

4. Diskussion

4.1. Epidemiologie und Demographie

Weltweit sind schätzungsweise 30% der Bevölkerung mit *Toxoplasma gondii* infiziert [26], wobei es starke regionale Unterschiede gibt. Für Mitteleuropa wird eine höhere Seroprävalenz (bis zu 90% bei Frauen im gebärfähigem Alter in Frankreich) als in Großbritannien (23 - 33%) oder Skandinavien (12%) angegeben [28, 50]. Auch in Nordamerika, Südostasien und Ozeanien wurde eine geringere Seroprävalenz für Toxoplasmose ermittelt, während Lateinamerika und Äquatorialafrika ähnliche Durchseuchungsraten wie Mitteleuropa aufweisen [28].

So kann z.B. eine Erregerexposition bei 75% der 30- bis 40- jährigen Menschen in El Salvador gefunden werden. Demgegenüber liegt die Seroprävalenz in den USA bei 22,5% [51]. Die Prävalenz einer positiven Serologie beim Menschen steigt in der Regel mit jedem Lebensjahrzehnt um etwa 10% und erreicht bei 60- bis 65-jährigen bis zu 70% [30]. Insgesamt ist jedoch die Prävalenz von Toxoplasma-AK in den letzten Jahren stetig gefallen [52, 53]. In unserer Untersuchung beobachteten wir bei 84% unserer Kontrollgruppe einen positiven IgG-Ak-Titer, wobei das Durchschnittsalter unserer Kontrollgruppe bei 46 Jahren lag. Damit entspricht die Seroprävalenz in unserer Kontrollgruppe in etwa den für Mitteleuropa bekannten Zahlen.

Die Toxoplasma-Retinochorioiditis ist die häufigste Ursache der posterioren Uveitis. Etwa 30 bis 50% aller posterioren Uveitiden lassen sich auf eine Toxoplasmose zurückführen [35, 54]. In Sierra Leone (Westafrika) gilt die Toxoplasmeninfektion mit 43% als Hauptursache der Uveitis [34]. In den USA und Mitteleuropa schwanken die Angaben für den Anteil der Toxoplasma-Retinochorioiditis an der Uveitis posterior zwischen 16 bis 35% [55]. Der Anteil der Toxoplasma-Retinochorioiditis an allen Patienten mit einer Uveitis betrug in unserer Untersuchung 10%. Der Anteil der Toxoplasmose an der Uveitis posterior lag bei 23,3%. Die Toxoplasma-Retinochorioiditis war bei unseren Patienten die häufigste spezifische Ursache der posterioren Uveitis und vergleichbar mit den Ergebnissen anderer europäischer Untersuchungen [56, 57]. In den USA liegt der Anteil der Toxoplasmose mit 18%

deutlich niedriger als in Studien aus dem europäischen oder südamerikanischen Raum [2]. Dies bestätigt sich in der geringeren Seroprävalenz in den USA.

Das „lifetime“ Risiko, Symptome einer Toxoplasma-Retinochorioiditis zu entwickeln, wird in Großbritannien auf 18/100000 geschätzt. In Westafrika beträgt das Risiko 382/100000 [58]. Die Prävalenz der okulären Toxoplasmose wird in den USA auf etwa 0,6% geschätzt [36]. Eine Untersuchung in Südbrasilien zeigte dagegen eine Gesamtprävalenz von 17,7%. In Großbritannien beträgt die Inzidenz der symptomatischen Toxoplasma-Retinochorioiditis zwischen 0,3 und 0,8/100000/Jahr [37].

In der Literatur gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit einer okulären Toxoplasmose [18, 59]. Lediglich eine Untersuchung zeigte bei Frauen unter 30 Jahren eine 2,5-mal höhere Prävalenz einer aktiven Retinochorioiditis [60]. Der Anteil der weiblichen Patienten in unserer Untersuchung war mit 62% höher. Ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Unterschied bestand in unserer Untersuchung insbesondere in der Gruppe der 40 bis 50 jährigen Patienten.

Obwohl mehrere gut dokumentierte erworbene Fälle einer okulärer Toxoplasmose beschrieben wurden [61], publizierte Perkins 1973 eine Arbeit, worin er beschrieb, dass fast alle Toxoplasma-Retinochorioiditiden in Großbritannien Folge einer pränatalen Infektion sind [68]. Diese These wurde zur damaligen Zeit allgemein akzeptiert, in den letzten Jahren jedoch widerlegt. Man geht davon aus, dass ein Grossteil der Toxoplasma-Retinochorioiditiden erworben ist [62].

