

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische
Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Differentialdiagnostik mittels bronchoalveolärer
Lavage bei nierentransplantierten Patienten mit
Verdacht auf pulmonale Infektion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jonas Jakob Deißler
aus Freiburg

Datum der Promotion:

25. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
Abstract	8
1. Einleitung	10
1.1 Die Nierentransplantation	10
1.2 Immunsuppression und Prophylaxe	10
1.3 Infektionen nach Nierentransplantation	11
1.3.1 Übertragungen über das Transplantat	12
1.3.2. Zeitplan der Infektionen.....	12
1.3.2.1 Erster Monat	13
1.3.2.2 Zweiter bis sechster Monat	13
1.3.2.3 Nach sechs Monaten	15
1.3.3 Pulmonale Infektionen.....	19
1.3.4 Pathogene pulmonaler Infektionen.....	19
1.4. Diagnostik pulmonaler Infektionen	21
1.4.1. Anamnese und Basisdiagnostik	22
1.4.2. Erregerdiagnostik	22
1.4.2.1 Invasive und nichtinvasive Diagnostik.....	22
1.4.2.2 Indikationen für invasive Diagnostik.....	23
1.5 Die bronchoalveoläre Lavage.....	23
1.5.1 Durchführung der BAL	24
1.5.2 Zelluläre Analyse.....	24
1.5.3 Bakterielle Erreger	25
1.5.4 Mykobakterien.....	25
1.5.5 Mykotische Erreger	25
1.5.6 Pneumocystis jirovecii.....	26
1.5.7 Virale Erreger	26
1.5.8 Cytomegalie-Virus.....	26
1.5.9. Effektivität und Komplikationen	27
1.5.9.1 Effektivität	27
1.5.9.2 Komplikationen	28

Inhaltsverzeichnis	3
1.5.10 Kontraindikationen und Mini-BAL	29
1.6 Ziel	29
2. Material und Methodik	30
2.1 Studiendesign und Patientencharakteristika	30
2.2 Befunde	32
2.3 Unterteilung in Diagnosegruppen	33
2.4 CRB-65-Index	36
2.5 ARDS	36
2.6 Komplikationen	37
2.7 Darstellung und Statistische Auswertung	37
3. Ergebnisse	39
3.1 Patientencharakteristika	39
3.1.1 Demographie	39
3.1.2 Die stationären Aufenthalte	40
3.1.3 Infektionsmuster nach Umfeld	42
3.1.4 Immunsuppressiva	43
3.2 Pathogengruppen	43
3.3 Zeitliches Auftreten in Relation zum Zeitpunkt der Nierentransplantation	45
3.4 Basisdiagnostik	48
3.4.1 CRB-Score, Labor und radiologische Diagnostik	48
3.4.2 Blutparameter	50
3.5 Allgemeine diagnostische Effizienz und Erregerspektrum	51
3.6 Die bronchoalveoläre Lavage	53
3.6.1 Die zelluläre Analyse der Lavage	53
3.6.2 ROC-Analyse der zellulären Bestandteile der BAL nach Diagnosegruppen	57
3.6.3 Diagnostische Effizienz der BAL	59
3.6.4 Komplikationen der BAL	61
3.7 Mortalität	62
4. Diskussion	65
4.1 Pathogene und Häufigkeit	65
4.1.1 Nierentransplantierte Patienten	65
4.1.2 Vergleich zu anderen immunkompromittierten Patienten	66
4.1.3 Zeitliches Muster	67
4.2 Zelluläre Analyse und weitere Diagnostik	68

Inhaltsverzeichnis	4
4.2.1 Zelluläre Analyse.....	68
4.2.2 Weitere Diagnostik	69
4.3 Diagnostische Effizienz der BAL	70
4.3.1 Nierentransplantierte und andere immunkompromittierte Patienten	70
4.3.2 Immunkompromittierte und immunkompetente Patienten	71
4.4 Komplikationen.....	72
4.5 Mortalität.....	73
4.5.1 Nierentransplantierte Patienten.....	73
4.5.2 Andere immunkompromittierte Patienten	74
4.5.3 Potentielle Ursachen	75
4.6 Ausblick.....	76
4.7 Limitierungen.....	77
Literaturverzeichnis.....	78
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	5
Eidesstattliche Versicherung	87
Lebenslauf.....	88
Danksagung	89

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	18
Tabelle 2	27
Tabelle 3	36
Tabelle 4	40
Tabelle 5	42
Tabelle 6	45
Tabelle 7	49
Tabelle 8	51
Tabelle 9	52
Tabelle 10	53
Tabelle 11	56
Tabelle 12	58
Tabelle 13	60
Tabelle 14	62
Abbildung 1	20
Abbildung 2	31
Abbildung 3	44
Abbildung 4	46
Abbildung 5	47
Abbildung 6	57
Abbildung 7	63
Abbildung 8	64
Abbildung 9	65

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AUC	Area under the curve
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BiPAP	Biphasic positive airway pressure
CAP	Community-acquired pneumonia
CCM	Charité-Campus Mitte
CMV	Cytomegalie-Virus
CPAP	Continous positive airway pressure
CRB-65	Index aus: Verwirrtheit, Atemfrequenz, Blutdruck, Alter >65
CrP	C-reaktives-Protein
CURB	Index aus: Verwirrtheit, Serumharnstoff, Atemfrequenz, Blutdruck
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	Enzyme-linked-immunosorbent-assay
ESBL	Extended-spectrum-beta-lactamase
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
HAP	Hospital-acquired-pneumonia
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Human immunodeficiency-virus
HRSV	Human respiratory syncytial-virus
HSV	Herpes simplex-Virus
ICU	Intensive-care-unit
INR	International normalized ratio
IQR	Interquartile range
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MRGN	Multiresistent gram-negativ
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
mTOR	Mammalian target of rapamycin
mTORI	mTOR-Inhibitor
mTORI-aP	mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis
NTX	Nierentransplantation
PCR	Polymerase chain reaction
PCR/ESI-MS	Multilocus-PCR mit Electrosprayionisations-Massenspektrometrie
PCT	Procalcitonin
Pj	Pneumocystis jirovecii
PjP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
PSB	protected specimen-brush
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorder
ROC	Reciever operating characteristic
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TBAS	Tracheobronchiales Aspirat
TBB	Transbronchiale Biopsie
VZV	Varizella zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Differentialdiagnostik mittels bronchoalveolärer Lavage bei nierentransplantierten Patienten mit Verdacht auf pulmonale Infektion

Hintergrund: Die Nierentransplantation ist die weltweit am häufigsten durchgeführte Transplantation eines soliden Organs. Durch die immunsuppressive Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten, wobei pulmonale Infektionen den zweithäufigsten Fokus nach Harnwegsinfektionen darstellen. Das Erregerspektrum und das zeitliche Auftreten nach Transplantation folgen bestimmten Mustern. Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik insbesondere bei schweren und / oder unklaren Fällen.

Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Ergebnisse von 152 BAL-Untersuchungen bei 129 nierentransplantierten Patienten mit Verdacht auf pulmonale Infektion untersucht, die zwischen 2004 und 2014 am Campus Charité Mitte stationär behandelt wurden. Neben den Ergebnissen der BAL-Diagnostik wurden Patientencharakteristika, Transplantationsdaten, Erregerdiagnostik, Bildgebung und klinischer Verlauf inklusive Mortalität dokumentiert und analysiert.

Ergebnisse: Der Beobachtungszeitraum nach BAL lag bei 28,8 Monaten (0-139). Häufigste Ursache von pulmonalen Infektionen waren bakterielle Erreger (45%) gefolgt von Pilz-Infektionen (16%) und Pneumocystis jirovecii-Pneumonien (PjP, 8%). Eine Cytomegalie-Virus (CMV)-Replikation war bei 27/152 (18%) Fällen festzustellen, als alleiniger Auslöser der Infektion jedoch nur bei 3 Fällen. Durch die BAL konnte das auslösende Pathogen in 39% der Fälle identifiziert werden. Die zelluläre Analyse ergab bei PjPs eine niedrige Zellzahl, bei bakteriellen Pneumonien einen erhöhten Anteil von neutrophilen Granulozyten und einen verminderten Anteil von Lymphozyten, bei mTOR-Inhibitor assoziierter Pneumonitis einen erhöhten Anteil von Eosinophilen und bei CMV-Pneumonie eine inverse CD4+/CD8+-Ratio. Die Komplikationsrate lag bei 24% bzw. 3% (mittlere und schwere Komplikationen). Die Mortalität während des stationären Aufenthaltes lag bei 4,7% und bei 33% nach 5 Jahren. Die höchste Mortalität fand sich bei mykotischen Pneumonien.

Schlussfolgerung: Die BAL ist eine sichere, diagnostisch wertvolle Methode bei schwerer und / oder unklarer pulmonaler Infektion nach Nierentransplantation. Der wesentliche Nutzen der BAL besteht in der Gewinnung von Proben zur Erregerdiagnostik.

Abstract

Differential diagnosis using bronchoalveolar lavage in kidney transplant patients with suspected pulmonary infection

Background: Worldwide, renal transplantation is the most commonly performed solid organ transplantation. Immunosuppressive treatment increases the risk of infectious diseases, with pulmonary infections being the second most infectious focus after urinary tract infections. The spectrum of pathogens and the time of occurrence after transplantation follow certain patterns. Bronchoscopy including bronchoalveolar lavage (BAL) is an important component of the clinical diagnostics, especially in severe and / or unclear cases.

Methods: In the present study, we retrospectively analyzed the results of 152 BAL examinations in 129 kidney transplant recipients with suspected pulmonary infection, who were hospitalized at the Charité Campus Mitte hospital between 2004 and 2014. In addition to the results of the BAL diagnostics, patient characteristics, transplantation data, pathogen diagnostics, radiological imaging and the clinical course including mortality were documented and analyzed.

Results: The observation period following BAL was 28.8 months (0-139). The most common cause of pulmonary infection was bacterial infection (45%) followed by fungal infection (16%) and Pneumocystis jirovecii pneumonia (PjP, 8%). Cytomegalovirus (CMV) replication was found in 27/152 (18%) cases, but only in 3 cases as the sole cause of the infection. The causative pathogen could be identified in 39% of all cases by BAL. Cellular analysis revealed a low cell count in case of PjP, an increased proportion of neutrophils and a decreased proportion of lymphocytes in case of bacterial pneumonia, an increased proportion of eosinophils in mTOR inhibitor-associated pneumonitis and an inverse CD4+/CD8+ ratio in CMV pneumonia. The complication rate was 24% and 3% for moderate and severe complications, respectively. Mortality during the inpatient stay

was 4.7% and 33% after 5 years. The highest mortality was found in patients with mycotic pneumonia.

Conclusion: BAL is a safe and diagnostically valuable method in case of severe and / or unclear pulmonary infection after kidney transplantation. Its main benefit is the collection of samples for pathogen diagnostics.

1. Einleitung

1.1 Die Nierentransplantation

Die operative Übertragung einer Niere ist die am häufigsten durchgeführte solide Organtransplantation. Im Jahr 2018 wurden in Deutschland 2309 Spendernieren transplantiert, davon 1671 (72,4%) von verstorbenen Personen und 638 (27,6%) von Lebendnierenspendern. Insgesamt 7526 Patienten warteten zum Jahresende 2018 auf eine Spenderniere ¹.

Im Eurotransplant-Bereich bildete Deutschland im Vergleich zu den anderen Ländern erneut das Schlusslicht in Bezug auf die Anzahl der Organspender je Million Einwohner (BRD: 11,3/Mio. Einwohner, Österreich 23,9/Mio., Kroatien 36,8/Mio.) ¹. Dieser Unterschied gründet sich u.a. auf eine in Deutschland grundsätzlich niedrigere Spendebereitschaft und, insbesondere die abnehmende Zahl in den letzten Jahren, auf verschiedene Manipulationsskandale ². Darüber hinaus besteht in vielen Ländern wie z.B. Belgien, Finnland, Frankreich, Italien, Kroatien, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden und Spanien eine unterschiedliche Gesetzgebung, die sogenannte Widerspruchsregelung, nach der ein Organ einem potentiellen Spender dann entnommen werden darf, wenn kein zu Lebzeiten abgegebener Widerspruch vorliegt.

Die Ursachen für eine terminale Niereninsuffizienz und damit die Indikation für eine Nierentransplantation (NTx) sind vielfältig. Bei der Neuanmeldung für eine Nierentransplantation in Deutschland waren 2019 die häufigsten Ursachen nach ICD-10-Hauptdiagnose zystische Nierenerkrankungen mit 18,3%, chronische Niereninsuffizienz mit 15,7%, chronisch nephritisches Syndrom mit 13,2%, Typ-1-Diabetes mit 9,1% und hypertensive Nierenerkrankung mit 7,2% ³.

1.2 Immunsuppression und Prophylaxe

Immunsuppression und Infektionsprophylaxe sind elementare Bestandteile der Therapie bei Nierentransplantation. Bis in die 1990er Jahre standen im Wesentlichen nur drei Substanzklassen als Immunsuppressiva zur Verfügung: Glucocorticoide, der Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin A und Azathioprin ⁴. Die Einführung neuer Immunsuppressiva wie beispielsweise Tacrolimus, mammalian target-of-rapamycin (mTOR)-Inhibitoren, Mycophenolat und verschiedener mono- und polyklonaler Antikörper erlauben heute eine

weitaus differenziertere und effektivere Therapie. Standardmäßig wird heutzutage meist mit einer immunsuppressiven 4-fach Therapie bestehend aus der zweimaligen Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen den Interleukin-2-Rezeptor als Induktionstherapie, Glucocorticoiden in absteigender Dosierung, einem Calcineurin-Inhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus) und Mycophenolat begonnen. Nach mehreren Wochen bis Monaten kann dann, abhängig von individuellem Verlauf und immunologischem Risiko, die Steroidmedikation vollständig ausgeschlichen werden, so dass langfristig eine immunsuppressive 2-fach Therapie als Erhaltungstherapie bestehen bleibt. Daneben gibt es unterschiedliche Konstellationen wie beispielsweise ABO-inkompatible Transplantationen oder die Desensibilisierung bei sensibilisierten Patienten, die jeweils ein speziell abgestimmtes, individuelles Vorgehen erfordern. Im Falle von relevanten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Rejektionen oder Infektionen, muss die immunsuppressive Therapie angepasst werden ⁵.

Allen Immunsuppressiva ist die Hemmung des körpereigenen Immunsystems gemein. Dadurch kann es, individuell sehr unterschiedlich, zum Auftreten von Infektionskrankheiten durch Viren, Bakterien und Pilzen kommen. Grundsätzlich gilt: je höher die Dosis, desto höher das Risiko für Infektionserkrankungen. Der Großteil der Immunsuppressiva wird bei Erwachsenen nach festen Schemata unabhängig von Alter, Gewicht und Geschlecht dosiert. Lediglich bei Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren finden Talspiegel-Messungen statt, nach denen die Dosierung erfolgt. Die individuelle Funktion des Immunsystems wird dagegen nicht berücksichtigt, vor allem auch deswegen, weil das Immunsystem in seiner Gesamtheit nicht ausreichend gut messbar ist.

Fester Bestandteil der anti-infektiösen Prophylaxe sind eine kurzfristige anti-bakterielle Prophylaxe gegen Wundinfektionen, die derzeit allerdings nicht wirklich standardisiert ist, eine Prophylaxe gegen Cytomegalievirus (CMV)-Infektionen mit Valganciclovir, eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien (PjP) mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol und eine Prophylaxe mit oralem Amphotericin B gegen Soor ⁶.

1.3 Infektionen nach Nierentransplantation

Bei der Transplantation selbst kommt es in 16-35% der Fälle zu chirurgischen Komplikationen ⁷⁻¹⁰. Diese umfassen kleinere Komplikationen wie Hämatome und

Serome, die spontan heilen, Infektionen der Wunde oder der Harnwege, die medikamentös behandelt werden müssen, und auch größere Komplikationen wie Wunddehiszenzen, Lymphozelen, Urinlecks und Gefäßprobleme (Stenosen, Knickbildung und Thrombosen), die eine operative Revision nötig machen⁷⁻¹⁰. Ca. 45% der transplantierten Patienten erleiden mindestens eine Infektion in den ersten drei Jahren nach der Transplantation¹¹. Infektionen stellen nach kardiovaskulären Ereignissen die zweithäufigste Todesursache bei Patienten nach Nierentransplantation dar¹². Grundsätzlich lässt sich der Infektionsweg unterteilen in vom Spender oder vom Empfänger ausgehend und in nosokomial oder ambulant erworben. Die am häufigsten betroffenen Organsysteme sind Harnwege, Atemwege und der Gastrointestinaltrakt^{13,14}.

1.3.1 Übertragungen über das Transplantat

Routinemäßig werden alle Organspender auf folgende Infektionen untersucht: CMV, Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), human immunodeficiency virus (HIV) und Lues. Darüber hinaus gehende Untersuchungen erfolgen bei klinischem Verdacht. Der CMV-Status des Spenders ist keine Kontraindikation für eine Transplantation, hat jedoch Einfluss auf die Art und Dauer der anti-viralen Prophylaxe. Nieren von HIV-, HCV- oder HBV-positiven Spendern können unter Umständen an Empfänger mit entsprechenden Infektionen transplantiert werden^{15,16}. Sofern beim Spender vor Explantation bzw. Transplantation eine Infektionserkrankung diagnostiziert wurde, müssen Art der Infektion sowie Erreger und Resistenztestung unverzüglich an das Empfängerzentrum mitgeteilt werden. In Abhängigkeit vom Befund entscheidet das Empfängerzentrum dann individuell über die Annahme oder Ablehnung des Organs und über Art und Dauer der entsprechenden Prophylaxe bzw. Therapie. In seltenen Fällen, teilweise verursacht durch 'Transplantationstourismus', wurden exotische Erreger wie Leishmanien, Strongyloiden, Tollwutviren und das West-Nile-Virus durch eine Transplantation übertragen¹⁷⁻²².

1.3.2. Zeitplan der Infektionen

In den ersten sechs Monaten nach Transplantation ist der Empfänger besonders anfällig für Infektionserkrankungen, da während dieser Zeit die Dosis der immunsuppressiven Therapie am höchsten ist. Dementsprechend zeitlich ausgerichtet ist auch die Prophylaxe mit anti-bakteriellen, anti-viralen und anti-mykotischen Substanzen (siehe 1.2). Verschiedene Autoren unterscheiden drei Phasen nach der Transplantation mit jeweils typischem Erregerspektrum^{13,16,23,24}. Die erste Phase umfasst den ersten Monat. Sie fällt

zusammen mit der immunsuppressiven Induktionstherapie und der initialen Erhaltungs-Immunsuppression. Die zweite Phase beginnt ab dem zweiten und endet im sechsten Monat nach Transplantation. Sie geht einher mit der initialen Erhaltungs-Immunsuppression und mit der noch anhaltenden medikamentösen Prophylaxe gegen Infektionserkrankungen. Danach beginnt die dritte Phase. Sie ist geprägt von der langfristigen Erhaltungs-Immunsuppression sowie dem Ende der Prophylaxe-Maßnahmen. Diese Einteilung hat historische Gründe: Anfangs war die Therapie und Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen und Infektionen relativ starr. Mit dem Aufkommen neuer Therapiemöglichkeiten und wissenschaftlicher Erkenntnisse sind die heutigen Therapieschemata wesentlich variabler und individueller. Dementsprechend zeigt ein 2017⁶ von Jay A. Fishman veröffentlichter Review eine neue Einteilung, in der die von ihm selbst 2007¹⁶ dargestellten drei Phasen leicht geändert wurden. Die erste Phase umfasst die ersten vier Wochen, die zweite Phase beginnt Ende des ersten Monats und dauert bis zum Ende des zwölften Monats, die dritte Phase schließlich beginnt nach zwölf Monaten.

1.3.2.1 Erster Monat

Perioperativ und wenige Wochen nach erfolgreicher Transplantation sind vor allem bakterielle Infektionen zu verzeichnen, die in direkter Beziehung zu Eingriff und Hospitalisation stehen. Die häufigsten Stämme sind solche der residenten Hautflora und Enterobacteriaceae^{13,25,26}. Hinzu kommen Erreger, die für eine nosokomiale Infektion verantwortlich sind, wie z.B. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistenter *Enterococcus* (VRE), Extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-produzierende Enterobacteriaceae und multiresistente-gram-negative (MRGN) Bakterien¹⁶. Tatsächlich ereignen sich 50% aller bakteriellen Infektionen in dieser frühen Phase²⁷. Im Falle von Pilzinfektionen finden sich meistens Untergruppen von *Candida* spp.¹⁶.

1.3.2.2 Zweiter bis sechster Monat

Ab dem zweiten Monat ändert sich das Spektrum der Pathogene. Latente Infektionen können reaktiviert werden und opportunistische Erreger können sich vermehren. Die Vielfalt an möglichen Pathogenen ist groß. An erster Stelle steht die CMV-Infektion, die häufig nach Absetzen der anti-viralen Prophylaxe auftritt^{6,28,29}. Bei einer Durchseuchungsrate bis über 90% haben die meisten Empfänger bereits vor der

Transplantation eine überwiegend asymptomatische Infektion durchlaufen. Eine CMV-Infektion tritt bei 8-32% der Nierentransplantierten als Primärinfektion oder als Reaktivierung einer latenten Infektion auf ^{14,28,30,31}. Im Gegensatz zu gesunden Normalpersonen verläuft die CMV-Infektion bei immunsupprimierten, transplantierten Patienten häufig symptomatisch als CMV-Erkrankung ²⁸. Die Wahrscheinlichkeit nach einer Transplantation eine CMV-Infektion zu erleiden ist besonders dann gegeben, wenn der Spender CMV-positiv und der Empfänger CMV-negativ ist. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Leukopenie und Thrombopenie sowie Gastroenteritiden, Hepatitiden und Pneumonien ^{28,29,32}. Die Mortalität einer CMV-Erkrankung nach Nierentransplantation ist trotz teilweise schwerer Verläufe vergleichsweise gering mit etwa 1% ^{29,33}. Unter Umständen kann eine CMV-Infektion / -Erkrankung einen negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion haben ^{30,34,35}. Die Therapie kann insbesondere dann problematisch sein, wenn das Virus Resistenzen gegen die gängige anti-virale Medikation entwickelt ^{6,36}.

Andere für diese Zeitspanne relevante virale Erreger sind insbesondere weitere Herpesviridae, v.a. das Herpes-simplex-Virus (HSV) und das Varizella-zoster-Virus (VZV) sowie Erreger von Atemwegsinfektionen wie Influenzaviren, Parainfluenzaviren, Adenoviren, Humane Respiratory-Syncytial-Viren (HRSV), Rhinoviren und Coronaviren. Die Infektionen verlaufen bis auf wenige Ausnahmen milde bzw. sind gut behandelbar ³⁰. Unter entsprechenden Umständen (Übertragung) können selten auch HBV- und HCV-Infektionen auftreten ⁶. Einen besonderen Stellenwert nehmen Infektionen durch das BK-Polyomavirus (Humanes Polyomavirus 1) ein. Neben dem asymptomatischen Nachweis von BK-Virus (BKV) - DNA im Urin oder im Blut kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Rahmen einer histologisch nachweisbaren BKV-Nephropathie kommen. Das Auftreten einer BKV-Nephropathie ist als Anzeichen einer übermäßigen Immunsuppression anzusehen. Die Therapie besteht daher in einer Reduktion der immunsuppressiven Therapie ³⁷.

Unter den mykotischen Erregern ist *Pneumocystis jirovecii* am bedeutsamsten. *Pneumocystis jirovecii* ist ein ubiquitär vorkommender, opportunistischer Keim, der bei immunkompromittierten Patienten schwere, teilweise lebensbedrohliche Pneumonien hervorrufen kann. Am häufigsten treten *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien (PjP) bei Patienten mit einer HIV-Infektion auf ³⁸. Bei nierentransplantierten Patienten variiert die

Häufigkeit zwischen 1% und 5%^{39,40}. Der Median für das Auftreten einer PjP liegt je nach Studie zwischen 53 Tagen bis 19 Monaten nach Transplantation^{6,39-43}. Im Zeitraum zwischen dem ersten und dem sechsten Monat nach Transplantation ist das Risiko für eine PjP am höchsten⁴⁴. Nach de Boer *et al.* treten jedoch 63% aller PjPs in den ersten zwölf Monaten nach der Transplantation auf⁴³. Klinisch ist der Verlauf meist durch einen schleichenden Beginn gekennzeichnet. Die Mortalität konnte durch die verbesserte Diagnostik und Therapie von 38% in den 1980er Jahren auf derzeit ca. 13% verbessert werden⁴³. Seltener zu beobachtende Erreger sind *Cryptococcus neoformans* und Fälle von invasiver Candidiasis⁶.

Unter den bakteriellen Keimen sind ähnlich zum Spektrum der ersten Phase vor allem Erreger von Harnwegsinfektionen zu finden. Dies sind hauptsächlich Enterobacteriaceae wie *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae*^{25,26,45,46}. Hinzu kommen erneut, wenn auch seltener, Keime der residenten Hautflora wie *Staphylococcus spp.*, die hauptsächlich für Wundinfektionen verantwortlich sind^{45,47,48}.

Das Spektrum umfasst in dieser Phase auch opportunistische Erreger wie *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.* und *Toxoplasma gondii*^{6,49}. Zunehmend bedeutsam sind Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis*, insbesondere durch die steigende Anzahl von nierentransplantierten Patienten aus Ländern mit hoher Infektionsrate. Es kann zu schweren Verläufen mit heterogenem klinischem Bild kommen⁵⁰. Patienten mit Verdacht auf eine durchgemachte Tuberkuloseinfektion sollen daher von Beginn an standardisiert und dauerhaft eine entsprechende Chemoprophylaxe z.B. mit Isoniazid erhalten.

1.3.2.3 Nach sechs Monaten

Die Phase ab dem siebten Monat nach Transplantation ist ähnlich der zweiten Phase relativ heterogen, beinhaltet sie per definitionem die gesamte Zeitspanne bis hin zum terminalen Transplantatversagen bzw. dem Ende der immunsuppressiven Therapie. Generell sinkt das Infektionsrisiko in dieser Zeit, da die Dosis der Erhaltungs-Immunsuppression vergleichsweise niedrig ist, sofern keine Rejektionen auftreten⁶.

Im bakteriellen Spektrum sind die üblichen Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie zu finden: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Mycoplasma pneumoniae* sowie, je nach Umfeld, *Legionella pneumophila* und Enterobacteriaceae, die auch die bedeutendste Erregergruppe für die häufigen Harnwegsinfektionen darstellen

^{6,24}. Somit unterscheidet sich das Erregerspektrum grundsätzlich nur wenig von immunkompetenten Patienten ohne prädisponierende Faktoren. Auch seltene Erreger wie z.B. *Nocardia* spp. kommen in dieser Phase vor ⁵¹.

Virale Erreger umfassen die Herpesviridae, wobei CMV, HSV und EBV am ehesten auffindbar sind. Ähnlich dem Spektrum immunkompetenter Patienten finden sich außerdem Adenoviren, Influenzaviren, Parainfluenzaviren, HRS-Viren und Rhinoviren ^{16,30}. In Bezug auf EBV-Infektionen ist es wichtig zu erwähnen, dass es in der Folge besonders nach EBV-Primärinfektionen zu lymphoproliferativen Erkrankungen kommen kann (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD).

