

103 Toxokariosis

103.1 Klinisches Bild

Der Toxokariosis werden 3 Krankheitsbilder zugeordnet:

- Die okuläre Toxokariosis (Okuläre Larva migrans – OLM) bei Augenbefall,
- Die Larva migrans viszeralis (LMV),
- In der angloamerikanischen Literatur als „covert“ oder „common“ (verdeckte) Toxokariosis bezeichnete Verlaufsform.

Die vor allem im Kindesalter beobachtete Larva migrans viszeralis ist durch Fieber, Hepatosplenomegalie, abdominale Schmerzen, Pneumonie und ausgeprägte Eosinophilie charakterisiert. Abhängig vom Organbefall wurden Myokarditis und eosinophile Meningoenzephalitis mit entsprechenden Symptomen beschreiben. Mit Abstand am häufigsten aber ist die Larvenwanderung asymptomatisch oder es treten nur einzelne, unspezifische Symptome auf, die spontan sistieren, sodass keine weitere Abklärung durchgeführt wird.

Der Augenbefall mit Larven wird ebenfalls überwiegend bei Kindern beobachtet, tritt in 90% einseitig auf und ist eine seltene Ursache von einseitigem Visusverlust. Typischerweise entstehen ein oder mehrere periphere oder zentrale eosinophile Granulome, anderen fokale Läsionen der hinteren Augenabschnitte (posteriore Uveitis, Chorioretinitis, Papillitis) oder es besteht eine Endophthalmitis. Die Granulome imponieren als retinale Raumforderung und müssen daher mittels Bildgebung von einem Retinoblastom abgegrenzt werden.

Der „versteckten“ Toxokariosis werden Husten, abdominale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schlaf- und Befindungsstörungen zugeordnet bei Nachweis von Antikörpern gegen *Toxocara* spp. mit oder ohne Eosinophilie. In Anbetracht von Kreuz- und unspezifischen Reaktionen in der Immundiagnostik und des extrem seltenen Nachweises von Larven, um die Spezifität der bisher auch in Studien verwendeten Immundiagnostik zu verifizieren, bleibt die Zuordnung von o. a. Symptomen bei positiver Serologie zu einem Krankheitsbild fraglich.

103.2 Ätiologie

Larven des Hunde- und selten des Katzenspulwurms (*Toxocara canis*, *Toxocara cati*).

103.3 Epidemiologie

Die Krankheit kommt weltweit vor und betrifft vor allem junge Kinder. Bis zu 7% der Kinder in Deutschland haben *Toxocara*-Antikörper; bei Kindern mit einem Hund als Haustier liegt die Antikörperprävalenz bei 15 – 20%.

Erregerreservoir sind Hunde, insbesondere junge Welpen, und Katzen. Die Infestation der natürlichen Wirte erfolgt durch Ingestion infektiöser Wurmeier. Der Lebenszyklus in Hunden und Katzen entspricht dem des humanpathogenen Spulwurms (*Ascaris lumbricoides*). Abweichend davon verharrt die Mehrzahl der Larven in Organen und der Muskulatur in einem hypobiotischen Zustand und wird erst während einer Trächtigkeit der weiblichen Tiere wieder aktiv. Junge Welpen werden vom befallenen Muttertier diaplazentar oder über die Milch beim Säugen nahezu zu 100% mit Larven infiziert. Im Darm der Welpen entwickeln sich diese innerhalb von 1–2 Wochen zu adulten Würmern, deren Eier mit dem Kot ausgeschieden werden. Bei Katzen sind diaplazentare und lakto-gene Übertragung weniger ausgeprägt; es bestehen folglich weniger Geschlechts- und Altersunterschiede bezüglich der Infestation. In Deutschland sind Katzen in 18 – 50% von *T. cati* und Hunde in bis zu 70% von *T. canis* befallen.

