

Wie profitieren Mikroorganismen von einer abgeschwächten Immunabwehr?¹

Milos Opravil, Zürich

Zusammenfassung

Im Verlauf der Evolution haben Infektionserreger verschiedene Wege gefunden, der Immunabwehr zu entgehen. Eine von Viren – z. B. Herpesviren oder HIV – genutzte Strategie ist das Einbringen der genetischen Information in die befallenen menschlichen Zellen, die dann chronisch infiziert bleiben. Gewisse Bakterien oder Parasiten vermögen zudem in den Makrophagen oder abgekapselt in einer Gewebszyste während des ganzen Lebens zu persistieren, ohne Symptome zu verursachen. Häufige Mutationen und Antigenvariation können die Erkennung durch das Immunsystem zusätzlich behindern. Schliesslich können auch die Zellen des Immunsystems selbst befallen werden, wodurch die Immunabwehr direkt oder indirekt behindert wird.

Bei Immunschwäche kann sich eine Infektion leichter etablieren, auch mit Erregern, die normalerweise nicht pathogen sind. Häufig finden zudem Reaktivierungen latenter Infektionen statt. Schwere und chronische Krankheitsverläufe sind die Regel. Ohne wirksame Hilfe des Immunsystems können die Erreger trotz Antibiotikagabe nur unvollständig eliminiert werden. Die besseren Bedingungen für die Vermehrung der Mikroorganismen unterstützen die Entstehung von Resistenzen und erschweren die Therapie.

How do microorganisms profit from immune deficiency?

In the course of evolution, microorganisms found different ways to escape the immune defence. One of the viral strategies is the introduction of their genetic information into chronically infected human cells, as shown for the herpes viruses and HIV. Some bacteria or parasites can persist in the macrophages or in a cyst during the whole life without causing any symptoms. Frequent mutations and antigenic shift can additionally impair the recognition by the immune system. The cells of the immune system itself may also become infected which will directly or indirectly damage the immune defence.

Immune deficiency will facilitate the establishment of an infection, even by microorganisms that are usually not pathogenic. Additionally, reactivations of latent infections occur frequently and lead to serious and chronic diseases. Without the adequate functioning of the immune system, antibiotic treatment alone will not be able to eliminate the microbes. Moreover, better conditions for the growth of microorganisms will promote the development of resistance with further impairment of the treatment effect.

1 EINLEITUNG

Der modernen Medizin ist es in erster Linie zu verdanken, dass die durchschnittliche Lebenserwartung in den westlichen Ländern zwischen 75 und 80 Jahren liegt. Die Effizienz der heutigen Medizin macht es möglich, dass früher tödliche Krankheiten behandelbar werden, wie gewisse Krebsleiden oder Organversagen, die dank der Transplantation fremder Organe überwunden werden können. Diese Erfolge sind aber

häufig dadurch erkauft, dass die körpereigene Immunabwehr vorübergehend oder dauernd beeinträchtigt wird. Aufgrund der Erfahrungen mit diesen Patienten, aber auch aufgrund der weiter wachsenden Zahl der HIV-Infizierten mit einer eingeschränkten Immunabwehr lernen wir, dass die Interaktion zwischen Infektionserregern und dem menschlichen Immunsystem ein faszinierender, wenn auch höchst komplexer Prozess ist. Die einfache Vorstellung, eine Infektion führe ent-

¹ Antrittsvorlesung vom 10. Juni 1995 als Privatdozent an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

weder zum Tod oder werde vom Organismus vollständig überwunden, muss heute grundlegend erweitert werden. Wir wissen, dass gewisse Infektionen völlig unbemerkt erworben werden und sich erst Jahre später manifestieren können. Andererseits realisieren wir, dass das Verschwinden der klinischen Symptome nicht unbedingt das Ende einer Infektion bedeutet.

Gewisse Mikroorganismen haben die Eigenschaft, trotz klinischer Heilung in geringer Anzahl im Körper zu persistieren und später ein Wiederaufflackern der Beschwerden zu verursachen. Andere Erreger – wie beispielsweise das Hepatitis B-Virus – bewirken eine chronische Infektion, deren Bekämpfung durch das Immunsystem mehr Schaden anrichtet als die Infektion selbst. Gewisse Viren schliesslich können sogar an der Krebsentstehung beteiligt sein. Ich werde im folgenden anhand von Beispielen einige dieser Mechanismen erklären und zeigen, wie diese Erreger durch ein geschwächtes Immunsystem begünstigt werden und wie wir das verhindern können. Um die Krankheiten zu verstehen, müssen jedoch vorerst gewisse Prinzipien der menschlichen Immunabwehr erklärt werden.

2 DIE MENSCHLICHE IMMUNABWEHR

2.1 Verschiedene Abwehrstufen

Der menschliche Körper besitzt mehrere Stufen der Abwehr gegen Mikroorganismen. Dabei unterscheiden wir einerseits Abwehrmechanismen, die von Geburt an vorhanden sind und **unspezifisch** wirken. Zusätzlich hat der Körper die Möglichkeit, nach Kontakt mit einem fremden Antigen **spezifische** Abwehrmassnahmen zu treffen, die dann aber nur gegen dieses Antigen wirksam sind.

Eine erste Abwehrstufe bildet die **Körperoberfläche**, wobei insbesondere die Schleimhäute recht ausgeklügelte Abwehrmechanismen besitzen. Die zweite Stufe bildet das humorale² und das zelluläre Immunsystem. Der **humorale** Anteil besteht aus dem Komplementsystem³ und einer ganzen Reihe von hormonartigen Substanzen wie u. a. Interleukinen, TNF (tumor necrosis factor) und Interferonen. Dazu kommen die spezifischen Immunglobuline. Die **zelluläre** Immunabwehr schliesslich besteht aus Zellen, die die Erreger auffressen oder zerstören, sowie aus den spezifischen T-Lymphozyten, auf die später noch einzugehen ist.

² Humoral: die Körpersäfte betreffend (Blut, Lymphe).

³ Im Blutplasma und in Körperflüssigkeiten enthaltene Gruppe von 11 Proteinen (9 Komplemente und 2 ergänzende Proteine) unterschiedlicher Struktur, die in ihrer Gesamtheit eines der Abwehrsysteme des Körpers bilden.

⁴ Die weissen Blutkörperchen werden in Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten unterteilt. Je nach Färbverhalten ihrer Granula werden die Granulozyten ihrerseits in neutrophile, eosinophile und basophile Zellen unterteilt.

2.2 Abwehr auf der Stufe der Schleimhaut

Ein ausgezeichnetes Beispiel für die mechanische Abwehr liefern die mit ca. 5 µm langen Zilien besetzten Epithelzellen der Luftwege (TOEWS, 1993). Jede Zelle besitzt etwa 200 Zilien, die 12- bis 14mal pro Sekunde synchron schlagen. Die Schlagbewegung ist gegen den Mund gerichtet und befördert den Schleim und alle fremden Partikel, die darauf haften bleiben, mit einer Geschwindigkeit von 6 mm pro Minute nach aussen. Dabei erfolgt die Räumung (Clearance) erstaunlich schnell: nach 30 Minuten ist die Luftröhre von der Hälfte der Partikel gereinigt. – Ein anderes Beispiel ist die Säureproduktion im Magen, wodurch viele Mikroorganismen direkt geschädigt werden.

2.3 Zelluläre Abwehr

Die unspezifische zelluläre Abwehr wird in erster Linie durch die Granulozyten wahrgenommen, die zu den weissen Blutkörperchen⁴ gehören. Eine Untergruppe von ihnen, die neutrophilen Granulozyten, sind Phagozyten, die die Mikroorganismen aufnehmen und mittels der Lysosomen verdauen. Die eosinophilen Granulozyten wirken ähnlich, geben aber den Inhalt ihrer Granula nach aussen ab und sind insbesondere gegen Organismen gerichtet, die zu gross sind, um in die Zelle aufgenommen zu werden. Deshalb finden wir eine Erhöhung ihrer Zahl (Eosinophilie) im Zusammenhang mit grossen Erregern wie den intestinalen Würmern.

