

Aus der Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten Nieren- und
Hochdruckkrankheiten
(Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Roland Schmitt)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Eine Analyse der Epidemiologie der Pneumocystis jirovecii Pneumonie in Deutschland

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Jubin Scheikholeslami-Sabzewari
aus Kiel

Kiel 2024

Aus der Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten Nieren- und
Hochdruckkrankheiten
(Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Roland Schmitt)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Eine Analyse der Epidemiologie der Pneumocystis jirovecii Pneumonie in Deutschland

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Jubin Scheikholeslami-Sabzewari
aus Kiel

Kiel 2024

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Kevin Jasper Schulte

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Konrad Aden

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.02.2025

gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Kevin Jasper Schulte

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Erreger und Krankheitsbild der PCP	1
1.2 Aktuelle Daten zur Epidemiologie der PCP	4
1.3 Zweiteiliger Studienaufbau und Fragestellung	6
2. Patientendaten und Methoden	8
2.1 Sekundärdatenanalyse der deutschlandweiten PCP-Fälle	8
2.2 Retrospektive multizentrische Analyse	21
2.3 Statistische Methoden	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Die Inzidenz der PCP steigt	23
3.2 Die Ursachen der PCP verändern sich über die Zeit	25
3.3 Die PCP-bedingte Mortalität steigt	29
3.4 Analyse der retrospektiven multizentrischen Daten	45
4. Diskussion	53
5. Zusammenfassung	60
6. Literaturverzeichnis	62

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DRG	Diagnosis related groups
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQR	Interquartilsabstand
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
MRT	Magnetresonanztomographie
PCP	Pneumocystis jirovecii Pneumonie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Analytischer Algorithmus zur Identifikation von PCP-Fällen und Risikogruppen in der bundesweiten Sekundäranalyse
- Abbildung 2: Epidemiologische Parameter der PCP in Deutschland 2014-2019
- Abbildung 3: Die der PCP zugrundeliegenden Erkrankungen verändern sich
- Abbildung 4: Altersverteilung von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten, die an einer PCP erkrankt sind
- Abbildung 5: Anteil der PCP-bedingten Todesfälle an allen Todesfällen in Deutschland zwischen 2014 und 2019
- Abbildung 6: HIV-bedingte Todesfälle in Deutschland zwischen 2014 und 2019
- Abbildung 7: Entwicklung Malignom-bedingter Todesfälle und Anteil an PCP-bedingten Todesfällen zwischen 2014 und 2019
- Abbildung 8: PCP-bedingte Todesfälle steigen
- Abbildung 9: PCP-Inzidenz bundesweit vs. multizentrisch
- Abbildung 10: Zugrundeliegende Erkrankungen der PCP bundesweit vs. multizentrisch (HIV-negative Patienten)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Codes für diagnostische Methoden, den klinischen Verlauf und Organdysfunktionen
Tabelle 2:	ICD-10-GM Codes für immunsuppressive Grunderkrankungen
Tabelle 3:	Veränderungen der PCP-Fälle nach Risikogruppe von 2014 bis 2019
Tabelle 4:	Veränderungen der PCP-bedingten Todesfälle nach Risikogruppe zwischen 2014 und 2019
Tabelle 5:	Angewandte diagnostische Methoden (bundesweit)
Tabelle 6:	Diagnostische Methoden nach Risikogruppe (bundesweit)
Tabelle 7:	Klinischer Verlauf und Komplikationen (bundesweit)
Tabelle 8:	Klinischer Verlauf und Komplikationen nach Risikogruppe (bundesweit)
Tabelle 9:	Mortalität, klinischer Verlauf und Komplikationen (multizentrisch)
Tabelle 10:	Klinischer Verlauf und Komplikationen nach Grunderkrankung (multizentrisch)
Tabelle 11:	Diagnostische Maßnahmen und Zeit bis zum Therapiebeginn (multizentrisch)
Tabelle 12:	Verwendung einer PCP-Prophylaxe (multizentrisch)

1. Einleitung

1.1 Erreger und Krankheitsbild der PCP

Die Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PCP) ist eine durch den Schlauchpilz Pneumocystis jirovecii ausgelöste pulmonale Infektion.¹ Der Pathomechanismus basiert auf einer bevorzugten Bindung des Pilzes an die Typ I-Alveolarepithelzellen; bei fehlender Immunantwort kann sich der Pilz auf diesem Wege ausbreiten und zu einer interstitiellen Pneumonie führen.²

Die PCP ist typischerweise eine opportunistische Infektion bei immunsupprimierten Patienten, weshalb sie historisch bedingt auch als Erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS)-definierende Erkrankung bezeichnet wurde. Hervorzuheben ist jedoch, dass sie auch bei Patienten, die eine andere immunsupprimierende Grunderkrankung haben, auftritt und in dieser Gruppe sogar öfter einen schweren Verlauf zeigt.³⁻⁶

Symptomatisch äußert sich die Erkrankung vor allem durch unspezifische Symptome wie trockenen Husten, Dyspnoe und Fieber übergehend in eine respiratorische Insuffizienz.¹ Typischerweise gibt eine in der Anamnese auffällige Immunsuppression Anlass zur weiteren Diagnostik bezüglich einer PCP. Zu eben jener Diagnostik kommen verschiedene Verfahren zum Einsatz, die meist kombiniert eingesetzt werden: Apparativ eignet sich die Bildgebung mittels Röntgen-Thorax oder Computertomographie (CT). Im Röntgen zeigen sich dabei meist nur unspezifische Befunde wie interstitielle Infiltrate, auch ein Normalbefund kann sich bei einigen Patienten präsentieren. Das CT dagegen zeigt typischerweise milchglasartige Trübungen sowie andere unspezifische Entzündungszeichen, wozu verdickte Septen oder noduläre Veränderungen zählen.⁷ Laborchemisch weisen Patienten oft erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH)-Werte auf, doch ist dieser Befund nicht spezifisch für die PCP.⁸ Da eine kulturelle Anzuchtung des Erregers nicht möglich ist, muss Untersuchungsmaterial zum direkten Erregernachweis gewonnen werden, typischerweise über eine bronchoalveoläre Lavage, oder mit geringerer Sensitivität auch aus Sputum.¹ Die Erreger werden dann zumeist mikroskopisch im Direktpräparat

durch Grocottfärbung oder Immunfluoreszenztestung nachgewiesen. Seit etwa 20 Jahren findet auch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus Atemwegsproben immer häufiger Anwendung. Mit dieser Technik gelingt häufiger ein Erregernachweis. Aufgrund der hohen Sensitivität der Methodik ist es jedoch nur schwerlich möglich, allein aufgrund der PCR-Positivität eine asymptomatische Kolonisation mit dem Pilz von einer behandlungsbedürftigen Infektion zu unterscheiden. Das Ergebnis der PCR muss daher immer im klinischen Kontext interpretiert werden.¹

Therapeutisch zum Einsatz kommt als erste Wahl die hochdosierte Gabe des Antibiotikums Cotrimoxazol D). Sollte aufgrund einer Allergie oder Nichtverfügbarkeit eine Therapie mit Cotrimoxazol nicht möglich sein, gibt es Alternativen: Zum einen bietet sich die Gabe von Trimethoprim mit Dapson, zum anderen die Kombination von Clindamycin mit Primaquin an. Ebenfalls möglich ist die Gabe von Dapson allein.⁹ Daneben ist natürlich auch eine Verbesserung des Immunstatus förderlich, weshalb bei AIDS-Patienten schnellstmöglich eine antiretrovirale Therapie begonnen, bei sonstig immunkompromittierten Patienten beispielsweise über eine Reduktion der immunsupprimierenden Medikation nachgedacht werden sollte.¹

Damit gar nicht erst therapeutische Maßnahmen notwendig werden, haben sich prophylaktische Maßnahmen etabliert. Diese finden aufgrund des Vorhandenseins von Richtlinien besonders bei Patienten, die im Rahmen einer AIDS-Infektion, eines hämatologischen Malignoms oder einer erfolgten Organtransplantation immunsupprimiert sind, Anwendung.¹⁰⁻¹² Prophylaktikum der ersten Wahl ist dabei Cotrimoxazol, die bei Allergie oder Nichtverfügbarkeit bevorzugte Alternative ist die inhalative Gabe von Pentamidin. Atovaquon und Dapson sind nicht zugelassene, aber mögliche Alternativen, sollte keines der beiden zugelassenen Prophylaktika appliziert werden können.⁹

Trotz des Vorhandenseins einer effektiven Prophylaxe der PCP gibt es weltweit jährlich noch immer ca. 500.000 Erkrankte mit einer Sterblichkeit von 10-30 %. Diese steigt in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt sogar weiter an, da eine späte Diagnosestellung der PCP mit einem deutlich schlechteren Outcome assoziiert ist.¹³

Hinzu kommt, dass sich das Spektrum von potentiellen Risikogruppen für die PCP aktuell wandelt. Dieser Wandel ist von der Entwicklung neuer immunsupprimierender Therapeutika, der besseren Therapierbarkeit immunkompromittierender Erkrankungen sowie dem allgemeinen Anstieg der Lebenserwartung geprägt.¹⁴⁻¹⁶ Es ist demnach anzunehmen, dass sich ebenso das von der PCP vorwiegend betroffene Patientenkollektiv verändert und die immunsuppressiven Krankheiten abseits von HIV eine höhere Bedeutung gewinnen. Um eine zielgerichtete Prophylaxe der PCP in relevanten Risikogruppen durchführen zu können, ist es daher notwendig, die aktuelle Epidemiologie der Erkrankung zu verfolgen.

1.2 Aktuelle Daten zur Epidemiologie der PCP

Grundsätzlich gibt es zur Beschreibung der Epidemiologie der PCP zwei Ansätze: Zum einen finden sich Zentrumsstudien, welche eine genaue Analyse einzelner Patientenfälle zulassen, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl einer Stichprobenverzerrung unterliegen und daher zumeist nicht auf die Allgemeinheit übertragbar sind. Zum anderen gibt es Studien, die einen bevölkerungsbasierten Ansatz wählen, woraus sich eine große Fallzahl mit statistisch wertvollen Ergebnissen ergibt. Als Nachteil erweist sich hierbei jedoch die fehlende Möglichkeit einer Analyse von einzelnen Patientenfällen, welche es braucht, um mögliche Gründe für bestimmte Begebenheiten zu ergründen.

Betrachtet man die aktuell vorliegenden Daten zur PCP auf Bevölkerungsebene, so stellt sich Folgendes dar: Einerseits wird in älteren Publikationen auf einen Rückgang der PCP-Inzidenz seit 1990 verwiesen. Dieser Rückgang der Fallzahlen betrifft Patienten, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind und für die im Laufe der letzten Jahrzehnte bessere diagnostische, therapeutische sowie prophylaktische Maßnahmen entwickelt wurden. Besonders mit der breiten Verfügbarkeit der antiretroviralen Therapie und dem damit optimierten Immunstatus von HIV-positiven Patienten ergibt sich ein verbesserter Schutz vor einer PCP-Infektion. Problematisch bleibt die Erkrankung jedoch immer noch in Entwicklungsländern, in denen nur beschränkter Zugang zu medizinischer Versorgung besteht.^{3,4,17-19}

Andererseits existieren drei jüngere longitudinale Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), Spanien und Frankreich, welche eine Stagnation der Inzidenz und Sterblichkeit der PCP zwischen den Jahren 1999 und 2014 konstatieren. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass ein Absinken der Inzidenz in der HIV-positiven Gruppe beschrieben wird, während diejenigen Patienten, die anderweitig immunsupprimiert sind, eine steigende Tendenz aufzeigen.²⁰⁻²²

Darüber hinaus gibt es kleiner angelegte Studien, die eine leicht steigende Tendenz aufzeigen: So beschreiben retrospektive Analysen der Datenbank aus England zwischen 2000 und 2010 sowie der Datenbank aus Norwegen zwischen 2007 und

2017 steigende Fallzahlen und einen möglichen Wandel in den betroffenen Risikogruppen.^{23, 24}

Auf Zentrumsebene gibt es eine Vielzahl sehr kleiner Studien, die den Verlauf einer PCP-Erkrankung für Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen beschreiben. Diese Ergebnisse aus kleinen Kohorten einzelner Zentren sind jedoch nicht auf die Allgemeinheit übertragbar und damit für diese Fragestellung nicht verwertbar.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die momentane Studienlage zur aktuellen Epidemiologie der PCP insbesondere auf Bevölkerungsebene spärlich und veraltet ist. Dieser Umstand gepaart mit der bereits beschriebenen hohen Sterblichkeit sowie einem möglichen Wandel in der Verteilung der Grunderkrankungen unterstreicht die Bedeutung der Gewinnung aktueller Informationen zur Epidemiologie der PCP.

1.3 Zweiteiliger Studienaufbau und Fragestellung

Um der Fragestellung nach Veränderungen der Epidemiologie der PCP nachzugehen, wurde in dieser Studie ein Ansatz verwendet, der sowohl epidemiologische Daten auf Bevölkerungsebene als auch eine tiefergehende Untersuchung einer Zentrumskohorte im selben Zeitraum kombiniert. Hierfür wurde für die Jahre 2014 bis 2019 zum einen eine retrospektive multizentrische Analyse der Daten von stationär behandelten Patienten im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) mit seinen Standorten in Kiel und Lübeck, beides Krankenhäuser der Maximalversorgung, durchgeführt. Zum anderen erfolgte eine sekundäre bundesweite Analyse von Daten, die aus der Diagnosis related groups (DRG)-Statistik des Statistischen Bundesamts stammten.

Dieser Ansatz ermöglichte es, Daten eines Krankenhauses der Maximalversorgung zu analysieren, diese jedoch auch in Kontext mit Daten der allgemeinen Krankenhausversorgung in Deutschland zu setzen. Hinzu kommt, dass die sekundäre Datenanalyse eine Betrachtung besonders großer Datensätze ermöglichte, während die multizentrische Analyse den Vorteil hatte, individuelle Fälle beurteilen zu können.

Aktuell stellt sich die Frage, ob sich die PCP-Inzidenz generell verändert. Zudem wurde eingangs bereits eine womöglich sinkende Relevanz der PCP für HIV-positive Patienten konstatiert, während es zu einem Anstieg von HIV-negativen Patienten kommt. Diese HIV-negativen Patienten haben ein anderweitig erhöhtes Risikoprofil, wozu ein hohes Alter, eine immunkompromittierende Therapie oder eine immunsuppressive Grunderkrankung gehören. All dies sind Informationen, die für die heutige Gesellschaft von großer Relevanz sind und in aktuelle Fragestellungen einbezogen werden müssen. Vieles deutet nämlich darauf hin, dass sich die Dynamik der Erkrankung ändert, ohne dass wir dafür aktuelle epidemiologische Daten haben.^{14,15} Genau diese Daten sind jedoch vor dem Hintergrund der hohen Sterblichkeit der PCP von großer Bedeutung, wenn es darum geht, Risikogruppen zu identifizieren und für diese angepasste diagnostische, therapeutische sowie prophylaktische Leitlinien zu formulieren.

Um genau dies zu erreichen, wurden folgende 3 Fragestellungen formuliert, denen mit dieser Arbeit nachgegangen werden soll:

- 1) Wie häufig tritt die PCP auf und gibt es eine sich verändernde Dynamik in der Inzidenz?
- 2) Wie ist die Verteilung der immunsupprimierenden Grunderkrankungen, welche zum Ausbruch der Erkrankung führen?
- 3) Wie ist der Verlauf der Erkrankung allgemein sowie in Abhängigkeit von diesen Grunderkrankungen?

2. Patientendaten und Methoden

2.1 Sekundärdatenanalyse der deutschlandweiten PCP-Fälle

Daten zur Analyse aller deutschlandweiten vollstationär behandelten PCP-Fälle zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2019 stammen aus der DRG-Statistik des Statistischen Bundesamts. Diese Daten können über eine kontrollierte Datenfernabfrage verarbeitet werden.

