

D. Semela, M. Glatz, D. Hunziker,
U. Schmid, P. L. Vernazza¹,
und die Schweizerische HIV-Kohortenstudie²

Departement Innere Medizin
und Institut für Pathologie,
Kantonsspital St. Gallen

Todesursachen und Autopsiebefunde bei Patienten der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS)

Summary

Causes of death and autopsy findings in patients of the Swiss HIV Cohort Study

The Swiss HIV Cohort Study (SHCS) is a prospective cohort study of HIV-infected adolescents and adults seen at 7 outpatient clinics (Swiss University Hospitals in Basle, Berne, Geneva, Lausanne, Zurich, the St. Gall Cantonal Hospital and the Civico Hospital in Lugano). The SHCS serves as an infrastructure for different research projects and includes about 70% of all patients with advanced disease in Switzerland. From April 1984 to November 1995 3120 HIV-infected patients of the SHCS died. Autopsies were performed in 314 of these patients. The aim of our study is to analyse autopsy findings as well as causes of death in those 314 HIV-infected patients.

An HIV-related cause of death was found in 271 (86%) of the patients, 12 patients (4%) died of a drug overdose, and 3 (1%) of the pa-

tients committed suicide. 28 (9%) died either from an HIV-unrelated or unidentified cause. The five most frequent causes of death were: bacterial pneumonia (52 patients, 17%), *Pneumocystis carinii* pneumonia (40 patients, 13%), lymphoma (34 patients, 11%), cytomegalovirus infection (33 patients, 11%), and toxoplasmosis (30 patients, 10%). During our study marked progress occurred in treating HIV-infected patients and preventing opportunistic infections. These improvements have further changed the natural course of acquired immunodeficiency syndrome. They are reflected in the falling rate of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis, as well as an increase in lymphoma as a cause of death over the period of our study.

Keywords: HIV; human immunodeficiency virus; AIDS; acquired immunodeficiency syndrome; autopsy; necropsy; cause of death; Swiss HIV Cohort Study

Zusammenfassung

Von April 1984 bis November 1995 sind 3120 in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS) erfasste Patienten verstorben. In 314 Fällen wurde eine Autopsie durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine deskriptive Analyse der im Rahmen der SHCS erhobenen Autopsiedaten sowie eine Analyse der Todesursachen bei HIV-infizierten Patienten im Ver-

lauf einer Beobachtungsperiode von mehr als 10 Jahren.

Bei 271 (86%) der Autopsierten fand sich eine HIV-assoziierte Todesursache, 12 (4%) starben an einer Drogenüberdosis, 3 (1%) durch Suizid. Bei 28 Patienten (9%) konnte durch den Pathologen eine andere, nicht HIV-assoziierte Todesursache oder keine eindeutige Todesur-

1 Pietro L. Vernazza wurde finanziert durch ein Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds (Grant Nr. 3233-048902.96).

2 Die Mitglieder der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie sind R. Amiet, M. Battegay (Chairman of the Scientific Board), E. Bernasconi, H. Bucher, Ph. Bürgisser, M. Egger, P. Erb, W. Fierz, M. Flepp (Chairman of the Clinical and Laboratory Committee), P. Francioli (President of the SHCS), H. J. Furrer, M. Gorgievski, H. Günthard, P. Grob, B. Hirschel, Th. Klimkait, B. Ledergerber, M. Opravil, F. Paccaud, G. Pantaleo, L. Perrin, W. Pichler, C. Piffaretti, M. Rickenbach (Head of Data Centre), C. Rudin, P. Sudre, V. Schiffer, J. Schüpbach, J.-A. Telenti, P. Vernazza, R. Weber.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Pietro L. Vernazza
Departement Innere Medizin, Infektiologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
e-mail: Pietro.Vernazza@kssg.ch

sache festgestellt werden. Die fünf häufigsten Todesursachen waren: Bronchopneumonie (52 Fälle, 17%), *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (40 Fälle, 13%), maligne Lymphome (34 Fälle, 11%), Zytomegalie-Virus-Infekt (33 Fälle, 11%) und Toxoplasmose (30 Fälle, 10%). Über die Dauer der Beobachtungsperiode wurden in der Behandlung der HIV-Infektion grosse Fortschritte erzielt und die Prophylaxe opportunistischer Infektionen ständig verbes-

sert. Dadurch veränderte sich das Manifestationsbild und der Verlauf der HIV-Infektion. So fallen über die Dauer der Studie ein statistisch signifikanter Rückgang der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie und Toxoplasmose sowie eine statistisch signifikante Zunahme der malignen Lymphome auf.