Die spezifische zelluläre Abwehr ist erworben und hängt eng mit der Fähigkeit des Immunsystems zusammen, «selbst» und «fremd» unterscheiden zu können. Diese Unterscheidung ist essentiell, denn würden sich die potenten Abwehrzellen gegen körpereigene Strukturen richten, wäre eine weitgehende Zerstörung der eigenen Organe nicht zu vermeiden. Die Erkennung von «fremd» wird dadurch ermöglicht, dass praktisch jede Zelle an ihrer Oberfläche Gewebsantigene, sog. «major histocompatibility» (MHC)-Antigene trägt. Diese sind als Ausdruck der biologischen Individualität bei jedem Menschen unterschiedlich. Trägt eine Zelle fremde MHC-Antigene, werden diese durch die erworbene zelluläre Immunabwehr erkannt, und die Zelle wird zerstört. Hingegen werden Zellen mit eigenen MHC-Merkmalen toleriert. Zudem spielen die MHC-Strukturen aber auch eine wichtige Rolle bei der Erkennung und Bekämpfung von Mikroorganismen.

Die meisten in den Körper eindringenden Bakterien und Parasiten werden durch die Makrophagen aufgenommen und mittels der Lysosomen zu Peptiden (kurzen Ketten von Aminosäuren) bzw. Antigenen abgebaut. Damit solche Peptide eine Immunantwort auslösen können, müssen sie durch die Makrophagen, die dann als «antigen-präsentierende Zellen» bezeichnet werden, den CD4-T-Lymphozyten⁵ in einer ganz bestimmten Art präsentiert werden. Eine Erkennung durch die CD4-T-Lymphozyten ist nämlich nur dann möglich, wenn die Antigene in Verbindung mit den MHC-Molekülen des Typs II treten und als Antigen-MHC-Komplex an die Oberfläche der antigen-präsentierenden Zellen ausgeschleust werden. Dabei finden sich MHC II-Moleküle weitgehend nur an den antigen-präsentierenden Zellen. Allerdings gehen nur wenige Peptide eines abgebauten Mikroorganismus eine Bindung mit den MHC II-Molekülen ein (sog. immundominante Peptide); der grösste Teil produziert keine Immunantwort. Somit ist die Erkennung der seltenen immundominanten Peptide durch die CD4-T-Lymphozyten entscheidend für die Einleitung einer zellulären Immunabwehr. Die derart stimulierten CD4-Zellen spielen anschliessend eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung der weiteren Immunabwehrschritte, so z. B. der zytokin-vermittelten Entzündungsreaktion und der Produktion von Antikörpern, weshalb sie auch als «Helfer-T-Lymphozyten» bezeichnet werden (Abb. 1).

Die Tatsache, dass CD4-T-Lymphozyten Antigene nur erkennen können, wenn diese an MHC II gebunden sind, dient vermutlich als Schutzmassnahme gegen eine unspezifische Aktivierung durch frei zirkulierende, lösliche Antigene. Da die MHC-Strukturen bei allen Menschen unterschiedlich sind, ist auch die Verbindung zwischen MHC und den immundominanten Peptiden unterschiedlich gut. Die Antigenpräsentation variiert deshalb von Mensch zu Mensch, und unser MHC-Typ bestimmt die Qualität und Quantität der Immunantwort gegen ein bestimmtes Antigen. Dies erklärt zum Teil die individuell unterschiedliche Anfälligkeit oder Resistenz gegenüber einem bestimmten Infektionserreger oder das unterschiedliche Ansprechen auf Impfungen. Andererseits kann bei einem immundominanten Peptid bereits eine einzige Mutation die dreidimensionale Proteinstruktur derart verändern, dass es nicht mehr gleich gut an das MHC-Mole-

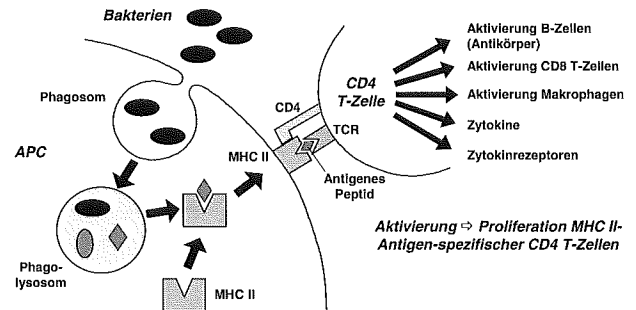


Abb. 1. Die antigen-präsentierende Zelle (APC) nimmt in den Körper eindringende Mikroorganismen in ein Phagosom auf und baut sie mittels der Lysosomen im Phagolysosom ab. Eine Erkennung durch das zelluläre Immunsystem ist nur möglich, wenn die abgebauten mikrobiellen Bestandteile (antigene Peptide) an die Typ II-MHC-Moleküle (MHC II) gebunden, an die Oberfläche der Makrophagen ausgeschleust und so den CD4-T-Lymphozyten präsentiert werden. Diese werden dadurch aktiviert und lösen weitere Schritte der Immunabwehr aus.

Fig. 1. The antigen presenting cell (APC) takes up microorganisms and destroys them by means of the lysosomes. The recognition by the cellular immune system is only possible when the digested microbial antigens bind to MHC type II molecules (MHC II), reach the surface of the cell and are presented to CD4-T-lymphocytes. The latter become activated and initiate further steps of the immune defence.

kül gebunden und folglich von den T-Lymphozyten nicht mehr erkannt wird.

Im Gegensatz zum vorher beschriebenen Prinzip können gewisse Bakterien oder Parasiten innerhalb der Makrophagen und anderen Zellen überleben und sich sogar intrazellulär vermehren (z. B. Bakterien wie Salmonellen, Listerien, Mykobakterien und Chlamydien oder das Sporentierchen *Toxoplasma gondii*⁶). Die zelluläre Immunantwort verhält sich in einem solchen Fall etwas anders. Die innerhalb der infizierten Zellen vorhandenen mikrobiellen Antigene binden sich an die MHC-Moleküle vom Typ I, die von praktisch allen kernhaltigen Zellen exprimiert werden. Ähnlich verhält es sich mit virusinfizierten Zellen, die neue Viren produzieren und ebenfalls Komplexe aus viralen Antigenen und MHC I an ihrer Oberfläche exprimieren. Diese Komplexe werden von den CD8-T-Lymphozyten erkannt, und die zytotoxische Antwort der CD8-Lymphozyten führt zur direkten Zerstörung der infizierten Zelle. Da die aktivierten CD8-Lymphozyten nur auf ein bestimmtes Antigen spezifisch reagieren,

⁵ Die Lymphozyten werden im Wesentlichen in B- und T-Lymphozyten unterteilt. Die letzteren werden je nach ihren Oberflächenmarkern (z. B. CD4 oder CD8) in weitere Untergruppen mit jeweils unterschiedlicher Funktion eingeteilt.

⁶ *T. gondii* entwickelt sich in der Hauskatze und verwandten Arten als Hauptwirten zyklisch, mit Wechsel zwischen geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Vermehrung, in Dünndarmzellen (Toxoplasmose). Bei anderen Tieren und dem Menschen als Zwischenwirten können sich die Toxoplasmen nur azyklisch (ungeschlechtlich) vermehren (s. 4.5).