Menschen infizieren sich über die Hände beim Kontakt mit Hunden und Katzen, aber eher indirekt über eierhaltige, Hunde- oder Katzenkot kontaminierte Böden. Etwa 10 – 80% der Sandkästen auf öffentlichen Spielplätzen enthalten *Toxocara*-Eier. Erst 20–40 Tage nach ihrer Ausscheidung werden die Eier infektiös und bleiben es mehrere Monate. Auch beim Menschen werden im Dünndarm Larven aus den verschluckten embryonierten Eiern freigesetzt, die dann die Darmwand penetrieren, im Körper wandern und mehrere Jahre überleben können. Es gelingt ihnen jedoch nicht in die Blutbahn und damit über die Alveolen in den Darm zu gelangen, sodass sie nicht zu adulten Würmern reifen – entsprechend scheidet der infizierte Mensch als Fehlwirt weder Wurmprodukte

aus noch kann er andere Menschen infizieren. Eine Reaktivierung eingekapselter, hypobiotischer Larven nach Jahren erscheint ebenfalls möglich.

Die **Inkubationszeit** beträgt vermutlich Wochen bis Monate.

103.4 Diagnose

Der Nachweis von Larven in histologischen Präparaten von Granulomen beweist die Infektion. Wegen der nur 20 µm breiten und bis 450 µm langen Larven ist der direkte Nachweis jedoch die Ausnahme. In Anbetracht der lokalisierten Infektion ist auch keine molekularbiologische Diagnostik mit deutlich höherer Sensitivität zu erwarten.

Üblich ist der Nachweis von Antikörpern im Serum gegen Antigene von *Toxocara* spp. mittels ELISA und/oder Immunoblot oder anderer immundiagnostischer Verfahren. Da kreuzreagierende Antikörper nicht selten, die Antigene nicht ausreichend spezifisch sind und diese zudem kreuzreagierende Kohlenhydrate tragen, ist die Aussagekraft nachgewiesener Antikörper limitiert. Entsprechend ist die bereits oben erwähnte Zuordnung von Symptomen nur anhand von nachgewiesenen Antikörpern zu einem Krankheitsbild der Toxokariosis limitiert. Im Einzelfall muss die Spezifität der im Suchtest, wie ELISA, gefundenen Antikörper mittels Immunoblot bewiesen oder falsifiziert werden.

Bei Meningoenzephalitis sind Eosinophilie und spezifische Antikörper zuweilen nur im Liquor nachweisbar. Bei der OML können Eosinophilie und spezifische Antikörper im peripheren Blut fehlen, sodass ggf. der Nachweisversuch von spezifischen Antikörpern im Kammerwasser bzw. in der Glaskörperflüssigkeit zu erwägen ist.

Differenzialdiagnostisch kommen Toxoplasmose sowie Infektionen mit Larven anderer Nematoden, wie *Capillaria hepatica*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris suum*, *Baylisascaris procyonis*, *Gnathostoma* ssp. und *Dirofilaria* ssp. in Betracht.

103.5 Therapie

Eine medikamentöse Therapie der regelhaft spontan ausheilenden Toxokariosis ist meist nicht erforderlich. Entsprechend stellt der Nachweis spezifischer Antikörper bei Eosinophilie ohne Symptomatik keine Therapieindikation dar, zumal kontrollierte Studien zur Effektivität von Anthelminthika fehlen. Bei Meningoenzephalitis und Augen-

befall steht die antiinflammatorische Therapie mit Steroiden im Vordergrund. Da in Tierstudien erfolgreich, wird üblicherweise das nach fetthaltiger Mahlzeit gut resorbierbare und auch ins ZNS gelangende Albendazol (Eskazole) in einer Dosierung von 15 mg/kgKG/d (maximal 800 mg/d) für 2–4 Wochen empfohlen. Die Bedeutung der anthelminthischen Therapie bei OML wird jedoch kontrovers diskutiert, da abgestorbene Larven die Entzündungsreaktion verstärken könnten, sodass einige Autoren Anthelminthika nur bei unzureichendem Ansprechen der Steroide empfehlen. Kurzfristige serologische Therapiekontrollen sind bei möglicher langer Antikörperpersistenz wenig erfolgversprechend, sodass der Erfolg an der klinische Besserung zu bewerten ist.

103.6 Prophylaxe

Elementar ist der Schutz von Kinderspielplätzen vor Verunreinigung mit Hunde- und Katzenkot! Sandkästen sollten nachts möglichst abgedeckt sein, der Sand sollte regelmäßig ausgetauscht werden. Zudem sollten Hunde, insbesondere trächtige und junge Tiere, sowie Katzen regelmäßig „entwurmt“ werden.



