

M. Demedts & J.-Cl. Yernault (Eds.)

Respiratoire infecties voor de specialist



Garant

Leuven-Apeldoorn

RESPIRATOIRE INFECTIES BIJ HIV-SEROPOSITIEVE PATIENTEN

J.P. Van Meerbeeck, R. Colebunders

INLEIDING

De HIV-epidemie is in haar tweede decade, en niets wijst er op dat de verspreiding van het virus gestopt is. Op 30 juni 1996, waren 1.393.649 AIDS-patiënten aangegeven aan de Wereldgezondheidsorganisatie. Hier van is ongeveer 40% afkomstig uit de Verenigde Staten, waar de registratie nagenoeg volledig is. Ongetwijfeld zijn de aantallen in de ontwikkelingslanden flink onderschat. Alleen al in Europa zijn reeds meer dan 100.000 patiënten bekend en als men er het cumulatief aantal zieken per miljoen inwoners in de tijd volgt, zijn vooral Spanje, Zwitserland, Frankrijk en Italië het meest door AIDS getroffen. Men schat het aantal HIV-seropositieven op minstens 5 maal het aantal AIDS-patiënten.

België behoort nog steeds tot de minder getroffen landen in Europa (1). Sedert 1988 verloopt de evolutie van de HIV-epidemie hier parallel aan deze in Groot-Brittannië. Het aandeel van infecties veroorzaakt door heteroseksuele transmissie is in België belangrijker dan het gemiddelde van de Europese Gemeenschap (44% vs. 14%). De oorzaak hiervoor ligt bij de belangrijke groep van niet-residente AIDS-gevallen met een hoge frequentie aan hetero-sexuele overdracht (2). Sinds 1987 worden er gemiddeld 70 nieuwe HIV-infecties per maand geregistreerd door de Belgische AIDS-referentiecentra, en er is slechts weinig variatie in de tijd. Sinds 1994 daalde het gemiddelde evenwel tot 65 nieuwe diagnoses per maand. Het is nog te vroeg om dit te mogen toeschrijven aan een reële daling dan wel aan het toeval. Tussen het begin van de epidemie en 30 juni 1996, zijn 10.300 HIV-seropositieven aangegeven. Na correctie voor dubbel telling bedraagt het reële cumulatief aantal minstens 9.250 waarvan 2.142 AIDS-patiënten (1). Er zijn dus minstens 7.100 personen geïnfecteerd met HIV, die nog geen AIDS hebben ontwikkeld. Hun mediane overleving bedraagt 10 jaar, doch waarschijnlijk zullen 8% van hen twintig jaren na infectie nog geen AIDS ontwikkeld hebben. Bijna allemaal zullen ze tijdens het verdere ziektever-

loop respiratoire klachten vertonen, meestal als gevolg van een broncho-pulmonale infectie: aard en ernst van de respiratoire infectie zullen wisselen volgens het ziektestadium. In autopsiereeksen blijft de long immers het orgaan dat het meest frequent door AIDS-geassocieerde ziekten is aange-tast (90%). Eens het AIDS-stadium bereikt, is hun mediane overleving nog slechts 17 maanden. Dit alles noodzaakt een goede kennis van de respira-toire infectiologie door de clinicus, ook als deze maar occasioneel HIV-sero-positieven behandelt.

INTERACTIE TUSSEN HIV-INFECTIE EN HET PULMONALE AFWEERSYSTEEM (3,4)

Infectie door het HIV heeft belangrijke repercussies op de afweermehanis-men van het ademhalingsstelsel. Het immuundefect geassocieerd aan de HIV-infectie werd initieel enkel toegeschreven aan de deficiëntie van CD4-lymfocyten. Ofschoon dit het hoofdkenmerk blijft van AIDS, is het duidelijk dat de HIV-infectie het aantal en de functies van een groot aantal celtypes, zowel lymfoïde als niet-lymfoïde, wijzigt. Aard en uitbreiding van deze wijzigingen in de verschillende defensiemechanismen hangen af van de duur en ernst van de HIV-infectie bij de gastheer. De HIV-infectie bereikt de long waarschijnlijk vroegtijdig in het verloop van de ziekte. Dit orgaan is vermoedelijk een belangrijke plaats voor virusreplicatie. HIV kan in de long aangetoond worden gedurende de asymptomatische ziektefase en de totale virale hoeveelheid neemt toe naarmate de ziekte evolueert. Drie mechanismen zijn beschreven, waarlangs het HIV inwerkt op de alveolaire lymfocyten en macrofagen: 1) cytotoxische T-lymfocyt-gemedieerde cyto-lyse, 2) virus-gemedieerde cytolyse, en 3) syncytia-gemedieerde cytolyse. In de bovenste luchtwegen vertonen HIV-seropositieven verminderde con-centraties van het secretoir IgA in het speeksel, wat hen voorbestemt tot kolonisatie van de oropharynx door pathogene micro-organismen.

In de lagere luchtwegen zijn de alveolaire macrofagen, lymfocyten en leukocyten verantwoordelijk voor de lokale immunologische afweer. De alveolaire macrofagen kunnen chronisch door HIV geïnfecteerd zijn, en een aantal deficiënte afweerfuncties vertonen: verminderde chemotaxis is be-schreven. Weinig is bekend over de invloed van de HIV-infectie op de fagocyttaire functie. Bij AIDS-patiënten is deze alleszins afgenomen. Verder zijn er tegensprekelijke gegevens in verband met de productie van toxische zuurstofradicalen en proteolytische enzymen: zowel normale als vermin-derde productie zijn beschreven bij HIV-seropositieven. Alveolaire macro-fagen hebben een belangrijke rol bij het presenteren van het antigeen aan de lymfocyten door middel van hun klasse-2 weefselantigenen. Deze laat-

sten vertonen een verminderde expressie bij HIV-seropositieven. De signaalfunctie van de alveolaire macrofaag door secretie van oplosbare cytokines zoals interleukine 1 (IL_1) en "tumor necrosis factor- α " (TNF- α) is gestoord bij de HIV-seropositieve gastheer. Zo komt ook het normaal amplificatiemechanisme van de immunologische en inflammatoire cascade in het gedrang. Een verhoogde serum-TNF- α en GM-CSF-waarde werden beschreven bij patiënten met opportunistische infecties. De mogelijkheid dat deze laatsten de HIV-replicatie stimuleren en de progressie van de HIV-infectie versnellen door TNF- α -vrijmaking uit alveolaire macrofagen wordt zelfs vooropgesteld.

Naast een kwantitatieve depletie aan CD4-lymfocyten zijn ook kwalitatieve defecten bij de T-lymfocyten beschreven. Proliferatie van CD8-lymfocyten gericht tegen HIV-geïnfecteerde cellen in de long wordt geassocieerd met het ontstaan van de niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NIP) van de AIDS-patiënt. Deze CD8-alveolitis lijkt initieel een beschermende rol te hebben, maar onderdrukt later de cytolyse gericht tegen het HIV. De B-lymfocyten van HIV-seropositieven vertonen een deficiënte productie van opsoniserende antistoffen, wat voorbestemt tot bacteriële pneumonies. Tenslotte zijn er gebrekkige responsmechanismen van de leukocyten in de long beschreven, welke eveneens bijdragen tot de gestoorde afweer van de gastheer.

De invloed van de HIV-infectie op multiple elementen in het immuunsysteem verklaart de unieke vatbaarheid van het HIV-geïnfecteerd individu voor pulmonale infecties. Vroegtijdig in het verloop van de infectie zijn er discrete defecten welke resulteren in een verhoogde vatbaarheid van de gastheer voor infecties door gekapselde bacteriën en spruw. Bij meer gevorderde HIV-infectie heeft de gastheer enkel nog de beschikking over aspecifieke inflammatoire antwoorden, welke weinig bescherming bieden tegen infectie en zelfs de longbeschadiging kunnen in de hand werken.

SPECTRUM VAN DE RESPIRATOIRE INFECTIES (5-7)

De pneumonie door een opportunistische pathogeen zoals *Pneumocystis carinii* (PCP) is de meest beruchte. Ook in de Belgische HIV-populatie vormt PCP de frequentste aandoening die het AIDS-stadium inluidt (2). Er is toenemende evidentie dat pathogenen zoals *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), influenza, respiratoir syncytieel virus (RSV), en *Legionella* bij deze patiënten ook een zogenaamde "community acquired pneumonia" (CAP) kunnen veroorzaken. Het spectrum aan microbiële oorzaken welke in deze patiëntenpopulatie een longontsteking kan veroorzaken is dus indrukwek-

kend. Naast pneumonie, vertonen HIV-geïnfekteerden ook een hogere frequentie aan bovenste-luchtweginfecties (i.c. sinusitis) en acute bronchitis. Daarnaast mag niet vergeten worden dat infectie niet het enige proces is dat een pulmonale afwijking kan veroorzaken: wanneer een patiënt zich aanbiedt met respiratoire klachten, dient de clinicus naast infectie ook rekening te houden met congestief hartlijden door HIV-cardiomyopathie, longbloeding door trombocytopenie of Kaposi's sarcoma, bronchuscarcinoom, B-lymfoom of longembolen door een cathetertrombose of sepsis.