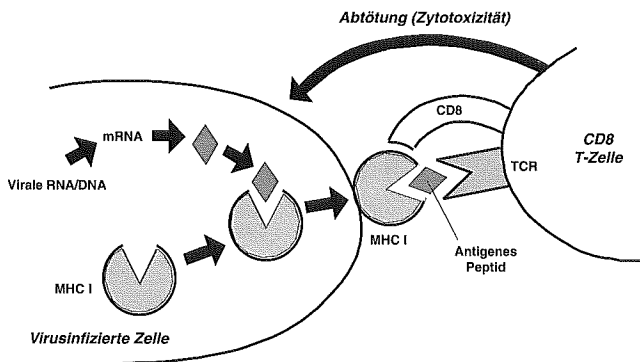


Abb. 2. Die Abtötung einer virusinfizierten Zelle erfolgt durch die zytotoxischen CD8-T-Lymphozyten, die an der Oberfläche einer infizierten Zelle Komplexe aus viralen Antigenen und MHC I erkennen. Für die Erkennung werden der T-Zell-Rezeptor (TCR) und der CD8-Rezeptor benötigt.

Fig. 2. The killing of a virus infected cell is accomplished by cytotoxic CD8-T-lymphocytes that recognize complexes of viral antigens and MHC type I presented on the surface of the infected cell. The T cell receptor (TCR) and the CD8 receptor are essential for the recognition.

werden auch nur diejenigen Zellen spezifisch abgetötet, die infiziert sind und dieses Antigen exprimieren (Abb. 2).

3 URSACHEN FÜR EINE STÖRUNG DER IMMUNFUNKTION

Obwohl die verschiedenen Komponenten unserer Immunabwehr eine gewisse Unabhängigkeit gegenüber Störeinflüssen garantieren, braucht es in der Regel die Zusammenarbeit der zellulären und der hier im Detail nicht besprochenen humoralen Anteile, damit das Immunsystem normal funktioniert. Ich möchte nun einige Möglichkeiten aufzeigen, wie die Funktion des Immunsystems gestört werden kann.

Alter und Infektionskrankheiten

Es ist eine bekannte Tatsache, dass alte Personen häufiger verschiedene Infektionskrankheiten durchmachen. Und tatsächlich lässt sich labormässig auch eine verminderte Funktion vorwiegend des zellulären Immunsystems nachweisen. Die Anfälligkeit für Infektionskrankheiten im Alter ist allerdings multifaktoriell, da veränderte Organstrukturen ebenfalls eine Rolle spielen. Dazu kommen eine verzögerte Diagnosestellung aufgrund der sozialen Isolation sowie die Möglichkeit von Epidemien im Rahmen der Alters- oder Pflegeheime.

Ernährung und Immunsystem

Den Einfluss der Ernährung auf die Funktion des Immunsystems zumindest im Alter illustriert eine von CHANDRA (1992) publizierte Studie. 96 Personen, die mindestens 65jährig waren und keine chronischen Krankheiten hatten, wurden in zwei zufällige, gleich grosse Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe wurde mit zusätzlichen Gaben von Vitaminen und Spurenelementen in physiologischen Dosen behandelt, die andere erhielt nur ein unwirksames Placebo. Obwohl alle Personen zu Beginn gesund waren, hatten im Durchschnitt 5% bis 20% bereits vor der Behandlung erniedrigte Blutspiegel verschiedener Vitamine und Spurenelemente. Nach 12 Monaten wies die behandelte Gruppe nicht nur eine labormässig verbesserte Immunfunktion auf, sondern zeigte auch signifikant weniger Krankheitstage aufgrund von Infektionen sowie weniger Tage mit Antibiotika-Einnahme.

Glucocorticoide⁷ und Immunabwehr

Die Erhöhung des Infektrisikos im Rahmen einer Behandlung mit Glucocorticosteroiden zeigt die Nachanalyse von 71 klinischen randomisierten Studien. Im Vergleich zu Placebo-Empfängern hatten mit Steroiden behandelte Patienten ein signifikant höheres Risiko sowohl für Infektionskrankheiten generell als auch für tödliche Infektkomplikationen. Die Analyse ergab, dass keine erhöhte Infektanfälligkeit bei Patienten vorlag, die entweder weniger als 10 mg des synthetischen Glucocorticoids Prednison pro Tag oder eine Kumulativdosis von weniger als 700 mg erhielten (STUCK et al., 1989).

Immunsuppression nach Transplantation

Ein transplantiertes Organ wird von den T-Lymphozyten als fremd erkannt; sie versuchen es abzustossen. Um die Abstossung zu verhindern, muss das zelluläre Immunsystem des Patienten deshalb lebenslang unterdrückt werden. Die unmittelbar nach der Operation begonnene Immunsuppression bringt eine akute Infektgefährdung mit sich.

Anfänglich besteht die Immunsuppression aus der Kombination mehrerer Mittel, wobei die Dosis bereits während des Spitalaufenthalts teilweise reduziert wird. Bei Auftreten einer Abstossungsreaktion müssen aber stossweise wieder stärkere Immunsuppressiva eingesetzt werden. Zwischen dem 3. und 6. Monat erfolgt bei gutem Verlauf eine weitere, schrittweise Reduktion der Immunsuppressiva (Abb. 3). In erster Linie betrifft dies das Prednison, welches beispielsweise

⁷ Steroidhormone aus der Nebennierenrinde wie Cortison, Cortisol u. a.

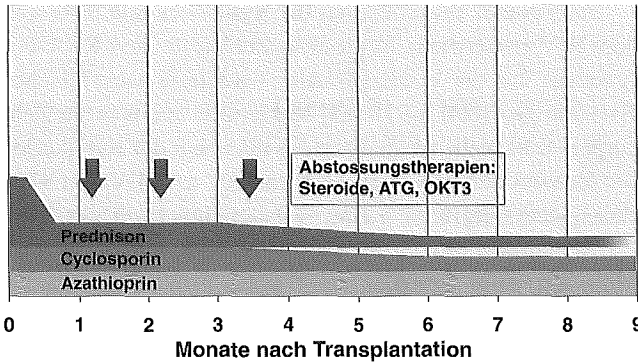


Abb. 3. Schematische Darstellung der Immunsuppression, die nach einer Organtransplantation die Abstoßung des Transplantats verhindert.

Fig. 3. Schematic course of the immune suppression which after an organ transplantation prevents the rejection of the transplant.

se nach einem Jahr bei 60% der Herz-Transplantierten ganz gestoppt werden kann. Auch die Cyclosporin-Dosis⁸ wird in der Regel reduziert und je nach Blutspiegel angepasst. Auf die daraus resultierende Infektgefährdung wird weiter unten eingegangen.

4 WIE ENTGEHEN MIKROORGANISMEN DER ERKENNUNG DURCH DAS IMMUNSYSTEM?

4.1 Infektionen mit Varizella-Zoster- und Herpes simplex-Virus

Bei der Infektabwehr entscheidet nicht nur das Immunsystem, sondern auch der Erreger über das weitere Schicksal der Infektion. Dabei hat besonders die Gruppe der Herpesviren⁹ erstaunliche Fähigkeiten entwickelt, sich der Vernichtung durch das Immunsystem zu entziehen.

Das *Varizella-Zoster-Virus* ist ein eindrückliches Beispiel dafür. Die Erstinfektion mit dem Virus geschieht durch das Einatmen (Tröpfcheninfektion). Anschließend werden die Viren via Blut im ganzen Körper verteilt und bewirken nach zwei Wochen auf der Haut die charakteristischen Bläschen der **Windpocken**. Im Verlauf der Abheilung ziehen sich die Viren rückwärts durch die sensiblen Nervenfasern in die Spinal-Ganglien zurück und bleiben in den Nervenzellen lebenslang vorhanden. Bei einer eventuellen Reaktivierung bewegen sie sich dann wieder vorwärts durch die Nervenfa-

sern in die Haut und verursachen dort im Versorgungsgebiet des betroffenen Nervs die **Gürtelrose**. Bezeichnenderweise ist die Häufigkeit der Gürtelrose bei Personen erhöht, deren zelluläre Immunität eingeschränkt ist, was auch die relative Zunahme im Alter erklärt.

