

Toxoplasmose – Therapeutische Aspekte

B. Ruf

Einleitung Die Therapie der Toxoplasmose blieb jahrelang unverändert und beschränkte sich weitgehend auf die Akuttherapie der Schwangerschaftstoxoplasmose, der konnatalen Toxoplasmose und der Behandlung komplizierter Primärtoxoplasmosen beim Immungesunden. Das Auftreten immunsupprimierter Patienten hat die Toxoplasmose wieder in den Mittelpunkt der klinischen und wissenschaftlichen Aufmerksamkeit gerückt. Besonders die Zunahme HIV-Infizierter, bei denen die Toxoplasmose eine der häufigsten parasitären Infektionen repräsentiert, forderte diagnostische und therapeutische Innovationen. Es zeigte sich, daß Alternativen zur Standardtherapie (Pyrimethamin/Sulfonamide) notwendig waren, da Wirkung und Verträglichkeit nicht bei allen Patienten gegeben war (58). Gleichzeitig bestand Bedarf an neuen diagnostischen Möglichkeiten, die besser die Aktualität einer Infektion und den Behandlungserfolg anzeigen, als serologische Methoden.

Krankheitswandel Vor allem die Zunahme immunsupprimierter Patienten (HIV-Infizierte, Transplantat-Empfänger, zytostatisch behandelte Patienten) hat das klinische Spektrum toxoplasmotischer Manifestationen um bisher nicht oder selten beobachtete Befunde erweitert (60, 76, 98). Diese sind je nach Art (humoral und/oder zellulär) und Ausmaß der Immunsuppression unterschiedlich ausgeprägt. Verläuft die Primärinfektion beim Immunkompetenten inapparent, kann sie beim Immuninkompetenten zu einem fieberhaften schweren Krankheitsbild mit Einbeziehung zahlreicher Organe führen (Pneumonie, Meningoenzephalitis, Hepatosplenomegalie u. a.) führen (76). Bei langanhaltender Immunsuppression (HIV-Infektion) kommt es bei Toxoplasma-Seropositiven zur Reaktivierungstoxoplasmose (58, 61, 63, 76). Diese spielt praktisch nur bei HIV-Infizierten eine Rolle, da nur solche Patienten die dafür notwendige ausgeprägte und langanhaltende zelluläre Immunsuppression aufweisen. Bei diesen Patienten entwickelt sich als häufigster klinischer Befund eine Hirntoxoplasmose. Transplantatempfänger sind nur selten von einer Reaktivierungs-Toxoplasmose betroffen, da die bei diesen Patienten installierte Immunsuppression im Vergleich zur HIV-Infektion deutlich milder und kurzzeitiger ist (73, 76). Diese kurze Darstellung verdeutlicht, daß die Änderung der klinischen Entität Toxoplasmose neue therapeutische Alternativen (wirksamere Medikamente mit besserer Verträglichkeit) und Konzepte (Primär- und Sekundärprophylaxe) bedingt. Die vor allem bei HIV-Infizierten gewonnenen Erfahrungen sind geeignet, das therapeutische Vorgehen bei den anderen Toxoplasmose-Manifestationen zu beeinflussen.

Diagnostischer Wandel und Auswirkungen auf die Therapie

Die Hauptschwierigkeit bei der Etablierung und Evaluierung antitoxoplasmotisch wirksamer Substanzen war das Fehlen klinischer und mikrobiologischer Verlaufsparameter, die den Erfolg bzw. den Nichterfolg einer antiparasitären Therapie zweifelsfrei anzeigten (65, 83). Mit der Verfügbarkeit neuer serologischer Marker (IgA, IgE) und dem Einzug der molekularbiologischen Diagnostik in die Parasitologie (z. B. Polymerase-Kettenreaktion) ist der Einfluß einer antiparasitären Therapie auf die Aktivität einer Toxoplasmose direkter und besser meßbar. Dies trifft besonders für die Schwangerschafts-Toxoplasmose zu. Bei den bisherigen Methoden bleibt beim klinisch gesunden Kind unklar, ob es sich um einen günstigen Spontanverlauf oder die Wirkung der Therapie handelt. Umgekehrt ist, wenn das Kind geschädigt ist, nicht zu entscheiden, ob die Behandlung unwirksam war oder ob es sich um einen durch die Therapie mitigierten Ablauf der Infektion handelt (83).

Bei HIV-infizierten Patienten wurden erstmals fokale toxoplasmotische Läsionen sichtbar, die radiologisch nachweisbar als Therapiemarker im Verlauf überprüfbar waren (57, 76). Unter diesen Bedingungen sind klinische Therapiestudien zur Wirksamkeit antitoxoplasmotisch wirksamer Substanzen durchführbar, was in den letzten Jahren die Entwicklung entscheidend angestoßen hat. Insbesondere durch die Zunahme von HIV-Infizierten konnten nun anhand objektiver Befunde in überschaubaren zeitlichen Dimensionen Behandlungsstrategien unter Einschluß repräsentativer Patientenkollektive evaluiert werden.

Bisherige therapeutische Situation

An Neuerungen in der Toxoplasmosetherapie bestand kaum Interesse, da alternative Behandlungsstrategien nicht erkennbar waren und wegen des Fehlens geeigneter Patientenkollektive auch nicht hätten valide überprüft werden können. Die bisherigen Behandlungsrichtlinien sind für keine Indikation hinsichtlich optimaler Dosierung und Anwendungsdauer exakt überprüft. So ist z. B. die Behandlung der konnatalen Toxoplasmose anhand eines Schemas, das die Erkrankung je nach diagnostischer Sicherheit und Krankheitsschwere in fünf Untergruppen aufteilt, prospektiv nicht evaluiert (16, 17). Auch die präventive Wirkung von Spiramycin auf den Feten in der Behandlung der Schwangerschafts-Toxoplasmose ist nicht bewiesen (65). Empfehlungen zur Behandlung der Schwangerschafts-Toxoplasmose in einer Kombination von Spiramycin und Fansidar® sind hinsichtlich ihrer Validität kritisch einzuschätzen (19).

Die Kombination Pyrimethamin/Sulfonamid ist hochwirksam und gilt noch immer als erste Empfehlung (58, 63, 83), jedoch liegen zur Dosis und Dauer der Therapie keine allgemein gültigen Empfehlungen vor. Das Konzept einer Primär- bzw. Sekundärprophylaxe, das bei HIV-Patienten inzwischen zum Standard gehört, wurde bisher bei HIV-unabhängigen Toxoplasmosen noch nicht diskutiert (36, 58). Das Schlüsselmedikament in der Behandlung einer Toxoplasmose, Pyrimethamin, wird bei der Behandlung einer Schwangeren im ersten Trimenon nicht eingesetzt, da embryopathische Wirkungen vermutet, jedoch bisher in keinem Versuch bewiesen worden sind (65).

Verfügbare Substanzen

Alle Wirkstoffe, für die eine antitoxoplasmotische Wirkung klinisch oder in vitro bzw. im Tiermodell nachgewiesen werden konnten, sind in Tabelle I aufgeführt. In den letzten Jahren hat sich das Spektrum wirksamer Substanzen über die Standardmedikamente erweitert. Für Clarithromycin, Azithromycin, Atovaquone, Trimetrexate, 5-Fluoro-Uracil und Cotrimoxazol liegen klinische Erfahrungen vor, die meist jedoch nur in kleinen Fallzahlen gewonnen werden konnten.

Konventionelle Substanzen (siehe Tab. 2)

Pyrimethamin, Sulfadiazin, Spiramycin und Clindamycin gehören zum Standardrepertoire der Toxoplasmosetherapie (58, 83). Von der Kombination Pyrimethamin/Sulfadiazin wurde bisher nur unter besonderen Bedingungen abgewichen, so z. B. im ersten Schwangerschaftstrimenon

Tabelle 1:

Substanzen mit in vitro, in vivo und/oder klinisch gesicherter antitoxoplasmotischer Aktivität und deren Wirkungsmechanismen.

Folsäureantagonismus	Pyrimethamin Sulfonamide Trisulfapyrimidine Dapson Trimethoprim Trimetrexat Piritrexim
Hemmung der Proteinsynthese	Clindamycin Spiramycin Clarithromycin Azithromycin Roxithromycin Rifabutin Rifapentin Minocyclin Doxycyclin Tetracyclin
Hemmung der Nukleinsäuresynthese	Arprinocid-N-Oxid Hydroxynaphthoquinon
Wirkungsmechanismus unbekannt	Polaxamere

(Spiramycin statt Pyrimethamin) (32) und in der Behandlung der Retinochorioiditis, da für Clindamycin eine Anreicherung der Substanz in der Retina nachgewiesen wurde (68, 69). HIV-infizierte Patienten weisen eine hohe Allergierate gegen Sulfonamide auf. Zahlreiche Studien und Einzelbeobachtungen zeigen, daß bei dieser Indikation die Sulfonamidkomponente ohne Wirkungsverlust gegen Clindamycin ausgetauscht werden kann.

Die Wirkung der Standardkombination beruht auf der Hemmung des Folsäurestoffwechsels mit Blockierung der Folsäurebildung und deren Umwandlung zu Folinsäure. Wegen der unterschiedlichen Eingriffe in den Folsäurestoffwechsel wirkt die Kombination synergistisch. Auch für die Kombination von Hemmern des Folsäure- und des Proteinstoffwechsels liegen klinische Daten hinsichtlich ihrer synergistischen Wirkung vor. Dies betrifft z. B. Pyrimethamin/Clindamycin, Pyrimethamin/Clarithromycin und andere (6, 58, 65, 83).

