

Toxoplasmose bei schwangeren Frauen

Screening nach zwei Jahrzehnten aufgegeben

Als Routineuntersuchung sollte das Screening auf Toxoplasmose während der Schwangerschaft erlauben, die Infektion des Fötus zu erkennen und frühzeitig zu behandeln. Es bedurfte eines Zeitraums von 20 Jahren, um diese nicht wissenschaftlich belegte Praxis aufzugeben.

Schweizerische Arbeitsgruppe für konnatale Toxoplasmose*

* Prof. PA. Raeber, (früherer Leiter der Abteilung Übertragbare Krankheiten des Bundesamts für Gesundheit, Bern); Dr. E. Altpeter, Bundesamt für Gesundheit; Prof. UH. Bucher, Klinik für Neonatologie, UniversitätsSpital Zürich; Prof. I. Hoesli, Universitäts-Kinderspital, Basel; Prof. P. Hohlfeld, Département de Gynécologie-Obstétrique-Génétique, Centre hospitalier universitaire, Lausanne; Prof. C. Kind, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen; Prof. C. Rudin, Universitäts-Kinderspital, Basel; Dr B. Vaudaux, Centre hospitalier universitaire, Lausanne

Die Toxoplasmose ist eine Infektionskrankheit, die durch den Parasiten *Toxoplasma gondii* verursacht wird. Der Endwirt dieses Parasiten ist die Katze. Gegen die Krankheit gibt es keinen Impfstoff. Menschen stecken sich vor allem durch den Verzehr von rohem oder ungenügend gekochtem Fleisch an. In der Mehrheit der Fälle verläuft eine Infektion harmlos, meistens betrifft sie nur die Lymphknoten und verursacht keine Schmerzen. Sie führt zu einer dauerhaften Immunität, die die Ausbreitung des Parasiten im Nerven-, Muskel- oder Netzhautgewebe in Form von Zysten begrenzt. Wenn eine schwangere Frau angesteckt wird, kann sie die Infektion auf das ungeborene Kind übertragen, was in gewissen Fällen schwere Schädigungen beim Kind zur Folge hat. Falls es bei der Mutter während der Schwangerschaft zu einer Serokonversion kommt, lässt sich die Infektion des Fötus manchmal nachweisen. Die Frage stellt sich nun, ob schwangere Frauen mittels Screening auf die konnatale Toxoplasmose (KT) geprüft werden sollen, damit der Fötus gegebenenfalls frühzeitig behandelt werden kann. Die Argumente, die gegen ein solches Programm sprechen, wurden nicht nur in der Schweiz ausgiebig diskutiert. In dieser Debatte waren zwei Zeitabschnitte auszumachen: eine Zeit der Fragen und eine Zeit der Antworten. Der vorliegende Artikel fasst die lange Entwicklung dieser komplexen Problematik zusammen. Die anfänglichen Hypothesen wurden dabei durch den Einsatz eines engen Überwachungssystems und jahrzehntelanges sorgfältiges Sammeln von Daten widerlegt.

Die Zeit der Fragen

«Braucht es in der Schweiz ein Programm zur Prävention der KT?» Diese Frage stand am Anfang eines mehr als 120 Seiten umfassenden Supplementums der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, das 1995 erschien und den damaligen Wissensstand zusammenfasste [1]**. Ausgewertet wurden historische Daten zur Übertragung des Parasiten von der Mutter auf das Kind und eine Studie zur Seroprävalenz bei schwangeren Frauen zwischen 1990 und 1991. Gemäss diesen Daten belief sich das Risiko einer Serokonversion bei einem Anteil von 54% noch nicht immuner schwangerer Frauen, die sich während der Schwangerschaft mit *T. gondii* anstecken können, auf

1,21%. Dies bedeutete, dass in der Schweiz jährlich 548 Serokonversionen bei Schwangeren zu erwarten waren, und als Folge davon jährlich 40 Neugeborene mit symptomatischer Chorioretinitis, 18 mit zerebralen Läsionen (u.a. Spastiken, Hydrozephalus, Mikrozephalie, intrazerebrale Verkalkungen) und 2,7 Todesfälle [2].

Screening-Untersuchungen waren in den Nachbarländern obligatorisch (monatliche Tests in Frankreich und vierteljährliche Tests in Österreich [3, 4]), während beispielsweise Grossbritannien und Dänemark darauf verzichteten [5]. Es gab reichlich Material für Diskussionen, und bei der Suche nach einer Konsensmeinung stellten sich verschiedene Fragen: Soll das Screening empfohlen werden oder nicht? Falls ja: Ist ein monatliches oder vierteljährliches Screening sinnvoll? Welche etablierten serologischen Standards sind anzuwenden? Wie lässt sich eine Infektion ohne Risiken für den Fötus nachweisen? Wie wirksam ist eine Behandlung der Mutter für den Fötus?

