in dieser Untersuchung in der univariaten Analyse mit der Mortalität assoziiert (Matsumura et al., 2011).

4. Diskussion

Das dort untersuchte Patientenkollektiv beinhaltete jedoch vorwiegend hämatologische Grunderkrankungen und unterschied sich somit von dem von uns untersuchten Kollektiv.

Coinfektionen gilt es im Erkrankungsfall entsprechende Aufmerksamkeit zu schenken. In der univariaten Analyse zeigen sich Korrelationen zwischen Coinfektionen allgemein sowie CMV-Infektionen und der Krankenhausverweildauer. Dies ist ein Anhalt dafür, dass eine frühzeitige Erkennung dieser meist atypischen Infekte wichtig für den weiteren Krankheitsverlauf ist. Zur optimalen Diagnostik sollte eine Bronchoskopie mit Gewinnung einer BAL herangezogen werden, da es sonst zu Therapieverzögerungen kommen kann. Die Testung der BAL sollte sich im Verdachtsfall deshalb nicht auf die PCP beschränken, sondern auch virale und weitere Pilzdiagnostik einschließen.

Auch bei Betrachtung klinischer Endpunkte zeigten sich Unterschiede zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten.

Die Mortalität HIV-positiver Patienten war im untersuchten Kollektiv sehr gering (3,1%). Sie war auch im Vergleich mit anderen Kollektiven niedrig. Die Literatur gibt Mortalitätsraten für HIV-positive Patienten bis 17% an (Ewig et al., 1995; Morris, 2008; Walzer et al., 2008; Bennett, 2013). Viele dieser Untersuchungen beinhalten jedoch noch Daten aus der Zeit vor Einführung der HAART. Eine Untersuchung von Llibre aus 2013 untersuchte den Verlauf von PCP bei HIV-positiven Patienten seit Einführung der HAART. Mit Fortschreiten der Entwicklung der ART konnte zwar über drei Perioden keine Senkung der Hospital- jedoch der Einjahresmortalität festgestellt werden (Llibre et al., 2013). Untersuchungen vor 1996 geben für die PCP bei HIV-positiven Patienten Mortalitätsraten zwischen 17% (Ewig et al., 1995) und 21% (Morlat et al., 1996) an.

Nach Überwindung der akuten PCP-Erkrankung waren bei den von uns untersuchten HIV-positiven Patienten keine weiteren Todesfälle zu dokumentieren. Die Mortalität HIV-negativer Patienten lag deutlich höher als bei den HIV-positiven Patienten (27%).

4. Diskussion

Für HIV-negative Patienten werden Mortalitätsraten zwischen 30 und 53% beschrieben (Ewig et al., 1995; Roblot et al., 2002; Su et al., 2008; Aoki et al., 2009; Enomoto et al., 2010; Matsumura et al., 2011; Bennett, 2013). In einer Untersuchung von 78 Fällen in der Zeit zwischen 1980 und 1993 wurde für HIV-negative Patienten eine Mortalitätsrate von 35% ermittelt (Arend et al., 1995). Betrachtet man den Zeitraum nach der Akutphase der PCP-Erkrankung, so zeigte der zeitliche Verlauf in unserer Studie eine weiter steigende Mortalität der HIV-negativen Patienten. Hier lässt sich der Einfluss der doch oftmals schwerwiegenden Grunderkrankungen dieses Patientenkollektivs auf die Prognose erkennen. Die multimorbiden Patienten des onkologischen und rheumatologischen Formenkreises verstarben trotz Überwindung der Akutphase an weiteren Komplikationen oder ihrer Grunderkrankung, so dass nach einem Jahr Beobachtungszeitraum eine Mortalität von 34,9% erreicht ist.

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer war tendenziell bei HIV-positiven Patienten kürzer (HIV positiv: 25,6 Tage, HIV negativ: 33,8 Tage). Eine statistische Signifikanz konnte aufgrund der Streuung bei dem begrenzten Patientenkollektiv nicht gezeigt werden. Zudem verstarben viele der HIV-negativen Patienten mit fatalen Verläufen letztlich im Rahmen der schweren Erkrankung, wodurch sich die Verweildauer verkürzte.

Eine Beatmungstherapie war bei HIV-positiven Patienten deutlich seltener notwendig als bei HIV-negativen Patienten (HIV-positive Patienten: 12,5%, HIV-negative Patienten: 41,3%). Dies konnte auch in anderen Vergleichsuntersuchungen festgestellt werden (Ewig et al., 1995; Matsumura et al., 2011). In unserem Kollektiv verstarben von den beatmeten Patienten in der Gruppe der HIV-positiven Patienten 25%. Bei den HIV-negativen Patienten verstarben hingegen 65,4%, nachdem eine Beatmung notwendig geworden war. Bei Matsumura zeigten sich Mortalitätsraten von 56% bei HIV-positiven und 59% bei HIV-negativen Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankung maschinell beatmet werden mussten. Ein signifikanter Unterschied lag hier nicht zwischen den Gruppen vor. Untersucht wurde jedoch der Zeitraum vor der ART bis 1995 (Matsum-

4. Diskussion

ura et al., 2011). Ähnliche Zahlen finden sich auch in anderen Kollektiven (Arend et al., 1995; Yale und Limper, 1996).

Initial unterschied sich die Oxygenierung gemessen am pO₂ bei den beiden Gruppen nicht, was gegen eine ausgeprägtere respiratorische Insuffizienz von HIV-negativen Patienten spricht (Ewig et al., 1995). In dieser Untersuchung nicht nachweisbar, werden für HIV-positive Patienten Assoziationen zwischen Hypoxämie und der Mortalität beschrieben (Brenner et al., 1987; Kales et al., 1987; Benson et al., 1991; Ewig et al., 1998; Matsumura et al., 2011). All diese Daten beziehen sich jedoch auf die Ära vor Beginn der HAART.

Eine besonders ungünstige Prognose haben Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen, solche, die einen Pneumothorax entwickeln und bei denen eine maschinelle Beatmung notwendig wird. Möglicherweise beruht die schlechtere Prognose auch auf einer verzögerten Therapieeinleitung, da die Verläufe bei HIV-negativen Patienten unspezifischere Bilder und Verläufe zeigen (Bennett, 2013; Maini et al., 2013). Auch in einer neuen Untersuchung aus Großbritannien zeigten sich pulmonale Grunderkrankungen als zusätzlicher Risikofaktor. Eine genauere Differenzierung dieser Erkrankungen erfolgte jedoch nicht (Maini et al., 2013).