Keywords: HIV; Aids; Autopsie; Todesursache; Schweizerische HIV-Kohortenstudie

Einleitung

Die Schweizerische HIV-Kohortenstudie (SHCS) ist eine multizentrische prospektive Kohortenstudie, welche HIV-positive Patienten der HIV-Sprechstunden an den Universitätsspitalern von Basel, Bern, Genf, Lausanne und Zürich sowie am Kantonsspital St. Gallen und am Ospedale Civico Lugano erfasst. Es handelt sich um eine offene Prävalenzstudie in der neben klinischen Daten zur HIV-Infektion und Therapie auch systematisch für die HIV-Infektion relevante Laborparameter in halbjährlichen Abständen erhoben werden [1]. Die SHCS wurde im September 1988 durch das Bundesamt für Gesundheitswesen initiiert. Zusätzlich wurden auch systematisch erhobene Daten seit Beginn der Aids-Epidemie in der Schweiz integriert. So stammen die frühesten Daten aus dem Jahr 1982. Bis Ende 1995 waren dem Bundesamt für Gesundheitswesen (BAG) insgesamt 21 407 positive HIV-Test-

resultate gemeldet worden [2]. Aufgrund von Vergleichen mit dem Sterberegister werden in dieser Studie etwa 70% der in der Schweiz an Aids verstorbenen Patienten bei der SHCS registriert [1], so dass diese Studie die Aids-Situation in der Schweiz gut reflektiert. Die im Rahmen dieser Kohortenstudie verstorbenen Patienten wurden oft autopsiert, falls die Patienten in der terminalen Phase in einem der Behandlungszentren hospitalisiert waren und die entsprechende Einwilligung der Angehörigen vorlag. Die Ergebnisse der zahlreichen Autopsiebefunde an den verschiedenen Behandlungszentren wurden bisher noch nie systematisch evaluiert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine deskriptive Analyse der im Rahmen der SHCS erhobenen Autopsiedaten sowie eine Analyse der Todesursachen bei HIV-infizierten Patienten im Verlauf einer Beobachtungsperiode von mehr als 10 Jahren.

Patienten und Methoden

Selektion der Todesfälle und Autopsien

Fast alle der an den HIV-Behandlungszentren betreuten Patienten sind in die SHCS eingeschlossen. Es werden etwa 70% aller in der Schweiz verstorbenen HIV-infizierten Patienten in dieser offenen Kohortenstudie erfasst. Basierend auf den Informationen der Kohortenstudie wurden alle Todesfälle von Patienten der Kohortenstudie vom April 1984 bis November 1995 identifiziert. Die anonymisierten Autopsieberichte wurden durch drei Autoren systematisch ausgewertet.

Auswertung der Autopsieberichte

Anhand einer zufälligen Selektion von 30 Autopsieberichten wurde ein Protokoll angefertigt, um die Autopsiebefunde in einem Befundraster analysieren zu können. Gemäss der Beurteilung des Pathologen wurden so die Todesursache und die pathologischen Organbefunde erfasst. Dabei wurde für jedes Organsystem differenziert beurteilt, ob dieses überhaupt untersucht wurde und ob es sich bei Vorliegen pathologischer Befunde gemäss Beurteilung der Autoren um eine HIV-assoziierte oder eine HIV-unabhängige Läsion gehandelt hat. Alle Todesursachen und Autopsiebefunde wurden auf diese

Weise standardisiert und elektronisch erfasst. Die Todesursache der Nicht-Autopsierten wurde dem klinischen Protokoll der SHCS entnommen, wobei der betreuende Kliniker im Todesfall angeben musste, ob die Todesursache HIV-assoziiert oder nicht HIV-assoziiert (Suizid, Drogenüberdosis, Unfall, Mord, andere, unbekannt) war. Der Umfang der prospektiv erhobenen klinischen Daten erlaubte keine zusätzliche Qualitätskontrolle mittels Autopsiebefunden.

Deskriptive Analyse der Befunde

Die Analyse beschränkte sich auf einige HIV-assoziierte Infektionen und Tumoren, welche in einer gewöhnlichen Autopsie mit routinemässigen Gewebeentnahmen und histologischen Färbungen ohne zusätzliche mikrobiologische oder molekularbiologische Abklärungen erfasst werden konnten: *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, bakterielle Pneumonien, CMV-Infektionen, Toxoplasmose, HIV-Enzephalopathie, HIV-Gliose, progressive multifokale Leukenzephalopathie, Kaposi-Sarkome, maligne Lymphome und intraepitheliale Neoplasien der Zervix.