Tabel 1. Oorzaken van pulmonale aandoeningen bij HIV-seropositieven volgens het CD4-lymfocyten-aantal (5,6)

Pulmonale aandoening		CD4-aantal	
Infectie door courante pathogenen Influenza Adenovirus Rhinovirus Respiratoir syncytieel virus <i>S. Pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	beginnende CD4-daling (> 800-1000/mm ³)	matige CD4-daling (250-1000/mm ³)	ernstige CD4-daling (< 250/mm ³)
Aspiratie			
Inflammatoire aandoeningen			
Niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NIP)			
Lymfoïde interstitiële pneumonitis (LIP)			
Infectie (door niet-courante pathogenen)			
<i>M. tuberculosis hominis</i>			
Schimmels			
Opportunistische infecties			
<i>Pneumocystis carinii</i>			
Cytomegaal virus			
<i>Mycobacterium avium-intracellulare (MAI)</i>			
<i>Cryptococcus neoformans</i>			
<i>Histoplasma capsulatum</i>			
<i>Coccidioides immitis</i>			
Pyogene bacteriën (vooral bij kinderen)			
Neoplasmata			
Kaposi's sarcoom			
Non-Hodgkinlymfoom			

Deze tabel illustreert enerzijds dat het spectrum aan respiratoire pathologieën afhankelijk is van de ernst van CD4-T-lymfocyten-daling, maar dat anderzijds bij ernstige daling alle aandoeningen in de differentiaaldiagnose moeten weerhouden worden.

In de voorbije decade is er een belangrijke vooruitgang geboekt in de kennis van het natuurlijk ziekteverloop, diagnose, therapie en preventie van de pulmonale verwickelingen van de HIV-infectie. Het is nu mogelijk om vele longontstekingen te voorkomen en wanneer ze toch optreden, vroegtijdiger op te sporen en effectiever te behandelen, vaak op een ambulante basis. Deze vooruitgang heeft geresulteerd in een verbeterde levenskwaliteit en een verlengde overleving en heeft ook de kostprijs per verwikkeling per patiënt doen afnemen. Nochtans blijkt dat de afname in aantal hospitalisaties voor PCP in de Westerse wereld wordt ongedaan gemaakt door een toenemende hospitalisatie voor andere respiratoire infecties.

Het is belangrijk te onderkennen dat de oorzaken van een pulmonale dysfunctie bij de HIV-seropositieven sterk afhankelijk zijn van factoren zoals demografie, profylaxe en levensexpectantie. Zo is de differentiële diagnose verschillend voor AIDS-patiënten uit de Westerse wereld en deze uit Afrika. Evenzeer zijn er verschillen tussen HIV-seropositieven uit rurale en urbane middens, tussen intraveneuze druggebruikers, gevangenen en gehospitaliseerde patiënten. PCP-profylaxe en langere overleving met laag aantal CD4-T-lymfocyten veranderen eveneens het spectrum van de betrokken pathogenen.

Tabel 2. Infecties die indicatief zijn voor het AIDS-stadium (patiënten ≥ 13 jaar) (2)

1. *Candida*-infectie van luchtpijp, luchtpijptakken, longen*;
2. Orgaanaantasting door cytomegalavirus buiten lever, milt en lymfeknopen*;
3. Mucocutane herpes-infectie met aantasting van de ademhalingswegen**;
4. Veralgemeende infectie door *M. avium* of *M. kansasii* (andere localisaties dan longen, huid, cervicale of hilaire lymfeknopen)***;
5. *Pneumocystis carinii*-pneumonie*;
6. Veralgemeende coccidioidomycose**;
7. Veralgemeende histoplasmose**;
8. Veralgemeende mycobacteriële infectie met andere mycobacteriën dan *M. tuberculosis*, *M. avium* en *M. kansasii****;
9. Actieve extrapulmonale tuberculose***;
10. Pulmonale tuberculose***;
11. Recidiverende pneumonie (2 of meer episodes binnen een tijdsperiode van maximum 1 jaar, met bevestiging door cultuur en radiografie).

– Voor de aandoeningen van 1 tot 5 is de aanwezigheid van anti-HIV-antistoffen niet vereist, doch andere oorzaken van immunodeficiëntie (corticosteroiden-behandeling, lymfoom, leukemie, congenitale immunodeficiëntie) dienen dan uitgesloten te worden.

– Voor de aandoeningen 6 tot 11 is de aanwezigheid van anti-HIV-antistoffen vereist.

– De asterisken:

* zekerheidsdiagnose door microscopisch onderzoek (histologisch of cytologisch);

** zekerheidsdiagnose door microscopisch onderzoek (histologisch of cytologisch), kweek of antigeendetectie;

*** zekerheidsdiagnose door kweek.

Tabel 1 geeft de differentiële diagnose van de infectieuze en andere oorzaken welke een pneumonie kunnen veroorzaken bij HIV-seropositieven. De lijst is evenwel niet limitatief. Tabel 2 herneemt de infecties die indicatief

zijn voor het AIDS-stadium. De klinische manifestaties van deze ontstekingen overlappen elkaar in belangrijke mate. Het tempo waarmee de ziekte inzet, de aanwezigheid van koorts of leukocytose en het radiologisch patroon kunnen soms de differentiaal diagnostische lijst wat inkorten. Elk infectieus proces kan zich evenwel atypisch presenteren. Sommige pulmonale aandoeningen kunnen simultaan door 2 of meer infectieuze organismen veroorzaakt worden of een infectie gesuperponeerd op een ander proces vertegenwoordigen. Dit benadrukt de noodzaak om door middel van de geëigende microbiologische test tot een specifieke oorzaak te komen. Van sommige aspecifieke onderzoeken is vooropgesteld dat zij nuttig kunnen zijn bij het "screenen" van HIV-seropositieven met respiratoire klachten. Galliumscintigrafie, isotopisch gemerkte immuunglobulinescintigrafie, longfunctie-onderzoek en serum-LDH-bepaling hebben elk hun gevoeligheid en toepassing. Elk is evenwel aspecifiek en niet-bewijzend voor een bepaalde infectie. Het is meestal onvoorzichtig om volledig op één of meerdere van deze technieken te steunen om een specifieke diagnose te maken of om een specifieke infectie uit te sluiten als de oorzaak van de pulmonale dysfunctie. Evenmin is het nuttig om asymptomatische patiënten periodisch te screenen aan de hand van een diffusiecapaciteit voor CO, waarbij men er van zou uitgaan dat een afname van de diffusiecapaciteit een vroegtijdige aanwijzing zou vormen voor een pulmonale infectie.

De bepaling van het aantal circulerende CD4-T-lymfocyten is belangrijk bij de empirische voorspelling van het type infectie dat in aanmerking moet worden genomen. Sommige infecties treden op bij gelijk welk CD4-aantal. Het betreffen de infecties door de pathogenen die verantwoordelijk zijn voor de "community acquired pneumonia" van bacteriële of virale origine. Opportunistische infecties zoals PCP en niet-tuberculeuze (z.g. atypische) mycobacteriosen komen niet voor bij een CD4-aantal boven $250/\text{mm}^3$. Het aantal CD4-lymfocyten is dus een cruciale determinant in de diagnostische evaluatie en bij het instellen van een empirische antibiotherapie in afwachting van de resultaten van de bacteriologische diagnostiek (figuur 1).

Het gebruik van profylactische antibiotica heeft eveneens een belangrijke invloed op het oorzakelijke spectrum van de pneumonies. Patiënten onder adequate PCP-profylaxe met trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX) lopen weinig kans om een PCP op te doen. Veeleer moet hier gedacht worden aan een bacteriële pneumonie. AIDS-patiënten daarentegen, die een PCP-profylaxe krijgen met pentamidine-inhalaties vertonen een veel hogere kans om PCP te ontwikkelen. Het is dus van belang om na te vragen welke PCP-profylaxe gevolgd wordt. Het is nog te vroeg om te beoordelen welke invloed de regelmatige inname van proteaseremmers heeft op de frequentie en aard van de pulmonale infecties.

Tenslotte spelen geografische factoren een belangrijke rol. Pulmonale histoplasmosis is endemisch in het Amerikaanse Midden-Westen, maar ook in Afrika. In de meeste Europese landen is toxoplasmosis een frequente verwikkeling van HIV-infectie (meer dan in de Verenigde Staten). Meestal

gaat het om een cerebrale toxoplasmose, doch ook pulmonale toxoplasmose werd beschreven, o.a. in Frankrijk. In Afrika, o.a. in Rwanda, is een longinfectie door cryptokokken tamelijk frequent. In Thailand is één van de belangrijkste opportunistische infecties te wijten aan de schimmel *Penicillium marnefei*. In ontwikkelingslanden komt pulmonale tuberculose voor in meer dan 50% van de AIDS-patiënten. Geneesheren welke HIV-seropositieven behandelen moeten dus op de hoogte zijn van de prevalentie van de verschillende kiemen in de regio waar zij werken en/of waar de patiënt gereisd of gewoond heeft.

