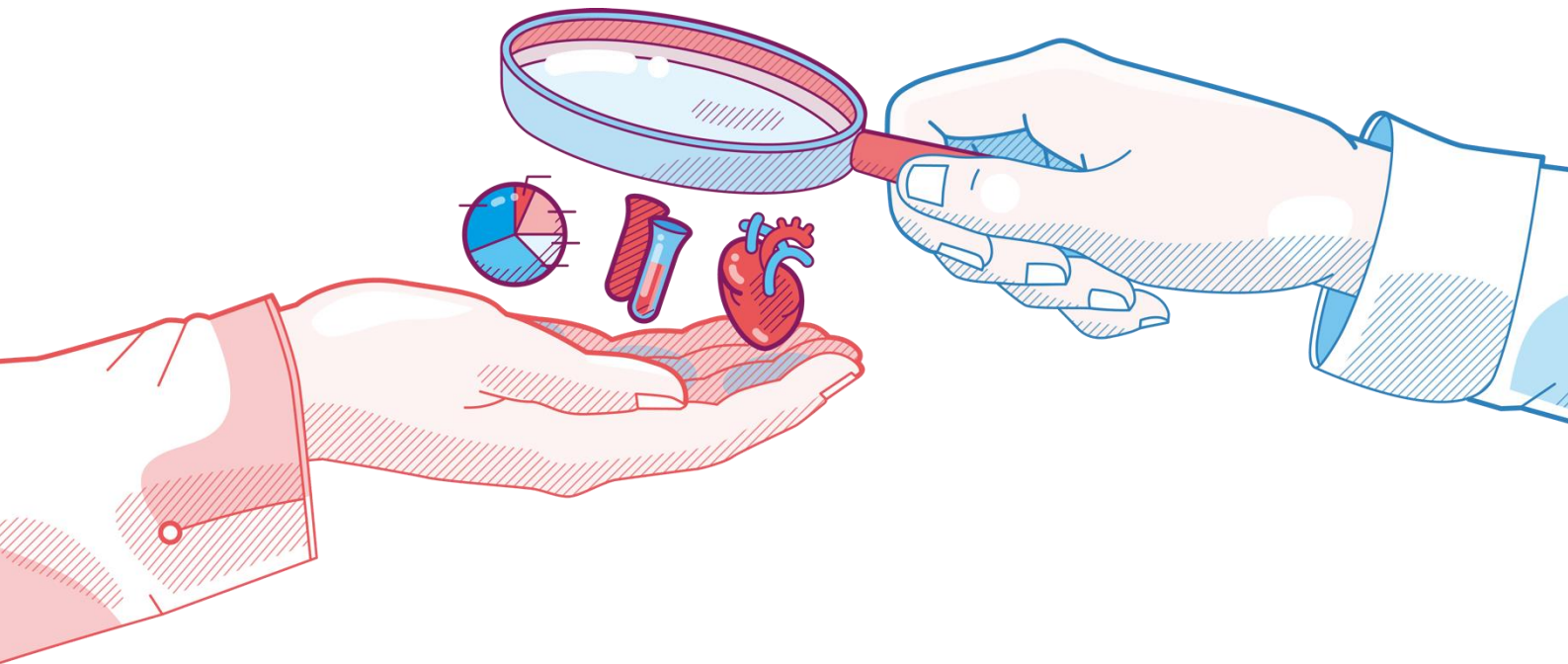


EVIDENZ KOMPAKT

Toxoplasmose-Test in der Schwangerschaft



Stand: 04.10.2021

Autorinnen

Dr. Sabine Schuster

Dr. Sandra Janatzek

Lina Chittka

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS), Essen

Reviewerin

Dr. Michaela Eikermann

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS), Essen

Externe Beratung/Externe Reviewerin

Dr. Claudia Schumann-Doermer

Northeim

Recherche

Corina Preuß

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS), Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *Toxoplasmose-Test in der Schwangerschaft*. Essen: Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS); 2021

Herausgeber



Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e. V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.de>

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Toxoplasmose-Test in der Schwangerschaft“. Die Bewertung umfasst die Bestimmung des Antikörperstatus einer asymptomatischen Schwangeren im Sinne einer Screeninguntersuchung.

Die Toxoplasmose ist eine Zoonose, die durch *Toxoplasma gondii* verursacht wird. Infizieren sich Frauen während der Schwangerschaft das erste Mal mit Toxoplasmose-Erregern, besteht die Möglichkeit, dass auch das Ungeborene infiziert wird und Schäden entwickelt. Ziel des Toxoplasmose-Suchtests während der Schwangerschaft ist es, erstinfizierte Schwangere zu identifizieren und zu therapieren, entweder um eine Schädigung des Ungeborenen komplett zu verhindern, indem die Übertragung der Infektion auf das Ungeborene abgewendet wird, oder im Falle einer kindlichen Infektion die Schädigung des Ungeborenen zu mindern.

