

Aus der Medizinischen Kern- und Poliklinik des Universitätskrankenhauses  
Hamburg-Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. H. Greten)

# **Prognose HIV-positiver Patienten mit Erstmanifestation einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Cordula Klenke  
aus Berlin  
Hamburg, 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 12. Februar 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: PD Dr. H.-J. Stellbrink

Koreferent: Prof. Dr. H. Greten

---

## **ERKLÄRUNG**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. EINLEITUNG.....</b>	<b>3</b>
1.1. HIV-INFEKTION UND PNEUMOCYSTIS-CARINII-PNEUMONIE .....	3
1.2. ERREGER UND KRANKHEITSBILD.....	3
1.3. EPIDEMIOLOGIE .....	4
1.4. SYMPTOMATIK .....	5
1.5. DIAGNOSTIK .....	5
1.6. THERAPIE.....	6
1.7. PROGNOSE.....	6
1.8. ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	7
<b>II. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>9</b>
2.1. PATIENTEN .....	9
2.2. STATISTIK.....	10
<b>III. ERGEBNISSE.....</b>	<b>11</b>
3.1. DEMOGRAPHISCHE DATEN .....	11
3.1.1. <i>HIV-Infektion</i> .....	11
3.1.2. <i>Geschlecht und Alter</i> .....	12
3.1.3. <i>Erkrankungszeitpunkt der Pc-Pneumonie und Zeitpunkt der AIDS-Erkrankung</i> .....	14
3.1.4. <i>Beobachtungsdauer</i> .....	16
3.2. RISIKOFAKTOREN DER HIV-INFEKTION .....	17
3.3. ANAMNESE .....	19
3.4. BEATMUNG UND KOINFEKTIONEN .....	19
3.5. KOMORBIDITÄT .....	23
3.6. THERAPIE.....	25
3.7. THERAPIE-UND AUFENTHALTSDAUER .....	28
3.8. VERLAUFSBEOBACHTUNG.....	30
3.8.1. <i>Fieber</i> .....	30
3.8.2. <i>Laktatdehydrogenase</i> .....	30
3.8.3. <i>Serum-Natrium</i> .....	33
3.8.4. <i>Neutrophile Granulozyten</i> .....	33
3.8.5. <i>C-reaktives Protein</i> .....	33
3.8.6. <i>CD4+-Zellzahl</i> .....	34
3.8.7. <i>Arterielle Blutgasanalyse (BGA)</i> .....	34
3.9. RADIOLOGIE .....	36
3.10. PROPHYLAXE UND ANTIRETROVIRALE THERAPIE .....	37
3.11. ÜBERLEBEN.....	38
<b>IV. DISKUSSION.....</b>	<b>40</b>
4.1. PATIENTENVERTEILUNG.....	40
4.2. RISIKOFAKTOREN DER HIV-INFEKTION .....	41
4.3. KOMORBIDITÄT .....	42
4.4. SCHWERE DER HIV-INFEKTION .....	42
4.5. BEDEUTUNG DER SCHWERE DER PNEUMOCYSTIS-CARINII-PNEUMONIE (SPEZIFISCHE PARAMETER) .....	42
4.5.1. <i>Röntgen-Thorax</i> .....	42
4.5.2. <i>Laktatdehydrogenase</i> .....	43
4.5.3. <i>Blutgasanalyse</i> .....	43
4.5.4. <i>Beatmung</i> .....	44

---

4.6. BEDEUTUNG DER SCHWERE DER PNEUMOCYSTIS-CARINII-PNEUMONIE (UNSPECIFISCHE PARAMETER) .....	45
4.6.1. <i>Anamnese/-dauer</i> .....	45
4.6.2. <i>Natrium</i> .....	45
4.7. EINFLUß DER THERAPIE UND DER THERAPIEUMSTELLUNG AUF DAS ÜBERLEBEN .....	46
4.7.1. <i>Chemotherapie</i> .....	46
4.7.2. <i>adjuvante Therapie</i> .....	46
4.8. BEDEUTUNG DER PRIMÄRPROPHYLAXE FÜR DAS ÜBERLEBEN.....	47
4.9. ÜBERLEBEN DES GESAMTKOLLEKTIVS.....	48
<b>V. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>49</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>50</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>58</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>59</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>60</b>

## **I. Einleitung**

### ***1.1. HIV-Infektion und Pneumocystis-carinii-Pneumonie***

Die HIV-1-Infektion stellt eine chronische Virusinfektion mit einem fortschreitenden Verfall der zellulären Immunität dar. In Folge dieser Immunregulationsstörung kommt es zum Verlust an CD4-positiven T-Lymphozyten, die eine der Haupt-Zielzellpopulationen des Virus darstellen. Die klinische Folge dieser Störung besteht im Auftreten von endogen reaktivierten oder neu akquirierten Infektionen und ansonsten seltenen Tumorformen, die als "opportunistische" Erkrankungen bezeichnet werden. Diese sind ohne Behandlung mit einer sehr hohen Letalität vergesellschaftet. Ab dem Zeitpunkt des Auftretens derartiger Komplikationen erfolgt die Einordnung der Erkrankung in das Stadium des Vollbildes der AIDS-Erkrankung.

Die Pneumocystis-carinii-Pneumonie ist die häufigste Primärmanifestation von AIDS [11,42,44,53].

### ***1.2. Erreger und Krankheitsbild***

Bei der Pneumocystis-carinii-Pneumonie handelt es sich um eine Infektion des Lungenparenchyms mit dem Erreger *Pneumocystis carinii*, der 1909 von Chagas in der Lunge eines Menschen entdeckt wurde [54]. Delanoë und Delanoë erkannten in *Pneumocystis carinii* 1912 eine separate Spezies und Gattung und benannten es nach Carini [15], der den Erreger als erster beschrieb.

1938 berichteten Ammich und Benecke über das bei Säuglingen neu aufgetretene Krankheitsbild der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie [57], welches 1952 durch Vanek und Jirovec mit *P. carinii* als Erreger in Verbindung gebracht wurde [52].

Bei *P. carinii* handelt es sich um einen fakultativ pathogenen Erreger, der weltweit und ubiquitär vorkommt [8]. Die Vermehrung kann wahrscheinlich über einen sexuellen und einen asexuellen Zyklus erfolgen, welcher über unterschiedliche trophozoitische und zystische Stadien abläuft [37].

Bis heute ist noch nicht eindeutig geklärt, ob *P. carinii* den Protozoen oder den Pilzen zugeordnet wird [46], obwohl der Nachweis spezifischer ribosomaler RNA-Sequenzen [17] und die Analyse mitochondrialer Proteine und wichtiger Enzyme (Thymidylat-Synthase, Dihydrofolsäure-Reduktase) eher für die Zugehörigkeit zu den Pilzen sprechen [16,18].

### **1.3. Epidemiologie**

Bevor zu Beginn der 80iger Jahre die Krankheit AIDS zum ersten Mal auftrat und damit die Pneumocystis-carinii-Pneumonie sprunghaft in der Inzidenz anstieg [54], war diese nur bei Früh- und Neugeborenen, in den 60iger Jahren bei Kindern mit primärem Immundefizit und bei durch Transplantationen oder spezielle Therapien immungeschwächten Erwachsenen bekannt [43].

Die Pneumocystis-carinii-Pneumonie tritt bei HIV-infizierten Patienten ohne vorherige antiretrovirale Therapie oder antiinfektiöse Prophylaxe in 18,4 Prozent innerhalb eines Jahres auf, sobald eine CD4+-T-Lymphozytenzahl von 200/mm<sup>3</sup> unterschritten wird [44]. Eine Primärprophylaxe der Pneumocystis-carinii-Pneumonie mit Cotrimoxazol oder Pentamidin-Inhalation ist daher unterhalb dieser CD4+-Zellzahl indiziert [11].

Die Durchführung einer Prophylaxe vor AIDS-Diagnose verringert das Risiko einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie als AIDS-definierende Erkrankung von 54% auf 16% [30].

Nach Einführung der Primärprophylaxe der Pneumocystis-carinii-Pneumonie mit Inhalationen von Pentamidin und/oder einer Gabe von Cotrimoxazol sank der Anteil der Pneumocystis-carinii-Pneumonien als Indikatorerkrankung des Vollbildes AIDS deutlich [1,28,30].

#### **1.4. Symptomatik**

Leitsymptome sind Dyspnoe, Tachypnoe, Husten und Fieber [43]. Diese sind bei HIV-Patienten häufig geringer ausgeprägt als bei HIV-negativen Patienten und können im klinischen Bild stark variieren [31]. Die Erkrankung beginnt schleichend; klinische Manifestationen und radiologische Befunde sind gerade zu Beginn der Krankheit kaum vorhanden [31], was zur Folge hat, daß sie im Frühstadium nicht erkannt sondern als Bronchitis fehlgedeutet wird und sich somit die Anamnesedauer verlängert [8].

Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und eine deutliche Leistungsminderung sind zusätzliche Symptome, über die die Patienten klagen [8].

Im fortgeschrittenen Stadium einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie kann es zur schweren respiratorischen Insuffizienz kommen, die eine endotracheale Intubation und eine maschinelle Beatmung erfordert. Zu Beginn der AIDS-Epidemie bedeutete diese Behandlung eine Überlebenschance von 10-15% [2,7,41,45,48,53].

#### **1.5. Diagnostik**

Zur Feststellung einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie eignet sich die bronchoalveoläre Lavage (BAL). Die Sensitivität beträgt bei korrekter Durchführung inklusive Zytologie nahezu 100% [19,41].

Die radiologische Ausprägung ist abhängig vom Stadium der Erkrankung und bietet unterschiedliche Befunde [8,50]. Diese reichen von diskreten interstitiellen Infiltraten bis zur "weißen Lunge" (ARDS) bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz [21].



### **1.6. Therapie**

Zur Behandlung einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie werden hauptsächlich Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) und Pentamidin verwendet. Die beiden Substanzen sind in ihrer Wirksamkeit vergleichbar und weisen Heilungsraten von über 80% auf [7,38,47].

Die adjuvante Gabe von Corticosteroiden hat sich bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Pneumocystis-carinii-Pneumonie als wirksam in der Prävention der respiratorischen Insuffizienz erwiesen und verbessert die Prognose bezüglich des Überlebens [6,22,35,40].

### **1.7. Prognose**

Die Letalität des Krankheitsbildes wurde am Anfang der AIDS-Epidemie mit ca. 80% innerhalb eines Jahres angegeben [9,32]. Im Verlauf einer HIV-Infektion kam es bis 1988 bei mehr als 80% der Betroffenen wenigstens einmal zur Erkrankung an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie [38,42].

Ein verbessertes klinisches Management der Pneumocystis-carinii-Pneumonie hatte bereits in den Jahren vor Einführung einer wirksamen antiretroviralen Therapie und einer antiinfektiösen Prophylaxe eine Reduktion der hohen Akut-Letalität zur Folge [11]. Nach Überwindung der Primärepisode traten regelhaft (67% innerhalb von 11 Monaten) Rezidive auf, sofern keine Rezidivprophylaxe erfolgte [10,39].

Erstmanifestation war die Pneumocystis-carinii-Pneumonie damals für über die Hälfte der Patienten [13,26,42].

Zwischen 1981 und 1985 verstarben über 87% der Patienten, die sich wegen schwerer respiratorischer Insuffizienz einer maschinellen Beatmung unterziehen mußten. Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten betrug 8 Monate [53].

In den ersten Jahren der AIDS-Epidemie endeten bis zu 59% der Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Episoden letal [31,33,42]. Diese hohe Mortalität ist heute auf weniger als 10% gesunken [4,19].

### **1.8. Zielsetzung der Arbeit**

Die rasche Entwicklung der antiretroviralen Kombinationstherapie seit 1996 hat zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz opportunistischer Erkrankungen geführt [12,27]. Trotz hervorragender Kurzzeitergebnisse der Therapie bestehen allerdings weiterhin Bedenken dahingehend, ob die Erkrankung nach einem eventuellen Versagen der Therapie akzeleriert verläuft und damit eine kurzfristige Verbesserung der Prognose langfristig nicht aufrechtzuerhalten ist. Prospektive vergleichende Studien zu dieser Frage sind aus ethischen Gründen nicht möglich.

Die hier vorgelegte retrospektive Analyse legt daher durch die Erstellung einer Vergleichsgruppe die Grundlage für eine seit 1996 laufende prospektive Nachverfolgung von Patienten mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie an der Medizinischen Kernklinik und Poliklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf.

Da Protease-Inhibitoren als Bestandteil moderner Kombinationstherapien erst seit 1996 Verwendung finden, wurde die vorliegende Analyse auf den Zeitraum bis 1996 beschränkt.

Konkret sollen für den Zeitraum vor der Einführung der neuen Therapien folgende Fragen untersucht werden:

1. Wieviele Patienten sind innerhalb der ersten 8 Wochen verstorben (Akutletalität) und wieviele später (Gesamtletalität) ?
2. Wie stark ist der Einfluß der demographischen Eingangsvariablen Alter, Geschlecht, Risikogruppenzugehörigkeit und Komorbidität auf das Überleben ?
3. Wie wirkt sich die Schwere der HIV-Infektion, gemessen an CD4+-T-Lymphozytenzellzahl und Diagnosestellung des Vollbildes der AIDS-Erkrankung vor der Pneumonie-Diagnose, auf das Überleben der Patienten aus ?
4. Welchen Einfluß hat die Schwere der Pneumocystis-carinii-Pneumonie, gemessen an den spezifischen Parametern Röntgen-Thorax, Laktatdehydrogenase, Blutgase und Notwendigkeit einer Beatmung,

und den unspezifischen Parametern Anamnese/-dauer, Koinfektionen, C-reaktives Protein und Natrium, auf die Lebenserwartung der Patienten ?

5. Inwiefern wirken sich das Ansprechen auf die Primärtherapie, ein Therapiewechsel, der Einsatz von Corticosteroiden, die Durchführung einer antiretroviralen Therapie und eine Primärprophylaxe der Pneumocystis-carinii-Pneumonie auf das Überleben aus ?

## **II. Material und Methoden**

### **2.1. Patienten**

Diese retrospektive Studie wurde anhand der Verlaufsdaten von in den Jahren 1981 bis 1997 an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie erkrankten Patienten durchgeführt.

Die Daten wurden aus den ambulanten und stationären Krankenakten zusammengetragen. Die Analyse schließt HIV-positive Patienten der Infektionssprechstunde und der Infektionsstation der Medizinischen Kernklinik und Poliklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf ein. Es wurden nur diejenigen Patienten mit der Erstmanifestation einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Manifestation berücksichtigt, bei denen die Diagnose mittels bronchoalveolärer Lavage gestellt worden war.

Als Zeitpunkt der HIV-Diagnose wurde bei Patienten, bei denen diesbezüglich keine genaue Angabe in der Krankenakte vermerkt war, der 1.7. des angegebenen Jahres angenommen.

Das Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Diagnosedatum entspricht dem Tag, an dem die Bronchoskopie durchgeführt wurde.

Die Einteilung der Röntgen-Thorax-Bilder (Thorax-Grading) erfolgte anhand der in den Krankenakten vorliegenden Befunde in 5 Ausprägungsgrade:

- keine Infiltrate
- diskrete interstitielle Infiltrate
- disseminiert interstitielle Infiltrate
- konfluierende Infiltrate
- weiße Lunge klinisch adult respiratory distress syndrome (ARDS).

