

CHRISTIAN HOFFMANN, HAMBURG

## Opportunistische Infektionen – Teil 2

### Zerebrale Toxoplasmose

*Obwohl die Inzidenz der zerebralen Toxoplasmose im HAART-Zeitalter auf etwa ein Viertel zurückgegangen ist, bleibt sie hierzulande die wichtigste neurologische AIDS-Erkrankung. Ursache ist die Reaktivierung einer latenten Infektion mit Toxoplasma gondii, einem intrazellulären Parasiten. Die Prävalenz des Erregers variiert erheblich – während T. gondii in den USA eher selten ist, bestehen in Mitteleuropa Durchseuchungsraten von 50 bis zu 90%. Toxoplasmen haben eine Affinität zum ZNS – extrazerebrale Manifestationen sind selten. Oberhalb von 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l ist eine zerebrale Toxoplasmose eine Rarität, unter 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l ist dagegen immer mit ihr zu rechnen. Es erkranken heute zum großen Teil Patienten, bei denen die HIV-Infektion nicht bekannt und/oder nicht antiretroviral behandelt wurde. Ein Immunrekonstitutionssyndrom ist sehr selten.*

Mit HAART hat sich die Prognose der zerebralen Toxoplasmose deutlich verbessert. In einer eigenen Kohorte von 140 Patienten betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in den Jahren 1990–1993 noch 7% bzw. 29% zwischen 1994 und 1996. Seit 1997 ist sie auf 78% gestiegen. Die Toxoplasmose bleibt gleichwohl gefährlich, insbesondere in den ersten Monaten nach der Diagnose. Die Therapie ist komplikationsreich, und neurologische Residualsyndrome mit schweren Behinderungen können auch bei rascher und effektiver Behandlung zurückbleiben.

#### Fallbeispiel

Ein 21-jähriger homosexueller Patient kommt mit einer vom Hausarzt neu diagnostizierten HIV-Infektion. Abgesehen von einer klinisch kaum merkbaren Dysarthrie ist der Patient orientierend neurologisch unauffällig. Werte: 25 CD4-Zellen/ $\mu$ l (6%), HI-Viruslast 463.000 Kopien/ml. Im MRT finden sich multiple, Kontrastmittel anreichernde Herde (Abb. 1). Im Liquor finden sich eine leichte Pleozytose und eine diskrete Eiweißvermehrung. Die Liquor-Diagnostik auf CMV, JCV, EBV, Kryptokokken und Tuberkulose bleibt

negativ. Auf eine Biopsie wird verzichtet, und es wird umgehend eine Therapie mit Sulfadiazin, Pyrimethamin und Folsäure eingeleitet.

#### KLINIK

Die Symptome richten sich nach der Lokalisation der Herde. Häufig sind fokale neurologische Defizite wie Paresen, Sprachprobleme oder Sensibilitätsstörungen oder auch ein fieberhaftes Psychosyndrom mit Verwirrtheit. Auch ein epileptischer Krampfanfall ist möglich. Kopfschmerzen und gleichzeitig Fieber oder subfebrile Temperaturen sind immer verdächtig, untypisch dagegen meningitische Zeichen. Eine relativ seltene, aber wichtige Manifestation ist die Toxoplasma-Chorioretinitis. Sie verursacht Visusstörungen, ist eine wichtige Differentialdiagnose zur CMV-Retinitis und kommt auch isoliert vor.

#### DIAGNOSTIK

Bei jedem fokalen neurologischen Defizit, aber auch bei zerebralen Krampfanfällen eines HIV-Patienten sollte zügig ein CCT oder besser ein MRT des Kopfes veranlasst werden. Das MRT ist deutlich sensitiver und macht fast immer mehr Herde sichtbar als das CCT. Zu je etwa einem Drittel finden sich entweder solitäre, mehrere (2–5) oder zahlreiche Herde. In etwa neun