DIAGNOSESTELLING (5)

Een snelle diagnostiek is aangewezen bij elke HIV-patiënt met zelfs minimale respiratoire klachten of symptomen. Hetzelfde geldt bij een symptomatische patiënt met normale thoraxfoto. De hoeksteen om de prognose te verbeteren, is nu eenmaal de snelle instelling van een aangepaste behandeling, wanneer weinig pulmonale dysfunctie aanwezig is.

Figuur 1 geeft een diagnostisch algoritme voor HIV-seropositieven met respiratoire klachten, rekening houdend met het aantal CD4-T-lymfocyten en de genomen PCP-profylaxe.

In de Amerikaanse literatuur legt men de nadruk op het onderzoek van geïnduceerd sputum, waarbij na inhalatie van een 3% zoutoplossing via ultrasone verstuiver het gecollecteerde specimen eerst geliquefieerd en nadien door cytocentrifugatie geconcentreerd en gekleurd wordt. De gevoeligheid en specificiteit zijn zeer hoog (tot 75%) in centra waar zeer veel AIDS-patiënten verzorgd worden, maar worden evenwel niet door andere centra geëvenaard. De techniek is minder populair in Europa, waar veel sneller wordt overgegaan tot bronchoalveolaire lavage (BAL) via de flexibele bronchoscoop. De gevoeligheid voor de detectie van *Pneumocystis carinii* bedraagt met deze techniek tot 89%. Wanneer gelijktijdig ook transbronchiale biopsies (TBB) genomen worden stijgt de gevoeligheid tot 94 à 100%. Biopsies zijn evenwel slechts noodzakelijk als een bijkomende infectieuze of maligne pathologie vermoed wordt (bv. een cytomegalavirus-infectie of een Kaposi-sarcoma), of indien een patiënt onder adequate anti-PCP-behandeling niet verbetert.

Zo de patiënt voldoende CD4-T-lymfocyten heeft of onder adequate PCP-profylaxe staat, kan na rechtstreeks onderzoek van sputum voor opsporen van zuurvaste staven en na afname van kweken van sputum, bloed of pleuravocht best empirisch gestart worden met een antibiotherapie gericht tegen pathogenen verantwoordelijk voor een CAP. Na isolatie van een specifieke pathogeen kan de behandeling gericht aangepast wor-

den. Bij HIV-seropositieven geldt dat onvoldoende klinische en/ of radiologische resolutie veel sneller moet aanleiding geven tot een invasieve procedure dan bij de HIV-seronegatieve bevolking met CAP. Bij onbekende CD4-status en inadequate of afwezige PCP-profylaxe bij een CD4-aantal < 250/mm³, zal bij de HIV-seropositieve patiënt steeds op empirische gronden een anti-PCP-behandeling gestart worden, zonodig zelfs vóór het verrichten van een diagnostische procedure. Zelfs na meerdere dagen van een empirische anti-PCP-behandeling kunnen immers nog vaak micro-organismen geïsoleerd worden. Tabel 3 overloopt de beschikbare kleuringen van het BAL-sediment voor specifieke organismen. Naast routin-Gram-kleuring voor bacteriën geschiedt best een Ziehl-Neelsen- of auraminekleuring voor zuurvaste staven (ZVS) en specifieke kleuringen voor schimmels en *Pneumocystis carinii*. Polymerase-kettingreactie (PCR) heeft de hoogste gevoeligheid voor dit micro-organisme maar is helaas nog niet in routinegebruik. Immunofluorescentie is een goed alternatief. Naast bacteriële cultuur worden best ook routinematig mycobacteriële en schimmelkweken verricht. Aangezien het kweken van CMV geen diagnostisch belang heeft in afwezigheid van de karakteristieke histologische bevindingen, lijken systematische CMV-kweken obsoleet. Andere virale kweken bijvoorbeeld voor RSV, influenza, para-influenza en adenovirus kunnen eventueel aangevraagd worden doch dit zal weinig nuttige informatie leveren voor de behandeling van de patiënt.

Tabel 3. Microbiologische evaluatie van het BAL-sediment

Techniek	Geïdentificeerde pathogeen
Methenamine-zilverkleuring Giemsa-kleuring Toluidine-blauwkleuring Immunofluorescentie	<i>Pneumocystis carinii</i>
Ziehl-Neelsen-kleuring	Mycobacteriën
Gram-kleuring	Bacteriën
Hematoxyline-eosine-aluin-kleuring	Tumor Cytopathogeen effect van virussen <i>Pneumocystis carinii</i>
PCR	<i>Pneumocystis carinii</i> Mycobacteriën

BAL: bronchoalveolaire lavage
PCR: polymerase-kettingreactie

Er zijn slechts weinig contra-indicaties om een bronchoalveolaire lavage te verrichten. Indien transbronchiale biopsies worden overwogen, vormen ernstige hypoxemie (PaO_2 minder dan 100 mmHg aan een FiO_2 van 1,0), hoge positieve eindexpiratoire drukbeademing (PEEP) en een bloedingsdiathese een tegenaanwijzing.

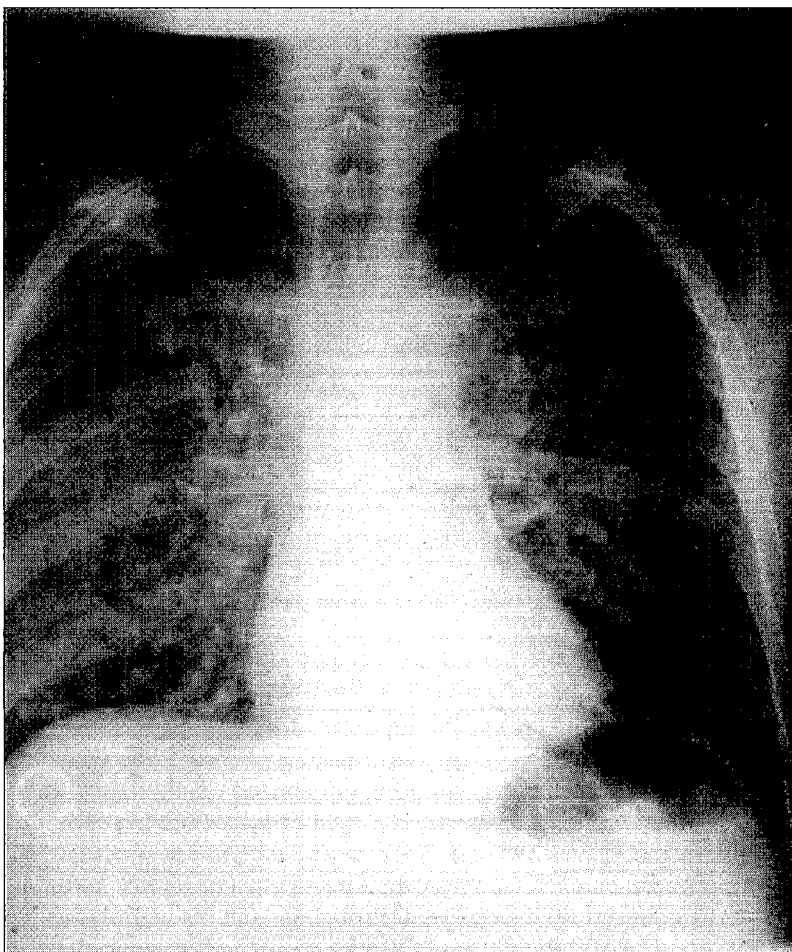
Indien de bronchoscopie geen specifieke oorzaak aan het licht brengt, dient verder onderzoek overwogen te worden. Een transbronchiale, thorascoscopische of heeltkundige biopsie kan op dat ogenblik aangewezen zijn indien de toestand klinisch of radiologisch achteruitgaat. Er mag gesteld worden dat de opbrengst van de heeltkundige longbiopsie na een adequate bronchoalveolaire lavage en/of transbronchiale biopsie zeer laag zal zijn voor wat het aantonen van een opportunistische infectie betreft. De procedure brengt meestal een niet-infectieuze verwikkeling van de HIV-infectie aan het licht: Kaposi's sarcoma of lymfoom. Gezien patiënten met AIDS veelvuldige verwikkelingen vertonen met een uiteindelijk fatale afloop is het erg belangrijk alvorens tot invasieve onderzoeken over te gaan, de voor- en nadelen ervan af te wegen en deze ook te bespreken met de patiënt. De uiteindelijke bedoeling moet zijn de kwaliteit van het leven van de AIDS-patiënt te verbeteren.

SPECIFIEKE PATHOGENEN

Pneumocystis carinii (8-10)

Ondanks de beschikbaarheid van een effectieve profylaxe, blijft PCP de overwegende infectie bij HIV-seropositieven tijdens hun ziekteverloop. Het is de indicatorziekte in 50% van de AIDS-patiënten, en 45% van de AIDS-mortaliteit wordt toegeschreven aan PCP. Dit is vergelijkbaar met de mortaliteit van immuungecompromitteerde patiënten zonder AIDS.

