



## TOXOPLASMOSE

Prof. Dr. med. Justus G. Garweg, Berner Augenklinik

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Toxoplasmose-Infektion ist die häufigste infektiöse Ursache einer Uveitis. Der Erreger, der Parasit *Toxoplasma gondii*, kommt überall auf der Welt vor. Bis zu 60-80% aller Menschen werden im Laufe ihres Lebens damit infiziert. Was zu der Ausbildung einer okulären Toxoplasmose (Retinochoroiditis) führt, ist nicht bekannt. Eine Sehbehinderung entsteht infolge der Makula-Beteiligung, welche bei der angeborenen Form häufiger vorkommt. Klinisch und laborchemisch lässt sich die Diagnose in maximal 4/5 der Fälle sichern, die angeborene und die erworbene Form lassen sich dabei in der Regel nicht unterscheiden. Die okuläre Toxoplasmose reaktiviert in etwa 60% der Fälle im Laufe des Lebens. Auslöser für Rezidive sind nicht bekannt, Rezidive können somit nicht verhindert werden.

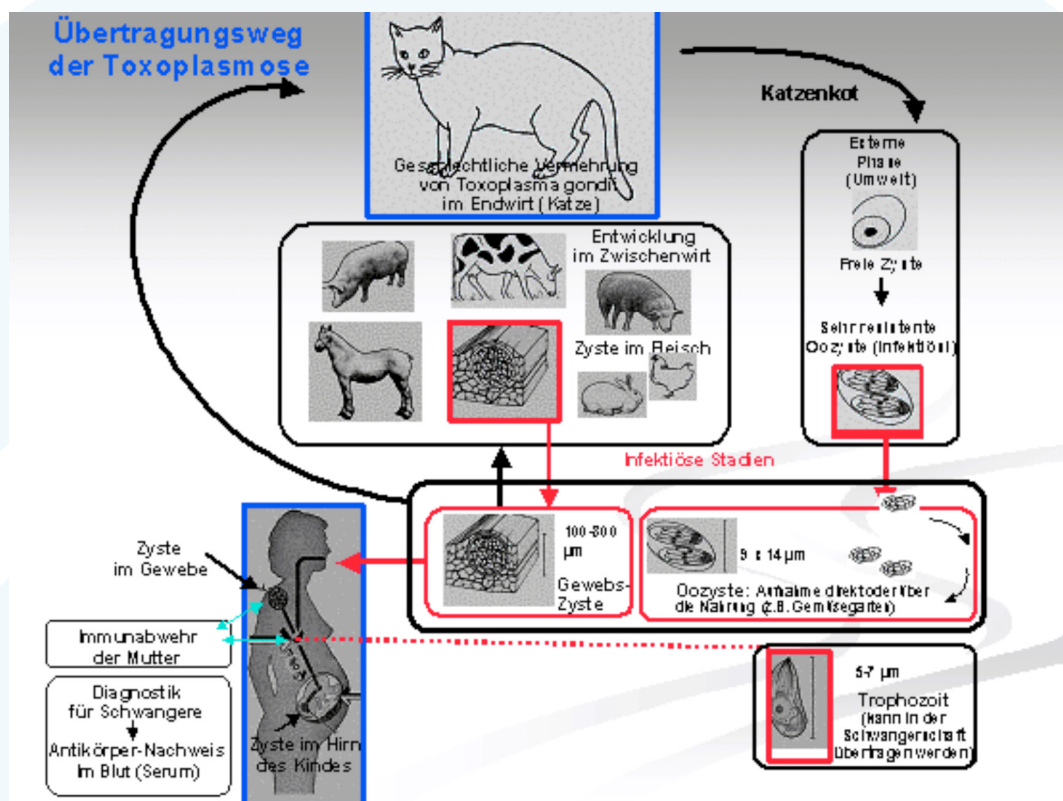
Eine Therapie zielt nicht primär auf eine schnellere Heilung, sondern auf eine Reduktion des Risikos von Rezidiven und die Verhinderung einer Mitbeteiligung der Makula ab. Es gibt zu wenige kontrollierte klinische Studien, um eine oder die andere Therapie zu bevorzugen. Alle Therapien, insbesondere die 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 Antibiotika-Therapie mindestens bei makulanahen Läsionen zu empfehlen. Bei der derzeitigen Kenntnislage sollte die Therapie-Entscheidung 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.