Koordinator:

R. Bialek

Mitarbeiter:

T. Löscher

103.7 Weiterführende Informationen

- [1] Centers for Disease Control and Prevention: www.cdc.gov > A–Z Index: T > Toxocariosis

104 Toxoplasmose

104.1 Klinisches Bild

Unter Toxoplasmose versteht man die symptomatische Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Die meisten Toxoplasma-Infektionen verlaufen klinisch inapparent und alle Toxoplasma-Infektionen führen zur lebenslangen Persistenz des Erregers im Gewebe (latente Infektion). Der Verlauf ist abhängig vom Immunstatus des Patienten und Genotyp des Parasiten.

104.1.1 Toxoplasmose bei immunologisch Gesunden

Die postnatale Toxoplasma-Infektion führt in < 10% zu Symptomen, am häufigsten zu lokalisierten Lymphadenopathien, begleitet von einer Lymphozytose. Fieber, Muskelschmerzen, makulopapulöse Exantheme oder eine Hepatosplenomegalie sind selten. Die Dauer der Inkubationszeit wird mit 7–21 Tagen angenommen. Eine akute Retinochoroiditis kann sowohl bei Erstinfektion als auch nach Reaktivierung einer latenten Infektion auftreten.

104.1.2 Toxoplasmose bei immun-kompromittierten Patienten

Bei Immunkompromittierten werden nach Erstinfektion und nach Reaktivierung schwere Krankheitsverläufe mit multiplen, nekrotisierenden Herden in verschiedenen Organen beobachtet. Bei AIDS-Patienten weisen die Enzephalitis, bei transplantierten Patienten pulmonale oder generalisierte Symptome auf eine akute, lebensbedrohliche Infektion. Die Aussagekraft der Immundiagnostik ist bei Immunkompromittierten limitiert, sodass sich die Therapieindikation aus der klinischen Symptomatik und dem Nachweis des Parasiten (bei ZNS-Befall nicht immer möglich) ergibt.

104.1.3 Fetale und neonatale Infektion

Eine diaplazentare Übertragung findet nur bei Primärinfektion der Schwangeren statt. Die Inzidenz der Toxoplasmose bei Schwangeren wird auf 0,3–0,5% geschätzt. Die Transmissionsrate steigt mit der Schwangerschaftsdauer von ca. 15% im 1., auf

ca. 40% im 2. und ca. 70% im 3. Trimester an, während der Schweregrad einer fetalen Infektion mit steigendem Gestationsalter abnimmt. Letzteres gilt aber nicht für das Risiko späterer Augenläsionen. Es gibt keine Fehlbildungen. Eine frühe schwere Schädigung des Fetus führt vermutlich zum Spon-tanabort.

Klinisch fallen die Neugeborenen am häufigsten durch uncharakteristische Symptome wie Untergewichtigkeit, leichte Hepatomegalie, Aszites oder prolongierten Ikterus auf. Gelegentlich wird eine Toxoplasma-Infektion nur durch eine zufällig entdeckte Thrombozytopenie, Eosinophilie oder Transaminasenwerteerhöhung diagnostiziert. Purpuraähnliche Hautblutungen sind vor allem bei einer ausgeprägten generalisierten Infektion zu beobachten, die mit einer interstitiellen Pneumonie, Myokarditis, Enteritis oder Enzephalitis einhergehen kann. Eine Retinochoroiditis findet sich in Europa nur bei ca. 10% der infizierten Neugeborenen, in Brasilien bei bis zu 80%. Die klassische Trias Hydrozephalus, Retinochoroiditis und zerebrale Verkalkungen ist nur bei max. 3% zu erwarten. Etwa 25% erleiden bis in das Schulalter eine oder mehrere Episoden von Retinochoroiditis mit der Gefahr des ein- oder beidseitigen Visusverlusts.