Der Einfluss weiterer Grunderkrankungen auf das Outcome der Patienten wurde in der univariaten Analyse für rheumatologische Erkrankungen, Herzinsuffizienz, die koronare Herzerkrankung und Lungenfibrose bestätigt. Pulmonale Grunderkrankungen wurden auch in einer Analyse von Enomoto 2010 als Risikofaktor für Mortalität nachgewiesen (Enomoto et al., 2010). Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist in unserem Kollektiv eine der häufigsten pulmonalen Grunderkrankungen. Diese ist aufgrund mangelnder Therapiemöglichkeiten durch eine per se hohe Mortalitätsrate charakterisiert. Insbesondere die Kombination aus Fibrose und zusätzlichen immunsuppressiven Risikofaktoren sollte vermieden werden. Die S2k-Leitlinie zur IPF empfiehlt daher auch keine Immunsuppression durch Corticosteroide in Mono- oder Kombinationstherapie mehr (Behr et al., 2013). Das

4. Diskussion

Alter ist zudem hiernach ein Einflussfaktor auf den Exitus letalis. Dieser Faktor trägt offensichtlich zu den schwereren Verläufen der insgesamt älteren HIV-negativen Patienten bei. Zusätzlichen Einfluss auf die Mortalität haben eine Neutrophilie in der BAL als möglicher Ausdruck einer Coinfektion sowie eine Hyperkapnie bei Aufnahme. In anderen Untersuchungen wurden in univariaten Analysen für HIV-positive Patienten der pO₂, Hämoglobin und Albumin, Gesamtprotein sowie Gamma-Globuline gefunden (Ewig et al., 1995). Diese Variablen mögen jedoch eher ein Ausdruck der AIDS Erkrankung sein als infektionsbedingte Effekte darstellen und sind somit nur eingeschränkt verwertbar (Ewig et al., 1999). Für HIV-negative Patienten zeigten sich in der Untersuchung von Ewig 1995 nur für Albumin Assoziationen mit der Mortalität. Die Untersuchung von Enomoto 2010 erbrachte für pulmonale Grunderkrankungen sowie den HIV-Status Assoziationen mit der Mortalität (Enomoto et al., 2010).

Die Korrelationsanalyse zur Krankenhausverweildauer ergab als Einflussvariable ebenfalls das Alter, rheumatische und onkologische Grunderkrankungen, den CURB65 sowie Coinfektionen allgemein und eine CMV-Infektion im Besonderen, das CRP sowie die Notwendigkeit einer Beatmung (allgemein und invasiv). Der positive HIV-Status korreliert hingegen zu beiden Endpunkten negativ. Andere Korrelationsanalysen, die die Krankenhausverweildauer als Endpunkt betrachteten liegen nicht vor. Allerdings konnten die meisten dieser Risikofaktoren in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige Prädiktoren bestätigt werden. Sie ergab in unserer Studie für die Mortalität lediglich die Notwendigkeit zur Beatmung als unabhängigen Vorhersagefaktor. Bei der Krankenhausverweildauer waren onkologische Grunderkrankungen prädikativ.

Hieraus lässt sich ableiten, dass vorwiegend der Schweregrad der respiratorischen Insuffizienz ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität ist. Dieses Ergebnis entspricht früheren Analysen, die für HIV-negative Patienten ebenfalls die respiratorische Insuffizienz bei Diagnosestellung als unabhängige prädiktive Faktoren beschrieben haben (Matsumura et al., 2011). Obwohl durchgehend in

4. Diskussion

allen Untersuchungen deutlich höhere Mortalitätsraten für HIV-negative Patienten nachgewiesen wurden, ist der HIV-Status in keiner Untersuchung als unabhängiger prädiktiver Faktor beschrieben worden. Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte der HIV-Status trotz niedrigeren Risikos in der univariaten Analyse nicht als unabhängiger Prognosefaktor detektiert werden. Möglicherweise korreliert der HIV-Status mit einem initial weniger schweren Verlauf, auch wenn dies angesichts der retrospektiven Natur unserer Studie nicht objektiviert werden konnte. Ein protrahierter Beginn der Infektion mit einer teils über mehrere Wochen laufenden Prodromalperiode wurde in diesem Kollektiv mehrfach beschrieben und entspricht der klinischen Erfahrung der HIV-Behandler (Ewig et al., 1995; Nüesch et al., 1999).

Als Einzelfaktoren wurden in anderen Studien zudem Albumin (Roblot et al., 2002; Aoki et al., 2009; Matsumura et al., 2011), Thrombozyten, erhöhte Gamma-Globuline und LDH als prädiktive Faktoren beschrieben (Garay und Greene, 1989; Benson et al., 1991; Ewig et al., 1999).

Therapeutisch wurde in der Erstlinientherapie in beiden Gruppen überwiegend mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol) behandelt. Alternativ wurde vorwiegend Pentamidin verwandt. Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen sowie den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Ein Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht beobachtet (Ewig et al., 1995; Su et al., 2008).

Eine adjuvante Prednisolongabe (1mg/kgKG) erfolgte bei 87,5% der HIV-positiven jedoch nur bei 42,3% der HIV-negativen Patienten. Für HIV-positive Patienten sind eine Halbierung der Mortalitätsrate und eine Reduktion der beatmungspflichtigen Verläufe unter adjuvanter hochdosierter Prednisolontherapie nachgewiesen (Montaner et al., 1993; Briel et al., 2006). Die HIV-negativen Patienten wurden zum Großteil mit den niedrigeren Dosierungen ihrer Glucocorticoid-Basismedikation weiterbehandelt. Der Nutzen einer adjuvanten Steroidtherapie ist bei HIV-negativen Patienten nicht eindeutig belegt und auch Therapiedauer und Dosierungen werden kontrovers diskutiert (Tasaka und Tokuda, 2012).

4. Diskussion

Möglicherweise spielt auch dieses weniger standardisierte Therapiekonzept eine Rolle für die schlechtere Prognose der HIV-negativen Patienten.

