

Aus der Medizinischen Klinik m.S. Nephrologie und Intensivmedizin am
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung zur Bestimmung von Risikoparametern für
eine Pneumocystis jiroveci–Pneumonie bei
nierentransplantierten Patienten und Wirksamkeit einer
Standardtherapie mit Trimethopim/Sulfamethoxazol im
Vergleich zur Therapie mit Primaquin/Clindamycin**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mariana Ellen Schürmann
aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2023

Vorwort

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Publikation 1: Schürmann M, Schürmann D, Schindler R, Meisel C, Liman P, Kruse J, Enghard P, König J, Schmidt D, Reinke P, Nickel P. Impaired thymic function and CD4+ T lymphopenia, but not mannose-binding lectin deficiency, are risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol.* 2013 Jun;28(4):159-63. doi: 10.1016/j.trim.2013.05.003. Epub 2013 May 15. PMID: 23684946.

Publikation 2: Nickel P, Schürmann M, Albrecht H, Schindler R, Budde K, Westhoff T, Millward J, Suttorp N, Reinke P, Schürmann D. Clindamycin-primaquine for *pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant patients. *Infection.* 2014 Dec;42(6):981-9. doi: 10.1007/s15010-014-0660-y. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25168263.

Genderklausel

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechtsneutrale Differenzierung verzichtet. Der Begriff „Patienten“ umfasst im Sinne der Gleichbehandlung beide Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1. Abstract.....	1
1.1. Abstract (Deutsch).....	1
1.2. Abstract (Englisch).....	2
3. Einleitung.....	4
3.1. Pneumocystis jirovecii.....	4
3.2. Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.....	6
3.2.1. Risiko einer Erkrankung.....	7
3.2.2. Klinik.....	8
3.2.3. Diagnostik.....	8
3.2.4. Chemoprophylaxe.....	9
3.2.5. Therapie.....	9
3.3. Immunologische Aspekte der PjP.....	10
3.3.2. Wirtsinteraktionen.....	11
4. Fragestellung.....	14
5. Material und Methoden.....	15
5.1. Studienpopulationen.....	15
5.2. Präventive Maßnahmen.....	18
5.3. Mikrobiologische Diagnostik.....	18
5.4. Laboruntersuchungen.....	18
5.5. Therapie der Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.....	19
5.5.1. Medikamente und Dosierung.....	19
5.5.2. Beatmung.....	20

5.5.3.	Definition des Schweregrades der Pneumonie	20
5.6.	Statistik.....	21
6.	Ergebnisse	22
6.1.	Studienpopulationen.....	22
6.2.	Risikofaktoren einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	22
6.2.1.	CD4+ T-Zelllymphopenie und Thymusfunktion	22
6.2.2.	Mannose-bindendes Lektin	29
6.2.3.	CMV-Infektion	31
6.2.4.	Akute Abstoßungsreaktion in den ersten drei Monaten nach Transplantation	31
6.3.	Therapie der Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.....	32
6.3.1.	Patientengruppen.....	32
6.3.2.	Therapieverlauf insgesamt.....	33
6.3.3.	Therapieverlauf bei leicht bis mittelschwerer und schwerer PjP	34
6.3.4.	Komplikationen und Todesursachen.....	36
7.	Diskussion	41
7.1.	Risikoparameter einer PjP	41
7.1.1.	CD4+-T-Zelllymphopenie als Risikofaktor.....	41
7.1.2.	MBL-Mangel als Risikofaktor	43
7.1.3.	CMV-Infektion als Risikofaktor	44
7.1.4.	Akute Abstoßungsreaktion als Risikofaktor.....	45
7.1.5.	Zusammenfassung	45
7.2.	Therapie der PjP.....	46
7.2.1.	Wirksamkeit von TMP-SMX und C-P in der Behandlung der PjP bei nierentransplantierten Patienten	46
7.2.2.	Wirksamkeit von TMP-SMX und C-P bei leichter bis mittelschwerer und schwerer PjP.....	47

7.2.3. Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapieregime	48
7.2.4. Zusammenfassung	50
8. Literaturverzeichnis	52
Eidesstattliche Versicherung	58
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	59
Lebenslauf.....	60
Publikationsliste.....	62
Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

ATG	Antithymozytenglobulin
Aza	Azathioprin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
C-P	Clindamycin-Primaquin
CyA	Cyclosporin A
DHF	Dihydrofolat
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DHP	Dihydropteroat
DHPP	Dihydropteridinpyrophosphat
DHPS	Dihydropteroatsynthetase
EBV	Ebstein-Barr-Virus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IFN γ	γ -Interferon
IgM	Immunglobulin M
IL-2 RA	IL-2 Rezeptor-Antikörper
IL-4/5	Interleukin 4/5
MBL	Mannose-bindende Lektin
MHC	major histocompatibility complex
MMF	Mycophenolsäure
MN	Mature but naive-T-Zellen
MSG	Major Surface Protein
mTOR	mammalian target of rapamycin
NFAT	nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen
pAPA	para-Aminobenzoesäure
PjP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
PKC	Proteinkinase C
RTE	Recent thymus Emigrants
St	Steroide
Tac	Tacrolimus
TC-Depl Ak	T-Zell-deplettierende Antikörper
TCR	T-Zell-Rezeptor
Th1/2	T-Helferzellen 1/2
THF	Tetrahydrofolat
TMP-SMX	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
TNF α	Tumornekrosefaktor α
Tx	Transplantation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vermehrungszyklus Pneumocystis. Asexuelle Vermehrung durch Mitose mit Bildung von Trophozoiten und sexuelle Vermehrung mit Verschmelzung von zwei Trophozoiten durch Meiose und Mitose mit Bildung einer sporozoitenhaltigen Zyste (Ascus) [13]	5
Abbildung 2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva [48].....	13
Abbildung 3: Absolute CD4+-T-Zellen im Verhältnis zum Alter der Patienten vor Transplantation.....	23
Abbildung 4: Absolute CD8+-T-Zellen im Verhältnis zum Alter der Patienten vor Transplantation.....	24
Abbildung 5: Absolute RTE im Verhältnis zum Alter der Patienten vor Transplantation	25
Abbildung 6: Anteile der CD4+-T-Zellzahlen über und unter 300/µl zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach Nierentransplantation	26
Abbildung 7: CD4+-T-Zellzahlen der PjP-Patienten und Kontrollen an verschiedenen Zeitpunkten.....	26
Abbildung 8: Verteilung der Anteile der CD4-T-Zell-Kohorten bei PjP-Patienten und der Kontrollgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten nach Nierentransplantation	27
Abbildung 9: CD8-T-Zellzahlen der PjP-Patienten und Kontrollen an verschiedenen Zeitpunkten.....	28
Abbildung 10: RTE-Zellzahlen der PjP-Patienten und Kontrollen an verschiedenen Zeitpunkten.....	28
Abbildung 11: MBL-Konzentrationen im Serum mit drei konsekutiven Bestimmungen bei PjP-Patienten und Kontrollen im Vergleich	29
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Patienten mit MBL-Messungen im Serum von <50 ng/ml, 50-500 ng/ml, 500-1000 ng/ml und >1000 ng/ml in der Gruppe der PjP-Patienten und der Kontrollen	30
Abbildung 13: Prozentualer Anteil der PjP-Patienten und der Kontrollen in den Gruppen mit MBL-Messwerten <50 ng/ml, 50-500 ng/ml, 500-1000 ng/ml und >1000 ng/ml.....	30
Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Patienten mit MBL-Messungen im Serum von <50 ng/ml, 50-500 ng/ml, 500-1000 ng/ml und >1000 ng/ml in der Gruppe der PjP-Patienten und der Kontrollen an den Tagen 30, 90 und 180	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika Studiengruppe A	15
Tabelle 2: Primäre Immunsuppression Studiengruppe A	16
Tabelle 3: Patientencharakteristika Studiengruppe B	16
Tabelle 4: Immunsuppression zum Erkrankungsbeginn der PjP Studiengruppe B.....	17
Tabelle 5: zugrundeliegende Nierenerkrankungen Studiengruppe B	17
Tabelle 6: Korrelation Anzahl CD4+-T-Lymphozyten und Alter zu verschiedenen Zeitpunkten.....	23
Tabelle 7: Korrelation Anzahl CD8-T-Lymphozyten und Alter zu verschiedenen Zeitpunkten.....	24
Tabelle 8: Korrelation Anzahl RTE und Alter zu verschiedenen Zeitpunkten.....	25
Tabelle 9: CD4+-T-Lymphozytenzahlen zum Zeitpunkt vor PjP-Diagnose	27
Tabelle 10: Laborwerte und Schweregrad bei Diagnosestellung.....	32
Tabelle 11: Therapieverlauf gesamt	34
Tabelle 12: Therapieverlauf nach primärem Therapieregime und Schweregrad	36
Tabelle 13: Infektiologische und nicht-infektiologische Komplikationen sowie Tod entsprechend initialer PjP-Therapie.....	38
Tabelle 14: Infektiologische und nicht-infektiologische Komplikationen sowie Tod nach Schwere der PjP und initialer Therapie	40

1. Abstract

1.1. Abstract (Deutsch)

Einleitung: Die Inzidenz von Pneumocystis jirovecii-Pneumonien (PjP) ist bei HIV-Positiven dank effektiver antiretroviraler Therapien in den letzten Dekaden stark zurückgegangen. Dagegen hat sie bei HIV-negativen immunsupprimierten Patienten, wie z.B. Nierentransplantierten deutlich zugenommen. Über Risikoparameter wie eine eingeschränkte Thymusfunktion – gemessen an der Anzahl der CD45RA+CD31+CD4+-T-Lymphozytenzahlen (RTE, recent thymus emigrants) - CD4+-T-Lymphopenie und einen Mangel an Mannose-bindendem Lektin für das Auftreten einer PjP und die Wirksamkeit einer Therapie mit Clindamycin-Primaquin (C-P) verglichen mit der Standardtherapie aus Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) ist bei dieser Patientengruppe wenig bekannt.

Methoden: In Studiengruppe A wurden 321 de novo nierentransplantierte Patienten zur seriellen Bestimmung der T-Lymphozyten-Subpopulationen (CD4+, CD8+, RTE) im ersten Jahr nach Transplantation und/oder die MBL-Konzentration im Serum an Tag 30, 90, 180 eingeschlossen; 22/321 Patienten erkrankten an einer PjP.

Studiengruppe B umfasste die retrospektive Analyse von 57 nierentransplantierten Patienten, die eine PjP entwickelt hatten und initial entweder mit TMP-SMX oder C-P behandelt worden waren.

Ergebnisse: Das Alter der Patienten korrelierte invers mit der Zahl der RTE und der CD4+-T-Lymphozyten. PjP-Patienten hatten signifikant niedrigere CD4+ ($p=0,012$), CD8+ ($p=0,029$) und RTE ($p=0,004$) schon vor Transplantation. Die PjP-Patienten waren älter ($p=0,008$) und hatten häufiger CMV-Infektionen ($p=0,045$). In einem multivariaten schrittweisen logistischen Regressionsmodell konnten nur die CD4+-T-Lymphozytenzahl vor Transplantation (OR 0,011, $p=0,010$) und die akute Abstoßungsreaktion (OR 4,66, $p=0,023$) als Risikofaktor für eine PjP bestimmt werden. Im Gegensatz dazu zeigten die bestimmten MBL-Konzentrationen in der Gruppe der PjP-Patienten und der Kontrollen keinen Unterschied.

Bei der Untersuchung der Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapieregime zeigte sich eine etwas höhere Rate an Therapieversagen in der Gruppe der mit C-P behandelten (30,4% vs. 20,6%; $p=0,545$). Bei Patienten mit schwerer PjP zeigte sich dieser Trend stärker (60% vs. 37,5%; $p=0,611$). C-P war im Rahmen der

Salvagetherapie bei Therapieversagen unter TMP-SMX signifikant schlechter wirksam ($p=0,028$). Therapielimitierende Nebenwirkungen traten in der Gruppe der mit C-P behandelten Patienten nicht auf, in der Gruppe der TMP-SMX-Patienten entwickelten 17,6% der Patienten medikamentenassoziierte Nebenwirkungen ($p=0,071$).

Schlussfolgerungen: Das PjP-Risiko war mit höherem Lebensalter und gestörter Thymusfunktion sowie einer CD4+-T-Lymphopenie schon zum Zeitpunkt vor Transplantation verbunden. Erniedrigte Serum-MBL-Konzentrationen waren dagegen nicht mit einem höheren Risiko, an einer PjP zu erkranken, verbunden.

C-P erwies sich als sichere und gut verträgliche Therapie bei der Behandlung einer PjP bei nierentransplantierten Patienten, wenngleich die Kombination etwas weniger wirksam ist als die Standardtherapie mit TMP-SMX. C-P stellt trotzdem eine gute Behandlungsalternative für Patienten mit Kontraindikationen oder Nebenwirkungen unter der Therapie mit TMP-SMX dar.

1.2. Abstract (Englisch)

Introduction: The incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PjP) has decreased significantly in HIV-positive patients in recent decades due to effective antiretroviral therapies. In contrast, it has increased in HIV-negative immunosuppressed patients, such as renal transplant recipients. Little is known about risk parameters such as impaired thymic function as measured by CD45RA+CD31+CD4+-T-lymphocyte counts (RTE, recent thymic emigrants) - CD4+-T-lymphopenia and mannose-binding lectin deficiency for the occurrence of PjP and the efficacy of clindamycin-primaquine (C-P) therapy compared with standard trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) therapy in this patient group.

Methods: Study group A included 321 de novo kidney transplant patients for serial determination of T-lymphocyte subpopulations (CD4+, CD8+, RTE) in the first year after transplantation and/or serum MBL concentration at three timepoints; 22/321 patients developed PjP.

Study group B included retrospective analysis of 57 kidney transplant patients who developed PjP and were initially treated with either TMP-SMX or C-P.

Results: Patient age inversely correlated with RTE and CD4+-T-lymphocyte counts. PjP patients had significantly lower CD4+ ($p=0.012$), CD8+ ($p=0.029$) and RTE ($p=0.004$)

even before transplantation. PjP patients were older ($p=0.008$) and had more frequent CMV infections ($p=0.045$). In a multivariate stepwise logistic regression model, only pre-transplant CD4+-T-lymphocyte count (OR 0.011, $p=0.010$) and acute rejection (OR 4.66, $p=0.023$) could be determined as risk factors for PjP. In contrast, the determined MBL concentrations in the group of PjP patients and controls showed no difference.

When examining the efficacy of the different treatment regimens, a slightly higher rate of treatment failure was seen in the group treated with C-P (30.4% vs. 20.6%; $p=0.545$). This trend was more pronounced in patients with severe PjP (60% vs. 37.5%; $p=0.611$). C-P was significantly less effective in salvage therapy for treatment failure under TMP-SMX ($p=0.028$). Therapy-limiting side effects did not occur in the group of patients treated with C-P; in the group of TMP-SMX patients, 17.6% of patients developed drug-associated side effects ($p=0.071$).

Conclusions: The risk of PjP was associated with age and impaired thymic function, as well as CD4+-T lymphopenia already at the time before transplantation. In contrast, lowered serum MBL concentrations were not associated with a higher risk of developing PjP.

C-P proved to be a safe and well-tolerated therapy in the treatment of PjP in renal transplant patients, although the combination is somewhat less effective than standard therapy with TMP-SMX. C-P nevertheless represents a good treatment alternative for patients with contraindications or side effects during therapy with TMP-SMX.

3. Einleitung

3.1. Pneumocystis jirovecii

Der Erreger *Pneumocystis jirovecii* gehört zur Gattung *Pneumocystis* und ist ursächlich für die *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP), eine interstitielle Pneumonie, die fast ausschließlich bei immunkompromittierten Patienten auftritt. Früher zählte man *Pneumocystis jirovecii* zu den Protozoen, heute wird der Erreger nach Sequenzierung der 16S-Untereinheit der ribosomalen RNA zu den Schlauchpilzen (Ascomycota) gerechnet [1].

Die Bezeichnung *Pneumocystis carinii* ist nicht mehr korrekt, da hiermit der bei Ratten vorkommende Erreger bezeichnet wird, der sich von *Pneumocystis jirovecii*, demjenigen Erreger, der die Erkrankung beim Menschen verursacht, genetisch unterscheidet [2].

Das natürliche Reservoir von *Pneumocystis jirovecii* ist nicht bekannt. Serologische Untersuchungen stützen die These, dass subklinische Infektionen, Expositionen und Kolonisationen häufig vorkommen. Im Alter von 2-4 Jahren hat die überwiegende Zahl der Kinder spezifische Antikörper entwickelt [3, 4]. Nevez et al beschreiben ferner, dass in der bronchoalveolären Lavage von nicht HIV-infizierten Patienten bei jedem Fünften *Pneumocystis jirovecii* mittels PCR nachgewiesen werden kann [5,6]. Die Übertragung erfolgt aerogen. Unter bestimmten Voraussetzungen kann es nach vorheriger Kolonisierung zur Infektion oder aber zu de novo Infektionen kommen [7]. Es sind Ausbruchskuster unter transplantierten Patienten dokumentiert [8-10], aber auch die Übertragung durch asymptomatisch kolonisierte Personen, beispielsweise medizinisches Personal, ist möglich [4]. Die Kolonisationsrate bei erwachsenen Personen ohne relevante Vorerkrankungen oder Kontakt zu Gesundheitseinrichtungen wird mit 24% angegeben [11]

Pneumocystis jirovecii durchläuft in der menschlichen Lunge einen Vermehrungszyklus, welcher dem von Protozoen sehr ähnlich ist. Die sexuelle Vermehrung mit Ausbildung einer sporozitenhaltigen Zyste (jeweils 8 Sporoziten) mit dicker β -glucanhaltiger Zellwand ohne Vorhandensein von Ergosterol und schließlich Freisetzung von Trophozoiten sowie die Wirksamkeit von Medikamenten, die zur Protozoenbehandlung eingesetzt werden sprechen für die phylogenetische Zuordnung zu den Protozoen. Im

Gegensatz dazu zeigt die Sequenzierung der kleinen ribosomalen RNA 16S-Untereinheit die phylogenetische Zugehörigkeit zu den Pilzen [12]. Hierfür spricht zudem das Vorhandensein einer β -glucanhaltigen Zystenwand, welche mittels Silberfärbung nachweisbar ist, das Fehlen protozoentypischer Zellorganellen sowie die aerogene Übertragung [13].

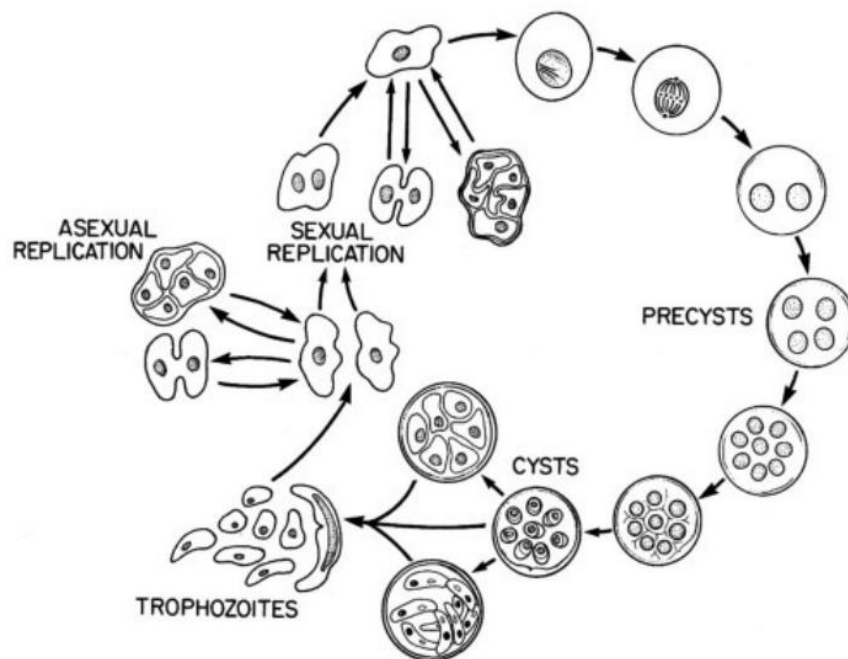


Abbildung 1: Vermehrungszyklus Pneumocystis. Asexuelle Vermehrung durch Mitose mit Bildung von Trophozoiten und sexuelle Vermehrung mit Verschmelzung von zwei Trophozoiten durch Meiose und Mitose mit Bildung einer sporenhaltigen Zyste (Ascus) [13]

Im Gegensatz zu Tieren sind Bakterien, Pilze – wie auch Pneumocystis - und Pflanzen in der Lage, Folsäure selbst zu synthetisieren. Hierbei reagieren Dihydropteridinpyrophosphat (DHPP) und para-Aminobenzoessäure (pABA) mit Hilfe der Dihydropteroatsynthetase (DHPS) zu Dihydropteroat (DHP). In weiteren Schritten erfolgt die Synthese von Dihydrofolat (DHF) und die Reduktion zu Tetrahydrofolat (THF) katalysiert durch die Dihydrofolatreduktase (DHFR). Die Enzyme Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Dihydropteroatsynthetase (DHPS) sind auf zwei unterschiedlichen Genen mit erheblicher Diversität kodiert und Angriffspunkte für verschiedene Antibiotika. Sulfonamide hemmen die Dihydropteroatsynthetase (DHPS) und somit die Neubildung des Folatmoleküls. Die Dihydrofolatreduktase (DHFR) wird durch Trimethoprim gehemmt, sodass die intrazelluläre Umwandlung synthetischer Folsäure zum wirksamen Tetrahydrofolat (THF) beeinträchtigt wird [14].

