

Die Bedeutung der Nachsorge von Kindern mit pränataler Toxoplasma-Infektion

M. Hayde¹, A. Pollak¹, Regina Gratzl¹, M. Hermon¹, G. Trittenheim¹,
M. Häusler², W. Arzt³, G. Bernaschek⁴

Einleitung Mit der weltweit ersten Einführung eines generellen Schwangerschaft-Screenings zur systematischen Erfassung mütterlicher Toxoplasma-Erstinfektionen wurde in Österreich im Jahr 1975 Pionierarbeit geleistet. Die Inzidenz der symptomatischen pränatalen Toxoplasma-Infektion mit Hydrozephalus, intrakraniellen Kalzifikationen und Chorioretinitis („konnatale Toxoplasmose“, k.T.) konnte durch konsequente Erfassung und medikamentöse Behandlung (Tab. 1) der infizierten Schwangeren von 1,5-2,5/1.000 auf 1-2 auf 10.000 Lebendgeborene gesenkt werden (1, 2, 19).

Die primär asymptomatische Variante der fetalen Toxoplasma-Infektion („konnatale Toxoplasma-Infektion“, k.T.I.) wurden bisher jedoch nur dann erkannt und folgerichtig behandelt (Tab. 1), wenn Toxoplasma-spezifische IgM-Antikörper im Nabelschnurblut gefunden wurden. Doch nur ca. 50% der infizierten Neugeborenen sind IgM-positiv (7, 17). Da Nichtbehandlung in 90% zu Spätfolgen (Chorioretinitis mit Amaurose Jahre später) führt, sollten alle Kinder Müttern mit gestationaler Toxoplasma-Erstinfektion im ersten Lebensjahr nachuntersucht werden (15).

Mit einer neuen, sensiblen direkten Nachweismethode, der Polymerase-Kettenreaktion aus Amnionflüssigkeit, kann schon in der Schwangerschaft eine sichere Diagnose der fetalen Infektion gestellt werden und das infizierte Neugeborene unmittelbar postpartal behandelt werden (10, 11, 14).

Ziel der Untersuchung war es, anhand einer großangelegten Nachsorgeuntersuchung von Kindern von Müttern mit gestationaler Toxoplasma-Primoinfektion Aussagen über die Wertigkeit der PCR-Diagnostik, die Wirksamkeit der mütterlichen Therapie und die Effektivität der kindlichen Therapie im ersten Lebensjahr zu erhalten.

Labormethoden Im Rahmen des von uns durchgeführten Toxoplasmose-Screenings wurden folgende Testverfahren angewendet:

Serologische Methoden

Als Suchttest zum Nachweis von spezifischem IgG wurde der Sabin-Feldman-Färbetest (18) eingesetzt, spezifisches IgM als Zeichen einer rezenten Infektion wurde mit Hilfe des Toxo ISAGA-Testkits von BioMerieux nachgewiesen.

Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus Fruchtwasser

Zur Durchführung des PCR-Tests wurden zunächst 10 ml Amnionflüssigkeit zur Zellgewinnung zentrifugiert. Die Amplifikation zweier differenter Regionen erfolgten mit den Oligonukleotiden B5 und B6 bzw. B11 und B12 (3, 11).

1. Behandlungsschema von Schwangeren mit gestationaler Toxoplasma-Primoinfektion (vereinfachtes Schema) (2)

Vor der 16. Schwangerschaftswoche:
Spiramycin 3 g/d (vier Einzeldosen)

Ab der 16. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt:
Alternierend 4-Wochen-Zyklen der Kombination Sulfadiazin (0,75 g/d) + Pyrimethamin (25 mg/d) + Folinsäure (5 mg zweimal/Woche) und der Monotherapie mit Spiramycin (3 g/d) bis zur Geburt.

Im Falle des Vorliegens einer negativen PCR aus Fruchtwasser erfolgt die Therapie mit Spiramycin alleine bis zur Geburt.