Da die Präsentation einer pränatalen und einer postnatalen Toxoplasmose Retinochorioiditis klinisch in der Regel nicht zu unterscheiden ist, kann der Infektionszeitpunkt nur bei Vorhandensein von Zeichen einer konnatalen oder erworbenen Infektion ermittelt werden [62]. Das Risiko, eine Retinochorioiditis aufgrund einer pränatalen Toxoplasmose zu entwickeln, beträgt bis zum 6. Lebensjahr 20% [63, 64, 65], wobei erste Läsionen auch in der Adoleszenz auftreten können [66]. Das Risiko, eine Retinochorioiditis 1 Jahr nach postnataler Infektion zu entwickeln, wurde auf 0,3% bis 0,7% geschätzt [67], möglicherweise liegt das Risiko aber auch bei bis zu 3% [68]. Geht man davon aus, dass eine konnatale Toxoplasmose ca. 1000-mal seltener als eine postnatal erworbene Infektion ist, so sind die häufigsten von den Ophthalmologen gesehenen Toxoplasma-Retinochorioiditiden Folge einer postnatal erworbenen Infektion [62].

Umweltfaktoren scheinen die Prävalenz der Toxoplasma-Retinochorioiditis zu beeinflussen. In London ist die Prävalenz einer symptomatischen okulären Toxoplasmose bei farbigen Patienten aus Westafrika höher als in der Allgemeinbevölkerung oder im Vergleich zu Patienten, die in Ostafrika geboren sind [37]. Dies lässt vermuten, dass geographischen und kulturellen Faktoren maßgebliche Bedeutung zukommt. In unserer Untersuchung war entsprechend der Bevölkerungsstruktur die Mehrheit der Patienten deutscher Herkunft, gefolgt von türkischen Patienten.

4.2. Klinische Befunde und Verlauf

Die okuläre Toxoplasma-Infektion manifestiert sich meistens in Form einer Retinochorioiditis. Die Retinochorioiditis ist eine nekrotisierende Entzündung von Netz- und Aderhaut, die von den inneren Schichten der Retina ausgeht [69]. Deswegen wird von einer Retinochorioiditis gesprochen, anstatt von einer Chorioretinitis. Die typische akute Toxoplasma-Retinochorioiditis stellt sich als ein grauweiß-gelblicher Herd mit unscharfer Begrenzung dar und hinterlässt nach dem Abheilen eine dunkel pigmentierte Narbe. Bei der juxtapapillären Retinochorioiditis befinden sich die Herde in Papillennähe. Auch eine durch Toxoplasmose verursachte Neuroretinitis wurde beschrieben [70]. In der Regel handelt es sich um einen einzelnen frischen Herd, oft angrenzend an eine alte Toxoplasma-Narbe. Multifokale entzündliche Herde werden insbesondere bei immungeschwächten, –supprimierten und älteren Patienten beobachtet und können in ausgeprägter Form schwierig von einer akuten Retinaneurose zu differenzieren sein [71]. Wir beobachteten bei keinem unserer Patienten eine Retinaneurose. Dies liegt möglicherweise daran, dass bei keinem unserer Patienten Immunschwäche oder –suppression vorlag. In dieser Patientengruppe sowie bei alten Patienten sind häufiger schwere Verläufe zu beobachten.

Viele verschiedene Komplikationen der Toxoplasma-Retinochorioiditis wie ein Augeninnendruckanstieg, eine Netzhautablösung, subretinale Neovaskularisationen oder Gefäßverschlüsse wurden beschrieben [39]. In unserer Untersuchung beobachteten wir als Komplikationen lediglich einen erhöhten Augeninnendruck. Andere Komplikationen am Auge wurden nicht beobachtet.

Das Auftreten einer aktiven Retinochorioiditis korreliert in verschiedenen Studien mit dem Alter [37, 39]. Die am häufigsten betroffenen Altersgruppen sind die Patienten in der 2. bis 4. Lebensdekade. Schon 1969 wurde ein Altersdurchschnitt bei Erstmanifestation von 25,3 Jahren berichtet. Auch neuere Untersuchungen weisen einen ähnlichen Alterdurchschnitt auf [58, 71]. Schwere Verläufe werden hingegen bei älteren Patienten mit okulärer Toxoplasmose beobachtet. So zeigten in einer Studie 22 von 34 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 67,1 Jahren ausgeprägte okuläre Veränderungen mit multifokalen Herden, protrahierten Verläufen oder grossen Herden von mehr als 3

Papillendurchmessern [72]. Wir beobachteten in unserer Untersuchung keine signifikant längere Beobachtungsdauer in der Gruppe der Patienten, die älter als 50 Jahre waren.

Befunde:

Die Toxoplasma-Retinochorioiditis zeichnet sich durch weiß-graue bis gelbliche, leicht erhabene, flauschige Entzündungsherde meist direkt neben einer alten retinochorioidale Narbe aus. Entzündungsherde findet man besonders häufig am hinteren Augenpol [1], meist innerhalb der großen Gefäßbögen im zentralen Fundusbereich [69]. Ein disseminierter Befall ist selten, meist treten fokale Herde auf. Sie greifen oft auf die Makula über. Die Ursache dafür ist noch ungeklärt. Bei 31 unserer Patienten waren die akuten Herde am hinteren Pol lokalisiert. Eine Beteiligung des Sehnerven in Form einer Papillitis oder Retrobulbärneuritis ist eher selten [73]. Wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Sehnerven kann es zu einer Optikusatrophie kommen. Wir beobachteten bei keinem unserer Patienten eine Papillitis. In einigen Fällen wird eine Perivaskulitis der retinalen Gefäße beobachtet, die durch Gefäßeinscheidungen und -verschlüsse zu einer Störung der Blut-Retina-Schranke und damit zu einer heftigen zellulären Reaktion des Glaskörpers führen kann [74].

