

# Toxoplasmose und Augenbeteiligung

## Rezidivverhalten und Therapiemöglichkeiten

Die Toxoplasmose ist die häufigste infektiöse Ursache einer Uveitis. Der Erreger, *Toxoplasma gondii*, ist weltweit verbreitet. Bis zu 60 bis 80 Prozent aller Menschen werden im Laufe ihres Lebens infiziert. Was zu der Ausbildung einer okulären Toxoplasmose (Retinochoroiditis) führt, ist nicht bekannt. Eine Sehbehinderung entsteht infolge der Makulabeteiligung, die insbesondere bei der angeborenen Form vorkommt. Klinisch und laborchemisch lässt sich die Diagnose in maximal Vierfünftel der Fälle sichern, die angeborene und die erworbene Form lassen sich dabei in der Regel nicht unterscheiden. Die okuläre Toxoplasmose reaktiviert in mindestens 60 Prozent der Fälle im Laufe des Lebens. Die Therapie zielt auf Reduktion des Rezidivrisikos ab. Ein Beitrag von **Prof. Dr. Justus G. Garweg**.

Eine Therapie der okulären Toxoplasmose zielt nicht primär auf eine schnellere Heilung, sondern auf eine Reduktion des Risikos von Rezidiven und die Verhinderung einer Mitbeteiligung der Makula ab. Es gibt zu wenige kontrollierte klinische Studien, um die eine oder die andere Therapie zu bevorzugen. Alle Therapien, insbesondere die weit verbreitete Kombinationstherapie mit Sulfonamiden und Pyrimethamin, sind von erheblichen Nebenwirkungen begleitet, die eine serologische Überwachung (insbesondere Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter) erfordern. Auf der Basis tierexperimenteller Daten ist eine systemische Antibiotikatherapie mindestens bei Makula-nahen Läsionen zu empfehlen. Bei der derzeitigen Kenntnislage sollte die Therapieentscheidung grundsätzlich zusammen mit den Patienten getroffen werden. Eine zusätzliche Steroidtherapie kann zur Beeinflussung der Narbenbildung bei Fovea-nahen Läsionen erwogen werden, eine alleinige Steroidtherapie ist bei dem zugrunde liegenden infektiösen Prozess eindeutig kontraindiziert.

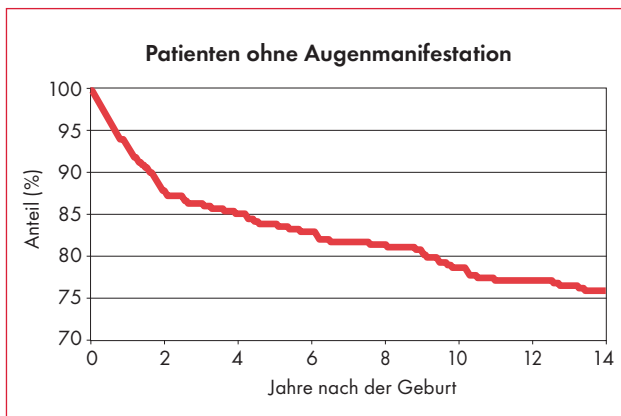


Abb. 1: Nur wenige Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose haben chorioretinale Veränderungen bereits bei der Geburt, in etwa 40 Prozent wird die erste chorioretinale Läsion innerhalb des ersten Lebensjahres entdeckt, die Übrigen entstehen im Laufe des weiteren Lebens.

