

Benjamin Seybold
Dr. med.

Atemwegsinfektionen bei invasiv beatmeten hämatologischen Intensivpatienten – Analyse des Keimspektrums, mikrobiologischer Risikofaktoren und des diagnostischen Werts der Computertomographie

Fach: Innere Medizin
Doktormutter: Prof. Dr. med. Uta Merle

Infektiöse Komplikationen treten bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen häufig auf und sind mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden. Eine erfolgreiche Behandlung dieser Komplikationen setzt eine möglichst genaue Kenntnis über das Spektrum und die Relevanz verursachender Erreger voraus. In dieser Arbeit wird durch die Analyse des Keimspektrums von Atemwegsinfektionen bei hämatologischen Intensivpatienten die lokale Epidemiologie abgebildet. Bestimmte Infektionskonstellationen sollen als Risikofaktoren für ein potentiell ungünstiges Outcome identifiziert werden, um Therapieoptionen und -kapazitäten möglichst zielgerichtet und effizient einzusetzen. Die Integration mikrobiologischer und radiologischer Befunde soll dabei helfen den diagnostisch-prognostischen Wert einer Computertomographie bei Atemwegsinfektionen bei Immungeschwächten zu evaluieren.

Über einen Zeitraum von 12 Jahren werden dafür retrospektiv Daten von hämatologischen Intensivpatienten mit respiratorischem Versagen am Uniklinikum Heidelberg ausgewertet. Deskriptiv erfolgt eine Darstellung des Spektrums und der Häufigkeit von Pneumoniekeimen. Mittels univariater (Chi-Quadrat-Test) und multivariater (logistische Regression) Varianzanalyse werden kausale Risikofaktoren für das Outcome der Patienten ermittelt, wobei ein Signifikanzniveau $<0,05$ festgelegt ist. Der diagnostische Wert einer Computertomographie bei Atemwegsinfektionen bei Immungeschwächten wird durch Berechnung der Sensitivität und des positiv prädiktiven Werts evaluiert. Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit ist limitiert durch das retrospektive Studiendesign, das beispielsweise durch die gewählte Definition einer Pneumonie oder fehlende Kriterien der Intensivaufnahme die Gefahr einer Patientenselektion birgt. Aufgrund der monozentrischen Datengewinnung ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nur bedingt möglich. Als potentielle Störgrößen sind vor allem die hämatologischen Grunderkrankungen zu beachten, die mit unterschiedlichen Überlebensraten assoziiert sind. Auch eine Neutropenie und stattgehabte hämatopoetische Stammzelltransplantation werden in anderen Studien immer wieder als Risikofaktoren benannt. Die bekannten Störgrößen werden in der statistischen Auswertung dieser Studie berücksichtigt.

246 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen werden im Studienzeitraum aufgrund einer Atemwegentzündung mit respiratorischem Versagen intensivmedizinisch behandelt und invasiv beatmet und erfüllten damit die Einschlusskriterien. Dabei wird die Atemwegsinfektion jeweils auf der Basis mikrobiologischer und radiologischer Befunde diagnostiziert. Aufgrund der umfangreichen Diagnostik der intensivmedizinisch behandelten Patienten kann in 58% (143/246) der Fälle ein Keim nachgewiesen werden. Die mikrobiologische Klärung des ursächlichen Pneumoniekeims gelingt damit öfter als in vielen anderen Studien. In Bezug auf Atemwegsinfektionen werden meist bakterielle Erreger als die häufigsten und gefährlichsten für immungeschwächte Patienten in der Literatur benannt. Die häufigsten Pneumonieerreger in meiner Studie stellten jedoch Pilze bei 36% (89/246) der Patienten dar. Alle Pilzinfektionen erfüllen die Kriterien einer probable invasive fungal disease. Ein großer Anteil an Patienten mit andauernder Leukopenie, was als Risikofaktor für mykotische Infektionen bekannt ist, begünstigt die hohe Prävalenz. Bakterielle und virale Pneumonien sind mit einer Prävalenz von 22% (55/246) bzw. 17% (41/246) seltener. Multimikrobielle Atemwegsinfekte sind bei 21% (51/246) des Studienkollektivs nachgewiesen worden, was zu den Ergebnissen anderer Studien passt. *Aspergillus*

Superinfektionen bei Pneumonien mit Community-acquired respiratory viruses stellen mit 19 Fällen die häufigste Co-Infektion dar. Zu einer pulmonalen Reaktivierung humaner Herpesviren kommt es bei 35% (85/246) der Studienpatienten. Allen voran das *Cytomegalievirus* muss als relevanter Pneumoniekeim beachtet werden, was auch in anderen Studien gezeigt wird.