Dieses Verhalten einer Virusinfektion wird durch die *virale Latenz* ermöglicht. Im Gegensatz zum Normalfall einer selbst-limitierenden Infektion gibt es Fälle von chronischen Virusinfektionen, bei denen infektiöse Viren aus dem Wirt dauernd isoliert werden können. Bei einer latenten Infektion hingegen wird kein infektiöses Virus produziert. Dafür verbleibt aber in gewissen Körperzellen die genetische Virusinformation, sei es extrachromosomal wie bei *Herpes simplex-Virus* (das Fieberbläschen verursacht) oder als integrierter Bestandteil der zelleigenen Chromosomen, wie beim Epstein-Barr-Virus¹⁰. Erst bei Reaktivierung können infektiöse Viren wieder nachgewiesen werden, meist im Zusammenhang mit einem klinischen Rückfall.

Welche Möglichkeiten bestehen nun für die Viren, der Erkennung durch das Immunsystem mit Zerstörung der virusproduzierenden Zelle zu entgehen? Ein gut untersuchtes Beispiel ist das *Herpes simplex-Virus* (HSV). Die Akutinfektion mit typischerweise auftretenden Fieberbläschen ist dadurch charakterisiert, dass die virusproduzierenden Zellen zerstört werden. Die gleichzeitige Infektion der sensiblen Nervenganglien scheint hingegen anders zu verlaufen. Da die Nervenzellen kein MHC exprimieren, entgeht eine Infektion dieser Zellen der Erkennung durch das zelluläre Immunsystem, so dass sich in ihnen eine latente Infektion etablieren kann. Während dieser Latenz ist die Produktion viraler Proteine weitgehend stillgelegt, denn es wird nur eine einzige Region des Herpes-Genoms transkribiert. Diese sogenannten «latency-associated transcripts» (LAT) kodieren keine Proteine, und dies ist ein zweiter Grund, warum das Immunsystem die Präsenz von HSV in latent infizierten Nervenzellen nicht erkennen kann. Die übrigen Mitglieder der Herpesgruppe, insbesondere das Varizella-Zoster- und das Zytomegalievirus, bedienen sich eines analogen Mechanismus.

Da die ganze Gruppe der Herpesviren selbst das gesunde Immunsystem sehr effektiv umgehen kann, ist es naheliegend, dass dies bei immungeschwächten Patienten noch leichter möglich ist.

⁸ Cyclosporin ist ein zyklisches Peptid, das aus einem Bodenpilz isoliert wird und das die Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten hemmt, ohne die Abwehr gegen bakterielle Infektionen wesentlich zu schwächen.

⁹ Herpesviren sind ikosaedrische Viren mit doppelsträngiger DNA, die von einer Hülle aus Lipo- und Glykoproteinen mit Oberflächenfortsätzen umgeben sind. Sie beschränken sich auf ektodermale Gewebe, besonders Schleimhäute, und haben eine Affinität zu Nerven.

¹⁰ Zu den Herpesviren gehörender Erreger der infektiösen Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber).

4.2 Zytomegalievirus

In der Normalbevölkerung wird das Zytomegalievirus vorwiegend mit Speichel oder durch Geschlechtskontakt übertragen und verläuft asymptomatisch oder verursacht ein mononukleose-ähnliches Krankheitsbild. Etwa 30% der jungen Erwachsenen und 50–60% der über 50jährigen haben positive Antikörper als Zeichen einer durchgemachten Infektion. Nach durchgemachter Infektion verbleibt das Virus in einer latenten Form in den weissen Blutkörperchen, und zwar in den zirkulierenden Monozyten.

Das Zytomegalievirus kann deshalb auch mit einer Transfusion übertragen werden und führt pro Einheit Blut bei 1–2% der seronegativen Empfänger zu einer Serokonversion. Andere Infektquellen sind transplantierte Organe. Dabei ist bezeichnend, dass die Viren weder aus dem Blut noch aus dem Spenderorgan kultiviert werden können, denn sie liegen darin nur in der latenten Form vor. Einmal im Empfänger angelangt, kommt es zur Reaktivierung und Produktion neuer Viren.

4.3 HIV-Infektion

Eine ganz andere Viruskrankheit, nämlich die HIV-Infektion, muss im Zusammenhang mit Immunschwäche fast zwangsläufig erwähnt werden. An dieser Stelle möchte ich das HIV¹¹ aber nur zur Illustration einer weiteren viralen Strategie zur Behinderung der Immunabwehr benutzen.

Neuere Untersuchungen zeigen eine erstaunliche Dynamik der HIV-Infektion. Die Halbwertszeit des Überlebens von HIV im Plasma wie auch diejenige der infizierten CD4-Lymphozyten beträgt lediglich 2 Tage, d. h. dass jeden Tag etwa 30% aller im Plasma vorhandenen Viren vernichtet und wieder neu produziert werden, was mehr als 100 Millionen Viruspartikeln pro Tag entspricht (HO et al., 1995). Gleichzeitig werden etwa zwei Milliarden CD4-Lymphozyten jeden Tag zerstört und neu produziert, was etwa 5% der gesamten CD4-Population entspricht. Diese Zahlen veranschaulichen, mit welcher enormen Geschwindigkeit das zelluläre Immunsystem die infizierten Zellen zerstört. Gleichzeitig wird aber auch verständlich, welche Belastung die chronisch verlaufende HIV-Infektion für das Immunsystem darstellt. Eigentlich ist es erstaunlich, dass diese hohe Rate an Zerstörung und Neuproduktion von Schlüsselzellen des Immunsystems über 10 oder mehr Jahre andauern kann – die Zeit, die häufig vergeht, bis bei einem HIV-Infizierten die Immunabwehr zusammenbricht.

Ein weiteres Merkmal, das die Retroviren und insbesondere HIV auszeichnet, ist die hohe Fehlerrate ihrer RNA-Polymerase. Bei der Virusreplikation baut diese einen falschen Baustein pro 1000 bis 10 000 Nukleotide ein, was um Zehnerpotenzen mehr ist als beispielsweise bei der Replikation der Herpesviren. Bei einer Genomlänge des HIV von 9700 Basenpaaren ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,9 – 9,7 Mutationen pro Viruskopie. Allerdings sind die meisten Mutanten nicht infektiös oder sonst defekt und werden schnell wieder eliminiert. Gewisse Mutationen können aber auch eine Resistenz gegen Medikamente bewirken und einer solchen Mutante einen Überlebensvorteil verschaffen.

Dies erklärt die eindruckliche Dynamik bei der Ausbreitung von Mutanten, wie hier anhand der Daten eines Patienten illustriert ist. Nach Beginn einer Therapie mit Nevirapin, einem Hemmer der reversen Transkriptase von HIV, kann innerhalb von 2 Wochen ein starker Abfall der HIV-Menge im Plasma beobachtet werden, nämlich um etwa den Faktor 50. Spiegelbildlich steigen dabei die CD4-Lymphozyten an (Abb. 4). Warum diese Kurven wieder zu ihrem Ausgangspunkt zurückkehren, erklärt der untere Teil der Abb. 4. Innerhalb von 6 Wochen besteht die gesamte Viruspopulation, die im Plasma gefunden wird, nur noch aus resistenten Viren, und das Medikament ist dann nicht mehr wirksam (WEI et al., 1995). Die enorme Geschwindigkeit, mit welcher empfindliche Viren durch resistente ersetzt werden, erklärt die Limitationen der bisherigen Therapien, obschon nicht gegen alle Medikamente derart schnell Resistenzen entstehen. In den derzeit laufenden Studien werden deshalb Kombinationstherapien untersucht, von denen wir uns eine langsamere Entwicklung der Resistenzen erhoffen.

4.4 Abwehrmechanismen gegen Phagozyten

Es sind aber nicht nur Viren, die dauernd im Wirt persistieren können. Auch gewisse Bakterien oder Parasiten haben Mechanismen gefunden, die ihnen einen Schutz vor der Vernichtung durch Phagozyten oder Makrophagen bieten.