## Toxoplasma gondii

*Toxoplasma gondii*, der Erreger der Toxoplasmose, ist der vermutlich weitest verbreitete Parasit auf der Erdoberfläche. In seiner sehr umweltresistenten Zystenform widersteht er sowohl Hitze als auch Austrocknung, was zu der weiten Verbreitung beigetragen hat. Von der Erdoberfläche, also auch von Pflanzenfressern (Vegetariern), wird er mit der Nahrung aufgenommen und geht im Körper seines Wirtes rasch in seine aktive Form, den Tachyzoiten über. Dieser dringt in die Blutbahn und in fast alle Gewebe des Körpers ein. Dort kann er sich solange vermehren, bis das Immunsystem des Wirtes die Kontrolle über den Erreger gewonnen hat. Die meisten Wirte, so auch die Menschen, bemerken die Infektion kaum, da sie in der Regel bis auf eine vielleicht leicht vermehrte Ermüdbarkeit und Lymphknotenschwellungen kaum oder keine Symptome verursacht. Eine ernste Erkrankung ist nur sehr selten zu beobachten. Der Erreger ruht dann in Form von Gewebszysten lebenslang in fast allen Geweben des Wirtes, wo er vermutlich in der Regel erst bei einer Schwächung des Immunsystems wieder aktiv werden kann. Nagetiere und Vögel geben im Rahmen der Nahrungskette den Erreger in seinen Gewebszysten irgendwann weiter an Katzentiere. Nur in den Katzentieren kann der Erreger über einen sexuellen Fortpflanzungsschritt wieder in seine umweltresistente Zystenform übergehen und wird mit den Ausscheidungen der Katze auf der gesamten Erdoberfläche verteilt. Da die Katze also nicht der einzige Überträger der Infektion ist, bedeutet das Fernhalten von Katzen keineswegs einen Schutz vor der Infektion. Die meisten Menschen in unseren Breitengraden nehmen den Erreger mit der Nahrung, insbesondere mit nicht vollständig garem Fleisch in den Körper auf. Im Magen und Darm platzen die Gewebszysten und der Erreger gelangt durch die Magen-Darmwand in die Blutbahn, es entsteht eine erworbene Toxoplasmose. Diese zumeist unbemerkte Infekti-

on wird erst dann zum Problem, wenn sie erstmals während der Schwangerschaft auftritt. Dann kann der Erreger über die Placenta auf das Kind übertragen werden, welches noch nicht in der Lage ist, sich selbst ausreichend zu schützen, so dass der Erreger sich in Gehirn und Augen ausbreiten und zu schweren Schäden führen kann.

### Kongenital oder erworben?

Vermutlich ist die Ätiologie der okulären Toxoplasmose für den klinischen Verlauf, insbesondere das Rezidiv-Verhalten, nicht von wesentlicher Bedeutung. Möglicherweise sind mehr als die Hälfte der Fälle mit okulärer Toxoplasmose kongenital, ein Drittel oder sogar mehr im späteren Leben erworben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur ein kleiner Teil der Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose eine okuläre Beteiligung bereits nach der Geburt zeigt. Bei knapp der Hälfte der Kinder lässt sich eine Augenbeteiligung bis zum Ende des ersten Lebensjahres nachweisen, die übrigen entwickeln chorioretinale Läsionen erst im Laufe des weiteren Lebens (Abb. 1; Garweg et al. 2005).

Eine Unterscheidung zwischen erworbener und kongenitaler Toxoplasmose ist sowohl klinisch als auch labortechnisch nicht sicher möglich. Im Fall einer okulären Toxoplasmose ist diese Unterscheidung noch schlechter möglich und wenn, dann auf der Basis kombinierter Kammerwasser- und Serumanalysen.

### Okuläre Toxoplasmose und Rezidive

Die Gründe, die zur Reaktivierung der in der Regel im Körper bereits vorhandenen, ruhenden Infektion führen, sind nicht bekannt, insbesondere sind die Vorstellungen über äußere Einflüsse recht gering und die vorliegenden Daten aus Tierversuchen verschiedener Arbeitsgruppen sehr widersprüchlich. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise dafür, dass die zwei wichtigsten Faktoren für Rezidive das Zusammenspiel des im Körper befindlichen Parasitenstammes und der immungenetischen Anlage des Patienten sind (Garweg 2005). Da die Augenveränderungen fast immer die Folge einer Reaktivierung der bereits im Körper