Eine Sekundärprophylaxe erhielten 93,6% der HIV-positiven und 57,7% der HIV-negativen Patienten nach überstandener Erkrankung. Diese Differenz spiegelt die Zurückhaltung im Einsatz des potentiell nephrotoxischen Medikamentes als Dauermedikation ebenso wider, wie die fehlende Datenlage und nicht eindeutigen Empfehlungen für die heterogene Gruppe der HIV-negativen Patienten (Grewal und Brassard, 2009; Lehman und Kalajji, 2010). In Anbetracht der schlechten Prognose der Erkrankung bei HIV-negativen Patienten erscheint jedoch eine adäquate Prophylaxe für Risikogruppen dringend indiziert. Die deutsch österreichische Leitlinie zu Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Patienten von 2011 empfiehlt eine konsequente PCP Prophylaxe bei CD4-Zellzahlen unter 200 Zellen/ μ l mit Co-trimoxazol als Mittel der ersten Wahl (Deutsch-Österreichische Leitlinie, 2011).

Verschiedene Untersuchungen kommen zu dem Schluss bei HIV-negativen Risikogruppen eine PCP-Prophylaxe für Patienten mit hämatologischen Neoplasien sowie Knochenmarks- und Organtransplantierte durchzuführen (Gordon et al., 1999; Green et al., 2007). Rodriguez et al kamen nach einer Untersuchung von 2004 zu detaillierteren Aussagen. Sie empfehlen eine PCP Prophylaxe für Organtransplantierte, allogene oder Knochenmarkstransplantierte in Hochrisikopatienten. Diese werden folgendermaßen definiert: PCP in der Vorgeschichte oder andere opportunistische Infektionen, eine invasive CMV Infektion oder ein hohes Risiko hierfür, während einer intensivierten Immunsuppression bei Allograft rejection oder GvHD sowie unter T-Zell modulierender Therapie. Darüber hinaus sollten autolog Knochenmarkstransplantierte mit Leukämie oder Lymphom während intensiver Konditionierung oder Graft manipulation sowie nach Fludarabine oder 2CDA Therapie mit prolongierter Neutropenie versorgt werden. Eine Empfehlung geben die Autoren ebenso für Patienten mit Corticosteroiddosen über 20mg/Tag für mehr als 2-3 Wochen (Rodriguez und Fishman, 2004). Leider beruhen diese Empfehlungen mangels prospektiver Studien weitgehend auf Ex-

4. Diskussion

pertenmeinungen. Unter den Biologicals ist ein erhöhtes PCP-Risiko insbesondere für den TNF-Alpha Antagonisten Infliximab bekannt (Kaur und Mahl, 2007). Während eine Tuberkulose-Prophylaxe bei positivem Interferon-Gamma Test bei diesen Patienten etabliert ist, scheint eine konsequente PCP-Prophylaxe ebenso empfehlenswert. Für Nierentransplantierte Patienten besteht nach KDIGO-Leitlinie die Empfehlung zur PCP Prophylaxe mit Co-trimoxazol für einen Zeitraum von 3-6 Monate nach Transplantation sowie für 6 Wochen nach einer Abstoßungsreaktion (Türk et al., 2010).

Insbesondere die nierentransplantierten Patienten zeigen jedoch nicht selten eine Verschlechterung ihrer Nierenfunktion unter Co-trimoxazol, so dass hier oftmals trotz Gefahrenpotential auf eine Primär- bzw. Sekundärprophylaxe verzichtet wird. Alternative, aber im Vergleich zu Co-trimoxazol weniger wirksame Optionen für die PCP Prophylaxe, sind inhalatives Pentamidin, Dapson oder Atovaquon (Bozzette et al., 1995; Bucher et al., 1997; El-Sadr et al., 1999; Chanet al., 1999).

Im Jahr 2007 ergab sich eine Sondersituation durch einen PCP-Ausbruch mit 15 Erkrankungsfällen bei nierentransplantierten Patienten innerhalb eines Jahres auf der Transplantationseinheit des UK-SH Lübeck.

Dieser Ausbruch machte einen Vergleich dieser Fälle mit anderen HIV-negativen Patienten möglich. Die Verläufe zeigten keine Unterschiede in Ausprägung und Verlauf. Die Krankenhausverweildauer der nierentransplantierten Patienten war jedoch kürzer als die anderer HIV-negativer Patienten. Eine mögliche Erklärung ist eine sehr schnelle Diagnosestellung bei dieser Gruppe, da zu diesem Zeitpunkt eine besondere Sensibilisierung für diese Erkrankung bei diesem Patientenkollektiv stattgefunden hatte. Eine schnelle Diagnostik und Therapieeinleitung ist für den Verlauf gerade HIV-negativer Patienten prognosebestimmend (Bennett, 2013).

Ausbrüche wie diese legen die Vermutung nahe, dass eine Mensch-zu-Mensch Übertragung von Pneumocysten möglich ist. Molekulargenetische Untersuchungen stützen diese Vermutung, da der gleiche Erregerstamm bei infizierten Patienten innerhalb dieser Ausbruchskollektive gefunden wurde (de Boer et al.,

4. Diskussion

2007; Yazaki et al., 2009; Sassi et al., 2012). Welcher Übertragungsweg hierbei stattfindet ist nicht eindeutig geklärt (Hughes, 1998; Sassi et al., 2012). Der Erreger kommt ubiquitär vor, neuere Untersuchungen haben ergeben, dass eine Kolonisation mit *Pneumocystis jiroveci* bei vielen Menschen vorkommt, welche dann als asymptomatische Überträger und Erregerreservoir fungieren können (Kayser et al., 2001; Ponce et al., 2010; Vargas et al., 2010; Tasaka und Tokuda, 2012). Die Mehrzahl der Autoren kommt zu dem Schluss, dass eine Neuinfektion im Erkrankungsfall wahrscheinlicher als eine Reaktivierung ist (Groll und Ritter, 2005).

Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass eine Kolonisierung mit *Pneumocystis jiroveci* bei vielen Menschen vorkommt, welche dann als asymptomatische Überträger und Erregerreservoir fungieren können (Tasaka und Tokuda, 2012).