### ALLGEMEINES

*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,

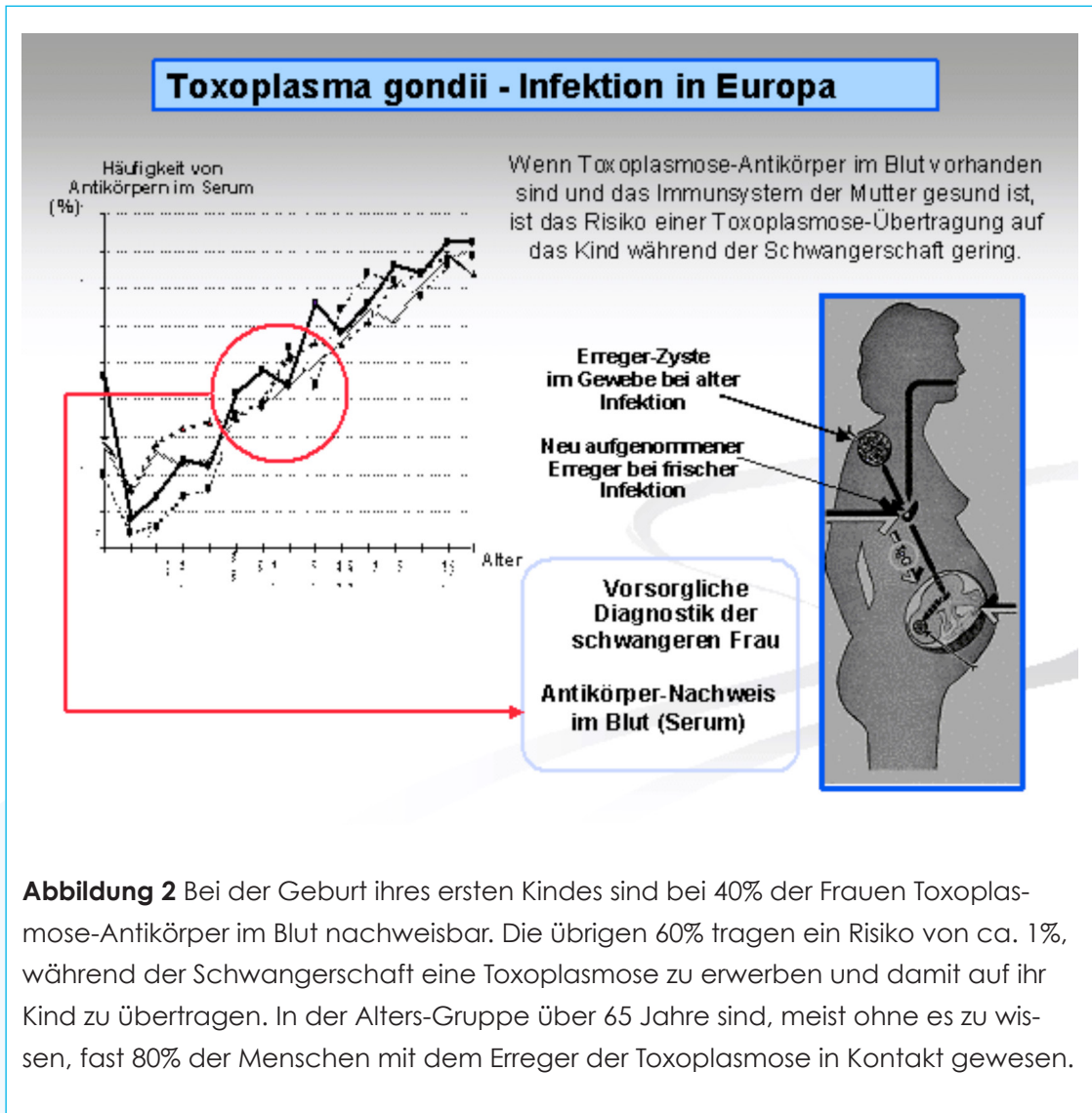
bemerken die Infektion kaum, da sie in der Regel bis auf eine leicht vielleicht vermehrte Ermüdbarkeit und Lymphknotenschwellungen kaum oder keine Symptome verursacht. Eine ernste Erkrankung ist nur sehr selten zu beobachten. Der Erreger ruht dann in Form von Gewebszysten lebenslang in fast allen Geweben 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 (Abbildung 1).



**Abbildung 1** Übertragungsweg der Toxoplasmose, schematisch dargestellt

Die zumeist unbemerkte Infektion 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 sich selbst noch nicht ausreichend schützen kann, so dass der Erreger sich in Gehirn und Augen ausbreiten und zu schweren Schäden führen kann (Abbildung 2).