Für die oft sehr ausgeprägte Vitritis scheint vor allem der Befall der inneren Netzhautschichten verantwortlich zu sein. Eine Vitritis beobachteten wir in unserem Kollektiv bei annähernd allen Patienten (95%). Jedoch nahm die Vitritis im Laufe der Erkrankung ab. Eine Vitrektomie wegen dichter Glaskörperinfiltration war bei keinem der Patienten notwendig. Eine Beteiligung der vorderen Augenabschnitte in Form von Hornhautpräzipitaten und einer mehr oder weniger ausgeprägten Iridozyklitis sind möglich [38]. 23% unserer Patienten hatten einen Vorderkammerreizzustand, wobei 3 der Patienten aufgrund der Schwere der Entzündung lokal mit Prednisolon-Augentropfen behandelt wurden.

Verlauf:

Die akute Entzündung klingt in der Regel innerhalb von 6 bis 12 Wochen ab. Durch die Proliferation des retinalen Pigmentepithels entstehen charakteristische dunkel pigmentierte Narben [69]. Chorioidale Neovaskularisationen können am Rand der retinochorioidalen Narben als Spät komplikationen auftreten [75]. Selten kann eine exsudative oder traktive Amotio retinae entstehen. Die Ursachen der Rezidiventstehung beim Immunkompetenten sind unbekannt. Die einzelnen Rezidive treten oft im Abstand von mehreren Jahren auf und sind nur selten an beiden Augen gleichzeitig zu finden. Die frischen Rezidivherde liegen meist als Satelliten direkt neben einer alten Narbe. Oft findet man sie nahe der Makula, wo sie das Sehvermögen akut gefährden [69].

Bei der Diagnose einer okulären Toxoplasmose steht das klinische Bild der Erkrankung im Mittelpunkt. Finden sich typische Entzündungsherde oder pigmentierte Narben im Sinne einer frischen bzw. abgelaufenen Retinochorioiditis, so kann die Diagnose klinisch relativ sicher gestellt werden. Der serologische Nachweis einer vorausgegangenen Toxoplasma-Infektion oder die Kammerwasseranalyse dienen in diesen Fällen der Bestätigung des ophthalmologischen Befundes. Da jedoch immer wieder Verläufe beobachtet werden, die klinisch nicht eindeutig sind und die Ursache schwerer Visusminderungen und irreversibler absoluter Skotome sein können, kommt der gezielten Infektionsdiagnostik eine besondere Bedeutung zu.

4.3. Diagnostik

Der serologische Nachweis einer Toxoplasma-Exposition ist ein weit verbreitetes diagnostisches Verfahren. Jedoch spielt dieser bei der Diagnostik der okulären Toxoplasmose eine untergeordnete Rolle. Aufgrund der hohen Durchseuchungsrate der Bevölkerung mit *Toxoplasma gondii* und den damit verbundenen häufigen positiven Befunden in der Serologie wird bei okulärer Toxoplasmose oft nur ein negatives Resultat zum Ausschluss einer Toxoplasmose verwendet. Eine positive Serologie ist hingegen nur selten zur Erhärtung der Diagnose einer Toxoplasmose heranzuziehen [76]. Außer dem Sabin-Feldman-Test eignen sich bei Verdacht auf okuläre Toxoplasmose der ELISA, der indirekte Immunfluoreszenztest und ein modifizierter direkter Agglutinationstest [77]. Bei isolierter Toxoplasma-Retinochorioiditis sind im Serum meist nur niedrige IgG-Titer bei negativen spezifischen IgM-Antikörpern nachweisbar, die eine vorausgegangene Infektion anzeigen [39]. Vermutlich wird das Immunsystem durch einen alleinigen okulären Herd nicht ausreichend stimuliert. Der Toxoplasma-IgM-Titer kann auch während der akuten Exazerbation einer Toxoplasmose-Retinochorioiditis sehr niedrig sein [42]. Wenn IgM- und IgG-Titer negativ sind, liegt bei Immunkompetenten höchstwahrscheinlich keine okuläre Toxoplasmose vor [60].

Unsere retrospektive Untersuchung bestätigt diese Erfahrungen. Lediglich 4 Patienten in der Kontrollgruppe waren serologisch negativ für IgG. Zwar wird in der akuten Entzündung dem Nachweis von IgM als Immunglobulin der Frühantwort stärkere Bedeutung beigemessen, jedoch war nur bei 5 von 74 unserer Patienten ein positiver IgM-Titer zu beobachten. Der serologische Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern muss als wenig aussagekräftig gewertet werden. Bei der Bewertung eines solchen Befundes muss die unterschiedliche Durchseuchung der Normalbevölkerung beachtet werden [78]. Auch ist zu berücksichtigen, dass wir den Serum-Titer nicht im Verlauf untersucht haben, da ein signifikanter Anstieg des Serum-Titers zum Teil erst nach Wochen eintritt und sich damit die Diagnosestellung verzögert. Andererseits könnte bei länger zurückliegender Infektion ein signifikanter Titeranstieg ausbleiben und zu einem falsch negativen Resultat führen. Unberücksichtigt blieb in unserer Untersuchung die Titer-Höhe, der zur Beurteilung des Aktivitätsgrades eine Bedeutung beigemessen wird [42].