Hinzu kam der häufig geringe Vorhersagewert selbst eines spezifischen biologischen Tests bei einer geringen Prävalenz infolge häufiger falsch-positiver Ergebnisse. Kurz: Die allgemeinen Kriterien, die Jungner und Wilson bereits 1968 als Voraussetzung für ein Screening nannten und die 40 Jahre später überarbeitet wurden, waren noch immer nicht erfüllt [6, 7].

Die Schweizerische Arbeitsgruppe für konnatale Toxoplasmose empfahl deshalb in Ermangelung einer besseren Alternative, auf drei Präventionsebenen Massnahmen gegen KT zu ergreifen:

- **Primäre Prävention:** Empfehlung an schwangere Frauen, Lebensmittel und Umgebungen zu meiden, in denen der Parasit vermehrt vorkommt.
- **Sekundäre Prävention:** Empfehlung an die Ärzteschaft, akute Infektionen bei schwangeren Frauen mit einem vierteljährlichen Test zu identifizieren und im Falle einer Serokonversion frühzeitig eine antiparasitäre Behandlung einzuleiten.
- **Tertiäre Prävention:** Die Schäden bei Neugeborenen durch ein klinisches und therapeutisches Überwachungsprogramm begrenzen.

Dieser eher allgemein gehaltene Konsens schloss mit einer Liste von wissenschaftlichen Erkenntnissen, die

** Die Literaturangaben finden sich unter www.saez.ch
→ Aktuelle Nummer oder
→ Archiv → 2014 → 9.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Pierre-Alain Raeber
Universität Freiburg
Département für Medizin
Ch. du Musée 8
CH-1700 Fribourg

[pierre-alain.raeber\[at\]ne.ch](mailto:pierre-alain.raeber[at]ne.ch)

es zur Beantwortung der gestellten Fragen noch zu sammeln galt [8].

Die Zeit der Antworten

«Eine neue Strategie für die Schweiz» – unter diesem Titel stellte die Arbeitsgruppe für konnatale Toxoplasmose 2008 ihre neue Position zur Toxoplasmose während Schwangerschaft und Kindheit vor [9]. In der Zwischenzeit hatten sich im Rahmen der umfassenden europäischen Studie Eurotox*, an der sich auch die Schweiz aktiv beteiligte, die meisten Hypothesen bestätigt, die 1995 gegen ein Screening vorgebracht worden waren. Die Analyse mehrerer Tausend Publikationen zeigte klar, dass die in den verschiedenen europäischen Ländern einschliesslich der Schweiz verfolgten Strategien zur Verringerung der KT-Inzidenz nicht Evidenz-basiert waren [10]. Es wäre nicht sinnvoll, an dieser Stelle nochmals die gesamte damalige Argumentation darzulegen, besonders wichtig sind aber zwei Punkte:

Die Analyse mehrerer Tausend Publikationen zeigte klar, dass die Strategien zur Verringerung der KT-Inzidenz nicht Evidenz-basiert waren.

- Das System zur Erfassung seltener pädiatrischer Krankheiten (*Swiss Pediatric Surveillance Unit*, SPSU) widersprach dem oben beschriebenen historischen Modell: Die Zahl der beobachteten Fälle war mindestens zehnmals geringer als die erwartete Anzahl Fälle. In vier Beobachtungsjahren wies die SPSU 15 gesicherte KT-Fälle nach, das heisst durchschnittlich weniger als vier Fälle pro Jahr [11].
- Was die sekundäre Prävention betrifft, bestanden – wie eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration ergab – keinerlei fundierte Nachweise dafür, dass eine antiparasitäre Therapie der infizierten Mutter während der Schwangerschaft wirksam gegen eine vertikale Übertragung ist [12].

Die geringe beobachtete Inzidenz und der fehlende Nachweis einer therapeutischen Wirksamkeit entkräfteten die Argumente, die für ein *sekundäres* Präventionsprogramm gegen KT sprachen und somit auch jene für ein routinemässiges Screening. Die Schweizerische Arbeitsgruppe für konnatale Toxoplasmose entwickelte deshalb einen neuen strategischen Ansatz.