Insgesamt erlauben abnehmende Resistenzraten bei HIV-Erkrankungen sowie die Verfügbarkeit verschiedener HIV-Medikamentenklassen heute eine suffiziente Langzeittherapie der HIV-positiven Patienten. Eine PCP unter Therapie ist somit eine vermeidbare Komplikation. Dagegen besteht erheblicher Nachholbedarf hinsichtlich der Prophylaxe der PCP bei HIV-negativen Patienten. Unsere Untersuchung zeigte zudem auch bislang weniger etablierte Risikofaktoren wie die Lungenfibrose oder langzeitige intensivmedizinische Behandlung

Entscheidend ist neben der rechtzeitigen Identifizierung der Risikopatienten eine suffiziente Primär- und Sekundärprophylaxe, die mit zunehmender Zahl an immunsupprimierten Patienten eine großzügige Indikationsstellung erfahren sollte.

Für Hochrisikokollektive, wie transplantierte Patienten auf Transplantationseinheiten sollte im Erkrankungsfall auch eine Isolierung diskutiert werden, um eine mögliche Übertragung zu vermeiden.

5. Zusammenfassung

5.Zusammenfassung

Pneumocystis Pneumonien (PCP) sind schwere Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten mit hoher Mortalität. Hierbei unterscheiden sich die Verläufe von HIV-positiven und anderweitig immunsupprimierten Patienten in der Schwere sowie der Ausprägung. Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen HIV-Therapie ist die Mortalität der PCP bei HIV-positiven Patienten drastisch gesunken, das heterogene Cluster der HIV-negativen Patienten hingegen nimmt mit zunehmendem Einsatz verschiedener Chemotherapeutika und Immunsuppressiva zu und weist hierbei eine deutlich höhere Sterblichkeit auf. Während für HIV-positive Patienten klare Prophylaxeindikationen gelten, sind die Empfehlungen bei HIV-negativen Patienten aufgrund der begrenzten Datenlage nur teilweise vorhanden und inkonsistent.

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung von 95 Patienten mit nachgewiesener PCP zweier universitärer Zentren mit infektiologischem Schwerpunkt wurden die Verläufe von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten mit einander verglichen. Es wurde untersucht, welche Unterschiede im Vergleich zu früheren Studien bestehen und welche therapeutischen Konsequenzen sich hieraus ableiten lassen. In einer multivariaten Analyse sollten zudem mögliche prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf identifiziert werden.

Während des Beobachtungszeitraumes nahm der Anteil der HIV-negativen Patienten mit PCP zu. Er betrug insgesamt 66,3%. Hierbei zeigten sich deutlich schwerere Krankheitsverläufe bei HIV-negativen Patienten. Während die durchschnittlich jüngeren HIV-positiven Patienten nur wenige Begleiterkrankungen aufwiesen, waren die HIV-negativen Patienten mit PCP multimorbide. In dieser Gruppe überwogen Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatologischen und onkologischen Formenkreis. Hauptrisikofaktoren waren neben den Grunderkrankungen Behandlungen mit Chemotherapeutika, Immunsuppressiva sowie Glucocorticoiden. Keiner dieser Patienten hatte eine PCP-Primärprophy-

5. Zusammenfassung

laxe erhalten. Darüber hinaus zeigte unsere Untersuchung bislang weniger etablierte Faktoren für die Entwicklung einer PCP wie die Lungenfibrose oder langzeitige intensivmedizinische Behandlung. Das klinische Bild ist bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten ähnlich. Coinfektionen spielen im Verlauf einer PCP Erkrankung eine besondere Rolle. In unserer Untersuchung zeigte sich bei beiden Patientengruppen ein hoher Anteil an Coinfektionen, wobei bei HIV-negativen Patienten die pulmonalen Coinfektionen überwogen. Hierzu gehören insbesondere die Cytomegalie-Infektion und die pulmonale Aspergillose. Die HIV-negativen Patienten entwickelten häufiger komplizierte Verläufe, mussten häufiger beatmet werden und hatten eine höhere Mortalität als HIV-positive Patienten. Bei diesen war jedoch im Vergleich mit früheren Untersuchungen ein deutlicher Rückgang der Mortalität zu verzeichnen. In der multivariaten Analyse konnte keine eindeutige prädiktive Variable für die Mortalität nachgewiesen werden. Die Notwendigkeit zur Beatmung war jedoch tendenziell als prädiktiv zu werten. Bei der Krankenhausverweildauer ergaben sich onkologische Grunderkrankungen als prädiktiver Faktor.

Die Sondersituation eines PCP Ausbruchs auf der Transplantationseinheit des Klinikums zeigte Verläufe ähnlich denen anderer HIV-negativer Patienten. Häufig zeigte sich im Erkrankungsfall nach Nierentransplantation ein - wenn auch zumeist passageres - Transplantatversagen. Diese Fälle weisen auf die Möglichkeit einer Mensch-zu-Mensch Übertragung bei Immunsupprimierten hin. Hieraus lässt sich ableiten, dass zumindest in der Ausbruchssituation keine immunsupprimierten Patienten neben einem Patienten mit PCP behandelt werden sollten.

Insgesamt bestätigt unsere Untersuchung die ungünstige Prognose der PCP bei HIV-negativen Patienten. Die Erfahrungen aus der AIDS – Pandemie haben gezeigt, dass die PCP bei rechtzeitiger Prophylaxe eine weitgehend vermeidbare Erkrankung darstellt. Das Problem besteht in der sicheren Identifizierung der Risikokollektive. Für HIV-positive Patienten besteht eine klare Empfehlung zur Prophylaxe bei einem Abfall der CD4 positiven T-Lymphozyten unter 200 Zellen/ μ l. Die Empfehlungslage für die heterogene Gruppe der HIV-negativen Pati-

5. Zusammenfassung

enten ist dagegen uneinheitlich. Jedoch sollten Patienten unter Hochdosis-Immunsuppression und intensiver antineoplastischer Chemotherapie sowie Organ- und Knochenmarktransplantierte angesichts des hohen Erkrankungsrisikos und der unverändert schlechten Prognose eine PCP-Primärprophylaxe erhalten. Insgesamt sollte die Indikation zur PCP-Prophylaxe für diese Gruppe immunsupprimierter Patienten großzügiger gestellt werden.

