

Zusammenfassung

Parasitäre Infektionen werden bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen nur selten gesehen. Infektionswege und Krankheitsverläufe der Parasitosen unterscheiden sich nicht wesentlich von denen bei sonst gesunden Kindern. Bei Immunsuppression können aber latente Infektionen mit *Cryptosporidium* spp., *Leishmania* spp., *Strongyloides stercoralis* und *Toxoplasma gondii* exazerbieren. Mit Ausnahme der Toxoplasmose ist ein Screening zum Nachweis einer asymptomatischen, latenten Infektion bei den genannten Erregern nur wenig aussagekräftig. Die Nachweisverfahren weisen eine nur geringe Sensitivität auf, auch wenn die Patienten aus Endemiegebieten stammen. Wichtiger ist die Kenntnis der potenziell letalen Parasitosen, um bei Auftreten von Symptomen eine gezielte Diagnostik und Therapie durchzuführen. Die vorliegende Arbeit enthält Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Infektionen bei immunsupprimierten Kindern“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu Diagnose und Behandlung von parasitären Infektionen bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen.

Schlüsselwörter

Kryptosporidiose · Leishmaniasis · Leukämie · Strongyloidiasis · Toxoplasmose

Abstract

Parasitic infections are rare events in pediatric oncology. Transmission routes and diseases of most parasites do not differ significantly from those seen in otherwise healthy children. However, latent asymptomatic infections with *Cryptosporidium* spp., *Leishmania* spp., *Strongyloides stercoralis* and *Toxoplasma gondii* might exacerbate during immunosuppression. Screening in asymptomatic patients is often unsuccessful due to the low sensitivity of available assays except in toxoplasmosis. This article provides the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI) and the German Society for Pediatric Hematology/Oncology (GPOH) for the appropriate diagnostic procedures and antiparasitic treatment immunocompromised patients.

Key words

Cryptosporidiosis · leishmaniasis · leukemia · strongyloidiasis · toxoplasmosis

Institutsangaben

Institut für Tropenmedizin, Universitätsklinikum Tübingen

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Ralf Bialek · Institut für Tropenmedizin · Universitätsklinikum Tübingen · Keplerstraße 15 · 72074 Tübingen · E-mail: ralf.bialek@med.uni-tuebingen.de

Bibliografie

Klin Pädiatr 2005; 217 (Suppl 1): S85–S90 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-872502
ISSN 0300-8630

Einleitung

Obwohl alle Mikroorganismen des Menschen als Parasiten anzusehen sind, werden in der Humanmedizin nur Infektionen mit Ein- und Mehrzellern, ausgenommen Pilze und Algen, als Parasitosen verstanden. Trotz dieser Einschränkung ist schätzungsweise ein Drittel der Weltbevölkerung Träger von Protozoen, Protisten und Helminthen wie Amöben, Lamblien, Blastocystis hominis, Haken-, Spul- und Peitschenwürmern sowie Pärchen- und Leberegel. Eine krankheits- oder therapiebedingte Immunsuppression verändert den Krankheitsverlauf dieser Parasitosen nicht wesentlich. Sie können jedoch den Gesundheitszustand der Kinder zusätzlich beeinträchtigen. Hakenwurmbefall oder eine Schistosomiasis können eine ausgeprägte Anämie verursachen, wie auch eine Giardiasis zu einer Malabsorption führen kann. Eine Eradikation der Parasiten vor oder zu Beginn einer onkologischen Therapie erscheint dann sinnvoll. Entsprechend sollte bei Symptomen und möglicher Exposition eine Diagnostik durchgeführt werden, um eine adäquate Therapie beginnen zu können.

Die geringe Inzidenz von Parasitosen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten ist vermutlich für die geringe Anzahl von Publikationen zu diesem Thema verantwortlich. In Gebieten mit hoher Prävalenz intestinaler Parasitosen ist der Befall bei Kindern mit Leukämie im Vergleich zu Gesunden eher geringer [30].

In dieser Übersicht werden die Parasitosen vorgestellt, die bei Immunsuppression schwere Krankheitsbilder hervorrufen können. Dabei kann es sich um Neuinfektionen, aber insbesondere auch um die Reaktivierung oder Exazerbation einer latenten, weitgehend asymptomatischen Infektion handeln [6, 39]. Aufgrund der geringen Inzidenz gibt es keine kontrollierten Therapiestudien. Daher werden die antiparasitären Therapien empfohlen, die bei Kindern ohne oder mit Immunsuppression anderer Ätiologie sowie bei immunsupprimierten Erwachsenen in kontrollierten Studien erfolgreich waren. Sofern nicht anders kommentiert, entsprechenden die Therapieempfehlungen daher dem Evidenzgrad AI oder AII.