Pyrimethamin

hemmt den parasitären Folsäurewechsel und ist das Schlüsselmedikament in der Toxoplasmosetherapie (65). Die wesentlichste Nebenwirkung ist eine Myelosuppression, die durch die

gleichzeitige Hemmung des wirtseigenen Folsäurestoffwechsels entsteht. Diese Nebenwirkung kann durch die additive Gabe von Folinsäure (nicht Folsäure!) aufgehoben werden, ohne daß dadurch die antiparasitäre Wirkung gemindert wird, da Toxoplasmen die Folinsäure im Gegensatz zur menschlichen Zelle nicht durch ihre Zellwand aufnehmen können.

Die Teratogenität von Pyrimethamin wird kontrovers diskutiert; die neuere Literatur hält diese für unwahrscheinlich. Aufgrund dieser Datenlage wird Pyrimethamin jedoch nicht im ersten Schwangerschaftstrimenon eingesetzt (32, 65).

Sulfadiazin ist Teil der Standardtherapie mit Pyrimethamin. Nach experimentellen Befunden sind aber auch Trisulfapyrimidine wirksam. Andere Sulfonamide zeigen eine geringere Aktivität. Hauptnebenwirkung der Sulfonamide sind allergische Hautreaktionen, besonders bei HIV-Infizierten. Lebensbedrohliche Reaktionen (Lyell-, Stevens-Johnson-Syndrom) sind selten. Bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr kann es zu Kristallurie und Nierenversagen kommen (58, 65, 83).

Clindamycin hat sich als wirksame Alternative zu Sulfadiazin in der Kombination mit Pyrimethamin etabliert (43, 83). Insbesondere in der Behandlung der HIV-assoziierten Hirntoxoplasmose zeigt diese Kombination eine vergleichbare Wirksamkeit wie die Kombination Pyrimethamin/Sulfadiazin (20, 49, 78, 80). Die Wirkung von Clindamycin bei der Hirntoxoplasmose ist bemerkenswert, da Clindamycin normalerweise die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann (86). Erst die massive Schädigung der zerebralen Gefäßwände erlaubt eine ausreichende Permeation der Substanz. Damit scheidet Clindamycin theoretisch für die Primär- und Sekundärprophylaxe zur Behandlung einer Hirntoxoplasmose aus, was durch klinische Studien inzwischen belegt werden konnte (50). Das gleiche gilt für die Behandlung einer fetalen Infektion.

Auch für die Behandlung der Retinochorioiditis stellt Clindamycin eine Alternative zu Sulfadiazin dar. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, daß die Substanz in der Chorioidea und Retina in wirksamer Konzentration angereichert wird (68, 69, 94).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Clindamycin sind allergische Hautreaktionen und gastrointestinale Probleme wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Selten kommt es zu myelosuppressiven Effekten. Clindamycin wird in der Literatur häufig mit der Entwicklung einer

Tabelle 2:

Klinisch eingesetzte Medikamente in der Toxoplasmosetherapie.

Medikament	Wirkungsmechanismus	Anwendung und Bedeutung	Tägliche Dosis*			Nebenwirkungen
			Neugeborene	Schwangere	Erwachsene	
Pyrimethamin	Folsäureantagonismus (Hemmung der Dehydrofolatreduktase)	Basismedikament nahezu aller Medikamentenkombinationen u. a. Kombinationspartner von Sulfadiazin in der Standardduokombination	15 mg/m ² KOF** 1-1,5 mg/kg KG** meistens nur jeden 2. bis 4. Tag	25	25-50 (100) mg	fast immer Myelosuppression***; selten: Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen; möglicherweise Teratogenität im ersten Trimenon
Sulfadiazin	Folsäureantagonismus (Hemmung der Dehydrofolat-synthetase)	Kombinationspartner von Pyrimethamin in der Standardduokombination	100 mg/kg	3 g	4-6 g	Myelosuppression***, Übelkeit, Diarrhoe, toxisch-allergische Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom), Kristallurie mit Nierensteinbildung und Nierenversagen
Cotrimoxazol	Folsäureantagonismus	bisher nur geringe klinische Erfahrungen, Nachweis einer Wirksamkeit bei HIV-assoziiertem Toxoplasmosen, Wirksamkeit wahrscheinl. deutlich geringer als bei Anwendung der Standardkombination	—	—	20 mg Trime-thoprim/kg KG** 100 mg Sulfamethoxazol/kg KG**	Myelosuppression***, allergisch-toxische Hautreaktionen
Trimetrexate	Folsäureantagonismus (Dehydrofolatreduktase)	bisher nur geringe klinische Erfahrung, Nachweis einer zeitlich begrenzten Wirkung bei Einsatz als Monotherapie bei der AIDS-assoziierten Hirntoxoplasmosen	—	—	45-90 mg/m ² KOF**	gute Verträglichkeit
Clindamycin	Hemmung der Proteinsynthese	Kombinationspartner von Pyrimethamin als Alternative zu Sulfadiazin; Anwendung bei Chorioretinitis wegen intrachorioretinaler Akkumulation	—	1,2-2,4 g	2,4-3,6 g	Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag; selten Myelosuppression***
Spiramycin	Hemmung der Proteinsynthese	Monotherapie bei Behandlung der Schwangerschaftstoxoplasmosen im ersten Trimenon, bei anderen Therapieindikationen z. T. Verwendung im Wechsel mit der Standardkombination	50-100 mg	3 g	2-4 g	gute Verträglichkeit; selten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Clarithromycin	Hemmung der Proteinsynthese	bisher nur geringe klinische Erfahrung, Nachweis einer Wirksamkeit bei AIDS-assoziiertem Hirntoxoplasmosen in Kombination mit Pyrimethamin	—	—	2 g	Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Hörverlust
Azithromycin	Hemmung der Proteinsynthese	bisher nur geringe klinische Erfahrung, bei HIV-assoziiertem Hirntoxoplasmosen wirksam, wirkt auch auf Toxoplasma-Gewebezysten	—	—	bis 1,2 g	Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag
Atovaquone	Pyrimidinsynthesehemmer	bisher nur geringe klinische Erfahrung, Nachweis einer Wirksamkeit bei Einsatz als Monotherapie bei AIDS-assoziiertem Hirntoxoplasmosen, im Gegensatz zu konventionellen Substanzen auch gegen Gewebezysten wirksam	—	—	2,25-3 g	gute Verträglichkeit; selten Hautausschlag
5-Fluoro-Uracil	Hemmung der Nukleinsäure	bisher nur geringe klinische Erfahrung	—	—	1,5 mg/kg KG**	Leukopenie, Myelosuppression***, Übelkeit

Legende zu Tabelle 2:

- * Die Therapiedauer ist abhängig von der Therapieindikation sehr unterschiedlich, und auch bei gleicher Therapieindikation unterscheiden sich die Therapieempfehlungen erheblich
- ** KOF = Körperoberfläche
KG = Körpergewicht
- *** Eine Myelosuppression (Thrombozytopenie, Granulozytopenie, Anämie), die nahezu obligat bei Therapie mit Folsäureantagonisten (v. a. Pyrimethamin) vorkommt, kann durch Substitutionsbehandlung mit Folsäure verhindert werden.

pseudomembranösen Kolitis in Verbindung gebracht. Diese repräsentiert aber trotz häufiger Anwendung von Clindamycin auch bei HIV-Infizierten keine nennenswerte Komplikation (65, 80, 83).

Spiramycin

gilt im ersten Schwangerschaftstrimenon als Mittel der ersten Wahl. Es ist allerdings unbewiesen, ob Spiramycin eine fetale Infektion verhindern bzw. heilen kann (17, 18, 32, 66). Eine kürzlich vorgestellte Studie gibt hierzu wichtige Informationen. Trächtige Rhesus-Affen wurden in einem dem zweiten Trimenon beim Menschen vergleichbaren Stadium mit Toxoplasmen infiziert. Zum Nachweis einer fetalen Infektion wurden regelmäßig Fruchtwasseruntersuchungen durchgeführt. Bei nachgewiesener Übertragung auf den Feten erfolgte eine Spiramycin-Behandlung des Muttertieres. In der Spiramycin-Gruppe fanden sich bei einem Fünftel, in der Kontrollgruppe hingegen bei fünf Sechsteln der Tiere Toxoplasmen in der Plazenta. Spiramycin erreichte im Plazentagewebe das Zehnfache der Serumkonzentration und reicherte sich auch in Leber, Milz und Herzmuskel an, fand sich jedoch nicht im Hirn. Im fetalen Gewebe wurden 5 bis 10% der im mütterlichen Gewebe gefundenen Konzentrationen festgestellt (88). Diese Ergebnisse zeigen, daß Spiramycin nur eine vorbeugende, aber keine kurative Wirkung bei fetalen Infektionen hat, da es die Erreger im Hirngewebe und in der Retina nicht erreicht. Gestützt wird diese Einschätzung durch Untersuchungen bei der HIV-assoziierten Hirntoxoplasmose. Hier führte die Zugabe von Spiramycin zu einem Kombinationsregime aus Pyrimethamin plus Clindamycin zu keiner Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse (80).

