



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.
www.p-e-g.org

Mitteilung Januar 2007

Ihr Kontakt:

Dr. Ingrid Reiter-Owona
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie & Parasitologie (IMMIP)
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
Fon: +49 / 228 / 287 156 78
Fax: +49 / 228 / 287 143 30
E-mail: reiter-owona@parasit.meb.uni-bonn.de

Bonn, 29.01.2007

Toxoplasmose und Schwangerschaft – wie effektiv ist eine Therapie?

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft „Toxoplasmose“

Der Erreger *Toxoplasma gondii* wurde 1908 (Nicolle & Manceau) erstmals beschrieben. 1923-1939 konnte eine Korrelation zwischen dem Parasiten und Kindern mit konnatalem Hydrocephalus und Mikrophthalmus nachgewiesen werden. 1965-1970 gelang Frenkel die Aufklärung des Zyklus und ab 1970 wurden erste Schwangerschaftsscreeningprogramme in Frankreich, Österreich und der ehemaligen DDR eingeführt. Das Ziel dieser Programme war, Serokonversionen in der Schwangerschaft zu erkennen und durch rechtzeitige pränatale, maternofetale Therapie die Transmission des Parasiten zu verhindern bzw. die Vermehrung des Parasiten im mütterlichen und fetalen Gewebe zu stoppen.

Die damalige und jetzige (vereinte) Bundesrepublik Deutschland konnte sich zwar nicht zu einem obligatorischen Screeningprogramm durchringen, frühzeitig wurden aber Empfehlungen zur Serodiagnostik und zur Toxoplasma-Therapie in Form von offiziellen Merkblättern (RKI) als Hinweise für Ärzte veröffentlicht. Auf diesen Empfehlungen basierend haben sich in Deutschland einheitliche Therapieschemata für infizierte Schwangere und Neugeborene durchgesetzt.

Als Therapeutika werden hierzulande Spiramycin (Frühschwangerschaft) und eine Kombination aus Sulfadiazin/Pyrimethamin mit Folinsäure eingesetzt. Generell gilt, dass bei Erstinfektion in der Schwangerschaft ab der 16.-17. SSW die letztgenannte Kombinationstherapie über mindestens 4 Wochen durchgeführt wird, unabhängig davon, ob auch eine fetale Infektion nachgewiesen wurde. Die Effektivität dieser Therapeutika wurde in den 70-er bis 80-Jahren vorwiegend in Tiermodellen (kleinen Nagetieren) und später in Zellkulturen überprüft wurde (Übersichtsarbeiten bei Charpiat et al, 2004 und Derouin 2005). Die Ergebnisse der experimentellen Studien belegten eine gute Wirksamkeit während der akuten Infektion und bei hoher Replikationsrate des Parasiten. Bei abnehmender Replikation und insb. im Ruhestadium (Zyste) nimmt die Effektivität der Medikamente erwartungsgemäß ab; eine Eliminierung von Zysten ist mit keinem verfügbaren Medikament möglich.

Als erfolgreich wird die Behandlung einer akuten oder reaktivierten Toxoplasma-Infektion mit Pyrimethamin/Sulfadiazin beim immunsupprimierten Menschen bewertet (Dedicoat 2006). Randomisierte Kontrollstudien oder große prospektive Studien, welche die Effektivität der Medikamente bei Schwangeren und infizierten Neugeborenen belegen, stehen nicht zur Verfügung.

Erste Zweifel an der Effektivität der *Toxoplasma*-Therapie bei Schwangeren entstanden nach retrospektiver Analyse von Daten, welche in unterschiedlichen europäischen Zentren erhoben worden waren (Wallon et al 1999; Gras et al 2001, Gilbert et al 2001). Auch in weiteren Studien konnte kein signifikanter Effekt der Therapie auf das Entstehen von intrakranialen und okulären Läsionen oder die Transmissionsrate nachgewiesen werden (Gilbert et al 2003, Gras et al 2005).

