

Kryptosporidiose im Rahmen der HIV-1 Infektion

K. Pleyer, S. Mayerhofer, A. Haßl*

1. Univ. Hautklinik, Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. K. Wolff)

*Klinisches Institut für Hygiene der Universität Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Rotter)

Schlüsselwörter:

Kryptosporidiose, HIV-1 Infektion, AIDS, Diarrhoe

Zusammenfassung

9 HIV-1 infizierte Patienten mit Kryptosporidien-Enterokolitis wurden neben symptomatischer Therapie (Loperamid, Tinctura opii, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz) mit 3x1g/d Spiramycin und/oder 1x10g/d Rinderkolostrum behandelt.

Eine vollkommene Ausheilung konnte bei jener Patientin erreicht werden, die nur eine mäßige Immundepletion aufwies. Eine Besserung der klinischen Symptomatik zeigte sich bei fünf Patienten, deren Absolutwerte CD4+ T-Zellen unter 50/mm³ lagen, wobei jedoch der Nachweis von Cryptosporidium sp. im Stuhl bei vier Patienten weiterhin erbracht werden konnte. Bei drei ebenfalls schwer immundepletierten Patienten persistierten sowohl die gastrointestinalen Be-

schwerden als auch der Erregernachweis im Stuhl.

Die Kryptosporidiose ist bei mäßig immundepletierten Patienten einer Therapie zugänglich, wenn sie nicht sogar selbst limitiert ist. Bei schwer immundepletierten Patienten kann eine Besserung der gastrointestinalen Symptomatik erreicht werden, wobei der Verdacht besteht, daß diese Besserung in erster Linie der symptomatischen und nicht der kausalen Therapie zuzuschreiben ist.

Key-words:

Cryptosporidiosis, HIV-1 infection, AIDS, diarrhoea

Summary

9 HIV-1 infected patients with severe diarrhoea caused by cryptosporidium sp. received spiramycin and/or bovine colostrum as specific therapy additionally to symptomatic treat-

ment with loperamid or opioids.

One patient with moderate immunodepletion (360/mm³ CD4+ T-cells) had complete resolution of the diarrhoea and cryptosporidium sp. could not be detected in the stool after treatment.

The absolute numbers of CD4+ T-cells of the other 8 patients were lower than 50/mm³. Treatment led in 5 patients to a symptomatic improvement, but did not result in eradication of cryptosporidium sp. in 4 of these 5 patients. Severe diarrhoea continued in the other 3 patients during the observation period, and also the detection of cryptosporidium sp. persisted in the stools.

The clinical course and the prognosis depended on the immunological resistance of the patients. Cryptosporidiosis seems to be self-limited in patients with mild immunodepletion. The improvement of diarrhoea in patients with severe immunodepletion is more likely the result of the symptomatic treatment than of specific therapy.

Einleitung

Cryptosporidium sp. wurde seit seiner Erstbeschreibung durch Tyzzer 1907 [11], der es aus dem Darm von Mäusen isolierte, bei einer Reihe anderer Tierarten und auch beim Menschen als ätiologisches Agens bei Erkrankungen des Respirations- und des Gastrointestinaltraktes beschrieben [6]. Bei immunkompetenten Personen stellt die Kryptosporidiose eine seltene und selbstlimitierte, durchschnittlich 15 Tage dauernde Infektion dar [12], deren klinisches Leitsymptom eine wässrige Diarrhoe darstellt, verbunden mit Bauchkrämpfen und mäßigem Fieber.

Im Rahmen der HIV-1 Infektion jedoch ist Cryptosporidium sp. die Ursache von langdauernden und schweren gastrointestinalen Beschwerden, welche häufig zu Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, Malabsorption und Kachexie führen [3, 7]. Eine Reihe von Medikamenten wurde in der Behandlung der Kryptosporidiose eingesetzt [1, 2, 4, 8, 9, 10], ein effizienter, kausaler Therapieansatz konnte jedoch nicht etabliert werden. Wir berichten im folgenden über unsere Therapieergebnisse bei Kryptosporidien-Enterokolitis bei neun HIV-1 infizierten Patienten.

Patienten und Methoden

Von den zwei weiblichen und sieben männlichen HIV-1 infizierten Patienten gehörten sieben der Risikogruppe I, zwei der Risikogruppe IX an. Sieben Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Auftretens der gastrointestinalen Symptomatik bereits im Vollbild AIDS, zwei Patienten konnten dem Stadium IV C.2 (CDC) zugeordnet werden. Die Absolutwerte der CD4+ T-Zellen betrugen bei ei-

ner Patientin 360/mm³, bei den übrigen Patienten lagen die gemessenen Werte unter 50/mm³.