6. Literaturverzeichnis

6. Literaturverzeichnis

Arasteh K, Heise W, Lage M: Treatment of mild to moderately severe pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. Med Klin 85: 260-263; 1990

Aoki Y, Iwamoto M, Kamata Y, Nagashima T, Yoshio T, Okazaki H, Minota S: Prognostic indicators related to death in patients with Pneumocystis pneumonia associated with collagen vascular diseases. Rheumatol Int 29: 1327-1330; 2009

Arend SM, Kroon FP, van't Wout JP: Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. Arch Intern Med 155: 2436-2441; 1995

Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, Matsunuma R, Nakasima K, Iwasaki T, Nakashita T, Otsuka Y, Kaneko N: Non-HIV Pneumocystis pneumonia: do conventional community-acquired pneumonia guidelines underestimate its severity? Multidisciplinary Respiratory Medicine 7: 2; 2012

Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J: Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. Chest 135: 655-661; 2009

Baar HS: Interstitial plasmacellular pneumonia due to pneumocystis carinii. J.Clin.Path 8: 19; 1955

Bauer T, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T and the CAPNETZ study group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia: J Int Med 260: 93-101; 2006

6. Literaturverzeichnis

Beck JM, Harmsen AG: Lymphocytes in host defense against *Pneumocystis carinii*. *Semin Respir Infect* 13: 330–338; 1998

Behr J, Günther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, Eickelberg O, Ewert R, Gläser S, Gottlieb J, Grohe C, Kreuter M, Kroegel C, Markart P, Neurohr C, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Theile A, Wilke A, Wirtz H, Witt C, Worth H, Zabel P, Müller-Quernheim J, Costabe U: S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 67: 81-111; 2013

Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J: Second-line salvage treatment of AIDS-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a case series and systematic Review. *J AIDS* 48: 63-67; 2008

Bennett NJ: *Pneumocystis (carinii) jirovecii* Pneumonia. Overview of PCP. <http://www.emedicine.medscape.com/article/225976> (Tag des Zugriffs: 11.12.2013)

Benson CA, Spear J, Hines D, Pottage JC Jr, Kessler HA, Trenholme GM: Combined APACHEII Score and serum lactate dehydrogenase as predictors of in-hospital mortality caused by first episode *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 144: 319-323;1991

Benson CA, Kaplan JE, Masur H: Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 53: 1-112; 2004

Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL: The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 133: 515-518; 1986

6. Literaturverzeichnis

Bigby TD: Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. How invasive?. *Chest* 105: 650-652; 1994

Botterel F, Cabaret O, Foulet F, Cordonnier C, Costa JM, Bretagne S: Clinical significance of quantifying *Pneumocystis jirovecii* DNA by using real-time PCR in bronchoalveolar lavage fluid from immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 50: 227-231; 2012

Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, California Collaborative Treatment Group: A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 323: 1451–1457; 1990

Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, Phillips L, Craven D, van der Horst C, Feinberg J: A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 332: 693-699; 1995

Brenner M, Ognibene FP, Lack EE, Simmons JT, Suffredini AF, Lane HC, Fauci AS, Parillo JE, Shelhamer JH, Masur H: Prognostic factors and life expectancy of patients with acquired immunodeficiency syndrome and *pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 136: 1199-1206; 1987

Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H: Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 19: 3 (CD006150); 2006

Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS: Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 102: 747-52; 1985

6. Literaturverzeichnis

Browne MJ, Hubbard SM, Longo DL, Fisher R, Wesley R, Ihde DC, Young RC, Pizzo PA: Excess prevalence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients treated for lymphoma with combination chemotherapy. *Ann Intern Med* 104: 338–344; 1986

Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M: Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retrovirol* 15:104-14; 1997

Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, Hospenthal DR, Knutson SW, Diehl LF: Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 48: 135–142; 1995

CDC (1984): Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) United States. *MMWR* 33: 337; 1984

Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, Dohn M, McIvor RA, Scott J, Marina R, Caldwell P: Atovaquone suspension compared with aero-solized pentamidine for prevention of PCP in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 180: 369-376; 1999

Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, Chidini G, Celeste E, Puccio G, Gregoretti C, Meduri GU: Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 28: 1233-1238; 2002

Conte JE Jr., Chernoff D, Feigal DW Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA: Intravenous or inhaled pentamidine for treating PCP in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 113: 203-9; 1990

6. Literaturverzeichnis

Crothers K, Beard CB, Turner J, Groner G, Fox M, Morris A, Eiser S, Huang L: Severity and outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia containing Pneumocystis jirovecii dihydropteroate synthase gene mutations. AIDS 19: 801-805; 2005

Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C: Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. Eur Respir J 20: 982-989; 2002

Cyklis R, Zielinska A: Pneumocystis carinii infection in children with acute leukemia and non-Hodgkin malignant lymphoma. Pediatr Pol 58: 337–340; 1983

De Boer M, van Copenraet L, Gaasbeek A, Berger S, Gelinck L, van Houwelingen H, van den Broek P, Kujper E, Kroon F, Vandenbroucke J: An Outbreak of Pneumocystis jirovecii Pneumonia with 1 Predominant Genotype among Renal Transplant Recipients: interhuman Transmission or a common Environmental Source?. Clin Infect Dis 44: 1143-1149; 2007

Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, Kibbler C, Krcmery V, Offner F, Cordonnier C, Jehn U, Ellis M, Collette L, Sylvester R: An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. J Infect 37: 173–180; 1998

Desmet S, Van Wijngaerden E, Maertens J, Verhaegen J, Verbeken E, De Munter P, Meersseman W: Serum (1-3)-beta-D-glucan as a tool for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. J Clin Microbiol 47: 3871-3874; 2009

Deutsch-Österreichische Leitlinie zu Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Patienten 03/2011, AWMF online, AWMF Register Nr.: 055/006 Klasse S2k

6. Literaturverzeichnis

Di Rienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT: Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18: 89-94; 2002

Djawe K, Huang L, Daly KR, Levin L, Koch J, Schwartzman A, Fong S, Roth B, Subramanian A, Grieco K, Jarlsberg L, Walzer PD: Serum antibody levels to the *Pneumocystis jirovecii* major surface glycoprotein in the diagnosis of *P. jirovecii* pneumonia in HIV+ patients. *PLoS One* 5: e14259; 2010

Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD, Gathe JC Jr, Haghghat DP, Sampson JH, Spotkov J, Meyer RD, Lancaster DJ: Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 121: 174-80; 1994

Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML: Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 334: 519-522; 1988

El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, Sherer R, Crane L, Labriola A, Caras S, Pulling C, Hafner R: A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of PCP in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis* 29: 775-783; 1999

