
Toxoplasmose in der Schwangerschaft und beim Neugeborenen

U. Groß^{1,2,3}, M. Enders^{3,4}, J. G. Garweg^{3,5},
I. Reiter-Owona^{3,6}, L. Schrod^{3,7}

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Universitätsmedizin Göttingen

²Nationales Konsiliarlabor Toxoplasma

³AG Toxoplasmose der Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.

⁴Labor Prof. Gisela Enders & Kollegen,
MVZ, Stuttgart

⁵Berner Augenklinik am Lindenhofspital und
Universität Bern, Schweiz

⁶Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Parasitologie,
Universitätsklinikum Bonn

⁷Klinikum Frankfurt-Höchst, Frankfurt am Main

*Toxoplasmose – Schwangerschaft – konnatale
Infektion – Retinochoroiditis – Hydrozephalus*

pädiatrische praxis 87, 1–12 (2017)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Die Infektion des Erwachsenen mit dem Erreger der Toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, verläuft in den allermeisten Fällen ohne Symptome. Es wird geschätzt, dass in ungefähr 10 % der Fälle eine Lymphadenitis, Kopfschmerzen und eine Retinochoroiditis als Zeichen einer Primärinfektion auftreten können. Neben der Reaktivierung einer latenten Infektion bei Immundefizienz (z. B. bei therapeutisch induzierter Immunsuppression nach Transplantation oder bei AIDS), spielt die Toxoplasmose vor allem als schwangerschaftsrelevante Infektion eine herausragende Rolle.

Auch wenn die meist weniger als 20 dem RKI jährlich gemeldeten konnatalen Toxoplasmose-Fälle eine Bedeutungslosigkeit dieser Infektionskrankheit vermuten lassen, weisen eigene Beobachtungen und nicht zuletzt eine erst kürzlich veröffentlichte Studie auf eine erhebliche Dunkelziffer und damit viel größere Bedeutung der Toxoplasmose in Deutschland hin, als bisher gedacht. Statistische Berechnungen in einer repräsentativen Querschnitts-Studie zur Toxoplasmose an der sogenannten Deutschen Kohorte zeigen, dass hierzulande jährlich mehr als 1.200 konnatale Infektionen mit nahezu 350 klinisch-manifesten Fällen möglich sind [1]. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund erscheint die Frage nach dem Stellenwert eines obligatorischen Screenings in der Schwangerschaft wieder diskussionswürdig. Wir wollen mit dieser Arbeit den Pädiater für die Thematik sensibilisieren und ihm eine Hilfe bei der Diagnose und Therapie der konnatalen Toxoplasmose anbieten.

■ Toxoplasma gondii – wie ein Parasit zum Diktator wird

Der Erreger der Toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, ist nahe verwandt mit Plasmodien und gehört – ebenso wie diese – zu den Protozoen. Toxoplasmen können sich nur im Darm von katzenartigen Tieren geschlechtlich vermehren. In Deutschland hat die Zahl der Hauskatzen, die *Toxoplasma*-Oozysten mit dem Stuhl ausscheiden, innerhalb der letzten 40 Jahre von ursprünglich 2,0 % auf jetzt

0,14% abgenommen [2, 3]. Der Katzenkot ist jedoch nicht sofort infektiös; vielmehr benötigen die Parasiten mindestens 24 Stunden außerhalb des Katzenkörpers, um zu infektiösen Sporozoiten heranzureifen. Durch peroralen Kontakt mit kontaminierter Erde oder Gemüse können sich Vögel, Nagetiere, Weide- und Schlachttiere, aber auch direkt der Mensch infizieren. In diesen sogenannten Zwischenwirten macht der Parasit einen Wechsel vom Sporozoiten- in das replizierende, gewebserstörende Tachyzoiten- und schließlich in das ruhende Bradyzoitenstadium durch, um letztendlich in dieser Form innerhalb von Zysten vor allem im Gehirn, aber auch in der Muskulatur und anderen Gewebe- und Organsystemen seiner Wirte lebenslang zu persistieren. Zysten können durch eine *Toxoplasma*-spezifische Therapie nicht eliminiert werden.

Um ihre genetische Vielfalt aufrecht zu erhalten, sind Toxoplasmen auf den geschlechtlichen Vermehrungszyklus in der Katze angewiesen. Um dieses Ziel zu erreichen, haben sich die Parasiten eine ausgeklügelte Strategie angeeignet. Im Gehirn infizierter Nagetiere befallen sie vor allem die Mandelkernregion, jene Region, die zur Funktionseinheit des limbischen Systems gehört. Dieses System dient u. a. der Verarbeitung von Emotionen und ist auch mit Triebverhalten und Fluchttreflexen assoziiert. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die *Toxoplasma*-Infektion zu einer Änderung der Verhaltensweise führt: Anstelle von Angst fühlen sich *Toxoplasma*-infizierte Mäuse offensichtlich vom Katzenurin angezogen und werden so zur leichten Beute [4]. Toxoplasmen beeinflussen aber nicht nur das Verhalten von Nagetieren. Sie spielen sich auch gegenüber Menschenaffen als Diktatoren auf, indem sie diese dazu bringen, sich für den Geruch von Leoparden zu interessieren [5]. Und sei das nicht schon genug, gibt es auch Hinweise darauf, dass das Verhalten des Menschen durch Toxoplasmen manipuliert zu werden scheint [6].

