

Trotz Impfung und antimikrobieller Therapie

Infektionskrankheiten auch im 3. Jahrtausend eine Herausforderung

ZÜRICH – Nicht so sehr die Erfolge der antimikrobiellen Chemotherapie als vielmehr die grossen Herausforderungen, vor allem im Hinblick auf die Länder der Dritten Welt, standen beim 23rd Annual Infectious Diseases Symposium im Vordergrund, das unter dem Patronat der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie stattfand, und traditionell von GlaxoSmithKline unterstützt wurde. Durch konsequente Impfmassnahmen und adäquate antimikrobielle Therapien wurde zwar viel erreicht, doch



Professor Dr. Martin Blaser, New York University School of Medicine, New York

Mit der Frage, ob es sich beim *Helicobacter pylori* nun um einen Freund oder einen Feind des Menschen handelt, setzte sich Prof. Blaser, einer der führenden *Helicobacter*-Experten, auseinander. Tatsache ist, dass *H. pylori* bei praktisch allen Säugetieren vorkommt, die Magenschleimhaut besiedelt, und dass trotz der lebenslangen Persistenz bei der Mehrzahl der Individuen keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen auftreten. In den Entwicklungsländern sind etwa 70% der zehnjährigen Kinder und so gut wie alle Erwachsenen infiziert. In den industrialisierten Ländern hingegen sind nur wenige Kinder *H.p.*-positiv, mit einer langsamen Zunahme bis in das mittlere Erwachsenenalter. Daraus resultiert beispielsweise in den USA oder in der Schweiz eine Prävalenzrate von etwa 50% bei den über 50-Jährigen. Dieser deutliche Rückgang der *Helicobacter*-Besiedlung wird vor allem auf die erschwerte Transmission (kleinere Familiengrösse, günstige sanitäre und hygienische Bedingungen) und auf den grosszügigen Antibiotikaeinsatz zurückgeführt.

Nicht nur der tote ein guter *Helicobacter*?

Heute ist allgemein akzeptiert, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der *Helicobacter*-Besiedlung und dem Auftreten von chronischer Gastritis und gastroduodenalen Ulzera besteht. Prospektive Studien aus Grossbritannien und den USA zeigen weiterhin auch eine klare Assoziation zwischen der *H. pylori*-Infektion und dem Risiko der Entstehung von Magenkrebs. Basierend auf einer Metaanalyse resultiert ein um den Faktor vier

erhöhtes Risiko, das sich sogar auf einen Wert zwischen acht und neun erhöht, wenn man Patienten berücksichtigt, bei denen zwischen der Entnahme der Blutprobe zum *H.p.*-Test und der Karzinomdiagnose mindestens 15 Jahre vergangen waren.

Es drängt sich die Frage auf, weshalb angesichts der hohen Infektionsrate nur vergleichsweise wenige der Infizierten ein Ulkus und noch viel weniger ein Karzinom entwickeln. Neben anderen Risikokonstellationen spielt das Vorhandensein bestimmter Virulenzfaktoren eine wesentliche Rolle, wie Prof. Blaser am Beispiel des Zytotoxin-assoziierten Gen-A-Proteins (Cag A) erläuterte. Bei Patienten mit akuter und chronischer Gastritis erreichten die Entzündungsparameter annähernd doppelt so hohe Werte, wenn es sich um einen Cag-A-positiven (Cag A+) *Helicobacter* handelte. Weitere Untersuchungen belegen, dass auch das Risiko für die Entstehung von Magenkrebs und seinen Vorstufen (atrophe Gastritis und intestinale Metaplasie) mindestens um den Faktor zwei erhöht ist, wenn ein Cag A+ *Helicobacter* nachgewiesen werden kann.

Magenkarzinom abgelöst?

Während die Inzidenz des Magenkarzinoms in sämtlichen entwickelten Ländern im Verlauf des 20. Jahrhunderts abgenommen hat, war gleichzeitig eine Zunahme der Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus zu verzeichnen, Tendenz unverändert steigend. Gut dokumentiert ist die Rolle der Refluxösophagitis als bedeutender Risikofaktor; daraus kann sich im Laufe der Jahre ein Barrett-Ösophagus entwickeln, der bei einem Teil der Betroffenen über die Stufe der Dysplasie in

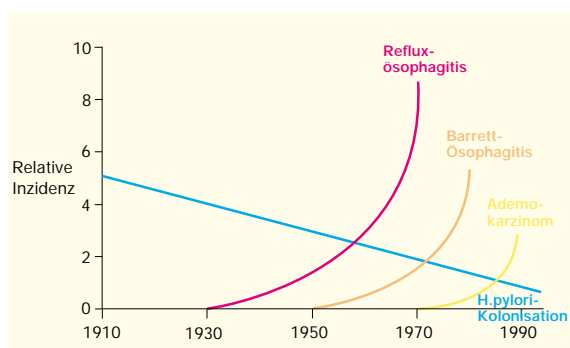


Abb. 1: Trend der Inzidenz von Ösophaguserkrankungen und der Kolonisation mit *H. pylori*

die Big Three – Tuberkulose, Malaria und HIV/AIDS – stellen unverändert weltweit ein enormes und bisher ungelöstes Problem dar. Wie raffiniert sich Bakterien anpassen und überleben können und welche weitreichenden Konsequenzen – positive wie auch negative – das für den Wirtsorganismus haben kann, erläuterte Professor Dr. Martin Blaser, New York University School of Medicine, New York, am Beispiel von *Helicobacter pylori*.