Mutationen im DHFR- bzw. DHPS-Gen können zu Resistenzen in der Prophylaxe und Therapie einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PjP) führen [15]. In einer in Deutschland untersuchten Kohorte scheinen therapierelevante Mutationen jedoch sehr selten zu sein [16].

Die Zellwand von Pneumocystis besteht aus kohlenhydratreichen Strukturen wie β -Glucanen und anderen Kohlenhydratpolymeren. Die Zusammensetzung der Zellwand ändert sich je nach Entwicklungsstadium von Pneumocystis. Eine Hauptkomponente ist das Major Surface Glycoprotein (MSG) mit einem Molekulargewicht von 120 kDa, welches stark mit Mannoseresten carboxyliert ist. Über das MSG erfolgt die Bindung an die Alveolarepithelien.

β -Glucane bilden eine Netzstruktur und stabilisieren die Zellwand. Sie wirken stark immunstimulierend mit Aktivierung von Alveolarepithelzellen, dendritischen Zellen und Makrophagen [17].

Im Gegensatz zu anderen Pilzen enthält die Zellwand der Zysten kein Chitin. Außerdem findet sich in der inneren Zellmembran des Erregers anstelle von Ergosterol Cholesterol, was die Unwirksamkeit von Polyenen (Amphotericin) und Azolen bei Therapie einer PjP erklärt. Echinocandine sind als Glucansynthetase-Inhibitoren jedoch wirksam [18].

3.2. Pneumocystis jirovecii-Pneumonie

Erstmals fielen nach dem Zweiten Weltkrieg in Europa frühgeborene und unterernährte Kinder in Waisenhäusern mit einer PjP auf [19]. Mit Beginn der HIV-Epidemie in den 1980er Jahren kam es zu massenhaften Erkrankungen unter meist homosexuellen HIV-infizierten Männern [20]. In diesem Zusammenhang rückte die Erkrankung in den Fokus der Forschung und es kam zu einem enormen Erkenntnisgewinn.

Die Pneumocystis jirovecii-Pneumonie ist nach wie vor eine der häufigsten opportunistischen Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten. Insbesondere bei sogenannten „late presentern“, also Menschen, die noch nichts von ihrer HIV-Infektion wissen, ist die PjP in über 30% die zur Diagnose führende Erkrankung [21].

Aufgrund der effektiveren antiretroviralen Therapien und klar definierten Prophylaxestandards hat jedoch die Zahl der PjP bei HIV-infizierten Patienten in den Industrieländern in den letzten Jahren deutlich abgenommen. Dagegen ist die Zahl der Erkrankungen bei nicht HIV-infizierten Patienten angestiegen, zu denen insbesondere transplantierte, hämato-onkologische Patienten oder Patienten mit Autoimmunerkrankungen zählen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten [22].

3.2.1. Risiko einer Erkrankung

Verschiedene Risikofaktoren beeinflussen die Wahrscheinlichkeit an einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie zu erkranken.

Für HIV-infizierte Patienten stellt eine CD4+-T-Lymphozytenzahl von $<200/\mu\text{l}$ bzw. $<20\%$ der Gesamtlymphozytenzahl einen wesentlichen Risikofaktor dar [23]. Ob dies für nicht-HIV-Infizierte generell übernommen werden kann, ist unklar.

Für nicht HIV-infizierte Patienten ergeben sich weitere Risikofaktoren aus der Art der Immunsuppression. Hierbei spielen die Anwendung von Chemotherapeutika im Rahmen meist hämatologischer Erkrankungen mit konsekutiven Neutropenien, von Immunsuppressiva nach Organ- oder Stammzelltransplantation und zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen sowie von Corticosteroiden in höherer Dosierung über einen längeren Zeitraum eine Rolle [13].

Bei Organtransplantierten scheint außerdem eine CMV-Infektion eine PjP zu begünstigen [24].

Die steigende Inzidenz von PjP bei nicht HIV-Infizierten und das Auftreten von PjP-Ausbrüchen bei Transplantationspatienten zeigten die Notwendigkeit einer näheren Charakterisierung von Risikofaktoren [25].

Die Kenntnis von Risikofaktoren ist wichtig hinsichtlich Empfehlungen zur Chemoprophylaxe. Diesbezüglich liegen für HIV-negative Patienten keine klaren Handlungsanweisungen vor.

3.2.2. Klinik

Eine *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie ist eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung.

Die Patienten leiden unter trockenem Husten, Dyspnoe und Fieber. Im Verlauf kommt es zu einer respiratorischen Insuffizienz. Der auskultatorische Befund ist nicht wegweisend. Laborchemisch zeigt sich meist eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase, welche auch die Schwere der Erkrankung ausdrückt und eine Lymphopenie. Der radiologische Befund kann unauffällig sein oder es finden sich Zeichen einer interstitiellen Pneumonie mit perihilären Milchglasinfiltraten.

Während die Entwicklung einer PjP bei HIV-Infizierten eher subakut verläuft, tritt sie bei HIV-negativen Patienten akut auf, das Gesamtüberleben ist zudem deutlich herabgesetzt [26]. In einer französischen Kohorte mussten HIV-negative Patienten mit einer PjP deutlich häufiger auf einer Intensivstation behandelt werden (35 vs. 50%), die Krankenhaussterblichkeit war signifikant erhöht (4 vs. 27%) [27].

In der Bronchoalveolären Lavage (BAL) von HIV-positiven Patienten finden sich deutlich mehr *Pneumocystis*-Erreger als bei anderen immunsupprimierten Patienten. Im Gegensatz hierzu konnten wesentlich mehr Neutrophile in der BAL HIV-negativer Patienten nachgewiesen werden, der arterielle Sauerstoffpartialdruck ist bei HIV-negativen Patienten deutlich geringer [28]. Dementsprechend kommt es bei HIV-negativen Patienten mit einer PjP häufiger zu respiratorischem Versagen und einem schlechteren Krankheitsverlauf [29].

3.2.3. Diagnostik

Als Material werden bronchoalveoläre Lavage (BAL) oder induziertes Sputum (nach Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung) genutzt. Die Gewinnung induzierten Sputums ist deutlich weniger invasiv, aber auch weniger sensitiv [30].

Der Erreger *Pneumocystis jirovecii* ist nicht kultivierbar.

Zur Diagnostik stehen verschiedene Färbemethoden (z.B. Giemsa, Grocott-Gomori, Pappenheim etc.), die direkte oder indirekte Immunfluoreszenz (Nachweis von Zysten-Antigen) oder PCRs zur Verfügung. Die Sensitivität der mikroskopischen Nachweismethoden ist für HIV-negative Patienten aufgrund der geringeren Erregerdichte niedriger [28,31]. Die PCR kann in diesen Fällen aufgrund der höheren Sensitivität zur Diagnosesicherung herangezogen werden, allerdings muss bei positivem Nachweis eine mögliche Kolonisation berücksichtigt werden [32].

Des Weiteren wurden indirekte Nachweise, wie z.B. die Bestimmung von β -D-Glucan im Serum, etabliert [33-35].

3.2.4. Chemoprophylaxe

Heute wird in fast allen Transplantationszentren eine PjP-Prophylaxe empfohlen. Früher war dies lediglich bei einem Anstieg der Inzidenz für PjP bei Organtransplantierten von 3-5% in den einzelnen Zentren vorgesehen. Die American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice empfiehlt aktuell eine Prophylaxe mit TMP-SMX für alle Organtransplantierten über einen Zeitraum von 6-12 Monaten. Bei Vorliegen von Risikofaktoren soll eine Prophylaxe ggf. lebenslang verabreicht werden [36,37].

3.2.5. Therapie

Zur Behandlung einer PjP stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Mittel der ersten Wahl ist die Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol (TMP-SMX) in hoher Dosierung [36]. Es kann zu Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen (insbesondere bei HIV-Infizierten), einer Niereninsuffizienz (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin), einer Hyperkaliämie und Blutbildveränderungen kommen [36]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils kann eine Therapieumstellung auf ein alternatives Regime notwendig werden.

Pentamidin intravenös kann ebenfalls zur Behandlung einer PjP eingesetzt werden. Es kann zu schweren Nebenwirkungen wie Pankreatitis, Entgleisungen des Blutzuckers und der Serum-Elektrolyte, Knochenmarkstoxizität, Niereninsuffizienz und Herzrhythmusstörungen kommen.

Außerdem ist Atovaquon zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren PjP zugelassen.

Bei HIV-infizierten Patienten ist zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren PjP eine Therapiekombination aus Clindamycin und Primaquin (C-P) etabliert [38]. Ein Glucose-6-Dehydrogenase-Mangel sollte zuvor ausgeschlossen sein. Beide Substanzen sind zur Therapie einer PjP nicht zugelassen.

Des Weiteren gibt es kleinere Studien zur Therapie mit Dapson, Pyrimethamin mit Sulfadiazin und Caspofungin mit TMP-SMX sowie TMP-SMX in niedrigerer Dosierung [36].

Bei respiratorischer Insuffizienz sollte in den ersten 1-2 Wochen immer Cortison in einer Dosierung von 1 mg/kgKG und dann in absteigender Dosierung gegeben werden [36].

3.3. Immunologische Aspekte der PjP

3.3.1. T-Lymphozyten

T-Lymphozyten-Vorläuferzellen werden im Knochenmark aus Stammzellen gebildet und wandern in den Thymus ein. Hier erfolgt die Reifung und Differenzierung. Zunächst werden im Rahmen der positiven Selektion alle unreifen T-Zellen detektiert, die mit mittlerer Affinität an kortikale Thymuszellen mit Peptidpräsentation durch den Major Histokompatibilitätskomplex (MHC) binden. T-Lymphozyten, die nicht an MHC binden (MHC-Restriktion) erhalten keine weiteren Wachstumssignale und sterben ab. T-Lymphozyten, die an MHC-Klasse-I-Komplexe binden differenzieren zu CD8+-T-Lymphozyten, diejenigen, die an MHC-Klasse II binden tragen CD4+ als Oberflächenmarker. In einem weiteren Schritt werden diejenigen T-Lymphozyten, welche an MHC-Komplexe mit Präsentation körpereigener Peptide binden, selektioniert und mittels Apoptose abgetötet (negative Selektion) [39,40]. In der Erkennung körpereigener bzw. fremder Antigene spielt der T-Zell-Rezeptor (TCR) eine wichtige Rolle [41]. Die gereiften T-Lymphozyten (recent thymus Emigrants, RTE) emigrieren in sekundäre lymphatische Organe wie die Milz und die Lymphknoten [42]. CD4+-RTE exprimieren CD31, welches in der weiteren Entwicklung zu reifen aber naiven (mature but naive, MN) T-Zellen herunterreguliert wird. In den sekundären lymphatischen

Organen erfolgt eine weitere Reifung mit Sicherstellung der Funktionalität und Selbsttoleranz [43]. Eine Quantifizierung der RTE im Blut wurde als immunologischer Marker der Thymusfunktion entwickelt [44]

3.3.2. Wirtsinteraktionen

Pneumocystis kommt in unterschiedlichen Vermehrungsformen in der menschlichen Lunge vor, die verschiedene Mechanismen nutzen, um die Immunkontrolle zu umgehen und somit im Wirt zu überdauern. Außerdem werden durch die unterschiedlichen Erregerformen verschiedene Immunantworten ausgelöst, die den Krankheitsverlauf beeinflussen. Das in den Zystenformen (Ascus) enthaltene β -1,3-Glucan ist der am meisten entzündungsfördernde Faktor. Durch antigenpräsentierende Zellen erfolgt eine entsprechende CD4+-Antwort mit Ausschüttung von IFN γ (Th1) bzw. IL-4 und IL-5 (Th2), wodurch letztlich eine adäquate Erregerbekämpfung erreicht wird [7].

Die Trophozoiten enthalten kein β -1,3 Glucan, sodass sie weniger durch Alveolarmakrophagen erkannt werden. Es resultiert eine geringere CD4+-Antwort, ja sogar eine Hemmung einer überschießenden Immunantwort, was beim immunsupprimierten Patienten eine wichtige Rolle spielt [7].

Durch IFN- γ , Interleukine und TNF α werden Alveolarmakrophagen aktiviert, die letztlich die Pneumozysten phagozytieren [7].

CD4+-T-Zellen sind bei der Bekämpfung einer Pneumocystis-Infektion elementar. CD8+-T-Zellen spielen bei Abwesenheit von CD4+-T-Zellen eine Rolle bei der Rekrutierung von Gedächtniszellen. B-Zellen sind wichtig für die Prägung naiver CD4+-T-Lymphozyten und scheinen auch einen Einfluss als Effektorzellen mit der Produktion spezifischer IgM zu haben [7].

3.3.3. Mannose-bindendes Lektin als Beispiel der angeborenen Immunabwehr

Das in der Leber produzierte Mannose-bindende Lektin (MBL) gehört zur Familie der Konnektine und bindet an verschiedene Zuckermoleküle wie z.B. N-Acetyl-Glucosamin, Mannose oder N-Acetylmannosamin, die sich auf der Oberfläche vieler Bakterien, Pilze, Protozoen und Viren befinden. Hierdurch wird das Komplementsystem über den

sogenannten Lektinweg unabhängig von Antikörpern aktiviert, sodass der opsonierte Erreger phagozytiert werden kann. Durch diesen Mechanismus der angeborenen Immunität ist eine Immunabwehr innerhalb weniger Stunden möglich. Dies spielt insbesondere bei Infektionen von Säuglingen eine große Rolle, die noch nicht über ein ausgereiftes adaptives Immunsystem verfügen [45].

Etwa 10% der Bevölkerung haben je nach Messmethode und Festlegung des Grenzwertes einen MBL-Mangel. Punktmutationen im MBL2-Gen führen zu genetischen Varianten mit den Merkmalen A, B, C oder D. Der Genotyp A/A stellt den Wildtyp dar. Die anderen homozygoten Varianten B/B, C/C und D/D oder auch die nicht das A-Allel enthaltenden heterozygoten Genotypen können mit einem MBL-Mangel verbunden sein. Bemerkenswert ist, dass es in der Allelausprägung große Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen gibt. Beispielsweise kommt bei den Quechua-Indianern in Peru zu 80% das B-Allel vor, was möglicherweise dafürspricht, dass eine strukturelle Änderung des MBL einen Selektionsvorteil geboten hat oder andere Moleküle die Aufgabe der Immunabwehr mit Aktivierung des Komplementsystems übernommen haben [46]

3.3.4. Immunsuppressiva nach Nierentransplantation

Zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion kommt im Langzeitverlauf meist eine Kombination von drei Immunsuppressiva zur Anwendung. Dies erlaubt eine niedrigere Dosierung der einzelnen Substanzen mit geringeren Nebenwirkungen und die Nutzung unterschiedlicher immunologischer Angriffspunkte vor allem mit dem Ziel einer Unterdrückung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation.

Heutzutage besteht die Standardimmunsuppression aus einem Calcineurininhibitor (Tacrolimus, Ciclosporin A) und einem Proliferationshemmer (Mycophenolat, Azathioprin, mTOR-Inhibitoren) und Steroid. Als Induktionstherapie und bei akuten Abstoßungsreaktionen finden Antithymozytenglobulin (ATG) als CD3-depletierender Antikörper oder IL-2-Rezeptorantikörper (Basiliximab) als nicht depletierende Antikörper Anwendung. In ausgewählten Fällen werden weitere Medikamente wie Belatacept als nicht-nephrotoxische Alternative zu Calcineurininhibitoren oder Rituximab als CD20-

Antikörper als B-Zell-gerichtete Therapie insbesondere bei antikörpervermittelter (humoraler) Abstoßung eingesetzt [47].

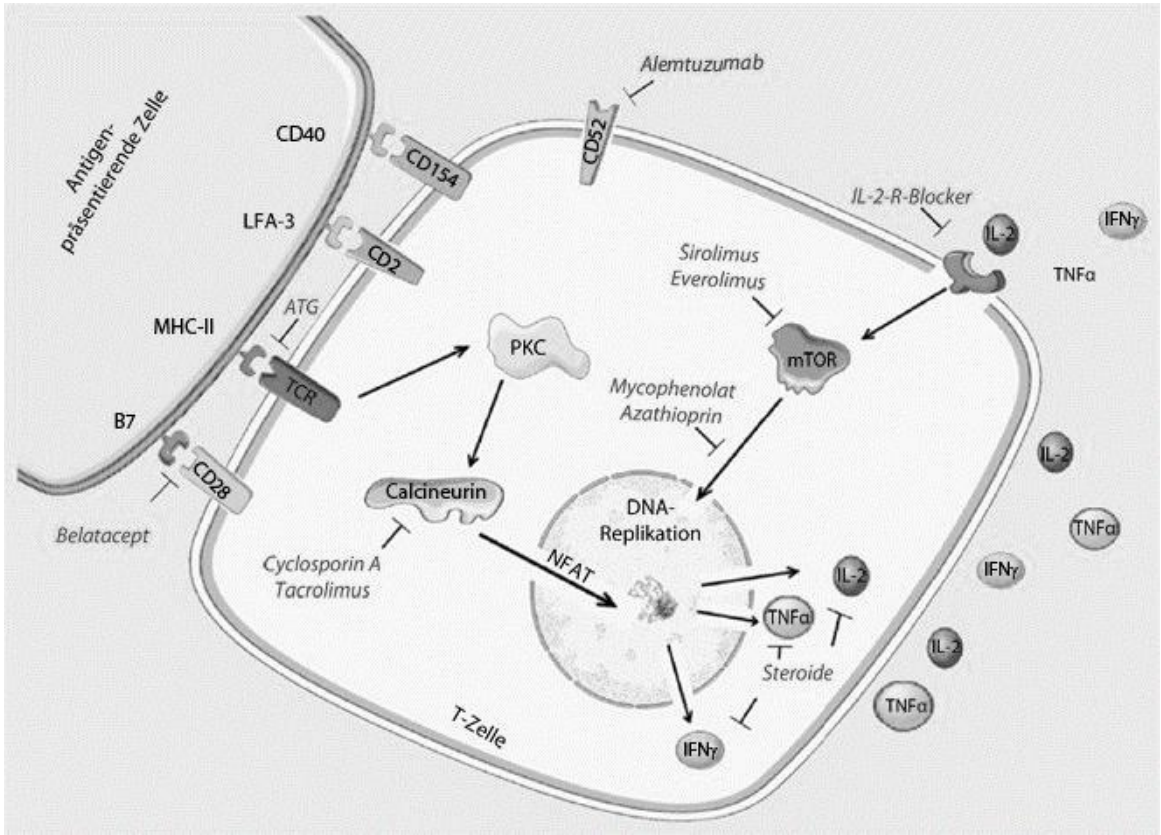


Abbildung 2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva [48]

4. Fragestellung

Nach Analyse der Parameter der Patienten in Studiengruppe A soll dargestellt werden, ob eine erniedrigte CD4+ Zellzahl, möglicherweise infolge einer beeinträchtigten Thymusfunktion, oder eine Defizienz von Mannose-bindendem Lektin Risikofaktoren für eine PjP bei nierentransplantierten Patienten darstellen.

In einer weiteren Untersuchung von Patienten aus einer Studiengruppe B soll die Wirksamkeit von Clindamycin in Kombination mit Primaquin im Vergleich zu Trimethoprim-Sulfamethoxazol in der Behandlung einer PjP bei Patienten nach Nierentransplantation als Erstlinientherapie und als Salvagetherapie untersucht werden.

5. Material und Methoden

5.1. Studienpopulationen

Studiengruppe A: In einer retrospektiven single-center Studie an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum wurden im Zeitraum 08/2004 bis 08/2010 Patienten, die erstmals eine Nierentransplantation erhalten hatten, untersucht. Insgesamt wurden 321 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 50 Jahre, 129 Patienten (40,2% waren Frauen, 77 Patienten (24%) waren Diabetiker. 296 Patienten (92,2%) erhielten eine Standard-Induktionstherapie mit entweder IL-2-Rezeptor-Antikörpern oder lymphozytendepletierenden Antikörpern gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Calcineurininhibitor, Mycophenolsäure und Prednisolon. Einschlusskriterien waren die Verfügbarkeit der Laborwerte der CD4+-T-Lymphozyten und des Mannose-bindenden Lektins (MBL), welche während des Routinemonitorings im Rahmen des Nierentransplantationssettings bestimmt worden waren. Ausschlusskriterien beinhalteten ein Patienten- und Transplantatüberleben von weniger als 6 Monaten sowie eine frühzeitig auftretende lymphoproliferative Erkrankung (Post-Transplant Lymphoproliferative Dysorder, PTLD).