Enomoto T, Azuma A, Kohno A, Kaneko K, Saito H, Kametaka M, Usuki J, Gemma A, Kudoh S, Nakamura S: Differences in the clinical characteristics of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromized patients with and without HIV infection. *Respirology* 15: 126-131; 2010

Ewig S, Bauer T, Schneider C, Pickenhain A, Pizzuli L, Loos U, Lüderitz B: Clinical characteristics and outcome of *Pneumocystis carinii* in HIV infected and otherwise immunosuppressed patients. *Eur Respir J* 8: 1548-1553; 1995

6. Literaturverzeichnis

Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, Rano A, Xaubet A: Pulmonary complications in patients with haematologic malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Resp J* 12: 116-122; 1998

Fillaux J, Malvy S, Alvarez M, Fabre R, Cassaing S, Marchou B, Linas MD, Berry A: Accuracy of a routine real-time PCR assay for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Microbiol Methods* 75: 258-61; 2008

Garay SM, Greene J: Prognostic indicators in the initial presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 95: 769-772; 1989

Gianella S, Haeberli L, Joos B, Ledergerber B, Wüthrich RP, Weber R, Kuster H, Hauser PM, Fehr T, Mueller NJ: Molecular evidence of interhuman transmission in an outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 12:1-10; 2009

Gingo MR, Lucht L, Daly KR, Djawe K, Palella FJ, Abraham AG, Bream JH, Witt MD, Kingsley LA, Norris KA, Walzer PD, Morris A: Serologic responses to *Pneumocystis* Proteins in Human Immunodeficiency Virus Patients With and Without *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J AIDS* 57: 190-196; 2011

Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell-LaRosa L, Langworth DL: Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis* 28: 240-246; 1999

Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L: Prophylaxis of *Pneumocystis* Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV infected Patients: Systematic review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc* 82: 1052-1059; 2007

6. Literaturverzeichnis

Grewal P, Brassard A. Fact or fiction: does the non-HIV/AIDS immunosuppressed patient need *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis? An updated literature review. *J Cutan Med Surg* 13: 308-312; 2009

Groll AH, Keul HG, Brodt R, Schneider M: AIDS-associated atypical *Pneumocystis carinii* pneumonia revisited. *Clin Infect Dis* 26: 1005–1006; 1998

Groll AH, Ritter J, Muller FM: Guidelines for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonitis in children and adolescents with cancer. *Klin Padiatr* 213: A38–49; 2001

Groll AH, Ritter J: Diagnose und Therapie von Pilzinfektionen und der Pneumozystis-Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen *Klin Pädiatr* 217: 37–66; 2005

Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF: Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 64:1282-90; 2009

Hoffmann C: *Pneumocystis Pneumonie (PcP)*. <http://www.hivbuch.de> (Tag des letzten Zugriffs: 12.12.2013)

Hopewell PC: *Pneumocystis carinii* pneumonia: diagnosis. *J Infect Dis* 157: 1115–1119; 1988

Hughes WT, Price RA, Kim HK, Coburn TP, Grigsby D, Feldman S: *Pneumocystis carinii* pneumonitis in children with malignancies. *J Pediatr* 82: 404–415; 1973

6. Literaturverzeichnis

Hughes WT, Feldman S, Aur RJ, Verzosa MS, Hustu HO, Simone JV: Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Cancer* 36: 2004–2009; 1975

Hughes WT, Feldman S, Chaudhary SC, Ossi MJ, Cox F, Sanyal SK: Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Pediatr* 92: 285–291; 1978

Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L: Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 316: 1627–1632; 1987

Hughes WT, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, et al.: Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 328:1521-1527; 1993

Hughes WT: Current issues in the epidemiology, transmission, and reactivation of *Pneumocystis carinii*. *Semin Respir Infect* 13: 283–288; 1998

Kales CP, Murren JR, Torres RA, Crocco JA: Early predictors of in-hospital-mortality for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 147: 1413-1417; 1987

Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brookes JT, Pau A, Masur H, Centers for disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations of CDC, National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 58: 1-207; 2009

6. Literaturverzeichnis

Kaur N, Mahl TC: Pneumocystis jiroveci (carinii) Pneumonia after Infliximab therapy: a review of 84 cases. Dig Dis Sci 52: 1481-1484; 2007

Kayser FH: Pilze als Krankheitserreger. In: Kayser FH, Bienz K, Eckert J, Zinkernagel R: Medizinische Mikrobiologie Verstehen – Lernen – Nachschlagen. 10.Auflage, 372-389, Thieme Verlag, Stuttgart, 2001

Kelley C, Checkley W, Mannino D, Franco-Paredes C, Del rio C, Holguin F: Trend in hospitalizations for AIDS-associated Pneumocystis jiroveci pneumonia in the United states (1986 to 2005). Chest 136: 190-197; 2009

Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, Forszpaniak C, Sherer CB, Quentzel H, Nunez M, Suarez M, Kawwaff O, Pitta-Alvarez A, et al.: Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. AIDS 6: 301–305; 1992

Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honig C, Longo DL, et al.: Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med 100: 663–671; 1984

Kovacs JA, Ng VL, Masur H, Leoung G; Hadley WK, Evans G, Lane HC, Ognibene FP, Shelhamer J, Parrillo JE, et al.: Diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. N Engl J Med 318: 589–593; 1988

Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur H: New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. JAMA 286: 2450–2460; 2001

6. Literaturverzeichnis

Larsen HH, Masur H, Kovacs JA, Gill VJ, Silcott VA, Kogulan P: Development and evaluation of a quantitative, touch-down, real-time PCR assay for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 40: 490–494; 2002

Lehman JS, Kalaaji AN: Role of primary prophylaxis for pneumocystis pneumonia in patients treated with systemic corticosteroids or other immunosuppressive agents for immune-mediated dermatologic conditions. *J Am Acad Dermatol* 63: 815-823; 2010

Limper A, Offord K, Smith T, Martin WN: *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 140: 1204-1209; 1989

Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT: Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58: 377-382; 2003

Llibre Jm, Revollo B, Vanegas S, Lopez-Nunes JJ, Ornelas A, Marin JM, Santos JR, Marte P, Morera M, Zuluaga P, Tor J, Clotet B: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-1-infected patients in the late HAART era in developed countries. *Scand J Infect Dis* 45: 635-644; 2013

Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al.: A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against PCP after HAART in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 344:159-167; 2001