Nach § 21 KHEntgG sind alle Krankenhäuser in Deutschland verpflichtet, Informationen zu stationären Fällen in die Fallpauschalen-basierte DRG-Datenbank einzutragen. Die Krankenhäuser übermitteln dann jährlich ihre Daten an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Das InEK leitet diese Daten wiederum in Form eines Datensatzes an das Statistische Bundesamt weiter. Der primäre Sinn dieser Datensammlung liegt zwar in der Errechnung der DRG-Entgelte für das Folgejahr anhand der entstandenen Kosten für das laufende Jahr, die erhobenen Daten können aber über die DRG-Statistik des Statistischen Bundesamts auch sekundär für Forschungszwecke verwendet werden.

Die Daten der DRG-Statistik des Statistischen Bundesamts enthalten neben Grundcharakteristika des Patienten eine Hauptdiagnose, sowie bis zu 89 Nebendiagnosen, die im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes von Relevanz waren. Diese Diagnosen sind nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM), eingeteilt. Zusätzlich können bis zu 100 Prozeduren nach dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) für jeden vollstationären Behandlungsfall hinterlegt werden.

Für die Analyse der vollstationären PCP-Fälle der Jahre 2014 bis 2019 wurde ein Abfragealgorithmus definiert, der zuerst unter allen Fällen diejenigen herausfilterte, bei denen als Haupt- oder Nebendiagnose ein ICD-10-GM-Code für eine PCP hinterlegt war (ICD-10-GM Code B59 bis 2018, B48.5 ab 2019). Für all diese Patienten konnten darauffolgend weitere Informationen abgefragt werden: Hierzu gehörten allgemeine Charakteristika wie das Geschlecht und Alter der Patienten, die diagnostischen Mittel, die bei den Patienten zum Einsatz kamen (Schnittbildgebung des Thorax,

endoskopische Diagnostik, Lungenbiopsie), sowie der Verlauf der Erkrankung (Überleben, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, Beatmung oder Dialyse, Organkomplikationen, Multiorganversagen, palliative Versorgung, Reanimationspflichtigkeit) (Tabelle 1).

Tabelle 1. Codes für diagnostische Methoden, den klinischen Verlauf und Organdysfunktionen

OPS Codes für diagnostische und therapeutische Maßnahmen	
Tracheobronchoskopie und Bronchiallavage	1-620 1-843
Computertomographie des Thorax	3-202 3-222
Magnetresonanztomographie des Thorax	3-809 3-822
Intensivmedizinische Behandlung	8-980 8-98d 8-98f
Maschinelle Beatmung	8-70 8-71 8-72
Nierenersatztherapie	8-853 8-854 8-855 8-856 8-857
Palliative Behandlung	8-982 8-98e 8-98h
Kardiopulmonale Reanimation	8-77

ICD-10-GM Codes für Organdysfunktionen	
Kardiovaskulär	<p>I95.9: Hypotonie, nicht näher bezeichnet</p> <p>R57.9: Schock, nicht näher bezeichnet</p> <p>R57.8: Sonstige Formen des Schocks</p>
Respiratorisch	<p>J96: Respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert</p> <p>J96.9: Respiratorische Insuffizienz, nicht näher bezeichnet</p> <p>J80: Atemnotsyndrom des Erwachsenen</p> <p>J98.4: Sonstige Veränderungen der Lunge</p> <p>R06.0: Dyspnoe</p> <p>R06.8: Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen der Atmung</p>
Zentrales Nervensystem	<p>F05: Delir</p> <p>G93.1: Anoxische Hirnschädigung, anderenorts nicht klassifiziert</p> <p>G93.4: Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet</p> <p>R40: Somnolenz, Sopor und Koma</p>
Renal	<p>N17: Akutes Nierenversagen</p> <p>N19: Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz</p>
Metabolisch	E87.2: Azidose
Hämatologisch	<p>D65: Disseminierte intravasale Gerinnung</p> <p>D68.8: Sonstige näher bezeichnete Koagulopathien</p> <p>D68.9: Koagulopathie, nicht näher bezeichnet</p> <p>D69.5: Sekundäre Thrombozytopenie</p> <p>D69.6: Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet</p>
Hepatisch	<p>K72.0: Akutes und subakutes Leberversagen, anderenorts nicht klassifiziert</p> <p>K76.2: Zentrale hämorrhagische Lebernekrose</p>

	K72.7-!: Hepatische Enzephalopathie und Coma hepaticum K76.3: Leberinfarkt
Multiorganversagen	R65.1!: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese mit Organkomplikationen R57.2: Septischer Schock

OPS, Operationen- und Prozedurenschlüssel; ICD-10-GM, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

Um die zugrundeliegende Grunderkrankung für die PCP zu identifizieren, wurden folgende Risikogruppen erstellt und anhand der übrigen ICD-10-GM-Codes in den Diagnosen der entsprechenden Patientenfälle identifiziert: (1) HIV, (2) Solide Malignome, (3) Hämatologische Malignome, (4) Andere hämatologische Erkrankungen, (5) Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen, (6) Pulmonale Erkrankungen, (7) Gastrointestinale Erkrankungen, (8) Zustand nach Transplantation, (9) Mehr als eine Grunderkrankung und (10) Ohne diagnostizierte Grunderkrankung (Tabelle 2).

Tabelle 2. ICD-10-GM Codes für immunsuppressive Grunderkrankungen

Grunderkrankung	ICD-10-GM Code
HIV	B20.- Infektiöse und parasitäre Krankheiten infolge HIV-Krankheit B21.- Bösartige Neubildung infolge HIV-Krankheit B22.- Sonstige näher bezeichnete Krankheiten infolge HIV-Krankheit B23.- Sonstige Krankheitszustände infolge HIV-Krankheit B24.- Nicht näher bezeichnete HIV-Krankheit
Solide Malignome	C00.- bösartige Neubildungen der Lippe C01.- bösartige Neubildung des Zungengrundes C02.-bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge C03.- bösartige Neubildung des Zahnfleisches C04.- bösartige Neubildung des Zungenbodens C05.- bösartige Neubildung des Gaumens C06.- bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes C07.- bösartige Neubildung der Parotis C08.- bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen

	<p>C09.- bösartige Neubildung der Tonsille</p> <p>C10.- bösartige Neubildung des Oropharynx</p> <p>C11.- bösartige Neubildung des Nasopharynx</p> <p>C12.- bösartige Neubildung des Recessus piriformis</p> <p>C13.- bösartige Neubildung des Hypopharynx</p> <p>C14.- bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx</p> <p>C15.- Bösartige Neubildung des Ösophagus</p> <p>C16.- Bösartige Neubildung des Magen</p> <p>C17.- Bösartige Neubildung des Dünndarmes</p> <p>C18.- Bösartige Neubildung des Colons</p> <p>C19.- Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang</p> <p>C20.- Bösartige Neubildung des Rektums</p> <p>C21.-Bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals</p> <p>C22.-Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge</p> <p>C23.- Bösartige Neubildung der Gallenblase</p> <p>C24.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege</p> <p>C25.- Bösartige Neubildung des Pankreas</p> <p>C26.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane</p> <p>C30.- Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres</p> <p>C31.- Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen</p> <p>C32.- Bösartige Neubildung des Larynx</p> <p>C33.- Bösartige Neubildung der Trachea</p> <p>C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge</p>
--	---

	<p>C37.- Bösartige Neubildung des Thymus</p> <p>C38.- Bösartige Neubildung des Herzens, des Mediastinums und der Pleura</p> <p>C39.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen des Atmungssystems und sonstiger intrathorakaler Organe</p> <p>C40.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten</p> <p>C41.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen</p> <p>C43.- Bösartiges Melanom der Haut</p> <p>C44.- Sonstige bösartige Neubildungen der Haut</p> <p>C45.- Mesotheliom</p> <p>C46.- Kaposi-Sarkom [Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum]</p> <p>C47.- Bösartige Neubildung der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems</p> <p>C48.- Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums</p> <p>C49.- Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe</p> <p>C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]</p> <p>C51.- Bösartige Neubildung der Vulva</p> <p>C52.- bösartige Neubildung der Vagina</p> <p>C53.- Bösartige Neubildung der Cervix uteri</p> <p>C54.- Bösartige Neubildung des Corpus uteri</p> <p>C55.- Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet</p> <p>C56.- Bösartige Neubildung des Ovars</p>
--	---

	<p>C57.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane</p> <p>C58.- Bösartige Neubildung der Plazenta</p> <p>C60.- Bösartige Neubildung des Penis</p> <p>C61.- Bösartige Neubildung der Prostata</p> <p>C62.- Bösartige Neubildung des Hodens</p> <p>C63.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter männlicher Genitalorgane</p> <p>C64.- Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken</p> <p>C65.- Bösartige Neubildung des Nierenbeckens</p> <p>C66.- Bösartige Neubildung des Ureters</p> <p>C67.- Bösartige Neubildung der Harnblase</p> <p>C68.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane</p> <p>C69.- Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde</p> <p>C70.- Bösartige Neubildung der Meningen</p> <p>C71.- Bösartige Neubildung des Gehirns</p> <p>C72.- Bösartige Neubildung des Rückenmarkes, der Hirnnerven und anderer Teile des Zentralnervensystems</p> <p>C73.- Bösartige Neubildung der Schilddrüse</p> <p>C74.- Bösartige Neubildung der Nebenniere</p> <p>C75.- Bösartige Neubildung sonstiger endokriner Drüsen und verwandter Strukturen</p>
Hämatologische Malignome	<p>C81.- Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]</p> <p>C82.- Follikuläres Lymphom</p> <p>C83.- Nicht follikuläres Lymphom</p> <p>C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome</p>

	<p>C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms</p> <p>C86.- Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome</p> <p>C88.- Bösartige immunproliferative Krankheiten</p> <p>C90.- Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen</p> <p>C91.- Lymphatische Leukämie</p> <p>C92.- Myeloische Leukämie</p> <p>C93.- Monozytenleukämie</p> <p>C94.- Sonstige Leukämien näher bezeichneten Zelltyps</p> <p>C95.- Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps</p> <p>C96.- Sonstige und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes</p> <p>C97!.- Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen</p> <p>D46.- Myelodysplastische Syndrome</p> <p>D47.- Sonstige Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes</p> <p>Z94.81.- Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression</p>
Andere hämatologische Erkrankungen	<p>D59.- Erworbene hämolytische Anämien</p> <p>D60.- Erworbene isolierte aplastische Anämie</p> <p>D61.- Sonstige aplastische Anämien</p> <p>D76.- Sonstige näher bezeichnete Krankheiten mit Beteiligung des lymphoretikulären Gewebes und des retikulohistiozytären Systems</p> <p>D80.- Immundefekt mit vorherrschendem Antikörpermangel</p>

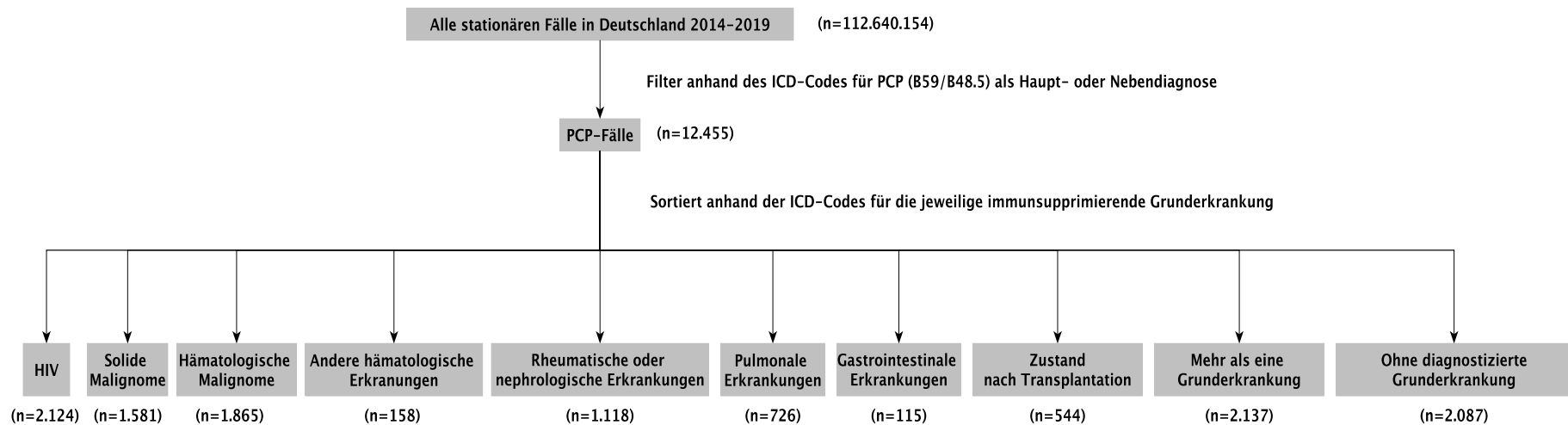
	<p>D81.- Kombinierte Immundefekte</p> <p>D82.- Immundefekt in Verbindung mit anderen schweren Defekten</p> <p>D83.- Variabler Immundefekt [common variable immunodeficiency]</p> <p>D84.- Sonstige Immundefekte</p>
Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen	<p>D86.- Sarkoidose</p> <p>M30.- Panarteriitis nodosa und verwandte Zustände</p> <p>M31.- Sonstige nekrotisierende Vaskulopathien</p> <p>M32.- Systemischer Lupus erythematodes</p> <p>M33.- Dermatomyositis-Polymyositis</p> <p>M34.- Systemische Sklerose</p> <p>M35.- Sonstige Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes</p> <p>M05.- Seropositive chronische Polyarthritis</p> <p>M06.- Sonstige chronische Polyarthritis</p> <p>M07.-* Arthritis psoriatica und Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten</p> <p>M08.- Juvenile Arthritis</p> <p>M09.-* Juvenile Arthritis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten</p> <p>M12.- Sonstige näher bezeichnete Arthropathien</p> <p>M13.- Sonstige Arthritis</p> <p>M14.-* Arthropathien bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten</p> <p>M45.- Spondylitis ankylosans</p> <p>N00.- Akutes Nephritisches Syndrom</p> <p>N01.- Rapid-progressives nephritisches Syndrom</p> <p>N03.- Chronisches nephritisches Syndrom</p>

	<p>N04.- Nephrotisches Syndrom</p> <p>L10.- Pemphiguskrankheiten</p> <p>L12.- Pemphigoidkrankheiten</p> <p>L13.- Sonstige bullöse Dermatosen</p> <p>L14.-* Bullöse Dermatosen bei anderenorts klassifizierten Krankheiten</p>
Pulmonale Erkrankungen	<p>J43.- Emphysem</p> <p>J44.- Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit</p> <p>J45.- Asthma bronchiale</p> <p>J60.- Kohlenbergarbeiter-Pneumokoniose</p> <p>J61.- Pneumokoniose durch Asbest und sonstige anorganische Fasern</p> <p>J62.- Pneumokoniose durch Quarzstaub</p> <p>J63.- Pneumokoniose durch sonstige anorganische Stäube</p> <p>J64.- Nicht näher bezeichnete Pneumokoniose</p> <p>J65.- Pneumokoniose in Verbindung mit Tuberkulose</p> <p>J66.- Krankheit der Atemwege durch spezifischen organischen Staub</p> <p>J67.- Allergische Alveolitis durch organischen Staub</p> <p>J68.- Krankheiten der Atmungsorgane durch Einatmen von chemischen Substanzen, Gasen, Rauch und Dämpfen</p> <p>J69.- Pneumonie durch feste und flüssige Substanzen</p> <p>J70.- Krankheiten der Atmungsorgane durch sonstige exogene Substanzen</p> <p>E84.- Zystische Fibrose</p>
Gastrointestinale Erkrankungen	<p>K50.- Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]</p> <p>K51.- Colitis ulcerosa</p> <p>K75.4.- Autoimmune Hepatitis</p>

Zustand nach Transplantation	Z94.0.- Zustand nach Nierentransplantation Z94.1.- Zustand nach Herztransplantation Z94.2.- Zustand nach Lungentransplantation Z94.3.- Zustand nach Herz-Lungen-Transplantation Z94.4.- Zustand nach Lebertransplantation
------------------------------	---

ICD-10-GM, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; NK-Zelle, Natürliche Killerzelle

Durch die Aufteilung in diese 10 Gruppen wurde gleichzeitig sichergestellt, dass jeder Patientenfall nur genau einer Gruppe zugeordnet wurde, es mit dieser Verteilung also nicht zu Doppelungen kam (Abbildung 1). Der Verlauf der Erkrankung wurde einmal für alle Patienten mit einer PCP, aber auch in Abhängigkeit von der zur Immunsuppression führenden Erkrankung betrachtet, damit Unterschiede zwischen den Gruppen genauer analysiert werden konnten. Zudem wurden anhand der Institutionskennzeichen der behandelnden Krankenhäuser diejenigen Fälle identifiziert, die in Universitätskliniken behandelt wurden.