## **2.2. Statistik**

Die Auswertung erfolgte als explorative Datenanalyse mit dem Programm SPSS auf einem Personal Computer. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden als Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Zur Prüfung eines Unterschiedes zwischen den Gruppen fand der Log-rank-Test Anwendung. Das Cox-Regression-Modell wurde zur simultanen Prüfung auf den prognostischen Wert einer Variablen benutzt.

Bei nominalen und kategorialen Variablen wurden Häufigkeiten zwischen den Gruppen bei kleinen Zellbesetzungen mit dem Fisher-Test auf über Zufallseinflüsse hinausgehende Unterschiede geprüft.

Die berechneten p-Werte werden angegeben und sind im Sinne deskriptiver Maßzahlen zu interpretieren.

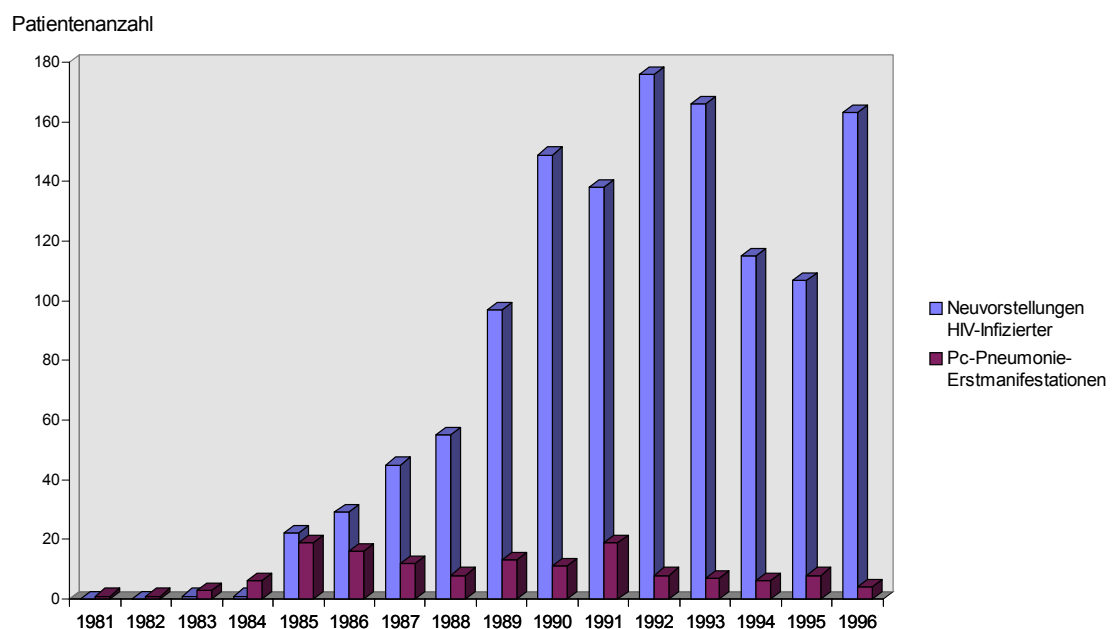
### III. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Daten

##### 3.1.1. HIV-Infektion

Der Zeitraum der Diagnose der HIV-Infektion der 145 Patienten erstreckte sich von 1981 bis 1996, wobei im Mittel 3,6 Jahre zwischen dem Datum der HIV-Diagnose und dem Datum der Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Diagnose lagen. Diese Diagnose erfolgte bei 138 Patienten zytologisch und in 7 Fällen zytologisch und bioptisch.

Im gleichen Zeitraum stellten sich insgesamt 1264 HIV-Infizierte erstmals vor. Abbildung 1 zeigt das Verhältnis zwischen Anzahl der Erstvorstellungen insgesamt und Anzahl der Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Erstmanifestationen.



*Abb. 1: Vergleich der Neuvorstellungen von HIV-Infizierten mit den Pc-Pneumonie-Erstmanifestationen von 1981 bis 1996*

### 3.1.2. Geschlecht und Alter

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 5 Frauen und 140 Männern im Alter von 16 bis 66 Jahren (Mittel 38 Jahre, Median: 36 Jahre, Standardabweichung: 9,2 Jahre) zusammen. Hinsichtlich des Überlebens nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ein Alter über 40 Jahre war mit einer geringeren Überlebenschance verbunden, wobei dieser Trend keine statistische Signifikanz erbrachte (Log-rank-Test:  $p=0,1411$ ) (Abbildung 2).

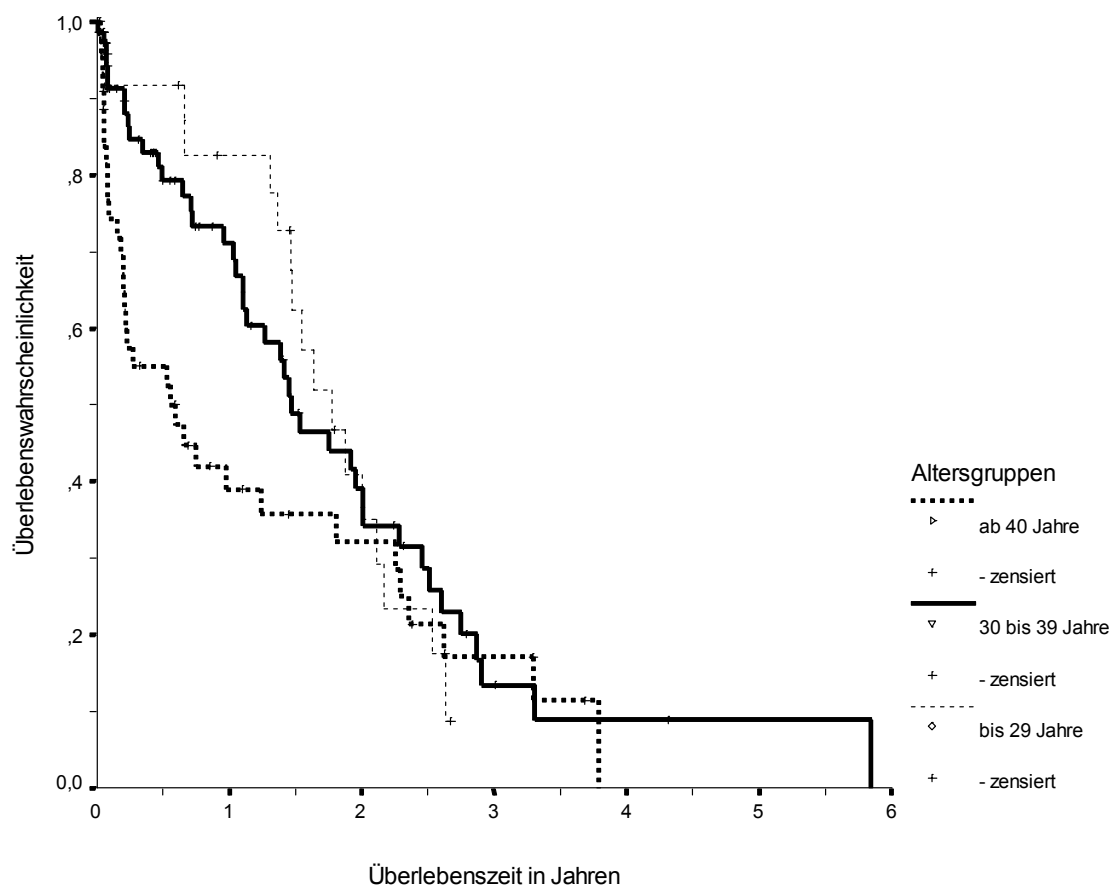


Abb. 2: Kumulatives Überleben nach Altersgruppen (Kaplan-Meier)

Nur im ersten Jahr nach Diagnosestellung der Pc-Pneumonie stellte sich das Alter als signifikant negativer Parameter für das Überleben heraus (Log-rank-Test:  $p=0,0001$ ).

Von 145 Patienten befanden sich 63 zwischen 2 und 365 Tagen in Beobachtung. 46 Patienten verstarben in diesem Zeitraum. Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums (1981-1997) verstarben 92 Patienten. Es handelt sich um 50%, welche innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung verstorben waren. Die Akutmortalität lag bei 31,7%.

Die geringste Überlebenschance wiesen Patienten auf, die über 40 Jahre alt waren. 2 Monate nach Diagnosestellung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie betrug die Überlebenschance in besagter Patientengruppe 73%; nach 6,7 Monaten 50%.

Die höchste Wahrscheinlichkeit zu überleben, hatten Patienten, die jünger als 29 Jahre alt waren. Über 90% lebten länger als 8 Monate; 83% länger als 12 Monate.

In der Gruppe der Patienten im Alter zwischen 30 und 39 Jahren war die Überlebenschance in den ersten beiden Monaten nach Diagnosestellung über 90% wie auch in der Gruppe der unter 29-jährigen im gleichen Zeitraum. Die Überlebensrate der 30- bis 39-Jährigen betrug nach 12 Monaten 71% (Abbildung 3).



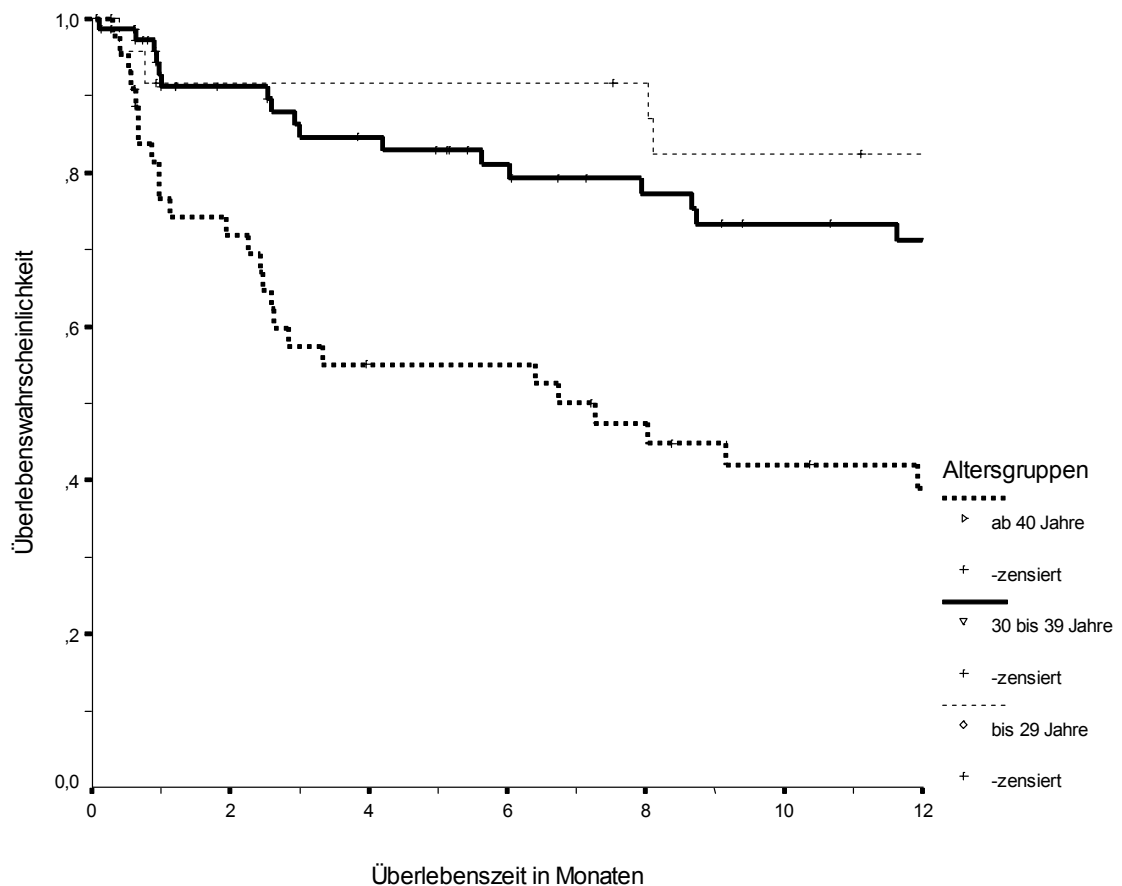


Abb. 3: Akutmortalität nach Altersgruppen (Kaplan-Meier)

Bei 21 Patienten wurde die Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Diagnose binnen eines Monats nach HIV-Diagnose gestellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Überleben dieser Patienten im Vergleich mit denen, bei denen die Zeit zwischen HIV- und Pc-Pneumonie-Diagnose länger als eine Monat war.

### 3.1.3. Erkrankungszeitpunkt der Pc-Pneumonie und Zeitpunkt der AIDS-Erkrankung

Für das Überleben nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie war der Erkrankungszeitpunkt der Patienten (in dieser Untersuchung

gleichbedeutend mit dem Diagnosezeitpunkt) ein signifikanter Parameter (Log-rank Test:  $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ -Test:  $p < 0,05$ ).

Die Prognose war für Patienten, welche vor 1990 erstmalig an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie erkrankten, am schlechtesten und für Patienten nach 1995 am besten. Zwei Jahre nach Krankheitsbeginn hatten Patienten, deren Pc-Pneumonie nach 1995 aufgetreten war, eine Überlebensrate von nahezu 65%. Bei Patienten, die zwischen 1991 und 1994 eine Pc-Pneumonie hatten, bestand für diesen Zeitraum eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 40%, und bei Patienten mit Erkrankungszeitpunkt bis 1990 eine Überlebensrate von 25% (Abbildung 4).

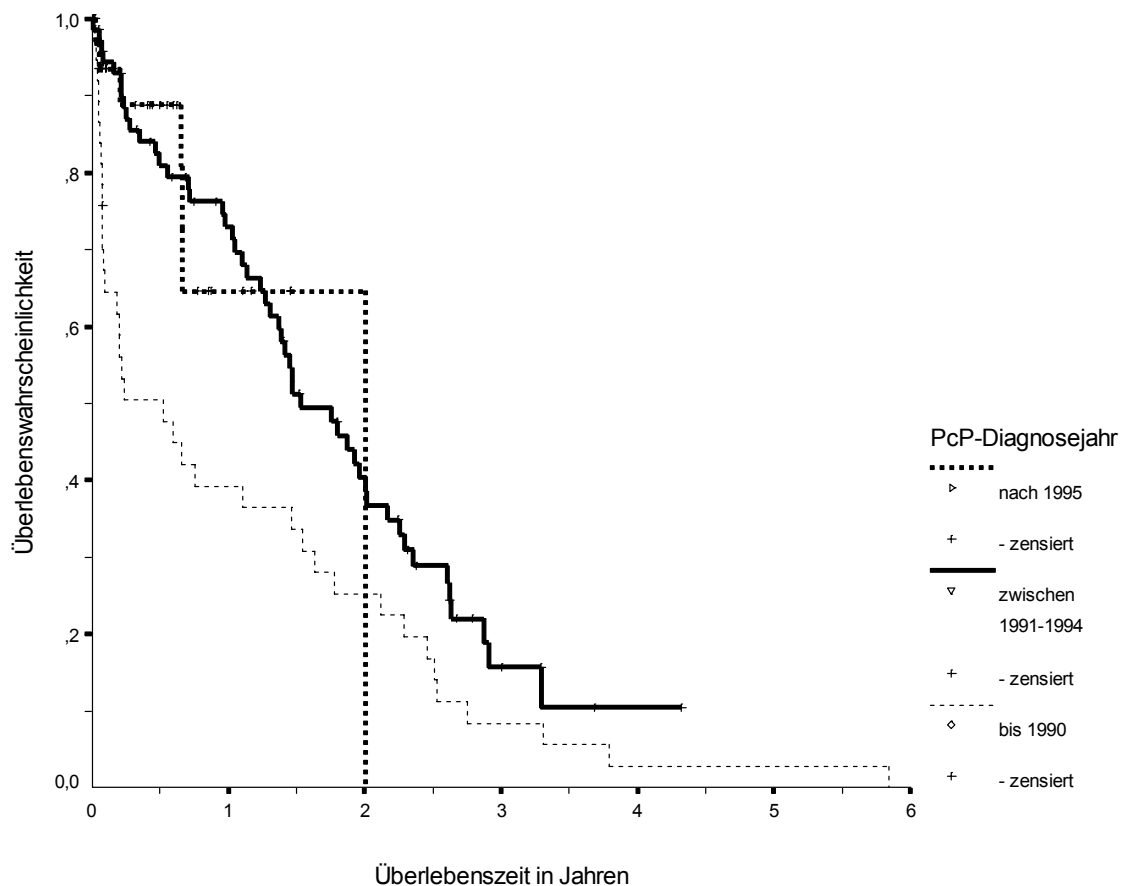


Abb. 4: Überleben nach Jahrgruppen des Erkrankungsbeginns der Pc-Pneumonie (Kaplan-Meier)

In der Gruppe der Patienten, deren Pneumocystis-carinii-Pneumonie vor 1990 aufgetreten war, verstarben 36 von insgesamt 37 Patienten, die im Mittel 13,4 Monate nach Erkrankungsbeginn lebten. In der Gruppe der nach 1990 erstmalig manifestierten Pneumonien überlebten die 56 Verstorbenen 14,9 Monate nach Beginn der Pneumonie. Die Letalität blieb in den Gruppen nahezu gleich; die Mortalität nahm ab (Tabelle 1).