Die Zahl atypischer Verläufe hat insbesondere bei älteren und immunschwachen Patienten zugenommen, so dass die Diagnosestellung nicht immer einfach ist [72]. Auch unsere Umfrage spiegelt dies wider. Nur eine kleine Zahl von Kollegen stellt die Diagnose alleine anhand der Klinik. Serologische Untersuchungen werden noch immer zur Diagnosesicherung genutzt. Überraschend ist, dass sich ein Grossteil (59%) der Kollegen auf den Nachweis von IgM-Ak bzw. den Antikörper-Titeranstieg (41%) stützt. Dies widerspricht den bisherigen publizierten Erfahrungen [71, 79]. Wenig überraschend ist, dass nur wenige Kollegen routinemässig eine Kammerwasseranalyse durchführen. Gründe hierfür könnten ein erhöhter technischer und organisatorischer Aufwand sowie Laborvoraussetzungen sein. Interessanter Weise wird sofern eine Kammerwasseranalyse erfolgt, die Diagnostik vor allem als PCR durchgeführt. Hierbei wird vermutlich die diagnostische Sensitivität überschätzt [80]. Der Nachweis von IgA-Ak, der sich als zuverlässiger serologischer Parameter erwiesen hat, wird hingegen seltener zur Diagnosesicherung herangezogen.

Die Kammerwasser-Untersuchung zählt bisher nicht zu den Routinemethoden der Toxoplasmosedagnostik. Mit Hilfe des ELISA lassen sich im Kammerwasser Antikörper gegen Toxoplasmen nachweisen. Die lokale Antikörper-Synthese führt zu höheren Konzentrationen im Kammerwasser im Vergleich zum Serum. Parallel zur Kammerwasser-Untersuchung wird daher auch eine Antikörper-Bestimmung im Serum durchgeführt. Zur Abgrenzung einer lokalen Antikörper-Bildung von einer entzündungsbedingten unspezifischen Störung der Blut-Retina- bzw. Blut-Kammerwasser-Schranke kann der Goldmann-Witmer-Koeffizient genutzt werden [44]. Er dient zur Bestimmung der intraokularen Antikörper-Synthese und berücksichtigt den unterschiedlichen Antikörper-Gehalt von Blutplasma und intraokularen Flüssigkeit. Bei einem Wert von 3,0 gilt die Diagnose in der Regel als gesichert [81, 82]. Die Bestimmung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten ist nur im akuten Stadium sinnvoll, weil der Wert im entzündungsfreien Intervall abfällt. Wir verwendeten eine modifizierte Mikro-ELISA Methode [49], um eine spezifische lokale Antikörperproduktion nachzuweisen. Diese zeigte in früheren Untersuchungen auch bei intraokularen Entzündungen anderer Genese eine hohe Sensitivität und Spezifität [83] und hat den Vorteil, bei geringem Probevolumen eine Bestimmung mehrerer Antikörper zu gestatten. Unsere Untersuchung zeigt, dass die Kammerwasseruntersuchung bei der

Diagnose einer intraokularen Toxoplasma-Infektion eine diagnostische Maßnahme mit hohem Aussagewert ist. Die Sensitivität lag für die Kammerwasseranalyse bei 93% und die Spezifität bei 92%.