1.1 Erkrankung

Bei *Toxoplasma gondii* handelt es sich um einen intrazellulär lebenden Parasiten, der verschiedene Entwicklungsstadien durchläuft. Eine Ansteckung kann nur erfolgen, wenn die infektiösen Stadien des Erregers oral aufgenommen werden. *Toxoplasma gondii* vermehrt sich in seinem Endwirt, der Katze, die sich mit dem Erreger über Verzehr von rohen Beutetieren wie Mäusen oder Vögeln¹ infiziert hat. Die Katzen scheiden den Erreger in Form von Oozysten im Kot in der Regel nur nach einer Erstinfektion für 1-3 Wochen aus (ca. 1 % aller Katzenkotproben sind infektiös).

Infektionswege

Beim Mensch kann eine Infektion über Kontakt mit infizierten Katzen oder deren Kot (zum Beispiel beim Reinigen des Katzenklos) erfolgen. Zwischenwirte von *Toxoplasma gondii* stellen Schweine, Geflügel, Wild, Schafe und Ziegen dar, in deren Fleisch sich infektiöse Zysten bilden können. Eine Infektion kann bei Verzehr von rohem bzw. nicht vollständig durchgebratenem Fleisch, Fleischprodukten sowie Muscheln und unpasteurisierter Ziegenmilch erfolgen. Den dritten und vermutlich größten Infektionsweg stellen die Toxoplasmose-Oozysten dar, die im Erdboden zu finden sind und aufgrund ihrer hohen Umweltresistenz über Monate bis Jahre infektiös bleiben können. Sie werden über Schmutz- und Schmierinfektionen oral z. B. bei der Gartenarbeit oder bei Verzehr von ungewaschenem Obst oder Gemüse aufgenommen. Eine weitere mögliche Infektionsquelle ist das Trinken von kontaminiertem, ungefiltertem Wasser, dieser Infektionsweg besteht z. B. in einigen tropischen Regionen.

Eine solche Präventivstrategie zur Verringerung dieses Infektionsrisikos über orale Aufnahme der Toxoplasmose-Erreger existiert. Das RKI empfiehlt Schwangeren,

- a) Katzen, die innerhalb der Wohnung gehalten werden, mit Trocken- oder Dosenfutter zu ernähren. Die Schwangere sollte die Reinigung des Kotkastens vermeiden, insbesondere wenn

¹ Eine Hauskatze kann sich über Fütterung mit rohem Fleisch, das mit toxoplasmosehaltigen Gewebezysten durchsetzt ist, ebenfalls mit Toxoplasmose infizieren.

die Katzen frei gehalten werden. Eine andere Person soll den Kotkasten täglich mit heißem Wasser reinigen, da die ausgeschiedenen Oozysten erst nach ein paar Tagen im Freien durch Sporulation infektiös werden.

- b) auf den Verzehr von rohem oder unzureichend durchgebratenem bzw. durchgefrostetem Fleisch und Fleischprodukten zu verzichten².
- c) nach Gartenarbeit, Erdarbeiten, dem Besuch von Sandspielplätzen und dem Zubereiten von rohem Fleisch die Hände gründlich zu waschen.
- d) vor dem Essen die Hände zu waschen.
- e) rohes Obst und Gemüse vor dem Verzehr gründlich zu waschen.

Krankheitsverlauf

Bei einer Toxoplasmoseinfektion können die Erreger Augen, Gehirn, lymphatisches Gewebe, Herz und Lunge befallen. Die Infektion verläuft jedoch bei immunkompetenten Patientinnen und Patienten in 80-90 % der Fälle asymptomatisch und kann in den restlichen Fällen mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, grippeähnlichen Beschwerden (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schweißausbrüche, Schüttelfrost), einer Pharyngitis, einem nichtjuckendem makulopapulösem Hautausschlag und einer Lymphknotenschwellung einhergehen. Sehr selten tritt eine Retinochoroiditis (Netz- und Aderhautentzündung des Auges) bzw. eine Enzephalitis (Gehirnentzündung) auf. Es ist möglich, dass sich in Neuronen und Muskelzellen Gewebezysten bilden, in denen sich der Erreger in Form von Bradyzoiten befindet und somit eine lebenslange Persistenz erzeugt (inaktive, latente Infektion). In Europa und Nordamerika werden 70-80 % der Infektionen von dem sogenannten Genotyp II ausgelöst, der oft chronisch-rezidivierende Verläufe bei der Augeninfektion verursacht. In Südamerika hingegen sind mehrere Genotypen der Toxoplasmose verbreitet, die schwierige Verläufe mit schneller Vermehrung des Erregers auslösen.

Koninatale Infektion

Während einer Schwangerschaft besteht bei einer Erstinfektion der Mutter die Möglichkeit, dass die Infektion auf das Ungeborene übertragen wird (koninatale Infektion) und Schäden verursacht. Das Risiko hierfür variiert in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche: So ist die Transmissionsrate in der frühen Schwangerschaft mit ca. 14 % relativ niedrig, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass ein infizierter Embryo Schäden erleidet. Mit Dauer der Schwangerschaft steigt das Risiko für eine Infektion des Ungeborenen, das Risiko, dass es wegen der Infektion Schäden erleidet, nimmt jedoch ab. Insgesamt beträgt das Risiko für Schäden des Ungeborenen bei akuter Erstinfektion der Schwangeren abhängig vom Infektionszeitpunkt zwischen 6 % und 10 %.