Strongyloidiasis

Epidemiologie

Diese Helmintheninfektion wird durch Zwergfadenwürmer verursacht, die als Parasiten bei vielen Tieren vorkommen. Es sind aber nur zwei Arten der Gattung *Strongyloides* humanpathogen: die weltweit, aber insbesondere in feucht-warmen Gebieten vorkommende Spezies *S. stercoralis* sowie die nur in Afrika und Papua Neuguinea auch bei Hunden und Affen beobachtete Art *S. fuelleborni* [15].

Als Besonderheit weisen die Zwergfadenwürmer einen parasitären und einen frei lebenden Lebenszyklus auf. Die 2 mm langen und 50 µm breiten, adulten Würmer leben in den Lieberkühn-Krypten des menschlichen Dünndarms, wo sie sich von Mikroorganismen ernähren [22]. Sie setzen parthenogenetisch („Jungferzeugung“) pro Tag bis zu 10 Eier frei, aus denen innerhalb kurzer Zeit rhabditiforme, nicht-infektiöse Larven schlüpfen. Diese werden mit dem Kot ausgeschieden. Nach etwa 4 Tagen

und zwei Häutungen entstehen filariforme, infektiöse Larven, die keine Nahrung mehr aufnehmen können. Wenn sie innerhalb von 1 bis 2 Wochen keinen passenden Wirt finden, sterben sie. Aus den ausgeschiedenen Larven können sich aber auch frei lebende männliche und weibliche erwachsene Würmer entwickeln, die sich paaren. Die vom Weibchen abgelegten Eier können sich nur zu rhabditiformen und nach Häutung zu infektiösen Larven entwickeln [15].

Infektiöse Larven bohren sich bei Kontakt durch die intakte Haut des Menschen, gelangen dann über Lymphe und Blutbahn in die Lunge, wo sie aus dem Blut in die Alveolen und weiter die Trachea hinaufwandern, um über den Ösophagus in den Dünndarm zu gelangen. Neben diesem Infektionsweg wird vermutet, dass die Larven auch ohne Lungenpassage direkt durch das Gewebe in den Dünndarm gelangen können [15]. Bei intestinalem Befall werden pro Tag 0–20 Larven pro Gramm Stuhl ausgeschieden, was die limitierte Sensitivität des direkten Parasitennachweises im Stuhl erklärt [37].

Bereits im Darm können infektiöse filariforme Larven entstehen, die über die Darmwand oder über die perianale Haut wieder in den Wirt eindringen können [15, 20]. Nach Durchwandern der Lunge entstehen aus ihnen wieder weibliche Würmer, die Eier und Larven parthenogenetisch produzieren. Diese kontinuierliche Autoinfektion wird für die über Jahre persistierende chronische Strongyloidiasis verantwortlich gemacht. Die Immunpathogenese der komplizierten Strongyloidiasis ist bisher weitgehend unverstanden. Eine anhaltende Immunsuppression und insbesondere eine Kortisontherapie scheint die Reifung infektiöser Larven im Darm zu begünstigen, die durch den Darm in alle Organe und Körperhöhlen einwandern können (komplizierte Strongyloidiasis; [23, 43]).

Klinik

Die Wanderung der Larven durch die Haut kann zu einer wochenlang persistierenden lokalen Entzündung führen (*Larva currens*). Einige Tage nach der Infektion können verursacht durch die Larvenwanderung pulmonale Symptome (Löffler-Syndrom) auftreten. Etwa zwei Wochen nach Infektion treten Diarrhö, Obstipation, abdominelle Schmerzen auf. Nach 3 bis 4 Wochen sind Larven im Stuhl nachweisbar. Die chronische Infektion ist meist weitgehend asymptomatisch. Intermittierend können, neben gastrointestinalen Symptomen, eine rezidivierende, perianale Urtikaria und juckende, kleinflächige Exantheme auftreten [33].

Kommt es zu einer massiven Vermehrung und Wanderung von Larven, treten vermehrt abdominelle Schmerzen und Diarrhöen aber auch pulmonale Symptome, wie Husten und Thoraxschmerzen auf [20, 28]. Die Symptomatik wird als Hyperinfektionssyndrom oder komplizierte Strongyloidiasis bezeichnet. Beide Larvenstadien werden im Stuhl und im Sputum nachweisbar, typischerweise besteht keine (!) Eosinophilie [37]. Die Larven transportieren Darmbakterien auf ihrer Oberfläche und sie verursachen Darmwandläsionen, die v. a. gramnegativen Bakterien als Eintrittspforte dienen können, was zur gramnegativen Sepsis führen kann [32]. Die Larven können auch in ZNS, Leber, Gallenblase, Pankreas, Muskulatur und Nieren wandern [20].