Die Persistenz von Zysten in der Muskulatur infizierter Zwischenwirte erklärt, warum auch eine Infektion durch den Verzehr ungenügend erhitzten Fleisches möglich ist. In der Tat scheint in Europa dieser Infektionsweg für den Menschen

mit 30–63% eine viel stärkere Bedeutung zu haben, als die Infektion durch Kontakt mit Sporozoiten-haltiger Erde mit nur 6–17% [7]. Dabei stellt aufgrund der Zystenbelastung Schweine-, Schafs- und Ziegenfleisch im Vergleich zu Geflügel, Pferde- und Rindfleisch das größere Risiko dar [8]. Die überwiegende Bedeutung des Zwischenwirt-abhängigen Übertragungsweges mag eine Erklärung dafür sein, dass von den ohnehin wenigen *Toxoplasma*-Genotypen hierzulande vor allem Genotyp II dominiert [9].

Die geringe Wirtsspezifität und die Möglichkeit, sich sowohl geschlechtlich als auch ungeschlechtlich vermehren zu können, haben *T. gondii* zu dem wahrscheinlich erfolgreichsten Parasiten unserer Erde werden lassen. So ist schätzungsweise ein Drittel der Weltbevölkerung latent infiziert [10], wobei deutliche regionale Unterschiede in der Seroprävalenz existieren: In Deutschland und Zentraleuropa weisen 40–60%, in Südeuropa 20–40%, in Nordamerika 10–20% und in Südamerika gar mehr als 60% der Bevölkerung spezifische Antikörper als Zeichen einer latenten Infektion auf [11].

■ Dr. Henry Jekyll und Mr. Edward Hyde – Die Ungerechtigkeit klinischer Manifestationen bei der Schwangeren und ihrem Kind

Der Erfolg von *Toxoplasma gondii* ist nicht nur auf seine geringe Wirtsspezifität zurückzuführen, sondern kommt auch dadurch zustande, dass dieser Parasit – ähnlich wie Dr. Jekyll – sich beim immunkompetenten Erwachsenen in den meisten Fällen als harmlos erweist und die Infektion in ungefähr 90% der Fälle klinisch asymptomatisch verläuft. Nichtsdestotrotz führt – unabhängig von klinischen Manifestationen – jede Infektion zur lebenslangen Zystenpersistenz (vor allem im Gehirn innerhalb von Neuronen) und zur Produktion lebenslang zirkulierender Antikörper. Es wird davon ausgegangen, dass diese Antikörper insofern eine protektive Immunität vermitteln, als dass sie bei Re-Infektion eine antikörpervermittelte Phagozytose neu aufgenommener Parasiten durch die sogenannte Opsonierung indu-

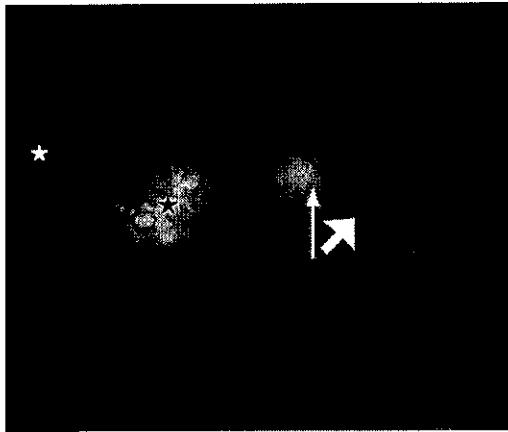


Abb. 4 | *Toxoplasma*-bedingte Retinochoroiditis mit mehreren Rezidiven. Der kürzere, dicke Pfeil zeigt auf einen flauschigen neuen Herd, der längere, dünne Pfeil auf den reaktivierten Rand eines alten, nach peripher vernarbten Herdes. Die weiteren Herde nach peripher (Sternchen) sind scharf begrenzte Narben

Für die Risikoabschätzung der Infektion des Fötus ist von Bedeutung, dass das diaplazentare Übertragungsrisiko mit steigendem Gestationsalter zu-, die Rate klinischer Manifestationen bis zum Zeitpunkt der Geburt aber abnimmt (► Abb. 5 [13]). Eine neuere Arbeit kommt zu dem Schluss, dass nach Erstinfektion während der Schwangerschaft bei ungefähr 12% der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt klinische Symptome zu erwarten sind [14].

■ Diagnostik der primären *Toxoplasma*-Infektion in der Schwangerschaft

Es ist seit langem bekannt, dass während der Schwangerschaft das Immunsystem eine TH_2 -Dominanz mit Verstärkung der Antikörperantwort und Verminderung der zellulären Abwehr entwickelt, um die fetoplazentare Einheit zu schützen [15]. Nicht zuletzt aufgrund dieser TH_2 -Dominanz gestaltet sich der serologische Nachweis einer Primärinfektion in der Schwangerschaft nicht immer leicht, insbesondere bei unklaren bzw. isoliert positiven IgM-Befunden. So be-