ICD, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Abbildung 1. Analytischer Algorithmus zur Identifikation von PCP-Fällen und Risikogruppen in der bundesweiten Sekundäranalyse

Aus technischen Gründen musste dieser Algorithmus für jedes Jahr separat angewendet werden. Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf die Gesamtsumme aller Patienten von 2014 bis 2019.

2.2 Retrospektive multizentrische Analyse

Die bundesweite Sekundärdatenanalyse wurde ergänzt um eine retrospektive multizentrische Studie aller PCP-Patienten, die zwischen 2014 und 2019 stationär in den Universitätskliniken Kiel und Lübeck behandelt wurden.

Hierfür wurden die primären Behandlungsdaten verwendet, die für die weitere Auswertung nach Erhebung der relevanten Informationen anonymisiert wurden.

Folgende Einschlusskriterien wurden zur Identifikation relevanter Patientenfälle verwendet: Es musste zwischen 2014 und 2019 die Diagnose einer PCP (ICD-10-GM Code B59 bis 2018, B48.5 ab 2019) gestellt und gleichzeitig eine spezifische Therapie der PCP erfolgt sein.

Analog zu 2.1 erfolgte die Erhebung von Grundcharakteristika, den diagnostischen Methoden und dem klinischen Verlauf der entsprechend identifizierten Patienten. Zudem wurde für jeden Patienten die zur Immunsuppression führende Grunderkrankung identifiziert, um somit eine Zuteilung zu den jeweiligen Gruppen zu ermöglichen.

Die Einzelfallanalyse erbrachte darüber hinaus Daten, die im Rahmen der bundesweiten Sekundäranalyse nicht gewonnen werden konnten: Dazu zählen Informationen zur Pathogendetektion, zum zeitlichen Ablauf der PCP-Diagnostik und -Therapie sowie zur Verwendung einer PCP-Prophylaxe.

Keiner der eingeschlossenen Patienten musste zweimal stationär zur Behandlung aufgrund einer PCP aufgenommen werden.

Gegen das Studienvorhaben wurden von der zuständigen Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel keine Bedenken erhoben (AZ D600/20).

2.3 Statistische Methoden

Quantitative Ergebnisse wurden entweder als absolute oder relative Häufigkeiten oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Der Chi-Quadrat-Test oder Exakte Fisher-Test wurden je nach Stichprobengröße benutzt, um dichotome und normalverteilte Variablen sowie Veränderungen der Anzahl der Krankheits- und Todesfälle von 2014 und 2019 miteinander zu vergleichen. Da die Zeit bis zur Pathogendiagnostik und bis zum Therapiebeginn kontinuierliche Variablen und zwischen den Gruppen nicht normalverteilt waren, musste hier der Mann-Whitney-U-Test verwendet werden.

p-Werte von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Zur Berechnung der Inzidenz der PCP sowie weiterer epidemiologischer Parameter wurden Bevölkerungszahlen für Deutschland vom Statistischen Bundesamt mit dem Stichtag 31. Dezember jeden Jahres verwendet (81.197.537 Menschen 2014 und 83.166.711 Menschen 2019). Auf diesem Wege wurde ebenfalls die Todesursachenstatistik von HIV-Patienten sowie Patienten mit soliden Malignomen analysiert und in Beziehung zur Sekundärdatenanalyse der PCP-Patientenfälle gesetzt.²⁵

Für die kontrollierte Datenfernabfrage aus der DRG-Statistik des Statistischen Bundesamts wurden Syntaxen in der Software-Plattform IBM SPSS Statistics für Windows (Version 22.0.0.2, IBM, 2013) für alle relevanten Datenabfragen erstellt. Die Abfrage des Datensatzes mittels dieser Syntaxen erfolgte dann auf den Servern des Statistischen Bundesamts. Zur nachfolgenden Auswertung generierten die Syntaxen automatisch SPSS-Outputfiles sowie Excel-Dateien.

3. Ergebnisse

3.1 Die Inzidenz der PCP steigt

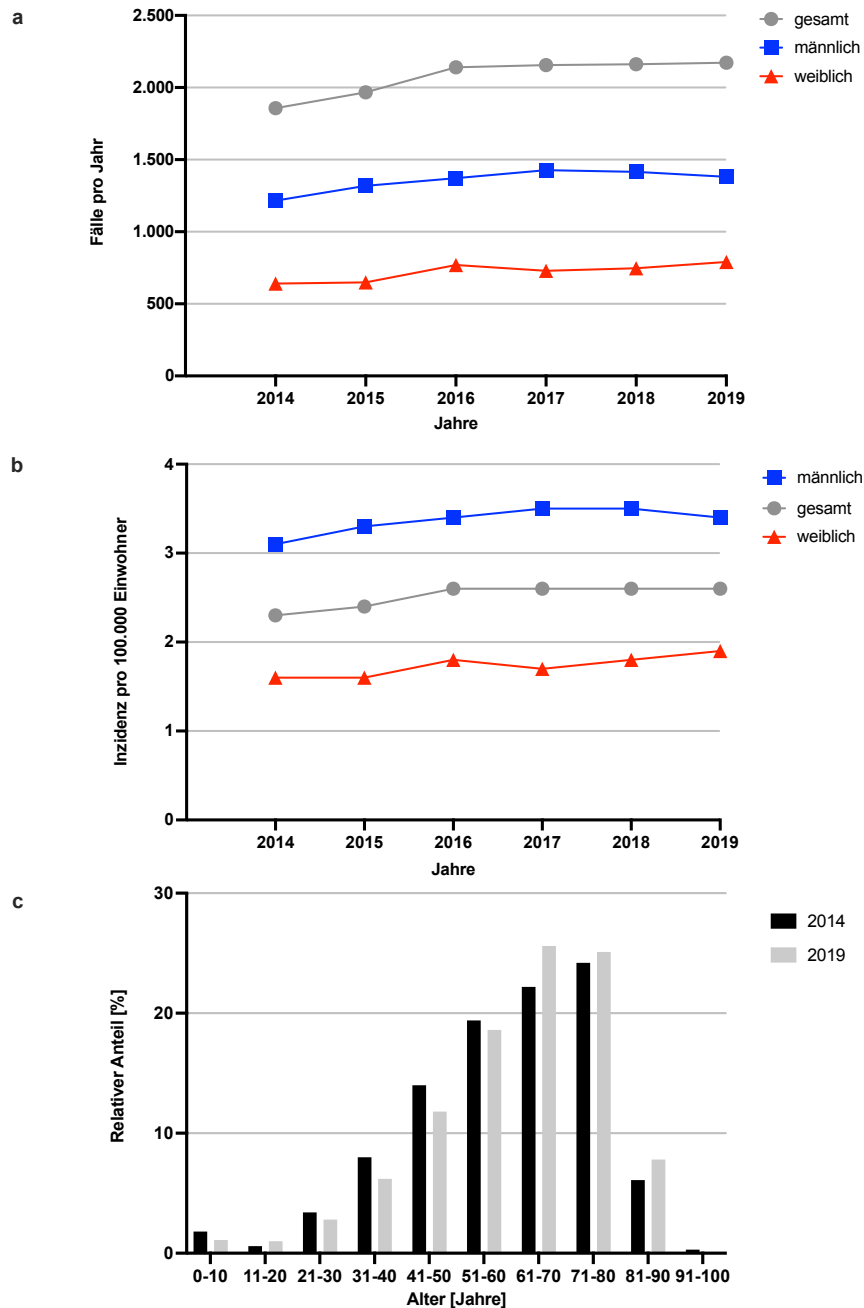
Für die Sekundärdatenanalyse wurden 112.640.154 vollstationäre Krankenhausfälle zwischen 2014 und 2019 betrachtet, von denen 12.455 als Haupt- oder Nebendiagnose eine PCP hatten (11,1 pro 100.000 Krankenhausaufenthalte) und damit in die Analysen eingeschlossen wurden.

Zwischen 2014 mit 1.857 Fällen und 2019 mit 2.172 Fällen hat sich ein kontinuierlicher und signifikanter Anstieg der PCP-Fälle um 17 % gezeigt ($p < 0,0001$).

Die jährliche Inzidenz der PCP zeigte einen Anstieg von 2,3 auf 2,6 pro 100.000 Einwohner. Circa zwei Drittel der Patienten (65,3 %) waren männlich, der Anteil männlicher Patienten hielt sich dabei über die Jahre konstant (Abbildungen 2a und 2b).

Ungefähr die Hälfte der Patienten (48,8 %) war zwischen 50 und 75 Jahre alt, wobei sich hier ein Anstieg des medianen Alters von 62 (IQR 49-72) zu 64 (IQR 52-74) Jahren zwischen 2014 und 2019 zeigte. Patienten, die zwischen 70 und 80 Jahre alt waren, hatten mit 25,1 % den größten Anteil an allen PCP-Patienten (Abbildung 2c).

Von allen PCP-Patienten wurde circa ein Drittel (30,2 %) in Universitätskliniken behandelt, wobei erwähnt werden muss, dass 364 PCP-Fälle in dieser Hinsicht nicht eindeutig zugeordnet werden konnten und dementsprechend nicht bei der Zählung der in Universitätskliniken behandelten Patienten berücksichtigt wurden.



PCP, *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie

Abbildung 2. Epidemiologische Parameter der PCP in Deutschland 2014-2019

- (a) Die absolute Anzahl an PCP-Fällen, die in Deutschland behandelt wurden, wird für jedes Jahr sowie für männliche (blau), weibliche (rot) und alle Fälle gesamt (grau) aufgeführt.
- (b) Die Inzidenz der PCP in Deutschland wird für jedes Jahr sowie für männliche (blau), weibliche (rot) und alle Fälle gesamt (grau) abgebildet.
- (c) Die relative Altersverteilung der PCP-Patienten wird für die Jahre 2014 (schwarz) und 2019 (grau) gegenübergestellt.

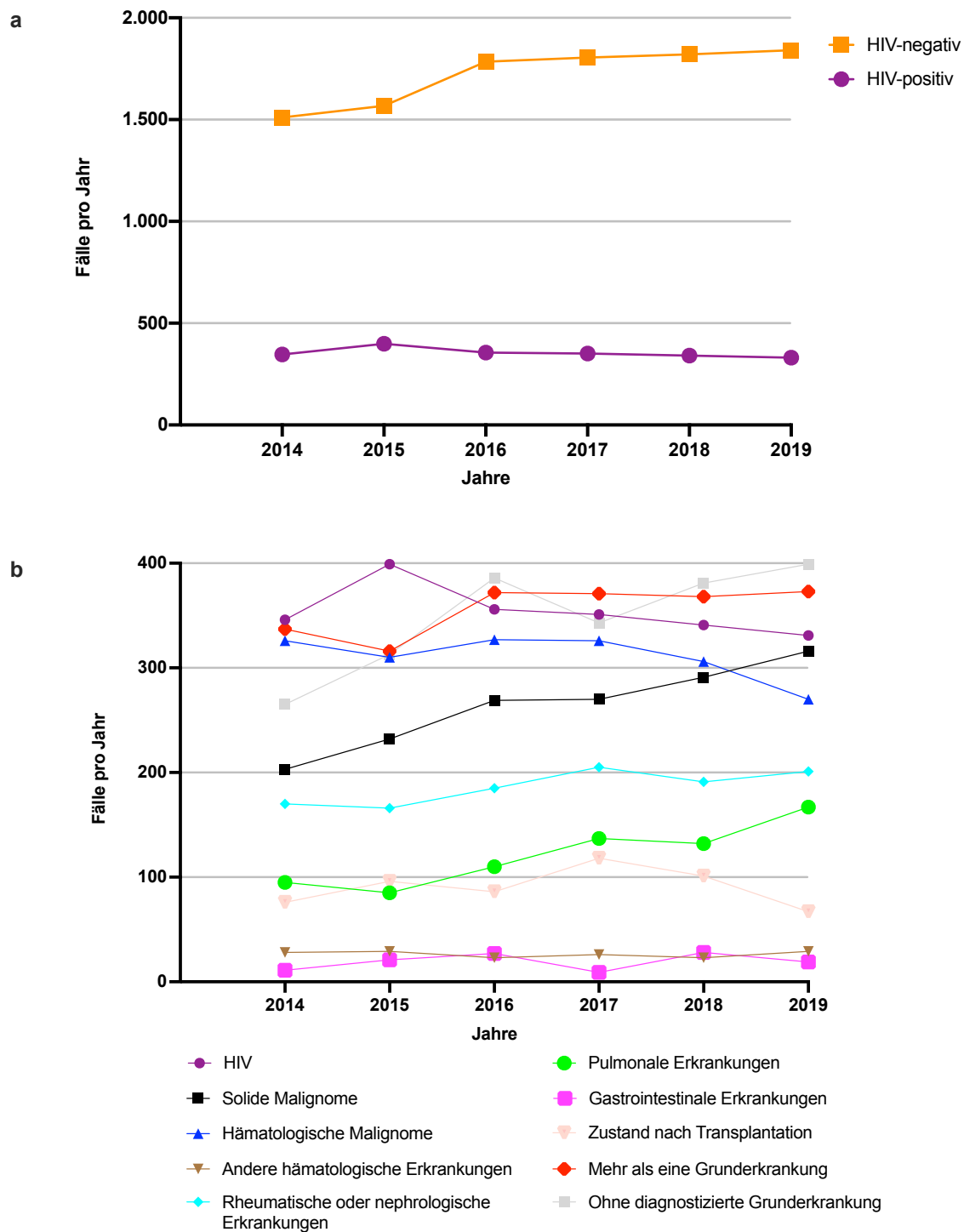
3.2 Die Ursachen der PCP verändern sich über die Zeit

Von allen PCP-Fällen waren 2.124 (17,1 %) HIV-positive Patienten, während 10.331 (82,9 %) aller Patienten HIV-negativ waren und damit eine andere immunsupprimierende Grunderkrankung hatten. Die absolute Anzahl HIV-positiver PCP-Patienten sank von 346 im Jahr 2014 auf 331 im Jahr 2019, zeigte also einen Abfall um 4,3 % ($p = 0,0046$), während die Anzahl der HIV-negativen Patienten von 1.511 zu 1.841 um 21,8 % anstieg ($p = 0,0046$) (Abbildung 3a).

Innerhalb der Gruppe der HIV-negativen PCP-Patienten zeigte sich eine signifikante Veränderung der Verteilung der Grunderkrankungen im Vergleich zwischen 2014 und 2019: Es kam zu einem signifikanten Anstieg der jährlichen PCP-Fälle in den Gruppen „Pulmonale Erkrankungen“ (von 95 zu 167 Fällen, Anstieg um 75,8 %, $p = 0,0010$), „Solide Malignome“ (von 203 zu 316 Fällen, Anstieg um 55,7 %, $p = 0,0007$) und „Ohne diagnostizierte Grunderkrankung“ (von 265 zu 399 Fällen, Anstieg um 50,6 %, $p = 0,0005$).

Einen positiven, aber nicht signifikanten Trend zeigten die Gruppen „Mehr als eine Grunderkrankung“ (von 337 zu 373 Fällen, Anstieg um 10,7 %, $p = 0,43$) und „Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen“ (von 170 zu 201 Fällen, Anstieg um 18,2 %, $p = 0,96$).

Auf der anderen Seite zeigte sich ein signifikanter Abfall der Fallzahlen in der Gruppe „Hämatologische Malignome“ (von 326 zu 270 Fällen, Abfall um 17,2 %, $p < 0,0001$), während die Gruppe „Zustand nach Transplantation“ einen abfallenden, aber nicht signifikanten Trend zeigte (von 76 zu 67, Abfall um 11,8 %, $p = 0,088$) (Abbildung 3b, Tabelle 3).