104.2 Ätiologie

Toxoplasma gondii, ein Protozoon der Klasse Sporozoa, lebt in seiner vegetativen Form (Zwischenwirt) intrazellulär. Im Trophozitenstadium kann der Parasit in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems, in Fibroblasten und in Epithelzellen eindringen. Die erste, sich schnell teilende Vermehrungsform von bogenförmiger Gestalt, etwa 6 µm lang und 2 µm breit, wird als Tachyzoit bezeichnet, die intrazystische, sich langsam teilende Form als Bradyzoit. Das einzig freie Stadium des Parasiten entsteht nach geschlechtlicher Reproduktion im Darm von Katzen oder katzenähnlichen Tieren (Endwirt) und wird als Oozyste mit dem Kot ausgeschieden.

104.3 Epidemiologie

Der Erreger kommt weltweit vor und kann außer-gewöhnlich viele verschiedene Haus- und Wildtie-

re infizieren. Nur Feliden, z. B. Hauskatzen, können auch als Endwirt fungieren und Oozysten ausscheiden. Diese machen eine Reifung in der Außenwelt durch und sind aufgrund ihrer Widerstandsfähigkeit bei gemäßigttem Klima über mehr als 1 Jahr lang lebens- und infektionsfähig. Die Erstinfektion vor allem junger Katzen führt über etwa 2 Wochen zur Ausscheidung mehrerer Millionen Oozysten mit dem Kot.

Die postnatale Toxoplasma-Infektion des Menschen geschieht in Europa weniger durch die orale Aufnahme von Oozysten (kontaminiertes Obst, Gemüse oder Erde) als durch den Genuss von zystenhaltigen, ungenügend gekochten Fleischprodukten (z. B. Salami), insbesondere von Schafen, Wild und Geflügel. Schweinefleisch aus Intensivhaltung ist selten, Rindfleisch fast nie zystenhaltig. Tiefrieren von Fleisch auf -20°C und Erhitzen über 66°C zerstört die Parasiten.

Der im Darm frei werdende Parasit gelangt über die Blutbahn in andere Körperregionen, dringt in die Wirtszelle ein und verdoppelt sich dort in einer parasitophoren Vakuole durch Endodyogenie (Zweiteilung) etwa alle 5–9 Stunden, bis es zum Platzen der Wirtszelle mit Freisetzung von Tachyzoiten kommt, die wieder neue Zellen befallen. Nach Eliminierung der im Blut zirkulierenden Stadien (Parasitämie) und Wandlung der intrazellulären Tachyzoiten in Bradyzoiten (Stadienkonversion) verbleiben Zysten als Dauerform im Gewebe, v. a. in Muskulatur oder Gehirn. Dort können sie lebenslang persistieren (latente Infektion).

104.4 Diagnostik

Der mikroskopische Erregernachweis in Körperflüssigkeiten gelingt nur bei hoher Parasitendichte, die nur bei Immunsupprimierten zu erwarten ist. Eine diagnostische Anzüchtung ist im Labortier oder in Zellkulturen zwar möglich, molekulare

Methoden führen aber zu einem schnelleren Parasitennachweis insbesondere aus Körperflüssigkeiten, auch aus dem Kammerwasser. Ein positiver PCR-Befund, vor allem aus Gewebe, erlaubt keine Aussage zur Aktivität der Infektion. Ob eine akute, latente oder reaktivierte Infektion vorliegt, lässt sich nur im Zusammenhang mit den klinischen und serologischen Daten beurteilen. Spezifische IgM-Antikörper sind nach 1–2 Wochen zu erwarten, spez. IgG-AK nach 3–4 Wochen. Dem Immunosorbent-Agglutinations-Assay (ISAGA-IgM/-IgA) kommt im Vergleich zum EIA neben einer allgemein höheren Spezifität auch eine höhere Sensitivität in den ersten Lebensmonaten zu. Neugeborene mit konnataler Infektion weisen häufiger IgA-als IgM-AK auf. Schwach positive IgM-Werte können bei latenter Infektion über Jahre persistieren und beweisen keineswegs ein aktives Infektionsstadium. Zur Eingrenzung des Infektionszeitpunkts wird daher die Antigenbindungsstärke von IgG-Antikörpern (IgG-Avidität) gemessen, welche mit Dauer der Infektion steigt. Eine Serokonversion, ein signifikanter Anstieg von niedrig aviden IgG-Antikörpern (quantifiziert in IU/ml) oder von spezifischen IgA-Antikörpern bestätigen eine frische Infektion. Hoch avide IgG-Antikörper im Serum sprechen für einen mind. 3–4 Monate zurückliegenden Infektionszeitpunkt. Deren Entwicklung kann aber bei einigen Patienten ausbleiben.