dürfen in der Schwangerschaft insbesondere schwach-positive oder isoliert schwach-positive IgM-Befunde der Abklärung. In den meisten Fällen steckt entweder eine IgM-Persistenz bei früher durchgemachter *Toxoplasma*-Infektion oder – in Abhängigkeit vom verwendeten Testsystem – ein falsch-positiver IgM-Befund dahinter [16]. Bei IgM- und IgG-Positivität wird für die weitere Abklärung zur Bestimmung des IgG-Aviditätsindex und zum Nachweis von spezifischen IgA-Antikörpern geraten [17, 18]. Für eine akute Primärinfektion der Schwangeren spricht dann die folgende Konstellation: IgG positiv bei niedrigem IgG-Aviditätsindex, IgM stark positiv und ev. IgA positiv. Dabei ist jedoch zu beachten, dass ein niedriger IgG-Aviditätsindex bei einer kürzlich erfolgten Infektion wahrscheinlich ist, aber auch bei einer länger zurückliegenden *Toxoplasma*-Infektion vorliegen kann [17]. Als Ausschluss einer in den vergangenen 3–4 Monaten erfolgten Infektion kann diagnostisch nur ein hoher IgG-Aviditätsindex gewertet werden. Bei unklaren Befundkonstellationen sollte daher stets ein Beratungs- oder das Konsiliarlabor kontaktiert werden.

■ Diagnostik der Infektion des Fötus und des Neugeborenen

Für den Nachweis einer Infektion des Fötus bereits während der Schwangerschaft wird immer wieder die Frage nach dem Stellenwert der *Toxoplasma*-PCR aus Fruchtwasser diskutiert. Wurde

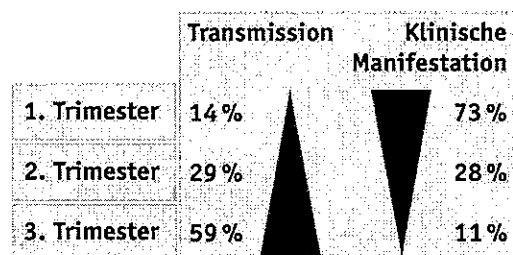


Abb. 5 | *Transmissionsrisiko und Klinische Manifestationen des Kindes bei Geburt (modifiziert nach [13])*

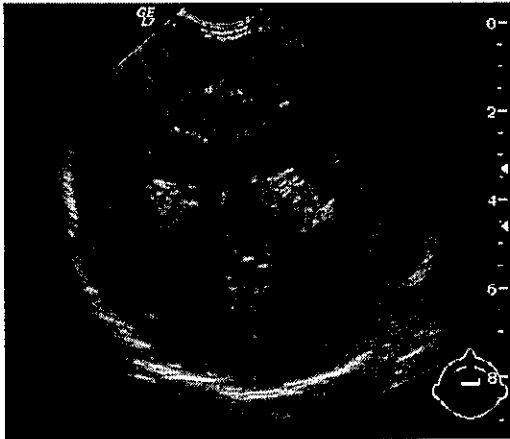


Abb. 1 | Ultraschallbefund eines Kindes in der 32. SSW mit Hydrozephalus. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Michael Emeis, Berlin

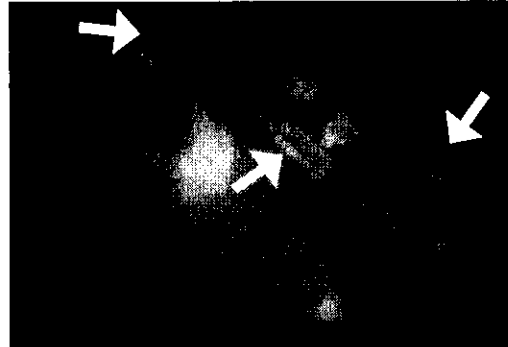


Abb. 2 | Nachweis von Toxoplasmen (Pfeile) im Hirngewebe eines an kongenitaler Toxoplasmose mit Hydrozephalus verstorbenen Kindes

zieren. Dieser Mechanismus mag auch erklären, warum – im Gegensatz zur Primärinfektion – eine Re-Infektion in der Schwangerschaft keine Gefahr für das Kind darstellt. Die meist fehlende klinische Symptomatik der Primärtoxoplasmose bei der Schwangeren begründet das Risiko einer unerkannten Übertragung der Infektion auf das Kind mit möglicherweise erheblichen Folgen und stellt ein diagnostisches Dilemma dar, das nur durch Screening-Untersuchungen gelöst werden könnte (s. u.).

Werden Menschen mit Immundefizienz bzw. mit noch nicht ausgereiftem Immunsystem (z. B. Fötus) durch *Toxoplasma gondii* infiziert, erweist sich der Parasit als Mr. Hyde und kann zur lebensbedrohlichen Gefahr werden. Es ist unklar wie häufig eine intrauterine Transmission von *Toxoplasma gondii* im ersten Trimenon zu einem Abort führt. Der ausgeprägte Neurotropismus des Parasiten in Verbindung mit der ungenügenden bzw. fehlenden spezifischen, zellulären Immunabwehr führt dazu, dass bei Infektion im zweiten Trimenon der Fötus eventuell einen Mikro- oder Hydrozephalus (► Abb. 1–3), intrazerebrale Verkalkungen, eine Retinochoroiditis oder Mikrophthalmie entwickeln kann. Postnatal werden als Zeichen der ZNS-Beteiligung eine



Abb. 3 | Kind mit kongenitaler Toxoplasmose und Hydrozephalus (Bildquelle: Prof. Dr. Wolfgang Bommer†, Göttingen)

Trinkschwäche, und als mögliche Langzeitfolgen u. a. Krampfanfälle oder Zerebralpareesen beobachtet. Bei Infektion im dritten Trimenon ist das Kind bei Geburt meistens symptomlos, kann aber innerhalb der ersten zwei Lebensjahrzehnte noch Spätfolgen, vor allem in Form einer Retinochoroiditis (► Abb. 4) entwickeln. Die Identifizierung *Toxoplasma*-bedingter Augenläsionen ist für die Einleitung einer adäquaten Therapie wichtig, weil sonst die Rezidivrate der Retinochoroiditis gerade bei jüngeren Patienten erhöht sein dürfte [12].