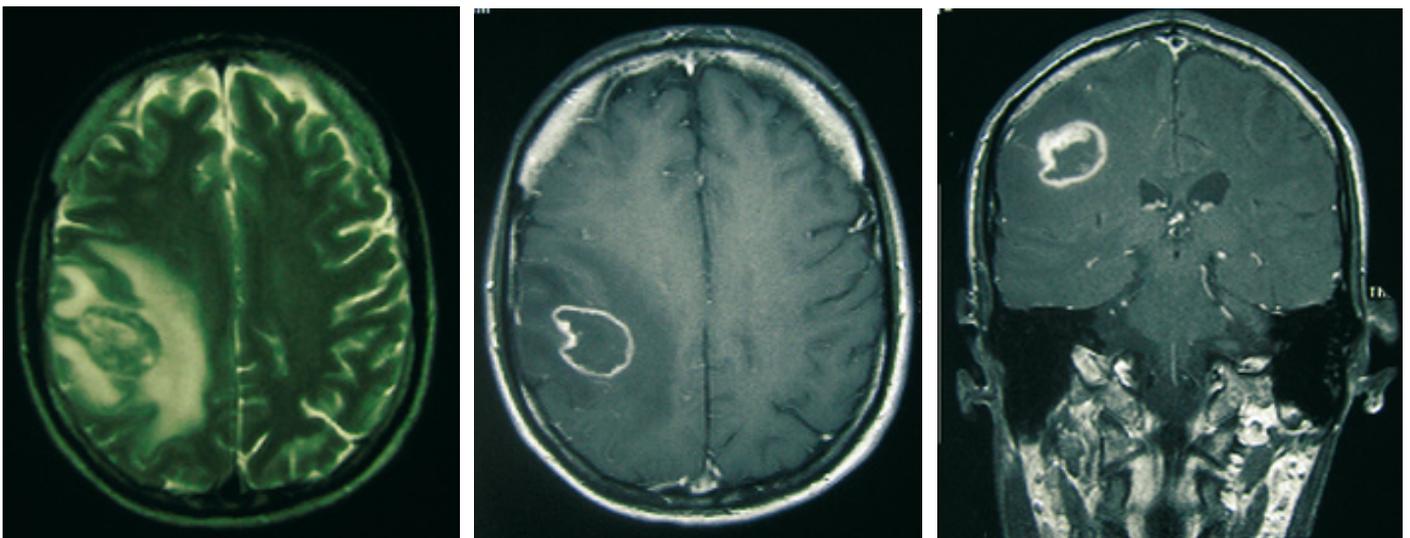


Abb. 1: MRT Kopf (verschiedene Sequenzen/Schnittebenen) eines großen Toxoplasmose-Herdes mit typischem ringförmigen Kontrastmittelehancement und ausgeprägtem Ödem (die Diagnose wurde durch Ansprechen auf Therapie gesichert)

von zehn Fällen besteht ein ringförmiges Kontrastmittel-Enhancement um die Herde, oft auch ein begleitendes Ödem. Gelegentlich kann es zu Einblutungen kommen.

Bei allen radiologischen Herdbefunden gilt die Regel, dass die wahrscheinlichste Diagnose eine zerebrale Toxoplasmose ist. Je mehr Herde darstellbar, desto wahrscheinlicher wird die Diagnose. Die radiologische Abgrenzung vor allem von einem bakteriellen Abszess oder einem zerebralen Lymphom ist jedoch nicht immer einfach. Andere opportunistische Infektionen (CMV, PML, Kryptokokken, Tuberkulose), aber auch „HIV-unabhängige“ Erkrankungen wie Hirn-Tumore oder Gefäßerkrankungen kommen ebenfalls in Frage.

Eine Hirnbiopsie ist nicht obligat. Vorher ist bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose (mehrere Herde mit Kontrastmittel-Enhancement) ein probatorischer Therapieversuch gerechtfertigt. Ein Ansprechen sichert dann die Diagnose. Wenn sich die Patienten klinisch nicht innerhalb von einer Woche bessern oder sich sogar verschlechtern, ist die stereotaktische Hirnbiopsie allerdings nicht zu vermeiden.

Im Liquor findet sich meist eine mäßige Pleozytose und ein leicht erhöhtes Gesamt-Eiweiß. Die Toxoplasma-PCR aus dem Liquor ist oft nicht aussagekräftig – ein negativer Befund (häufig!) schließt die Toxoplasmose keinesfalls aus. Der Liquor sollte immer auch auf andere Infektionen, vor allem EBV (Lymphom?), CMV, JCV, Kryptokokken und Tuberkulose, untersucht werden.

Von jedem Patienten sollte neben einer Funduskopie (okuläre Beteiligung?) eine aktuelle Toxoplasmose-Serologie vorliegen. Da bis zu 97% der Patienten mit zerebraler Toxoplasmose IgG-Antikörper haben, macht ein negativer Befund, der bei Zweifeln in einem anderen Labor wiederholt werden sollte, die Diagnose unwahrscheinlich. Ob die IgG-Titerhöhe eine diagnostische Hilfe ist, ist nicht validiert.

Das IgM ist selten positiv, hilft also meist auch nicht weiter, ebenso wenig wie die PCR im Blut.

### THERAPIE

Die antiparasitäre Therapie ist nicht einfach. Die gängigen Kombinationen wirken in der Regel zwar gut, müssen jedoch in etwa der Hälfte der Fälle wegen Nebenwirkungen – vor allem Allergien – umgestellt werden. Sulfadiazin und Clindamycin, jeweils kombiniert mit Pyrimethamin, sind wohl gleichwertig, obgleich eine große europäische Studie einen nicht-signifikanten Trend zugunsten von Sulfadiazin ergab. Argumente für Clindamycin (statt Sulfadiazin) sind vor allem Sulfonamidallergie und schwerkranke Patienten, bei denen die Pilleneinnahme unsicher ist. Auch hochdosiertes Cotrimoxazol kommt in Frage, das in zwei randomisierten Studien (ohne Pyrimethamin) genauso wirksam wie Sulfadiazin/Pyrimethamin war. Insgesamt liefert die derzeitige Datenlage jedoch keine Evidenz für die Überlegenheit eines bestimmten Regimes.