Bei 2 Patienten der Vergleichsgruppe wurde eine intraokulare Antikörpersynthese beobachtet. Dies ist möglicherweise auf eine polyklonale Aktivierung von B-Lymphozyten, zurückzuführen, welche eine stärkere intraokulare Antikörperproduktion verursachen kann und auch in anderen Studien beobachtet wurde [83]. Bei einem dieser beiden Patienten war die Diagnose einer Fuchs-Heterochromie-Zyklitis gestellt worden. Eine Assoziation zwischen der Fuchs-Heterochromie-Zyklitis und *Toxoplasma gondii* wurde beschrieben und Toxoplasmose als mögliche Erreger für diese Form der Iridozyklitis diskutiert [84]. Es zeigte sich bei 5 Patienten ein falsch negatives Ergebnis für die Kammerwasseranalyse. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Kammerwasseranalyse nur bedingt anwendbar ist für Patienten, die an einer schweren Blut-Retina-Schrankenstörung leiden oder aber der Zeitpunkt der Punktion liegt bei einer frischen Infektion vor der Ausbildung einer humoralen Immunantwort, so dass ein falsch negatives Ergebnis resultiert. Hier kann eventuell die PCR-Analyse durch den direkten Nachweis der Erreger-DNA überlegen sein. Die PCR Amplifikation des B1 Gens wurde erfolgreich auch zum Nachweis der okulären Toxoplasmose angewandt. Vergleicht man diese mit unserer Methode der Antikörperbestimmung, lassen sich für beide Verfahren Vor- und Nachteile benennen. Wichtig scheint hierbei das Zeitintervall zwischen Infektion und der Punktion zu sein [85]. Während in der Frühphase der Infektion wahrscheinlich die PCR- Methode überlegen ist, so scheint im weiteren Verlauf der Entzündung die Bestimmung der Antikörper vorteilhafter zu sein [86]. Die PCR beinhaltet einen höheren technischen Aufwand und erscheint störanfälliger. Insbesondere Kontaminationen sind problematisch, die häufiger zu falsch positiven Ergebnissen führen können. Die Kammerwasser-PCR weist bei der okulären Toxoplasmose eine hohe Spezifität auf. Ihre Sensitivität liegt jedoch nur bei etwa 30%. Somit muss mit etwa 70% falsch negativen Ergebnissen gerechnet werden [87]. Auch bei AIDS-Patienten mit Retinochorioiditis zeigte die PCR aus Kammerwasser bzw. Glaskörperflüssigkeit eine geringe Sensitivität [88]. Auch mehrere andere Untersuchungen bei Immunkompetenten zeigten, dass die PCR-Untersuchung der Kammerwasserflüssigkeit bei der Toxoplasmose-Infektion des Auges zwar eine hohe Spezifität, aber eine nur geringe Sensitivität besitzt [87]. Eine deutlich höhere Sensitivität wurde bei der PCR-Untersuchung von Glaskörper auf *Toxoplasma gondii*

beobachtet [89]. Die Glaskörperpunktion ist jedoch komplikationsreicher als die Vorderkammerpunktion. Insgesamt ergänzen sich die Antikörperuntersuchung und die PCR-Analyse abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, dem Untersuchungszeitpunkt sowie dem Immunstatus der Patienten [88].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Kammerwasseruntersuchung bei der okulären Toxoplasmose einen höheren Aussagewert gegenüber der Serumuntersuchung besitzt [76]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um eine invasive Methode handelt, bei der Nutzen und Risiken gegeneinander abgewogen werden müssen. Wir beobachteten bei unseren Patienten keine Komplikationen, dennoch sollte die Kammerwasserpunktion nur mit kritischer Indikationsstellung erfolgen.

4.4. Therapie

Prinzipiell ist es schwierig die Wirksamkeit einer Therapie zur Behandlung der okulären Toxoplasmose zu beurteilen beziehungsweise verschiedene Therapien miteinander zu vergleichen. Dies liegt zum einen daran, dass es sich bei der Toxoplasma-Retinochorioiditis um eine selbstlimitierende Erkrankung handelt und zum anderen an dem variablem Schweregrad der Entzündung. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Studien zur Therapie der Toxoplasma-Retinochorioiditis unterschiedlich angelegt sind und dadurch nur bedingt vergleichbar sind. Somit gibt es hinsichtlich der Therapie der okulären Toxoplasmose keinen Konsens. Eine Reihe verschiedener Antibiotika werden mit oder ohne Kombination mit systemischen Steroiden angewandt. Bisher gibt es keine Bestätigung dafür, dass eine medikamentöse Therapie der Toxoplasma-Retinochorioiditis die Abheilung der Entzündungsherde fördert oder das Auftreten von Rezidiven verhindert [38]. Daher gibt es weder Empfehlungen zur Wahl des Medikamentes noch zur Indikation einer systemischen Therapie bei der Toxoplasma-Retinochorioiditis. Dies führt zur Anwendung einer Reihe von verschiedenen Medikamenten mit unterschiedlichen Indikationen zur Behandlung der Toxoplasmose. Dies spiegelt sich auch in unserer Umfrage wider:

So behandeln 13 von 29 befragten Kollegen (45%) alle Patienten mit einer okulären Toxoplasmose unabhängig von der Schwere der okulären Entzündung oder spezifischen Kriterien. Die übrigen befragten Ophthalmologen berücksichtigen dagegen die individuelle Situation und den Schweregrad der Entzündung. Als Faktoren, die Einfluss auf die Therapie nehmen sind insbesondere die Lokalisation der Retinochorioiditis, eine Glaskörperbeteiligung und der Immunstatus des Patienten benannt worden. Generell behandeln alle der befragten Ophthalmologen alle Patienten, die immunsupprimiert sind oder eine visusbedrohende Entzündung am hinteren Pol haben. Als die Therapie der ersten Wahl wurde in unserer Umfrage die Kombination von Pyrimethamin und Sulfadiazin (45%) vor Clindamycin (34%) genannt. Andere seltener angegebene Medikamente der ersten Wahl waren die Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Azithromycin und Atovaquon. Auch in der Umfrage unter amerikanischen Ophthalmologen von 2001 war Pyrimethamin (65%) das am häufigsten angewandte Antibiotikum zur Therapie der okulären Toxoplasmose. Andere häufig eingesetzte Medikamente waren Sulfadiazin (54%), Clindamycin (42%) und

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (28%) [48]. Von 24 genannten Therapie-Regimen bestanden 8 aus einer Monotherapie und 2 aus einem kommerziell erhältlichen Kombinationspräparat. 74% der befragten US-Kollegen wandten eine Mehrfachtherapie an. Am häufigsten wurde die Kombination aus Pyrimethamin, Sulfadiazin und Prednison (29%) durchgeführt. Dies entspricht in etwa unseren Umfrageergebnissen unter deutschen Uveitis-Spezialisten. Jedoch ist die Monotherapie mit Clindamycin in Deutschland (34%) im Gegensatz zu den USA (10%) eine häufiger angewandte Therapie.