Kind 1, weiblich, schwere Chorioretinitis mit Erblindung, diagnostiziert 10 Monate postnatal					
Monate postnatal	Therapie	IgG (IU/ml)	IgM-ISAGA	IgA-ISAGA	PCR
10	12 Monate Kombinations-Therapie S/P/F	976	16	16	neg
12		477	neg	neg	neg
14		205	neg	neg	neg
18		102	neg	neg	neg
22		56	neg	neg	neg
25		1.213	256	1.024	neg
28		1.083	1.024	1.024	neg
35		142	neg	neg	neg
72		70	neg	neg	neg
Kind 2, männlich, Hydrocephalus internus, Hepatosplenomegalie					
Monate postnatal	Therapie	IgG (IU/ml)	IgM-ISAGA	IgA-ISAGA	PCR
0	12 Monate Kombinations-Therapie S/P/F	93	neg	neg	positiv
1		109	neg	neg	neg
3		38	neg	neg	neg
5		13	neg	neg	neg
7,5		grenzwertig	neg	neg	neg
10		neg	neg	neg	neg
19		674	grenzwertig	16	neg

Tab. 1 | Serologischer Rebound bei zwei Neugeborenen mit schwerer kongenitaler Toxoplasmose nach 12 Monaten Kombinationstherapie

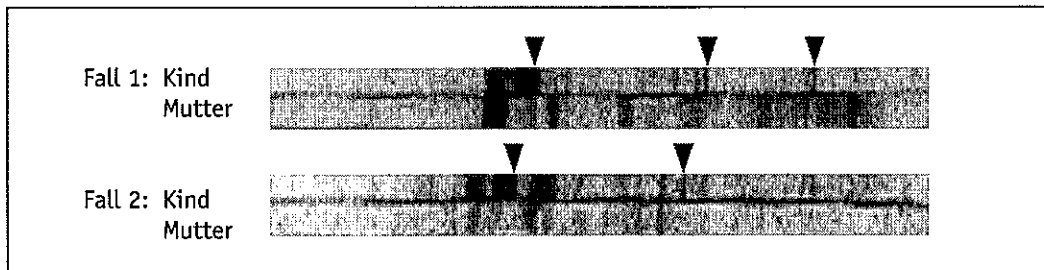


Abb. 6 | Vergleichendes IgG-Profil bei zwei Kindern mit kongenitaler Toxoplasmose. Die Kinder sind serologisch durch die im Vergleich zum mütterlichen Serum zusätzlich imponierenden IgG-reaktiven Toxoplasma-Proteinbanden (Pfeile) aufgefallen (modifiziert nach [23])

früher selbst in exzellenten Laboren die klinische Sensitivität der PCR mit 60–70% angegeben [19], scheint die heute übliche real-time PCR eine höhere Sensitivität zu erreichen [20]. Mit einem positiven Vorhersagewert von 100% kann der molekulare Nachweis im positiven Fall zur Bestätigung einer fetalen Infektion verwendet werden. Ein negativer PCR-Befund aus Amnionflüssigkeit schließt hingegen eine Infektion des Fötus keinesfalls aus. So erscheint es folgerichtig, dass hierzulande die PCR aus Fruchtwasser bei Verdacht auf primäre *Toxoplasma*-Infektion in der Schwangerschaft in nur weniger als 15% der Fälle durchgeführt wird und nicht zur Standarddiagnostik gehört [21].

Wie bereits erwähnt, haben heute weniger als 10% aller pränatal infizierten Kinder klinische Symptome zum Zeitpunkt der Geburt. Für die mikrobiologische Diagnostik der pränatalen Infektion beim Neugeborenen steht eine ganze Reihe von Testen zur Verfügung. Für den direkten Erregernachweis aus relevanten Patientenmaterialien wie z. B. Plazenta, Blut, Liquor, fetales Gewebe, wird heute üblicherweise die PCR eingesetzt. Bei sonografisch auffälligen Befunden wie einer Ventrikeldilatation (►Abb. 1) wird eine Liquordiagnostik einschließlich PCR empfohlen, auch wenn sich hiermit nicht in allen Fällen die zerebrale Infektion nachweisen lässt.