2. Behandlungsschema infizierter Kinder im ersten Lebensjahr

A. Konnatale Toxoplasmose

Sulfadiazin (85 mg/kg/d) + Pyrimethamin (1 mg/kg/d) + Folinsäure (5 mg zweimal/Woche) durch 6 Monate, darauf alternierend Spiramycin (100 mg/kg/d; zwei Dosen, 6 Wochen lang) und die Kombination aus Sulfadiazin + Pyrimethamin + Folinsäure (4 Wochen) bis zum Ende des ersten Lebensjahres.

B. Subklinische Toxoplasma-Infektion

Alternierend 4-Wochen-Zyklen der Kombination Sulfadiazin (85 mg/kg/d) + Pyrimethamin (1 mg/kg/d) + Folinsäure (5 mg zweimal/Woche) und der Monotherapie mit Spiramycin (100 mg/kg/d) bis zum Ende des ersten Lebensjahres.

Tabelle I

Als Positivkontrolle wurde DNA von Toxoplasma-Trophozoiten verwendet. Zusätzlich wurde eine interne Positivkontrolle mit artifizieller DNA, die durch die Oligonukleotide B11 und B12 zu einem 340 Basenpaare langen Fragment amplifiziert wurde, verwendet. Zur Vermeidung einer Carry-over-Kontamination wurde die PCR mit UNG (Uracil-N-Glycosylase) und dUTP (Desoxyuridintriphosphat) durchgeführt.

Die elektrophoretische Auftrennung der PCR-Produkte erfolgte auf 8% Acrylamid-Gel, die Färbung mit Ethidium-Bromid.

Studienpopulation

Im Zeitraum 1992 – 1995 wurden im Toxoplasmoselabor 15 Kinder mit konnataler Toxoplasmose (k.T.) und 22 mit konnataler Toxoplasma-Infektion (k.T.I.) behandelt und nachuntersucht. Die Mütter dieser Kinder waren im Rahmen des serologischen Schwangerenscreenings (Tab. 2) als infiziert erkannt und behandelt worden. In 90 Fällen wurde eine PCR zur direkten Diagnostik eingesandt. Neben den 37 Patienten mit k.T. und k.T.I. wurden 76 Kinder mit negativer PCR aus Amnionflüssigkeit serologisch, klinisch und optalmologisch im ersten Lebensjahr kontrolliert.

Ergebnisse

Bei keinem der 76 Kinder mit negativer PCR wurden bislang Symptome der Toxoplasma-Infektion nachgewiesen, die IgG-Antikörper fielen mit einer Halbwertszeit von 30 Tagen ab und wurden negativ, was den maternalen Ursprung der Antikörper beweist („diaplazentar übertragene Antikörper“). Bei allen 76 Neugeborenen war das IgM im Nabelschnurblut negativ.

Die Aufarbeitung der serologischen Ergebnisse der Mütter ergab, daß in der Gruppe der Kinder mit k. T. 80% der Mütter eine Serokonversion aufwiesen und 73% der Mütter in der Gruppe mit k.T.I. in der Schwangerschaft serokonvertiert hatten, dagegen nur 12 Prozent der Mütter der PCR-negativen Kinder. Alle 14 Mütter von PCR-positiven Feten wiesen eine Serokonversion auf.

Die retrospektive Analyse der mütterlichen Medikamenteneinnahme zeigte, daß in der Gruppe der Nichtinfizierten in 95 Prozent die Medikation dem österreichischen Schema entsprechend durchgeführt worden war, während dies in der Gruppe der k.T. nur in 33% und in der Gruppe der k.T.I. nur in 36% der Fall war. Ursachen für die fetalen Infektionen trotz bestehendem Schwangerschafts-Screening und erfolgter Behandlung könnten der späte Zeitpunkt der Diagnoseerstellung, der zu einem späten Therapiebeginn (im Mittel in der 28. Schwangerschaftswoche) führte und der zu frühe Abbruch der Therapie (im Mittel in der 34. Schwangerschaftswoche) sein.