Circa 1-5% aller Infektionen bei Nierentransplantierten gehen auf mykotische Erreger zurück, *Pneumocystis jirovecii* (Pj) nicht mit eingerechnet ^{52,53}. Unter den mykotischen Erregern finden sich neben *Pneumocystis jirovecii* am häufigsten *Candida* spp. (50-60%), *Aspergillus* spp. (19%), *Cryptococcus* spp. (8%), andere Schimmelpilze (8%) endemische Pilze (5%) und Zygomyceten (2%) ⁵⁴. Invasive Pilzinfektionen sind bei Patienten nach Nierentransplantation im Vergleich zu Patienten mit anderen soliden Transplantationen seltener und treten später, teilweise erst mehrere Jahre nach Transplantation, auf ^{53,55}. Unter den *Candida*-Subspezies ist *Candida albicans* besonders häufig, aber es finden sich auch *Candida krusei*- und *Candida glabrata*-Infektionen. Einer invasiven Infektion geht fast immer eine Kolonisation voraus. Am häufigsten manifestiert sich eine Candidiasis als Candidämie (56%) oder als Infektion des Gastrointestinaltraktes (36%) ⁵³. Der Respirationstrakt ist häufig kolonisiert, aber nur selten Fokus einer Infektion ⁵³. Bei den Erregern der *Aspergillus* spp. ist am häufigsten *Aspergillus fumigatus* zu finden. In beinahe allen Fällen ist die Infektion im Respirationstrakt lokalisiert, konsekutiv kann aber auch das zentrale Nervensystem (ZNS) befallen werden ^{6,53}. *Cryptococcus neoformans* befällt fast ausschließlich das ZNS oder die Lunge, in der Folge kommt es in zwei Drittel der Fälle zur Dissemination in multiple Organe ^{53,56}. Die Symptomatik einer invasiven Pilzinfektion variiert stark abhängig von Pathogen, Lokalisation und Progress. Die Mortalitätsrate ist grundsätzlich hoch. Innerhalb der ersten zwölf Monate nach Infektion versterben nach Pappas *et al.* ⁵⁴ durchschnittlich 41% der Patienten mit invasiver Aspergillose, 34% mit invasiver Candidiasis und 23% mit Kryptokokkose.

Neben den klassischen Infektionserregern können auch die mTOR-Inhibitoren Everolimus und Sirolimus in 1-14% der Fälle eine nicht-infektiöse Pneumonitis verursachen, deren Pathogenese bislang nicht vollständig erforscht ist. Es wird eine T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion vermutet, die sich typischerweise einige Monate nach Therapiebeginn in Form von Husten, Dyspnoe und Hypoxämie in Verbindung mit den klassischen Symptomen einer Entzündung manifestiert. Die Therapie besteht aus einer Beendigung der Medikation mit mTOR-Inhibitoren ⁵⁷⁻⁵⁹. Teilweise kann eine Dosisreduktion ausreichen. **Tabelle 1** zeigt eine Zusammenfassung der zu erwartenden Pathogene in zeitlicher Abhängigkeit zur Transplantation.

Table 1

	1. Phase: ≤ 1 Monat	2. Phase: 2 – 6 Monate	3. Phase: > 6 Monate
Bakteriell	Enterobacteriaceae Staphylococcus spp. Streptococcus spp. Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Clostridium difficile Multiresistente Keime z.B. MRSA, VRE, ESBL, MRGN	Enterobacteriaceae Staphylococcus spp. Mycobacterium tuberculosis Nocardia spp. Toxoplasma gondii Listeria monocytogenes	Enterobacteriaceae Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Mycoplasma pneumoniae Nocardia spp. Stenotrophomonas maltophilia Legionella pneumophila
Viral	HSV (1,2)	BK-Virus HBV Herpesviridae insbesondere CMV VZV EBV HHV	Herpesviridae insbesondere CMV HSV (1,2) HHV (7,8) EBV Ambulante respiratorische Virusinfektionen
Mykotisch	Candida spp. Aspergillus spp	Pneumocystis jirovecii Candida spp. Cryptococcus neoformans	Pneumocystis jirovecii Candida spp. Aspergillus spp. Mucormykosen
Lokalisation	HWI Wundinfektion Nosokomiale Pneumonie	HWI Wundinfektion Ambulante Pneumonie ZNS-Infektion	HWI Ambulante Pneumonie ZNS-Infektion Haut Gastro-Intestinal-Trakt

Typische Erreger und Lokalisation in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Nierentransplantation ^{13,16,23,26,30,37,45-48,60-65}. BK-Virus = humanes Polyomavirus 1, CMV = Cytomegalie-Virus, EBV = Epstein-Barr-Virus, ESBL= extended spectrum beta-lactamase, HBV = Hepatitis B-Virus, HCV = Hepatitis C-Virus, HHV = Humanes Herpes-Virus, HIV = human immunodeficiency-virus, HSV = Herpes-simplex-Virus, HWI = Harnwegsinfekt, MRSA = Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, VRE = Vancomycin-resistenter Enterococcus, ZNS = Zentrales Nervensystem.

1.3.3 Pulmonale Infektionen

Bei nierentransplantierten Patienten ist die Lunge nach dem Urogenitaltrakt der zweithäufigste Infektionsort^{23,66}. Im Vergleich zu Patienten, denen ein anderes Organ transplantiert wurde, sind pulmonale Infektionen bei Nierentransplantierten seltener^{67,68}. Dies ist zum Teil erklärbar durch die unterschiedlichen Operationsprozeduren und die kürzere Hospitalisierungsdauer⁶⁹. Die Inzidenz pulmonaler Infektionen ohne Berücksichtigung der vergangenen Zeit nach Transplantation variiert zwischen 5% und 20%^{58,60,67,68}. Durch die perioperative antibiotische und anti-virale Prophylaxe liegt der Manifestationszeitpunkt meist mehr als 100 Tage nach Transplantation^{70,71}. Snyder *et al.*¹¹ stellten fest, dass der Anteil pulmonaler Infektionen als Ursache für stationäre Aufnahmen mit zunehmender Dauer nach Transplantation zunimmt. Im ersten Jahr lag der Anteil bei 14%, im dritten Jahr bereits bei 20%. Ab diesem Zeitpunkt waren pulmonale Infektionen der häufigste Grund für eine stationäre Aufnahme. Risikofaktoren für eine Pneumonie sind männliches Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Adipositas, Nikotinabusus, Rejektion, verzögert einsetzende Transplantatfunktion sowie ein langer Dialysezeitraum vor Transplantation^{23,58,72}. Der Anteil bakterieller Erreger liegt bei 31-44%^{58,67,73,74}, virale Erreger machen 3-16% aus^{58,75}, mykotische Erreger sind für 6-23% verantwortlich^{73,76}, der PjP-Anteil liegt bei 2-5%^{66,67}. Nosokomiale Pneumonien sind seltener als ambulant erworbene Pneumonien, weisen aber schwerere Verläufe auf⁵⁸. Die Gesamtmortalität ist ungeachtet der verschiedenen Pathogene und Infektionsmuster mit 15-29% relativ hoch^{58,74}. **Abbildung 1** zeigt einen Überblick über Häufigkeit und Schwere von pulmonalen Infektionen nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von Erreger und Pathogenese der Infektion.

1.3.4 Pathogene pulmonaler Infektionen

Die Erreger von pulmonalen Infektionen bei Nierentransplantierten sind grundsätzlich dem Spektrum bei immunkompetenten Personen ähnlich. Ausnahmen unter den Bakterien bilden *Nocardiae* spp., *Legionella pneumophila* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Unter den mykotischen Erregern ist *Pneumocystis jirovecii* hervorzuheben. Auch *Candida* spp., *Aspergillus* spp. und *Cryptococcus* spp. sind typische Erreger. Das CMV ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger viraler Pneumonien nach Nierentransplantation, vor allem auch deswegen, weil bei banalen viralen respiratorischen Infektionen häufig keine weitere Erregerdiagnostik erfolgt²⁹.

Differentialdiagnostisch besonders wichtig und deswegen hier auch mit berücksichtigt ist die bereits oben erwähnte durch mTOR-Inhibitoren verursachte interstitielle Pneumonitis 58.

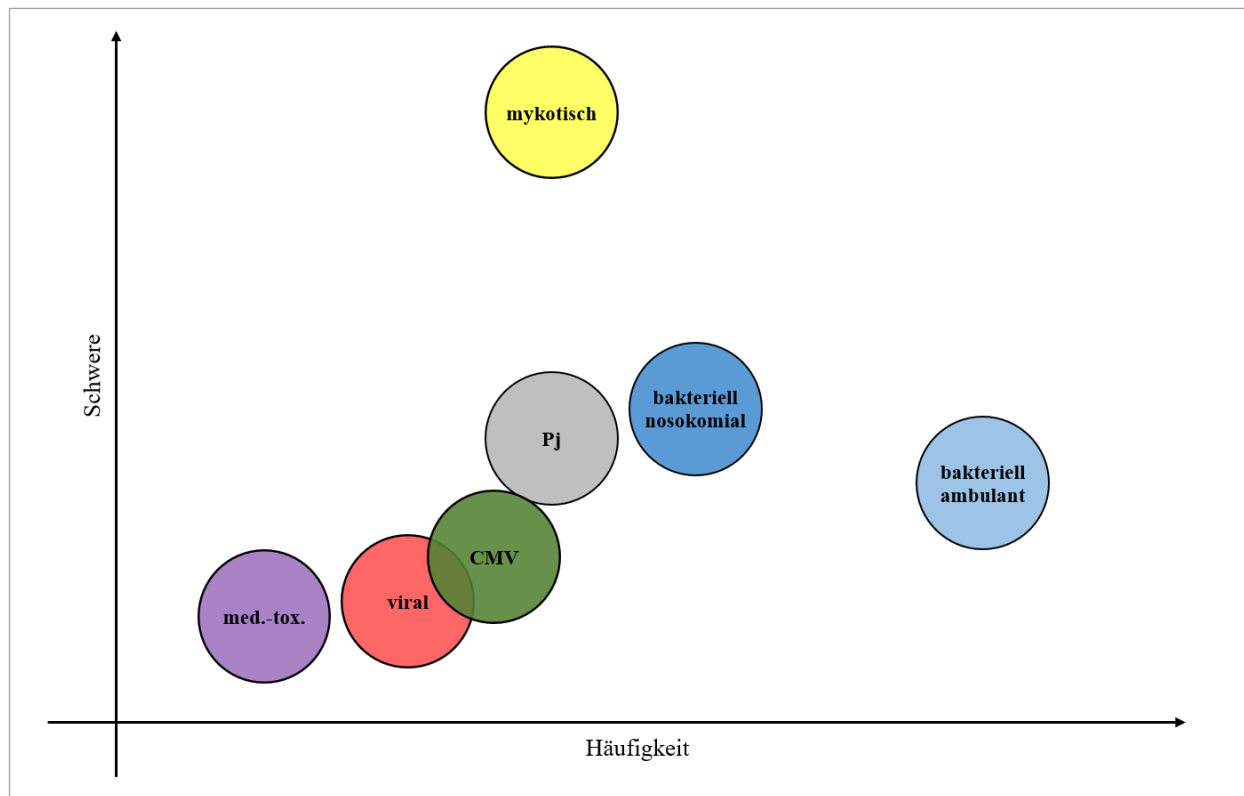


Abbildung 1: Häufigkeit und Schweregrad pulmonaler Infektionen inklusive der medikamentös-toxischen mTOR-Inhibitor assoziierten Pneumonitis bei Patienten nach Nierentransplantation in Abhängigkeit von Pathogenese und Erreger ^{6,29,54,57,58,67,71,74,76,77}. Als Datengrundlage für die Darstellung wurden verschiedene Veröffentlichungen analysiert. Aufgrund teilweise unvollständiger Daten oder nicht vergleichbarer Analysen wurde auf eine exakte Quantifizierung verzichtet. CMV = Cytomegalie-Virus, med.-tox. = medikamentös-toxisch, Pj = Pneumocystis jirovecii.

Auch bei nierentransplantierten Patienten kann die Pneumonie in community-acquired-pneumonia (CAP, ambulant erworben) und hospital-acquired-pneumonia (HAP, nosokomial erworben) unterteilt werden. Dies hat vorrangig Bedeutung für die Wahl der kalkulierten Antibiose vor dem Hintergrund des zu erwartenden Erregerspektrums. Die gültige Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie aus dem Jahre 2016 sieht allerdings die Einteilung von pulmonalen Infektionen bei Immunsupprimierten in eine gesonderte Kategorie vor ⁷⁸. Sie bildet zusammen mit HAP und CAP die 'Pneumonie-Triade'. Eine Pneumonie bei schwerer Immunsuppression liegt demnach vor, wenn ein typisches, der jeweiligen Art der Immunsuppression entsprechendes Erregerspektrum zu erwarten ist, bzw. ein erhöhtes Risiko für

opportunistische Erreger besteht⁷⁸. Sie ist nach der Leitlinie somit teilweise unabhängig vom Keimspektrum des Umfeldes, nicht eindeutig als HAP oder CAP kategorisierbar und mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Erreger verbunden. Eine eigenständige Leitlinie bzgl. Diagnostik und Therapie für diesen Sonderfall existiert hingegen nicht. Es ist somit notwendig, sich bei Diagnostik und Therapie an den bestehenden Vorgaben für HAP und CAP zu orientieren und dabei das erweiterte Erregerspektrum zu beachten.

Zur Einschätzung des Schweregrades einer CAP und daraus folgend der Dringlichkeit einer stationären Aufnahme kann auch bei Nierentransplantierten der CRB-65-Index bzw. der CURB-Score genutzt werden. Bauer *et al.*⁷⁹ gelang es mit Hilfe des CRB-65-Index Schweregrad und Mortalität vorherzusagen. Einer Meta-Analyse von Marti *et al.*⁸⁰ kam allerdings zu dem Ergebnis, dass dieser Score, obwohl schnell und einfach bestimmbar, ähnlich zu vergleichbaren Scores wie ATS/IDSA 2007, PSI oder SMART-COP nur über einen begrenzten prädiktiven Wert verfügt. Beide Studien wurden allerdings an immunkompetenten Patienten durchgeführt. Veröffentlichungen zur Aussagekraft des CRB-65-Index / CURB-Score bei immunkompromittierten oder nierentransplantierten Patienten liegen nach unserer Kenntnis nicht vor.

1.4. Diagnostik pulmonaler Infektionen

Pulmonale Infektionen können bei Nierentransplantierten aufgrund der Immunsuppression klinisch variabel verlaufen und sind daher unter Umständen schwer zu diagnostizieren. Vor allem der mikrobiologischen Erregerdiagnostik kommt deshalb große Bedeutung zu. Grundsätzlich erfolgt die Diagnostik wie bei immunkompetenten Patienten und setzt sich zusammen aus Anamnese, Klinik und apparativer Diagnostik. Das erweiterte potentielle Erregerspektrum muss dabei immer bedacht werden. Bei Immunkompetenten besagt die S3-Leitlinie zur CAP, dass eine Pneumonie vorwiegend eine klinische Diagnose ist, welche durch radiologische und laborchemische Diagnostik gestützt werden sollte⁷⁸. Eine röntgenologische Aufnahme wird gefordert, allerdings sind die Sensitivität und Spezifität nur begrenzt. Die S3-Leitlinie zur HAP macht dazu genauere Vorgaben⁸¹. Es besteht die Verdachtsdiagnose auf eine HAP, wenn das 'Hauptkriterium' (radiologisch neu aufgetretenes oder persistierendes Infiltrat) und zwei Nebenkriterien (Fieber $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, Leukozytose $> 10.000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $< 4.000/\mu\text{l}$, purulentes Sekret) erfüllt sind. Dies ist als starke Empfehlung angegeben, allerdings nur mit dem Evidenzgrad C belegt.

1.4.1. Anamnese und Basisdiagnostik

Bei der Anamnese ist besonders auf die immunsuppressive Therapie und die antiinfektiöse Prophylaxe zu achten. Das klinische Erscheinungsbild kann typisch aber auch diffus oder subklinisch sein. Die übliche Labordiagnostik (Blutbild, CrP, PCT, LDH) ist nützlich, doch nicht immer eindeutig wegweisend. Wertvolle diagnostische Hilfestellung kommt vor allem von den radiologischen Verfahren, wobei die Computertomographie aufgrund der Vielzahl möglicher Differentialdiagnosen und aufgrund des höheren Risikos unter Immunsuppression häufiger eingesetzt wird als bei Normalpersonen^{82,83}. Die Bildgebung kann Hinweise auf das verantwortliche Pathogen geben. Fokale oder multifokale Infiltrate, die sich rasch entwickeln, sprechen eher für bakterielle Erreger. Virale Erreger, Mykobakterien und PjP verursachen typischerweise diffuse fleckig-netzartige, teilweise milchglasartige Verdichtungen. Kavitationen sind häufig Folge von Pilzinfektionen, können aber auch durch diverse gramnegative Bakterien oder *Nocardia* spp. hervorgerufen werden⁶.

1.4.2. Erregerdiagnostik

Die spezifische Erregerdiagnostik liefert den wichtigsten Beitrag zur Differentialdiagnostik, allerdings sind die entsprechenden Testungen häufig zeitintensiv. Im Bereich von bakteriellen und mykotischen Infektionen bieten Schnelltests, wie beispielsweise der Nachweis von Legionellen- und Pneumokokken-Antigen im Urin oder der Nachweis von Candida-Antigen im Serum, eine gute Ergänzung zu den üblichen Kulturverfahren. Virale Infektionen werden heutzutage meist molekularbiologisch mittels PCR und serologisch durch Antikörper-Nachweis diagnostiziert⁶. Die eingesetzten Methoden sollen hier nur für die bronchoalveoläre Lavage (BAL) als Probengrundlage weitergehend erläutert werden.

1.4.2.1 Invasive und nichtinvasive Diagnostik

Zur Probengewinnung für die mikrobiologische Diagnostik bei pulmonalen Infektionen werden verschiedene Methoden verwendet. Neben standardisierten Blut- und Urinproben sind invasive und nicht-invasive topische Entnahmen möglich. Bei den nicht-invasiven Methoden unterscheidet man die Gewinnung von Sputum und tracheobronchialen Aspirat (TBAS), bei den invasiven Methoden den geschützten Bürstenabstrich ('protected specimen brush' = PSB) und die BAL. Allgemein ist die Gewinnung von

Sputum und die BAL am weitesten verbreitet. Die gültigen Leitlinien der DGP in Deutschland für immunkompetente Patienten geben folgende Empfehlungen: `Es erlauben nur quantitative oder semiquantitative Kulturen eine Aussage über das Vorliegen einer Pneumonie, nichtkulturelle diagnostische Methoden haben einen sehr begrenzten diagnostischen Wert. Beim Nachweis eines Erregers hingegen sind quantitative und qualitative Kulturen als gleichwertig zu erachten. Eine eventuelle Überlegenheit einer invasiven Diagnostik und nachfolgender Anlegung von quantitativen, mikrobiologischen Kulturen hat sich hinsichtlich des klinischen Therapieerfolgs gegenüber einer nicht-invasiven Diagnostik bisher nicht sicher belegen lassen´ ⁸¹. Zusammenfassend gibt es demzufolge keinen allgemeingültigen Goldstandard für immunkompetente Patienten und keine eigene Leitlinie für immunsupprimierte Patienten.

Die Sputumdiagnostik kann, obwohl natürlicherweise mit einem hohen Kontaminationsrisiko durch oropharyngeale Standortflora und Epithelien verbunden, bei Einhalten der Qualitätsstandards als Basis einer Therapie ausreichen ⁷⁸.

1.4.2.2 Indikationen für invasive Diagnostik

Die Indikation für eine invasive Diagnostik bei Nierentransplantierten liegt letztendlich im Ermessen des behandelnden Arztes. Eine invasive Diagnostik mittels BAL sollte vor allem auch dann erwogen werden, wenn in der gleichen Sitzung neben der Erregerdiagnostik weitere Maßnahmen vorgesehen sind, wie zum Beispiel die Inspektion von Blutungsquellen oder unklaren Raumforderungen. Durch das erweiterte Erregerspektrum und die immunsuppressive Therapie ist das Risiko eines Therapieversagens bei Nierentransplantierten erhöht ⁸⁴. Daher sollte die BAL vor allem bei schwerwiegenden und therapierefraktären Infektionen durchgeführt werden, um weiteres Probenmaterial zu gewinnen ⁸¹. In der klinischen Praxis wird die BAL häufig bei Verdacht auf CMV-Pneumonie, PjP oder mTOR-induzierte Pneumonitis eingesetzt.

1.5 Die bronchoalveoläre Lavage

Die flexible Bronchoskopie mit Lavage ist ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik pulmonaler Infektionen. Diese Technik wird seit vielen Jahren genutzt, wobei die letzten grundlegenden Studienergebnisse größtenteils aus den vergangenen beiden Jahrzehnten stammen. 1967 wurde von Finley *et al.* ⁸⁵ zum ersten Mal eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt, damals noch `blind´ per Katheter. In den 1970er

Jahren wurde sie dann auch zur Diagnostik von pulmonalen Infektionen bei immunkompromittierten Patienten angewandt⁶⁶. So wiesen Drew *et al.*⁸⁶ 1974 erstmalig gezielt *Pneumocystis jirovecii* aus der BAL zweier hämato-onkologischer Patienten mit PjP nach. Seit den 1980er Jahren ist die BAL als diagnostisches Mittel etabliert. Neben der Diagnostik von akuten pulmonalen Infektionen dient die BAL hauptsächlich zur Diagnose und Diagnosesicherung von interstitiellen Lungenerkrankungen⁸⁷.

1.5.1 Durchführung der BAL

Zur Durchführung einer BAL wird ein flexibles Bronchoskop verwendet. Unter Sedierung und Lokalanästhesie wird das Bronchoskop in den Bronchialbaum vorgeführt. Über die Spitze des Bronchoskops wird eine salzhaltige, sterile Lösung fraktioniert in das Lumen injiziert, insgesamt meist circa 140 ml. Anschließend wird das instillierte Volumen, ebenfalls fraktioniert, wieder abgesaugt, wobei je nach initial genutztem Volumen insgesamt zwischen 10-100 ml geborgen werden. Dieses Volumen wird als 'Recovery' bezeichnet. Dabei wird circa 1 ml Lungensekret mit aufgenommen⁸⁴. Nach den amerikanischen Leitlinien für den Einsatz der BAL bei interstitiellen Lungenerkrankungen wird empfohlen, dass 100 bis 300 ml instilliert werden sollten und der Anteil an Epithelzellen 5% der Gesamtzellzahl nicht überschreiten sollte⁸⁷. Es wird geschätzt, dass bei einer Lavage etwa 10^6 Alveolen einbezogen werden, was 0,3-1% der gesamten Lungenoberfläche entspricht.

1.5.2 Zelluläre Analyse

Die zelluläre Analyse kann bereits einen ersten Hinweis auf die Ätiologie liefern. So zeigen bakterielle Infektionen, analog zum Blutbild, eher ein neutrophiles und zellreiches Zellbild⁸⁸⁻⁹¹. Mykotische Erreger verursachen ebenfalls ein eher neutrophiles Zellbild, während virale Infektionen ein lymphozytenreiches Bild zeigen^{88,91}. Auch die PjP zeigt ein neutrophiles Bild, wobei der prozentuale Anteil an neutrophilen Granulozyten nach einer Studie von Lee *et al.*⁹² mit Schwere und Mortalität der Infektion korreliert. Als Besonderheit findet sich nach einer Studie von Reichenberger *et al.*⁹⁰ bei der PjP eine erhöhte Anzahl an eosinophilen Granulozyten. Pneumonitiden, die durch Medikamente hervorgerufen werden, im vorliegenden Fall insbesondere von mTOR-Inhibitoren, weisen ein lymphozytäres Bild auf^{87,93-95}. Die hier dargestellten Daten beruhen auf Untersuchungen an immunsupprimierten Patienten. Über die diagnostische und

prognostische Wertigkeit der zellulären Analyse der BAL existieren insgesamt nur wenige Studien, obwohl die Methodik seit Jahrzehnten besteht^{81,88}.

1.5.3 Bakterielle Erreger

Als Basisdiagnostik zum Nachweis von bakteriellen Erregern wird eine Gram-Färbung durchgeführt und die Probe auf verschiedene aerobe und anaerobe Nährböden ausgestrichen. Darüber hinaus kann eine PCR erfolgen, die beispielsweise in Form einer Multiplex-PCR schnelle und sensitive Ergebnisse hervorbringen kann^{96,97}.

1.5.4 Mykobakterien

Bei Verdacht auf eine Mykobakteriose erfolgt üblicherweise zunächst eine mikroskopische Untersuchung nach spezieller Färbung (Auramin, Kinyoun oder Ziehl-Neelsen), die jedoch alle eine eingeschränkte Sensitivität aufweisen. Zusätzlich werden Kulturen angelegt, deren Ergebnisse allerdings erst nach Wochen vorliegen. Daher werden zunehmend PCR-Techniken eingesetzt, welche bereits nach 24-48 Stunden Ergebnisse liefern und sehr sensitiv sind.

1.5.5 Mykotische Erreger

Zur Untersuchung auf mykotische Erreger wird die Lavage mit Methenamin (Grocott-Färbung) oder Lactophenolblau gefärbt. Der Nachweis von (1,3)- β -D-Glucan in der BAL, Bestandteil der Zellwand vieler Pilze, kann zu der Bestätigung einer pulmonalen Pilz-Infektion genutzt werden. Allerdings haben verschiedene Studien ergeben, dass Sensitivität und Spezifität nicht zufriedenstellend sind^{98,99}. Goldstandard ist daher weiterhin die Kultur. Eine genaue Bestimmung von Erreger und Resistenzen ist erst nach mehreren Tagen zu erwarten, was vor dem Hintergrund der hohen Mortalität von Pilzinfektionen bei Immunsupprimierten problematisch ist. Grundsätzlich ist natürlich auch bei mykotischen Erregern eine Diagnostik mittels PCR möglich^{100,101}. Die Kombination aus Multilocus-PCR und Elektrosprayionisations-Massenspektrometrie (PCR/ESI-MS) ist eine neue, vielversprechende diagnostische Methode, die eine schnelle, sensitive und spezifische Diagnostik aller vorhandenen Pilze in der Probe ermöglicht. Die PCR/ESI-MS hat sich in mehreren Studien als valide erwiesen, ist aber kostenintensiv und nicht standardisiert^{102,103}.

Zum speziellen Nachweis von *Aspergillus* spp. wird auch der Galactomannan-Test genutzt, welcher spezielle Kohlenhydratketten aus *Aspergillus* spp. identifiziert und deshalb auch Aspergillus-Antigen-Test genannt wird. Die Untersuchung von BAL-Sekret mit diesem Test hat gegenüber der Untersuchung von Blut eine höhere Sensitivität, aber eine niedrigere Spezifität ^{6,99,101}.

1.5.6 *Pneumocystis jirovecii*

Bei Verdacht auf eine Infektion mit *Pneumocystis jirovecii* wird die Lavage ausgestrichen und gefärbt. Genutzt werden unter anderen die Methenamin-Silber- (Grocott), die Pappenheim- und die Giemsa-Färbung ¹⁰⁴. Da sich *Pneumocystis jirovecii* auf herkömmlichen Nährmedien nicht kultivieren lässt, ist die Färbung essentiell für den Nachweis. Theoretisch ist auch die Untersuchung einer Sputumprobe möglich. Aufgrund der hohen Sensitivität (> 90%) ist die BAL jedoch als primäre Diagnostik zu empfehlen ¹⁰⁵. Der Einsatz der PCR hat sich bislang nicht flächendeckend durchgesetzt, weil sie nicht ausreichend zwischen Kolonisation und Infektion unterscheiden kann ¹⁰⁵. Der bereits erwähnte (1,3)- β -D-Glucan-Test ist einigen Studien zufolge in der Lage zwischen Kolonisation und Infektion zu unterscheiden, wird jedoch derzeit nicht standardisiert eingesetzt ^{36,106}.