Diagnostik

Eine Eosinophilie im peripheren Blut ist bei etwa die Hälfte der Immungesunden mit asymptomatischer Strongyloidiasis nachweisbar, während Immunsupprimierte selbst bei komplizierter Strongyloidiasis in weniger als 20% eine Eosinophilie ($\geq 5\%$ eosinophile Granulozyten) aufweisen [22].

Der Nachweis von Larven im Duodenalsekret ist im Vergleich zu einer Stuhluntersuchung dreimal so sensitiv. Die Untersuchung einer Stuhlprobe mit üblichen Anreicherungsverfahren wird 15–24%, und die von drei Proben 50% der chronischen Infektionen aufdecken. Die Anlage einer Kultur zum Nachweis der aus dem Stuhl auswandernden Larven hat bei Untersuchung von drei Proben eine Sensitivität von 96% [34]. Bei komplizierter Strongyloidiasis gelingt der direkte mikroskopische Nachweis auch aus Sputum und BAL-Proben, aus Pleuraflüssigkeit und selten aus Blut- oder Liquorproben.

Die radiologische Diagnostik ist wenig spezifisch, da alveoläre, interstitielle, diffuse und lokalisierte, uni- wie auch bilaterale Lungeninfiltrate beschrieben wurden. Selten kommt es zur Kavernenbildung oder Abszedierung [37].

Der Nachweis von Antikörpern wies in einer Studie bei erwachsenen Immunsupprimierten eine Sensitivität von 68%, eine Spezifität von 89% und einen positiven Vorhersagewert von 48% auf [35]. Bei Kindern aus Gebieten mit hoher Prävalenz von Helmintheninfektionen muss mit kreuzreagierenden Antikörpern gerechnet werden, so dass eine deutlich geringere Spezifität zu erwarten ist.

Therapie

Die ein- bis zweimalige Gabe von Ivermectin in einer Dosierung von je 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG auf nüchternen Magen an zwei aufeinander folgenden Tagen oder im Abstand von 14 Tagen führt in 77 bis 100% zur Heilung [18, 24, 27]. In einem Fall unzureichender enteraler Resorption wurde die komplizierte Strongyloidiasis durch eine einmalige subkutane Injektion des Ivermectins erfolgreich therapiert [5]. Bei anhaltender Infektion wird alternativ die wöchentliche Gabe für vier Wochen empfohlen. Bei fehlender Eradikation einer asymptomatischen Infektion kann die Dosis therapiebegleitend einmal pro Monat gegeben werden [15]. Alternativ, aber in Studien minder wirksam, wird Albendazol in der Dosierung von $2 \times 7,5 \text{ mg}/\text{kg}$ KG pro Tag für drei Tage (max. $2 \times 400 \text{ mg}/\text{die}$) gegeben, bei komplizierter Erkrankung auch über 21 Tage und als Rezidivprophylaxe bei fehlender Eradikation einmalig $7,5 \text{ mg}/\text{kg}$ KG (max. 400 mg) pro Monat [15, 24]. Die orale Gabe von Tiabendazol [36] weist eine erhebliche Rate gastrointestinaler und psychiatrischer Nebenwirkungen auf, so dass sie nicht mehr empfohlen wird.

Screening

Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung in Deutschland kommt ein Screening nur bei Kindern aus oder mit einer Reiseanamnese in Länder mit geringem Hygienestandard und hoher Prävalenz von Helmintheninfektionen in Betracht. Jedoch muss aufgrund früherer Helmintheninfektionen mit unspezifischen Reaktionen in der Immundiagnostik gerechnet werden. Nur bei Eosinophilie vor Chemotherapie und Herkunft aus einem möglichen Endemiegebiet sollte gezielt mittels Stuhlkultur nach einer latenten Strongyloidiasis gesucht werden.

Prävention

Das Tragen festen Schuhwerks und die Benutzung von Latrinen ist die wesentliche Prävention einer Strongyloidiasis. Bei komplizierter Strongyloidiasis werden infektiöse Larven mit dem Stuhl aber vor allem auch im Sputum ausgeschieden, so dass das Tragen von Einmalhandschuhen bei Patientenkontakt und bei der Gewinnung von Proben unabdingbar ist, um Infektionen des Personals zu vermeiden.