Für die Bestimmung von spezifischen Antikörpern beim Neugeborenen ist peripheres Blut zu

bevorzugen gegenüber Nabelschnurblut. Aufgrund der Plazentabarriere gilt bei positivem IgG-Befund der Nachweis von *Toxoplasma*-spezifischen IgM- und/oder IgA-Antikörpern in den ersten sechs Lebensmonaten (bei Nachweis in den ersten Lebensstagen ist eine Kontrolle nach 7–10 Tagen erforderlich) als beweisend für die Infektion im Mutterleib [22]. Wenn jedoch weder IgM-, noch IgA-Antikörper nachweisbar sind, muss abgeklärt werden, ob es sich bei den nachgewiesenen IgG-Antikörpern um einen mütterlichen Leih-titer oder – bei pränataler Infektion – um durch das Kind selbst gebildete Antikörper handelt. Hierzu eignet sich ein Vergleich der IgG-Profile von Mutter und Kind (►Abb. 6, [23]). Kann bei diesem Vergleich kein für das Kind spezifisches Muster identifiziert werden, dann beweist 1. der Anstieg der IgG-Antikörper oder 2. ein persistierend positiver IgG-Antikörper-Titer innerhalb der ersten 12 Lebensmonate eine pränatale Infektion des Kindes [22]. In der wissenschaftlichen Entwicklung befindet sich aktuell ein Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA), dessen Prinzip dem des ähnlichen Tests bei der Tuberkulose entspricht, der aber die zelluläre Immunität gegen *Toxoplasma gondii* beim Neugeborenen untersucht. Erste Ergebnisse weisen mit 94% bzw. 98% auf eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erkennung der pränatalen Toxoplasmose hin [24]. Es bleibt abzuwarten, wann dieser Test kommerzialisiert vorliegt und welche Ergebnisse er in einer anzustrebenden Multicenter-Studie bringt.

Gabe von Pyrimethamin/Sulfadiazin, klagten knapp 20% der Frauen über Übelkeit; ein Problem, das durch Verwendung von Antiemetika verhindert werden konnte. In nur ca. 1% der Fälle wurde eine Hypersensitivität gegenüber Sulfadiazin beobachtet und dieses Medikament dann durch Spiramycin ersetzt.

In dem beschriebenen deutschen Kollektiv ergab sich eine signifikant niedrigere Mutter-Kind-Übertragungsrate im Vergleich zu anderen Studien (► Abb. 5 [13]): 1,3% im ersten, 10,6% im zweiten und 21,7% im dritten Trimenon [21]. Auf die Rate klinischer Manifestationen des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt scheint sich eine schnell eingeleitete mütterliche Therapie positiv auszuwirken: wurde Pyrimethamin/Sulfadiazin/Folinsäure innerhalb von vier Wochen nach maternaler Infektion verabreicht, wiesen nur 19% der infizierten Kinder Symptome einer konnatalen Infektion auf, wurde die Therapie jedoch später als acht Wochen nach Infektion eingeleitet waren es 70% [21]. Diese Ergebnisse der bisher größten in Deutschland durchgeführten Studie lassen es als sinnvoll erscheinen, dass bereits beim ersten begründeten Verdacht einer Primärinfektion während der Schwangerschaft mit der Therapie der Mutter und des Fötus begonnen wird. Diese Ergebnisse werden untermauert durch die Biologie des Parasiten, wonach durch Folsäureantagonisten

nur die schnelle Replikation des Tachyzoiten gehemmt werden kann, die Präparate aber keinen Einfluss auf das ruhende Zystenstadium von *Toxoplasma gondii* haben [28]. Die Wirksamkeit von Folsäureantagonisten bei reaktiver Toxoplasmose mit hoher Tachyzoitendichte wird seit Jahren anerkannt [29]. Neue Erkenntnisse, dass im Gehirn infizierter Föten noch Vermehrungsstadien in Form von Tachyzoiten nachweisbar sind, obwohl sich in anderen Organen bereits Zysten befinden, lassen eine verlängerte Kombinationstherapie sinnvoll erscheinen [30].

Die postnatale Therapie der betroffenen Kinder erfolgte nach dem in ►Tabelle 2 angegebenen Schema [21]. Unter der beschriebenen Vorgehensweise wies ein Drittel der infizierten Kinder (11/33) mindestens eines der für eine konnatale Toxoplasmose typischen klinischen Manifestationen (sieben Kinder mit Hydrozephalus und/oder intrakraniellen Kalzifikationen, vier Kinder mit isolierter Retinochoroiditis) auf. Die komplette Trias aus allen drei klinischen Manifestationen war jedoch bei keinem der Kinder nachweisbar. Das angegebene Schema der Therapie des infizierten Neugeborenen macht wöchentliche Blutbildkontrollen sowie Spiegelbestimmungen erforderlich. Bei Auftreten einer Blutbildveränderung, häufig Neutropenie, kann die Dosis der Folsäureantagonisten reduziert bzw. vorübergehend die Medikamente ausgesetzt werden.