Die Ergebnisse der amerikanischen Umfragen aus den Jahren 1991 und 2002 deuten darauf hin, dass sich die Therapie in Richtung einer aggressiveren Behandlung verändert hat. Die Zahl der Ophthalmologen, die jeden Patienten mit Toxoplasmose Retinochorioiditis behandelten, hat sich verdoppelt. Erstaunlicher Weise wird in Deutschland ein noch aggressiveres Regime gewählt. In unserer Umfrage behandeln 45% der befragten Augenärzte alle Patienten unabhängig vom Entzündungsgrad. Ebenso wie in den USA behandeln alle befragten Ophthalmologen eine visusbedrohende Läsion.

Eine systematische Aufarbeitung der Literatur nach „evidence-based“ Kriterien hat lediglich 3 prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Untersuchungen zur Therapie der okulären Toxoplasmose ergeben [90]. Keine dieser 3 Veröffentlichungen konnte die Wirksamkeit einer Kurzzeittherapie für die akute Retinochorioiditis zeigen [91, 92, 93]. Dies sollte jedoch nicht als mangelnde Wirksamkeit der Therapie interpretiert werden. Es gibt Beobachtungen, die für eine Wirksamkeit der Therapie sprechen. So zeigte eine nicht randomisierte Untersuchung, dass eine Behandlung mit Pyrimethamin und Sulfadiazin zu einer Abnahme der Größe der Läsion im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe führt [47]. Insbesondere tierexperimentelle Untersuchungen zeigen eine Wirksamkeit der antiparasitären Behandlung mit signifikanter Abnahme der Mortalität und Abnahme von Zysten im Tiermodell [101, 107]. Eine Reihe von retrospektiven, klinischen Untersuchungen zeigen die Wirksamkeit verschiedener Antibiotika zur Behandlung der Toxoplasma-Retinochorioiditis auf [47,94, 95, 91, 92, 103, 104, 106].

Wie oben bereits erwähnt, ist die am häufigsten angewandte Therapie einer visusbedrohenden okulären Toxoplasmose die Kombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin [48]. Jedoch führt die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen bei bis zu

25% der Patienten zum Abbruch der Therapie [47], so dass alternative Therapien notwendig sind.

Clindamycin ist eine therapeutische Option, die einige Vorteile hat. So konnte in tierexperimentellen Untersuchungen eine gute okuläre Penetration des Medikamentes nachgewiesen werden. Bereits nach einer einmaligen intramuskulären Injektion an Kaninchen konnten wirksame Dosen auch nach 24 Stunden in der Chorioidea, der Iris und der Retina gemessen werden [96]. Die intraokulare Diffusion von anderen Wirkstoffen scheint dagegen geringer zu sein [97, 98]. Zudem reduziert Clindamycin im Tierversuch signifikant die Zahl der Gewebszysten in der Netzhaut [100].

Ein weiterer wesentlicher Vorteil gegenüber der Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin besteht in der geringeren Nebenwirkungsrate. Bekannt sind gelegentliche gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Clindamycin. Selten kann eine pseudomembranöse Colitis zu Komplikationen führen [94]. Sie beginnt typischerweise etwa 4 bis 9 Tage nach Therapiebeginn mit blutiger Diarrhö. Allergische Hautreaktionen werden ebenfalls als Nebenwirkung beschrieben. Blutbildveränderungen im Sinne einer Myelosuppression sind selten.

Der exakte Mechanismus der Wirkung von Clindamycin bei der Toxoplasmose ist bislang nicht sicher bekannt. Clindamycin ist ein semisynthetisches Antibiotikum, das aus einer Streptomyces-Art entwickelt wurde und die ribosomale Proteinsynthese hemmt. In-vitro Untersuchungen zeigten, dass die Parasiten trotz Behandlung mit Clindamycin neue Zellen infizieren und Vakuolen in den neu infizierten Zellen bilden. Jedoch ist die Replikation in diesen Zellen unter Therapie mit Clindamycin deutlich verlangsamt [99]. Auch eine signifikante Reduktion von Toxoplasmose-Zysten konnte an Kaninchen beobachtet werden [100]. Zusätzlich steigt die Überlebensrate von Mäusen, die systemisch mit *Toxoplasma gondii* infiziert wurden und mit Clindamycin behandelt wurden im Vergleich zu nicht behandelten Mäusen [101].