104.4.1 Schwangere

Aufgrund des meist asymptomatischen Verlaufs kann eine akute Infektion nur durch ein serologisches Screening in der Frühschwangerschaft mit regelmäßigen Folgeuntersuchungen bei seronegativen Schwangeren festgestellt werden. Bei seropositiven Schwangeren ist frühzeitig abzuklären, ob es sich um eine latente oder schwangerschaftsrelevante Infektion handelt (► Tab. 104.1).

Tab. 104.1 Toxoplasma-Infektion: serologische Befundkonstellationen bei Schwangeren im 1. Trimenon.

IgM-Antikörper	IgG-Antikörper	IgG-Avidität	Infektion/Stadium	Maßnahmen
negativ	negativ	-	keine Infektion	keine Immunität, Prophylaxe, Kontrolle alle 4–6 Wochen, mind. 1-mal pro Trimenon
negativ	positiv	-	latente Infektion	Immunität, keine weiteren Kontrollen
positiv	negativ	-	V. a. akute Infektion	Kontrolle nach 10–14 Tagen
positiv	positiv	gering	V. a. akute Infektion	Kontrolle nach 10–14 Tagen
positiv	positiv;	gering	akute Infektion	Therapie

Tab. 104.1 Fortsetzung

IgM-Antikörper	IgG-Antikörper	IgG-Avidität	Infektion/Stadium	Maßnahmen
	bei Kontrolle signifikanter Titeranstieg			
positiv; bei Kontrollen kein Titeranstieg	positiv; bei Kontrollen kein Titeranstieg	gering oder intermediär	akute Infektion unwahrscheinlich	keine weiteren Kontrollen, keine Therapie
positiv	positiv	hoch	latente Infektion	keine weiteren Kontrollen, keine Therapie

104.4.2 Feten und Neugeborene

Die pränatale Diagnose der fetalen Infektion stützt sich neben der sonografischen Untersuchung des Fetus im Wesentlichen auf die serologischen Befunde der Mutter. Bei einem Risiko für eine amniozenteseassoziierte Fehlgeburt von 0,6–1% ist die PCR-Diagnostik im Fruchtwasser nur dann zu empfehlen, wenn hiervon die Indikation für eine Therapie abhängig gemacht wird. Ein positiver PCR-Befund beweist die fetale Infektion, ein negativer Befund schließt sie nicht aus (Sensitivität 60–75%).

Eine konnatale Infektion gilt als gesichert, wenn postnatal im kindlichen Blut spezifische IgM- und/oder IgA-Antikörper, Neoantikörper im vergleichenden Mutter-Kind-Immunoblot oder toxoplasmaspezifische DNA in Körperflüssigkeit (Blut, Liquor) oder Gewebe (Plazenta, Eihaut, Nabelschnur) nachgewiesen werden. Ein positiver serologischer Befund sollte möglichst 2–4 Wochen nach Geburt bestätigt werden. Es ist zu beachten, dass auch bei nichtinfizierten Neugeborenen höhere Anti-Toxoplasma-IgG-Werte als bei der Wöchnerin gemessen werden, weil die Gesamt-IgG-Konzentration postnatal beim Neugeborenen höher sein kann als bei der Mutter. Zudem wird die Sensitivität der Nachweisverfahren vom Zeitpunkt der fetalen Infektion und einer eventuellen Therapie während der Schwangerschaft beeinflusst. Diagnostische Kriterien für eine konnatale Infektion:

- Toxo-IgM oder -IgA in den ersten 6 Lebensmonaten positiv
- Titeranstieg Toxo-IgG im ersten Lebensjahr (auch als Rebound nach Therapieende)
- Persistenz Toxo-IgG > 1. Lebensjahr
- Toxo-DNA-Nachweis in Blut, Liquor oder Gewebe (Nabelschnur, Eihaut, Plazenta)
- Neoantikörper im vergleichenden Immunoblot Mutter-Kind

- Toxo-IgG positiv und eindeutiger Nachweis einer Retinochoroiditis in den ersten Lebensmonaten mit/ohne intrazerebrale Läsion

Gelingt es nicht, die Diagnose bei klinisch auffälligen Neugeborenen zu sichern, sind serologische Verlaufskontrollen im Abstand von 2–4 Wochen durchzuführen. Bei asymptomatischen Neugeborenen sind serologische Kontrollen alle 2–3 Monate ratsam, bis eine Infektion bestätigt ist oder mütterliche IgG-Antikörper nicht mehr nachweisbar sind.