Nur vier von 15 Kindern mit k.T. und 10 von 22 mit k.T.I. waren durch die PCR aus Amnionflüssigkeit diagnostiziert und folgerichtig von Geburt an behandelt worden. Da das IgM im Nabelschnurblut nur bei 10 von 15 Neugeborenen mit k.T. (66%) und neun von 22 mit k.T.I. (41%) positiv war, konnten drei Kinder mit k.T. und acht Kinder mit k.T.I. erst Monate post partum im Rahmen der Nachuntersuchungen anhand ihrer IgG-Persistenz erkannt und daher erst verspätet behandelt werden. Mit Ausnahme von zwei Totgeburten wiesen die 13 Kinder mit k.T. eine altersentsprechende psychomotorische Entwicklung nach bzw. unter Therapie auf und zeigen keine Aggravierung bzw. einen Rückgang ihrer Symptome (Hydrozephalus,

Das Österreichische Früherfassungsprogramm zur Diagnose der gestationalen Toxoplasma-Primoinfektion

Die mütterlichen Infektionen wurden im Rahmen der Routine-Screeninguntersuchungen erfaßt. Das Früherfassungsprogramm sieht die serologische Kontrolle einer seronegativen Schwangeren, und zwar im 1., 2. und 3. Trimenon vor. Die Amniozentese zur Durchführung der PCR aus Amnionflüssigkeit kann ab der 15. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden und wird Schwangeren mit gestationaler Primoinfektion empfohlen (2).

Das Untersuchungsschema von Kindern infizierter Mütter im ersten Lebensjahr

IgG- und IgM-Bestimmung im Nabelschnurblut und in 3-monatigen Abständen im Rahmen der ambulanten Kontrollen.

Klinische Untersuchungen, Anthropometrie und Schädel-Ultraschall-Kontrollen in 3-monatigen Abständen. Fundoskopie im 4. und im 12. Lebensmonat sowie entwicklungsneurologische Untersuchung am Ende des ersten Lebensjahres (4). Lumbalpunktion, kraniales MR, kraniales CT, Physiotherapie nach klinischer Indikation.

Tabelle 2

zur fetalen Infektion. Zu lange Testintervalle begünstigen die fetale Infektion und ermöglichen die fetale Schädigung (7, 17, 19). Bei erwiesener Infektion der Schwangeren muß rasch, lange und konsequent bis zur Geburt behandelt werden. Ohne Vorliegen von PCR-Ergebnissen aus Fruchtwasser ist eine Diagnose „konatale Toxoplasma-Infektion“ zum Geburtszeitpunkt nur dann zu stellen, wenn das IgM im Nabelschnurblut positiv ist. Da bis zu 50% der infizierten Neugeborenen IgM-negativ sind, ist das engmaschige Follow-up des Kindes die einzige Möglichkeit, anhand des IgG-Verlaufes zwischen Infektion und Infektionsfreiheit zu unterscheiden (7, 13, 17). Die PCR aus Amnionflüssigkeit ermöglicht nicht nur die zweifelsfreie Detektion einer fetalen Infektion und die entsprechende Therapie der Schwangeren, sie ermöglicht auch die sofortige postnatale Anschlußtherapie, wobei Sicherheitstherapien nichtinfizierter Neugeborener vermieden werden. Durch die PCR werden auch jene Neugeborenen mit k.T.I. erfaßt, die früher trotz serologischer Untersuchung des Nabelschnurblutes dem Follow-up entgingen. Auch wenn argumentative Probleme bestehen, bei klinisch gesunden Kindern eine medikamentöse Therapie einzuleiten, spricht die Titerpersistenz der Kinder mit k.T.I. über das erste Lebensjahr hinaus und die Beobachtung, das keines dieser Kinder bis zu vier Jahre nach Studienbeginn eine Chorioretinitis entwickelt hat, für die Durchführung der Behandlung.