Vergleichende Analyse von Autopsie- und Todesdaten und Trendanalyse

Die Autopsiedaten wurden mit den in der SHCS systematisch erfassten prospektiven Klinik- und Labordaten korreliert. Zur Beurteilung von Tendenzen und Veränderungen der Todesursachen und Autopsiebefunde über die Dauer der Beobachtungsperiode wurden die in der Beobachtungsperiode verstorbenen Patienten in zwei gleich grosse Gruppen eingeteilt (Periode A von 21. 4. 1984 bis 11. 10. 1991, Periode B von 12. 10. 1991 bis 27. 11. 1995).

Statistische Auswertung

Statistische Signifikanz von Häufigkeitsverteilungen wurde mit dem χ^2 -Test untersucht. Trendanalysen von Todesursachen über die Beobachtungszeit mittels χ^2 -Trendanalyse (EpiInfo, 6.0). Unterschiede bei den kontinuierlichen Variablen bei autopsierten und nicht autopsierten Patienten wurden mittels t-Test verglichen.

Resultate

Per Ende 1995 umfasste die SHCS insgesamt 7845 Teilnehmer. Von April 1984 bis November 1995 sind 3120 dieser Patienten verstorben. In 314 Fällen wurde eine Autopsie durchgeführt. Tabelle 1 vergleicht die Populationen der Autopsierten und der verstorbenen Nicht-

Charakteristikum	Autopsie (n = 314)		keine Autopsie (n = 2806)		p-Wert
Tabelle 1					
Charakteristika der in der SHCS erfassten, zwischen April 1984 und Oktober 1995 verstorbenen Patienten.					
Geschlecht, n (%)					
männlich	265	(84)	2242	(80)	0,06
weiblich	49	(16)	564	(20)	
Risikogruppe, n (%)					
homo-/bisexuelle Männer	155	(49)	1076	(38)	<0,001
intravenöse Drogeninjektion	104	(33)	1131	(40)	
heterosexueller Geschlechtsverkehr	46	(15)	508	(18)	
Bluttransfusion/Blutprodukte	5	(2)	42	(2)	
andere/unklar	4	(1)	49	(2)	
Todesursache, n (%)					
HIV-assoziiert	271	(86)	2215	(79)	0,002
Drogenüberdosis	12	(4)	39	(1)	
Suizid	3	(<1)	89	(3)	
Unfall	1	(<1)	8	(<1)	
andere/unklar	27	(9)	455	(16)	
Zentrum, n (%)					
Zürich	135	(43)	1207	(43)	
Lausanne	47	(15)	405	(14)	
Genf	44	(14)	513	(18)	
St. Gallen	42	(13)	116	(4)	
Basel	20	(6)	187	(7)	
Bern	20	(6)	325	(12)	
Lugano	6	(2)	53	(2)	
Alter bei Eintritt in SHCS (Jahre)					
Mean (Range)	36,2	(19–79)	34,4	(17–80)	
Alter bei Ausbruch von AIDS (Jahre)					
Mean (Range)	34,4	(20–79)	36,2	(18–81)	
Alter bei Tod (Jahre)					
Mean (Range)	38,4	(20–80)	37,4	(20–81)	0,03
Follow-up (Jahre)					
Mean (Range)	1,9	(0–8,5)	2,1	(0–10,4)	0,002
CD4-Wert bei Eintritt SHCS (CD4-Zellen/ μ l)					
Median (Range)	120	(0–1210)	155	(0–2450)	0,11
letzter CD4-Wert (CD4-Zellen/ μ l)					
Median (Range)	40	(0–1200)	30	(0–1946)	0,032

Autopsierten bezüglich Geschlechtsverteilung, Ansteckungsweg, Todesursache, Verteilung auf die Behandlungszentren und Alter bei Eintritt in die SHCS, Aids und Tod. Etwa 80% der Betroffenen beider Gruppen sind Männer, die sich über homo-/bisexuellen Geschlechtsverkehr oder intravenösen Drogenabusus infiziert haben. Homosexuelle Männer und an einer HIV-assoziierten Erkrankung verstorbene Personen wurden signifikant häufiger autopsiert. Die Häufigkeit von Suizid oder Unfalltod in dieser Population entspricht etwa der altersentsprechenden Normalbevölkerung [3]. In den früheren Jahren der Aids-Epidemie wur-

den signifikant häufiger Autopsien durchgeführt. In der Periode A (Definition s. Methoden) betrug die Autopsierate 14%, in der Periode B 8% ($p < 0,001$; Tab. 2).

Insgesamt fand sich in 283 von 314 Autopsiebefunden eine definierbare Todesursache (90%). 86% aller autopsierten Patienten sind an einer HIV-assoziierten Erkrankung verstorben. Die fünf häufigsten Todesursachen waren die Bronchopneumonie (52 Fälle, 17%), *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (40 Fälle, 13%), maligne Lymphome (34 Fälle, 11%), Zytomegalie-Virus-Infekt (33 Fälle, 11%) und Toxoplasmose (30 Fälle, 10%; Tab. 2).