Eine frühe postnatale Therapie unterdrückt die Bildung toxoplasmaspezifischer Antikörper. Diagnostisch zu verwertende spezifische Antikörper lassen sich mitunter erst 3 Monate nach Absetzen der Therapie nachweisen („serological rebound“), zumal der sensitivere Sabin-Feldmann-Test nur noch in Speziallabors durchgeführt wird.

Bei labordiagnostisch unauffälligen, asymptomatischen Neugeborenen ist eine routinemäßige Liquordiagnostik nicht zu rechtfertigen, da die Chancen für zusätzliche diagnostische Erkenntnisse äußerst gering sind. Bei klinisch auffälligen Neugeborenen kann eine Liquordiagnostik einschließlich Antikörperbestimmung und PCR zum Nachweis einer ZNS-Infektion hilfreich sein.

Zur weiteren Diagnostik bei Verdacht auf konnatale Toxoplasmose gehören unter anderem die Sonografie des Schädels, des Abdomens und eine augenärztliche Untersuchung. Sonografisch können neben unregelmäßiger oder auffallend echodichter Ventrikelbegrenzung als Hinweis auf eine Ventrikulitis, intrazerebrale Verkalkungen durch periventrikuläre und parenchymatöse Echowerdichtungen erkennbar sein. Streifenförmig echodichte Strukturen entlang der lentikulostriatalen Gefäße sind unspezifisch. Bei geschlossener Fontanelle und auffälligem Kind ist eine MRT zu empfehlen. Bei der Fundoskopie zeigen sich im frühen Stadium evtl. nur diskrete und uncharakteristische

entzündliche Veränderungen mit Ödem und Blutungen an Retina und Papille. Solange das Kind nicht selbst über eine Visusverschlechterung berichten kann, sollten bei konnataler Infektion alle 6–12 Monate, bei auffälligem Befund im ersten Jahr auch engere augenärztliche Untersuchungen erfolgen. Im Gegensatz zur Zytomegalie ist bei konnataler Toxoplasmose das Risiko für eine sensorineuronale Hörminderung sehr gering.

104.5 Therapie

Unumstritten ist die im Tierversuch und in vitro nachgewiesene Wirksamkeit von Medikamenten wie Pyrimethamin, Sulfonamiden, Clindamycin, Makroliden und Atovaquon gegen Tachyzoiten. Die Effizienz der gebräuchlichen Kombinationen lässt sich auch bei immunkompromittierten Patienten belegen. Allerdings kann keines der für die Toxoplasmosebehandlung zugelassenen Medikamente in vivo die intrazellulären Parasiten (Gewebezysten) eliminieren. Die Standardtherapie aus Pyrimethamin und Sulfadiazin geht mit dem Risiko schwerer Knochenmarksdepression einher. Durch die gleichzeitige Verabreichung von Folsäure (nicht Folsäure!) kann der hämatologische Befund verbessert werden. Zu empfehlen sind engmaschige Blutbildkontrollen und eine Überwachung der Leberenzyme.

104.5.1 Therapie während der Schwangerschaft

Aufgrund der Teratogenität von Pyrimethamin erfolgt die Behandlung bis zur 16. SSW mit Spiramycin ($3 \times 1 \text{ g}$ bzw. 9 Mio IU/d). Dieses soll die diaplazentare Übertragung vermeiden und sollte deshalb bei erstem Verdacht noch vor endgültiger Abklärung gegeben werden. Bei akuter Infektion ist trotz Spiramycintherapie ein Antikörpertiteranstieg bei der Schwangeren zu erwarten. Die mit der üblichen Dosis erreichbare Plasmakonzentration liegt häufiger unterhalb der mittleren In-vitro-Hemmkonzentration (IC_{50} $15 - 20 \mu\text{g/ml}$). Ab der 16. SSW werden Pyrimethamin (1. Tag 50 mg , danach 25 mg/d), Sulfadiazin (50 mg/kgKG/d , max. 4 g/d) und Folsäure ($10 - 30 \text{ mg/d}$) über mindestens 4 Wochen gegeben (PSF-Therapie). Pyrimethamin ist plazentagängig und weist aufgrund seiner hohen Lipophilie eine gute Penetration in das ZNS auf, so-

