

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Erregerdiagnostik mittels bronchoalveolärer Lavage bei neutropenen Patienten
mit Lungeninfiltrat und das folgende Outcome

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Daniel Bunz
aus Fürth

promoviert am 21. Januar 2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J.-J. Vehreschild
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. K. F. Frank

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Universitätsprofessor Dr. med. Jörg Janne Vehreschild
Frank Müller
Sandra Fuhrmann
Bernd Franke

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.09.2019

Unterschrift:

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie und Internistische Intensivmedizin der Universität zu Köln ermittelt.

Die Daten der Kohorte Cologne Cohort of Neutropenia wurden von Mitarbeitern der Klinik I für Innere Medizin gesammelt und dokumentiert. Bei dieser Dokumentationsarbeit habe ich persönlich mitgewirkt. Die nötigen Kenntnisse zur korrekten Dokumentation der geforderten Patientendaten und die Einweisung in die benutzten Computerprogramme habe ich von Frau Sandra Fuhrmann und Herrn Frank Müller erhalten. Labordaten aus der Datenbank wurden mir auf Anfrage von Herrn Bernd Franke zur Verfügung gestellt.

Bei der statistischen Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Jörg Janne Vehreschild erhalten.

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Universitätsprofessor Dr. med. Jörg Janne Vehreschild für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und seine Unterstützung bei jeglichen Fragen.

Ebenso möchte ich mich bei den Dokumentationskräften Frank Müller und Sandra Fuhrmann sowie dem Programmierer Bernd Franke für das Zusammentragen von riesigen Datenmengen, die Einarbeitung in die Dokumentationsprogramme und jegliche Hilfe, die ich benötigte, bedanken.

Mein Dank gilt auch meiner Ehefrau Dr. med. Julia Bunz, die mich stets motivierte und anspornte.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Hämatologische und onkologische Erkrankungen	9
1.2 Definition und Ätiologie der Neutropenie.....	9
1.3 Infektionsrisiko neutropener Patienten	10
1.4 Ätiologie und Einteilung der Pneumonie	11
1.5 Neutropenisches Pneumonie Syndrom.....	12
1.6 Bakterielle Pneumonie	12
1.7 Virale Pneumonie.....	14
1.8 Pulmonale Mykosen.....	15
1.9 Nicht-infektiöse Pneumonie	16
1.10 Diagnostik der Pneumonie	17
1.10.1 Zeitpunkt der Diagnostik	17
1.10.2 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	17
1.10.3 Radiologische Untersuchungen.....	18
1.10.4 Laboranalysen	18
1.10.5 Sputum	19
1.10.6 Bronchoalveoläre Lavage	19
1.10.7 Probenanalyse.....	20
1.11 Maßnahmen bei Fieber in Neutropenie.....	22
1.11.1 Prophylaxe.....	22
1.11.2 Diagnostik bei Fieber in Neutropenie.....	23
1.11.3 Therapieprinzipien	24
1.11.4 First Line Therapie.....	24
1.11.5 Second Line Therapie.....	24
1.12 Fragestellung und Ziele der Arbeit	25
2 Material und Methoden.....	26
2.1 Patientenkollektiv	26
2.2 Einschlusskriterien	26
2.3 Cologne Cohort of Neutropenic Patients.....	26
2.4 Gesammelte Daten	28
2.5 Computertomographie	29
2.6 Bronchoalveoläre Lavage	29

2.7	Untersuchende Institute	30
2.7.1	Universitätsklinik Köln.....	30
2.7.2	Universitätsklinik Mannheim	30
2.7.3	Universitätsklinik Bonn.....	30
2.7.4	Synlab Prag	31
2.8	Endpunkte.....	32
2.9	Statistische Auswertung.....	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Baseline-Daten des Gesamtkollektivs.....	33
3.2	Erreger	34
3.3	Ergebnisse der verschiedenen Institute	36
3.4	Differenzen beim Erregernachweis in verschiedenen Laboren	37
3.4.1	Bakterien	37
3.4.2	Viren	37
3.4.3	Pilze.....	38
3.5	Entzündungsparameter, Zeiten und Endpunkte des Gesamtkollektivs	39
3.6	Ergebnisse bei positivem bzw. negativem Erregerbefund im Gesamtkollektiv.....	40
3.7	Ergebnisse bei positivem bzw. negativem Erregerbefund bei Vorliegen aller Tests.....	42
3.8	Bakterienbefunde	43
3.8.1	Bakterienbefunde der Kölner Mikrobiologie	44
3.9	Virenbefunde.....	45
3.9.1	Influenzavirus und RSV	46
3.10	Pilzbefunde	48
3.10.1	Pilzbefunde der Kölner Mikrobiologie	49
3.11	Bakterien- und Pilzbefunde	51
3.12	Cox-Regressionsanalyse	52
4	Diskussion	54
4.1	Patientenkollektiv	54
4.2	Erregernachweisrate	55
4.3	Pneumonieerreger	57
4.4	Vergleich der Gruppen mit positivem und negativem Erregerbefund	59

4.5	Limitationen der Studie	62
4.6	Schlussfolgerung.....	62
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Anhang	72
7.1.1	Tabellenverzeichnis	72
7.1.2	Abbildungsverzeichnis	72
8	Lebenslauf	73

Abkürzungsverzeichnis

ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CAP	Community-acquired pneumonia
CoCoNut	Cologne Cohort of Neutropenic Patients
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CUP	Carcinoma of unknown primary
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase
HAP	Hospital-acquired pneumonia
IA	Invasive Aspergillose
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRSA	Methicillin-Resistenter Staphylokokkus Aureus
NPS	Neutropenisches Pneumonie Syndrom
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PIH	Pneumoniae in the immunosuppressed host
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus

1 Einleitung

1.1 Hämatologische und onkologische Erkrankungen

Krebsleiden waren im Jahr 2015 in Deutschland die zweithäufigste Todesursache mit 223.337 verstorbenen Menschen (20). Durch moderne Therapien in der Onkologie können viele Patienten kurativ oder zumindest lebensverlängernd behandelt werden (21), die infektiologischen Begleiterkrankungen stellen jedoch weiterhin ein substantielles Risiko dar (6, 88).

Patienten, die an einer hämatologischen Erkrankung leiden, zeigen häufig eine Neutropenie aufgrund einer Knochenmarksschädigung durch die Grunderkrankung sowie durch die zytostatische und immunsuppressive Therapie (86). In einer Studie von Einsele et al. hatten nahezu alle Patienten nach Induktionstherapie und allogener Stammzelltransplantation eine schwere Neutropenie mit Fieber (24).

1.2 Definition und Ätiologie der Neutropenie

Eine Neutropenie bezeichnet die Verminderung der absoluten Anzahl der im Blut vorhandenen neutrophilen Granulozyten. Die *Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie* definiert den Begriff Neutropenie als Abfall der absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) unter 500/ μ l Blut oder unter 1000/ μ l und erwartetem Abfall auf unter 500/ μ l innerhalb der nächsten zwei Tage (47). Eine Neutropenie kann anhand der ANZ in drei Klassen eingeteilt werden, womit eine Abschätzung des Infektionsrisikos ermöglicht wird. Eine milde Neutropenie besteht, wenn die ANZ unter einen Grenzwert von 1500/ μ l abfällt. Eine mittelgradige Neutropenie besteht, wenn die ANZ auf Werte zwischen 500/ μ l und 1000/ μ l abfällt und eine schwere Neutropenie besteht bei einer ANZ unter 500/ μ l (58).

Die Ätiologie der Neutropenie kann in vier Gruppen aufgeteilt werden. Die zwei wichtigsten Pathomechanismen für eine Neutropenie sind zum einen die verminderte Zellformation im Knochenmark und zum anderen der vermehrte periphere Verbrauch von neutrophilen Granulozyten. Weiterhin kann die Auswanderung von Zellen aus dem Knochenmark erschwert sein oder eine gesteigerte Adhäsion von Granulozyten am Gefäßendothel zu einem funktionellen Mangel führen (63).

Das Knochenmark, der Ort der Hämatopoese, kann durch verschiedene Ursachen geschädigt werden. Zu nennen sind hier exogene physikalische und chemische

Noxen, wie ionisierende Strahlung (16), Medikamente (14, 75) und Benzol (77), aber auch endogene Ursachen wie akute Leukämien, myelodysplastische Syndrome, maligne Lymphome oder Metastasen, die das Knochenmark infiltrieren und verdrängen (5). Des Weiteren kann die Produktion der neutrophilen Granulozyten bei Unterernährung oder Mangelzuständen von Eiweiß oder Vitaminen vermindert sein (63). Dies führt zu einer reduzierten Produktion von einer oder mehreren Zellreihen des Blutes. Der vermehrte periphere Verbrauch von neutrophilen Granulozyten ist häufig bei schweren Infektionen nachweisbar. Hier sind besonders gramnegative bakterielle Infektionen, Tuberkulose, Bruzellose, Typhus, Malaria, Rickettsiosen, Denguefieber, Virushepatitis, Mononukleose und AIDS zu nennen (42, 63). Eine Neutropenie kann auch durch gesteigerten Abbau von zellulären Blutbestandteilen entstehen. Dieser Abbau zeigt sich direkt bei Hypersplenismus oder indirekt bei Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen und rheumatoider Arthritis, bei denen es zur Bildung von Antikörpern gegen neutrophile Granulozyten kommen kann. Als Resultat übersteigt der periphere Verbrauch oder Abbau die maximale Produktion des Knochenmarks (63).

1.3 Infektionsrisiko neutropener Patienten

Patienten mit verminderter Anzahl neutrophiler Granulozyten sind einem hohen Risiko für Infektionskrankheiten ausgesetzt. Bereits 1966 konnten Bodey et al. den inversen Zusammenhang von Infektionen und der absoluten Zellzahl von Granulozyten darstellen (5). Hierbei lässt sich das Infektionsrisiko anhand der ANZ, wie in Kapitel 1.2 beschrieben, einschätzen und nimmt mit Schweregrad der Neutropenie zu (58). Auch die Dauer der Neutropenie und die vorhandenen Komorbiditäten spielen eine große Rolle in der Abschätzung der Infektionsgefahr. Ein niedriges Infektionsrisiko besteht bei kurzer Neutropeniedauer (< 5 Tage) ohne weitere Risikofaktoren. Ein moderates Risiko besteht bei längerer Neutropeniedauer (6 bis 9 Tage) in Kombination mit autologer Stammzelltherapie oder intensiver Chemotherapie. Ein hohes Risiko besteht bei schwerer Neutropenie von langer Dauer (≥ 10 Tage) in Kombination mit allogener Stammzelltherapie, multiplen Induktionstherapien und Hochdosischemotherapie (64).

Zur Abschätzung des Risikos für weitere Komplikationen bei febriler Neutropenie entwickelte die Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)

einen Score, der mehrmals validiert wurde. Ein MASCC-Score ≥ 21 Punkte ergibt sich bei Patienten mit einem geringen Risiko, die dann auch ambulant geführt werden können. Je geringer der Punktwert ist, desto höher ist das Risiko für den Patienten schwerwiegende Komplikationen zu entwickeln (44).

	<i>Punkte</i>
Schwere der Erkrankung: keine oder milde Symptome	5
Keine Hypotension	5
Keine COPD	4
Solider Tumor oder bisher keine fungale Infektion	4
Keine Dehydratation	3
Schwere der Erkrankung: moderate Symptome	3
Ambulanter Patient	3
Alter < 60 Jahre	2

Tabelle 1: MASCC-Score.

Der Parameter „Schwere der Erkrankung“ kann nur einmal gezählt werden, die maximale Punktzahl beträgt 26.

Infektionen häufen sich bei neutropenen Patienten, was man oft an der Entwicklung von Fieber erkennt. Von den Patienten, die in der moderaten bis hohen Risikoklasse eingestuft werden, entwickeln > 75 % Fieber während einer neutropenischen Phase (64). Patienten mit akuter Leukämie sind besonders gefährdet und entwickeln in > 80 % der dokumentierten Fälle Fieber im Verlauf ihrer Erkrankung (43). Der häufigste Ort der Infektion bei einer Neutropenie ist die Lunge (60).

1.4 Ätiologie und Einteilung der Pneumonie

Pneumonien werden je nach Ort des Erwerbs und nach Immunstatus eingeteilt. Die ambulant erworbene Pneumonie, die community-acquired pneumonia (CAP), tritt bei immunkompetenten Patienten außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus weniger als 48 Stunden nach Aufnahme auf. Die nosokomial erworbene Pneumonie, die hospital-acquired pneumonia (HAP), tritt im Krankenhaus bei immunkompetenten Patienten frühestens 48 Stunden nach Aufnahme auf. Die unter Immunsuppression erworbene Pneumonie, pneumoniae in the immunosuppressed host (PIH), tritt nur bei Immunsuppression unabhängig vom Ort des Erwerbs auf (25). Diese Unterteilung kann bereits Hinweise auf den Schweregrad und mögliche ursächliche Erreger liefern.

Eine Pneumonie entsteht durch Inhalation oder Aspiration, in selteneren Fällen auch durch hämatogene Einschwemmung von Mikroorganismen in die Lunge. Zur

Vorbeugung hat der gesunde Körper verschiedene Abwehrmechanismen, wie die Filterfunktion der Nase mit Haaren, Sekret und Niesreflex sowie die mukoziliäre Clearance der Bronchien. Erreger, die in tiefere Abschnitte der Lunge gelangen, werden durch das angeborene Immunsystem mittels Alveolarmakrophagen und Lymphozyten und durch das adaptive Immunsystem mittels B-Zellen, die Immunglobuline sezernieren, bekämpft. Durch Aufnahme von sehr vielen oder sehr stark virulenten pathogenen Mikroorganismen sowie durch Störung der Abwehrfunktionen kann es zur Infektion des Lungenparenchyms, der Pneumonie, kommen (63).

Zur Bekämpfung einer Infektion reagiert der Körper mit der Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren wie Interleukinen und Tumor Nekrose Faktor, sowie mit der Ausschüttung von Chemokinen, welche neutrophile Granulozyten anlocken. Die Membran der Kapillaren wird permeabler, um die Leukodiapedese, die Durchwanderung der Zellmembran von Leukozyten, zu ermöglichen. Hierbei tritt auch Serum in den extravasalen Raum aus. Diese Flüssigkeit in den Alveolen ist im Röntgenbild im Vergleich zur transparenten Luft gut nachweisbar (42).

1.5 Neutropenisches Pneumonie Syndrom

Bei immunkompromittierten Patienten mit unklarer Ätiologie eines Infiltrats wird der Terminus neutropenisches Pneumonie Syndrom (NPS) genutzt. Zuerst definierten Garcia et al. 2013 für Patienten mit akuter Leukämie nach Induktions-Chemotherapie ein sogenanntes Pneumonie Syndrom mit folgenden Kriterien: 1. Thoraxaufnahme passend zu einer Pneumonie, 2. Kein Nachweis eines Lungenödems, 3. Fieber oder Dyspnoe oder Husten mit eitrigem Auswurf (30). Vehreschild et al. griffen diesen Terminus in ihrer Arbeit bei Patienten während Induktionstherapie bei akuter myeloischer Leukämie auf (84). Bei besonderer Betrachtung neutropener Patienten mit pneumonischem Syndrom soll hier von einem NPS gesprochen werden.

1.6 Bakterielle Pneumonie

Häufigste Ursache für Pneumonien sind bakterielle Infektionen (25, 85).

Häufige Erreger der CAP sind *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus*; seltene Erreger umfassen *Escherichia coli*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa*. Zudem kommt es in selteneren Fällen zu Infektionen durch Erreger wie *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* und *Burkholderia pseudomallei* (25).

Typische Erreger der HAP sind gramnegative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Zu den grampositiven Erregern zählen *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* (17).

Bei immunsupprimierten Patienten mit PIH können alle genannten Erreger auftreten. Häufig ist der Krankheitsverlauf bei immunsupprimierten Patienten jedoch protrahierter und deutlich schwerer, zudem können auch Opportunisten und seltene Erreger wie *Mycobacterium tuberculosis* ursächlich sein (63).

In einer Studie von Wisplinghoff et al. wurden bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und Bakteriämie die mittels Blutkulturen gewonnenen Erreger untersucht (88). Im Jahr 2000 konnten bei 76 % der Studienteilnehmer grampositive Bakterien, bei 14 % gramnegative, bei 2 % anaerobe Bakterien und bei 8 % fungale Erreger nachgewiesen werden. Bei 14 % der Proben wurden mehrere verschiedene Erreger detektiert. Die Erreger, die am häufigsten nachgewiesen wurden, waren Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und Enterokokken (88). Bei 696 (30 %) Patienten wurde zum Zeitpunkt der Bakteriämie eine Neutropenie nachgewiesen. Das Erregerspektrum unterschied sich zwischen neutropenen und nichtneutropenen Patienten in den meisten Fällen nicht, lediglich Viridans-Streptokokken waren signifikant häufiger bei neutropenen Patienten nachzuweisen, während Enterokokken bei nichtneutropenen Patienten deutlich häufiger waren. Die Studie zeigte jedoch ein tendenziell schlechteres Outcome bei Patienten mit Neutropenie (88).

Hummel et al. führten bei 246 febrilen Patienten mit Lungeninfiltraten und hämatologischer Grunderkrankung eine BAL durch (39). Bei der Analyse zeigten sich in 47,9 % der Proben Bakterien, Pilze oder Viren, die als kausale Erreger angesehen wurden. Bakterielle Erreger stellten die größte Gruppe dar und waren in 33,7 % der Proben nachweisbar. Hierzu zählten vor allem *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*

spp. und *Enterobacter spp.* 29,7 % der BAL-Proben waren steril und 22,4 % der Proben zeigten Mikroorganismen, die als Kontamination oder Kolonisation gewertet wurden (39).

1.7 Virale Pneumonie

Das häufige Vorkommen von viralen Atemwegserkrankungen in der sonst gesunden Population birgt ein besonderes Risiko für neutropene Patienten, da die Symptome oftmals nicht so schwerwiegend sind, dass die Erkrankten isoliert zu Hause bleiben. Dadurch kommt es vermehrt zu einer Ansteckung ihrer Mitmenschen.

Virale Pneumonien werden durch verschiedene respiratorische Viren, unter anderen, Adenovirus, Coronavirus, Enterovirus, Influenzavirus, Parainfluenzavirus, Respiratory Syncytial Virus (RSV) und Rhinovirus ausgelöst. Hier ist auch der saisonale Verlauf mit Anstieg von viralen Atemwegserkrankungen im Winter zu beachten (25). Das ubiquitäre Vorkommen respiratorischer Viren, welche selbst bei Immunkompetenten häufig Fieber auslösen, kann große Risiken für neutropene Patienten bergen und deren Mortalität steigern (51).

Jansen et al. untersuchten bei neutropenen Patienten mit unklarem Fieber einen Nasenabstrich, einen Rachenabstrich oder eine Rachenspülung mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) auf virale Erreger (41). Vor dem Start der Chemotherapie konnte virale DNA in 14 % der Patienten nachgewiesen werden. Nach Beginn der Therapie wurden bei neutropenen Patienten ohne Fieber in 13 % der Fälle und bei neutropenen Patienten mit Fieber in 19 % der Fälle Viren detektiert. Diese Studie kam zu dem Schluss, dass virale Erreger keine prominente Rolle in der Entwicklung des Fiebers in Neutropenie spielen. (41). Martino et al. untersuchten 130 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen mit insgesamt 157 Episoden von oberen oder unteren Atemwegsinfektionen über mehrere Jahreszeiten (53). Im Winter gab es überdurchschnittlich mehr Fälle von Atemwegserkrankungen, was mit den Fallzahlen bei Personen ohne hämatologische Erkrankungen aus der Umgebung korrelierte. Bei 48 % der Proben, hauptsächlich Nasenabstrichen und wenigen BAL, konnten respiratorische Viren, hauptsächlich Influenzavirus A, nachgewiesen werden. Die Mortalität der Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege und nachgewiesenen respiratorischen Viren betrug 27 % im Vergleich zu 17 % bei den Patienten ohne Nachweis eines Virus (53).