Spiramycin wird häufig im Wechsel mit der Standardmedikation zur Therapie der Toxoplasmose in der Schwangerschaft sowie der konnatalen Retinochorioiditis eingesetzt (1, 2, 17, 18, 65). Der Vorzug von Spiramycin liegt in seiner guten Verträglichkeit. Nebenwirkungen bestehen in gastrointestinalen Reaktionen mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe.

Neue therapeutische Ansätze

Inzwischen stehen weitere Substanzen zur Verfügung, die ihre Aktivität gegen *Toxoplasma gondii* in vitro und in vivo bewiesen haben (Tab. 2). Erfahrungen hierzu liegen ausschließlich für die Toxoplasmose bei HIV-Infektion vor (Tab. 3). Ihre klinische Bedeutung ist jedoch unklar, da für die meisten Substanzen nur kasuistische Beiträge mit zudem oft widersprüchlichen Ergebnissen vorliegen. Ein interessanter neuer Aspekt ist die Wirkung einiger dieser Substanzen auch gegen Toxoplasma-Gewebezysten (Atovaquone, Arprinocid-N-Oxid, Azithromycin, Polaxamere). Damit wäre erstmals eine definitive Beseitigung des Erregers möglich (45, 54, 62).

Trimetrexate

ist ein Folsäureantagonist und erwies sich bei der Behandlung einer kleinen Zahl von HIV-Infizierten mit Hirntoxoplasmose als wirksam; der Effekt war jedoch zeitlich begrenzt. Die Verträglichkeit erwies sich als gut. Der Wert der Substanz liegt wahrscheinlich in einer Kombinationstherapie (64).

Dapson

ist ein hochwirksamer Folsäureantagonist (26). Zu seiner Wirksamkeit in der Akuttherapie einer Hirntoxoplasmose liegen keine gesicherten Daten vor. Dapson fand bisher vor allem in der Prophylaxe der HIV-assoziierten Toxoplasmose Anwendung, meistens in einer Kombination mit Pyrimethamin (26, 37, 39). AIDS-Patienten, die mit Dapson behandelt werden, weisen in einigen Studien eine höhere Sterblichkeit auf. Die Ursache hierfür ist unklar; möglicherweise ist die Hämatoxizität der Substanz dafür verantwortlich (39).

Makrolide

Für die neuen Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin) liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor (33, 34, 38, 84). Clarithromycin alleine hat keine ausreichende Wirkung gegen Toxoplasmen; in einer Studie konnte eine Clarithromycin-Monotherapie (2 g/die) der Entwicklung einer Hirntoxoplasmose nicht vorbeugen (81). Für beide Makrolide wurden synergistische Effekte mit anderen Substanzen nachgewiesen (6, 12, 15, 27, 28). Prospektive Untersuchungen

Tabelle 3:

Neue Entwicklungen in der Therapie der Toxoplasmose-Enzephalitis bei HIV-Infizierten.

Atovaquone ± Sulfadiazin (Pyrimethamin) ARAUJO, JID 1993 KOVACS, Lancet 1992	hohe Effektivität im Tiermodell wirksam bei 7 von 8 Patienten
Azithromycin / Clarithromycin ± Pyrimethamin CHAMBERLAND, AAC 1991 SABA, Eur. J. Clin. Microb. Inf. Dis. 1993	in vitro Untersuchungen CR 5/8 mit Azithromycin
Rifabutin ± Pyrimethamin / Atovaquone ARAUJO, AAC 1994	hohe Effektivität im Tiermodell
Minocyclin / Doxycyclin ± Pyrimethamin CHANG, JAC 1991 MORRIS, Am. J. Med. 1992 HAGBERG, Scand. J. Inf. Dis. (1993)	effektiv im Tiermodell Case report
Clarithromycin + Minocyclin LACASSIN, AAC 1995	Effektivität: 90%
Trimetrexate / Leukovorin MASUR, JID 1993	Effektivität: 5 von 9 Patienten, hohe Rezidivquote

von Kombinationen mit Makroliden bei der HIV-abhängigen Toxoplasmose sind von hohem klinischen Interesse, da diese Substanzen zusätzlich Wirkungen gegen andere Opportunisten wie z. B. Mykobakterien, bakterielle Pneumonie-Erreger, haben.

Atovaquone

weist eine breite antiparasitäre Aktivität (Toxoplasmen, *Pneumocystis carinii*, Malaria etc.) auf (3, 5, 7, 79). Es hemmt die Pyrimidin-Synthese und ist nicht nur gegen Toxoplasma-Tachezoitien sondern auch gegen die Gewebszysten von *Toxoplasma gondii* wirksam. Möglicherweise können Toxoplasmen jedoch verfügbares Pyrimidin aus dem Wirkstoffwechsel nutzen, so daß die Substanz vielleicht nur einen geringen klinischen Stellenwert hat (58). Zudem ist die Substanz mit dem Problem einer stark schwankenden Resorption und einer kurzen Halbwertszeit behaftet. Die klinischen Erfahrungen sind begrenzt (53, 96). Bei einer

kleinen Zahl von Patienten mit HIV-assoziiertes Toxoplasmose war die Substanz wirksam (52, 53, 70, 96). Eigene Erfahrungen zeigen, daß Atovaquone in der Sekundärprophylaxe bei Hirntoxoplasmose alleine nicht, jedoch in der Kombination mit Pyrimethamin wirksam ist.

Rifabutin

Für Rifabutin liegen neben interessanten Daten, die eine gute Wirkung gegen Toxoplasmen in vitro und im Tiermodell zeigen, klinische Kasuistiken vor; ein Synergismus mit anderen Substanzen besteht (65, 84). Es treten aber dosisabhängige Nebenwirkungen auf, von denen besonders die Uveitis und Leberschädigungen im Vordergrund stehen (42, 71, 90).

Die Substanzen Piritrexim, Trimethoprim, Co-trimoxazol, Minocyclin bzw. Doxycyclin und 5-Fluoro-Uracil sind aufgrund experimenteller und klinischer Daten deutlich schwächer. Ihr klinischer Stellenwert ist nach den derzeit verfügbaren Erfahrungen unklar (10, 16, 29, 30, 40, 51). Weitere Ansätze für einen Fortschritt in der antitoxoplasmotischen Therapie könnte die Aufdeckung der immunologischen Mechanismen bei der Kontrolle der Toxoplasmose führen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, daß Interleukin-1 und -2, Tumornekrosefaktor und Beta- und Gamma-Interferon über aktive Effekte bei der Toxoplasma-Infektion verfügen. Zudem werden zelluläre Mechanismen diskutiert, insbesondere solche, die über CD4+ und CD8+ Lymphozyten vermittelt werden (4, 7, 11, 24, 44, 47, 91, 92, 93, 97).

Supportive Therapiestrategien

In der Therapie der Toxoplasmose werden häufig Substanzen eingesetzt, die sich negativ auf den Folsäurestoffwechsel auswirken. Dies gilt besonders für Pyrimethamin, das die Umwandlung von Folsäure zu Folinsäure behindert. Die Gabe von Folinsäure (15 - 30 mg/die) unterbindet die myelosuppressive Wirkung von bis zu 100 mg Pyrimethamin vollständig, die sich unbehandelt als Leukopenie, Thrombopenie und Anämie zeigt. Folinsäure sollte immer präventiv verabreicht werden, da es dann die höchste Wirksamkeit hat (80, 83).

Bei der Behandlung mit Sulfonamiden sind die myelosuppressiven Wirkungen deutlich geringer und bedürfen in der Regel keiner supportiven Therapie. Ist eine solche notwendig, kann die wesentlich preisgünstigere Folsäure verabreicht werden (10 mg/die), da Sulfonamide die Umwandlung von Folinsäure in Folsäure behindern. Bisher konnte nicht eindeutig ausgeschlossen werden, daß die Gabe von Folsäure den antiparasitären Effekt der Sulfonamide einschränkt (35).

In der Behandlung der Toxoplasmose sind Steroide bei den folgenden drei Manifestationen indiziert: konnatale Hirntoxoplasmose mit deutlichen Entzündungszeichen (Liquor-Pleozytose, hoher Liquoreiweißwert), ausgedehnte Retinochorioiditis mit Einbeziehung der Makula, Hirntoxoplasmose mit zerebraler Raumforderung.

Die Daten zur Steroidtherapie und deren Notwendigkeit bei der Retinochorioiditis sind widersprüchlich und in keiner kontrollierten Studie geprüft. Günstigen antiexsudativen und anti-proliferativen Effekten werden schädigende immunsuppressive Wirkungen gegenübergestellt. Üblicherweise werden 1,5 mg Prednisolon bzw. Methyl-Prednisolon/kg/KG bis zur Rückbildung der entzündlichen Veränderung empfohlen.

Bei der Therapie der HIV-abhängigen Hirntoxoplasmose mit Raumforderung (Ventrikelkompression, Verlagerung der Mittellinie) ist die Gabe von Steroiden lebensnotwendig. Diese sollten in Form von Dexamethason in einer Anfangsdosierung von 4×4 mg gegeben werden. Die Dauer der Steroidtherapie ist zu begrenzen, da so behandelte Patienten häufiger an Aspergillosen erkranken als diejenigen, die keine adjuvante Steroidtherapie erhalten (67).