² Es soll zudem auf den Verzehr von rohen Schalen- und Krustentieren (z. B. Muscheln) verzichtet werden, da diese aus kontaminierten Seewasser stammen können. Auch das Schneidebrett, das Messer, Arbeitsflächen und das Waschbecken sollten nach der Zubereitung von Fleisch oder Schalen- und Krustentieren gereinigt werden.

Tabelle 1: Transmissions- und Manifestationsraten (entnommen aus Groß et al. 2001)

Infektionszeitpunkt während Schwangerschaft	Transmissionsrate der mütterlichen Infektion auf das Ungeborene (Prozent)	Klinische Manifestation bei infizierten Ungeborenen (Prozent)
1. Trimester	14 %	73 %
2. Trimester	29 %	28 %
3. Trimester	59 %	11 %

Man vermutet, dass die embryonalen Schäden im 1. Trimenon sehr schwer sind und oft zu einem Abort führen. Mögliche fetale Schäden, besonders im 2. und 3. Trimenon, stellen die als klassische Trias bezeichneten häufigsten Symptome aus einem Hydrozephalus (vermehrte Ansammlung von Liquor im Ventrikelsystem des Gehirns), einer intrakraniellen Verkalkung und einer Retinochoroiditis (okuläre Toxoplasmose) dar. Auch ein Mikrozephalus (signifikant reduzierter okzipitofrontaler Kopfumfangs), eine Mikrophthalmie (Kleinheit oder rudimentäre Ausbildung von Augäpfeln) oder eine Hepatosplenomegalie (gleichzeitige Vergrößerung von Leber und Milz) sind mögliche Symptome. Im Ultraschall können auch ein auffälliger Befund des Darms, die Kalzifikationen oder Verdichtungen der Leber, eine intrauterine Wachstumsstörungen, ein Aszites, die perikardialen oder pleuralen Ergüsse, ein Hydrops fetalis, die Verdickungen oder Verdichtungen der Placenta auf eine Toxoplasmoseinfektion hinweisen. Eine Hirnschädigung aufgrund der Infektion des Ungeborenen kann ggf. bereits während der Schwangerschaft über eine Ultraschalluntersuchung festgestellt werden. Nach der Geburt können Kinder Krampfanfälle, Trinkschwäche oder Zerebralpareesen als Symptome einer Beteiligung des Gehirns aufzeigen. Uncharakteristische Symptome der konnatal erworbenen Toxoplasmose-Infektion werden in Form von Fieber, Konvulsionen (Krampfanfällen) oder einem prolongiertem Ikterus (verlängerte Neugeborenen-Gelbsucht) beobachtet. Mögliche Langzeitschäden der konnatalen Infektion sind Strabismus (Schielen), Taubheit, psychomotorische Retardierung oder Epilepsie. Hierzu zählt auch die Ausbildung einer bilateralen okulären Toxoplasmose, die sich innerhalb von 2 Jahrzehnten in 50 % der Fälle entwickelt, jedoch nicht sicher von einer frisch erworbenen Infektion unterschieden werden kann.

Etwa 90 % der infizierten Kinder sind bei Geburt jedoch asymptomatisch, die Trias wird nur bei etwa 5 % der Kinder beobachtet, von allen Symptomen dominiert die Retinochoroiditis (ca. 10 % aller infizierten Neugeborenen). Bei Infektionen im 3. Trimenon sind die Kinder vor und bei Geburt meist unauffällig.

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland steigt bei Erwachsenen die Seroprävalenz, die eine durchgemachte oder bestehende Infektion mit *Toxoplasma gondii* anzeigt, pro Lebensjahr um ca. 1 % an, die durchschnittliche Seroprävalenz beträgt bei Erwachsenen ca. 50 %.

Der direkte oder indirekte Nachweis von *Toxoplasma gondii* bei konnatalen Infektionen ist dem Robert Koch-Institut (RKI) nichtnamentlich zu melden³. In den Jahren 2010-2018 wurden jährlich zwischen 6 (2014) und 20 (2012) Infektionen gemeldet (Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018). Das RKI gibt allerdings an, dass von einer erheblichen Dunkelziffer auszugehen sei, da in der Regel nur die zum Zeitpunkt der Geburt klinisch oder serologisch positiv getesteten Fälle gemeldet werden. Auf Basis der Querschnittsstudie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS), in deren Rahmen die Toxoplasmose-Seroprävalenz untersucht wurde, kommt man zu einer Schätzung von jährlich ca. 6.393 Erstinfektionen während der Schwangerschaft und 345 Neugeborenen mit klinischen Symptomen einer konnatalen Toxoplasmose-Infektion.