### KONGENITALE ODER ERWORBENE OKULÄRE TOXOPLASMOSE?

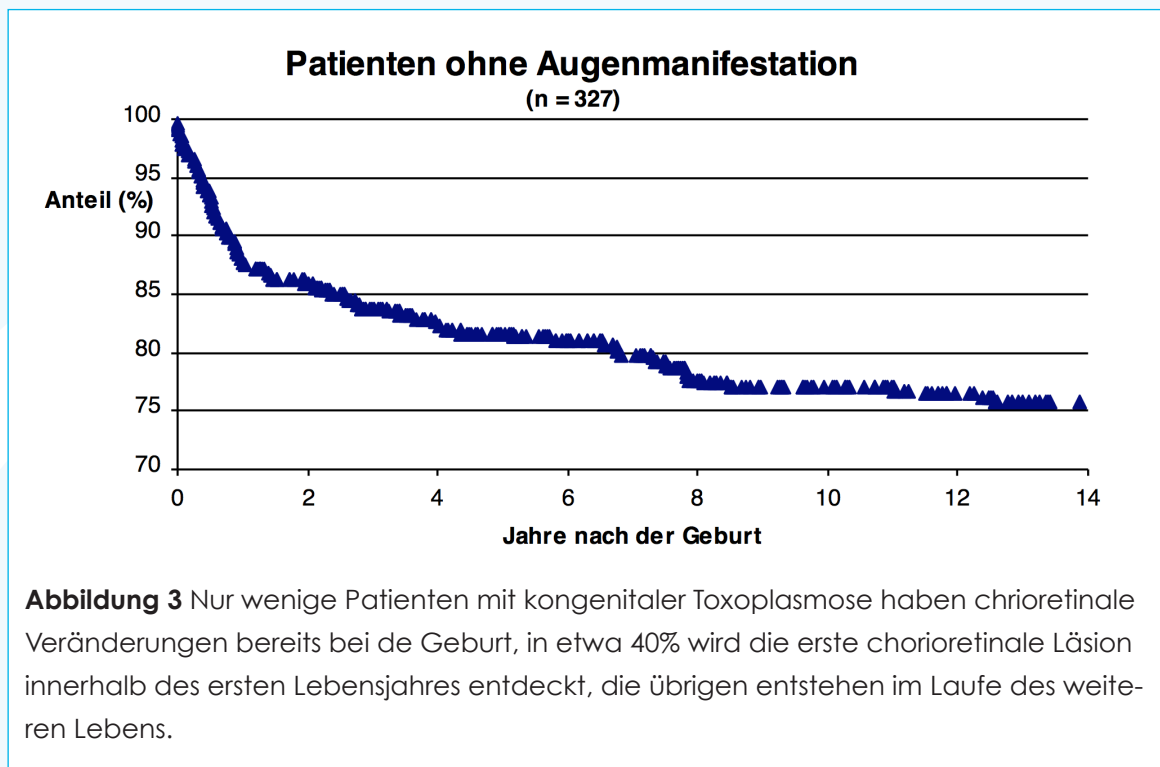
Bis zum Ende des Lebens ist ein Grossteil der Menschen Toxoplasmose-infiziert. Wenn zu Beginn der Schwangerschaft Antikörper im Blut der Mutter vorhanden sind, bedeutet das, dass die Infektion schon vor der Schwangerschaft im Körper war und das Immunsystem den Erreger kontrolliert. Damit ist das Kind vor einer Infektionsübertragung geschützt. Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr sind in Nord- und Mittel-Europa über die Hälfte der Frauen noch nicht infiziert, das heisst seronegativ. Damit haben sie theoretisch ein Risiko von etwas mehr als 1%, während einer Schwangerschaft eine Toxoplasmose zu erwerben. In etwa ein Drittel dieser Schwangerschaften wird die Infektion auf das Kind übertragen, das dann eine angeborene oder kongenitale Toxoplasmose entwickelt. Ob das Kind klinisch gesund oder schwerkrank ist bzw. im Laufe des Lebens Krankheitszeichen entwickelt, hängt von der Dauer der Schwangerschaft bei der Infektion des Kindes ab.