Therapieziele

Da der Mensch sich lebenslang ständig gegenüber Toxoplasmen exponiert, ist das Behandlungsziel im Regelfall die immunologische Kontrolle der Toxoplasma-Infektion. Mehr ist mit den herkömmlichen Medikamenten nicht zu erreichen, da diese nicht auf Gewebezysten von *Toxoplasma gondii* wirken. Inwieweit neue zystenwirksame Medikamente die therapeutischen Optionen erweitern, kann derzeit nicht beantwortet werden. So ist es unklar, ob z. B. mit solchen Medikamenten die Rückfallquote bei Patienten mit Retinochorioiditis gesenkt werden kann und ob solche Medikamente die Manifestation intrauterin erworbener Infektionen verhindern können. Zur Frage, ob man mit diesen Substanzen bei HIV-Infizierten die Rezidivquote der Hirntoxoplasmose senken kann, liegen ebenfalls keine klinischen Daten vor.

Behandlungsstrategien

Die Erfahrungen im Management der HIV-assoziierten Toxoplasmose haben das therapeutische Vorgehen über die Akuttherapie hinaus um primär- und sekundärprophylaktische Ansätze erweitert. Die Akuttherapie steht am Beginn jeder Behandlung einer klinisch relevanten Toxoplasmose, wobei Kombinationen zur Ausnutzung synergistischer Effekte immer erste Wahl sind. Alternierende bzw. intermittierende Behandlungen haben überwiegend das Ziel, Nebenwirkungen zu vermindern. Bei der HIV-assoziierten Toxoplasmose hat sich das Konzept einer kurzzeitigen und hochdosierten Akuttherapie, die von einer Sekundärprophylaxe (Erhaltungstherapie) gefolgt wird, etabliert (36, 74, 83). Sie könnte auch bei anderen Indikationen die Dauer der Akuttherapie verringern, die sonst mehrere Monate bis zu einem Jahr betragen kann. Damit wäre es möglich, die Medikamentenbelastung zu reduzieren und die Verträglichkeit bei der Behandlung zu steigern. Die Primärprophylaxe der Toxoplasmose ist ein neues Konzept bei HIV-Infizierten. Es soll in einem definierten Hochrisikokollektiv (serologisch positiv, CD4+ < 100 µl) eine Reaktivierungstoxoplasmose verhindern. Bei Transplantierten könnte z. B. die Primärprophylaxe in besonderen Situationen Anwendung finden.

Der Stellenwert von Medikamenten, die auch gegen Toxoplasma-Zysten wirken, im therapeutischen Management einer Toxoplasmose ist noch offen. Insbesondere die Auswirkung einer solchen Therapie auf die Behandlungsdauer ist noch zu überprüfen.

Die Tabelle 4 zeigt für bestimmte Indikationen konventionelle Therapieansätze und Vorschläge für mögliche Alternativen.

Toxoplasmose beim Immunkompetenten

Eine Primärtoxoplasmose verläuft bei Immunkompetenten in den meisten Fällen (>90% der Infizierten) symptomlos. Kommt es zu Symptomen, stehen vorübergehende Schwellungen der Hals- und Nackenlymphknoten im Vordergrund. Diese Form der Erkrankung bedarf in der Re-

Tabelle 4:

Chemotherapie der Toxoplasmose: Konventionelle Ansätze und Alternativen.

Indikation	Konventionelle Therapie	Alternative Strategien
Akut erworbene Toxoplasmose bei Immunkompetenten	Pyrimethamin + Sulfadiazin bis 6 Wochen über die Rückbildung der Symptome hinaus	Zeitliche Verkürzung der Akuttherapie mit Pyrimethamin + Sulfadiazin (Clindamycin) auf 3–4 Wochen oder bis zur Rückbildung der Symptome, danach für weitere 2 bis 3 Monate Erhaltungstherapie: intermittierende Gabe (2× pro Woche) einer dosisreduzierten Kombination aus Pyrimethamin und einem Sulfonamid
Akut erworbene Toxoplasmose in der Schwangerschaft	Spiramycin 3 g/d im 1. Trimenon, dann Pyrimethamin + Sulfadiazin im 2. und 3. Trimenon bis zum Ende der Schwangerschaft	Ersatz von Spiramycin durch eine Substanz mit sicherer Wirkung auf die fetale Infektion (für Pyrimethamin ist eine Embryotoxizität nicht erwiesen), Behandlung von Beginn an in einer Kombination mit Sulfadiazin, Substanzen mit Zystenwirkung haben bei Nachweis ihrer Verträglichkeit Vorrang, Verkürzung der Akuttherapie auf 2 Monate mit anschließender Erhaltungstherapie (siehe oben) bis Ende der Schwangerschaft
Kongenitale Infektion des Neugeborenen	Behandlungsdauer 1 Jahr: Pyrimethamin + Sulfadiazin in den ersten 6 Monaten, in den zweiten 6 Monaten Pyrimethamin + Sulfadiazin im Wechsel mit Spiramycin über jeweils 4 Wochen	Verkürzung der Akuttherapie auf 4 Wochen, anschließend Erhaltungstherapie (siehe oben) über 1 Jahr (siehe oben), Substanzen mit Zystenwirkung sollten bei Nachweis ihrer Verträglichkeit bevorzugt in der Akuttherapie eingesetzt werden
Chorioretinitis	Regime I: Pyrimethamin + Sulfadiazin in Abhängigkeit vom klinischen Erfolg über mindestens 1 Monat Regime II: Clindamycin in Abhängigkeit vom klinischen Erfolg über mindestens 3 Wochen	Einheitliche Akuttherapie mit Pyrimethamin + Clindamycin (Sulfadiazin) für 4–6 Wochen, Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate (siehe oben)
Laborinfektion	Pyrimethamin + Sulfadiazin oder Monotherapie mit Pyrimethamin für 6 Wochen	Immer Kombinationsbehandlung für 4 Wochen, Ersatz von Sulfadiazin durch Clindamycin möglich
Transplantierte	Regime: Pyrimethamin + Sulfadiazin für 6 Wochen	Primärprophylaxe für seronegative Empfänger, Ersatz von Sulfadiazin durch Clindamycin möglich
Toxoplasmose bei AIDS	Pyrimethamin + Sulfadiazin (oder Clindamycin) über 4–8 Wochen, danach Erhaltungstherapie mit reduzierter Dosis (tägliche oder intermittierende Medikation), Primärprophylaxe	Verbesserung der Akuttherapie durch synergistische Dreifachkombination, Einsatz zystenwirksamer Medikamente, Einsatz besser verträglicher Medikamente in der Primär- und Sekundäprophylaxe, zukünftige Immunmodulation

gel keiner medikamentösen Therapie. Eine Behandlung ist erst bei ungewöhnlich schwerer oder langanhaltender Symptomatik sowie bei klinisch bedeutsamen Organmanifestationen (z. B. Perikarditis, Myokarditis, Enzephalitis) erforderlich. In der Regel kommt die Standardkombination zur Anwendung. Für Pyrimethamin wird initial eine "loading dose" von 100 bis 200 mg täglich empfohlen, ohne daß ein Vorteil gegenüber einem Beginn mit der Standarddosis belegt ist. Die Medikamente sollten – nach den literaturüblichen Angaben – vier bis sechs Wochen über die Rückbildung der Krankheitszeichen hinaus appliziert werden. Andere Autoren halten eine Akuttherapie von vier Wochen für ausreichend (65).

Nach den Erfahrungen mit der HIV-assoziierten Toxoplasmose ist die Rückbildung von Organläsionen wahrscheinlich innerhalb von maximal 4–6 Wochen zu erlangen. Eine längere Akuttherapie hat danach nur noch eine marginale Wirkung. Die immunologische Kontrolle der Infektion könnte, falls notwendig, mit einer niedrigdosierten Erhaltungstherapie erzielt werden. Dieses Konzept hat sich bei HIV-Infizierten bewährt. Bei ihnen ist durch eine Intervalltherapie mit Pyrimethamin und Sulfonamiden eine lebenslange Kontrolle der Hirntoxoplasmose nach erfolgreicher Akuttherapie möglich (83).

Toxoplasmose in der Schwangerschaft

Eine in der Schwangerschaft erworbene Toxoplasmose verläuft bei der Mutter meistens ohne Symptome. Für den Fetus besteht ein etwa 50%iges Risiko der diaplazentalen Erregerübertragung und Ausbildung einer konnatalen Toxoplasmose mit erheblichen Folgeschäden (Retino-

chorioiditis, Enzephalitis, Mikrozephalie, Hydrozephalus). Das Risiko der Übertragung ist im ersten Trimenon am niedrigsten und steigt im Verlauf der Schwangerschaft an. Umgekehrt ist die Gefahr einer intrauterinen Schädigung im ersten Trimenon am höchsten, fällt aber im weiteren Verlauf ab (17, 18, 19).

Zur Behandlung werden Pyrimethamin und Sulfadiazin empfohlen. Üblicherweise wird die Therapie bis zum Ende der Schwangerschaft durchgeführt. Im ersten Trimenon wird auf Pyrimethamin wegen seiner möglichen Teratogenität verzichtet. Die Kombinationsbehandlung wird in diesem Fall durch eine Monotherapie mit Spiramycin ersetzt (2, 19, 65). Tierversuche belegen, daß mit Spiramycin zwar die mütterliche, aber nicht die fetale Infektion geheilt werden kann (32, 65).