1.1.2 Diagnostik/Therapie

Diagnostik der Schwangeren auf akute Erstinfektion mit *Toxoplasma gondii*

Der Toxoplasmose-Suchtest ist eine Blutuntersuchung der Schwangeren auf Antikörper, die gegen *Toxoplasma gondii* gerichtet sind. Nach einer Erstinfektion mit *Toxoplasma gondii* bilden sich nach ca. 5 Tagen zunächst IgM-Antikörper, die ihre maximale Konzentration nach 1-2 Monaten erreichen. Danach sinkt die Menge der Antikörper schnell, in einigen Fällen können sie jedoch noch Jahre nach der Infektion nachweisbar sein. IgG-Antikörper werden meist 1-2 Wochen nach der Infektion gebildet und erreichen ihre maximale Konzentration 3-6 Monate nach der Infektion. Sie sind in der Regel ein Leben lang detektierbar und gewährleisten eine Immunität gegen weitere Infektionen mit *Toxoplasma gondii*. Häufig wird bei Schwangeren ein Suchtest auf Toxoplasmose-spezifische IgM- und IgG-Antikörper durchgeführt, dies erlaubt es, eine vorhandene oder fehlende Immunität sowie den Verdacht auf eine akute Erstinfektion festzustellen. Der Verdacht auf eine Erstinfektion der Schwangeren kann nach einem positiven Suchtest erst mit einer Nachfolgediagnostik im Abstand von ca. 2 Wochen bestätigt werden.

Ein Toxoplasmose-Suchtest kann somit folgende Ergebnisse haben (s. Tabelle):

- Sind **IgG-Antikörper, jedoch keine IgM-Antikörper nachweisbar**, so hat die Schwangere bereits eine Toxoplasmose-Infektion durchlaufen und ist durch IgG-Antikörper gegen den Erreger **immun**. Es besteht nur ein sehr geringes Risiko, dass sich eine Frau mit bereits durchgemachter Infektion während der Schwangerschaft mit einem Toxoplasmose-Erreger eines anderen Genotyps ansteckt, gegen den sie keinen Immunschutz besitzt.
- Sind sowohl der **IgG- als auch der IgM-Befund negativ**, so bestehen **keine akute Infektion und keine Immunität** der Schwangeren bei einer Toxoplasmose-Erstinfektion. Die Schwangere sollte die Präventivmaßnahmen einhalten, um eine Infektion in der Zukunft zu verhindern. Es werden erneute Suchtests im Schwangerschaftsverlauf in „möglichst regelmäßigen“ Abständen von 4-12 Wochen empfohlen, durch die eine mögliche Erstinfektion der Schwangeren zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft sicher nachgewiesen werden könnte. Es ist theoretisch möglich, dass eine Schwangere eine akute Erstinfektion mit

³ In Sachsen gilt in einer erweiterten Regelung, dass der direkte oder indirekte Nachweis mit *Toxoplasma gondii* dem zuständigen Gesundheitsamt namentlich zu melden ist, soweit die Nachweise auf eine akute oder konnatale Infektion hinweisen. (<https://www.revosax.sachsen.de/vorschrift/1307-lfSGMeldeVO#p3>)

Toxoplasma gondii durchläuft und die Testung in dem kurzen Zeitfenster durchgeführt wird, in dem noch keine Antikörper gegen den Erreger gebildet worden sind (falsch-negatives Ergebnis).

- Erfolgt der Nachweis von **IgM-Antikörpern**, ist der Befund für **IgG-Antikörper jedoch negativ**, besteht der **Verdacht auf eine akute**, in dem erst die Bildung der IgM-Antikörper, jedoch noch nicht der IgG-Antikörper erfolgt ist, **Erstinfektion**. Es ist möglich, dass die Messung in dem kurzen Zeitabschnitt nach Erstinfektion stattfindet. Es sollte eine Verlaufskontrolle nach ca. 14 Tagen durchgeführt werden, um ggf. über einen Titeranstieg der IgG-Antikörper eine akute Erstinfektion zu bestätigen.
- Bei **Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern** ist eine Bestimmung des Infektionsstadiums (aktiv/abklingend oder inaktiv) nicht möglich, der **Verdacht auf eine akute Erstinfektion** besteht. Über die zusätzliche Bestimmung der Avidität (Antikörper-Antigen-Bindungsstärke) der IgG-Antikörper aus der gleichen Serumprobe, die die Stärke der IgG-Bindung an Toxoplasmose-Erreger beschreibt, erhält man Auskunft über den ungefähren Zeitpunkt der Infektion des Erregers. Die Avidität steigt von niedrig zu hoch in ca. 5 Monaten an. Eine **hohe IgG-Avidität schließt eine Infektion innerhalb der letzten 3-4 Monate aus**, eine **niedrige** IgG-Avidität ist jedoch **nicht beweisend für eine frische Infektion**. In diesem Fall ist eine weitere Blutuntersuchung im Abstand ca. 2 Wochen bei der Schwangeren notwendig. Wird hierbei ein deutlicher Titeranstieg der IgG-Antikörper detektiert, so wird eine akute Toxoplasmose-Infektion angezeigt.