Nachsorgeuntersuchungen von Kindern infizierter Mütter sind daher die einzige Möglichkeit, die Aussagekraft neuer Nachweismethoden zu überprüfen. Die postnatale Behandlung verhindert das Fortschreiten der Erkrankung bei k.T. und dürfte das Auftreten von Symptomen bei k.T.I. vermeiden.

Zusammenfassung

Die Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose (k.T.) konnte in Österreich durch Einführung des serologischen Schwangerschafts-Screenings von 1,5-2,5/1.000 auf 1-2 auf 10.000 Lebendgeborene gesenkt werden. Asymptomatische konnatale Toxoplasma-Infektionen (langfristiges Amauroserisiko: 90%) wurden bisher nur durch Nachweis spezifischer IgM-Antikörper im Nabelschnurblut erkannt. Da fast die Hälfte der infizierten Neugeborenen IgM-negativ ist, sollten möglichst alle Kinder von Müttern mit gestationaler Toxoplasma-Erstinfektion im ersten Lebensjahr nachuntersucht werden. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus Amnionflüssigkeit erlaubt die direkte Diagnose der fetalen Infektion und gibt die Möglichkeit, infizierte Neugeborene unmittelbar postpartal zu behandeln.

Chorioretinitis, Paresen). In der Gruppe der k.T. I. kam es im Beobachtungszeitraum bei keinem Kind zum Auftreten einer Chorioretinitis, die IgG-Titer persistierten als Zeichen der k.T. I. im ersten Lebensjahr.

Die medikamentöse Therapie wurde von allen Kindern problemlos toleriert, die unter Kombinationsbehandlung durchgeführten Blutbildkontrollen (rotes und weißes Blutbild, Thrombozytenzahl) erzwangen in keinem Fall den Abbruch der Therapie.

Diskussion

Das engmaschige serologische Screening der Schwangeren ist der „Golden Standard“ für die Diagnostik der mütterlichen Infektion (4, 5, 6, 7, 9, 12). Mortalität und Morbidität konnataler Toxoplasma-Infektionen konnten durch das Screening bedeutend gesenkt werden, trotzdem kommt es in Einzelfällen trotz Behandlung der Schwangeren zur fetalen Infektion.

In unserer Untersuchung wurden 15 Kinder mit k.T., 22 mit k.T. I. und 76 Kinder mit negativer PCR aus Amnionflüssigkeit serologisch, klinisch, ophthalmologisch und entwicklungsneurologisch kontrolliert. Alle Kinder mit negativer PCR erwiesen sich als nicht infiziert, die IgG-Antikörper maternalen Ursprunges fielen mit einer Halbwertszeit von 30 Tagen ab und wurden negativ. Die Analyse der mütterlichen Medikamenteneinnahme ergab, daß in 95% die Medikation dem Schema entsprechend durchgeführt worden war, während dies in der Gruppe der k.T. nur in 33% und in der Gruppe der k.T. I. nur in 36% der Fall war. Vier von 15 Kindern mit k.T. und 10 von 22 mit k.T. I. waren mit PCR diagnostiziert und folgerichtig von Geburt an behandelt worden. IgM im Nabelschnurblut war nur bei 66% der Neugeborenen mit k.T. und 41% mit k.T. I. positiv, 23% der Kinder mit k.T. und 36% der Kinder mit k.T. I. konnten erst Monate später durch die IgG-Persistenz als infiziert erkannt und behandelt werden.

Schlußfolgerungen Das engmaschige serologische Screening der Schwangeren ist der Golden Standard zur Detektion der mütterlichen Infektion. Bei erwiesener Infektion der Schwangeren muß rasch, lange und konsequent bis zur Geburt behandelt werden. Die PCR ermöglicht die zweifelsfreie Detektion des infizierten Feten und die sofortige postnatale Therapie, Sicherheitstherapien nicht-infizierter Neugeborener werden vermieden. Mit der PCR werden auch IgM-negative Neugeborenen mit k.T. I. erfaßt und behandelt. Die postnatale Therapie verhindert das Fortschreiten der Erkrankung bei k.T. und kann das Auftreten von Symptomen bei k.T. I. vermeiden.