Das Intensiv-Überleben des gesamten Studienkollektivs beträgt 37% (91/246). Erneut sind es nicht wie oft in der Literatur beschrieben Bakterien, von denen die größte Gefahr ausgeht, sondern Viren. Lediglich 22% (9/41) beträgt das Intensiv-Überleben bei viraler Pneumonie, wogegen Patienten mit bakterieller und mykotischer Pneumonie zu 46% (25/55) bzw. 37% (33/89) lebend von Intensivstation entlassen werden konnten. Das bekanntermaßen schlechte Outcome bei multimikrobiellen Atemwegsinfektionen kann insbesondere für die genannte Co-Infektion aus respiratorischen Viren und *Aspergillus*, mit 21% (4/19) Intensiv-Überleben, bestätigt werden.

Als signifikante unabhängige Risikofaktoren für ein schlechtes Intensiv-Überleben zeigen sich eine *invasive Aspergillose mit Galactomannan Nachweis* ($p=0,021$) und eine *pulmonale Reaktivierung des Cytomegalievirus* ($p=0,043$). Dies entspricht in der Literatur bekannten mikrobiologischen Risikoparametern. Univariat ergibt sich auch eine *virale Pneumonie* als signifikanter Risikofaktor ($p=0,029$), was neueren Erkenntnissen entspricht und ihm Rahmen häufiger Co-Infektionen zu sehen ist. Das 1-Jahres-Überleben des gesamten Studienkollektivs beträgt 19% (46/242). Es wird in meiner Studie, wie auch aus anderen Arbeiten bekannt, nicht signifikant durch die infektiösen Komplikationen beeinträchtigt, sondern hängt wesentlich von der hämatologischen Grunderkrankung ab.

Die mediane Dauer der intensivmedizinischen Behandlung aller Studienpatienten beträgt 8 Tage. Vergleichbare Literatur ist bis dato wenig vorhanden, berichtet aber von längeren Behandlungszeiten. Reaktivierte Herpesviren, wie aus den anderen Studien bekannt, haben auch in meiner Studie den stärksten Einfluss auf eine verlängerte Liegedauer auf Intensivstation. Bakterielle und mykotische Pneumonien sind ebenfalls mit signifikant längerer Liegedauer assoziiert.

Bei 100 Patienten mit pneumonietypischer Computertomographie ist auch mikrobiologisch ein ursächlicher Erreger gesichert worden. Nach Zusammenführung der mikrobiologischen und radiologischen Ergebnisse ergibt sich eine Sensitivität der radiologischen Befunde von 22% und ein positiv prädiktiver Wert von 40%. Allgemein erschwert wird die Beurteilung der thorakalen Schnittbildgebung bei Immungeschwächten durch ein breites Erregerspektrum und häufig fehlende charakteristische Muster der Lungeninfiltrate. Die geringe Sensitivität und der niedrige positiv prädiktive Wert sind außerdem im Zusammenhang mit einer Verblindung des radiologischen Untersuchers gegenüber klinischen Patienteninformationen und einer zeitlichen Abweichung von Computertomographie und Keimnachweis zu sehen. Mykotisch bedingte Infiltrate sind im Vergleich zu bakteriell und viral bedingten Infiltraten bildmorphologisch am besten zu beurteilen.

Die Ergebnisse meiner Studie verdeutlichen die Gefahr für Immungeschwächte wie hämatologische Patienten, die von Infektionen, insbesondere bei Beteiligung der Atemwege, ausgeht. Das ursächliche Erregerspektrum und die Risiken durch bestimmte Keime und Co-Infektionen sind noch nicht ausreichend verstanden. Eine Zusammenarbeit der an der intensivmedizinischen Behandlung beteiligten Fachdisziplinen in Forschung und Praxis ist zwingend nötig, um das Outcome der Patienten weiter zu verbessern.