Protozoosen

Bedeutsam für immunsupprimierte Patienten sind Infektionen mit Protozoen, die taxonomisch den Apicomplexa (Sporozoa) zugeordnet werden. Im Gegensatz zu Lamblien, Amöben und anderen intestinalen Einzellern vermehren sich diese Erreger intrazellulär. Sie besitzen mit Rhoptrien Zellorganellen, die ihnen das schnelle Eindringen in Wirtszellen ermöglicht. Intrazellulär kommt es zu einer ungeschlechtlichen Vermehrung (Schizogonie) mit Freisetzen von Merozoiten, die weitere Zellen befallen. Auch ohne Symptome im Rahmen der Erstinfektion kann zu einer latenten, asymptomatischen Infektion kommen, die vermutlich über die zelluläre Immunität kontrolliert wird. Bei Immunsuppression kann es zu einer Reaktivierung mit Exazerbation und Dissemination kommen. Für die vermutlich bekanntesten Vertreter dieser Parasitengruppe, den Plasmodien, Erreger der Malaria, wird eine latente, unter Immunsuppression reaktivierte Erkrankung nicht beschrieben, aber für Kryptosporidien, andere intestinale Kokzidien, Leishmanien und Toxoplasmen.

Intestinale Kokzidiosen

Nach oraler Aufnahme infektiöser, umweltresistenter Oozysten werden im oberen Dünndarm Sporozoiten freigesetzt, die Darmzellen invadieren. Es kommt zu einer lokalen Infektion, die zu Diarrhöen führt, gelegentlich von Fieber begleitet ist und bei Immungesunden spontan sistiert. Ursächlich sind Arten der Gattung *Cryptosporidium*, wie *C. parvum* (früher: *C. parvum*, boviner Typ oder Genotyp 2), *C. hominis* (ehemals *C. parvum*, humaner Typ oder Genotyp 1), *C. meleagridis*, sowie *Isoospora belli* und *Cyclospora cayentanensis* [17]. Während Kryptosporidien weltweit verbreitet sind, wurden die beiden letztgenannten humanpathogenen Kokzidien bisher nur in bestimmten sub- und tropischen Regionen beschrieben. Eine Persistenz zumindest der Kryptosporidien wird aufgrund klinischer Beobachtungen und molekularbiologischer Untersuchungen angenommen.

Klinik

Wässrige, unblutige profuse Diarrhöen mit abdominellen Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Fieber bei der Kryptosporidiose sind die typischen Symptome der intestinalen Kokzidiosen. Bei anhaltendem T-Zell-Defekt (HIV-Infektion, Hyper-IgM-Syndrom) können die Kryptosporidien retrograd das Gallengangsepithel befallen, Cholezystitis und sklerosierende Cholangitis verursachen, die zur Leberzirrhose führt. In Einzelfällen wurden disseminierte Erkrankungen und Pneumonien beschrieben.

Diagnostik

Zum Nachweis der etwa 5 µm großen Oozysten von *Cryptosporidium* spp. ist die Stuhluntersuchung mittels modifizierter Ziehl-Neelsen-Färbung, Antigen-Elisa, Immunfluoreszenz oder PCR geeignet [1]. Die 8–10 µm großen *Cyclospora*-Oozysten weisen ebenso wie die bis 30 µm großen *Isospora*-Oozysten eine diagnostisch verwertbare Autofluoreszenz auf [2, 16]. Zudem können Oozysten von *Isospora* mittels Jodfärbung im Stuhl detektiert werden. Der Nachweis spezifischer Serum-Antikörper hat keine diagnostische Bedeutung.

Therapie

Eine kurative Therapie der Kryptosporidiose ist bisher nicht bekannt. Eine Reduktion der Symptome wird durch die Gabe von Paromomycin (25–35 mg/kg KG min 2–4 Dosen, max. 4×500 mg), Azithromycin (10 mg/kg KG am 1. Tag, dann 5 mg/kg/Tag an den Tagen 2–10), Nitazoxanid (2×100 mg/die im Alter von 1–3 Jahren, 4–11 Jahre: 2×200 mg/die und ab 12 Jahren: 2×500 mg/die) oder Rinderkolostrum erwartet. In randomisierten Studien bei Immunsupprimierten, insbesondere HIV-Infizierten, waren die getesteten Substanzen nicht wirksamer als Placebo [42]. Bei Kindern mit Hyper-IgM-Syndrom und chronischer Kryptosporidiose führte keines der genannten Medikamente zur Eradikation, jedoch sistierte die Ausscheidung nach Immunrestitution nach Transplantation (unveröffentlichte Daten). Da Symptomatik und Ausscheidung bei Immunsupprimierten nach Anstieg der CD4-Zellen ohnehin spontan sistieren, ist der in Einzelfällen beschriebene erfolgreiche Einsatz von Antibiotika nur schwer zuzuordnen [31, 40, 41].