Kritiker dieser Studien führen an, dass viele Variablen, welche Auswirkungen auf die Transmission und Ausbildung von klinischen Symptomen haben können, bei solchen statistischen Auswertungen unberücksichtigt bleiben. Der Effekt der pränatalen Behandlung auf den Verlauf der fetalen Infektion lässt sich ohne adäquate Kontrollgruppe (auf die aus ethischen Gründen bisher jedoch verzichtet werden musste) nicht nachweisen. Das statistische Ergebnis aus den Multicenterstudien, wonach in Folge einer Spiramycin-Therapie beim Neugeborenen

weniger neurologische Folgeschäden als nach einer Sulfadiazin/Pyrimethamin-Therapie zu erwarten sind, lässt sich nicht allein durch eine unterschiedliche Wirkungsweise der Medikamente erklären. Als mögliche Ursache wird angeführt, dass einige Toxoplasmose-Zentren zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Kombinationstherapie nur dann eingesetzt haben, wenn durch positive Amniozentese eine fetale Infektion nachgewiesen war (Thulliez, Intern. J. Epidemiol 2001). In einem gerade im LANCET veröffentlichten Review zum Effekt der pränatalen Therapie (Meta-Analyse) konnte wiederum nicht schlüssig nachgewiesen werden, ob die pränatale Therapie überhaupt einen Effekt auf die Transmission des Parasiten oder auf die Ausbildung von klinischen Symptomen beim Neugeborenen hat.

Die Anzahl von Neugeborenen mit konnataler Toxoplasmose ist in Deutschland rückläufig, wenn man die nach dem IfSG gemeldeten Fälle zugrundelegt. Die vom RKI erfassten Zahlen sind allerdings mit einem sehr hohen Unsicherheitsfaktor belastet, so dass Studien dringend notwendig sind. **Grundsätzlich ist nicht auszuschließen, dass die in Deutschland üblichen Therapieschemata zu einer höheren Effektivität der Medikamente führen, wie Ergebnisse von empirischen Studien und klinischen Verlaufskontrollen vermuten lassen.**

Die Mitglieder der PEG-Arbeitsgemeinschaft „Toxoplasmose“ weisen darauf hin, dass Toxoplasmosezentren, welche vergleichbare Therapieschemata wie in Deutschland verwenden, bislang keine systematischen Studien publiziert haben. Die aus international anerkannten Experten zusammengesetzte PEG-Arbeitsgemeinschaft „Toxoplasmose“ hat sich deshalb zum Ziel gesetzt, auf der Basis der in Deutschland verfügbaren Daten die Effektivität der kombinierten Spiramycin—Sulfadiazin/Pyrimethamin Therapie gezielt zu untersuchen. **Solange nicht eindeutig belegt ist, dass durch die in Deutschland übliche maternofetale Therapie keinerlei Benefit für das Neugeborene zu erwarten ist, erscheint es unzulässig, bei schwangerschaftsrelevanter Infektion keine *Toxoplasma*-spezifische Therapie einzuleiten.** Dasselbe gilt bei nachgewiesener subklinischer oder klinisch apparterer *Toxoplasma*-Infektion des Neugeborenen. Die AG „Toxoplasmose“ empfiehlt, die derzeitigen RKI Empfehlungen solange zu befolgen, bis entsprechend kontrollierte Studien eine unzureichende Effektivität der Medikamente beweisen.

Sollte sich aus den Studienergebnissen eine vom derzeitigen Kenntnisstand abweichende Einschätzung zur Therapie von Schwangeren ableiten lassen, so wird die AG alle betroffenen

Fachgesellschaften schnellstmöglich informieren. Bis dahin erscheint es uns sinnvoll, den Toxoplasmose-Status von Schwangeren zu überprüfen und bei schwangerschaftsrelevanter Infektion oder nachgewiesener Serokonversion sowie pränatal infizierten Neugeborenen entsprechend den Richtlinien des RKI eine Therapie einzuleiten.

Literatur

Charpiat B, Thiébaud R, Rachid Salmi L, for the Eurotox Group (panel 2). Systematic of published pharmacokinetics data related to pyrimethamine (Unpublished report). Bordeaux (France) The Eurotox Group; 2004

Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD005420

Derouin F, for the Eurotox Group (panel 2). Systematic search and analysis of preclinical published data in vitro and in vivo activities of antitoxoplasma drugs. (Unpublished report). Bordeaux (France) The Eurotox Group; 2005

Gilbert R, Gras L; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG.* 2003 Feb;110(2):112-20.

Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, Petersen E, Gilbert R; European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr.* 2005 Dec;94(12):1721-31.

Thiebaut R, Leroy V, Alioum A, Biquet C, Poizat G, Salmi LR, Gras L, Salomon R, Gilbert R, Chene G. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Jan 1;124(1):3-9.

Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ.* 1999 Jun 5;318(7197):1511-4.