**Dosis anpassen
bei Rev ↑*

Pyrimethamin (1 mg/kg KG/Tag) + Sulfadiazin (50 mg/kg KG/Tag) + Folinsäure (2–3 mg/Woche)	
Neugeborene ohne Symptome	3–6 Monate Dauer (oder Pyrimethamin und Sulfadoxin)
Neugeborene mit fraglicher oder allenfalls milder Symptomatik (ventrikuläre Dilatation bei unauffälligem neurologischem Status oder isolierter Eosinophilie, Thrombopenie)	6 Monate Dauer bei höherer Sulfadiazin-Dosis (100 mg/kg KG/Tag) (oder Pyrimethamin und Sulfadoxin (12–24 Monate)
Neugeborene mit nachgewiesener zerebraler Infektion oder Retinochoroiditis	12 Monate Dauer bei höherer Sulfadiazin-Dosis (100 mg/kg KG/Tag)

Tab. 2 | Therapie infizierter Neugeborener und Säuglinge (regelmäßige Pyr- und Sulfa-Spiegelbestimmungen sowie Ausschluss von Nebenwirkungen)

[21]

8-1, 4j

■ Diagnostik während und nach Therapie – Sonderfall Serologischer Rebound

Der mikrobiologische Nachweis einer *Toxoplasma*-Infektion – ob asymptomatisch oder klinisch manifest – stellt immer eine Therapie-Indikation dar (s. u.). Im Verlauf einer adäquaten Therapie, die mindestens 6 Monate kontinuierlich durchgeführt wurde, ist ein Abfall der kindlichen Antikörper zu erwarten, der bis unter die Nachweisgrenze von serologischen Tests gehen kann (► Tab. 1). Nach Abschluss der Therapie kommt es bei infizierten Kindern in der Regel zu einem Phänomen, das als *serologischer Rebound* bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich um einen ca. 2–3 Monate nach Therapieende beginnenden Wiederanstieg der spezifischen Antikörper in mindestens einer (IgG) oder mehreren Immunglobulinklassen ohne Nachweis von Toxoplasmen im peripheren Blut.

In solchen Fällen besteht die Übereinkunft, dass der *serologische Rebound* keine Indikation für eine erneute Therapie darstellt. In einer kontrollierten Studie mit *Follow-up* von 133 Kindern ohne und mit Rebound konnte weder ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Augenläsionen und ZNS-Manifestationen festgestellt werden, noch hatte eine zusätzliche Therapie bei den Kindern mit Rebound einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf [25].

■ Schnelle Therapie der Mutter sichert den Erfolg

In einer 2007 publizierten Metaanalyse der SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Studiengruppe an 26 Kohorten mit insgesamt 1.438 schwangeren Frauen wurde nur ein schwacher Hinweis darauf gefunden, dass durch eine Therapie die Mutter-Kind-Übertragung reduziert werden kann. Ebenso konnte kein signifikanter Therapie-Effekt auf die Reduktion klinischer Manifestationen beim Kind ausgemacht werden [26]. Die in der Metaanalyse berücksichtigte therapeutische Vorgehensweise basiert auf Spiramycin, das in den meisten Fällen erst nach der 14. SSW gegeben wurde. Nur

bei positivem PCR-Befund aus Amnionflüssigkeit erfolgte ein Wechsel der Therapie auf die Dreifachkombination Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure. Eine Limitation der SYROCOT-Studie ist die häufig alleinige Therapie mit Spiramycin ohne Wechsel auf das Dreierschema. Beobachtungen nach experimenteller Infektion von Tieren, die dem menschlichen Organismus sehr nahe kommen, zeigen das Problem dieser Therapie: In Untersuchungen an Rhesusaffen ist trotz Therapie während der Schwangerschaft Spiramycin im Gehirn infizierter Föten nicht nachweisbar. Daraus kann geschlossen werden, dass die Therapie mit Spiramycin zwar die Mutter-Kind-Übertragung verhindern kann, nicht aber eine bereits existierende Infektion des Gehirns von Föten zu beeinflussen vermag [27].

Die der SYROCOT-Studie zugrunde liegende Vorgehensweise unterscheidet sich ganz erheblich von den Therapieempfehlungen in Deutschland und führt eventuell zu anderen Ergebnissen: In einer Untersuchung an 685 schwangeren Frauen mit begründetem Verdacht auf Primärinfektion erfolgte die Therapie bis zur 16. Schwangerschaftswoche (SSW) mit Spiramycin (3x 3 Mio. U/Tag), gefolgt von der Dreifachkombination Pyrimethamin (50 mg am 1. Tag, danach 25 mg/Tag) plus Sulfadiazin (bei <80 kg KG = 3,0 g/Tag, >80 kg KG = 4,0 g/Tag) plus Folsäure (10–15 mg/Woche) für mindestens vier Wochen. Bei auffälligem Ultraschallbefund oder positivem PCR-Befund wurde die Dreifachkombination kontinuierlich unter regelmäßiger Bestimmung der Pyrimethamin- und Sulfadiazinspiegel bis zur Geburt fortgesetzt [21]. Unter Kombinationstherapie ist es wichtig, die i. d. R. in der Schwangerschaft eingesetzte Folsäure abzusetzen und durch Folsäure zu ersetzen. Toxoplasmen können zwar Fol- aber nicht Folsäure metabolisieren. Bei Versorgung der Schwangeren mit Folsäure wird eine selektive Wirkung der Folsäureantagonisten Pyrimethamin und Sulfadiazin auf den Parasiten vermindert oder sogar aufgehoben.