Tabelle 2: Serologische Befundkonstellationen bei Schwangeren, übernommen aus (DGPI)

IgM	IgG	IgG-Avidität	Diagnose
negativ	positiv	-	früher abgelaufene Infektion, Immunität anzunehmen, keine weiteren Kontrollen
negativ	negativ	-	Keine Infektion bislang, keine Immunität, präventive Maßnahmen, Kontrolle alle 4-6 Wochen, mind. 1x im Trimenon
positiv	negativ	-	Verdacht auf akute Infektion; Kontrolle nach ca. 14 Tagen notwendig
positiv	positiv	gering	Verdacht auf akute Infektion, Kontrolle nach ca. 14 Tagen notwendig
positiv	positiv; bei Kontrolle signifikanter Titeranstieg	gering	Akute Infektion; Therapie sollte eingeleitet werden
positiv; bei Kontrollen kein Titeranstieg	positiv; bei Kontrollen kein Titeranstieg	gering oder intermediär	akute Infektion unwahrscheinlich; keine weiteren Kontrollen, keine Therapie
positiv	positiv	hoch	abgelaufene Infektion, keine weiteren Kontrollen, keine Therapie

Das RKI hält es für die Einhaltung der präventiven Maßnahmen zur Verhinderung einer Erstinfektion mit Toxoplasmose für Schwangere für nützlich, zu wissen, ob eine Immunität vorliegt oder nicht, darüber hinaus auch um Serokonversionen und damit Infektionen während der Schwangerschaft zu detektieren. Daher sei es wünschenswert, den Antikörperstatus bei Frauen vor oder möglichst früh in der Schwangerschaft zu bestimmen.

Diagnostik der konnatalen Infektion mit *Toxoplasma gondii* während der Schwangerschaft

Es besteht ggf. die Möglichkeit, den Infektionsstatus des Ungeborenen mit Hilfe eines direkten Erregernachweises über eine Polymerasekettenreaktion (PCR) aus dem Fruchtwasser (oder dem Nabelschnurblut) zu erheben. Die Indikation für eine Amniozentese zum Erregernachweis ist streng zu stellen, da diese invasive Untersuchung mit einem Abortrisiko von ca. 0,2 - 1 % einhergeht. Laut RKI-Empfehlung „kann sie eventuell erwogen werden, wenn die Infektion der Mutter mindestens 4 Wochen bestanden hat⁴, wenn dies von Entscheidungsrelevanz für die Einleitung der Therapie ist⁵ und nicht vor der 18. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird. Ist der Erreger mittels PCR in der Probe nachweisbar, so ist damit die Infektion des Fetus gesichert.“ Ist die Konzentration der Erreger in der Probe zu gering, kann ein Befund trotz Infektion negativ ausfallen, somit schließt ein negativer Befund

⁴ Bei Testung unter einer Infektionsdauer von 4 Wochen besteht die Möglichkeit, dass der Erreger das Fruchtwasser noch gar nicht erreicht hat.

⁵ Bei vorheriger Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin besteht die Gefahr eines falsch-negativen PCR-Befundes. Ein Ultraschallbefund kann auf eine Infektion des Ungeborenen hinweisen.

eine Infektion des Ungeborenen nicht sicher aus. In einer deutschen Studie wurde die Amniozentese nur bei 12,1 % der Schwangeren mit Diagnose einer akuten Toxoplasmose-Infektion und auf Basis der Entscheidung der behandelnden Gynäkologin oder des behandelnden Gynäkologen zusammen mit der betroffenen Frau durchgeführt.

Diagnostik des Neugeborenen auf eine konnatal erworbene Infektion mit *Toxoplasma gondii*

Bei Neugeborenen, deren Mutter eine vermutete oder bestätigte Toxoplasmose-Infektion hatte, sollte eine serologische Diagnostik auf spezifische Antikörper (IgM und/oder IgA) gegen *Toxoplasma gondii* zum Nachweis einer pränatalen Infektion sowie eine Sonografie (bzw. MRT) des Schädels und eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. Wenn eine Therapie gegen Toxoplasmose während der Schwangerschaft erfolgt ist, können diese spezifischen Antikörper fehlen und es notwendig sein, wiederholte serologische Verlaufskontrollen über 3-10 Monate nach Geburt durchzuführen, bis eine gesicherte Diagnose der Infektion des Neugeborenen möglich ist. Alternativ kann ein direkter Erregernachweis der DNA in EDTA-Blut, Liquor, Placenta, Eihaut oder Nabelschnur die Diagnose der konnatalen Infektion nach Geburt sichern.

Therapie bei Schwangeren mit akuter Erstinfektion mit *Toxoplasma gondii*

Eine unkomplizierte, postnatal erworbene Toxoplasmose-Infektion bei immunkompetenten Personen bedarf der Überwachung, aber keiner Therapie. Die Therapieindikation besteht bei einer aktiven Toxoplasmose-Infektion bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten, bei einer okulären Toxoplasmose und einer prä- und postnatalen Infektion. Wurde eine Erstinfektion der werdenden Mutter mit *Toxoplasma gondii* festgestellt, wird eine medikamentöse Behandlung gestartet. **Das Ziel dieser Behandlung besteht darin, eine Übertragung der Infektion auf das Ungeborene zu verhindern und – falls eine Übertragung auf das Ungeborene nicht vermieden werden kann – darin, Toxoplasmose-bedingte Schäden beim Ungeborenen zu verhindern oder zu reduzieren.** Derzeit wird in Deutschland die Anwendung von Spiramycin bis zur 16. Schwangerschaftswoche empfohlen, das Medikament durchdringt die Placenta, ist jedoch nicht liquorgängig (d. h. es überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht). Ab der 16. Schwangerschaftswoche erfolgt die Therapie mit einer Kombination aus Pyrimethamin und Sulfadiazin (bei gleichzeitiger Verabreichung von Folsäure zur Vermeidung von schweren Knochenmarkschäden) für mindestens 4 Wochen. „Falls die Ultraschalluntersuchung Hinweise für eine Infektion oder eine Schädigung des Fetus ergibt, sollte diese Dreifach-Therapie bis zum Ende der Schwangerschaft fortgesetzt werden“. Tierexperimentelle Studien haben mit dem Wirkstoff Pyrimethamin teratogene Effekte und mit dem Wirkstoff Sulfadiazin Reproduktionstoxizität gezeigt. Während der Therapie sind regelmäßige Kontrollen der Mutter anhand des Blutbildes (wöchentlich) und der Leberfunktionswerte und ggf. des Urins durchzuführen.