Gruppe	Anzahl (n)	% H.p.-positiv	p-Wert
Kontrolle	454	54,6	-
Hiatushernie	108	37,0	< 0.001
Ösophagitis	118	34,7	< 0.001
Barrett-Ösophagus	36	38,8	< 0.001

Abb. 2: Inverse Korrelation zwischen *H. pylori* und Ösophaguserkrankungen bei 716 niederländischen Patienten

ein Adenokarzinom übergehen kann. Abbildung 1 zeigt, dass die Abnahme der *H.p.*-Kolonisation mit einer deutlichen Zunahme der verschiedenen Erkrankungen der Speiseröhre einhergeht. Hier drängt sich natürlich die Frage nach der Kausalität auf. Studiendaten aus Holland belegen, dass zwischen dem positiven *H.p.*-Status und Ösophagus-

erkrankungen eine inverse Beziehung besteht (s. Abb. 2):

	Cag A+	Cag A-
untere Magenregion und Duodenum	schlecht für den Patienten, Risiko erhöht	neutral
oberer Magenbereich und Ösophagus	gut für den Patienten, Risiko vermindert	neutral

Abb. 3: Beziehung zwischen Cag-A-Genotyp und Virulenz

Ungelöste Probleme in Drittweltländern

Perinatale HIV-Transmission

ZÜRICH – Mit der HIV-Problematik in den Ländern der Dritten Welt konfrontierte Professor Dr. Catherine Wilfert, Duke University Medical Center, Chapel Hill (USA), die Teilnehmer des Infektiologie-Symposiums. Mehr als 90% aller Fälle einer HIV-Infektion von Kindern sind auf eine perinatale Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind zurückzuführen. Daher muss mit allen zur Verfügung

stehenden Mitteln versucht werden, intrauterine und intrapartale Infektionen zu verhindern und Infektionen post partum (über die Muttermilch) zu vermeiden. Doch in der Praxisrealität der Entwicklungsländer wirft das enorme Probleme auf: Meist existiert weder eine Schwangerenvorsorge noch eine Alternative zur Muttermilch – das Neugeborene müsste verhungern.



Professor Dr. Catherine Wilfert, Duke University Medical Center, Chapel Hill (USA)

Aus dem einführenden Statement ging klar hervor, dass sich im Hinblick auf den traditionellen Krankheitsbegriff ein Wandel vollzogen hat: Inzwischen gehören Unterernährung, Wassermangel, sanitäre Versorgung und Hygieneprobleme sowie ungeschützter Sexualverkehr weltweit mit zu den führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität. Aktuelle Zahlen zur HIV-Problematik aus dem Jahr 1999 lassen keinen Zweifel daran, dass wir von einer Lösung dieses Problems unverändert weit entfernt sind:

- 15 000 neue HIV-Infektionen pro Tag
 - 95 % davon in den Entwicklungsländern
 - 1 700 Kinder unter 15 Jahren
 - 13 000 Personen zwischen 15 und 49 Jahren
 - davon sind etwa 50 % Frauen, von diesen sind 50 % zwischen 15 und 24 Jahre alt
- Besonders dramatisch sind die globalen HIV/AIDS-Schätzungen im Hinblick auf Kinder unter 15 Jahren:

- Kinder mit HIV/AIDS	1,3 Millionen
- neue HIV-Infektionen 1999	620 000
- Todesfälle	480 000
- kumulative Todesfälle durch HIV/AIDS	3,8 Millionen

Erste Erfolge hat man mit einer Nevirapin-Therapie gesehen, die aufgrund des simplen Therapieschemas in den Entwicklungsländern einige Aussicht auf Erfolg haben könnte. Durch Verabreichung einer Do-

Anders sieht die Situation bei Cag-A-positiven *H.p.*-Stämmen aus: diese scheinen protektiv zu wirken. Während bei 18 % der Kontrollen ein Cag A+-Stamm identifiziert wurde, waren es bei Patienten mit Refluxkrankheit 12%, und bei solchen mit short segment-Barrett nur 9%.

Schematisch lässt sich die Beziehung zwischen dem Cag-A-Genotyp und der Virulenz darstellen.

Das Fazit von Prof. Blaser gemäss Abbildung 3:

- Die *H.p.*-Kolonisierung des Magens erhöht das Risiko für die Entwicklung von Adenokarzinomen des Magens (ausgenommen Kardiakarzinom).
- Das Erkrankungsrisiko wird durch den *H.p.*-Genotyp beeinflusst.
- Wenn *H.p.* verschwindet, kommt es zu einer Zunahme der Refluxösophagitis und ihren Folgeerscheinungen, einschliesslich dem Adenokarzinom der Speiseröhre.
- Es gibt zunehmend mehr Hinweise, dass das Risiko für diese Speiseröhren-Erkrankungen mit der fehlenden *H.p.*-Besiedlung, insbesondere von Cag A+-Stämmen, assoziiert ist.