Tabelle 2

Todesursachen bei autopsierten Patienten.

Todesursache ^a	Periode A ^b (n = 157)	Periode B ^c (n = 157)	p-Wert	total n (%)	CD4-Wert ^d median/mean
Bronchopneumonie	19	33	0,04	52 (17)	20 / 78
<i>Pneumocystis-carinii</i> -Pneumonie	34	6	<0,001	40 (13)	50 / 75
CMV-Befall	19	14	0,35	33 (11)	10 / 16
Toxoplasmose	20	10	0,06	30 (10)	25 / 47
Mykobakteriose	15	11	0,41	26 (8)	10 / 46
bakterielle Sepsis	9	7	0,61	16 (5)	24 / 168
viszerales Kaposi-Sarkom	8	5	0,40	13 (4)	65 / 86
HIV-Enzephalopathie	3	4	0,70	7 (2)	10 / 29
Kryptokokken-Infekt	3	3	1,0	6 (2)	50 / 63
Lymphom	9	25	0,004	34 (11)	25 / 47
Intoxikation	3	12	0,01	15 (5)	357 / 441
andere	20	25	0,42	45 (14)	40 / 80

^a 31 Patienten haben eine unklare Todesursache, 34 Patienten haben 2 konkomitierende Todesursachen

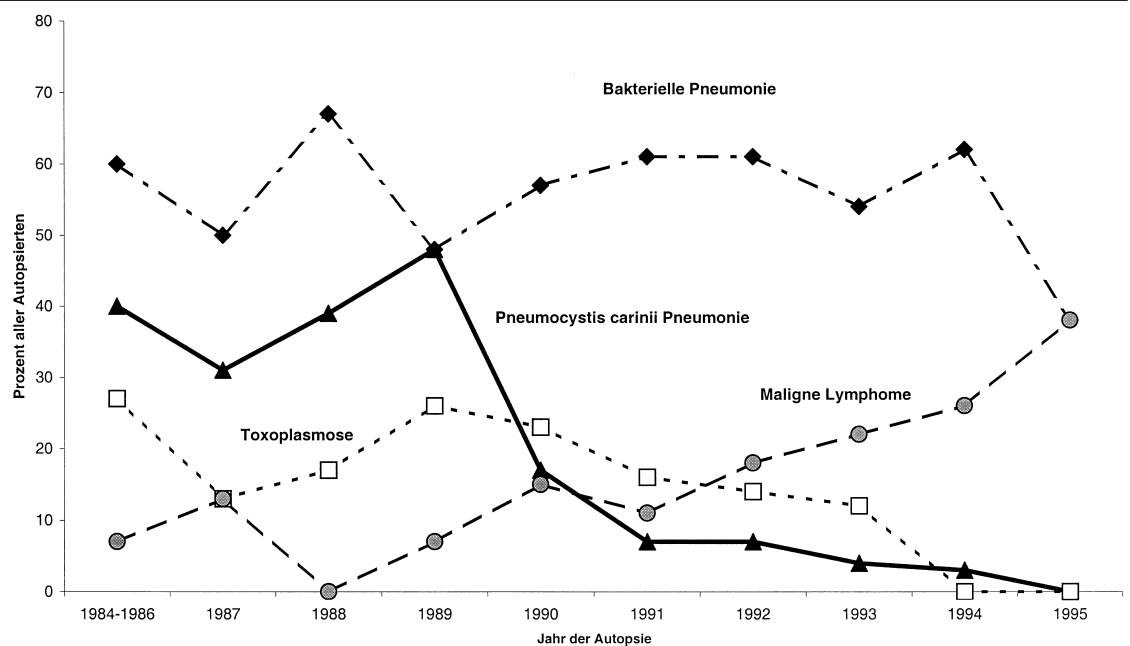
^b Periode A: 21. April 1984 – 11. Oktober 1991 (157 Autopsien, Autopsierate 14%)

^c Periode B: 12. Oktober 1991 – 27. November 1995 (157 Autopsien, Autopsierate 7%)

^d CD4-Zellen/ μ l

Abbildung 1

Zeitlicher Verlauf ausgewählter HIV-assoziiierter Autopsiebefunde bei Patienten der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie.



Opportunistische Infekte

Die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (PCP) ist mit 13% die häufigste HIV-assoziierte Todesursache, welche in unserem Patientengut zum Tod geführt hat. Sie wurde bei 49 Autopsien diagnostiziert und in 40 Fällen auch als Todesursache angesehen. Der mediane, zuletzt gemessene CD4-Wert bei diesen Patienten betrug 50 CD4-Zellen/ μ l (Tab. 2). Im Verlauf der Beobachtungszeit hat die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie als Todesursache und als Autopsiebefund signifikant abgenommen ($p < 0,001$; Abb. 1). War die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie in der Periode A mit 22% noch die häufigste Todesursache, so ist sie in der Periode B auf 4% zurückgegangen.