Zeitpunkt der Erkrankung	Anzahl der Verstorbenen (in Prozent)	Letalität (in Prozent)
bis 1990	97	62
Zwischen 1991 und 1994	67	62
nach 1995	20	68

*Tab. 1: Letalität und Mortalität der Patienten in Bezug auf das Jahr der Pc-Pneumonie-Erkrankung*

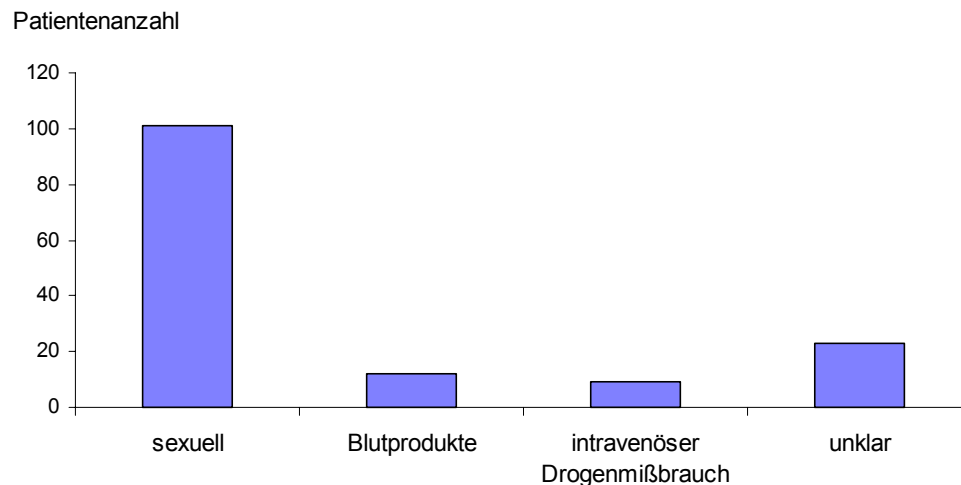
Bei 83 Patienten war die Diagnose des Vollbildes der AIDS-Erkrankung vor Pc-Pneumonie-Diagnose gestellt worden. Für das Überleben der Patienten war

#### **3.1.4. Beobachtungsdauer**

Die Beobachtungsdauer der HIV-Patienten variierte von 7 Tagen bis 15,6 Jahren. Im Mittel waren die Patienten 4,6 Jahre in Beobachtung (Median: 3,7 Jahre, 1.Quartile: 1,7 Jahre).

### 3.2. Risikofaktoren der HIV-Infektion

101 Patienten gaben sexuellen Kontakt als HIV-Transmissionsweg an, 12 Patienten Blutprodukte und 9 Patienten intravenösen Drogenkonsum. Bei 23 Patienten waren zum Übertragungsweg keine Daten vorhanden (Abbildung 5).

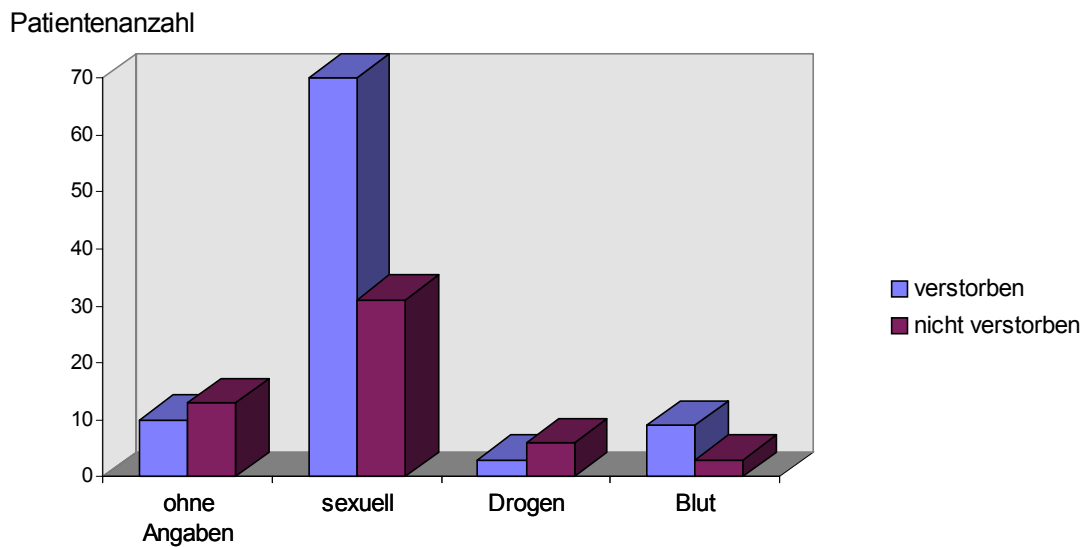


*Abb. 5: Transmissionsmodus der HIV-Infektion  
(Gesamtzahl: n = 145 Patienten)*

In der Gruppe der Patienten mit sexuellem HIV-Transmissionsweg verstarben 70 Patienten (76,1% aller innerhalb des Beobachtungszeitraums Verstorbenen).

Von den Patienten, die über Blutprodukte mit HIV infiziert wurden, verstarben 9 (9,8% aller innerhalb des Beobachtungszeitraums Verstorbenen).

3 Patienten mit intravenösem Drogenkonsum verstarben (3,3%) (Abbildung 6).



*Abb. 6: Absolutzahlen der verstorbenen und überlebenden Patienten unter Berücksichtigung des Transmissionsmodus der HIV-Infektion*

Im Log-rank-Test und unter Hinzuziehung aller signifikanten Variablen nach der Cox-regression-Methode war die Risikogruppenzugehörigkeit kein signifikanter Parameter für die Prognose der Patienten.

### 3.3. Anamnese

Als Symptome wurden am häufigsten Husten, Dyspnoe und Fieber angegeben (Tabelle 1).

Symptom	Zahl der Patienten (in Prozent)
Husten	74,5
Dyspnoe	75,2
Fieber	73,4
Auswurf	38,6
Nachtschweiß	29,0
Gewichtsabnahme	7,6
atemabhängige Thoraxschmerzen	7,6

Tab. 2: Hauptsymptome (Mehrfachnennungen möglich)

Die Dauer der Anamnese belief sich im Mittel auf 49 Tage (Median: 21 Tage, 1.Quartile: 10 Tage). Für das Überleben nach Diagnosestellung war diese nicht signifikant.

### 3.4. Beatmung und Koinfektionen

18 Patienten mußten sich im Verlauf ihrer Erkrankung einer maschinellen Beatmung unterziehen. Der prätherapeutische Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) der beatmeten Patienten betrug im Mittel 46,4 mmHg, die Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) im Mittel 76%. Die Beatmungsdauer variierte von 3 bis 23 Tagen und war im Mittel 9,3 Tage (Median: 6,5 Tage, 1.Quartile: 4,75). Bei 2 Patienten waren zum Beatmungsmodus keine Daten zu erheben. 16 Patienten wurden nach folgendem Modus beatmet (Tabelle 2):

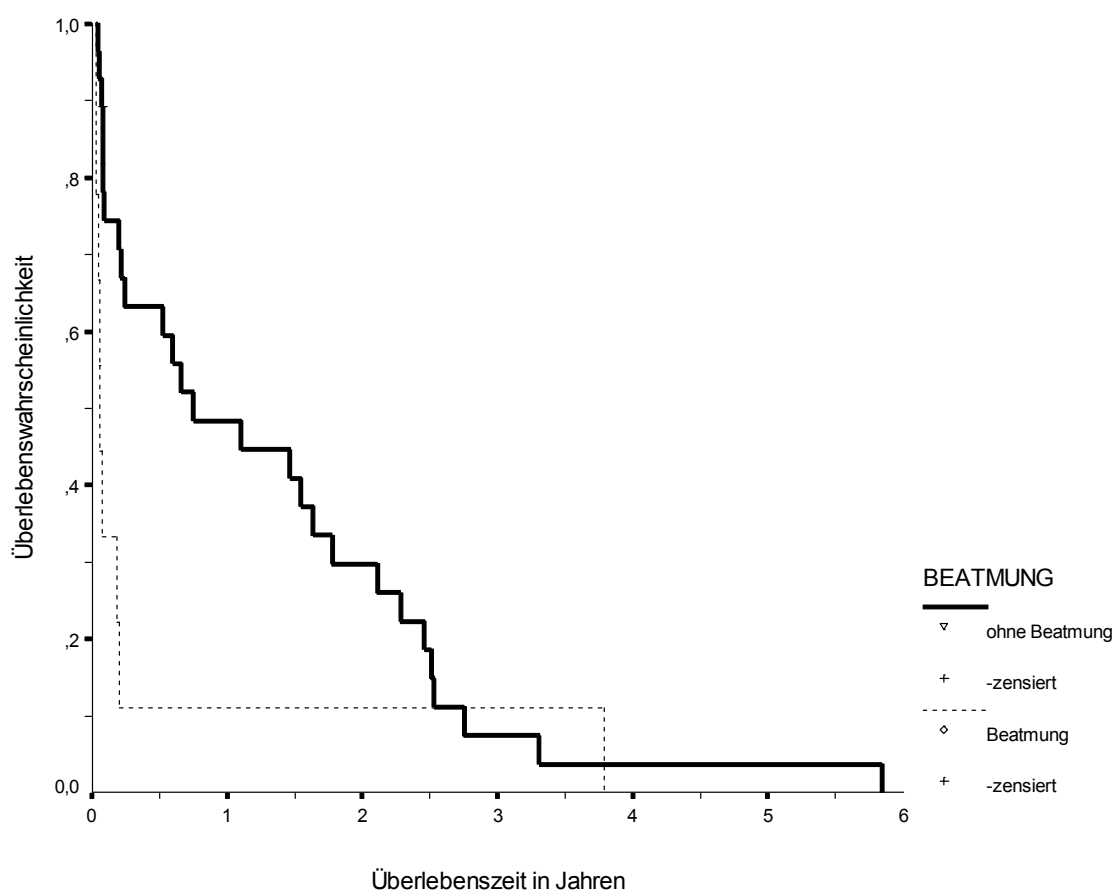
---

Beatmungsmodus	Patientenanzahl (Absolutzahl)
CMV	11
CPAP	3
PCV/DGV	1
SIMV	1

*Tab. 3: Beatmungsmodi der beatmeten Patienten*

Die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung hatte im Log-rank-Test einen grenzgradig nicht signifikanten Einfluß auf die Prognose nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie ( $p=0,0716$ ).

Wenn der Zeitpunkt der Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Diagnose in Jahren hinzugezogen wurde, nahm dieser Einfluß in der Gruppe der bis 1990 diagnostizierten Pneumonien zu (Beatmung mit Diagnosezeitpunkt der Pc-Pneumonie in Jahren:  $p<0,05$ ). Patienten, deren Pneumonie bis 1990 festgestellt wurde und die sich einer maschinellen Beatmung unterziehen mußten, hatten eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Akutmortalität dieser Patientengruppe betrug im ersten Jahr annähernd 90% (Abbildung 7).



*Abb. 7: Überleben der vor 1990 diagnostizierten Pc-Pneumonien unter Berücksichtigung der Beatmung (Kaplan-Meier)*

Von den Nichtbeatmeten mit vor 1990 festgestellter Pc-Pneumonie wurden genauso viele Patienten als verstorben erfasst wie von den Beatmeten (96% versus 100%). Signifikante Unterschiede bestanden lediglich in der mittleren Überlebenszeit und im Median (Tabelle 3).



	Patienten ohne Beatmung	Patienten mit Beatmung
Patientenzahl	28	9
Zahl der Verstorbenen	27	9
mittlere Überlebenszeit	476 Tage	182 Tage
Median	275 Tage	23 Tage

*Tab. 4: beatmete versus nichtbeatmete Patienten mit vor 1990 diagnostizierten Pc-Pneumonien*

Pulmonale Koinfektionen wurden bei 45 Patienten diagnostiziert (Tabelle 3). 100 Patienten wiesen keine Koinfektionen auf.

Koinfektion/Tumor	Patienten (Absolutzahl)
Bakterien	7
Tbc	8
andere Mykobakterien	1
Candida	5
andere Pilze	3
Kaposi Sarkom	3
Viren (CMV,HSV)	13
mehrere Koinfektionen	5

*Tab. 5: Pulmonale Koinfektionen/Tumoren der betroffenen Patienten*

Das Vorhandensein von Koinfektionen hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose der Pneumocystis-carinii-Pneumonie.

### 3.5. Komorbidität

Von 145 Patienten litten 123 unter mindestens einer weiteren HIV-Folgeerkrankung (milde oder AIDS-definierende opportunistische Infektion) (Tabelle 4).

opportunistische Infektion/Tumor	Anzahl der betroffenen Patienten
Candidose	84
Herpes-Infektionen	29
Kaposi-Sarkom	23
Orale „Hairy“-Leukoplakie	20
Cytomegalie-Virus-Infektion	12
Toxoplasmose	8
Kryptosporidiose	6
Salmonellose	5
HIV-Enzephalopathie	5
Mikrosporidien-Infektion	4
Enzephalitis-/myelitis (Erreger unklar)	4
Sepsis (Salmonellen, Erreger unklar)	3
generalisierte atypische Mykobakteriose	3
Non Hodgkin-Lymphome	2
Kryptokokkose	1
ossäre Leishmaniose	1
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	1

*Tab. 6: Häufigkeit opportunistischer/HIV-typischer Infektionen und Tumore  
(Mehrfachnennungen möglich)*

Die gleichzeitige oder vorherige Erkrankung an zusätzlichen Infektionen oder Tumoren hatte eine signifikant negative Bedeutung für das Überleben der Patienten (Log-rank-Test:  $p < 0,01$ ).

