

Robert Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes, Berlin, Fachgebiet Klinische Parasitologie
(Leiter: Dir. Prof. Dr. K. Janitschke) (1)
Deutsches Herzzentrum Berlin (Direktor: Prof. Dr. R. Hetzer) (2)

Serologische und klinische Hinweise auf Toxoplasma- und Pneumozystis-Infektionen nach Herztransplantationen

K. Janitschke¹, M. Hummel², G. Steidten (†)¹

Einleitung

Im Mittelpunkt der aktuellen Forschungen und Berichterstattungen stehen die durch die HIV-Infektion bedingte Immunsuppression und in deren Folge die Erkrankungen durch opportunistische Erreger. Es sollte jedoch im Bewußtsein bleiben, daß auch diese eine klinische Bedeutung bei therapeutisch bedingter Immunsuppression, z. B. bei einer Herztransplantation, besitzen.

Toxoplasma- und auch Pneumozystis-Infektionen sind weit verbreitet, jedoch handelt es sich zumeist um latente Infektionen, da die Immunabwehr des Wirtes eine ungehemmte Vermehrung der Erreger verhindert. Die Immunität ist in beiden Fällen zellulär bedingt. Aus diesem Grunde kann eine therapeutisch gewollte Immunsuppression auch zu der Gefahr einer Reaktivierung latenter Toxoplasma- und Pneumocystis-Infektionen mit Todesfolge führen (u. a. 4, 6, 9, 11, 12). Über eigene einschlägige Erfahrungen wird hier berichtet.

Material und Methoden

Toxoplasmose

Die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz durch Herztransplantation (HTX) wurde weltweit zu einem anerkannten Verfahren, so auch im Deutschen Herzzentrum Berlin (5). Zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen wird dort eine immunsuppressive Behandlung mittels Cyclosporin A und Azathioprin sowie Prednisolon durchgeführt. Bei akuten Abstoßreaktionen mit hämodynamischer Beeinträchtigung erfolgt darüber hinaus eine Gabe von Antithymozytenglobulin, Antilymphozytenglobulin oder orthoklonen monoklonalen OKT3-Antikörpern. Im Verlaufe der letzten drei Jahre wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin 736 Blutproben zur Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper entnommen. Die Fälle, insgesamt 197, wurden in zwei Kollektive aufgeteilt, zum einen in die Untersuchungen von Empfänger- und Spender-Paaren (insgesamt 45) und zum anderen in die Untersuchungen nur der Empfänger (152 Patienten). Bei keinem Patienten bestand zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik eine frische Toxoplasma-Infektion.

Die Seren wurden zunächst mittels der Technik der Direkten Agglutination (DA; bio Mérieux) auf IgG-Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* (7) untersucht. Im positiven Falle führten wir dann den Sabin-Feldman-Test (SFT) (1) und Tests auf Toxoplasma-IgM-Antikörper mittels Enzymimmunoassay (EIA-IgM; IMx Toxo-IgM Abbott) und teilweise Immunosorbent Agglutination Assay (ISAGA; bio Mérieux) durch (8). Je nachdem, ob vor der HTX eine Toxoplasma-Infektion vorlag oder nicht, wurden die Patienten der Empfänger-Spender-Paare in die Gruppen A bis D (siehe Tab. 1) eingeteilt. Die Aufteilung der Empfänger im zweiten Kollektiv erfolgte entsprechend und danach, ob die Untersuchungen eines Patienten einmal oder mehrmals vorgenommen wurden, in die Gruppen E bis H (siehe Tab. 2).

Pneumozystose

Als Material für die Untersuchung auf *Pneumocystis carinii* stand uns broncho-alveoläre Lavage zur Verfügung. Sie stammte von 44 Patienten mit Herztransplantation, 59 weiteren Patienten des Herzzentrums sowie zehn Patienten mit verschiedenen Erkrankungen (Nierentransplantationen, Leukämie, Lungenfibrose, Pneumonie, Pemphigus).

Zum direkten Erregernachweis wandten wir die Grocott- und die Giemsa-Färbung (2) sowie zusätzlich einen Immunfluoreszenztest (Monofluo Kit P. c., Pasteur) an.