Die Neuinfektion oder Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem Protozoon *Toxoplasma gondii* stellt in unserer Studie mit 40

Fällen die häufigste opportunistische Infektion des Zentralnervensystems dar. Autoptisch fanden sich aber auch extrazerebrale Toxoplasmoseherde. Unter den 43 Befallenen (14%) litten 26 (8%) an einer isolierten ZNS-Toxoplasmose, 14 Patienten (4%) hatten einen Befall des Zentralnervensystems, des Myokards und zum Teil noch weiterer Organe. Bei 3 Patienten (1%) lag einzig eine Toxoplasmose-Myokarditis vor. Wie bei der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie hat auch die Toxoplasmose als Todesursache und als Autopsiebefund signifikant ($p < 0,05$) abgenommen (Abb. 1).

Die Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem Zytomegalie-Virus (CMV) ist in beiden Perioden die häufigste opportunistische Infektion (122 Fälle, 39%) und die vierthäufigste Todesursache (33 Fälle, 11%) (Tab. 2 und 3). Der mediane, zuletzt gemessene CD4-Wert betrug 10 Zellen/ μ l. In der Periode A wurde die

Tabelle 3

HIV-assoziierte
Autopsiebefunde.

Autopsiebefund	Periode A ^a (n = 157)	Periode B ^b (n = 157)	Total n (%)
pulmonal			
Bronchopneumonie	89	92	181 (58)
Tracheobronchitis	37	47	84 (27)
<i>Pneumocystis-carinii</i> -Pneumonie	42	7	49 (16)
lymphoide interstielle Pneumonie	4	7	11 (4)
Lungenfibrose	9	1	10 (3)
Candidiasis der unteren Luftwege	5	4	9 (3)
pulmonale Tuberkulose	4	1	5 (2)
neurologisch			
HIV-Enzephalopathie	35	30	65 (21)
PML ^c	13	9	22 (7)
zerebrovaskulärer Insult	7	4	11 (4)
Kryptokokken-Meningitis	3	4	7 (2)
HIV-Gliose	1	6	7 (2)
gastrointestinal			
oropharyngeale Candidiasis	8	8	16 (5)
lymphoretikulär			
Lymphome ^d	16	39	55 (18)
Infekte allgemein			
CMV-Befall	69	53	122 (39)
Kaposi-Sarkom	36	33	69 (22)
Toxoplasmose	30	13	43 (14)
atypische Mykobakteriosen	20	23	43 (14)
Kryptokokken-Sepsis	1	1	2 (1)
bakterielle Sepsis	4	7	11 (4)
extrapulmonale Tuberkulose	4	1	5 (2)
intraepitheliale Zervixdysplasie	2	2	4 (1)

^a Periode A: 21. April 1984 – 11. Oktober 1991 (157 Autopsien, Autopsierate 14,2%)

^b Periode B: 12. Oktober 1991 – 27. November 1995 (157 Autopsien, Autopsierate 7,8%)

^c progressive multifokale Leukenzephalopathie

^d Periode A mit 12 Non-Hodgkin-Lymphomen und 4 primären Lymphomen des ZNS, Periode B mit 27 Non-Hodgkin-Lymphomen, 10 primären Lymphomen des ZNS und 2 Hodgkin-Lymphomen

CMV-Infektion bei 45 Patienten als disseminierter Befall, bei 18 Patienten als isolierte Adrenitis und in 6 Fällen als isolierte Enzephalitis diagnostiziert. In der Periode B wurden 34 disseminierte CMV-Infektionen, 17 isolierte Adrenitiden und 2 isolierte Enzephalitiden gezählt. Der Rückgang der CMV-Infektionen in der Periode B ist nicht signifikant ($p = 0,35$). Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* wurden bei 7 Patienten (2%) gefunden. Bei 3 Patienten fand sich ein pulmonaler und extrapulmonaler Befall. 2 Patienten hatten nur einen Lungenbefall und 2 Patienten litten an einem isolierten extrapulmonalen Befall bzw. einer Sepsis mit *M. tuberculosis*. *Atypische Mykobakterien* wurden hingegen in 43 Fällen (14%) nachgewiesen. Dabei war *Mycobacterium avium intracellulare* mit 38 Fällen die am häufigsten angetroffene Spezies. In 2 Fällen wurde *Mycobacterium kansasii* und in einem Fall *Mycobacterium genavense* identifiziert. In 2 Fällen konnten die säurefesten Stäbchen nicht näher identifiziert werden.