Het micro-organisme is ubiquitair en werd reeds geïsoleerd uit alle zoogdierspecies. Moleculair biologische technieken hebben duidelijk aangetoond dat *P. carinii* een schimmel is en geen protozoön en dat stammen met verschillend genetische kenmerken, verschillende zoogdieren aantasten. De meest waarschijnlijke besmettingsweg is langs het ademhalingsstelsel, waarbij een asymptomatische druppelinfectie tijdens de eerste levensjaren optreedt. Een beter inzicht in de epidemiologie van het natuurlijk ziekteverloop van *P. carinii* doet vermoeden dat de pneumonie ontstaat door reïnfectie en niet door reactivatie, zoals voorheen werd gedacht. Frequentie reïnfectie resulteert in kolonisatie wat op zijn beurt bij de immuungedeprimeerde patiënt aanleiding geeft tot de pneumonie. Ongeveer 7% van de AIDS-patiënten zijn asymptomatische dragers van de kiem.



Figuur 2. Thoraxfoto van een seropositieve homoseksueel met bilaterale perihilaire confluërende alveolaire infiltraten in midden- en ondervelden, karakteristiek voor *Pneumocystis carinii*-pneumonie (PCP).

De symptomen van PCP zijn vaak subtiel in de HIV-seropositieve patiënt en kunnen weken tot maanden de floride pneumonie voorafgaan. Koorts, dyspnoe en niet-productieve hoest zijn de meest voorkomende symptomen naast gewichtsverlies, thoracale pijn, nachtzweeten, vermoeidheid en malaise. De thoraxfoto is de beste screeningtest voor PCP: 50 à 85% van de patiënten heeft diffuse bilaterale interstitiële of alveolaire infiltraten (figuur 2), terwijl 30 tot 35% van de patiënten atypische radiologische presentaties vertoont. Deze laatste bestaan uit unilateraal gelokaliseerde, homogene infiltraten met luchtbronchogram in de longperiferie en de bovenkwabben, kysteuze letsels met zones van alveolisatie en pneumothoraces. De thoraxfoto is normaal in 6 tot 23% van de patiënten. Een normale arteriële

bloedgasanalyse in rust is niet betrouwbaar om een PCP uit te sluiten bij AIDS-patiënten. Een desaturatie van 3% of meer of een toename van de alveolo-arteriële zuurstofgradiënt bij inspanning verhoogt de waarschijnlijkheid op PCP en verantwoordt verder onderzoek. Een normale inspanningstest sluit de aanwezigheid van een PCP virtueel uit. Er zijn geen diagnostische serologische testen voor PCP, gezien de hoge prevalentie van antistoffen tegen het micro-organisme in de gezonde bevolking. Immunonderdrukte patiënten kunnen bovendien vaak onvoldoende antistoffen aanmaken bij het ontwikkelen van een PCP. De ontwikkeling van de polymerase-kettingreactie (PCR) op perifeer bloed, geïnduceerd sputum of mondspeeksel lijkt een beloftevolle toepassing te hebben om PCP snel, gevoelig en niet-invasief op te sporen. De test negatieveert evenwel snel na het instellen van een anti-PCP-behandeling.

De controverse persisteert of patiënten met matige symptomen en een vermoede diagnose van PCP best empirisch behandeld worden, eerder dan op geleide van de bacteriologische bevindingen van de BAL. Meerdere auteurs beklemtonen dat er geen verschil is in de één-maandoverleving tussen beide groepen voor zover het patiënten betreft die geen adequate PCP-profylaxe ingenomen hebben en een typische klinisch-radiologische presentatie vertonen (10,11). Andere aspecten zoals kostenbeheersing spelen hierbij ook een rol. Als het klinisch beeld niet typisch is, is het steeds best een bacteriologische diagnose te bekomen aangezien voor de behandeling van PCP potentieel toxische geneesmiddelen gebruikt worden.

In 1992 werd een score voorgesteld met hoge predictieve waarde voor wat de overleving betreft. Deze score is gebaseerd op de waarde van het serum-LDH, de alveolo-arteriële zuurstofgradiënt en het percentage neutrofielen in het BAL-vocht. Een hoge score correleert met een slechte overleving (12). Bij een PaO_2 van meer dan 70 mmHg bij het instellen van de behandeling, bedraagt de mortaliteit minder dan 5% van de gevallen.

De voorkeursbehandeling voor PCP van gelijk welke ernst in AIDS-patiënten bestaat in trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX) gedurende 3 weken. In 75 tot 90% van de patiënten is deze behandeling succesvol. Nevenwerkingen ontstaan evenwel bij meer dan de helft van alle gebruikers: koorts, "rash" of urticaria, beenmergsuppressie, nausea en braken, stijging van de transaminasen. De meeste van deze nevenwerkingen zijn dosisafhankelijk. Een dosis van 5 mg/kg TMP en van 25 mg/kg SMX alle 8 uur wordt beter getolereerd dan dezelfde dosis om de 6 uur. De piek-sulfamidespiegels bedragen best 100 à 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$, maar dienen enkel nagekeken te worden indien de patiënt met bewezen diagnose onvoldoende verbetert of ernstige toxiciteit vertoont. Mits zeer nauwkeurige opvolging van de patiënt en een eventuele tijdelijke dosisreductie van de TMP-SMX, kan deze behandeling meestal 3 weken doorgegeven worden, zelfs indien milde of matige toxiciteit optreedt. Voor patiënten met slechts milde PCP ($\text{PaO}_2 \geq 70\text{ mmHg}$ bij diagnose), kan TMP-SMX oraal gegeven worden aan dezelfde dosis als parenteraal.

Tabel 4. Therapeutische mogelijkheden voor specifieke pulmonale pathogenen bij HIV-seropositieven (10)

Pulmonale infectie	Therapie	Profylaxe
<i>Pneumocystis carinii</i>	Trimethoprim-sulfamethoxazol (iv, po) Pentamidine (iv) Dapsone-trimethoprim (po) Clindamycin en primaquine (po) Atovaquone Trimetrexaat (iv) met leucovorin Pyrimethamine-sulfadiazine Corticosteroïden (iv, po) adjuvant	Trimethoprim-sulfamethoxazol (po) Pentamidine (aërosol) Sulfadoxine-pyrimethamine (po) Dapsone (po) Dapsone-pyrimethamine (po)
Cytomegaal virus	Ganciclovir (iv) Foscarnet (iv)	
Herpes simplex virus	Acyclovir (po, iv)	Acyclovir (po)
Influenzavirus		Influenzavaccin Amantadine
Respiratoir syncytieel virus	Ribavirin (aërosol)	—
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol (po)	Isoniazide Rifampicine en pyrazinamide bij INH-resistentie
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Clarithromycin (po) met ethambutol (po) en rifabutine (po)	Azytromycine (po)
<i>Nocardia</i>	Trimethoprim-sulfamethoxazol (po, iv)	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Fluconazole (po) Amfotericine (iv) ± flucytosine (po)	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Itraconazole (po) Amfotericine (iv) ± flucytosine (po)	Itraconazole (po)
<i>Coccidioides immitis</i>	Amfotericine (iv) ± flucytosine (po)	Itraconazole (po)
<i>Candida albicans</i>	Amfotericine (iv) ± flucytosine (po)	Fluconazole (po)

De lijst van werkzame alternatieve behandelingen voor patiënten, die TMP-SMX niet verdragen, is uitgebreid (tabel 4). Intraveneuze pentamidine blijft de voorkeursbehandeling voor patiënten met ernstige PCP, die geen TMP-SMX tolereren. De nevenwerkingen bestaan uit dysglycemieën, nefrotoxiciteit, hepatische dysfunctie, neutropenie en hypotensie. Bij milde PCP zijn zowel atovaquone (3 x 750 mg/dag p.o.) en trimethoprim (20 mg/kg/dag in 4 orale giften) met dapsone (100 mg/dag p.o.) valabele alternatieven. Dosisafhankelijke hemolyse kan optreden bij dit laatste schema, vooral bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie of hemoglobinereductasedeficiëntie. Sommige auteurs stellen voor om patiënten voor deze beide deficiënties te onderzoeken vooraleer dapsone voor te schrijven. Patiënten die op TMP-SMX een "rash" vertonen, doen dit vaak ook op dapsone. De belangrijkste nevenwerking van atovaquone is even-

eens een "rash", welke vaak spontaan verdwijnt onder verdere behandeling. Het is nog helemaal niet zeker of het product even effectief is als de andere, aangezien tot 26% vroegtijdige recidieven binnen 6 maand beschreven zijn. Een monotherapie met dapsone of pentamidine in aërosol is niet aangewezen als aanvalsbehandeling tegen PCP. Andere alternatieven zijn trimetrexate met leucovorin en de combinatie van clindamycin (4 x 450 à 600 mg/dag p.o.) en primaquine (15 mg base/dag p.o.). Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie is eveneens een contra-indicatie voor primaquine.