Tabelle 1: Patientencharakteristika Studiengruppe A

	PjP n=22	Kontrollen n=299	p-Wert
Alter (median) (Jahre)	57,9 (+/-10,9)	49,2 (+/-13,3)	0,008
männlich	12 (54,5%)	180 (60,2%)	0,602
MDRD-GFR Monat 3 (median) (ml/min)	45,4 (+/-17,8)	48,0 (+/- 20,0)	0,580
MDRD-GFR Monat 6 (median) (ml/min)	45,9 (+/-26,7)	47,4 (+/-17,4)	0,157
Akute Abstoßung in ersten 3 Monaten	9 (40,1%)	75 (25,0%)	0,103
CMV-Infektion in ersten 3 Monaten	7 (31,8%)	59 (19,7%)	0,045
Diabetes	5 (22,7%)	72 (24,1%)	0,886

Tabelle 2: Primäre Immunsuppression Studiengruppe A

	PjP n=22	Kontrollen n=299	p-Wert
IL-2 RA Tac MMF St	12 (54,5%)	138 (46,2%)	0,446
IL-2 RA CyA MMF St	3 (13,6%)	66 (22,1%)	0,352
IL-2 RA CyA/mTOR MMF St	2 (9,1%)	16 (5,4%)	0,462
TC-Depl Ak CNI MMF St	2 (9,1%)	57 (19,1%)	0,244
Andere	3 (13,6%)	22 (7,4%)	0,289
TC-Depl Ak Therapie in ersten 3 Monaten	5 (22,7%)	77 (25,8%)	0,754

Studiengruppe B: Im Rahmen einer weiteren retrospektiven Studie wurden im Zeitraum 01/2001 bis 12/2012 insgesamt 57 Patienten nach Nierentransplantation eingeschlossen, die an einer PjP erkrankt waren und an einem der drei Campi (Campus Charité Mitte, Campus Virchow Klinikum und Campus Benjamin Franklin) der Charité, Universitätsmedizin Berlin, behandelt worden waren. Diesbezüglich erfolgte eine Laborabfrage aller mikrobiologischen Nachweise von *Pneumocystis jirovecii* in der BAL im genannten Zeitraum und ein Abgleich mit Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten hatten. Einschlusskriterium war das Vorliegen einer Patientenakte, welche die klinischen Daten wie Anamnese, Laborergebnisse, Ergebnisse mikrobiologischer Diagnostik sowie radiologischer Befunde enthielt.

Tabelle 3: Patientencharakteristika Studiengruppe B

	C-P n=23	TMP/SMX n=34	p-Wert
<i>Geschlecht</i>			
männlich	13 (56,5%)	20 (58,8%)	1,000
weiblich	10 (43,5%)	14 (41,2%)	1,000
Alter (Jahre), (Spanne)	57 (38 – 75)	59 (33 – 79)	0,552
<i>Ethnische Zugehörigkeit</i>			
kaukasisch	22 (95,7%)	33 (97,1%)	1,000
afroamerikanisch	1 (4,3%)	0	0,404

asiatisch	0	1 (2,9%)	1,000
<i>Begleiterkrankungen^a</i>	23 (100%)	32 (82,4%)	0,510
<i>Herzerkrankungen</i>	11 (47,8%)	13 (38,2%)	0,587
Koronare Herzkrankheit	9 (39,1%)	10 (29,4%)	0,569
Vorhofflimmern	2 (8,7%)	3 (8,8%)	1,000
Arterieller Hypertonus	22 (95,7%)	26 (76,45)	0,070
Diabetes mellitus	6 (26,1%)	8 (23,5%)	1,000
COPD/Emphysem	4 (17,4%)	4 (11,8%)	0,702
Andere ^b	2 (8,7%)	6 (17,6%)	0,453
<i>Chronische Hepatitis</i>	3 (13%)	3 (8,8%)	0,677
Chronische Hepatitis B	1 (4,3%)	2 (5,9%)	1,000
Chronische Hepatitis C	2 (8,7%)	1 (2,9%)	0,559

^a Patienten bedürfen einer entsprechenden Therapie

^b Hyperparathyreoidismus (4 Patienten), Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (1 Patient), Hyperthyreose (1 Patient), Anti-Phospholipidsyndrom (1 Patient), Rheumatoide Arthritis (1 Patient)

Tabelle 4: Immunsuppression zum Erkrankungsbeginn der PjP Studiengruppe B

	C-P n=23	TMP/SMX n=34	p-Wert
CNI, MMF, St	18 (78,3%)	27 (79,4%)	1,000
CNI, Aza, St	1 (4,3%)	2 (5,9%)	1,000
Dreifach Therapie mit mTOR-Inhibitor	3 (13%)	2 (5,9%)	0,384
Zweifach Therapie (CNI oder MMF, St)	1 (4,3%)	3 (8,8%)	0,641

Tabelle 5: zugrundeliegende Nierenerkrankungen Studiengruppe B

	C-P n=23	TMP/SMX n=34	p-Wert
Polyzystische Nierenerkrankung	4 (17,4%)	5 (14,7%)	1,000
Chronische Glomerulonephritis	4 (17,4%)	10 (29,4%)	0,361
Chronische Pyelonephritis	3 (13,0%)	3 (8,8%)	0,677
Diabetische Nephropathie	0	3 (8,8%)	0,265
Nephrosklerose	2 (8,7%)	3 (8,8%)	1,000
Interstitielle Nephritis	1 (4,3%)	0	0,404
Andere	4 (17,7%)	2 (5,9%)	0,208

Unbekannt	5 (21,7%)	8 (23,5%)	0,539
Re-Transplantation	2 (8,7%)	2 (5,9%)	1,000
Zeit nach vorangegangener Transplantation (Wochen, Spanne)	6,9 (4-220)	5,4 (0,5-104)	0,279

5.2. Präventive Maßnahmen

Entsprechend der damaligen Klinikstandards wurde aufgrund der niedrigen Gesamtinzidenz einer PjP nach Entlassung aus der Klinik im Anschluss an die Transplantation keine Chemoprophylaxe mit TMP-SMX durchgeführt.

Hinsichtlich einer CMV-Reaktivierung unter Immunsuppression nach Nierentransplantation erfolgte ein Monitoring der CMV-Viruslast im Plasma mittels TaqMan RT-PCR: während des Krankenhausaufenthaltes wöchentlich, in den ersten 3 Monaten post transplantationem alle zwei Wochen und bis Monat 6 nach Transplantation monatlich. Im Falle eines Nachweises einer CMV-Viruslast im Plasma von > 5000 cop/ml wurde eine präemptive Therapie eingeleitet.

5.3. Mikrobiologische Diagnostik

Zur Bestätigung einer PjP wurde bei allen Patienten ein mikroskopischer Nachweis von Trophozoiten und/oder Zysten aus der bronchoalveolären Lavage entweder mittels Direktfärbung nach Pappenheim oder Grocott-Gomori oder mittels Standard-Immunfluoreszenzfärbung durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten entweder in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie/Pneumologie oder im Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Charité Universitätsmedizin Berlin.

5.4. Laboruntersuchungen

Die Bestimmung von CD3+/CD4+/CD8+ bzw. CD31+/CD45RA+/CD4+ T-Zellen im peripheren Blut erfolgte mittels Durchflusszytometrie an den Tagen 0, 30, 60, 90, 180 und/oder 365 nach Nierentransplantation. Bei 281 von 321 Patienten konnten jeweils 1 bis 6 Proben (durchschnittlich 4,2 Proben) gewonnen werden.

An den Tagen 30, 90 und/oder 180 nach Nierentransplantation wurden bei 112 von 321 Patienten jeweils 1 bis 3 Proben (durchschnittlich 1,7 Proben) zur Bestimmung der Konzentration an Mannose-bindendem Lektin im peripheren Blut gewonnen. Bei 37 von 112 Patienten standen konsekutiv alle drei Proben zur Verfügung. Die Proben wurden bis zur Laboruntersuchung bei -80°C eingefroren. Zur Bestimmung wurde ein MBL-Oligomer-Enzym gebundenes Assay Testkit (Antibody Shop, Gentofte, Dänemark) verwendet.

5.5. Therapie der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie

Im Untersuchungszeitraum erfolgte die Behandlung einer PjP in allen drei Zentren entsprechend der Behandlungsprotokolle entweder mit TMP-SMX oder C-P. Dieser Entscheidung zugrundeliegend war die Einschätzung der Behandler, dass viele unerwünschte Nebenwirkungen auf eine Therapie mit TMP-SMX zurückzuführen seien und für HIV-Infizierte mit leichter bis mittelschwerer PjP eine gute Wirksamkeit von C-P nachgewiesen worden war [49]. Bei Therapieversagen oder schweren unerwünschten Nebenwirkungen, die der angewendeten Behandlungsart zugerechnet wurden, konnte auf das jeweils andere Regime gewechselt werden. Die Entscheidung über die primäre Therapie oblag dem behandelnden Arzt.

5.5.1. Medikamente und Dosierung

Patienten im C-P-Regime erhielten 600 mg Clindamycin 3-4 Mal täglich plus 15-30 mg Primaquin einmal täglich.

Die Behandlung in der TPM-SMX-Gruppe erfolgte in einer Standarddosierung mit 15-20 mg/kgKG Trimethoprim (entsprechend 100 mg/kgKG Sulfamethoxazol) in 3-4 Einzeldosen. Die Dosierung wurde entsprechend der Fachinformation an eine Einschränkung der Nierenfunktion angepasst. Bei einer Einschränkung der Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 10 bis 30 ml/min wurde die Dosis von TMP-SMX um 50% reduziert. Im Falle der Notwendigkeit einer intermittierenden Hämodialyse wurde die Standardtherapie beibehalten und falls die letzte Dosis direkt vor der Dialyse gegeben wurde, eine halbe Dosierung zusätzlich appliziert. Bei kontinuierlicher veno-venöser Hämodiafiltration wurde TMP-SMX in 50-75%iger Standarddosierungen gegeben.

Die im Rahmen der Nierentransplantation verwendeten Immunsuppressiva wurden zu Beginn der Therapie unverändert fortgeführt, bei klinischer Verschlechterung im Verlauf aber reduziert bzw. umgestellt.

Patienten mit Dyspnoe und der klinischen Notwendigkeit der Applikation von Sauerstoff wurden mit Corticosteroiden behandelt. Sie erhielten in der Regel Prednison 40 mg zweimal täglich bis zur klinischen Besserung mit anschließendem Ausschleichtschemata.

5.5.2. Beatmung

Im Falle einer respiratorischen Insuffizienz bestand für die Patienten die Möglichkeit einer CPAP-Therapie bzw. einer nicht-invasiven Beatmung. Bei klinischer Notwendigkeit erfolgte eine invasive Beatmung.

5.5.3. Definition des Schweregrades der Pneumonie

Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und der Indikation zu einer nicht-invasiven bzw. invasiven Beatmung für mindestens 24 Stunden innerhalb der ersten drei Tage nach Therapiebeginn wurden als schwergradig eingestuft. Dies gründete auf der klinischen Erfahrung, dass es bei schweren PjP häufig innerhalb der ersten drei Behandlungstage zu einer Verschlechterung kommt, die eher Indiz für den Schweregrad der Erkrankung, denn Ausdruck eines Therapieversagens ist [50].

Alle anderen Fälle, also diejenigen, die nie eine respiratorische Insuffizienz mit Beatmungspflichtigkeit entwickelten und diejenigen, die eine Beatmungspflichtigkeit später als 3 Tage nach Therapiebeginn entwickelten, galten bezüglich des Schweregrades als leicht bis mittelschwer erkrankt.

5.5.4. Definition Therapieversagen

Entsprechend der gängigen klinischen Praxis wurde über ein mögliches Therapieversagen etwa an Tag 7 der Behandlung der PjP entschieden. In die Entscheidung flossen eine klinische Verschlechterung, das Ausbleiben einer klinischen Besserung und eine Verschlechterung der Laborparameter sowie der radiologischen Befunde ein.

Im Rahmen der Studie wurde daher ein Therapieversagen aufgrund von Unwirksamkeit als Wechsel auf ein alternatives Therapieregime infolge klinischer Verschlechterung etwa 7 Tage nach Therapiebeginn bzw. Tod infolge PjP bis zu 30 Tage nach Beendigung der primären Therapie definiert.

5.5.5. Definition Therapieerfolg

Als Therapieerfolg wurde die klinische Heilung mit deutlicher klinischer Besserung und einem Rückgang der röntgenologischen Infiltrate nach 30 Tagen nach Therapieende gewertet.

5.6. Statistik

Patientencharakteristika wurden numerisch in Tabellen dargestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Mann Whitney U (MWU) oder Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact-Test ermittelt.

Bivariate Korrelationen erfolgten mit der Spearman-Rangkorrelation. Eine multivariate Analyse der Risikofaktoren für das Auftreten einer PjP wurde mittels schrittweiser logistischer Regression durchgeführt.

Mittels einer ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristics) hinsichtlich einer PjP-Freiheit während des Untersuchungszeitraumes wurde ein Grenzwert der CD4+-T-Lymphozyten vor Transplantation ermittelt.

Die MBL-Spiegel der einzelnen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten wurden durch den Friedman-Test bewertet.

Die statistische Signifikanz wurde in den zweiseitigen Untersuchungen mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Für die Berechnungen und Erstellung der Diagramme wurde das Statistikprogramm SPSS statistics 20 sowie Excel genutzt.

6. Ergebnisse

6.1. Studienpopulationen

Studiengruppe A: Im Betrachtungszeitraum 08/2004 bis 08/2010 am Campus Virchowklinikum erkrankten 22 von 321 de novo nierentransplantierten Patienten an einer PjP. Die Erkrankung trat durchschnittlich 199 Tage (107-398) nach der Nierentransplantation auf. Sieben der 22 Patienten (31,8%) erkrankten an einer schweren PjP. Drei der 22 Patienten (13,6%) verstarben entweder an einem Therapieversagen oder den Folgen von Komplikationen.

Studiengruppe B: In der zweiten Gruppe waren insgesamt 57 Patienten über einen Zeitraum von zehn Jahren von Januar 2001 bis Dezember 2010 untersucht worden, die nach einer Nierentransplantation an einer PjP erkrankten. 21 der 57 Patienten (36,8%) waren nach Definition schwer erkrankt. Die Diagnose der PjP wurde durchschnittlich 171 Tage nach der letzten Transplantation gestellt. Sieben der 57 Patienten (12,3%) verstarben.

6.2. Risikofaktoren einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie

6.2.1. CD4+ T-Zelllymphopenie und Thymusfunktion

Bei 281 von 321 Patienten wurden während der Routinevorstellungen am Nierentransplantationszentrum Campus Virchow-Klinikum an den Tagen 0, 30, 60, 90, 180 und/oder 365 nach Transplantation zwischen ein und sechs Mal (Durchschnitt 4,2 Mal) Proben zur Bestimmung der T-Lymphozyten-Populationen CD4+ und CD8+ sowie der Recent Thymic Emigrant-Zellen (RTE) CD45RA+CD31+CD4+ entnommen.

Für CD4+-T-Lymphozyten konnte eine inverse Korrelation zum Alter an den Tagen 0, 30, 60, 90 und 180, aber nicht an Tag 365 nachgewiesen werden, für die CD8+ T-Lymphozyten galt dies für die Tage 30, 60, 90 und 180. Für die CD4+ T-Lymphozyten lag r zu den genannten Zeitpunkten zwischen -0,163 und -0,297 ($p < 0,001$ bis 0,039), für die CD8+ T-Lymphozyten betrug r an den Tagen 30, 60, 90 und 180 -0,110 bis -0,403 ($p < 0,001$ bis 0,042) und vor Transplantation lag r bei -0,110, $p=0,163$. An Tag 365 nach Nierentransplantation zeigte die Alterskorrelation lediglich einen Trend (CD4+-T-Lymphozyten $p=0,488$, CD8+-T-Lymphozyten $p=0,409$).

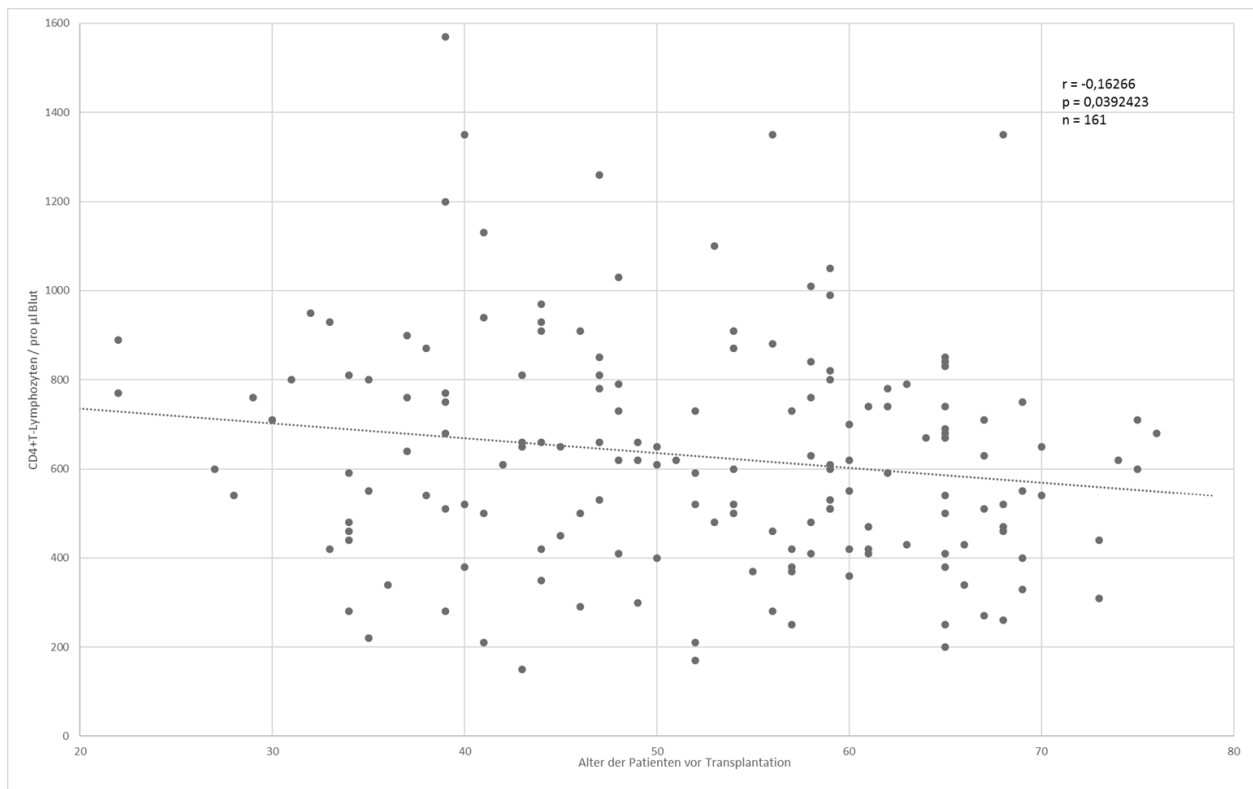


Abbildung 3: Absolute CD4+-T-Zellen im Verhältnis zum Alter der Patienten vor Transplantation

Tabelle 6: Korrelation Anzahl CD4+-T-Lymphozyten und Alter zu verschiedenen Zeitpunkten

Zeitpunkt	Anzahl Messungen n	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Vor Tx	161	-0,163	0,039
Tag 30 nach Tx	217	-0,297	<0,001
Tag 60 nach Tx	201	-0,186	0,007
Tag 90 nach Tx	228	-0,200	0,002
Tag 180 nach Tx	216	-0,164	0,014
Tag 365 nach Tx	159	-0,055	0,488

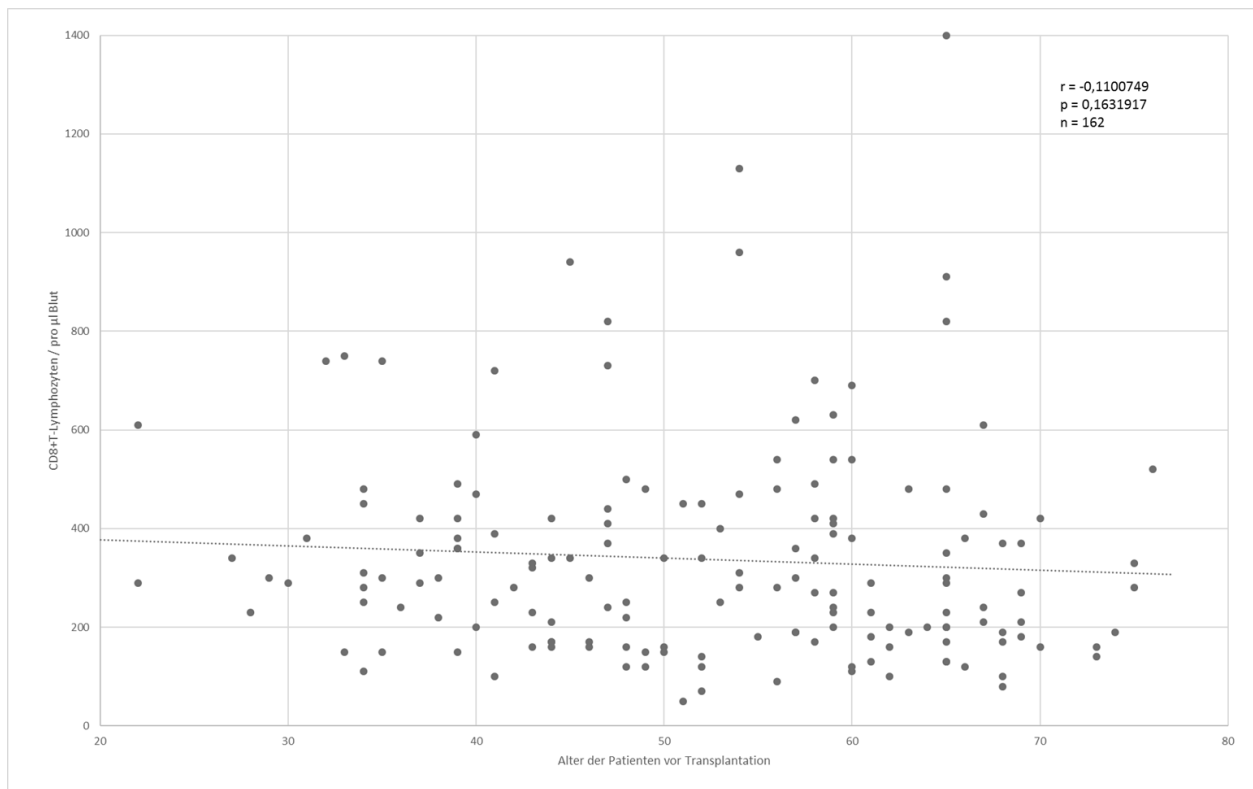


Abbildung 4: Absolute CD8+-T-Zellen im Verhältnis zum Alter der Patienten vor Transplantation

Tabelle 7: Korrelation Anzahl CD8-T-Lymphozyten und Alter zu verschiedenen Zeitpunkten

Zeitpunkt	Anzahl Messungen n	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Vor Tx	162	-0,110	0,163
Tag 30 nach Tx	217	-0,403	<0,001
Tag 60 nach Tx	201	-0,251	<0,001
Tag 90 nach Tx	228	-0,222	<0,001
Tag 180 nach Tx	216	-0,139	0,042
Tag 365 nach Tx	159	-0,066	0,409

Zur Beurteilung der Thymusfunktion wurden die kürzlich aus dem Thymus ausgewanderten T-Lymphozyten (recent thymic emigrant, RTE) mit den Oberflächenmarkern CD45RA+CD31+CD4+ im peripheren Blut bestimmt. Auch hier zeigte sich bereits vor Transplantation eine signifikante inverse Korrelation zum Alter der Probanden ($r=-0,329$; $p<0,001$). Die Bestimmung der absoluten RTE korrelierte zu allen Zeitpunkten mit der Zahl der CD4+ T-Lymphozyten ($r=0,738$ bis $0,206$; $p<0,01$ an Tag 0 bis Tag 180; $p=0,029$ an Tag 365). Dementsprechend bestand auch eine inverse Korrelation der bestimmten RTE zum Alter der Probanden.