vorhandenen Erreger sind, schließt der fehlende Nachweis spezifischer Antikörper vom IgM-Typ eine Toxoplasmose als Ursache einer aktiven Retinochoroiditis nicht aus. Die Labore, die die Blutanalysen für Toxoplasmose routinemäßig durchführen, unterscheiden nicht zwischen systemischer und Augeninfektion. Deshalb ist auf den Resultaten praktisch immer die für eine System-Toxoplasmose richtige, aber für die okuläre Toxoplasmose falsche Interpretation der serologischen Resultate zu finden. Da die Gewebszysten typischerweise in der Nachbarschaft alter Narben zu finden sind, wird am Auge klinisch die Reaktivierung häufig, aber nicht zwingend in der Nachbarschaft einer alten Narbe beobachtet. Die Manifestation der Infektion als Retinochoroiditis ist hochspezifisch für die Toxoplasmose und grenzt sie (mindestens theoretisch) von fast allen anderen granulomatösen Erkrankungen ab, die sich als Choroiditis oder Chorioretinitis manifestieren. Kommt es zu einer peripheren Läsion, fallen meist nur vermehrte Glaskörpertrübungen auf. Ist jedoch die Makula betroffen, entsteht ein Zentralskotom und damit oft ein schwerer Funktionsverlust. Die juxtapapilläre Affektion, in älterem Schrifttum auch M. Jensen genannt, entsteht typischerweise auch ohne vorbestehende Narben und ist vom klinischen Aspekt her oft nicht eindeutig einzuordnen, aber durch den typischen „Posthorn“-Defekt im Gesichtsfeld infolge der kompletten Zerstörung der inneren Netzhautschichten, die Toxoplasmose-typisch ist, funktionell recht gut zu verifizieren.

Eine chorioretinale Narbe infolge Toxoplasmose-Infektion des Auges bedeutet immer, dass sich Gewebszysten in der Netzhaut finden und damit Rezidive jederzeit möglich sind. Auslöser für diese Rezidive sind bisher nicht bekannt, was bedeutet, dass Rezidive nicht verhindert werden können. Das Risiko für Rezidive ist aber größer bei jüngeren Menschen sowie innerhalb der ersten zwei Jahre nach einer okulären Toxoplasmose (Garweg 2008).

### Therapie bei okulärer Toxoplasmose

Die Therapie der okulären Toxoplasmose zielt nicht primär auf eine schnellere, sondern eine sichere Heilung und auf eine Reduktion des Risikos von Rezidiven und die Verhinderung

einer Mitbeteiligung der Makula ab, sofern ein Herd diese bedroht. Bisher gibt es keine guten Therapiestudien zur Untersuchung des Therapieeffektes von Antibiotika bei okulärer Toxoplasmose. Klar ist jedoch, dass eine Antibiotikatherapie nicht zu einer Visusverbesserung führt (Stanford et al. 2003). Es gibt ausreichend Evidenz, dass die Behandlung der kongenitalen Toxoplasmose innerhalb des ersten Lebensjahres unabhängig von dem Vorhandensein von Organmanifestationen in der Lage ist, die Schwere und Häufigkeit von Rezidiven zu beeinflussen.

Den Verlauf der einzelnen Episode kann die Therapie nicht beeinflussen, obwohl es klare theoretische Erwägungen für die Behandlung jedes Rezidivs gibt. Vermutlich kann die Behandlung von Rezidiven das funktionelle Ergebnis des einzelnen Rezidives nicht beeinflussen und die Parasitenzysten nicht eliminieren (Norose et al. 2006), jedoch die Anzahl von Parasitenzysten in der gesunden Netzhaut reduzieren und damit indirekt die Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit von Rezidiven vermindern, obwohl dies klinisch wegen der erforderlichen Fallzahlen wohl kaum zu bestätigen ist. Auf der Basis der publizierten Informationen aus tierexperimentellen Untersuchungen und bei Fehlen kontrollierter klinischer Studien informieren wir unsere Patienten über die therapeutischen Optionen (nichts, Antibiotika, Kombination von Antibiotika und Steroiden) und empfehlen eine alleinige antiparasitäre Therapie mit Sulfadoxin/Pyrimethamin (Handelsname Fansidar) über sechs Wochen, ergänzt durch Folsäure (Handelsname Leukovorin) zur Prophylaxe einer Leukopenie. Häufig wird aus Kostengründen eine Folsäure-Substitution verordnet. Dies ist aber nicht sinnvoll, da diese die Wirkung des Pyrimethamins (Folsäure-Antagonist) neutralisiert und damit die antibiotische Wirkung vermindert. Nach sechs Wochen ist die Läsion oft noch nicht vollständig vernarbt, man kann aber davon ausgehen, dass sich in der dann noch residuellen entzündlichen Läsion keine lebenden Parasiten mehr befinden, so dass die klinische „Aktivität“ als immunologisch und nicht infektiös zu verstehen ist.