An klinischen Symptomen zeigten alle neun Patienten wässrige Diarrhoeen und Tenesmen; die durchschnittliche Frequenz der Stuhlentleerungen betrug 6/Tag (Tab. 1) Die Stuhluntersuchung auf Cryptosporidium sp. erfolgte mit der Kinyoun-Karbol-fuchsin-Färbung (Abb. 1).

Tabelle 1: Charakterisierung der Patienten und Therapieregime im Rahmen der Kryptosporidiose (w = wässrig (Stuhl)konsistenz), Cs = Cryptosporidium sp., R = Rinderkolostrum, S = Spiramycin)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Geschlecht	w	m	m	m	m	w	m	m	m
Risikogruppe	IX	I	I	I	I	IX	I	I	I
Stadium (CDC)	IVC2	IVC1	IVC1	IVC1	IVC2	IVC1	IVC1	IVC1	IVC1
CD4+ T-Zellen/mm ³	360	6	40	35	14	30	10	0	40
Diarr. Frequenz/d	4	3	9	8	5	4	7	5	10
Konsistenz	w	w	w	w	w	w	w	w	w
Nachweis von Cs vor Therapie	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Therapie	R	R	R	S/R	S	R	R	S/R	S/R
Dauer d. Therapie	10	10	10	31/10	37	10	23	70/28	41/21

Abbildung 1: Kinyoun- Karbolfuchsin- Färbung einer luftgetrockneten und mit Methanol fixierten (1 min.) Stuhlprobe. Die Färbung erfolgte mit Kinyoun- Karbolfuchsin- Lösung für 5 Minuten mit anschließendem Abwaschen mit 50%igem Äthylalkohol und Spülen mit dest. Wasser. Eine Entfärbung wurde mit 1%iger Schwefelsäure durchgeführt, die Gegenfärbung erfolgte mit Methylenblau (1 min.). Die Kryptosporidien färben sich rot an, sonstiges Stuhlmaterial erscheint blau

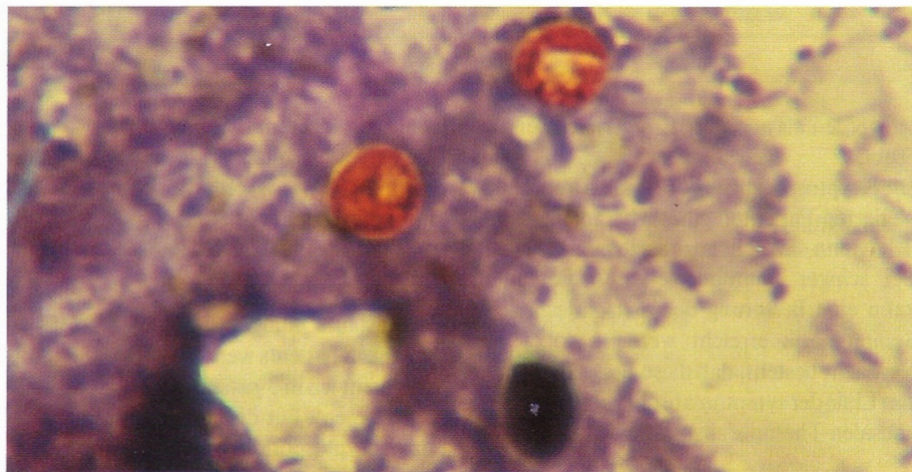


Tabelle 2: Therapieergebnis bei Kryptosporidiose (b = breiig, w = wässrig, Cs = Cryptosporidium sp., KG = Körpergewicht, K = Hypokaliämie)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dauer der Diarrhoe in Wochen	1	2	4	5	6	2	6	17	39
Diarr.: Frequenz/d	0	2	5	5	3	2	6	7	10
Konsistenz	0	b	b	b	b	b	w	w	w
KG-Abnahme (kg)	—	10	12	7	5	7	15	10	25
Nachweis von Cs nach Therapie	—	—	+	+	+	+	+	+	+
Elektrolytverschiebung	—	—	—	—	—	—	K	—	K
Flüssigkeitsgabe	0	0	ja	ja	0	0	ja	ja	ja

Neben symptomatischer Therapie (Loperamid, Tinctura opii, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz) wurde eine Behandlung mit Spiramycin (3x1g/Tag) und/oder mit Rinderkolostrum (1x10g/Tag) eingeleitet (Tab. 1). Regelmäßige Stuhluntersuchungen und die klinische Symptomatik (Frequenz und Konsistenz der Diarrhoe) wurden als Kriterien für die Effizienz der Therapie herangezogen.