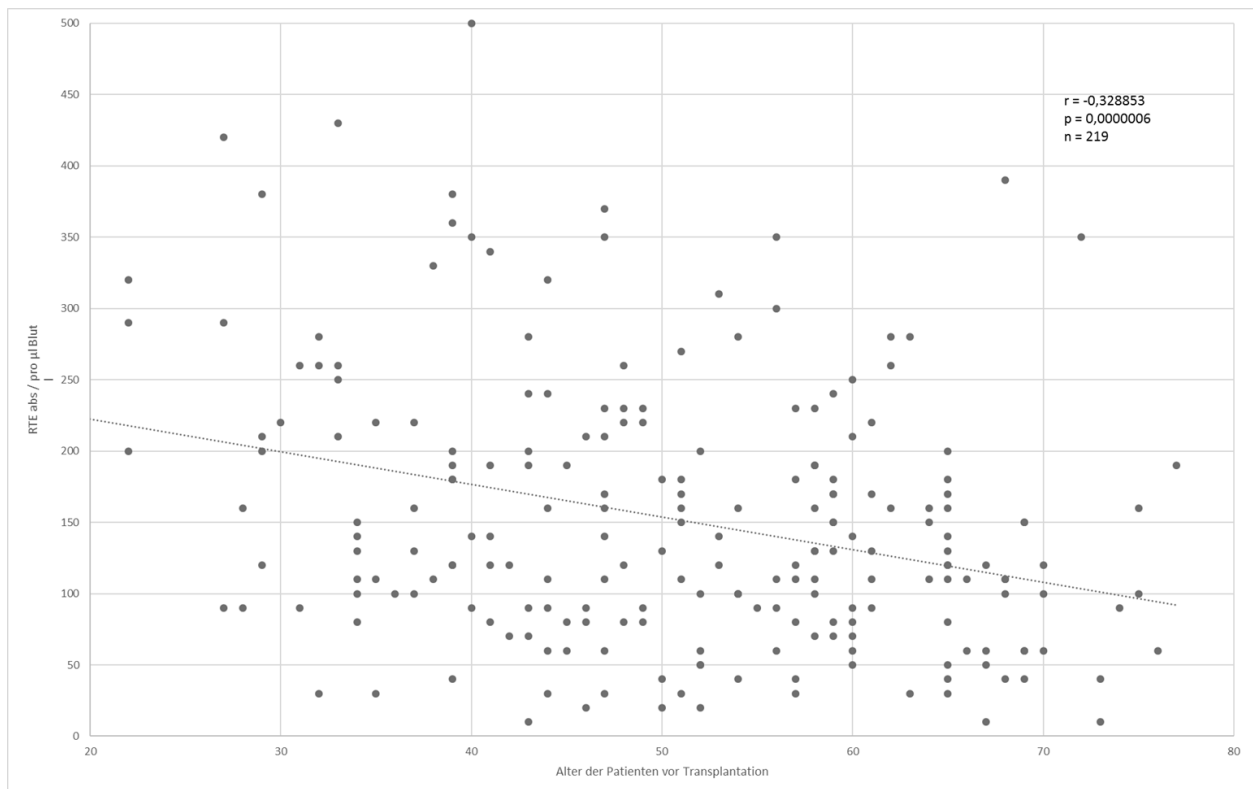


Abbildung 5: Absolute RTE im Verhältnis zum Alter der Patienten vor Transplantation

Tabelle 8: Korrelation Anzahl RTE und Alter zu verschiedenen Zeitpunkten

Zeitpunkt	Anzahl Messungen n	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Vor Tx	219	-0,329	<0,001
Tag 30 nach Tx	221	-0,373	<0,001
Tag 60 nach Tx	198	-0,297	<0,001
Tag 90 nach Tx	225	-0,342	<0,001
Tag 180 nach Tx	218	-0,254	<0,001
Tag 365 nach Tx	176	-0,136	0,071

Bereits vor Transplantation wiesen 9,5% der Probanden eine CD4+ T-Lymphozytenzahl von weniger als 300/ μ l auf. Nach der Transplantation stieg der Anteil der Probanden mit weniger als 300 CD4+-T-Lymphozyten/ μ l Blut auf 29,5% an Tag 30, 24,9% an Tag 60, 28,5% an Tag 90, 23,1% an Tag 180 und 23,9% an Tag 365.

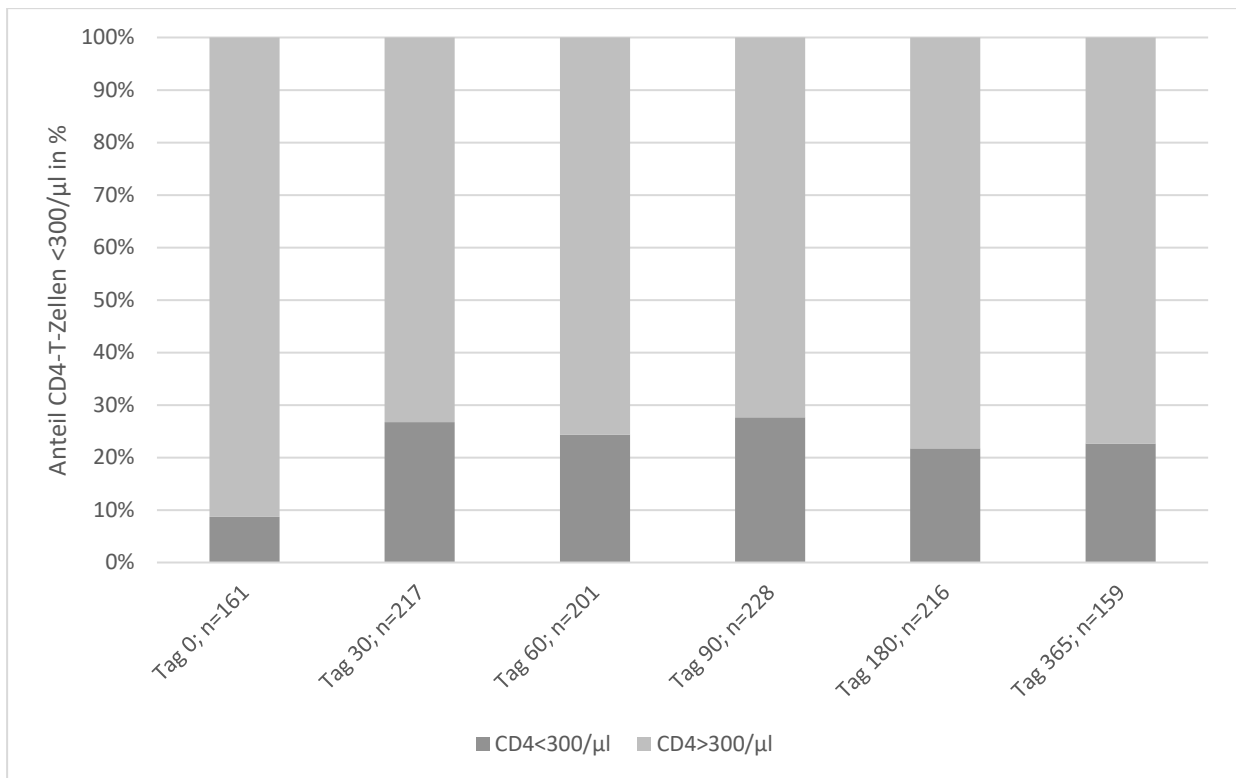


Abbildung 6: Anteile der CD4+-T-Zellzahlen über und unter 300/μl zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach Nierentransplantation

Betrachtet man die CD4+-T-Lymphozytenzahlen bei den an *Pneumocystis jirovecii* erkrankten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, besteht zu allen Zeitpunkten eine Erniedrigung der CD4+-T-Lymphozyten für die an PjP erkrankten Patienten. An den Zeitpunkten 0 und Tag 60 erweist sich diese Erniedrigung als signifikant ($p=0,012$ bzw. $p=0,012$).

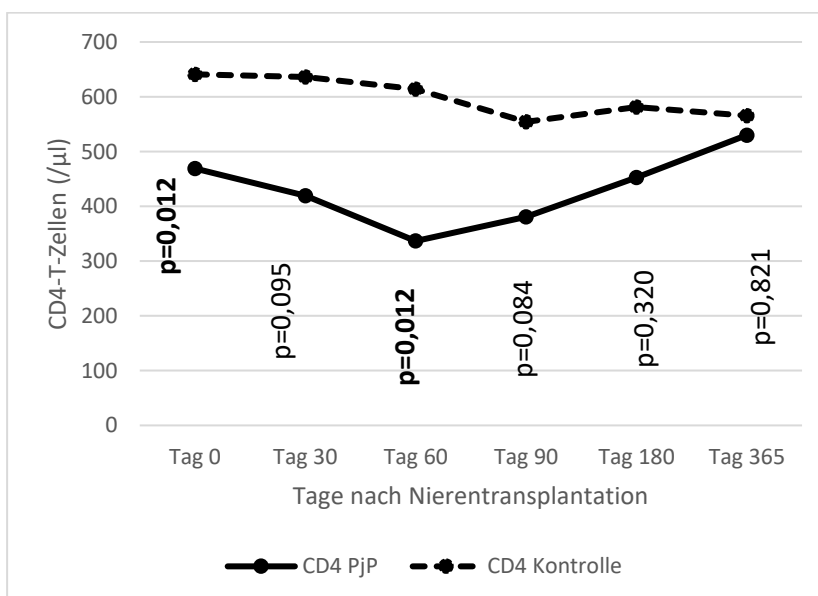


Abbildung 7: CD4+-T-Zellzahlen der PjP-Patienten und Kontrollen an verschiedenen Zeitpunkten

Zur Bestimmung der Anzahl der CD4+-T-Lymphozyten vor Transplantation hinsichtlich eines Ausbleibens einer PjP im Untersuchungszeitraum erfolgte eine ROC-Analyse, welche eine CD4+-Lymphozytenzahl von 530/ μ l bei einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 67% ergab. Im Vergleich hierzu wurden die Zahlen der CD4+-T-Lymphozyten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der PjP-Diagnose ausgewertet (siehe Tabelle 9). Hiernach wären bei einem cutoff von 300 CD4+-T-Zellen/ μ l bei einer Messung in den letzten 42 Tagen vor Diagnosestellung der PjP 25% der Patienten mit PjP-Risiko nicht erfasst worden.

Tabelle 9: CD4+-T-Lymphozytenzahlen zum Zeitpunkt vor PjP-Diagnose

Anzahl PjP-Patienten	Zeitpunkt CD4+-Bestimmung vor PjP-Diagnose (Tage (Spanne))	Anzahl CD4+-T-Lymphozyten (μ l)
15	108 (33-279)	380 (30-970)
10	<70	320 (30-970)
4	<42	160 (30-310)

Der Anteil der Patienten mit einer deutlichen CD4-T-Lymphopenie von <300/ μ l war in der Gruppe der an PjP erkrankten Patienten signifikant größer an den Tagen 30 ($p=0,017$) und Tag 60 ($p=0,044$) verglichen mit den Kontrollpatienten.

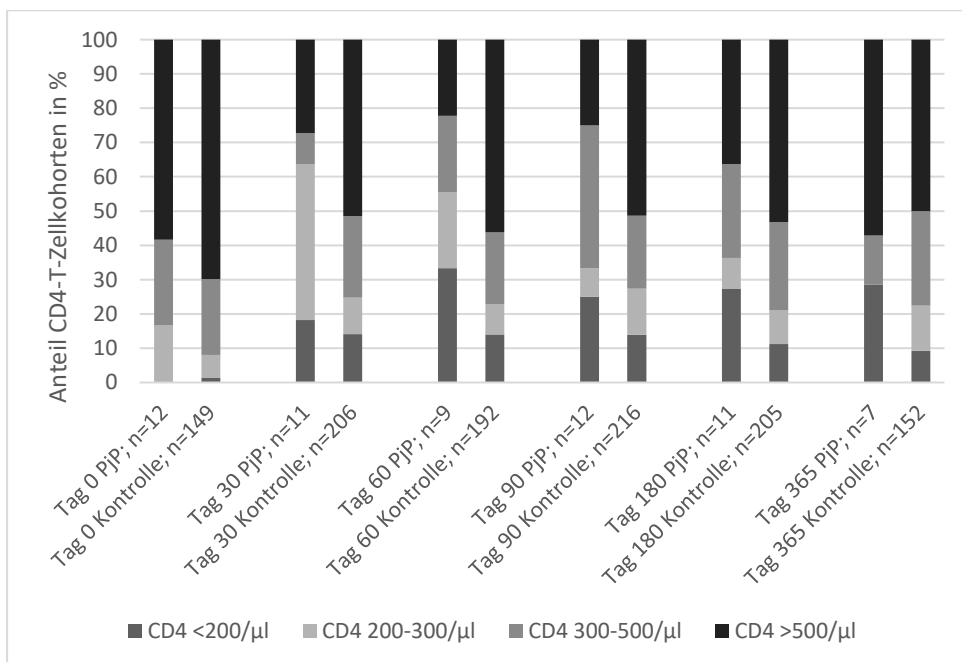


Abbildung 8: Verteilung der Anteile der CD4-T-Zell-Kohorten bei PjP-Patienten und der Kontrollgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten nach Nierentransplantation

Im Gegensatz dazu zeigte sich hinsichtlich der Anzahl der CD8+-T-Lymphozyten nur zum Zeitpunkt vor Transplantation ein Unterschied zwischen der Gruppe der an PjP erkrankten Probanden und der Kontrollgruppe ($p=0,029$).

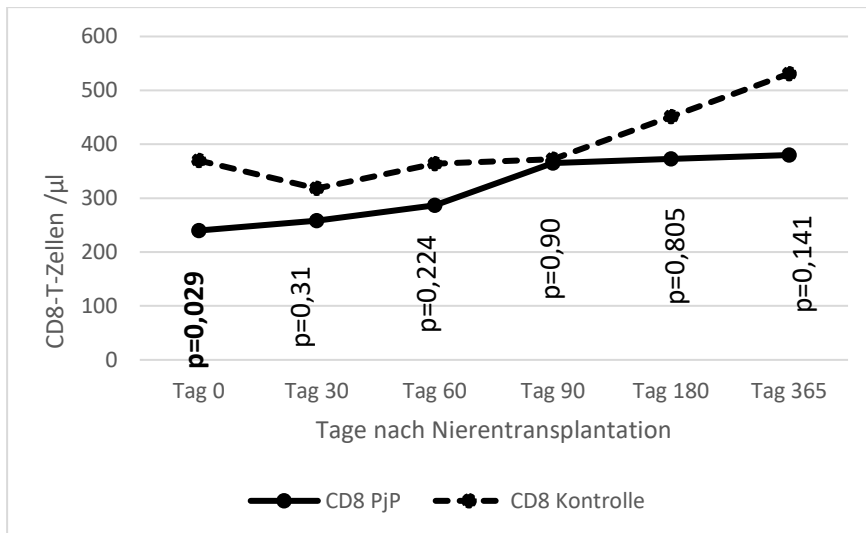


Abbildung 9: CD8-T-Zellzahlen der PjP-Patienten und Kontrollen an verschiedenen Zeitpunkten

Die Bestimmung der RTE-Zellen im peripheren Blut zeigte analog zur Bestimmung der CD4+-T-Zellen zu allen Zeitpunkten eine Erniedrigung bei den an PjP erkrankten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Messung vor Nierentransplantation und an Tag 60 war dieser Unterschied signifikant ($p=0,004$ bzw. $p=0,029$).

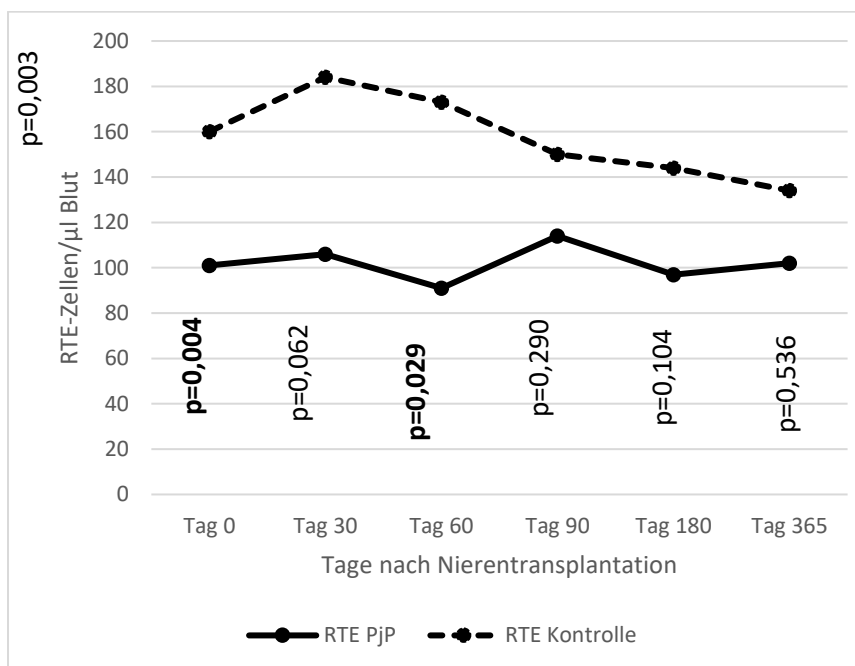


Abbildung 10: RTE-Zellzahlen der PjP-Patienten und Kontrollen an verschiedenen Zeitpunkten

6.2.2. Mannose-bindendes Lektin

Bei 112 der 321 Patienten wurden post transplantationem Bestimmungen des MBL im Serum durchgeführt. Es wurden zwischen einem und drei Werten (durchschnittlich 1,7) an den Tagen 30, 90 und 180 gemessen. 17 der 112 Patienten erkrankten an einer PjP.

Von 37 Patienten lagen MBL-Bestimmungen zu allen drei Zeitpunkten vor. Die MBL-Bestimmungen im Serum der nicht an PjP erkrankten Patienten stellten sich an den genannten Zeitpunkten in ähnlicher Höhe dar mit Mittelwerten von 1732 ng/ml an Tag 30, 1810 ng/ml an Tag 90 und 1605 ng/ml an Tag 180 ($p=0,353$). Gleiches gilt auch für die 7 PjP-Patienten mit MBL-Mittelwerten von 2290 ng/ml an Tag 30, 1968 ng/ml an Tag 90 und 1856 ng/ml an Tag 180 ($p=0,066$).

7 der 37 Patienten erkrankten im Beobachtungszeitraum an einer PjP. Die Werte der MBL-Bestimmungen zeigten sich zwischen den PjP-Patienten und der Kontrollgruppe vergleichbar mit $p=0,900$ an Tag 30, $p=0,417$ an Tag 90 und $p=0,567$ an Tag 180.

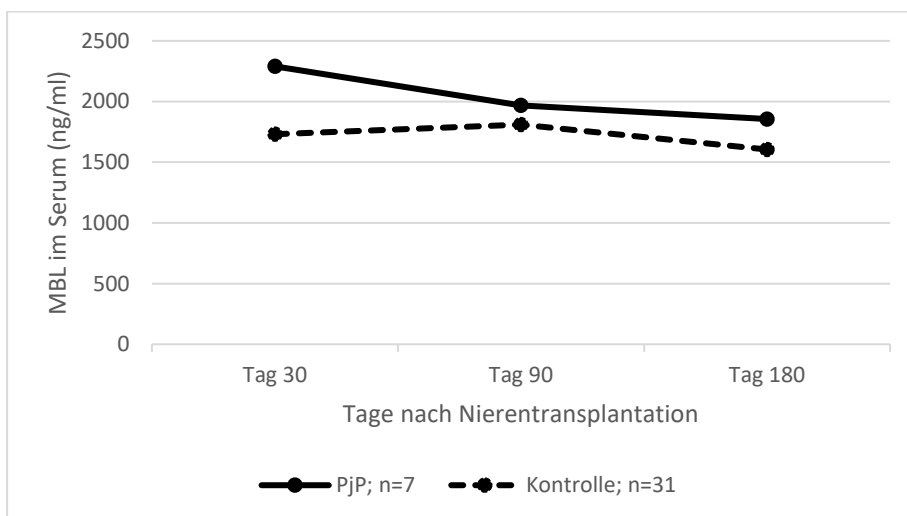


Abbildung 11: MBL-Konzentrationen im Serum mit drei konsekutiven Bestimmungen bei PjP-Patienten und Kontrollen im Vergleich

Ein MBL-Mangel wurde definiert als MBL-Werte von unter 500 ng/ml. In beiden Gruppen, sowohl der PjP-Gruppe als auch der Kontrollgruppe wurde ein derartiger Mangel zu vergleichbaren Anteilen nachgewiesen (11,8% versus 22,1% ($p=0,517$)).