Da die sekundäre Prävention nicht mehr empfohlen werden konnte, mussten die an der Betreuung von Schwangerschaften beteiligten Ärzte und Laboratorien darüber informiert werden, zudem galt es, die primäre Prävention zu verstärken und die Überwachung fortzusetzen. Es wäre unvorsichtig gewesen, die Kontrolle über eine zwar seltene, aber schwerwie-

gende Krankheit aufzugeben, ohne ein Monitoring über einen bestimmten Zeitraum beizubehalten.

Dargelegt wurde diese Neuausrichtung auch im Schweizerischen Medizinforum 2009 unter dem expliziteren Titel «Verzicht auf das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft» [13]. Dieser an die Ärzteschaft gerichtete Artikel fasste die bekannten Argumente nochmals zusammen und sprach von einem in der Schweiz bis anhin «wildem» Toxoplasmose-Screening. Allerdings hielt die Arbeitsgruppe auch fest, dass ein ausstehender Nachweis zur Wirksamkeit einer parasitären Behandlung nicht gezwungenermassen bedeute, dass diese Behandlung tatsächlich keine Wirkung hat.

Fünf Jahre Überwachung

Die SPSU setzte somit ihre Überwachung fort, ebenso die zuständigen Stellen der medizinischen Fakultäten von Basel und Lausanne für die Geburten in ihrem Einzugsgebiet. Unter der Leitung des Universitäts-Kinderspitals beider Basel, des Ostschweizer Kinderspitals (St. Gallen) und des BAG verzeichnete die SPSU insgesamt 7 Kinder, auf welche die Definition eines Falls zutraf:

- 1 Frühgeborenes, geboren 2009 und verstorben in der 30. Woche;
- 2 Kinder 2010, eines davon mit durchgemachter Chorioretinitis, das andere mit intrazerebralen Verkalkungen;
- 1 vermuteter Fall 2011, der sich nachträglich nicht bestätigte;
- 3 Fälle 2012, davon 1 Fall mit akuter Chorioretinitis sowie intrazerebralen Verkalkungen und Vernarbungen, obwohl die Mutter ab der 30. Schwangerschaftswoche antiparasitär behandelt wurde; 1 intrauteriner Tod bei einer symptomatischen Toxoplasmose.

In der Region Basel war die Inzidenz sehr ähnlich wie im Einzugsgebiet Lausanne: 1 Diagnose konnataler Toxoplasmose auf 2300 bzw. 2270 Geburten und 1 symptomatischer Fall auf 16250 bzw. 14000 Geburten. Zwischen 1982 und 2009 sank die Seroprävalenz bei schwangeren Frauen in der Region Basel von 53% auf 25% [14, 15, 16].

Insgesamt zeigen die Daten aus der Überwachung, dass Toxoplasmose-Infektionen bei schwangeren Frauen und konnatale Erkrankungen in der Schweiz seit zwanzig Jahren auf dem Rückzug sind, was nicht gegen den Entscheid von 2008 spricht, auf die sekundäre Prävention zu verzichten.

Zurück zu Hippokrates

Nach der langen Debatte über die *primäre*, *sekundäre* und *tertiäre* Prävention der KT ist nun die Zeit für eine *quartäre* Prävention gekommen, die darin besteht, nicht notwendige medizinische Eingriffe zu vermeiden (*primum non nocere*). Dieser jahrtausendealte Grundsatz ist ein Eckstein jeder medizinischen Disziplin [17].

* An Eurotox* beteiligten sich Experten zu den vier wichtigsten Themen im Zusammenhang mit der KT: nationale Präventionsstrategien, Risikofaktoren während einer Schwangerschaft, Wirksamkeit präventiver Ansätze, verfügbare diagnostische und therapeutische Methoden. Ziel von Eurotox* war es, ein Inventar des bestehenden Wissens zusammenzustellen und Forschungsschwerpunkte im Hinblick auf künftige wissenschaftlich belegte Konsensstrategien zu erarbeiten.

Im Juni 2011 veröffentlichte das Eidgenössische Departement des Innern deshalb folgende Änderung im medizinischen Leistungskatalog: «Eine Einschränkung wurde im Bereich der Analysen beschlossen, indem künftig die Kosten für die Suche von Infektionen mit Toxoplasmose in der Schwangerschaft nur noch in Verdachtsfällen und nicht mehr bei Routineuntersuchung (Screening) übernommen werden» [18]. Mit anderen Worten: Das Screening wird von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung nicht mehr übernommen. Diese neue Bestimmung lässt der Ärzteschaft aber den notwendigen Spielraum für Untersuchungen, wenn Anzeichen einer Toxoplasmose-Infektion auftreten (z. B. eine Anomalie in Ultraschall-Untersuchungen), oder wenn sich schwangere Frauen in besonderen Risikosituationen befinden (Asthenie, Lymphadenopathie, Fieberepisoden, kulturell bedingte sich ständig wiederholende Exposition gegenüber Lebensmitteln mit hohem Risiko usw.) [19].

