



KONTROVERSEN IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE ENTZÜNDLICHER AUGENERKRANKUNGEN

Okuläre Toxoplasmose: Sollen wir periphere Läsionen therapieren?

Justus G. Garweg, Swiss Eye Institute, Universität Bern

HINTERGRUND

Mehr als 100 Jahre nach der Identifikation von *Toxoplasma gondii* durch Nicolle und Manceaux (1907) und mehr als 60 Jahre nach dem Nachweis des Erregers als Ursache der Retinochoroiditis durch Helen Campbell Wilder (1952) ist das Management der okulären Toxoplasmose immer noch unklar^[1]. Die Toxoplasmose ist der wichtigste Erreger der infektiösen posterioren Uveitiden auf praktisch allen Kontinenten der Welt^[2], wobei der Verlauf erhebliche geographische Unterschiede zeigt^[3]. Wir wissen, dass – sobald eine okuläre Läsion vorhanden ist – der Erreger in Form von Gewebssystemen in der Netzhaut persistiert, wo er durch keine Therapie erreicht wird und damit nicht entfernt werden kann. Eine Primärläsion kann sich sehr unterschiedlich präsentieren, von unterschiedlicher Grösse sein, die Entzündungsreaktion mit zellulärer Glaskörper-Infiltration und retinaler Vaskulitis sehr variabel in Abhängigkeit von der Virulenz des Erregers, dem Zeitpunkt der Infektion (kongenital, in der Jugend oder im Alter erworben) und der Immunsituation des Wirtes^[3,4]. Man geht davon aus, dass Rezidive entstehen durch Ruptur von Gewebssystemen, die in der gesunden Netzhaut in der Umgebung alter Narben zu finden sind^[5]. Liegen diese zentral, besteht eine Gefährdung der Sehfunktion, was bei peripherer Lokalisation nur durch Sekundärkomplikationen möglich und damit sehr unwahrscheinlich ist^[3,6].

WERTENDE ÜBERSICHT DER LITERATUR

Heutzutage haben wir verschiedene Optionen in der Therapie der Erkrankung, wobei in aller Regel eine antiparasitär wirksame antibiotische Kombinationstherapie mit Pyrimethamin und einem weiteren Antibiotikum kombiniert wird, gelegentlich begleitet von einer systemischen Steroidtherapie, um die entzündliche Gewebsreaktion zu kontrollieren und das Abklingen der Sehbeschwerden zu beschleunigen^[7,8]. Es fehlen evidenzbasierte Studien zur Wirksamkeit der antiparasitären Therapie, aber es gibt neue Therapiekombinationen, die gut verträglich und möglicherweise geeignet sind, bleibende Sehbehinderungen infolge schwerer Rezidive zu verhindern^[9]. Als Ziel der Behandlung ist die langfristige Erhaltung einer normalen Sehfunktion und die Vermeidung von Komplikationen und häufigen Rezidiven zu verstehen. Die Metaanalyse der wenigen kontrollierten Studien dazu hat in keinem der Punkte mehr als einen Trend zugunsten der Therapie gefunden^[10].

Auf dieser Basis ist es überraschend, dass eine Mehrzahl der „Uveitis-Experten“ und – Zentren wie der Augenärzte in der Regel einen Therapie anbieten^[1, 12, 13]. Dieser Trend zeigt sich auch darin, dass zahlreiche retrospektive Studien einen gewissen Vorteil einer kurzzeitigen Antibiotikatherapie für die okuläre Toxoplasmose bei immunkompetenten Patienten vermuten lassen. Aber die Meinungen darüber, welche Antibiotica am ehesten in der Lage sind, das obengenannte Therapieziel auf der Basis vertretbarer Nebenwirkungen und Verträglichkeit zu erreichen, ist ebenso unklar^[8, 11–13]. In den letzten Jahren häufen sich Berichte über systemische Komplikationen und Nebenwirkungen der antiparasitären Therapie in bis zu 80%^[14–17].