Betrachtet man die Werte für einen partiellen MBL-Mangel, welcher mit Werten von <1000 ng/ml definiert ist, ergibt sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen

mit 29,4% versus 36,8% ($p=0,784$) wie auch beim schweren MBL-Mangel mit Werten von <50 ng/ml 5,9% versus 13,7% ($p=0,691$).

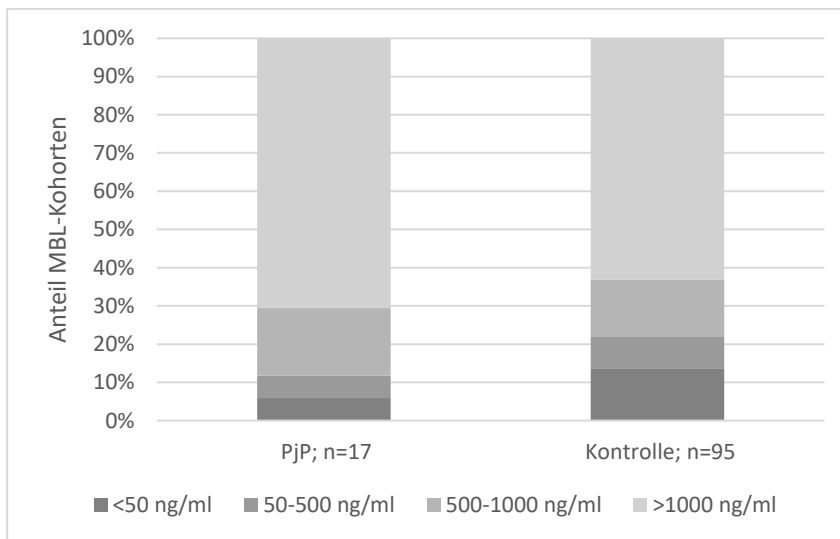


Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Patienten mit MBL-Messungen im Serum von <50 ng/ml, 50-500 ng/ml, 500-1000 ng/ml und >1000 ng/ml in der Gruppe der PjP-Patienten und der Kontrollen

Des Weiteren ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der PjP-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen hinsichtlich eines MBL-Mangels (34,7% versus 65,3%; $p=0,517$), eines partiellen MBL-Mangels (44,4% versus 55,6%; $p=0,784$) und eines schweren MBL-Mangels (30,1% versus 69,9%; $p=0,691$).

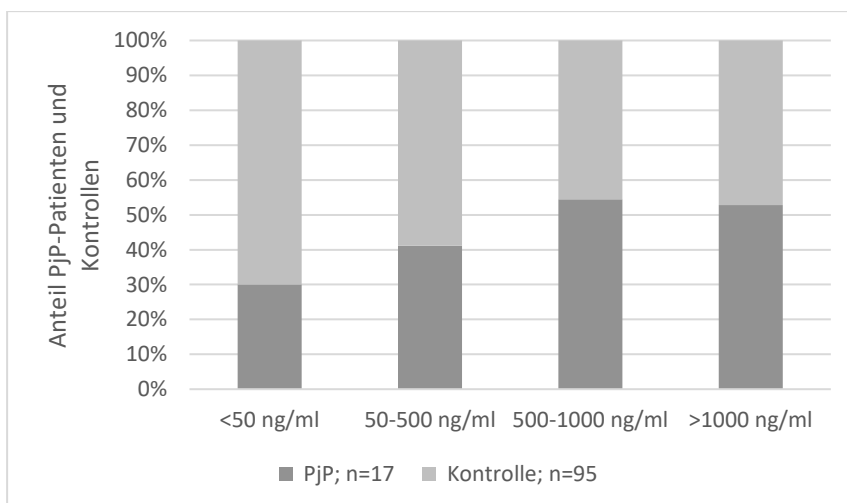


Abbildung 13: Prozentualer Anteil der PjP-Patienten und der Kontrollen in den Gruppen mit MBL-Messwerten <50 ng/ml, 50-500 ng/ml, 500-1000 ng/ml und >1000 ng/ml

Betrachtet man die durchgeführten MBL-Bestimmungen an den verschiedenen Zeitpunkten, ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorhandenseins eines MBL-Mangels zwischen den PjP-Patienten und der

Kontrollgruppe (Tag 30: 7,7% versus 19,7%; $p=0,451$; Tag 90: 9,1% versus 28,6%; $p=0,257$; Tag 180: 12,5% versus 35,1%; $p=0,402$).

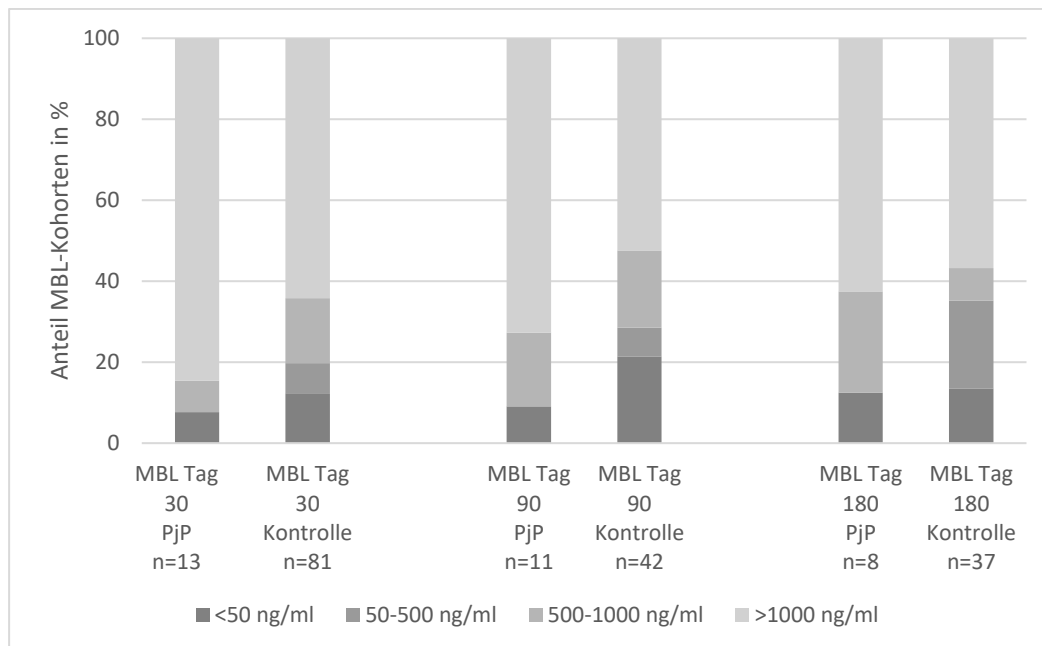


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Patienten mit MBL-Messungen im Serum von <50 ng/ml, 50-500 ng/ml, 500-1000 ng/ml und >1000 ng/ml in der Gruppe der PjP-Patienten und der Kontrollen an den Tagen 30, 90 und 180

6.2.3. CMV-Infektion

Von den 22 Patienten, die an einer PjP erkrankten, hatten 7 (31,8%) in den ersten 3 Monaten nach Transplantation eine CMV-Infektion entwickelt, währenddessen in der Kontrollgruppe nur 59 von 299 Patienten (19,7%) erkrankten ($p=0,045$).

6.2.4. Akute Abstoßungsreaktion in den ersten drei Monaten nach Transplantation

In der Gruppe der PjP-Patienten waren akute Abstoßungen in den ersten drei Monaten nach Transplantation häufiger, jedoch nicht statistisch signifikant (40,1% vs. 25,0%; $p=0,103$).

Unterzieht man die Parameter Alter, CMV-Infektion und akute Abstoßung in den ersten drei Monaten nach Transplantation sowie CD4+-T-Lymphozytenzahl und RTE-Zellzahlen einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse, so ergeben sich als

Prädiktoren für eine PjP die CD4+-Zellzahl vor Transplantation (OR 0,011; p=0,010) und eine akute Abstoßung in den ersten drei Monaten (OR 4,66; p=0,023)

6.3. Therapie der Pneumocystis jirovecii-Pneumonie

6.3.1. Patientengruppen

Retrospektiv konnten siebenundfünfzig Patienten, die nach einer Nierentransplantation eine PjP entwickelt und eine diesbezügliche Therapie erhalten hatten, ermittelt werden.

Die Patienten wurden gemäß der Maßgabe der behandelnden Ärzte entweder mit C-P oder mit TMP-SMX behandelt und so den Untersuchungsgruppen zugeteilt. Patienten in der TMP-SMX-Gruppe hatten bei Diagnosestellung signifikant niedrigere Hämoglobinwerte, signifikant höhere LDH-Werte und erfüllten tendenziell häufiger die Kriterien einer schweren PjP. Patienten in der TMP-SMX-Gruppe erfüllten tendenziell häufiger die Kriterien einer schweren PjP (5 (21,7%) vs. 16 (47,1%); p=0,092).

Tabelle 10: Laborwerte und Schweregrad bei Diagnosestellung

	C-P n=23	TMP/SMX n=34	p-Wert
<i>Laborwerte (Mittel, Range)</i>			
Hämoglobin (g/dl) (normal 12,5 – 16)	11,5 (9-13)	10,6 (8-13)	0,018
Leukozyten (/nl) (normal 3,9 – 10,5)	6,5 (2,0-18,5)	7,6 (2,8-19,6)	0,504
AST im Serum (U/l) (normal <35)	30 (18-127)	24 (4-40)	0,039
ALT im Serum (U/l) (normal <40)	19 (8-78)	19 (3-45)	0,938
LDH im Serum (U/l) (normal 135-230)	327 (199-752)	381 (227-760)	0,042
GFR (ml/min) (normal 90-120) ^a	37,1 (14,6-45,4)	26,7 (17,5-63,3)	0,754
<i>Schweregrad der PjP</i>			
leicht bis mittel	18 (78,3%)	18 (52,9%)	0,092
schwer	5 (21,7%)	16 (47,1%)	0,092

^a in der TMP-SMX-Gruppe wurden zwei Patienten nicht angegeben, bei welchen 2 bzw. 36 Monate vor Diagnosestellung der PjP ein Nierenersatzverfahren eingeleitet worden war

6.3.2. Therapieverlauf insgesamt

Von den insgesamt 57 Patienten konnten 50 (87,7%) geheilt werden, sieben Patienten (12,3%) verstarben.

In der Gruppe der initial mit C-P behandelten 23 Patienten wurden sieben (30,4%) nach durchschnittlich 6 Therapietagen aufgrund möglicherweise mangelnder Wirksamkeit auf das Therapieregime mit TMP-SMX umgestellt. Es erfolgte keine nochmalige BAL. Alle Patienten konnten geheilt werden. In dieser Behandlungsgruppe gab es keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit den verwendeten Medikamenten in Zusammenhang gebracht wurden.

Vierunddreißig Patienten wurden primär mit TMP-SMX behandelt. Vier Patienten (11,8%) verstarben während der Initialtherapie nach durchschnittlich 21 Tagen. Drei Patienten (8,8%) wurden nach durchschnittlich 8 Therapietagen bei möglicher mangelnder Wirksamkeit auf ein Alternativregime umgestellt (2 Patienten C-P, 1 Patient Pentamidin intravenös), alle drei Patienten verstarben. Bei einem der sieben verstorbenen Patienten wurde am Tag der Umstellung (ca. Tag 8) eine BAL durchgeführt, drei weitere Patienten erhielten eine BAL vor ihrem Tod an Tag 12, 15 bzw. 20. In allen Proben konnten keine *Pneumocystis jirovecii*-Erreger nachgewiesen werden. Sechs weitere Patienten (17,6%) wurden nach durchschnittlich 7 Therapietagen aufgrund von Nebenwirkungen, die mit dem Medikament in Zusammenhang gebracht wurden, auf ein anderes Regime (5 Patienten C-P, ein Patient Pentamidin inhalativ) umgestellt. Alle aufgrund von möglichen Nebenwirkungen umgestellten Patienten konnten geheilt werden.

Tabelle 11: Therapieverlauf gesamt

PRIMÄRTHERAPIE	C-P n=23	TMP/SMX n=34	p-Wert
Therapieerfolg	16 (69,6%)	21 (61,8%)	0,585
Behandlungstage (Mittel, Spanne)	25 (16-50)	19 (12-42)	
Therapieversagen			
Mangelnde Wirksamkeit	7 (30,4%)	3 (8,8%)	0,072
Tag der Umstellung (Mittel, Spanne)	6 (5-10)	8 (7-12)	
Umstellung bei unerwünschten Nebenwirkungen	0	6 (17,6%)	0,071
Behandlungstage (Mittel, Spanne)	n.a.	7 (4-12)	
Tod während Primärtherapie	0	4 (11,8%)	0,140
Behandlungstage (Mittel, Spanne)	n.a.	21 (13-25)	
UMSTELLUNG AUF	TMP-SMX n=7	C-P n=7 ^a	
Umstellung bei mangelnder Wirksamkeit	7	2	
Behandlungstage nach Umstellung (Mittel, Spanne)	25 (21-36)	8,5 (7,10)	
Behandlungserfolg	7 (100%)	0	0,028
Umstellung bei unerwünschten Nebenwirkungen	0	5	
Behandlungstage nach Umstellung (Mittel, Spanne)	n.a.	18 (11-23)	
Behandlungserfolg	n.a.	5 (100%)	

^a zwei Patienten wurden auf Pentamidin umgestellt

6.3.3. Therapieverlauf bei leicht bis mittelschwerer und schwerer PjP

36 Patienten erfüllten die Kriterien einer leichten bis mittelschweren PjP. Jeweils 18 Patienten wurden initial mit entweder C-P oder TMP-SMX behandelt. Der Behandlungserfolg war in beiden Gruppen vergleichbar (14/18 vs. 15/18; p=1,000).

In der Gruppe der leicht bis mittelschwer erkrankten C-P Patienten erfolgte bei 4 Patienten (22,2%) aufgrund mangelnder Wirksamkeit eine Umstellung auf TMP-SMX. Eine BAL zur erneuten PjP-Diagnostik erfolgte vor Umstellung nicht. Alle 4 Patienten konnten geheilt werden. In der Gruppe der initial mit TMP-SMX behandelten Patienten mit leicht bis mittelschwerer PjP wurde ein Patient (5,6%) aufgrund mangelnder

Wirksamkeit auf Pentamidin intravenös umgestellt. Dieser Patient verstarb. Somit erfolgten in der Gruppe der initial mit C-P behandelten Patienten tendenziell mehr Umstellungen aufgrund mangelnder Wirksamkeit (4/18 vs. 1/18; $p=0,338$).

Aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen wurden in der Gruppe der initial mit TMP-SMX behandelten Patienten zwei auf ein Alternativregime umgestellt, ein Patient erhielt C-P, der andere Patient Pentamidin inhalativ. Beide Patienten konnten geheilt werden.

Insgesamt wurden 21 Patienten mit schwerer PjP behandelt. Fünf Patienten (23,8%) erhielten C-P, 16 (76,2%) TMP-SMX. Es wurden signifikant mehr Patienten mit schwerer PjP mit TMP-SMX behandelt (5/21 vs. 16/21; $p=0,002$). Der Behandlungserfolg war in beiden Gruppen vergleichbar (2/5 vs. 6/16; $p=1,000$).

In der Gruppe der schwer Erkrankten und initial mit TMP-SMX behandelten Patienten verstarben vier (25%) während der Primärtherapie. Drei dieser Patienten erhielten vor ihrem Tod eine BAL, wobei keine *Pneumocystis jirovecii* Zysten bzw. Trophozoiten mehr nachweisbar waren.

Aufgrund möglicherweise mangelnder Wirksamkeit wurden in der Gruppe der initial mit C-P behandelten Patienten drei (60%) auf TMP-SMX umgestellt. Alle drei Patienten konnten erfolgreich behandelt werden. In der Gruppe der primär mit TMP-SMX therapierten Patienten wurden zwei (12,5%) wegen möglicherweise mangelnder Wirksamkeit auf C-P umgestellt. Diese beiden Patienten verstarben. Bei einem dieser beiden Patienten erfolgte eine BAL zum Zeitpunkt der Therapieumstellung, wobei keine PjP-Erreger nachweisbar waren. In der Gruppe der initial mit C-P behandelten Patienten wurden anteilig deutlich mehr Patienten aufgrund mangelnder Wirksamkeit umgestellt als in der TMP-SMX-Gruppe (3/5 vs. 2/16; $p=0,063$).

Zu Therapieumstellungen aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen kam es nur in der Gruppe der primär mit TMP-SMX behandelten Patienten (4 (25%)). Die auf C-P umgestellten Patienten konnten geheilt werden (0/5 vs. 4/16; $p=0,532$).

Tabelle 12: Therapieverlauf nach primärem Therapieregime und Schweregrad

	Leicht – mittelschwere PjP n=36	Schwere PjP n=21	p-Wert
<i>Primäre Therapie C-P</i>	18 (50%)	5 (23,8%)	0,092
Behandlungserfolg	14 (77,8%)	2 (40%)	0,577
Tod unter Primärtherapie	0	0	
Umstellung bei mangelnder Wirksamkeit	4 (22,2%)	3 (60%)	0,142
Behandlungserfolg	4	3	0,142
Tod	0	0	
Umstellung bei unerwünschten Nebenwirkungen	0	0	
<i>Primäre Therapie TMP-SMX</i>	18 (50%)	16 (76,2%)	0,092
Behandlungserfolg	15 (83,3%)	6 (37,5%)	0,012
Tod unter Primärtherapie	0	4 (25%)	0,039
Umstellung bei mangelnder Wirksamkeit	1 (5,6%) ^a	2 (12,5%)	0,591
Behandlungserfolg	0	0	n.a.
Tod	1 ^a	2	0,591
Umstellung bei unerwünschten Nebenwirkungen	2 (11,1%) ^b	4 (25%)	0,387
Behandlungserfolg	2 ^b	4	0,387
Tod	0	0	n.a.

^a Umstellung auf Pentamidin intravenös bei einem Patienten

^b Umstellung auf Pentamidin inhalativ bei einem Patienten

6.3.4. Komplikationen und Todesursachen

In der Gruppe der primär mit C-P therapierten Patienten wurde keiner, in der Gruppe der initial TMP-SMX behandelten Patienten wurden 6 Patienten (0/23 vs. 6/34; $p=0,071$) aufgrund schwerer unerwünschter Nebenwirkungen auf ein Alternativregime umgestellt. Vier dieser Patienten entwickelten eine Verschlechterung der Nierenfunktion zwischen den Behandlungstagen 4 bis 9, weshalb eine TMP-SMX assoziierte Nephrotoxizität vermutet wurde. Allerdings hatten sich bei zwei dieser Patienten das Kreatinin am Tag der Umstellung auf das Alternativregime bereits wieder gebessert, bei den anderen beiden Patienten kam es auch nach Therapieumstellung zu keiner Erholung der Nierenretentionsparameter. Ein Zusammenhang zwischen der Verschlechterung der Nierenfunktion und der Therapie mit TMP-SMX muss deshalb hinterfragt werden.

Zwei weitere Patienten entwickelten einen massiven Anstieg der Transaminasen (bis 9fach über dem oberen Grenzwert) bzw. eine schwere Neutropenie (ca. 750/nl) an den Tagen 10 bzw. 14 der Therapie mit TMP-SMX. Bei beiden Patienten kam es zur Normalisierung nach der Umstellung auf C-P, sodass von therapieassoziierten Nebenwirkungen ausgegangen werden kann. Insofern beträgt der Anteil der aufgrund von TMP-SMX-assoziierten unerwünschten Nebenwirkungen umgestellten Patienten nur 2/34 (0/23 vs. 2/34; $p=0,51$).

Es wurden verschiedene infektiologische und nicht-Infektiologische Komplikationen beobachtet. In der Gruppe der mit TMP-SMX behandelten Patienten traten signifikant häufiger schwere Komplikationen (infektiologische Komplikationen: 8/23 vs. 22/34; $p=0,033$; nicht infektiologische 0/23 vs. 8/34; $p=0,016$) und Todesfälle (0/23 vs. 7/34; $p=0,034$) auf.

Außerdem erlitten in der Gruppe der mit TMP-SMX therapierten Patienten zehn (31,3%), in der C-P-Gruppe nur zwei Patienten (10/32 vs. 2/23; $p=0,055$) ein dialysepflichtiges Nierenversagen. Zwei Patienten dialysierten schon längere Zeit vor Diagnose der PjP (zwei bzw. 36 Monate). Sechs der zehn Patienten verstarben unter der Therapie mit TMP-SMX. Einer der überlebenden Patienten erhielt einen Monat nach Beendigung der PjP-Therapie weiterhin Dialyse, war dann aber lost to follow up. Bei den anderen drei Patienten besserte sich die Nierenfunktion, sodass die Dialysetherapie beendet werden konnte. Die beiden Patienten, die eine Therapie mit C-P erhalten hatten, konnten ebenfalls erfolgreich die Dialysetherapie beenden.