«Das Screening wird von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung nicht mehr übernommen.»

Leben versus Augenlicht

Aus Sicht der öffentlichen Gesundheit scheint die Angelegenheit damit erledigt. Der oben erwähnte wissenschaftliche Zweifel darf aber nicht vergessen gehen: Zwar zeigen die Arbeiten im Rahmen von Euro-toxo, dass die Wirkung einer pränatalen Behandlung von Toxoplasmose nicht nachgewiesen ist, es fehlen jedoch Vergleichsstudien, die belegen, dass diese tatsächlich unwirksam ist. Statistisch gesehen bedeutet die Tatsache, dass die Nullhypothese nicht verworfen werden kann, noch nicht, dass die Gegenhypothese falsch ist, wie ein Autor zu Recht festhält [20].

Es bleibt ein Spannungsfeld zurück, und je nach Aufgabe des Kliniklers sieht die Gewichtung der Argumente anders aus. Einerseits weiss der Gynäkologe oder die Gynäkologin im Voraus, dass eine Serokonversion, die durch ein breitangelegtes Screening festgestellt wird, das Leben eines gesunden Fötus gefährden kann: durch die Wirkung dieser Nachricht auf die Mutter, durch die erforderlichen Untersuchungen, durch unerwünschte Wirkungen einer langfristigen Behandlung, durch eine mögliche toxische und teratogene Wirkung des Medikaments [21] und durch einen allfälligen Schwangerschaftsabbruch. Andererseits plädieren Augenärzte, die im Nachhinein einen der seltenen, aber tragischen Fälle von Chorioretinitis behandeln, für eine frühzeitige antiparasitäre Behandlung mit der Hoffnung, irreversible Schädigungen der Augen zu vermeiden – selbst wenn der formelle Beweis noch aussteht, dass diese medikamentöse Prophylaxe überhaupt wirksam ist.

Absolute Klarheit liesse sich in dieser sehr kontrovers diskutierten Angelegenheit nur schaffen, wenn

Daten zu mehreren Hundert Fällen von fötalen Infektionen gesammelt würden, eine Kontrollbehandlung während der Schwangerschaft angewendet (Sulfadiazin/Pyrimethamin, Spiramycin, Placebo) und diese Kohorte langfristig beobachtet würde [22]. Eine solche Studie wäre im Massstab eines ganzen Kontinents oder in einer epidemischen Situation denkbar [23], falls bereits systematische, umfassende Screenings bestehen. Selbst die französische Behörde für Gesundheitsfragen, die mit einer Verordnung seit Ende der 1970er Jahre eine monatlich durchgeführte serologische Prüfung auf Toxoplasmose empfiehlt [3], wäre jedoch nicht in der Lage, Daten von dieser Dimension zu sammeln [24]. Somit lässt sich ein (inter-)nationales Screening-Programm nicht mit dem Verweis auf eine solche Studie rechtfertigen.

Schlusspunkt?

Es mag erstaunen, dass es weniger lang dauerte, eine *nicht* Evidenz-basierte Leistung einzuführen, als diese zurückzunehmen. Mit der Trägheit des Systems und dem Widerstand gegen Veränderungen allein ist dies nicht zu erklären, sondern nur mit dem komplexen Zusammenspiel weiterer Faktoren, zu denen namentlich folgende gehören:

- Das KT-Screening war in der Schweiz nie als nationales Programm der öffentlichen Gesundheit mit genauen Zielen eingeführt worden, die sich nach jeder Legislaturperiode hätten messen und prüfen lassen. Das Fehlen einer einheitlichen Lehrmeinung hat im Gegenteil dazu geführt, dass die unterschiedlichen Einschätzungen an den Hochschulen in die Ausbildung der Ärzte und später in deren Praxis einfließen. So hat zum Beispiel die Medizinische Fakultät der Universität Basel nie pränatale Screening-Untersuchungen vorgenommen, während diese in der Westschweiz stark verankert waren.
- Das KT-Screening wird als medizinischer Fortschritt zum Wohl von Mutter und Kind betrachtet und ist mit der Zeit zu einer sozialen Errungenschaft geworden, die man nicht einfach aufgeben will. Bei Schwangeren, die durch entsprechende Informationen sensibilisiert wurden, ist der Test manchmal auch ein persönliches Anliegen.
- Die Rückerstattung der KT-Screening-Untersuchung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung wurde vor 2011 nie in Frage gestellt, da diese stets mit dem Hinweis auf allfällige Warnzeichen gerechtfertigt werden konnte. Die Krankenkassen stellten die breite Anwendung vor dem Entscheid des Eidgenössischen Departements des Innern nicht in Frage [18]. Eine Hinterfragung war auch nicht im Interesse der Analyselabors.