Ergebnisse

Bei Patientin 1 heilte die Kryptosporidiose unter der Therapie mit Rinderkolostrum innerhalb einer Woche vollständig ab. Es kam zum Sistieren der klinischen Symptomatik und auch der Nachweis von Cryptosporidium sp. im Stuhl konnte nicht mehr erbracht werden.

Bei fünf Patienten (Patient 2 bis 6) kam es zur Besserung der gastrointestinalen Beschwer-

den. Nach einer durchschnittlichen Dauer der wässrigen Diarrhoe von 3,8 Wochen nahm die Frequenz der Stuhlentleerungen von durchschnittlich 5,6/Tag auf 3,4/Tag ab und die Konsistenz des Stuhles wurde breiig. Der Nachweis von Cryptosporidium sp. konnte bei vier Patienten (Patient 3 bis 6) weiterhin erbracht werden. Die kausale Therapie erfolgte bei zwei Patienten mit Spiramycin (Patient 4 und 5), wobei bei Patient 4 die Behandlung nach 31 Tagen wegen persistierender klinischer Symptomatik auf Rinderkolostrum umgestellt wurde, woraufhin nach vier Tagen eine Besserung eintrat. Drei Patienten (Patient 2, 3 und 6) erhielten von Therapiebeginn an Rinderkolostrum, eine Besserung war nach durchschnittlich 2,6 Wochen zu verzeichnen. Bei zwei Patienten (Patient 3 und 4) war vorübergehend eine parenterale Flüssigkeitszufuhr erforderlich, Elektrolytverschiebungen im Serum waren nicht zu verzeichnen. Bei diesen fünf Patienten trat

während des Beobachtungszeitraumes ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 8,2kg ein. Bei drei Patienten (Patient 7 bis 9) persistierten die wässrigen Diarrhoeen während des gesamten Beobachtungszeitraumes (durchschnittlich 20,6 Wochen), bei wiederholt positivem Cryptosporidium sp.- Nachweis in den Stuhlproben. Zwei Patienten (Patient 8 und 9) erhielten initial zur Therapie Spiramycin, welche wegen persistierender klinischer Symptomatik nach 70, bzw. nach 41 Tagen auf Rinderkolostrum umgestellt wurde. Patient 7 wurde von Anfang an mit Rinderkolostrum therapiert. Alle drei Patienten benötigten parenterale Flüssigkeitszufuhr, bei Patient 7 und 9 war auch ein Elektrolytersatz auf Grund einer Hypokaliämie erforderlich. Der durchschnittliche Gewichtsverlust betrug bei diesen drei Patienten während des Beobachtungszeitraumes 16,6kg (Tab 2).

Diskussion

Die Kryptosporidiose manifestiert sich im Rahmen der HIV-1 Infektion in erster Linie als Enterokolitis mit schweren und langdauernden Diarrhoeen [3, 6, 7]. Die Übertragung erfolgt durch fäkal- orale Schmierinfektion. Wie andere gastrointestinale Infektionskrankheiten betrifft auch die Kryptosporidiose hauptsächlich homosexuelle Personen [7]. Auch in unserem Patientengut gehörten sieben von neun Patienten der Risikogruppe I an.

Der Verlust und die Prognose der Kryptosporidiose dürfte vom Immunstatus des Patienten abhängig sein. Einerseits ist aus der Literatur bekannt, daß eine Infektion mit Cryptosporidium sp. beim Immunkompetenten selbstlimitiert ist [6, 12] und bei HIV-1 infizierten Patienten mit mäßiger Immundepletion einer Therapie zugänglich ist (Patient 1), wenn sie nicht sogar spontan abheilt [3]. Andererseits ist Cryptosporidium sp. beim schwer immundepletierten Patienten die Ursache ausgeprägter und langdauernder gastrointestinaler Beschwerden, wobei derzeit kein kausaler Therapieansatz existiert.

Spiramycin, ein Makrolidantibiotikum, das bei bakteriellen Infektionen und Toxoplasmose eingesetzt wird, wurde wiederholt zur Behandlung der Kryptosporidiose angewandt, die Erfolge waren jedoch unsicher [8] und nicht immer nachvollziehbar [3]. Vereinzelt kam auch Rinderkolostrum, das hohe Antikörpertiter gegen eine Reihe von bakteriellen und viralen Antigenen, sowie gegen eine Reihe von bakteriellen Toxinen enthält [5], im Rahmen der Kryptosporidiose mit Erfolg zum Einsatz. J. Rump et al. berichten,

daß unter der Therapie mit Rinderkolostrum bei fünf von sieben Patienten eine Besserung der Diarrhoen zu verzeichnen war, und daß *Cryptosporidium* sp. bei diesen Patienten nicht mehr im Stuhl nachgewiesen werden konnte [10].