Die Therapie sollte bei Neugeborenen in Abhängigkeit der Symptome bzw. des Ergebnisses der Labordiagnostik zwischen 3 und 12 Monaten fortgesetzt werden.

1.2 Rationale für die IGeL

Tritt während einer Schwangerschaft eine Erstinfektion der werdenden Mutter mit *Toxoplasma gondii* auf, besteht das Risiko, dass die Infektion auf das Ungeborene übertragen wird. Dies kann zu schweren Schädigungen des Ungeborenen wie Retinochoroiditis, Mikrozephalie, Hydrozephalus („Wasserkopf“),

Verkalkungen der Hirngefäße oder gar zum Abort führen. Über 90 % der kongenital infizierten Neugeborenen weisen jedoch nach der Geburt keine klinischen Zeichen auf. Ohne eine adäquate Behandlung besteht das Risiko, dass die Kinder mit konnataler Toxoplasmoseinfektion im späteren Leben insbesondere Ader- und Netzhautentzündungen entwickeln, möglich sind jedoch auch schwerwiegende neurologische Auffälligkeiten.

Der Toxoplasmose-Suchtest wurde entwickelt, um Schwangere mit einer Erstinfektion mit *Toxoplasma gondii* zu identifizieren. Diese Frauen sollen medikamentös behandelt werden, um so **eine Übertragung der Infektion auf den Ungeborenen zu verhindern oder im Falle einer erfolgten Transmission, durch die Behandlung Schäden zu vermeiden.**

Ergänzend kann die Information, dass keine Toxoplasmose-Infektion in der Vergangenheit erfolgte und somit keine Immunität der Schwangeren vorliegt, möglicherweise dazu dienen, dass Schwangere die Präventivmaßnahmen mit erhöhter Adhärenz durchführen, um somit eine Erstinfektion mit Toxoplasmose-Erregern zu verhindern.

Bei einer Versichertenbefragung im Rahmen des IGeL-Reports 2020 machte die Toxoplasmose-Testung in der Schwangerschaft 2 % der genannten Leistungen aus, die den Befragten in den vergangenen drei Jahren angeboten wurden oder nach denen sie selbst gefragt haben.

2 Methoden

Die Bewertungen des IGeL-Monitors basieren in erster Linie auf systematischen Übersichtsarbeiten und sind damit sogenannte Overviews (Systematische Übersichtsarbeiten auf Basis von systematischen Übersichtsarbeiten). Sie beinhalten in der Regel eine ergänzende Recherche nach Primärstudien.

2.1 Recherche

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) und nach aktuellen Primärstudien wurde am 01./02.07.2021 durchgeführt.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 16.03.2021.

2.2 Studienselektion

Es werden Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung festgelegt, **für die Evaluation der diagnostisch-therapeutischen Screeningkette bei Schwangeren sind dies folgende:**

Population: Immunkompetente Schwangere ohne Verdacht auf Toxoplasmose-Infektion

Intervention: Screening auf Toxoplasmose-spezifische Antikörper im Serum zur Feststellung einer akuten Erstinfektion mit Toxoplasmose mit Bestätigungsdiagnostik sowie ggf. fetale Folgediagnostik und nachfolgende Behandlung (sowohl der werdenden Mutter als auch später des Neugeborenen), Aufklärung über präventive Maßnahmen, mehrfache Testung bei Schwangeren ohne akute oder vorangegangene Toxoplasmoseinfektion, Diagnostik und ggf. Therapie bei auffälligen

Symptomen/Befunden (des Ungeborenen oder der Mutter), die auf eine akute Toxoplasmose-Infektion hinweisen.

Kontrolle: kein Screening auf Toxoplasmose-spezifische Antikörper im Serum, Aufklärung über präventive Maßnahmen, Diagnostik und ggf. Therapie bei auffälligen Symptomen/Befunden (des Ungeborenen oder der Mutter), die auf eine akute Toxoplasmose-Infektion hinweisen.

Zielgrößen (Outcome): 1. Rate der infizierten Feten (bezogen auf alle Schwangeren im jeweiligen Studienarm)⁶, 2. Toxoplasmose-bedingte Morbidität (und ggf. Mortalität) des Kindes, 3. Schaden (durch Testdurchführung, durch falsche Screeningtestergebnisse und ggf. weitergehende Diagnostik zur Klärung einer kindlichen Infektion (Amniozentese) bzw. durch Nebenwirkungen der Therapie bei Mutter bzw. Kind), 4. Rate der Erstinfektionen (bezogen auf alle Schwangeren im jeweiligen Studienarm).