dass bei nachgewiesener fetaler Infektion (Sonografie, evtl. pos. PCR im Fruchtwasser) eine Fortsetzung der PSF-Behandlung bis zur Geburt erwogen werden kann. Eine erste Kontrolle der Medikamentenspiegel ist etwa 14 Tage nach Therapiebeginn sinnvoll. Schwangere unter PSF klagen über Übelkeit und allergische Reaktionen als häufigste unerwünschte Wirkung. Bis auf eine leichte, reversible Anämie bei den Neugeborenen scheint die pränatale PSF-Therapie keine Schädigung des Kindes zu verursachen.

Die Effizienz der pränatalen Therapie ist kontrovers. Gemäß Metaanalyse kann die Infektion des Fetus nicht sicher verhindert werden. Allerdings zeigten sich nach PSF-Standardtherapie eine Reduktion der Transmissionsrate und eine geringere Schwere neurologischer Schäden vor allem bei frühzeitigem Therapiebeginn.

104.5.2 Konnatale Toxoplasmose

Die Therapie des Neugeborenen ist mangels prospektiver, randomisierter Studien in ihrer Effizienz umstritten. Sie begründet sich durch die Annahme, die Disseminierung der Erreger könne beim Säugling begrenzt werden, da bei diesem vor allem bei konnataler Infektion eine geringere immunologische Antwort zu erwarten ist. Im Vergleich zu Kollektiven unbehandelter Kinder wurden bei behandelten Kindern seltener Folgeschäden und spätere Schübe von Retinochoroiditis v. a. in den ersten 2 Lebensjahren nachgewiesen. Meist ließ sich nicht unterscheiden, ob die Effekte durch die postnatale oder die ebenfalls durchgeführte pränatale Therapie zustande kamen.

Für symptomatische Früh- und Neugeborene ist die Standardtherapie für 12 Monate zu empfehlen (► Tab. 104.2). Eine kontinuierliche Kombinationsbehandlung sollte durch Blutspiegelbestimmungen überwacht werden. Aufgrund der nicht seltenen Myelosuppression (Therapieunterbrechung bei Neutropenie $< 800/\text{mm}^3$ in ca. 20%) wird in Österreich bei asymptomatischen Kindern PSF zunächst über 6 Wochen verabreicht, danach erfolgt in 4-Wochen-Zyklen ein Wechsel zwischen Spiramycin und PSF. Die Wirksamkeit von Spiramycin zur Prävention einer zerebralen Infektion oder einer okulären Toxoplasmose ist nicht gesichert. Spiramycin kann ein Long-QT-Syndrom verursachen. Zu dessen Ausschluss sollte ein EKG abgeleitet werden.

Tab. 104.2 Standardtherapie der konnatalen symptomatischen Toxoplasmose.

Medikament	Dosierung	Gaben/Tag
Pyrimethamin (P)	1 mg/kgKG/d	1
+ Sulfadiazin (S)	(50 –)100 mg/kgKG/d	2
+ Folsäure (F)	10 mg/Woche in 2 ED	–

Laborkontrollen: Blutbild, Transaminasen, Urinstatus initial wöchentlich, danach mind. Blutbild alle 4 Wochen.

Eine weitere Alternative v. a. für asymptomatische Neugeborene könnte aufgrund der besseren Verträglichkeit die Behandlung nach dem sog. Toulouse-Schema (► Tab. 104.3) mit Pyrimethamin

und Sulfadoxin (Fansidar, über Auslandsapotheke zu beziehen) darstellen. Steigen unter Behandlung die spez. Antikörpertiter anstatt abzufallen, sind Zweifel an der Therapieeffektivität angebracht.

Tab. 104.3 Alternative Behandlung bei asymptomatischer Infektion (sog. Toulouse-Schema).