Schlüsselwörter Konnatale Toxoplasmose, konnatale Toxoplasma-Infektion, PCR, Nachsorgeuntersuchung.

Summary *The Importance of Follow-up of Children with Prenatal Toxoplasma-Infektion*

By means of a serological screening program in pregnancy the incidence of connatal toxoplasmosis (c.T.) has been reduced from 1,5-2,5/1.000 to 1-2 per 10.000 liveborn children in Austria. Up to this day, asymptomatic connatal Toxoplasma infections (c.T.i.; longterm risk for amaurosis: 90%) could only be detected in case of positive IgM in neonatal cord blood. Since IgM is negative in nearly half of the infected newborns all children born to mothers with gestational Toxoplasma-primoinfection should be followed up during the first year. Polymerase-chain-reaction (PCR) out of amniotic fluid allows direct diagnosis of fetal infection and leads to immediate treatment of infected newborns.

15 children with c.T., 22 with c.T.i. and 76 children negative for PCR in amniotic fluid were followed up including serology, clinical, ophthalmological and neurological investigations. Children with negative PCR proved uninfected by follow up, IgG-antibodies of maternal origin decayed with a half time of 30 days and became seronegative. Analysis of maternal drug treatment showed that 95% of the pregnant women were treated according to the rules of the Austrian Toxoplasmosis Prevention Trial. In the c.T. and in the c.T.i. group treatment had been performed correctly only in 33 and 36 percent, respectively. Diagnosis was established by means of PCR in 4 out of 15 children with c.T. and in 10 out of 22 with c.T.i. Accordingly, treatment was initiated immediately after birth. IgM in neonatal cord blood was positive just in 66% of the c.T. group and in 41% of the c.T.i. group. Therefore, 23% of the children with c.T. and 36% of those with c.T.i. were diagnosed and treated months later by means of IgG follow-up serology.

Conclusion Repetitive serological screening is the Golden Standard for detection of maternal Toxoplasma infection. In case of maternal infection treatment should be done immediately, consequently and until birth. PCR allows the detection of fetal infection and gives rise to immediate postnatal treatment. Unnecessary treatment of healthy newborns can be avoided. Using PCR it is possible to detect and treat even IgM-negative newborns with c.T.i. Postnatal treatment is effective in avoiding progression of the disorder in c.T. and in prevention of symptoms in c.T.i.

Key words Connatal Toxoplasmosis, Connatal Toxoplasma infection, PCR, Follow-up testing.