Die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit hatten Patienten mit 5 zusätzlichen Infektionen oder Tumoren. Nach 6 Monaten betrug diese 33%; nach weiteren 10,5 Monaten tendierte sie gegen Null.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei geringerer Anzahl zusätzlicher Infektionen oder Tumoren besser und bei Patienten mit nur einer zusätzlichen Infektion oder einem Tumor am besten. In dieser Patientengruppe war die Wahrscheinlichkeit zu überleben nach einem halben Jahr größer als 75% und nach einem Jahr und 4 Monaten größer als 50%. Die Akutmortalität ein Jahr nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Diagnosestellung war in der Gruppe der Patienten mit 3 zusätzlichen Infektionen oder Tumoren mit etwas mehr als 25% am geringsten (Abbildung 8).

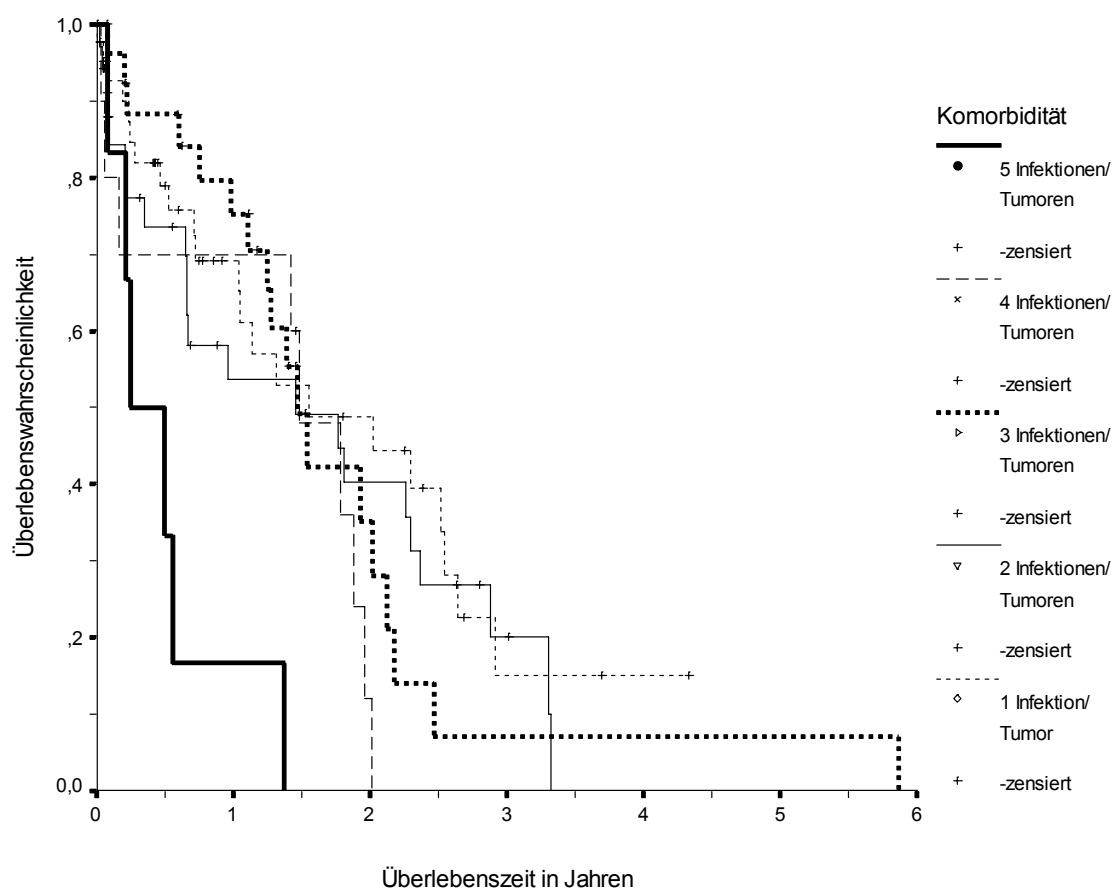


Abb. 8: Überleben unter Berücksichtigung der Komorbidität an HIV-Folgekrankheiten (Kaplan-Meier)

### **3.6. Therapie**

Die primäre Behandlung beinhaltete an erster Stelle die intravenöse Hochdosis-Therapie mit TMP-SMX bei 125 Patienten (86%) und an zweiter Stelle Pentamidin bei 13 Patienten (9%). 5 Patienten wurden mit einer Kombination von Clindamycin und Primaquin behandelt, 2 Patienten mit alleinigen Pentacarinat-Inhalationen. Die Wahl der Primärtherapie hatte bezüglich der Prognose der Pneumocystis-carinii-Pneumonie keinen signifikanten Einfluß.

Bei 64 Patienten (44%) mußte die Therapie im Verlauf umgestellt werden. Von ihnen waren 55 Patienten (40%) mit TMP-SMX als Erstsubstanz behandelt worden. Wesentliche Begründung der Therapieänderung waren bei 18 Patienten allergische Reaktionen, bei 24 Patienten eine nicht absinkende oder steigende LDH und bei 22 Patienten eine klinische und radiologische Verschlechterung.

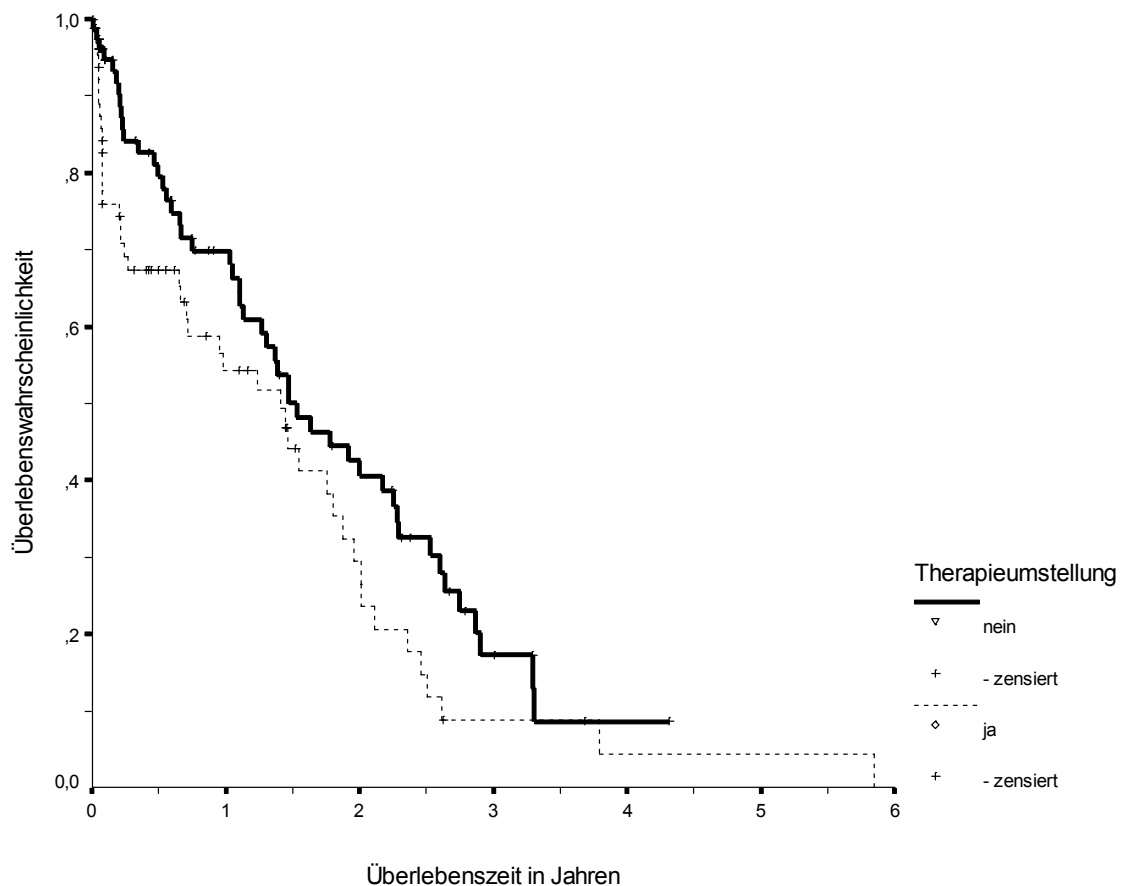
Die Umstellung der Therapie war mit einem grenzgradig negativen nicht signifikanten Einfluß auf das Überleben verbunden (Log-rank-Test:  $p=0,0597$ ).

Nach dem Wechsel erfolgte die Weiterbehandlung bei 41 Patienten mit Pentamidin, bei 11 Patienten mit einer Kombination von Clindamycin und Primaquin, bei je 5 Patienten mit Pentamidin per inhalationem und TMP-SMX, bei 2 Patienten mit Atovaquone und bei einem Patienten mit Dapson. Die nach Therapieänderung verabreichte Substanz war hinsichtlich des Überlebens nicht bedeutsam.

82 Patienten wurden zusätzlich mit Steroiden behandelt, 63 Patienten erhielten keine Steroide. Das Verabreichen von Corticosteroiden hatte keinen Einfluß auf das Überleben.

Bei den Patienten der Gruppe ohne Therapieumstellung bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit, zu überleben. Eineinhalb Jahre nach Diagnosestellung der

Pneumonie war die Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen nahezu gleich (ca. 50%). Weitere eineinhalb Jahre später betrug die Überlebensrate in der Patientengruppe ohne Therapieumstellung 17% und in der anderen Gruppe 8% (Abbildung 9).

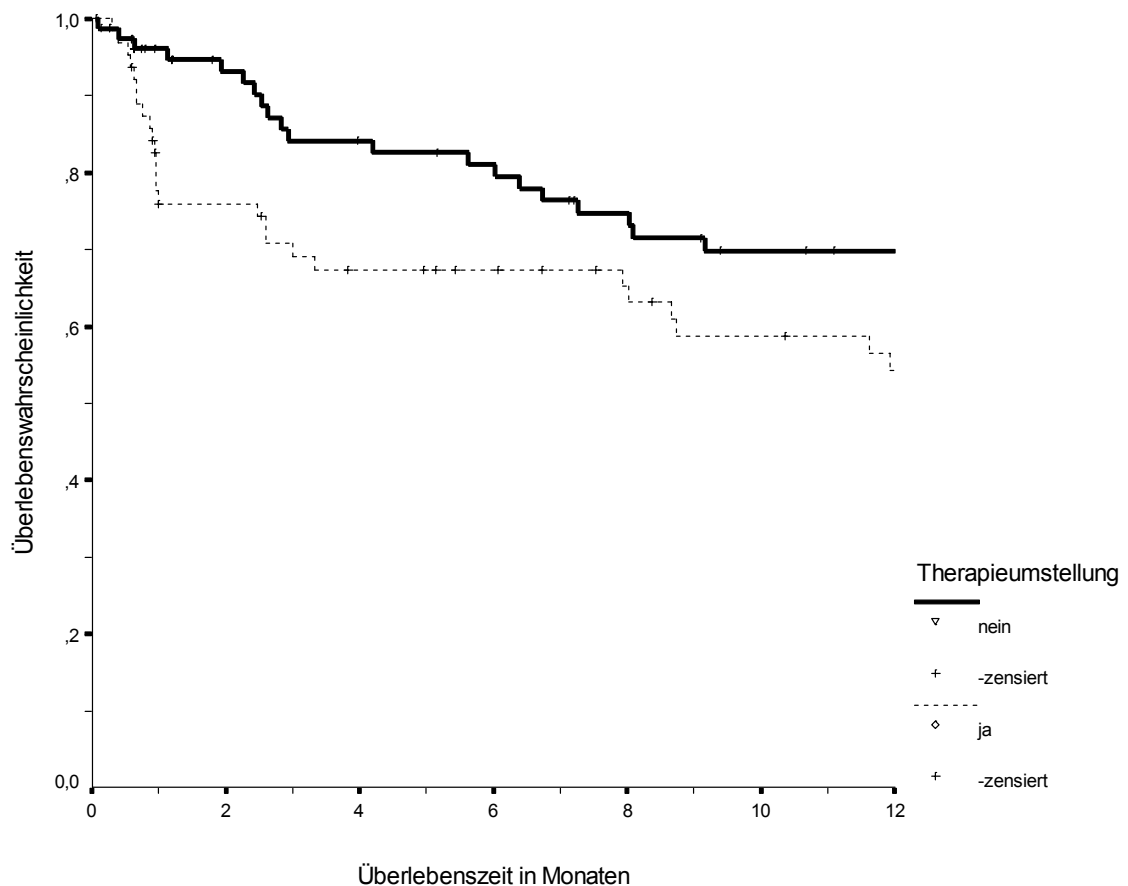


*Abb. 9: Überleben in Abhängigkeit von der Therapieumstellung  
(Kaplan-Meier)*

Die grenzgradig nicht signifikante Bedeutung der Therapieumstellung für den gesamten Überlebenszeitraum der Patienten, welche sich als Trend deutlich abzeichnete, verstärkte sich im ersten Jahr nach Diagnosestellung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie zu einem Parameter mit signifikant negativem Einfluß auf das Überleben (Log-rank-Test:  $p < 0,05$ ).

Patienten deren Therapie umgestellt wurde, hatten eine geringere Überlebenschance als solche ohne Therapieumstellung. Nach 12 Monaten war in der Patientengruppe ohne Therapieumstellung eine Überlebensrate von 70% zu verzeichnen. Diese wurde in der anderen Gruppe 3 Monate nach Diagnosestellung der Pneumonie unterschritten. Ein Jahr nach Pneumoniediagnose hatten Patienten mit Therapieumstellung eine Überlebenschance von 54%. Patienten dieser Gruppe lebten im Mittel 45 Tage kürzer als Patienten ohne Therapieumstellung.

Von insgesamt 46 verstorbenen Patienten war bei 26 die Therapie im Verlauf umgestellt worden. Das ist ein Anteil von 41% aller Patienten mit Therapieumstellung. In der Patientengruppe ohne Umstellung verstarben 20 im ersten Jahr nach Pc-Pneumonie-Diagnosestellung (25% aller Patienten ohne Therapieumstellung) (Abbildung 10).



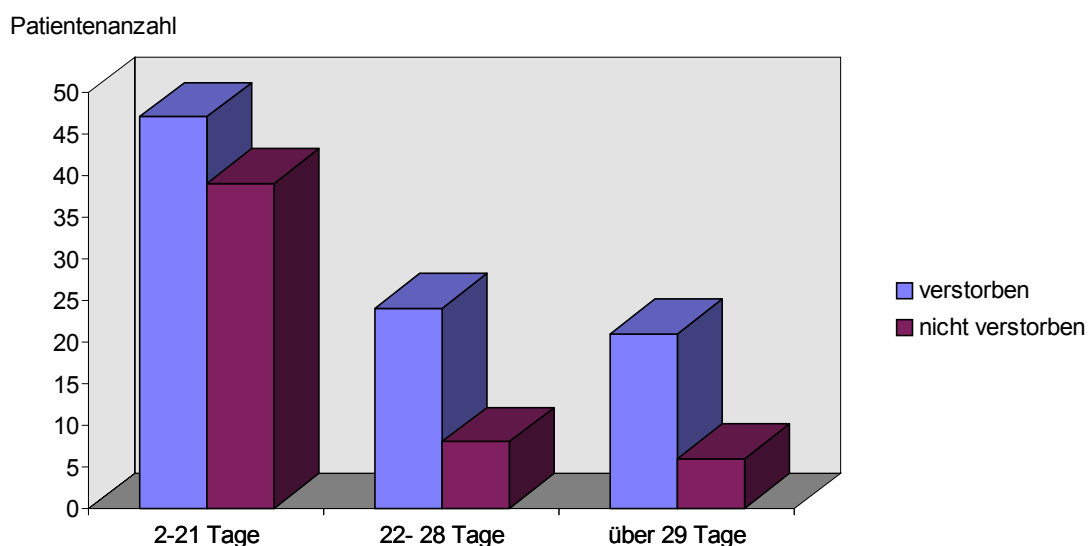
*Abb. 10: Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung der Therapieumstellung (Kaplan-Meier)*

Der Umsetzungsgrund hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

### **3.7. Therapie-und Aufenthaltsdauer**

Die Dauer der Therapie variierte von 2 Tagen (fehlende Nachbehandlung) bis 130 Tagen und war mit der Aufenthaltsdauer annähernd identisch. Im Mittel wurden die Patienten 23 Tage behandelt (Median: 21 Tage, Standardabweichung: 14.994 Tage, Standardfehler: 1,24 Tage).