PCP, *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Abbildung 3. Die der PCP zugrundeliegenden Erkrankungen verändern sich

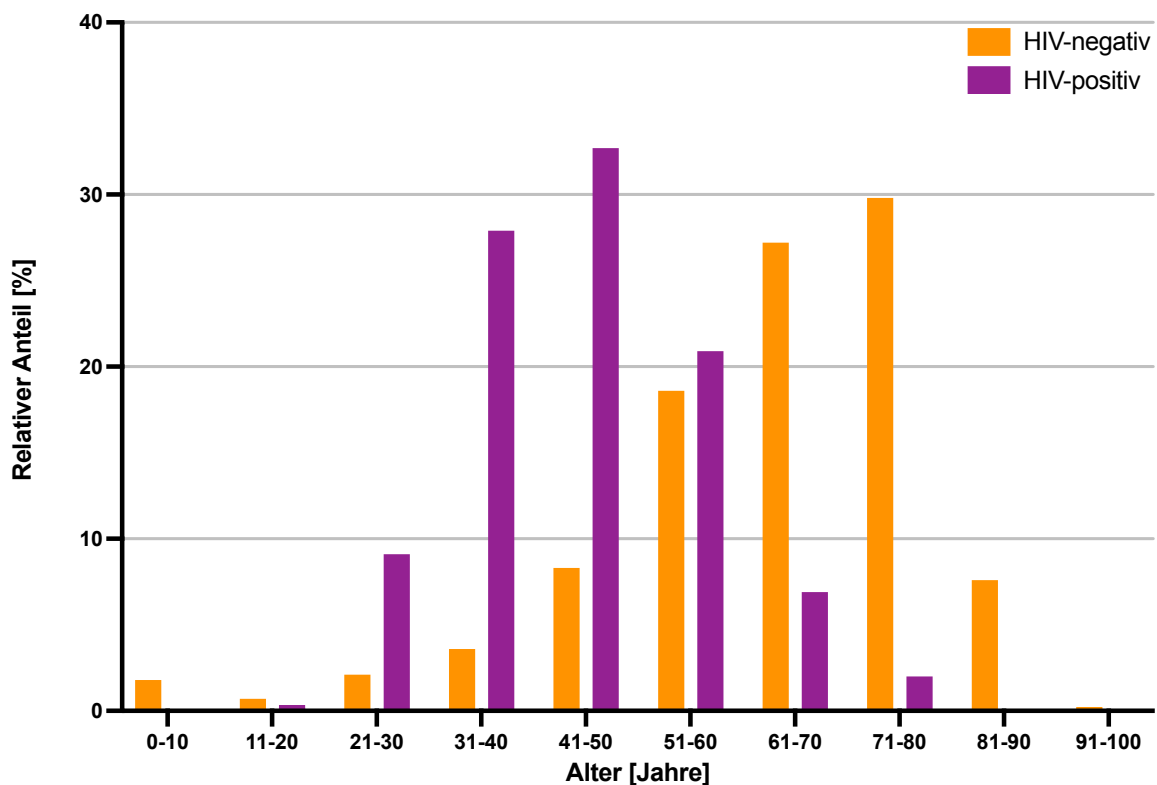
- (a) Die absolute Anzahl an PCP-Fällen wird für HIV-negative (orange) und HIV-positive Patienten (lila) zwischen 2014 und 2019 aufgeführt.
- (b) Die absolute Anzahl an PCP-Fällen wird für die jeweilige immunsupprimierende Grunderkrankung im Verlauf zwischen 2014 und 2019 dargestellt.

Tabelle 3. Veränderungen der PCP-Fälle nach Risikogruppe von 2014 bis 2019

Grunderkrankung	Fallzahl 2014	Fallzahl 2019	Relative Veränderung (%)	p-Wert (Exakter Fisher- Test)
HIV	346	331	-4,3 %	0,0046
Solide Malignome	203	316	55,7 %	0,0007
Hämatologische Malignome	326	270	-17,2 %	<0,0001
Andere hämatologische Erkrankungen	28	29	3,6 %	0,6890
Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen	170	201	18,2 %	0,9564
Pulmonale Erkrankungen	95	167	75,8 %	0,0010
Gastrointestinale Erkrankungen	11	19	72,7 %	0,3596
Zustand nach Transplantation	76	67	-11,8 %	0,0880
Mehr als eine Grunderkrankung	337	373	10,7 %	0,4308
Ohne diagnostizierte Grunderkrankung	265	399	50,6 %	0,0005

PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Eine genauere Analyse der relativen Erkrankungshäufigkeit HIV-positiver und HIV-negativer PCP-Patienten im Verhältnis zu ihrem Alter bei der PCP-Diagnose zeigte, dass im Jahr 2019 HIV-positive Patienten mit einem medianen Alter von 46 Jahren (IQR 37-53) jünger als die HIV-negativen Patienten mit einem medianen Alter von 67 Jahren (IQR 57-75) waren (Abbildung 4).



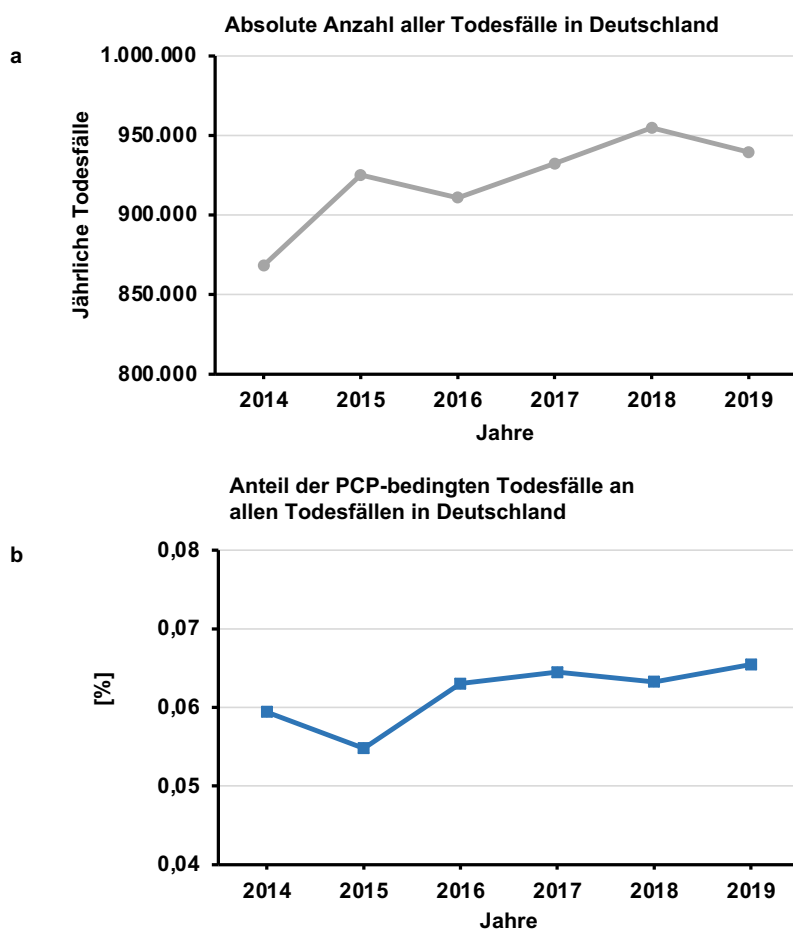
PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Abbildung 4. Altersverteilung von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten, die an einer PCP erkrankt sind

Die relative Häufigkeit von HIV-positiven (lila) und HIV-negativen Patienten (orange), die an einer PCP erkrankt sind, wird im Verhältnis zur Altersgruppe aufgezeigt. Für beide Gruppen akkumulieren die Prozentzahlen zu 100 %. Diese Abbildung stellt nicht die absolute Anzahl an Patienten gegenüber (2.124 HIV-positive Patienten vs. 10.331 HIV-negative Patienten).

3.3 Die PCP-bedingte Mortalität steigt

Es zeigte sich zwischen 2014 und 2019 ein signifikanter Anstieg der Gesamtzahl der PCP-bedingten Todesfälle in deutschen Krankenhäusern um 19,2 % (von 516 zu 615 Todesfällen, $p = 0,011$). Allgemein ist die absolute Anzahl an Todesfällen in Deutschland im selben Zeitraum gestiegen (von 868.356 zu 939.520), womit sich der Anteil PCP-bedingter Todesfälle an allen Todesfällen in Deutschland um 9,2 % erhöht hat (von 59 auf 65 pro 100.000 Todesfälle) (Abbildung 5).

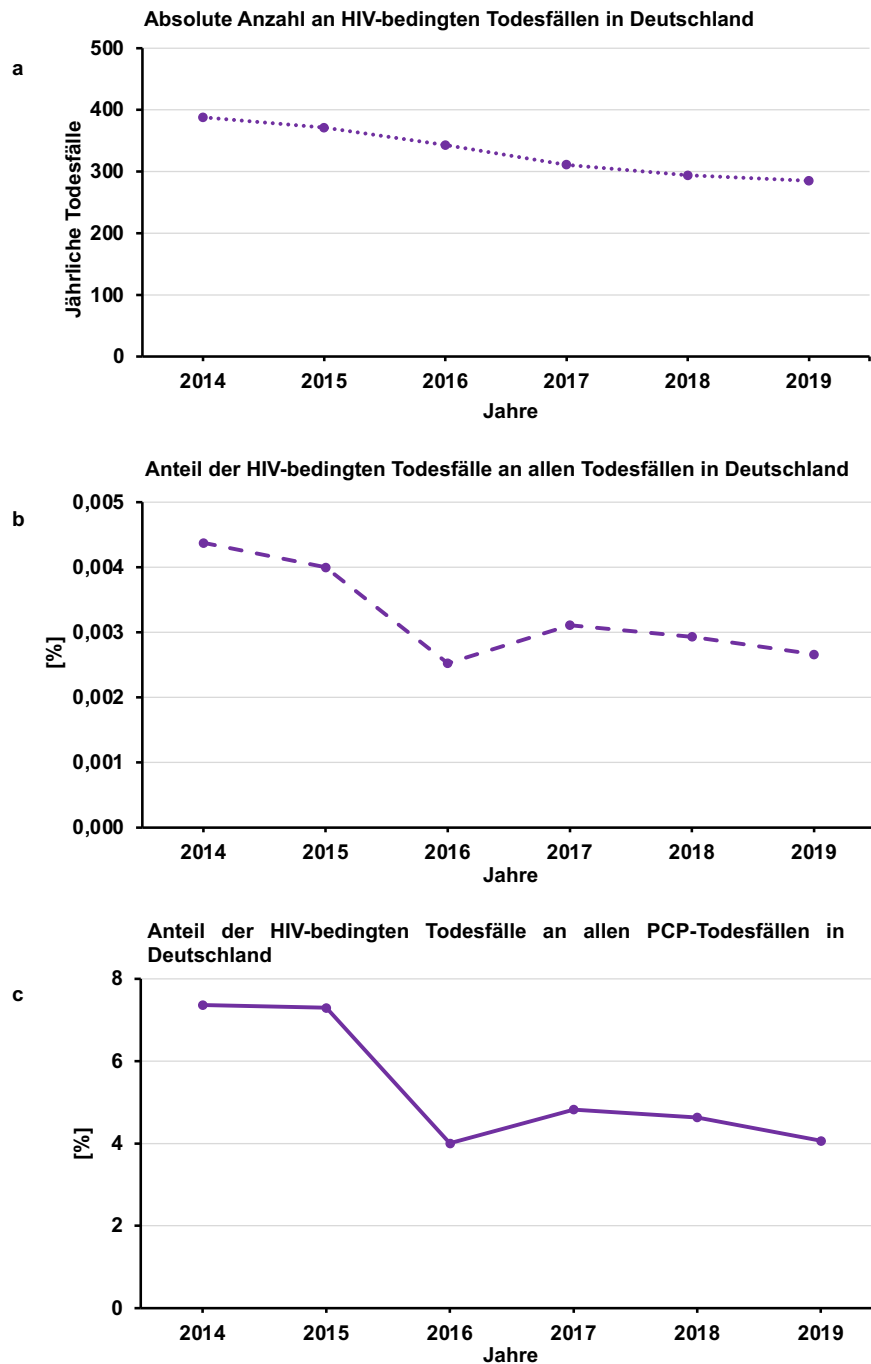


PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie

Abbildung 5. Anteil der PCP-bedingten Todesfälle an allen Todesfällen in Deutschland zwischen 2014 und 2019

- (a) Die absolute Anzahl aller Todesfälle in Deutschland zwischen 2014 und 2019 ist abgebildet.^{3, 25}
- (b) Der Anteil PCP-bedingter Todesfälle an allen Todesfällen in Deutschland zwischen 2014 und 2019 ist dargestellt.²⁵

Dieser Anstieg war allein auf Veränderungen in der HIV-negativen Gruppe zurückzuführen, in der die Anzahl der Todesfälle um 23,4 % anstieg (von 478 zu 590 Todesfällen, $p = 0,019$), während die Anzahl der Todesfälle in der HIV-positiven Gruppe um 34,2 % sank (von 38 zu 25 Todesfällen, $p = 0,019$). Im selben Zeitraum ist außerdem die allgemeine Anzahl HIV-bedingter Todesfälle um 26,5 % gesunken und es kam zu einem Rückgang der HIV-bedingten Todesfälle an allen Todesfällen in Deutschland (Abbildung 6).

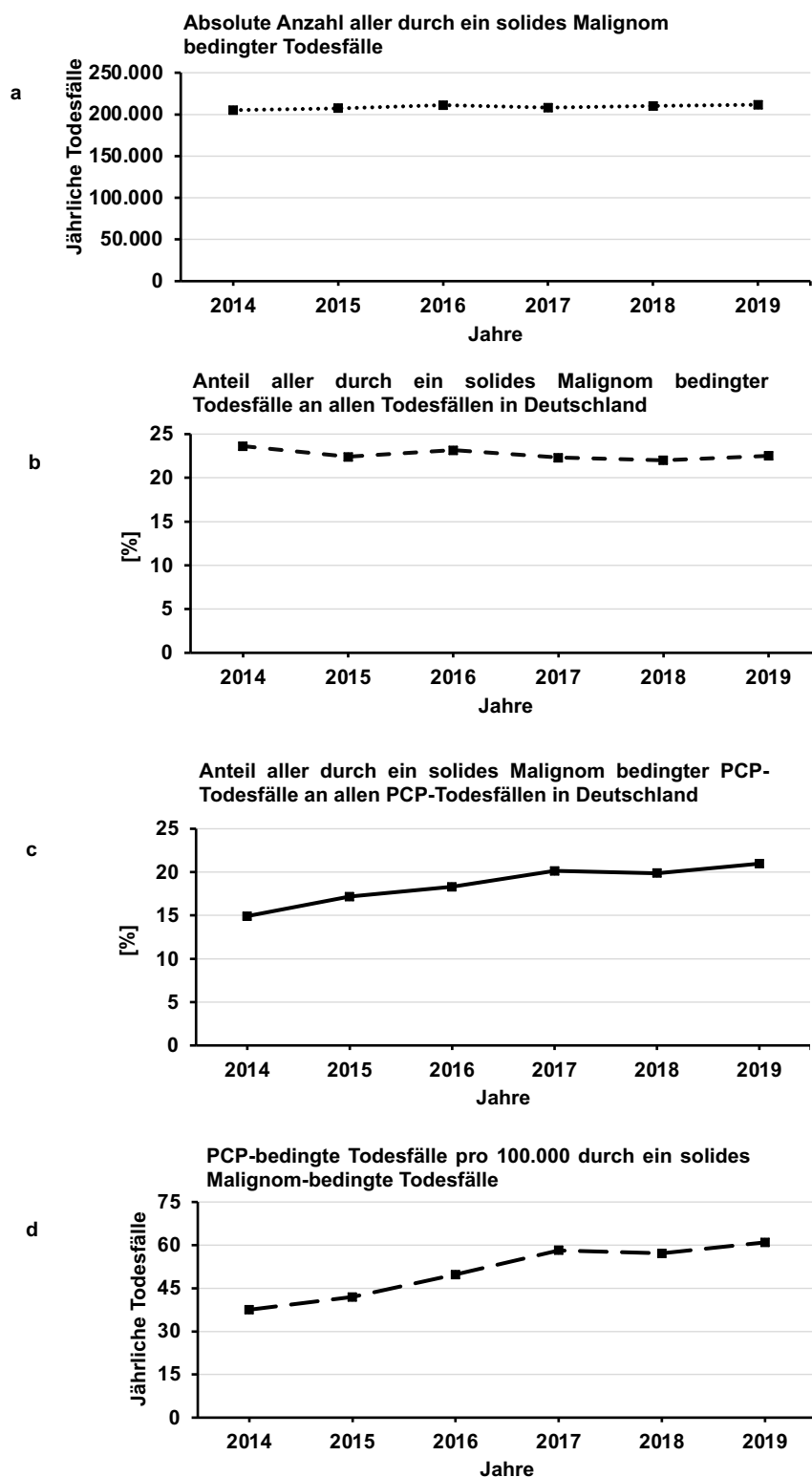


PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Abbildung 6. HIV-bedingte Todesfälle in Deutschland zwischen 2014 und 2019

- (a) Abgebildet ist die absolute Anzahl an HIV-bedingten Todesfällen in Deutschland zwischen 2014 und 2019.²⁵
- (b) Der Anteil HIV-bedingter Todesfälle an allen Todesfällen in Deutschland zwischen 2014 und 2019 ist dargestellt.^{3,25}
- (c) Der Anteil HIV-bedingter Todesfälle an allen PCP-Todesfällen in Deutschland zwischen 2014 und 2019 ist dargestellt.