Die durch Reaktivierung des JC-Virus mit anschliessender Entmarkung verursachte *progressive multifokale Leukenzephalopathie* (PML) wurde insgesamt 22mal gezählt (Periode A 13 Fälle, Periode B 9 Fälle). Die letzte CD4-Lymphozyten-Zahl dieser Patienten lag im Mittel bei 54 Zellen/ μl (median 20, Range 0–250). Die *HIV-Enzephalopathie* wurde bei 65 Patienten diagnostiziert (Periode A 35 Fälle, Periode B 30 Fälle) und in 7 Fällen auch als Todesursache angesehen.

Neoplasien

Bei 54 Patienten wurden 55 maligne Lymphome beschrieben. Dabei wurde zwischen 53 Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), davon 14 mit primärem Befall des Zentralnervensystems, und 2 Hodgkin-Lymphomen unterschieden (Tab. 3). Maligne Lymphome stellen mit 11% die dritthäufigste Todesursache dar und sind in allen Risikogruppen proportional etwa gleich häufig vertreten (Tab. 2). In der Periode B zeigte sich eine signifikante Zunahme der Lymphome ($p = 0,001$; Abb. 1). In über 90% der Non-Hodgkin-Lymphome handelte es sich um disseminierte «high-grade» B-Zell-Lymphome mit extranodalen Manifestationen (Stadium IV nach Ann Arbor Staging). Davon wurden 2 Non-Hodgkin-Lymphome als Burkitt-artig beschrieben. 3 Non-Hodgkin-Lymphome konnten der T-Zellreihe zugeordnet werden. Die Milz war bei 15 Patienten mitbefallen. Die 53

Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom hatten eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 2,38 Jahren (median 2,1, Range 0–7,55), ein halbes Jahr mehr als die Beobachtungszeit aller Autopsierten. Der letzte CD4-Wert lag im Durchschnitt bei 87 Zellen/ μl (median 40, Range 0–540) und entsprach etwa dem letzten CD4-Wert aller Autopsierten (Mean 88, median 30, Range 0–1200).

Bei den 16 Patienten mit primärem Lymphom des Zentralnervensystems handelte es sich in den 13 histologisch genauer beschriebenen Fällen immer um maligne B-Zell-Lymphome, welche mehrheitlich disseminiert im Zentralnervensystem auftraten. Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei diesen Patienten bei 2,12 Jahren (median 1,95, Range 0–5,33). Ihr letzter CD4-Wert lag im Mittel bei 29 CD4-Zellen/ μl (median 16,5, Range 2–230) und somit deutlich tiefer als der mittlere CD4-Wert von 88 CD4-Zellen/ μl aller Autopsierten (median 30, Range 0–1200). Interessanterweise traten bei einer Patientin 2 verschiedene Lymphome auf, nämlich ein primäres Non-Hodgkin-Lymphom des Zentralnervensystems der B-Zellreihe und ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom der T-Zellreihe in den mediastinalen Lymphknoten.

Bei den 2 Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom handelte es sich in beiden Fällen um homosexuelle Männer mit disseminiertem Befall mehrerer extralymphatischer Organe, der Milz und mehrerer Lymphknotenstationen. Leber und Knochenmark waren bei beiden befallen. Bei einem Patienten waren zusätzlich auch Myokard, Lungen- und Nierenparenchym betroffen, weshalb man das Hodgkin-Lymphom hier auch als Todesursache erachtete. Histologisch lag in diesem Fall ein Hodgkin-Lymphom vom seltenen lymphozytenarmen Typ vor. Im zweiten Fall fand sich ein Hodgkin-Lymphom vom nodulär sklerosierenden Typ.

Ein Kaposi-Sarkom fand sich in 69 Fällen (22%). Es waren ausschliesslich männliche Patienten befallen. Dabei traten 56 Fälle (81%) in der Gruppe der Homosexuellen auf. 9 Fälle (13%) waren bei den Heterosexuellen und 4 Fälle (6%) bei den Drogeninjizierenden zu verzeichnen. Bei 39 Patienten lag ein viszeraler Befall vor, welcher bei einem Drittel (13 Patienten) auch als Todesursache angesehen wurde. Dabei starben 11 Patienten infolge sekundärer Pneumonien und respiratorischer Insuffizienz bei multifokalem Befall der Lungen. Bei 2 Patienten lag ein disseminierter Befall mit Schwerpunkt im Gastrointestinaltrakt vor.

Diskussion

Rund 10% der im Rahmen der SHCS verstorbenen Patienten wurden autopsiert und in diese Studie aufgenommen. Der signifikante Rückgang der Autopsieraten in der Periode B dürfte auf die verbesserten Kenntnisse der HIV-Infektion, auf die verbesserten bildgebenden und mikrobiologischen Verfahren und auf eine Zunahme der Verweigerungsrate bezüglich einer Autopsie zurückzuführen sein. Zudem starben HIV-Patienten immer häufiger ausserhalb des Spitals.