Die Aufenthaltsdauer war im  $\chi^2$ -Test ein signifikanter Parameter für das Überleben ( $p < 0,05$ ) (Abbildung 11).



*Abb. 11: Absolutzahlen der verstorbenen und überlebenden Patienten unter Berücksichtigung der Aufenthaltsdauer*

In der Gruppe der Patienten, die kürzer als 21 Tage stationär behandelt wurden, überlebten 73,6% aller Überlebenden im Gegensatz zu 15,1% aller überlebenden Patienten, die zwischen 22 und 28 Tagen in der Klinik verbrachten und 11,3% aller Überlebenden, die länger als 29 Tage im Krankenhaus waren.

Im Vergleich aller signifikanter Parameter mit der Cox-regression-Methode war die Aufenthaltsdauer eine abhängige Variable.



### **3.8. Verlaufsbeobachtung**

#### **3.8.1. Fieber**

Während des Aufenthalts kam es bei 97 Patienten (67%) zum Auftreten von Fieber bzw. hielt das anamnastisch bekannte Fieber zwischen einem und 26 Tagen an.

Das Vorhandensein von Fieber war in der Linear-by-Linear-Association im  $\chi^2$ -Test ein signifikanter Parameter für das Überleben der Patienten ( $p < 0,05$ ). Dieser Einfluß war in den anderen statistischen Tests nicht vorhanden.

#### **3.8.2. Laktatdehydrogenase**

Vor Therapiebeginn und im Verlauf der Infektion wurde die Laktatdehydrogenase (LDH) bestimmt (Normwert bis 240 U/l). Die LDH betrug im Mittel 477 U/l.

Nur für Patienten mit initial hohen LDH-Werten ergab sich eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Akutmortalität. Diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,058$ ) (Abbildung 12).

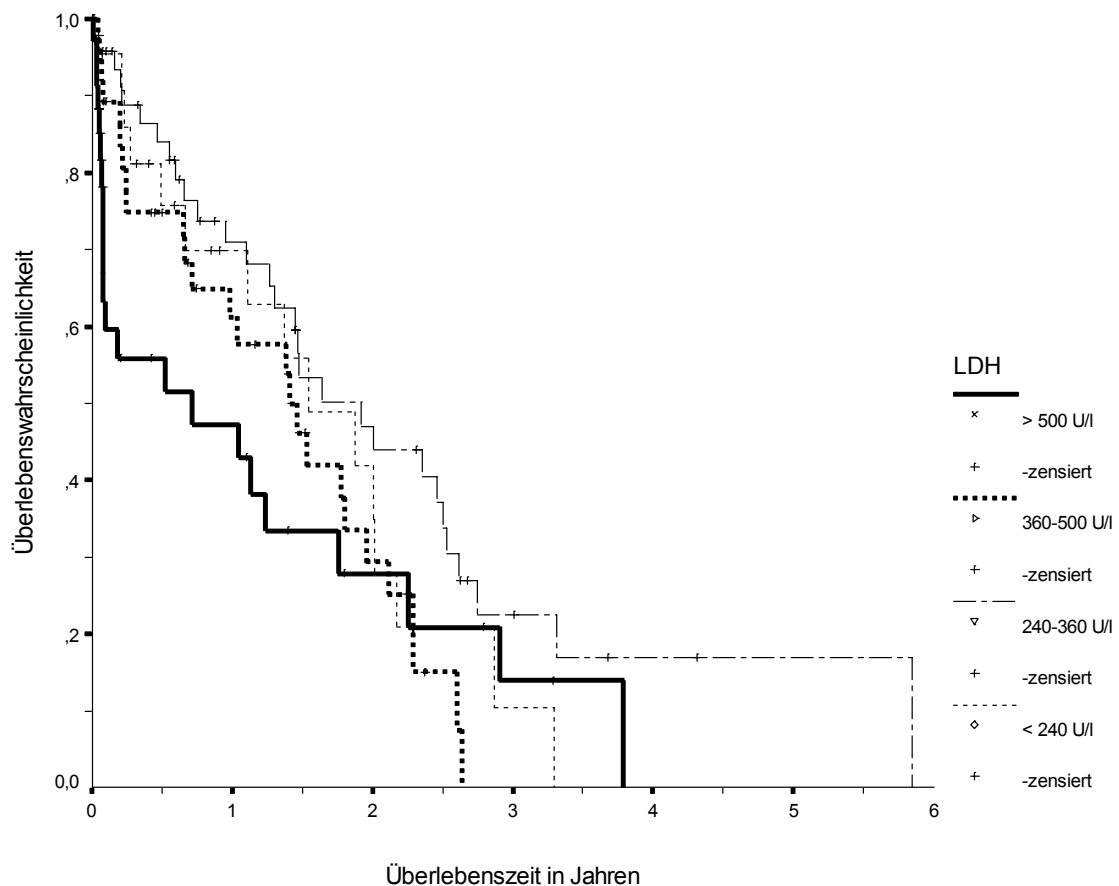


Abb. 12: Überleben unter Berücksichtigung der LDH (Kaplan-Meier)

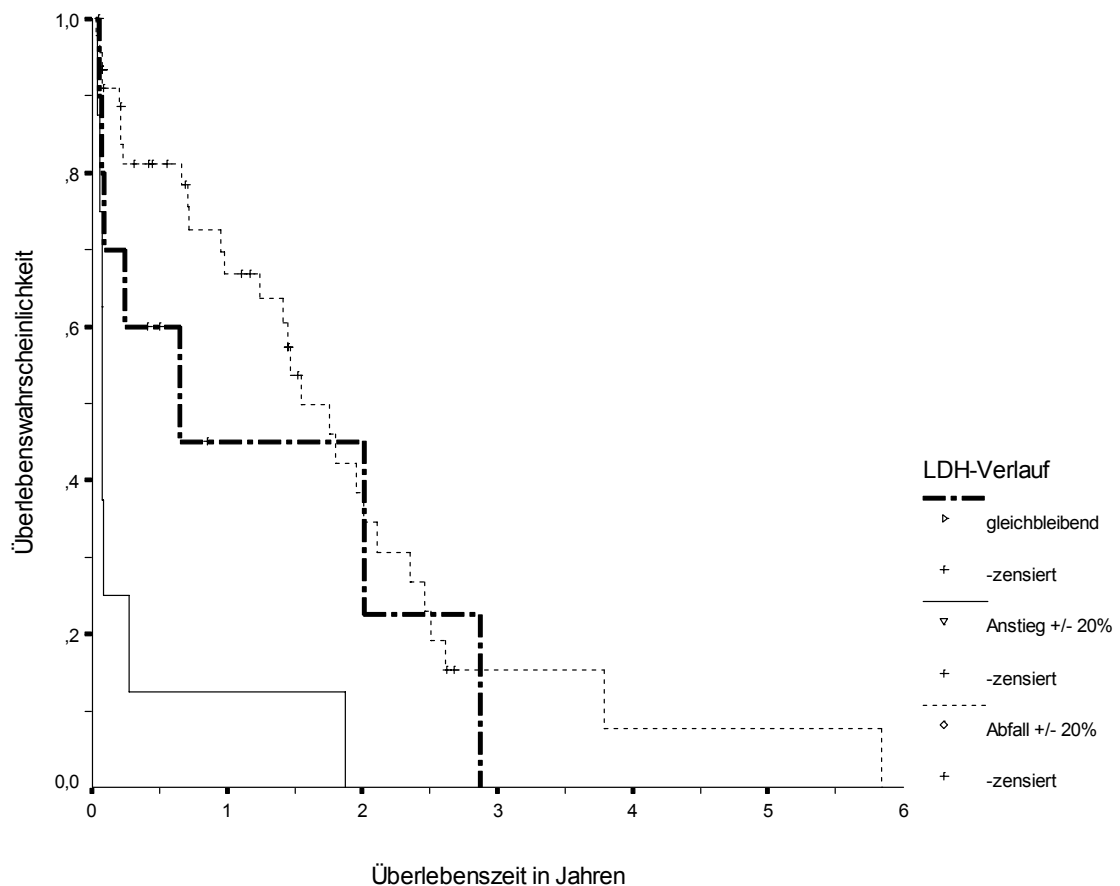
Bei 75 Patienten fiel die LDH im Verlauf, bei 33 Patienten stieg sie im Verlauf an, bei 32 stagnierte sie im Verlauf, und bei 5 Patienten waren keine Daten vorhanden.

Der LDH-Verlauf unter der zur Therapie als erste verabreichten Substanz stellte sich als unbedeutend heraus. Allerdings war für die Prognose der Pneumocystis-carinii-Pneumonie der LDH-Verlauf unter der nach Umsetzung der Therapie verwendeten Substanz signifikant (Log-rank-Test:  $p=0,0002$ ). Die höchste Überlebensrate hatten Patienten, deren LDH-Werte unter der zweiten Therapie abfielen (über 40% 2 Jahre nach Pc-Pneumonie-Diagnosestellung). Bei Patienten mit gleichbleibenden LDH-Werten betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren 23 %.

Die geringste Wahrscheinlichkeit, zu überleben hatten Patienten, deren LDH-Werte im Verlauf der zweiten Therapie anstiegen. 3 Monate nach Diagnose der

Pneumocystis-carinii-Pneumonie war die Überlebensrate bei 12%; nach weniger als 2 Jahren waren alle Patienten dieser Gruppe verstorben (Abbildung 13).

Dieser Einfluß wurde durch die anderen statistischen Verfahren nicht bestätigt.



*Abb. 13: Überleben unter Berücksichtigung des LDH-Verlaufs nach  
Therapieumstellung (Kaplan-Meier)*

Die Variabilität der LDH-Werte, die der LDH-Werte-Minima- und Maxima und die der LDH-Mittelwerte waren für die Prognose der Pneumocystis-carinii-Pneumonie nicht von Bedeutung.

### 3.8.3. Serum-Natrium

Das Serum-Natrium betrug im Mittel 136.3 mmol/l. Betrachtet man das Überleben der Patienten, so hatte der Natrium-Wert keinen signifikanten Einfluß.

### 3.8.4. Neutrophile Granulozyten

Die Neutrophilen Granulozyten wurden bei Aufnahme bei allen Patienten bestimmt. Ihre Anzahl im Blut variierte bei 141 Patienten von 0,08 bis  $11,54 \times 10^9/l$ . Der Mittelwert betrug  $3,64 \times 10^9/l$ , der Median  $2,92 \times 10^9/l$  (1.Quartile:  $1,76 \times 10^9/l$ ). Die Neutrophilen Granulozyten waren bezüglich des Überlebens nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie unbedeutend.

### 3.8.5. C-reaktives Protein

Bei 99 Patienten lagen Daten zum C-reaktiven Protein (CRP) vor, welches im Mittel 52 mg/l betrug (Abbildung 14).

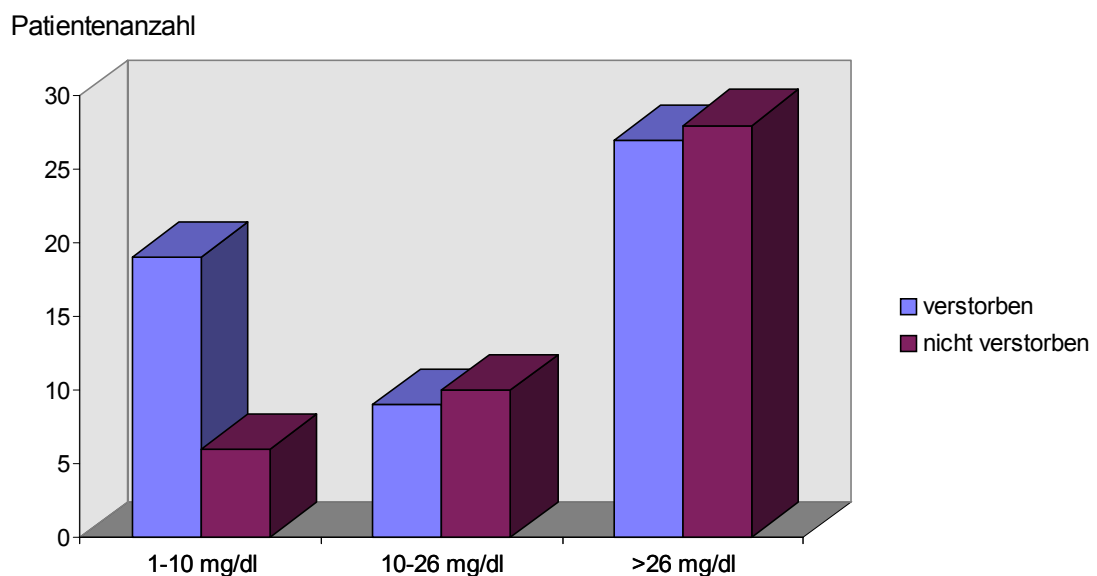


Abb. 14: Absolutzahlen der verstorbenen und überlebenden Patienten unter Berücksichtigung des CRP-Wertes

---

In der Gruppe der Patienten mit einem CRP unter 10 mg/dl verstarben 76% (19 Patienten). 20,6% der Gesamtzahl der Verstorbenen stammten aus dieser Gruppe. Von Patienten mit einem CRP-Wert über 26 mg/dl starben 49,1% (29,3% aller Verstorbenen). Bei Patienten, bei denen ein C-reaktives Protein zwischen 10 und 25 mg/dl gemessen wurde, war die geringste Sterblichkeit zu beobachten (9,8% aller Verstorbenen).

Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit war das C-reaktive Protein bedeutungslos. Ebenso wenig war unter Hinzuziehung der anderen signifikanten Parameter im Cox-regression-Modell ein signifikanter Einfluß vorhanden.

### **3.8.6. CD4+-Zellzahl**

132 Patienten hatten im Mittel 49,5 CD4-positive T-Lymphozyten/ $\mu$ l Blut (Median: 20 / $\mu$ l, 1.Quartile: 10/ $\mu$ l).

Die CD4+-Zellzahl hatte keinen signifikanten Einfluß auf das Überleben.

### **3.8.7. Arterielle Blutgasanalyse (BGA)**

Der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) war bei 108 Patienten im Mittel 71 mmHg, der Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) bei 107 Patienten im Mittel 34 mmHg und die Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) betrug bei 105 Patienten im Mittel 90,5 %. Die BGA wurde bei 19 Patienten unter Sauerstoffinsufflation (zwischen 2 und 25 l Sauerstoff/min.) durchgeführt.

Der  $pO_2$  und die  $SO_2$  hatten keine signifikante Bedeutung für das Überleben der Patienten.

