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
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.
I. Einleitung

1.1. HIV-Infektion und Pneumocystis-carinii-Pneumonie


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

1.2. Erreger und Krankheitsbild


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].

1.3. Epidemiologie

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 verlängt [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 Überlebenswahrscheinlichkeit 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].


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-Episodes letal [31,33,42]. Diese hohe Mortalität ist heute auf weniger als 10% gesunken [4,19].
1.8. Zielsetzung der Arbeit


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 verstorb en (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-Lymphozytenzellularzahl 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


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
- konfluerende Infiltrate
- weiße Lunge klinisch adult respiratory distress syndrome (ARDS).
2.2. Statistik


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


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.

3.1.2. Geschlecht und Alter


Ein Alter über 40 Jahre war mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit 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).


Die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit wiesen Patienten auf, die über 40 Jahre alt waren. 2 Monate nach Diagnosestellung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 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.

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, χ²-Test: p<0,05).


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zeitpunkt der Erkrankung</th>
<th>Anzahl der Verstorbenen (in Prozent)</th>
<th>Letalität (in Prozent)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>bis 1990</td>
<td>97</td>
<td>62</td>
</tr>
<tr>
<td>Zwischen 1991 und 1994</td>
<td>67</td>
<td>62</td>
</tr>
<tr>
<td>nach 1995</td>
<td>20</td>
<td>68</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*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 varierte 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


![Bar chart showing transmission modes of HIV infection (total: n = 145 patients)](image)

*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).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptom</th>
<th>Zahl der Patienten (in Prozent)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Husten</td>
<td>74,5</td>
</tr>
<tr>
<td>Dyspnoe</td>
<td>75,2</td>
</tr>
<tr>
<td>Fieber</td>
<td>73,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Auswurf</td>
<td>38,6</td>
</tr>
<tr>
<td>Nachtschweiß</td>
<td>29,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Gewichtsabnahme</td>
<td>7,6</td>
</tr>
<tr>
<td>atemabhängige Thoraxschmerzen</td>
<td>7,6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 (pO2) der beatmeten Patienten betrug im Mittel 46,4 mmHg, die Sauerstoffsättigung (SO2) im Mittel 76%. Die Beatmungsdauer varierte 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):
Tab. 3: Beatmungsmodi der beatmeten Patienten

<table>
<thead>
<tr>
<th>Beatmungsmodus</th>
<th>Patientenanzahl (Absolutzahl)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CMV</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>CPAP</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>PCV/DGV</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>SIMV</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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).

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 |
another Mykobakterien | 1 |
Candida | 5 |
another 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).

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

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**


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).


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).
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 varierte 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).
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)

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


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. Ebensowenig 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/µl Blut (Median: 20/µl, 1.Quartile: 10/µl).

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

3.8.7. Arterielle Blutgasanalyse (BGA)

Der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) war bei 108 Patienten im Mittel 71 mmHg, der Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) bei 107 Patienten im Mittel 34 mmHg und die Sauerstoffsättigung (SO₂) 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 pO₂ und die SO₂ 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 pCO₂ bis 32,1 mmHg hatten gegenüber Patienten mit einem höheren pCO₂ 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 pCO₂ über 35,2 mmHg war diese zu diesem Zeitpunkt
77%. Die beste Überlebensprognose hatten Patienten mit einem pCO₂-Wert zwischen 32,1 und 35,2 mmHg (Abbildung 15).

Bei 103 Patienten konnte die arterio-alveoläre Sauerstoffdifferenz (AaDO₂) anhand von arteriellem pCO₂, inspiratorischem pCO₂ und pO₂ 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).


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 konfluiierenden Infiltraten und einer besseren Prognose solchen mit diskret interstitiellen und disseminiert interstitiellen Infiltraten und einer schlechteren Prognose gegenüber (Abbildung 16).
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.

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).
Überlebenszeit in Jahren

Überlebenswahrscheinlichkeit

Survival-Funktion

Zensiert

Abb. 17: Überleben des Gesamtkollektivs
IV. Diskussion

4.1. Patientenverteilung

In diesem Kolektiv 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 aufwiesen [36].


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 antiretroviraler 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


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


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


4.5.3. Blutgasanalyse

Patienten mit geringerer respiratorischer Funktionseinschränkung, gemessen anhand der Atemfrequenz und des AaDO₂, 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 Parameter [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 O₂-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 pCO$_2$-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 könnten prognoseverbessernd gewirkt haben.

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

4.6.1. Anamnese/-dauer


4.6.2. Natrium

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].


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 Corticosteroïden 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


4.9. Überleben des Gesamtkollektivs


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


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


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


ABBILDUNGSVERZEICHNIS

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) .................................................. 31
ABB. 14: ABSOLUTZAHLEN DER VERSTORBENEN UND ÜBERLEBENDEn PATIENTEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES CRP-WERTES ................................................... 33
ABB. 15: ÜBERLEBEN IN ABHÄNgIGKEIT DES PCO2-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 diagnostizierten PC-Pneumonien ................................................................. 22
Tab. 5: Pulmonale Koinfectionen/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
1988 -1990: Paracelsus-Heilpraktikerschule Mannheim

**Hochschulbildung**

1990 -1992: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
07.09.1992: Ärztliche Vorprüfung
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**

           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. Bösch, Innere Medizin (Gastroenterologie), Elisabeth-Krankenhaus, Essen