Die Gabe von Sulfonamiden in den letzten Wochen der Gravidität ist mit dem Risiko einer Hämolyse und eines Ikterus beim Neugeborenen behaftet. In einigen Zentren wird Spiramycin bis zum Ende der Schwangerschaft gegeben. Dieses Vorgehen sollte unter dem Eindruck der neuen Daten zu Spiramycin überdacht werden. Einige Autoren führen nach dem ersten Trimenon ein alternierendes Regime aus Pyrimethamin/Sulfadiazin und Spiramycin in der üblichen Dosierung jeweils über drei Wochen bis zum Ende der Schwangerschaft durch. Eine französische Arbeitsgruppe macht das therapeutische Vorgehen vom Ergebnis der intrauterinen Toxoplasmose-Diagnostik abhängig. Bei Nachweis einer mütterlichen Infektion wird Spiramycin (3 g/die) bis zur Geburt empfohlen. Besteht auch eine fetale Infektion, kommen zwei Schemata zur Anwendung: entweder 50 mg Pyrimethamin/3 g Sulfadiazin im täglichen Wechsel mit 3 g Spiramycin/die oder mit 3 g Spiramycin/die plus einer Tablette Fansidar® alle zehn Tage bis zum Ende der Schwangerschaft. Aufgrund pharmakokinetischer Daten ist die Fansidar®-Komponente in diesem Regime als unterdosiert anzusehen (17, 18, 19, 32).

Koninatale Toxoplasmose

Das Spektrum der Manifestationen, des Zeitpunktes ihres Auftretens und der Krankheits-schwere ist bei der konnatalen Toxoplasmose breit. Ein Teil der infizierten Neugeborenen ist symptomlos und bleibt es. Bei anderen bestehen bereits von Geburt an schwere Organschäden (Retinochorioiditis, Mikrozephalie, Stammganglienverkalkungen) oder es kommt erst in der zweiten oder dritten Lebensdekade zum Krankheitsausbruch (Retinochorioiditis). Der prozentuale Anteil der einzelnen Gruppen ist unbekannt.

Bei allen Neugeborenen mit Nachweis oder Verdacht auf eine konnatale Toxoplasmose besteht die Indikation zur Therapie. Die Standardkombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin nimmt dabei die zentrale Rolle ein, da beide Substanzen auch die Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke passieren. Pyrimethamin wird mit 15 mg/m² Körperoberfläche (KOF) bzw. 1 mg/kg/KG dosiert. Manche Autoren empfehlen eine tägliche Dosierung, andere eine intermittierende Gabe alle zwei bis vier Tage, wobei dies mit der langen Serumhalbwertszeit von Pyrimethamin begründet wird. Sulfadiazin (50–100 mg/kg/KG/die) wird zweimal täglich gegeben. Kommt Spiramycin zum Einsatz, liegt die täglich verabreichte Menge bei 50–100 mg/kg/KG, aufgeteilt in zwei Einzeldosen (1, 2, 17, 18, 65).

Die Behandlungsdauer einer nachgewiesenen konnatalen Toxoplasmose beträgt in der Regel ein Jahr. Es wird angenommen, daß nach dieser Zeit eine effektive immunologische Kontrolle der Infektion existiert. Die Intensität der Medikation wird üblicherweise von den Ergebnissen der spezifischen Diagnostik und vom Ausmaß der Erkrankung bzw. der Organläsionen abhängig gemacht. Nach diesen Kriterien werden fünf unterschiedliche Konstellationen differenziert, deren Sinn im Versuch einer Risiko-adaptierten Therapie liegt (17, 18). Dieses Vorgehen nach der Empfehlung von COUVREUR et al. ist empirisch und nicht durch Studien abgesichert (Tab. 5).

Tabelle 5:

Therapie der konnatalen Toxoplasmose (COUVREUR, 1984 [17]).

Klinische manifeste Infektionen	sechs Monate Pyrimethamin / Sulfadiazin, dann alternierend mit Spiramycin im Vier-Wochen-Rhythmus
Wie oben + Entzündungszeichen (Retinochorioiditis, erhöhtes Liquoreiweiß)	wie oben + Steroide (1-2 mg/kg/KG)
Subklinische Infektion	Standardtherapie für sechs Wochen, dann Wechsel Standard und Spiramycin
Gesunde Neugeborene von akut infizierten Schwangeren	Standardtherapie über vier Wochen
Gesunde Neugeborene von fraglich akut infizierten Schwangeren	Spiramycin über vier Wochen

Augen-Toxoplasmose

Eine Retinochorioiditis entsteht als Folge einer konnatalen Toxoplasmose oder als Manifestation einer generalisierten Infektion bei immuninkompetenten Patienten. Diese konnatale Toxoplasmose ist die weitaus häufigste Ursache einer Retinochorioiditis. Sie tritt in den ersten drei Lebensdekaden auf; Erkrankungen nach dem 50. Lebensjahr sind selten. Retinochorioididen als Folge einer generalisierten Toxoplasmose sind sehr selten; sie entwickeln sich im Gegensatz zur konnatalen Form immer beidseitig (76).

In der Regel wird die Standardkombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin eingesetzt,

wobei auch hier die Angaben zur Dosierung nicht einheitlich sind. Die Behandlung wird überwiegend für eine Dauer von vier Wochen empfohlen. Bei Ausbleiben einer Abheilung mit Vernarbung besteht die Option zur Durchführung weiterer Therapiezyklen (68, 69, 94).

Die gemeinsame Gabe von Pyrimethamin und Clindamycin führt zu ebenso guten Ergebnissen wie die Standardkombination. In der Literatur wird über Erfahrungen mit der Applikation von täglich 4 x 300 mg Clindamycin berichtet. Nach den Erfahrungen bei der HIV-assoziierten Toxoplasmose ist diese Dosis vergleichsweise niedrig, und eine Steigerung auf 2,4 g/die könnte die Effektivität steigern. Clindamycin hat zudem den Vorteil, daß es sich im retinochorioidalen Gewebe anreichert (68, 69).

Durch die Kombination mit Sulfadiazin (4 g/die) kann die Wirksamkeit von Clindamycin (1,2 g/die) gesteigert werden. Dies wird aus einer unkontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit ausgedehnten retinochorioidalen Läsionen abgeleitet (94).

Die Ergebnisse der Therapie mit Spiramycin sind – insbesondere wegen einer hohen Rückfallsquote – enttäuschend. Eine supportive Behandlung mit Steroiden ist bei ausgedehnten entzündlichen Veränderungen indiziert.

Toxoplasmose bei HIV-Infizierten

Die Toxoplasmose manifestiert sich bei der HIV-Infektion vorzugsweise als fokale Enzephalitis; selten kommt es zu Exazerbationen auch in anderen Organen (vor allem in Lunge, Herz, Retina). Als indirekter, aber zuverlässiger diagnostischer Beweis für eine Toxoplasmose gilt die Rückbildung neuroradiologisch nachweisbarer, fokaler zerebraler Läsionen unter empirischer antitoxoplasmotischer Therapie. Eine definitive Diagnose ist nur durch eine Hirnbiopsie möglich. Nach einer Akuttherapie, deren Dauer von der Rückbildungsgeschwindigkeit der zerebralen Läsionen bestimmt wird, ist wegen der fehlenden immunologischen Kontrollmechanismen eine lebenslange Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe notwendig (36, 41, 46, 77).

Zwei gleichwertige Therapieschemata haben sich in der Akuttherapie bewährt. Beide können allerdings die in nennenswerten Prozentsätzen auftretenden, z. T. erheblichen residualen Schäden nicht verhindern. Das eine Regime besteht aus der Kombination mit Pyrimethamin/Sulfadiazin (55), das andere aus der Kombination von Pyrimethamin und Clindamycin (21). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Therapie erfordern, ist gleich hoch. Bei Unverträglichkeit gegenüber einem Regime kann die Therapie in der Regel mit dem anderen fortgeführt werden. Das Spektrum therapeutischer Optionen für die Akuttherapie wurde in letzter Zeit erweitert. Allerdings sind die Erfahrungen mit den neuen Substanzen begrenzt, und kontrollierte Vergleichsstudien liegen nicht vor (Tab. 3).

In den meisten Fällen genügt eine Akuttherapiedauer von drei bis sechs Wochen. Anschließend erfolgt die Erhaltungstherapie mit täglicher oder intermittierender Applikation der Medikamente (58, 59, 83). Dabei kommen die in der Akuttherapie verwendeten Substanzen in reduzierter Menge zur Anwendung. Weitere Substanzen, die in der Erhaltungstherapie eingesetzt wurden bzw. werden, sind in erster Linie Dapson und Sulfadoxin, fast immer in Kombination mit Pyrimethamin. Nach eigenen Erfahrungen hat sich eine Kombination aus 25 mg Pyrimethamin plus 500 mg Sulfadoxin (eine Tablette Fansidar®) zweimal pro Woche bewährt (39, 82, 89).

Aufgrund der hohen Inzidenz der Hirntoxoplasmose bei Patienten mit AIDS ist eine Primärprophylaxe naheliegend. Zur Anwendung kommen vor allem Pyrimethamin, Dapson, Cotrimoxazol und eine Kombination aus Pyrimethamin/Sulfadoxin (Fansidar®) (9, 13, 22, 23, 31, 37, 39, 48, 56, 72, 75, 87, 95).