Die Polysaccharidkapsel gewisser Bakterien wie Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* verhindert die direkte Aufnahme durch die Phagozyten. Erst wenn spezifische Antikörper die Kapsel besetzen, kann die Aufnahme und Zerstörung erfolgen (Abb. 5). Die Mykobakterien andererseits werden zwar durch die Makrophagen in ein Phagosom aufgenommen, ihre starke Zellwand bietet aber einen wirksamen Schutz vor der Verdauung. Ein weiterer Mechanismus

¹¹ Das HIV gehört zu den Retroviren, deren genetische Information als einsträngige RNA gespeichert ist.

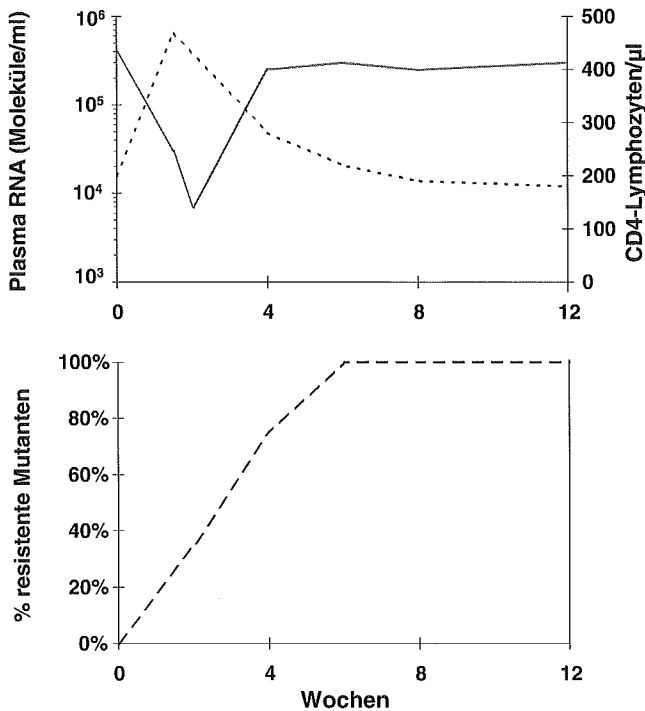


Abb. 4. Verlauf der HIV-Menge im peripheren Blut (ausgezogene Linie, oben) und der CD4-Lymphozytenzahl (kurz gestrichelte Linie, oben) bei einem Patienten, der mit Nevirapin, einem Hemmer der HIV-Replikation, behandelt wurde. Im unteren Teil (lang gestrichelt) ist der Prozentsatz der auf Nevirapin resistenten Viren dargestellt (modifiziert nach WEI et al., 1995).

Fig. 4. Time course of HIV viral load in peripheral blood (solid line, upper panel) and of CD4 lymphocytes count (dashed, upper panel) in a patient treated with nevirapine, an inhibitor of HIV replication. The percentage of nevirapine-resistant virus is shown below (dashed, lower panel). Modified after WEI et al., 1995.

ist die Freisetzung von Substanzen, die die Fusion zwischen den die Verdauungsenzyme enthaltenden Lysosomen und den die Mikroorganismen enthaltenden Phagosomen aktiv hemmen, wie dies für Mykobakterien oder *Toxoplasma gondii* belegt ist. Andere Erreger schliesslich wie *Leishmania*¹² oder das Aussatzbakterium *Mycobacterium leprae* können aus dem Phagosom ins Zytoplasma entweichen und sich dann frei innerhalb des Makrophagen vermehren.

4.5 Toxoplasmose

Die Katze ist der Haupt- oder Endwirt des parasitischen Sporentierchens *Toxoplasma gondii* (vgl. Fussn. 6) und scheidet während der akuten Infektion mit ihrem Kot Oocysten aus, die 10–15 µm gross sind und in feuchter Erde bis

¹² Im Menschen und Wirbeltieren parasitierende Flagellaten.

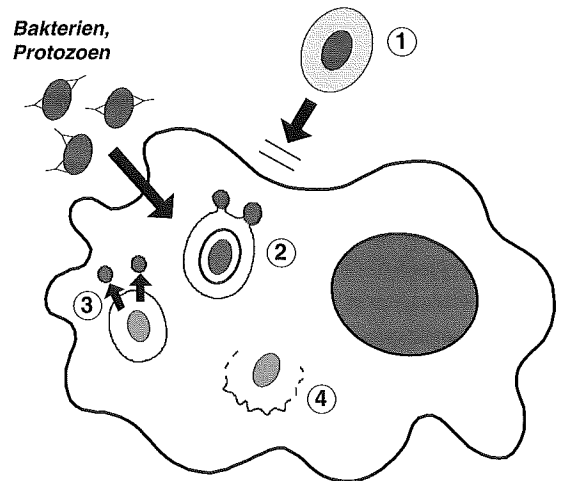


Abb. 5. Mechanismen, mit denen eine Zerstörung der Mikroorganismen durch Makrophagen verhindert wird: (1) eine Polysaccharidkapsel schützt vor der direkten Aufnahme (Pneumokokken); (2) eine starke Zellwand bietet Schutz gegen Verdauung (Mykobakterien); (3) Freisetzung von Substanzen, die die Fusion zwischen Lysosomen und dem Phagosom hemmen (*Toxoplasma gondii*, Mykobakterien); (4) Entweichen aus dem Phagosom ins Zytoplasma (*Leishmania*).

Fig. 5. Mechanisms that prevent the destruction of microorganisms by the macrophages: (1) a polysaccharide capsule protects against the phagocytosis (pneumococci); (2) a strong cell wall protects against the content of the lysosomes (mycobacteria); (3) release of substances that inhibit the fusion between lysosomes and the phagosome (*Toxoplasma gondii*, mycobacteria); (4) escape from the phagosome into the cytoplasm (*Leishmania*).

zu einem Jahr überleben. Zwei bis drei Tage nach der Ausscheidung werden die Oocysten infektiös, nachdem in ihnen eine Sporulation stattgefunden hat. In diesem Stadium stecken sich via Kontamination von Futter, Wasser oder Erde verschiedene Zwischenwirte an, u. a. auch der Mensch. Nach der Aufnahme werden die Parasiten im Darm freigesetzt, machen weitere Entwicklungsschritte durch und verteilen sich durch die Blutbahn überall im Körper. Die Infektion des Menschen wird in der Regel nicht bemerkt; nur 15–20% der Infizierten klagen über milde Beschwerden wie Lymphknotenschwellung und leichtes Fieber. Die einsetzende, vor allem zelluläre Immunreaktion sowie weitere, noch unklare Faktoren bewirken, dass sich die Teilung der Parasiten verlangsamt; eine Abtötung der Toxoplasmen wird aber nicht erreicht. Vielmehr bilden sie Gewebszysten, die bis 0,2 mm gross werden und Tausende von sich langsam teilenden, weitgehend inaktiven Toxoplasmen beinhalten. Diese Pseudozysten finden sich vor allem in der Muskulatur oder im

Gehirn und bilden während des gesamten Lebens ein Reservoir lebender Parasiten.

Die Pseudozysten bilden eine zweite Ansteckungsmöglichkeit, indem sie sich im Fleisch verschiedener Schlachttiere wie Schweine oder Schafe befinden und bei ungenügend gekochtem Fleisch den Menschen infizieren können. Eine letzte Infektionsmöglichkeit besteht schliesslich für den Fetus, da bei einer akuten Infektion der Schwangeren die Erreger durch die Plazenta durchtreten können.

5 INFektionsKRANKHEITEN BEI ABGESCHWÄCHTER IMMUNABWEHR

5.1 Verschiedene Formen der Immunschwäche

Die meisten Bakterien und Pilze vermehren sich ausserhalb der Zellen und werden einerseits durch Antikörper und andere Anteile des humoralen Immunsystems, andererseits durch die unspezifischen Phagozyten – die neutrophilen Granulozyten – bekämpft. Wenn eines dieser Systeme selektiv beeinträchtigt ist wie beim Antikörpermangel oder bei einem medikamentös verursachten Mangel an neutrophilen Granulozyten (Neutropenie), der als Nebenwirkung vieler Krebsbehandlungen auftritt, werden diejenigen Erreger spezifisch begünstigt, die durch das entsprechende System normalerweise bekämpft werden.