1.5.7 Virale Erreger

Die Diagnostik viraler Erreger wird ob der Vielfalt an potentiellen Pathogenen meist als Multiplex-PCR durchgeführt. Diese kann eine breite Anzahl an Viren identifizieren. Sie hat die Kultur und den direkten Nachweis über fluoreszenzmarkierte Antikörper nahezu vollständig abgelöst ⁹¹.

1.5.8 Cytomegalie-Virus

Eine Cytomegalie-Virus-Pneumonie wird nach Leitlinie angenommen, wenn bei entsprechender Klinik und radiologischem Befund der Nachweis von CMV-DNA per PCR aus der BAL gelingt. Sensitivität und Spezifität liegen bei jeweils über 90% ^{5,31,107}. Meist, jedoch nicht immer, ist dann auch CMV-DNA im Blut nachweisbar. In diesen Fällen eignet sich der quantitative CMV-Nachweis im Blut zur Kontrolle des Therapieerfolges ^{5,31,107}. Um die diagnostische Effektivität zu erhöhen, ist es vorteilhaft, multimodal auf CMV zu testen ¹⁰⁸. Die Serologie ist bei CMV-Infektionen nur noch insofern von Bedeutung, als damit eine Serokonversion nachgewiesen werden kann ³³. Als Beweis für eine invasive

CMV-Erkrankung gilt der Nachweis der charakteristischen nukleären Einschlusskörperchen bzw. von CMV-DNA im Lungengewebe. Dies würde allerdings eine Lungenbiopsie erforderlich machen, die nur selten durchgeführt wird¹⁰⁷. Zur Untersuchung des Blutes auf CMV wurde in der Vergangenheit auch der Nachweis des pp65-Antigens auf der Oberfläche infizierter Leukozyten benutzt. Dieser Test wurde inzwischen vollständig durch die PCR abgelöst³³.

Tabelle 2 stellt einen zusammenfassenden Überblick über die diagnostischen Möglichkeiten der BAL dar.

Tabelle 2

	Bakterielle Erreger	Virale Erreger	Mykotische Erreger inkl. Pj	Weitere Erreger
	Mikroskopische und zelluläre Analyse			
Basis- diagnostik	Gramfärbung	Multiplex PCR	Versch. Färbungen	Mykobakterien: Färbungen
	Kultur	CMV-PCR	Galactomannan- Antigen	Kultur
Erweiterte Diagnostik	Legionellen- PCR	Kultur	(1,3)- β -D-Glucan- Test	Toxoplasma-PCR
	Mycoplasmen- PCR		Spezifische PCR (u.a. PjP)	M. tuberculosis- ELISA
	Multiplex-PCR		PCR-ESI/MS	

Übersicht über die gängigsten diagnostischen Optionen aus der BAL bei immunkompromittierten Patienten^{6,91,102,103}. CMV = Cytomegalie-Virus, ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerase chain reaction, PCR/ESI-MS = Multilocus-PCR mit Elektrosprayionisations-Massenspektrometrie, PjP = Pneumocystis jirovecii Pneumonie

1.5.9. Effektivität und Komplikationen

1.5.9.1 Effektivität

Die diagnostische Effizienz gibt die Wahrscheinlichkeit wieder, inwieweit ein Test oder eine Intervention die nötigen Befunde für eine Diagnose liefert. Die diagnostische

Effizienz der BAL zusammen mit der sich anschließenden mikrobiologischen Diagnostik liegt bei immunkompromittierten Patienten nach Literaturangaben zwischen 8% und 69%.^{66,67,82,90,109,110}. Die meisten Studien beziffern die diagnostische Effizienz auf etwa 50%.

Häufig befindet sich der untersuchte Patient bereits unter Antibiotikatherapie. Der Effekt einer vorbestehenden Antibiotikatherapie auf die diagnostische Effizienz der BAL, insbesondere auf die zelluläre Analyse, wurde bislang nicht klar charakterisiert. Einige Studien sehen eine Verminderung des diagnostischen Erfolgs^{109,111}, andere finden keinen signifikanten Unterschied^{90,112}. Unabhängig davon gilt die allgemein gültige Empfehlung, die Lavage nach Möglichkeit vor Beginn der antibiotischen Therapie durchzuführen.

1.5.9.2 Komplikationen

Die Lavage ist, obgleich ein invasives Verfahren, relativ einfach durchführbar und bei immunkompetenten Patienten komplikationsarm. Komplikationen werden meist durch das Einführen des Bronchoskops, die begleitende Anästhesie oder zusätzliche Interventionen wie zum Beispiel eine Biopsie verursacht. Die Addition einer Lavage zur Bronchoskopie erhöht das allgemeine Komplikationsrisiko nicht signifikant⁹¹. Häufige, leichte Komplikationen sind Husten, kleinere Blutungen sowie eine vorübergehende Tachykardie oder Hyperthermie. Bis zu 50% der Patienten weisen innerhalb der folgenden 24 Stunden eine passagere Hyperthermie auf, die auf einer lokalen Zytokinausschüttung beruht. Diese ist jedoch nicht schwerwiegend und bedarf allenfalls einer symptomatischen, antipyretischen Therapie⁹¹. Unmittelbar mit der Lavage verbunden ist eine passagere Hypoxämie, die nach Pirozyński *et al.*¹¹³ mit der Menge des instillierten Volumens korreliert und sich zumeist nach 30 Minuten wieder normalisiert.

Nur wenige Studien haben sich bislang mit den Komplikationen bei Immunsupprimierten beschäftigt. Eine Übersichtsarbeit von Harris *et al.*¹¹⁴ beschreibt Komplikationsraten von 0,7-21%. Shannon *et al.*¹¹⁰ stellten fest, dass die flexible Bronchoskopie bei Immunkompromittierten in ca. 20% der Fälle mit Komplikationen assoziiert ist. Schwerwiegende Komplikationen wie Pneumothorax, hämodynamisch relevante Blutungen und Tod sind mit Raten von 0,01-3% relativ selten¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Eine verminderte Thrombozytenzahl oder eine verlängerte Gerinnungszeit wie beispielsweise bei hämato-onkologischen Patienten führt interessanterweise nicht zu einem erhöhten Blutungsrisiko ^{110,118,119}. Bei der Beurteilung von Komplikationen ist zu beachten, dass Definition und Schweregrad in verschiedenen Studien variieren. Dementsprechend beschreiben die aktuellen britischen Leitlinien von 2013 einen breiten Bereich von Komplikationsraten, der zwischen 0 und 49% variiert ¹²⁰.

1.5.10 Kontraindikationen und Mini-BAL

Laut aktueller Leitlinie ist eine BAL in Deutschland dann kontraindiziert, wenn der spontan atmende Patient eine schwere respiratorische Insuffizienz aufweist ⁸¹. Abszedierende Pneumonien stellen aufgrund der potentiellen Keimverschleppung eine relative Kontraindikation dar, wie auch beatmete Patienten mit einem Oxygenierungsindex (Horovitz-Quotient) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ unter 100 mmHg ⁸¹.

Anstelle der normalen BAL wird gelegentlich eine Variante durchgeführt, die sogenannte Mini-BAL. Sie ist durch eine entweder bronchoskopische oder nicht-bronchoskopische Instillation von geringeren Mengen an Kochsalz-Lavage gegenüber der BAL gekennzeichnet. Eine geringere Häufigkeit von Nebenwirkungen oder eine verbesserte Kosteneffizienz bei diagnostischer Gleichwertigkeit konnten bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. Nach den aktuellen Leitlinien für die HAP stellt sie eine Alternative bei bestehender Kontraindikation für die normale BAL dar ⁸¹.

1.6 Ziel

Bei nierentransplantierten Patienten liegen im Vergleich zu Normalpersonen relativ wenige epidemiologische Daten und Studien zu pulmonalen Infektionen im Langzeitverlauf vor. Kaum verfügbar sind Daten über Effektivität und Nutzen der BAL bei diesen Patienten. Die letzten relevanten Untersuchungen zu dieser Thematik sind inzwischen mehrere Jahre alt, so dass eine Re-Evaluierung auch angesichts der veränderten Immunsuppression und Begleitmedikation als sehr sinnvoll erscheint.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, die Wertigkeit der BAL bei nierentransplantierten Patienten mit Verdacht auf pulmonale Infektion zu evaluieren. Insbesondere soll untersucht werden, ob die aus der BAL gewonnenen zytologischen und mikrobiologischen Befunde die parallel durchgeführte Diagnostik in Form von Labor,

Mikrobiologie und Radiologie sinnvoll ergänzen. Es sollen Nutzen und Risiko der Untersuchung abgewogen werden und ein Vergleich mit der bestehenden Studienlage angestellt werden. Am Ende soll die Frage diskutiert werden, ob die BAL als invasive Diagnostik bei immunsupprimierten Patienten nach Nierentransplantation einen relevanten Mehrwert darstellt.

Darüber hinaus soll die Arbeit einen Überblick über Häufigkeit, klinischen Verlauf und Erregerspektrum schwerwiegender pulmonaler Infektionen unter moderner immunsuppressiver Therapie nach Nierentransplantation geben.

2. Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Patientencharakteristika

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von nierentransplantierten Patienten, die zwischen 2004 und 2014 unter dem Verdacht auf eine schwerwiegende pulmonale Infektion am Campus Charité Mitte (CCM) einer BAL unterzogen wurden.

Zur Identifizierung geeigneter Patienten wurde mit Hilfe der elektronischen Patientendatenbank für nierentransplantierte Patienten `TBase`¹²¹ eine Liste aller nierentransplantierten Patienten erstellt, die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2014 am Campus Charité Mitte behandelt wurden. Die so identifizierten Patienten wurden mit einer Liste aller Befunde von BAL-Untersuchungen, die vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2014 am Campus Charité Mitte durchgeführt wurden, abgeglichen. Dadurch wurden alle nierentransplantierten Patienten identifiziert, die in diesem Zeitraum am Campus Charité Mitte behandelt worden waren und eine BAL erhalten hatten. Ursprünglich wurden 140 nierentransplantierte Patienten identifiziert, die 175 BAL-Untersuchungen erhalten hatten. Diese Anzahl wurde auf letztlich 129 Patienten mit 152 Untersuchungen reduziert, die in die Analyse gingen. Insgesamt 11 Patienten mit 12 BALs wurden nicht eingeschlossen. Bei 6/11 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Transplantatfunktion mehr. Bei 5/11 Patienten waren entweder keine ausreichenden klinischen Daten eruierbar oder die BAL erfolgte nicht unter der Fragestellung einer pulmonalen Infektion. Darüber hinaus wurden 9 weitere BALs ausgeschlossen, weil die Daten zum stationären Aufenthalt und zur BAL nicht ausreichend waren. Weitere 2 BALs wurden ausgeschlossen, weil es sich um zeitnahe

Wiederholungsuntersuchungen beim gleichen Patienten handelte. **Abbildung 2** zeigt eine Übersicht über den Auswahlprozess.

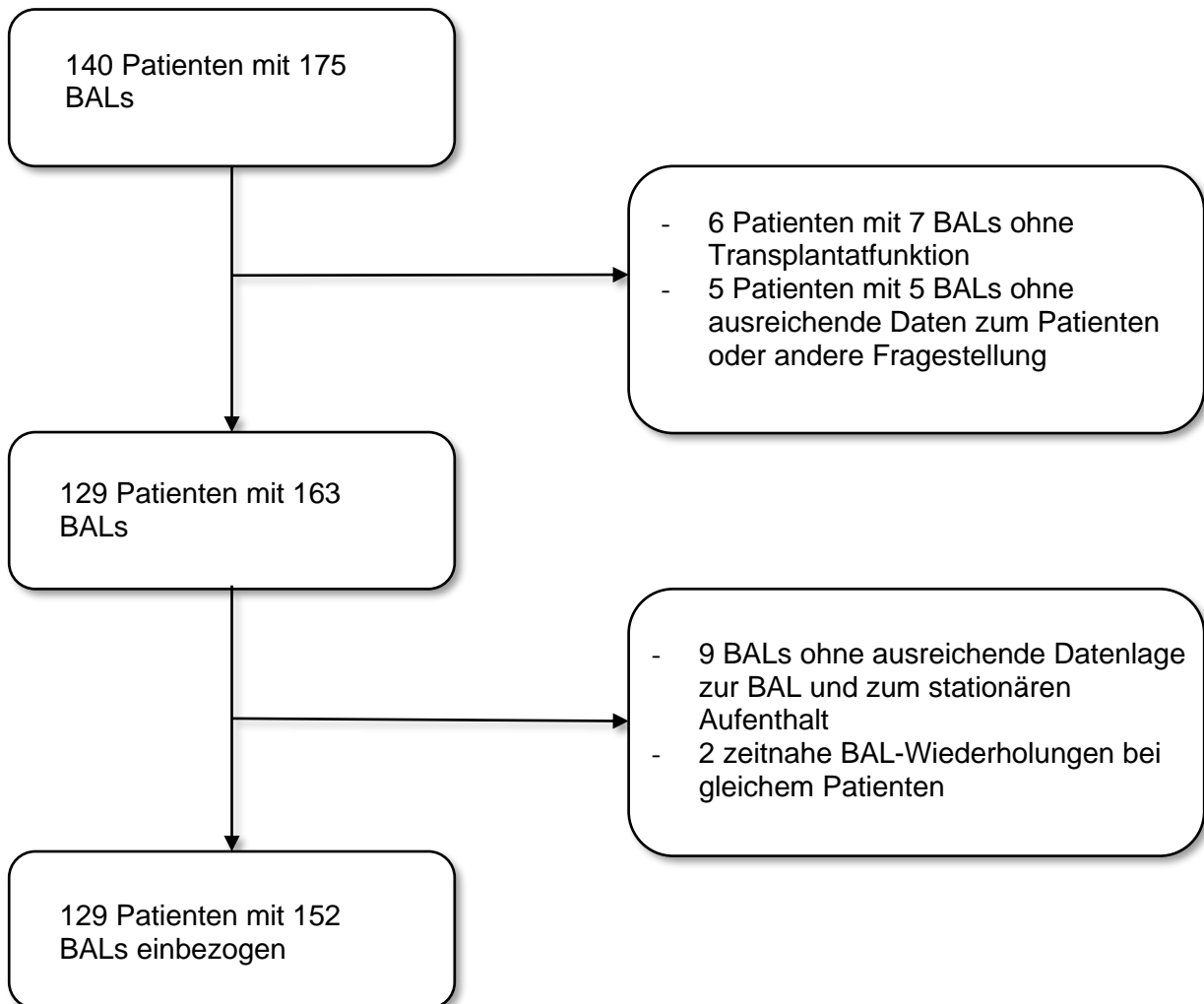


Abbildung 2: Übersicht über exkludierte und inkludierte Patienten. BAL = bronchoalveoläre Lavage

Bei einigen Patienten wurden mehrere BALs durchgeführt. In die Analyse der Patientencharakteristika ging jeder Patient nur einmal ein, um Mehrfachnennungen zu vermeiden. Als Basis diente der Zeitpunkt der jeweils ersten BAL. Für die Charakterisierung der einzelnen Ereignisse wurden alle 152 stationären Aufenthalte inklusive der jeweils aktuellen Immunsuppression ausgewertet.

Die Daten wurden der elektronischen Datenbank für transplantierte Patienten 'TBase' entnommen ¹²¹.

Alle Patienten haben nach ausführlicher, vorheriger Information ihr schriftliches Einverständnis darüber gegeben, dass ihre Daten in die elektronische Patientendatenbank für nierentransplantierte Patienten `TBase´ eingegeben und gespeichert werden. Für die retrospektive Analyse der Daten aus der elektronischen Datenbank `TBase´ wurde ein Votum der Ethik-Kommission der Charité eingeholt (Ethikausschuss, Campus Charité Mitte 06/03/2014, Nr. EA1/048/14). Sämtliche Untersuchungen und Analysen erfolgten entsprechend den Ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen veröffentlicht in der Deklaration von Helsinki (Finnland) 1964, zuletzt überarbeitet in der Deklaration von Fortaleza (Brasilien) 2013 ¹²².

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Allogene Nierentransplantation mit ausreichender Transplantatfunktion (keine Dialysepflicht)
- Vorbestehende medikamentöse Immunsuppression
- Stationärer Aufenthalt mit mindestens einer BAL zwischen 01. Januar 2004 und 31. Dezember 2014
- Verdacht auf infektiöses Geschehen als Auslöser der pulmonalen Symptomatik

Ausschlusskriterien:

- Dialysepflicht zum Beginn des stationären Aufenthaltes
- BAL ohne Verdacht auf infektiöses Geschehen
- Unzureichende Daten zu dem Patienten, Aufenthalt oder BAL

2.2 Befunde

Zur Erhebung der relevanten Patientendaten wurde die elektronische Patientendatenbank für nierentransplantierte Patienten `TBase´ genutzt ¹²¹. Diese Software dient der digitalen Verwaltung von Patientendaten und der relevanten Befunde. Hieraus wurden demographische Daten wie zum Beispiel Geburtsdatum und Geschlecht,

allgemein relevante medizinische Daten wie Vorerkrankungen, Daten zum stationären Verlauf wie Behandlungszeitraum, Aufnahmebefund, Medikation (insbesondere Antibiotika, Virustatika und Immunsuppressiva), Laborbefunde inklusive Mikrobiologie und Virologie, radiologische Befunde (vorwiegend CT) sowie Daten zum ambulanten Verlauf entnommen. Bei Vorliegen von mehreren radiologischen Untersuchungen wurden jeweils diejenigen Befunde in die Analyse aufgenommen, die in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang zur BAL standen.

Die ausgewählten Laborbefunde und radiologischen Befunde sollten in einem engen zeitlichen Abstand zur BAL erhoben worden sein, um eine hohe Korrelation mit dem Ergebnis der BAL zu gewährleisten. Der entsprechende Zeitraum wurde auf 72 Stunden vor bis 48 Stunden nach der BAL eingegrenzt.

Einige Patienten wurden in dem oben genannten Zeitraum mehrfach stationär wegen pulmonaler Infektionen gleicher oder unterschiedlicher Genese behandelt und dementsprechend auch mehrfach einer BAL unterzogen. Gewertet wurden mehrere stationäre Aufenthalte pro Patienten dann, wenn es sich entweder um pathogenetisch eindeutig unterschiedliche Ereignisse handelte oder wenn bei gleichem Pathogen die Ereignisse zeitlich soweit auseinanderlagen, dass von zwei unabhängigen Ereignissen auszugehen war. In einigen Fällen wurden bei dem gleichen Patienten während eines einzelnen stationären Aufenthaltes mehrere BALs durchgeführt. In diesen Fällen wurde jeweils nur eine BAL in die Auswertung einbezogen. Es wurde dabei immer nur die zeitlich früheste BAL nach Aufnahme analysiert, ungeachtet des diagnostischen Gewinns aus zellulärer Analyse und mikrobiologischem Befund.

2.3 Unterteilung in Diagnosegruppen

Die Einteilung der Patienten bzw. Fälle in Diagnosegruppen erfolgte primär anhand der Hauptdiagnose im Arztbrief. Wenn bei der Entlassung noch nicht alle Befunde vorlagen, wurde die endgültige Diagnose nachträglich unter kritischer Würdigung sämtlicher, relevanter Befunde festgelegt.

Insgesamt wurden sieben Gruppen definiert: bakterielle Pneumonie, virale Pneumonie, mykotische Pneumonie, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, CMV-Pneumonie, mTOR-

Inhibitor-assoziierte Pneumonitis (mTORI-aP) und unklare Fälle. Hierbei sind 3 Sonderfälle zu beachten: PjPs stellen streng genommen eine Unterform der mykotischen Pneumonie und die CMV-Pneumonie eine Unterform der viralen Pneumonie dar. Aufgrund der besonderen Bedeutung und Schwere wurden für diese beiden Krankheitsbilder jeweils eigene Gruppen gebildet. Bei den Pneumonitiden, die durch mTOR-Inhibitoren verursacht werden, handelt es sich nicht um ein infektiöses Geschehen, sondern um eine entzündliche Reaktion, deren Pathomechanismus noch nicht abschließend geklärt ist (s. 1.3.2.3). Die mTORI-aP kann einer pulmonalen Infektion klinisch sehr ähnlich sein und ist bei Patienten mit entsprechender immunsuppressiver Therapie eine wichtige Differentialdiagnose. Daher wurde diese Entität mit in die Analyse aufgenommen.

Definition der Pathogengruppen

1. Die Diagnose bakterielle Pneumonie wurde gestellt, wenn bei entsprechender Klinik, Blutparametern und Bildgebung die Kultur der Lavage oder anderer Patientenproben einen bakteriellen Erreger lieferte und/oder sich der Allgemeinzustand nach empirischer oder zielgerichteter antibiotischer Therapie besserte.
2. Die Diagnose mykotische Pneumonie wurde gestellt, wenn bei entsprechender Klinik, Blutparametern und Bildgebung die Kultur der Lavage oder anderer Patientenproben einen mykotischen Erreger lieferte. Im Falle einer Infektion durch *Candida* spp. musste das Candida-Antigen im Serum positiv sein, um im Sinne einer Candidämie die reine Kolonisation des unteren Respirationstraktes auszuschließen. Für *Aspergillus* spp. war der Nachweis des Aspergillus-Antigens in der Lavage ausreichend. In allen Fällen war es erforderlich, dass sich der Allgemeinzustand unter zielgerichteter antimykotischer Therapie besserte.
3. Eine virale Pneumonie wurde festgestellt, wenn eine entsprechende Klinik in Verbindung mit Blutparametern und Bildgebung vorlag und eine andere Ursache ausgeschlossen war. Dementsprechend war eine positive PCR aus Lavage oder Blut nicht zwingend erforderlich.
4. Eine CMV-Pneumonie wurde diagnostiziert, wenn bei entsprechender Klinik, Blutparametern und Bildgebung CMV-DNA in der BAL und im Blut nachgewiesen wurde

oder wenn CMV-DNA in der BAL nachgewiesen wurde und der pp65-Antigen-Test im Blut positiv war.

5. Die Diagnose PjP wurde dann gestellt, wenn bei entsprechender Klinik, Blutparametern und Bildgebung die Grocott- oder Pappenheim-Färbung der Lavage positiv war.

6. Die Diagnose mTORI-aP wurde dann gestellt, wenn bei hinweisender Klinik, Blutparametern und Bildgebung die aktuelle immunsuppressive Therapie entweder Sirolimus oder Everolimus beinhaltet. Zudem musste sich die klinische Symptomatik nach Absetzen der jeweiligen Substanz verbessern und eine infektiöse Genese ausgeschlossen sein.

7. Wenn Befunde und klinisches Erscheinungsbild keine klare Zuteilung zuließen, wurde die Pathogenese als unklar definiert. In jedem Falle musste jedoch eine pulmonale Infektion die wahrscheinlichste Ursache für den klinischen Zustand sein.

In einigen Fällen lagen Labor oder Bildgebung außerhalb des in Absatz 2.2. vorgegebenen Zeitfensters (72 Stunden vor bis 48 Stunden nach BAL) vor. Diese Fälle wurden dennoch in die Analyse eingeschlossen, wenn die klinische Symptomatik sowie die weitere Diagnostik und Therapie eindeutig hinweisend auf eine pulmonales Infektgeschehen waren. Dieses Vorgehen liegt in Übereinstimmung mit den bereits dargestellten Leitlinien (s. Abschnitt 1.4).

Abgesehen von der pathogenetischen Einteilung kann die Unterteilung analog zur Einteilung pulmonaler Infektionen bei immunkompetenten Patienten auch in CAP und HAP erfolgen, obwohl, wie in der Einleitung beschrieben, eine eigene Kategorie der Pneumonie bei Immunsupprimierten besteht, die allerdings keine eigene Behandlungsleitlinie beinhaltet. Grundsätzlich sind nierentransplantierte Patienten trotz Prädisposition für opportunistische Erreger nicht weniger anfällig für das spezifische Keimspektrum der entsprechenden Umgebung. Eine CAP wurde daher angenommen, wenn die Symptomatik ohne unmittelbar vorangehenden Krankenhausaufenthalt innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auftrat. Eine HAP wurde angenommen, wenn die Symptomatik mehr als 48 Stunden nach Aufnahme auftrat.

2.4 CRB-65-Index

Der CRB-65-Index (s. **Tabelle 3**) setzt sich aus vier Elementen zusammen und dient der klinischen Einschätzung immunkompetenter Patienten mit CAP ⁷⁸. Ein entsprechender Index für immunsupprimierte Patienten existiert nicht.

Tabelle 3

Kriterium	Bedingung
Confusion (Verwirrtheit)	Desorientiertheit zu Zeit, Ort oder Person
Respiratory Rate (Atemfrequenz)	Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
Blood pressure (Blutdruck)	Blutdruck systolisch ≤ 90 mmHg oder diastolisch ≤ 60 mmHg
65	Patientenalter ≥ 65 Jahre

Kriterien des CRB-65-Index

Jedes erfüllte Kriterium wird mit einem Punkt gewertet. Bei einem Gesamtwert von 0 Punkten wird die ambulante Weiterversorgung empfohlen, bei 1-2 Punkten die stationäre Aufnahme und bei 3-4 Punkten eine Intensivtherapie. Diese Empfehlungen beruhen auf einem Anstieg der Letalität in Abhängigkeit vom errechneten Punktwert. Bei einem Punktwert von 0 beträgt die Letalität 0%, bei 1-2 Punkten steigt sie auf 6% und bei 3-4 Punkten auf 23% ⁷⁸. Eine Variante des CRB-65-Indexes ist der CURB-65-Index, bei dem das Kriterium Harnstoff-Stickstoff-Konzentration im Blut hinzugenommen wird. Auf diese Variante wurde jedoch hier verzichtet, da die entsprechenden Laborbefunde nicht vollständig vorlagen und der CRB-65-Index gegenüber dem CURB-65-Index in Bezug auf seinen prädiktiven Wert vergleichbar ist. Die entsprechenden Angaben zu den einzelnen Patienten wurden den Aufnahmebefunden entnommen. Bewertet wurden nur Patienten, welche die Kriterien einer CAP erfüllten.

2.5 ARDS

Die Diagnose acute respiratory distress syndrome (ARDS) wurde anhand der Berlin-Definition der European Society of Intensive Care Medicine, der American Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine aus dem Jahr 2011 gestellt ¹²³. Zur Definition gehört der akute Beginn innerhalb von 7 Tagen sowie bilaterale Verdichtungen im konventionellen Röntgenbild der Lunge oder in der Computertomographie, deren

Genese nicht durch Hypervolämie oder Herzinsuffizienz erklärbar ist. Die Einteilung erfolgt in drei Schweregraden basierend auf dem Oxygenierungsindex (Horovitz-Quotient) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bei einem positiven endexpiratorischen Druck von $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$: Ein mildes ARDS liegt vor, wenn der Horovitz-Quotient zwischen 201 und 300 mmHg liegt, ein moderates ARDS entspricht einem Horovitz-Quotienten von 101 bis 200 mmHg, ein schweres ARDS einem Horovitz-Quotienten $\leq 100 \text{ mmHg}$. Das Auftreten eines ARDS wurde hier dokumentiert, weil dieses Krankheitsbild einen Hinweis auf den Schweregrad der pulmonalen Beeinträchtigung liefern kann.