Eine Reaktivierung einer CMV-Infektion, definiert als nachweisbare CMV-Viruslast mittels PCR von >5.000 copien/ml Blut und Notwendigkeit einer Therapie mit Ganciclovir trat bei 16 der 57 Patienten auf. Auch hier erkrankten Patienten der TMP-SMX Gruppe tendenziell häufiger (4/23 vs. 12/34, $p=0,229$).

Bei sechs Patienten wurde eine Aspergillose diagnostiziert. Alle erhielten eine Primärtherapie mit TMP-SMX (0/23 vs. 6/34; $p=0,071$). Fünf dieser Patienten verstarben. Bei zweien von ihnen wurde eine Autopsie mit Nachweis einer disseminierten Aspergillose durchgeführt. Bei den anderen vier Patienten fiel der Test auf Aspergillus-Antigen im Blut (Galactomanan-Test) positiv aus. Außerdem konnte bei

einem Patienten *Aspergillus fumigatus* im Tracheobronchialsekret nachgewiesen werden.

Sieben der 57 Patienten verstarben (12,3%). Als Todesursache wurde bei allen ein respiratorisches Versagen aufgrund einer schweren progredienten bilateralen Pneumonie mit Entwicklung eines ARDS und dem Bild einer Sepsis angegeben. Alle Patienten litten an schweren Komplikationen wie bakterieller Endokarditis, bilateralem Pneumothorax, Lungenarterienembolie, Myokardinfarkt, Darmperforation, gastrointestinaler Blutung bzw. cerebraler Blutung.

Tabelle 13: Infektiologische und nicht-infektiologische Komplikationen sowie Tod entsprechend initialer PjP-Therapie

	C-P n=23	TMP-SMX n=34	p-Wert
<i>Infektiologische Komplikationen (nicht-PjP)^a</i>	8 (34,8%)	22 (64,7%)	0,033
Bakterielle Infektionen	5 (21,7%)	14 (41,2%)	0,159
Lungeninfektionen	0	6 (17,6%)	0,071
Harnwegsinfektionen	5 (21,7%)	9 (26,5%)	0,762
Endokarditis	0	1 (2,9%)	1,000
Aspergillose	0	6 (17,6%)	0,071
CMV-Infektion	4 (17,4%)	12 (35,3%)	0,229
<i>Nicht-Infektiologische Komplikationen (nicht Niere)</i>	0	8 (23,5%)	0,016
Lungenembolie	0	1 (2,9%)	1,000
Pneumothorax	0	1 (2,9%)	1,000
Myokardinfarkt	0	1 (2,9%)	1,000
Darmperforation	0	2 (5,9%)	0,510
Gastrointestinale Blutung	0	2 (5,9%)	0,510
Cerebrale Blutung	0	1 (2,9%)	1,000
<i>Dialysepflichtigkeit</i>	2 (8,7%)	10/32 (31,3%) ^b	0,056
<i>Tod</i>	0	7 (20,6%)	0,034

^a Anzahl der gelisteten Einzelereignisse übersteigt Gesamtzahl aufgrund von Mehrfachnennungen

^b zwei Patienten waren bereits vor PjP-Diagnose dialysepflichtig (Dialysestart 2 bzw. 36 Monate vor PjP)

Betrachtet man das Auftreten von Komplikationen und Tod nach Schweregrad der PjP fällt auf, dass wesentlich mehr schwer an PjP erkrankte Probanden mit TMP-SMX behandelt wurden als mit C-P (5/21 vs. 16/21; $p=0,092$).

Infektiologische Komplikationen traten bei Patienten mit schwerer PjP häufiger auf (16/36 vs. 14/21; $p=0,169$).

Bei sechs Patienten wurde eine Aspergillose dokumentiert (Details s.o.). Alle Patienten waren schwer erkrankt und wurden mit TMP-SMX behandelt. In der Gruppe der leicht bis mittelschwer erkrankten Patienten trat keine Aspergillose auf (0/36 vs. 6/21; $p=0,001$).

Eine behandlungsbedürftige CMV-Reaktivierung trat bei sechs der leicht bis mittelschwer erkrankten Patienten und bei 10 der schwer an PjP erkrankten Patienten und somit signifikant häufiger bei den schwer erkrankten Patienten auf (6/36 vs. 10/21; $p=0,017$).

Bakterielle Infektionen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (11/36 vs. 8/21; $p=0,5747$).

Nicht infektiologische Komplikation entwickelten die schwer erkrankten Patienten tendenziell häufiger (3/36 vs. 5/21; $p=0,130$). Alle Komplikationen traten bei Patienten unter Therapie mit TMP-SMX auf.

Signifikant häufiger kam es in der Gruppe der schwer erkrankten PjP-Patienten zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (3/34 vs. 7/21; $p=0,032$). (Details s.o.)

Ebenfalls in der Gruppe der Patienten mit schwerer PjP verstarben signifikant mehr Patienten (1/36 vs. 6/21; $p=0,008$). Alle verstorbenen Patienten waren mit TMP-SMX behandelt worden.

Tabelle 14: Infektiologische und nicht-infektiologische Komplikationen sowie Tod nach Schwere der PjP und initialer Therapie

	Leichte –mittelschwere PjP			Schwere PjP		
	n=36			n=21		
	C-P n=18	TMP-SMX n=18	p-Wert	C-P n=5	TMP-SMX n=16	p-Wert
<i>Infektiologische Komplikationen (nicht-PjP)^a</i>	6 (33,3%)	10 (55,6%)	0,314	2 (40%)	12 (75%)	0,280
Bakterielle Infektionen	5 (27,8%)	6 (33,3%)	1,000	0	8 (50%)	0,111
Lungeninfektionen	0	2 (11,1%)	0,486	0	4 (25%)	0,532
Harnwegsinfektionen	5 (27,8%)	5 (27,8%)	1,000	0	4 (25%)	0,532
Endokarditis	0	0	n.a.	0	1	1,000
Aspergillose	0	0	n.a.	0	6 (37,5%)	0,262
CMV-Infektion	2 (11,1%)	4 (22,2%)	0,658	2 (40%)	8 (50%)	1,000
<i>Nicht-Infektiologische Komplikationen (nicht Niere)</i>	0	3 (16,7%)	0,229	0	5 (31,5%)	0,278
Lungenembolie	0	0	n.a.	0	1	1,000
Pneumothorax	0	0	n.a.	0	1	1,000
Myokardinfarkt	0	1	1,000	0	0	n.a.
Darmperforation	0	1	1,000	0	1	1,000
Gastrointestinale Blutung	0	1	1,000	0	1	1,000
Cerebrale Blutung	0	0	n.a.	0	1	1,000
<i>Dialysepflichtigkeit</i>	2 (11,1%)	1/16 (6,2%) ^b	1,000	0	7 (43,7%)	0,123
<i>Tod</i>	0	1 (5,55%)	1,000	0	6 (37,5%)	0,262

^a Anzahl der gelisteten Einzelereignisse übersteigt Gesamtzahl aufgrund von Mehrfachnennungen

^b zwei Patienten waren bereits vor PjP-Diagnose dialysepflichtig (Dialysestart 2 bzw. 36 Monate vor PjP)

7. Diskussion

7.1. Risikoparameter einer PjP

7.1.1. CD4+-T-Zelllymphopenie als Risikofaktor

In der Arbeit konnte eine inverse Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Anzahl sowohl der CD4+-T-Lymphozyten als auch der RTE dargestellt werden. Diese Korrelation zeigte sich bereits in vor der Transplantation gewonnenen Proben. Die Menge der RTE korrelierte mit der Anzahl der CD4+-T-Lymphozyten. Erniedrigte RTE und CD4+-T-Lymphozytenzahlen waren mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer PjP nach der Transplantation verbunden.

CD4+-T-Lymphozyten sind bei der immunologischen Bekämpfung einer PjP von großer Bedeutung. Bei HIV-infizierten Patienten tritt eine PjP meist bei einer CD4+-T-Lymphozytenzahl von unter 200/ μ l im Blut auf. Die Empfehlung zur Chemoprophylaxe bei CD4+-T-Lymphozyten unterhalb dieses Grenzwertes ist hier etabliert [51]. Bei nicht HIV-infizierten Patienten liegen die CD4+-T-Lymphozytenzahlen bei Diagnose einer PjP oft deutlich höher [52]. Für diese Patientengruppe konnten daher bislang keine Grenzwerte als Empfehlung zu einer Chemoprophylaxe festgelegt werden [53]. Beispielsweise lag bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen und anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen der Anteil derer, die an einer PjP erkrankt waren und mehr als 300/ μ l CD4+-Zellen aufwiesen, bei über 50% [54]. Auch in unserer Arbeit wurde bei einem von vier Patienten die CD4+-T-Lymphozytenzahl sechs Wochen vor Diagnosestellung einer PjP mit $>300/\mu$ l bestimmt. Insofern wird bei alleiniger Berücksichtigung eines cutoffs von beispielsweise 300 CD4+-T-Lymphozyten/ μ l Blut bei der Festlegung der Indikation zur Chemoprophylaxe ein großer Teil der Patienten dem Risiko an einer PjP zu erkranken ausgesetzt.

Die Zahl der CD4+-T-Lymphozyten korrelierte mit der Zahl der RTE und invers mit dem Alter der Patienten. Erniedrigte RTE weisen auf eine beeinträchtigte Thymusfunktion hin, was insbesondere im Alter, aber auch durch verschiedene Erkrankungen, auftritt [55-57]. Die weitere Reifung der RTE zu naiven T-Zellen wird beispielsweise durch eine Nierenersatztherapie beeinflusst. Schaier et al zeigten, dass die weitere Reifung bei

diesen Patienten nicht über Mature but naive (MN)-T-Zellen erfolgt [58]. Eine gestörte Funktion der T-Zell-subpopulationen ist zu vermuten.

Iriart et al untersuchten die Zahl der T-Zell-Populationen im peripheren Blut und in der BAL bei HIV-negativen und HIV-positiven Patienten mit einer PjP. Sowohl im peripheren Blut (72/ μ l vs. 247/ μ l) als auch in der BAL (4% der alveolären Lymphozyten vs. 52% der alveolären Lymphozyten) fanden sich bei den HIV-positiven Patienten deutlich niedrigere CD4+-T-Lymphozytenzahlen. Für die Verteilung der CD8+-T-Lymphozyten ergab sich ein entgegengesetztes Bild, bei den HIV-positiven Patienten zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an CD8+-T-Lymphozyten im peripheren Blut und in der BAL verglichen mit den HIV-negativen Patienten. Dementsprechend fanden sich für die CD4+/CD8+-Ratio bei den HIV-Patienten deutlich niedrigere Werte sowohl im peripheren Blut als auch in der BAL. Für beide Gruppen konnte eine signifikante Korrelation zwischen Erregermenge in der BAL und alveolärer CD4+-Lymphozytenzahl bzw. CD4+/CD8+-Ratio in der BAL gezeigt werden. Für die alveolären CD8+-T-Lymphozyten zeigte sich eine inverse Korrelation zur Erregermenge. Die Autoren gehen davon aus, dass bei HIV-negativen Patienten mit PjP möglicherweise ein Defekt der CD4+-Zell-Chemotaxis vorliegt [59].

In verschiedenen Studien wurde die zelluläre Zusammensetzung der BAL bei HIV-negativen PjP-Patienten untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Anzahl der Neutrophilen in der BAL ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität war. Man vermutet, dass es durch die vermehrten Neutrophilen zu einem diffusen Alveolarschaden mit gestörtem Gasaustausch und respiratorischem Versagen kommt [60,61].

Immunsuppressiva greifen auf unterschiedliche Weise direkt in die Funktion der T-Zelle ein. Daher liegt es nahe, dass ggf. bestimmte Medikamente oder Medikamentenkombinationen die Erkrankung an einer PjP stärker begünstigen als andere. In unseren Untersuchungen konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den PjP-Patienten und Kontrollen hinsichtlich der Immunsuppressiva finden. Iriart et al publizierten 2015 eine Analyse aus dem United States Renal Data System mit einer viel höheren Fallzahl von insgesamt 32.757 erwachsenen Nierentransplantierten der Jahre 2000 bis 2004. Als Einzelsubstanzen waren Mycophenolatmofetil und der mTOR-Inhibitor Sirolimus mit einem erhöhten Risiko für eine PjP verbunden. Bei den

Immunsuppressivakombinationen standen Tacrolimus + Sirolimus, Ciclosporin + Mycophenolatmofetil und Sirolimus + Mycophenolatmofetil als signifikante Risikokombinationen im Vordergrund [62]. Ghadimi et al konnten ebenfalls zeigen, dass die Gabe von mTOR-Inhibitoren mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung an einer PjP verbunden ist. In einer Subgruppenanalyse stellte sich heraus, dass dies insbesondere nach dem ersten Jahr der Transplantation zutrifft [63].

7.1.2. MBL-Mangel als Risikofaktor

Die Häufigkeit eines MBL-Mangels wird in der Literatur mit 10-15% angegeben. Er ist insbesondere bei jüngeren Kindern mit einem höheren Risiko für bakterielle Infektionen, wie z.B. Meningitis durch B-Streptokokken [64], verbunden.

Bei HIV-Patienten im nördlichen Thailand konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko an einer PjP zu erkranken signifikant von einem MBL-Mangel bei MBL-defizienten Genotypen abhing [65]. In unserer Arbeit konnte ein derartiger Zusammenhang nicht gezeigt werden. Die mittleren Werte der MBL-Konzentration im Serum waren in der Gruppe der an PjP erkrankten nierentransplantierten Patienten, verglichen mit der Kontrollgruppe, etwa gleich. Auch gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit eines MBL-Mangels zwischen den beiden Gruppen. Tendenziell zeigten sich in der Gruppe der an PjP erkrankten Patienten leicht erhöhte MBL-Spiegel im Serum.

Eine Erniedrigung der MBL-Werte scheint bei Nierentransplantierten häufiger mit einer CMV-Infektion, nicht aber mit anderen Infektionen verbunden zu sein [66].

In anderen Gruppen von Immunsupprimierten, beispielsweise bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und nach Stammzelltransplantation, ist ein MBL-Mangel nicht häufiger als in der Gesamtpopulation. Im Gegenteil, die mittleren MBL-Spiegel sind bei diesen Patienten eher erhöht [67].

In einer Studie von Riwes et al ergab sich kein Zusammenhang zwischen einem MBL-Mangel und invasiven Pilzerkrankungen bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation. Ebenso ergab sich kein Hinweis auf eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einem MBL-Mangel [68].

Erhöhte MBL-Spiegel können auch negative Auswirkungen haben. Bei einer Organtransplantation kommt es durch die Entnahme und Transportzeit bis zur Implantation zu einer Organhypoxie. Durch den oxydativen Stress werden vermehrt Komplementfaktoren am Gefäßendothel abgelagert und aktiviert. In diesem Zusammenhang sind höhere MBL-Spiegel mit einem signifikant geringeren Transplantatüberleben und einer höheren Rate an akuten Transplantatabstoßungen verbunden [69].

7.1.3. CMV-Infektion als Risikofaktor

In unserer Untersuchung war der Anteil der Patienten, die mit einer behandlungsbedürftigen CMV-Infektion erkrankt waren in der Gruppe der Patienten, die auch eine PjP entwickelten, signifikant größer.

Eine CMV-Infektion bei Organtransplantierten – egal, ob Reaktivierung oder Neuinfektion – kann einerseits Zeichen geschwächter Immunlage sein und verursacht andererseits selbst diverse direkte und indirekte immunmodulatorische Effekte, wozu auch eine Alterung des Immunsystems zählt. Insbesondere bei jungen Transplantatträgern kommt es zu einer vorzeitigen Alterung der CMV(pp65)-spezifischen CD8+-T-Lymphozyten, welches sich durch eine Downregulation des Oberflächenmarkers CD28 darstellt. Auch CD8+-T-Lymphozyten anderer Spezifikation erfahren diesen Alterungsprozess. Die Alterung der CD8+-T-Lymphozyten - sei es durch biologisches Altern oder eine CMV-Infektion - hat Einfluss auf das Entzündungsgeschehen, die Malignomentstehung oder auch die Aktivierung latenter viraler Infektionen wie EBV. Andererseits ist durch diesen Prozess eine größere Immuntoleranz gegeben, was sich in geringeren Häufigkeit einer akuten Transplantatabstoßung im Alter ausdrückt [70].

Lee et al untersuchten den Verlauf einer PjP bei gleichzeitiger CMV-Infektion verglichen mit PjP allein bei nierentransplantierten Patienten. Bei etwa einem Viertel der PjP-Patienten bestand eine behandlungsbedürftige CMV-Infektion. Wie zu vermuten, verlief die Erkrankung bei koinfizierten Patienten schwerer, was sich in einem längeren Krankenhausaufenthalt, einem höheren alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten, einem niedrigeren Oxygenierungsindex und einem höheren PSI-Score darstellte. Die Autoren

vermuten, dass dies durch eine Hemmung der Funktion der antigenpräsentierenden Zellen und der CD4+-T-Lymphozyten durch die CMV-Infektion mit mangelnder Erregerelimination und einem entsprechenden Alveolarschaden verursacht wird. Weiterhin behindert CMV den Respiratory Burst Mechanismus der Makrophagen [71].

7.1.4. Akute Abstoßungsreaktion als Risikofaktor

Patienten, die in den ersten drei Monaten nach Transplantation eine akute Abstoßung entwickelt hatten, zeigten in unserer Untersuchung einen nichtsignifikanten Trend zu häufigerem Auftreten einer PjP.

Dies steht in Übereinstimmung mit einer Fall-Kontrollstudie von Hosseini-Moghaddam et al. 15 organtransplantierte Patienten, die eine PjP nach Beendigung einer 6monatigen Prophylaxe entwickelt hatten, wurden mit 60 organtransplantierten Patienten ohne PjP gematched. In der 6 Monate zurückblickenden Analyse waren die akute T-Zell-vermittelte Abstoßung (OR: 13,1; 95% KI: 3,2-53,2) und eine CMV-Infektion (OR: 15,1; 95% KI: 4,0-53,2) signifikant mit dem Auftreten einer PjP assoziiert [72].

7.1.5. Zusammenfassung

In der hier dargelegten Studie war das Risiko als nierentransplantiertes Patient an einer PjP zu erkranken mit höherem Alter und gestörter Thymusfunktion sowie einer CD4+-T-Lymphopenie schon zum Zeitpunkt vor Transplantation verbunden.

Erniedrigte Serum-MBL-Konzentrationen waren dagegen nicht mit einem höheren Risiko an einer PjP zu erkranken assoziiert.

Des Weiteren stellten auch eine CMV-Infektion und tendenziell eine akute Abstoßungsreaktion in den ersten drei Monaten nach Transplantation einen Risikofaktor für eine PjP dar.

Limitierend für die Aussagen ist der retrospektive Charakter der Studie, die limitierten Fallzahlen und die Auswertung der Daten von nur einem Zentrum. Ein möglicher Selektionsfehler ist vermutlich in der Tatsache geschuldet, dass nur Patienten

berücksichtigt wurden, die die Transplantation mehr als 6 Monate überlebt hatten bzw. deren Transplantat länger als 6 Monate funktionstüchtig war. Außerdem konnte aus logistischen Gründen nicht jeder Patient, der im Untersuchungszeitraum eine Nierentransplantation am Zentrum erhalten hatte, in die Studie eingeschlossen werden. Das Immunmonitoring erfolgte jedoch nicht nur bei ausgewählten Patienten, sondern wurde im untersuchten Zeitraum wann immer möglich bei allen Nierentransplantierten durchgeführt.

7.2. Therapie der PjP

Die PjP wurde über viele Jahre als schwere Komplikation bei HIV-infizierten Patienten gesehen. Mit einem zunehmenden Anteil von iatrogen immunsupprimierten Patienten in den letzten Dekaden ist die Erkrankung auch für diese Patientengruppe in den Fokus gerückt. Dies betrifft insbesondere Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und nach Organtransplantation [20]. Eine rasche Diagnosestellung ist überlebenswichtig. Therapie der Wahl ist analog zu HIV-positiven Patienten TMP-SMX, wenn auch aufgrund des Nebenwirkungsprofils andere effektive Therapieoptionen wünschenswert wären [73]. Trotz adäquater Therapie verstirbt etwa ein Viertel der Patienten [74].

7.2.1. Wirksamkeit von TMP-SMX und C-P in der Behandlung der PjP bei nierentransplantierten Patienten

Die Auswertung aller Fälle ergab hinsichtlich des Behandlungserfolges einen leichten Vorteil für die Gruppe der mit C-P behandelten Patienten (69,6% vs. 61,8%; $p=0,585$).

In der Gruppe der TMP-SMX-Patienten verstarben vier Patienten unter der Primärtherapie. Dies mag dadurch begründet sein, dass in dieser Patientengruppe mehr Patienten mit schwerer PjP behandelt wurden (76,2% vs. 50%; $p=0,092$).

Aufgrund eines möglichen Therapieversagens wurden in der Gruppe der mit TMP-SMX behandelten Patienten drei Patienten (8,8%) auf ein Alternativregime umgestellt. Zwei Patienten erhielten C-P, ein Patient erhielt Pentamidin intravenös. Alle diese 3 Patienten verstarben. Bei vier der insgesamt sieben in der TMP-SMX-Gruppe verstorbenen Patienten wurde im Therapiezeitraum und vor dem Tod eine BAL

durchgeführt. In keiner dieser Proben konnte *Pneumocystis jirovecii* nachgewiesen werden, was darauf hinweist, dass die Patienten eher an Komplikationen, wie z.B. einem ARDS, als an einem Versagen der Therapie mit TMP-SMX verstorben sind.