Wir behandelten unsere Patienten mit Clindamycin, da neben den beschriebenen Vorteilen eine im Vergleich zu anderen Therapieschemata geringe Nebenwirkungsrate bekannt ist.

Bislang hat es nur vereinzelt klinische Untersuchungen zur Therapie der Toxoplasma-Retinochorioiditis mit Clindamycin gegeben. Eine Studie aus dem Jahr 1983 hat bei 17 Toxoplasmose-Patienten die Therapie mit Clindamycin in Kombination mit Steroiden, bei 4 Patienten die alleinige Behandlung mit Clindamycin und bei weiteren 5 Patienten die Kombinationstherapie mit Clindamycin, Sulfadiazin und Steroiden untersucht. Bis

auf 2 Patienten mit großen retinochorioidalen Herden zeigten alle Patienten eine deutliche Befundverbesserung schon nach 2 Wochen. Es wurden lediglich 2 Rezidive in der Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 3 Jahren (18 Monate bis 7 Jahre) dokumentiert [94].

Eine mögliche Wirksamkeit von Clindamycin wurde ebenfalls von einer weiteren Arbeitsgruppe veröffentlicht. Dabei wurde unter der Behandlungen mit Clindamycin als Monotherapie (7 von 17 Patienten) und in Kombination mit Sulfadiazin (10/17) eine Befundverbesserung beobachtet [95].

Auch intravitreale Injektionen von Clindamycin und Dexamethason scheinen bei der akuten Toxoplasma-Retinochorioiditis effizient zu sein [102].

Wir haben in unserer Untersuchung die größte Zahl von Patienten, die wegen einer okulären Toxoplasmose mit Clindamycin therapiert wurden, eingeschlossen. Unter der Therapie mit Clindamycin kam es zu einer deutlichen Abnahme des Reizzustandes. Der Visus ist bei 3 unserer Patienten abgefallen. Der mittlere Gesichtsfelddefekt nahm im Durchschnitt um 2 dB ab. Die Behandlungsdauer bis zur deutlichen Abgrenzung des frischen Infiltrates betrug dabei im Durchschnitt 6,8 Wochen. Ähnlich lange Therapieanwendungen zeigten Publikationen die die Wirksamkeit von Pyrimethamin in Kombination mit Sulfadiazin untersuchten [103]. Nur 3,8% unserer Patienten sprachen nicht auf die Therapie mit Clindamycin an und zeigten eine Persistenz der Entzündung. Diese Patienten wurden zusätzlich mit einem weiteren Antibiotikum behandelt. Da es sich bei unserer Untersuchung um eine retrospektive Arbeit ohne Kontrollgruppe handelt, sind die Daten hinsichtlich des Therapieeffektes von Clindamycin nur eingeschränkt verwertbar.

Für eine Reihe weiterer Medikamente wurde eine Wirksamkeit zur Behandlung der okulären Toxoplasmose berichtet. Eine prospektive, kontrollierte, nicht randomisierte Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin im Vergleich zur Kontrollgruppe die retinochorioidalen Herde verkleinern kann und kleinere Narben hinterlässt [47]. Trotz Gabe von Folsäure-Präparaten musste bei 26% der Patienten die Therapie wegen der Nebenwirkungen abgebrochen werden [47]. Weitere viel versprechende Antibiotika zur Behandlung der Toxoplasmose Retinochorioiditis sind Azithromycin und Atovaquon. Eine Untersuchung zeigt für 11 immunkompetente Retinochorioiditis-Patienten, die mit Azithromycin behandelt wurden, gute Erfolge. Es traten keine systemischen Nebenwirkungen auf. Allerdings hatte auch Azithromycin keinen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven [104].

Atovaquon weist auch in hoher Dosierung eine gute Verträglichkeit auf [105, 106]. Tierexperimentell konnte für Atovaquon eine Wirkung auf die Zysten festgestellt werden [107]. Am Menschen ließ sich diese jedoch noch nicht zweifelsfrei nachweisen. Eine Wirksamkeit mit Visusanstieg oder –stabilisierung konnte für alle 17 Patienten, die im Rahmen einer prospektiven Untersuchung Atovaquon erhielten, nachgewiesen werden. Lediglich 1 Patient musste die Therapie wegen einer Gastritis absetzen [108].