Ergebnisse und Diskussion

Toxoplasma-Infektionen

Bei einem Patienten (Patient 1) des ersten Kollektivs (Tab. 1) konnte nach der HTX ein Titeranstieg im SFT von 1 : 256 auf 1 : 4.000 festgestellt werden, während die Toxoplasma-IgM-Antikörper, die bereits vor der HTX nachweisbar waren, von 1,876 auf 1,239 zurückgingen. Klinisch machte sich die Infektion nicht bemerkbar. Da sowohl der Patient als auch der Spender vor der Transplantation eine latente Toxoplasma-Infektion aufwiesen, kann nicht bestimmt werden, ob die serologisch festgestellte Reaktion Folge der Transplantation oder der Immunsuppression gewesen ist. In sechs weiteren Fällen (13,3%) beobachteten wir, daß die DA auf Toxoplasma-IgG-Antikörper positiv wurde, während Toxoplasma-IgM-Antikörper-Reaktionen negativ blieben. Bei zwei Fällen (4,4%) mit einer klinisch unauffälligen Toxoplasma-Infektion vor der HTX wurde der IgM-Test nach der HTX vorübergehend positiv. Bei diesen acht Patienten (17,7%) kann nicht entschieden werden, ob es tatsächlich zu Infektionen bzw. Reaktivierungen kam, denn eine langfristige Nachuntersuchung erfolgte nicht. Nicht auszuschließen ist, daß Testergebnisse durch Transfusionen von Blut, das Toxoplasma-Antikörper enthalten kann, vorübergehend positiv wurden (2). NAOI et al. (10) berichten auch von falsch-positiven Reaktionen im EIA-IgM (Konjugat ist Kaninchenserum), wobei sie vermuten, daß die Patienten Antikörper gegen Kaninchenglobulin aufgrund einer Therapie mit Kaninchen-Antithymozyten-Globulin gebildet hatten.

Bei dem zweiten Patientenkollektiv (Tab. 2) zeigte es sich, daß bei 131 von 152 Empfängern (86,2%) eine latente Toxoplasma-Infektion bestand. Diese Prävalenz liegt hoch, was möglicherweise dadurch bedingt ist, daß Herztransplantationen häufiger in höherem als in jüngerem Alter vorgenommen werden. Bei zwei Patienten (Patienten 2 und 3) (3,4%), die bereits vor der HTX Toxoplasma-Antikörper aufwiesen (Gruppen G, H), konnte eine klinisch manifeste Infektion festgestellt werden, an der ein Patient verstarb. Bei 15 weiteren Patienten ohne Symptomatik (25,4%) kam es nur zu geringen Änderungen der serologischen Reaktionen. Bei sechs dieser Patienten wurde die zunächst positive DA negativ, so daß nicht sicher war, ob bei diesen Patienten eine Toxoplasma-Infektion bestand.

Eine Reihe von hier ausgewerteten HTX-Patienten wurde auch nach diesem Zeitraum auf Toxoplasma-Antikörper untersucht. Dabei zeigte es sich dann, daß neben den

TABELLE 1

**Untersuchungsbefunde auf Toxoplasma-Infektionen bei Herz (44)- und Lungen (1)-
Transplantationen an Empfänger-Spender-Paaren**

Gruppe	vor Transplantation (alle Infektionen latent)			nach Transplantation (Empfänger)
	Empf.	Spender	Anzahl	
A	pos.	pos.	20 (44,44%)	2 Fälle: IgM pos., dann neg. 1 Fall: SFT, IgM hoch pos. (Patient 1)
B	pos.	neg.	16 (35,56%)	o. B.
C	neg.	neg.	3 (6,67%)	1 Fall: DA pos., IgM blieb neg.
D	neg.	pos.	6 (13,33%)	5 Fälle: DA pos., IgM blieb neg.

TABELLE 2

**Untersuchungsbefunde auf Toxoplasma-Infektionen bei Herztransplantationen
an 152 Empfängern**

Gruppe	vor Transplantation				nach Transplantation
	Untersuchungen		Toxopl.-Infekt.		
	ein- mal	mehr- mals	beste- hend	nicht beste- hend	
E	×		79		nicht untersucht
F	×			14	nicht untersucht
G		×	52		3 Fälle: DA neg., IgM blieb neg. 3 Fälle: DA neg., IgM pos. 5 Fälle: IgM zeitw. pos., SFT bis 1:1000 2 Fälle: IgM+SFT hoch pos. (Pat. 2+3) 39 Fälle: latente Infektion
H		×		7	4 Fälle: DA pos., IgM blieb neg. 3 Fälle: latente Infektion

obengenannten drei Fällen noch bei weiteren fünf (Patienten 4 bis 8), die im Auswertungszeitraum serologisch und klinisch unauffällig waren, Reaktionen auftraten. Zwei Patienten verstarben an der Toxoplasmose, zwei konnten erfolgreich behandelt werden, und ein Patient zeigte nur einen deutlichen Anstieg der Toxoplasma-Antikörper; die Infektion blieb jedoch klinisch inapparent.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß es nach Transplantationen nicht selten zu klinisch manifesten oder inapparent verlaufenden Toxoplasma-Infektionen (4,1%) kommen kann. Drei Patienten (1,5%) verstarben an der Toxoplasmose, wobei einer mit einem juvenilen Diabetes mellitus mehrwöchig hochdosiert mit Sulfadiazin (4 g/die) und Pyrimethamin (50 mg/die) behandelt worden war. Bei weiteren drei Patienten (1,5%) schlug die Therapie an und bei zwei (1,1%) waren keine klinischen Erscheinungen aufgetreten. Nicht erklärbare serologische Reaktionen müssen künftig näher untersucht werden.

TABELLE 3

Vorschlag eines Untersuchungsganges auf Toxoplasma-Antikörper nach HTX
(IIF = Indirekter Immunfluoreszenztest)

Toxopl.-Infektion vor HTX	Erstuntersuchung nach HTX				Toxoplasma-Infektion nach HTX
latente Infektion	EIA-IgM oder ISAGA-IgM	negativ			latent
		positiv	IIF (SFT)	$\geq 1 : 4000$	manifest oder subklinisch
				1 : 16 bis 1 : 1000	Abklärung durch wöchentliche Verlaufsuntersuchungen
keine Infektion	DA	positiv	EIA-IgM oder ISAGA-IgM	negativ	
				positiv	manifest oder subklinisch
		negativ		keine	

Diese Folgen der Immunsuppression erfordern eine kontinuierliche klinische und serologische Überwachung der Patienten, die im Unterschied zu den AIDS-Patienten aussagekräftig ist. Vor einer HTX sind grundsätzlich sowohl die Spender als auch die Empfänger auf Toxoplasma-Antikörper zu prüfen. Werden bei beiden keine Antikörper nachgewiesen, so ist das Risiko einer Toxoplasma-Infektion nach der HTX sehr gering. Aus unserem Untersuchungsmaterial ergibt sich nicht, daß Toxoplasma-negative Empfänger von positiven Spendern einem größeren Risiko einer frischen Infektion ausgesetzt sind. Möglicherweise ist die Anzahl unserer Untersuchungen negativer Empfänger zu gering, um fundierte Aussagen über ein Risiko vornehmen zu können. Treten bei Patienten nach einer HTX fieberhafte Zustände auf, sind sofortige serologische Untersuchungen auf Toxoplasma-Antikörper vorzunehmen (s. Tab. 3) und gegebenenfalls entsprechende Behandlungen vorzunehmen. Derzeit untersuchen wir, ob durch den Nachweis von Toxoplasma-IgA-Antikörpern, zirkulierendem Toxoplasma-Antigen und Toxoplasma-DNS eine weitere Verbesserung der Diagnostik möglich ist.

Pneumozystis-Infektionen

Bei fünf von 44 HTX-Patienten mit Lungensymptomatik gelang der Nachweis von *Pneumocystis carinii*. Vor einer HTX und auch bei anderen Patienten des Herzzentrums fanden wir bei 59 Patienten mit Verdacht einer Lungeninfektion keine Erreger. Um festzustellen, ob er auch bei Patienten ohne Pneumozystose-Verdacht vorkommt, wurden 91 broncho-alveoläre Lavages von Patienten aus verschiedenen Krankenhäusern untersucht. Nur in 10 Fällen, in denen therapeutisch eine Immunsuppression vorgenommen worden war, konnten wir Pneumozystis nachweisen, nicht jedoch bei anderen Patienten.

Die Ergebnisse zeigen, daß Pneumozystis-Infektionen bei Personen mit Immunsuppression auftreten können. Bei diesen Patienten ist bei Lungensymptomatik auf die Infektion hin zu untersuchen.

Toxoplasma- und Pneumozystis-Infektionen haben nicht nur durch die AIDS-Epidemie an Aktualität gewonnen, sondern sind auch bei Patienten mit therapeutisch bedingter Immunsuppression von Bedeutung. Neben diesen Erregern gelten auch Kryptosporidien und Mikrosporidien als opportunistische Parasiten, die viele neue Fragen aufwerfen.

Zusammenfassung

Durch die therapeutisch bedingte Immunsuppression kommt es bei den Patienten zu klinisch manifesten oder inapparenten Toxoplasma- und zu manifesten Pneumocystis-Infektionen. Insbesondere wird über diese Zustände nach Herztransplantationen berichtet. Es werden Empfehlungen zur Überwachung dieser Patienten gegeben.