Setting: Bevölkerungsbezogene Screening-Situation, ambulante Versorgung, Studiendurchführung in den Regionen Europa und Nordamerika⁷.

Studientypen (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): randomisierte kontrollierte Studien und prospektiv vergleichende Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle.

Nachbeobachtungszeit: Für die Mindeststudiendauer galten formal keine Einschränkungen. Insbesondere für die patientenrelevanten Endpunkte zum kindlichen Langzeitschaden der konnatalen Infektion ist die Aussagekraft der Ergebnisse erst mit einer gewissen Nachbeobachtungsdauer gegeben und steigt mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer an.

Werden keine Studien oder Evidenzsynthesen zur gesamten Screeningkette identifiziert, wird ein *Linked-Evidence*-Ansatz verfolgt (siehe oben). **Für die Evaluation der Wirksamkeit der Behandlung der Toxoplasmose bei Schwangeren werden folgende Kriterien festgelegt:**

Population: Immunkompetente Schwangere mit bestätigter Toxoplasmose-Erstinfektion, die über einen positiven Toxoplasmose-Suchtest (Screening) oder eine andere Diagnostik, die auf die Screeningsituation übertragbar ist, identifiziert wurden (ggf. mit Nachweis der fetalen Infektion durch direkten Erregernachweis aus Fruchtwasser).

Intervention: Behandlung der Schwangeren mit der üblichen Therapie unmittelbar nach positivem Screening-Befund sowie ggf. postnatal die Behandlung der Neugeborenen mit der üblichen Therapie

Kontrolle: keine Behandlung oder Placebo-Behandlung oder Therapiestart der Schwangeren bei Auffälligkeiten, die auf eine Infektion des Ungeborenen hinweisen (postnatal können die Neugeborenen behandelt werden).

⁶ Wird der Endpunkt Transmissionsrate (Rate der infizierten Feten bezogen auf die Schwangeren mit Erstinfektion) berichtet, so wird dieser auch in die Bewertung einbezogen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich die Rate der Erstinfektionen zwischen beiden Studienarmen unterscheiden kann.

⁷ In Südamerika sind im Vergleich zu Europa und Nordamerika andere Genotypen der Toxoplasmose verbreitet, die aggressivere Krankheitsverläufe mit schneller Vermehrung des Erregers auslösen.

Zielgrößen: 1. Transmissionsrate (Mutter-Kind-Übertragung der Erreger), 2. Toxoplasmose-bedingte Morbidität (und ggf. Mortalität) des Kindes, 3. Schaden durch Nebenwirkungen der Therapie bei Mutter bzw. Kind.

Studientypen: (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche) randomisierte kontrollierte Studien und prospektiv vergleichende Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle, insbesondere muss eine Adjustierung für den relevanten Confounder „Gestationsalter bei Serokonversion“ erfolgt sein.

Setting: ambulante Versorgung, Studiendurchführung in den Regionen Europa und Nordamerika

Nachbeobachtungszeit: Für die Mindeststudiendauer galten formal keine Einschränkungen. Insbesondere für patientenrelevante Endpunkte zum kindlichen Langzeitschaden der konnatalen Infektion ist die Aussagekraft der Ergebnisse erst mit einer gewissen Nachbeobachtungsdauer gegeben und steigt mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer an.

Liegen Publikationen mit Ergebnissen aus Registern vor, so werden diese geprüft und ggf. eingeschlossen, wenn sie geeignet sind.

Sollte sich ein Nutzen der Therapie der Schwangeren mit Toxoplasmose-Erstinfektion zeigen, so wird die diagnostische Güte der in der Versorgung eingesetzten Screeningtests untersucht. Dazu werden Phase-III-Diagnosestudien nach Köbberling eingeschlossen. Diese Studien zeichnet aus, dass sowohl der zu bewertende Test als auch der Goldstandard bei der gesamten Studienpopulation durchgeführt wurde, die der Population entsprechen muss, in der der Test später verwendet werden soll.

Für die Evaluation der diagnostischen Güte zur Detektion der akuten Toxoplasmose-Erstinfektion bei Schwangeren werden folgende Kriterien festgelegt:

Population: Immunkompetente Schwangere ohne Verdacht auf Toxoplasmose-Infektion

Indextest: serologischer Suchtest zur Detektion einer akuten Toxoplasmose-Erstinfektion

Goldstandard/Referenzstandard: Suchtests(s) mit Abklärungsdiagnostik (z. B. nach 2 Wochen bei unklarem Befund mit Verdacht auf Erstinfektion) und bei Screening-Negativen (und ggf. bei nach Abklärung Negativen): Beobachtung der Schwangeren und des Kindes über einen angemessenen Zeitraum

Setting: Bevölkerungsbezogene Screening-Situation, ambulante Versorgung

Zielgrößen (Outcome): Testgüte im Hinblick auf die Entdeckung von Erstinfektionen (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert)

Studientypen: (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche) Phase-III-Diagnosestudien

Das Referenzverfahren mit Beobachtung von Schwangeren mit negativem Screeningergebnis (bzw. negativer Abklärungsdiagnostik) ermöglicht es nicht, alle Schwangeren mit Toxoplasmose-Erstinfektion zu identifizieren, sondern nur diejenigen Schwangeren zu identifizieren, bei denen eine Transmission der Infektion auch zu Schäden am Ungeborenen geführt hat und die folglich therapiebedürftig sind. Liegen Studien zur diagnostischen Güte vor, die ein anderes Referenzverfahren benutzen, so werden diese geprüft und ggf. eingeschlossen, wenn sie geeignet sind.