Für Pyrimethamin wird seit einer Studie Ende der 80er Jahre während der ersten Tage meist eine erhöhte „loading dose“ gegeben. Ob sie notwendig ist, ist nicht bewiesen. Zu beachten ist, dass Pyrimethamin im Gegensatz zu Clindamycin auch bei intakter Bluthirnschranke wirkt, also unter Umständen die einzige wirksame Substanz ist. Wegen der Myelotoxizität von Pyrimethamin, das die Umwandlung von Folsäure zu Folinsäure hemmt, sollte von Anfang an mit Folinsäure (teuer) substituiert werden. Folsäure (billig) selbst bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann.

Bestehen Allergien oder Unverträglichkeiten sowohl gegen Sulfonamide als auch gegen Clindamycin, ist die Kombination aus Atovaquon plus Pyrimethamin eine Alternative. Dies gilt auch für Azithromycin plus Pyrimethamin, allerdings ist die Datenlage dazu vage.

Die Akuttherapie dauert vier bis (besser)

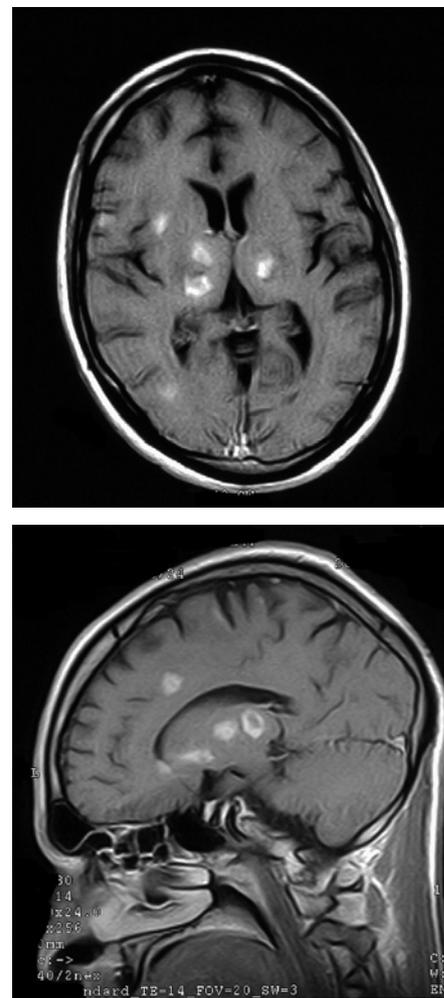


Abb. 2: MRT Kopf: Multiple Toxoplasmose-Läsionen mit Kontrastmittelenhancement (Fallbeispiel)

sechs Wochen, bei den Alternativ-Therapien eventuell noch länger. Der Erfolg kann in den ersten 14 Tagen klinisch beurteilt werden. Oft ist innerhalb weniger Tage eine Besserung zu beobachten. Ein Patient, der sich klinisch nach zwei Wochen adäquater Therapie nicht wenigstens ein wenig verbessert oder sogar verschlechtert hat, hat wahrscheinlich keine Toxoplasmose. Hier muss die Diagnostik reevaluiert und rasch eine Hirnbiopsie organisiert werden. Eine Umstellung der Toxoplasmose-Therapie macht in diesen Fällen wenig Sinn und kostet nur wertvolle Zeit.

Ein Kontroll-MRT ist bei stabilen Patienten frühestens nach zwei Wochen sinnvoll. Deutliche Rückbildungen sind oft erst >

nach vier Wochen erkennbar. Bei erhöhtem Hirndruck oder ausgeprägten Ödemen werden Steroide eingesetzt (3–4 x 8 mg Fortecortin). Die Steroid-Gabe sollte zeitlich begrenzt sein (Cave Aspergillosen!). Bei allen Therapie-Kombinationen ist anfänglich mindestens drei Mal pro Woche die Kontrolle von Blutbild, Glucose, Transaminasen und Nierenparametern erforderlich. Die dosisreduzierte Erhaltungstherapie sollte erst begonnen werden, wenn sich die Läsionen um mindestens 75% zurückgebildet haben. Die meisten Experten beginnen zu diesem Zeitpunkt mit einer antiretroviralen Therapie.