Eén van de belangrijkste vooruitgangen in de behandeling van PCP is het adjuverend gebruik van corticoïden bij de patiënten die zich aanbieden met een initiële hypoxemie ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$). Gezien het gunstig effect op de overleving, is het nu een standaardbehandeling bij deze patiënten, onafhankelijk van de toegediende anti-PCP-therapie. De aanbevolen initiële dosis is 40 mg prednisone/12 uur gedurende 5 dagen, gevolgd door 40 mg/dag gedurende 5 dagen en dan 20 mg/dag gedurende 10 dagen. Indien de klinische evolutie gunstig is, wordt de prednisone best sneller afgebouwd, aangezien dergelijke behandeling een reactivatie van mucocutane herpes en spruw kan induceren.

Aangezien bij de HIV-seropositieven het risico om een PCP te ontwikkelen snel toeneemt vanaf een CD4-lymfocytose lager dan $200/\text{mm}^3$ of met symptomen van spruw, koorts, vermagering of vermoeidheid, zijn al deze patiënten kandidaat voor primaire profylaxe. Alle patiënten die een PCP vertoonden moeten een secundaire profylaxe krijgen gezien het hoge (> 50%) risico van recidief. Een prospectieve studie toonde aan dat TMP-SMX, dapsone en pentamidine in aërosol effectief waren in de primaire preventie van PCP; TMP-SMX en dapsone waren evenwel superieur in deze patiënten die minder dan 100 mm^3 CD4-lymfocyten vertoonden (13), en sub-analyse van de reëel ontvangen behandeling toonde een voordeel aan voor de patiënten die TMP-SMX hadden ingenomen (13). Dit bleek ook uit 2 gerandomiseerde studies welke ook de secundaire preventie beoogden (14,15). De aanbevolen dosis TMP-SMX forte bedraagt 1 tablet (800 mg SMX/160 mg TMP) per dag. Zelfs aan deze relatief lage dosis treden vaak nevenwerkingen op en slechts een minderheid (20%) van de patiënten kan het geneesmiddel langere tijd innemen. Een intermitterende behandeling aan lage dosis (1 tablet forte 2 à 3 x per week) is minder toxisch, maar heeft in grootschalige studies nog niet bewezen even werkzaam te zijn. Bij intolerantie voor TMP-SMX is pentamidine in aërosol een veilige en effectieve preventieve behandeling. De aanbevolen dosis is 300 mg 1 maal per maand via nebulisatie. De nevenwerkingen zijn mild: hoest en soms bronchospasmen. Beide kunnen voorkomen worden door het inhaleren van een bèta-mimeticum vóór de pentamidinebehandeling. Wanneer deze behandeling wordt overwogen, moet vooraf een actieve tuberculose formeel uitgesloten worden. Het is tegenaangewezen om pentamidine te verstuiwen bij dergelijke patiënten, aangezien verpleegkundig en medisch personeel immers zouden kunnen besmet worden door een tuberkelbacil in de nevel. Het

dragen van mondklappers door gezondheidswerkers in de kamer waar pentamidine verstoven wordt, verdient dan ook aanbeveling. Het vertrek wordt best regelmatig naar buiten toe verlucht of dient met een negatieve drukventilatie in verbinding te staan. Tijdens de verneveling mogen er zich geen andere patiënten in de kamer bevinden. Dapsone 100 mg/dag is een tweede volwaardig alternatief van TMP-SMX bij de profylaxe. Ook hier is de tolerantie op lange termijn beperkt, hoewel een dosis van 50 mg met 50 mg pyrimethamine beter wordt verdragen. Tenslotte blijkt ook atovaquone een interessant alternatief hoewel nog niet grootschalig prospectief bewezen. Het voordeel is het ontbreken van enige kruisallergie met TMP-SMX (16).

Doorbraakepisodes van PCP treden op ondanks PCP-profylaxe. Onder profylaxe met pentamidine ontstaat soms een extrapulmonale vorm van pneumocystose of een PCP met atypische radiologische verschijnselen, zoals een infiltraat in de minder geventileerde longtoppen. Het is nog niet uitgemaakt of het ziekteverloop van een doorbraak-PCP ernstiger is of gepaard gaat met een lagere diagnostische efficiëntie van de bronchoalveolaire lavage. Wel wordt aanbevolen om bij deze patiënten een gerichte lavage te doen in de radiologisch meest aangetaste segmenten.

Elke HIV-seropositieve patiënt met een pneumothorax moet verdacht worden op een PCP. Een voorafgaande PCP verhoogt immers sterk het risico op het ontwikkelen van pneumothoraces. Vermoedelijk is het gebruik van pentamidine in aerosol hiervoor niet verantwoordelijk. De morbiditeit en de mortaliteit van deze subgroep van patiënten is duidelijk hoger. De behandeling van de pneumothorax geschiedt best conservatief vooral tijdens de eerste dagen van PCP-behandeling.

Pulmonale tuberculose (17-20)

HIV-infectie is een belangrijke determinant in de progressie van een tuberculeuze besmetting naar een actief tuberculeus ziekteproces. Een HIV-seropositieve persoon heeft na infectie met tuberkelbacteriën een risico van 10% op jaarbasis om tuberculose te ontwikkelen, terwijl dat bij iemand met een normale immuunstatus 6-8% gedurende het ganse leven is. De incubatietijd is bovendien korter.

In de Verenigde Staten ontwikkelt 4 à 6% van de HIV-populatie ooit tuberculose. In 1990 was ongeveer 8% van de tuberculosegevallen er seropositief. In ontwikkelingslanden en in bepaalde populaties zoals druggebruikers en daklozen in grote Noord-Amerikaanse steden (bv. New York) treedt infectie door *Mycobacterium tuberculosis* op bij 50% van de HIV-seropositieven.

In de meeste Europese landen en ook in België blijkt tuberculose de laatste jaren niet meer af te nemen, hoewel dit niet enkel aan de HIV-epidemie mag toegeschreven worden.

Tabel 5. Morbiditeitsincidentie (en -prevalentie) van tuberculose in België in 1993 (18)

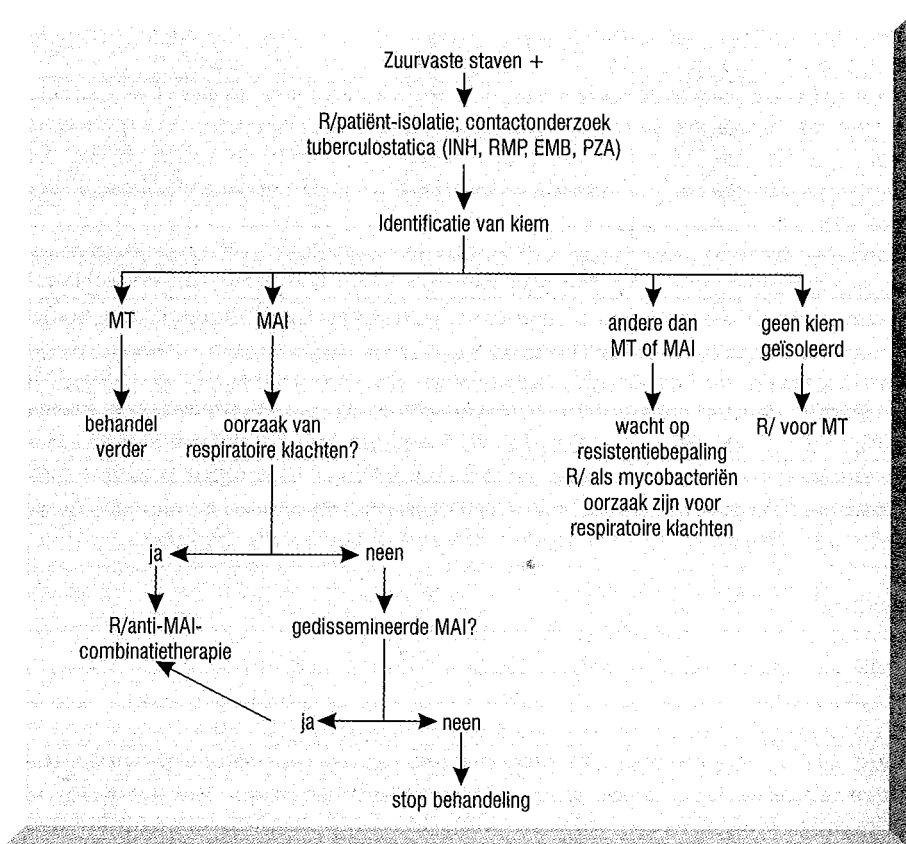
Populatie/Risicogroep	Aantal gevallen (N)	Morbiditeitsincidentie (of -prevalentie*)(x 10 ⁻⁵)
België	1.503	14,9
Vlaanderen	721	12,4
Wallonië	436	13,2
Brussel	346	36,4
4.794 asielzoekers	19	396*
1.448 gedetineerden	6	414*
7.668 HIV-seropositieven	53	691*

In 1988 werd actieve extrapulmonale tuberculose in 2,3% van de AIDS-patiënten in België teruggevonden. Pulmonale tuberculose geldt er sedert 1 januari 1993 als indicatorziekte van AIDS. De diagnose moet gebaseerd zijn op een positieve Löwensteincultuur. Tabel 5 toont de morbiditeitsincidentie voor tuberculose in de Belgische bevolking en sommige deelgroepen. Hieruit blijkt dat de HIV-seropositieve bevolking een belangrijke risicogroep vormt voor TBC. De juiste incidentie van tuberculose bij HIV-seropositieven in België is onbekend, vermoedelijk door onderregistratie van de tuberculosegevallen. Op basis van gemiddeld 70 nieuwe HIV-infecties per maand sedert 1987 en de registratie van 53 longtuberculosegevallen bij HIV-seropositieven in 1993 mag de incidentie van longtuberculose bij AIDS-patiënten in België op minstens 5% geschat worden, en de prevalentie van HIV-seropositiviteit onder longtuberculoselidjers op minstens 3,5%. Deze getallen stemmen overeen met deze in andere landen o.m. Groot Brittannië (7). Aangezien de HIV-test niet systematisch wordt verricht of gemeld, liggen de reële percentages waarschijnlijk hoger. De vermelde groep van 53 HIV-seropositieven met longtuberculose bestaat uit 28 mannen en 25 vrouwen, allen in de leeftijdsklasse van 20-40 jaar en in meer dan de helft van de gevallen afkomstig uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie.