Im Log-rank-Test war der Kohlendioxidpartialdruck ein für das Überleben signifikanter Parameter ( $p < 0,01$ ). Patienten mit einem  $pCO_2$  bis 32,1 mmHg hatten gegenüber Patienten mit einem höheren  $pCO_2$  eine deutlich schlechtere Prognose hinsichtlich des Überlebens. Nach einem halben Jahr betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit in dieser Gruppe 48%. In der Gruppe der Patienten mit einem  $pCO_2$  über 35,2 mmHg war diese zu diesem Zeitpunkt

77%. Die beste Überlebensprognose hatten Patienten mit einem  $p\text{CO}_2$ -Wert zwischen 32,1 und 35,2 mmHg (Abbildung 15).

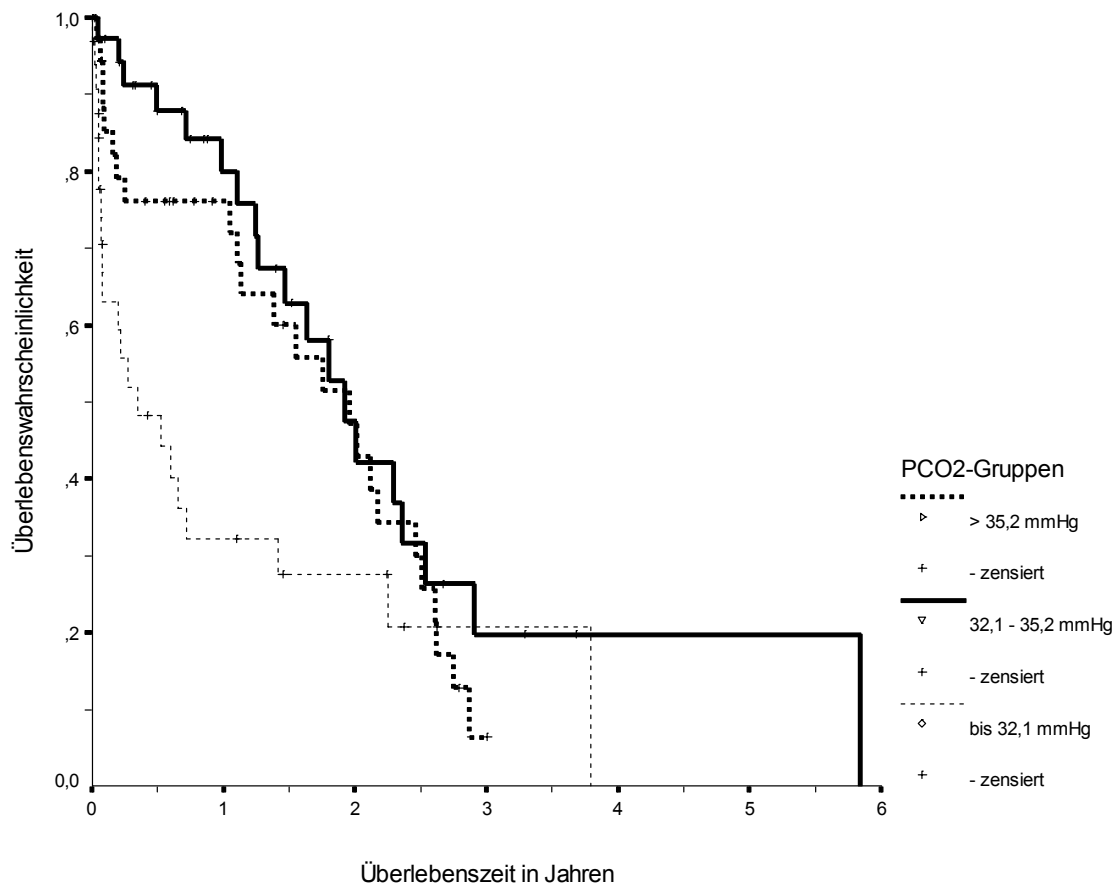


Abb. 15: Überleben in Abhängigkeit des  $p\text{CO}_2$ -Wertes (Kaplan-Meier)

Bei 103 Patienten konnte die arterio-alveoläre Sauerstoffdifferenz ( $\text{AaDO}_2$ ) anhand von arteriellem  $p\text{CO}_2$ , inspiratorischem  $p\text{CO}_2$  und  $p\text{O}_2$  berechnet werden. Diese variierte von 3 bis 103 mmHg. Der Median lag bei 37 mmHg, der Mittelwert bei 35 mmHg (Standardabweichung: 28,9 mmHg, Standardfehler: 2,45 mmHg).

Die arterio-alveoläre Sauerstoffdifferenz hatte keine signifikante Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie.

### **3.9. Radiologie**

Ein Röntgen-Thorax-Übersichtsbild wurde bei allen 145 Patienten vor Therapiebeginn angefertigt und entsprechend der Ausdehnung der Infiltrate beurteilt (Thorax-Grading).

13 Patienten wiesen keine Infiltrate als Korrelat der Pneumocystis-carinii-Pneumonie auf. Bei 29 Patienten konnten im Thorax-Übersichtsbild diskrete interstitielle Infiltrate diagnostiziert werden. 68 Patienten hatten röntgenologisch nachweisbare disseminierte interstitielle bzw. mäßig ausgeprägte Infiltrate. Konfluierende, ausgeprägte Infiltrate konnten bei 34 Patienten beobachtet werden. Eine radiologisch weiße Lunge bei klinischem "adult respiratory distress syndrome" (ARDS) bestand primär bei einem Patienten.

Anhand des Röntgen-Thorax-Bildes wurde auch die Lokalisation der Pneumonie beurteilt. Bei 57 Patienten bestand ein Befall beider Lungen, bei 31 Patienten ein ausschließlicher Befall der Lungenoberfelder, bei 20 Patienten waren hauptsächlich die Lungenmittelfelder von der Pneumonie betroffen, und bei 24 Patienten waren vorrangig die Lungenunterfelder befallen.

Die Lokalisation der Infiltrate hatte weder im Log-rank-Test noch im  $\chi^2$ -Test eine signifikante Bedeutung für die Lebenserwartung nach überstandener Pneumocystis-carinii-Pneumonie.

Das Thorax-Grading war im Log-rank-Test eine Variable mit Einfluß auf das Überleben ( $p=0,0252$ ). In den ersten zwei Jahren nach Pc-Pneumonie-Diagnose hatten Patienten ohne Infiltrate die beste Prognose. Danach standen Patienten ohne und mit konfluierenden Infiltraten und einer besseren Prognose solchen mit diskret interstitiellen und disseminiert interstitiellen Infiltraten und einer schlechteren Prognose gegenüber (Abbildung 16).

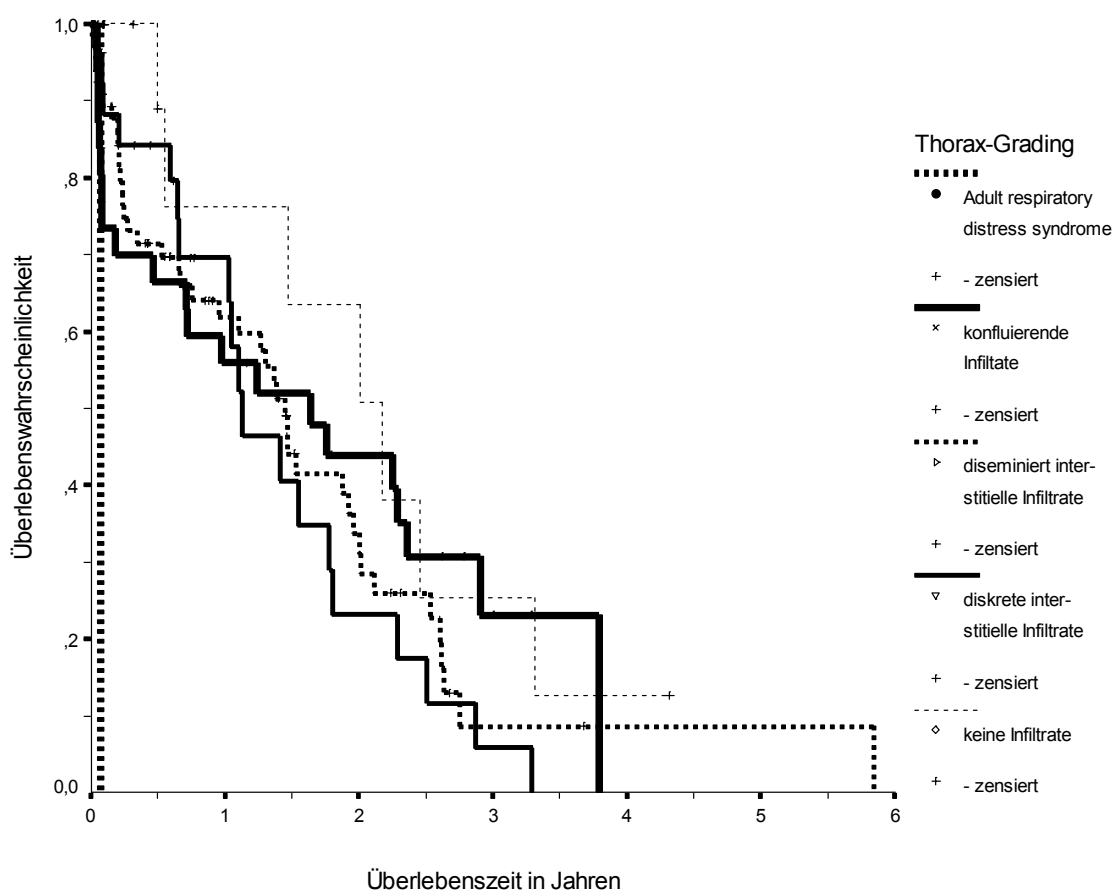


Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit vom Thorax-Grading (Kaplan-Meier)

### 3.10. Prophylaxe und antiretrovirale Therapie

Zur Primärprophylaxe war in einem Fall Cotrimoxazol gegeben worden, und in 51 anderen waren Pentamidin-Inhalationen erfolgt. 93 Patienten hatten keine Primärprophylaxe erhalten. Die Prophylaxedauer variierte zwischen 2 und 1813 Tagen und betrug im Mittel 632 Tage (Median: 583 Tage, Standardabweichung: 515,5 Tage, Standardfehler: 92,6 Tage).

Die Durchführung einer Primärprophylaxe hatte keinen signifikanten Einfluß auf das Überleben.



---

44 Patienten führten die Prophylaxe bis zum Krankheitsausbruch durch. Ob bis zur Erkrankung an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie eine Prophylaxe durchgeführt wurde, war für das spätere Überleben nicht signifikant.

Von 93 Patienten, die keine Primärprophylaxe durchführten, erkrankten 33 zusätzlich zu Pneumocystis carinii an mindestens einer weiteren Koinfektion. In der Gruppe der Patienten mit Primärprophylaxe erkrankten 12 von 52 Patienten an einer Koinfektion. Diese unterschiedliche Verteilung hatte für das Überleben der Patienten keine signifikante Bedeutung.

58 Patienten führten vor der Pneumocystis-carinii-Pneumonie eine antiretrovirale Therapie durch. 45 Patienten mit Zidovudin, 8 Patienten mit Didanosin, 3 Patienten mit Zalcitabin und 2 Patienten mit Saquinavir. Die Einnahme einer antiretroviralen Therapie war für das Überleben nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie ohne signifikante Bedeutung.

### **3.11. Überleben**

Zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes (05.02.1997) waren 53 Patienten am Leben, welche im Mittel 11,6 Monate nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Diagnose überlebt hatten.

92 Patienten (63%) waren an den Folgen der HIV-Infektion verstorben. Diese hatten im Mittel 14,3 Monate nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Diagnose gelebt (Median: 11,9 Monate, Standardfehler: 42 Tage).

Davon verstarben 30 Patienten (21%) in den ersten 3 Monaten nach Diagnosestellung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie und 46 Patienten im ersten Jahr.

Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten betrug 20,5 Monate, die mediane Überlebenszeit 17,8 Monate (Standardfehler: 58 Tage).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nach 18 Monaten 50% (Abbildung 17).

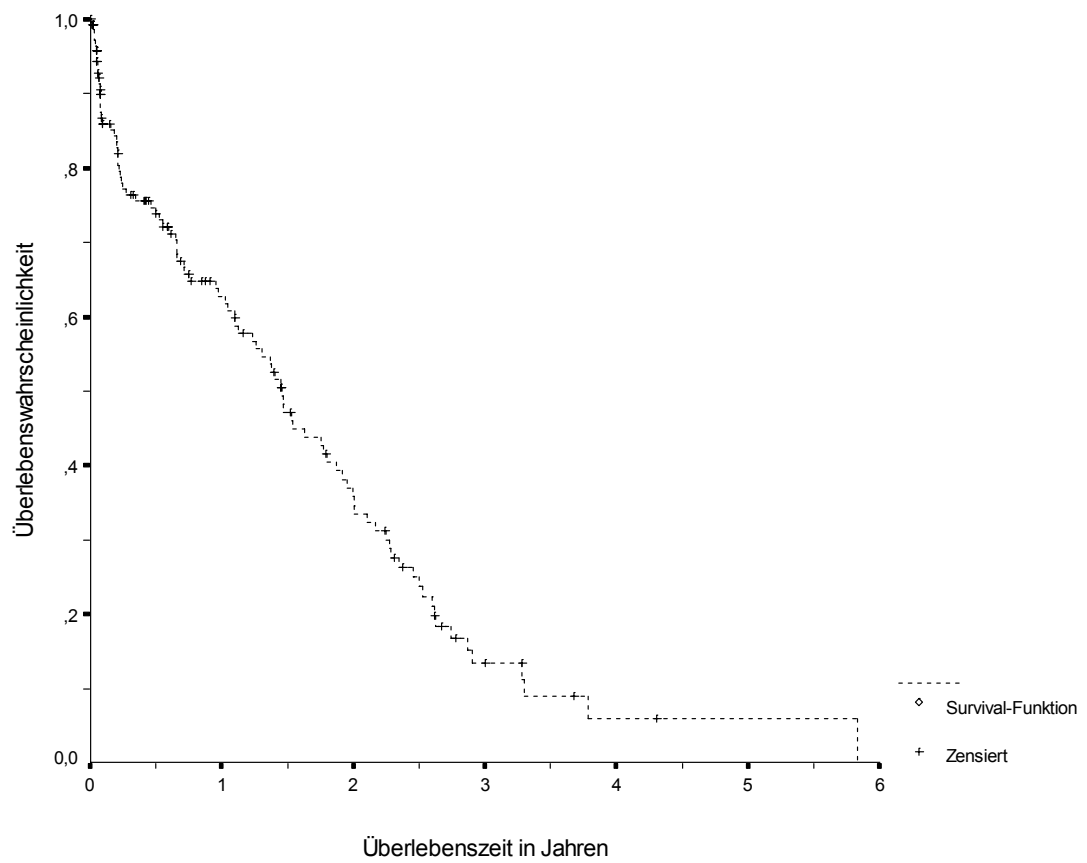


Abb. 17: Überleben des Gesamtkollektivs

## **IV. Diskussion**

### ***4.1. Patientenverteilung***

In diesem Kollektiv lag der Anteil der Männer etwas höher als derjenige, der im gleichen Zeitraum als AIDS-Fälle in der Bundesrepublik Deutschland gemeldeten Patienten (Bundesrepublik Deutschland: 83,4%; beobachtetes Kollektiv: 96,5%) [25].