Opportunistische Infekte

Bakterielle Pneumonien waren die häufigsten Todesursachen in unserem Kollektiv. Dies ist ein unspezifischer Befund bei Autopsien, der sich oft im Endstadium eines chronisch terminalen Leidens finden lässt. In unselektioniertem Patientengut kommt die Bronchopneumonie als Autopsiebefund und als Todesursache gleich häufig vor wie bei unseren Patienten [4–6]. Aids-Patienten neigen aufgrund der schweren Störung der zellulären, aber auch der humoralen Immunantwort zu rezidivierenden bakteriellen Pneumonien, allerdings selten im terminalen Stadium [7]. Eine Vakzinierung gegen invasive Pneumokokken ist bei diesem Patientenkollektiv vermutlich unwirksam [8]. Die *Pneumocystis-carinii-Pneumonie* (PCP) hat im Verlauf unserer Beobachtungszeit einen signifikanten Rückgang als Autopsiebefund und Todesursache erfahren. Dieser Trend widerspiegelt das verbesserte klinische Management mit Prophylaxe der *Pneumocystis-carinii-Pneumonie* [9–11].

Wie die *Pneumocystis-carinii-Pneumonie* so ist auch die *Toxoplasmose* als Autopsiebefund und Todesursache in der Periode B signifikant zurückgegangen. Dieser Rückgang ist auf die bessere Kenntnis des Krankheitsbildes, der Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder Pyrimethamin plus Dapson und auf die verbesserte Therapie zurückzuführen [12].

Neoplasien

Das Auftreten von malignen Lymphomen wurde in der zweiten Beobachtungsperiode signifikant häufiger beobachtet. Die länger anhaltende Immunschwäche, auch durch die tieferen CD4-Werte in späteren Studienjahren belegt, fördert durch polyklonale Aktivierung der B-Lymphozyten mit nachfolgender soma-

tischer Mutation und neoplastischer Transformation das Entstehen von Lymphomen [13, 14]. Seit Einführung der Kombinationstherapie mit Protease-Inhibitoren 1995/96 nehmen die Lymphome relativ zu den opportunistischen Infektionen zwar weiterhin zu, absolut gesehen ist deren Inzidenz aber ebenfalls rückläufig [15, 16].

Von den 49 weiblichen Patienten litten 4 (8%) an einer durch humane Papilloma-Viren verursachten *intraepithelialen Neoplasie der Zervix* Grad I bis II [14]. Invasive oder In-situ-Zervix-Karzinome wurden keine gefunden. Mit der Zunahme der Überlebensdauer HIV-Positiver wird möglicherweise auch die Häufigkeit invasiver Zervix-Karzinome zunehmen, weshalb der regelmässigen gynäkologischen Kontrolle bei HIV-Patientinnen eine wichtige Rolle zukommt [18–20].

Das Kaposi-Sarkom wurde ausschliesslich bei Männern (in 80% homosexuell) vorgefunden. Befunde wie CMV-Retinitis, Zervix-Dysplasien und gastrointestinale Infekte sind im Vergleich zu prospektiven Studien unterrepräsentiert, weil Organe wie Augen, Uterus und Darm oft nur bei entsprechender Fragestellung des Klinikers oder makroskopisch auffälligem Befund auch histologisch untersucht wurden. Zudem wurde nur bei einem Teil der Autopsierten das Gehirn untersucht (Hirnentnahme bei 93%, mikroskopischer Bericht vorliegend bei 68%), weshalb Befunde am Zentralnervensystem (zerebrale Toxoplasmose, HIV-Enzephalopathie, CMV-Enzephalitis, progressive multifokale Leukenzephalopathie, primäres ZNS-Lymphom) im allgemeinen unterrepräsentiert sind. Zentren mit hohem Anteil an neuropathologischen Untersuchungen haben überdurchschnittlich viele ZNS-Befunde. Diagnosen wie atypische Mykobakteriosen, CMV-Infekte und HIV-Gliose wurden in den ersten Jahren der Studie nie gestellt. Einige dieser Krankheitsbilder fanden zu Beginn der Aids-Epidemie noch wenig Beachtung, andere, insbesondere die HIV-Gliose, traten erst im späteren Verlauf gehäuft auf [21, 22]. Probleme bei der Auswertung der Lymphome lagen bei den unterschiedlichen Lymphom-Klassifikationssystemen der einzelnen Zentren und dem oft unbekanntem Status bezüglich Epstein-Barr-Virus und humanem Herpesvirus 8 der Patienten. Auch erschwerten mit Radio- oder Chemotherapie behandelte Lymphome die histologische Interpretation. Lag eine zu grosse Zeit zwischen Eintritt des Todes und der Autopsie, so war das Gewebe oft schlecht beurteilbar.