Isosporiasis und Cyclosporiasis sind bei fehlender Spontanheilung mit üblichen Dosen Cotrimoxazol (90–120 mg/kg KG × die) über 10 Tage gut therapierbar [29]. Möglicherweise verhindert die PcP-Standardprophylaxe mit Cotrimoxazol eine Reaktivierung.

Prävention

Nur bei Kryptosporidien sind die Oozysten bereits bei Ausscheidung infektiös, so dass es zu einer direkten Übertragung vom Mensch zu Mensch kommen kann, während die Oozysten der anderen Gattungen erst extrakorporal sporulieren müssen, um infektiös zu werden. Bei Anwendung üblicher Hygienestandards können nosokomiale Infektionen vermieden werden. Haustiere können eine Infektionsquelle der Kryptosporidiose sein, so dass Tiere in der Umgebung des Patienten untersucht und ggf. vorübergehend anderweitig untergebracht werden sollten [21].

Viszerale Leishmaniasis

Einzeller der Gattung *Leishmania* werden von Schmetterlingsmücken, auch Sandfliegen genannt, übertragen. Neben spontan heilenden ausschließlich lokalen Infektionen (kutane Leishmaniasis) und seltenen anderen Krankheitsbildern, kann es auch zu einer disseminierten Erkrankung, der viszeralen Leishmaniasis, kommen. Diese ist endemisch im gesamten Mittelmeerraum, in Ostafrika, in vielen arabischen Ländern, auf dem indischen Subkontinent sowie in Mittel- und Südamerika. Das Reservoir bilden Hunde und Nagetiere. Nur bei 0,1 bis 1% der Infizierten kommt es nach wochen- bis monatelanger Inkubation zu einer

symptomatischen Erkrankung mit typischerweise zweigipfligem täglichen Fieber. Es kommt zur Hepatosplenomegalie, Panzytopenie und Hypergammaglobulinämie. Unbehandelt verläuft die viszerale Leishmaniasis innerhalb von 6 bis 12 Monaten in mehr als 90% letal. Unter Immunsuppression, bei Leukämie-Patienten typischerweise während der Erhaltungstherapie, kann eine latente Infektion symptomatisch werden [8, 25].

Diagnostik

Die 3–5 µm großen amastigoten, intrazellulär gelegenen Leishmanien lassen sich mit üblichen histologischen Färbungen, wie Hämatoxylin-Eosin und Giemsa, in Knochenmarkspiraten sowie Organbiopsien (Lymphknoten, Leber- und Milzpunktate), bei disseminierter Erkrankung selten auch im peripheren Blutausstrich nachweisen. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern mittels Immunfluoreszenz ist diagnostisch wegweisend [13]; bei ausgeprägtem Immundefekt können diese jedoch fehlen. In Einzelfällen sind Herde in Lymphknoten, Leber und Milz vorhanden, ohne dass Erreger im Knochenmark gefunden werden ([14]; Bialek: unveröffentlichte Daten).

Ergänzend kann die PCR-Diagnostik aus Biopsien oder Blut versucht werden; in wenigen Labors ist nach Rücksprache ein Anzuchtversuch auf Spezialmedien möglich.

Therapie

Basierend auf einigen Therapiestudien empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. (DTG, [9]) liposomales Amphotericin B als Medikament der 1. Wahl, in einer Dosierung von 3 mg/kg KG pro Tag für 5 bis 10 Tage. Bei Immungesunden beträgt die Heilungsrate fast 100%, jedoch werden bei Immunsupprimierten Rezidive nach Chemotherapiezyklen gesehen. In Einzelfällen wurden diese durch einmalige wöchentliche Gabe von 3 mg liposomalen Amphotericin B verhindert (unveröffentlichte Daten bei Erwachsenen). Die früher üblichen Antimonpräparate und Pentamidin sollten wegen ihrer potenziell letalen Nebenwirkungen nur noch in Einzelfällen verwendet werden. Seit Dezember 2004 ist das oral applizierbare Miltefosin (Impavido®) zur Therapie der viszeralen Leishmaniasis in Deutschland zugelassen. Nach vierwöchiger Therapie wurden Heilungsraten von über 90% beschrieben, jedoch gibt es bisher keine Daten bei immunsupprimierten Kindern [38].

Screening

Wesentlich ist die Reiseanamnese, d. h. ob jemals oder während der Therapie Endemiegebiete bereist wurden, um bei Auftreten entsprechender Symptome die Leishmaniasis differenzialdiagnostisch zu erwägen. Die Immundiagnostik ist zum Screening ungeeignet, da sich mit ihr latente Infektionen weder nachweisen noch ausschließen lassen.