Die **vorsorgliche Diagnostik** der schwangeren Frau zur frühzeitigen Erkennung der von der Mutter nicht bemerkten Neu-Infektion ist vielerorts recht umstritten, da bisher eine Verbesserung der Prognose für das Kind durch frühzeitige Diagnostik und

Therapie nicht nachgewiesen ist, aber grundsätzlich mindestens deshalb zu empfehlen, um gegebenenfalls bereits früh, das heisst, noch während der Schwangerschaft die Infektion mit einer Therapie für Mutter und Kind behandeln zu können (siehe unten).

Etwa 75% der **kongenital infizierten Kinder** zeigen bei der Geburt keine Zeichen der Infektion. Bei Geburt findet man aber in immerhin 8% eine Augenbeteiligung und in 1% Verkalkungen im Gehirn. Schwerste Infektionen, die zum Kindstod führen, sind heute sehr selten. Die angeborene Infektion führt zur Besiedlung sämtlicher Gewebe, insbesondere auch der gesunden Netzhaut mit Gewebssystemen. Ein Entzündungsschub im Bereich der Augen entsteht irgendwann im Laufe des Lebens infolge des Aufplatzens der Gewebssysteme und der Freisetzung der Parasiten.

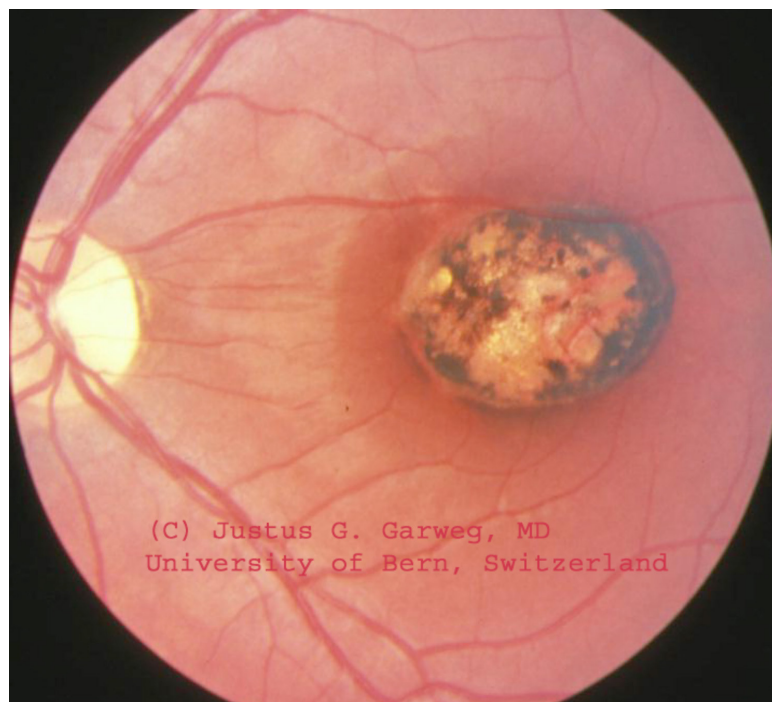
Vermutlich ist die **Aetiologie der okulären Toxoplasmose** für den klinischen Verlauf, insbesondere das Rezidiv-Verhalten, nicht von wesentlicher Bedeutung. Möglicherweise sind etwas mehr als die Hälfte der Fälle mit okulärer Toxoplasmose kongenital, ein Drittel oder mehr im späteren Leben erworben<sup>[1,2]</sup>. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur ein kleiner Teil der Patienten mit kongenitaler Toxoplasmose eine okuläre Beteiligung bereits nach der Geburt zeigen. Bei knapp der Hälfte der Kinder mit kongenitaler Toxoplasmose lässt sich eine Augenbeteiligung bis zum Ende des ersten Lebensjahres nachweisen, die übrigen entwickeln chorioretinale Läsionen erst im Laufe des weiteren Lebens (*Abbildung 3*<sup>[3]</sup>)



Eine **Unterscheidung zwischen erworbener und kongenitaler Toxoplasmose** ist sowohl klinisch als auch labortechnisch nicht sicher möglich<sup>[4]</sup>. Im Fall einer okulären Toxoplasmose ist diese Unterscheidung noch schlechter möglich, und wenn, dann auf der Basis

kombinierter Kammerwasser- und Serumanalysen<sup>[5-7]</sup>, mittels derer in unklaren Fällen die Diagnose in der Mehrzahl der Fälle gesichert werden kann.