Die vorliegende Studie erfasst Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren. In dieser Periode wurden in der Behandlung der HIV-Infektion grosse Fortschritte erzielt und die Prophylaxe opportunistischer Infektionen ständig verbessert. Die Erfolge wurden in zahlreichen klinischen Studien und auch im Rahmen der SHCS belegt [23]. Die vorliegenden Autopsiebefunde (*Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, Toxoplasmose, Trendanalyse) bestätigen dies. Die Beobachtungszeit dieser Studie reicht gerade bis an den Beginn der Ära der Therapie der HIV-Infektion mit Protease-Inhibitoren (1995/96). Schon in der Zeit bis 1995 sind infolge antiretroviraler Therapie und präventiver Massnahmen deutliche Veränderungen in der Manifestation der HIV-Infektion erkennbar. Es ist zu erwarten, dass die potente antiretrovirale

Kombinationstherapie mit Protease-Inhibitoren und Inhibitoren der reversen Transkriptase das Spektrum der terminalen Erkrankung weiter verändern wird [24–26]. Insbesondere muss mit einer Abnahme opportunistischer Infektionen und einer Zunahme von Neoplasien, die erst nach sehr langer Zeit manifest werden, vor allem einer Zunahme des Zervixkarzinoms [17, 19], gerechnet werden. Bei Autopsien von Aids-Patienten sollte daher diesen Befunden unbedingt mehr Beachtung geschenkt werden.

Verdankung: Die Autoren danken den Teilnehmern der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie, den Ärzten und Studienkoordinatoren und -koordinatorinnen, insbesondere auch allen beteiligten Pathologen. Speziellen Dank Frau Isabella Brenner für die administrative Unterstützung.

Literatur

- Ledergerber B, von Overbeck J, Egger M, Lüthy R. The Swiss HIV Cohort Study: rationale, organization and selected baseline characteristics. *Soz Präventivmed* 1994;39:387–94.
- Bundesamt für Gesundheit BAG. Aids und HIV in der Schweiz: Epidemiologische Situation Ende 1997. Ausgabe 1997. Bern: BAG; 1997. S. 43.
- Bundesamt für Statistik BFS. Todesursachen-Statistik 1995. In: *Das Gesundheitswesen in der Schweiz*. Ausgabe 1998. Basel: Pharma Information; 1998. S. 15.
- Sarode VR, Datta BN, Banerjee AK, Banerjee CK, Joshi K, Bhusnurmath B, et al. Autopsy findings and clinical diagnosis: a review of 1000 cases. *Hum Pathol* 1993;24:194–8.
- Kirch W, Schaffner C. Misdiagnosis at a university hospital in 4 medical eras. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:29–40.
- Schöneegg R, Steigert M, Villiger P, Schmid U. Unerwartete Autopsiebefunde. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:1807.
- Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:845–51.
- French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106–11.
- Buskin SE, Newcomer LM, Koutsky LA, Hooton TM, Spach DH, Hopkins SG. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on bacterial illness, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and death in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1999;20:201–6.
- US Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) Working Group. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1–59, 61–6.
- Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 1999;13:1647–51.
- Jones JL, Hanson DL, Chu SY, Ciesielski CA, Kaplan JE, Ward JW, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. The Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. *AIDS* 1996;10:1393–9.
- Levine R. Lymphoma in the setting of human immunodeficiency virus infection. In: Canellos GP, ed. *The Lymphomas*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 507.
- Monroe JG, Silberstein LE. HIV-mediated B-lymphocyte activation and lymphomagenesis. *J Clin Immunol* 1995;15:61–8.
- Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999;83:481–5.
- Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, Margolick JB, Chmiel JS, Kingsley LA, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21(Suppl 1):S34–41.
- Maiman M, Fruchter RG, Clark M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ, et al. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol* 1997;89:76–80.
- Branca M, Delfino A, Rossi E, Giacomini G, Leoncini L, Riti MG, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus related lesions of the genital tract in HIV positive and negative women. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16:410–7.
- Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1993;71:402–6.
- Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1933–42.
- Bell JE. The neuropathology of adult HIV infection. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154:816–29.
- Lang W, Probst A, Miklossy J, Deruaz JP, Pizzolato GP, Schaffner T, et al. Nervous system pathology in AIDS: results of a collaborative study from Switzerland. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990;79:562–8.
- Egger M, Hirschel B, Francoli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *Br Med J* 1997;315:1194–9.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853–60.
- Masliah E, De Teresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000;14:69–74.
- Brodth HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997;15:11:1731–8.