2.6 Komplikationen

Die Komplikationen der Bronchoskopie mit Lavage wurden in drei Kategorien eingeteilt: keine/leichte, moderate und schwere Komplikationen. `Keine` oder `leichte` Komplikationen lagen vor, wenn innerhalb der ersten 24 Stunden keine kardiopulmonalen Beeinträchtigungen auftraten, keine gesonderten Maßnahmen ergriffen werden mussten und die pulsoxymetrisch gemessene arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2) während und in den ersten zwei Stunden nach der BAL nicht um mehr als 10% des Ausgangswertes vor der BAL gefallen war. Die Kombination aus `keine` und `leichte` Komplikationen als Kategorie wurde deshalb festgelegt, da eine leichter Abfall der Sauerstoffsättigung während und kurz nach Durchführung einer BAL je nach Betrachtung auch als Norm und nicht als Komplikation angesehen werden kann. Als `moderat` wurden Komplikationen klassifiziert, wenn innerhalb der ersten 24 Stunden kardiopulmonale Beeinträchtigungen auftraten, spezielle Maßnahmen ergriffen werden mussten oder SpO_2 während und in den zwei Stunden nach der BAL um 10-15% des Ausgangswertes abfiel. Als `schwer` wurden Komplikationen eingestuft, wenn innerhalb der ersten 24 Stunden schwere kardiopulmonale Beeinträchtigungen auftraten und eine invasive maschinelle Atemunterstützung, eine endotracheale Intubation oder eine aktive Blutsstillung nötig waren, oder SpO_2 während und in den zwei Stunden nach BAL um mehr als 15% abfiel.

2.7 Darstellung und Statistische Auswertung

Zusammengefasst wurden die Daten in dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 23 und 26 (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, New York, USA).

Die Darstellung von nominal skalierten Daten erfolgte in Form von Häufigkeits- und Prozentangaben. Die Darstellung von ordinal skalierten Daten und nicht normalverteilten metrisch skalierten Daten erfolgte als Median und Range oder Interquartil Range (IQR). Die Darstellung von normalverteilten metrisch skalierten Daten erfolgte als Mittelwert und Standardabweichung. Die Testung auf Normalverteilung der Daten erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test. Für den statischen Vergleich von Gruppen wurden in Abhängigkeit vom Skalenniveau verschiedene Testverfahren angewendet: Für den Vergleich von zwei ungepaarten Stichproben wurde der Mann-Whitney-*U*-Test genutzt, für den Vergleich von mehr als zwei ungepaarten Stichproben der Kruskal-Wallis-Test gegebenenfalls mit nachfolgendem Dunn-Bonferroni Post-hoc-Test. Das Patientenüberleben wurde in Form von Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Der Vergleich von verschiedenen Gruppen erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests. Der Beobachtungszeitraum (Follow-up) endete am 01.04.2016. Ein p-Wert < 0,05 bei beidseitiger Testung wurde als signifikant bewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Demographie

Die demographischen Daten der 129 Patienten, welche in die Analyse einbezogen wurden, sind in **Tabelle 4** dargestellt. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 62 Jahren. Häufigste Spenderart war mit über 80% die postmortale Nierenspende. Unter den Lebendspendern waren mit je 8 Fällen Ehepartner und Elternteile die häufigsten Spender. In einem Fall einer länger zurückliegenden Nierentransplantation aus dem Jahr 2000 an einem anderen Zentrum war die Spenderart in den analysierten Datenbanken nicht dokumentiert und konnte auch nachträglich nicht mehr eruiert werden. Die häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz waren Glomerulopathien, diabetische Nephropathie und polyzystische Nierenerkrankung. Ein arterieller Hypertonus war bei 85% der Betroffenen vorhanden und damit die häufigste erfasste Begleiterkrankung. An zweiter Stelle folgten kardiale Erkrankungen wie Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz. Insgesamt 14 Patienten gaben an, aktive Raucher zu sein, während 3 Patienten angaben, übermäßig viel Alkohol zu konsumieren. Diese Zahlen zum Suchtverhalten stehen jedoch unter dem Vorbehalt, dass es sich um subjektive Angaben aus der Eigenanamnese handelt.

Tabelle 4

Patientencharakteristika		
Patienten, N		129
Follow-up, Monate im Median (Range)		28,8 (0-139)
Alter, Jahre im Median (Range)		62 (21-79)
Geschlecht, N (%)	Männlich	76 (58,9)
	Weiblich	53 (41,1)
Spenderart, N (%)	Postmortale Nierenspende	105 (81,4)
	Lebendnierenspende	23 (17,8)
	Unbekannt	1 (0,8)
Transplantationen pro Patienten, N (%)	1	112 (86,8)
	2	14 (10,9)
	3	3 (2,3)
Grunderkrankung, N (%)	Glomerulopathien	50 (38,8)
	Diabetische Nephropathie	14 (10,9)
	Polyzystische Nierenerkrankung	12 (9,3)
	Bakterielle interstitielle Pyelonephritis	10 (7,8)
	Hypertensive Nephropathie	8 (6,2)
	Andere	31 (24,0)
	Unklar	4 (3,1)
Begleiterkrankungen, N (%)	Arterieller Hypertonus	110 (85,3)
	Kardiale Erkrankungen	67 (51,9)
	Diabetes mellitus	41 (31,8)
	Nikotinabusus	14 (10,9)
	Alkohol-Abusus	3 (2,3)

Die unter 'Andere' aufgeführten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz umfassen am häufigsten Granulomatose mit Polyangiitis (4 Fälle), Alport-Syndrom (3 Fälle), systemischer Lupus erythematodes (3 Fälle) und Reflux-Nephropathie (3 Fälle).

3.1.2 Die stationären Aufenthalte

In **Tabelle 5** werden die Charakteristika der stationären Aufenthalte, in deren Rahmen die BALs erfolgten, und die jeweils aktuelle immunsuppressive Therapie dargestellt. Die stationären Aufnahmen lagen im Median etwa 44 Monate (Range: 0-139) nach Transplantation. Insgesamt 26/152 (17,1%) der Untersuchungen erfolgten in den ersten 12 Monaten nach Transplantation, davon 0/152 im ersten Monat und 9/152 (5,9%) zwischen dem 2. und 6. Monat sowie 17/152 (11,2%) zwischen dem 7. und dem 12.

Monat nach Transplantation. Die stationäre Verweildauer betrug im Median 16 Tage (Range: 2-142). Etwa ein Drittel der Patienten musste intensivmedizinisch betreut werden. Eine akute respiratorische Insuffizienz trat in 33 (21,7%) Fällen auf, davon 28 (84,8%) Fälle in Form einer Partialinsuffizienz und 5 (15,2%) Fälle in Form einer Globalinsuffizienz.

Ein ARDS trat insgesamt in 13,8% (21/152) der Fälle auf und entwickelte sich bei 41,2% (21/51) der intensivmedizinisch behandelten Fälle. Bakterielle Pneumonien waren mit 8 Fällen am häufigsten Auslöser eines ARDS, gefolgt von je 6 Fällen von PjP und mykotischen Pneumonien. Somit kam es in 6/13 (46,2%) aller PjPs, 6/24 (25,0%) der mykotischen Infektionen und in 8/68 (11,8%) der bakteriellen Infektionen zu einem ARDS. Demzufolge lag bei fast der Hälfte der PjPs und in einem Viertel der mykotischen Pneumonien ein schwerer Verlauf vor. In nur einem Fall lag dem ARDS eine CMV-Pneumonie zugrunde. Unabhängig vom Pathogen war die Schwere des ARDS in den meisten Fällen ähnlich, der Oxygenierungsindex lag im Median bei 194,4 mmHg (72-597) entsprechend einem 'moderaten' ARDS. Nur ein ARDS-Fall wurde als schwer klassifiziert.

Tabelle 5

Charakteristika der stationären Aufenthalte, Immunsuppression und Infektionsmuster		
Fallzahl, N		152
Intervall zwischen NTX und BAL, Monate im Median (IQR)		44,2 (19,7-97,1)
Intervall zwischen Aufnahme und BAL, Tage im Median (IQR)		4 (2-7,5)
Stationäre Verweildauer, Tage im Median (IQR)		16 (11-31)
Intensivmedizinische Behandlung, N (%)		51 (33,6)
Dauer der intensivmedizinischen Behandlung, Tage im Median (IQR)		10 (4-27)
Infektionsmuster nach Umfeld, N (%)	CAP	94 (61,9)
	HAP	26 (17,1)
	Unklar	11 (7,2)
	mTORI-aP	21 (13,8)
Immunsuppressive Therapie, N (%)	Einfach	3 (2,0)
	Zweifach	70 (46,1)
	Dreifach	79 (51,9)
Wirkstoffe, N (%)	Mycophenolat	125 (82,2)
	Corticosteroide	115 (75,6)
	Calcineurin-Inhibitor	81 (53,2)
	mTOR-Inhibitor	54 (35,5)
	Azathioprin	4 (2,6)
	Belatacept	2 (1,4)

BAL = bronchoalveoläre Lavage, CAP = community-acquired pneumonia, CMV = Cytomegalie-Virus, HAP = hospital-acquired pneumonia, IQR = interquartile range, mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, NTX = Nierentransplantation, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

3.1.3 Infektionsmuster nach Umfeld

Die Untersuchung des Infektionsmusters in Abhängigkeit vom jeweiligen Umfeld ergab, dass mit 94 Fällen (61,8%) ein Großteil aller Infektionen ambulant erworben wurde. In 26 Fällen (17,1%) lag eine nosokomiale Infektion vor, in 11 Fällen (7,2%) ließ sich keine

eindeutige Zuordnung treffen, diese wurden als unklar klassifiziert. Die mTORI-aP-Fälle wurden getrennt aufgeführt, da es sich hierbei nicht um eine Infektionskrankheit handelt und dementsprechend eine Einteilung in ambulant oder nosokomial erworben nicht sinnvoll ist.

3.1.4 Immunsuppressiva

In 42/152 Fällen (27,6%) wurde das immunsuppressive Therapieschema während des stationären Aufenthaltes geändert. Bei 16/152 (10,5%) Fällen wurde ein Immunsuppressivum abgesetzt, bei 19/152 (12,5%) Fällen wurde ein Immunsuppressivum gegen ein anderes Medikament ausgetauscht und bei 7/152 (4,6%) Fällen wurde die Dosis reduziert. Am häufigsten von einer Änderung betroffen waren Patienten, die mTOR-Inhibitoren einnahmen. In 18/54 (33,3%) Fällen wurde der mTOR-Inhibitor gegen ein anderes Medikament ausgetauscht und in 9/54 (16,7%) Fällen wurde der mTOR-Inhibitor ersatzlos gestrichen.

Die immunsuppressive Therapie zu Beginn der stationären Aufenthalte war in 149/152 der Fälle (98,0%) eine Zweifach- oder Dreifachtherapie. Bei 3/152 Fällen (2,0%), die bei Aufnahme nur ein Immunsuppressivum erhielten, war zuvor passager eine Therapiereduktion aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt. Nur 1 Patient mit früher Erkrankung etwa 4 Monate nach Transplantation erhielt noch eine anti-infektiöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol und Valganciclovir bei Auftreten der pulmonalen Symptomatik. Der Auslöser, in diesem Fall ein mTOR-Inhibitor, war durch die Prophylaxe nicht abgedeckt bzw. beeinflusst.

3.2 Pathogengruppen

Unter den auslösenden Pathogenen waren Bakterien mit 68 Fällen (44,7%) die häufigsten Erreger. Diese waren somit etwa dreimal so oft anzutreffen wie mykotische Erreger mit 24 Fällen (15,8%). *Pneumocystis jirovecii* war in 13 Fällen (8,6%) der infektiösen Episoden Auslöser der Symptomatik. Virale Pneumonien inklusive CMV waren in 11 Fällen (7,2%) Fällen vorzufinden. In 21 Fällen (13,8%) wurde ein mTORI als Auslöser der Symptomatik identifiziert. In 15 Fällen (9,9%) konnte kein Pathogen

nachgewiesen werden. **Abbildung 3** zeigt eine Übersicht über das pathogenetische Spektrum der untersuchten Fälle.

Die in diesem Kapitel dargestellten Zahlen für die Erregernachweise beziehen sich nicht ausschließlich auf die Ergebnisse der BAL, sondern sind das Ergebnis der kompletten Diagnostik. Die isolierten Ergebnisse der BAL sind in Kapitel 3.5. dargestellt.

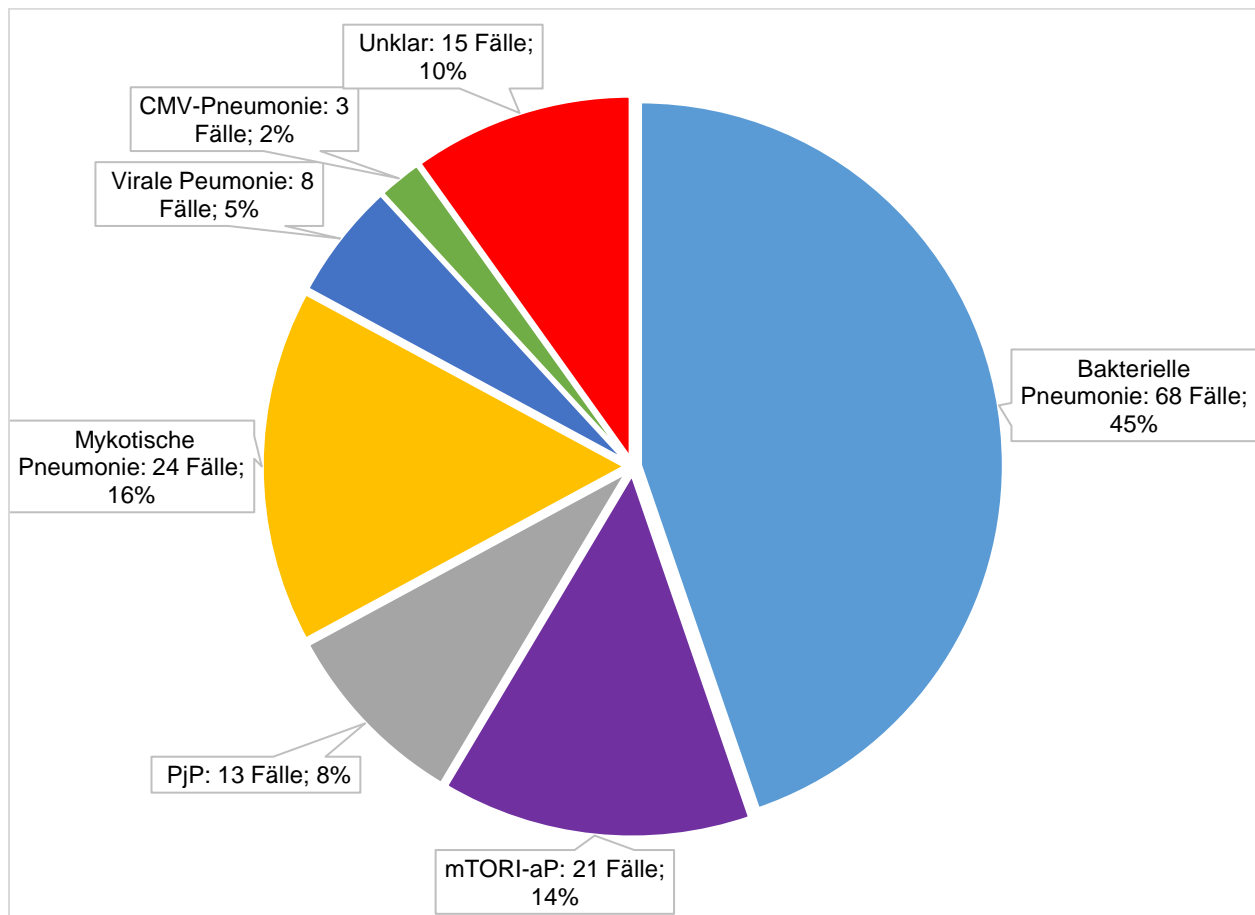


Abbildung 3: Auslöser der pulmonalen Infektionen inklusive mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis. Gesamtzahl der Fälle N = 152; CMV = Cytomegalie-Virus, mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

In insgesamt 27 Fällen wurde eine CMV-Replikation nachgewiesen, in 7 Fällen in der BAL, in 14 Fällen im peripheren Blut und in 6 Fällen in beiden Medien. In 24 von 149 Fällen (16,1%) kam es parallel zu anderen Infektionen auch zu einer CMV-Replikation, die anti-viral behandelt wurde. Eine detaillierte Auflistung aller Fälle mit CMV-Beteiligung ist in **Tabelle 6** dargestellt. Unter anderem kam es bei 5 von 13 PjPs (38,5%) parallel zu

einer CMV-Replikation. Dies stellt vergleichsweise die prozentual häufigste Kombination dar. In nur 3/152 Fällen und damit 2,0% wurde CMV als alleiniges Pathogen identifiziert.

Tabelle 6

Fälle mit positivem CMV-Nachweis					
	BAL	Peripheres Blut	BAL und Peripheres Blut	Summe (N)	Kombination (%)
Bakterielle Pneumonie (N = 68)	1	9	0	10	14,7
mTORI-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis (N = 21)	2	0	0	2	9,5
Pneumocystis jirovecii (N = 13)	0	4	1	5	38,5
Mykotische Pneumonie (N = 24)	3	1	1	5	20,8
Virale Pneumonie (N = 8)	0	0	1	1	12,5
Alleinige CMV-Pneumonie (N = 3)	0	0	3	3	n.a.
Unklare Genese (N = 15)	1	0	0	1*	6,7
Summe	7	14	6	27	

Fälle mit positivem CMV-Nachweis. Die Spalte `Kombination` zeigt den Anteil der jeweiligen Diagnosen an, die mit einem CMV-Nachweis einhergingen; BAL = bronchoalveoläre Lavage, CMV = Cytomegalievirus, mTORI = mTOR-Inhibitor, n.a. = nicht anwendbar. * Anmerkung: Bei nur grenzwertigem CMV-DNA-Nachweis in der BAL wurde auf eine anti-CMV-Therapie verzichtet.

3.3 Zeitliches Auftreten in Relation zum Zeitpunkt der Nierentransplantation

In **Abbildung 4** ist die Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen in den ersten 5 Jahren nach Transplantation dargestellt. Der zeitliche Abstand zwischen Nierentransplantation und stationärer Aufnahme im untersuchten Kollektiv lag im Median bei 44,1 Monaten (Range: 3,1-350,1). Eine PjP trat im Median 21,8 Monate (Range: 7,8-255,7) nach Transplantation auf und war damit die am frühesten auftretende Pneumonie. Im Median traten CMV-Pneumonien 36,3 Monate (Range: 16,8-36,8), bakterielle Pneumonien 39,7

Monate (Range: 3,2-280,6), mTORI-aPs 46,2 Monate (Range: 3,9-287,3) und mykotische Pneumonien 61,2 Monate (Range: 3,1-174,1) nach Transplantation auf. Virale Pneumonien exklusive CMV traten im Median erst 147,2 Monate (Range: 18,5-350,1) nach Nierentransplantation auf. Im untersuchten Patientenkollektiv war die höchste Anzahl mit insgesamt 26 Fällen (17,1%) im ersten Jahr nach Transplantation zu verzeichnen.

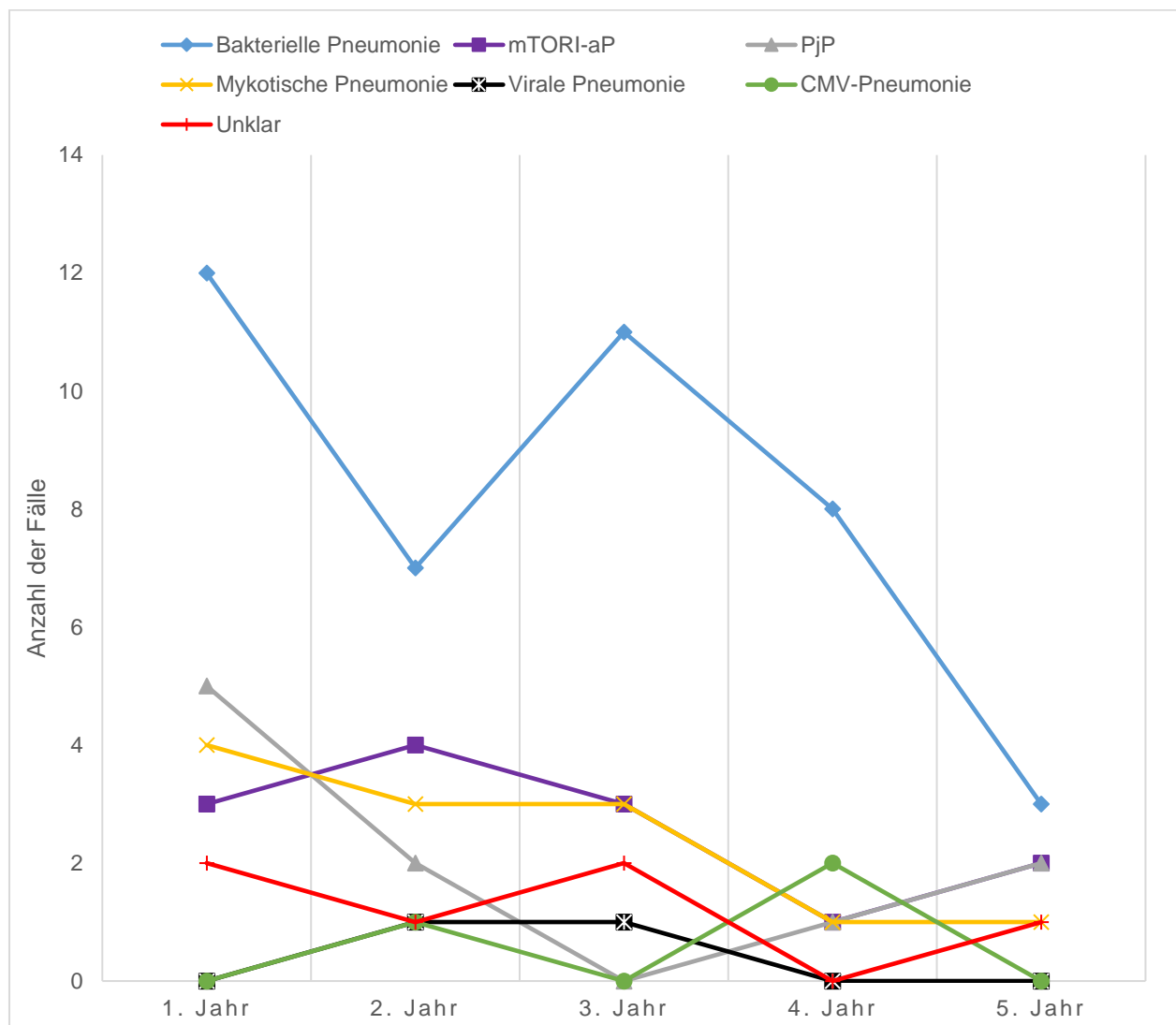


Abbildung 4: Erkrankungshäufigkeit in den ersten 5 Jahren nach Transplantation in Abhängigkeit vom zeitlichem Abstand nach Nierentransplantation. CMV = Cytomegalie-Virus, mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

In den folgenden Jahren nahm die Gesamtzahl der Aufnahmen pro Jahr ab, mit 19 Fällen im zweiten Jahr, mit 20 Fällen im dritten Jahr, mit 13 Fällen im vierten Jahr und mit 9

Fällen im fünften Jahr (siehe **Abbildung 4**). Bemerkenswert ist, dass 38,5% (5 Fälle) aller PjPs im ersten Jahr nach Transplantation auftraten. Die Inzidenz der mykotischen Pneumonien fiel vom ersten Jahr an kontinuierlich ab. Interessanterweise traten 50% aller mykotischen Infektionen in einem Zeitraum von mehr als 5 Jahren nach Transplantation auf. Ähnliches gilt für die viralen Pneumonien.

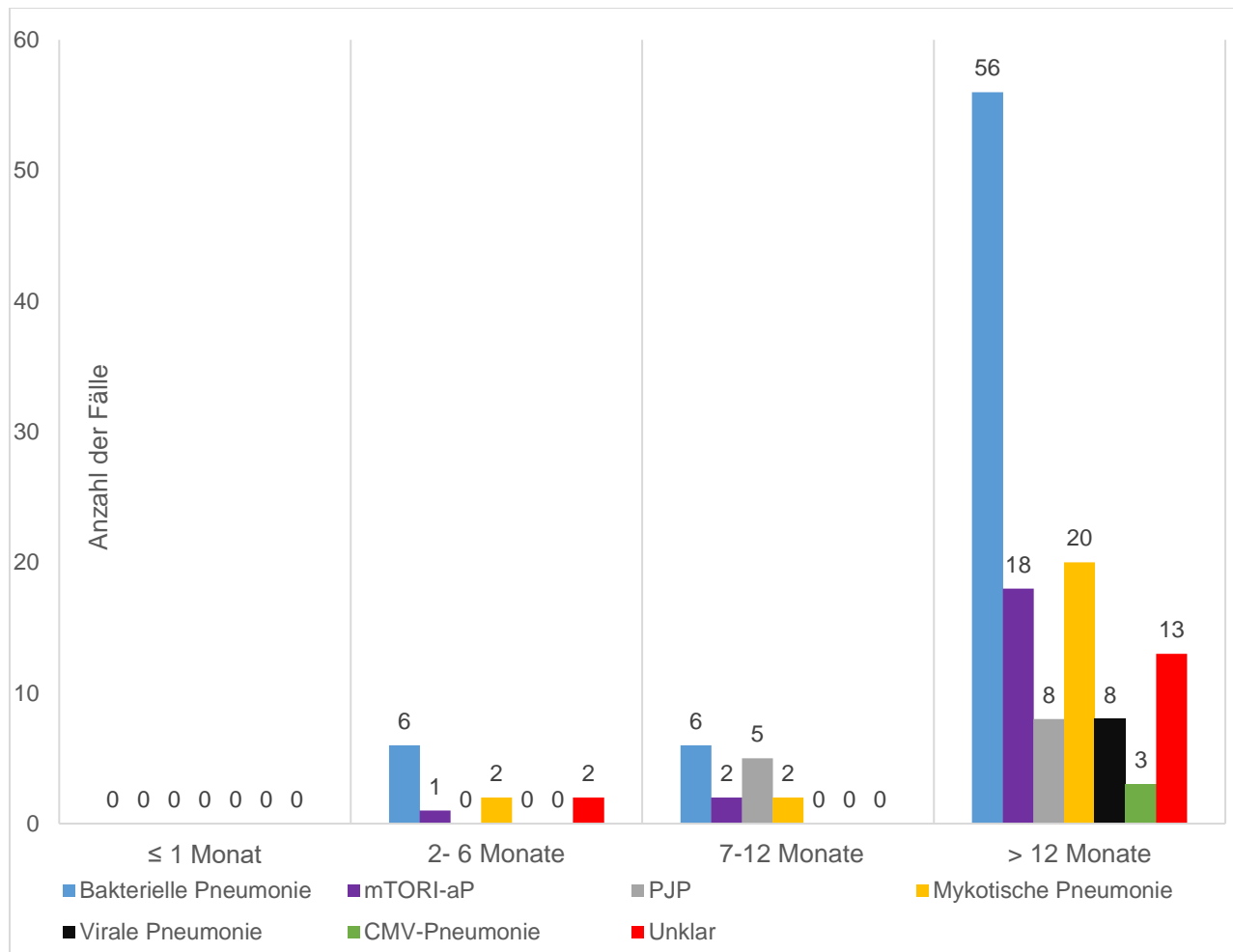


Abbildung 5: Erkrankungshäufigkeit in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand nach Nierentransplantation, entsprechend der Einteilungen nach Fishman^{6,16}. CMV = Cytomegalie-Virus, mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

Die Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen in Anlehnung an die beiden Modelle von Fishman^{6,16} ist in **Abbildung 5** dargestellt. Im ersten Monat nach Transplantation lagen keine Fälle, vom 2. bis zum Ende des 6. Monats fanden sich hingegen bereits 11 Fälle, vorwiegend bakterielle Pneumonien (6 Fälle). Ab dem 7. Monat bis 12. Monat zeigte sich

dann ein leichter Anstieg auf 15 Fälle, insbesondere an PjP mit 5 Fällen. Bakterielle Pneumonien waren mit 6 Fällen in diesem Zeitraum weiterhin die häufigste Diagnose. Ab dem 2. Jahr bis zum Ende des Beobachtungszeitraums fanden sich viele Fälle von bakteriellen Pneumonien (56 Fälle) und mykotischen Pneumonien (20 Fälle), während virale Pneumonien, wie oben erwähnt, überhaupt erst in diesem Zeitraum auftraten.

Im ersten Jahr nach Transplantation war die Rate von HAP mit 6/26 Fällen am höchsten, entsprechend 23,1% aller HAPs. CAPs waren am häufigsten im dritten Jahr nach Nierentransplantation mit insgesamt 14/94 Fällen (14,9%) zu finden.

3.4 Basisdiagnostik

3.4.1 CRB-Score, Labor und radiologische Diagnostik

Der CRB-65-Score war in 71% aller Fälle (108/152 Fälle) errechenbar, beziehungsweise bei 71,3% der Fälle (67/94 Fälle) von CAP. Bei 47% der Fälle mit CAP lag der CRB-65-Score bei 1-2, um demnach eine stationäre Aufnahme zu empfehlen. Werte ≥ 3 wurden nicht erreicht. Insgesamt 53% der Patienten mit CAP hatten einen CRB-65-Score von 0 und hätten demnach nicht stationär aufgenommen werden müssen. Tatsächlich wurden jedoch alle Patienten stationär aufgenommen.

Tabelle 7 zeigt einen Überblick über die durchgeführte Basisdiagnostik aus Labormedizin und Radiologie. In 97% der Fälle erfolgte eine Blutentnahme innerhalb einer definierten Zeitspanne von 72 Stunden vor bis 48 Stunden nach der BAL. In 58% wurden Blutkulturen angelegt, welche sich in 20% als positiv erwiesen. Die Antigen-Tests auf *Legionella pneumophila* und *Streptococcus pneumoniae* wurden in 53% bzw. 22% der Fälle durchgeführt und waren nur in 1 Fall positiv.

Eine radiologische Diagnostik wurde in mehr als 90% der Fälle im Zeitraum von 72 Stunden vor bis 48 Stunden nach BAL durchgeführt. In 86% war dies mindestens ein Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, in 82% mindestens ein CT-Thorax. In 70% der Fälle konnte im Röntgen-Thorax ein Infiltrat nachgewiesen werden. Im CT dagegen konnte in 89% der Fälle ein Infiltrat nachgewiesen werden. In 106 Fällen (70%) wurde sowohl ein Röntgen-Thorax als auch ein CT-Thorax durchgeführt. Davon fand sich in 24 Fällen (23%) ein Infiltrat nur im CT-Thorax. Bei 70 (66%) von diesen Fällen fand sich ein Infiltrat sowohl im Röntgen-Thorax als auch im CT-Thorax. In 4 Fällen (4%) zeigte sich ein Infiltrat oder

der Verdacht auf ein Infiltrat im konventionellen Röntgen, welches durch das CT nicht bestätigt wurde. In 8 Fällen (7%) fand sich weder im Röntgen noch im CT ein Hinweis auf ein Infiltrat in dem vorgegebenen Zeitfenster. In diesen Fällen wurde die Diagnose primär aufgrund des klinischen Verlaufes sowie der relevanten Laborparameter gestellt und durch eine bildgebende Diagnostik außerhalb des vorgegebenen Zeitfensters bestätigt. Der zeitliche Abstand zwischen konventionellem Röntgen und CT betrug im Median einen Tag.

Tabelle 7

Basis-Diagnostik	N (%)
Blutentnahme	148 (97,3)
Blutkultur	88 (57,9)
Positiv	18 (20,5)
Urin-Legionella pneumophila-Antigen	80 (52,6)
Positiv	0 (0)
Urin-Streptococcus pneumoniae-Antigen	34 (22,4)
Positiv	1 (2,9)
Radiologische Diagnostik	141 (92,8)
Röntgen-Thorax	131 (86,2)
Nur Röntgen-Thorax erhalten	25 (17,7)
Infiltrat nachgewiesen	91 (69,5)
CT-Thorax	125 (82,2)
Nur CT-Thorax erhalten	19 (13,5)
Infiltrat nachgewiesen	111 (88,8)
Röntgen-Thorax + CT-Thorax	106 (69,7)
Infiltratnachweis im Röntgen und im CT	70 (66,0)
Infiltratnachweis nur im CT	24 (22,6)
Infiltratnachweis nur im Röntgen	4 (3,8)

Übersicht über Labordiagnostik und radiologische Diagnostik. CT= Computertomographie.

3.4.2 Blutparameter

In **Tabelle 8** sind relevante Laborwerte aus dem peripheren Patientenblut angegeben. Bemerkenswert ist in erster Linie, dass die Leukozytenzahl im Median bei keiner der Gruppen eine Erhöhung oder Erniedrigung aufwies. Dem gegenüber war das C-reaktive Protein (CrP) im Median in allen Gruppen erhöht. Der mediane Procalcitonin-Wert (PCT) war in keiner der Gruppen über den Normwert erhöht. Die höchsten PCT-Werte zeigten sich bei bakteriellen Pneumonien ($p = 0,001$ im Vergleich zu allen anderen Gruppen, Mann-Whitney-*U*-Test). Die niedrigsten PCT-Werte fanden sich bei Patienten mit mTORI-aP ($p = 0,002$ im Vergleich zu allen anderen Gruppen, Mann-Whitney-*U*-Test).

Der LDH-Wert war im Median in allen Gruppen erhöht, die höchsten Werte fanden sich bei Patienten mit PjP ($p = 0,021$ im Vergleich zu allen anderen Gruppen, Mann-Whitney-*U*-Test).

Zusammenfassend zeigen die hier ausgewerteten Labordaten, dass Leukozyten und PCT bei immunsupprimierten Patienten keine sicheren Parameter einer pulmonalen Entzündung sind. Dem gegenüber zeigten sich CrP und LDH sehr sensitiv in Bezug auf den Nachweis einer pulmonalen Entzündung, jedoch wenig spezifisch in Bezug auf die Differentialdiagnose der Pathogenese.

Tabelle 8

Blutparameter				
	Leukozyten in Anzahl/nl,	CrP in mg/l,	PCT in µg/l	LDH in U/L
Normbereich	3,90-10,50	< 5	< 0,5	135-214
Bakterielle Pneumonie	7,54 (5,52-10,92)	61,1 (20,5-147,3)	0,45 (0,18-1,55)	276 (224-430)
mTORI-aP	6,19 (4,93-7,85)	34,8 (17,8-58,6)	0,10 (0,10-0,18)	343 (233-400)
PjP	6,79 (5,18-10,95)	68,8 (51,7-122,7)	0,27 (0,21-1,27)	428 (283-549)
Mykotische Pneumonie	8,61 (6,61-10,73)	64,9 (37,2-177,6)	0,36 (0,13-0,89)	326 (264-434)
Virale Pneumonie	5,55 (4,26-7,00)	42,1 (14,7-119,4)	0,20 (0,11-1,34)	268 (241-456)
CMV-Pneumonie	4,50 (3,92-5,15)	52,8 (26,9-60,4)	0,19 (0,16-0,23)	299 (246-309)
Unklar	7,78 (5,91-8,65)	24,1 (12,8-38,9)	0,12 (0,08-0,16)	244 (214-341)

Blutparameter. Die Werte sind angegeben als Median (IQR). Die Normwerte wurden vom untersuchenden Labor angegeben. CMV = Cytomegalie-Virus, CrP = C-reaktives Protein, LDH = Lactatdehydrogenase, mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, PCT = Procalcitonin, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

3.5 Allgemeine diagnostische Effizienz und Erregerspektrum

Ein Erreger konnte insgesamt in 77 von 152 Fällen (50,7%) identifiziert werden. Am häufigsten gelang eine Erregeridentifizierung bei viralen Pneumonien mit 6 von 8 Fällen (75%). Bei den mykotischen Pneumonien gelang in 17 von 24 Fällen (70,8%) ein direkter Erregernachweis. Am wenigsten erfolgreich war die Diagnostik von bakteriellen Erregern. Aus 68 Episoden konnte in nur 17 Fällen (25%) der Erreger identifiziert werden. Die Diagnosen einer PjP (N = 13), einer isolierten CMV-Pneumonie (N = 3) und einer mTORI-aP (N = 21) wurden nur bei positivem Nachweis beziehungsweise Therapieerfolg nach Pausieren der mTORI-Therapie gestellt. Dementsprechend wurde in diesen Fällen in 100% der Auslöser identifiziert. Bei den Fällen von mTORI-aP standen 19 Patienten unter Therapie mit Everolimus und 2 Patienten unter Therapie mit Sirolimus. Eine Übersicht über die verschiedenen Pathogene ist in **Tabelle 9** dargestellt.

Die häufigsten bakteriellen Erreger (11/17, 64,7%) waren dem gramnegativen Spektrum zuzuordnen. In einem Fall wurde *Stenotrophomonas maltophilia* nachgewiesen, ein Erreger, der eher bei immunsupprimierten Patienten und Patienten mit Mukoviszidose anzutreffen ist. Bei den Pilzinfektionen fanden sich vor allem Fälle von *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. Hervorzuheben sind je 1 Fall von *Cryptococcus neoformans* und *Rhizopus microsporus*. Unter den viralen Erregern fanden sich neben den 3 Fällen von isolierten CMV-Infektionen und den 24 Fällen von CMV-Infektionen mit anderen Erregern die typischen Erreger viraler Atemwegsinfektionen. Mit HSV-1 und VZV wurden 2 Fälle von Herpesviridae diagnostiziert.

Tabelle 9

Erregerübersicht					
Bakterielle Pneumonie (N)		Mykotische Pneumonie (N)		Virale Pneumonie (ohne CMV) (N)	
<i>Escherichia coli</i>	3	<i>Aspergillus fumigatus</i>	5	Adenovirus	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	<i>Candida albicans</i>	5	HSV-1	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	<i>Candida glabrata</i>	2	Influenza A	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	<i>Candida</i> (unspezifiziert)	2	Parainfluenzavirus 3	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	<i>Aspergillus</i> (unspezifiziert)	1	Rhinovirus	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	VZV	1
Staphylokokken (unspezifiziert)	1	<i>Rhizopus microsporus</i>	1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1				
MRSA	1				
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1				
<i>Enterococcus faecium</i>	1				

Übersicht über die Fallzahlen der einzelnen Pathogene bei bakteriellen, mykotischen und viralen Infektionen. CMV = Cytomegalie-Virus, HSV = Herpes Simplex-Virus, MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, VZV = Varizella Zoster-Virus.

Obwohl für immunsupprimierte Patienten nach Nierentransplantation ein erweitertes Erregerspektrum zu erwarten gewesen wäre, fanden wir bei den bakteriellen und viralen Erregern ein Spektrum, welches abgesehen von wenigen Ausnahmen auch bei immunkompetenten Patienten anzutreffen ist.

3.6 Die bronchoalveoläre Lavage

Instillations- und Recoveryvolumen (abgesaugtes Volumen nach Lavage-Instillation, s. 1.5.1) entsprachen im Median den gängigen Standards. Mehr als die Hälfte der BALs war von guter Qualität, definiert durch ein ausreichendes Recovery und eine gute Qualität des Zytozentrifugenpräparates. **Tabelle 10** zeigt die technischen Eigenschaften der analysierten BALs.

Tabelle 10

Eigenschaften der BALs		
Instillation, ml in Median (IQR)		150 (100-150)
Recovery, ml in Median (IQR)		80 (60-100)
Epithelzellen in der zellulären Analyse, in % (IQR)		3 (1,5-6,0)
Qualität der BAL nach Zytozentrifugierung, N (%)	Unbekannt	3 (2)
	Gut	78 (51,3)
	Mittel	32 (21,0)
	Schlecht	39 (25,7)

Eigenschaften der BALs (N = 152). Die Beurteilung der Qualität der BAL erfolgte durch das untersuchende Labor. BAL = bronchoalveoläre Lavage, IQR = interquartile range.

3.6.1 Die zelluläre Analyse der Lavage

In der zellulären Analyse der Lavage fand sich die höchste Zellzahl bei viralen Infektionen mit im Median 305.000 Zellen/ml. Im Vergleich zu allen anderen Gruppen (192.500 Zellen/ml im Median) war der Unterschied jedoch nicht signifikant ($p = 0,124$, Mann-Whitney-*U*-Test). Insgesamt war die Zellzahl in allen Gruppen erhöht außer bei PjP. Bei der Gruppe der PjPs fand sich die mit Abstand geringste Zellzahl (47.000/ml im Median). Diese Zellzahl war gegenüber allen anderen Gruppen (196.500/ml im Median) signifikant niedriger ($p = 0,001$, Mann-Whitney-*U*-Test).

Der prozentuale Anteil der Makrophagen war in den einzelnen Gruppen relativ ähnlich. Bemerkenswert ist allerdings, dass alle Gruppen im Median unter dem Normalbereich von $> 85\%$ lagen. Dies beruht auf der Verschiebung zu Gunsten von Lymphozyten und Granulozyten, die bei Entzündungsreaktionen vermehrt auftreten.

Der größte Anteil von Lymphozyten fand sich bei der CMV-Pneumonie mit $32,5\%$ im Median. Im Vergleich zu allen anderen Gruppen war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,244$, Mann-Whitney-*U*-Test). Auch bei mTORI-aPs, PjPs, viralen Pneumonien und den ätiologisch unklaren Pneumonien war der Lymphozytenanteil erhöht. Der niedrigste Anteil von Lymphozyten fand sich bei der Gruppe der bakteriellen Pneumonien mit im Median $7,0\%$. Im Vergleich zu allen anderen Gruppen (18% Lymphozyten im Median) lag dieser Wert signifikant niedriger ($p = 0,001$, Mann-Whitney-*U*-Test). Bei der Gruppe der viralen Pneumonien (inklusive CMV) fand sich ein signifikant höherer Anteil an Lymphozyten in der BAL gegenüber den bakteriellen bzw. mykotischen Pneumonien ($p = 0,004$ bzw. $0,014$, Mann-Whitney-*U*-Test). Der Vergleich zwischen bakteriellen und mykotischen Pneumonien ergab keinen signifikanten Unterschied.

Eine Erhöhung des Anteils an neutrophilen Granulozyten fand sich, bis auf die Fälle mit unklarer Pathogenese ($2,5\%$), in allen Gruppen, auch bei mTORI-aPs. Bei bakteriellen Pneumonien ($30,5\%$) und PjP (27%) war der Anteil von neutrophilen Granulozyten am höchsten. Für die bakteriellen Pneumonien fand sich im Vergleich mit allen anderen Gruppen eine signifikant erhöhte Anzahl von neutrophilen Granulozyten ($p = 0,04$, Mann-Whitney-*U*-Test). Für die PjPs fand sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber den anderen Gruppen. Für die Gruppen der pulmonalen Infektionen unklarer Genese ergab sich ein signifikant niedrigerer Anteil an neutrophilen Granulozyten im Vergleich zu den anderen Gruppen ($p = 0,01$, Mann-Whitney-*U*-Test). Die Vergleiche zwischen bakteriellen Pneumonien, mykotischen Pneumonien (exklusive PjP) und viralen Pneumonien (inklusive CMV) erbrachten keine signifikanten Unterschiede.

Der Anteil der eosinophilen Granulozyten war in allen Gruppen erhöht. Der höchste Anteil von Eosinophilen fand sich in der Gruppe der mTORI-aPs mit 2% im Median. Dieser Anteil war im Vergleich zu allen anderen Gruppen ($0,8\%$ im Median) statistisch signifikant erhöht ($p = 0,016$, Mann-Whitney-*U*-Test). Für die 3 Fälle der CMV-Pneumonien waren

diesbezüglich keine Zahlen verfügbar. In Bezug auf Basophile und Mastzellen waren die Angaben lückenhaft, sodass auf eine weitere Analyse verzichtet wurde.

Die Analyse der lymphozytären Differenzialanalyse mittels Durchflusszytometrie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Lediglich bei Patienten mit CMV-Pneumonie fand sich eine Umkehr der CD4+/CD8+-Ratio durch Reduktion der CD4+-positiven Zellen und Erhöhung der CD8-positiven Zellen, die im Vergleich zu allen anderen Gruppe signifikant war ($p = 0,048$, Mann-Whitney-*U*-Test). In **Tabelle 11** sind die Ergebnisse der zellulären Analyse im Detail dargestellt. **Abbildung 5** veranschaulicht darüber hinaus die Anteile von Makrophagen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten an der Gesamtzahl aller Zellen in der BAL.

Tabelle 11

Zelluläre Analyse der BAL									
	Norm- bereich	Bakterielle Pneumonie	mTORI-aP	PJP	Mykotische Pneumonie	Virale Pneumonie	CMV-Pneumonie	Unklar	
Fälle, N=152 (%)		68 (45)	21 (14)	13 (8)	24 (16)	8 (5)	3 (2)	15 (10)	
Zellzahl/ml x10 ³	<100	240,5 (94,0-434,0)*	229,0 (59,0-334,0)	47,0 (23,0-158,0)* §	176,0 (123,0-217,0)	305,0 (177,5-572,0) §	147,0 (12,0-176,0)	205,0 (129,0-282,0)	
Makrophagen, in %	>85 %	44,0 (17,0-78,0)	41,5 (19,5-76,0)	37,0 (32,0-42,0)	57,0 (15,0-70,0)	48,0 (45,0-58,5)	48,0 (4,0-70,0)	60,0 (45,0-91,0)	
Lymphozyten, in %	<12 %	7,0 (4,0-16,0)	20,0 (8,0-63,0)	24,0 (16,0-29,0)	10,5 (4,5-17,0)	22,5 (12,5-44,5)	32,5 (25,0-40,0)	18,0 (4,0-48,0)	
Neutrophile, in %	<3 %	30,5 (6,0-73,5) #	6,5 (1,5-16,5)	27,0 (4,0-39,0)	18,0 (11,0-29,0)	8,5 (7,0-30,0)	10,0 (1,0-16,0)	2,5 (1,3-6,8) #	
Eosinophile, in %	<0,5 %	0,5 (0,5-1,0)	2,0 (1,0-4,0)	1,0 (0,8-2,5)	1,0 (0,5-3,0)	0,75 (0,5-2,0)	n.v.	1,0 (0,5-1,5)	
Basophile, in %	n.v.	1,5 (1,0-2,0)	n.v.	0,5 (0,5-0,5)	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	
Mastzellen, in %	<0,5 %	0,5 (0,5-0,5)	0,8 (0,5-1,0)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	1,0 (1,0-1,0)	n.v.	0,5 (0,5-0,5)	
Lymphozytäre Differenzialanalyse									
CD3+, in %	68-92 %	91,8 (84,1-94,0)	91,0 (86,5-94,6)	94,3 (90,0-97,0)	94,0 (91,3-96,0)	90,0 (86,3-96,0)	91,5 (87,0-96,0)	91,5 (80,5-96,0)	
CD19+, in %	<5 %	0,4 (0,2-0,8)	0,2 (0,1-0,5)	0,4 (0,2-0,8)	0,4 (0,1-0,8)	0,7 (0,2-1,2)	0,2 (0,1-0,3)	0,5 (0,2-0,8)	
CD4+, in %	40-70 %	59,0 (40,5-67,5)	59,4 (48,2-66,5)	50,3 (38,0-59,0)	62,5 (34,3-77,8)	51,3 (34,0-61,8)	29,5 (11,0-48,0)	50,5 (32,9-64,4)	
CD8+, in %	20-40 %	27,0 (20,3-37,0)	32,0 (19,0-37,0)	41,5 (33,0-56,0)	22,4 (16,0-44,3)	35,5 (25,5-53,2)	62,0 (48,0-76,0)	30,8 (24,2-35,0)	
CD4+/CD8+ -Ratio	1,1-3,5	2,1 (1,2-3,2)	1,9 (1,3-3,7)	1,2 (0,8-1,8)	2,5 (0,9-4,5)	1,6 (0,7-2,4)	0,6 (0,1-1,0)	1,6 (1,1-2,4)	

Zelluläre Analyse und lymphozytäre Differenzialanalyse der BAL in Abhängigkeit von der jeweiligen Gruppe (N=152). Die Werte sind angegeben als Median (IQR). Die Werte für den jeweiligen Normbereich wurden durch das untersuchende Labor festgelegt. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in der post-hoc-Testung (Dunn-Bonferroni-Test) bei signifikantem Kruskal-Wallis-Test aller Gruppen: *, Zellzahl Bakterielle Pneumonie vs. PJP: p = 0,016; §, Zellzahl Virale Pneumonie vs. PJP, p = 0,04 ; #, Neutrophile Bakterielle Pneumonie vs. Unklar, p= 0,004. Alle anderen Paarungen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. CMV = Cytomegalie-Virus, IQR = interquartile range, mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, n.v. = nicht verfügbar, PJP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

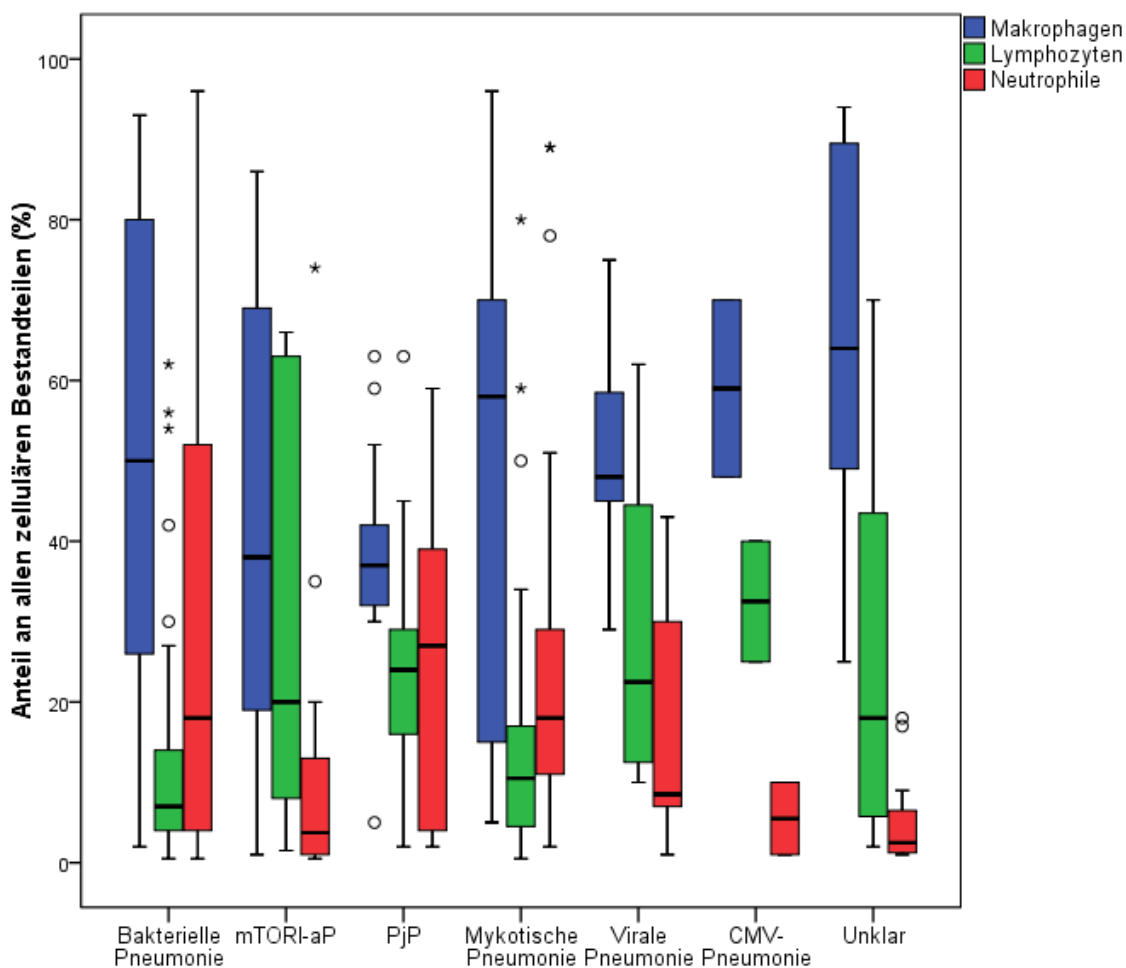


Abbildung 6: Box-Plot-Darstellung der Anteile von Makrophagen, Lymphozyten und Neutrophilen in der BAL in Abhängigkeit von den Diagnosegruppen. Die Eosinophilen sind aufgrund der niedrigen prozentualen Anteile und der damit schlechten Darstellbarkeit in dieser Abbildung nicht aufgeführt. Der dicke Strich in der Box zeigt den Median, die Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50% der Daten liegen, die Länge der beiden Antennen (Whisker) zeigt das 1,5fache des Interquartilabstands und endet bei jeweils dem Datenwert, der noch innerhalb dieser Grenze liegt. Die als 'o' markierten Werte zeigen Ausreißer, die zwischen dem 1,5 und 3fachen des Interquartilabstands außerhalb der Box liegen. Mit '*' markierte Werte zeigen extreme Ausreißer, die mehr als das 3fache des Interquartilabstands außerhalb der Box liegen. CMV = Cytomegalie-Virus, mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

3.6.2 ROC-Analyse der zellulären Bestandteile der BAL nach Diagnosegruppen

Eine Zusammenfassung der receiver operating characteristic (ROC) -Kurve für die einzelnen zellulären Bestandteile der BAL-Analyse in Abhängigkeit von der jeweiligen Diagnosegruppe ist in **Tabelle 12** dargestellt.

Tabelle 12

ROC-Analysen in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe					
	Zellzahl	Makrophagen	Lymphozyten	Neutrophile Granulozyten	Eosinophile Granulozyten
	AUC (p, Cut-Off-Wert)				
Bakterielle Pneumonie	0,580 (0,094, > 290.000/ml)	0,549 (0,311, < 28,0%)	0,671 (0,001, < 9,0%)	0,650 (0,003, > 35,5%)	0,357 (0,057, < 1,25%)
mTORI-aP	0,529 (0,563, < 495.500/ml)	0,508 (0,906, < 38,5%)	0,661 (0,029, > 17,5%)	0,665 (0,032, < 13,5%)	0,701 (0,022, > 1,25%)
PjP	0,775 (0,001, < 219.500/ml)	0,633 (0,115, < 42,5%)	0,661 (0,058, > 14,5%)	0,528 (0,741, > 26,5%)	0,540 (0,792, > 0,75%)
Mykotische Pneumonie	0,560 (0,365, < 196.500/ml)	0,532 (0,628, > 52,5%)	0,419 (0,230, < 17,5%)	0,556 (0,405, > 13,5%)	0,513 (0,894, > 5,50%)
Virale Pneumonie	0,662 (0,124, > 195.500/ml)	0,537 (0,723, > 43,5%)	0,684 (0,082, > 9,0%)	0,551 (0,632, < 44,0%)	0,529 (0,818, < 2,25%)
CMV-Pneumonie	0,537 (0,723, < 43.500/ml)	0,567 (0,692, < 4,5%)	0,758 (0,212, > 24,5%)	0,670 (0,314, < 16,5%)	n.v.
Unklar	0,538 (0,634, > 114.000/ml)	0,705 (0,009, > 41,5%)	0,565 (0,426, > 42,5%)	0,787 (0,001, < 4,75%)	0,536 (0,793, < 2,25%)

Übersicht über die ROC-Analysen zu den zellulären Bestandteilen der BAL (N = 152) für die einzelnen Diagnosegruppen. Auf die Analyse der basophilen Granulozyten wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet. Testrichtung '<': ein Wert unter dem folgenden Cut-Off-Wert spricht für das Vorliegen der jeweiligen Diagnose. Testrichtung '>': ein Wert über dem folgenden Cut-Off-Wert spricht für das Vorliegen der jeweiligen Diagnose. AUC = area under the curve, CMV = Cytomegalie-Virus, mTORI-aP = mTOR -Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, n.v. = nicht verfügbar, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

Keine der untersuchten Analysen lieferte für sich alleine eine hohe Aussagekraft in Bezug auf die verschiedenen Diagnosen, entsprechend einer Area under the curve (AUC) von mindestens 0,8. Nachfolgend sind zur Veranschaulichung einige Beispiele dargestellt.

Die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Pneumonie bei einem Anteil von mindestens 35,5% Neutrophilen Granulozyten in der BAL liegt bei 85% (Spezifität). Allerdings werden dadurch nur 46% aller bakteriellen Pneumonien erfasst (Sensitivität). Bei einem Anteil von höchstens 9% Lymphozyten in der BAL liegt die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen

Pneumonie bei 74% (Spezifität). Bei diesem Cut-Off-Wert werden 59% aller bakteriellen Pneumonien entdeckt (Sensitivität). Bei einer Zellzahl von weniger als 219.500/ml beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PjP 46% (Spezifität). In diesem Fall werden 100% der PjPs erfasst (Sensitivität). Bei einem Anteil von mindestens 1,25% eosinophiler Granulozyten beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine mTORI-aP 72% (Spezifität) bei einer Sensitivität von 71%.

3.6.3 Diagnostische Effizienz der BAL

In 82 Fällen (53,9% aller BALs) fiel die mikrobiologische Untersuchung der BAL positiv aus. In 30 Fällen (19,7%) fanden sich Bakterien, in 66 Fällen (43,4%) Pilze. Aus 16 BALs (10,5%) konnten sowohl Pilze als auch Bakterien angezüchtet werden.

In 74 Fällen (48,7% aller BALs) war mindestens 1 Keim kultiviert worden, der als Erreger der pulmonalen Infektion in Frage kam. In letztendlich 29 Fällen (19,1% aller BALs, 35,4% der positiven Kulturen) wurde dieser Erregernachweis als das klinisch verantwortliche Pathogen eingestuft. In 8 Fällen (5,3%) wurden in der Kultur apathogene Keime nachgewiesen. Eine genaue Auflistung der Kulturergebnisse ist **Tabelle 13** zu entnehmen.

Bei der Berechnung der diagnostischen Effizienz kommen zu den 29 Fällen der durch die Kultur aus der BAL nachgewiesenen Pathogene 13 Fälle von PjP, 3 Fälle von CMV-Pneumonie und 6 Fälle von anderen viralen Pneumonien. Von der Gesamtheit abzuziehen sind 21 Fälle von mTORI-aP, da sich hier naturgemäß kein verantwortliches Pathogen kultivieren lässt. Demzufolge ist festzuhalten, dass die BAL in insgesamt 51/131 Fällen (38,9%) den Erregernachweis liefern konnte. Addiert man dazu die richtig negativen Kulturergebnisse bei den Fällen mit mTORI-aPs, so steigt die diagnostische Effizienz auf 47,4%, da die BAL in 72/152 Fällen die Grundlage für die richtige Diagnose lieferte.

Die PjP stellt insofern einen Sonderfall dar, als nur Patienten entsprechend behandelt wurden, bei denen der Pneumocystis jirovecii-Nachweis in der BAL positiv war. Dementsprechend wurden diese Tests (Grocott- und Pappenheim-Färbung aus der BAL) als diagnostischer Goldstandard betrachtet.

Tabelle 13

Übersicht über die Kulturergebnisse der BALs			
	N	absolute Prozent zu allen BALs (N = 152)	relative Prozent zu positiven BALs (N = 82)
Negativ	70	46,1	
Positiv	82	53,9	
Bakterien	30	19,7	36,6
Pilze	70	46,1	85,4
Bakterien + Pilze	18	11,8	19,5
Wachstum pathogener Keime	74	48,7	90,2
Klinisch verantwortliches Pathogen	29	19,1	35,4
Bakterien	11	7,2	13,4
Pilze	18	11,8	22,0
Klinisch nicht verantwortliches Pathogene*	45	29,6	54,9
Bakterien	18	11,8	22,0
Pilze	41	27,0	50,0
Wachstum apathogener Keime	8	5,3	9,8

Übersicht über die mikrobiologischen Kulturergebnisse der BALs. Als 'Pathogene Keime' wurden Keime definiert, die eine pulmonale Entzündung hervorrufen können. 'Klinisch verantwortliches Pathogen' bezeichnet die Keime, die als Ursache der pulmonalen Entzündung festgelegt wurden. 'Klinisch nicht verantwortliches Pathogen' bezeichnet die Keime, die trotz Pathogenität nicht als Ursache der pulmonalen Entzündung festgelegt wurden. Als 'Apathogene Keime' wurden Keime definiert, die keine pulmonale Entzündung hervorrufen. Dabei handelt es sich um Standortflora des Oropharynx und des oberen Respirationstraktes. * Bei Fällen mit klinisch nicht verantwortlichem Pathogen wurden teilweise in der gleichen Kultur mehrere verschiedene Keime isoliert. BAL = bronchoalveoläre Lavage.

In 38/152 Fällen (25,0%) wurde zusätzlich ein TBAS durchgeführt und in 36 Fällen mikrobiologisch analysiert. In 29/36 Fällen (80,6%) wurde in der Kultur ein potentieller Erreger nachgewiesen. Der hier nachgewiesene Erreger stimmte in 16/36 Fällen (44,4%) mit dem letztendlich als pathogenetisch verantwortlich festgelegten Erreger überein. Eine Sputumdiagnostik mit Mikroskopie und/oder Kultur wurde in 37/152 Fällen (24,3%) zusätzlich durchgeführt. In 20/31 Fällen (64,5%) lieferte eine mikrobiologische Kultur hier einen Erregernachweis. In 11/31 Fällen (35,5%) stimmte dieser Erreger mit dem als pathogenetisch verantwortlich festgelegten Erreger überein. Die diagnostische Effizienz

von TBAS lag somit etwas höher als die der BAL (die mTORI-aPs nicht mit eingerechnet), die des Sputums etwas darunter.

3.6.4 Komplikationen der BAL

Ausreichende Daten zu den Komplikationen inklusive Dokumentation der kontinuierlichen Messung der Sauerstoffsättigung während und nach der BAL waren in 33 Fällen verfügbar. Davon waren in 8 Fällen (24,2%) moderate Komplikationen zu verzeichnen und in 1 Fall (3,0%) eine schwere Komplikation. Häufigste Komplikation war ein Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung im peripheren arteriellen Blut (SpO₂) während und nach der Bronchoskopie. Diese war in 24 Fällen (72,7%) nur leicht (< 10%) und ohne Intervention tolerabel. In 8 Fällen (24,2%) war ein moderater (10-15%) und in einem 1 Fall (3,0%) ein schwerer Sättigungsverlust von mehr als 15% SpO₂ festzustellen. Als therapeutische Maßnahme wurde in 5 Fällen (15,2%) eine passagere Atemunterstützung mittels continuous positive airway pressure (CPAP)-Beatmung oder biphasic positive airway pressure (BiPAP)-Beatmung nach Beendigung der BAL eingesetzt. In keinem Fall war eine endotracheale Intubation nötig. Die Sauerstoffsättigung fiel während und nach der BAL im Median in allen 33 Fällen um 7,9% des Ausgangswertes vor der BAL ab. Die Notwendigkeit einer Intervention lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

Pulmonale Blutungen während der Bronchoskopie traten in 5 Fällen (15,2%) auf. Diese waren ausschließlich leichte Kontaktblutungen und erforderten keine Intervention. In 8 Fällen (24,2%) kam es innerhalb von 24 Stunden nach BAL zu Fieber $\geq 38,5^\circ$ Celsius. In keinem dieser Fälle ließ sich allerdings ein sicherer Kausalzusammenhang mit der BAL herstellen, da in allen Fällen gleichzeitig eine pulmonale Entzündungsreaktion vorlag. Weitere, weniger schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen wie Husten oder Halsschmerzen nach Intervention wurden nicht systematisch erfasst. Sehr schwere Komplikationen wie beispielsweise ein Pneumothorax oder Verletzungen umliegender Strukturen traten nicht auf.

Tabelle 14 zeigt eine Zusammenfassung über die beobachteten Komplikationen bei den BALs.

Tabelle 14

Komplikationen bei den BALs		
Auswertbare BALs, N		33
Komplikationen, N (%)	Keine/leicht	24 (72,7)
	Moderat	8 (24,2)
	Schwer	1 (3,0)
Pulmonale Blutungen, N (%)	Ohne Intervention	5 (15,2)
	Mit Intervention	0 (0)
Maschinelle Atmungsunterstützung, N (%)	Nicht invasiv	5 (15,2)
	Invasiv	0 (0)

Übersicht über die erfassten Komplikationen bei BAL. BAL = Bronchoalveoläre Lavage.

3.7 Mortalität

Während des stationären Aufenthaltes verstarben 6 von 129 Patienten (4,7%). Darunter waren 3 Fälle mit bakterieller Pneumonie (4,4% aller Fälle mit bakterieller Pneumonie), 2 Fälle mit mykotischer Pneumonie (8,3% aller Fälle mit mykotischer Pneumonie) und 1 Fall mit PjP (7,7% aller Fälle mit PjP). Zwei Todesfälle wurden als HAP klassifiziert, 2 Fälle als CAP und 2 Fälle waren unklar. Im gesamten Beobachtungszeitraum (01.01.2004 bis 01.04.2016) verstarben insgesamt 50 Patienten (38,8%). **Abbildung 7** zeigt das Patientenüberleben nach Kaplan-Meier über 5 Jahre nach stationärer Aufnahme. Dargestellt sind alle 129 Patienten. In den Fällen, in denen mehrere BALs erfolgten, wurde die jeweils letzte BAL als Start des Beobachtungszeitraumes herangezogen. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Mortalität zwischen den verschiedenen Gruppen. Die 5-Jahres-Überlebensrate für virale Pneumonien betrug 87,5%, für mTORI-aPs 83,3%, für PjPs 75,0%, für bakterielle Pneumonien 53,6% und für mykotische Pneumonien nur 23,8%.

Statistisch betrachtet war dementsprechend das mittlere Überleben von Patienten mit mykotischer Pneumonie gegenüber allen anderen Patienten signifikant schlechter (34,5 Monate versus 45,4 Monate, $p = 0,021$, Log-Rank-Test). Bezogen auf die einzelnen Gruppen zeigte sich, dass das Überleben von Patienten mit mTORI-aP signifikant besser war als das Überleben von Patienten mit mykotischer ($p=0,001$) oder bakterieller ($p=0,025$) Pneumonie.

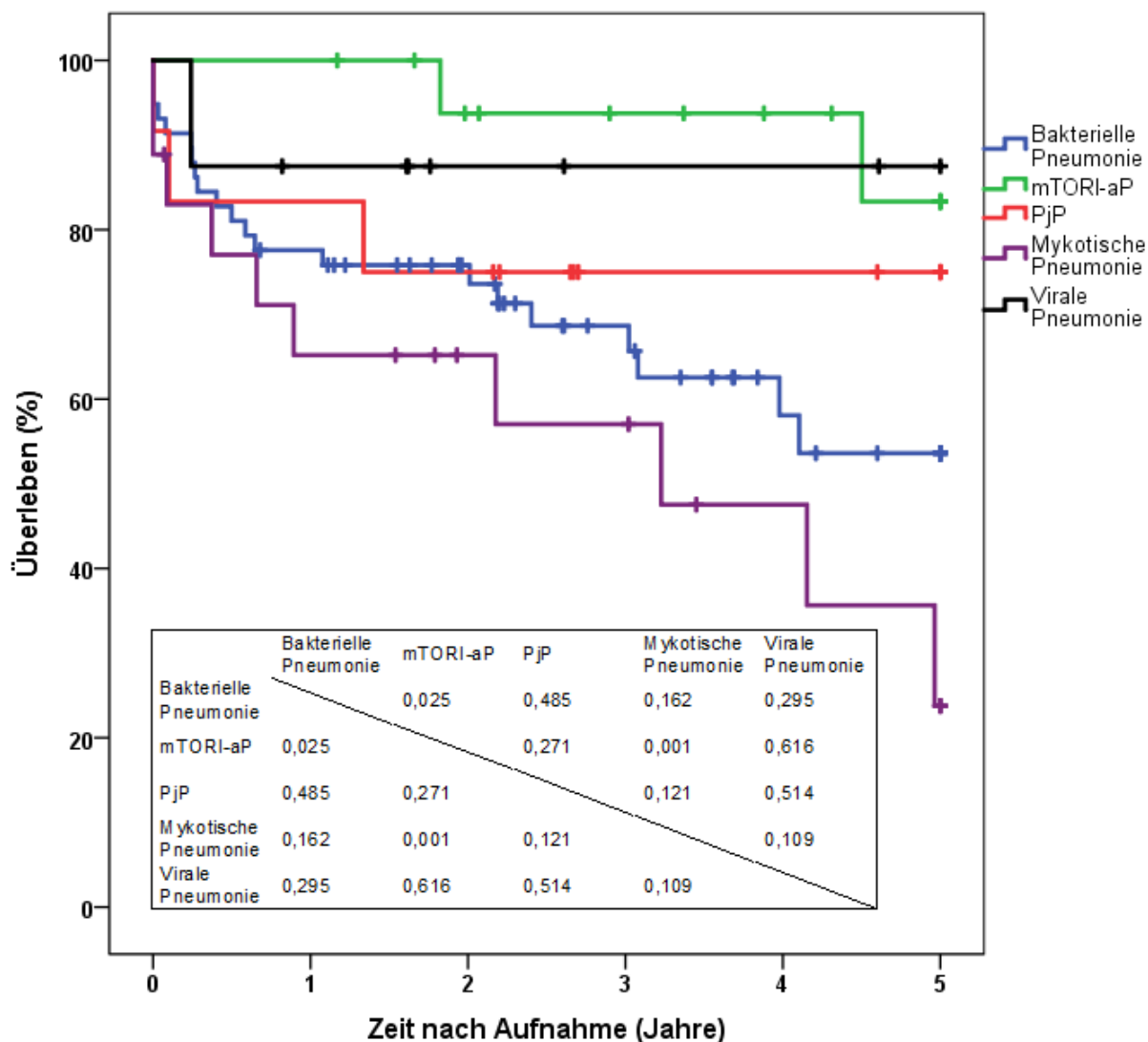


Abbildung 7: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der jeweiligen Gruppe 5 Jahre nach stationärer Aufnahme. Dargestellt sind alle 129 Patienten. In den Fällen, in denen mehrere BALs erfolgten, wurde die jeweils letzte BAL als Start des Beobachtungszeitraumes herangezogen. Die Gruppe der Patienten mit Cytomegalie-Virus-Pneumonie wurde aufgrund der geringen Fallzahl (N = 3) nicht dargestellt. Die Tabelle zeigt die Ergebnisse des Log-Rank-Tests von Vergleichen zwischen den einzelnen Gruppen. mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

In **Abbildung 8** ist die 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier für alle 152 Fälle dargestellt. Auch hier zeigten sich deutliche Unterschiede in der Mortalität zwischen den einzelnen Gruppen. Die 5-Jahres-Überlebensrate für virale Pneumonien lag bei 87,5%, für mTORI-aPs bei 84,4%, für PjPs bei 76,9%, für bakterielle Pneumonien bei 54,1% und für mykotische Pneumonien bei 33,0%.

Der oben (s. **Abbildung 7**) festgestellte signifikante Unterschied der Überlebensraten zwischen Patienten mit mykotischen und nicht-mykotischen Pneumonien konnte in dieser Analyse nicht gleichermaßen reproduziert werden ($p = 0,08$, Log-Rank-Test). Bezogen

auf den Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte sich aber auch hier ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit mTORI-aP und mykotischer Pneumonie ($p=0,016$).

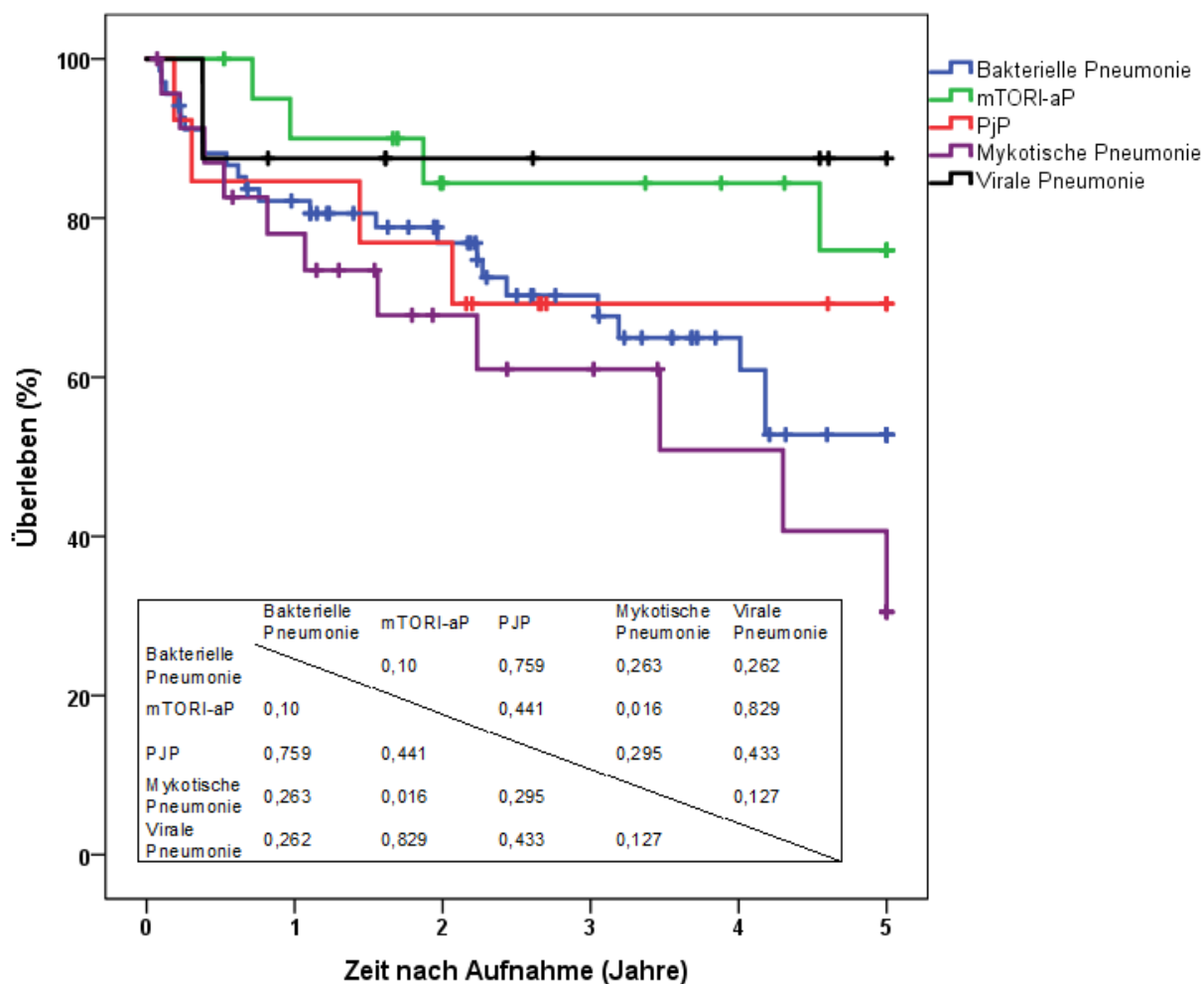


Abbildung 8: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der jeweiligen Gruppe 5 Jahre nach stationärer Aufnahme. Dargestellt sind alle 152 Fälle, in denen eine BAL erfolgte. Bei Patienten, bei denen mehrere BALs erfolgten, wurde der Verlauf nach der jeweils vorangegangenen BAL zu demjenigen Datum zensiert, an dem die darauffolgende stationäre Aufnahme und BAL erfolgte. Die Gruppe der Patienten mit Cytomegalie-Virus-Pneumonie wurde aufgrund der geringen Fallzahl ($N = 3$) nicht dargestellt. Die Tabelle zeigt die Ergebnisse des Log-Rank-Tests von paarweisen Vergleichen zwischen den einzelnen Gruppen. mTORI-aP: mTORI-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis; PJP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde über den diagnostischen Einsatz der BAL bei nierentransplantierten Patienten mit pulmonalen Erkrankungen berichtet, die im Zeitraum 2004 bis 2014 an der Charité Campus Mitte stationär behandelt wurden. Mit diesem Problembereich haben sich bislang nur wenige Untersuchungen mit geringen Fallzahlen befasst^{66,90}. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema gibt es bei anderen Transplantationsvarianten wie z. Bsp. der Knochenmarkstransplantation¹²⁴⁻¹²⁷.

4.1 Pathogene und Häufigkeit

4.1.1 Nierentransplantierte Patienten

Die Verteilung der in der vorliegenden Arbeit identifizierten Pathogene vor dem Hintergrund der vorliegenden Literatur ist in **Abbildung 9** dargestellt.

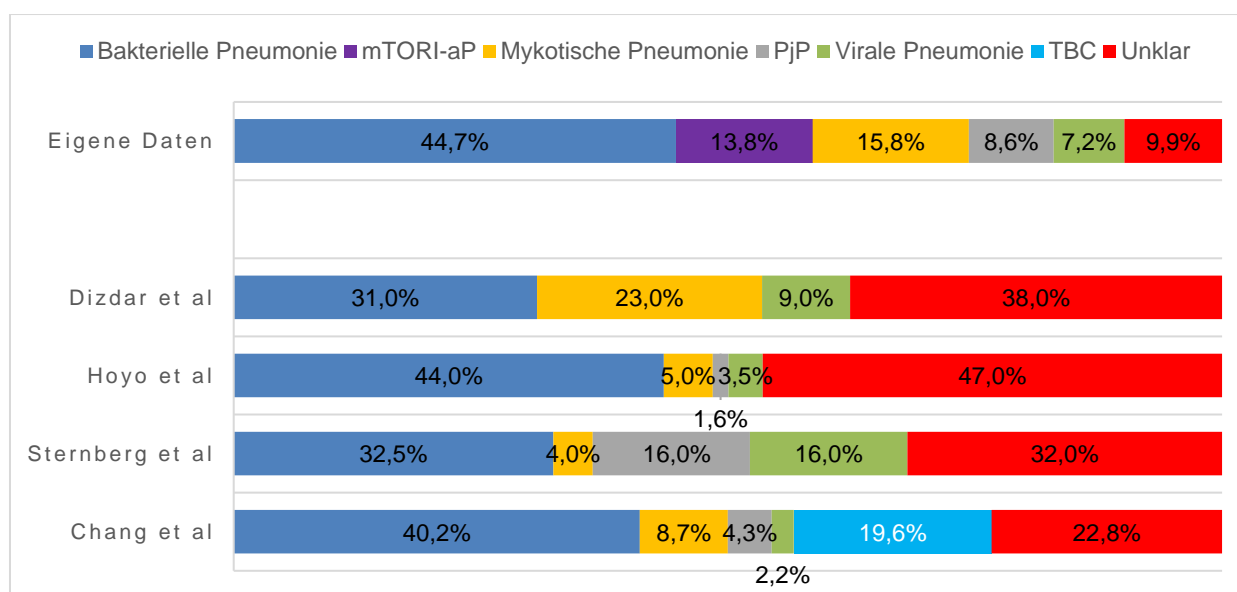


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der verschiedenen Pathogene: eigene Daten im Vergleich zu veröffentlichten Studien (Dizdar *et al.*⁵⁸, Hoyo *et al.*⁶⁷, Sternberg *et al.*⁶⁶ und Chang *et al.*⁷⁴). Cytomegalie-Virus-Pneumonien sind unter virale Pneumonien aufgeführt. Die Diagnose mTORI-aP ist in den anderen Studien nicht enthalten. mTORI-aP = mTOR-Inhibitor-assoziierte Pneumonitis, PjP = Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, TBC = Tuberkulose.

Der Anteil der bakteriellen, viralen und mykotischen Erreger in der vorliegenden Arbeit ist vergleichbar mit den entsprechenden Ergebnissen anderer Studien. Obwohl PjP formal als mykotischer Erreger zu klassifizieren ist, wurden PjPs in der vorliegenden Arbeit getrennt klassifiziert. In der Studie von Dizdar *et al.*⁵⁸ (**Abbildung 9**) wurde kein Fall von PjP berichtet, wobei allerdings unklar bleibt, ob PjP-Fälle in der Gruppe der mykotischen

Pneumonien enthalten sind. Mit nur 3 Fällen (2,0%) war der Anteil von isolierten CMV-Pneumonien in unserer Studie niedrig. Zu erwähnen ist dabei jedoch, dass 24/149 (16,1%) Patienten gleichzeitig mit einer anderen pulmonalen Infektion auch unter einer CMV-Infektion litten, die ebenfalls behandelt wurde. Ein vergleichbar niedriger Anteil (2,2%) an isolierten CMV-Infektionen wurde von Chang *et al.*⁷⁴ beschrieben. In der Studie von Sternberg *et al.*⁶⁶ lag der Anteil mit 8 von 50 Fällen und somit 16,0% dagegen deutlich höher.

Infektionen durch *Mycobacterium tuberculosis* wurden nur in der Arbeit von Chang *et al.*⁷⁴ beschrieben. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass die Lungen-Tuberkulose in Taiwan (Republik China) eine endemische Erkrankung ist⁷⁴. Daten zur Häufigkeit von mTORI-aPs im direkten Vergleich zu infektiös bedingten Pneumonien liegen in den anderen Studien nicht vor. Die Veröffentlichung von Reichenberger *et al.*⁹⁰ wurde bewusst nicht in die Abbildung 9 aufgenommen, weil daraus keine prozentualen Häufigkeiten für die einzelnen Gruppen zu entnehmen sind.