Nebenwirkungen unter der Therapie mit Spiramycin wurden in diesem Patientenkollektiv nicht festgestellt. Unter Kombinationstherapie, bei

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
Folinsäure	50 mg	50 mg	alle 14 Tage
Laborkontrollen: Blutbild, Transaminasen alle 4 Wochen Dauer der Therapie: 6 Wochen bis 2 Jahre			

Tab. 3 | Alternative Therapie infizierter Kinder bei subklinischer Infektion – asymptomatisch oder nur milde Symptome – alternativ mit Pyrimethamin und Sulfadoxin (DGPI, in Anlehnung an das Toulouse-Schema) [31]

Bei asymptomatischen oder schwach symptomatischen Neugeborenen wird, insbesondere in Frankreich, die Gabe von Pyrimethamin in Kombination mit Sulfadoxin nur alle zwei Wochen (► Tab. 3) – allerdings für eine Gesamtdauer von zwei Jahren (sogenanntes Toulouse-Schema [31]) – empfohlen. In einer kürzlich publizierten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das Toulouse-Schema im Vergleich zur Chicago-basierten US-amerikanischen Studie zur Behandlung der konnatalen Toxoplasmose [32] mit täglicher Verabreichung von Pyrimethamin und Sulfadiazin aufgrund seltener auftretender Blutbildveränderungen wohl eine geringere Toxizität aufweist und – wahrscheinlich aufgrund der längeren Therapiedauer – auch die Frequenz von neuen Augenläsionen ~~geringer zu sein~~ *zu reduzieren* scheint [33]. Auch wenn dieser Vergleich dem Toulouse-Schema Vorteile einräumt, sind dringend multizentrische, randomisierte Studien notwendig, um ein optimales Management von Kindern mit pränatal erworbener, symptomatischer bzw. asymptomatischer Toxoplasmose zu gewährleisten. Eine prospektive, randomisierte Studie läuft seit 2010 in Frankreich (TOSCANE, ClinicalTrials.gov:NCT01202500).

■ Fazit für die Praxis

Da die primäre *Toxoplasma*-Infektion für die Schwangere fast immer ohne Symptome ver-

läuft, ist das Erkennen dieser für das Ungeborene relevanten Erkrankung nur durch ein regelmäßiges Screening während der Schwangerschaft möglich. Die Diagnostik in der Schwangerschaft basiert auf serologischen Tests. *Bei* unklaren Fällen können das nationale Konsiliarlabor oder auf Toxoplasmose-Diagnostik spezialisierte Beratungslabore in den Entscheidungsprozess eingebunden werden. Der begründete Verdacht auf Primärinfektion sollte zur umgehenden Einleitung der Therapie führen und ab der 16. SSW einen mindestens vierwöchigen Zyklus bestehend aus Pyrimethamin und Sulfadiazin beinhalten. Zwingend muss Folsäure durch Folinsäure ersetzt werden. Für die Diagnostik der pränatal erworbenen Toxoplasmose des Kindes werden serologische Tests und die PCR eingesetzt. Aktuell wird bei infizierten Kindern die Dreifachkombination für 3–12 Monate empfohlen. Es bleibt dringend zu klären, ob alternativ das Toulouse-Schema (Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadoxin) Vorteile für die postnatale Therapie bringt.

■ Zusammenfassung

Die pränatal erworbene Toxoplasmose kommt in Deutschland mit wahrscheinlich mehr als 1.200 jährlichen Fällen häufiger vor als offiziell gemeldet. *Toxoplasma gondii* ist *u.U.* in der Lage das Verhalten seiner Wirte zu manipulieren. Die Infektion des immunkompetenten Erwachsenen,

asymptomatisch

einschließlich der schwangeren Frau, verläuft meistens symptomlos. Bei klinisch manifesten pränataler Infektion sind vor allem das Gehirn (Hydrozephalus, intrazerebrale Kalzifikationen) und die Augen (Retinochoroiditis) des Neugeborenen betroffen. Die Diagnose in der Schwangerschaft beruht auf dem Nachweis von IgM- und IgA-Antikörpern sowie der Bestimmung der IgG-Avidität. Beim Kind kann neben dem Nachweis von IgM- und IgA-Antikörpern ein Vergleich des IgG-Profiles aus mütterlichem und kindlichem Blut die pränatal erworbene Toxoplasmose aufdecken. Die PCR hat vor allem einen Stellenwert für die Diagnose beim Neugeborenen. Eine Therapie sollte bei begründetem Verdacht auf eine maternale Primärinfektion in der Schwangerschaft möglichst rasch eingeleitet werden und ab der 16. SSW eine mindestens vierwöchige Verabreichung der Dreifachkombination Pyrimethamin plus Sulfadiazin plus Folinsäure beinhalten. Wenn die Therapie erst mehr als acht Wochen nach vermuteter Infektion eingeleitet wird, sind die klinischen Ergebnisse beim Kind vermutlich schlechter. Die Dreifachkombination wird derzeit auch beim Säugling in Abhängigkeit vom Schweregrad klinischer Manifestationen für 3–12 Monate favorisiert.

Handwritten mark

the

relies on detection of IgM or IgA antibodies and determination of IgG avidity. Prenatal infection of the child is diagnosed by the presence of IgM and IgA antibodies; a comparison of the IgG profile between mother and child is helpful. PCR is mainly used for diagnosing congenital infection in the newborn. If microbiological diagnosis indicates that primary infection during pregnancy is likely, therapy should be initiated as soon as possible and – starting in the 16th week of gestation – should consist of at least four weeks application of the triple therapy pyrimethamine, sulfadiazine and folinic acid. If therapy is initiated later than eight weeks after infection, clinical outcome of the child seems to be worse. Depending on clinical manifestations, the triple therapy for a period of 3 to 12 months is also recommended for the infected infant.