Toxoplasmose bei Empfängern von Transplantaten und Blut

Für seronegative Empfänger von Organtransplantaten seropositiver Spender ist das Risiko, an einer Toxoplasmose zu erkranken, hoch. Bisher wurde dies überwiegend bei Herztransplantat-Empfängern beobachtet. Die Erfahrungen zur Therapie einer Transplantations-Toxoplasmose sind begrenzt. Als Medikation der ersten Wahl gilt die Standardkombination in der üblichen Dosierung. Hinsichtlich der erforderlichen Behandlungsdauer besteht angesichts der fortbestehenden Immunsuppression große Unsicherheit. Vorstellbar ist ein dem Vorgehen bei der HIV-assoziierten Toxoplasmose ähnliches Verfahren mit einer ca. vierwöchigen Akut- und einer anschließenden Erhaltungstherapie für die Dauer der Immunsuppression (65, 83).

Da das Toxoplasmose-Risiko für einen seronegativen Empfänger relativ hoch ist, sollten primärprophylaktische Ansätze diskutiert werden. Die bei der Prävention der HIV-assoziierten Toxoplasmose eingesetzten Substanzen kommen dafür in Betracht. In einer unkontrollierten Studie konnte die Manifestation einer Toxoplasmose durch Tagesdosen von 25 mg Pyrimethamin plus Folsäuresubstitution über sechs Wochen nach Transplantation verhindert werden (83).

Perspektiven

Aus heutiger Sicht ist die Entwicklung von Therapieregimen zur Behandlung von Toxoplasma-Infektionen häufig nicht objektiven Kriterien gefolgt, sondern wurde von einem hohen Maß an Willkür und Optimismus hinsichtlich der Art, Dosis, Dauer und Wirkung der Behandlung geprägt. Die Zukunft wird die Toxoplasmose wieder aus ihrem Schattendasein hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Innovationen herausführen. Dabei geht es nicht nur um neue Substanzen, sondern auch um andere Strategien wie z. B. die Prophylaxe der Reaktivierung latenter Toxoplasmen oder das Prinzip einer Erhaltungstherapie nach Akuttherapie.

Fortschritte sind vor allem bei den HIV-unabhängigen Toxoplasmen notwendig und betreffen in erster Linie folgende Ansätze: Bestimmung der Wirksamkeit konventioneller Therapieregime hinsichtlich Dosis und Dauer, Evaluierung neuer Substanzen im Vergleich zu den Standardmedikamenten, Evaluierung von Notwendigkeit und Wirksamkeit präventiver Therapiemaßnahmen bei Risikogruppen.

Für die HIV-assoziierte Toxoplasmose ist die Frage der besseren Wirksamkeit einer Dreifach- gegenüber einer Zweifach-Therapie notwendig. Auf Zysten wirksame Medikamente sollten in solche Studien eingeschlossen werden. Die in der Primär- und Sekundärprophylaxe eingesetzten Substanzen sind hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und Interaktionen zu verbessern. Die Auswahl ist unter dem Aspekt einer breiten antimikrobiellen Wirkung zu treffen, um gleichzeitig anderen opportunistischen Infektionen vorzubeugen.

Durch die Kenntnisse der immunologischen Vorgänge bei der Kontrolle der Toxoplasma-Infektion sind die Grundlagen für den Einsatz von Zytokinen, wie z. B. Gamma-Interferon, geschaffen worden (44). Sie könnten den Erfolg einer antiparasitären Therapie steigern (47).

Prävention In besonderen Situationen kommt der Verhinderung einer Toxoplasma-Neuinfektion durch hygienische Prävention Bedeutung zu. Dies betrifft in erster Linie nichtinfizierte Schwangere und Personen mit Immundefizienz, bei denen eine chemotherapeutische Primärprophylaxe nicht angezeigt ist. Vor allem ist der Genuß von rohem Fleisch zu unterlassen, da Toxoplasma-Gewebezysten ihre Infektiosität erst bei Erhitzen über 66°C oder bei Konservierung verlieren. Tiefkühlen ist dagegen keine sichere und empfehlenswerte Methode, obwohl die Toxoplasma-Zysten bei Temperaturen unter -20°C irreversibel geschädigt werden. Weiterhin sollten seronegative Schwangere und immunsupprimierte Patienten die Berührung mit Katzenkot vermeiden bzw. beim Umgang damit Schutzmaßnahmen beachten.

Zusammenfassung Durch die Zunahme der Toxoplasmosen bei immunsupprimierten Patienten und die dabei gewonnenen therapeutischen Erfahrungen rücken die Toxoplasmose-Infektionen wieder mehr in das klinisch-wissenschaftliche Blickfeld. Das Auftreten der HIV-assoziierten Toxoplasmose führte zu der Einsicht, daß auch die Empfehlungen zur Behandlung der anderen Formen der Erkrankung dringend einer Überprüfung und Anpassung bedürfen. Dies bezieht sich nicht nur auf den Einsatz neuer Substanzen, sondern auch auf Änderungen im Management der Akuttherapie. Weiterhin kann der für das Vorgehen bei AIDS-Kranken entwickelte Ansatz einer Primär- bzw. Sekundärprophylaxe die therapeutischen Optionen auch für andere Personengruppen erweitern. Offen ist, ob die inzwischen gewonnenen Kenntnisse über die immunologische Kontrolle der Toxoplasma-Infektion therapeutisch nutzbar gemacht werden können.

Schlüsselwörter Toxoplasmose, Therapie, Schwangerschaft, AIDS.

Summary *Toxoplasmosis – therapeutic aspects*

Due to the rising number of immunosuppressed patients with toxoplasmosis, and to new therapeutic experience gained in this indication, toxoplasmic infections have become an issue of increasing clinical and scientific interest. The advent of HIV-associated toxoplasmosis has led to the concluding that current recommendations for the treatment of toxoplasmosis in general need to be reviewed and adjusted. This relates not only to the use of new drugs, but also to changes in acute therapeutic management of the disease. Additionally, the strategy of preventive treatment and relapse prophylaxis developed for AIDS patients might expand therapeutic options for patients without HIV infection. At present, it is known whether recent advances in the immunological control of toxoplasmic infection will gain therapeutic importance.

Key words Toxoplasmosis, treatment, pregnancy, AIDS.

Literatur

1. ASPÖCK, H., POLLAK, A. (1992):
Prevention of Prenatal Toxoplasmosis by Serological Screening of Pregnant Women in Austria.
Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 84, 32-38.
2. ASPÖCK, H., et al. (1993):
Empfehlungen zur Behandlung der Toxoplasma-Erstinfection in der Schwangerschaft und der konnatalen Toxoplasmose-Infektion.
Österreichische Ärztezeitung 17, 23-24.
3. ARAUJO, F. G., HUSKINSON, J., REMINGTON, J. S. (1991):
Remarkable in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against tachyzoites and tissue cysts of *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 35, 293-299.
4. ARAUJO, F. G., REMINGTON, J. S. (1991):
Synergistic activity of azithromycin and gamma interferon in murine toxoplasmosis.
Antimicrob. Agents Chemother. 35, 1672-1673.
5. ARAUJO, F. G., HUSKINSON-MARK, J. H., GUTTERIDGE, W. E., REMINGTON, J. S. (1992):
In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against the cyst form of *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 36, 326-330.
6. ARAUJO, F. G., LIN, T., REMINGTON, J. S. (1992):
Synergistic combination of azithromycin and sulfadiazine for treatment of toxoplasmosis in mice.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 11, 71-73.
7. ARAUJO, F. G., LIN, T., REMINGTON, J. S. (1993):
The activity of atovaquone (566C80) in murine toxoplasmosis is markedly augmented when used in combination with pyrimethamine or sulfadiazine.
J. Infect. Dis. 167, 494-497.
8. ARAUJO, F. G., SLIFER, T., REMINGTON, J. S. (1994):
Rifabutin is Active in Murine Models of Toxoplasmosis.
Antimicrob. Agents Chemother., 570-575.
9. BEAMAN, M. H., LUFT, B. J., REMINGTON, J. S. (1992):
Prophylaxis for toxoplasmosis in AIDS.
Ann. Intern. Med. 117, 163-164.
10. CANESSA, A., DEL BONO, V., DE LEO, P., PIERSANTELLI, N., TERRAGNA, A. (1992):
Cotrimoxazole Therapy for *Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients.
Eur. J. Clin. Infect. Dis. 11, 125-130.
11. CANESSA, A., DEL BONO, V., MILETICH, F., PISTOIA, V. (1992):
Serum Cytokines in toxoplasmosis: increased levels of interferon-gamma in immunocompetent patients with lymphadenopathy but not AIDS patients with encephalitis.
J. Infect. Dis. 165, 1168-1170.
12. CANTIN, L., CHAMBERLAND, S. (1993):
In vitro evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 37, 1993-1996.
13. CARR, A., TINDALL, B., BREW, B. J., MARRIOTT, D. J., HARKNESS, J. L., PENNY, R., COOPER, D. A. (1992):
Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis with AIDS.
Ann. Intern. Med. 117, 106-111.
14. CHAMBERLAND, S., KIRST, H. A., CURRENT, W. L. (1991):
Comparative activity of macrolides against *Toxoplasma gondii* demonstrating utility of an in vitro microassay.
Antimicrob. Agents Chemother. 35, 903-909.
15. CHANG, H. R., PECHERE, J. C. F. (1988):
In vitro effects of four macrolides (roxithromycin, spiramycin, azithromycin [CP-62, 993], and A-56268) on *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 32, 524-529.
16. CHANG, H. R., COMTE, R., PECHERE, J. C. (1990):
In vitro and in vivo effects of doxycycline on *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 34, 775-780.
17. COUVREUR, J., DESMONTS, G., TOURNIER, G., SZUSTERKAC, M. (1984):
Etude d'une série homogène de 210 cas de toxoplasmose congénitale chez des nourrissons ages de 0-11 mois et dépistes de façon prospective.
Ann. Pédiatr. Paris 31, 815.