Toxoplasmose

Verursacht wird diese weltweit verbreitete Erkrankung durch *Toxoplasma gondii*. Der einzige bekannte Endwirt ist die Katze. Erstmals infizierte, nicht-immune Katzen scheiden 9×14 µm große Oozysten aus, die nach Sporulation an der Außenwelt innerhalb von Tagen infektiös werden. Durch orale Aufnahme

infektiöser Oozysten mittels Katzenkot-kontaminierter Nahrung, möglicherweise auch Wasser sowie über unzureichend gegartes oder rohes zystenhaltiges Fleisch von Schweinen, Schafen, selten Rindern und Pferden, wird der Mensch infiziert [10]. Er fungiert als Zwischenwirt, d. h. die aus den Oozysten freigesetzten Sporozysten vermehren sich ungeschlechtlich vermutlich sowohl in Darmzellen als auch in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems. Die bananenförmigen 4–7 µm langen und 2–4 mm breiten Tachyzoiten verursachen eine Zellschädigung mit lokaler Entzündung und Nekrose. Im weiteren Verlauf kommt es zur Bildung von intrazellulären Zysten vorwiegend in der Skelett-, Herz- und Zwerchfellmuskulatur und im Gehirn. Diese gegen die Wirtsimmunität weitgehend resistenten Gewebssysteme erreichen bis zu 300 µm Durchmesser und beinhalten Tausende von so genannten Bradyzoiten. Sie sind durch einen langsamen Stoffwechsel charakterisiert, behalten aber ihre Infektiosität über Jahre. Bei reduzierter Abwehrlage können Bradyzoiten aus den Zysten freigesetzt werden, die sich zu Tachyzoiten umwandeln, deren rasche Vermehrung sowohl zur lokalen Entzündung und Nekrose als auch zu einer disseminierten Infektion führen kann.

Klinik

Die postnatal erworbene Toxoplasmose des Immungesunden verläuft meist weitgehend asymptomatisch, kann aber mit einer zervikalen Lymphadenopathie, Allgemeinsymptomen, einer Bileithepatitis einhergehen und in seltenen Fällen auch zu einer Chorioretinitis führen. Mit Ausnahme der Chorioretinitis ist die selbstlimitierende Erkrankung selten therapiebedürftig. Im Rahmen einer Immunsuppression kann es zu einer Pneumonie, Enzephalitis meist begleitet von zerebralen Krampfanfällen, Perimyokarditis oder Chorioretinitis kommen. Reaktivierte oder symptomatische Neuinfektionen werden insbesondere nach Organ-, Knochenmark- und allogenen Stammzelltransplantationen beobachtet [3, 7, 11, 19, 26]. In Abhängigkeit von der Sero- und damit Infektionsprävalenz in der Bevölkerung wird die Inzidenz der Toxoplasmose bei Transplantierten mit 0,3 bis 3% angegeben [11, 44]. Besonders gefährdet sind seronegative Transplantatempfänger, so dass eine Immundiagnostik bei Spender und Empfänger durchgeführt werden sollte.

Diagnose

Die bei Immungesunden diagnostisch verwertbare Serokonversion mit Nachweis spezifischer IgM- und/oder IgA-Antikörper sowie ein Titeranstieg im Sabin-Feldman-Test bei bekannter latenter Infektion sind bei Aplasie nicht hilfreich. Bei Immunsuppression sollte bei Verdacht auf Toxoplasmose ergänzend der mikroskopische Erregernachweis in einer BAL/im Sputum versucht werden. Blut, Biopsien und Liquor sind mittels PCR in einem dafür ausgewiesenen Labor zu untersuchen [4, 12]. Die radiologische Diagnostik mit Nachweis einzelner Kontrastmittelaufnehmender zerebraler Herde ist verdächtig, aber nicht beweisend für eine ZNS-Toxoplasmose, da zentrale Lymphome sich ähnlich darstellen. Der mögliche letale Verlauf rechtfertigt aber eine presumptive antiparasitäre Therapie bis zum sicheren Abschluss einer Toxoplasmose. Das gilt auch bei Auftreten von Symptomen o. a. Erkrankungen (Chorioretinitis, Pneumonie, Perimyokarditis) bei bekannt positiver Toxoplasmose-Immundiagnostik vor Transplantation oder bei seronegativem Empfänger und positivem Spender.