Bei den initial mit C-P behandelten Patienten wurden aufgrund eines möglichen Therapieversagens sieben (30,4%) Patienten – in der TMP-SMX-Gruppe waren es 8,8%; $p=0,072$ – auf das Alternativregime mit TMP-SMX umgestellt. Alle diese Patienten konnten geheilt werden, was für eine sehr gute Wirksamkeit vom TMP-SMX als Salvagetherapie spricht.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer Studie von Helweg-Larsen et al für HIV-infizierte Patienten mit PjP gezeigt werden. Der überwiegende Teil der Patienten wurde primär mit TMP-SMX ($n=962$) behandelt, 87 Patienten erhielten Pentamidin intravenös und 72 Patienten C-P. Aufgrund eines Therapieversagens mussten in der Gruppe der TMP-SMX-Patienten 5% auf ein Alternativregime umgestellt werden, in der Pentamidin-Gruppe waren es 15%, in der C-P-Gruppe 10%. Die Behandlung mit Pentamidin war mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden [75]. In einer Analyse zur Zweitlinientherapie nach Behandlung mit TMP-SMX und Umstellung aufgrund Therapieversagen oder Nebenwirkungen zeigte sich die Anwendung von C-P als signifikant wirksamer verglichen mit der Behandlung mit Pentamidin (64% vs. 11%) [76].

7.2.2. Wirksamkeit von TMP-SMX und C-P bei leichter bis mittelschwerer und schwerer PjP

In unserer Studie konnten 36 Patienten mit leichter bis mittelschwerer PjP identifiziert werden, von denen jeweils die Hälfte entweder mit TMP-SMX oder C-P behandelt wurde. Der Behandlungserfolg war in beiden Gruppen vergleichbar (77,8% vs. 83,3%; $p=1,000$).

Ein mögliches Therapieversagen wurde in der C-P-Gruppe bei 4 Patienten und in der TMP-SMX-Gruppe bei einem Patienten festgestellt. Somit erfolgten in der C-P-Gruppe tendenziell häufiger Umstellungen aufgrund mangelnder Wirksamkeit (22,2% vs. 5,6%; $p=0,338$).

Für HIV-Patienten ist die Behandlung mit C-P bei leichter bis mittelschwerer PjP etabliert und im Vergleich zu TMP-SMX ebenso gut wirksam [50]. Dies galt in unserer Arbeit auch für nierentransplantierte Patienten.

Mit schwerer PjP wurden insgesamt 21 Patienten behandelt. Hier war der Anteil der Patienten, die TMP-SMX erhielten signifikant größer (23,8% vs. 76,2%; $p=0,002$). Möglicherweise spielte hierbei für die jeweils entscheidenden Behandler die Schwere der Erkrankung und die Empfehlung von TMP-SMX als Erstlinientherapie eine Rolle.

Bei vermutetem Therapieversagen wurden drei der initial mit C-P behandelten Patienten auf TMP-SMX umgestellt, aber nur zwei Patienten der TMP-SMX-Gruppe (60% vs. 12,5%; $p=0,063$). Die auf TMP-SMX umgestellten Patienten konnten alle geheilt werden, während die von TMP-SMX auf C-P umgestellten Patienten verstarben. Bei einem der verstorbenen Patienten erfolgte vor dem Tod eine BAL ohne Nachweis von *Pneumocystis jirovecii*. Insofern ist das vermutete Therapieversagen zumindest bei einem der beiden verstorbenen Patienten zu widerlegen.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren als auch einer mittelschweren bis schweren PjP als Erstlinientherapie TMP-SMX empfohlen. Eine Therapie mit C-P sei auch bei mittelschwerer bis schwerer PjP möglich, der Standardtherapie aber unterlegen [77].

Die Therapie mit TMP-SMX scheint bei Patienten mit schwerer PjP als Erstlinientherapie und als Salvagetherapie wirksamer zu sein als die Therapie mit C-P. Allerdings sind die geringen Patientenzahlen in unserer Studie zu berücksichtigen.

7.2.3. Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapieregime

In der Gruppe der mit TMP-SMX behandelten Patienten wurden sechs, in der Gruppe der initial mit C-P behandelten Patienten wurde kein Patient aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen auf ein Alternativregime umgestellt (0 vs. 17,6%; $p=0,071$). Die Umstellungen erfolgten bei 4 Patienten aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion, wobei es sich bei retrospektiver Betrachtung der Umstände nicht um therapieassoziierte Nebenwirkungen handelte (siehe Kapitel 5.3.4.). Ein Patient entwickelte eine massive Transaminasenerhöhung und ein weiterer Patient eine

schwere Neutropenie. Beide Nebenwirkungen normalisierten sich nach Umstellung der Therapie.

In der Fachinformation von TMP-SMX wird ein akutes Nierenversagen als sehr seltenes Ereignis ohne Berücksichtigung der Dosierung beschrieben. Unter der Gabe von hochdosiertem TMP-SMX entwickelten 1,99% der Patienten einer Kohorte ein akutes Nierenversagen und 3,06% eine Hyperkaliämie. Insbesondere ältere Patienten unter gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern und Nierenverschädigung waren betroffen [78].

Eine Leukopenie wird in der Fachinformation von TMP-SMX ebenfalls als sehr seltenes Ereignis aufgeführt. TMP-SMX greift in den Hydrofolatstoffwechsel ein und kann somit eine Knochenmarkstoxizität verursachen. In einer Studie zur Sicherheit und Effektivität einer prophylaktischen Gabe von TMP-SMX bei Nierentransplantierten war etwa einem Viertel der Patienten aufgrund einer Leukopenie eine Dosisreduktion von TMP-SMX notwendig [79]. Dies weist möglicherweise auf eine besondere Vulnerabilität hinsichtlich der Gabe von TMP-SMX bei nierentransplantierten Patienten hin. Andererseits verursachen auch Immunsuppressiva Leukopenien.

Lebererkrankungen werden bei der Anwendung von TMP-SMX ebenfalls eher selten gesehen. Etwas häufiger kommen cholestatische Lebererkrankungen vor [80].

Unerwünschte Nebenwirkungen sind bei der Anwendung hoher Dosen TMP-SMX wesentlich häufiger als bei Verwendung der Standarddosis (13% vs. 5,09%; $p < 0,0001$) [81]. Sie sind bei HIV-Patienten deutlich häufiger [26].

Eine bei HIV-Patienten häufig beobachtete Nebenwirkung ist das TMP-SMX assoziierte Arzneimittellexanthem und das Arzneimittelfieber als Hypersensitivitätsreaktion. Dies trat in unserer Kohorte nicht auf. Bei bestehender Allergie gegenüber TMP-SMX ist eine Desensibilisierung möglich [82].

In unserer Studie kam es bei 12 Patienten zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen, 10 waren mit TMP-SMX behandelt worden, 2 hatten C-P erhalten (31,3% vs. 8,7%; $p = 0,055$). Bei sechs der zwölf Patienten konnte die PjP erfolgreich behandelt werden,

sie benötigten im weiteren Verlauf keine Nierenersatztherapie mehr. Die anderen sechs Patienten, die mit TMP-SMX behandelt worden waren, verstarben. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass wesentlich mehr Patienten mit schwerer PjP in der TMP-SMX-Gruppe behandelt wurden.

Eine weitere häufige Komplikation in unserer Kohorte war eine Aspergillose. Diese trat bei 6 Patienten der TMP-SMX-Gruppe auf. Risikofaktoren für das Auftreten einer Aspergillose in den ersten 3 Monaten nach Nierentransplantation sind eine längerzeitige Nierenersatztherapie vor Transplantation und eine Leukopenie. Für das Auftreten später als 3 Monate nach Transplantation wurde eine CMV-Seropositivität des Spenders als Risikofaktor festgestellt. Die 12-Wochenmortalität lag bei 39% [83]. In unserer Kohorte verstarben 5 der 6 Patienten, was einer Mortalität von 83,3% entspricht.

Insgesamt kam es in der Gruppe der mit TMP-SMX behandelten Patienten signifikant häufiger zu infektiologischen Komplikationen (34,8% vs. 64,7%; $p=0,033$), nicht-infektiologischen Komplikationen (0% vs. 23,5%; $p=0,016$) und Tod (0% vs. 20,6%; $p=0,034$), was wir auf den deutlich höheren Anteil an schweren PjP-Fällen in der TMP-SMX-Gruppe zurückführten.

7.2.4. Zusammenfassung

In unserer Untersuchung waren TMP-SMX und C-P bei der Behandlung einer leichten bis mittelschweren PjP bei nierentransplantierten Patienten gleich wirksam. Bei der Behandlung einer schweren PjP war TMP-SMX sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Salvagetherapie tendenziell effektiver. Dennoch ist die Behandlung mit C-P auch bei schwerer PjP gut wirksam und bei Vorliegen von Begleiterkrankungen oder Allergien der Therapie mit Pentamidin in jedem Fall vorzuziehen.

Als unerwünschte Nebenwirkungen traten in der Gruppe der TMP-SMX-Patienten Leukopenie und Transaminasenerhöhung auf. Beide waren nach Therapieumstellung regredient. Eine Niereninsuffizienz konnte retrospektiv nicht als TMP-SMX-assoziiert gewertet werden.

Eine zwischenzeitliche Dialysepflichtigkeit bestand bei einem Fünftel der Patienten. Bei den Patienten, die erfolgreich hinsichtlich der PJP behandelt worden waren, konnte die Dialyse im Verlauf beendet werden.

In unserer Studie verstarben 7 der 57 Patienten, was einer Mortalität von 12,3% entspricht und verglichen mit anderen Studien relativ gering ist. Die PjP ist eine lebensbedrohliche Erkrankung bei nierentransplantierten Patienten. Eine Chemoprophylaxe bietet effektiven Schutz. In der aktuellen Leitlinie ist für Organtransplantierte eine Prophylaxe mit TMP-SMX in den folgenden 6-12 Monate nach Transplantation empfohlen. Eine Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Prophylaxe kann im Einzelfall bei bestimmten Risikokonstellationen erwogen werden [36].

Insgesamt gibt es zur notwendigen Dauer der Prophylaxe unter Berücksichtigung von Risikofaktoren sowie zur Effektivität und möglichen Nebenwirkungen einer Behandlung mit alternativen Therapieregimen einer PjP bei nierentransplantierten Patienten noch viele offene Fragen, die einer Klärung bedürfen.

8. Literaturverzeichnis

- [1] Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Ann Pharmacother.* 2016 Aug;50(8):673-9. doi: 10.1177/1060028016650107. Epub 2016 May 30. PMID: 27242349.
- [2] Gilroy SA, Bennett NJ. Pneumocystis pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Dec;32(6):775-82. doi: 10.1055/s-0031-1295725. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22167405.
- [3] Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. Pneumocystis carinii infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978;61(01):35-41
- [4] Morris A, Norris KA. Colonization by Pneumocystis jirovecii and its role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):297-317. doi: 10.1128/CMR.00013-12. PMID: 22491773; PMCID: PMC3346301.
- [5] Nevez G, Jounieaux V, LinasMD, et al. High frequency of Pneumocystis carinii sp.f. hominis colonization in HIV-negative patients. *J Eukaryot Microbiol* 1997;44(06):36S
- [6] Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M et al. Pneumocystis jirovecii in general population. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 245-250
- [7] Otieno-Odhiambo P, Wasserman S, Hoving JC. The Contribution of Host Cells to *Pneumocystis* Immunity: An Update. *Pathogens.* 2019 Apr 19;8(2):52. doi: 10.3390/pathogens8020052. PMID: 31010170; PMCID: PMC6631015.
- [8] Desoubeaux G, Dominique M, Morio F, Thepault RA, Franck-Martel C, Tellier AC, Ferrandière M, Hennequin C, Bernard L, Salamé E, Bailly É, Chandener J. Epidemiological Outbreaks of Pneumocystis jirovecii Pneumonia Are Not Limited to Kidney Transplant Recipients: Genotyping Confirms Common Source of Transmission in a Liver Transplantation Unit. *J Clin Microbiol.* 2016 May;54(5):1314-20. doi: 10.1128/JCM.00133-16. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26935726; PMCID: PMC4844736.
- [9] Hosseini-Moghaddam SM, Dufresne PJ, Hunter Gutierrez E, Dufresne SF, House AA, Humar A, Kumar D, Jevnikar AM. Long-lasting cluster of nosocomial pneumonia with a single Pneumocystis jirovecii genotype involving different organ allograft recipients. *Clin Transplant.* 2020 Dec;34(12):e14108. doi: 10.1111/ctr.14108. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33048378.
- [10] Phipps LM, Chen SC, Kable K, Halliday CL, Firacative C, Meyer W, Wong G, Nankivell BJ. Nosocomial Pneumocystis jirovecii pneumonia: lessons from a cluster in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011 Dec 27;92(12):1327-34. doi: 10.1097/TP.0b013e3182384b57. PMID: 22129760.
- [11] Gilroy SA, Bennett NJ. Pneumocystis pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Dec;32(6):775-82. doi: 10.1055/s-0031-1295725. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22167405.
- [12] Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. *Nature.* 1988 Aug 11;334(6182):519-22. doi: 10.1038/334519a0. PMID: 2970013.
- [13] Fishman JA. Pneumocystis jirovecii. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Feb;41(1):141-157. doi: 10.1055/s-0039-3399559. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32000290.
- [14] Capasso C, Supuran CT. Sulfa and trimethoprim-like drugs - antimetabolites acting as carbonic anhydrase, dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2014 Jun;29(3):379-87. doi: 10.3109/14756366.2013.787422. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23627736.
- [15] Queener SF, Cody V, Pace J, Torkelson P, Gangjee A. Trimethoprim resistance of dihydrofolate reductase variants from clinical isolates of Pneumocystis jirovecii. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Oct;57(10):4990-8. doi: 10.1128/AAC.01161-13. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23896474; PMCID: PMC3811448.
- [16] Suárez I, Roderus L, van Gumpel E, Jung N, Lehmann C, Fätkenheuer G, Hartmann P, Plum G, Rybniker J. Low prevalence of DHFR and DHPS mutations in Pneumocystis jirovecii strains obtained from a German cohort. *Infection.* 2017 Jun;45(3):341-347. doi: 10.1007/s15010-017-1005-4. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28303545.
- [17] Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of Pneumocystis pneumonia: life cycle, cell wall and cell signal transduction. *FEMS Yeast Res.* 2015 Sep;15(6):fov046. doi: 10.1093/femsyr/fov046. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26071598.

- [18] Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Jun 13;31(3):e00009-18. doi: 10.1128/CMR.00009-18. PMID: 29899010; PMCID: PMC6056843., Neumeister, Birgid et al.: 2009 Mikrobiologische Diagnostik DOI: 10.1055/b-0034-69316; Teil III Spezielle Mikrobiologische Diagnostik 3 Mykologie: 30 *Pneumocystis jirovecii*
- [19] Truong J, Ashurst JV. *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia. [Updated 2021 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>.
- [20] Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, Miro JM. *Pneumocystis* pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Oct;17(10):787-801. doi: 10.1080/14787210.2019.1671823. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31550942.
- [21] Tominski D, Katchanov J, Driesch D, Daley MB, Liedtke A, Schneider A, Slevogt H, Arastéh K, Stocker H. The late-presenting HIV-infected patient 30 years after the introduction of HIV testing: spectrum of opportunistic diseases and missed opportunities for early diagnosis. *HIV Med.* 2017 Feb;18(2):125-132. doi: 10.1111/hiv.12403. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27478058.
- [22] Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, Alanio A, Lange C. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration.* 2018;96(1):52-65. doi: 10.1159/000487713. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29635251.
- [23] Lidman C, Berglund O, Tynell E, Lindbäck S. CD4+ cells and CD4+ percent as risk markers for *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP): implications for primary PCP prophylaxis. *Scand J Infect Dis.* 1992;24(2):157-60. doi: 10.3109/00365549209052606. PMID: 1353633.
- [24] Hosseini-Moghaddam SM, Krishnan RJ, Guo H, Kumar D. Cytomegalovirus infection and graft rejection as risk factors for pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2018 Aug;32(8):e13339. doi: 10.1111/ctr.13339. Epub 2018 Jul 16. PMID: 29956379.
- [25] de Boer MG, de Fijter JW, Kroon FP. Outbreaks and clustering of *Pneumocystis* pneumonia in kidney transplant recipients: a systematic review. *Med Mycol.* 2011 Oct;49(7):673-80. doi: 10.3109/13693786.2011.571294. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21453224.
- [26] Kato H, Samukawa S, Takahashi H, Nakajima H. Diagnosis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected or non-HIV-infected patients-difficulties in diagnosis and adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Chemother.* 2019 Nov;25(11):920-924. doi: 10.1016/j.jiac.2019.06.007. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31300379.
- [27] Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, Maubon D, Debourgogne A, Le Gal S, Dalle F, Leterrier M, Toubas D, Pomares C, Bellanger AP, Bonhomme J, Berry A, Durand-Joly I, Magne D, Pons D, Hennequin C, Maury E, Roux P, Azoulay É. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis.* 2014 Sep;20(9):1490-7. doi: 10.3201/eid2009.131668. PMID: 25148074; PMCID: PMC4178412.
- [28] Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ 2nd. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Nov;140(5):1204-9. doi: 10.1164/ajrccm/140.5.1204. PMID: 2817582.
- [29] Rego de Figueiredo I, Vieira Alves R, Drummond Borges D, Torres M, Lourenço F, Antunes AM, Gruner H, Panarra A. *Pneumocystis* pneumonia: A comparison study between HIV and non-HIV immunocompromised patients. *Pulmonology.* 2019 Sep-Oct;25(5):271-274. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.04.003. Epub 2019 May 7. PMID: 31076291.
- [30] Pagano L, Fianchi L, Mele L, Girmenia C, Offidani M, Ricci P, Mitra ME, Picardi M, Caramatti C, Piccaluga P, Nosari A, Buelli M, Allione B, Cortelezzi A, Fabbiano F, Milone G, Invernizzi R, Martino B, Masini L, Todeschini G, Cappucci MA, Russo D, Corvatta L, Martino P, Del Favero A. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *Br J Haematol.* 2002 May;117(2):379-86. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03419.x. PMID: 11972521.
- [31] Jacobs JA, Dieleman MM, Cornelissen EI, Groen EA, Wagenaar SS, Drent M. Bronchoalveolar lavage fluid cytology in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Acta Cytol.* 2001 May-Jun;45(3):317-26. doi: 10.1159/000327625. PMID: 11393061.

- [32] Alanio A, Desoubeaux G, Sarfati C, Hamane S, Bergeron A, Azoulay E, Molina JM, Derouin F, Menotti J. Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Oct;17(10):1531-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03400.x. Epub 2011 Apr 12. PMID: 20946413.
- [33] Dichtl K, Seybold U, Wagener J. Evaluation of a Turbidimetric β -d-Glucan Test for Detection of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2018 Jun 25;56(7):e00286-18. doi: 10.1128/JCM.00286-18. PMID: 29720434; PMCID: PMC6018343.
- [34] Corsi-Vasquez G, Ostrosky-Zeichner L, Pilkington EF 3rd, Sax PE. Point-Counterpoint: Should Serum β -d-Glucan Testing Be Used for the Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia? *J Clin Microbiol*. 2019 Dec 23;58(1):e01340-19. doi: 10.1128/JCM.01340-19. PMID: 31434728; PMCID: PMC6935916.
- [35] Zhou S, Linder KA, Kauffman CA, Richards BJ, Kleiboeker S, Miceli MH. Diagnostic Performance of Bronchoalveolar Lavage (1,3)- β -d-Glucan Assay for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Fungi (Basel)*. 2020 Oct 1;6(4):200. doi: 10.3390/jof6040200. PMID: 33019729; PMCID: PMC7712134.
- [36] Fishman JA, Gans H; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13587. doi: 10.1111/ctr.13587. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31077616.
- [37] Wang EH, Partovi N, Levy RD, Shapiro RJ, Yoshida EM, Greanya ED. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients: not yet an infection of the past. *Transpl Infect Dis*. 2012 Oct;14(5):519-25. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00740.x. Epub 2012 May 10. PMID: 22571389.
- [38] Hoffmann C, Rockstroh J, editors. HIV 2020/2021. 30th ed. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020. 712p.
- [39] Zúñiga-Pflücker JC. T-cell development made simple. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jan;4(1):67-72. doi: 10.1038/nri1257. PMID: 14704769.
- [40] Thapa P, Farber DL. The Role of the Thymus in the Immune Response. *Thorac Surg Clin*. 2019 May;29(2):123-131. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.12.001. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30927993; PMCID: PMC6446584.
- [41] Kondo K, Ohigashi I, Takahama Y. Thymus machinery for T-cell selection. *Int Immunol*. 2019 Mar 5;31(3):119-125. doi: 10.1093/intimm/dxy081. PMID: 30476234; PMCID: PMC6400048.
- [42] Fink PJ. The biology of recent thymic emigrants. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:31-50. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100010. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23121398.
- [43] Fink PJ, Hendricks DW. Post-thymic maturation: young T cells assert their individuality. *Nat Rev Immunol*. 2011 Jul 22;11(8):544-9. doi: 10.1038/nri3028. PMID: 21779032; PMCID: PMC3241610.
- [44] Kohler S, Thiel A. Life after the thymus: CD31+ and CD31- human naive CD4+ T-cell subsets. *Blood*. 2009 Jan 22;113(4):769-74. doi: 10.1182/blood-2008-02-139154. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18583570.
- [45] Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol*. 2003 Nov;40(7):423-9. doi: 10.1016/s0161-5890(03)00155-x. PMID: 14568388.
- [46] Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun*. 2006 Mar;7(2):85-94. doi: 10.1038/sj.gene.6364283. PMID: 16395391.
- [47] Beimler, J., Morath, C. & Zeier, M. Moderne Immunsuppression nach Organtransplantation. *Internist* **55**, 212–222 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00108-013-3411-8>.
- [48] Feldkamp, T., Linkermann, A. Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation. *Nephrologe* **8**, 217–225 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11560-012-0713-0>.
- [49] Ruf B, Rohde I, Pohle HD. Efficacy of clindamycin/primaquine versus trimethoprim/sulfamethoxazole in primary treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991 Mar;10(3):207-10. doi: 10.1007/BF01964466. PMID: 2060533.