Maini R, Henderson KL, Sheridan EA, Lamagni T, Nichols G, Delpech V, Phin N: Increasing *Pneumocystis pneumonia*, England, UK, 2000-2010. *Emerg Infect Dis* 19: 386-392; 2013

6. Literaturverzeichnis

Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H: Management and outcome patterns for Adult *Pneumocystis carinii* Pneumonia, 1985 to 1995, Comparison of HIV associated cases to other immunocompromised States. *Chest* 118: 704-711; 2000

Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, Pepperell JC, Wakefield AE, Miller RF, Davis RJ: Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 58: 594-597; 2003

Masur H: Respiratory disease in the immunocompromised host. In: Shelhamer J, Pizzo PA, Paillo JE, Masur H (Hrsg.): *Pneumocystis carinii* Pneumonia. 2. Auflage, 409–427, Lippincott, Philadelphia, 1991

Masur H: Prevention and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 327: 1853–1860; 1992

Matos O, Esteves F: Epidemiology and clinical relevance of *Pneumocystis jirovecii* Frenkel, 1976 dihydropteroate synthase gene mutations. *Parasite* 17: 219-232; 2010

Matsumura Y, Shindo Y, Iinuma Y, Yamamoto M, Shirano M, Matsushima A, Nagao M, Ito Y, Takakura S, Hasegawa Y, Ichiyama S: Clinical characteristics of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV patients and prognostic factors including microbiological genotypes. *BMC Infect Dis* 11: 76; 2011

Metersky ML, Colt HG, Olson LK, Shanks TG: AIDS related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. *CHEST* 108: 946-951; 1995

Meyers JD, Pifer LL, Sale GE, Thomas ED: The value of *Pneumocystis carinii* antibody and antigen detection for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia after marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 120: 1283–1287; 1979

6. Literaturverzeichnis

Montaner J, Guillemi SA, Quieffin J, Lawson L, Le T, O'Shaughnessy MV, Ruedy J, Schechter MT: Oral corticosteroids in patients with mild *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Tuber Lung Dis* 74: 173-179; 1993

Montgomery AB, Feigal DW Jr., Sattler F, Mason GR, Catanzaro A, Edison R, Markowitz N, Johnson E, Ogawa S, Rovzar M, et al.: Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1068-74; 1995

Morlat P, Bartou C, Ragnaud JM, Deguée L, Lacoste D, Buisson M, Bernard N, Mercier P, Couprie B, Beylot J, Aubertin J: *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS: Retrospective analysis of 80 documented cases (1985-1993). *Rev Med Interne* 17: 25-33; 1996

Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L: Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 17: 73-80; 2003

Morris A: Is there anything new in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia? Changes in *P. jirovecii* pneumonia over the course of the AIDS epidemic. *Clin Infect Dis* 46: 634-636; 2008

Muhlethaler K, Bogli-Stuber K, Wasmer S, von Garnier C, Dumont P, Rauch A, Muhlemann K, Garzoni C: Quantitative PCR to diagnose *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV patients. *Eur Respir J* 39: 971-978; 2012

Mussini C, Manzardo C, Johnson M, Monforte AD, Uberti-Foppa C, Antinori A, Gill MJ, Sighinolfi L, Borghi V, Lazzarin A, Miró JM, Sabin C: Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 22: 2461-2469; 2008

6. Literaturverzeichnis

Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Higa F, Ohtsuki Y, Fujita J: Clinical utility of serum β -D-glucan and KL6-levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern Med* 48: 195-202; 2009

Ng VL, Yajko DM, Hadley WK: Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev* 10: 401–418; 1997

Nüesch R, Bellini C, Zimmerli W: *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 29: 1519-23; 1999

Ognibene FP, Gill VJ, Pizzo PA, Kovacs JA, Godwin C, Suffredini AF, Shelhamer JH, Parillo JE, Masur H: Induced sputum to diagnose *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunosuppressed pediatric patients. *J Pediatr* 115: 430-433; 1989

Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardi E, Morlat P, Stephan C, De Witt S, Doerholt K, Ghosn J, Bucher HC, Lundgren JD, Chene G, Miro JM, Furrer H: Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ l? *Clin Infect Dis* 51: 611-619; 2010

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 338: 853-860; 1998

Pastores SM, Garay SM, Naidich DP, Rorn WM: Review: Pneumothorax in patients with AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Med Sci* 312: 229-34; 1996

6. Literaturverzeichnis

Pierrotti LC, Baddour LM: Fungal endocarditis, 1995–2000. *Chest* 122: 302–310; 2002

Pinlaor S, Mootsikapun P, Phinmanee A, Pipitgool V, Sithithaworn P, Chumpia W, Sithithaworn J: PCR diagnosis of *Pneumocystis carinii* in sputum and bronchoalveolar lavage samples in immune-compromised patients. *Parasitol Res* 94: 213-218; 2004

Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, Vargas SL. *Pneumocystis* colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. *Clin Infect Dis* 50: 347-53; 2010

Pottratz ST: *Pneumocystis carinii* interactions with respiratory epithelium. *Semin Respir Infect* 13: 323–329; 1998

Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BE: A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 98: 711–718; 1997

Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, De Gentile L, Gandji J, Guimard Y, Lacroix C, et al.: Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21: 523-531; 2002

Rodriguez M, Fishman JA: Prevention of Infection Due to *Pneumocystis* Spp. In *Human Immunodeficiency Virus-Negative Immunocompromised Patients*. *Clin Microbiol Rev* 17: 770-782; 2004

6. Literaturverzeichnis

Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, Cheung T, Soeiro R, Hojczyk P, Black JR: Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A doubleblind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med* 124: 792–802; 1996

Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, Yazaki H, Kutty G, Ma L, Huber C, Gogineni E, Oka S, Gianella S, Konrad R, Sing A, Kovacs JA: Outbreak of pneumocystis pneumonia in 2 renal transplant centers linked to a single strain of pneumocystis: implications for transmission and virulence. *Clin Infect Dis* 54: 1437-1444; 2012

Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, Ruskin J: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study. *Ann Intern Med* 10: 280–287; 1988

Schmoldt S, Schuegger R, Wendler T, Huber I, Söllner H, Hogardt M, Arbogast H, Heesemann J, Bader L, Sing A: Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol* 46: 966-971; 2008

Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI: Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with HAART. *Lancet* 353: 201-103; 1999