Therapie

Unverändert ist Pyrimethamin (2 mg/kg KG für 3 Tage, dann 1 mg/kg KG pro Tag, max. 100 mg/die; Daraprim®) in Kombination mit Sulfadiazin (4×25–50 mg/kg KG pro Tag; Sulfadiazin-Heyl®) die Therapie der Wahl. Alternativ, z. B. bei Sulfonamidallergie oder ausgeprägter cholestatischer Hepatose kann Clindamycin (30 mg/kg KG pro Tag, max. 4×600 mg) mit Pyrimethamin kombiniert werden [11]. Zur Prophylaxe eines Folsäuremangels sind ergänzend täglich 10–25 mg Folsäure zu geben. Die Therapie wird üblicherweise drei bis sechs Wochen gegeben. Bei Hirndruckzeichen und Chorioretinitis wird die zusätzliche Gabe von Steroiden empfohlen [11]. Bei persistierender Immunsuppression wird Cotrimoxazol oder Dapson (1 mg/kg KG, max. 100 mg täglich) zur Rezidivprophylaxe verwendet.

Prävention

Bei Immunsuppression sollte auf den Genuss von rohem und nicht komplett durchgebratenem oder gekochtem Fleisch verzichtet werden. Ebenso ist der Kontakt zu jungen Katzen, die nicht ausschließlich Dosenfutter erhalten und ausschließlich im Haus leben, unbedingt zu meiden. Eine horizontale Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt. Eine Pcp (Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie)-Prophylaxe mit Cotrimoxazol verhindert auch die Reaktivierung einer Toxoplasmose.

Screening

Mittels Immundiagnostik zu Beginn der Chemotherapie kann eine abgelaufene und damit latente Toxoplasmose diagnostiziert werden. Nach epidemiologischen Daten entspricht der Anteil Seropositiver etwa dem Lebensalter, also z. B. 10% der Zehnjährigen.

Literatur

- Bialek R, Binder N, Dietz K, Joachim A, Knobloch J, Zelck UE. Comparison of fluorescence, antigen and PCR assays to detect *Cryptosporidium parvum* in fecal specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002a; 43: 283–288
- Bialek R, Binder N, Dietz K, Knobloch J, Zelck UE. Comparison of autofluorescence and iodine staining for detection of *Isospora belli* in feces. *Am J Trop Med Hyg* 2002b; 67: 304–305
- Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, Zanin Neto J, Lodo G, Pasquini R, de Medeiros CR. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 301–307
- Bretagne S, Costa JM, Foulet F, Jabot-Lestang L, Baud-Camus F, Cordonnier C. Prospective study of toxoplasma reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 127–132
- Chiodini PL, Reid AJC, Wiselka MJ, Firmin R, Foweraker J. Parenteral ivermectin in Strongyloides hyperinfection. *Lancet* 2000; 355: 43–44
- Daubenton JD, Buys H, Hartley PS. Disseminated strongyloidiasis in a child with lymphoblastic lymphoma. *J Ped Hematol Oncol* 1998; 20: 260–263
- Derouin F, Dévergie A, Auber P, Gluckman E, Beauvais B, Garin YJF, Lariviere M. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 267–270
- Di Cataldo A, Nigor LL, Marino S, Schilirò G. Visceral leishmaniasis in three children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 916–918
- DTG (Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit). Diagnose und Therapie der viszeralen Leishmaniasis (Kala-Azar). <http://leitlinien-online.de>; Stand 10. Januar 2005
- Dubey JP. Toxoplasmosis – a waterborne zoonosis. *Vet Parasitol* 2004; 126: 57–72