Das Geschlecht erwies sich als nicht signifikanter, prognostischer Parameter für das Überleben unseres Patientenkollektivs.

Im ersten Jahr nach Diagnose der Pc-Pneumonie hatten Patienten, die über 40 Jahre alt waren, die niedrigste Überlebensrate.

Dieses Resultat entspricht dem einer retrospektiven Untersuchung von 40 Patienten mit Erstmanifestation einer Pc-Pneumonie, welche mit zunehmendem Alter eine höhere Mortalität aufwies [36].

Im Gegensatz zu dieser Analyse hatte das Alter in einer anderen retrospektiven Studie 58 HIV-positiver Patienten mit Erstepisoden einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie keine signifikante Bedeutung für das Überleben der Patienten [4].

Beide Studien untersuchten eine wesentlich geringere Fallzahl.

Die Verteilung der HIV-Risikofaktoren bezüglich der homo-bzw. bisexuellen Männer, welche 1996 in Deutschland registriert wurden, war nahezu identisch mit der Verteilung unserer Patienten, die sich über den sexuellen Transmissionsweg mit HIV infiziert hatten und an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie erkrankt waren (55% in Deutschland versus 68,97% im beobachteten Kollektiv) [25]. Aufgrund der gemeinsamen Erfassung heterosexueller und homosexueller HIV-Transmission, war es nicht möglich, die Anzahl heterosexuell HIV-Infizierter im eigenen Kollektiv eindeutig zu bestimmen.

Die Patientengruppe, welche sich über intravenösen Drogenmißbrauch mit HIV angesteckt hatte, war im eigenen Kollektiv lediglich halb so häufig vertreten wie bei den in Deutschland gemeldeten AIDS-Fällen.

Es ist davon auszugehen, daß von Patienten mit intravenösem Drogenmißbrauch überwiegend andere Versorgungsmöglichkeiten genutzt wurden.

Demgegenüber war der Anteil von Patienten mit Hämophilie höher. Dies dürfte auf die langjährige Betreuung von Kohorten hämophiler Patienten an unserer Institution zurückzuführen sein.

#### ***4.2. Risikofaktoren der HIV-Infektion***

Laing et al. [34] verglichen Pneumocystis-carinii-Pneumonien bei Patienten, welche sich über intravenösen Drogenmißbrauch mit HIV infiziert hatten mit Pc-Pneumonien anderer HIV-Risikogruppen und stellten fest, daß begleitende bakterielle Koinfektionen häufiger bei ersterer Patientengruppe auftraten. Außerdem war die Überlebenszeit der über Drogenmißbrauch infizierten Patienten kürzer und die Einnahme antiretroviraler Medikamente signifikant geringer [34].

Im beobachteten Kollektiv bestätigten sich diese Ergebnisse nicht. Begleitende pulmonale Koinfektionen und die Einnahme antiretroviral wirksamer Medikamente hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose der Pc-Pneumonie. Dies könnte in der geringen Fallzahl der intravenösen Drogenkonsumenten und im häufigeren Ausscheiden aus der Nachverfolgung dieser Patienten begründet sein.

### **4.3. Komorbidität**

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nahm mit der Anzahl an zusätzlichen Infektionen oder Tumoren ab. Dies ist klinisch plausibel.

Ewig et al. [20] fanden gehäuft niedrigere immunologische Parameter ( $\gamma$ -Globuline, Lymphocyten) bei Patienten mit schlechterer Prognose und niedrigere CD8-Zellzahlen. Eine Bedeutung zusätzlicher Infektionen oder Tumoren für das Überleben wurde nicht untersucht.

### **4.4. Schwere der HIV-Infektion**

In unserer Studie stellte die CD4+ T-Lymphozytenzahl keinen signifikanten prognostischen Parameter für die Prognose der Pc-Pneumonie dar. Dieses Ergebnis wird durch die Resultate anderer Analysen unterstützt [4,19,20,29].

Die Diagnosestellung des Vollbildes der AIDS-Erkrankung vor der Pneumonie-Diagnose hatte im beobachteten Kollektiv keinen Einfluß auf das Überleben.

### **4.5. Bedeutung der Schwere der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (spezifische Parameter)**

#### **4.5.1. Röntgen-Thorax**

Die höchsten Überlebensraten wiesen Patienten ohne Infiltrate und mit diseminert-interstitiellen Infiltraten auf.

Dieses Ergebnis bestätigt eine in den Jahren 1980 bis 1987 durchgeführte retrospektive Studie, die ergab, daß Patienten mit einem pathologischen Röntgen-Thorax-Bild im Vergleich zu solchen mit normalem Röntgenbild einen Trend zur höheren Krankenhausmortalität aufwiesen [36].

In einer weiteren Studie mit dergleichen Fallzahl wie in unserer Untersuchung hatten radiologische Manifestationen der Pc-Pneumonie keine signifikante Bedeutung für das Überleben der Patienten [29].

#### **4.5.2. Laktatdehydrogenase**

Ein LDH-Wert über 360 U/l war mit einer grenzgradig signifikant geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden. Dies stimmt mit einer prospektiven Studie von Garay und Greene überein, die dem LDH-Wert diagnostische und prognostische Aussagekraft beimißt. Überlebende Patienten hatten signifikant niedrigere initiale LDH-Werte [23].

Auch in anderen Studien war eine niedrigere LDH mit einer besseren Prognose verbunden [20,29,56].

Jüngere Studien an deutlich geringeren Patientenzahlen zeigten keine signifikante Korrelation der LDH mit der Prognose [4,19].

Patienten mit steigenden LDH-Werten nach Therapieumstellung hatten die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese Beobachtung stützt die These der LDH als Verlaufsparemeter der Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Die Aussage wird jedoch durch die niedrige Patientenzahl eingeschränkt.

#### **4.5.3. Blutgasanalyse**

Patienten mit geringerer respiratorischer Funktionseinschränkung, gemessen anhand der Atemfrequenz und des AaDO<sub>2</sub>, hatten nach einer von Kovacs et al. veröffentlichten Untersuchung eine höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben [31].

Die arterio-alveoläre Sauerstoffdifferenz erwies sich auch in anderen Studien als prognostischer Paremeter [20,36], was sich im beobachteten Kollektiv nicht bestätigte.

Bei unseren Patienten war die Überlebensprognose in der Gruppe am schlechtesten, die einen Kohlendioxidpartialdruck unter 32,1 mmHg hatten. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, daß eine intermittierende O<sub>2</sub>-Insufflation möglicherweise nicht kontinuierlich in den Krankenakten dokumentiert wurde und insofern zu einer falschen Berechnungsgrundlage geführt haben könnte.

Übereinstimmend mit diesem Ergebnis, wurde in einer anderen Studie bei Patienten mit niedrigeren  $p\text{CO}_2$ -Werten eine signifikant höhere Mortalität festgestellt [29].

#### **4.5.4. Beatmung**

Die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung während des Klinikaufenthalts, die als Ausdruck der Schwere der respiratorischen Insuffizienz zu werten ist, hatte lediglich einen grenzgradig nicht signifikanten Einfluß auf das Überleben aller Patienten. Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs ist die Beatmung ein zu vernachlässigender Parameter.

Bei Patienten, deren Pneumocystis-carinii-Pneumonie vor 1990 festgestellt wurde und die beatmet werden mußten, betrug die Wahrscheinlichkeit, zu versterben im ersten Jahr annähernd 90%.

Grund hierfür könnte eine weniger restriktive Indikationsstellung der maschinellen Beatmung nach 1990 gewesen sein. Auch schwer quantifizierbare qualitative Aspekte der Beatmung können prognoseverbessernd gewirkt haben.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei Patienten, deren Pneumocystis-carinii-Pneumonie vor 1990 festgestellt wurde und bei denen sich keine Notwendigkeit zur Beatmung ergab, ähnlich gering. Patienten dieser Gruppe hatten eine deutlich längere mittlere Überlebenszeit als beatmete Patienten, die vor 1990 an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie erkrankten. Insofern hatte die Durchführung einer Beatmung Einfluß auf die mittlere Überlebenszeit der Patienten, deren Pneumocystis-carinii-Pneumonie vor 1990 festgestellt wurde.

#### **4.6. Bedeutung der Schwere der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (unspezifische Parameter)**

##### **4.6.1. Anamnese/-dauer**

Sowohl in Untersuchungen von Kovacs et al. [31] und von Kales et al. [29] als auch in einer prospektiven Studie von Garay und Greene [23] bestand für die Symptombdauer keine signifikante Korrelation mit der Prognose der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, was auch die eigenen Daten zeigen.

Die Datenqualität über Dauer und Art der Symptome ist bei retrospektiven Analysen dieses Typs fraglich.

##### **4.6.2. Natrium**

Der Serum-Natrium-Wert hatte im eigenen Patientenkollektiv keinen Einfluß auf das Überleben der Patienten.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse prospektiver und retrospektiver Studien die das Serum-Natrium als unabhängigen Parameter hinsichtlich der Prognose der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie beschreiben [51]. Patienten mit Hyponatriämie unterlagen einem höheren Mortalitätsrisiko und einer geringeren Überlebenschance [14,51]. Es bestand bei 88% der Patienten eine Hypovolämie und eine erhöhte Natriumkonzentration im Urin [14].

Die Veränderungen des Serum-Natriums sind am ehesten als Parameter der allgemeinen Erkrankungsschwere oder einer diuretikaähnlichen Wirkung der high-dose-Therapie mit TMP zu verstehen [5]. Im Rahmen einer Pc-Pneumonie kommt es außerdem zu dem gehäuftem Auftreten eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) [3].



## **4.7. Einfluß der Therapie und der Therapieumstellung auf das Überleben**

### **4.7.1. Chemotherapie**

Die primär therapeutisch verwendete Medikation hatte keine signifikante Bedeutung für die Prognose der Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Zu einem identischen Ergebnis kommen auch Brenner et al. [7].

Die Notwendigkeit der Therapieumstellung hatte demgegenüber einen grenzgradig signifikanten negativen Einfluß auf das Überleben der Patienten für den gesamten Zeitraum. Dies ist klinisch plausibel.

Ein Vorteil bezüglich der Überlebenschancen war noch nach längerer Zeit festzustellen (Patienten ohne Therapieumstellung: Überlebensrate: 70% nach 12 Monaten, Patienten mit Therapieumstellung: 54% nach 12 Monaten).

Nebenwirkungen von Trimethoprim-Sulfamethoxazol sind ähnlich wie in den Studien von Gordin et al. [24], Sattler et al. [47], Wachter et al. [53] und Wharton et al. [55] ein häufiger Grund der Therapieänderung (eigene Daten: 45% Studien: 50-66%). Es zeichnet sich durch eine hohe Toxizität aus [24]. Eine Therapie mit TMP-SMX mußte häufig auf eine alternative Medikation umgesetzt werden (83% der Patienten).

### **4.7.2. adjuvante Therapie**

Obwohl prospektive Studien eine Verminderung der Rate respiratorischer Verschlechterung ergaben [6,22,35,40], hatte in unserer Analyse der Einsatz von Corticosteroiden keine signifikante Bedeutung.

Der retrospektive Charakter dieser Untersuchung dürfte den fehlenden Unterschied erklären, da Corticosteroide nur bei Patienten zum Einsatz kamen, die primär eine ungünstigere Risikokonstellation aufwiesen.

#### **4.8. Bedeutung der Primärprophylaxe für das Überleben**

Die Durchführung einer Primärprophylaxe (vor Manifestation der Pc-Pneumonie) hatte im eigenen Kollektiv keine signifikante Bedeutung für das Überleben der Patienten. Zu demselben Ergebnis kommen Ewig et al. in einer von 1989 bis 1994 an 59 Patienten durchgeführten Untersuchung [19].

Eine prospektive und eine retrospektive Studie jüngeren Datums an deutlich höheren Patientenzahlen [30,49] zeigten hingegen, daß Patienten mit durchgeführter Primärprophylaxe seltener eine Pc-Pneumonie entwickelten, keiner Beatmung bedurften und insgesamt einen aggravierten Verlauf der Erkrankung boten.

#### **4.9. Überleben des Gesamtkollektivs**

Die mittlere Nachverfolgungsdauer der als Überlebende in die Studie eingegangenen Patienten betrug 11,3 Monate. Die als Verstorbene erfaßten Patienten lebten 14,3 Monate. In dieser Untersuchung entspricht die mittlere Nachverfolgungsdauer der mittleren Überlebenszeit.

Die kürzere mittlere Überlebenszeit der überlebenden Patienten resultiert möglicherweise aus einem späteren Diagnosedatum der Pc-Pneumonie und einer damit verbundenen kürzeren Beobachtungsdauer.

Die mittlere Überlebenszeit von 478 HIV-positiven Patienten mit Diagnose einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie, die zwischen 1981 und 1985 im San Francisco General Hospital behandelt wurden, betrug 8 Monate [53]. Im eigenen Kollektiv lebten Patienten dieser Gruppe 5,4 Monate länger.

Vergleichend zu den Resultaten unserer Untersuchung betrug die Letalität von 67 HIV-positiven Patienten mit Pc-Pneumonie-Erstepisoden der Medizinischen Universitäts- und Poliklinik Bonn 32% für Patienten mit Pc-Pneumonie-Episode zwischen 1985 und 1988 und 7% für Patienten mit Pc-Pneumonie-Episode zwischen 1989 und 1994 [20]. Die Letalität im eigenen Kollektiv betrug für beide Zeiträume 62%.

Die Mortalität lag übereinstimmend mit unserem Resultat bei 16% [20].

In einer anderen Untersuchung lag die Mortalität für Patienten mit Pc-Pneumonie-Erstepisode während des Klinikaufenthaltes bei 19% [29].

## V. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse war es, den Einfluß verschiedener Faktoren auf die Prognose HIV-positiver Patienten mit Erstmanifestation einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie im Zeitraum von 1981 bis 1997 zu untersuchen.

Folgende Ergebnisse wurden erhoben:

Als wesentliche unabhängige Risikofaktoren unseres Kollektivs im Sinne einer Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit erwiesen sich:

- das Jahr der Pc-Pneumonie-Diagnose
- der Verlauf der Laktatdehydrogenase nach Therapieumstellung
- der Kohlendioxidpartialdruck
- die Erkrankung an zusätzlichen Infektionen oder Tumoren
- die radiologische Manifestation und
- die Beatmung in Verbindung mit einer frühen Diagnosestellung der Pneumonie.

Ein initial hoher Laktatdehydrogenase-Wert bedeutete eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Akutmortalität, was sich als lediglich Trend abzeichnete und keine statistische Signifikanz erreichte.

Das Alter des Patienten erwies sich im ersten Jahr nach der Diagnose der Pneumocystis-carinii-Pneumonie als Variable mit negativem Einfluß auf das Überleben. Die Therapieumstellung zeigte einen deutlichen Trend in dieselbe Richtung, der sich nicht als signifikant herausstellte.