#### Fallbeispiel

Der Patient entwickelt nach 10 Tagen ein Arzneimittelexanthem gegenüber Sulfadiazin, so dass es durch Clindamycin ersetzt wird. Hierunter kommt es bereits einige Tage später zu schweren Diarrhoen, weshalb unter dem klinischen Verdacht einer pseudomembranösen Colitis auf hochdosiert Cotrimoxazol umgestellt wird. Ein Kontroll-MRT nach insgesamt 18 Tagen zeigt einen deutlichen Rückgang der Läsionen, neurologisch ist der Patient zu diesem Zeitpunkt komplett unauffällig.

#### PROPHYLAXE

**Expositionsprophylaxe:** IgG-negative Patienten können sich vor einer Erstinfektion

schützen – sie sollten auf den Genuss rohen oder nur kurz gebratenen Fleisches (Lamm, Rind, Schwein, Wild) verzichten. Entgegen weitläufiger Meinung ist nicht bewiesen, dass sich HIV-Patienten schon durch den bloßen Kontakt mit Katzen, dem Endwirt von *Toxoplasma gondii*, anstecken können. Die einzige Studie, die dies ernsthaft geprüft hat, konnte eine Gefährdung durch Katzen nicht belegen. Dennoch sollte auf Hygiene geachtet werden (Handschuhe im Katzenklo!). Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist nicht beschrieben.

**Primärprophylaxe:** Alle IgG-positiven Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l benötigen eine Primärprophylaxe. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Bei einer Allergie ist eine Desensibilisierung zu erwägen (siehe PCP). Alternativen sind Dapson plus Pyrimethamin oder Dapson in höherer Dosis. Primärprophylaxen können wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen unter HAART mindestens drei Monate über 200/ $\mu$ l liegen.

**Sekundärprophylaxe:** Ohne Immunrestitution ist eine lebenslange Erhaltungstherapie erforderlich, da andernfalls fast immer ein Rezidiv auftritt. Sie besteht meist aus den halbierten Dosen der Akuttherapie. Allerdings ist Clindamycin, das die intakte Bluthirnschranke nicht passiert, vermutlich weniger geeignet. Auch Cotrimoxazol scheint als Sekundärprophy-

laxe nicht so effektiv zu sein, ist aber wegen der Einfachheit zu erwägen. Es sollten höhere Cotrimoxazol-Dosen als bei der PCP verwendet werden. Sekundärprophylaxen können bei ausreichender Immunrestitution (mindestens drei Monate mehr als 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l) abgesetzt werden. Allerdings sollte ein aktuelles MRT vorliegen, da bei Enhancement die Herde auch nach Jahren noch aktiv sein können – es besteht dann die Gefahr eines Rezidivs.

#### Fallbeispiel

Nach insgesamt sechs Wochen Akuttherapie haben sich die Läsionen zu über 75%, aber noch nicht vollständig zurückgebildet. Eine HAART mit Tenofovir, 3TC und Lopinavir wird eingeleitet. Außerdem wird entschieden, eine Sekundärprophylaxe aus Cotrimoxazol (960 mg täglich) und Pyrimethamin (50 mg täglich, kombiniert mit Folsäure 15 mg 3 x wöchentlich) zu beginnen. 12 Monate später liegen die CD4-Zellen bei 250/ $\mu$ l, die HI-Viruslast konstant unter der Nachweisgrenze. Angesichts immer noch zweier, kleiner, schwach Kontrastmittel anreichernder Herde wird die Sekundärprophylaxe auch jetzt weiter fortgeführt. Erst als die Herde über weitere zwei Jahre nahezu konstant bleiben, wird bei drängendem Wunsch des Patienten und inzwischen 370 CD4-Zellen die Sekundärprophylaxe schließlich abgesetzt.

Der Patient ist bis heute, insgesamt fünf Jahre nach der Toxoplasmose-Episode und nunmehr zwei Jahre ohne Prophylaxe, rezidivfrei und ohne klinische Probleme voll berufstätig. Die HAART wurde inzwischen auf Tenofovir, FTC und Nevirapin umgesetzt, die Viruslast ist unter der Nachweisgrenze geblieben.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann  
 Infektionsmedizinisches Centrum  
 Grindelallee 35 · 20146 Hamburg  
 Telefon 040-413242-0  
 E-Mail: hoffmann@ich-hamburg.de

Literatur beim Verfasser

### Therapie und Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose

#### Akuttherapie mindestens 6 Wochen

- Sulfadiazin + Pyrimethamin + Folsäure
- Clindamycin + Pyrimethamin + Folsäure
- Atovaquon + Pyrimethamin + Folsäure
- Cotrimoxazol (hochdosiert)

#### Erhaltungstherapie/Sekundärprophylaxe: Wie Akuttherapie, aber halbe Dosierungen Primärprophylaxe

- Cotrimoxazol
- Dapson
- Dapson + Pyrimethamin + Folsäure