- ¹¹ Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Runde V, Kolb H-J, Holler E, Beck R, Schwerdfeger R, Schumacher U, Hebart H, Martin H, Kienast J, Ullmann AJ, Machmeyer G, Krüger W, Niederwieser D, Link H, Schmidt CA, Oettle H, Klingebiel T. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 (Suppl 2): S175–S185
- ¹² Edvinsson B, Jalal S, Nord CE, Pedersen BS, Evengard B, ECSMID Study group on Toxoplasmosis. DNA extraction and PCR assays for detection of *Toxoplasma gondii*. *APMIS* 2004; 112: 342–348
- ¹³ Grech V, Mizzi J, Mangion M, Vella C. Visceral leishmaniasis in Malta – an 18 year paediatric, population based study. *Arch Dis Child* 2002a; 82: 381–385
- ¹⁴ Grech V, Vella C, Lenicker H. Absence of bone marrow amastigotes in a child with kala-azar and acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Trop Paediatr* 2002b; 20: 237–238
- ¹⁵ Grove DI. Human strongyloidiasis. *Adv Parasitol* 1996; 38: 251–310
- ¹⁶ Herwaldt BL. *Cyclospora cayentanensis*: a review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1040–1057
- ¹⁷ Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, Raj N, Syed Q, Chalmers RM, Verlander NQ, Goodacre J. Health sequelae of human cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 504–510
- ¹⁸ Igual-Adell R, Oltra-Alcaraz C, Soler-Company E, Sanchez-Sanchez P, Matogo-Oyana J, Rodriguez-Calabuig D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 2615–2619
- ¹⁹ Jürges E, Young Y, Eltumi M, Holliman RE, Vellodi A, Rogers TR, Hobbs JR. Transmission of toxoplasmosis by bone marrow transplant associated with Campath-1G. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9: 65–66
- ²⁰ Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 208–217
- ²¹ Lewis IJ, Hart CA, Baxby D. Diarrhoea due to *Cryptosporidium* in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Childh* 1985; 60: 59–62
- ²² Mahmoud AAF. Strongyloidiasis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 949–953
- ²³ Mansfield LS, Niamatali S, Bhopale V, Volk S, Smith G, Lok JB, Genta RM, Schad GA. Strongyloides stercoralis: maintenance of exceedingly chronic infections. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 617–624
- ²⁴ Marti H, Haji HJ, Savioli L, Chwaya HM, Mgeni AF, Ameir JS, Hatz C. 1996. A comparative trial of single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of Strongyloides stercoralis and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 477–481
- ²⁵ Mehrotra R, Choudry VP, Saxena R, Kapila K, Saraya AK. Asymptomatic visceral leishmaniasis in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *J Infect* 1995; 30: 157–159
- ²⁶ Michel G, Thuret I, Chambost H, Scheiner C, Mary C, Perrimond H. Lung toxoplasmosis after HLA mismatched bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 455–457
- ²⁷ Naquira C, Jimenez G, Guerra JG, Bernal R, Nalin DR, Neu D, Aziz M. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 304–309
- ²⁸ Nucci M, Portugal R, Pulcheri W, Spector N, Ferreira SB, Braga de Castro M, Noe R, Pacheco de Oliveira H. Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 675–677
- ²⁹ Resiere D, Vantelon JM, Bourée P, Chachaty E, Nitenberg G, Blot F. *Iso-spora belli* infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1065–1067
- ³⁰ Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Martínez-Guerra G, Ayón A, Leal C, Rivera-Ortegón F. Childhood acute leukemia and intestinal parasitosis. *Leukemia* 1989; 3: 825–826
- ³¹ Russell TS, Lynch J, Ottolini MG. Eradication of *Cryptosporidium* in a child undergoing maintenance chemotherapy for leukemia using high dose azithromycin therapy. *J Ped Hematol Oncol* 1998; 20: 83–85
- ³² Safdar A, Malathum K, Rodriguez SJ, Husni R, Rolston KVI. Strongyloidiasis in patients at a comprehensive cancer center in the United States. *Cancer* 2004; 100: 1531–1536
- ³³ Sandlund JT, Kauffman W, Flynn P. Strongyloides stercoralis infection mimicking relapse in a child with small noncleaved cell lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 215–216
- ³⁴ Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection of Strongyloides infection. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 248–250
- ³⁵ Schaffel R, Nucci M, Carvalho E, Braga M, Almeida L, Portugal R, Pulcheri W. The value of an immunoenzymatic test (enzyme-linked immunosorbent assay) for the diagnosis of strongyloidiasis in patients immunosuppressed by hematologic malignancies. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 346–350
- ³⁶ Schaffel R, Nucci M, Portugal R, Castro MB, Ferreira SB, Almeida L, Spector N, Pulcheri W. Thiabendazole for the treatment of Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 821–822
- ³⁷ Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1040–1047
- ³⁸ Sindermann H, Engel KR, Fischer C, Bommer W, for the Miltefosine Compassionate Use Program. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1520–1523
- ³⁹ Smedts Walters H, Bader-Meunier B, Dommergues JP. Syndrome hémophagocytaire associé à une anguillulose chez une enfant traitée pour leucémie aiguë lymphoblastique. *Arch Pédiatr* 1998; 5: 346–347
- ⁴⁰ Stine KC, Harris JS, Lindsey NJ, Cho CT. Spontaneous remission of cryptosporidiosis in a child with acute lymphocytic leukemia. *Clin Pediatr* 1985; 24: 722–724
- ⁴¹ Trad O, Jumaa P, Uduman S, Nawaz A. Eradication of *Cryptosporidium* in four children with acute lymphoblastic leukemia. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 128–130
- ⁴² Tzipori S, Ward H. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease. *Microb Infect* 2002; 4: 1047–1058
- ⁴³ Viney ME, Brown M, Omoding NE, Bailey JW, Gardner MP, Roberts E, Morgan D, Elliott AM, Whitworth JAG. Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? *J Infect Dis* 2004; 190: 2175–2180
- ⁴⁴ Walker M, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1005–1015