Literatur

1. ASPÖCK, H., POLLAK, A. (1992):
Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria.
Scand. J. Infect. Dis. 1992 Suppl. 84, 32-38.
2. ASPÖCK, H., HUSSLEIN, P., JANISCH, H., MÖSE, J. R., POLLAK, A., VANDER-MÖSE, A., WINTER, R. (1993):
Toxoplasmose.
Ö. A. Z. 17, 23-24.
3. BURG, J. L., GROVER, C. M., POULETTY, P., BOOTHROYD, J. C. (1989):
Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction.
J. Clin. Microbiol. 27, 1787-1792.
4. CHATTERTON, J. M. W. (1992):
Pregnancy.
In: Darrell Ho-Yen, Alex W. L. Joss (Hrsg.)
Human Toxoplasmosis, Oxford Medical Publications, Oxford, New York, Tokyo, p. 144-183.
5. DAFFOS, F., FORESTIER, F., CAPELLA-PAVLOVSKY, M., THULLIEZ, P., AUFRANT, C., VALENTI, D., COX, W. (1988):
Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis.
N. Engl. J. Med. 318, 271-275.
6. DESMONTS, G., COUVREUR, J. (1979):
Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy.
In: *Pathophysiology of congenital disease*, Thalhammer, O. K., Baumgarten, A., Pollak (Hrsg.)
Perinatal Medicine 6th European Congress. Georg Thieme, Stuttgart 1979, 51-60.
7. DESMONTS, G., NAOT, Y., REMINGTON, J. S. (1981):
An IgM immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired *Toxoplasma* infections.
J. Clin. Microbiol. 14, 486-491.
7. DESMONTS, G., DAFFOS, F., FORESTIER, F., CAPELLA-PAVLOVSKY, M., THULLIEZ, P., CHARTIER, M. (1985):
Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis.
Lancet i: 500-504.
9. DESMONTS, G., COUVREUR, J.:
Toxoplasmosis. In: Conn R. B. (Hrsg.) *Current diagnosis* 7.
W B Saunders Company, Philadelphia, p. 274-297.
10. DUPOUY-CAMET, J. M. E., BOUGNOUX, S., LAVAREDA DE SOUZA, P., THULLIEZ, M., DOMMERGUES, L., MANDELROT, T., ANCELLE, C., TOURTE-SCHAEFER, R., BENAROUS (1992):
Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis.
Ann. Biol. Clin. 50, 315-319.
11. GROVER, C. M., THULLIEZ, P., REMINGTON, J. S., BOOTHROYD, J. C. (1990):
Rapid prenatal diagnosis of congenital toxoplasma infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid.
J. Clin. Microbiol. 28, 2297-2301.
12. GUERINA, N. G., HSU, H. W., MEISSNER, C., MAGUIRE, J. H., LYNFIELD, R., STECHENBERG, B., ABROMS, I., PASZTERNACK, M. S., HOFF, R., EATON, R. B., GRADY, G. F. (1994):
Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection.
N. Engl. J. Med. 330, 1853-1863.
13. HOLLIMAN, R. E., JOHNSON, J. D. (1989):
The post-natal serodiagnosis of congenital toxoplasmosis.
Serodiagn. Immunother. Infect. Dis. 3, 323-327.
14. JOHNSON, J. D., BUTCHER, P. D., SAVVA, D., HOLLIMAN, R. E. (1993):
Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis of human toxoplasmosis.
J. Infect. 26, 147-158.
15. KOPPE, J. G., KLOOSTERMANN, G. J., DE ROEVER-BONNET, H., ECKERT-STROINK, J. A., LOEWER-SIEGER, D. H., DE BRUIJNE, J. I. (1974):
Toxoplasmosis and pregnancy, with a long-term follow up of the children.
Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. 4, 101-110.
16. McAULEY, J., BOYER, K., PATEL, D., METS, M., SWISHER, C., ROIZEN, N., WOLTERS, C., STEIN, L., STEIN, M., SCHEY, W., REMINGTON, J., MEIER, P., JOHNSON, D., HEYDEMANN, P., HOLFELS, E., WINTERS, S., MACK, D., BROWN, C., PATTON, D., McLEOD, R. (1994):
Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment.
Trial. Clin. Inf. Dis. 18, 38-72.

17. REMINGTON, J. S., DESMONTS, G. (1990):
Toxoplasmosis.
In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, Hrsg. Remington, J. S., Klein, J. O., Saunders, W. B.,
3. Ausgabe, 90-195.
18. SABIN, A. B., FELDMAN, H. A. (1948):
Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite
(toxoplasma).
Science 108, 660-663.
19. THALHAMMER, O. (1983):
Toxoplasmose und Schwangerschaft. Prophylaxe, Früherkennung und Therapie.
Zbl. Gynäkol. 105, 1086-1092.
20. WILSON, C. B., REMINGTON, J. S., STAGNO, S., REYNOLDS, D. W. (1980):
Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection.
Pediatrics. 5., 66, 767-774.

Korrespondenzadresse: Dr. Michael Hayde
Abteilung für Neonatologie,
angeborene Störungen und Intensivmedizin
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Vienna · Austria

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1996

Band/Volume: [18](#)

Autor(en)/Author(s): Hayde Michael, Pollak A., Gratzl Regina, Hermon M., Trittenheim G., Häusler M., Arzt W., Bernaschek G.

Artikel/Article: [Die Bedeutung der Nachsorge von Kindern mit pränataler Toxoplasma-Infektion. 125-130](#)