Wie in vielen anderen europäischen und nordamerikanischen Ländern [25] ist es unwahrscheinlich, dass die Schweiz eines Tages ihre Praxis revidieren wird. Dieses Kapitel scheint definitiv abgeschlossen.

Literatur

- 1 Schw Med Wochensch. 1995;125 (Suppl. 65).
- 2 Zuber P, Jacquier P. Epidémiologie de la toxoplasmose: situation au niveau mondial. Schw Med Wochensch. 1995;125 (Suppl. 65):19S–22S.
- 3 République française. Code de la santé publique: articles R2122-2–2122-5, décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré- et postnatal.
- 4 Coradello H, Thalhammer O. Toxoplasmose-Screening bei Schwangeren in Österreich. Z-Geburtshilfe-Perinatol. 1984;188:197–200.
- 5 Raeber PA, Biedermann K, Just M, Zuber P. Die Prävention der Toxoplasmose in Europa. Schw Med Wochensch. 1995;125 (Suppl. 65):96S–102SS.
- 6 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization Public Health Papers. 1968;34.
- 7 Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp B, Déryc Véronique. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008;86:4.
- 8 Raeber PA, Berger R, Biedermann K, Billo N, Extermann P, Hartmann D, et al. Die Prävention der kongenitalen Toxoplasmose – Konsensustext der Arbeitsgruppe «Kongenitale Toxoplasmose» des Bundesamtes für Gesundheit. Schw Med Wochensch. 1995;125 (Suppl. 65):113S–20S.
- 9 Swiss Working Group on congenital toxoplasmosis. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy – a new approach for Switzerland. Swiss Med Wkly. 2008;138 (Suppl 168):1–8.
- 10 <http://eurotox.issped.u-bordeaux2.fr>
- 11 Kind C and the Swiss Pediatric Surveillance Unit. Symptomatische konnatale Toxoplasmose. Häufigkeit in der Schweiz 1995–1996. Schw Med. Wochensch. 1996;126 (Suppl 87):5S.
- 12 Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 1999; Issue 3. Art. No.: CD001684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684
- Review content assessed as up-to-date: 27 FEB 2006.
- 13 Schweizerische Arbeitsgruppe für konnatale Toxoplasmose. Verzicht auf das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft. Eine kurze Begründung. Schweiz Med forum. 2009;9 (5):105–6.
- 14 Rudin C, Kind C, Altpeter E. Symptomatische konnatale Toxoplasmose. SPSU Jahresbericht. 2011;19–21.
- 15 Signorell LM, Seitz D, Merkel S, Berger R, Rudin C: Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland 1982–1999. Pediatric Infectious Disease Journal. 2006;25(2):123–8.
- 16 Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU) 2012. SPSU Statistik <http://www.bag.admin.ch/>
- 17 Kuehlein T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamouille M. Quartäre Prävention, eine Aufgabe für Hausärzte. PrimaryCare. 2010;10:350–353.
- 18 Eidgenössisches Departement des Innern. Änderungen bei medizinischen Leistungen, Analysen und Mitteln und Gegenständen beschlossen. Medienmitteilung. 21.6.2011.
- 19 Flatt A, Shetty N. Seroprevalence and risk factors for toxoplasmosis among antenatal women in London: a re-examination of risk in an ethnically diverse population. Europ J Public Health. 2012;June 13:1–5.
- 20 Sagel U, Krämer A, Mikolajczyk R. Blind periods in screening for toxoplasmosis in pregnancy in Austria – a debate. BMC Infectious diseases. 2012;12:118 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/118>.
- 21 Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs. Curr Opin Investig Drugs. 2012;13:68–74.
- 22 Chêne G, Thiébaud R. Options for trials of pre- and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:299–04.
- 23 Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Oréfice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. Emerg Infect Dis. 2003;9:55–62.
- 24 Haute Autorité de Santé. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Synthèse Octobre 2009. url: www.has-sante.fr
- 25 Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008;47(4):554–66.