Von unseren acht schwerst immundepletierten Patienten (Patient 2 bis 9) konnte bei fünf Patienten (ein Patient wurde mit Spiramycin, vier Patienten wurden mit Rinderkolostrum therapiert) eine Besserung der klinischen Symptomatik erreicht werden, wobei jedoch der Nachweis von *Cryptosporidium* sp. bei vier Patienten weiterhin erbracht werden konnte. Der parasitäre Nachweis wurde jedoch nur qualitativ geführt, sodaß keine Aussage über eine eventuelle Abnahme der Erregerzahl getroffen werden kann, und damit kein Rückschluß auf einen kausalen Therapieerfolg möglich ist. Außerdem ist hervorzuheben, daß sämtliche Patienten zusätzlich eine symptomatische Therapie mit Peristaltikhemmern erhielten, sodaß die klinische Besserung wahrscheinlich dieser Therapie mit Loperamid oder Tinctura opii zugeschrieben werden kann.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Besserung der gastrointestinalen Symptomatik im Rahmen der Kryptosporidiose beim immundefizienten Patienten möglich ist, diese jedoch in erster Linie als Erfolg der symptomatischen Therapie zu verstehen ist. Jeder kausale Therapieerfolg muß weiterhin als Einzelfallbericht aufgefaßt werden und kann nicht als effizienter Therapieansatz in der Behandlung der Kryptosporidiose gewertet werden.

Literatur:

1. Cook D. J., Kelton J. G., Stanis A. M., Collins S. M.: „Somatostatin treatment for cryptosporidial diarrhoea in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)“ *Ann. Int. Med.* 108: 705 (1988).
2. Gathe J., Piot D., Bernal A., Clemmons J., Stool E.: „The effectiveness of paromomycin in the treatment of gastrointestinal cryptosporidiosis.“ VII International Conference on AIDS, Florence (1991).
3. Just G., Neisel F., Helm E. B., Brodt H. R., Stürmer S., Stille W.: „Kryptosporidien-Infektion bei AIDS.“ *DMW*, 112: 378 (1987).
4. Leoncini F., Carbonai S., Di Eka D., Paladini A., Stafaelli S., Diomasio D.: „Successful treatment with fluconazole of cryptosporidium enteritis in AIDS.“ VII International Conference on AIDS, Florence. (1991)
5. Liesner R.: „Präparateinformation zu Lactobin R.“ Biotest Pharma Ges.m.b.H., Frankfurt/Main (1989).
6. Müller H. E.: „Kryptosporidiose — Erreger, Epidemiologie, Klinik und Nachweis.“ *DMW*, 111: 146 (1986).
7. Pitlik S. D., Fainstein V., Garza D., Guardr L., Bolivar R., Rios A., Hopfer R. L., Mansell P. A.: „Human cryptosporidiosis: spectrum of disease.“ *Arch. Int. Med.*, 143: 2269 (1983).
8. Portnoy D., Whiteside M. E., Buckley E., MacLeod C. L.: „Treatment of intestinal cryptosporidiosis with spiramycin.“ *Ann. Int. Med.*, 101: 202 (1984).
9. Rokston K. V. L., Fainstein V., Bodey G. P.: „Intestinal cryptosporidiosis treated with thioridazine: a prospective study among patients with AIDS.“ *JAIDS*, 2: 426 (1989).

10. Rump J. A., Arnt R., Bendick C., Dichtelmüller H., Franke M., Helm E. B., Jäger H.: „Erfolgreiche Therapie von chronischer Diarrhoe bei AIDS-Patienten mit oralen Immunglobulinen aus Rinderkolostrum.“ 3. Deutscher AIDS-Kongreß, Hamburg (1990).

11. Tyzzer E. E.: „A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse.“ *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 5: 12 (1907)

12. Wolfson J. S., Richter J. M., Waldron M. A., Weber D. I., McCarthy D. M., Hopkins C. C.: „Cryptosporidiosis in immunocompetent patients.“ *N. Engl. J. Med.*, 312: 1278 (1985).

Anschrift des Verfassers:
Dr. K. Pleyer
I. Univ.-Hautklinik Wien,
Alser Straße 4, A-1090 Wien