Longtuberculose kan zich presenteren als een klassieke reactivatie in één of beide longbovenkwabben. In de Verenigde Staten waren de meeste gevallen van tuberculose in HIV-seropositieven primo-infecties, die op enkele maanden evolueerden naar een besmettelijke longtuberculose. Ook reactivaties kunnen frequent een atypisch verloop vertonen. Infiltraten kunnen voorkomen in alle longvelden. Cavernes ontbreken meestal, maar hilaire adenopathieën zijn frequent aanwezig. Vaak vertoont de patiënt een gedissemineerde miliaire en extrapulmonale infectie. Het aantal CD4-T-lymfocyten kan zowel normaal als verlaagd zijn. Er zijn aanwijzingen die suggereren dat reactivatie meer karakteristiek zou zijn voor patiënten met een normaal gehalte aan CD4-lymfocyten, terwijl de *de novo* infectie meer zou optreden bij patiënten met een CD4-T-lymfocyten-gehalte van minder dan 250 à 300/mm³. Naarmate het aantal CD4-T-lymfocyten lager is, zal de

longtuberculose zich meer atypisch voordoen.

Ongeveer de helft van de gevallen van longtuberculose bij HIV-seropositieven kan door sputumonderzoek opgespoord worden. De aanwezigheid van zuurvaste staven in een respiratoir secreet is frequenter toe te schrijven aan *Mycobacterium tuberculosis* dan aan *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI). Een relatief groot aantal gevallen van longtuberculose bij HIV-seropositieven is dus positief op cultuur maar negatief bij Ziehl-Neelsenkleuring. Bij klinische verdenking op tuberculose zal de HIV-seropositieve patiënt dan ook geïsoleerd worden tot een uiteindelijke diagnose is gesteld of een tuberculostatische behandeling enige tijd is ingesteld (figuur 3).



Figuur 3. Algoritme bij het aantonen van zuurvaste staven in een respiratoir secreet van HIV-seropositieven.

MTS: *Mycobacterium tuberculosis hominis*
MAI: *Mycobacterium avium intracellulare*
INH: Isoniazide

EMB: Ethambutol
RMP: Rifampicine
PZA: Pyrazinamide

Combinatietherapie met 4 tuberculostatica is aangewezen bij de behandeling van tuberculose: isoniazide (INH), rifampicine (RMP), ethambutol (EMB) en pyrazinamide (PZA)(6,20). Na 2 maanden volstaat een verdere behandeling met INH en RMP voor een totale duur van (6 à) 9 maanden. Het antwoord op de therapie is meestal gunstig, doch laattijdige recidieven zijn mogelijk. Een onderhoudsbehandeling met 300 mg INH kan nuttig zijn bij patiënten met sterk verminderde immuuncompetentie.

Multiresistentie wordt een belangrijk probleem bij de behandeling van tuberculose en zeker bij die HIV-seropositieve risicogroep die vele kenmerken voor het ontwikkelen ervan in zich verenigt: marginaliteit, gebrekkig ziekte-inzicht en slechte therapietrouw. Het probleem van multiresistentie duikt vooral op in Amerikaanse grootsteden, bij druggebruikers en daklozen. Vooralsnog blijft de incidentie van multiresistente tuberculosestammen in België evenwel laag en zijn geen gevallen gerapporteerd van transmissie naar gezondheidswerkers of andere HIV-patiënten.

Alle HIV-seropositieven met een positieve intradermale (ID) tuberculinetest (gedefinieerd als een induratie > 5 mm 48 à 72 uur na de toediening van 2 TE PPD RT 23, d.i. 0,1 ml of 0,04 µg) krijgen best een profylaxe met 300 mg INH daags gedurende minstens 1 jaar. Deze aanbeveling is bron van controverse en veel onderzoek dienaangaande is lopende (21). De ID-test kan negatief zijn in 30% van de non-AIDS-seropositieven en in ongeveer 65% van de AIDS-patiënten. Vandaar is er de aanbeveling om bij elke ID-negatieve HIV-patiënt die contact gehad heeft met een tuberculeuze besmettingsbron, of uit een land met een hoge tuberculoseprevalentie komt, of oude letsels op de thoraxfoto vertoont, toch te starten met INH-profylaxe. Indien vermoed wordt dat de kiem, verantwoordelijk voor de tuberculineconversie, INH-resistent kan zijn, wordt best een profylaxe gedurende 6 maanden à 1 jaar met 2 tuberculostatica gegeven (bv. pyrazinamide en rifampicine of ethambutol). Er zijn evenwel slechts weinig gegevens over de werkzaamheid van een dergelijke profylaxe.

Niet-tuberculeuze mycobacteriose (21,22)

Soms wordt MAI gekweekt uit respiratoire secreten van HIV-seropositieven. MAI geeft evenwel zelden aanleiding tot pulmonale pathologie bij deze patiënten. Zonodig zal een combinatietherapie met EMB en clarithromycine gegeven worden. Soms kan radiologisch een mediastinale adenopathie gezien worden, maar het aantal gevallen van gedocumenteerde pneumonitis door MAI bij AIDS-patiënten is zeer klein. De gedissemineerde vorm is een criterium om van het AIDS-stadium te gewagen.

Andere niet-tuberculeuze mycobacteriën die een gedissemineerde mycobacteriose kunnen veroorzaken zijn: *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. malmoeense* en *M. chelonae*.

De kolonisatie van de luchtwegen gaat de extra-respiratoire ziekte vooraf. Deze laatste heeft een slechte prognose met een mediane overleving van minder dan 6 maanden. Vooralsnog lijkt het voorbarig om een primaire preventie in te stellen. Hoewel gebruikelijk in sommige centra in de Verenigde Staten, is profylaxe voor *MAI* met rifabutin of azithromycine bij HIV-patiënten met lage CD4-T-lymfocytengehalte in Europa nog niet algemeen toegepast.

Cytomegaalvirus-infectie (5)

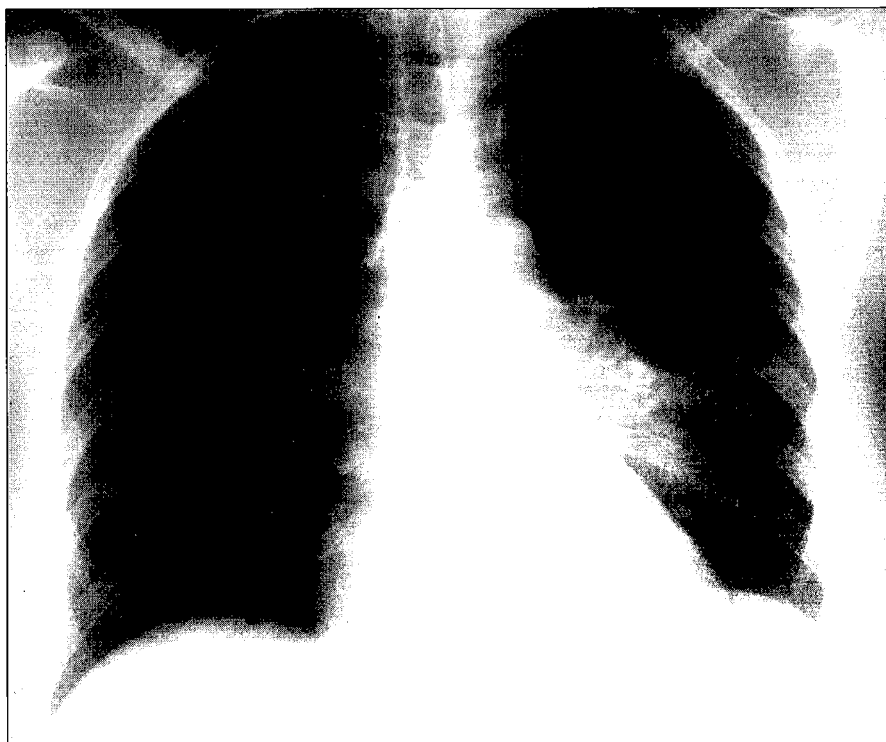
In autopsiereeksen van AIDS-patiënten is een frequentie van 40 à 50% aan CMV-inclusielichaampjes in longweefsel gerapporteerd.