Der Anstieg der PCP-bedingten Todesfälle um 19,2 % (Abbildung 8a) spiegelt sich auch in einigen Subgruppen der HIV-negativen Patienten wider: Ein signifikanter Anstieg um 67,5 % zeigte sich in der Gruppe „Solide Malignome“ (von 77 zu 129 Todesfällen, $p = 0,0086$). Die absolute Anzahl an Todesfällen in Deutschland, die durch ein solides Malignom bedingt war, ist zwischen 2014 und 2019 nur leicht angestiegen (205.149 zu 211.601) und der Anteil davon an allen Todesfällen in Deutschland leicht gesunken (23,6 % zu 22,5 %). Dennoch ist der Anteil der Menschen mit soliden Malignomen an allen PCP-Todesfällen angestiegen (14,9 % zu 23 %). Auch die Anzahl der PCP-bedingten Todesfälle pro 100.000 Malignom-bedingten Todesfällen hat sich erhöht (von 37,5 zu 61 pro 100.000 Todesfällen) (Abbildung 7).



PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie

Abbildung 7. Entwicklung Malignom-bedingter Todesfälle und Anteil an PCP-bedingten Todesfällen zwischen 2014 und 2019

(a) Die absolute Anzahl aller Todesfälle, die in Deutschland durch ein solides Malignom bedingt waren, ist zwischen 2014 und 2019 abgebildet.²⁵

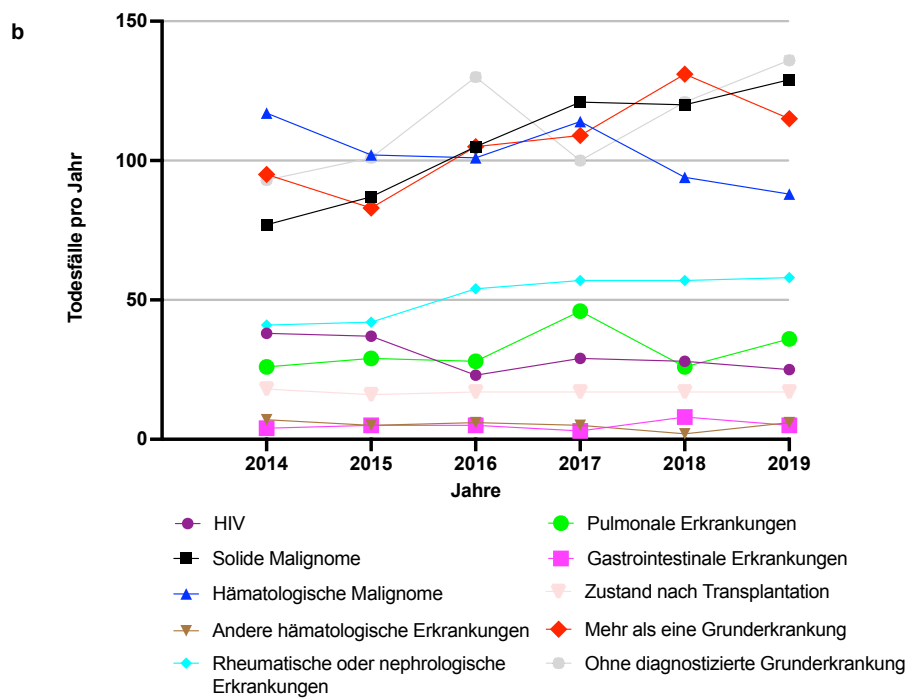
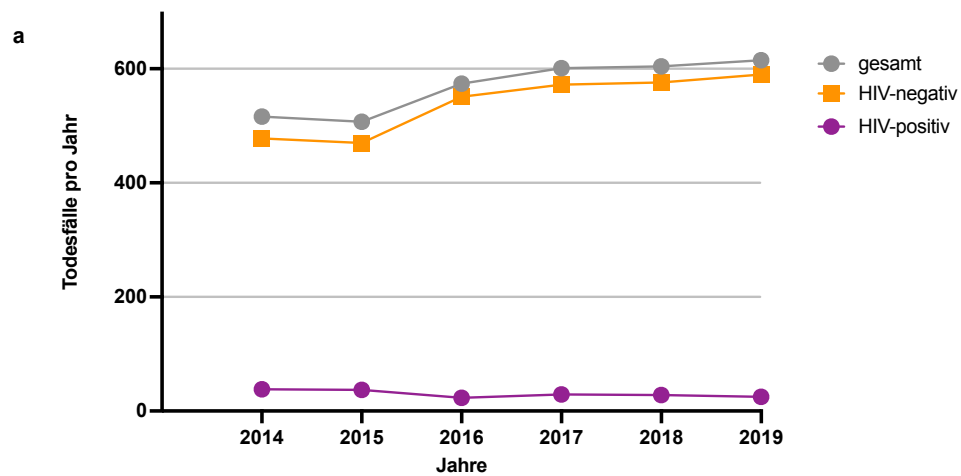
- (b) Der Anteil der Todesfälle, die in Deutschland durch ein solides Malignom bedingt waren, an allen Todesfällen ist zwischen 2014 und 2019 dargestellt.^{3,25}
- (c) Abgebildet ist der Anteil aller PCP-Todesfälle, die in Deutschland durch ein solides Malignom bedingt waren, an allen PCP-Todesfällen zwischen 2014 und 2019.
- (d) Die Anzahl an PCP-bedingten Todesfällen pro 100.000 Todesfällen, die in Deutschland durch ein solides Malignom bedingt waren, wird zwischen 2014 und 2019 wiedergegeben.²⁵

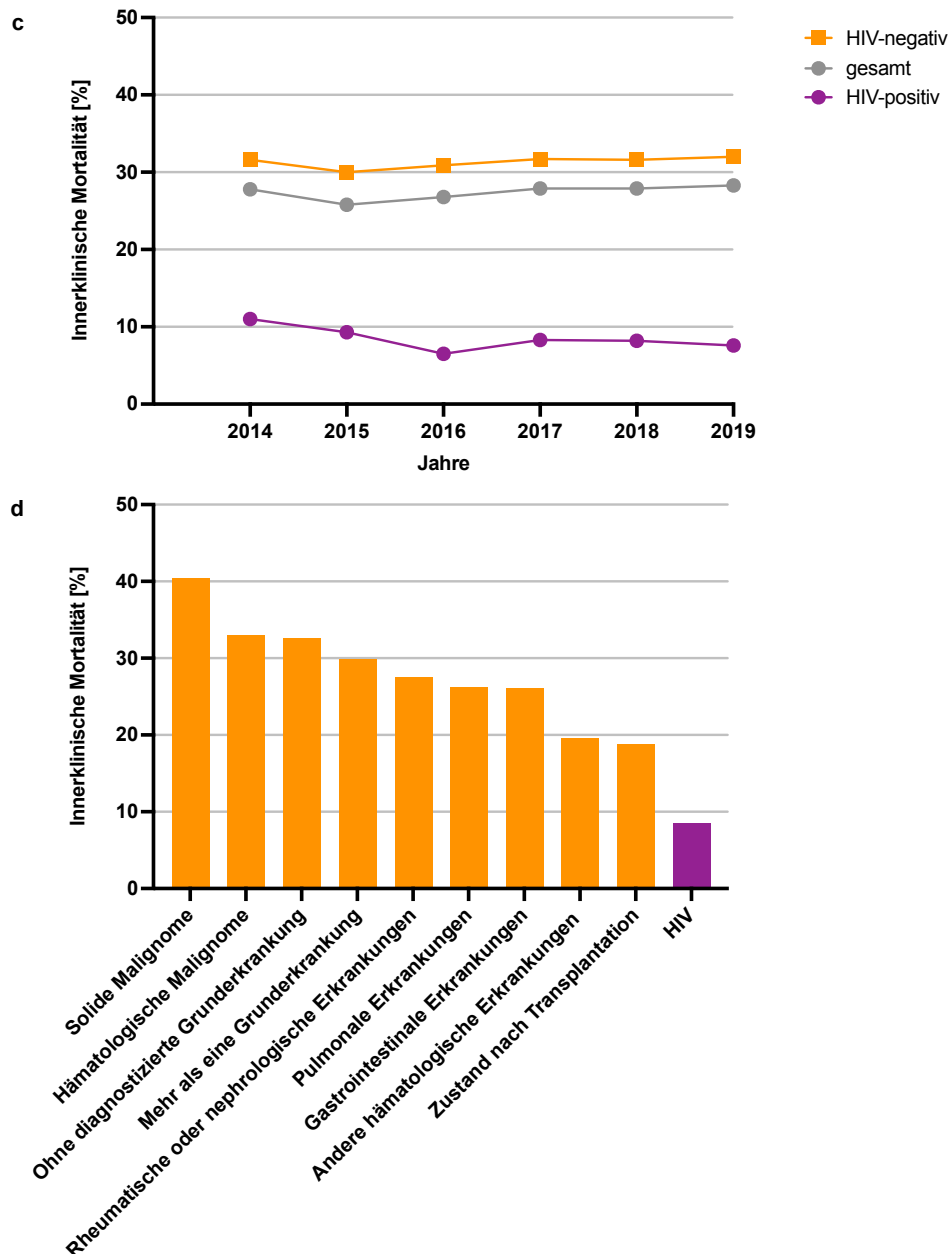
Die Gruppen „Ohne diagnostizierte Grunderkrankung“ (von 93 zu 136 Todesfällen, Anstieg um 46,2 %, $p = 0,11$), „Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen“ (von 41 zu 58 Todesfällen, Anstieg um 41,5 %, $p = 0,40$), „Pulmonale Erkrankungen“ (von 26 zu 36 Todesfällen, Anstieg um 38,5 %, $p = 0,6010$) und „Mehr als eine Grunderkrankung“ (von 95 zu 115 Todesfällen, Anstieg um 21,1 %, $p = 0,94$) verzeichneten ebenfalls einen Anstieg.

Dagegen zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Todesfälle um 24,8 % in der Gruppe „Hämatologische Malignome“ (von 117 zu 88 Todesfällen, $p = 0,0003$). Die Gruppe „Zustand nach Transplantation“ zeigte einen leichten, jedoch nicht signifikanten Abfall um 5,6 % (von 18 zu 17 Todesfällen, $p = 0,50$) (Abbildung 8b, Tabelle 4).

HIV-positive Patienten hatten die niedrigste innerklinische Mortalität, welche zwischen 2014 und 2019 von 11 % auf 7,6 % sank, während die Mortalität der HIV-negativen Patienten konstant hoch war (von 31,6 % 2014 zu 32 % 2019) (Abbildung 8c).

Über die gesamte Studiendauer war unter den HIV-negativen Subgruppen die innerklinische Mortalität in der Gruppe „Solide Malignome“ mit 40,4 % am höchsten, während sie in der Gruppe „Zustand nach Transplantation“ mit 18,8 % am niedrigsten war (Abbildung 8d).





PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Abbildung 8. PCP-bedingte Todesfälle steigen

- (a) Die absolute Anzahl an Todesfällen wird zwischen 2014 und 2019 sowie für HIV-negative (orange), HIV-positive (lila) und alle Patienten gesamt (grau) aufgeführt.
- (b) Abgebildet ist die absolute Anzahl an Todesfällen für jede immunsupprimierende Grunderkrankung zwischen 2014 und 2019.
- (c) Dargestellt ist der Trend der innerklinischen Mortalität zwischen 2014 und 2019 für HIV-negative (orange), HIV-positive (lila) sowie alle Patienten gesamt (grau).
- (d) Die innerklinische Mortalität wird für HIV-positive Patienten (lila) sowie jede einzelne Subgruppe der HIV-negativen Patienten (orange) dargestellt.

Tabelle 4. Veränderungen der PCP-bedingten Todesfälle nach Risikogruppe zwischen 2014 und 2019

Grunderkrankung	PCP-bedingte Todesfälle 2014	PCP-bedingte Todesfälle 2019	Relative Veränderung (%)	p-Wert (Exakter Fisher- Test)
HIV	38	25	-34,2 %	0,0188
Solide Malignome	77	129	67,5 %	0,0086
Hämatologische Malignome	117	88	-24,8 %	0,0003
Andere hämatologische Erkrankungen	7	6	-14,3 %	0,5860
Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen	41	58	41,5 %	0,3996
Pulmonale Erkrankungen	26	36	38,5 %	0,6010
Gastrointestinale Erkrankungen	4	5	25 %	>0,9999
Zustand nach Transplantation	18	17	-5,6 %	0,4958
Mehr als eine Grunderkrankung	95	115	21,1 %	0,9389
Ohne diagnostizierte Grunderkrankung	93	136	46,2 %	0,1021

PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Ein Unterschied zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten zeigt sich auch darin, dass eine Schnittbildgebung des Thorax und Bronchoskopie einzeln sowie in Kombination signifikant seltener in der HIV-positiven als in der HIV-negativen Gruppe zur Diagnosestellung notwendig waren. Dieser Umstand lässt sich insgesamt sowie für jede einzelne Grunderkrankung nachweisen (Tabellen 5 und 6).

Tabelle 5. Angewandte diagnostische Methoden (bundesweit)

Verfahren	Alle Patienten (n=12.455)	HIV- positive Patienten (n=2.124)	HIV- negative Patienten (n=10.331)	p-Wert HIV-positiv vs. HIV-negativ (Chi-Quadrat- Test)
Thorax-CT/-MRT	8.932 (71,7 %)	1.307 (61,5 %)	7.625 (73,8 %)	<0,0001
Bronchoskopie	8.894 (71,4 %)	1.440 (67,8 %)	7.454 (72,2 %)	0,0003
Thorax-CT/-MRT <u>und</u> Bronchoskopie	6.919 (55,6 %)	1.013 (47,7 %)	5.906 (57,2 %)	<0,0001

HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie

Tabelle 6. Diagnostische Methoden nach Risikogruppe (bundesweit)

Grunderkrankung	Thorax-CT/-MRT	Bronchoskopie	Thorax-CT/-MRT und Bronchoskopie
HIV (n=2.124)	1.307 (61,5 %)	1.440 (67,8 %)	1.013 (47,7 %)
Solide Malignome (n=1.581)	1.191 (75,3 %)	1.096 (69,3 %)	877 (55,5 %)
Hämatologische Malignome (n=1.865)	1.489 (79,8 %)	1.296 (69,5 %)	1.080 (57,9 %)
Andere hämatologische Erkrankungen (n=158)	92 (58,2 %)	103 (65,2 %)	73 (46,2 %)
Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen (n=1.118)	797 (71,3 %)	842 (75,3 %)	661 (59,1 %)
Pulmonale Erkrankungen (n=726)	482 (66,4 %)	555 (76,4 %)	382 (52,6 %)
Gastrointestinale Erkrankungen (n=115)	84 (73,0 %)	93 (80,9 %)	71 (61,7 %)
Zustand nach Transplantation (n=544)	412 (75,7 %)	402 (73,9 %)	333 (61,2 %)
Mehr als eine Grunderkrankung (n=2.137)	1.676 (78,4 %)	1.598 (74,8 %)	1.325 (62,0 %)

Ohne diagnostizierte Grunderkrankung (n=2.087)	1.402 (67,2 %)	1.469 (70,4 %)	1.104 (52,9 %)
--	----------------	----------------	----------------

HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie

HIV-negative Patienten benötigten zudem häufiger eine intensivmedizinische Versorgung, mechanische Beatmungstherapie, Nierenersatzverfahren sowie palliative Versorgung und hatten häufiger ein Multiorganversagen oder einen Kreislaufstillstand. Hervorzuheben sind die Unterschiede für die Häufigkeit eines Multiorganversagens sowie der Notwendigkeit einer Beatmungstherapie oder intensivmedizinischen Therapie, allesamt Marker für einen komplizierten und damit lebensbedrohlichen Verlauf. Auch dies lässt sich insgesamt sowie für jede einzelne Grunderkrankung abbilden (Tabellen 7 und 8).