Andere Erreger, darunter alle Viren, aber auch gewisse Bakterien oder einzellige Parasiten, vermehren sich innerhalb der Zelle und sind dort für das humorale oder unspezifische Abwehrsystem nicht mehr zugänglich. Der wichtigste Abwehrmechanismus besteht hier daraus, dass die ganze infizierte Zelle zusammen mit den Erregern durch die zelluläre Abwehr abgetötet wird. Demzufolge prädisponiert eine Beeinträchtigung des zellulären Immunsystems, wie wir es typischerweise bei der HIV-Infektion oder bei Immunsuppression nach einer Transplantation vorfinden, das Auftreten anderer, sogenannt opportunistischer Erreger.

5.2 Infektionen nach Organ-Transplantation

Die Infektionen, die nach einer Organ-Transplantation zu erwarten sind, haben eine ganz bestimmte Zeitabhängigkeit (Abb. 6). Im ersten Monat treten vorwiegend bakterielle Infektionen auf, entweder solche, die der Patient bereits vor der Operation hatte und die durch die einsetzende Immunsuppression begünstigt werden, oder aber Spitalinfektionen. Dabei handelt es sich in über 90% um übliche Spitalkeime.

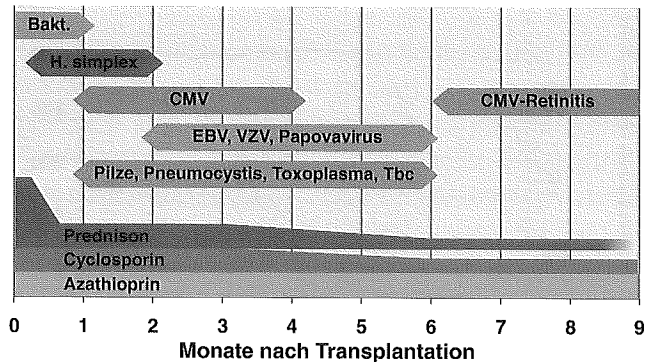


Abb. 6. Zeitlicher Verlauf der nach einer Organtransplantation zu erwartenden Infektionskrankheiten. EBV = Epstein-Barr-Virus. VZV = Varizella-Zoster-Virus. Tbc = Tuberkulose (modifiziert nach RUBIN, 1994).

Fig. 6. Typical time course of infectious diseases after organ transplantation. EBV = Epstein-Barr virus. VZV = Varicella-zoster virus. Tbc = Tuberculosis (modified after RUBIN, 1994).

Die höchste Gefahr für eine Infektion – vorwiegend mit dem Zytomegalievirus (CMV), aber auch mit anderen opportunistischen Viren oder Pilzen – besteht zwischen dem 2. und 6. Monat nach Transplantation. Nicht die tägliche Dosis der Immunsuppressiva ist entscheidend für die Beeinträchtigung der Immunabwehr, sondern die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt erhaltene Gesamtdosis, oder, vereinfacht gesagt, die Gesamtdauer der Immunsuppression. Die meisten opportunistischen Infektionen treten deshalb erst ab dem 2. Monat auf. Eine Ausnahme sind Reaktivierungen von Herpes simplex-Virus (HSV), die schon im 1. Monat stattfinden und wohl damit zusammenhängen, dass HSV generell wesentlich leichter aus seiner Latenzform reaktiviert wird als beispielsweise CMV. Wir alle wissen ja, dass bereits Sonnenstrahlen, Fieber, Stress und andere Faktoren ausreichen, um einen Ausbruch von Fieberbläschen zu bewirken. Nach dem ersten Halbjahr ist der weitere Verlauf individuell sehr unterschiedlich. Bei etwa 75% der Transplantierten kann die Immunsuppression zwischen dem 3. und 6. Monat schrittweise reduziert werden, so dass nach dieser Zeit die Infektgefährdung deutlich abnimmt. Bei etwa 15% der Transplantierten ist dies nicht möglich, da sie wiederholte Abstossungsreaktionen haben, die jeweils mit stärkeren Stössen der Immunsuppressiva behandelt werden müssen. Bei den restlichen 10% muss davon ausgegangen werden, dass sie eine chronische Virusinfektion wie Zytomegalie, Epstein-Barr-Infektion oder Hepatitis haben werden, oder sie werden ein Malignom (Krebs) entwickeln.

Zytomegalievirus-Infektionen nach Organ-Transplantation

Nach einer Organ-Transplantation ist das CMV der wichtigste Infektionserreger. Die typische Manifestation ist ein mononukleose-ähnliches Krankheitsbild mit Fieber und Hepatitis, bei stärkerer Ausprägung jedoch ist die Lungenbeteiligung mit einer interstitiellen Pneumonie besonders gefürchtet.

Dabei ist das Infektrisiko entscheidend vom Serostatus des Spenders und des Empfängers abhängig. Sind beide CMV-negativ, liegt kein Risiko vor. Dagegen zeigen Studien, dass bei der Transplantation einer Niere aus einem seropositiven Spender in einen seronegativen Empfänger in 60–70% eine CMV-Infektion übertragen wird, die in der Regel auch eine klinische Erkrankung bewirkt. Solche Patienten können anschliessend während 2–5 Jahren das Virus in ihrem Speichel oder Urin ausscheiden, auch wenn sie klinisch gesund sind.

Sind beide Spender und Empfänger seropositiv, werden 80–90% der Empfänger eine aktive CMV-Infektion entwickeln, die aber weniger häufig als klinische Erkrankung in Erscheinung tritt. Wie neuere Untersuchungen mittels Restriktionsanalyse der viralen DNA belegen, findet allerdings in nur knapp der Hälfte der Fälle eine Reaktivierung der früheren, latenten Infektion statt. Bei der anderen Hälfte findet eine Superinfektion mit dem Spender-Virus statt. Dieses Beispiel zeigt, dass bei immunsupprimierten Patienten trotz früher durchgemachter Infektion ein zweiter, nur leicht unterschiedlicher Virusstamm nicht abgewehrt werden kann.

Die Infektgefährdung mit CMV wird durch unterschiedliche Immunsuppressiva unterschiedlich begünstigt. Cyclosporin und Steroide vermögen das latente Virus nicht zu reaktivieren. Den stärksten Effekt auf die Reaktivierung aus der Latenz haben Anti-Lymphozyten-Antikörper (OKT3), die für die Therapie der Abstossungsreaktionen verwendet werden.

Im Gegensatz dazu wird die weitere Vermehrung und Ausbreitung eines bereits aktivierten Virus am stärksten durch Cyclosporin begünstigt. Die zeitliche Folge der Immunsuppressiva spielt deshalb eine wichtige Rolle bei der CMV-Reaktivierung. Am gefährlichsten ist die Gabe von Anti-Lymphozyten-Antikörpern, die die latenten Viren zur Replikation bringen, gefolgt von Cyclosporin, das die Immunantwort gegen die nun aktiven Viren hemmt. Dies entspricht der Situation nach einer stärkeren Abstossungskrise, die mit OKT3 behandelt werden musste und nach welcher die Basis-Immunsuppression mit Cyclosporin weitergeführt wird.