Mitglieder der AG Toxoplasmose (Stand Januar 2007)

Alpers, Dr. Katharina; Beichert, Dr. Matthias; Christoph, Dr. Jürgen; Enders, Dr. Martin; Friese, Prof. Dr. Klaus; Garweg, Prof. Dr. Justus; Groß, Prof. Dr. Uwe; Hlobil, Dr. Harold; Hörauf, Prof. Dr. Achim; Kaindl, Dr. Monika; Liesenfeld, Prof. Dr. Oliver; Petersen, MD PhD Eskild; Prusa, Dr. AR; Reiter-Owona, Dr. Ingrid; Schrod, Prof. Dr. Lothar; Tenter, Prof. Dr. Astrid M.

Publikationen der Mitglieder der AG Toxoplasmose (Auswahl)

Christoph J, Kattner E, Seitz HM, **Reiter-Owona I**. Strategies for the diagnosis and treatment of prenatal toxoplasmosis – a survey. Z Geburtshilfe Neonatol. 2004; 208:10-6

Friese K, **Hlobil H**. Pränatale Toxoplasmose – brauchen wir ein Screening in der Schwangerschaft? Z. Geburtsh. Neonatol. 1997, 201:115 – 121

Groß U, Lüder CGK, Hendgen V, Heeg C, Sauer I, Weidner A, Krczal D, **Enders G**. Comparative IgG-antibody profile between mother and child (CGMC test) for diagnosis of congenital toxoplasmosis. J. Clin. Microbiol. 2000, 38:3619-3622.

Groß U, Roos T, **Friese K**. Toxoplasmose in der Schwangerschaft. Dt. Ärzteblatt 2001, 98: A 3293-3300.

Groß U. Prävalenz und Public-Health-Aspekte der Toxoplasmose. Bundesgesundheitsbl 2004, 47:692-697

Hlobil H, Gültig K, Naser K, Nötzel K. Konnatale Toxoplasma-Infektionen in Baden-Württemberg. Klin. Lab. 1992, 679 – 686

Hlobil H, Naser K. Kosten-Nutzen-Relation des Toxoplasmose-Screenings. 1996. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 1996,18: 79 – 86

Janitschke K, **Hlobil H**. Aktuelle Empfehlungen zur Vorgehensweise bei der Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper bei Schwangeren, Neugeborenen und Kleinkindern. J. Lab. Med. 1998, 22:495 – 498

Montoya JG, **Liesenfeld O**, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. Journal of Clinical Microbiology, 2002, 40:2504-2508



Montoya, GJ, **Liesenfeld O**. Toxoplasmosis, Lancet 2004, 363:1965-76

Petersen E, Borobio MV, Guy E, **Liesenfeld O**, Meroni V, Naessens A, Spranzi E, Thulliez P. European multicentre study of the LIAISON® automated diagnostic system for determination of specific IgG, IgM and IgG-avidity index in toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2005, 43:1570-1574

Pfrepper KI, **Enders G**, Gohl M, Krczal D, **Hlobil H**, Wassenberg D, Soutschek E. Seroreactivity to and Avidity for Recombinant Antigens in Toxoplasmosis. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2005; 12: 997 – 982

Pleyer U, **Liesenfeld O**. Okuläre Toxoplasmose – Neue Aspekte zur Mikrobiologie und klinischen Problematik. Der Ophthalmologe, im Druck

Peyron F, Lobry J, Muret K, Ferrandiz J, Gomez-Marin JE, **Petersen E**, Meroni V, Rausher B, Picot S, Cesbron-Delauw M-F. Serotyping of Toxoplasma gondii in pregnant women. Predominance of type II in the old world and type I and III in the new world. Microb Infect 2006;8:2333-40.

Reiter-Owona. Laboratory diagnosis of toxoplasmosis – possibilities and limitations. Die Labordiagnose der Toxoplasmose – Möglichkeiten und Grenzen. Klin. Lab. 2005; 29: 439-445

Roos T, Martius J, **Groß U**, **Schrod L** Systematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy. Obstet. Gynecol. 1993, 81:243-250.

Schmidt DR, Hgh B, Andersen O, Hansen SH, Dalhoff K, **Petersen E**. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: Tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. Eur J Pediatr 2006;165:19-25.

Schmidt DR, Hgh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius H, **Petersen E** The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: Results from the initial 4 years 1999-2002. Arch Dis Child 2006;91:661-665.