Tabelle 7. Klinischer Verlauf und Komplikationen (bundesweit)

Ereignis/Therapiemaßnahme	Alle Fälle (n=12.455)	HIV-positive Patienten (n=2.124)	HIV-negative Patienten (n=10.331)
Tod	3.417 (27,4 %)	180 (8,5 %)	3.237 (31,3 %)
Intensivmedizinische Behandlung	5.494 (44,1 %)	705 (33,2 %)	4.789 (46,4 %)
Maschinelle Beatmung	5.142 (41,3 %)	574 (27,0 %)	4.568 (44,2 %)
Nierenersatzverfahren	1.663 (13,4 %)	106 (5,0 %)	1.557 (15,1 %)
Multiorganversagen	5.023 (40,3 %)	422 (19,9 %)	4.601 (44,5 %)
Palliative Behandlung	392 (3,1 %)	0 (0,0 %)	392 (3,8 %)
Kardiopulmonale Reanimation	489 (3,9 %)	37 (1,7 %)	447 (4,3 %)

HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Tabelle 8. Klinischer Verlauf und Komplikationen nach Risikogruppe (bundesweit)

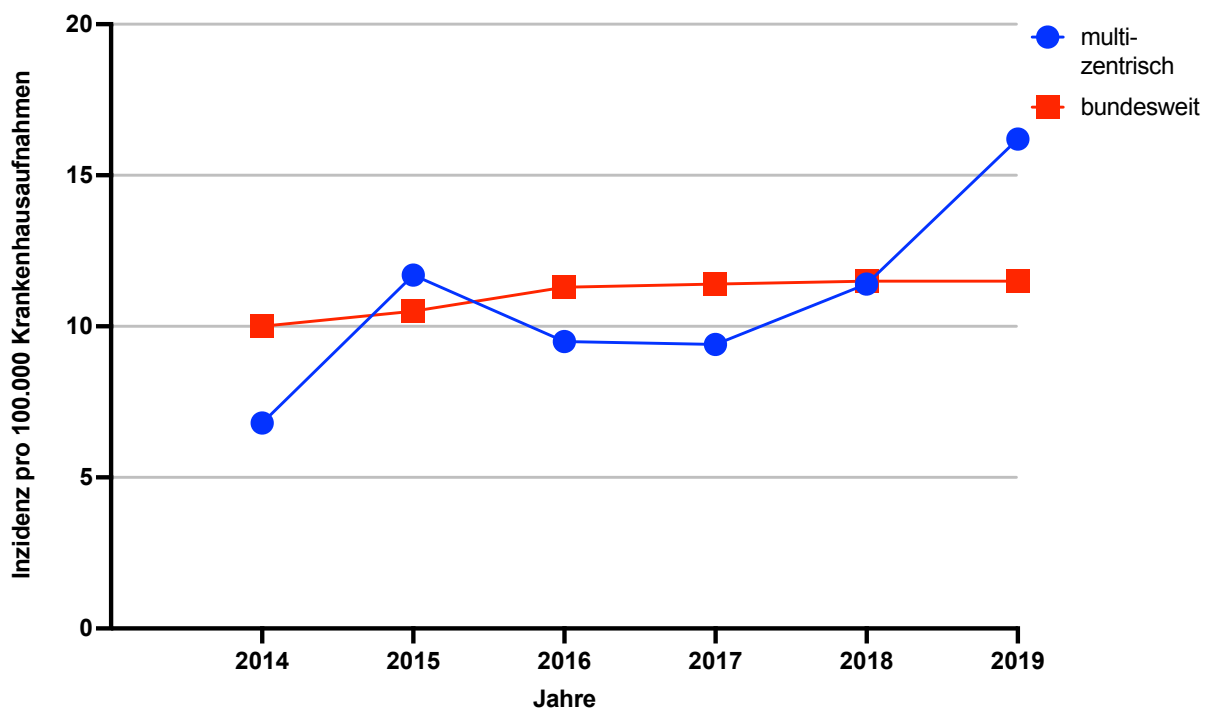
Grund- erkrankung	Tod	Intensivmedizinische Behandlung	Maschinelle Beatmung	Nierenersatz- verfahren	Multiorgan- versagen	Palliative Behandlung	Kardiopulmonale Reanimation
HIV (n=2.124)	180 (8,5 %)	705 (33,2 %)	574 (27,0 %)	106 (5,0 %)	422 (19,9 %)	0 (0,0 %)	37 (1,7 %)
Solide Malignome (n=1.581)	639 (40,4 %)	693 (43,8 %)	677 (42,8 %)	100 (6,3 %)	590 (37,3 %)	205 (13,0 %)	40 (2,5 %)
Hämatologische Malignome (n=1.865)	616 (33,0 %)	802 (43,0 %)	769 (41,2 %)	252 (13,5 %)	910 (48,8 %)	62 (3,3 %)	88 (4,7 %)
Andere hämatologische Erkrankungen (n=158)	31 (19,6 %)	86 (54,4 %)	75 (47,5 %)	20 (12,7 %)	76 (48,1 %)	0 (0,0 %)	6 (3,8 %)
Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen (n=1.118)	309 (27,6 %)	585 (52,3 %)	546 (48,8 %)	195 (17,4 %)	496 (44,4 %)	1 (0,1 %)	64 (5,7 %)

Pulmonale Erkrankungen (n=726)	191 (26,3 %)	318 (43,8 %)	315 (43,4 %)	89 (12,3 %)	327 (45,0 %)	7 (1,0 %)	43 (59 %)
Gastrointestinale Erkrankungen (n=115)	30 (26,1 %)	59 (51,3 %)	60 (52,2 %)	17 (14,8 %)	60 (52,2 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Zustand nach Transplantation (n=544)	102 (18,8 %)	258 (47,4 %)	220 (40,4 %)	220 (40,4 %)	243 (44,7 %)	1 (0,2 %)	19 (3,5 %)
Mehr als eine Grunderkrankung (n=2.137)	638 (29,9 %)	960 (44,9 %)	908 (42,5 %)	262 (12,3 %)	955 (44,7 %)	94 (4,4 %)	75 (3,5 %)
Ohne diagnostizierte Grunderkrankung (n=2.087)	681 (32,6 %)	1,028 (49,3 %)	998 (47,8 %)	402 (19,3 %)	944 (45,2 %)	21 (1,0 %)	111 (5,3 %)

HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

3.4 Analyse der retrospektiven multizentrischen Daten

Die retrospektive multizentrische Datenanalyse umfasste 627.970 stationäre Fälle zwischen 2014 und 2019, von denen 68 aufgrund einer PCP behandelt wurden, was einer Inzidenz von 10,5 pro 100.000 Krankenhausaufenthalten entspricht. Diese liegt damit nur knapp unter der Inzidenz der bundesweiten Analyse, welche bei 11,1 pro 100.000 Krankenhausaufenthalten liegt (Abbildung 9).



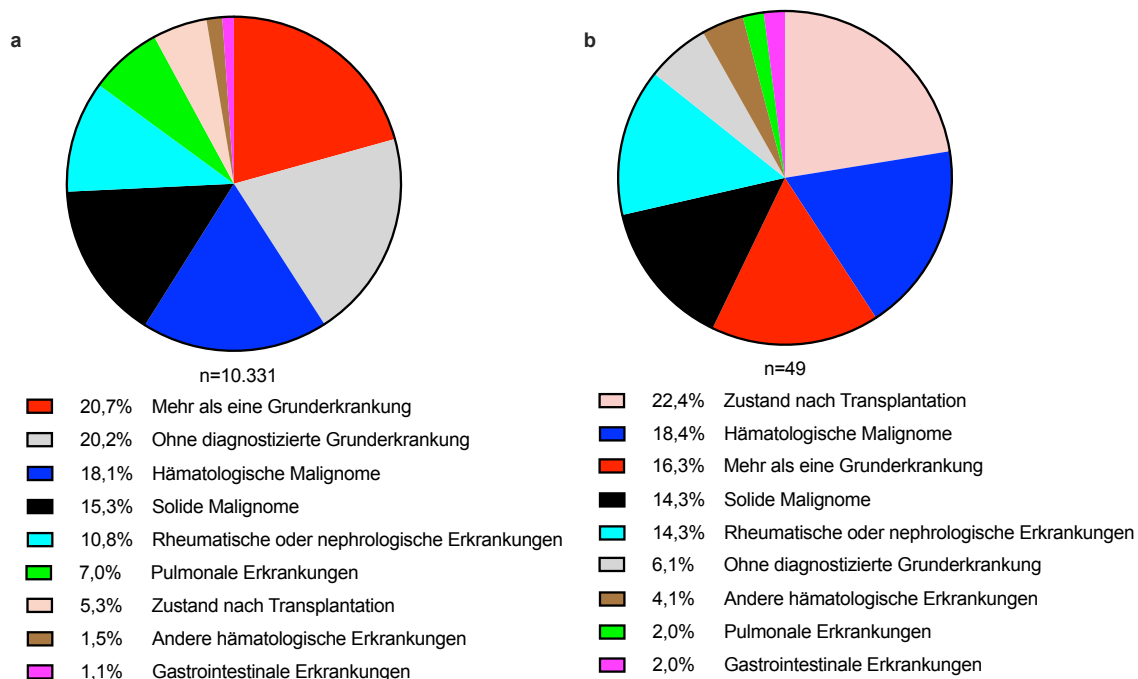
PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie

Abbildung 9. PCP-Inzidenz bundesweit vs. multizentrisch

Die Abbildung zeigt die Inzidenz der PCP-Fälle pro 100.000 Krankenhausaufnahmen in der multizentrischen Studie (blau) und sekundären bundesweiten Datenanalyse (rot) von 2014 bis 2019.

Das mediane Alter der PCP-Patienten in der multizentrischen Studie betrug 56 Jahre (IQR 44-69), 73,5 % der Patienten waren männlich.

Es zeigte sich folgende Verteilung der immunsupprimierenden Grunderkrankungen: 19 Patienten (27,9 %) gehörten der HIV-positiven Gruppe an, während die restlichen 49 Patienten (72,1 %) der HIV-negativen Gruppe angehörten. Innerhalb der HIV-negativen Gruppe gehörten 11 Patienten (16,2 %) der Gruppe „Zustand nach Transplantation“, 9 Patienten (13,2 %) der Gruppe „Hämatologische Malignome“, 8 Patienten (11,8 %) der Gruppe „Mehr als eine Grunderkrankung“, jeweils 7 Patienten (10,3 %) den Gruppen „Solide Malignome“ und „Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen“, 3 Patienten (4,4 %) der Gruppe „Ohne diagnostizierte Grunderkrankung“, 2 Patienten (2,9 %) der Gruppe „Andere hämatologische Erkrankungen“ und jeweils 1 Patient (1,5 %) den Gruppen „Pulmonale Erkrankungen“ und „Gastrointestinale Erkrankungen“ an (Abbildung 10).



PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Abbildung 10. Zugrundeliegende Erkrankungen der PCP bundesweit vs. multizentrisch (HIV-negative Patienten)

Die Tortendiagramme spiegeln die Verteilung aller immunsupprimierenden Grunderkrankungen bei HIV-negativen Patienten in der bundesweiten (a) und multizentrischen Studie (b) wider.

Von allen erfassten PCP-Patienten verstarben 15 (22,1 %) während des Aufenthaltes, wobei die Mortalität in der HIV-negativen Gruppe mit 28,6% höher war als in der HIV-positiven Gruppe mit 5,3 %. Allgemein zeigte sich hier analog zum Punkt 3.3 für den innerklinischen Verlauf in allen Kategorien ein schwererer Krankheitsverlauf für HIV-negative Patienten. Hervorzuheben sind hierbei besonders die deutlich häufigere Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, mechanischen Beatmungstherapie sowie Nutzung von Nierenersatzverfahren (Tabellen 9 und 10).

Tabelle 9. Mortalität, klinischer Verlauf und Komplikationen (multizentrisch)

Ereignis/Therapiemaßnahme	Alle Fälle (n=68)	HIV-positive Patienten (n=19)	HIV-negative Patienten (n=49)
Tod	15 (22,1 %)	1 (5,3 %)	14 (28,6 %)
Intensivmedizinische Behandlung	25 (36,8 %)	5 (26,3 %)	20 (40,8 %)
Maschinelle Beatmung	41 (60,3 %)	8 (42,1 %)	33 (67,3 %)
Nierenersatzverfahren	17 (25,0 %)	1 (5,3 %)	16 (32,7 %)
Multiorganversagen	41 (60,3 %)	10 (52,6 %)	31 (63,3 %)
Palliative Behandlung	7 (10,3 %)	1 (5,3 %)	6 (12,2 %)
Kardiopulmonale Reanimation	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)

HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Tabelle 10. Klinischer Verlauf und Komplikationen nach Grunderkrankung (multizentrisch)

Grund- erkrankung	Tod	Intensivmedizinische Behandlung	Maschinelle Beatmung	Nierenersatz- verfahren	Multiorgan- versagen	Palliative Behandlung	Kardiopulmonale Reanimation
HIV (n=19)	1 (5,3 %)	5 (26,3 %)	8 (42,1 %)	1 (5,3 %)	10 (52,6 %)	1 (5,3 %)	0 (0,0 %)
Solide Malignome (n=7)	3 (42,9 %)	1 (14,3 %)	5 (71,4 %)	0 (0,0 %)	2 (28,6 %)	4 (57,1 %)	0 (0,0 %)
Hämatologische Malignome (n=9)	2 (22,2 %)	3 (33,3 %)	5 (55,6 %)	2 (22,2 %)	4 (44,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Andere hämatologische Erkrankungen (n=2)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (00 %)
Rheumatische oder nephrologische Erkrankungen (n=7)	1 (14,3 %)	4 (57,1 %)	5 (71,4 %)	3 (42,9 %)	5 (71,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Pulmonale Erkrankungen (n=1)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)
Gastrointestinale Erkrankungen (n=1)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zustand nach Transplantation (n=11)	0 (0,0 %)	4 (36,4 %)	5 (45,5 %)	7 (63,6 %)	7 (63,6 %)	1 (9,1 %)	0 (0,0 %)
Mehr als eine Grunderkrankung (n=8)	4 (50,0 %)	3 (37,5 %)	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)
Ohne diagnostizierte Grunderkrankung (n=3)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	3 (100,0 %)	2 (66,7 %)	3 (100,0 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

Die erfolgreiche Diagnostik des Erregers war in der HIV-negativen Gruppe seltener als in der HIV-positiven Gruppe möglich (73,5 % vs. 100 %, $p = 0,014$) und auch eine Schnittbildgebung des Thorax musste signifikant seltener bei der HIV-positiven Gruppe zur Diagnosestellung durchgeführt werden.

Der Therapiebeginn zögerte sich bei gleicher medianer Zeit bis zum etwaigen Erregernachweis in der HIV-negativen Gruppe im Vergleich zur HIV-positiven Gruppe länger hinaus. Allgemein war die Pathogendetektion signifikant seltener in der HIV-negativen Gruppe als in der HIV-positiven Gruppe möglich (73,5 % vs. 100 %, $p = 0,014$) (Tabelle 11).