Keywords: Toxoplasmosis – pregnancy – congenital infection – retinochoroiditis – hydrocephalus

Literatur

Groß U, Enders M, Garweg JG, Reiter-Owona I, Schrod L:
Toxoplasmosis in pregnancy and the newborn

Summary: With 1.200 annual cases, prenatally acquired toxoplasmosis appears to occur much more often in Germany than officially reported to the health authorities. The pathogen *Toxoplasma gondii* is a protozoan parasite and eventually is able to manipulate the behavior of its hosts. Infection of immunocompetent adults, including pregnant women, usually is asymptomatic. However, neurotropism of the parasite might result in hydrocephalus and intracerebral calcifications as well as retinochoroiditis in prenatally infected newborns. Diagnosis of primary infection acquired during pregnancy

1. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep* 2016; 6: 22551.
2. Knoch W, Jungmann R, Hiepe T. Zum koprologischen Nachweis von *Toxoplasma gondii*-Oozysten bei der Hauskatze. *Monatsh Veterinärmed* 1974; 29:247–250.
3. Schares G, Ziller M, Herrmann DC, Globokar MV, Pantchev N, Conraths FJ. Seasonality in the proportions of domestic cats shedding *Toxoplasma gondii* or *Hammondia hammondi* oocysts is associated with climatic factors. *Int J. Parasitol* 2016; 46: 263–273.
4. Vyas A, Kim S-K, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky R. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 6442–6447.
5. Poirotte C, Kappeler PM, Ngoubangoye B, Bourgeois S, Moussodji M, Charpentier MJ. Morbid attraction to leopard urine in *Toxoplasma*-infected chimpanzees. *Curr Biol* 2016; 26: R98–99.

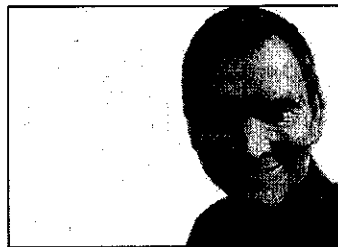
6. Lindová J, Novotná M, Havlíček J, Jozífková E, Skallová A, Kolbéková P et al. Gender differences in behavioural changes induced by latent toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2006; 36: 1485–1492.
7. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jennum PA et al. Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ* 2000; 321: 142–147.
8. Tenter AM, Heckerth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000; 30: 1217–1258.
9. Herrmann DC, Maksimov P, Hotop A, Groß U, Däubener W, Liesenfeld O et al. Genotyping of samples from German patients with ocular, cerebral and systemic toxoplasmosis reveals a predominance of *Toxoplasma gondii* type II. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 911–916.
10. Foroutan-Rad M, Majidiani H, Dalvand S, Daryani A, Kooti W, Saki J et al. Toxoplasmosis in blood donors: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2016; 30:116–22.
11. Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Groß U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Progr Ret Eye Res* 2014; 39: 77–106.
12. Garweg JG, Scherrer JN, Halberstadt M. Recurrence characteristics in European patients with ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1253–1256.
13. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy. *Ann Pediatr (Paris)* 1984; 31: 805–809.
14. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill* 2010; 15: pii: 19600.
15. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151: 4562–4573.
16. Dao A, Azzouz N, Eloundou Nga C, Dubremetz JF, Schwarz RT, Fortier B. Unspecific reactivity of IgM directed against the low-molecular-weight antigen of *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 418–421.
17. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* 2001; 183: 1248–1253.
18. Bessières MH, Roques C, Berrebi A, Barre V, Cazaux M, Séguéla JP. IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Pathol* 1992; 45: 605–608.
19. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 296–300.
20. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 727–33.
21. Hotop A, Hlobil H, Groß U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1545–1552.
22. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 799–805.
23. Groß U, Lüder CG, Hendgen V, Heeg C, Sauer I, Weidner A et al. Comparative immunoglobulin G antibody profiles between mother and child (CGMC test) for early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3619–3622.
24. Chapey E, Wallon M, Debize G, Rabilloud M, Peyron F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 41–45.
25. Wallon M, Cozon G, Ecochard R, Lewin P, Peyron F. Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 534–540.
26. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369: 115–122.
27. Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, Eskes T, Meuwissen J, Galama J. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1930–1936.
28. Gross U, Pohl F. Influence of antimicrobial agents on replication and stage conversion of *Toxoplasma gondii*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 219: 235–245.
29. Dedicat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005420.
30. Ferguson DJ, Bowker C, Jeffery KJ, Chamberlain P, Squier W. Congenital toxoplasmosis: continued parasite proliferation in the fetal brain despite maternal immunological control in other tissues. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 204–208.
31. Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:

e-11-e6.

32. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1383–1394.

33. Pohl-Schickinger A, Feiterna-Sperling C, Weizsäcker K, Bühler C. Postnatale Therapie der konnatalen Toxoplasmose: Ein Vergleich zweier unterschiedlicher Vorgehensweisen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2012; 216: 73–76.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Prof. Dr. Uwe Groß
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Kreuzberggring 57
37075 Göttingen

ugross@gwdg.de