Sepkowitz KA: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 17: 416–422; 1993

Shimizu Y, Sunaga N, Dobashi K, Fueki M, Fueki N, Makino S, Mori M: Serum markers in interstitial pneumonia with and without *Pneumocystis jirovecii* colonization: a prospective study. *BMC Infect Dis* 9: 47; 2009

6. Literaturverzeichnis

Skelly MJ, Holzman RS, Merali S: S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 46: 467-471; 2008

Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD: Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 113: 195-202; 1990

Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE: A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 8: 891-896; 2002

Su YS, Lu JJ, Perng CL, Chang FY: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 41: 478-482; 2008

Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, Ishizaka A: Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 131: 1173–1180; 2007

Tasaka S, Tokuda H: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother* 18: 793-806; 2012

Thomas C Jr, Limper A: *Pneumocystis* Pneumonia. *N Engl J Med* 350: 2487-2496; 2004

Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe PCP in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Infect Dis* 27: 524-530; 1998

6. Literaturverzeichnis

Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ: Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 10: 267–272; 1992

Türk TR, Witzke O, Zeier M: KDIGO Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. Nephrologe 5: 94-107; 2010

Vanek J, Jirovec O: Parasitäre Pneumonie. Interstitielle Plasmazellenpneumonie der Frühgeborenen, verursacht durch Pneumocystis Carinii. Zentralbl Bakteriologie Parasitenkd Infektionskr Hyg 158: 120–127; 1952

Vargas SL, Pizarro P, López-Vieyra M, Neira-Avilés P, Bustamante R, Ponce CA: Pneumocystis colonization in older adults and diagnostic yield of single versus paired noninvasive respiratory sampling. Clin Infect Dis 50: 19-21; 2010

Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF: Limited asymptomatic carriage of pneumocystis jiroveci in HIV-infected patients. J Infect Dis 187: 901-908; 2003

Walzer PD, Mandell GL, Douglas G and Bennet JR: Principles and Practice of Infectious Diseases. In: Mandell GL, Bennet JR, Dolin R (Hrsg.): Pneumocystis carinii. 5. Auflage. Churchill Livingstone, Philadelphia S.2781–2795; 2000

Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, Grant AD, Miller RF: Early predictors of mortality from Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. Clin Infect Dis 46: 625-633; 2008

Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S: Serum (1→3) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS. Clin Infect Dis 49: 1128-31; 2009

6. Literaturverzeichnis

Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Gonzáles-Lahoz J, d'Arminio Monforte A, Proenca R, Phillips AN, Lundgren JD, Reiss P: Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of HAART in HIV-1 infection. *Lancet* 353: 1293-1298; 1999

Wood BR, Komarow L, Zolopa AR, Finkelman MA, Powderly WG, Sax PE: Test performance of blood beta-glucan for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with AIDS and respiratory symptoms. *AIDS* 27: 967-972; 2013

Yale SH, Limper AH: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 71: 5-13; 1996

Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S: Outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jiroveci* is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 88: 380–385; 2009

Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, Hogg E, Komarow L: Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS one* 4: e5575; 2009

7. Anhang

7. Anhang

7.1 Referenzbereiche für Laborparameter (Zentrallabor des UKSH Lübeck)

Parameter	Einheit	Referenzbereich
CRP	mg/l	<5
Glukose	mg/dl	76 – 109
Harnstoff	mmol/l	1,7 – 8,3
Kreatinin	µmol/l	45 – 104
LDH	U/l	80 – 248
Leukozyten	Zellen/µl	4000 – 9000
Lymphozyten	Zellen/µl	1320 – 3600
pO ₂	mmHg	83-108
pCO ₂	mmHg	35-48
CD4+-T-Lymphozyten	Zellen/µl	360 – 1350

7.2 Referenzbereiche für die Zellverteilung in der BAL (Labor der Medizinischen Klinik III des UKSH Lübeck)

Parameter	Einheit	Referenzbereich
Alveolarmakrophagen	%	85-97
Neutrophile Granulozyten	%	< 2
Eosinophile Granulozyten	%	< 1
Basophile / Mastzellen	%	< 1
Lymphozyten	%	< 9

8. Danksagungen

8. Danksagungen

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Zabel und Herrn Professor Dr. med. Dalhoff für die Möglichkeit diese Dissertation in der Medizinischen Klinik III des UKSH Lübeck durchführen zu können. Insbesondere danke ich Herrn Professor Dr. med. Dalhoff für seine Unterstützung während der gesamten Entstehungsphase.

Darüber hinaus danke ich Herrn Professor Dr. med. Lange sowie Herrn Dr. med. Günther für die Unterstützung an der Medizinischen Klinik Borstel bei der Aufarbeitung der dortigen Fälle.

Herrn Professor Dr. med. Sotgiu der Universität von Sassari, Italien danke ich für seine beratende Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Der Abteilung für Nephrologie und Transplantationsmedizin der Medizinischen Klinik I am UKSH Lübeck danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der Fälle bei nierentransplantierten Patienten.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Ehemann, die mir zunächst das Medizinstudium ermöglicht und mich während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit immer unterstützt haben.

9. Lebenslauf

9. Lebenslauf

Sabine Schütz, geb. Lipinski

Geboren am 05.06.1980 in Osnabrück



Persönlicher Werdegang:

08/1999 Abitur am Gymnasium am Mühlenberg, Bad Schwartau

10/1999 – 12/2006 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität
zu Lübeck

01/2007 – 04/2007 Tätigkeit als Assistenzärztin Strandklinik Boltenhagen

Seit 04/2007 Tätigkeit als Assistenzärztin der Medizinischen Klinik III des
UK-SH Lübeck

Zeitraum der Dissertation: 01/2008 bis 01/2014

9. Lebenslauf

Publikationen:

- 1) Klinik Verlauf und Prognose von Pneumocystis jiroveci Pneumonien bei HIV- und nicht HIV infizierten Patienten

Vortrag im Rahmen des 49. Jahres-Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2008 in Lübeck am 10.04.2008

- 2) Klinik Verlauf und Prognose von Pneumocystis jiroveci Pneumonien bei HIV-positiven und nicht HIV infizierten Patienten

Posterbeitrag im Rahmen des 51. Jahres-Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2010 in Hannover am 18.03.2010

Eine weitere Publikation nach Erweiterung um Fälle bis einschließlich 2013 ist für 2014 in Vorbereitung.