Welche Möglichkeiten haben wir nun, die Zytomegalievirus-Infektionen zu verhindern? Ideal wäre die Verwendung von Organen von ausschliesslich seronegativen Spendern, was aber bei der chronischen Organknappheit illusorisch ist. Die Transplantation von seronegativen Organen in seronegative Empfänger und umgekehrt würde die seropositiven Empfänger benachteiligen, da sie dann ja nur seropositive Organe erhalten würden und diese – wie wir vorher gesehen haben – Reinfektionen mit CMV verursachen können. Medikamentös bieten Präparate von CMV-Antikörpern einen teilweisen Schutz. Da die Hauptabwehr jedoch zellulär ist, wirken Antikörper nur unterstützend. Prophylaktisch am besten haben sich Medikamente bewährt, die die Virusvermehrung hemmen, wie Aciclovir oder Ganciclovir. Leider sind alle diese Massnahmen bei der Konstellation mit dem höchsten Krankheitsrisiko, nämlich positiver Spender und negativer Empfänger, generell nur schwach wirksam, können aber bei Personen mit kleinerem Krankheitsrisiko, nämlich Empfängern mit positiven Antikörpern, eine Reaktivierung recht zuverlässig verhindern.

Toxoplasma gondii und Herztransplantation

Die Hälfte der Schweizer Bevölkerung hat eine Toxoplasmose durchgemacht und besitzt somit Pseudozysten mit lebensfähigen Toxoplasmen, die durch intakt funktionierende T-Lymphozyten im Schach gehalten werden. Wird nach einer Transplantation das zelluläre Immunsystem supprimiert, kommt es bei etwa 15% der Patienten mit früher durchgemachter Toxoplasmose zu einer Reaktivierung der Parasiten, die dann schwere Krankheiten wie Pneumonie, Hirnabszesse oder eine disseminierte Infektion verursachen.

Eine spezielle Gefahr besteht zudem bei der Herz-Transplantation. Bei einem seropositiven Spender beinhaltet das Herz Pseudozysten, mit welchen ein seronegativer Empfänger mit grosser Wahrscheinlichkeit angesteckt wird (GOTTESDIENER, 1989). Bei einer solchen Konstellation wird heutzutage routinemässig eine Behandlung mit Pyrimethamin durchgeführt, welche das Auftreten der Krankheitssymptome verhindert.

5.3 Die Immunschwäche bei der HIV-Infektion

Im Verlauf der HIV-Infektion treten viele verschiedene Infektionskrankheiten auf, wobei wir zwischen solchen unterscheiden, die neu erworben werden und solchen, die bereits im Körper latent vorhanden sind und im Rahmen der Immunschwäche reaktiviert werden. Die bei HIV-Infizierten auftretenden mykobakteriellen Erkrankungen eignen sich gut dazu,

die diesen Bakterien aus der Immunschwäche erwachsenen Vorteile zu erklären. Es handelt sich dabei einerseits um den Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis* und andererseits um nicht-tuberkulöse, sog. atypische Mykobakterien, worunter *Mycobacterium avium* complex (MAC) am wichtigsten ist.

Tuberkulose

Die Fähigkeit der Mykobakterien, innerhalb der Makrophagen zu überleben und sich zu vermehren, führt nicht immer zu einer Erkrankung. Nach dem erstmaligen Kontakt mit *Mycobacterium tuberculosis* erfolgt zwar eine latente Infektion, diese wird aber durch ein normal funktionierendes Immunsystem in der Regel eingedämmt, ohne dass wir dabei krank werden. Die Erreger persistieren jedoch lebenslang im Körper und können später reaktiviert werden, insbesondere im Rahmen einer Immunschwäche.

Der Verlauf der Tuberkulose wird an mehreren Stellen durch eine gleichzeitige HIV-Infektion beschleunigt. Nach Kontakt mit dem Erreger besteht bei gesunden Personen während des gesamten Lebens ein Risiko von 10%, an Tuberkulose zu erkranken. Im Gegensatz dazu haben HIV-Infizierte ein jährliches Risiko von 8–10% für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose. Bei Neuinfektion entwickeln sie in bis zu 40% innerhalb weniger Monate eine aktive Krankheit. Laboruntersuchungen mit Restriktionsanalyse erlauben es heute, identische Stämme nachzuweisen und dadurch Epidemien genau abzuklären. Dabei zeigt sich, dass 30–40% der aktiven Tuberkulosen durch die gleichen, klonalen Stämme verursacht sind. Der Anteil der frisch erworbenen Infektionen ist somit wesentlich höher als bisher angenommen wurde.

Der Verlauf der Tuberkulose ist bei HIV-Patienten nicht nur schneller, sondern auch schwerer und umfasst nebst dem Lungenbefall häufig die Verbreitung in weitere Organe. Die atypischen Symptome sowie die kutane Anergie¹³ verzögern die Diagnostik und den Therapiebeginn und fördern dadurch indirekt die weitere Ausbreitung der Infektionskette.

Wie sieht aber die relative Häufigkeit der Tuberkulose und der atypischen Mykobakteriosen bei den HIV-Infizierten aus? Im Rahmen einer prospektiven Prophylaxestudie untersuchten wir 501 Teilnehmer, die zu Beginn keine Mykobakteriose hatten und die relativ stark immungeschwächt waren (OPRAVIL et al., 1995b). Während einer Beobachtungszeit von 12 Monaten wurden 31 Fälle mykobakterieller Erkrankun-

gen diagnostiziert. Überraschenderweise fanden wir nur 6 Fälle von Tuberkulose. Die übrigen 25 Fälle waren nicht-tuberkulöse Mykobakteriosen, wobei MAC mit 22 von 31 Isolaten dominierte, gefolgt von 3 Fällen mit *Mycobacterium genavense*. 84% all dieser Fälle entsprachen einer disseminierten Infektion. Die Symptome einer disseminierten MAC-Infektion mit hohem Fieber, Gewichtsabnahme, Durchfällen und Bauchschmerzen zeigen dabei die klinische Relevanz dieser Erkrankung, welche bei Personen ohne Immunschwäche eigentlich überhaupt nicht bekannt ist.

Mycobacterium avium complex-Infektion

Die Entstehung der MAC-Infektion ist bisher nicht vollständig geklärt. Neuere Untersuchungen sprechen dafür, dass eine frische Ansteckung mit dem praktisch überall in unserer Umwelt vorkommenden Mykobakterium eher vorliegt als die Reaktivierung einer früher erworbenen Infektion. Dies wird folgendermassen begründet: erstens zeigen nur 7–12% Gesunde eine positive Hautreaktion auf MAC-Antigene, was zu tief ist, um die höhere Häufigkeit bei stark immundefizienten Aids-Patienten zu erklären. Zweitens wurden bei HIV-Infizierten keine Antikörper gegen MAC gefunden, was ebenfalls gegen eine vorbestehende, generelle Durchseuchung spricht. Drittens belegen molekularbiologische Untersuchungen, dass lokale Epidemien mit den gleichen Stämmen vorkommen, die beispielsweise sowohl im Warmwassersystem eines Spitals als auch bei Patienten, die im Spital behandelt worden waren, gefunden wurden. Und viertens konnte gezeigt werden, dass in einem beträchtlichen Prozentsatz Mykobakterien in der Pflanzenerde in den Haushalten von HIV-Infizierten gefunden werden, die mit den menschlichen Isolaten weitgehend übereinstimmen.

Die Besiedelung des Darms – und weniger auch der Lunge – ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine spätere Dissemination vergesellschaftet, obwohl bei Patienten mit positiver Blutkultur nicht immer eine frühere Kolonisation im Stuhl oder Sputum nachweisbar ist. Die Interpretation ist, dass MAC von Patienten mit einer starken Immundefizienz aus der Umwelt via Mund frisch aufgenommen wird und sich bei ihnen fast ungehindert ausbreiten kann – dies im Gegensatz zur Normalbevölkerung, bei der die atypischen Mykobakterien offenbar bereits lokal abgewehrt werden können und deshalb keine Erkrankung bewirken.

Zerebrale Toxoplasmose bei HIV-Infizierten

Im Rahmen der durch HIV verursachten Immunschwäche besteht ein beträchtliches Risiko für eine Toxoplasmose-Re-

¹³ Das Fehlen einer Reaktion im Tuberkulin-Hauttest.

aktivierung bei allen denjenigen, die früher eine Toxoplasmose durchgemacht haben. Nach Abfall der CD4-T-Lymphozyten unter 200 Zellen pro μl besteht ein Reaktivierungsrisiko von 13% innerhalb eines Jahres und unter 100 Zellen pro μl ein solches von 20–22%. Dabei findet die Reaktivierung vorwiegend im Gehirn statt und verursacht multiple Hirnabszesse.