### Risikopatienten

Von AIDS-Patienten ist bekannt, dass Rezidive einer zerebralen Toxoplasmose medikamentös unterdrückt werden können. Es gibt erste Hinweise, dass Rezidive der okulären Toxoplasmose durch eine intermittierende Antibiotikatherapie (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) beeinflusst werden können, wobei die Gültigkeit für unser europäisches Patientengut sicher noch der Bestätigung bedarf (Stanford et al. 2003). Derzeit sollte deshalb eine solche Prophylaxe nur für Risikopatienten und Risikoaugen erwogen werden, ist dann aber sicherlich gerechtfertigt. Zu der Gruppe der Risikopatienten gehören Pa-

tienten mit Immundefekten, Chemotherapie insbesondere bei myeloproliferativen Erkrankungen, eventuell Patienten lateinamerikanischer Herkunft. Unter Risikoaugen versteht man in diesem Zusammenhang Augen mit gutem Visus und Foveanahen Läsionen.

Die Informationslage zur begleitenden Steroidtherapie ist noch schlechter als die zu Antibiotika. Klar ist, dass eine begleitende Steroidtherapie zu einer beschleunigten Aufklärung von Glaskörpertrübungen führt, ohne das funktionelle Endresultat zu beeinflussen (Damms et al. 2003). Eine zusätzliche Steroidtherapie kann zur Beeinflussung der Narbenbildung bei Fovea-nahen Läsionen erwogen werden, klar ist eine alleinige Steroidtherapie bei einem zugrunde liegenden infektiösen Prozess kontraindiziert.

### Therapie während der Schwangerschaft?

Wegen des zwar geringen, aber folgenreicheren Risikos einer schweren Schädigung des ungeborenen Kindes während der Schwangerschaft durch eine Toxoplasmose-Infektion der Mutter ist die Blutkontrolle schwangerer Frauen ohne Antikörper in Frankreich seit 1992 obligatorisch und wird in den meisten übrigen europäischen Ländern empfohlen. Dies bedeutet eine verbesserte Vorsorge, aber keinen sicheren Schutz des ungeborenen Kindes. Immerhin konnte bis heute nicht nachgewiesen werden, ob eine frühzeitige, das heißt bereits während der Schwangerschaft begonnene Therapie in der Lage ist, das Risiko einer kindlichen Infektion zu verringern und schwere Organmanifestationen zu verhindern. Dies hängt auch damit zusammen, dass die in der Schwangerschaft am weitesten verbreitete Therapie mit Rovamycin das Kind nicht erreicht. Wenn durch Fruchtwasser-Punktion die Infektion des ungeborenen Kindes gesichert ist, ist deshalb eine Therapie mit Pyrimethamin und Sulfonamiden (Handelsname Fansidar) auch in der Frühschwangerschaft zu erwägen. Diese Therapie gilt in den meisten französischen und auch zahlreichen anderen europäischen Zentren derzeit als die vermutlich wirksamste Therapie, auch wenn der wissenschaftliche Beweis dafür fehlt. Dafür sprechen auch unsere eigenen Ergebnisse, da bei unseren behandelten Patienten im Vergleich zu publizierten Kollektiven unbehandelter Patienten auch nach einer Nachbeobachtungszeit von über zehn Jahren sowohl insgesamt weniger als auch weniger schwere Organmanifestationen vorlagen.

Literatur auf Anfrage in der Redaktion.

**Prof. Dr. Justus G. Garweg**

Berner Augenklinik am Lindenhofspital und Universität Bern

E-Mail: [garweg@augenklinik-bern.ch](mailto:garweg@augenklinik-bern.ch)