Die kongenitale Toxoplasmose scheint häufiger als die erworbene **Symptome und Erkrankungen am Auge** zu verursachen. Die dann entstehende Entzündung des Augennieren (**Retinochoroiditis** (Abbildung 4) oder auch **Chorioretinitis** = Entzündung von Netz- und Aderhaut) stellt eine Bedrohung für das Sehen des betroffenen Auges dar. Denn wenn die Makula befallen ist, ist die Lesefähigkeit des Auges bedroht und kann verloren gehen. Eine direkte Beteiligung der Makula findet man bei bis zu 30% der angeborenen Toxoplasmose-Formen, und vermutlich deutlich seltener bei der erworbenen Augen-Toxoplasmose. Diese kann es sekundär zu einem Schielen führen.



**Abbildung 4** Typische Makula-Narbe am linken Auge eines 12-jährigen, sonst gesunden Jungen mit bekannter angeborener Toxoplasmose, die „nur“ die Augen betroffen hat. Durch die Narbe an der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) ist die Sehschärfe dieses Auges auf Finger-Zählen und Raumorientierung reduziert, das Gesichtsfeld aber normal.

#### OKULÄRE TOXOPLASMOSE UND REZIDIVE

Die Gründe, die zur **Reaktivierung** der in der Regel im Körper bereits vorhandenen, ruhenden Infektion führen, sind nicht bekannt<sup>[1,8]</sup>, 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<sup>[9,10]</sup>. 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. Da die Labors, die die Blutanalysen für Toxoplasmose routinemässig durchführen, nicht zwischen systemischer und Augeninfektion unterscheiden, ist auf den Resultaten praktisch immer die für eine System-Toxoplasmose richtige, aber für die okuläre Toxoplasmose falsche Interpretation der serologischen Resultate<sup>[7]</sup>. 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 Glaskörper-Trübungen auf. Ist jedoch die **Makula betroffen**, entsteht ein Zentralkotom 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 (*Abbildung 5*). Das Risiko für Rezidive ist aber grösser bei jüngeren Menschen sowie innerhalb der ersten zwei Jahre nach einer okulären Toxoplasmose<sup>[11]</sup>.



**Abbildung 5** Gleicher Patient wie Abbildung 3. Man erkennt an der Netzhaut des rechten Auges mehrere Narben, die zeigen, dass die Entzündung bereits mehrfach aktiv war (Rezidive). Der weiße, unscharfe Herd direkt neben der Makula stellt ein frisches Rezidiv dar, das dem Patienten bei noch recht guter Sehschärfe vor allem durch die Trübungen vor der Netzhaut aufgefallen ist.

Eine Beteiligung des zweiten Auges ist nicht ungewöhnlich, insbesondere, wenn Narben bereits vorhanden sind. Eine beidseitige Sehstörung ist heute aber sehr selten, und offensichtlich auch dadurch beeinflusst, ob während des ersten Lebensjahres des Kindes mit gesicherter Toxoplasmose eine Therapie durchgeführt wird. Wenn das zweite Auge keinen Herd in der Netzhaut-Mitte hat, ist das Risiko nochmals geringer. Aber auch bei einem Herd in der Netzhaut-Mitte kann für das zweite Auge bei rechtzeitiger Diagnose meist eine sehr gute Sehschärfe erhalten werden.

#### **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 **Therapie-Studien** zur Untersuchung des Therapie-Effektes von Antibiotica bei okulärer Toxoplasmose. Klar ist jedoch, dass eine Antibiotika-Therapie nicht zu einer Visusverbesserung führt<sup>[12]</sup>. 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<sup>[13]</sup>.

Den **Verlauf der einzelnen Episode** kann die Therapie nicht beeinflussen<sup>[14]</sup>, obwohl es klare theoretische Erwägungen für die Behandlung jedes Rezidivs gibt. Vermutlich

kann die Behandlung von Rezidiven zwar das funktionelle Ergebnis des einzelnen Rezidives nicht beeinflussen und die Parasitenzysten nicht eliminieren<sup>[15]</sup>, jedoch möglicherweise die Anzahl von Parasitenzyten in der gesunden Netzhaut reduzieren<sup>[16]</sup>, und damit indirekt die Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit von Rezidiven vermindern, obwohl dies klinisch wegen der erforderlichen Fallzahlen wohl kaum zu bestätigen ist<sup>[17]</sup>. Auf der Basis der publizierten Informationen aus tierexperimentellen Untersuchungen und bei **Fehlen kontrollierter klinischer Studien** informieren wir unsere Patienten über die therapeutischen Optionen (nichts, Antibiotica, Kombination von Antibiotica und Steroiden) und empfehlen eine alleinige antiparasitäre Therapie mit Sulfadoxin/Pyrimethamin (Fansidar®) über 6 Wochen, ergänzt durch Folsäure (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 6 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, sodass die klinische „Aktivität“ als immunologisch und nicht infektiös zu verstehen ist.