Wir begannen deshalb 1991 eine Studie zur medikamentösen Prophylaxe gegen zwei wichtige opportunistische Infektionen: die zerebrale Toxoplasmose und die durch das (normalerweise harmlose) Sporozoon *Pneumocystis carinii* bewirkte Lungenentzündung bei immungeschwächten HIV-Patienten. Dabei verglichen wir die wöchentliche Gabe von Dapson/Pyrimethamin mit den damals üblichen Pentamidin-Inhalationen, welche letztere gegen die Toxoplasmose keinen Schutz bieten.

Die Verlaufsbeobachtung ergab, dass unter Pentamidin-Inhalationen eine Toxoplasmose des Gehirns recht häufig auftrat. Patienten, die die Tabletten mit Dapson/Pyrimethamin einnahmen, waren dagegen weitgehend vor der Reaktivierung einer Toxoplasmose geschützt (OPRAVIL et al., 1995a).¹⁴

Möglicherweise schützt die Prophylaxe mit Dapson/Pyrimethamin aber nicht nur gegen die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie und die Toxoplasmose, sondern auch gegen Erkrankungen mit Mykobakterien. Eine retrospektive Auswertung unserer Prophylaxestudie zeigte nämlich, dass die Häufigkeit mykobakterieller Krankheiten bei Verabreichung von Dapson/Pyrimethamin tiefer lag als bei Pentamidin-Inhalationen (OPRAVIL et al., 1995b).

Da die HIV-Infizierten dem Risiko vieler verschiedener opportunistischer Infektionen ausgesetzt sind, bieten diese Resultate die Hoffnung, dass prophylaktische Therapieschemata gefunden werden können, die mit möglichst wenig Tabletten und vertretbaren Kosten eine möglichst grosse Zahl von Infektionskrankheiten verhindern können.

Die Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlungen bei den HIV-Infizierten wird durch die Zahlen der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie belegt, mit welcher wir seit 1988 u. a. auch das jährliche Auftreten der opportunistischen Krankheiten verfolgen. Seitdem wir die Primärprophylaxe gegen die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie und später gegen die Toxoplasmose eingeführt haben, kam es effektiv zu einer deutlichen Verminderung der Inzidenz dieser zwei Krankheiten (Abb. 7). Leider hat dies aber nicht zur Folge, dass die

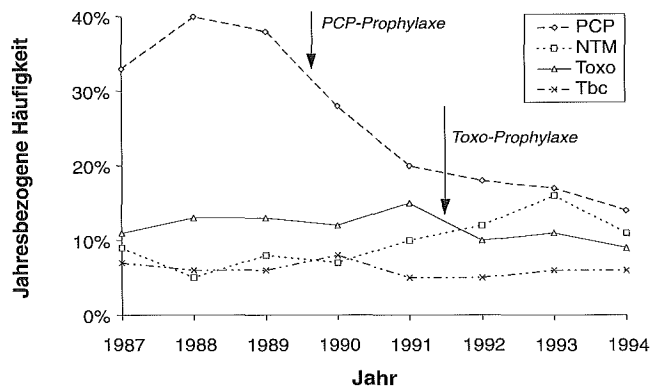


Abb. 7. Jahresbezogene Häufigkeit der Erstepisoden von *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (PCP), zerebraler Toxoplasmose (Toxo), Tuberkulose (Tbc) und disseminierter nicht-tuberkulöser mykobakterieller Erkrankungen (NTM) im Verhältnis zur Gesamtzahl der im jeweiligen Jahr lebenden AIDS-Patienten, die in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie erfasst waren (Schweizerische HIV-Kohortenstudie, Koordinationszentrum Lausanne, Januar 1996).

Fig. 7. Yearly occurrence of the initial episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), cerebral toxoplasmosis (Toxo), tuberculosis (Tbc), and disseminated non-tuberculous mycobacterial diseases (NTM) in relation to the number of AIDS patients living in the corresponding year and registered in the Swiss HIV Cohort Study (Swiss HIV Cohort Study, Coordinating Center Lausanne, January 1996).

HIV-Infizierten gesunder werden, sondern es findet eine relative wie auch absolute Verlagerung zu anderen Krankheiten statt. So hat beispielsweise die Inzidenz der nicht-tuberkulösen Mykobakteriosen in den letzten Jahren zugenommen, wahrscheinlich als Ausdruck des zunehmend längeren Überlebens mit deutlich erniedrigten CD4-Lymphozytenzahlen. Zurzeit sind Bestrebungen im Gange, die medikamentöse Prophylaxe auch auf diese Krankheiten auszudehnen.

6 SCHLUSSFOLGERUNG

Im ärztlichen Alltag ergeben sich somit wichtige Konsequenzen. Die bewusst medikamentös eingeleitete Immunsuppression sollte so schwach und so kurz wie möglich sein. Bei der HIV-Infektion sollte die Entwicklung einer schweren Immunschwäche so lange wie möglich verhindert oder verzögert werden – beispielsweise durch geeignete medikamentöse Therapien.

Bei Krankheitssymptomen bei immungeschwächten Patienten muss die Diagnostik früh und breit erfolgen und soll

¹⁴ Anmerkung der Redaktion: Kürzlich wurde Herrn Dr. Opravil für diese Arbeit der Pfizer-Forschungspreis 1996 für das Fachgebiet Infektiologie zugesprochen.

auf einer rationalen Beurteilung der Risikosituation und des möglichen – mitunter ungewöhnlichen – Erregerspektrums beruhen. Nur so werden unnötige Therapieverzögerungen vermieden. In speziellen Situationen leistet eine antimikrobielle Prophylaxe einen wichtigen Beitrag zum Wohl des Patienten.

In der Zukunft sind weitere Fortschritte in den Bereichen neue Medikamente, Immunmodulation und Immunrestitution zu erwarten; heute sind sie aber erst Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen.

7 LITERATUR

- CHANDRA, R.K. 1992. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. – *Lancet* 340, 1124–1127.
- GOTTESDIENER, K.M. 1989. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. – *Ann. Intern. Med.* 110, 1001–1016.
- HO, D.D., NEUMANN, A.U., PERELSON, A.S., CHEN, W., LEONARD, J.M. & MARKOWITZ, M. 1995. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. – *Nature* 373, 123–126.
- OPRAVIL, M., HIRSCHL, B., LAZZARIN, A., HEALD, A., PECHÈRE, M., RÜTTIMANN, S., ITEN, A., VON OVERBECK, J., OERTLE, D., PRAZ, G., VUITTON, D.A., MAININI, F. & LÜTHY, R. 1995a. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. – *Clin. Infect. Dis.* 20, 531–541.
- OPRAVIL, M., PECHÈRE, M., LAZZARIN, A., HEALD, A., RÜTTIMANN, S., ITEN, A., FURRER, H., OERTLE, D., PRAZ, G., VUITTON, D.A., HIRSCHL, B. & LÜTHY, R. 1995b. Dapsone/pyrimethamine may prevent mycobacterial disease in immunosuppressed patients infected with the human immunodeficiency virus. – *Clin. Infect. Dis.* 20, 244–249.
- RUBIN, R.H. 1994. Infection in the organ transplant recipient. In: «Clinical approach to infection in the compromised host», R.H. RUBIN & L.S. YOUNG (Eds.), pp. 629–705. – Plenum Medical Book Company, New York, 752 pp.
- STUCK, A.E., MINDER, C.E. & FREY, F.J. 1989. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. – *Rev. Infect. Dis.* 11, 954–963.
- TOEWS, G.B. 1993. Pulmonary defense mechanisms. – *Semin. Respir. Infect.* 8, 160–167.

PD Dr. med. Milos Opravil, Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich.