

Zerebrale Toxoplasmose bei AIDS — Klinische Befunde und therapeutische Konzepte

W. Heise, U. Schäfer, P. Bürgel, J. Artigas, M. Kassner, M. L'age

Einleitung

Die zerebrale Toxoplasmose als häufigste Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) und gleichzeitig wichtigste Ursache intrazerebraler Raumforderungen bei AIDS ist für den Verlauf der HIV-Infektion von großer Bedeutung, muß doch bei der besonders in Europa bekannten hohen Prävalenz bei über 30% der AIDS-Patienten mit einer klinisch relevanten Toxoplasmose im Verlauf der Erkrankung gerechnet werden (6, 7, 8, 9, 12). Berücksichtigt man einerseits die Häufigkeit zerebraler Manifestationen durch andere opportunistische Erreger (wie z. B. Kryptokokken, Aspergillen, Mykobakterien oder das Zytomegalievirus) neben HIV-assoziierten Tumoren, vaskulären Ursachen, subakuter Enzephalitis oder progressiver multifokaler Leukozealopathie und andererseits die Tatsache, daß das klinische Bild der Hirntoxoplasmose unspezifisch ist, so erscheint eine differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen ZNS-Manifestationen grundsätzlich schwierig und erklärt die besonders in den USA gestellte Forderung nach Sicherung der Toxoplasmose als Ursache für eine intrazerebrale Läsion mittels einer Hirnbiopsie (2, 5, 7).

Die Problematik der Serodiagnostik für den Toxoplasmosenachweis ist in der Literatur ausgiebig diskutiert worden (3, 9, 11, 15). Wegen der gestörten Antikörper-Antwort bei AIDS sind die IgM-Antikörper auch bei gesicherter Toxoplasma-Enzephalitis nicht immer nachweisbar, und auch der IgG-Titer bleibt in vielen Fällen trotz manifester Infektion niedrig (8). Es wird diskutiert, ob das Vorhandensein von Toxoplasmose-Antikörpern aussagekräftiger ist als die Beobachtung von Titerbewegungen, wie dies in der amerikanischen Literatur beschrieben ist (8, 9). Solange also noch Antigenbestimmungen fehlen und serologische Verfahren allenfalls indikativ, aber nicht beweisend für die manifeste zerebrale Toxoplasmose sind, können Computertomographie und Kernspintomographie als bildgebende Verfahren verwendet werden, die verläßlich zerebrale Herde nachweisen und sie der Toxoplasmose nahezu sicher zuordnen können (10, 14). Unterschiedliche Empfehlungen werden in der Literatur sowohl zum Therapie-schema als auch zur Dauer der Therapie gegeben, wobei ein Behandlungszeitraum zwischen 3 Wochen und 6 Monaten genannt wird (1, 2, 4, 13). Nebenwirkungen der Therapie, besonders hämatologischer Art wie Thrombopenie oder Leukopenie, sind häufig und können gerade bei fortgeschrittener Immunschwäche den Therapieerfolg gefährden.

Methoden

Von 277 stationär behandelten HIV-Patienten wurden bei 183 Patienten kraniale Computertomographien durchgeführt, wobei 133 hiervon mit Zephalgien, Fieber, psychischen oder neurologischen Auffälligkeiten Symptome boten, die grundsätzlich an eine opportunistische Infektion mit zerebraler Beteiligung denken ließen. Eine Hirntoxoplasmose konnte computertomographisch bzw. im Kernspintogramm bei 29 Patienten nachgewiesen werden, indem sich typische, einzelne oder multiple Herde mit Ringstruktur unterschiedlicher Größe und Lokalisation darstellen ließen. Zur optimalen Darstellung der Läsionen wurde bei allen Patienten die DDD- (double-dose, delayed) Technik durchgeführt. Zur Dokumentation eines erfolgreichen Ansprechens der Toxoplasmoseinfektion auf die Therapie wurden der Verlauf der klinischen Symptomatik und die Kontroll-Computertomographien herangezogen, die möglichen hämatologischen Nebenwirkungen wurden durch regelmäßige Blutbildkontrollen erfaßt.

Durch Rezidive bei zwei Patienten erhöht sich die Zahl der Therapiezyklen auf 31. Von den 29 Patienten war bei 17 bereits das Vollbild AIDS bekannt (CDC IV B, C oder D), bei 12 Patienten war die zerebrale Toxoplasmose Erstmanifestation.

Bei keinem der Patienten traten gleichzeitig zur Hirntoxoplasmose eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (PCP) oder andere wesentliche opportunistische Infektionen auf. Da allenfalls Erhaltungstherapien für die PCP mit Pentamidine monatlich verabreicht wurden und hiermit kein wesentlicher Effekt auf das Blutbild zu erwarten ist, werden diese Begleittherapien an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die klinische Symptome aufgeführt, die zwar nicht spezifisch sind und sich auch durch eventuelle andere HIV-assoziierte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen erklären ließen, die jedoch Anlaß für die Computertomographie waren. Die Mehrzahl der Patienten hatte Fieber, das nicht durch andere Infektionen erklärt werden konnte, daneben fielen besonders häufig Zephalgien, Gangstörung, Schwindel oder eine Halbseitensymptomatik auf. Ein zerebraler Krampfanfall war bei acht Patienten Erstsymptom der Hirntoxoplasmose.

Die Akuttherapie der Toxoplasmose wurde mit Pyrimethamin, Sulfonamiden und Makrolidantibiotika entsprechend den international üblichen Schemata durchgeführt. Sechs Patienten erhielten Pyrimethamin 150 mg/die, Clindamycin 2,4 g/die plus Spiramycin 3 g/die (Schema I), bei 23 Patienten wurde mit Pyrimethamin 50 mg/die plus Sulfomethoxydiazin 500 mg/die (Schema II) behandelt. Da die Nebenwirkungsrate von Schema I nach unseren Erfahrungen wesentlich höher war als die von Schema II, und die Untersuchung nicht im Sinne einer Doppelblindstudie angelegt wurde, fallen die Zahlen in beiden Gruppen unterschiedlich aus. Bei sehr unterschiedlichen Literaturangaben über die Dosis der Folsäure erhielten in beiden Gruppen ein Drittel der Patienten (2 von 6 bzw. 7 von 22) eine niedrigere Folsäuredosis mit 15 mg/Woche, alle übrigen Patienten 15 mg/Tag.

Die Therapiedauer richtete sich nach der klinischen Besserung, dem Rückgang der Temperatur, der Rückbildung der neurologischen Symptomatik und der CT-Herde. Sie betrug im Mittel 3,8 Wochen (2 - 12 Wochen).

Tabelle 2 zeigt das Spektrum der unter Therapie beobachteten Nebenwirkungen. Bei 9 von 29 Patienten wurden keinerlei Nebenwirkungen der Therapie beobachtet. 6 von 29 Patienten klagten über gastrointestinale Beschwerden, 2 von 29 zeigten eine allergische Hautreaktion, 3 von 29 eine Erhöhung der Leberwerte. Die überwiegende Zahl, nämlich 20 von 29 (68%), zeigte Leukopenien oder Thrombopenien im Verlaufe der Therapie, und zwar meist zwischen dem 16. und 18. Therapietag. Ein Therapieabbruch

TABELLE 1
Zerebrale Toxoplasmose bei AIDS
 KLINIK
 (n = 29 Patienten)

	Patienten
Fieber	18
Zephalgien	15
Sprachstörung	7
Sehstörung	7
Gangstörung	9
Schwindel	12
Halbseitensymptomatik	10
Zerebraler Krampfanfall	8
Psychische Auffälligkeiten	4
Bewußtseinsstörung	6

TABELLE 2
Zerebrale Toxoplasmose bei AIDS
 NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE
 (n = 29 Patienten)

	Patienten
Gastrointestinale Beschwerden	6
Allergische Hautreaktionen	2
Hepatopathie	3
Hämatologische Nebenwirkungen	20
Keine Nebenwirkungen	9

TABELLE 3
Hämatologische Nebenwirkungen der Therapie bei zerebraler Toxoplasmose
 (n = 29 Patienten)

	leichte	mäßige	schwere	keine
	T O X I Z I T Ä T			
Leukopenie	12 Pat.	3 Pat.	4 Pat.	10 Pat.
Thrombopenie	4 Pat.	1 Pat.	7 Pat.	17 Pat.

- Definition: — Leichte Toxizität: Abfall Leukos um 1000/ μ l
 Abfall Thrombos um 30.000/ μ l
- Mäßige Toxizität: Zahl Leukos unter 1500/ μ l
 Zahl Thrombos unter 100.000/ μ l
- Schwere Toxizität: Zahl Leukos unter 1000/ μ l
 Zahl Thrombos unter 50.000/ μ l

oder eine Therapiepause war deshalb bei vier Patienten notwendig. Differenziert man die hämatologischen Nebenwirkungen in leichte, mittelschwere und schwere Nebenwirkungen, so ergibt sich folgendes Bild (Tab. 3): Leichte toxische Reaktionen, d. h. ein Leukozytenabfall um 1000 oder ein Thrombozytenabfall um 30.000, wurden bei 12 bzw. 4 Patienten beobachtet, mäßige (Leukozytenwerte absolut unter 1500, Thrombozyten absolut unter 100.000) bei drei bzw. einem Patienten. Schwere Leukopenien kamen viermal vor, schwere Thrombopenien siebenmal. Die beschriebenen hämatolo-

gischen Nebenwirkungen traten unabhängig von der Wahl des Therapieschemas fast ausschließlich bei der niedrigen Folin säuredosis (15 mg/Woche) auf, die somit als unzureichend angesehen werden muß.

Wir haben deshalb seitdem die Akuttherapien der Hirntoxoplasmose mit einer täglichen Folin säuregabe von 45 mg durchgeführt. Verstorben sind bisher 12 der 29 untersuchten Patienten, die meisten mehrere Monate nach Therapieende an nicht Toxoplasma-assoziierten Komplikationen der Grundkrankheit. Bei sieben uns vorliegenden Sektionen fanden sich in allen Fällen noch Zeichen einer Hirntoxoplasmose, seien es Restnekrosehöhlen, perivaskuläre Entzündungsherde oder teilweise auch noch freie bzw. in Pseudozysten eingeschlossene Tachyzoiten. Alle Patienten hatten nach überstandener Toxoplasmose eine Erhaltungstherapie mit 2 Tabletten Fansidar® und 1 Tablette Leukovorin® pro Woche erhalten.

Diskussion

Die zerebrale Toxoplasmose ist sowohl mit der Akut- als auch mit der Erhaltungstherapie (mit Pyrimethamin, Sulfonamiden und Makrolidantibiotika) als wichtigste und häufigste opportunistische Infektion mit ZNS-Symptomatik bei AIDS eine gut behandelbare Erkrankung. Inwieweit allergische Reaktionen besonders auf Sulfonamide bzw. die frühzeitige Sensibilisierung ihnen gegenüber ein Argument für ein Schema mit Makrolidantibiotika sein kann, bleibt dahingestellt. In unserer Patientengruppe erwiesen sich Sulfonamide ebenso häufig wie Clindamycin als Auslöser einer allergischen Reaktion, die zum Therapiewechsel bzw. zu einer Therapiepause führten. Hämatologische Nebenwirkungen der Therapie können den Therapieerfolg gefährden, weil ein Abbruch der Therapie erforderlich sein kann, lassen sich aber durch eine ausreichende Folin säuresubstitution (mindestens 15 mg/Tag, besser 45 mg/Tag) verhindern. Engmaschige Blutbildkontrollen sollten durchgeführt werden, um hämatologische Nebenwirkungen frühzeitig zu erfassen. Da serologische Parameter für eine klinisch manifeste zerebrale Toxoplasmose nicht beweisend sind, und die klinische Symptomatik gleichzeitig vielfältig und nicht immer richtungsweisend ist, sollten Computertomographie und eventuell Kernspintomographie als diagnostisch wichtigste Methoden frühzeitig eingesetzt werden.

Zusammenfassung

Bei 29 AIDS-Patienten mit zerebraler Toxoplasmose (31 Therapiezyklen) wurde ein gutes klinisches und radiologisches Ansprechen auf die Akuttherapie mit Pyrimethamin, Sulfonamiden und Macrolidantibiotika beobachtet. Zwei nach internationalen Empfehlungen gleichwertige Therapieschemata mit unterschiedlichen Kombinationen der antitoxoplasmotischen Medikamente wurden verglichen. Hämatologische Nebenwirkungen traten bei über der Hälfte der Patienten auf, auch wenn sie nicht immer klinisch relevant waren. Ihr Auftreten scheint eher von der Dosis der Folin säure als von der Wahl des Therapieschemas abhängig zu sein.

Schlüsselwörter

AIDS, zerebrale Toxoplasmose, Therapieschemata, diagnostische Methoden.

Summary

Cerebral Toxoplasmosis in AIDS — Clinical findings and therapeutical Approaches

29 AIDS patients with cerebral toxoplasmosis were treated successfully with two different treatment regimens. Hematological side effects could be prevented by a prophy-

lactic substitutional dose of folic acid. A long term maintenance therapy is important to prevent relapses.

Key words

AIDS, cerebral toxoplasmosis, therapeutic schemes, diagnostic methods.

Literatur

1. HANDLER, M., HO, V., WHELAN, M., BUDZILOVICH, G. (1983): Intracerebral toxoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J. Neurosurg.* 59, 994 - 1001.
2. HAVERKOS, H. W. (1987): Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis. *Am. J. Med.* 82, 907 - 914.
3. HOROWITZ, S. L., BENTSON, J. R., BENSSON, F., DAVOS, I., PRESSMAN, B., GOTTLIEB, M. S. (1983): CNS toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Neurol.* 40, 649 - 652.
4. LEPORT, C., RAFFI, F., MATHERON, S., KATLAMA, C., REGNIER, B., SAIMONT, A. G., MARCHE, C., VEDRENNE, C., VILDE, J. L (1988): Treatment of central nervous system toxoplasmosis with Pyrimethamine/Sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.* 84, 94 - 100.
5. LEVY, R. M., BREDEEN, D. E., ROSENBLUM, M. L. (1985): Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at USC and review of the literature. *J. Neurosurg.* 62, 475 - 495.
6. NAVIA, B. A., PETITO, C. K., GOLD, J. W. M., CHAO, E., JORDAN, B. D., PRICE, R. W. (1986): Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: Clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann. Neurol.* 19, 224 - 238.
7. LUFT, B. J., BROOKS, R. G., CONLEY, F. K., McCABE, R. E., REMINGTON, J. S. (1984): Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 17, 913 - 917.
8. LUFT, B. J., REMINGTON, J. S. (1988): Toxoplasmic encephalitis. *J. Infect. Dis.* 157, 1 - 6.
9. POHLE, H. D., EICHENLAUB, D. (1987): ZNS-Toxoplasmose bei AIDS-Patienten. *AIFO* 3, 122 - 135.
10. POST, M. J. D., KURSUNOGLU, S. L., HENSLEY, G. T., CHAN, J. C., MOSKOWITZ, L. B., HOFFMANN, T. A. (1985): Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome. *AJR* 145, 929 - 940.
11. POTASMAN, I., RESNICK, L., LUFT, B. J., REMINGTON, J. S. (1988): Intrathecal production of antibodies against toxoplasma gondii in patients with toxoplasmic encephalitis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.* 108, 49 - 51.
12. SNIDER, W. D., SIMPSON, D. M., NIELSEN, S., GOLD, J. W. M., METROKA, C. E., POSNER, J. B. (1983): Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. *Ann. Neurol.* 14, 403 - 418.
13. WANKE, C., TUATON, C., KOVACS, A., DINA, T., DAVIS, D. O., BARTON, N., KATZ, D., LUNDE, M., LEVY, C., CONLEY, F. K., LANE, H. C., FAUCI, A. S., MASUR, H. (1987): Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: Diagnosis and response to therapy. *A. L. Tro. Med.* 36, 509 - 516.

14. WHELAN, M. A., KRICHEFF, I. I., HANDLER, M., HO, V., CRYSTAL, K., GOPINATHAN, G., LAUBENSTEIN, L. (1983):
Acquired immunodeficiency syndrome: Cerebral computed tomographic manifestations.
Radiology 149, 477 - 484.
15. WONG, B., GOLD, J. W. M., BROWN, A. E., LANGE, M., FRIED, R., GRIECO, M., MILDVAN, D., GIRON, J., TAPPER, M. L., LERNER, C. W., ARMSTRONG, D. (1984):
Central-Nervous-System Toxoplasmosis in Homosexual Men and Parenteral Drug Abusers.
Ann. Intern. Med. 100, 36 - 42.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Walter Heise
II. Innere Abteilung (Infektiologie und Gastroenterologie)
Rubensstraße 125
D-1000 Berlin 41 · 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: 1989

Band/Volume: [11](#)

Autor(en)/Author(s): Heise Walter, Schäfer U., Bürgel P., Artigas J., Kassner M., L'age M.

Artikel/Article: [Zerebrale Toxoplasmose bei AIDS - Klinische Befunde und therapeutische Konzepte. 345-350](#)