All den observationellen klinischen Studien gemeinsam ist das Fehlen einer Messgrösse für den Therapieerfolg. Dieses könnte z.B. der Zeitraum bis zum Auftreten des nächsten Rezidives sein, der Einfluss auf die Grösse der durch die Retinochoroiditis ausgelösten Gesichtsfelddefekte oder die Sehschärfe^[6, 18]. Ein weiteres Mass des Therapieerfolges könnte die Dauer visueller Beschwerden durch die Glaskörperinfiltrationen sein. Die drei letzten Punkte sind für die Augenärztin/den Augenarzt gut messbar, haben allerdings für die Bewertung peripherer Läsionen keine Bedeutung. Das heisst, für die Beurteilung der Notwendigkeit der Therapieerfordernis peripherer Läsionen ist die einzige Grundlage das mutmassliche Intervall bis zum Auftreten neuer Rezidive. Dass nicht so schwere periphere Rezidive auch von den Betroffenen vielfach als nicht sehr störend wahrgenommen werden, dass sie zur augenärztlichen Konsultation führten, erschwert zusätzlich die Beurteilung des Therapieerfolges. Kleinere periphere Läsionen stellen typischerweise eine Spätmanifestation der kongenitalen Toxoplasmose dar, deshalb ist die Frage der Therapie-Strategie anders zu beurteilen als bei grösseren und atypischen Läsionen, die man häufiger bei kürzlich erworbener Toxoplasmose insbesondere bei älteren Patienten findet^[3]. Ältere immunologisch gesunde Menschen mit seniler Immuntoleranz reagieren vermutlich später und weniger stark als gesunde junge, weshalb häufiger ausgedehnte atypische Veränderungen wie bei Patienten mit Immundefekt gefunden werden. Aber ob Kinder eher oder weniger schnell behandelt werden sollten als Erwachsene, ist nicht bekannt^[19]. Der klinische Verlauf bei lateinamerikanischen Patienten (und möglicherweise auch bei in Lateinamerika erworbenen Infektionen) ist schwerer als man es in Europa sieht. Folglich sollte sich die Aggressivität der Therapie sich auch nach dem Risiko eines permanenten funktionellen Schadens richten, womit aggressive Therapien peripherer Läsionen nicht zur Diskussion stehen.

Ferner stellt sich die Frage, ob eine Therapie systemisch oder lokal erfolgen sollte, es häufen sich Berichte über die alternative oder zusätzliche intravitreale Therapie mit Clindamycin mit und ohne Kombination mit intravitrealen Steroiden^[8, 20–22]. Eine erste Vergleichsstudie hat gezeigt, dass diese der systemischen Therapie ebenbürtig sind^[23].

Andererseits ist seit langem bekannt, dass bei okulärer Toxoplasmose Parasiten auch im Blut nachweisbar sind, sodass man von einer systemischen Infektionsaktivität ausgehen muss, bei der die Erreger mit der intravitrealen Therapie nicht erreicht werden^[24–26].

Von Atovaquone wurde bisher als einzigem Antibioticum in der Klinik gezeigt, dass es möglicherweise in der Lage ist, das Intervall bis zum Auftreten von Rezidiven zu verlängern^[27], was, wenn es sich in einer grösseren kontrollierten Studie mit ausreichendem Follow up bestätigt, als Argument für die Therapie entwickeln könnte. Immerhin darf als gesichert gelten, dass bei häufigen Rezidiven, die vor allem bei Immunsupprimierten und Patienten aus Lateinamerika beobachtet werden, eine Rezidivprophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazole die Zahl (und möglicherweise die Schwere) von Rezidiven beeinflusst^[28].

SCHLUSSFOLGERUNG

Damit ist die Frage einer Therapiestrategie für periphere Läsionen nicht eindeutig und sicher nicht in jeden Fall zugunsten einer Therapie zu beantworten, eine differenzierte Betrachtung der Situation erscheint gerechtfertigt. Klar ist immerhin, dass eine alleinige lokale oder systemische Steroidtherapie falsch ist, und dass bei nicht sicher immunkompetenten Individuen (unter iatrogenen Immunsuppression oder bei Immundefekten) jede Läsion therapiert werden sollte, und zwar systemisch.