Een CMV-pneumonie treedt meestal slechts op bij patiënten in het preterminale ziektestadium. De CMV-pneumonie doet zich voor onder de vorm van diffuse longinfiltraten zonder verdere pathognomonische klinische of radiologische kenmerken. Het CD4-T-lymfocyten-aantal is meestal $< 100/\text{mm}^3$. De diagnose van een CMV-pneumonie vereist histologisch onderzoek van longweefsel waarbij de typische inclusielichaampjes door het cytopathogeen effect van het virus worden opgemerkt. Kweken van bloed, bronchoalveolair lavagevocht of longweefsel zijn specifiek aangezien zij vaak positief zijn bij patiënten met een laag aantal CD4-lymfocyten zonder pulmonale klachten of radiologische afwijkingen. Een transbronchiale biopsie zal vaak resulteren in een fout-negatieve diagnose omdat de typische inclusielichaampjes ongelijkmatig in het longweefsel verspreid zijn ("sampling error"). De meeste auteurs nemen aan dat de diagnose van CMV-pneumonie slechts mag gesteld worden wanneer meerdere inclusielichaampjes in longweefsel gezien worden in de afwezigheid van andere voor de hand liggende pathogenen. De aanwezigheid van CMV-inclusielichaampjes in longweefsel van AIDS-patiënten met PCP beïnvloedt het antwoord op de therapie voor PCP niet, noch de uiteindelijke overleving.

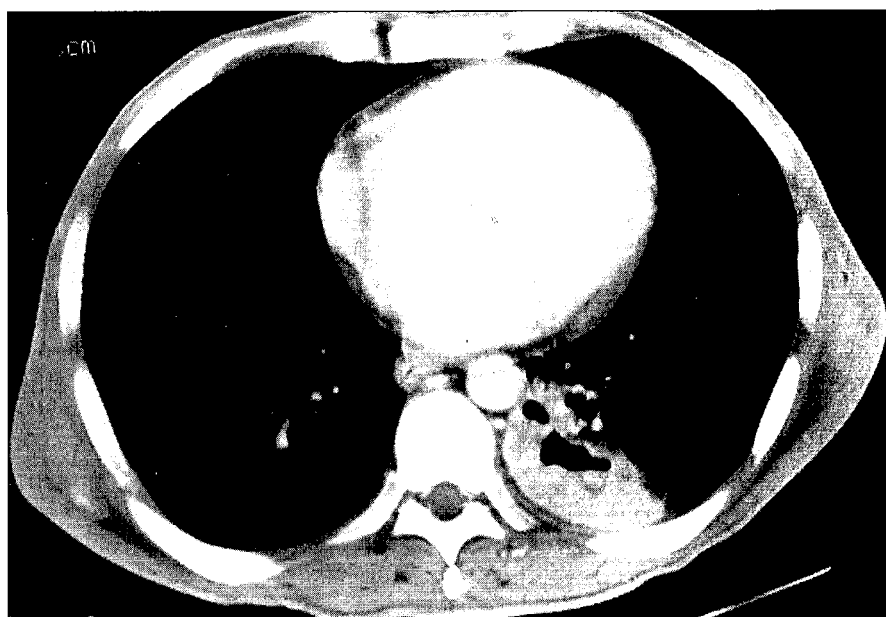
CMV-pneumonie kan succesvol behandeld worden met parenteraal ganciclovir of foscarnet, al of niet samen met intraveneuze immuunglobulines. De prognose hangt af van de uitbreiding van de pneumonie en van de hypoxemie op het ogenblik van de start van de behandeling.

Bacteriële pneumonie (7,23)

Recidiverende pneumonie (d.i. per definitie 2 episodes in 12 maanden) geldt sinds 1 januari 1993 ook als indicator voor AIDS in België. Deze diagnose moet bevestigd zijn door een thoraxradiografie en, in minstens 1 van deze episodes, door het aantonen van een causaal agens voor de



A



B

Figuur 4. Thoraxfoto (a) en CT-scan van de thorax (b) van een Belgische HIV-seropositieve man toont een abces in de linker onderkwab, waaruit *Rhodococcus equi* gekweekt werd.

pneumonie in een correct afgenomen staal zoals BAL-vocht of een bronchiaal aspiraats. De meest frequente kiemen zijn *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*, welke benevens pneumonie en bronchitis ook sinusitis en otitis kunnen veroorzaken. Zeldzamere kiemen zijn *Rhodococcus equi* en *Nocardia*, die beiden een hogere morbiditeit en mortaliteit hebben dan de gekapselde bacteriën. *Nocardia* en *Rhodococcus equi* veroorzaken vaak caverneuze longletsels die een longtuberculose kunnen simuleren (figuur 4). De lijst van zeldzame kiemen verantwoordelijk voor pneumonie bij HIV-seropositieven is uitgebreid. *Staphylococcus aureus* treedt meer op bij ernstige immuundepressie, daar waar *Pseudomonas aeruginosa* slechts causaal is bij neutropenie na cytostatische behandeling voor bijvoorbeeld lymfoom of Kaposi's sarcoma. Het is van het grootste belang dat de clinicus zijn microbiologisch laboratorium op de hoogte brengt van de mogelijkheid dat een ogenschijnlijk niet-pathogene kiem aan de basis kan liggen van het ziekteproces.

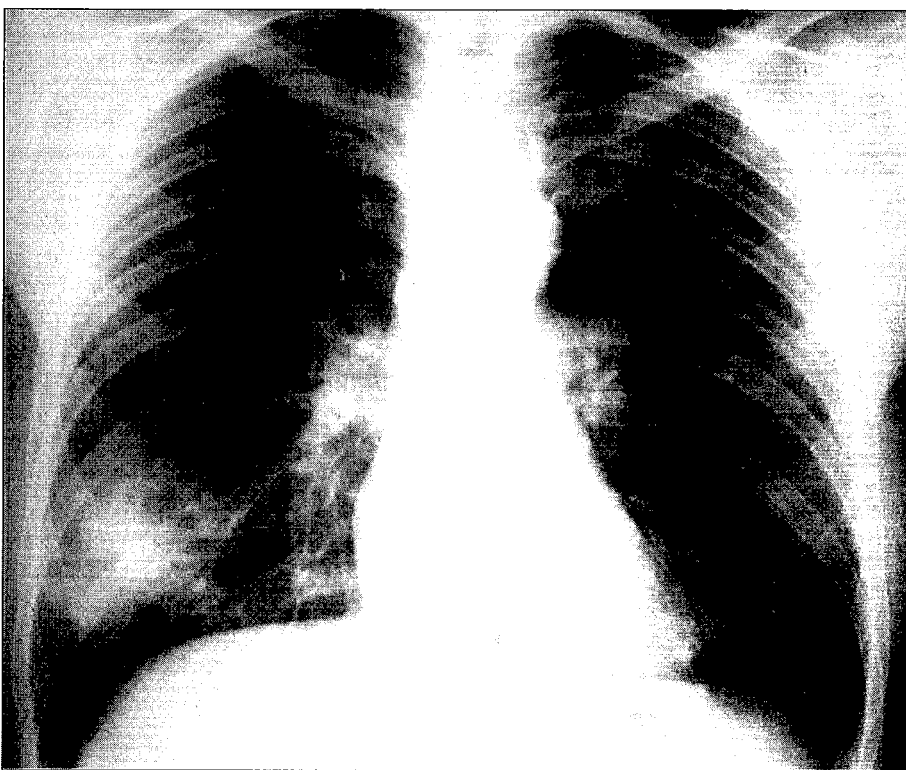
Een bacteriële pneumonie kan op elk ogenblik tijdens de HIV-ziekte optreden doch meestal in de vroegtijdige fase. Het klinisch en radiologische beeld is sterk gelijkend op dat van een bacteriële pneumonie in de HIV-seronegatieve bevolking. Nochtans kan de thoraxfoto een PCP simuleren in tot 50% van de gevallen. Semikwantitatieve bacteriële kweek van BAL-vocht heeft een hoge diagnostische gevoeligheid en specificiteit. Bacteriëmie is frequent aanwezig zodat de bacteriologische diagnose vaak blijkt uit hemoculturen. De antibiotische behandeling is gelijkaardig aan deze van "community acquired" pneumonie in de seronegatieve patiënt.

Zoals hierboven uiteengezet zal bij onvoldoende respons op antibiotherapie, snel overgegaan worden tot invasieve diagnostiek (figuur 1). Verwikkelingen lijken niet frequenter voor te komen dan in de niet-immuungecompromitteerde patiënten. Het optreden van een empyeem is ongewoon. De mortaliteit van een pneumokokkenpneumonie is relatief laag en daarom niet steeds toe te schrijven aan de pneumonie zelf. Terwijl de mortaliteit in de seronegatieve bevolking tot 18% oploopt bleek deze in een retrospectieve studie bij AIDS-patiënten 9% te bedragen. Wel is er een verhoogd risico op recidiverende bacteriële pneumonies met dezelfde kiem of een ander serotype van dezelfde kiem, of een andere kiem.