1.8 Pulmonale Mykosen

Bei immunkompromittierten Patienten sollten stets auch seltene Pneumonieerreger wie Pilze bedacht werden, da Pilzsporen ubiquitär vorkommen und leicht respiratorisch aufgenommen werden. Aufgrund der hohen Letalität von 70 bis 80 % sind insbesondere die Schimmelpilze *Aspergillus spp.* hervorzuheben (17). Die Aspergillose kann durch ca. 35 verschiedene Arten des Schimmelpilzes ausgelöst werden, wovon *Aspergillus fumigatus* der wichtigste Vertreter ist. Typischerweise wächst dieser Pilz weltweit in totem, sich zersetzenden Pflanzenmaterial bei 37 °C und verteilt seine Sporen über die Luft, auf Oberflächen und in Wasserreservoirs (42). Eine Infektion mit *Aspergillus spp.* bei Immunkompetenten ist äußerst selten und nur bei sehr starker Aufnahme von Sporen möglich. Das Risiko für eine Infektion steigt jedoch bei neutropenen Patienten und solchen, die über längere Zeit Glukokortikoide einnehmen, stark an. Da die Sporen inhaliert werden, finden sich 80 % der invasiven Aspergillosen in der Lunge, aber auch andere Organe können befallen sein (42).

Weitere mögliche fungale Erreger einer Pneumonie bei Immunsupprimierten sind *Coccidioidis immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* und *Pneumocystis jiroveci* (17, 25).

Bei antibiotisch behandelten Patienten findet sich zudem häufig eine Kolonisation der Atemwege mit den Hefepilzen *Candida spp.*, die jedoch nicht als ursächliche Erreger einer Pneumonie angesehen werden (17).

Buchheidt et al. untersuchten BAL Proben von 176 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen mit Nachweis von Lungeninfiltraten (7). Von dieser Gruppe bestand bei 141 Patienten eine Neutropenie > 10 Tage, Fieber > 38 °C und ein Nichtansprechen auf Antibiotika innerhalb von 96 Stunden. Diese Kategorie wurde somit als Hochrisikokollektiv für die Entwicklung einer Aspergillose eingestuft und untersucht. Bei 26,2 % dieser Patienten konnte mittels PCR *Aspergillus spp.* DNA nachgewiesen werden und 22 % entwickelten eine invasive Aspergillose. In der Gruppe immunkompetenter Patienten konnte *Aspergillus spp.* DNA bei 11,4 % der Patienten nachgewiesen werden, aber keiner entwickelte eine invasive Aspergillose (7). D'Haese et al. sammelten 251 BAL Proben von Patienten mit Lungeninfiltraten über einen Zeitraum von einem Jahr und untersuchte diese auf das Vorhandensein von Galactomannan, ein Bestandteil der Aspergilluszellwand. Von den untersuchten

Patienten hatten 23,6 % eine invasive Aspergillose und 25 % eine mögliche invasive Pilzkrankung (15). In der oben bereits erwähnten Studie von Hummel et al. wurden neben bakteriellen Erregern auch fungale Erreger entdeckt. In 46 Proben (18,7 %) wurden Pilze nachgewiesen, hauptsächlich *Aspergillus spp.* und *Candida non-albicans* (39).

1.9 Nicht-infektiöse Pneumonie

Symptome einer Pneumonie, wie Fieber, Dyspnoe oder Husten, sowie radiologisch nachweisbare Lungeninfiltrate können auch ohne einen pathologischen Erreger auftreten. Ursächlich ist in diesen Fällen meist eine toxische Lungenschädigung, häufig durch Medikamente ausgelöst (42).

Die größte und wichtigste Gruppe an Medikamenten, die einen toxischen Lungenschaden verursachen können, sind zytotoxische Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid, Busulfan, Chlorambucil, Methotrexat und Melphalan. Bei den nichtzytotoxischen Medikamenten sind in diesem Zusammenhang insbesondere Amiodaron, Goldsalz, und Nitrofurantoin zu nennen. Zum Teil spielt die Dosis und die Länge der Therapie eine entscheidende Rolle in Bezug auf den Schweregrad der Lungenschädigung (73).

Dem toxischen Lungenschaden liegen verschiedene Pathomechanismen zugrunde. Allen gemein ist, dass durch Zerstörung von Typ II Pneumozyten und Endothelzellen ein diffuser zellulärer Schaden mit Nekrosen entsteht. Die Zellnekrose führt anfangs zu einem interstitiellen Ödem und der Bildung von hyalinen Membranen und später zur interstitiellen Fibrosierung.

Bei der nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie kommt es zu einer inflammatorischen Reaktion mit Einwanderung von Monozyten, milder interstitieller Fibrose und reaktiver Hyperplasie der Typ II Pneumozyten. Ein weiterer Mechanismus ist die Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. Hier kommt es zu einer Proliferation von unreifen Fibroblasten (Masson Körper) in den Bronchiolen und Alveolen. Bei der eosinophilen Pneumonie führt ein Überschuss von eosinophilen Granulozyten und Makrophagen in den Alveolen zu einer Wandverdickung und Einwanderung von Entzündungszellen. Eine weitere Möglichkeit ist eine diffuse Blutung in der Lunge aufgrund von unerwünschten

Arzneimittelwirkungen. Typische radiologische Zeichen des toxischen Lungenschadens sind diffuse milchglasartige Infiltrate (73).

1.10 Diagnostik der Pneumonie

1.10.1 Zeitpunkt der Diagnostik

Bei Patienten mit neu aufgetretenen Lungeninfiltraten und Fieber kann durch eine frühe und Erregerspezifische Therapie die Mortalität deutlich gesenkt werden. So zeigte eine Studie von Rañó et al. eine Mortalität von 34 % bei diesen Patienten wenn die Diagnose innerhalb der ersten 7 Tage gestellt wurde (65). Verzögerte sich die Diagnosesicherung auf über 7 Tage lag die Mortalität bei 53 %. Dieselbe Studie zeigte, dass die initial eingeleitete Therapie bei 46 % der Patienten nach durchgeführter Diagnostik umgestellt werden musste. In den meisten Fällen war der Grund der Therapieänderung die Isolierung eines Erregers, der von der bisherigen antiinfektiven Medikation nicht erfasst wurde. Wurden nur die Patienten betrachtet, bei denen die Therapie umgestellt wurde, zeigte sich in der frühen diagnostischen Gruppe eine Mortalität von 30 %, während die verzögerte Diagnostik zu einer Mortalität von 70 % führte (65).

Gerade bei neutropenen Patienten ist es daher essentiell, dass eine Pneumonie möglichst früh diagnostiziert wird, es sollte zudem schnellstmöglich der Nachweis des Erregers angestrebt werden.

1.10.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine Pneumonie geht typischerweise mit einer deutlichen Symptomatik einher, wobei jedoch die Ausprägung und das Vorhandensein einzelner Symptome sehr variabel sein kann. Besonders bei immunsupprimierten Patienten ist die Klinik häufig nicht eindeutig. Auftreten können Allgemeinsymptome wie Fieber oder Hypothermie, ein allgemeines Krankheitsgefühl, Myalgien, Arthralgien, Cephalgien, Palpitationen, Kreislaufbeschwerden und Diarrhoen. Zusätzlich kann es zu spezifischeren Atemwegssymptomen wie Husten, Dyspnoe und atemabhängigen Schmerzen kommen. Gerade bei älteren Patienten können auch neurologische Symptome wie Desorientiertheit auftreten. In der körperlichen Untersuchung können eine Tachypnoe, eine Tachykardie mit arterieller Hypotonie, ein abgeschwächter

Klopfschall über dem Thorax sowie inspiratorische Rasselgeräusche oder Bronchialatmen in der Auskultation auffallen (25).

Der positive Vorhersagewert der klinischen Symptomatik allein ist mit < 50 % jedoch ungenügend, so dass weitere Diagnostik von Nöten ist (25).

1.10.3 Radiologische Untersuchungen

Die Durchführung einer Röntgenaufnahme des Thorax in posterior-anteriorem und seitlichem Strahlengang ist bei der Diagnostik einer Pneumonie von großer Wichtigkeit. Ein radiologisch nachweisbares pulmonales Infiltrat ist ein typisches Zeichen der Pneumonie. Bei fast einem Drittel der Patienten mit Neutropenie können per Bildgebung Lungeninfiltrate nachgewiesen werden (49, 54, 55, 74). Hierbei zeigt sich ein dramatischer Anstieg der Mortalität (3, 55).

Der Befund zeigt Lokalisation, Ausdehnung und Form des Infiltrats und stellt zudem den Ausgangsbefund für Kontrolluntersuchungen dar. Das Erscheinungsbild des Infiltrats kann bereits Hinweise auf den ursächlichen Erreger geben. Bakterielle Lungeninfektionen sind häufig auf einen Bereich beschränkt und präsentieren sich als die typische Lobärpneumonie. Diffuse Infiltrate weisen oft auf Viren, intrazelluläre Bakterien oder Parasiten als Erreger hin. Pilzinfektionen und Abszesse treten im Röntgenbild häufig als noduläre Verschattungen auf. Des Weiteren können Begleiterkrankungen wie Pleuraergüsse, Abszesse oder Zeichen einer Herzinsuffizienz erfasst werden (25). Bei therapierefraktären Pneumonien oder schwierigen Verläufen sollte eine erweiterte radiologische Diagnostik, beispielsweise mittels Computertomografie (CT), durchgeführt werden (17).

Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass sich mittels radiologischer Bildgebung lediglich Verdachtsdiagnosen stellen lassen. Zudem sind Röntgen- oder CT-Bilder nicht immer wegweisend (42).

1.10.4 Laboranalysen

Besonders bei HAP und PIH sollten klinisch-chemische Parameter zur Diagnosestellung beitragen. Sinnvolle Parameter sind hier beispielsweise ein Blutbild mit Differenzialblutbild sowie die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP). Bestehen Hinweise auf eine mögliche Sepsis, sollten die Parameter Laktat, D-Dimere, Quick, Procalcitonin (PCT) sowie die aktivierte Partielle Thromboplastinzeit mitbestimmt werden (2, 48).

Des Weiteren sollten mindestens zwei aerobe und zwei anaerobe Blutkulturen aus zwei verschiedenen peripheren Venen entnommen, bebrütet und mikrobiologisch untersucht werden, um eine Bakteriämie frühzeitig aufzudecken. Bei einliegendem zentralen Venenkatheter sollte mindestens ein Paar Blutkulturen aus diesem stammen, um Hinweise für eine mögliche Katheterinfektion zu erhalten. Die Blutentnahme sollte sofort nach Fieberanstieg oder vor Gabe des Antibiotikums erfolgen (48).

Besteht der Verdacht auf eine Legionellenpneumonie, sollte zusätzlich der Urin auf Legionellenantigen untersucht werden (17).

1.10.5 Sputum

Sputum eignet sich zur mikroskopischen und kulturellen Untersuchung bei dem Verdacht auf eine Pneumonie. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass das Sputum nicht zu stark mit Speichel vermischt wird. Die Qualität der Probe kann als gut gewertet werden, wenn mehr als 25 Granulozyten und weniger als 10 Plattenepithelzellen pro Gesichtsfeld bei 80- bis 100-facher Vergrößerung darstellbar sind (25).

Die richtig durchgeführte Sputumuntersuchung kann mit hoher Sensitivität bakterielle Erreger einer Pneumonie wie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und gramnegative Bacilli nachweisen (1).

1.10.6 Bronchoalveoläre Lavage

Eine qualitativ hochwertige Probe von Atemwegsmaterial kann mittels bronchoalveolärer Lavage (BAL) gewonnen werden, welche ein nützliches und sicheres diagnostisches Verfahren darstellt (12).

Eine BAL wird nach Gabe einer Prämedikation wie Diazepam oder Pethidin in Sedierung durchgeführt. Zusätzlich kommt Atropin zum Einsatz, um eine vasovagale Bradykardie zu vermeiden und um den Sekretausstoß in den Atemwegen zu verringern. Die Atemwege werden üblicherweise vor Einführen des Bronchoskops mit einem lokal wirkenden Anästhetikum betäubt (12).

Mit einem flexiblen Bronchoskop werden 100 bis 300 ml einer sterilen isotonischen Kochsalzlösung in einzelnen Fraktionen von 10 bis 30 ml in die Alveolen gespült und im Anschluss aspiriert (81). Wenn das Infiltrat mit der bildgebenden Untersuchung

nicht an einer spezifischen Stelle, sondern disseminiert darstellbar ist, wird die Probe meist aus dem rechten mittleren Lungenlappen oder dem linken oberen Lungenlappen entnommen. Hier kann signifikant mehr Flüssigkeit als in den unteren Lungenlappen zurück gewonnen werden, weshalb sich hier bessere Proben ergeben (62).

Die Flüssigkeit wird nach jeder Spülung entnommen und in ein steriles Probenbehältnis aus Plastik oder in ein mit Silikon beschichtetes Laborglas gegeben. Mithilfe dieser Materialien werden eine Wandadhäsion von Makrophagen und somit falsche Ergebnisse vermieden (12).

Die entnommenen Proben sollten innerhalb von 60 Minuten in ein geeignetes Labor zur weiteren Analyse gebracht werden. Wenn dieser Zeitrahmen nicht eingehalten werden kann, sollten die Proben mit einer Geschwindigkeit von 250 bis 300 x g für 10 Minuten zentrifugiert werden und dann in einer geeigneten Nährlösung bei 4 °C aufbewahrt werden. Die Proben können so für 24 Stunden gelagert und verarbeitet werden (56).

1.10.7 Probenanalyse

Die so gewonnenen Proben können auf Bakterien, Viren und Pilze untersucht werden. Begutachtet werden können die Erreger direkt im Probenmaterial oder nach Anzucht einer Kultur. Zur Anzucht einer Kultur werden die Erreger in einer Nährflüssigkeit bei 37 °C für mehrere Tage bebrütet. Typischerweise werden dann mehrere Ausstriche auf Objektträgern angefertigt, mittels Lichtmikroskopie können Bakterien und Pilze mit einer 400- bis 1000-fachen Vergrößerung nachgewiesen werden. Ungefärbte Ausstriche, sogenannte Nativpräparate, können sofort zur Betrachtung lebender Mikroorganismen benutzt werden (35). Meist ist eine weitere Differenzierung notwendig. Um diese zu ermöglichen, können die Organismen mit verschiedenen Stoffen angefärbt werden, nachdem die Präparate auf dem Objektträger hitzefixiert und die Organismen somit abgetötet wurden. Die Gramfärbung, die in mehreren Teilschritten erfolgt, ermöglicht eine Differenzierung zwischen grampositiven Bakterien, die blau erscheinen, und gramnegativen Bakterien, die rot erscheinen. Diese Routinefärbung ermöglicht bereits anhand der Farbe eine Aufteilung der Bakterien in die zwei großen Gruppen. Berücksichtigt man zusätzlich die Form der Erreger, gelingt bereits eine erste Zuordnung zu verschiedenen Familien (35).

Bei möglicher Tuberkulose sollte ein Präparat nach Ziehl-Neelsen gefärbt werden, um Mykobakterien nachweisen zu können. Da ihre Zellwände eine Wachsschicht enthalten, können diese Bakterien nicht mit wässrigen Farblösungen, wie oben beschrieben, angefärbt werden, sondern müssen erst durch Erwärmung durchlässig gemacht werden, um dann mit Karbolfuchsin angefärbt werden zu können (35).

Bei Verdacht auf Pilzkrankungen können die Präparate auf einem speziellen Nährmedium, wie Sabouraud-Glucose-Agar, angezchtet werden. Der pH-Wert ist hier etwas niedriger, um den Pilzen einen Wachstumsvorteil gegenüber sensibleren Bakterien zu ermöglichen. Pilze lassen sich mit Methylenblau-, Giemsa- oder Gramfärbung gut sichtbar machen. Anschließend kann ihre Form, wie Sprosszellen und Hyphen, beurteilt werden und eine Zuordnung erfolgen (35).

Weitere mögliche Färbungen bei spezieller Fragestellung sind Berliner-Blau, Periodic acid-Schiff-Reaktion, Versilberung nach Grocott-Gomori, Toluidinblau und Sudan (81).

Typisch für bakterielle Pneumonien ist das Vorhandensein vieler Granulozyten und phagozytierter Bakterien in der Lavage. Das Vorliegen von Aspergillus-Hyphen oder *Cryptococcus neoformans* ist fast immer der sichere Beweis einer fungalen Pneumonie (81). Weiterhin können morphologische Zellveränderungen, wie Raucher-Makrophagen oder Schaum-Makrophagen, nachgewiesen werden (68).

Die Qualitätskontrolle des Materials kann, wie bei Sputumproben, durch ein Auszählen von Zellen erfolgen. Dabei sollten mehr als 25 Granulozyten und weniger als 10 Plattenepithelzellen pro Blickfeld nachweisbar sein (17).

Eine weitere Nachweismethode für Erreger ist die Polymerase-Kettenreaktion mit anschließender Gelelektrophorese. Mit der PCR können DNA-Sequenzen von mutmaßlichen Erregern vervielfältigt und dann nachgewiesen werden. Eine PCR durchläuft 20 bis 50 Zyklen in mehreren Schritten. Zuerst werden die DNA-Doppelstränge durch Erhitzen auf 94 bis 96 °C denaturiert. Dann folgt die Primerhybridisierung, bei der sich die Primer an die Ziel-DNA anlagern, von denen der komplementäre DNA-Strang durch die DNA-Polymerase vervollständigt wird. Die ursprünglich vorliegende DNA wird exponentiell vermehrt, mit einer Agarose-Gelelektrophorese anhand ihrer Größe getrennt und mit bekannten Banden verglichen und identifiziert (35). Dieses Verfahren kann als Multiplex PCR auch mehrere DNA-Sequenzen gleichzeitig in einer Reaktion nachweisen. Hierbei werden

typische Erreger gebündelt untersucht, was zu einer schnelleren Diagnose führen kann (67).

Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis von Erregern ist das DNA-Microarray, eine Technik, um die DNA von verschiedenen Organismen gleichzeitig nachzuweisen. Auf eine Platte, dem Microarray, werden DNA-Sequenzen gebunden. Wird die Platte in eine Lösung mit dem Probenmaterial getaucht, binden komplementäre freie DNA Stränge an den gebundenen DNA-Sequenzen. Die gebundenen Stellen können dann detektiert und einem Mikroorganismus zugeordnet werden (59).

Um Schimmelpilze wie *Aspergillus* zu detektieren, eignet sich ein Test zum Nachweis von Galactomannan, einer Substanz aus verzweigten Kohlenhydratketten, die in der Zellwand der Pilze vorkommt. Mittels double-sandwich Enzyme-linked Immunosorbent Assay können bereits geringe Mengen der Substanz nachgewiesen werden (61).

1.11 Maßnahmen bei Fieber in Neutropenie

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität bei Patienten mit febriler Neutropenie entwickelte die Abteilung für Infektiologie der Klinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Köln einen Verfahrens-Algorithmus (8). Dieser Algorithmus ist im Wesentlichen in drei Phasen unterteilt: Prophylaxe, First Line Therapie und Second Line Therapie.

1.11.1 Prophylaxe

Bei allen neu stationär aufgenommenen Patienten wird eine Stuhlprobe untersucht, um Vancomycin-resistente Enterokokken und Extended Spectrum beta-Lactamasen (ESBL) produzierende Enterobacteriaceae nachzuweisen. Bei Nachweis dieser Keime besteht für die Patienten ein höheres Sepsis-Risiko (50).

Patienten mit einer Neutropenie bis zu zehn Tagen und der Erwartung diese Dauer nicht zu überschreiten sowie einem MASCC-Score > 20 erhalten vorerst keine antiinfektive Prophylaxe. Wenn gleichzeitig Alemtuzumab, Idelalisib, Fludarabin oder ein Glucocorticoid für über 21 Tage verabreicht wird, beziehungsweise die Neutropenie für über zehn Tage besteht, wird prophylaktisch Cotrimoxazol 960 mg montags, mittwochs und freitags per os verabreicht (38). Neutropenen Patienten, die eine Induktionstherapie für eine akute myeloische Leukämie oder ein

myelodysplastisches Syndrom (MDS) erhalten, die eine schwere aplastischen Anämie haben oder eine palliative MDS-Therapie bekommen, wird zusätzlich Posaconazol 300 mg zweimal täglich am ersten Tag und 300 mg einmal täglich an den Folgetagen per os verabreicht (10).

Laut der internen Verfahrensanleitung werden Patienten, die sich einer autologen Stammzelltransplantation unterziehen, hiernach mit Cotrimoxazol 960 mg dreimal pro Woche und Valaciclovir 500 mg dreimal täglich prophylaktisch bis Tag 100 nach Transplantation therapiert (8).

1.11.2 Diagnostik bei Fieber in Neutropenie

Sollte es trotz Prophylaxe zu Temperaturen über 38 °C, dem Fieber in Neutropenie, kommen, muss weitere Diagnostik durchgeführt werden. Bei jedem febrilen Patienten werden zentrale und periphere Blutkulturen für aerobe und anaerobe Pathogene abgenommen, bebrütet und mikrobiologisch untersucht.

Die weitere Diagnostik wird je nach zusätzlicher Symptomatik angeordnet. Bei klinischem Nachweis einer Mukositis sollte ein Abstrich auf Herpes simplex Virus sowie fungale Erreger entnommen und untersucht werden. Wenn der Patient abdominelle Schmerzen oder Stuhlunregelmäßigkeiten angibt, wird ein Ultraschall des Bauchraums durchgeführt. Liegt die Krankenhausaufnahme weniger als 72 Stunden zurück, sollte der Urin auf das Legionellen-Antigen untersucht werden. Bei respiratorischen Symptomen der unteren Atemwege ist eine Darstellung der Lunge mittels Computertomografie erforderlich, um etwaige Infiltrate frühzeitig zu erkennen. Hierfür wurde ein eigener CT-Algorithmus kreiert, da Patienten mit febriler Neutropenie häufig an einer Pilzpneumonie leiden. Werden in der Lunge Rundherde, Halos, Kavernen oder Air-Crescent Zeichen nachgewiesen, kann dies bereits ein Hinweis auf eine Infektion mit *Aspergillus spp.* sein (82). Eine Aspergillusinfektion kann anhand der Diagnostik in drei Klassen eingeteilt werden: "proven," "probable," und "possible" (19). CT-Untersuchungen des Thorax sollten nach 7 sowie nach 14 Tagen wiederholt werden, um eine mögliche Progression der Infiltrate darstellen zu können.

Um den Erreger mit größerer Sicherheit zu identifizieren, sollte eine BAL durchgeführt werden. Die Proben sollten auf bakterielle Erreger, Pilze, atypische

Pneumonieerreger, respiratorische Viren, Mykobakterien und Galactomannan untersucht werden (8).

1.11.3 Therapieprinzipien

Nachgewiesene Erreger sollten mit spezifischen Antiinfektiva behandelt werden. Besonders der Nachweis einer invasiven Aspergillose sollte zur schnellen Therapie mit antifungalen Mitteln, wie Isavuconazol, liposalem Amphotericin B oder Voriconazol führen (11, 34, 52). Auch, wenn es nicht möglich ist, einen Erreger zu isolieren, muss schnellstmöglich mit einer empirischen Therapie begonnen werden.

1.11.4 First Line Therapie

Patienten mit kurz andauernder Neutropenie (< 10 Tage) und MASCC-Score > 20, welche bisher keine Fluorchinolon-Therapie erhielten und die weder mit ESBL-Bakterien, noch mit Methicillin-Resistentem Staphylokokkus Aureus (MRSA) besiedelt sind, erhalten als Standardtherapie Ciprofloxacin 500 mg sowie Amoxicillin/Clavulansäure 875/125 mg zweimal täglich per os (25). Eine ambulante Therapie kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient innerhalb von 30 Minuten das Krankenhaus erreichen kann, nicht alleine zuhause ist und sich keine starke Verschlechterung innerhalb der ersten Stunde nach Fieberbeginn zeigte (27).

Alle anderen neutropenen Patienten erhalten täglich Ceftriaxon 2 g und Gentamicin 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös (9).

Nach autologer Stammzelltransplantation wird dem neutropenen Patienten mit Fieber Piperacillin/Tazobactam 4/0,5 g dreimal täglich intravenös verabreicht (66).

Kann MRSA nachgewiesen werden, muss die Therapie mit zweimal täglich Vancomycin 1 g intravenös eskaliert werden. Bei Nachweis von ESBL-Bakterien wird statt Ceftriaxon dreimal täglich Meropenem 1 g intravenös verabreicht (50).

1.11.5 Second Line Therapie

Sollte es innerhalb von 96 Stunden zu keiner Symptombesserung gekommen sein, muss die komplette Diagnostik wiederholt werden und die Therapie wird auf die Second Line Therapie eskaliert. Jeder Patient wird jetzt mit dreimal täglich Piperacillin/Tazobactam 4/0,5 g intravenös therapiert. Eine weitere Medikamentenumstellung wird nicht empfohlen (28).

Die antiinfektive Therapie kann bei fehlendem Nachweis eines Pneumonieerregers und Verbesserung des klinischen Zustandes des Patienten beendet werden. Objektive Kriterien sind der Anstieg der neutrophilen Granulozyten und die Temperatursenkung auf $< 38\text{ °C}$ für > 48 Stunden oder kein erneutes Fieber innerhalb von 7 Tagen (28).

1.12 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Wie oben dargestellt, stellt die Pneumonie für Patienten mit Neutropenie eine große Bedrohung dar. Zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit NPS ist die frühzeitige Detektion des ursächlichen Erregers von herausragender Wichtigkeit, damit schnellstmöglich eine spezifische Therapie eingeleitet werden kann.

Besondere Bedeutung in der Erregerdiagnostik hat die bronchoalveoläre Lavage, welche in der vorliegenden Arbeit beleuchtet wurde. Ziel dieser Studie war es, das Spektrum der Pneumonieerregers bei immunsupprimierten Patienten darzustellen sowie die Nachweisrate der einzelnen Erregergruppen bei Diagnostik mittels BAL zu untersuchen. Ein besonderes Augenmerk galt zudem der Frage, inwiefern die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden der mittels der BAL gewonnenen Proben einen Einfluss auf die Ergebnisse hatten. Des Weiteren wurden die Erregerspektren beim Vorliegen unterschiedlicher Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Grunderkrankung verglichen. Auch die Auswirkungen der verschiedenen Erregergruppen auf die laborchemischen Entzündungsparameter, die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Fieber- und Aphasiedauer wurden untersucht.

Zur Untersuchung des Outcomes der Patienten wurden die Endpunkte Tod, Verlegung auf die Intensivstation und Intubation des Patienten nach 14, 28 und 84 Tagen festgelegt und beim Vorliegen der verschiedenen Erregergruppen verglichen.

Insgesamt soll mit Hilfe der vorliegenden Arbeit ein besseres Verständnis für die Erreger des NPS sowie deren Diagnostik mittels BAL generiert werden, sodass letztlich durch eine Optimierung der Therapie eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit NPS erreicht werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit umfasst Patienten, die im Zeitraum vom 24.07.2008 bis zum 26.09.2014 stationär auf der infektiologischen Station 15.1a der Klinik für Innere Medizin I (Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie, Internistische Intensivmedizin) der Universität zu Köln behandelt wurden. Bei allen Patienten stand eine Pneumonie im Vordergrund.

2.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren:

- Computertomographisch diagnostiziertes Lungeninfiltrat,
- durchgeführte bronchoalveoläre Lavage mit Untersuchung des gewonnenen Materials und
- immunsupprimierende Erkrankung oder Therapie.

2.3 Cologne Cohort of Neutropenic Patients

Als Quelle von Patientendaten und -parametern diente in dieser Arbeit die Kohorte Cologne Cohort of Neutropenic Patients (CoCoNut).

Das Projekt CoCoNut ist ein epidemiologisches Forschungsprojekt der Klinik für Innere Medizin I der Universität Köln unter der Leitung von Universitätsprofessor Dr. med. Jörg Janne Vehreschild. Seit 1995 werden fortlaufend in einer Microsoft SQL Datenbank Fälle von Patienten, mit folgenden Einschlusskriterien, retrospektiv nach ihrer Entlassung gesammelt und dokumentiert.

Die Einschlusskriterien in die Kohorte wurden wie folgt definiert:

1. Der Patient befindet sich in Behandlung der Klinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Köln
2. Der Patient weist eine oder mehrere der folgenden Konditionen auf:
 - a. Erhalt einer Immun- und/oder Chemotherapie
 - b. Neutropenie, definiert als Neutrophile $< 500 /\mu\text{l}$ oder Leukozyten $< 1000 /\mu\text{l}$ oder nicht bestimmbar
 - c. Maligne hämatologische oder onkologische Erkrankung

Das Projekt wurde mit dem Ziel der Verbesserung des klinischen Outcomes von Patienten mit febriler Neutropenie und maligner Tumorerkrankung ins Leben gerufen. Im Vordergrund steht die Schaffung einer zahlenstarken longitudinalen Kohorte von Patienten mit den genannten Einschlusskriterien. Anhand dieser Kohorte können die identifizierten Erregergruppen von opportunistischen Infektionen über einen langen Zeitraum beobachtet, beschrieben und Risikofaktoren eruiert werden. Des Weiteren können die diagnostischen Maßnahmen bewertet werden und gegebenenfalls als Resultat angepasst werden.

Die Daten werden zum Teil automatisch per direktem elektronischem Import aus den Klinikdatenbanken gesammelt. Der größere Teil der Dokumentation erfolgt jedoch durch geschulte Mitarbeiter der Klinik für Innere Medizin I aus den routinemäßig geführten Stationsakten ohne direkten Patientenkontakt.

Folgende Daten und Parameter werden dokumentiert:

- Grunderkrankung mit aktueller Therapie und Status
- Nebenerkrankungen
- Alter, Gewicht, Größe
- Klinische Verlaufsdaten (Temperatur, Blutdruck, Puls, Stuhlgang)
- Laborparameter
- Medikation
- Ergebnisse infektionsrelevanter Diagnostik, u.a. Virologie, Mikrobiologie, Radiologie, Nuklearmedizin und Pathologie

Zur Vermeidung eines unerlaubten Zugriffs durch Dritte liegt die Datenbank auf einem geschützten Bereich des Kliniknetzwerks und ist nur durch interne Arbeitsstationen erreichbar. Des Weiteren ist eine Anmeldung mit individueller ID und Passwort durch den dokumentierenden Nutzer nötig und der Projektleiter wird über jeden Datenbankzugriff in Echtzeit per E-Mail informiert.

Eine Anonymisierung der Patientendaten erfolgt nach dessen Versterben oder nach zweijähriger Inaktivität. Die Gefahr der Reidentifizierung durch die erfassten Daten ist bei ca. 4.000 Fällen pro Jahr, die sich aufgrund etablierter Versorgungsstandards sehr ähneln, gering.

Um die Dokumentationsqualität zu gewährleisten, werden alle Mitarbeiter ausführlich geschult und durch Stichproben kontrolliert.

Alle dokumentierten Daten werden im normalen stationären Betrieb erfasst und die Auswertung erfolgt nach Entlassung des Patienten. So kann den Patienten kein Schaden durch etwaiges Abweichen von der Standardtherapie entstehen.

2.4 Gesammelte Daten

Die ermittelten Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel gesammelt. Die Namen der Patienten wurden mit einer numerische ID ersetzt, um Anonymität zu gewährleisten.

Folgende Daten wurden aus der Datenbank entnommen:

- Alter zum Zeitpunkt der BAL
- Geschlecht
- Grunderkrankung
- Beobachtungszeitraum
- Tag der BAL
- Sterbedatum
- Intubationsdatum
- Datum der Verlegung auf die Intensivstation
- Krankenhausaufenthalt in Tagen
- Aplasiedauer in Tagen definiert als Neutrophile $< 500 /\mu\text{l}$ oder Leukozyten $< 1000 /\mu\text{l}$ oder nicht bestimmbar
- Fieberdauer in Tagen definiert als mindestens $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mindestens einmalig pro Tag

Die CT-Aufnahmen der Lunge wurden ausgewertet, und das Vorhandensein von folgenden Merkmalen wurde aus der Datenbank entnommen:

- Infiltrate
- Rundherde
- Halo-Zeichen
- Air-Crescent-Zeichen
- Kavernen
- Wedge-Zeichen
- Pleuraergüsse

Aus dem Labor, der Mikrobiologie und der Virologie der Universitätsklinik Köln wurden folgende Daten in die Datenbank eingespeist:

- C-reaktives Protein in mg/dl am Tag der BAL, oder falls nicht vorhanden +/- 1 Tag
- Procalcitonin in µg/l am Tag der BAL, oder falls nicht vorhanden +/- 1 Tag
- Bakterielle Erreger, die in der BAL detektiert wurden
- Virale Erreger, die in der BAL detektiert wurden
- Fungale Erreger, die in der BAL detektiert wurden

Aus der Mikrobiologie der Universitätsklinik Mannheim stammten folgende Daten:

- Fungale Erreger, die in der BAL detektiert wurden

Aus der Virologie der Universitätsklinik Bonn stammten folgende Daten:

- Virale Erreger, die in der BAL detektiert wurden

Aus dem Labor Synlab in Prag stammten folgende Daten:

- Bakterielle Erreger, die in der BAL detektiert wurden
- Fungale Erreger, die in der BAL detektiert wurden

2.5 Computertomographie

Die Computertomographie ist ein radiologisches Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern. Aus vielen Winkeln werden Röntgenaufnahmen gemacht, die mittels Computer zu einem dreidimensionalen Bild zusammengefügt werden.

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde in der Radiologie der Universitätsklinik Köln eine computertomographische Aufnahme des Thorax erstellt. Diese wurden von Radiologen und Internisten hinsichtlich eines vorliegenden Infiltrates und weiterer Zeichen eines pulmonalen Infektes befundet.

2.6 Bronchoalveoläre Lavage

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde eine BAL gemäß der Beschreibung in Kapitel 1.9.6 durchgeführt und das gewonnene Material wurde auf Pneumonieerreger untersucht.

2.7 Untersuchende Institute

Die gewonnenen BAL-Proben wurden im Rahmen des normalen Stationsbetriebes an der Universitätsklinik Köln in der Mikrobiologie und Virologie auf Erreger untersucht. Im Rahmen dieser und weiteren Studien wurden ergänzend Proben an externe Institute zur Begutachtung gesendet.

2.7.1 Universitätsklinik Köln

Die BAL-Proben wurden an der Universitätsklinik Köln in folgender Weise untersucht.

In der Mikrobiologie wurden die Proben nativ und nach Gram-Färbung lichtmikroskopisch begutachtet. Ebenso wurden Kulturen angelegt und im Verlauf mikroskopisch begutachtet. Hier wurde der Fokus auf pulmonal relevante Erreger, wie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus* und *Pneumocystis jiroveci* gelegt.

Des Weiteren sollte mittels PCR die DNA von *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterien spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis jiroveci* sowie fungale Erreger wie *Aspergillus spp.* detektiert werden. Serologisch sollten *Aspergillus spp.* auch mittels Aspergillus-Antigen-Test nachgewiesen werden.

Weitere Proben wurden in der Virologie mittels PCR auf folgende Viren untersucht: Influenza-, Parainfluenza-, Adeno-, Corona-, Entero- und Respiratory-Syncytial-Virus.

2.7.2 Universitätsklinik Mannheim

An der Mikrobiologie der Universitätsklinik Mannheim sollte mittels Nested-PCR *Aspergillus spp.*-DNA und mittels DNA-Microarray Analyse *Candida spp.*-DNA nachgewiesen werden. Nur der Nachweis von *Aspergillus spp.* wurde als relevanter Erreger für eine Pneumonie gewertet.

2.7.3 Universitätsklinik Bonn

In der Virologie der Universitätsklinik Bonn wurden die Proben mittels PCR untersucht. Mittels Real Time PCR (RT-PCR) sollte Influenzavirus A und B nachgewiesen werden. Mittels PCR sollten Parainfluenzaviren 1-4, Respiratory-Syncytial-Virus, humane Metapneumovirus, Coronavirus (NL63, OC43, 229E, HKU1), Rhinovirus, Enterovirus, Adenovirus und Parechovirus nachgewiesen werden.

2.7.4 Synlab Prag

In dem Labor Synlab in Prag wurde eine quantitative RT-PCR utilized. Mit dem FungiPlexX System konnten die Erreger *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida dubliniensis*, *Candida inconspicua*, *Candida lusitanae*, *Candida (Pichia) fabianii*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida (Pichia) guilliermondii*, *Fusarium spp.*, *Cladosporium cladosporioides*, *Pneumocystis jiroveci*, *Mucoraceae (Rhizopus microsporus, Rhizopus oryzae, Mucor plumbeus, Mucor indicus)*, *Cryptococcus spp. (Cryptococcus aureus, Cryptococcus carnescens, Cryptococcus flavescens, Cryptococcus neoformans)*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus spp. (Aspergillus flavus, Aspergillus oryzae, Aspergillus nidulans, Aspergillus versicolor, Aspergillus ustus, Aspergillus cervinus, Aspergillus candidus, Aspergillus niger und Aspergillus terreus)* nachgewiesen werden. Für die Auswertung wurden alle Nachweise von *Candida. spp* als nicht relevant eingestuft und eliminiert.

Mit dem BactoPlexX System konnten folgende gramnegative Erreger nachgewiesen werden: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae/aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa/putida*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Ebenso wurden folgende grampositive Erreger nachgewiesen: *Staphylococcus aureus*, Koagulase negative Staphylokokken (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. intermedius*, *S. xylosus*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp. (S. agalactiae, S. anginosus, S. constellatus, S. dysgalactiae, S. infantarius, S. intermedius, S. minor, S. mitis, S. mutans, S. oligofermentans, S. oralis, S. parasanguinis, S. peroris, S. pseudopneumoniae, S. pyogenes, S. salivarius, S. sanguinis, S. thermophilus, S. viridans)*, *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis*. Die Koagulase negativen Staphylokokken wurden als Kolonisierende Bakterien gewertet und flossen nicht in die Statistik mit ein. Des Weiteren wurden Enterokokken nicht als Pneumonieerreger berücksichtigt.

2.8 Endpunkte

Als Endpunkte wurde das Eintreten folgender Komplikationen gewertet:

1. Tod des Patienten
2. Verlegung auf die Intensivstation
3. Intubation des Patienten

Die Endpunkte wurden nach 14, 28 und 84 Tagen erfasst.

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24.

Variablen mit kontinuierlichen Messwerten, beispielsweise das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der BAL, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie Fieber- und Apnoedauer, wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen. Zudem wurden der Median sowie das Minimum und Maximum angegeben. Die Variablen CRP und PCT wurden mit Hilfe des t-Tests verglichen, es wurde der Mittelwert mit Minimum und Maximum angegeben.

Kategoriale Variablen, wie die Alters- und Apnoeklassen, Geschlecht, Grunderkrankungen und den Endpunkten, wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Es wurden die absoluten Zahlen und der Prozentanteil angegeben.

Bei allen Testungen wurden zum Vergleich der Variablen zwei Hypothesen aufgestellt. Die Nullhypothese besagte, dass die Variablen unabhängig sind, während die Alternativhypothese besagte, dass eine Abhängigkeit zwischen den Variablen besteht. Die Nullhypothese wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ verworfen und eine signifikante Abhängigkeit der Variablen wurde angenommen.

Die Variablen, die ein signifikantes ($p < 0,05$) bis grenzwertig signifikantes ($p < 0,1$) Ergebnis zeigten, wurden mit einer Cox-Regressionsanalyse bis zum Eintreten einer der Endpunkte - Versterben, Verlegung auf die Intensivstation oder Intubation - innerhalb von 42 Tagen analysiert. Mit dieser Analyse wurde der Einfluss der einzelnen Variablen auf das Eintreten eines Endpunktes geschätzt, um mögliche negative Prädiktoren für ein schlechteres Outcome aufzuzeigen.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Daten des Gesamtkollektivs

Die folgende Tabelle stellt das Gesamtkollektiv aller 256 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, dar.

	<i>n=256</i>
Alter	54,82 (19,21-76,73) ¹
Altersklassen	
< 40 Jahre	60 (23,4 %) ²
40-65 Jahre	135 (52,7 %) ²
> 65 Jahre	61 (23,8 %) ²
Geschlecht	
männlich	161 (62,9 %) ²
weiblich	95 (37,1 %) ²
Grunderkrankungen	
Akute Leukämien (AL)	114 (44,5 %) ²
Non Hodgkin Lymphom (NHL)	71 (27,2 %) ²
Hodgkin Lymphom (HL)	21 (8,2 %) ²
Solider Tumor / Carcinoma of unknown primary	16 (6,3 %) ²
HIV	14 (5,5 %) ²
Sonstige hämatologische Erkrankungen	13 (5,1 %) ²
Sonstige internistische Erkrankungen	7 (2,7 %) ²

Tabelle 2: Baseline-Daten des Gesamtkollektivs

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent)

Die eingeschlossenen Patienten wiesen zum Zeitpunkt der BAL-Untersuchung ein medianes Alter von 54 Jahren auf. Die Spanne war jedoch relativ breit mit einem Minimum von 19 und einem Maximum von 76 Jahren. Zur weiteren Abgrenzung wurde das Kollektiv in drei normalverteilte Altersgruppen aufgeteilt, die unter 40-jährigen, die 40- bis 65-jährigen und die über 65-jährigen Patienten.

Der Anteil an Männern war in dieser Studie mit 62,9 % größer als der Anteil an Frauen.

Der größte Teil der Grunderkrankungen bestand aus hämatologischen Leiden wie die akuten myeloischen und lymphatischen Leukämien, das Non Hodgkin Lymphom und das Hodgkin Lymphom sowie sonstige hämatologische Erkrankungen, wie die chronische myeloische Leukämie, das myelodysplastische Syndrom und die aplastische Anämie. Weniger häufige Erkrankungen in der Studie waren solide Tumore und Carcinoma of unknown primary (CUP), HIV-Infektion sowie andere internistische Erkrankungen einhergehend mit hoher Infektanfälligkeit.

3.2 Erreger

Alle mittels BAL detektierten Erreger wurden erfasst und in der folgenden Tabelle, aufgeteilt auf die untersuchenden Institute, aufgelistet.

	Köln	Mannheim	Bonn	Prag
Bakterien				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	-	-	-
<i>Chryseobacterium gleum</i>	1	-	-	-
<i>Citrobacter koseri</i>	2	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	-	-	2
<i>Escherichia coli</i>	6	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	-	-	-
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	-	-	-
<i>Hafnia alvei</i>	1	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	-	-	3
<i>Legionella pneumophila</i>	1	-	-	-
<i>Mycobacterium avium</i>	2	-	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	-	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	-	-	1
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	-	-	-
<i>Proteus penneri</i>	1	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	-	-	1
<i>Serratia marcescens</i>	1	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	-	-	3
MRSA	1	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	-	-	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	-	-	22
Viren				
Coronavirus	2	-	9	-
Enterovirus	-	-	5	-
Influenzavirus	9	-	12	-
Parainfluenzavirus	2	-	16	-
Rhinovirus	9	-	26	-
Respiratory Syncytial Virus	2	-	5	-
Cytomegalievirus	1	-	-	-
Bocavirus	1	-	-	-
Adenovirus	1	-	-	-
Pilze				
<i>Aspergillus spp.</i>	93	19	-	14
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	9	-	-	9

Tabelle 3 Relevante Pneumonieerreger

Fusobacterium nucleatum, *Moraxella catarrhalis* und *Porphyromonas spp.* waren am ehesten als Teil der oropharyngealen Schleimhautflora zu werten, sodass diese Erreger in der vorliegenden Studie nicht als relevanter Erreger betrachtet wurden. Auch *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* wurden

nicht als Pneumonieerreger gewertet (18). Bei den Pilzen wurden die nachgewiesenen Candidaspezies *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, und *C. tropicalis*, sowie *Mucor racemosus* und *Rhizopus microsporus* *Cladosporium cladosporioides* ebenfalls als nicht ursächliche Erreger für eine Pneumonie gewertet (18).

So konnten die Daten nach Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines Pneumonieerregers sowie nach der Erregerart getrennt werden, wie in nachfolgendem Flowchart gezeigt.

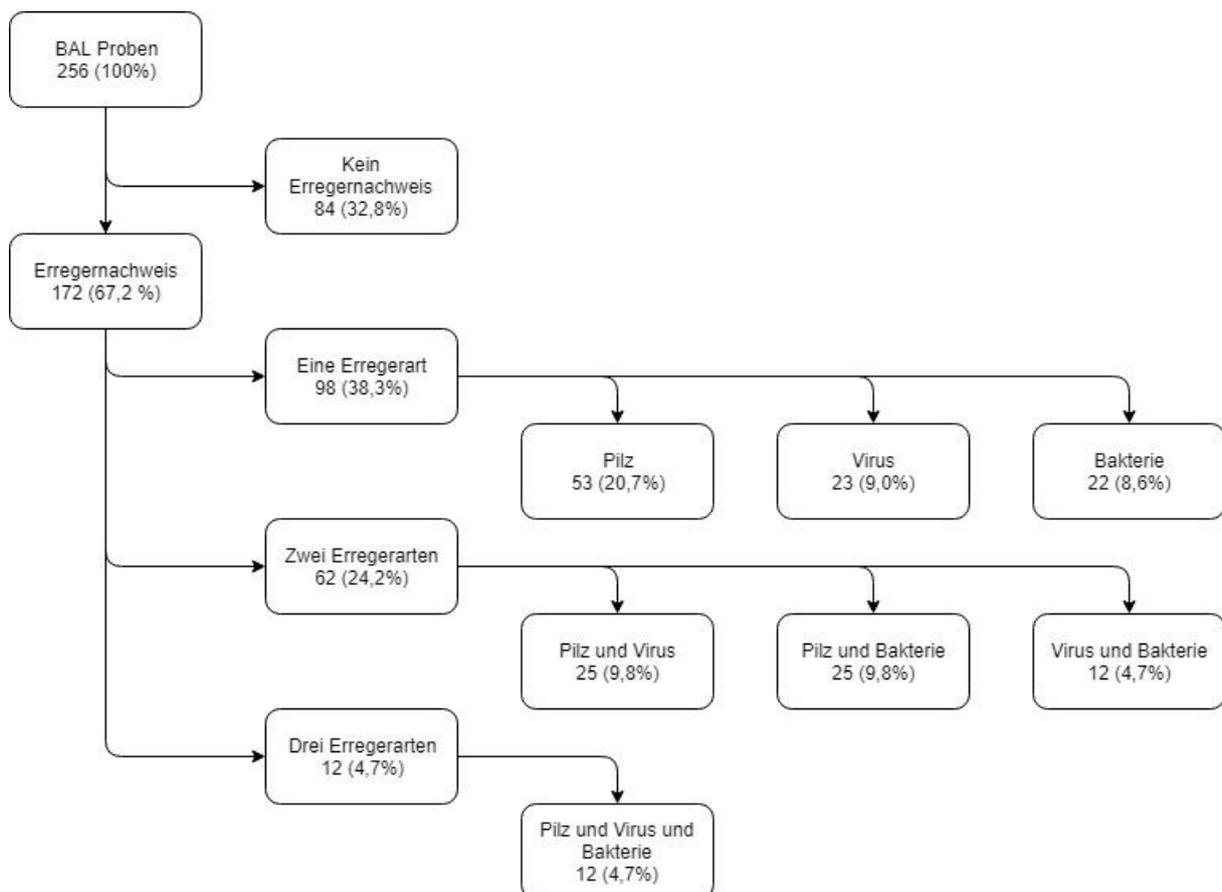


Abbildung 1 Flowchart Erregerartenaufteilung

Hier zeigte sich, dass in zwei Drittel der Fälle (67,2 %) mindestens ein für eine Pneumonie relevanter Erreger und nur in einem Drittel der Fälle (32,8 %) kein Erreger in der BAL nachgewiesen werden konnte. In fast der Hälfte aller untersuchten Proben (44,9 %) und in zwei Drittel der positiven Proben (66,8 %) konnte ein Pilz nachgewiesen werden. Darauf folgte der Nachweis von Viren (28,1 % der gesamten Proben und 41,8 % der positiven Proben) und Bakterien (27,7 % der gesamten Proben und 41,3 % der positiven Proben).

3.3 Ergebnisse der verschiedenen Institute

Die Proben wurden an unterschiedlichen Laboren mit Hilfe verschiedener Testverfahren untersucht. Anhand der folgenden Tabelle ist ersichtlich, dass mit ergänzender externer Diagnostik eine größere Anzahl an Erregerarten nachgewiesen werden konnte.

	<i>Positiver Befund</i>	<i>Negativer Befund</i>	<i>p-Wert</i>
Basisdiagnostik Köln (n=255)	128 (50,2 %) ¹	127 (49,8 %) ¹	
Basisdiagnostik plus Mannheim (n=140)	83 (59,3 %) ¹	57 (40,7 %) ¹	<0,001²
Basisdiagnostik plus Bonn (n=205)	123 (60,0 %) ¹	82 (40,0 %) ¹	<0,001²
Basisdiagnostik plus Prag (n=69)	56 (81,2 %) ¹	13 (18,8 %) ¹	<0,001²

Tabelle 4: Ergebnisse aus Köln und in Kombination mit den verschiedenen Instituten

¹n (Prozent), ²Chi-Quadrat-Test

Die umfangreiche Basisdiagnostik in Köln zeigte bei 255 Fällen in etwa der Hälfte des untersuchten Materials einen positiven Befund. Hier wurden die Proben Direktmikroskopisch und nach Anlage von Kulturen mittels Gram-Färbung begutachtet. Des Weiteren wurde eine PCR auf *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* und *Pneumocystis jiroveci*, sowie auf Influenza-, Parainfluenza-, Adeno-, Corona-, Entero- und Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) durchgeführt und das Aspergillus-Antigen nachgewiesen.

Wenn man die Ergebnisse aus der Basisdiagnostik Köln und der Diagnostik aus Mannheim zusammen betrachtete, war in 59 % des untersuchten Materials ein positiver Befund nachzuweisen. Bei diesem Datensatz kamen jedoch mit 140 Proben deutlich weniger Daten zusammen. In Addition zur Basisdiagnostik Köln führte die Universitätsklinik Mannheim eine Diagnostik auf fungale Erreger, mit einer Nested-PCR auf *Aspergillus spp.*-DNA und einer DNA-Microarray Analyse auf *Candida spp.*-DNA, durch.

Die Basisdiagnostik Köln zusammen mit der Diagnostik aus Bonn zeigte ebenfalls in 60 % der 205 untersuchten Proben positive Befunde. Die Untersuchung in Bonn wurde ausschließlich auf Viren durchgeführt. Mit einer RT-PCR wurden Influenzavirus A und B nachgewiesen und mit einer PCR wurden Parainfluenzavirus 1-4, RSV, humane Metapneumovirus, Coronavirus, Rhinovirus, Enterovirus, Adenovirus und Parechovirus nachgewiesen.

Wenn die Basisdiagnostik Köln mit der Diagnostik aus Prag zusammen betrachtet wurde, konnte bei 81 % der 69 Proben ein positiver Befund nachgewiesen werden. Das Labor in Prag nutzte zusätzlich zur Basisdiagnostik eine RT-PCR um fungale und bakterielle Erreger zu detektieren.

3.4 Differenzen beim Erregernachweis in verschiedenen Laboren

Das mittels der BAL entnommene Material wurde in verschiedenen Laboren mit zum Teil unterschiedlichen Untersuchungsmethoden analysiert. Dabei kam es zu einigen Differenzen der Ergebnisse, wie die folgenden Tabellen darstellen. Zum Teil konnte ein Erreger nur in einem der Labore nachgewiesen werden, in seltenen Fällen wurden bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden gar verschiedene Erreger detektiert.

3.4.1 Bakterien

Auf Bakterien wurde in Köln und in Prag untersucht. Während in Köln eher die traditionellen Nachweismethoden verwendet wurden, setzte das Synlab Labor in Prag ausschließlich auf eine RT-PCR.

	<i>n</i> =256
Kein Test durchgeführt	1 (0,4 %) ¹
Ein Test durchgeführt (Köln oder Prag)	186 (72,6 %) ¹
Kein Erreger	154 (60,2 %) ¹
Ein Erreger	32 (12,5 %) ¹
Zwei Tests durchgeführt (Köln und Prag)	69 (27,0 %) ¹
Kein Erreger	30 (11,7 %) ¹
Kein Erreger und ein Erreger	34 (13,3 %) ¹
Zwei identische Erreger	3 (1,2 %) ¹
Zwei verschiedene Erreger	2 (0,8 %) ¹

Tabelle 5 Testdifferenz der Labore Köln und Prag bei Bakterien

¹n (Prozent)

Hier fällt auf, dass nur in einem sehr geringen Prozentsatz unterschiedliche Erreger nachgewiesen wurden (0,8 %). Häufiger wurde jedoch der vermutlich ursächliche Erreger nur in einem der Labore bei unterschiedlicher Methodik nachgewiesen.

3.4.2 Viren

Die Proben wurden auf Viren an den Universitätskliniken in Köln und in Bonn in der jeweiligen Virologie mittels einer PCR untersucht.

	<i>n=256</i>
Kein Test durchgeführt	2 (0,8 %) ¹
Ein Test durchgeführt (Köln oder Bonn)	56 (21,9 %) ¹
Kein Erreger	52 (20,3 %) ¹
Ein Erreger	4 (1,6 %) ¹
Zwei Tests durchgeführt (Köln und Bonn)	198 (77,3 %) ¹
Kein Erreger	130 (50,8 %) ¹
Kein Erreger und ein Erreger	49 (19,1 %) ¹
Zwei identische Erreger	18 (7,0 %) ¹
Zwei verschiedene Erreger	1 (0,4 %) ¹

Tabelle 6: Testdifferenz der Labore Köln und Bonn bei Viren

¹n (Prozent)

Hier konnte bei einer Vielzahl der Proben beide Tests durchgeführt werden, nach Durchführung beider Tests mit gleicher Methodik zeigte sich zudem eine große Übereinstimmung von fast 75 % der Tests.

3.4.3 Pilze

Diagnostische Tests auf Pilze wurden in Köln, Mannheim und in Prag durchgeführt. In Köln wurde neben einer PCR auch die Direktmikroskopie und Gram-Färbung angewendet, während Mannheim und Prag auf eine PCR setzte.

	<i>n=256</i>
Ein Test durchgeführt (Köln, Mannheim oder Prag)	102 (39,8 %) ¹
Kein Erreger	71 (27,7 %) ¹
Ein Erreger	31 (12,1 %) ¹
Zwei Tests durchgeführt (Köln, Mannheim u./o. Prag)	95 (37,1 %) ¹
Kein Erreger	46 (18,0 %) ¹
Kein Erreger und ein Erreger	40 (15,6 %) ¹
Zwei identische Erreger	8 (3,1 %) ¹
Zwei verschiedene Erreger	1 (0,4 %) ¹
Drei Tests durchgeführt (Köln, Mannheim und Prag)	59 (23,1 %) ¹
Kein Erreger	22 (8,6 %) ¹
2x kein Erreger und ein Erreger	27 (10,6 %) ¹
1x kein Erreger und 2x ein Erreger	7 (2,7 %) ¹
Drei identische Erreger	2 (0,8 %) ¹
Zwei verschiedene Erreger und kein Erreger	1 (0,4 %) ¹

Tabelle 7: Testdifferenz der Labore Köln, Mannheim und Prag bei Pilzen

¹n (Prozent)

Bei differierender Methodik zeigten sich erneut einige Differenzen, jedoch wieder selten der Nachweis verschiedener Erreger. Bei 95 Fällen, in denen zwei Tests durchgeführt wurden, gab es in 43 % der Fälle Differenzen. Bei 59 Fällen in denen drei Tests durchgeführt wurden, gab es in 59 % der Fälle Differenzen. Hier wurde in

den meisten Fällen der vermutlich ursächliche Erreger nur in einem der Labore bei unterschiedlicher Methodik nachgewiesen.

3.5 Entzündungsparameter, Zeiten und Endpunkte des Gesamtkollektivs

Die in der folgenden Tabelle dargestellten Werte wurden aus dem gesamten Patientenkollektiv berechnet.

	<i>n=256</i>
Entzündungsparameter	
CRP in mg/dl am (+/- 1) Tag der BAL	125,652 (3,3-408,7) ¹
PCT in µg/l am (+/- 1) Tag der BAL	1,198 (0-19,3) ²
Zeiten	
Aufenthalt in Tagen	38 (3-139) ²
Fieberdauer in Tagen	5 (0-62) ²
Aplasiedauer in Tagen	12,5 (0-95) ²
Aplasielassen	
Keine Aplasie	76 (29,7 %) ³
< 7 Tage	29 (11,3 %) ³
> 7 Tage	151 (59 %) ³
Endpunkt eingetreten (Tod, Intensivstation, Intubation)	
Nach 14 Tagen	47 (18,4 %) ³
Nach 28 Tagen	59 (23,0 %) ³
Nach 84 Tagen	83 (32,4 %) ³

Tabelle 8: Entzündungsparameter, Zeiten und Endpunkte des Gesamtkollektivs
¹Mittelwert (Minimum-Maximum), ²Median (Minimum-Maximum), ³n (Prozent)

Als wichtige Entzündungsparameter bei pulmonalem Infiltrat wurde das C-reaktive Protein bestimmt, das im Mittel bei 125,652 mg/dl lag. Es wurde zudem das Procalcitonin im Serum bestimmt, das im Mittel bei 1,198 µg/l lag.

Als Marker für die Schwere der Erkrankung wurde die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und die mediane Zeit, in der die Patienten fieberten, in Tagen dokumentiert. Fieber wurde dabei als eine Körpertemperatur von über 38,0 °C definiert. Die mediane Zeit, in der die Patienten eine Aplasie aufwiesen, wurde als Marker für die erhöhte Infektanfälligkeit ebenfalls dokumentiert. Zur besseren Differenzierung wurden hier Gruppen gebildet: 76 (29,7 %) Patienten wiesen keine Neutropenie während der Beobachtung auf. 29 (11,3 %) befanden sich für 1-7 Tage und 151 (59 %) für mehr als 7 Tage in einer Neutropenie.

Als Endpunkte wurde der Tod, die Verlegung auf die Intensivstation und die Intubation des Patienten nach 14, 28 und 84 Tagen gewählt. In diesen Zeiträumen traten 47, 59 und 83 Endpunkte ein, was einem prozentualen Anteil von 18,4 %, 23,0 % und 32,4 % entspricht.

23,0 % und 32,4 % der betrachteten Patienten entsprach. Hier zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Komplikationen, je länger die Beobachtung andauerte.

3.6 Ergebnisse bei positivem bzw. negativem Erregerbefund im Gesamtkollektiv

Die 256 Datensätze der Patienten wurden in zwei Gruppen anhand eines positiven beziehungsweise eines negativen Erregerbefundes geteilt. Bei dieser Aufteilung war mindestens ein, häufig jedoch auch mehrere diagnostische Tests durchgeführt worden. Jeder positive Erreger (Bakterien, Viren und Pilze) wurde gleich gewertet.

	<i>Positiver Befund n=172</i>	<i>Negativer Befund n=84</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	54,78 (19,46-74,48) ¹	55,16 (19,21-76,73) ¹	0,734 ⁵
Altersklassen			0,934 ⁴
<40 Jahre	40 (23,3 %) ²	20 (23,8 %) ²	
40-65 Jahre	92 (53,5 %) ²	43 (51,2 %) ²	
>65 Jahre	40 (23,3 %) ²	21 (25,0 %) ²	
Geschlecht			0,382 ⁴
männlich	105 (61,0 %) ²	56 (66,7 %) ²	
weiblich	67 (39,0 %) ²	28 (33,3 %) ²	
Grunderkrankungen			0,932 ⁴
AL	75 (43,6 %) ²	39 (46,4 %) ²	
NHL	49 (28,5 %) ²	22 (26,2 %) ²	
HL	13 (7,6 %) ²	8 (9,5 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	10 (5,8 %) ²	6 (7,1 %) ²	
HIV	10 (5,8 %) ²	4 (4,8 %) ²	
Sonstige häm. Erkr	9 (5,2 %) ²	4 (4,8 %) ²	
Sonstige int. Erkr.	6 (3,5 %) ²	1 (1,2 %) ²	
Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	133,061 (3,3-342,5) ³	110,560 (5,2-408,7) ³	0,075 ⁶
PCT in µg/l	1,164 (0-10,3) ³	1,267 (0-19,3) ³	0,800 ⁶
Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	38,5 (3-136) ¹	36,5 (3-102) ¹	0,479 ⁵
Fieber in Tagen	6 (0-62) ¹	5 (0-43) ¹	0,828 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	10 (0-95) ¹	13 (0-66) ¹	0,777 ⁵
Aplasielassen			0,924 ⁴
Keine Aplasie	52 (30,2 %) ²	24 (28,6 %) ²	
< 7 Tage	20 (11,6 %) ²	9 (10,7 %) ²	
> 7 Tage	100 (58,1 %) ²	51 (60,7 %) ²	
Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	34 (19,8 %) ²	13 (15,5 %) ²	0,405 ⁴
Nach 28 Tagen	42 (24,4 %) ²	17 (20,2 %) ²	0,456 ⁴
Nach 84 Tagen	61 (35,5 %) ²	22 (26,2 %) ²	0,137 ⁴

Tabelle 9: Baseline-Daten, Entzündungsparameter, Zeiten und Endpunkte bei positivem bzw. negativem Erregerbefund im Gesamtkollektiv

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Insgesamt gelang ein positiver Erregernachweis in 67,2 % der untersuchten Proben.

Nach dieser Unterteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den betrachteten Parametern.

Das mediane Alter sowie die Verteilung auf die Altersklassen wies keinen signifikanten Unterschied auf. Wie oben beschrieben waren mehr Männer in dieser Studie aufgenommen, was sich auch im Gruppenvergleich ohne signifikante Abweichung widerspiegelte. Die Grunderkrankungen verteilten sich in ähnlichem Maß auf die beiden Gruppen.

Der Entzündungsparameter CRP war in der Gruppe mit positivem Befund im Mittel höher als in der Gruppe mit negativem Befund. Hier war ein Unterschied sichtbar, der jedoch noch nicht als signifikant zu werten war ($p = 0,075$). Der höchste CRP-Wert in der Gruppe mit negativem Befund betrug 408,7 mg/dl. Dies war eine Abweichung um 298,15 mg/dl vom Mittelwert und 95,2 mg/dl vom zweithöchsten Wert. Wenn man diesen Wert als Ausreißer wertete und nicht in die Statistik einfließen ließ, reduzierte sich der Mittelwert in der negativen Gruppe auf 106,834 mg/dl. Im Vergleich mit der positiven Gruppe war nun ein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p = 0,026$).

Der Entzündungsparameter PCT unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,800$).

Der mediane Krankenhausaufenthalt verlängerte sich um zwei Tage und die mediane Fieberdauer verlängerte sich um einen Tag in der Gruppe mit positivem Befund im Vergleich zu der Gruppe mit negativem Befund. Jedoch waren auch diese Ergebnisse nicht signifikant ($p = 0,479$ bzw. $0,828$).

Bei der Betrachtung der Applasiedauer zeigte sich weder bei der absoluten Anzahl der Tage noch bei der Bildung von Klassen ein signifikanter Unterschied.

In der Gruppe mit positivem Befund wurden zu jedem Zeitpunkt mehr eingetretene Endpunkte als in der Gruppe mit negativem Befund verzeichnet. Der Unterschied war besonders deutlich nach 84 Tagen sichtbar (35,5 % vs. 26,2 %, $p = 0,137$). Zwar konnte man hier noch nicht von einem signifikanten Unterschied sprechen, die Ergebnisse weisen dennoch auf eine Tendenz dahingehend hin, dass ein positiver Erregerbefund mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht.

3.7 Ergebnisse bei positivem bzw. negativem Erregerbefund bei Vorliegen aller Tests

Die Patienten wurden erneut in zwei Gruppen nach positivem und negativem Befund eingeteilt. Hier wurden jedoch nur die Fälle inkludiert, bei denen alle Tests durchgeführt wurden. Somit mussten alle Ergebnisse aus den Instituten in Köln, Mannheim, Bonn und Prag vorliegen, was bei 52 Patienten der Fall war. Hier konnte bei den Proben in 88,5 % der untersuchten Fälle ein positiver Erregerbefund nachgewiesen werden.

	<i>Positiver Befund</i> <i>n=46</i>	<i>Negativer Befund</i> <i>n=6</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	58,21 (22,97-74,48) ¹	51,05 (23,82-60,40) ¹	0,375 ⁵
Altersklassen			0,395 ⁴
< 40 Jahre	13 (28,3 %) ²	2 (33,3 %) ²	
40-65 Jahre	22 (47,8 %) ²	4 (66,7 %) ²	
> 65 Jahre	11 (23,9 %) ²	0 (0,0 %) ²	
Geschlecht			0,537 ⁴
männlich	29 (63,0 %) ²	3 (50,0 %) ²	
weiblich	17 (37,0 %) ²	3 (50,0 %) ²	
Grunderkrankungen			0,767 ⁴
AL	11 (23,9 %) ²	3 (50,0 %) ²	
NHL	17 (37,0 %) ²	1 (16,7 %) ²	
HL	5 (10,9 %) ²	1 (16,7 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	4 (8,7 %) ²	0 (0,0 %) ²	
HIV	2 (4,3 %) ²	0 (0,0 %) ²	
Sonstige häm. Erkr.	5 (10,9 %) ²	1 (16,7 %) ²	
Sonstige int. Erkr.	2 (4,3 %) ²	0 (0,0 %) ²	
Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	110,361 (3,4-285,9) ³	127,500 (5,2-408,7) ³	0,790 ⁶
PCT in µg/l	1,010 (0,1-10,3) ³	0,550 (0,2-1,1) ³	0,670 ⁶
Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	28 (5-86) ¹	46,5 (8-92) ¹	0,616 ⁵
Fieberdauer in Tagen	3,5 (0-33) ¹	15 (0-43) ¹	0,198 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	3 (0-72) ¹	30 (0-42) ¹	0,123 ⁵
Aplasielassen			0,359 ⁴
Keine Aplasie	21 (45,7 %) ²	2 (33,3 %) ²	
< 7 Tage	7 (15,2 %) ²	0 (0,0 %) ²	
> 7 Tage	18 (39,1 %) ²	4 (66,7 %) ²	
Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	9 (19,6 %) ²	1 (16,7 %) ²	0,865 ⁴
Nach 28 Tagen	11 (23,9 %) ²	2 (33,3 %) ²	0,616 ⁴
Nach 84 Tagen	12 (26,1 %) ²	2 (33,3 %) ²	0,707 ⁴

Tabelle 10: Baseline-Daten, Entzündungsparameter, Zeiten und Endpunkte bei positivem bzw. negativem Erregerbefund bei Vorliegen aller Tests

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Bei dieser Unterteilung waren ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse nachzuweisen. Aufgrund der geringen Fallzahl mit nur sechs negativen Befunden war ohnehin nur eine begrenzte statistische Aussagekraft dieser Testungen gegeben.

3.8 Bakterienbefunde

Im Folgenden wurden nur die Tests in die Statistik eingeschlossen, bei denen folgende Einschlusskriterien zutrafen:

1. Positiver Bakterienbefund
2. Negativer Bakterienbefund und gleichzeitig negativer Viren- und Pilzbefund

Insgesamt wurden 153 Datensätze in der Auswertung inkludiert.

	<i>Positiver Befund</i> <i>n=70</i>	<i>Negativer Befund</i> <i>n=83</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	56,35 (21,21-74,48) ¹	54,86 (19,21-76,62) ¹	0,777 ⁵
Altersklassen			0,697 ⁴
< 40 Jahre	14 (20,0 %) ²	20 (24,1 %) ²	
40-65 Jahre	41 (58,6 %) ²	43 (51,8 %) ²	
> 65 Jahre	15 (21,4 %) ²	20 (24,1 %) ²	
Geschlecht			0,550 ⁴
männlich	44 (62,9 %) ²	56 (67,5 %) ²	
weiblich	26 (37,1 %) ²	27 (32,5 %) ²	
Grunderkrankungen			0,313 ⁴
AL	22 (31,4 %) ²	39 (47,0 %) ²	
NHL	26 (37,1 %) ²	21 (25,3 %) ²	
HL	4 (5,7 %) ²	8 (9,6 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	4 (5,7 %) ²	6 (7,2 %) ²	
HIV	6 (8,6 %) ²	4 (4,8 %) ²	
Sonstige häm. Erkr.	6 (8,6 %) ²	4 (4,8 %) ²	
Sonstige int. Erkr.	2 (2,9 %) ²	1 (1,2 %) ²	
Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	106,438 (3,3-318,2) ³	111,571 (5,2-408,7) ³	0,725 ⁶
PCT in µg/l	1,184 (0,0-10,3) ³	1,267 (0-19,3) ³	0,889 ⁶
Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	30,5 (5-139) ¹	37 (3-102) ¹	0,334 ⁵
Fieberdauer in Tagen	3 (0-52) ¹	5 (0-43) ¹	0,073 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	6 (0-72) ¹	13 (0-66) ¹	0,192 ⁵
Aplasieklassen			0,279 ⁴
Keine Aplasie	26 (37,1 %) ²	23 (27,7 %) ²	
< 7 Tage	10 (14,3 %) ²	9 (10,8 %) ²	
> 7 Tage	34 (48,6 %) ²	51 (61,4 %) ²	

Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	13 (18,6 %) ²	13 (15,7 %) ²	0,633 ⁴
Nach 28 Tagen	18 (25,7 %) ²	17 (20,5 %) ²	0,443 ⁴
Nach 84 Tagen	25 (35,7 %) ²	22 (26,5 %) ²	0,219 ⁴

Tabelle 11: Bakterienbefunde

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Nach dieser Unterteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den betrachteten Parametern.

3.8.1 Bakterienbefunde der Kölner Mikrobiologie

In der nachfolgenden Tabelle wurden nur die bakteriellen Ergebnisse der Mikrobiologie der Universitätsklinik Köln betrachtet. Diese wurden mit traditionellen Labormethoden nachgewiesen. Die Ergebnisse des Prager Synlabs, die mittels PCR entstanden, flossen in die folgende Statistik nicht mit ein. Die Einschlusskriterien waren:

1. Positiver Bakterienbefund durch die Mikrobiologie Köln
2. Negativer Bakterienbefund und gleichzeitig negativer Viren- und Pilzbefund.

Für diese Auswertung gab es 133 Fälle.

	<i>Positiver Befund</i> <i>n=41</i>	<i>Negativer Befund</i> <i>n=92</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	54,96 (24,19-74,48) ¹	53,59 (19,21-76,62) ¹	0,453 ⁵
Altersklassen			0,589 ⁴
< 40 Jahre	8 (19,5 %) ²	23 (25,0 %) ²	
40-65 Jahre	21 (51,2 %) ²	49 (53,3 %) ²	
> 65 Jahre	12 (29,3 %) ²	20 (21,7 %) ²	
Geschlecht			0,559 ⁴
männlich	28 (68,3 %) ²	58 (63,0 %) ²	
weiblich	13 (31,7 %) ²	34 (37,0 %) ²	
Grunderkrankungen			0,063 ⁴
AL	14 (34,1 %) ²	41 (44,6 %) ²	
NHL	17 (41,5 %) ²	22 (23,9 %) ²	
HL	2 (4,9 %) ²	9 (9,8 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	1 (2,4 %) ²	7 (7,6 %) ²	
HIV	6 (14,6 %) ²	4 (4,3 %) ²	
Sonstige häm.	1 (2,4 %) ²	7 (7,6 %) ²	
Sonstige int.	0 (0,0 %) ²	2 (2,2 %) ²	
Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	126,607 (7,6-318,2) ³	106,461 (5,2-408,7) ³	0,241 ⁶
PCT in µg/l	1,137 (0,0-9,0) ³	1,206 (0-19,3) ³	0,914 ⁶

Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	42 (6-139) ¹	35 (3-105) ¹	0,143 ⁵
Fieberdauer in Tagen	5 (0-52) ¹	5 (0-43) ¹	0,654 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	13 (0-72) ¹	13 (0-66) ¹	0,694 ⁵
Aplasielassen			
Keine Aplasie	12 (29,3 %) ²	29 (31,5 %) ²	0,903 ⁴
< 7 Tage	5 (12,2 %) ²	9 (9,8 %) ²	
> 7 Tage	24 (58,5 %) ²	54 (58,7 %) ²	
Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	11 (26,8 %) ²	13 (14,1 %) ²	0,079 ⁴
Nach 28 Tagen	16 (39,0 %) ²	17 (18,5 %) ²	0,011⁴
Nach 84 Tagen	21 (51,2 %) ²	22 (23,9 %) ²	0,002⁴

Tabelle 12: Bakterienbefunde Kölner Mikrobiologie

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Bei dieser Auswertung zeigten sich signifikante p-Werte bei Betrachtung der Endpunkte, die prozentual zu jeder Zeit bei der Gruppe mit positivem Befund häufiger eintraten. Nach 14 Tagen war der Unterschied mit 26,8 % in der Gruppe mit positivem Befund gegenüber 14,1 % in der Gruppe mit negativem Befund noch nicht signifikant. Nach 28 und 84 Tagen zeigte sich jedoch ein deutlicher, signifikanter Unterschied. Nach 28 Tagen war bei 39,0 % der Patienten mit positivem Befund ein Endpunkt eingetreten, während dies nur bei 18,5 % in der Gruppe mit negativem Befund der Fall war ($p = 0,011$). Dieser Unterschied wurde mit längerem Verlauf noch deutlicher. Nach 84 Tagen trat bei 51,2 % der Patienten mit positivem Befund und bei 23,9 % der Patienten mit negativem Befund ein Endpunkt ein ($p = 0,002$).

3.9 Virenbefunde

In der folgenden Betrachtung wurden nur die Tests in die Statistik eingeschlossen, bei denen folgende Einschlusskriterien erfüllt waren:

1. Positiver Virenbefund
2. Negativer Virenbefund und gleichzeitig negativer Bakterien- und Pilzbefund

Insgesamt wurden 155 Fälle ausgewertet.

	<i>Positiver Befund</i> <i>n=72</i>	<i>Negativer Befund</i> <i>n=83</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	50,80 (19,46-74,48) ¹	54,86 (19,21-76,62) ¹	0,268 ⁵
Altersklassen			
< 40 Jahre	20 (27,8 %) ²	20 (24,1 %) ²	0,636 ⁴
40-65 Jahre	39 (54,2 %) ²	43 (51,8 %) ²	

> 65 Jahre	13 (18,1 %) ²	20 (24,1 %) ²	
Geschlecht			0,517 ⁴
männlich	45 (62,5 %) ²	56 (67,5 %) ²	
weiblich	27 (37,5 %) ²	27 (32,5 %) ²	
Grunderkrankungen			0,891 ⁴
AL	30 (41,7 %) ²	39 (47,0 %) ²	
NHL	24 (33,3 %) ²	21 (25,3 %) ²	
HL	6 (8,3 %) ²	8 (9,6 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	4 (5,6 %) ²	6 (7,2 %) ²	
HIV	2 (2,8 %) ²	4 (4,8 %) ²	
Sonstige häm. Erkr.	4 (5,6 %) ²	4 (4,8 %) ²	
Sonstige int. Erkr.	2 (2,8 %) ²	1 (1,2 %) ²	
Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	135,853 (3,4-342,5) ³	111,571 (5,2-408,7) ³	0,111 ⁶
PCT in µg/l	1,227 (0,1-10,3) ³	1,267 (0-19,3) ³	0,943 ⁶
Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	39,5 (3-139) ¹	37 (3-102) ¹	0,685 ⁵
Fieberdauer in Tagen	6 (0-52) ¹	5 (0-43) ¹	0,888 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	9,5 (0-51) ¹	13 (0-66) ¹	0,586 ⁵
Aplasielassen			0,656 ⁴
Keine Aplasie	21 (29,2 %) ²	23 (27,7 %) ²	
< 7 Tage	11 (15,3 %) ²	9 (10,8 %) ²	
> 7 Tage	40 (55,6 %) ²	51 (61,4 %) ²	
Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	16 (22,2 %) ²	13 (15,7 %) ²	0,296 ⁴
Nach 28 Tagen	20 (27,8 %) ²	17 (20,5 %) ²	0,288 ⁴
Nach 84 Tagen	27 (37,5 %) ²	22 (26,5 %) ²	0,142 ⁴

Tabelle 13: Virenbefunde

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Nach dieser Unterteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den betrachteten Parametern.

Bei der Betrachtung der Endpunkte zeigte sich auch hier, dass in der Gruppe mit positivem Befund mehr Ereignisse verzeichnet wurden. Die Unterschiede wurden mit zunehmender Betrachtungsdauer deutlicher, jedoch nicht signifikant.

3.9.1 Influenzavirus und RSV

In der Virologie Köln und der Virologie Bonn wurde ein großes Spektrum an viralen Erregern nachgewiesen. In der folgenden Betrachtung wurden nur die viralen Erreger gewertet, die in besonderem Maße für pulmonale Infektionen in Betracht gezogen werden. Die Einschlusskriterien waren:

1. Positiver Befund von Influenzavirus oder RSV

2. Negativer Virenbefund und gleichzeitig negativer Bakterien- und Pilzbefund

Insgesamt wurden 95 Fälle ausgewertet.

	<i>Positiver Befund</i> <i>n=20</i>	<i>Negativer Befund</i> <i>n=75</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	50,53 (23,20-65,57) ¹	51,40 (19,46-76,62) ¹	0,465 ⁵
Altersklassen			0,032⁴
< 40 Jahre	4 (20,0 %) ²	22 (29,3 %) ²	
40-65 Jahre	15 (75,0 %) ²	33 (44,0 %) ²	
> 65 Jahre	1 (5,0 %) ²	20 (26,7 %) ²	
Geschlecht			0,228 ⁴
männlich	11 (55,0 %) ²	52 (69,3 %) ²	
weiblich	9 (45,0 %) ²	23 (30,7 %) ²	
Grunderkrankungen			0,898 ⁴
AL	10 (50,0 %) ²	31 (41,3 %) ²	
NHL	5 (25,0 %) ²	19 (25,3 %) ²	
HL	2 (10,0 %) ²	8 (10,7 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	2 (10,0 %) ²	6 (8,0 %) ²	
HIV	1 (5,0 %) ²	4 (5,3 %) ²	
Sonstige häm.	0 (0,0 %) ²	5 (6,7 %) ²	
Sonstige int.	0 (0,0 %) ²	2 (2,7 %) ²	
Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	140,36 (15,0-342,5) ³	111,110 (5,2-408,7) ³	0,186 ⁶
PCT in µg/l	0,462 (0,2-0,9) ³	1,332 (0-19,3) ³	0,344 ⁶
Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	40 (6-116) ¹	36 (3-105) ¹	0,916 ⁵
Fieberdauer in Tagen	8 (0-27) ¹	5 (0-43) ¹	0,166 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	9,5 (0-49) ¹	13 (0-66) ¹	0,948 ⁵
Aplasielassen			0,925 ⁴
Keine Aplasie	5 (25,0 %) ²	22 (29,3 %) ²	
< 7 Tage	3 (15,0 %) ²	10 (13,3 %) ²	
> 7 Tage	12 (60,0 %) ²	43 (57,3 %) ²	
Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	5 (25,0 %) ²	10 (13,3 %) ²	0,204 ⁴
Nach 28 Tagen	5 (25,0 %) ²	14 (18,7 %) ²	0,529 ⁴
Nach 84 Tagen	5 (25,0 %) ²	20 (26,7 %) ²	0,880 ⁴

Tabelle 14: Relevante Virenbefunde

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Das mediane Alter wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf. Die Verteilung auf die verschiedenen Altersklassen war jedoch signifikant unterschiedlich ($p = 0,032$). In der Gruppe mit positivem Virenbefund waren 95 % der Patienten jünger als 65 Jahre, drei Viertel der Patienten waren der Altersklasse zwischen 40 und 65 Jahren zuzuordnen.

3.10 Pilzbefunde

In der folgenden Betrachtung wurden nur die Tests in die Statistik eingeschlossen, bei denen folgende Einschlusskriterien zutrafen:

1. Positiver Pilzbefund
2. Negativer Pilzbefund und gleichzeitig negativer Bakterien- und Virenbefund

Insgesamt wurden 200 Fälle ausgewertet.

	<i>Positiver Befund</i> <i>n=117</i>	<i>Negativer Befund</i> <i>n=83</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	57,25 (20,36-74,48) ¹	54,86 (19,21-76,62) ¹	0,528
Altersklassen			0,472 ⁴
< 40 Jahre	20 (17,1 %) ²	20 (24,1 %) ²	
40-65 Jahre	67 (57,3 %) ²	43 (51,8 %) ²	
> 65 Jahre	30 (25,6 %) ²	20 (24,1 %) ²	
Geschlecht			0,537 ⁴
männlich	74 (63,2 %) ²	56 (67,5 %) ²	
weiblich	43 (36,8 %) ²	27 (32,5 %) ²	
Grunderkrankungen			0,815 ⁴
AL	55 (47,0 %) ²	39 (47,0 %) ²	
NHL	36 (30,8 %) ²	21 (25,3 %) ²	
HL	7 (6,0 %) ²	8 (9,6 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	6 (5,1 %) ²	6 (7,2 %) ²	
HIV	5 (4,3 %) ²	4 (4,8 %) ²	
Sonstige häm.	4 (3,4 %) ²	4 (4,8 %) ²	
Sonstige int.	4 (3,4 %) ²	1 (1,2 %) ²	
Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	147,996 (3,3-342,5) ³	111,571 (5,2-408,7) ³	0,008 ⁶
PCT in µg/l	1,137 (0,0-7,2) ³	1,267 (0-19,3) ³	0,761 ⁶
Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	46 (6-116) ¹	37 (3-102) ¹	0,034 ⁵
Fieberdauer in Tagen	6 (0-62) ¹	5 (0-43) ¹	0,289 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	18 (0-95) ¹	13 (0-66) ¹	0,430 ⁵
Aplasielassen			0,831 ⁴
Keine Aplasie	28 (23,9 %) ²	23 (27,7 %) ²	
< 7 Tage	13 (11,1 %) ²	9 (10,8 %) ²	
> 7 Tage	76 (65,0 %) ²	51 (61,4 %) ²	
Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	27 (23,1 %) ²	13 (15,7 %) ²	0,196 ⁴
Nach 28 Tagen	32 (27,4 %) ²	17 (20,5 %) ²	0,266 ⁴
Nach 84 Tagen	47 (40,2 %) ²	22 (26,5 %) ²	0,045 ⁴

Tabelle 15: Pilzfunde

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Bei dieser Auswertung fielen signifikante Unterschiede bei dem Vergleich der CRP-Werte, bei der Aufenthaltsdauer sowie bei Eintreten der Endpunkte auf.

Der mittlere CRP-Wert war in der Gruppe mit positivem Befund mit durchschnittlich 148 mg/dl um 36 mg/dl signifikant höher als in der Gruppe mit negativem Befund ($p = 0,008$).

Der mediane Krankenhausaufenthalt war in der Gruppe mit positivem Befund mit 46 Tagen 9 Tage länger als in der Gruppe mit negativem Befund. Dieses Ergebnis zeigte mit einem p-Wert von 0,034 einen signifikanten Unterschied.

Die Gruppe mit positivem Befund verzeichnete nach 14, 28 und 84 Tagen mehr eingetretene Endpunkte als die Gruppe mit negativem Befund. Eine Signifikanz zeigte sich hier jedoch erst nach 84 Tagen ($p = 0,045$).

3.10.1 Pilzbefunde der Kölner Mikrobiologie

Analog zu der Auswertung der bakteriellen Erreger wurden die Ergebnisse mit fungalem Erreger der Kölner Mikrobiologie einzeln betrachtet. Die Ergebnisse des Prager Synlabs, die mittels PCR entstanden, flossen in die folgende Statistik nicht mit ein. Die Einschlusskriterien waren:

1. Positiver Pilzbefund durch die Mikrobiologie Köln
2. Negativer Pilzbefund und gleichzeitig negativer Viren- und Bakterienbefund.

Für diese Auswertung wurden 188 Fälle in Betracht gezogen.

	<i>Positiver Befund</i> <i>n=96</i>	<i>Negativer Befund</i> <i>n=92</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	57,33 (20,36-74,48) ¹	54,63 (19,21-76,62) ¹	0,351
Altersklassen			0,077 ⁴
< 40 Jahre	13 (13,5 %) ²	24 (26,1 %) ²	
40-65 Jahre	58 (60,4 %) ²	44 (47,8 %) ²	
> 65 Jahre	25 (26,0 %) ²	24 (26,1 %) ²	
Geschlecht			0,489 ⁴
männlich	59 (61,5 %) ²	61 (66,3 %) ²	
weiblich	37 (38,5 %) ²	31 (33,7 %) ²	
Grunderkrankungen			0,397 ⁴
AL	49 (51,0 %) ²	43 (46,7 %) ²	
NHL	29 (30,2 %) ²	22 (23,9 %) ²	
HL	4 (4,2 %) ²	10 (10,9 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	4 (4,2 %) ²	6 (6,5 %) ²	
HIV	3 (3,1 %) ²	6 (6,5 %) ²	
Sonstige häm.	4 (4,2 %) ²	4 (4,3 %) ²	
Sonstige int.	3 (3,1 %) ²	1 (1,1 %) ²	

Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	149,107 (3,3-342,5) ³	114,383 (5,2-408,7) ³	0,012 ⁶
PCT in µg/l	1,186 (0,0-5,9) ³	1,256 (0-19,3) ³	0,873 ⁶
Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	47,5 (6-116) ¹	36 (3-105) ¹	0,002 ⁵
Fieberdauer in Tagen	7 (0-62) ¹	5 (0-43) ¹	0,140 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	22 (0-95) ¹	13 (0-66) ¹	0,038 ⁵
Aplasielassen			0,058 ⁴
Keine Aplasie	16 (16,7 %) ²	29 (31,5 %) ²	
< 7 Tage	12 (12,5 %) ²	9 (9,8 %) ²	
> 7 Tage	68 (70,8 %) ²	54 (58,7 %) ²	
Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	25 (26,0 %) ²	15 (16,3 %) ²	0,103 ⁴
Nach 28 Tagen	29 (30,2 %) ²	19 (20,7 %) ²	0,133 ⁴
Nach 84 Tagen	42 (43,8 %) ²	25 (27,2 %) ²	0,018 ⁴

Tabelle 16: Pilzbefunde Kölner Mikrobiologie

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Bei dieser Auswertung fielen signifikante Unterschiede bei dem Vergleich der CRP-Werte, bei der Aufenthaltsdauer, der Apasiedauer sowie bei Eintreten der Endpunkte auf.

Der CRP-Wert in der Gruppe mit positivem Befund war signifikant höher als in der Gruppe mit negativem Befund (149 mg/dl vs. 114 mg/dl, $p = 0,012$).

Die Patienten mit positivem Pilzbefund verweilten mit 47,5 Tagen signifikant länger im Krankenhaus als die Patienten mit negativem Befund. Der mediane Unterschied betrug 11,5 Tage ($p = 0,002$).

Die mediane Apasiedauer war in der Gruppe mit positivem Befund mit 22 Tagen um neun Tage länger als in der Gruppe mit negativem Befund, was einem signifikanten Unterschied entsprach ($p = 0,038$). Die Aufteilung auf die verschiedenen Klassen zeigte diesen Unterschied ebenso, wenn auch nur mit grenzwertiger Signifikanz. In der Gruppe mit positivem Befund hatten 83 % der Patienten eine Apasie und 71 % eine Apasie über mehr als sieben Tage, während in der Gruppe mit negativem Befund 69 % eine Apasie und 59 % eine Apasie über mehr als sieben Tage hatten ($p = 0,058$).

Auch in dieser Auswertung traten die Endpunkte in der Gruppe mit positivem Befund häufiger auf als in der Gruppe mit negativem Befund. Nach 84 Tagen war der Unterschied besonders deutlich und signifikant ($p = 0,018$).

3.11 Bakterien- und Pilzbefunde

In der folgenden Betrachtung wurden nur die Ergebnisse in die Statistik eingeschlossen, bei denen Bakterien und Pilze nachgewiesen werden konnten. Die Einschlusskriterien waren:

1. Positiver Bakterien- oder Pilzbefund
2. Negativer Bakterien- und Pilzbefund und gleichzeitig negativer Virenbefund

Insgesamt wurden 230 Fälle ausgewertet.

	<i>Positiver Befund</i> <i>n=138</i>	<i>Negativer Befund</i> <i>n=92</i>	<i>p-Wert</i>
Alter	56,56 (20,36-74,48) ¹	53,59 (19,21-76,62) ¹	0,375 ⁴
Altersklassen			0,551 ⁴
<40 Jahre	27 (19,6 %) ²	23 (25,0 %) ²	
40-65 Jahre	75 (54,3 %) ²	49 (53,3 %) ²	
>65 Jahre	36 (26,1 %) ²	20 (21,7 %) ²	
Geschlecht			0,911 ⁴
männlich	88 (63,8 %) ²	58 (63,0 %) ²	
weiblich	50 (36,2 %) ²	34 (37,0 %) ²	
Grunderkrankungen			0,396 ⁴
AL	62 (44,9 %) ²	41 (44,6 %) ²	
NHL	43 (31,2 %) ²	22 (23,9 %) ²	
HL	9 (6,5 %) ²	9 (9,8 %) ²	
Solider Tumor/ CUP	6 (4,3 %) ²	7 (7,6 %) ²	
HIV	10 (7,2 %) ²	4 (4,3 %) ²	
Sonstige häm.	4 (2,9 %) ²	7 (7,6 %) ²	
Sonstige int.	4 (2,9 %) ²	2 (2,2 %) ²	
Entzündungsparameter			
CRP in mg/dl	140,894 (3,3-342,5) ³	106,461 (5,2-408,7) ³	0,007 ⁶
PCT in µg/l	1,165 (0,0-9,0) ³	1,206 (0-19,3) ³	0,920 ⁶
Zeiten			
Aufenthalt in Tagen	42,5 (6-139) ¹	35 (3-105) ¹	0,012 ⁵
Fieberdauer in Tagen	6 (0-62) ¹	5 (0-43) ¹	0,145 ⁵
Aplasiedauer in Tagen	16 (0-95) ¹	13 (0-66) ¹	0,321 ⁵
Aplasieklassen			0,738 ⁴
Keine Aplasie	37 (26,8 %) ²	29 (31,5 %) ²	
< 7 Tage	15 (10,9 %) ²	9 (9,8 %) ²	
> 7 Tage	86 (62,3 %) ²	54 (58,7 %) ²	
Endpunkt eingetreten			
Nach 14 Tagen	31 (22,5 %) ²	13 (14,1 %) ²	0,115 ⁴
Nach 28 Tagen	38 (27,5 %) ²	17 (18,5 %) ²	0,115 ⁴
Nach 84 Tagen	56 (40,6 %) ²	22 (23,9 %) ²	0,009 ⁴

Tabelle 17: Bakterien- und Pilzbefunde

¹Median (Minimum-Maximum), ²n (Prozent), ³Mittelwert (Minimum-Maximum), ⁴Chi-Quadrat-Test, ⁵Mann-Whitney-U, ⁶t-Test

Bei dieser Auswertung fielen signifikante Unterschiede bei dem Vergleich der CRP-Werte, bei der Aufenthaltsdauer, sowie bei Eintreten der Endpunkte auf.

Der CRP-Wert der Gruppe mit positivem Befund war mit durchschnittlich 140 mg/dl signifikant höher als in der Gruppe mit negativem Befund. Der Unterschied betrug 34 mg/dl ($p = 0,007$).

Der mediane Krankenhausaufenthalt verlängerte sich in der Gruppe mit positivem Befund mit 42,5 Tagen um 7,5 Tage im Vergleich zu der Gruppe mit negativem Befund. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,012$).

Die erfassten Endpunkte traten in der Gruppe mit positivem Befund zu jedem Zeitpunkt häufiger auf als in der Gruppe mit negativem Befund. Erst nach 84 Tagen war dieser Unterschied signifikant ($p = 0,009$).

3.12 Cox-Regressionsanalyse

Um Hinweise für mögliche negative Prädiktoren für das Outcome der Patienten zu erhalten, wurden die Daten bis zum Eintreten einer der Endpunkte - Tod, Verlegung auf die Intensivstation oder Intubation - mit einer Cox-Regressionsanalyse innerhalb eines Zeitraumes von 42 Tagen analysiert. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um eine ausreichende lange Beobachtungszeit zu gewährleisten.

Alle Variablen, die in einer der vorherigen Auswertungen signifikant waren, wurden in die Regressionsanalyse eingeschlossen. Dazu gehörten die Altersklassen, der CRP-Wert, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und die Aplasiedauer. Die grenzwertig signifikanten Variablen ($p < 0,1$) wurden auch mit in die Berechnung aufgenommen. Hierzu gehörten die Fieberdauer und die Aplasieklassen. Die Erregerdiagnostiken auf Bakterien, Viren und Pilze der Kölner Institute wurde jeweils als einzelne Variablen aufgenommen. Eine weitere Variable war der zusammengefasste Befund von Bakterien und Pilzen.

Bei der Analyse wurden 18 Fälle mit fehlenden Werten nicht berücksichtigt, insgesamt konnten 238 Fälle aufgenommen werden. Bei 55 (21,5 %) Fällen wurde ein Ereignis verzeichnet.

	<i>p</i> -Wert
Altersklassen	0,196
CRP	0,017
Aufenthalt in Tagen	0,746
Fieberdauer in Tagen	0,086
Aplasiedauer in Tagen	0,671
Aplasielassen	0,011
Befund Köln Bakterien	0,029
Befund Köln Viren	0,572
Befund Köln Pilze	0,152
Befund Pilze oder Bakterien	0,258

Tabelle 18: Cox-Regressionsanalyse

Bei Auswertung der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter p-Wert für die Variablen CRP-Wert, Aplasielassen und den bakteriellen Befund. Diese Parameter könnten somit als prädiktive Werte für ein schlechteres Outcome gelten.

4 Diskussion

Die BAL gilt als unverzichtbares Mittel zur Erregerdiagnostik pulmonaler Infektionen. Die vorliegende Studie beleuchtet die Wertigkeit der BAL in der Diagnostik des NPS in einem umfangreichen Patientenkollektiv, dessen Proben an mehreren Laboren mit umfassenden diagnostischen Methoden untersucht wurden.

4.1 Patientenkollektiv

Bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit NPS stellten hämatologisch-onkologische Morbiditäten wie akute Leukämien und Lymphome die häufigsten Grunderkrankungen dar (Tabelle 2). Wie in zahlreichen vorangegangenen Arbeiten beschrieben, sind diese besonders häufig mit schweren Infektionserkrankungen vergesellschaftet (23, 31, 36, 37, 39, 40, 65). Die Grunderkrankung führt zu einer deutlich erhöhten Infektanfälligkeit der betroffenen Patienten und zu schweren Krankheitsverläufen (32, 43, 71). Des Weiteren spielt die aggressive immunsuppressive Therapie eine entscheidende Rolle und führt häufig zu einer Neutropenie (5, 63). Beides macht eine respiratorische Infektion mit Lungeninfiltrat deutlich wahrscheinlicher.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein Überhang an männlichen Patienten (Tabelle 2), was sich mit Daten aus früheren Untersuchungen deckt. Das Robert Koch Institut beschrieb für die Jahre 2013 bis 2014 in Deutschland bei Männern im Vergleich zu Frauen generell ein leicht erhöhtes Auftreten von Krebsfällen (52 % vs. 48 %). Auch spezifische hämatoonkologische Erkrankungen treten nach Angaben des Robert Koch Instituts bei Männern etwas häufiger auf als bei Frauen. Zu nennen sind hier beispielsweise Leukämien (56 % vs. 44 %) und Lymphome (54 % vs. 46 %) (69). Ein vermehrtes Auftreten von onkologischen Erkrankungen bei Männern zeigte sich auch in Studien mit ähnlichem Patientenkollektiv. Hier lag der männliche Anteil der Probanden sogar zwischen 57 und 64 % (23, 31, 39, 40). Der genaue Grund ist zum jetzigen Stand der Forschung unklar, aber eine Hypothese weist als Ursache auf Unterschiede des Immunsystems zwischen den Geschlechtern hin, da Männer zwar häufiger an Krebs, aber seltener an Autoimmunerkrankungen als Frauen leiden. Auch könnten das singuläre X-Chromosom bei Männern sowie die unterschiedliche Genexpression zwischen den Geschlechtern, die zu physiologischen und hormonellen Differenzen führt, eine Auswirkung auf die Krebsanfälligkeit haben (22).

Im Gegensatz zu den onkologischen Erkrankungen weist die Inzidenz der Pneumonie in der deutschen Bevölkerung geschlechterspezifisch nur geringe Unterschiede auf (78). Auch die Sterblichkeitsrate der Pneumonie ähnelt sich und liegt in Deutschland bei Frauen auf Rang 8 mit 24,7 und bei Männern auf Rang 9 mit 19,8 Fällen pro 100.000 Einwohnern (70). Somit kann argumentiert werden, dass Männer erst durch ihre erhöhte Krebsanfälligkeit und den dazugehörigen Komplikationen anfälliger für das NPS werden.

4.2 Erregernachweisrate

Diagnostische Untersuchungen mittels BAL bei immunkompromittierten Patienten mit Lungeninfiltraten unklarer Genese gehören zu den Standarduntersuchungen in Deutschland (54). In der vorliegenden Studie gelang mit Hilfe dieses Verfahrens, unabhängig von Art und Umfang der sekundären Analyse, ein Erregernachweis in 67 % der untersuchten Fälle (Abbildung 2).

Die Ergebnisse unterschieden sich jedoch, wenn man die einzelnen Institute betrachtete, in denen die BAL-Proben analysiert wurden. An der Universitätsklinik Köln, mit der oben beschriebenen Methodik, konnte ein potenziell kausaler Erreger in 50 % der untersuchten Fälle nachgewiesen werden (Tabelle 4). Wurden diese Ergebnisse mit der Diagnostik in Mannheim, einer Nested-PCR auf *Aspergillus spp.*-DNA, kombiniert, gelang ein positiver Erregernachweis in 59 % der untersuchten Proben (Tabelle 4). In Bonn wurden die Proben zusätzlich mittels PCR auf ein breites Spektrum an Pneumoviren getestet, was in Kombination mit der Basisdiagnostik aus Köln die Erregernachweisrate mit 60 % noch weiter steigerte (Tabelle 4). Die Erregernachweisrate erreichte sogar 81 %, wenn die Proben neben der Basisdiagnostik aus Köln auch im Labor in Prag untersucht wurden, wo eine RT-PCR zur Detektion fungaler und bakterieller Erreger erfolgte (Tabelle 4). Mit 88 % war die Erregernachweisrate am höchsten, wenn nur die Ergebnisse der Proben betrachtet wurden, die in allen Laboren untersucht worden waren (Tabelle 10).

Auch bei Betrachtung der einzelnen nachgewiesenen Erregerarten zeigten sich Differenzen zwischen den untersuchenden Laboren. Bei Viren, die in Köln und in Bonn mittels PCR untersucht wurden, zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse (Tabelle 6). Bei Betrachtung der Bakterien und Pilze, welche seltener mittels PCR untersucht worden waren, fiel auf, dass zwar selten unterschiedliche

Erreger nachgewiesen wurden, aber häufig ein Erreger nur in einem der untersuchenden Laboren mit differierender Nachweismethodik detektiert werden konnte (Tabelle 5 und 7).

Diese Ergebnisse zeigen, dass durch unterschiedliche Nachweismethoden eine unterschiedlich hohe Detektionsrate erzielt werden konnte. Insgesamt ist somit festzuhalten, dass die Rate positiver Erregernachweise mit einer größeren Anzahl an Untersuchungsmethoden anstieg. Bei Erregertestung in nur einem der Labore gelang seltener ein Erregernachweis. Viele Erreger wurden dann möglicherweise nicht detektiert, weil sie nicht Teil der Routinetestung der jeweiligen Labore waren. Gerade der PCR ist eine herausragende Bedeutung in der Erregerdiagnostik zuzuschreiben, da bei dieser Untersuchungsmethode bereits geringste Erregerzahlen nachgewiesen werden können (76). Wie in anderen Studien beschrieben, bietet die PCR besonders bei Mykosen eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu herkömmlichen Methoden (87).

Vermutlich ist es auch dem relativ hohen Anteil an PCR-Diagnostik in der vorliegenden Studie zu verdanken, dass die positive Erregernachweisrate von 50 bis 88 % die durchschnittliche Erregernachweisrate ähnlicher Studien übersteigt. In vergleichbaren Studien, welche ebenfalls BAL-Proben von immunsupprimierten Patienten mit Lungeninfiltrat untersuchten, konnte in 46 bis 67 % der Fälle die Ursache des pulmonalen Infiltrats nachgewiesen werden (23, 31, 36, 37, 39, 40, 65). Hierbei wurde die Sensitivität der Diagnostik jedoch maßgeblich dadurch beeinflusst, welche Methode zur Untersuchung des in der BAL gewonnenen Materials zur Anwendung kam. In den oben genannten Studien wurden diesbezüglich verschiedenste Methoden angewandt. Die Erreger wurden in den Vergleichsstudien direkt und nach Anlage von Kulturen nach diversen Färbemethoden mikroskopiert. Zu nennen sind hier die Gram- und die Ziehl-Neelsen-Färbung (36, 37, 40, 65) sowie die Grocott-Methenamin-Silberfärbung (23, 31, 37, 40, 65). Zudem erfolgte teilweise die serologische Diagnostik auf diverse Erregerantigene (23, 36, 37, 40, 65). Eine Diagnostik mittels PCR wurde in den genannten Studien nur durch Rañó et al. zum Nachweis von *C. pneumoniae* und Mykobakterien genutzt (65). Anzumerken ist, dass die Fallzahlen in den erwähnten Studien mit je etwa 100 Patienten eher gering waren.

Deutlich umfangreicher war die Studie von Hummels et al. aus dem Jahr 2007 (39). Bei 246 Patienten mit hämatologischer Erkrankung und Lungeninfiltrat wurden BAL-

Untersuchungen durchgeführt und Proben auf Bakterien, Pilze und Viren untersucht. Es wurden aerobe und anaerobe Kulturen, Pilzkulturen sowie *Legionella pneumophila* Kulturen angelegt und die Proben wurden nach Pappenheim, Gram, Grocott-Methenamin-Silber und Ziehl-Neelsen gefärbt und ausgewertet. Zudem wurden Mycoplasmen und Influenza A mittels ELISA-Verfahren nachgewiesen, eine PCR auf fungale DNA, eine Serologie auf HHV-6, CMV, *Herpes simplex* und RSV und ein direkter Immunfluoreszenztest auf *Chlamydia pneumophila* durchgeführt. Trotz vorheriger Behandlung mit Breitspektrumantibiotika und antifungaler Medikation konnte in 48 % der Proben ein Erreger nachgewiesen werden, in absteigender Häufigkeit waren dies Bakterien, Pilze und Viren (39).

Insgesamt ist festzuhalten, dass die BAL eine gute Möglichkeit zur Diagnostik von Pneumonie-Erregern darstellt. Dies zeigte sich sowohl in der vorliegenden Untersuchung, als auch in den vorab bereits durchgeführten Studien. Besonders die Studie von Hummels et al. (39), mit ähnlichen Fallzahlen wie in der vorliegenden Studie, deckt sich mit den Ergebnissen der Basisdiagnostik in Köln. Durch erweiterte Diagnostik, hier besonders hervorzuheben die PCR, kann die Detektionsrate signifikant gesteigert werden. Um eine bessere Vergleichbarkeit von Studien zu gewährleisten, sollten in Zukunft die Untersuchungsmethoden standardisiert werden. Zudem sollte der Untersuchungsumfang erweitert werden, um eine möglichst hohe Nachweisrate der Erreger zu gewährleisten.

4.3 Pneumonieerreger

In den weiteren Analysen wurde nicht nur zwischen positivem oder negativem Erregernachweis unterschieden, sondern es erfolgte auch die Unterteilung in die Erregerarten. Die Proben wurden auf relevante bakterielle, virale und fungale Krankheitserreger untersucht (Tabelle 3). In 45 % aller untersuchten Proben und in 67 % der positiven Proben konnte ein Pilz nachgewiesen werden. Darauf folgten Viren und Bakterien in jeweils 28 % der gesamten Proben und in jeweils 41 % der positiven Proben. Mehrere unterschiedliche Erregerarten konnten in 29 % aller untersuchten Proben und in 43 % der positiven Proben detektiert werden (Abbildung 2). Auch Glazer et al. konnten am häufigsten Pilze, gefolgt von Bakterien und Viren, nachweisen (31). Eine Vielzahl weiterer Studien verzeichnete hingegen Bakterien, trotz vorheriger Gabe von Breitspektrumantibiotika, als häufigste Erreger. Dunagan et al., Huaranga et al., Hummel et al., Jain et al., Rañó et al. und Hohenadel

et al. konnten Bakterien in 17 bis 64 % der untersuchten BAL-Proben nachweisen. Der Nachweis von Pilzen gelang den Autoren in 5 bis 35 %, während Viren eine geringe Rolle in 1 bis 13 % der Proben spielten (23, 36, 37, 39, 40, 65). Ursächlich für diese Unterschiede könnten erneut der jeweilige Umfang der Diagnostik sowie die verschiedenen Untersuchungsmethoden sein. Insbesondere eine Pilzinfektion erfordert eine gezielte Diagnostik und Pilze als Erreger werden im klinischen Alltag leider noch häufig übersehen. Zusätzlich könnte die geographische Verteilung des Patientenkollektivs und somit eine unterschiedliche Erregerbelastung eine Rolle spielen. Zudem sind die Fallzahlen der genannten Studien zum Teil eher gering und weitaus höhere Zahlen oder Metaanalysen sind nötig, um klare Referenzwerte zu etablieren. Hummels et al. konnten bei ähnlich großer Fallzahl wie in dieser Studie Bakterien ebenfalls in etwa einem Drittel der untersuchten Proben nachweisen (39). In deren Auswertung spielten Viren kaum eine Rolle (< 2 %) und Pilze wurden nur in 20 % der Proben nachgewiesen. Die von den Autoren untersuchten Patienten hatten eine hämatologische Erkrankung und ein nachgewiesenes Lungeninfiltrat. Wurde speziell die Subgruppe mit ausschließlich neutropenen Patienten betrachtet, wurde signifikant häufiger eine Infektion mit *Aspergillus spp.* nachgewiesen als in der Subgruppe ohne Neutropenie (39). Auch in der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Gruppe mit positivem Pilzbefund eine signifikant längere APLASIEDAUER aufwies (Tabelle 16). Dies spricht für die gesteigerte Anfälligkeit der neutropenen Patienten, an einer Pilzpneumonie zu erkranken.

In der vorliegenden Studie war das untersuchte Material in einem Drittel der Fälle steril. Möglicherweise war der Erreger zum Zeitpunkt der BAL bereits antimikrobiell behandelt, oder es war tatsächlich kein Erreger vorhanden, sodass eine nicht-infektiöse Pneumonie vorlag. Dies wäre bei der vorliegenden Patientenpopulation mit onkologischen Erkrankungen und deren oft lungenschädlichen Therapien gut nachvollziehbar (73). Dies beschreiben auch andere Studien, die eine nichtinfektiöse Ursache, wie toxische Lungenschäden oder diffuse alveoläre Blutungen, in 14 bis 32 % der untersuchten Patienten nachweisen konnten (31, 37, 40, 65).

Ein weiterer Grund für teilweise fehlende Erregernachweise könnte auch, wie bereits oben beschrieben, eine nicht ausreichende Sensitivität der angewandten Untersuchungsmethoden sein. Da die mittels BAL gewonnenen Proben nicht immer

von jedem möglichen Institut untersucht wurden, besteht der Verdacht, dass manche Erreger übersehen wurden.

4.4 Vergleich der Gruppen mit positivem und negativem Erregerbefund

Im Vergleich der Gruppe von Patienten mit und der Gruppe ohne Erregernachweis zeigten sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen. Im Kollektiv mit nachgewiesenem Erreger demarkierte sich ein Trend zu höheren CRP-Werten. Dieser Unterschied wurde bei Ausschluss eines Ausreißers signifikant (Tabelle 9). Der CRP-Wert war in der Untergruppe mit nachgewiesenem fungalen Erreger signifikant erhöht (Tabelle 15 und 16) und in der Untergruppe mit positivem bakteriellen (Tabelle 12) und viralen (Tabelle 13 und 14) Befund tendenziell höher als in der Gruppe ohne Erregernachweis. Auch in der Analyse mittels Cox-Regression zeigte sich beim CRP-Wert ein signifikantes Ergebnis (Tabelle 18). Dies deckt sich mit anderen Studien, die besagen, dass CRP als valider Marker für Pilzinfektion (72, 89) und Bakterieninfektionen (57, 79, 83) fungiert und dass ein leicht erhöhter CRP-Wert mit Virusinfektionen korreliert (80, 91).

Festzuhalten ist jedoch, dass der CRP-Wert nicht nur bei Infektionen, sondern auch bei Traumata, Operationen, Verbrennungen, Gewebischämien und Krebserkrankungen als Akute-Phase-Protein im Serum um das 1000-fache ansteigen kann (29). Dies könnte die Ursache dafür sein, dass in der vorliegenden Studie der mittlere CRP-Wert in beiden Populationen deutlich oberhalb des Referenzbereiches von $< 0,6$ mg/dl lag (33).

Auch bei Betrachtung der Endpunkte Tod, Verlegung auf die Intensivstation und Intubation des Patienten zeigten sich einige Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Erregernachweis. Das Outcome war zu allen untersuchten Zeitpunkten tendenziell schlechter bei Patienten mit positivem Erregernachweis als in der Gruppe ohne Erregernachweis (Tabelle 9).

In der Analyse der einzelnen Erregergruppen fanden sich interessante Unterschiede. In der Gruppe mit Nachweis von Bakterien traten in dieser Studie signifikant häufiger die oben genannten Endpunkte auf als in der Gruppe mit negativem Befund (Tabelle 12). Andere Studien unterstreichen diese Resultate und belegen die hohe Morbidität und Mortalität der bakteriellen Pneumonie. Bakterielle Erreger sind im Allgemeinen nicht nur die häufigsten Erreger der Pneumonie (85), sondern auch mit

einem hohen Risiko für schwere Verläufe vergesellschaftet. Die Letalität bakterieller Pneumonien beträgt in Deutschland für die CAP 10 % im Akutstadium und > 15 % im 6-Monate-Nachbeobachtungszeitraum (85). Die Meta-Analyse von Fine et al. kommt bei 33.148 beobachteten Patienten auf eine durchschnittliche Letalität von 13,7 % (26). Betrachtet man die besonders schweren Verläufe, bei denen 788 Patienten auf der Intensivstation versorgt werden mussten, steigt die Letalität auf 36,5 % an (26). Da in der vorliegenden Studie hospitalisierte Patienten mit starken Risikofaktoren betrachtet wurden, ist ein Anstieg der Komplikationen bei einer bakteriellen Pneumonie nachvollziehbar.

Besonders hervorzuheben in der hier vorgestellten Studie sind auch die bakteriellen Erreger, die entweder nicht durch die Erstlinienstandardtherapie (in Köln Ciprofloxacin und Amoxicillin mit Clavulansäure) erfasst werden, oder die häufig Resistenzen gegen diese Antibiotika aufweisen. Hierzu gehören in der vorliegenden Studie die Erreger *Acinetobacter baumannii*, *Chryseobacterium gleum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, MRSA, *Proteus penneri* sowie *Pseudomonas aeruginosa*. Diese Erreger machten ein Viertel der nachgewiesenen bakteriellen Erreger aus (Tabelle 3). Erst durch Nachweis des Erregers sowie nach Erhalt des Antibiogramms kann die Therapie gezielt umgestellt und somit wirksam werden. Eine Umstellung der empirischen auf eine spezifische Antibiotikagabe fand in den Vergleichsstudien nach Nachweis eines Pneumonieerregers in 37 bis 84 % der Fälle statt (23, 36, 39, 40, 65). Dies unterstreicht erneut die Bedeutung der BAL, welche in diesen Fällen eine ursächliche und wirksame Therapie erst ermöglicht.

Auch in der Gruppe mit Nachweis von Pilzen zeigte sich im Verlauf ein signifikant häufigeres Auftreten der Endpunkte und ein signifikant längerer Aufenthalt im Krankenhaus als in der Gruppe mit negativem Befund (Tabelle 15 und 16). Bei immunsupprimierten Patienten spielt besonders die Infektion der Lunge mit *Aspergillus spp.*, die invasive Aspergillose, eine herausragende Rolle mit hoher Morbidität und Mortalität (45, 46). Auch in der vorliegenden Studie waren *Aspergillus spp.* die am häufigsten nachgewiesenen fungalen Erreger (Tabelle 3). Eine Infektion mit *Aspergillus spp.* bei Immunkompetenten ist äußerst selten und nur bei sehr starker Aufnahme von Sporen möglich (42). Das Risiko für eine Infektion steigt jedoch bei neutropenen Patienten und solchen, die über längere Zeit Glukokortikoide einnehmen, stark an (13). Da die Sporen inhaliert werden, finden sich 80 % der

invasiven Aspergillosen in den Lungen, aber auch andere Organe können befallen sein (42). Auch in dieser Studie zeigte sich, dass bei Patienten mit längerer Aplasie-Dauer signifikant häufiger eine pulmonale Mykose nachweisbar war (Tabelle 16). Auch die Krankenhausaufenthaltsdauer war bei diesen Patienten signifikant verlängert (Tabelle 15 und 16). Baddley et al. konnten nachweisen, dass Patienten auf der Intensivstation mit nachgewiesener Aspergillose eine Mortalität von 46 % aufwiesen und im Median 26,9 Tage stationär behandelt wurden. Verzögerte sich der Beginn der antifungalen Therapie, verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt um 1,28 Tage pro 1 Tag Verzögerung (4). Häufig stehen Pilze bei Fieber und Infiltrat initial nicht im Fokus der behandelnden Ärzte. Da die empirische Erstlinientherapie diese Erreger nicht mit abdeckt, werden sie oft erst sekundär nach ausbleibender Symptombesserung unter Antibiotikatherapie adäquat behandelt. Dieser verzögerte Therapiebeginn könnte eine Teilursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Pilzpneumonien darstellen. Insgesamt wäre also zu überlegen, ob in Zukunft bei immunsupprimierten Patienten mit Pneumonie eine antimykotische Medikation zusätzlich zur antibakteriellen Medikation in die Erstlinientherapie mit aufgenommen werden sollte.

Im Vergleich der Patienten mit Virusnachweis zu Patienten ohne Erregernachweis unterschieden sich die erhobenen Endpunkte in dieser Studie nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Dass virale Pneumonien einen untergeordneten Einfluss auf die Mortalitätsraten haben, zeigte sich auch in einer groß angelegten Studie von Zhou et al., in welcher 915 Patienten mit Virus-pneumonie untersucht wurden. Obwohl bei diesen Patienten bereits multiple Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus oder COPD vorlagen, zeigte sich eine 90-Tage-Mortalität von 3,1 % (90), was deutlich unterhalb der Mortalitätsraten von Patienten mit bakteriellen (13,7 %) (26) oder fungalen (46 %) (4) Pneumonien lag. Insgesamt scheinen Virus-pneumonien also einen geringeren Einfluss auf das Outcome der betroffenen Patienten zu haben als bakterielle oder fungale Pneumonien. Bei einer positiven Virus-Nachweisrate von fast einem Drittel aller in dieser Studie untersuchten Proben sollten sie dennoch bei der Ätiologie des NPS nicht unterschätzt werden.

4.5 Limitationen der Studie

Stärke und zugleich Limitation dieser Studie ist es, dass die Untersuchungen des in der BAL entnommenen Materials in verschiedenen Laboren erfolgten. Neben unterschiedlichen Nachweismethoden erschweren möglicherweise auch differierende Standards den Vergleich der Ergebnisse. Die zwischen den Laboren aufgezeigten Unterschiede belegen jedoch gleichzeitig die wichtige Bedeutung der sekundären Diagnostik, welche die Sensitivität klinischer Untersuchungen wie der BAL entscheidend beeinflussen kann. Dies ist im klinischen Alltag zu bedenken, und insbesondere in Fällen fehlenden Erregernachweises sollte gegebenenfalls eine umfassendere Erregerdiagnostik initiiert werden.

4.6 Schlussfolgerung

Das NPS ist ein häufig auftretendes Problem bei neutropenen Patienten, welches für die Betroffenen eine große Bedrohung darstellt. Die frühe Erregerdiagnostik spielt eine entscheidende Rolle für eine gezielte antiinfektive Therapie. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, kann die BAL hier wegweisende Befunde mit einer hohen Nachweisrate von Pneumonieerregern erbringen. Ihre Wertigkeit ist jedoch entscheidend bestimmt von Art und Umfang der zur Probenauswertung angewandten Untersuchungsmethoden. Eine größere Anzahl an Untersuchungsmethoden kann die Nachweisrate der Erreger deutlich erhöhen und insbesondere die Diagnostik mittels PCR ist als sensitive Methode unverzichtbar.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen, dass insbesondere Bakterien und Pilze bei immungeschwächten Patientenpopulationen eine große Rolle bei schwerwiegenden pulmonalen Infektionen spielen. Im Vergleich zu immunkompetenten Patienten sind immunsupprimierte Patienten vermehrt durch Pilzpneumonien gefährdet, welche jedoch durch die initialen empirischen Therapien meist nicht mit abgedeckt sind.

Eine definitive Erregerdiagnostik ermöglicht eine kausale antiinfektive Therapie, welche essenziell für das weitere Outcome des Patienten ist.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Onkologische Erkrankungen stellen in Deutschland derzeit die zweithäufigste Todesursache dar. Eine gefürchtete Komplikation im Verlauf ist die Neutropenie, die den Patienten hochgradig anfällig für Infektionskrankheiten wie Pneumonien macht. Die Prognose der betroffenen Patienten hängt dann maßgeblich von der schnellen Einleitung einer spezifischen Therapie ab. Das Untersuchungsmaterial für einen entsprechenden Erregernachweis kann mittels einer BAL gewonnen werden und anschließend unter Anwendung verschiedener Untersuchungsmethoden auf das Vorliegen von Bakterien, Viren und Pilzen getestet werden.

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, das Spektrum der Pneumonieerreger bei immunsupprimierten Patienten darzustellen sowie die Nachweisrate der einzelnen Erregergruppen bei Diagnostik mittels BAL zu untersuchen. Berücksichtigt wurde zudem, inwiefern die Ergebnisse von den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden der mittels der BAL gewonnenen Proben abhingen. Des Weiteren wurden die Erregerspektren beim Vorliegen unterschiedlicher Risikofaktoren verglichen. Auch die Auswirkungen der verschiedenen Erregergruppen auf den Krankheitsverlauf und das Outcome der Patienten wurden untersucht.

Methodik: Alle Daten wurden retrospektiv der CoCoNut-Datenbank entnommen und mit IBM SPSS Statistics ausgewertet. Die entnommenen BAL-Proben wurden intern in der Mikrobiologie und Virologie der Universitätsklinik Köln auf bakterielle, virale und fungale Pneumonieerreger untersucht. Weitere Proben wurden an externe Institute zur Begutachtung geschickt. An der Mikrobiologie der Universitätsklinik Mannheim wurden fungale, an der Virologie der Universitätsklinik Bonn wurden virale und in dem Labor Synlab in Prag wurden sowohl bakterielle als auch fungale Pneumonieerreger nachgewiesen.

Ergebnisse: Insgesamt konnte in 67,2 % aller untersuchten Proben ein Erreger nachgewiesen werden, der als kausal für die Infektion angesehen wurde. Betrachtete man nur die Ergebnisse, bei denen Erregertestungen nicht nur in einem, sondern in allen Laboren erfolgt waren, konnte dieser Wert sogar auf 88 % gesteigert werden. Von allen untersuchten Proben wurden in 44,9 % Pilze, in 28,1 % Viren und in 27,7 % Bakterien detektiert. Der CRP-Wert war in der Gruppe mit positivem

Pilzbefund signifikant höher ($p = 0,008$), diese Patienten blieben zudem signifikant länger stationär als die Patienten ohne Pilznachweis ($p = 0,034$). Die Endpunkte Intubation, Verlegung auf die Intensivstation und Tod traten bei positivem Bakterien- oder Pilznachweis zu allen untersuchten Zeitpunkten tendenziell häufiger auf als bei negativem Befund, signifikant waren diese Ergebnisse nach 28 Tagen beim Nachweis von bakteriellen Erregern ($p = 0,011$) sowie nach 84 Tagen beim Nachweis von fungalen Erregern ($p = 0,045$).

Diskussion: Wie in dieser Studie gezeigt wurde, stellt die BAL eine wichtige Diagnosemöglichkeit bei Patienten mit Pneumonie in Neutropenie dar, die Erregernachweisrate ist jedoch stark vom Umfang der sekundären Labordiagnostik des entnommenen Materials abhängig. Je umfassender die angewandten Analyseverfahren sind, desto höher ist die Erregernachweisrate. Als hoch sensitives Verfahren ist dabei die Diagnostik mittels PCR besonders hervorzuheben. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass bei immunsupprimierten Patienten Pilze als Pneumonieerreger eine wichtige Rolle spielen. Dies sollte eine besondere Berücksichtigung finden, da Pilze häufig zu schweren Infektionen führen und das Outcome der Patienten maßgeblich verschlechtern, sie jedoch meist nicht durch die initial eingeleitete empirische Therapie mit abgedeckt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, Maltezos E, Pneumatikos I, Froudarakis M, Anevlavis E, Bouros D. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *The Journal of infection*. 2009;59(2):83-9.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* (London, England). 1993;341(8844):515-8.
3. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, Yang K, Meignin V, Ciroldi M, Le Gall JR, Tazi A, Schlemmer B. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine* (Baltimore). 2004;83(6):360-70.
4. Baddley JW, Stephens JM, Ji X, Gao X, Schlamm HT, Tarallo M. Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC infectious diseases*. 2013;13:29.
5. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64(2):328-40.
6. Bos MM, Smeets LS, Dumay I, de Jonge E. Bloodstream infections in patients with or without cancer in a large community hospital. *Infection*. 2013;41(5):949-58.
7. Buchheidt D, Baust C, Skladny H, Baldus M, Brauninger S, Hehlmann R. Clinical evaluation of a polymerase chain reaction assay to detect *Aspergillus* species in bronchoalveolar lavage samples of neutropenic patients. *British journal of haematology*. 2002;116(4):803-11.
8. Cornely O, Vehreschild M, Biehl L, Fabri M, Kochanek M, Liss B, Löhnert A, Mellinshoff S, Vehreschild J. Visio-Diagnosis Treatment Path Neutropenia. 2017.
9. Cornely OA, Bethe U, Seifert H, Breuer K, Schutt-Gerowitt H, Salzberger B, Schrappe M, Fatkenheuer G. A randomized monocentric trial in febrile neutropenic patients: ceftriaxone and gentamicin vs cefepime and gentamicin. *Annals of hematology*. 2002;81(1):37-43.
10. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine*. 2007;356(4):348-59.
11. Cornely OA, Marty FM, Stucker F, Pappas PG, Ullmann AJ. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease. *Mycoses*. 2011;54(6):e838-47.
12. Costabel U, DC, Haslam P., Higgenbottam T., Klech H., Pohl W., Rennard S., Rossi G., Rust M., Semenzato G. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. *The European respiratory journal*. 1989;2(6):561-85.
13. Cramer RA, Rivera A, Hohl TM. Immune responses against *Aspergillus fumigatus*: what have we learned? *Current opinion in infectious diseases*. 2011;24(4):315-22.
14. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immuno-hematology*. 2014;30(2):95-101.
15. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, Schoemans H, De Vlieger G, Lammertijn L, Meersseman P, Meersseman W, Lagrou K, Maertens J. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive

- pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(4):1258-63.
16. Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. *Experimental hematology*. 2002;30(6):513-28.
 17. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Heußel C, Höffken G, Kolditz M, Kramme E, Kühl H, Lange C, Mayer K, Nachtigall I, Panning M, Pletz M, Rath P-M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schreiter D, Schütte H, Seifert H, Spies C, Welte T. S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. 2017.
 18. Dalhoff K, Ewig S, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer TT, von Baum H, Deja M, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Hoffken G, Kern W, Kramme E, Lange C, Lorenz J, Mayer K, Nachtigall I, Pletz M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schaumann R, Schreiter D, Schutte H, Seifert H, Sitter H, Spies C, Welte T. Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(38):634-40.
 19. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(12):1813-21.
 20. DESTATIS. 2015 Todesursachen: DESTATIS Statistisches Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> (Zuletzt abgerufen am 25.07.2018).
 21. Deutsches-Krebsforschungszentrum. 2017 Krebsstatistiken: Deutsches Krebsforschungszentrum. <https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php> (Zuletzt abgerufen am 09.09.2017).
 22. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Frontiers in genetics*. 2012;3:268.
 23. Dunagan DP, Baker AM, Hurd DD, Haponik EF. Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest*. 1997;111(1):135-41.
 24. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Runde V, Kolb HJ, Holler E, Beck R, Schwerdfeger R, Schumacher U, Hebart H, Martin H, Kienast J, Ullmann AJ, Maschmeyer G, Kruger W, Niederwieser D, Link H, Schmidt CA, Oettle H, Klingebiel T. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2003;82 Suppl 2:S175-85.
 25. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, Roux Ad, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. S3-Leitlinie: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. 2016.

26. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *Jama*. 1996;275(2):134-41.
27. Flowers CR, Karten C. Communicating safe outpatient management of fever and neutropenia. *Journal of oncology practice*. 2013;9(4):207-10.
28. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(4):e56-93.
29. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
30. Garcia JB, Lei X, Wierda W, Cortes JE, Dickey BF, Evans SE, Ost DE. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(5):432-40.
31. Glazer M, Breuer R, Berkman N, Lossos IS, Kapelushnik J, Nagler A, Naparstek E, Kramer MR, Lafair J, Engelhard D, Or R. Use of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant recipients. *Acta haematologica*. 1998;99(1):22-6.
32. Gökbüget N, Baldus C, Brüggemann M, Hauswirth AW, Schanz U. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). DGHO. 2018.
33. Hagemann O. 2016 Laborlexikon. <http://www.laborlexikon.de> (Zuletzt abgerufen am
34. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(6):408-15.
35. Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag GmbH; 2002.
36. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax*. 2001;56(2):115-20.
37. Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, Raad I, Darwish AA, Champlin RE. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone marrow transplantation*. 2000;25(9):975-9.
38. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *The New England journal of medicine*. 1987;316(26):1627-32.
39. Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Annals of hematology*. 2008;87(4):291-7.
40. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest*. 2004;125(2):712-22.
41. Jansen RR, Biemond BJ, Schinkel J, Koekkoek SM, Molenkamp R, de Jong MD, Visser CE. Febrile neutropenia: significance of elaborated screening for respiratory viruses, and the comparison of different sampling methods, in neutropenic patients with hematological malignancies. *Virology*. 2013;10:212.
42. Kasper D, Fauci A. *Harrison's Infectious Diseases*: McGraw-Hill Education; 2013.

43. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39 Suppl 1:S32-7.
44. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(5):1487-95.
45. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70(3):270-7.
46. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, Davies SF, Dismukes WE, Hage CA, Marr KA, Mody CH, Perfect JR, Stevens DA. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):96-128.
47. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Annals of hematology*. 2003;82 Suppl 2:S105-17.
48. Link H, Buchheidt D, Maschmeyer G, Böhme A, Mahlberg R, Mousset S, Ostermann H, Penack O, Silling G. Infektionen bei Neutropenie. 2006;2017(09.08.2017).
49. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Annals of hematology*. 1994;69(5):231-43.
50. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fatkenheuer G, Wisplinghoff H, Seifert H, Vehreschild MJ. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 2012;40(6):613-9.
51. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, Brinch L, Brune M, De La Camara R, Dekker A, Pauksen K, Russell N, Schwarzer AP, Cordonnier C. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(5):479-84.
52. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR, 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):760-9.
53. Martino R, Ramila E, Rabella N, Munoz JM, Peyret M, Portos JM, Laborda R, Sierra J. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a

prospective study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(1):1-8.

54. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, Lorenz J, Neumann S, Rieger C, Ruhnke M, Salwender H, Schmidt-Hieber M, Azoulay E. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2015;26(1):21-33.
55. Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, Schmitt J, Adam D. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer*. 1994;73(9):2296-304.
56. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1004-14.
57. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;389:406-18.
58. National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2010.
59. Nazar RN, Chen P, Dean D, Robb J. DNA chip analysis in diverse organisms with unsequenced genomes. *Molecular biotechnology*. 2010;44(1):8-13.
60. Neshor L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2014;42(1):5-13.
61. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(10):1417-27.
62. Pingleton SK, Harrison GF, Stechschulte DJ, Wesselius LJ, Kerby GR, Ruth WE. Effect of location, pH, and temperature of instillate in bronchoalveolar lavage in normal volunteers. *The American review of respiratory disease*. 1983;128(6):1035-7.
63. Piper W. *Innere Medizin*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
64. Possinger K, Constanze RA. *Facharzt Hämatologie Onkologie*. 2 ed. München: Elsevier GmbH; 2012.
65. Rano A, Agusti C, Jimenez P, Angrill J, Benito N, Danes C, Gonzalez J, Rovira M, Pumarola T, Moreno A, Torres A. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001;56(5):379-87.
66. Reich G, Cornely OA, Sandherr M, Kubin T, Krause S, Einsele H, Thiel E, Bellaire T, Dorken B, Maschmeyer G. Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomised, multicentre trial. *British journal of haematology*. 2005;130(2):265-70.
67. Reijans M, Dingemans G, Klaassen CH, Meis JF, Keijndener J, Mulders B, Eadie K, van Leeuwen W, van Belkum A, Horrevorts AM, Simons G. RespiFinder: a new multiparameter test to differentially identify fifteen respiratory viruses. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(4):1232-40.
68. Reinhold P, Costabel U, Hamacher J, Theegarten D, Rosenbruch M. [Broncho-alveolar lavage in humans and animals -- comparative aspects]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2005;59(7):485-501.

69. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. RobertKochInstitut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV. 2017(11. Ausgabe).
70. Robert-Koch-Institut, DESTATIS. 2006 Häufige Todesursachen: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10565::Todesursachenstatistik (Zuletzt abgerufen am 18.11.2018).
71. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Niederwieser D, Passweg J, Reinhardt D, Schlenk RF. Akute Myeloische Leukämie (AML). 2018.
72. Roques M, Chretien ML, Favennec C, Lafon I, Ferrant E, Legouge C, Plocque A, Golfier C, Duvillard L, Amoureux L, Bastie JN, Maurin-Bernier L, Dalle F, Caillot D. Evolution of procalcitonin, C-reactive protein and fibrinogen levels in neutropenic leukaemia patients with invasive pulmonary aspergillosis or mucormycosis. *Mycoses*. 2016;59(6):383-90.
73. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000;20(5):1245-59.
74. Rossini F, Verga M, Pioltelli P, Giltri G, Sancassani V, Pogliani EM, Corneo G. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica*. 2000;85(12):1255-60.
75. Rubin P, Scarantino CW. The bone marrow organ: the critical structure in radiation-drug interaction. Sir Stanford Cade Memorial lecture. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1978;4(1-2):3-23.
76. Schluger NW, Rom WN. The polymerase chain reaction in the diagnosis and evaluation of pulmonary infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):11-6.
77. Snyder R. Leukemia and benzene. *International journal of environmental research and public health*. 2012;9(8):2875-93.
78. Steppuhn H, Buda S, Wienecke A, Klaus Kraywinkel, Tolksdorf K, Haberland J, Laußmann D, Scheidt-Nave C. Zeitliche Trends in der Inzidenz und Sterblichkeit respiratorischer Krankheiten von hoher Public-Health-Relevanz in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017;2(3): 3–35.
79. Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2018;51(7):e6783.
80. ten Oever J, Tromp M, Bleeker-Rovers CP, Joosten LA, Netea MG, Pickkers P, van de Veerdonk FL. Combination of biomarkers for the discrimination between bacterial and viral lower respiratory tract infections. *The Journal of infection*. 2012;65(6):490-5.
81. Tötsch M, Guzman J, Theegarten D, Schmid KW, Costabel U. Bronchoalveoläre Lavage. *Der Pathologe*. 2007;28(5):346-53.
82. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Muñoz P, Verweij PE, Warris A, Ader F, Akova M, Arendrup MC, Barnes RA, Beigelman-Aubry C, Blot S, Bouza E, Bruggemann RJM, Buchheidt D, Cadranet J, Castagnola E, Chakrabarti A, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Fortun J, Gangneux JP, Garbino J, Heinz WJ, Herbrecht R, Heussel CP, Kibbler CC, Klimko N, Kullberg BJ, Lange C, Lehrnbecher T, Löffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Meis JF, Pagano L, Ribaud P, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Sanguinetti M, Sheppard DC, Sinko J, Skiada A, Vehreschild M, Viscoli C, Cornely

- OA. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018.
83. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *European journal of internal medicine*. 2006;17(6):430-3.
84. Vehreschild JJ. Pneumonia and lung infiltrates in neutropenic patients: many stones unturned. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(5):493-5.
85. Welte T, Marre R, Suttrop N. [What is new in the treatment of community-acquired pneumonia?]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*. 2006;101(4):313-20.
86. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2017;31(6):981-93.
87. Wiegand C, Bauer A, Brasch J, Nenoff P, Schaller M, Mayser P, Hipler UC, Elsner P. Are the classic diagnostic methods in mycology still state of the art? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2016;14(5):490-4.
88. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(9):1103-10.
89. Zhao Y, Nagasaki Y, Paderu P, Sugrue MW, Leather HL, Wingard JR, Perlin DS. Applying host disease status biomarkers to therapeutic response monitoring in invasive aspergillosis patients. *Medical mycology*. 2018.
90. Zhou F, Wang Y, Liu Y, Liu X, Gu L, Zhang X, Pu Z, Yang G, Liu B, Nie Q, Xue B, Feng J, Guo Q, Liu J, Fan H, Chen J, Zhang Y, Xu Z, Pang M, Chen Y, Nie X, Cai Z, Xu J, Peng K, Li X, Xiang P, Zhang Z, Jiang S, Su X, Zhang J, Li Y, Jin X, Jiang R, Dong J, Song Y, Zhou H, Wang C, Cao B. Disease severity and clinical outcomes of community-acquired pneumonia caused by non-influenza respiratory viruses in adults: a multicentre prospective registry study from the CAP-China Network. *The European respiratory journal*. 2019;54(2).
91. Zimmerman O, Rogowski O, Aviram G, Mizrahi M, Zeltser D, Justo D, Dahan E, Arad R, Touvia O, Tau L, Tarabeia J, Berliner S, Paran Y. C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC infectious diseases*. 2010;10:288.

7 Anhang

7.1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MASCC-Score.	11
Tabelle 2: Baseline-Daten des Gesamtkollektivs.....	33
Tabelle 3 Relevante Pneumonieerreger	34
Tabelle 4: Ergebnisse aus Köln und in Kombination mit den verschiedenen Instituten	36
Tabelle 5 Testdifferenz der Labore Köln und Prag bei Bakterien	37
Tabelle 6: Testdifferenz der Labore Köln und Bonn bei Viren	38
Tabelle 7: Testdifferenz der Labore Köln, Mannheim und Prag bei Pilzen	38
Tabelle 8: Entzündungsparameter, Zeiten und Endpunkte des Gesamtkollektivs	39
Tabelle 9: Baseline-Daten, Entzündungsparameter, Zeiten und Endpunkte bei positivem bzw. negativem Erregerbefund im Gesamtkollektiv.....	40
Tabelle 10: Baseline-Daten, Entzündungsparameter, Zeiten und Endpunkte bei positivem bzw. negativem Erregerbefund bei Vorliegen aller Tests	42
Tabelle 11: Bakterienbefunde.....	44
Tabelle 12: Bakterienbefunde Kölner Mikrobiologie	45
Tabelle 13: Virenbefunde.....	46
Tabelle 14: Relevante Virenbefunde	47
Tabelle 15: Pilzfunde	48
Tabelle 16: Pilzbefunde Kölner Mikrobiologie.....	50
Tabelle 17: Bakterien- und Pilzbefunde	51
Tabelle 18: Cox-Regressionsanalyse	53

7.1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flowchart Erregerartenaufteilung.....	35
---	----

8 Lebenslauf

Persönliche Daten	Daniel Bunz 04.04.1988 in Fürth, Bayern geboren
--------------------------	--

Berufliche Tätigkeiten	
Seit Mai 2019	Stabsarzt am Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz in der Abteilung Anästhesie
Juli 2017 – April 2019	Stabsarzt am Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz in der Abteilung Innere Medizin
Januar 2011 – Juni 2017	Sanitätsoffizieranwärter der Bundeswehr
Januar 2008 – Dezember 2010	Soldat auf Zeit, tätig im Sanitätsdienst Ausbildung zum Rettungssanitäter
April – Dezember 2007	Grundwehrdienstleistender
September 2006 – März 2007	Cerano City Hotel in Köln

Studium	
April 2011 – Juni 2017	Medizinstudium an der Universität zu Köln
Juni 2017	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2016	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2013	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr	
Mai – September 2016	Chirurgie, St. Elisabeth Krankenhaus Köln- Hohenlind
September – Dezember 2016	Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Lorscheidt in Köln
Dezember – April 2016	Innere Medizin, St. Elisabeth Krankenhaus Köln- Hohenlind

Schulischer Bildungsweg	
2003 – 2006	Dominion High School, Sterling, Virginia, USA
2000 – 2003	Deutsche Schule Washington D.C., USA
1998 – 2000	Ville Gymnasium der Stadt Erfstadt

Promotion	
Seit Juni 2014	Dissertation an der Klinik I für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln, Betreuer: Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild

18.09.2019

CCC Druck und Medien GmbH
Nadine Thöne
Coerdestr. 44
48147 Münster