Schlüsselwörter

Toxoplasma, *Pneumocystis carinii*, Immunsuppression, Herztransplantation.

Summary

Toxoplasma and Pneumocystis infections caused by therapeutical immunosuppression

Clinical and subclinical Toxoplasma and clinical Pneumocystis infections can be caused by therapeutical immunosuppression. In particular, reports on such cases have been received from hearttransplant recipients. Control of such patients is therefore recommended.

Key words

Toxoplasma, *Pneumocystis carinii*, immunosuppression, hearttransplantation.

Literatur

1. BUNDESGESUNDHEITSAMT (1988 und 1989):
Verfahrensrichtlinien für die Laboratoriumsdiagnostik von parasitären Infektionen beim Menschen. Indirekter Immunfluoreszenztest zum Nachweis von Antikörpern gegen Parasiten, VI Spezielle Routinemethode zum Nachweis von Antikörpern gegen Toxoplasma gondii. Sabin-Feldman-Test zum Nachweis von Antikörpern gegen Toxoplasma gondii (Routinemethode). Bundesgesundhbl. 31, 408 und 32, 552-555.
2. BUNDESGESUNDHEITSAMT (1986):
Empfehlungen zur Laboratoriumsdiagnostik der Pneumocystose. Bundesgesundhbl. 29, 197-198.
3. DEROUIN, F., GLUCKMAN, E., BEAUVAIS, B., DEVERGIE, A., MELO, R., MONNY, M., LARIVIERE, M. (1986):
Toxoplasma infection after human allogeneic bone marrow transplantation: clinical and serological study of 80 patients. Bone Marrow Transpl. 1, 67-73.
4. HARDY, A. M., WAJSZCYK, P., SULFREDINI, A. F., HAKALA, T. R., HO, M. (1984):
Pneumocystis carinii pneumonia in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and steroids. J. Inf. Dis. 149, 143-147.
5. HUMMEL, M., WARNECKE, H., SCHÜLER, S., HEMPEL, B., SPIEGELBERGER, S., HETZER, R. (1991):
Therapie der terminalen Herzinsuffizienz durch Herztransplantation. Klin. Wschr. 69, 495-505.
6. JAMIESON, S. W., OYER, P. E., REITZ, B. A., BAUMGARTNER, W. A., BIEBER, C. P., STINSON, E. B., SHUMWAY, N. E. (1981):
Cardiac transplantation at Stanford. Heart Transpl. 1, 86-91.
7. JANITSCHKE, K., BUSCH, W., KELLERSHOFEN, C. (1988):
Untersuchungen zur Anwendbarkeit der direkten Agglutination zur Toxoplasmose-Überwachung im Rahmen der Mutterschafts-Vorsorge. Imm. Inf. 16, 189-191.

8. JANITSCHKE, K., DUDENHAUSEN, J. W., SENK, U., BUG, C. (1991):
Vergleichende Prüfung von zwei Testmethoden zum Nachweis von Toxoplasma-IgM-Antikörpern im Rahmen der Mutterschafts-Vorsorge.
Klin. Lab. 37, 225-228.
9. LUFT, B. J., NAOT, Y., ARANJO, F. G., STINSON, E. B., REMINGTON, J. S. (1983):
Primary and reactivated Toxoplasma infection in patients with cardiac transplants.
Ann. Intern. Med. 9, 27-31.
10. NAOT, Y., LUFT, B. J., REMINGTON, J. S. (1981):
False-positive serological tests in hearttransplant recipients.
Lancet Sept. 12, 590-591.
11. RUSKIN, J., REMINGTON, J. S. (1976):
Toxoplasmosis in the compromised host.
Ann. Intern. Med. 84, 193-199.
12. WREGHITT, T. G., HAKIN, M., GRAY, J. J., BALFOUR, A. H., STOVIN, P. G. I., STEWART, S., SCOTT, J., ENGLISH, T. A. H., WALLWORK, J. (1988):
Toxoplasmosis in heart and lung transplant recipients.
J. Clin. Path. 42, 194-199.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Klaus Janitschke
Robert Koch-Institut

Nordufer 20
D-W 1000 Berlin 65 · Bundesrepublik Deutschland

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1992

Band/Volume: [14](#)

Autor(en)/Author(s): Janitschke Klaus, Hummel M., Steidten G.

Artikel/Article: [Serologische und klinische Hinweise auf Toxoplasma- und Pneumozystis-Infektionen nach Herztransplantationen. 163-168](#)