- [50] Vanhems P, Toma E. Evaluation of a prognostic score. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *Chest*. 1995 Jan;107(1):107-12. doi: 10.1378/chest.107.1.107. PMID: 7813259.
- [51] European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines2020 [Internet]. Brussels: The Society [updated 2020 Oct; cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://eacs.sanfordguide.com>.
- [52] Su YS, Lu JJ, Perng CL, Chang FY. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008 Dec;41(6):478-82. PMID: 19255691.
- [53] Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, van der Hilst JC. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review. *Transpl Infect Dis*. 2017 Apr;19(2). doi: 10.1111/tid.12651. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28035717.
- [54] Baulier G, Issa N, Gabriel F, Accoceberry I, Camou F, Duffau P. Guidelines for prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* cannot rely solely on CD4-cell count in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun;36(3):490-493. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29533748.
- [55] Zediak VP, Bhandoola A. Aging and T cell development: interplay between progenitors and their environment. *Semin Immunol*. 2005 Oct;17(5):337-46. doi: 10.1016/j.smim.2005.05.004. PMID: 15961315.
- [56] Prins RM, Graf MR, Merchant RE, Black KL, Wheeler CJ. Thymic function and output of recent thymic emigrant T cells during intracranial glioma progression. *J Neurooncol*. 2003 Aug-Sep;64(1-2):45-54. doi: 10.1007/BF02700019. PMID: 12952285.
- [57] Shmagel KV, Saidakova EV, Korolevskaya LB, Shmagel NG, Chereshnev VA, Anthony DD, Lederman MM. Influence of hepatitis C virus coinfection on CD4⁺ T cells of HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS*. 2014 Oct 23;28(16):2381-8. doi: 10.1097/QAD.0000000000000418. PMID: 25111083.
- [58] Schaier M, Leick A, Uhlmann L, Kälble F, Eckstein V, Ho A, Meuer S, Mahnke K, Sommerer C, Zeier M, Steinborn A. The role of age-related T-cell differentiation in patients with renal replacement therapy. *Immunol Cell Biol*. 2017 Nov;95(10):895-905. doi: 10.1038/icb.2017.57. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28722017.
- [59] Iriart X, Witkowski B, Cassaing S, Abbes S, Menard S, Fillaux J, Valentin A, Linas MD, Tkaczuk J, Huget F, Huynh A, Hermant C, Escamilla R, Kamar N, Cointault O, Lavayssiere L, Alvarez M, Blancher A, Marchou B, Magnaval JF, Berry A. Alveolar and blood T lymphocyte profiles in *Pneumocystis jirovecii*-positive patients: effects of HIV status. *J Infect Dis*. 2011 Aug 15;204(4):544-53. doi: 10.1093/infdis/jir302. PMID: 21791656.
- [60] Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Otsuka K, Matsumoto T, Monden K, Takeshita J, Tanaka K, Kawamura T, Otsu T, Fujimoto D. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in patients with non-HIV pneumocystis pneumonia. *Intern Med*. 2014;53(11):1113-7. doi: 10.2169/internalmedicine.53.0520. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24881733.
- [61] Lee JY, Park HJ, Kim YK, Yu S, Chong YP, Kim SH, Sung H, Lee SO, Kim MN, Lim CM, Kim YS, Koh Y, Woo JH, Choi SH. Cellular profiles of bronchoalveolar lavage fluid and their prognostic significance for non-HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2015 Apr;53(4):1310-6. doi: 10.1128/JCM.03494-14. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25673796; PMCID: PMC4365245.
- [62] Iriart X, Bouar ML, Kamar N, Berry A. *Pneumocystis* Pneumonia in Solid-Organ Transplant Recipients. *J Fungi (Basel)*. 2015 Sep 28;1(3):293-331. doi: 10.3390/jof1030293. PMID: 29376913; PMCID: PMC5753127.
- [63] Ghadimi M, Mohammadpour Z, Dashti-Khavidaki S, Milajerdi A. m-TOR inhibitors and risk of *Pneumocystis pneumonia* after solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Nov;75(11):1471-1480. doi: 10.1007/s00228-019-02730-0. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31377892.
- [64] Chen N, Zhang X, Zheng K, Zhu L, Zhang N, Liu L, Chen Z, Liu G, He Q. Increased risk of group B *Streptococcus* causing meningitis in infants with mannose-binding lectin deficiency. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Mar;25(3):384.e1-384.e3. doi: 10.1016/j.cmi.2018.10.003. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30832899.
- [65] Yanagisawa K, Wichukchinda N, Tsuchiya N, Yasunami M, Rojanawiwat A, Tanaka H, Saji H, Ogawa Y, Handa H, Pathipvanich P, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P. Deficiency of mannose-binding lectin is a risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in

- a natural history cohort of people living with HIV/AIDS in Northern Thailand. *PLoS One*. 2020 Dec 23;15(12):e0242438. doi: 10.1371/journal.pone.0242438. PMID: 33362211; PMCID: PMC7757797.
- [66] Ghods FJ, Solgi G, Amirzargar AA, Nikbin B, Ghods AJ. High frequency of clinically significant infections and cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients with serum mannose-binding lectin deficiency. *Iran J Kidney Dis*. 2009 Jan;3(1):28-33. PMID: 19377256.
- [67] Radnay ZB, Udvardy M, Papp M, Hársfalvi J, Rejto L, Pál I, Illés Á, Kiss A. Evaluation of Mannose-Binding Lectin is a Useful Approach to Predict the Risk of Infectious Complications Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc*. 2016 Dec;48(10):3397-3405. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.08.041. PMID: 27931588.
- [68] Riwes MM, Leather H, Neal D, Bennett C, Sugrue M, Cline C, Stokes J, Hiemenz J, Hsu J, Wingard JR. Association of mannose-binding lectin levels and invasive fungal disease in hematologic malignancy patients receiving myelosuppressive chemotherapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Sep;51(9):1228-32. doi: 10.1038/bmt.2016.92. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27088382.
- [69] Bouwman LH, Roep BO, Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Hum Immunol*. 2006 Apr-May;67(4-5):247-56. doi: 10.1016/j.humimm.2006.02.030. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16720204.
- [70] Cantisán S, Torre-Cisneros J, Lara R, Zarraga S, Montejo M, Solana R. Impact of cytomegalovirus on early immunosenescence of CD8+ T lymphocytes after solid organ transplantation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Jan;68(1):1-5. doi: 10.1093/gerona/gls130. Epub 2012 May 2. PMID: 22552369.
- [71] Lee S, Park Y, Kim SG, Ko EJ, Chung BH, Yang CW. The impact of cytomegalovirus infection on clinical severity and outcomes in kidney transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Microbiol Immunol*. 2020 May;64(5):356-365. doi: 10.1111/1348-0421.12778. Epub 2020 Feb 25. PMID: 31994768.
- [72] Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, Nagpal AD, Jevnikar AM. Six-month Risk of *Pneumocystis* Pneumonia following Acute Cellular Rejection: A case-control Study in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Transplant*. 2021 Apr 21:e14322. doi: 10.1111/ctr.14322. Epub ahead of print. PMID: 33882151.
- [73] Brakemeier S, Pfau A, Zukunft B, Budde K, Nickel P. Prophylaxis and treatment of *Pneumocystis Jirovecii* pneumonia after solid organ transplantation. *Pharmacol Res*. 2018 Aug;134:61-67. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.010. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29890253.
- [74] Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, Stoll M, Haller H, Gottlieb J, Eder M, Welte T, Hoepfer MM, Scherag A, David S. Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care*. 2018 Nov 19;22(1):307. doi: 10.1186/s13054-018-2221-8. PMID: 30454031; PMCID: PMC6245758.
- [75] Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Dec;64(6):1282-90. doi: 10.1093/jac/dkp372. Epub 2009 Oct 26. PMID: 19858161; PMCID: PMC2775667.
- [76] Kim T, Kim SH, Park KH, et al. Clindamycin-primaquine versus pentamidine for the second-line treatment of pneumocystis pneumonia. *J Infect Chemother*. 2009;15(5):343–346.
- [77] Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. *Pneumocystis jirovecii*: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Apr 19:1-14. doi: 10.1080/14656566.2021.1915989. Epub ahead of print. PMID: 33870843.
- [78] Gentry CA, Nguyen AT. An evaluation of hyperkalemia and serum creatinine elevation associated with different dosage levels of outpatient trimethoprim-sulfamethoxazole with and without concomitant medications. *Ann Pharmacother*. 2013 Dec;47(12):1618-26. doi: 10.1177/1060028013509973. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24259630.
- [79] Prasad GVR, Beckley J, Mathur M, Gunasekaran M, Nash MM, Rapi L, Huang M, Zaltzman JS. Safety and efficacy of prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia involving trimethoprim-sulfamethoxazole dose reduction in kidney transplantation. *BMC Infect Dis*. 2019 Apr 5;19(1):311. doi: 10.1186/s12879-019-3944-0. PMID: 30953458; PMCID: PMC6451305.

- [80] Abusin S, Johnson S. Sulfamethoxazole/Trimethoprim induced liver failure: a case report. *Cases J.* 2008 Jul 18;1(1):44. doi: 10.1186/1757-1626-1-44. PMID: 18637204; PMCID: PMC2490670.
- [81] Nguyen AT, Gentry CA, Furrh RZ. A comparison of adverse drug reactions between high- and standard-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in the ambulatory setting. *Curr Drug Saf.* 2013 Apr;8(2):114-9. doi: 10.2174/1574886311308020004. PMID: 23713542.
- [82] Miyata N, Yoshimura Y, Hikosaka K, Norose K, Tachikawa N. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in a toxoplasmic encephalitis patient who was intolerant to conventional treatments. *J Infect Chemother.* 2020 Mar;26(3):289-293. doi: 10.1016/j.jiac.2019.10.008. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31711832.
- [83] Heylen L, Maertens J, Naesens M, Van Wijngaerden E, Lagrou K, Bammens B, Claes K, Evenepoel P, Meijers B, Kuypers D, Sprangers B. Invasive aspergillosis after kidney transplant: case-control study. *Clin Infect Dis.* 2015 May 15;60(10):1505-11. doi: 10.1093/cid/civ103. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25681376.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mariana Schürmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung zur Bestimmung von Risikoparametern für eine Pneumocystis jiroveci–Pneumonie bei nierentransplantierten Patienten und Wirksamkeit einer Standardtherapie mit Trimethopim/Sulfamethoxazol im Vergleich zur Therapie mit Primaquin/Clindamycin“ / „Study to determine risk parameters for Pneumocystis jiroveci pneumonia in renal transplant patients and efficacy of standard therapy with trimethopime/sulfamethoxazole compared with therapy with primaquine/clindamycin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Mariana Schürmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schürmann M, Schürmann D, Schindler R, Meisel C, Liman P, Kruse J, Enghard P, König J, Schmidt D, Reinke P, Nickel P. Impaired thymic function and CD4+ T lymphopenia, but not mannose-binding lectin deficiency, are risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol.* 2013 Jun;28(4):159-63. doi: 10.1016/j.trim.2013.05.003. Epub 2013 May 15. PMID: 23684946.

Beitrag im Einzelnen: -Erarbeitung des Studienkonzeptes gemeinsam mit PD Dr. P. Nickel und Dr. D. Schürmann und fundierter fachlicher Unterstützung durch Dr. Ch. Meisel
-Elektronische Dokumentation der Patientendaten aus den vorliegenden Patientenakten und der im Institut für Medizinische Immunologie erhobenen Laborparameter
-Statistische Analyse und Erstellen von Tabellen und Grafiken (durch mich erstellt: 1. Hälfte Tab. 1, Abb. 1 und Abb. 3), vollständiges Verfassen des Manuskripts unter Anleitung von PD Dr. P. Nickel

Publikation 2: Nickel P, Schürmann M, Albrecht H, Schindler R, Budde K, Westhoff T, Millward J, Suttorp N, Reinke P, Schürmann D. Clindamycin-primaquine for pneumocystis jiroveci pneumonia in renal transplant patients. *Infection.* 2014 Dec;42(6):981-9. doi: 10.1007/s15010-014-0660-y. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25168263.

Beitrag im Einzelnen: -Erarbeitung des Studienkonzeptes gemeinsam mit PD Dr. P. Nickel und Dr. D. Schürmann
-Sichtung und Einordnung der Patientendaten aus den vorliegenden Patientenakten und elektronische Dokumentation
-Statistische Analyse und Erstellen von Tabellen und Grafiken (durch mich erstellt: Tab. 1, 1. Hälfte Tab. 2 und Tab. 5), vollständiges Verfassen des Manuskripts unter Anleitung von Dr. D. Schürmann

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Thibeault C, Mühlemann B, Helbig ET, Mittermaier M, Lingscheid T, Tober-Lau P, Meyer-Arndt LA, Meiners L, Stubbemann P, Haenel SS, Bosquillon de Jarcy L, Lippert L, Pfeiffer M, Stegemann MS, Roehle R, Wiebach J, Hippenstiel S, Zoller T, Müller-Redetzky H, Uhrig A, Balzer F, von Kalle C, Suttorp N, Jones TC, Drosten C, Witzernath M, Sander LE; Pa-COVID Study Group, Corman VM, Kurth F. Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: a prospective observational study. *Infection*. 2021 Apr 22:1–12. doi: 10.1007/s15010-021-01594-w. Epub ahead of print. PMID: 33890243; PMCID: PMC8061715.
2. Vadim Demichev, Pinkus Tober-Lau, Tatiana Nazarenko, Charlotte Thibeault, Harry Whitwell, Oliver Lemke, Annika Röhl, Anja Freiwald, Lukasz Szyrwiel, Daniela Ludwig, Clara Correia-Melo, Elisa T. Helbig, Paula Stubbemann, Nana-Maria Grüning, Oleg Blyuss, Spyros Vernardis, Matthew White, Christoph B. Messner, Michael Joannidis, Thomas Sonnweber, Sebastian J. Klein, Alex Pizzini, Yvonne Wohlfarter, Sabina Sahanic, Richard Hilbe, Benedikt Schaefer, Sonja Wagner, Mirja Mittermaier, Felix Machleidt, Carmen Garcia, Christoph Ruwwe-Glösenkamp, Tilman Lingscheid, Laure Bosquillon de Jarcy, Miriam S. Stegemann, Moritz Pfeiffer, Linda Jürgens, Sophy Denker, Daniel Zickler, Philipp Enghard, Aleksej Zelezniak, Archie Campbell, Caroline Hayward, David J. Porteous, Riccardo E. Marioni, Alexander Uhrig, Holger Müller-Redetzky, Heinz Zoller, Judith Löffler-Ragg, Markus A. Keller, Ivan Tancevski, John F. Timms, Alexey Zaikin, Stefan Hippenstiel, Michael Ramharter, Martin Witzernath, Norbert Suttorp, Kathryn Lilley, Michael Mülleder, Leif Erik Sander, PA-COVID-19 Study group, Markus Ralser, Florian Kurth: A time-resolved proteomic and diagnostic map characterizes COVID-19 disease progression and predicts outcome. medRxiv 2020.11.09.20228015; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228015> (preprint)
3. Mariana Schürmann , Silvia Kraatz und Joachim Seybold: Medizinische Flüchtlingsversorgung, Kapitel 3. Infektiologie. De Gruyter Oldenbuourg 2018; doi: <https://doi.org/10.1515/9783110502183-005>.
4. Zimmermann N, Thormann V, Hu B, Köhler AB, Imai-Matsushima A, Loch C, Arnett E, Schlesinger LS, Zoller T, Schürmann M, Kaufmann SH, Wardemann H. Human isotype-dependent inhibitory antibody responses against Mycobacterium tuberculosis. *EMBO Mol Med*. 2016 Nov 2;8(11):1325-1339. doi: 10.15252/emmm.201606330. PMID: 27729388; PMCID: PMC5090662.
5. Hanitsch LG, Löbel M, Müller-Redetzky H, Schürmann M, Suttorp N, Unterwalder N, Mönnich U, Meisel C, Wittke K, Volk HD, Scheibenbogen C, Kölsch U. Late-Onset Disseminated Mycobacterium avium intracellulare Complex Infection (MAC), Cerebral Toxoplasmosis and Salmonella Sepsis in a German Caucasian Patient with Unusual Anti-Interferon-Gamma IgG1 Autoantibodies. *J Clin Immunol*. 2015 May;35(4):361-5. doi: 10.1007/s10875-015-0161-5. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25875701.

6. Nickel P, Schürmann M, Albrecht H, Schindler R, Budde K, Westhoff T, Millward J, Suttorp N, Reinke P, Schürmann D. Clindamycin-primaquine for pneumocystis jiroveci pneumonia in renal transplant patients. *Infection*. 2014 Dec;42(6):981-9. doi: 10.1007/s15010-014-0660-y. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25168263.
7. Creutz P, Schürmann M, Suttorp N. Chronische Berylliose und Lungentuberkulose. *Pneumologie*. 2014 Feb; 68 - P11. doi: 10.1055/s-0034-1367880
8. Schürmann M, Schürmann D, Schindler R, Meisel C, Liman P, Kruse J, Enghard P, König J, Schmidt D, Reinke P, Nickel P. Impaired thymic function and CD4+ T lymphopenia, but not mannose-binding lectin deficiency, are risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2013 Jun;28(4):159-63. doi: 10.1016/j.trim.2013.05.003. Epub 2013 May 15. PMID: 23684946.
9. Nickel P, Schürmann M, Schindler R, Enghard P, Kruse JM, König J, Budde K, Westhoff T, Reinke P, Schürmann D. Clindamycin-Primaquine Is Safe in Treating *Pneumocystis* Pneumonia in Renal Transplant Patients but Appears to Be Less Effective than Trimethoprim/Sulfamethoxazole. *Transplantation*. 2012 Nov 94 (10S):547. doi: 10.1097/00007890-201211271-01054.
10. Stenzinger A, Nemeth J, Klauschen F, Schewe C, Ladhoff AM, Muckenhuber A, Schürmann M, Schürmann D, Weichert W. Visceral leishmaniasis in a patient with AIDS: early pathological diagnosis using conventional histology, PCR and electron microscopy is the key for adequate treatment. *Virchows Arch*. 2012 Mar;460(3):357-60. doi: 10.1007/s00428-012-1207-1. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22350006.
11. Marn H, Ignatius R, Tannich E, Harms G, Schürmann M, Dieckmann S. Amoebic liver abscess with negative serologic markers for *Entamoeba histolytica*: mind the gap! *Infection*. 2012 Feb;40(1):87-91. doi: 10.1007/s15010-011-0157-x. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21735108.
12. Porstmann AU, Bertelmann E, Schürmann M, Liekfeld A. Akute Sehverschlechterung einer HIV-positiven Patientin bei Helferzellen von über 200/microl [Acute worsening of vision in an HIV-positive female patient with a helper cell level of over 200/microl]. *Ophthalmologe*. 2005 Aug;102(8):816-9. German. doi: 10.1007/s00347-004-1109-y. PMID: 15338185.
13. Schürmann D, Bergmann F, Albrecht H, Padberg J, Wünsche T, Grünewald T, Schürmann M, Grobusch M, Vallée M, Ruf B, Suttorp N. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 May;21(5):353-61. doi: 10.1007/s10096-002-0723-3. Epub 2002 May 18. PMID: 12072919.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Peter Nickel, der die Idee zu diesem Projekt hatte und damit die Expertise der Kollegen der Nephrologie, Immunologie und Infektiologie zum Wohle der Patienten bündeln konnte. Er war jederzeit auch kurzfristig für mich ansprechbar, brachte essentielle Vorschläge ein und hat mir mit Rat und Tat über die formellen Hürden bei der Erstellung der Dissertation geholfen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Dr. Dirk Schürmann für die Hilfe bei der Strukturierung und Aufarbeitung der retrospektiven Daten bedanken. Nur durch seine jahrelange wissenschaftliche und klinische Erfahrung war eine zielführende Analyse möglich.

Insbesondere danke ich Frau Prof. Petra Reinke aus der Medizinischen Klinik m.S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin für ihre fachliche Unterstützung und Frau Kristin Neuhaus aus dem Institut für Medizinische Immunologie für die Erstellung der immunologischen Parameter.

Natürlich wäre die Arbeit ohne die Unterstützung meiner Familie undenkbar gewesen. Ein sehr großer Dank gilt meinen Eltern, die während meines ganzen beruflichen Werdegangs immer für mich da waren und an mich geglaubt haben.

Auch meine Kinder haben mir in der arbeitsintensiven Zeit immer zur Seite gestanden und mich motiviert. Vielen Dank!