Sollte sich ein Nutzen der Therapie der Schwangeren mit Toxoplasmose-Erstinfektion zeigen, aber in der Versorgung *andere* Screeningtests eingesetzt werden als in den hier eingeschlossenen Therapiestudien, so erfolgt zudem eine Betrachtung, ob die Ergebnisse der Therapiestudien auf solche Schwangeren mit bestätigter Erstinfektion *übertragbar* sind, die durch einen in der Routine zur Anwendung kommenden Screeningtest identifiziert wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherche

In der Literaturrecherche wurden weder Einzelstudien in Form von RCTs (bzw. prospektiv vergleichende Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle) zur Screeningkette noch zur Therapie von Toxoplasmose bei Schwangeren identifiziert, die für die Bewertung relevant sind.

Es wurden keine relevanten Evidenzsynthesen zur Screeningkette identifiziert. Es wurden 7 Evidenzsynthesen zu Evaluation der Wirksamkeit der Behandlung der Toxoplasmose bei Schwangeren identifiziert (7 systematische Übersichtsarbeiten und 0 HTA-Berichte). Keine der Evidenzsynthesen zur Therapie hat relevante randomisierte kontrollierte Studien oder nicht-randomisierte Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle identifiziert. In den 7 Evidenzsynthesen wurden keine Studien berücksichtigt, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprechen. Hieraus ergibt sich, dass keine der identifizierten Evidenzsynthesen zur Therapie der Toxoplasmose für den zugrunde liegenden Bericht relevant ist.

3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Es konnten keine relevanten Primärstudien in Form von randomisierten kontrollierten Studien bzw. nicht-randomisierten vergleichenden Studien zur gesamten Screeningkette oder Therapie identifiziert werden. Ebenso konnten keine *relevanten* systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die mit diesem Bericht übereinstimmende Einschlusskriterien für die Studiaauswahl genutzt haben.

Es besteht **keine direkte Evidenz** zum Nutzen oder Schaden der diagnostisch-therapeutischen Kette bei Testung auf Toxoplasmose während der Schwangerschaft im Vergleich zu keiner Testung auf Toxoplasmose während der Schwangerschaft.

Es besteht zudem **keine direkte Evidenz** zum patientenrelevanten Nutzen oder Schaden für eine Behandlung der Toxoplasmose bei Schwangeren mit akuter Erstinfektion im Vergleich zu keiner oder einer Placebo-Behandlung.

Indirekte schwache Hinweise auf einen Nutzen der Therapie bei einer akuten Toxoplasmose-Erstinfektion in der Schwangerschaft leiten wir aus dem signifikanten Vorteil einer Pyrimethamin/Sulfadiazin-Kombinationstherapie gegenüber einer Spiramycintherapie für den Endpunkt „auffällige Ultraschalldiagnosen der Feten“ in einer RCT ab. Gestützt werden diese, aus einer RCT abgeleiteten, indirekten schwachen Hinweise durch signifikante Vorteile des frühen vs. späten Therapiebeginns nach Erstinfektion, die für die Endpunkte „Rate der klinischen Manifestationen

bezogen auf alle infizierten Kinder“ und „Rate der Transmissionen bezogen auf alle infizierten Mütter“ in Studien niedriger Evidenz beobachtet wurden.

Indirekte Hinweise auf Schäden eines Toxoplasmose-Tests in der Schwangerschaft leiten wir aus möglichen falsch-positiven oder falsch-negativen Testergebnissen, Überdiagnosen, Übertherapien, Nebenwirkungen der Therapie sowie Schäden durch Folgeuntersuchungen von Mutter und Kind ab.

Es wurden eine englische und eine kanadische Leitlinie gefunden, die übereinstimmend mit der Evidenzlage ein serologisches Screening auf Toxoplasmose in der Schwangerschaft nicht empfehlen. In einigen wenigen europäischen Ländern (Italien, Frankreich, Österreich) ist das Toxoplasmose-Screening seit Jahrzehnten Teil der regulären Schwangerschaftsvorsorge.

Tabelle 3: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen Schwache indirekte Hinweise auf einen möglichen Nutzen der Therapie bei einer akuten Toxoplasmose-Erstinfektion in der Schwangerschaft	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden Indirekte Hinweise auf Schäden eines Toxoplasmose-Tests in der Schwangerschaft (falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse, Überdiagnosen, Übertherapie, Nebenwirkungen der Therapie, Schäden durch Folgeuntersuchungen von Mutter und Kind möglich)	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Toxoplasmose-Test in der Schwangerschaft“ als „*unklar*“.