Obwohl die angezüchteten Erreger wie erwartet auch opportunistische Keime beinhalteten, war das Spektrum der bakteriellen Erreger insgesamt relativ ähnlich dem Keimspektrum immunkompetenter Patienten.

4.1.2 Vergleich zu anderen immunkompromittierten Patienten

Im Vergleich zu Patienten, deren Immunkompetenz aus anderen Gründen kompromittiert war, zeigten sich in Bezug auf die Erregerinzidenz Unterschiede. Joos *et al.*¹²⁸ wiesen in einer Arbeit über 1066 immunkompromittierte Patienten (HIV, hämato-onkologische Erkrankungen und solide Organtransplantationen) nach, dass der häufigste Erreger nach solider Organtransplantation mit 27% der Fälle CMV war. Bakterien waren mit 26% der Pneumonien der zweithäufigste Erreger. PjP wurde in 15% identifiziert, während andere mykotische Erreger in nur 4% gefunden wurden. Wichtig ist zu erwähnen, dass in dieser Studie nicht zwischen den verschiedenen transplantierten Organen unterschieden wurde und dementsprechend auch unterschiedliche immunsuppressive Schemata zum Einsatz kamen. Von Eiff *et al.*¹²⁹ fanden bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen einen vergleichsweise hohen Anteil von mykotischen Erregern (37,8%). Velez *et al.*¹³⁰ untersuchten u.a. Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und Patienten nach Organtransplantation. Dabei zeigte sich, dass nierentransplantierte Patienten häufiger

unter mykotischen Pneumonien exklusive PjP (36,4% vs. 9,9%) und CMV-Pneumonien (9,1% vs. 0%) litten als Patienten mit HIV-Infektion.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass unabhängig von den verschiedenen Patientenpopulationen und den unterschiedlichen Ausprägungen des Immundefizits bakterielle Erreger die überwiegenden Pathogene sind. Darüber hinaus müssen bei diesen Patienten *Pneumocystis jirovecii*, das Cytomegalie-Virus und mykotische Erreger immer beachtet werden. Der Anteil viraler Erreger neben dem Cytomegalie-Virus ist in den meisten Studien niedrig und wird möglicherweise unterschätzt. Dies liegt unter anderem daran, dass Infektionen durch gängige Viren auch bei immunsupprimierten Patienten meist relativ milde verlaufen und eine weitergehende Diagnostik mittels Bildgebung und Erregerdiagnostik häufig nicht durchgeführt wird. Es ist somit zu vermuten, dass der tatsächliche Anteil der viralen Erreger deutlich höher liegt als in den Studien berichtet.

4.1.3 Zeitliches Muster

Die in der Einleitung (**Tabelle 1**) dargestellte Einteilung in 3 Phasen mit typischen Pathogenen konnte in der vorliegenden Untersuchung für das erste Jahr nach Transplantation nur teilweise bestätigt werden. Im ersten Monat nach Transplantation trat in unserer Studie kein Fall einer Pneumonie auf, die mit einer BAL nachgewiesen wurde. In den Monaten 2 bis 6 wurden 6 bakterielle Pneumonien (je 1 Fall von *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterococcus faecium* sowie 4 Fälle mit unklarem Erreger), 2 mykotische Pneumonien (je 1 Fall von *Cryptococcus neoformans* und *Aspergillus fumigatus*) und 1 Fall von mTORI-aP erfasst. In die Zeitspanne von 7 bis 12 Monaten fielen weitere 6 bakterielle Pneumonien (Erreger unklar), 5 PjPs, 2 mykotische Pneumonien (je 1 Fall von *Candida* unspezifiziert und *Aspergillus fumigatus*) und 2 mTORI-aPs. In Bezug auf das bakterielle Spektrum fand sich somit keine der in **Tabelle 1** dargestellten Einteilung entsprechende Pneumonie. Virale Erreger wurden in der vorliegenden Analyse in den ersten 12 Monaten nach Transplantation nicht identifiziert. In Bezug auf die mykotischen Erreger inklusive PjPs fand sich hingegen eine relativ gute Übereinstimmung mit den erwarteten Pathogenen.

Im Median traten die in dieser Arbeit vorgestellten Ereignisse später auf als in der Literatur beschrieben^{6,13,31,40,41,52}. Die Ursache für diese Diskrepanz könnte darin liegen,

dass sämtliche BALs über einen Zeitraum von 10 Jahren analysiert wurden, unabhängig vom zeitlichen Abstand zwischen Transplantation und Ereignis. Dementsprechend wurden auch Ereignisse erfasst, die relativ spät nach Transplantation aufgetreten waren. In den meisten veröffentlichten Studien sind dagegen die Beobachtungszeiträume nach Transplantation deutlich kürzer. Unsere Daten zeigen, dass die meisten pulmonalen Ereignisse in den ersten 12 Monaten nach Transplantation auftreten. Generell besteht jedoch auch weit darüber hinaus ein relevantes Risiko für teilweise schwere pulmonale Infektionen.

4.2 Zelluläre Analyse und weitere Diagnostik

4.2.1 Zelluläre Analyse

Choi *et al.*⁸⁸ fanden in ihrer Studie zum prädiktiven Wert der zellulären Analyse der BAL bei kritisch kranken Patienten, dass bakterielle Pneumonien gegenüber viralen Pneumonien mit einer signifikant höheren Zahl an Leukozyten und einem signifikant höheren Anteil an neutrophilen Granulozyten in der Lavage einhergehen. Allerdings wurden in dieser Studie keine immunsupprimierten Patienten untersucht. Sternberg *et al.*⁶⁶ kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Leukozytenzahl bei bakteriellen Pneumonien signifikant höher ist als bei nicht-bakteriellen Pneumonien. Hinsichtlich des Anteiles der neutrophilen Granulozyten kamen Stolz *et al.*⁸⁹ und Reichenberger *et al.*⁹⁰ zu einem ähnlichen Ergebnis wie Choi *et al.*⁸⁸. Im Hinblick auf die Leukozytenzahl fanden Stolz *et al.*⁸⁹ allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen bakteriellen und nicht-bakteriellen Infektionen. Von Eiff *et al.*¹²⁹ kamen in ihrer Studie bei hämatologischen Patienten zu dem Schluss, dass es kein charakteristisches Zellbild in der BAL für bestimmte Erreger gibt. Reichenberger *et al.*⁹⁰ fanden, dass der Anteil eosinophiler Granulozyten bei PjPs signifikant erhöht ist. Bei mTORI-aPs wurde von verschiedenen Autoren ein lymphozytenreiches Zellbild beschrieben⁹³⁻⁹⁵.

In der hier vorgestellten Arbeit war die Gesamtzellzahl in allen Gruppen erhöht außer bei PjP. Patienten mit PjP hatten im Vergleich zu allen anderen Gruppen eine niedrigere Zellzahl. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich in Bezug auf den Anteil der Makrophagen. Der Anteil der neutrophilen Granulozyten war bei bakteriellen Pneumonien im Vergleich zu allen anderen Gruppen erhöht. Der höchste Anteil von Lymphozyten fand sich bei CMV-Pneumonien. Bei Patienten mit CMV-Pneumonie fand sich außerdem eine inverse CD4+/CD8+-Ratio. Der niedrigste Anteil von Lymphozyten

fand sich bei bakteriellen Pneumonien. Der Lymphozytenanteil war bei viralen Pneumonien signifikant höher als bei bakteriellen und mykotischen Pneumonien. Der Anteil von eosinophilen Granulozyten war bei Patienten mit mTORI-aP im Vergleich zu allen anderen Gruppen erhöht.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die zelluläre Analyse der BAL inklusive der lymphozytären Differentialanalyse trotz des Vorhandenseins von Tendenzen in Bezug auf bestimmte Diagnosen keine sichere und eindeutige Zuordnung zu bestimmten Gruppen erlaubt. Dementsprechend kann die zelluläre Analyse der BAL nur als ein Baustein in der Diagnostik pulmonaler Erkrankungen nach Nierentransplantation betrachtet werden.

4.2.2 Weitere Diagnostik

Da alle Patienten stationär behandelt wurden, erwies sich der CRB-65-Index in dieser Arbeit angewandt auf ein immunkompromittiertes Patientenkollektiv als wenig spezifisch. Bei nachträglichem Anlegen des CRB-65-Index als Grundlage für die Entscheidung zur stationären Aufnahme hätten mehr als die Hälfte der Patienten nicht aufgenommen werden müssen. Anzumerken ist dabei allerdings, dass der Index nicht für die Anwendung bei immunsupprimierten Patienten gedacht ist. Ein entsprechender Index für immunsupprimierte Patienten existiert nicht. Angesichts dieser Tatsache sowie der vielen schweren Verläufe und der insgesamt nicht unerheblichen Mortalität in der dargestellten Population erscheint die eher proaktive Aufnahmepolitik retrospektiv gerechtfertigt.

Bezüglich der radiologischen Diagnostik zeigte sich das CT wie erwartet als deutlich sensitiver im Nachweis pulmonaler Infiltrate als das konventionelle Röntgen Thorax. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend und entspricht der gängigen wissenschaftlichen Meinung und klinischen Praxis^{6,69,81}. Bei den Blutparametern fiel auf, dass es zwar bei allen Pathogengruppen zu Erhöhungen von CrP und LDH kam, jedoch die Leukozytenzahl im Median normwertig war. Dies könnte u.a. daran gelegen haben, dass die Patienten im Rahmen der immunsuppressiven Therapie Wirkstoffe erhielten, welche die Leukozyten-Proliferation hemmen.

4.3 Diagnostische Effizienz der BAL

4.3.1 Nierentransplantierte und andere immunkompromittierte Patienten

Die diagnostische Effizienz der BAL in Bezug auf den Nachweis des spezifischen Pathogens lag in dieser Arbeit abzüglich der Fälle von mTORI-aP (N=21) bei 38,9% bzw. inklusive der richtig negativen Fälle von mTORI-aP bei 47,4%.

Die diagnostische Effizienz des TBAS lag in dieser Arbeit bei 44,4%. Der Vergleich ist jedoch aufgrund des `selection-bias` nicht gültig, da alle Patienten eine BAL erhielten, jedoch nicht alle ein TBAS oder eine Sputumdiagnostik.

In einer vergleichbaren Studie zeigten Hoyo *et al.*⁶⁷, dass die BAL in 72% der Fälle das mikrobiologische Pathogen identifizieren konnte. Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis kamen Reichenberger *et al.*⁹⁰ mit 69%. Chang *et al.*⁷⁴ kamen unter ähnlichen Bedingungen in ihrer Studie auf eine Rate von 59%. In der oben diskutierten Studie von Sternberg *et al.*⁶⁶ wurden keine Zahlen zur diagnostischen Effizienz angegeben. Die im Vergleich zu den genannten Studien niedrigere diagnostische Effizienz in der vorliegenden Untersuchung könnte u.a. dadurch verursacht sein, dass keine zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen wie zum Beispiel Biopsien erfolgten.

Den zusätzlichen Effekt von transbronchialen Biopsien (TBB) belegt eine prospektive Studie von Jain *et al.*¹¹⁸ bei verschiedenen immunkompromittierten Patienten. Hier wurde eine diagnostische Effizienz von 38% angegeben, die bei Kombination mit TBB auf 70% anstieg. Die Protected Specimen Brush-Methodik brachte in dieser Studie keinen signifikanten Mehrgewinn. Azoulay *et al.*¹³¹ bezifferten in einem Kollektiv aus kritisch kranken hämato-onkologischen Patienten im Rahmen einer prospektiven Studie die diagnostische Effizienz der BAL auf 51%. Überraschenderweise fanden sie dabei, dass die nicht-invasive Diagnostik aus u.a. Blutkulturen, Sputumdiagnostik und Urindiagnostik der invasiven Diagnostik mittels BAL überlegen war.

Die Raten in weiteren retrospektiven Studien mit hämato-onkologischen Patienten liegen zwischen 28% und 65%¹³¹⁻¹³⁴. In einer Studie mit Patienten nach unterschiedlichen Transplantationen fanden Starobin *et al.*¹³⁵ eine Erfolgsquote von 49%. Allerdings wurden in 65% der Fälle zusätzlich TBBs in die Auswertung einbezogen. Die retrospektiven Raten bei stammzelltransplantierten Patienten liegen bei 42%-55%^{110,127}.

Shannon *et al.*¹¹⁰ stellten dabei fest, dass die diagnostische Effizienz umso besser war, je früher nach Symptombeginn die BAL durchgeführt wurde. Durch die Ergebnisse der BAL konnte in verschiedenen Studien in 38%-51% die vorher begonnene, empirische Antibiose angepasst werden^{132,133}.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die diagnostische Effizienz der BAL bei immunsupprimierten Patienten in verschiedenen Studien unterschiedlich ist. Dies ist u.a. abhängig davon, ob zusätzlich Biopsien durchgeführt wurden oder nicht. Vor diesem Hintergrund stimmen die hier vorgestellten Ergebnisse ohne Biopsien mit den Ergebnissen der vorliegenden Literatur relativ gut überein.

4.3.2 Immunkompromittierte und immunkompetente Patienten

Ein Vergleich der Rolle der BAL bei immunkompromittierten mit immunkompetenten Patienten ist schwierig, da zu dieser Fragestellung keine aussagekräftigen Veröffentlichungen vorliegen. Die Fragestellung ist jedoch von Interesse, da bei immunkompetenten Patienten leitliniengerecht eine nicht-invasive Diagnostik zu bevorzugen ist. Allerdings zeigen Veröffentlichungen von Jimenez *et al.*¹³⁶ und Manali *et al.*¹³⁷, dass die Sensitivität der BAL im Falle einer CAP bei immunkompetenten Patienten bei circa 75% liegt. Mit anderen Worten: Es wird bei Immunkompetenten eine nichtinvasive Diagnostik nach aktuellen Leitlinien empfohlen^{78,81}, obwohl die Sensitivität der BAL bei diesen Patienten höher liegt als bei immunkompromittierten Patienten. Unabhängig von der Effektivität der Methodik spielt bei der Entscheidung über die Durchführung einer BAL auch die Prognose eine Rolle, die bei immunkompetenten Patienten naturgemäß besser ist, sodass man hier in Bezug auf eine invasivere Diagnostik eher zurückhaltend sein kann.

Zusammenfassend kann durch die BAL in etwa der Hälfte der Fälle das auslösende Pathogen identifiziert werden. Diese Quote zeigt sich über die Jahre hinweg im Vergleich der verschiedenen Studien, ebenso wie das Erregerspektrum, relativ konstant. Unabhängig davon wird in der klinischen Praxis bei immunkompromittierten Patienten häufig eine Entscheidung `pro BAL´ getroffen, um eine möglichst hohe diagnostische Sicherheit zu erzielen und auch, um seltene opportunistische Erreger möglichst sicher nachweisen oder ausschließen zu können.

4.4 Komplikationen

Mit einer Komplikationsrate von 24% moderaten (8 Fälle) und 3% schweren (1 Fall) Komplikationen liegt das Ergebnis dieser Arbeit im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien im oberen Bereich. Zu beachten ist dabei, dass der Begriff Komplikation, wie schon in der Einleitung erläutert, unterschiedlich definiert wird und dementsprechend die jeweilige Definition die Ergebnisse der Studien beeinflusst. Wichtig zu erwähnen ist, dass alle Patienten, deren Komplikationen erfasst wurden, bereits vor der BAL in intensivmedizinischer Behandlung waren, wodurch diesbezüglich ein 'selection-bias' besteht.

Facciolongo *et al.*¹³⁸ legten 2009 eine prospektive Studie zu den Komplikationen bei 20.986 Bronchoskopien mit 1.127 zusätzlichen BALs vor. Bei nur 8 BALs (0,7%) kam es zu Komplikationen. Am häufigsten fanden sich ein SpO₂-Abfall von > 6% und Hämoptysen > 50ml. Leider wurden die Patientencharakteristika, insbesondere die Frage, ob es sich teilweise auch um immunkompromittierte Patienten handelte, nicht ausreichend beschrieben.

Jin *et al.*¹³⁹ analysierten in einer retrospektiven Studie mit 23.862 Fällen die Häufigkeit von Komplikationen bei diagnostischen und therapeutischen Bronchoskopien, ohne allerdings Organtransplantierte einzubeziehen. Die Rate von schweren Komplikationen (Laryngo-, Broncho- und Tracheospasmus, massive Blutung, kardiale Arrhythmie und Pneumothorax) lag bei 0,7% und die Mortalität bei 0,01%. Am häufigsten wurden kleine Kontaktblutungen berichtet, die keine gesonderten Therapiemaßnahmen erforderlich machten. Insgesamt 4 Pneumothoraces traten bei Patienten auf, die eine transbronchiale Biopsie erhielten.

In einer prospektiven Studie von Jain *et al.*¹¹⁸ lag die Komplikationsrate bei insgesamt 21%. Blutungen waren mit 13,5% die häufigste Komplikation, aber nur in einem Fall transfusionspflichtig. Ein deutlicher SpO₂-Abfall war mit 9,6% die zweithäufigste Komplikation, in 1,9% der Fälle wurde kurzfristig eine nicht-invasive Beatmung nötig. In 4% der Fälle kam es zu einer schwerwiegenden Komplikation in Form eines Pneumothorax. Insgesamt hatten Patienten, die eine TBB erhielten, eine signifikant höhere Komplikationsrate. Wichtig zu erwähnen ist, dass kein Zusammenhang bestand zwischen einer Thrombozytopenie oder einer gestörten plasmatischen Gerinnung

(International Normalized Ratio (INR) >1,5) und der Häufigkeit von Komplikationen. Azoulay *et al.* ¹³¹ berichteten von einer hohen Komplikationsrate von 48,9%, die ausschließlich aus der Verschlechterung einer vorbestehenden respiratorischen Insuffizienz bestand. Insgesamt 26,7% der Patienten benötigten eine invasive Beatmung, 22,2% benötigten ein erhöhtes FiO₂ oder eine nicht-invasive Maskenbeatmung. Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand allerdings aus bereits kritisch kranken ICU (intensive-care-unit) -Patienten mit vorbestehender Hypoxämie.

Die Komplikationsraten in weiteren retrospektiven Studien über hämato-onkologische Patienten liegen bei 1,2%-15% ^{110,132,133,140,141}. Die Komplikationen bestanden dabei hauptsächlich aus kleineren Blutungen und Sättigungsabfällen. Die niedrigste Rate wurde dabei von Hummel *et al.* ¹³³ beschrieben, ohne jedoch den genauen Charakter der Komplikationen zu benennen. Die Autoren resümierten, dass die Bronchoskopie mit Lavage auch bei neutropenen und thrombozytopenen Patienten eine sichere Untersuchung ist. Die Arbeitsgruppe um Shannon *et al.* ¹¹⁰ zeigte außerdem, vergleichbar mit der Arbeit von Jain *et al.* ¹¹⁸, dass schwer thrombozytopenen Patienten (< 20.000/μl) zwar häufiger ein blutiges Recovery aufweisen, die Inzidenz von pulmonalen Blutungen im Rahmen der Bronchoskopie aber nicht erhöht ist.

Zusammenfassend kann die BAL auch bei nierentransplantierten Patienten als ein relativ sicheres Verfahren eingeschätzt werden. Am häufigsten treten milde Komplikationen in Form eines leichten Sättigungsabfalls und kleiner Kontaktblutungen auf. Schwere Komplikationen wie starker Sättigungsabfall, massive Blutungen oder Verletzungen der umliegenden Strukturen sind häufig Folge erweiterter Prozeduren wie der TBBs während der Bronchoskopie.

4.5 Mortalität

4.5.1 Nierentransplantierte Patienten

Die unmittelbar mit der akuten Infektion verknüpfte Mortalitätsrate während des stationären Aufenthaltes war bei diesem Kollektiv mit 4,7% relativ niedrig. Dies beruht vermutlich zum Teil auf dem Anteil an mTORI-aPs, deren Verläufe ausnahmslos relativ milde waren. Zudem könnte die Tatsache, dass alle Patienten eine umfangreiche Diagnostik inklusive BAL und demzufolge eine sehr zielgerichtete Therapie erhielten, eine Rolle gespielt haben. Der Zusammenhang zwischen dem singulären Ereignis

pulmonale Entzündung und der Langzeitüberlebensrate wurde in Form von Überlebenskurven beschrieben. Eine tiefere Betrachtung, wie zum Beispiel der Todesursache, wurde nicht vorgenommen.

Dizdar *et al.*⁵⁸ fanden in ihrer Arbeit eine Mortalität von 34,1% bei nierentransplantierten Patienten mit pulmonaler Infektion bei einem Beobachtungszeitraum zwischen 2 und 23 Jahren nach Transplantation. Es zeigte sich, dass die Mortalität der Patienten mit nosokomial erworbener bakterieller Pneumonie signifikant höher war als die Mortalität der Patienten mit ambulant erworbener bakterieller Pneumonie (71% vs. 21%, $p < 0,001$). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen CrP-Werten > 100 mg/l, PCT-Werten $> 8,8$ ng/ml, einem CURB-Wert > 1 und einer erhöhten Mortalität. Chang *et al.*⁷⁴ berichteten über eine ähnliche Mortalität von 29,3% bei einem medianen Follow-up von 81 Monaten nach Transplantation. Dagegen lag die Mortalität in der Studie von Hoyo *et al.*⁶⁷ mit 17% deutlich niedriger bei einem allerdings auch kürzeren medianen Beobachtungszeitraum von 27 Monaten nach Transplantation. Sternberg *et al.*⁶⁶ berichteten von einer 3-Monats-Mortalität von 16% nach BAL, wobei nur 6,3% der Patienten an der Pneumonie oder deren Folgen verstarben. Tu *et al.*⁷⁷ unterteilten die Pneumonien nach Transplantation in early-onset-Pneumonien (im ersten Jahr nach Transplantation) und late-onset-Pneumonien (nach dem ersten Jahr nach Transplantation). Die early-onset-Gruppe zeigte eine tendenziell höhere Mortalität als die late-onset-Gruppe (18,8% vs. 7,2%, $p=0,264$) und war von schwereren Verläufen geprägt.

4.5.2 Andere immunkompromittierte Patienten

Die Mortalitätsraten von Pneumonien bei anderen immunsupprimierten Patientengruppen variieren. In einer retrospektiven Studie zu Patienten nach unterschiedlichen Transplantationen von Bonatti *et al.*¹⁴² lag die Mortalität bei 23%. Die Studie gab jedoch den genauen Beobachtungszeitraum nach Transplantation nicht an. Starobin *et al.*¹³⁵ beschrieben eine Mortalität von 9,6% nach solider Organ- oder Stammzelltransplantation, wobei auch hier der Beobachtungszeitraum nicht angegeben wurde. Das mediane Intervall zwischen Transplantation und Pneumonie lag bei 30 Monaten. In einer prospektiven Studie mit Patienten nach verschiedenen Organtransplantationen fanden Cervera *et al.*⁷⁶ einen großen Unterschied in der Mortalität zwischen Patienten mit CAP und Patienten mit HAP (8% vs. 58%, $p < 0,001$),

wobei die Pneumonien in dem untersuchten Kollektiv im Median bereits 112 Tage nach Transplantation auftraten. In der bereits oben beschriebenen Studie von Azoulay *et al.*¹³¹ fand sich mit 55,4% ebenfalls eine sehr hohe Mortalitätsrate, welche dadurch zu erklären ist, dass es sich um kritisch kranke ICU-Patienten mit vorbestehender respiratorischer Insuffizienz bei hämato-onkologischer Grunderkrankung handelte.

Die Studienergebnisse legen insgesamt nahe, dass schwere und potentiell letale Pneumonien in den ersten Monaten oder dem ersten Jahr nach Transplantation auftreten, korrelierend zu der immunsuppressiven Medikation. Darüber hinaus scheint das Mortalitätsrisiko bei HAP signifikant höher als bei CAP.

4.5.3 Potentielle Ursachen

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf das 5-Jahres-Überleben nach pulmonaler Infektion. Die Auswirkungen pulmonaler Infektionen auf die Mortalität wurden in verschiedenen Studien untersucht. Bruns *et al.*¹⁴³ zeigten in ihrer prospektiven Kohorten-Studie, dass Patienten mit ausgeheilter CAP eine mehr als dreifach erhöhte Sterblichkeit gegenüber Patienten ohne CAP aufwiesen. Die häufigsten Todesursachen waren Malignome, Folgen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und kardiovaskuläre Ereignisse. Die Autoren resümierten, dass die Todesursachen meist Nebenerkrankungen waren und nicht Folgen der Pneumonie. Cecere *et al.*¹⁴⁴ fanden, dass stationäre Aufenthalte wegen HAP und CAP 6-8 Jahre später zu einer erhöhten Mortalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung führten. Das Risiko nach einer Pneumonie zu versterben, war in der jeweiligen Altersgruppe insgesamt um das 6-fache erhöht. Führende Todesursachen waren eine HIV-Infektion und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Mortensen *et al.*¹⁴⁵ mutmaßten, dass ein unterdrückte oder auch eine überschießende Immunreaktion im ersten Jahr nach Pneumonie zu einer erhöhten Mortalität im Rahmen nachfolgender Akuterkrankungen beitragen könnte. Die Autoren spekulierten zudem, dass das Auftreten einer Pneumonie die initiale Manifestation einer folgenden Erkrankung sein kann, wie zum Beispiel eines Malignoms oder eines Immundefektes, die in der Folge das Sterblichkeitsrisiko erhöhen.

Zusammenfassend ist der Effekt einer Pneumonie als singuläres Ereignis auf eine erhöhte Sterblichkeit in mehreren Studien beschrieben, ohne dass sich eine eindeutige

Kausalität beweisen lässt. Zufällige Scheinkorrelationen sind letztendlich nicht auszuschließen, da eine Pneumonie häufig bei multimorbiden und immunsupprimierten Patienten auftritt, die *per se* bereits ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko aufweisen.

4.6 Ausblick

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es in Deutschland derzeit keine Leitlinie in Bezug auf Diagnostik und Therapie der Pneumonie bei immunsupprimierten Patienten, ebenso wenig zum Einsatz der BAL bei dieser Patientengruppe. Besonders im Hinblick auf die sich stetig ändernde immunsuppressive Therapie und das sich dementsprechend ändernde Erregerspektrum wäre eine regelmäßig aktualisierte Leitlinie sehr hilfreich.

Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage ist eine relativ einfache und komplikationsarme Technik, die im Vergleich zu nichtinvasiven diagnostischen Methoden bei pulmonalen Infektionen eher selten durchgeführt wird. Der entscheidende Mehrwert der Lavage bei der Diagnostik einer pulmonalen Infektion liegt in der Probengewinnung zu mikrobiologischen Untersuchungen und Erregeranzucht. Für die Erregerdiagnostik bei immunsupprimierten Patienten ist die Methodik besonders wertvoll und daher auch in Zukunft unverzichtbarer Bestandteil des diagnostischen Repertoires, insbesondere durch die Veränderungen in der immunsuppressiven Therapie und durch das zunehmende Auftreten multiresistenter Erreger. Der direkte Nachweis des pulmonalen Pathogens ist und bleibt von zentraler Bedeutung für eine rasche, zielgerichtete Therapie. Für die Diagnostik einer PjP ist die BAL unverzichtbarer Goldstandard für den Erregernachweis vor Beginn der spezifischen und relativ nebenwirkungsreichen Therapie. Die Aussagekraft der zellulären Analyse dagegen hat sich in dieser Arbeit in Übereinstimmung mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien weiterhin als begrenzt erwiesen. Sie gibt eher Hinweise, als dass sie ein alleiniges diagnostisches Kriterium darstellt.