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<sup>[18]</sup>, wobei dessen Gültigkeit für unser europäisches Patientengut sicher noch der Bestätigung bedarf<sup>[12]</sup>. Derzeit sollte deshalb eine solche Prophylaxe nur für Risikopatienten und Risiko-Augen erwogen werden, ist dann aber sicherlich gerechtfertigt. Zu der Gruppe der Risikopatienten gehören Patienten mit Immundefekten, Chemotherapie insbesondere bei myeloproliferativen Erkrankungen, evtl. Patienten lateinamerikanischer Herkunft, unter Risiko-Augen versteht man in dem Zusammenhang Augen mit gutem Visus und Fovea-nahen 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<sup>[19]</sup>. 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<sup>[20]</sup>.

#### **THERAPIE WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT?**

Wegen des zwar geringen, aber folgenreichen 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 (Fansidar®) auch in der Frühschwangerschaft zu erwägen. Diese Therapie gilt in den meisten französischen und 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 10 Jahren sowohl insgesamt weniger als auch weniger schwere Organmanifestationen vorlagen.

## LITERATUR

1. Holland G. N. et al. «Reconsidering the Pathogenesis of Ocular Toxoplasmosis». *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 502–505.
2. Bosch-Driessen E. H. et al. «Recurrent Ocular Disease in Postnatally Acquired Toxoplasmosis». *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 421–425.
3. Garweg J. G. et al. «Kongenitale okuläre Toxoplasmose - Okuläre Manifestationen und Verlauf nach Frühdiagnostik der Infektion». *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005; 222: 721–727.
4. Yamamoto J. H. et al. «Discrimination between patients with acquired toxoplasmosis and congenital toxoplasmosis on the basis of the immune response to parasite antigens». *J Infect Dis* 2000; 181: 2018–2022.
5. Ongkosuwito J. V. et al. «Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection». *Am J Ophthalmol* 1999; 128:407–412.
6. Klaren V. et al. «Differences between intraocular and serum antibody responses in patients with ocular toxoplasmosis». *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 698–706.
7. Garweg J. G. et al. «Early aqueous humor analysis in patients with human ocular toxoplasmosis». *J Clin Microbiol* 2000; 38: 996–1000.
8. Vallochi A. L. et al. «Ocular Toxoplasmosis: More Than Just What Meets The Eye». *Scand J. Immunol* 2002; 50: 324–328.
9. Garweg J. G. et al. «Specific Antibody Levels in the Aqueous Humor and Serum of Two Distinct Populations of Patients with Ocular Toxoplasmosis». *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 287–295.
10. Garweg J. G. «Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis». *Parasite Immunol* 2005; 27: 61–68.
11. Garweg J. G. et al. «Recurrence Characteristics in European Patients with Ocular Toxoplasmosis». *Br J Ophthalmol* 2008 Jan 22; [Epub ahead of print]
12. Stanford M. R. et al. «Antibiotics for Toxoplasmic Retinochoroiditis. An Evidence-Based Systematic Review». *Ophthalmology* 2003; 110: 926–932.
13. Mc Auley, J. et al. «Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial». *Clin infect Dis* 1994; 18: 38–72.
14. Bosch-Driessen E. H. et al. «Ocular Toxoplasmosis: Clinical Features and Prognosis of 154 Patients». *Am J Ophthalmol* 2002; 109: 869–878.
15. Norose K. et al. «Effects of Sulfamethoxazole on Murine Ocular Toxoplasmosis in Interferon-gamma Knockout Mice». *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 265–271.
16. Tabbara K. F. et al. «Clindamycin effects on experimental ocular toxoplasmosis in the rabbit». *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 244–247.
17. Holland G. N. et al. «An Update on Current Practices in the management of Ocular Toxoplasmosis». *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 102–114.
18. Silveira C. et al. «The Effect of Long-term Intermittent Trimethoprim/Sulfamethoxazole Treatment on Recurrences of Toxoplasmic Retinochoroiditis». *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 41–46.
19. Damms T. et al. «Therapieergebnisse bei okulärer Toxoplasmose, ein Vergleich unterschiedlicher Therapieformen». *Ophthalmologe* 2003; 90: 737–741.
20. Bosch-Driessen E. H., Rothova A. «Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis». *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 858–60.