Medikament	Dosierung bis 10 kg	Dosierung > 10 kg	Intervall
Pyrimethamin	6,25 mg	12,5 mg	alle 14 Tage
Sulfadoxin	125 mg	250 mg	alle 14 Tage
Folsäure	50 mg	50 mg	alle 14 Tage

Laborkontrollen: Blutbild, Transaminasen alle 4 Wochen.

Neugeborene, bei deren Müttern eine Primoinfektion mit Toxoplasmosa während der Schwangerschaft nachgewiesen wurden, die aber postnatal weder klinisch noch labordiagnostisch Hinweise auf eine konnatale Infektion zeigen, bedürfen keiner Therapie. In 3-monatigen Abständen bzw. bei den Vorsorgeuntersuchungen U3–U6 erfolgen weitere labordiagnostische Kontrollen. Ein signifikant ansteigendenspezifischer IgG-Wert beweist auch bei asymptomatischen Kindern die konnatale Infektion und indiziert zumindest weitere augenärztliche Kontrollen, damit eine auftretende Retinorhoiditis rechtzeitig behandelt werden kann.

104.5.3 Postnatale Toxoplasmose

Leichte Formen von postnatal erworbener Toxoplasmose (auch Lymphadenitis) bedürfen keiner Therapie. Schwere Formen sind bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten zu erwarten. Neben der Standardtherapie können die Kombinationen von Pyrimethamin mit Clindamycin, Clarithromycin oder Azithromycin eingesetzt werden.

Die Retinochoroiditis verläuft beim Immunkompetenten unbehandelt meist selbstlimitierend. Die Standardtherapie mit PSF über 6 Wochen führt nur zu einer Reduktion der Zystenanzahl. Ob sich die Rezidivhäufigkeit und das Risiko bleibender Sehstörungen reduzieren, ist nicht gesichert. Empfohlen wird die Therapie bei Immunsupprimierten oder bei makulanahen Prozessen sowie bei Patien-

ten aus Lateinamerika. Bei ausgeprägter entzündlicher Gewebsreaktion mit Ödem kann zusätzlich Prednisolon (1 mg/kgKG) gegeben werden. Die Kombination von Clindamycin mit Sulfadiazin sowie die Therapie mit Cotrimoxazol scheinen bei der Augen-Toxoplasmose ebenfalls wirksam. Auch nach Behandlung ist in mindestens der Hälfte der Fälle mit einem Rezidiv innerhalb von 2 Jahren zu rechnen.

104.6 Prophylaxe

Wichtigste Maßnahme zur Verhütung der konnatalen Toxoplasmose ist die primäre Infektionsprophylaxe. Seronegative Schwangere sind anzuhalten, kein rohes oder ungenügend behandeltes Fleisch zu essen, wie es auch in bestimmten Wurstsorten verarbeitet wird. Gemüse oder Früchte sollten sie vor dem Verzehr waschen. Nach Gartenarbeit, dem Reinigen von Katzentolletten, der Fleischzubereitung und vor dem Essen sind die Hände gründlich zu waschen. Bei schwer immunsupprimierten Patienten ist die Chemoprophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (150/750 mg/m²KOF/d) in der Regel auch gegen Toxoplasma-Infektionen bzw. eine Reaktivierung wirksam und der Alternativbehandlung mit Atovaquon überlegen.

104.6.1 Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht eine nicht namentliche Meldepflicht für eine konnatale T.-gondii-Infektion.



Koordinator:

L. W. Schrod

Mitarbeiter:

C. Feiterna-Sperling, J. Garweg, A.-R. Prusa, I. Reiter-Owona, C. Rudin

104.7 Weiterführende Informationen

- [1] **Robert Koch-Institut:** www.rki.de > Infektionskrankheiten A-Z: T > Toxoplasmose
- [2] **Konsiliarlaboratorium** für Toxoplasma
Universitätsklinik Göttingen Institut für Medizinische Mikrobiologie
Kreuzberg 57
37075 Göttingen
Ansprechpartner: Prof. Dr. U Groß
Tel.: 0551 39-5801 oder -5806
Fax: 0551 39-5861
E-Mail: ugross@gwdg.de