Die berichteten Komplikationsraten schwanken aufgrund unterschiedlicher Definitionen und unterschiedlicher Patientengruppen. Darüber hinaus sind diese auch abhängig von zusätzlichen Untersuchungen, die im Rahmen einer Bronchoskopie durchgeführt werden können, wie zum Beispiel der TBB. Dementsprechend muss die Indikation für diese Untersuchungen in jedem Einzelfall individuell abgewogen werden.

Letztendlich bietet die Methodik die Möglichkeit, den Erreger am Ort des Geschehens zu isolieren und mithilfe unterschiedlicher und teilweise sehr moderner Techniken schnell und sicher nachzuweisen.

4.7 Limitierungen

Diese Arbeit ist in mancher Hinsicht limitiert in ihrer Aussagekraft. Durch das retrospektive Design war aufgrund einer teilweise nicht ausreichenden Dokumentation der genaue Krankheitsverlauf bei einigen Patienten nicht mehr vollständig rekonstruierbar. Dies betrifft unter anderem die Modalitäten und Komplikationen der BAL. Ebenso waren keine Informationen zu den eingesetzten Bronchoskopen verfügbar. Eine vergleichbare Kontrollgruppe transplanteder Patienten, die keine BAL erhielten, existiert nicht, da alle Patienten, bei denen eine Indikation für eine BAL bestand, auch eine BAL erhielten. Obwohl das Patientenkollektiv mit 152 BALs bei 129 Patienten eines der größten Kollektive zu diesem Thema darstellt, ist die Aussagekraft zu den jeweiligen Subgruppen eingeschränkt, weil die Fallzahl in den Subgruppen teilweise relativ klein ist. Dies betrifft vor allem die Gruppe der isolierten CMV-Infektionen. Ein anderes Problem stellen Co- und Superinfektionen dar, die nicht ausreichend dokumentiert wurden, so dass diese hier nicht in einer eigenen Kategorie dargestellt werden konnten. Auch der Beobachtungszeitraum von 10 Jahren ist nicht unkritisch, da sich in diesem Zeitraum sowohl Änderungen im Personal (Untersucher) als auch in der Methodik (z.B. CMV-Diagnostik) ergaben.

Literaturverzeichnis

1. Annual reports | Eurotransplant. 2018. (Accessed January 16, 2020, at https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=overview&search_text=9023.)
2. Zahl der Organspenden weiterhin niedrig / Organspende verdient mehr gesellschaftliche Anerkennung. 2017. (Accessed Oktober 9, 2017, at <http://www.presseportal.de/pm/34285/3533061>.)
3. DSO Jahresbericht 2019. 2020. (Accessed July 18, 2020, at <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf>.)
4. Kho M, Cransberg K, Weimar W, van Gelder T. Current immunosuppressive treatment after kidney transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1217-31.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
6. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:856-79.
7. Wolff T, Schumacher M, Dell-Kuster S, Rosenthal R, Dickenmann M, Steiger J, Bachmann A, Gurke L. Surgical complications in kidney transplantation: No evidence for a learning curve. *J Surg Educ* 2014;71:748-55.
8. Bessede T, Droupy S, Hammoudi Y, Bedretdinova D, Durrbach A, Charpentier B, Benoit G. Surgical prevention and management of vascular complications of kidney transplantation. *Transpl Int* 2012;25:994-1001.
9. Burgos FJ, Pascual J, Quicios C, Marcen R, Fernandez A, Lopez Fando L, Ortuno J. Post-kidney transplant surgical complications under new immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 2006;38:2445-7.
10. Kocak T, Nane I, Ander H, Ziyilan O, Oktar T, Ozsoy C. Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. *Urol Int* 2004;72:252-6.
11. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the united states. *Kidney Int* 2009;75:317-26.
12. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation* 2011;91:225-30.
13. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:S3-8.
14. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058-70.
15. Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection--the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:663-72.
16. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
17. Abanyie FA, Gray EB, Delli Carpini KW, Yanofsky A, McAuliffe I, Rana M, Chin-Hong PV, Barone CN, Davis JL, Montgomery SP, Huprikar S. Donor-derived strongyloides stercoralis infection in solid organ transplant recipients in the United States, 2009-2013. *Am J Transplant* 2015;15:1369-75.
18. Prasad GV, Shukla A, Huang M, D'A Honey RJ, Zaltzman JS. Outcomes of commercial renal transplantation: A canadian experience. *Transplantation* 2006;82:1130-5.

19. Winston DJ, Vikram HR, Rabe IB, Dhillon G, Mulligan D, Hong JC, Busuttil RW, Nowicki MJ, Mone T, Civen R, Tecele SA, Trivedi KK, Hocevar SN. Donor-derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients: Report of four additional cases and review of clinical, diagnostic, and therapeutic features. *Transplantation* 2014;97:881-9.
20. Bronnert J, Wilde H, Tepsumethanon V, Lumlerdacha B, Hemachudha T. Organ transplantations and rabies transmission. *J Travel Med* 2007;14:177-80.
21. Zhou H, Zhu W, Zeng J, He J, Liu K, Li Y, Zhou S, Mu D, Zhang K, Yu P, Li Z, Zhang M, Chen X, Guo C, Yu H. Probable rabies virus transmission through organ transplantation, China, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1348-52.
22. Kirchner VA, Pruett TL. Receiving the unwanted gift: Infection transmission through organ transplantation. *Surg Infect* 2016;17:318-22.
23. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID, Gobou A, Kostakis A, Tzanatou-Exarchou H, Boletis JN. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013;45:1579-83.
24. Anastasopoulos NA, Duni A, Peschos D, Agnantis N, Dounousi E. The spectrum of infectious diseases in kidney transplantation: A review of the classification, pathogens and clinical manifestations. *In Vivo* 2015;29:415-22.
25. Adamska Z, Karczewski M, Cichanska L, Wieckowska B, Malkiewicz T, Mahadea D, Stronka M. Bacterial infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2015;47:1808-12.
26. Parasuraman R, Yee J, Karthikeyan V, del Busto R. Infectious complications in renal transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:280-94.
27. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:835-43.
28. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S78-86.
29. Helanterä I, Schachtner T, Hinrichs C, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, Lautenschlager I, Reinke P. Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014;16:568-77.
30. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplant recipients. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:820621.
31. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, Ramos JF, Latif AZ, Litvinov N, Maluf NZ, Caiaffa Filho HH, Pannuti CS, Lopes MH, Santos VA, Linardi Cda C, Yasuda MA, Marques HH. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70:515-23.
32. De Keyser K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update. *Am J Kidney Dis* 2011;58:118-26.
33. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, Allen U, Humar A. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779-95.
34. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, Degre M, Fauchald P, Rollag H. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004;66:329-37.
35. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, Razonable RR. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;46:840-6.

- 36.** Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisan S, Carratala J, Cervera C, Cordero E, Farinas MC, Fernandez-Ruiz M, Fortun J, Frauca E, Gavalda J, Hernandez D, Herrero I, Len O, Lopez-Medrano F, Manito N, Marcos MA, Martin-Davila P, Monforte V, Montejo M, Moreno A, Munoz P, Navarro D, Perez-Romero P, Rodriguez-Bernot A, Rumbao J, San Juan R, Vaquero JM, Vidal E. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)* 2016;30:119-43.
- 37.** Gupta G, Kuppachi S, Kalil RS, Buck CB, Lynch CF, Engels EA. Treatment for presumed BK polyomavirus nephropathy and risk of urinary tract cancers among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant* 2018;18:245-52
- 38.** Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, Havens P, Nesheim S, Read JS, Serchuck L, Van Dyke R. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-166.
- 39.** Struijk GH, Gijzen AF, Yong SL, Zwinderman AH, Geerlings SE, Lettinga KD, van Donselaar-van der Pant KA, ten Berge IJ, Bemelman FJ. Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients long after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3391-8.
- 40.** Goto N, Oka S. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2011;13:551-8.
- 41.** Eitner F, Hauser IA, Rettkowski O, Rath T, Lopau K, Pliquett RU, Fiedler R, Guba M, Hilgers RD, Floege J, Fischeder M. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2013-7.
- 42.** Borstnar S, Lindic J, Tomazic J, Kandus A, Pikelj A, Prah J, Skvarc M, Godnov U, Kovac D. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: A national center experience. *Transplant Proc* 2013;45:1614-7.
- 43.** de Boer MG, de Fijter JW, Kroon FP. Outbreaks and clustering of *Pneumocystis* pneumonia in kidney transplant recipients: A systematic review. *Med Mycol* 2011;49:673-80.
- 44.** Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis* pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:272-9.
- 45.** Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: Current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401-9.
- 46.** Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: One center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant* 2014;28:1263-70.
- 47.** Moris D, Davakis S, Kakavia K, Bokos J, Vernadakis S, Diles K, Sotirchos G, Barlas A, Psychogiou M, Zavos G. Incisional infections after renal transplant: Outcome data from 238 consecutive recipients. *Exp Clin Transplant* 2017;15:405-13.
- 48.** Harris AD, Fleming B, Bromberg JS, Rock P, Nkonge G, Emerick M, Harris-Williams M, Thom KA. Surgical site infection after renal transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:417-23.
- 49.** Santos M, Gil-Brusola A, Morales P. Infection by *Nocardia* in solid organ transplantation: Thirty years of experience. *Transplant Proc* 2011;43:2141-4.
- 50.** Higuera LM, Nieto-Rios JF, Daguer-Gonzalez S, Ocampo-Kohn C, Aristizabal-Alzate A, Velez-Echeverri C, Vanegas-Ruiz JJ, Ramirez-Sanchez I, Tobon JJ, Zuluaga-Valencia GA.

Tuberculosis in renal transplant patients: The experience of a single center in Medellin-Colombia, 2005-2013. *J Bras Nefrol* 2014;36:512-8.

51. Yu X, Han F, Wu J, He Q, Peng W, Wang Y, Huang H, Li H, Wang R, Chen J. Nocardia infection in kidney transplant recipients: Case report and analysis of 66 published cases. *Transpl Infect Dis* 2011;13:385-91.
52. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Fungal infections in renal transplant patients. *J Clin Med Res* 2015;7:371-8.
53. Shoham S, Marr KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiol* 2012;7:639-55.
54. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101-11.
55. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, Pfaller M, Steinbach WJ, Webster KM, Marr KA. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:220-9.
56. Yang YL, Chen M, Gu JL, Zhu FY, Xu XG, Zhang C, Chen JH, Pan WH, Liao WQ. Cryptococcosis in kidney transplant recipients in a chinese university hospital and a review of published cases. *Int J Infect Dis* 2014;26:154-61.
57. Moes DJ, Guchelaar HJ, de Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today* 2015;20:1243-9.
58. Dizdar OS, Ersoy A, Akalin H. Pneumonia after kidney transplant: Incidence, risk factors, and mortality. *Exp Clin Transplant* 2014;12:205-11.
59. Sola E, Lopez V, Gutierrez C, Cabello M, Burgos D, Molina MG, Hernandez D. Late conversion to mammalian target of rapamycin inhibitor/proliferation signal inhibitors in kidney transplant patients: Clinical experience in the last 5 years. *Transplant Proc* 2010;42:2859-60.
60. Pourmand G, Salem S, Mehra A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: A single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2007;9:302-9.
61. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO. [incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation]. *J Bras Nefrol* 2010;32:75-82.
62. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: Surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 2:S76-86.
63. Ison MG. Respiratory viral infections in transplant recipients. *Antivir Ther* 2007;12:627-38.
64. Varon NF, Alangaden GJ. Emerging trends in infections among renal transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:95-109.
65. Splendiani G, Cipriani S, Tisone G, Iorio B, Condo S, Vega A, Dominijanni S, Casciani CU. Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:2497-9.
66. Sternberg RI, Baughman RP, Dohn MN, First MR. Utility of bronchoalveolar lavage in assessing pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Med* 1993;95:358-64.
67. Hoyo I, Linares L, Cervera C, Almela M, Marcos MA, Sanclemente G, Cofan F, Ricart MJ, Moreno A. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:2938-40.

- 68.** Giannella M, Muñoz P, Alarcón JM, Mularoni A, Grossi P, Bouza E, PISOT study group. Pneumonia in solid organ transplant recipients: A prospective multicenter study. *Transpl Infect Dis* 2014;16:232-41.
- 69.** Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22-48.
- 70.** De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, Mazza E. Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:411-9.
- 71.** Zeyneloglu P. Respiratory complications after solid-organ transplantation. *Exp Clin Transplant* 2015;13:115-25.
- 72.** Kupeli E, Eyuboglu FO, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:202-12.
- 73.** Canet E, Osman D, Lambert J, Guitton C, Heng AE, Argaud L, Klouche K, Mourad G, Legendre C, Timsit JF, Rondeau E, Hourmant M, Durrbach A, Glotz D, Souweine B, Schlemmer B, Azoulay E. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: A multicenter study. *Crit Care* 2011;15:R91.
- 74.** Chang GC, Wu CL, Pan SH, Yang TY, Chin CS, Yang YC, Chiang CD. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest* 2004;125:541-7.
- 75.** Bige N, Zafrani L, Lambert J, Peraldi MN, Snanoudj R, Reuter D, Legendre C, Chevret S, Lemiale V, Schlemmer B, Azoulay E, Canet E. Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: Impact on graft outcome. *Transpl Infect Dis* 2014;16:588-96.
- 76.** Cervera C, Agusti C, Marcos MA, Pumarola T, Cofan F, Navasa M, Perez-Villa F, Torres A, Moreno A. Microbiologic features and outcome of pneumonia in transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:47-54.
- 77.** Tu G, Ju M, Zheng Y, Xu M, Rong R, Zhu D, Zhu T, Luo Z. Early- and late-onset severe pneumonia after renal transplantation. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:1324-32.
- 78.** Pneumonie, ambulant erworben, Behandlung und Prävention von erwachsenen Patienten. 2015. (Accessed Oktober 10, 2017, at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-020.html>.)
- 79.** Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttrop N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006;260:93-101.
- 80.** Marti C, Garin N, Grosgrurin O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, Perrier A. Prediction of severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R141.
- 81.** Nosokomiale Pneumonie - Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten. 2012. (Accessed Oktober 10, 2017, at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-013.html>.)
- 82.** Peckham D, Elliott MW. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: Diagnosis and management. *Thorax* 2002;57 Suppl 2:II3-II7.
- 83.** Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections: The radiologist's perspective. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:431-40.
- 84.** Baselski VS, Wunderink RG. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:533-58.
- 85.** Finley TN, Swenson EW, Curran WS, Huber GL, Ladman AJ. Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1967;66:651-8.

- 86.** Drew WL, Finley TN, Mintz L, Klein HZ. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by bronchopulmonary lavage. *JAMA* 1974;230:713-5.
- 87.** Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004-14.
- 88.** Choi SH, Hong SB, Hong HL, Kim SH, Huh JW, Sung H, Lee SO, Kim MN, Jeong JY, Lim CM, Kim YS, Woo JH, Koh Y. Usefulness of cellular analysis of bronchoalveolar lavage fluid for predicting the etiology of pneumonia in critically ill patients. *PLoS One* 2014;9:e97346.
- 89.** Stolz D, Stulz A, Muller B, Gratwohl A, Tamm M. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and c-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest* 2007;132:504-14.
- 90.** Reichenberger F, Dickenmann M, Binet I, Soler M, Bolliger C, Steiger J, Brunner F, Thiel G, Tamm M. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3:2-7.
- 91.** Brownback KR, Thomas LA, Simpson SQ. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:322-8.
- 92.** Lee JY, Park HJ, Kim YK, Yu S, Chong YP, Kim SH, Sung H, Lee SO, Kim MN, Lim CM, Kim YS, Koh Y, Woo JH, Choi SH. Cellular profiles of bronchoalveolar lavage fluid and their prognostic significance for non-hiv-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 2015;53:1310-6.
- 93.** Weiner SM, Sellin L, Vonend O, Schenker P, Buchner NJ, Flecken M, Viebahn R, Rump LC. Pneumonitis associated with sirolimus: Clinical characteristics, risk factors and outcome--a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3631-7.
- 94.** Errasti P, Izquierdo D, Martin P, Errasti M, Slon F, Romero A, Lavilla FJ. Pneumonitis associated with mammalian target of rapamycin inhibitors in renal transplant recipients: A single-center experience. *Transplant Proc* 2010;42:3053-4.
- 95.** Rodriguez-Moreno A, Ridao N, Garcia-Ledesma P, Calvo N, Perez-Flores I, Marques M, Barrientos A, Sanchez-Fructuoso AI. Sirolimus and everolimus induced pneumonitis in adult renal allograft recipients: Experience in a center. *Transplant Proc* 2009;41:2163-5.
- 96.** Schulte B, Eickmeyer H, Heining A, Juretzek S, Karrasch M, Denis O, Roisin S, Pletz MW, Klein M, Barth S, Ludke GH, Thews A, Torres A, Cilloniz C, Straube E, Autenrieth IB, Keller PM. Detection of pneumonia associated pathogens using a prototype multiplexed pneumonia test in hospitalized patients with severe pneumonia. *PLoS One* 2014;9:e110566.
- 97.** Sircar M, Ranjan P, Gupta R, Jha OK, Gupta A, Kaur R, Chavhan N, Singh M, Singh SK. Impact of bronchoalveolar lavage multiplex polymerase chain reaction on microbiological yield and therapeutic decisions in severe pneumonia in intensive care unit. *J Crit Care* 2016;31:227-32.
- 98.** Mutschlechner W, Risslegger B, Willinger B, Hoenigl M, Bucher B, Eschertzhuber S, Lass-Flörl C. Bronchoalveolar lavage fluid (1,3)beta-d-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in solid organ transplantation: A prospective multicenter study. *Transplantation* 2015;99:e140-4.
- 99.** Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG, Fedorko DP, VanRaden MJ, Gea-Banacloche JC, Lionakis MS. The utility of bronchoalveolar lavage beta-d-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect* 2014;69:278-83.

- 100.** Sun W, Wang K, Gao W, Su X, Qian Q, Lu X, Song Y, Guo Y, Shi Y. Evaluation of PCR on bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis: A bivariate metaanalysis and systematic review. *PLoS One* 2011;6:e28467.
- 101.** Gavalda J, Meije Y, Fortun J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, Munoz P, Grossi P, Cuenca-Estrella M. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 7:27-48.
- 102.** Shin JH, Ranken R, Sefers SE, Lovari R, Quinn CD, Meng S, Carolan HE, Toleno D, Li H, Lee JN, Stratton CW, Massire C, Tang YW. Detection, identification, and distribution of fungi in bronchoalveolar lavage specimens by use of multilocus PCR coupled with electrospray ionization/mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2013;51:136-41.
- 103.** Massire C, Buelow DR, Zhang SX, Lovari R, Matthews HE, Toleno DM, Ranken RR, Hall TA, Metzgar D, Sampath R, Blyn LB, Ecker DJ, Gu Z, Walsh TJ, Hayden RT. PCR followed by electrospray ionization mass spectrometry for broad-range identification of fungal pathogens. *J Clin Microbiol* 2013;51:959-66.
- 104.** Nassar A, Zapata M, Little JV, Siddiqui MT. Utility of reflex Gomori methenamine silver staining for *Pneumocystis jirovecii* on bronchoalveolar lavage cytologic specimens: A review. *Diagn Cytopathol* 2006;34:719-23.
- 105.** Gilroy SA, Bennett NJ. *Pneumocystis pneumonia*. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:775-82.
- 106.** Damiani C, Le Gal S, Goin N, Di Pizio P, Da Costa C, Virmaux M, Bach V, Stephan-Blanchard E, Nevez G, Totet A. Usefulness of (1,3) ss-d-glucan detection in bronchoalveolar lavage samples in *Pneumocystis pneumonia* and *Pneumocystis pulmonary colonization*. *J Mycol Med* 2015;25:36-43.
- 107.** Tan SK, Burgener EB, Waggoner JJ, Gajurel K, Gonzalez S, Chen SF, Pinsky BA. Molecular and culture-based bronchoalveolar lavage fluid testing for the diagnosis of cytomegalovirus pneumonitis. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofv212.
- 108.** Königshausen E, Hengel H, Adams O, Bry H, Steiner S, Priegnitz C, Hansen A, Sellin L, Rump LC, Voiculescu A. Pulmonary cytomegalovirus replication in renal transplant patients with late onset pneumonitis. *Ann Transplant* 2016;21:235-40.
- 109.** Kuehnhardt D, Hannemann M, Schmidt B, Heider U, Possinger K, Eucker J. Therapeutic implication of BAL in patients with neutropenia. *Ann Hematol* 2009;88:1249-56.
- 110.** Shannon VR, Andersson BS, Lei X, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:647-55.
- 111.** Dalhoff K, Braun J, Hollandt H, Lipp R, Wiessmann KJ, Marre R. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in patients with opportunistic and nonopportunistic bacterial pneumonia. *Infection* 1993;21:291-6.
- 112.** Pereira Gomes JC, Pedreira WL Jr., Araujo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonangelo L, Tadeu Velasco I. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: Positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000;118:1739-46.
- 113.** Pirożyński M, Sliwinski P, Zielinski J. Effect of different volumes of BAL fluid on arterial oxygen saturation. *Eur Respir J* 1988;1:943-7.
- 114.** Harris B, Lowy FD, Stover DE, Arcasoy SM. Diagnostic bronchoscopy in solid-organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:39-49.
- 115.** Hofmeister CC, Czerlanis C, Forsythe S, Stiff PJ. Retrospective utility of bronchoscopy after hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:693-8.

- 116.** Dunagan DP, Baker AM, Hurd DD, Haponik EF. Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* 1997;111:135-41.
- 117.** Feinstein MB, Mokhtari M, Ferreiro R, Stover DE, Jakubowski A. Fiberoptic bronchoscopy in allogeneic bone marrow transplantation: Findings in the era of serum cytomegalovirus antigen surveillance. *Chest* 2001;120:1094-100.
- 118.** Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004;125:712-22.
- 119.** Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993;104:1025-8.
- 120.** Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, Mandal S, Martin J, Mills J, Navani N, Rahman NM, Wrightson JM, Munavvar M. British Thoracic Society Guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Accredited by NICE. *Thorax* 2013;68 Suppl 1:i1-i44.
- 121.** Schröter K, Lindemann - v.Trzebiatowski G, Fritsche L. Tbase2 — a web-based electronic patient record. *Fundamenta Informaticae* 2000;43:343-53.
- 122.** World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4.
- 123.** ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
- 124.** Glazer M, Breuer R, Berkman N, Lossos IS, Kapelushnik J, Nagler A, Naparstek E, Kramer MR, Lafair J, Engelhard D, Or R. Use of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant recipients. *Acta Haematol* 1998;99:22-6.
- 125.** White P, Bonacum JT, Miller CB. Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:681-7.
- 126.** Campbell JH, Blessing N, Burnett AK, Stevenson RD. Investigation and management of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation: An eight year review. *Thorax* 1993;48:1248-51.
- 127.** Huinga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, Raad I, Darwish AA, Champlin RE. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:975-9.
- 128.** Joos L, Chhajed PN, Wallner J, Battegay M, Steiger J, Gratwohl A, Tamm M. Pulmonary infections diagnosed by BAL: A 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir Med* 2007;101:93-7.
- 129.** von Eiff M, Zuhlsdorf M, Roos N, Thomas M, Buchner T, van de Loo J. Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: Clinical usefulness of non-invasive bronchoscopic procedures. *Eur J Haematol* 1995;54:157-62.
- 130.** Velez L, Correa LT, Maya MA, Mejia P, Ortega J, Bedoya V, Ortega H. Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: Analysis of a protocol. *Respir Med* 2007;101:2160-7.
- 131.** Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, Vincent F, Hamidfar R, Moreau D, Mohammedi I, Epinette G, Beduneau G, Castelain V, de Lassence A, Gruson D, Lemiale V, Renard B, Chevret S, Schlemmer B. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: Prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008;36:100-7.

- 132.** Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001;56:115-20.
- 133.** Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol* 2008;87:291-7.
- 134.** Boersma WG, Erjavec Z, van der Werf TS, de Vries-Hosper HG, Gouw AS, Manson WL. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies: BAL versus PSB and PBAL. *Respir Med* 2007;101:317-25.
- 135.** Starobin D, Fink G, Shitrit D, Izbicki G, Bendayan D, Bakal I, Kramer MR. The role of fiberoptic bronchoscopy evaluating transplant recipients with suspected pulmonary infections: Analysis of 168 cases in a multi-organ transplantation center. *Transplant Proc* 2003;35:659-60.
- 136.** Jimenez P, Saldias F, Meneses M, Silva ME, Wilson MG, Otth L. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest* 1993;103:1023-7.
- 137.** Manali E, Papadopoulos A, Tsiodras S, Polychronopoulos V, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. The impact on community acquired pneumonia empirical therapy of diagnostic bronchoscopic techniques. *Scand J Infect Dis* 2008;40:286-92.
- 138.** Facciolongo N, Patelli M, Gasparini S, Lazzari Agli L, Salio M, Simonassi C, Del Prato B, Zanoni P. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;71:8-14.
- 139.** Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe complications of bronchoscopy. *Respiration* 2008;76:429-33.
- 140.** Svensson T, Lundstrom KL, Hoglund M, Cherif H. Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing respiratory tract infections in patients with hematological malignancies: Are invasive diagnostics still needed? *Ups J Med Sci* 2017;122:56-60.
- 141.** Seneviratna A, O'Carroll M, Lewis CA, Milne D. Diagnostic yield of bronchoscopic sampling in febrile neutropenic patients with pulmonary infiltrate and haematological disorders. *Intern Med J* 2012;42:536-41.
- 142.** Bonatti H, Pruett TL, Brandacher G, Hagspiel KD, Housseini AM, Sifri CD, Sawyer RG. Pneumonia in solid organ recipients: Spectrum of pathogens in 217 episodes. *Transplant Proc* 2009;41:371-4.
- 143.** Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, El Moussaoui R, Groenwold RH, Prins JM, Hoepelman AI. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:763-8.
- 144.** Cecere LM, Rubenfeld GD, Park DR, Root RK, Goss CH. Long-term survival after hospitalization for community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Respiration* 2010;79:128-36.
- 145.** Mortensen EM, Metersky ML. Long-term mortality after pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:319-24.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jonas Deißler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Differentialagnostik mittels bronchoalveolärer Lavage bei nierentransplantierten Patienten mit Verdacht auf pulmonale Infektion / Differential diagnosis using bronchoalveolar lavage in kidney transplant patients with suspected pulmonary infection“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich möchte zum Abschluss dieser Arbeit einigen Menschen meinen Dank aussprechen. Dieser gilt zuerst PD Dr. med. Johannes Waiser, der sich als exzellenter Betreuer und Doktorvater erwiesen hat, sich sehr um die Vervollständigung bemüht und selber keine Mühe gescheut hat.

Darüber hinaus möchte ich gerne PD Dr. med. Oliver Staeck und Dr. med. Dmytro Khadzhynov danken, die mir sehr geholfen haben bei der statistischen Analyse der Daten.

Ein sehr großer Dank geht an meine Eltern, Gabriele und Wolfram, die mich in allem immer unterstützt haben und mir bei allen Mühen des Studiums und der Doktorarbeit zur Seite standen.