In einer derzeit laufenden prospektiven Nachverfolgung von Patienten soll die Frage des Überlebens nach Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Diagnose untersucht und mit den Daten dieser Analyse verglichen werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

- 1 **Albrecht H, Stellbrink H-J, Fenske S, Koch J, Greten H** (1993) A novel variety of atypical *Pneumocystis carinii* infection after long-term prophylactic pentamidine inhalation in an AIDS patient: large lower lobe pneumocystoma. *Clin Investig* 71: 310-3.
- 2 **Baggott LA, Baggott BB** (1987) *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients in intensive care. [abstract] *Chest* 92: 1335.
- 3 **Basgoz N, Mattia AR** (1994) A 38-year-old man with AIDS and the recent onset of diarrhea, hematochezia, fever and pulmonary infiltrates. *N Engl J Med* 330: 273-81.
- 4 **Baur T, Ewig S, Hasper E, Rockstroh JK, Lüderitz B** (1995) Predicting in-hospital outcome in HIV-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infection* Sep-Oct; 23 (5): 272-77.
- 5 **Bevilacqua M** (1994) Hyponatremia in AIDS. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 8: 4 Oct 1994 837-48.
- 6 **Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, Bartok A, Niosi J, Abramson I, Coffman J, Hughlett C, Loya R, Cassens B, Akil B, Meng T-C, Boylen CT, Nielsen D, Richman DD, Tilles JG, Leedom J, McCutchan JA** (1990) A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 323: 1451-57.

- 7 **Brenner M, Ognibene FP, Lack EE, Simonis JT, Suffredini AF, Lane HC, Fauci AS, Parrillo JE, Shelhamer JH, Masur H** (1987) Prognostic factors and life expectancy of patients with acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 136: 1199-206.
- 8 **Brodth HR, Helm EB, Kamps BS** (1998) *Pneumocystis carinii*-Pneumonie In: Brodt, Helm, Kamps (Hrsg) AIDS 1998. 8. Auflage 1998 *Steinhäuser Verlag*, Wuppertal S.171-83.
- 9 **Carbon C** (1990) *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-positive patients: incidence and clinical aspects. *JAMA* 6 [Suppl]: 18-21.
- 10 **Carr A, Tindall B, Penny R, Cooper DA** (1992) Trimethoprim-sulfamethoxazole appears more effective than aerosolized pentamidine as secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *AIDS* 6: 165-171.
- 11 **Centers for Disease Control and Prevention** (1989) Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 38(S-5): 1-9.
- 12 **Centers for Disease Control and Prevention** (1997) Update: Trends in AIDS incidence - United States, 1996. *MMWR* Vol 46 No 37: 861-67.
- 13 **Centers for Disease Control and Prevention** (1986) Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States *MMWR* 35: 757-66.
- 14 **Cusano AJ, Thies HL, Siegal FP, Dreisbach AW, Maesaka JK** (1990) Hyponatremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3(10): 949-53.

- 15 **Delanoe P, Delanoe U** (1912) Sur les rapports des kystes de Carini du poumon des rats avec le Trypanosoma Lewisi. *C R Acad Sci* 155: 658-60.
- 16 **Edman JC, Edman U, Cao M, Lundgren B, Kovacs JA, Santi DV** (1989) Isolation and expression of the Pneumocystis carinii dihydrofolate reductase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 8625-9.
- 17 **Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML** (1988) Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the Fungi. *Nature* 334: 519-22.
- 18 **Edman U, Edman JC, Lundgren B, Santi DV** (1989) Isolation and expression of Pneumocystis carinii thymidylate synthetase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 6503-7.
- 19 **Ewig S, Rockstroh JK, Schäfer H, Leutner C, Pickenhain A, Lüderitz B** (1996) HIV-assoziierte Pneumocystis-carinii-Pneumonie trotz primärer Pentamidin-Inhalationsprophylaxe. *Dtsch Med Wochenschr* 121: 83-89.
- 20 **Ewig S, Schäfer H, Rockstroh JK, Lüderitz B** (1996) Verbesserte Prognose der Erstepisoden HIV-assoziiierter Pneumocystis carinii-Pneumonien ohne Prophylaxe: Ursachen und Folgerungen. *Pneumologie* 50: 455-61.
- 21 **Fishman JA** (1994) Radiological Approaches to the Diagnosis of Pneumocystis carinii Pneumonia in Walzer PD (Hrsg.) Pneumocystis carinii Pneumonia 2. edition, revised and expanded. *Marcel Dekker, Inc.* New York, Basel, HongKong. Part five, chapter 21, 415-36.
- 22 **Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier H, Kirksey OW, La Voie L** (1990) Corticosteroids as adjunctive therapy for severe Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 323: 1444-50.

- 23 **Garay SM, Greene J** (1989) Prognostic indicators in the initial presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 95: 769-72.
- 24 **Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J** (1984) Adverse reactions to trimethoprim-sulfmethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 100: 495-99.
- 25 **Hamouda O, Nießing W, Voß L** (1996) AIDS/HIV 1996 Bericht zur epidemiologischen Situation in der Bundesrepublik Deutschland zum 31.12.1996. *Robert-Koch-Institut-Heft* 17/1997, 83-85.
- 26 **Hamouda O, Nießing W, Voß L** (1996) AIDS/HIV 1996 Bericht zur epidemiologischen Situation in der Bundesrepublik Deutschland zum 31.12.1996. *Robert-Koch-Institut-Heft* 17/1997, 45-46, 96.
- 27 **Hamouda O, Nießing W, Voß L, Brunn M** (1997) Marked decrease of AIDS incidence in Germany. Sixth European conference on clinical aspects and treatment of HIV-infection, Hamburg, Germany. Oct. 11-15 No. 490 [abstract].
- 28 **Janitschke K** (1993) Pneumozystose In: Lang W (Hrsg) Tropenmedizin in Klinik und Praxis 1. Auflage, *Thieme*, Stuttgart, New York, 99-102.
- 29 **Kales CP, Murren JR, Torres AR, Crocco JA** (1987) Early predictors of in-hospital mortality for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 147: 1413-17.
- 30 **Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH** (1996) Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 334/11: 701-6.



- 
- 31 **Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honig C, Longo DL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE, Fauci AS, Pizzo PA, Masur H** (1984) Pneumocystis carinii pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immune deficiencies. *Ann Intern Med* 100: 663-71.
- 32 **Kovacs JA, Masur H** (1988) Pneumocystis carinii Pneumonia: therapy and prophylaxis. *J Infect Dis* 158: 254-58.
- 33 **Lenfant C** (1994) in Walzer PD (Hrsg.) Pneumocystis carinii Pneumonia 2. edition, revised and expanded. *Marcel Dekker, Inc.* New York, Basel, HongKong. Introduction, v.
- 34 **Laing R, Brettle R, Leen C, Hulks G** (1997) Features and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia according to risk category for HIV infection. *Scand J Infect Dis* 29(1): 57-61.
- 35 **Masur H** (1992) Prevention and treatment of Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 327: 1853-60.
- 36 **Mathews WC, Ferdon E, Bennett CL, Kanouse D** (1989) Evaluating institutional performance in AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia: a risk-adjustment approach. *J Clin Epidemiol* 42: 421-25.
- 37 **Matsumoto Y, Yoshida Y** (1984) Sporogony in Pneumocystis carinii: synaptonemal complexes and meiotic nuclear divisions observed in precysts. *J Protozool*; 31: 420.
- 38 **Mills J** (1986) Pneumocystis carinii and Toxoplasma gondii infections in patients with AIDS. *Rev Infect Dis* Vol.8, No.6: 1001-11.

- 
- 39 **Montaner JSG, Lawson LM, Gervais A, Hyland RH, Chan CK, Falutz JM, Renzi PM, MacFadden D, Rachlis AR, Fong IW, Garber GE, Simor A, Gilmore N, Fanning M, Taylor GD, Martel AY, Schlech WF, Schechter MT** (1991) Aerosol pentamidine for secondary prophylaxis of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia: a randomized, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 114: 948-53.
- 40 **Montaner JSG, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J** (1990) Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 113: 14-20.
- 41 **Murray JF, Felton CP, Garay SM, Gottlieb MS, Hopwell PC, Stover DE, Teirstein AS** (1984) Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: Report of a National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *N Engl J Med* 310: 1682-8.
- 42 **Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, Mills J, Snider GL, Stover DE** (1987) NHLBI workshop summary. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: an update. Report of the Second National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *Am Rev Respir Dis* 135: 504-9.
- 43 **Ockert G** (1993) Pneumocystose In: Hofmann (Hrsg) Infektiologie-Diagnostik Therapie Prophylaxe. Handbuch für Klinik und Praxis. Loseblattsammlung 5. Ergänzungslieferung, *ecomed* Kapitel IV(3.8): 1-8.
- 44 **Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A** (1990) The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 322: 161-65.

- 
- 45 **Rosen MJ, Cucco RA, Tierstein AS** (1986) Outcome of intensive care in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Intensive Care Med* 1: 55-60.
- 46 **Ruffolo JJ** (1994) Pneumocystis carinii cell structure in Walzer P.D. (Hrsg.) Pneumocystis carinii Pneumonia 2. edition, revised and expanded. *Marcel Dekker, Inc.* New York, Basel, Hong Kong. Part 1, chapter 2, 25-43.
- 47 **Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, Ruskin J** (1988) Trimethoprim-sulfmethoxazole compared with pentamidine for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: A prospective noncrossover study. *Ann Intern Med* 109: 280-7.
- 48 **Schein RM, Fischl MA, Pitchenik AE, Aprung CL** (1986) ICU survival of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Crit Care Med* 14: 1026-27.
- 49 **Stoehr A, Arasteh K, Staszewski S, Brockmeyer N, Albrecht H, Plettenberg A, Mertenskötter T, Jablonowski H, Emminger C, Rockstroh J, Baumgarten C, Loch T for the German AIDS Study Group,(GASG/IdKF), Grant RKI 415-4476-09/25 BMG** (1997) Current status of Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) in the Federal Republic of Germany - IDKF 13. Sixth European conference on clinical aspects and treatment of HIV-infection, Hamburg, Germany. Oct. 11-15 No. 648.
- 50 **Stover DE, White DA, Romano PA, Gellene RA, Robeson WA** (1985) Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 78: 429-38.
- 51 **Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG** (1993) Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med* 94: 169-74.

- 52 **Vanek J, Jirovec O** (1952) Parasitäre Pneumonie. Interstizielle Plasmazellen-Pneumonie der Frühgeborenen verursacht durch *Pneumocystis carinii*. *Zbl Bak Hyg* 158, I Orig., 120-27.
- 53 **Wachter RM, Luce JM, Turner J, Volberding P, Hopewell PC** (1986) Intensive care of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: outcome and changing patterns of utilization. *Am Rev Respir Dis* 134: 891-96.
- 54 **Walzer PD** (1990) *Pneumocystis carinii* In: Mandell / Douglas / Bennett (Hrsg) Principles and practice of infectious diseases. 3. Auflage Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Melbourne Tokyo Chapter 258: 2103-2109.
- 55 **Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, Luce JM, Blumenfeld W, Hadley WK, Ingram-Drake L, Volberding PA, Hopewell PC** (1986) Trimethoprim-sulfmethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: a prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 105: 37-44.
- 56 **Zaman MK, White DA** (1988) Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis* 137: 796-800.
- 57 **Ziegler K** (1983) *Pneumocystis*-Infektionen In: Brüscke G (Hrsg) Handbuch der Inneren Erkrankungen 1. Auflage, *Gustav Fischer Verlag*, Stuttgart New York Band 5 Kapitel 4.10: 881-83.

---

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABB. 1: VERGLEICH DER NEUVORSTELLUNGEN VON HIV-INFIZIERTEN MIT DEN PC-PNEUMONIE- ERSTMANIFESTATIONEN VON 1981 BIS 1996.....	11
ABB. 2: KUMULATIVES ÜBERLEBEN NACH ALTERSGRUPPEN (KAPLAN-MEIER).....	12
ABB. 3: AKUTMORTALITÄT NACH ALTERSGRUPPEN (KAPLAN-MEIER) .....	14
ABB. 4: ÜBERLEBEN NACH JAHRGRUPPEN DES ERKRANKUNGSBEGINNS DER PC-PNEUMONIE (KAPLAN-MEIER) .....	15
ABB. 5: TRANSMISSIONSMODUS DER HIV-INFEKTION (GESAMTZAHL: N = 145 PATIENTEN) .....	17
ABB. 6: ABSOLUTZAHLEN DER VERSTORBENEN UND ÜBERLEBENDEN PATIENTEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES TRANSMISSIONSMODUS DER HIV-INFEKTION.....	18
ABB. 7: ÜBERLEBEN DER VOR 1990 DIAGNOSTIZIERTEN PC-PNEUMONIEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER BEATMUNG (KAPLAN-MEIER).....	21
ABB. 8: ÜBERLEBEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER KOMORBIDITÄT AN HIV-FOLGEKRANKHEITEN (KAPLAN-MEIER) .....	24
ABB. 9: ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER THERAPIEUMSTELLUNG (KAPLAN-MEIER) .....	26
ABB. 10: EIN-JAHRES-ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER THERAPIEUMSTELLUNG (KAPLAN-MEIER) .....	28
ABB. 11: ABSOLUTZAHLEN DER VERSTORBENEN UND ÜBERLEBENDEN PATIENTEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER AUFENTHALTSDAUER .....	29
ABB. 12: ÜBERLEBEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER LDH (KAPLAN-MEIER) .....	31
ABB. 13: ÜBERLEBEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES LDH-VERLAUFS NACH THERAPIEUMSTELLUNG (KAPLAN-MEIER).....	32
ABB. 14: ABSOLUTZAHLEN DER VERSTORBENEN UND ÜBERLEBENDEN PATIENTEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES CRP-WERTES.....	33
ABB. 15: ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DES PCO <sub>2</sub> -WERTES (KAPLAN-MEIER).....	35
ABB. 16: ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM THORAX-GRADING (KAPLAN-MEIER).....	37
ABB. 17: ÜBERLEBEN DES GESAMTKOLLEKTIVS .....	39

---

## TABELLENVERZEICHNIS

TAB. 1: LETALITÄT UND MORTALITÄT DER PATIENTEN IN BEZUG AUF DAS JAHR DER PC-PNEUMONIE- ERKRANKUNG.....	16
TAB. 2: HAUPTSYMPTOME (MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH).....	19
TAB. 3: BEATMUNGSMODI DER BEATMETEN PATIENTEN.....	20
TAB. 4: BEATMETE VERSUS NICHTBEATMETE PATIENTEN MIT VOR 1990 DIAGNOSTIZERTEN PC- PNEUMONIEN.....	22
TAB. 5: PULMONALE KOINFEKTIONEN/TUMOREN DER BETROFFENEN PATIENTEN.....	22
TAB. 6: HÄUFIGKEIT OPPORTUNISTISCHER/HIV-TYPISCHER INFEKTIONEN UND TUMORE (MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH) .....	23

## **Lebenslauf**

### ***Persönliche Daten***

Name: Cordula Klenke  
Geburtsdatum: 04.09.1969  
Geburtsort: Berlin

### ***Schulbildung***

1975 -1979: Diesterweg-Grundschule Weinheim  
1979 -1988: Werner-Heisenberg Gymnasium Weinheim  
1988 -1990: Paracelsus-Heilpraktikerschule Mannheim

### ***Hochschulbildung***

1990 -1992: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
07.09.1992: Ärztliche Vorprüfung  
1992 -1998: Universität Hamburg, klinischer Abschnitt  
24.03.1994: Erster Teil der Ärztlichen Prüfung  
19.03.1996: Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung  
05.11.1997: Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung

### ***Praktisches Jahr***

1996 -1997: 1. Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe  
Kantonsspital St.Gallen  
2.Tertial: Innere Medizin  
Universitätskrankenhaus Eppendorf  
3. Tertial: Chirurgie  
Hôpital de Ville, La Chaux-de-Fonds

***Berufstätigkeit***

Ärztin im Praktikum: seit 15.09.1998 Prof. Dr. med. Börsch, Innere  
Medizin (Gastroenterologie),  
Elisabeth-Krankenhaus,  
Essen