**Tabelle 11. Diagnostische Maßnahmen und Zeit bis zum Therapiebeginn
(multizentrisch)**

Verfahren	Alle Fälle (n=68)	HIV- positive Patienten (n=19)	HIV- negative Patienten (n=49)	p-Wert HIV-positiv vs. HIV-negativ
Thorax-CT/-MRT	55 (80,9 %)	12 (63,2 %)	43 (87,8 %)	*0,036 (Exakter Fisher- Test)
Bronchoskopie	61 (89,7 %)	17 (89,5 %)	44 (89,8 %)	1 (Exakter Fisher Test)
Thorax-CT/-MRT <u>und</u> Bronchoskopie	51 (75,0 %)	12 (63,2 %)	39 (79,6 %)	0,21 (Exakter Fisher Test)
Erfolgreiche Pathogendetektion (PCR, Mikroskopie, Immunfluoreszenz)	55 (80,9 %)	19 (100,0 %)	36 (73,5 %)	*0,014 (Exakter Fisher Test)
Zeit bis zur Pathogendetektion [medianer Tage (IQR)]	3 (1;7)	3 (0;7)	3 (2;8)	0,38 (Mann-Whitney- U-Test)
Zeit bis zum Therapiebeginn [medianer Tage (IQR)]	3 (0;7)	1 (0;4)	3 (1;9)	*0,019 (Mann-Whitney- U-Test)

HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; PCR, Polymerase-Kettenreaktion; IQR, Interquartilsabstand

Genauer analysiert wurde auch die erfolgte beziehungsweise nicht erfolgte Einnahme einer PCP-Prophylaxe: Obwohl 45 der 49 HIV-negativen Patienten eine immunsuppressive Medikation eingenommen haben und bei genauso vielen Patienten eine immunkompromittierende Grunderkrankung vor der Entwicklung einer PCP bekannt war, nahmen 91,8 % der HIV-negativen Patienten keine medikamentöse PCP-Prophylaxe ein. Hervorzuheben sind dabei 20 der 49 HIV-negativen Patienten (40,8 %), bei denen aufgrund einer zeitlich zur Entwicklung der PCP nahen oder hochdosierten Einnahme einer immunsuppressiven Medikation eine mögliche Indikation zur Prophylaxe bestanden hätte.

In der Gruppe der HIV-positiven Patienten nahm kein Patient eine Prophylaxe ein, beim Großteil davon bestand jedoch im Vorfeld auch keine Indikation, da noch keine HIV-Erstdiagnose gestellt und somit keine immunsupprimierte Abwehrlage detektiert wurde. (Tabelle 12).

Tabelle 12. Verwendung einer PCP-Prophylaxe (multizentrisch)

	HIV-positive Patienten (n=19)	HIV-negative Patienten (n=49)
Immunsuppressive Erkrankung vor der Entwicklung einer PCP bekannt	4 (21,1 %)	45 (91,8 %)
Einnahme einer immunsuppressiven Medikation vor der Entwicklung einer PCP	0 (0,0 %)	45 (91,8 %)
Einnahme einer PCP-Prophylaxe in der Vergangenheit, die vor dem Auftreten einer PCP abgesetzt wurde	0 (0,0 %)	21 (42,9 %)
Immunsuppression mit möglicher Indikation zur PCP-Prophylaxe	0 (0,0 %)	20 (40,8 %)
Keine Einnahme einer PCP-Prophylaxe zum Zeitpunkt der Entwicklung einer PCP	19 (100,0 %)	45 (91,8 %)

PCP, Pneumocystis jirovecii Pneumonie; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus

4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, die aktuelle Epidemiologie der PCP in Deutschland abzubilden, wofür zum einen Sekundärdaten aller stationären Krankenhausbehandlungen in Deutschland, zum anderen retrospektive Daten aus den Universitätskliniken in Kiel und Lübeck aus den Jahren 2014 bis 2019 erhoben und ausgewertet wurden.

Die Analyse hat drei wesentliche Ergebnisse hervorgebracht, die folgend genauer diskutiert werden sollen:

1. Die Inzidenz der PCP in Deutschland ist im Beobachtungszeitraum signifikant angestiegen.
2. Die Verteilung der zugrundeliegenden immunsupprimierenden Erkrankungen der PCP hat sich verändert.
3. Es ist zu einem Anstieg der PCP-bedingten Todesfälle gekommen, der besonders HIV-negative Patienten betrifft.

Diese Studie zeigt erstmalig seit 1990 einen Anstieg der Inzidenz der PCP in der Allgemeinbevölkerung auf. Multiple Longitudinalstudien deuteten auf ein weltweites Absinken der PCP-Inzidenz um die Jahrtausendwende hin, was größtenteils auf die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und sinkende Anzahl der HIV-positiven Patienten zurückzuführen war.^{3,4,17-19} Eine französische Studie analysierte alle Patientenfälle, die zwischen 2001 und 2010 bei der Entlassung eine invasive Pilzinfektion als Diagnose hatten und damit in der nationalen Datenbank für Krankenhausentlassungen registriert waren. Dabei wird ein Absinken der PCP-Inzidenz von 2,6 auf 1,0 pro 100.000 Einwohnern für den genannten Zeitraum beschrieben.²⁰ Eine spanische Studie analysierte alle Patienten, die zwischen 2008 und 2012 eine PCP-Diagnose bei Entlassung hatten. Diese Informationen wurden ebenfalls aus der nationalen Datenbank für Krankenhausentlassungen extrahiert. Es wurde hierbei eine konstante PCP-Inzidenz von 2,0 pro 100.000 Einwohnern

abgeleitet, gleichzeitig jedoch hervorgehoben, dass eine genauere Analyse der Verteilung der Risikogruppen notwendig sei.²² Für andere Teile der Welt gibt es abgesehen von Schätzungen keine validen Datensätze.¹³ Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch als erste groß angelegte Studie, dass es zu einem Anstieg der PCP-Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung gekommen ist, was die Bedeutung einer genaueren Analyse der Epidemiologie der PCP besonders in Bezug auf vornehmlich betroffene Risikogruppen und den klinischen Verlauf für diese unterstreicht.

Mit der steigenden Inzidenz der Erkrankung geht außerdem eine veränderte Verteilung der immunsupprimierenden Grunderkrankungen einher. Diese Veränderung schlägt besonders zu Ungunsten der HIV-negativen PCP-Patienten aus, welche einen Anstieg in den Fallzahlen verzeichnen, während HIV-positive PCP-Patienten abfallende Fallzahlen aufzeigen. Dieser Umstand ist besonders eindrücklich, wenn man bedenkt, dass es grundsätzlich in Deutschland im selben Zeitraum zu einer steigenden HIV-Prävalenz kam.²⁶ Eine Erklärung für diesen Umstand liefern im Laufe der letzten Jahrzehnte entwickelte suffizientere Therapieoptionen sowie der konsequente Einsatz einer PCP-Prophylaxe für HIV-Patienten. So lässt sich erklären, dass es zwischen 2014 und 2019 trotz einer steigenden Prävalenz zu einem Abfall der HIV-bedingten Todesfälle um 26,5 % in Deutschland gekommen ist und gleichzeitig der Anteil HIV-bedingter Todesfälle an allen Todesfällen sowie an PCP-Todesfällen gesunken ist.

Vor dem Hintergrund des sinkenden Anteils HIV-assoziiierter PCP-Fälle ist der Anstieg der PCP-Inzidenz demzufolge auf einen alleinigen Anstieg anderer immunsupprimierender Grunderkrankungen zurückzuführen. Eine alternde Gesellschaftsstruktur mit einer erhöhten Suszeptibilität für maligne Erkrankungen sowie neue immunsupprimierende Therapieansätze und eine Häufung immunsupprimierender Erkrankungen in der Gesellschaft, beispielsweise Autoimmunerkrankungen, sind mögliche Gründe für diesen Umstand.¹⁴⁻¹⁶

Hinzu kommt, dass beide Studienteile aufzeigen, dass gerade in diesen Gruppen der Krankheitsverlauf im Vergleich zur HIV-positiven Gruppe deutlich schwerer war. Dies spiegelt sich in der Häufung eines Multiorganversagens sowie in der Notwendigkeit einer Beatmungstherapie oder intensivmedizinischen Therapie wider. Auch die Diagnostik war für HIV-negative Patienten komplizierter, was sich in der höherfrequenten Notwendigkeit einer Schnittbildgebung des Thorax und einer

Bronchoskopie ausdrückt. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein: Parallel zu den hier präsentierten Ergebnissen wird dort in der HIV-negativen Gruppe eine höhere Sterblichkeit sowie eine gehäufte Notwendigkeit mechanischer Beatmungstherapien, invasiverer Diagnostik und intensivmedizinischer Maßnahmen beschrieben.^{5-6,27-28}

Drei Gruppen aus der HIV-negativen Gruppe sollen an dieser Stelle nochmal gesondert hervorgehoben werden, da sie besonders stark vom Anstieg der PCP-Inzidenz betroffen waren.

Zum einen ist die Patientengruppe mit soliden Malignomen anzuführen (Anstieg des Anteils an PCP-Patienten von 10,9 % 2014 zu 14,5 % 2019). Hierfür zeigten Studien aus den USA und Spanien eine ähnliche Entwicklung.^{22,27}

Zum anderen ist die Patientengruppe, die eine pulmonale Grunderkrankung hatte (Anstieg des Anteils an PCP-Patienten von 5,1 % 2014 zu 7,7 % 2019), zu benennen. Auch wenn in dieser Gruppe eine asymptomatische Kolonisation mit *Pneumocystis jirovecii* gehäuft ist, hat sich diese Gruppe im Rahmen epidemiologischer Studien als vulnerables Kollektiv für die Entwicklung einer PCP offenbart.^{22,23,29,30} Ein genauer Grund für diese Entwicklung konnte nicht identifiziert werden, einen Anreiz zur weiteren Suche nach einem solchen liefern die Daten zweifelsohne.

Die Patientengruppe, bei der keine immunsupprimierende Grunderkrankung identifiziert werden konnte, zeigte als letzte Gruppe sowohl einen hohen Anteil an als auch einen starken Anstieg in der Inzidenz (Anstieg des Anteils an PCP-Patienten von 14,3 % 2014 zu 18,4 % 2019 bei einem Anteil von 16,8 % an allen PCP-Fällen gesamt). Einen ähnlich großen Anteil an allen PCP-Fällen nahm diese Gruppe in einer spanischen Studie ein.²² In unserer retrospektiven multizentrischen Analyse hatten dagegen nur 2,9 % der Patienten keine zugrundeliegende immunsupprimierende Erkrankung. Diese Divergenz lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Analyse von Sekundärdaten nicht immer eine eindeutige Zuordnung der Grunderkrankung eines jeden Patienten zulässt, wohingegen die multizentrische Analyse, welche die Möglichkeit einer Einzelfallanalyse bietet, dahingehend exakter ist. Es ist dennoch hochwahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine korrekte Zuordnung dieser Patienten zur HIV-negativen Gruppe handelt. Grund für diese Annahme ist zum einen der schwere Verlauf der PCP bei diesen Patienten, der typischerweise in der HIV-negativen Population auftritt. Zudem wird die HIV-Diagnose

gerade bei einer PCP-Infektion vorrangig bedacht, sodass man annehmen kann, dass eine HIV-Infektion im Rahmen der Diagnostik ausgeschlossen wurde.

Der Anteil der Patienten, die ein Organtransplantat erhalten haben, zeigte im Vergleich zwischen der bundesweiten und multizentrischen Analyse einen interessanten Unterschied: Während sie in der bundesweiten Sekundäranalyse mit einem Anteil von nur 5,3 % repräsentiert sind, waren sie in der multizentrischen Analyse mit 22,4 % vertreten und hatten damit den höchsten Anteil aller HIV-negativen PCP-Patienten. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass die Universitätskliniken in Kiel und Lübeck Transplantationszentren sind, welche eine signifikant größere Anzahl an organtransplantierten Menschen behandeln als die meisten anderen Kliniken in Deutschland.

Ein für die PCP wichtiger Diskussionspunkt ist die Schwierigkeit der Diagnosesicherung. Die Studie zeigt, dass diese bei HIV-positiven Patienten, meist mittels einer Sputum-Analyse zur Pathogendetektion, einfacher zu sein scheint, während bei HIV-negativen Patienten öfter invasive Maßnahmen notwendig waren. Die heutzutage mögliche Anwendung der PCR-Diagnostik hat die Sensitivität deutlich gesteigert, steht aber vor dem Problem, dass eine asymptomatische Kolonisation mit *Pneumocystis jirovecii* möglich ist. Dies lässt die diagnostische Wertigkeit einer Detektion und somit die Therapiebedürftigkeit fraglich erscheinen, besonders wenn man sich vor Augen führt, dass einige Studien sogar auf eine Kolonisation immunkompetenter Patienten verweisen.³⁰

Die diagnostische Schwierigkeit spiegelt sich darüber hinaus darin wider, dass im Rahmen der retrospektiven multizentrischen Analyse einige HIV-negative Patienten eine PCP-Diagnose und Therapie erhielten, ohne dass ein eindeutiger Erregernachweis erfolgt war. Man ist lediglich in Anbetracht der klinischen Darstellung sowie der Risikofaktoren und des Ansprechens auf die Therapie von einer Infektion ausgegangen.

Die vorliegende Studie zeigt in dem Zuge auch für den diagnostischen Bereich vielerlei Nachteile für HIV-negative Patienten auf: Es war zur Diagnosesicherung häufiger eine invasive Diagnostik notwendig, die Diagnosesicherung war öfter nicht erfolgreich und der Therapiebeginn war signifikant später als bei HIV-positiven Patienten. Diese Punkte sind besonders kritisch zu betrachten, wenn man bedenkt, dass ein später Therapiebeginn mit einem deutlich schlechteren Outcome assoziiert ist. So beschreibt

eine französische Studie, dass jegliches Zeitverstreichen bis zum Therapiebeginn das Sterblichkeitsrisiko steigert. Dieses Zeitverstreichen war bevorzugt bei HIV-negativen Patienten zu beobachten, bei denen sich die Zeit bis zum Therapiebeginn im Vergleich zur HIV-Gruppe verzögerte, was mit einer höheren Sterblichkeitsrate assoziiert war. Limitierend war hierbei die Tatsache, dass die HIV-negativen Patienten oft älter und multimorbider waren, dennoch wird die Bedeutung eines schnellen Therapiebeginns deutlich.⁶ Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie aus Taiwan, in der alle Patienten, die zwischen 2008 und 2011 eine PCR-gesicherte PCP-Diagnose hatten, analysiert wurden. Die Zeit zwischen Krankenhausaufnahme und Beginn der PCP-Therapie war bei HIV-negativen Patienten deutlich länger als bei HIV-positiven Patienten (10 Tage vs. 1 Tag) und war mitverantwortlich für die höhere Sterblichkeit in dieser Gruppe.³¹

Die alarmierendste Erkenntnis aus der vorliegenden Studie ist die zwischen 2014 und 2019 um 19,2 % angestiegene Anzahl PCP-bedingter Todesfälle in Deutschland. Der Anteil PCP-bedingter Todesfälle an allen Todesfällen in Deutschland ist gleichzeitig um 9,2 % gestiegen. Hinzu kommt, dass im Rahmen dieser Studie erstmals ein PCP-bedingter Anstieg der Sterblichkeit in Industrienationen allein auf die Erkrankungsdynamik von HIV-negativen Patienten zurückgeführt werden konnte. Ein besonders großer Anstieg war hierbei in der Gruppe „Solide Malignome“ zu sehen (+67,5 %). Dieser Anstieg lässt sich jedoch nicht durch einen allgemeinen Anstieg der Sterblichkeit von Krebserkrankungen erklären, da diese im untersuchten Zeitraum sogar gesunken ist.

Genaue Gründe für den Anstieg der Inzidenz und Sterblichkeit in den einzelnen Patientengruppen können aus der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden, da die bundesweite Sekundärdatenanalyse keine Analyse von Einzelfällen zulässt und die multizentrische Analyse zu kleine Patientengruppen untersucht, um hieraus auf die deutschlandweite Situation zu schließen.