Om *Streptococcus pneumoniae*-pneumonie te voorkomen is pneumokokkenvaccinatie aan te raden voor alle seropositieve personen. Evenwel twijfelen sommigen aan de mogelijkheid van HIV-patiënten om adequate specifieke IgG₂-spiegels op te bouwen als antwoord op de vaccinatie (7). Deze IgG-subklasse is verantwoordelijk voor de bescherming tegen gekapselde bacteriën.

Schimmelinfectie (23)

Pulmonale schimmelinfecties zijn, met uitzondering van PCP, een eerder ongewone verwikkeling van de HIV-ziekte en hebben een aspecifiek klinisch verloop. De diagnose vereist isolatie van een causale schimmel uit longweefsel of pleuravocht. Verhoogde serumtiters tegen kapselantigenen kunnen behulpzaam zijn bij de diagnose, doch een negatieve serumtiter sluit de diagnose niet uit. De thoraxfoto toont meestal een gelocaliseerd infiltraat in het longparenchym, soms met centrale necrose (figuur 5).



Figuur 5. Thoraxfoto van een Belgische AIDS-patiënt die langdurig in Zaïre verbleef. Uit het longinfiltraat rechts werd *Histoplasma capsulatum* geïsoleerd.

Cryptococcus neoformans is een schimmel die een longinfectie bij HIV-seropositieven kan veroorzaken. Longontsteking als enige manifestatie is echter eerder zeldzaam (4-6%). Meestal zijn andere organen (beenmerg, hersenvlies) ook aangetast. Deze beide moeten dan ook systematisch nagekeken worden wanneer een pulmonale cryptococcose wordt gediagnosticeerd.

Histoplasma capsulatum is endemisch in het Amerikaanse Middenwesten en is bij de HIV-seropositieven steeds een gedissemineerde aandoening. De infectie is het resultaat van een reactivatie vanuit een latente focus. Ook bij Zuid-Amerikaanse of Afrikaanse AIDS-patiënten, of HIV-seropositieve Europeanen die in deze continenten verbleven, komt de infectie voor.

Coccidioides immitis wordt enkel in het Zuidwesten van de Verenigde Staten aangetroffen en moet overwogen worden bij elke HIV-seropositieve patiënt die in deze regio verbleven heeft.

Candida en *Aspergillus* zijn zeldzame primair pulmonale pathogenen. Bij patiënten onder corticotherapie of breedspectrum-antibiotica zowel als bij neutropene seropositieven kan *Aspergillus* in het terminale stadium van de ziekte al eens optreden. Identificatie van *Candida* in een respiratoir secreet is onvoldoende om tot de diagnose van een invasieve candidiasis te besluiten. Zoals reeds vermeld, mag verwacht worden dat nieuwe, alsnog niet als pathogeen gekende schimmels het spectrum van infecties komen vervoegen. Een recent voorbeeld hiervan is *Penicillium marneffei*, welke naast koorts en huidletsels ook een pneumonie kan geven.

Tot voor kort was de voorkeursbehandeling voor al deze diepe schimmelinfecties de parenterale toediening van (liposomaal) amfotericine B met of zonder 5-flucytosine. Waarschijnlijk is een hoge dosis fluconazole (400 mg/dag) even effectief voor een gedissemineerde cryptokokkeninfectie en kan een histoplasmose behandeld worden met itraconazole (400 mg daags) (26). In elk geval is een levenslange onderhoudsbehandeling met een triazole (itraconazole of fluconazole) aangewezen. Vooralsnog lijkt het nog niet aangewezen om aan veralgemeende primaire profylaxe te doen tegen schimmelinfecties bij AIDS-patiënten. Vooreerst rijst hier het probleem van het mogelijk ontstaan van resistentie. Tenslotte zijn er schimmels waarvoor de triazolen onvoldoende werkzaam zijn, zoals *Aspergillus* en *Penicillium*. Alleen bij HIV-patiënten die leven in/of afkomstig zijn uit streken met endemische cryptococcose kan fluconazole-profylaxe overwogen worden bij een laag CD4-aantal (16).

CONCLUSIE

Een belangrijke vooruitgang is tijdens de voorbije decade gemaakt in de diagnose, behandeling en preventie van pulmonale aandoeningen bij de HIV-seropositieven. Tabel 4 vat de therapeutische mogelijkheden samen die kunnen genomen worden bij specifieke pulmonale pathogenen. Vroegtijdige diagnose, corticotherapie bij ernstige symptomen en agressieve preventiestrategie hebben de mortaliteit door PCP substantieel vermindert en moeten dus bij alle HIV-seropositieven nagestreefd worden. Ook

de vroegtijdige opsporing en de behandeling van longtuberculose is een noodzaak, gezien deze ziekte vroegtijdig optreedt, niet opportunistisch is en goed behandelbaar. Ongetwijfeld zal het hoofddoel van de behandeling van AIDS in de komende decade bestaan uit een verlenging van de levensduur en het verbeteren van de levenskwaliteit van de HIV-patiënten. De recente resultaten met proteaseremmers zijn hierbij alleszins beloftevol.

REFERENTIES

1. Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie, Dienst Epidemiologie, College van AIDS referentie-laboratoria. *AIDS in België*. Trimestriële rapport nr. 43. (Brussel 1996).
2. De Clercq Ex, Lavreys Lx, Van Hove D. *De epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België. Toestand op 31 december 1994*. Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie. Brussel, november 1995.
3. Davis L, Beck JM, Schelleto J. Update: HIV-infection and pulmonary defenses. *Sem Respir Infect* 1993; 8: 75-85.
4. Clarke JR, Robinson DS, Coker JR, et al. Role of the human immunodeficiency virus within the lung. *Thorax* 1995; 50: 567-576.
5. Dichter JR, Suffredini AF, Masur H. Diagnosis and therapy of Pulmonary disease in patients infected with human immunodeficiency virus. In: JE Pennington (ed). *Respiratory infections. Diagnosis and management*. 3de ed. New York, Raven Press, 1994: 295-310.
6. Van Meerbeeck J. Pulmonale infecties bij de AIDS-patiënt. In: M Demedts, JC Yernault (eds). *Respiratoire infecties in de algemene praktijk*. Garant, Leuven, 1993: 203-218.
7. Mitchell DM, Miller RF. New developments in the pulmonary disease affecting HIV infected individuals. *Thorax* 1995; 50: 294-302.
8. Stover DE. *Pneumocystis carinii*: an update. *Pulm Perspect* 1994; 11: 3-5.
9. Levine SJ, White DA. *Pneumocystis carinii*. *Clin Chest Med* 1988; 9: 395-423.
10. Miller RF, Mitchell DM. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Thorax* 1995; 50: 191-200.
11. Tu JV, Biem J, Dutsky AS. Bronchoscopy versus empirical therapy in HIV-infected patients with presumptive *pneumocystis carinii* pneumonia. A decision analysis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 370-377.
12. Speich R, Ofraivil M, Weber R, et al. Prospective evaluation of a prognostic score for pneumocystis carinii pneumonia HIV-infected patients. *Chest* 1992; 102: 1045-1048.
13. Bozette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystic agents in patients with advanced HIV-infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 693-699.
14. Schneider M, Hogelman AI, Schattenkerk JK, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1836-1841.
15. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1842-1847.
16. Clumeck N. Primary prophylaxis against opportunistic infections in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995; 332: 739-740 (editorial).
17. Mangura BT, Reichmann LB. Pulmonary tuberculosis. In: JE Pennington (ed). *Respiratory infections. Diagnosis and management*. 3de ed, New York, Raven press, 1994: 633-651.
18. Uydebrouck M. *Registratie tuberculose. Jaar 1993*. Rapport Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. Brussel, VRGT, augustus 1994.
19. Peetermans W, Bobbaers H. Tuberculose en atypische mycobacteriosen bij AIDS. In: M Demedts, A Gyselen, P Van den Brande (eds). *Tuberculose, een blijvende uitdaging*. Leuven, Garant, 1992: 161-170.

20. Prignot J. Behandeling. In: M Demedts, A Gyselen, P Van den Brande (eds). *Tuberculose, een blijvende uitdaging*. Leuven, Garant, 1992: 171-185.
21. De Cock KM, Grant A, Porter JDH. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: international recommendations, research and practice. *Lancet* 1995; 345: 833-836.
22. Chin DP. Mycobacterium avium complex and other non-tuberculous mycobacterial infections in patients with HIV. *Sem Respir Infect* 1993; 8: 124-138.
23. Nightengale SD, Camezo DW, Gordini FM, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against Mycobacterium avium complex infection in AIDS. *N Engl J Med* 1993; 329: 828-833.
24. Daley CL. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 104-115.
25. Stansell JD. Pulmonary fungal infections in HIV-infected persons. *Sem Respir Infect* 1993; 8: 116-123.
26. Powderly WG, Finkenstein DM, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole for the prevention of fungal infections in patients with advanced HIV-infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 700-705.