LITERATUR

1. Wakefield D., Cunningham E. T. Jr., Pavesio C., Garweg J. G., Zierhut M. (2011). « Controversies in ocular toxoplasmosis ». *Ocul Immunol Inflamm* 19: 2–9.
2. Garweg J. G., Tappeiner C. (2011). « Differentialdiagnose der infektiösen posterioren Uveitis ». *Klin Monbl Augenheilkd* 228: 268–72.
3. Delair E., Latkany P., Noble A. G., Rabiah P., McLeod R., Brézin A. (2011). *Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis*. *Ocul Immunol Inflamm* 19: 91–102.
4. Vasconcelos-Santos D. V., Dodds E. M., Oréfice F. (2011). « Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular toxoplasmosis ». *Ocul Immunol Inflamm* 19: 171–9.
5. Commodaro A. G., Belfort R. N., Rizzo L. V., Muccioli C., Silveira C., Burnier Jr. M. N., Belfort Jr. R. (2009). « Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature ». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104: 345–50.
6. Garweg J. G., Scherrer J. N., Halberstadt M. (2008). « Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis ». *Br J Ophthalmol* 92: 1253–6
7. Bodaghi B., Touitou V., Fardeau C., Paris L., LeHoang P. (2012). « Toxoplasmosis: new challenges for an old disease ». *Eye (Lond)* 26: 241–4.
8. de-la-Torre A., Stanford M., Curi A., Jaffe G. J., Gomez-Marin J. E. (2011). « Therapy for ocular toxoplasmosis ». *Ocul Immunol Inflamm* 19: 314–20.
9. Soheilian M., Sadoughi M. M., Ghajarnia M., Dehghan M. H., Yazdani S., Behboudi H., Anisian A., Peyman G. A. (2005). « Prospective randomized trial of trimethoprim/ sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis ». *Ophthalmology* 112: 1876–82.
10. Stanford M. R., See S. E., Jones L. V., Gilbert R. E. (2003). « Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review ». *Ophthalmology* 110: 926–31.
11. Holland G. N., Lewis K. G. (2002). « An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis ». *Am J Ophthalmol* 134: 102–14.
12. Lum F., Jones J. L., Holland G. N., Liesegang T. J. (2005). « Survey of ophthalmologists about ocular toxoplasmosis ». *Am J Ophthalmol* 140: 724–6.
13. Torun N., Sherif Z., Garweg J. G., Pleyer U. (2008). « Diagnose und Behandlung der okulären Toxoplasmose: Ergebnisse einer Umfrage unter deutschen Augenärzten ». *Ophthalmologie* 105: 1023–8.
14. Iaccheri B., Fiore T., Papadaki T., Androudi S., Janjua S., Bhaila I., Foster S. C. (2008). « Adverse drug reactions to treatments for ocular toxoplasmosis: a retrospective chart review ». *Clin Ther* 30: 2069–74.
15. Khalili H., Soudbakhsh A., Talasaz A. H. (2011). « Severe hepatotoxicity and probable hepatorenal syndrome associated with sulfadiazine ». *Am J Health Syst Pharm* 68: 888–92.
16. Ramos Castrillo A. I., Tejada de Palacios P. (2004). « Stevens-Johnson's syndrome after treatment for ocular toxoplasmosis ». *Arch Soc Esp Oftalmol* 79: 569–72.
17. Mimoun G., Binaghi M., Albengres E., Chaine G., Koso M., Saiag P., Coscas G., Tillement J. P. (1988). « Stevens-Johnson syndrome and toxoplasmic choroiditis ». *Bull Soc Ophthalmol Fr* 88: 961–5.
18. Scherrer J., Iliev M. E., Halberstadt M., Kodjikian L., Garweg J. G. (2007). « Visual function in human ocular toxoplasmosis ». *Br J Ophthalmol* 91: 233–6.
19. Holland G. N. (2009). « Ocular toxoplasmosis: the influence of patient age ». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104: 351–7.

20. Lasave A. F., Díaz-Llopis M., Muccioli C., Belfort R. Jr., Arevalo J. F. (2010). « Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four month ». *Ophthalmology* 117: 1831–8.
21. Sobrin L., Kump L. I., Foster C. S. (2007). « Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis ». *Retina* 27: 952–7.
22. Kishore K., Conway M. D., Peyman G. A. (2001). « Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis ». *Ophthalmic Surg Lasers* 32: 183–92.
23. Soheilian M., Ramezani A., Azimzadeh A., Sadoughi M. M., Dehghan M. H., Shahghadami R., Yaseri M., Peyman G. A. (2011). « Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis ». *Ophthalmology* 118: 134–4.
24. Silveira C., Vallochi A. L., Rodrigues da Silva U., Muccioli C., Holland G. N., Nussenblatt R. B., Belfort R, Rizzo L. V. (2011). « *Toxoplasma gondii* in the peripheral blood of patients with acute and chronic toxoplasmosis ». *Br J Ophthalmol* 95: 396–400.
25. Contini C., Seraceni S., Cultrera R., Incorvaia C., Sebastiani A., Picot S. (2005). « Evaluation of a Real-time PCR-based assay using the lightcycler system for detection of *Toxoplasma gondii* bradyzoite genes in blood specimens from patients with toxoplasmic retinochoroiditis ». *Int J Parasitol* 35: 275–83.
26. Garweg J. G., Böhnke M., Körner F. (1996). « Restricted Applicability of the polymerase chain reaction for the diagnosis of ocular toxoplasmosis ». *Ger J Ophthalmol* 5: 104–108.
27. Winterhalter S., Severing K., Stammen J., Maier A. K., Godehardt E., Jousen A. M. (2010). « Does atovaquone prolong the disease-free interval of toxoplasmic retinochoroiditis? ». *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248: 1187–92.
28. Silveira C., Belfort R. Jr., Muccioli C., Holland G. N., Victora C. G., Horta B. L., Yu F., Nussenblatt R.B. (2002). « The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. » *Am J Ophthalmol* 134: 41–6.