Allseits bekannt ist jedoch, dass die Einnahme einer PCP-Prophylaxe eine Großzahl an PCP-Fällen und -Todesfällen verhindern kann. Dies wird beispielsweise in einer Metaanalyse der Cochrane Library beschrieben: Hier wird für HIV-negative Patienten unter Cotrimoxazol-Gabe eine Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit einer PCP

um 85 % sowie eine signifikante Reduktion der PCP-bedingten Mortalität beschrieben.³²

Die Daten der vorliegenden Analyse zeigen passend zu bereits vorhandenen Daten, dass eine adäquate PCP-Prophylaxe für vulnerable Patientengruppen nur unzureichend durchgeführt wird. Im Rahmen einer niederländischen Studie nahmen nur 7 % der 153 Patienten, die zwischen 2012 und 2018 an einer PCP erkrankt sind, eine Prophylaxe ein; interessant ist dabei die Tatsache, dass eine Prophylaxe bei 87 % der Patienten indiziert gewesen wäre, was letztlich zu einem Versterben von 19 % der Patienten geführt hat, von denen ca. 90 % HIV-negativ waren.³³ Im Zuge dieser Studie haben 40,8 % der HIV-negativen Patienten keine medikamentöse PCP-Prophylaxe erhalten, obwohl diese aufgrund einer zeitlich zur Entwicklung der PCP nahen oder hochdosierten Einnahme einer immunsuppressiven Medikation möglicherweise indiziert gewesen wäre. Darin spiegelt sich gleichzeitig die Problematik von fehlenden Richtlinien für die Indikation zur Einnahme einer PCP-Prophylaxe in der HIV-negativen Population wider. Für Patienten mit hämatologischen Malignomen oder Zustand nach einer Organtransplantation gibt es bereits solche Richtlinien, für die es auch eine hohe klinische Akzeptanz gibt.¹⁰⁻¹² Dieser Umstand ist möglicherweise mitverantwortlich dafür, dass diese beiden Gruppen in der vorliegenden Studie als einzige ein Absinken der Inzidenz und Sterblichkeit der PCP aufzeigten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, auch für andere Patientengruppen, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, Richtlinien zu formulieren, die im klinischen Alltag Anwendung finden können. Zu diesen Gruppen gehören besonders multimorbide Patienten oder Patienten mit soliden Malignomen.

Dafür bedürfte es im ersten Schritt einer Risikoanalyse, insbesondere für diejenigen Gruppen, die den stärksten Anstieg verzeichnet haben. Hierbei könnte untersucht werden, welche Patientengruppen welche immunsupprimierende Therapie erhalten, bevor sie an einer PCP erkranken. Auf diesem Wege können dann auch innerhalb der Gruppen besonders gefährdete Kollektive herausgefiltert werden. Für diese Analyse eignen sich besonders Daten von Krankenversicherungen, die große Datenbanken mit vielen für diese Fragestellung relevanten Informationen enthalten. Darauf aufbauend könnten dann für diese Gruppen randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden, in denen der Nutzen einer PCP-Prophylaxe bewertet wird, so wie dies für Patienten mit hämatologischen Malignomen, Zustand nach Transplantation und HIV

bereits geschehen ist.^{32,34,35} Bis dies der Fall ist, liegt es jedoch in der Verantwortung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, jeden Patienten individuell zu betrachten und bei erhöhtem Risiko nach individuellem Ermessen eine PCP-Prophylaxe zu verschreiben.

5. Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Studienlage zur Epidemiologie der *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie ist sehr spärlich und veraltet. Ziel dieser Arbeit war es, aktuelle Daten zu gewinnen und zu klären, ob sich verändernde Risikofaktoren einen Wandel der Epidemiologie bedingen, der nicht nur Humanes Immundefizienz-Virus-Patienten, sondern anderweitig immunsupprimierte Patientengruppen in den Mittelpunkt rückt.

Methoden:

Es wurde anhand der Diagnosis related groups-Statistik des Statistischen Bundesamts eine bundesweite Sekundärdatenanalyse durchgeführt und alle vollstationären Patientenfälle mit einer *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie-Diagnose zwischen 2014 und 2019 (n=12.455) identifiziert. Diese wurden im Hinblick auf Grundcharakteristika, die immunsupprimierende Erkrankung und den klinischen Verlauf analysiert. Analog hierzu erfolgte eine retrospektive multizentrische Analyse aller *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie-Patienten in den Universitätskliniken in Kiel und Lübeck zwischen 2014 und 2019 (n=68), die gleichzeitig eine Behandlung der *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie erhielten.

Ergebnisse:

Im Rahmen der bundesweiten Sekundärdatenanalyse zeigte sich ein Anstieg der *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie-Inzidenz von 2,3 auf 2,6 pro 100.000 Einwohner. Humanes Immundefizienz-Virus-negative Patienten machten mit 82,9 % den größeren Anteil aus und zeigten zwischen 2014 und 2019 einen Anstieg der Fallzahl um 21,8 %, während der Anteil Humanes Immundefizienz-Virus-positiver Patienten um 4,3 % sank. Außerdem kam es in dem Zeitraum zu einem signifikanten Anstieg der *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie-bedingten Todesfälle um 19,2 %, der allein auf Veränderungen in der Humanes Immundefizienz-Virus-negativen Gruppe zurückzuführen ist. Die Daten der retrospektiven multizentrischen Analyse zeigten weitestgehend analoge Ergebnisse und darüber hinaus, dass die erfolgreiche Diagnostik des Erregers in der Humanes Immundefizienz-Virus-negativen Gruppe seltener erfolgreich war und die Verwendung einer *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie-Prophylaxe bei 91,8 % der Patienten nicht durchgeführt wurde.

Schlussfolgerungen:

Zu möglichen Gründen für die sich wandelnde Epidemiologie der *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie zählen Faktoren wie das steigende Alter der Allgemeinbevölkerung, die Häufung immunsupprimierender Grunderkrankungen und Therapieformen sowie die spätere Diagnostik des Erregers und nur unzureichende Einnahme einer Prophylaxe. Es gilt, besonders gefährdete Patientenkollektive herauszufiltern und den Nutzen einer Prophylaxe für diese Gruppen zu evaluieren, um darauf aufbauend konkrete Richtlinien zu formulieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Catherinot, E., Lanternier, F., Bougnoux, M-E., Lecuit, M., Couderc, L-J., Lortholary, O. (2010): *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*, 24(1):107-38.
2. Pottratz, S. T. (1998): *Pneumocystis carinii* interactions with respiratory epithelium. *Semin Respir Infect*, 13(4):323-9.
3. Schwarcz, L., Chen, M-J., Vittinghoff, E., Hsu, L., Schwarcz, S. (2013): Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*, 27(4):597–605.
4. Buchacz, K., Baker, R. K., Palella Jr, F. J., Chmiel, J. S., Lichtenstein, K. A., Novak, R. M., Wood, K. C., Brooks, J. T., HOPS Investigators (2010): AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS*, 24(10):1549–59.
5. De Figueiredo, I. R., Alves, R. V, Borges, DD, Torres, M., Lourenço, F., Antunes, A. M., Gruner, H., Panarra, A. (2019): *Pneumocystosis pneumonia*: a comparison study between HIV and non-HIV immunocompromised patients. *Pulmonology*, 25(5):271–274.
6. Roux, A., Canet, E., Valade, S., Gangneux-Robert, F., Hamane, S., Lafabrie, A., Maubon, D., Debougogne, A., Le Gal, S., Dalle, F., Leterrier, M., Toubas, D., Pomares, C., Bellanger, A. P., Bonhomme, J., Berry, A., Durand-Joly, I., Magne, D., Pons, D., Hennequin, C., Maury, E., Roux, P., Azoulay, E. (2014): *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*, 20(9):1490–1497.
7. Kanne, J. P., Yandow, D. R., Meyer, C. A. (2012): *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection. *AJR Am J Roentgenol*, 198(6): W555-61.
8. Vogel, M. N., Weissgerber, P., Goeppert, B., Hetzel, J., Vatlach, M., Claussen, C. D., Horger, M. (2011): Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Swiss Med Wkly*, 141:w13184.
9. Prof. Dr. Wörmann, B., Dr. Claßen, A., Prof. Dr. Cornely, O. A., Prof. Dr. von Lilienfeld, M., Prof. Dr. Maschmeyer, G., PD Dr. Dr. Sandherr, M., Prof. Dr. Vehreschild, J. J. (2020): Cotrimoxazol zur Prophylaxe und Therapie von

Infektionen in der Hämatologie und Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).

10. Maertens, J., Cesaro, S., Maschmeyer, G., Einsele, H., Donnelly, J. P., Alanio, A., Hauser, P. M., Lagrou, K., Melchers, W. J. G., Helweg-Larsen, J., Matos, O., Bretagne, S., Cordonnier, C (2016): ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*, 71(9):2397–404.
11. Kasiske, B. L., Zeier, M. G., Chapman, J. R., Craig, J. C., Ekberg, H., Garvey, C. A., Green, M. D., Jha, V., Josephson, M. A., Kiberd, B. A., Kreis, H. A., McDonald, R. A., Newmann, J. M., Obrador, G. T., Vincenti, F. G., Cheung, M., Earley, A., Raman, G., Abariga, S., Wagner, M., Balk, E. M. (2010): KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*, 77(4):299–311.
12. Classen, A. Y., Henze, L., von Lilienfeld-Toal, M., Maschmeyer, G., Sandherr, M., Graeff, L. D., Alakel, N., Christopeit, M., Krause, S. W., Mayer, K., Neumann, S., Cornely, O. A., Penack, O., Weißinger, F., Wolf, H-H., Vehreschild, J. J. (2021): Primary prophylaxis of bacterial infections and *pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious diseases working party of the German society of hematology and medical oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol*, 100(6):1603–1620.
13. Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., Denning, D. W. (2017): Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi (Basel)*, 3(4):57.
14. Harpaz, R, Dahl, R. M., Dooling, K. L. (2016): Prevalence of Immunosuppression among US Adults, 2013. *JAMA*, 316(23):2547–2548.
15. Yancik, R., Ries, L. A. G. (2004): Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol*, 31(2):128–36.
16. Reinhardt, U. E., Hussey, P. S., Anderson, G. F. (2002): Cross-national comparisons of health systems using OECD data, 1999. *Health Aff (Millwood)*, 21(3):169–81.
17. Morris, A., Lundgren, J. D., Masur, H., Walzer, P. D., Hanson, D. L., Frederick, T., Huang, L., Beard, C. B., Kaplan, J. E. (2004): Current epidemiology of *pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis*, 10(10):1713–20.

18. Coelho, L., Cardoso, S. W., Amancio, R. T., Moreira, R. I., Campos, D. P., Veloso, V. G., Grinsztejn, B., Luz, P. M. (2014): Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*, 9(6):e98666.
19. Wasserman, S., Engel, M. E., Griesel, R., Mendelson, M. (2016): Burden of pneumocystis pneumonia in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 16(1):482.
20. Bitar, D., Lortholary, O., Le Strat, Y., Nicolau, J., Coignard, B., Tattevin, P., Che, D., Dromer, F. (2014): Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis*, 20(7):1149–55.
21. Wickramasekaran, R. N., Jewell, M.P., Sorvillo, F., Kuo, T. (2017): The changing trends and profile of pneumocystosis mortality in the United States, 1999–2014. *Mycoses*, 60(9):607–615.
22. Pereira-Díaz, E., Moreno-Verdejo, F., de la Horra, C., Guerrero, J.A., Calderón, E. J., Medrano, F. J. (2019): Changing trends in the epidemiology and risk factors of pneumocystis pneumonia in Spain. *Front Public Health*, 7:275.
23. Maini, R., Henderson, K. L., Sheridan, E. A., Lamagni, T., Nichols, G., Delpech, V., Phin, N. (2013): Increasing pneumocystis pneumonia, England, UK, 2000–2010. *Emerg Infect Dis*, 19(3):386–392.
24. Gronseth, S., Rogne, T., Hannula, R., Asvold, B. O., Afset, J. E., Damas, J. K. (2021): Epidemiological and clinical characteristics of immunocompromised patients infected with pneumocystis jirovecii in a twelve-year retrospective study from Norway. *BMC Infect Dis*, 21(1):659.
25. Datenbank des Statistischen Bundesamts (2021). <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (letzter Zugriff am 02.11.2021).
26. An der Heiden, M., Marcus, U., Kollan, C., Schmidt, D., Günsenheimer-Bartmeyer, B., Bremer, V (2021): Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand: Ende 2020. *Epid Bull*, 47:3–17.
27. Kanj, A., Samhouri, B., Abdallah, N., Chehab, O., Baqir, M. (2021): Host factors and outcomes in hospitalizations for pneumocystis jirovecii pneumonia in the United States. *Mayo Clin Proc*, 96(2):400–407.

28. Nuesch, R., Bellini, C., Zimmerli, W. (1999): Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, 29(6):1519–23.
29. Calderon, E. J., Regordan, C., Medrano, F. J., Ollero, M., Varela, J. M. (1996): Pneumocystis carinii infection in patients with chronic bronchial disease. *Lancet*, 347(9006):977.
30. Cillóniz, C., Dominedò, C., Álvarez-Martínez, M. J., Moreno, A., García, F., Torres, A., Miro, J. M. (2019): Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 17(10):787–801.
31. Li, M. C., Lee, N. Y., Lee, C. C., Lee, H. C., Chang, C. M., Ko, W. C. (2014): Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals. *J Microbiol Immunol Infect*, 47(1):42–7.
32. Stern, A., Green, H., Paul, M., Vidal, L., Leibovici, L. (2014): Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10):CD005590.
33. Dunbar, A., Schauwvlieghe, A., Algoe, S., van Hellemond, J. J., Reynders, M., Vandecasteele, S., Boelens, J., Depuydt, P., Rijnders, B. (2020): Epidemiology of pneumocystis jirovecii pneumonia and (Non-)use of prophylaxis. *Front Cell Infect Microbiol*, 10:224.
34. Fischl, M. A., Dickinson, G. M., La Voie L. (1988): Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. *JAMA*, 259(8):1185–9.
35. Schneider, M. M., Hoepelman, A. I., Eeftinck Schattenkerk, J. K., Nielsen, T. L., van der Graaf, Y., Frissen, J. P., van der Ende, I. M., Kolsters, A. F., Borleffs, J. C. (1992): A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS treatment group. *N Engl J Med*, 327(26):1836–41.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Kevin Schulte für die angenehme Betreuung und die herzliche Aufnahme in die gesamte Arbeitsgruppe bedanken. So wurde mir nicht nur die Möglichkeit der Anfertigung dieser Arbeit, sondern auch die Beteiligung an anderen wissenschaftlichen Projekten ermöglicht. All dies hat mir den Einstieg in wissenschaftliches Arbeiten vereinfacht und meinen Horizont erweitert.

Großer Dank gebührt auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Benedikt Kolbrink, der mich bei jedem Schritt dieser Arbeit begleitet hat und mir stets mit konstruktiver Kritik zur Seite stand. Dies hat mir dazu verholfen, die Forschung in die richtige Richtung zu lenken. Allgemein möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für die großartige Zusammenarbeit bedanken, die mich sowohl fachlich als auch menschlich weit vorangebracht hat.

Außerdem will ich mich bei der gesamten nephrologischen Abteilung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein samt dem ehemaligen Chefarzt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf für die freundliche Begrüßung und den regen Austausch in den Mittagsbesprechungen bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, Shirin Scheikholeslami und Behruz Scheikholeslami, für die bedingungslose Unterstützung in jeder Hinsicht bedanken, Ihnen sei diese Arbeit gewidmet. Meinen Brüdern, Sascha Scheikholeslami und Benjamin Scheikholeslami, danke ich ebenfalls für das Korrekturlesen meiner Arbeit sowie die motivierenden Worte. Auch meiner Freundin Emma Marie Larsen habe ich für die emotionale Unterstützung und die immer wieder aufbauenden Worte zu danken.

Selbstständigkeitserklärung nach § 8 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, dass diese Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig von mir erarbeitet und zusammengestellt wurde, sowie unter Einhaltung der Regeln für gute wissenschaftliche Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft angefertigt wurde. Ferner erkläre ich hiermit, dass diese Arbeit von mir bisher weder bei der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel noch an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht wurde.

Kiel, den 06.02.2024