

Aktuelle Empfehlungen zur Vorgehensweise bei der Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper bei Schwangeren, Neugeborenen und Kleinkindern

Recommendations about Strategies for Toxoplasma Antibody Tests in Pregnant Women, Newborns and Babies

K. Janitschke^{1,2}, H. Hlobil³

Zusammenfassung: Die Beratende Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft“ des Robert Koch-Institutes hat die Empfehlungen für serologische Untersuchungen auf Toxoplasma-Antikörper bei Schwangeren, Neugeborenen und Kleinkindern ausgearbeitet, die hier detailliert beschrieben werden. Es wurden klassische Teste durch Enzymimmunoassays ersetzt und die Hinzuziehung von Speziallaboratorien zur Abklärung von Problemfällen empfohlen.

Schlüsselwörter: Toxoplasmose, konnatale/Vorbeugung und Kontrolle; Toxoplasmose/Diagnostik; Antikörper, Protozoen-/Serum.

Summary: The Advisory Board for “Toxoplasmosis and Pregnancy” of the Robert Koch-Institute has given new recommendations for serological examinations of pregnant women, newborns and babies. This publication gives a detailed description of the recommendations. Classic tests are replaced by enzyme-linked immunoassays and expert laboratories should be involved within clearing up of complicated cases.

Keywords: Toxoplasmosis, Connatal/prevention and control; Toxoplasmosis/diagnosis; Antibodies, Protozoan/serum.

Die derzeit geltenden Mutterschafts-Richtlinien besagen, daß eine Schwangere bei begründetem Verdacht auf Toxoplasmose untersucht werden kann. Nach Ansicht der Beratenden Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft“ am früheren BGA, jetzt Robert Koch-Institut, reicht diese Regelung nicht aus, um die Anzahl pränataler Toxoplasma-Infektionen in Deutschland deutlich zu senken. Die Kommission

hatte daher im Jahre 1990 vorgeschlagen, die Richtlinien dahingehend zu erweitern, daß jede Schwangere ein Anrecht auf eine Untersuchung erhält. Dieser Vorschlag ist bisher noch nicht verwirklicht worden.

Die Kommission hatte auch Empfehlungen für die Durchführung einer Stufendiagnostik für Toxoplasma-Infektionen erarbeitet [1], wobei die anzuwendenden Methoden dem damaligen Stand entsprachen. Der Sabin-Feldman-Test (SFT) und der Indirekte Immunfluoreszenztest (IIF) hatten dabei eine wesentliche Bedeutung. Die Entwicklung ist jedoch in den letzten acht Jahren wesentlich vorangekommen, die Umstellung hin zum weitgehend automatisierten Enzymimmunoassay (EIA) hat sich in den meisten Laboratorien durchgesetzt. Es war daher notwendig, Empfehlungen zur Vorgehensweise bei der Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper dem aktuellen Stand anzupassen. Die Beratende Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft“ hat daher neue Richtlinien aufgestellt. Diese werden als Übersicht im Merkblatt „Toxoplasmose bei Mutter und Kind“ [2] publiziert und werden auch in den im Auftrage der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie erarbeiteten „Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik, Parasitologie“ [3] enthalten sein. Anliegen dieser Publikation ist die detaillierte Darlegung der Empfehlungen.

Für die serologischen Untersuchungen stehen die vom Paul Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Sera und Impfstoffe, zugelassenen Produkte zur Verfügung. Es ist vorgesehen, daß auch nach Inkrafttreten der In Vitro-Diagnostika-Richtlinie der EU eine europaweite Zulassungspflicht eingeführt wird.

A. Untersuchungen vor der Schwangerschaft

Durch einen qualitativen Antikörpersuchtest vor einer Schwangerschaft (s. Tab. 1) kann festgestellt werden, ob eine Immunität besteht oder nicht.

Können in dem Test Toxoplasma-Antikörper nachgewiesen werden, so liegt eine Immunität vor und in

¹Robert Koch-Institut, Fachgebiet Klinische Parasitologie, Konsiliarlaboratorium Toxoplasma

²Korrespondenzadresse: Dr. Klaus Janitschke, Dir. u. Prof., Nordufer 20, D-13353 Berlin, Fax +49-30-4547-2613. e-mail: JANITSCHKE K @ RKI.DE

³Dr. Harald Hlobil, Laborärztliche Gemeinschaftspraxis, Beratungslaboratorium Toxoplasmosis, Nüßstr. 5, D-71065 Sindelfingen, FAX +49-7031-874691

Eingegangen: 4. Mai 1998 /Angenommen: 8. Juli 1998

Tabelle 1 Serodiagnostik der Toxoplasma-Infektion vor einer Schwangerschaft und Befundung der Ergebnisse

Suchtest	Befundung
positiv	Immunität, keine weiteren Untersuchungen
negativ	keine Immunität, weitere Untersuchungen vor einer Schwangerschaft

der Regel erübrigen sich weitere Untersuchungen bei einer späteren Schwangerschaft. Erbringt ein Suchtest ein negatives Ergebnis, so liegt keine Immunität vor. In diesem Falle wird empfohlen, sofern möglich, eine weitere Untersuchung kurz vor einer Konzeption vorzunehmen. Damit soll festgestellt werden, ob auch weiterhin keine Immunität besteht oder sie sich seit der letzten Untersuchung entwickelt hat.