18. COUVREUR, J. (1993):
Toxoplasmose congénitale. Prise en charge et devenir.
Med. Mal. Infect. 23, Special: 176-182.
19. DAFFOS, F., FORESTIER, F., CAPELLA-PAVLOWSKY, M., THULLJEZ, P., AUFRANT, C., VALENTI, D., COX, W. I. (1988):
Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis.
N. Engl. J. Med. 318, 271.
20. DANNEMANN, B., et al. (1992):
Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS.
Ann. Intern. Med. 116, 33-43.
21. DANNEMANN, B., ISRAELSKI, D., REMINGTON, J. S. (1988):
Treatment of toxoplasmic encephalitis with intravenous clindamycin.
Arch. Intern. Med. 148, 2477-2482.
22. DECKER, C. F., MASUR, H. (1994):
Current status of prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients.
AIDS 8, 11-20.
23. DE GANS, J., PORTEGIES, P., REISS, P., TROOST, D., VAN GOOL, T., LANGE, J. M. A. (1992):
Pyrimethamine alone as maintenance therapy for central nervous system toxoplasmosis in 38 patients with AIDS.
J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 5, 137-142.
24. DELEMARRE, F. G. A., STEVENHAGEN, A., SNIJJDERS, F., KROON, F. P., VAN EER, M. Y., REISS, P., VAN FURTH, R. (1993):
Restoration of the toxoplasmastatic activity of monocytes from AIDS patients during in vivo interferon- γ .
J. Infect. Dis. 168, 516-518.
25. DEROUIN, F., DVERGIE, A., AUBER, P., GLUCKMAN, E., BEAUVAIS, B., GARIN, Y. J. F., LARIVIERE, M. (1992):
Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipient: report of seven cases and review.
Clin. Infect. Dis. 15, 267.
26. DEROUIN, F., PIKETTY, C., CHASTANG, C., CHAU, F., ROUVEIX, B., POCIDALO, J. J. (1991):
Anti-toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine.
Antimicrob. Agents Chemother. 35, 252-255.
27. DEROUIN, F., ALMADANY, R., CHAU, F., ROUVEIX, B., POCIDALO, J. J. (1992):
Synergistic activity of azithromycin and pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis.
Antimicrob. Agents Chemother. 36, 997-1001.
28. DEROUIN, F., CHASTANG, C. (1990):
Activity in vitro against *Toxoplasma gondii* of azithromycin and clarithromycin alone and with pyrimethamine.
Antimicrob. Agents Chemother. 25, 708-711.
29. DEROUIN, F., CAROFF, B., CHAU, F., PROKOCOMER, P., POCIDALO, J. J. (1992):
Synergistic activity of clarithromycin and minocycline in an animal model of acute experimental toxoplasmosis.
Antimicrob. Agents Chemother. 36, 2852-2855.
30. DHIVER, C., MILANDRE, C., POIZOT-MARTIN, I., DROGOUL, M. P., GASTAUT, J. L. (1993):
5-fluoro-uracil-clindamycin for treatment of cerebral toxoplasmosis.
AIDS 7, 143-144.
31. DUBE, M. P., SATTLER, F. R. (1993):
Prevention and treatment of opportunistic infections.
AIDS 6, 230-236.
32. ENDERS, G. (1992):
Toxoplasmose in der Schwangerschaft. In: *Infektionen durch Toxoplasma gondii* (Hrsg.: Shah, P. M., Stille, W.).
Socio-medico Verlagsgesellschaft mbH Gräfelfing 1992: 33
33. FARTHING, C., RENDEL, M., CURRIE, B., SEIDLIN, M. (1992):
Azithromycin for cerebral toxoplasmosis.
Lancet 339, 437-438.
34. FERNANDEZ-MARTIN, J., LEPORAT, C., MORLAT, P., MEYOHAS, M. C., CHAUVIN, J. P., VILDE, J. L. (1991):
Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute toxoplasma encephalitis in patients with AIDS.
Antimicrob. Agents Chemother. 35, 2049-2052.
35. FRENKEL, J. K., HITCHINGS, G. H. (1957):
Relative reversal by vitamins (p-aminobenzoic, folic and folinic acid) of the effects of sulfadiazine and pyrimethamine on *Toxoplasma* in mouse and man.
Antibiot. Chemother. 7, 630-638.

36. GALLANT, J. E., MOORE, R. D., CHAISSON, R. E. (1994):
Prophylaxis for Opportunistic Infections in Patients with HIV Infection.
Ann. Intern. Med. 120, 932-944.
37. GIRARD, P. M., et al. (1993):
Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV-infected patients.
N. Engl. J. Med. 328, 1514-1520.
38. GODOFSKY, E. W. (1994):
Treatment of presumed cerebral toxoplasmosis with azithromycin.
N. Engl. J. Med. 330, 575-576.
39. GRÜNEWALD, Th., BERGMANN, F., ELJASCHEWITSCH, J., POHLE, H. D., RUF, B. (1993):
Antiprotozoal prophylaxis in AIDS patients – results of a prospective randomized study comparing Dapsone/Pyrimethamine and Sulfadoxine/Pyrimethamine [Abstract WS-B 13-3].
IX. International Conference on AIDS/IV. STD World Congress, Berlin, 1993.
40. HAGBERG, L., PALMERTZ, B., LINDBERG, J. (1993):
Doxycycline und pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis.
Scand. J. Infect. Dis. 25, 157-160.
41. HARDY, W. D., FEINBERG, J., FINKELSTEIN, D. M., et al. (1992):
A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021.
N. Engl. J. Med. 327, 1842-1848.
42. HAVLIR, D., TORRIANI, F., DUBÉ, M. (1994):
Uveitis Associated with Rifabutin Prophylaxis.
Ann. Intern. Med. 121, 510-512.
43. HOFFIN, J. M., REMINGTON, J. S. (1987):
Clindamycin in a murine model toxoplasmic encephalitis.
Antimicrob. Agents Chemother. 31, 492-496.
44. HUNTER, C. A., REMINGTON, J. S. (1994):
Immunopathogenesis of Toxoplasmosis: Role of cellular immunity and cytokines. In: *Toxoplasmose – Erreger und Krankheit* (Hrsg.: Pohle H. D., Remington J. S.).
SM Verlagsgesellschaft mbH Gräfelfing, 53-68.
45. HUSKINSON-MARK, J., ARAUJO, F. G., REMINGTON, J. S. (1991):
Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*.
J. Infect. Dis. 164, 170-177.
46. ISRAELSKI, M. D., REMINGTON, J. S. (1988):
Toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. In: Sande, M. A., Volberding, P. A. (eds): *The medical management of AIDS*. WB Saunders, Philadelphia, 193.
47. ISRAELSKI, D. M., REMINGTON, J. S. (1990):
Activity of γ -Interferon in combination with pyrimethamine or clindamycin on treatment of murine toxoplasmosis.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 9, 1672-1673.
48. JACOBSON, M. A., et al. (1994):
Primary Prophylaxis with Pyrimethamine for Toxoplasmic Encephalitis in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: Results of a Randomized Trial.
J. Infect. Dis. 169, 384-394.
49. KATLAMA, C., DICKINSON, G. M. (1993):
Update on opportunistic infections.
AIDS 7, (Suppl 1): 185-194.
50. KATLAMA, C., DE WIT, S., CLUMECK, N., and the ENTA toxoplasmosis study group.
Efficacy of Pyrimethamine-Clindamycin (P-C) for the long-term suppressive therapy of toxoplasmosis encephalitis (TE) in AIDS patients (p) (ENTA 04 study), (abstract book).
Fourth European Conference of Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection.
51. KOVACS, J. A. et al. (1988):
Potent antipneumocystis and antitoxoplasma activities of piritrexim, a lipid-soluble antifolate.
Antimicrob. Agents Chemother. 32, 430-433.
52. KOVACS, J. A., and the NIAID-clinical center intramural AIDS program (1992):
Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS.
Lancet 340, 637-638.