Die Anwendung von Steroiden zur Therapie der Toxoplasma-Retinochorioiditis wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Die Wirkungen der Steroide auf das Immunsystem sind komplex und bislang nicht vollständig geklärt. Ihre antientzündlichen und immunsuppressiven Effekte lassen sich hauptsächlich auf die Hemmung der Kommunikation unter den Leukozyten, die für die Produktion und die Wirkung der Zytokine verantwortlich ist, zurückführen. Steroide hemmen in niedrigen Dosen die Exsudation von Plasma und die Akkumulation von Leukozyten an den Ort der Entzündung und schwächen die zelluläre Immunantwort. Dadurch beeinflussen sie die Interleukin-2 (IL-2) und Interferon- γ -Produktion (INF- γ) der T-Zellen, den Effekt von INF- γ auf Makrophagen und die Interaktion von IL-2 mit seinem Rezeptor auf aktivierten T-Zellen. Um die Bearbeitung und Präsentation von Antigenen durch Monozyten und Makrophagen zu hemmen, sind höhere Dosen erforderlich. Auch die natürliche Funktion der Killerzellen und die Freisetzung des Tumornekrosefaktors durch aktivierte Makrophagen werden erst durch höher dosierte Steroide beeinträchtigt. Die eingeschränkte Leukozytenfunktion wirkt der intrazellulären Parasitenzerstörung entgegen und kann zu einer ungehemmten Replikation der Parasiten führen [41]. Letzteres ließ sich auch in Tiermodellen bestätigen. So führte eine Steroidbehandlung bei Mäusen im Vergleich zu nicht behandelten Mäusen zu einer Persistenz von freien Parasiten sowie Zysten im Gehirn und in der Lunge und erhöhte somit die Letalitätsrate [109, 110]. Im Gegensatz hierzu hat man bei steroidbehandelten Kaninchen mit okulärer Toxoplasmose lediglich eine umschriebene retinale Entzündung mit normalen Netzhautarealen beobachten können, wohingegen die Netzhaut bei Kaninchen, die nicht mit Steroiden behandelt wurden, vollständig destruiert war [111].

Leider gibt es keine gut strukturierten klinischen Untersuchungen zur Wirkung von systemischen Steroiden als Monotherapie oder in Kombination mit Antibiotika bei der Toxoplasma-Retinochorioiditis. Bei den meisten Publikationen handelt es sich um Fallberichte. So zeigte eine Untersuchung, dass sich die Entzündungsdauer und die Rezidivhäufigkeit für 10 Patienten, die eine niedrig dosierte Monotherapie mit Steroiden

erhielten, nicht signifikant von der Gruppe (n=10) unterschied, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden [93].

In einem Review-Artikel wurde dagegen der fulminante Verlauf einer Entzündung unter einer Monotherapie mit Steroiden untersucht. Die Autoren berichten über 10 eigene Patienten sowie 16 in der Literatur beschriebene Patienten. 19 von 26 Patienten (73%) hatten einen ausgeprägten Entzündungsverlauf mit einem Endvisus von $< 0,1$. Die Autoren haben bei 4 von 10 ihrer Patienten ein Rezidiv der Retinochorioiditis im weiteren Verlauf beobachtet. Angaben zur Rezidivhäufigkeit bei den in der Literatur beschriebenen Patienten waren nicht bekannt. Die Autoren konnten keine Korrelation zur Dosierung (20 bis 150 mg /Tag) der Steroide und einem fulminanten Verlauf der Entzündung feststellen [41]. Obwohl die Toxoplasma-Retinochorioiditis vorwiegend in der 3. bis 4. Lebensdekade auftritt, waren 61% der Patienten in dieser Untersuchung älter als 50 Jahre. Die Autoren führen diese fulminanten Entzündungsverläufe auf eine geschwächte Immunabwehr im Alter zurück [41].

Die meisten anderen Untersuchungen zur Therapie der Toxoplasmose Retinochorioiditis haben die Wirksamkeit von Antibiotika alleine oder in Kombination mit Steroiden verglichen. Hier zeigten sich, wie auch bei unseren Patienten, keine Unterschiede hinsichtlich der Entzündungsdauer und dem Auftreten von Nebenwirkungen in beiden Gruppen [94, 78]. Wir haben bei 66 der 104 (69%) Patienten zusätzlich systemische Steroide angewandt. Die systemische Gabe von Steroiden in Kombination mit einem Antibiotikum führte zu keiner signifikanten Verkürzung der Therapiedauer und zu keiner Verbesserung des Visus. Es traten unter der Kombinationstherapie keine schwerwiegenden okulären Komplikationen auf. Jedoch stieg bei 3 Patienten nach Gabe von Steroiden der Augeninnendruck im Verlauf an. Systemische Nebenwirkungen wurden bei unseren Patienten nicht beobachtet.

Insgesamt ist man sich in der Literatur einig, dass eine systemische Behandlung mit Steroiden nur unter Antibiotika-Schutz erfolgen sollte. Eine Therapie mit Steroiden wird vorwiegend bei einer zentralen Läsion am hinteren Pol in Nähe der Makula oder der Papille und bei einer ausgeprägten Vitritis durchgeführt [48].

Dies zeigt auch unsere Umfrage unter Uveitis-Spezialisten in Deutschland. Die Nähe des entzündlichen Herdes an der Makula oder an der Papille stellt für fast alle der befragten Kollegen (97%) eine Indikation für eine ergänzende Therapie mit Steroiden dar. 28% der befragten Ophthalmologen verwenden unabhängig von der Klinik sogar stets bei allen immunkompetenten Patienten mit okulärer Toxoplasmose systemisch

Steroide. In den USA liegt der Anteil bei 17%. Die übrigen Ophthalmologen gaben an, dass sie die Entscheidung über eine systemische Therapie abhängig von Patienteneigenschaften, Charakteristika der Läsion und Schwere der Entzündung treffen [48].