53. KOVACS, J. A., POLIS, M. A., BAIRO, B., et al. (1992):
Evaluation of azithromycin on the combination of 556C80 and pyrimethamine in the treatment of toxoplasmosis.
VIII International Conference on AIDS/III STD World Congress, Amsterdam, July 1992 (abstract PoB3199).
54. KRAHENBÜHL, J. L., FUKUTOMI, V., GU, L. (1993):
Treatment of acute experimental toxoplasmosis with investigational poloxamers.
Antimicrob. Agents Chemother. 37, 2265-2269.
55. LEPORT, C., RAFFI, F., MATHERON, S., et al. (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.
56. LEPORT, C., et al. (1996):
Pyrimethamine for Primary Prophylaxis of Toxoplasmic Encephalitis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: A Double-Blind, Randomized Trial.
J. Infect. Dis. 173, 91-97.
57. LEVY, R. M., MILLS, C. M., POSIN, J. P., MOORE, S. G., ROSENBLUM, M. L., BREDESEN, D. E. (1990):
The Efficacy and Clinical Impact of Brain Imaging in Neurologically Symptomatic AIDS Patients: A Prospective CT/MRI Study.
J. Acquir. Immune Def. Syndr. 3, 461-471.
58. LUFT, B. J., REMINGTON, J. S. (1992):
Toxoplasmic encephalitis in AIDS.
Clin. Infect. Dis. 15, 211-222.
59. LUFT, B. J., et al. (1993):
Toxoplasmic Encephalitis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome.
N. Engl. J. Med. 329, 995-1000.
60. LUFT, B. J., NAOT, Y., ARAUJO, F. G., STINSON, E. B., REMINGTON, J. S. (1983):
Primary and reactivated toxoplasma infection in patients with cardiac transplants.
Ann. Intern. Med. 99, 27.
61. LUFT, B. J., HAFNER, R. (1990):
Toxoplasmic encephalitis.
AIDS 4, 593.
62. MARIUZ, P., LUFT, B. J. (1991):
New therapeutic approaches to toxoplasmic encephalitis.
Current Opinion in Infectious Diseases 4, 826-833.
63. MARIUZ, P. R., LUFT, B. J. (1992):
Toxoplasmic encephalitis. In: *AIDS Clinical Review 1992* (Hrsg.: Volberding, P., Jacobson M. A.).
Marcel Dekker, INC, New York, N.Y., 117-121.
64. MASUR, H., et al. (1993):
Salvage trial of trimetrexate-leucovorin for the treatment of cerebral toxoplasmosis in patients with AIDS.
J. Infect. Dis. 167, 1422-1426.
65. MC CABE, R. E., OSTER, S. (1989):
Current recommendations and future prospects in the treatment of toxoplasmosis.
Drugs 38, 973-987.
66. MC CABE, R. E., REMINGTON, J. S. (1990):
Toxoplasma gondii. In: *Principles and practice of infectious diseases.* (Hrsg.: Mandell G. L., Douglas R. G., Benett J. E.). Churchill Livingstone New York, 2090.
67. MINAMOTO, G. Y., BARLAM, T. F., ELS, N. J. V. (1992):
Invasive aspergillosis in patients with AIDS.
Clin. Infect. Dis. 14, 66-74.
68. MITTELVIEFHAUS, H. (1992):
Behandlung der okulären Toxoplasmose.
Aktuelle Augenheilk. 17, 225.
69. MITTELVIEFHAUS, H. (1992):
Toxoplasmose in der Augenheilkunde. In: *Infektionen durch Toxoplasma gondii.* (Hrsg.: Shah M. P., Stille W.).
Socio-medico Verlagsgesellschaft mbH Gräfelfing 53.
70. MOUTHON, B., KATLAMA, C., CAUMES, E., BRICAIRE, F., GENTILINI, M. (1994):
Atovaquone (ATQ) as long-term suppressive therapy in toxoplasmosis (abstract book).
Fourth European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection.
71. NARANG, P. K., TRAPNELL, C. B., SCHOENFELDER, J. R., LAVELLE, L. P., BIANCHINE, J. R. (1994):
Fluconazole and enhanced effect of Rifabutin prophylaxis.
N. Eng. J. Med., 1316.

72. OPRAVIL, M., HIRSCHL, B., LAZZARIN, A., et al. (1995):
Once-weekly administration of Dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in Human Immunodeficiency Virus-infected patients.
Clin. Infect. Dis. 20, 531-541.
73. PARK, J. W., DENG, M., WIRTZ, J. H., HEINRICH, K. W., WARNECKE, H., SCHÜLER, St., HUMMEL, M., HETZER, R. (1993):
Herztransplantations-Nachsorge: Probleme im Langzeitverlauf.
Dtsch. Arztebl. 90, B 525.
74. PEDROL, E., et al. (1990):
Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients: efficacy of an intermittent maintenance therapy.
AIDS 4, 511-517.
75. PODZAMCZER, D., et al. (1993):
Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients.
AIDS 7, 501-506.
76. POHLE, H. D. (1994):
Toxoplasmose bei Immunsuppression. In: *Toxoplasmose – Erreger und Krankheit* (Hrsg.: Pohle H. D., Remington J. S.).
SM Verlagsgesellschaft mbH Gräfelfing, 141-164.
77. PORTER, St. B., SANDE, M. A. (1992):
Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome.
N. Engl. J. Med., 1643-1648.
78. REMINGTON, J. S., VILDE, J. L. and Co-chairmen (1991):
Clindamycin for toxoplasma encephalitis in AIDS.
Lancet 338, 1142-1143.
79. ROMAND, S., PUDNEY, M., DEROUIN, F. (1993):
In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone atovaquone alone or combined with pyrimethamine, sulfadiazine, clarithromycin, or minocycline against *Toxoplasma gondii*.
Antimicrob. Agents Chemother. 37, 2371-2378.
80. RUF, B., POHLE, H. D. (1991):
Role of clindamycin in the treatment of acute toxoplasmosis of the central nervous system.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10, 183-186.
81. RUF, B., SCHÜRMAN, D., POHLE, H. D. (1992):
Failure of clarithromycin in preventing toxoplasmic encephalitis in AIDS patients.
J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 5, 530-531.
82. RUF, B., et al. (1993):
Efficacy of Pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 12, 325-329.
83. RUF, B. (1994):
Therapie und Prophylaxe der Toxoplasmose. In: *Toxoplasmose – Erreger und Krankheit* (Hrsg.: Pohle H. D., Remington J. S.).
SM Verlagsgesellschaft mbH Gräfelfing, 195-234.
84. RUF, B., GROBUSCH, M., POHLE, H. D.
Rifabutin is a promising agent for drug combination treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients, zur Publikation eingereicht.
85. SABA, J., MORLAT, P., RAFFI, F., et al. (1993):
Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 12, 853-856.
86. SANDE, M. A., MANDELL, G. L. (1990):
Antimicrobial agents. In: *The pharmacological basis of therapeutics* (Hrsg.: Goodman Gilman A., Rall T. W., Nies A. S., Taylor P.).
Pergamon Press INC., New York, N.Y., 135-137.
87. SCHNEIDER, M. M. E., HOPELMANN, A. I. M., EEFNICK SCHATTENKERK, J. K. M., et al. (1992):
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. 327, 1836-1841.
88. SCHOONDERMARK-VAN DE VEN, E., GALAMA, J., CAMPS, W., MEUWISSEN, J., MELCHERS, W. (1993):
Pharmacokinetics and effectivity of spiramycin treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in a rhesus monkey model. In: 18th International Congress of Chemotherapy, June 27-July 2, 1993; Stockholm, Sweden (Abstract 202).

89. SCHÜRMAN, D., GRÜNEWALD, Th., BERGMANN, F., RUF, B. (1993): Fansidar® for the primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis. In: IXth International Conference on AIDS, Berlin June 6-11, 1993. Abstract Book, Volume I (Abstract WS-B14-3).
90. SHAFRAN, St. D., DESCHÊNES, J., PHILLIPS, P., TOMA, E. (1994): Uveitis and pseudojaundice during a regimen of Clarithromycin, Rifabutin and Ethambutol. N. Engl. J. Med., 438-439.
91. SUBAUSTE, C. S., REMINGTON, J. S. (1991): Role of Gamma Interferon in Toxoplasma gondii Infection. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10, 58-67.
92. SUZUKI, Y., CONLEY, F. K., REMINGTON, J. S. (1990): Treatment of toxoplasmic encephalitis in mice with recombinant gamma interferon. Infection and Immunity 58, 3050-3055.
93. SUZUKI, Y., CONLEY, F. K., REMINGTON, J. S. (1989): Importance of endogenous JFN- γ for prevention of toxoplasmic encephalitis in mice. J. Immunol. 143, 2045.
94. TABBARA, K. F., O'CONNOR, R. (1980): Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazin. Ophthalmology 87, 129.
95. TOURNERIE, C., CHARREAU, I. (1993): On behalf of the MRC/ARNS International Coordinating Committee for the European/Australian Alpha Trial. Cotrimoxazole (TMP-SMX) for primary prophylaxis of toxoplasma encephalitis in advanced HIV patients IX. International Conference on AIDS/IV. STD World Congress, Berlin, 1993. [Abstract WS-B-13-2].
96. VAN LAETHEM, Y., KATLAMA, C., FERRERO, T., O'DOHERTY, E., HOBBIER, S., CLUMECK, N. (1992): Pilot study of 566C80 in the treatment of acute toxoplasmosis encephalitis in AIDS patients (abstract 048). III European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, 1992.
97. VOLLMER, T. L., WALDOW, M. K., STEINMANN, L., CONLEY, F. K. (1987): Depletion of T4-lymphocytes with monoclonal antibody reactivates toxoplasmosis in the central nervous system: a model of super-infection in AIDS. J. Immunol. 138, 3337.
98. WREGHITT, T. G., HAKIM, M., GRAY, J. J., BALFOUR, A. H., STOVIN, P. G., STEWART, S., SCOTT, J., ENGLISH, T. A., WALLWORK, J. (1989): Toxoplasmosis in heart and lung transplant recipients. J. Clin. Pathol. 42, 194.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Bernhard Ruf
Chefarzt der 2. Klinik für Innere Medizin
Städtisches Klinikum „St. Georg“

Delitzscher Straße 141
D-04129 Leipzig · 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: 1996

Band/Volume: [18](#)

Autor(en)/Author(s): Ruf Bernhard

Artikel/Article: [Toxoplasmose - Therapeutische Aspekte. 97-114](#)