B. Untersuchungen während der Schwangerschaft

Frauen ohne Immunität oder ohne bekannten Immunstatus sollten möglichst frühzeitig während einer Schwangerschaft untersucht werden. Grundlage dafür ist eine Stufendiagnostik (s. Tab. 2), mit der zum einen geprüft wird, ob eine Immunität vorliegt oder nicht und zum anderen, ob auf Grund einer akuten Infektion eine Chemotherapie durchgeführt werden sollte. Die angegebenen Stufen und die Zeitintervalle stellen eine medizinisch vertretbare Kompromißlösung dar.

I. Toxoplasma-Antikörper-Suchtest

Zur Durchführung dieser ersten diagnostischen Stufe werden vom PEI zwei Arten von Produkten zugelassen. Zum einen sind das solche, mit denen gleichzeitig mehrere bestimmte Antikörperklassen (IgG, IgM, ggf. IgA) nachgewiesen werden, zum anderen sind das Teste, mit denen nur Toxoplasma-IgG-Antikörper festgestellt werden können. Bei diesen Testen ergeben sich Zweifel, da argumentiert wird, daß bei einer Erstinfektion IgG-Antikörper erst nach IgM erscheinen. Sicher ist das in der Regel richtig, aber die Zeitdifferenz zwischen Auftreten von IgG nach dem IgM darf nur einige Tage betragen. Geht ein erster Suchtest negativ aus, so wird man eine Serokonversion bei einem zweiten Suchtest feststellen.

Mit dem qualitativen Suchtest soll geklärt werden, ob Toxoplasma-Antikörper vorhanden sind oder nicht

(Tab. 2). Werden diese nicht festgestellt, so liegt keine Infektion vor und damit besteht auch keine Immunität. In diesem Falle sollte die Schwangere die Hinweise zur Infektionsprophylaxe besonders beachten und sich wiederholt untersuchen lassen. Je kürzer der Abstand zur ersten Untersuchung ist, um so eher könnte eine mögliche Serokonversion entdeckt werden. Unter Berücksichtigung der Zumutbarkeit häufiger Blutabnahmen und der Wirtschaftlichkeit wird empfohlen, einen zweiten Suchtest 8 Wochen nach dem ersten, aber nicht später als nach 12 Wochen vorzunehmen. Bei negativem Ausgang der Untersuchungen im angegebenen Zeitintervall sind weitere Untersuchungen bis zum Ende der Schwangerschaft durchzuführen.

Werden in einem erstmalig durchgeführten Suchtest Toxoplasma-Antikörper festgestellt, so liegt eine Infektion vor. Dieses Ergebnis ist bei ca. 38 bis 54% der Schwangeren [4, 5] zu erwarten. Es muß in einer zweiten diagnostischen Stufe abgeklärt werden, ob es sich um eine inaktive (latente) oder um eine aktive Infektion handelt.

II. Toxoplasma-IgM-Antikörpertest

Hierzu wird das im Suchtest positive Serum mit Testen auf IgM-Antikörper untersucht. Dazu kann man Enzymimmunoassays (EIA), Immunosorbentagglutination Assays (ISAGA) oder andere Verfahren verwenden.

Werden in einem Test keine Toxoplasma-IgM-Antikörper nachgewiesen, so kann von einer inaktiven, für die bestehende Schwangerschaft nicht relevanten Infektion ausgegangen werden. In diesem Falle sind keine weiteren Untersuchungen notwendig.

Werden in einem solchen Test spezifische IgM-Antikörper festgestellt, so bedeutet das zunächst nicht, daß damit eine frische Infektion und damit eine Gefährdung des ungeborenen Kindes vorliegt. Toxoplasma-IgM-Antikörper werden zwar bei einer Primärinfektion gebildet, sie können aber viele Monate bis Jahre nach dieser vorhanden sein. In der nächsten diagnostischen Stufe ist abzuklären, ob es sich um eine für die Schwangerschaft relevante Erstinfektion handelt oder nicht.

III. Toxoplasma-Abklärungsverfahren

Zur Abklärung wird dieselbe Serumprobe grundsätzlich quantitativ auf IgG- und IgM-Antikörper untersucht. Daraus ergeben sich Ergebniskonstellationen, deren Interpretationsmöglichkeiten in der Tabelle 2 wiedergegeben sind.

Wegen der Vielzahl zugelassener IgG- und IgM-Teste ist es zur Zeit nicht möglich, definitive Werte als Entscheidungsgrundlage vorzugeben. Es wird jedoch versucht, zunächst für die am häufigsten gebräuchlichen Produkte zu einer Festlegung zu kommen. Die Internationalen Einheiten sind allerdings nicht zum Vergleich zwischen den Ergebnissen verschiedener Produkte geeignet. Das die Teste durchführende Laboratorium muß daher eine eigene Beurteilung der erreichten Werte nach den oben dargelegten Empfehlungen durchführen.

Nicht standardisierte Abkürzungen: BGA, Bundesgesundheitssamt; EIA, Enzymimmunoassay; IIF, indirekter Fluoreszenztest; INSTAND, Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium; ISAGA, Immunosorbent agglutination assay; PCR, Polymerase chain reaction; PEI, Paul Ehrlich-Institut; SFT, Sabin-Feldman-Test.

Tabelle 2 Serodiagnostik der Toxoplasma-Infektion während einer Schwangerschaft und Befundung der Ergebnisse

Suchtest	IgM-Test	Abklärungsverfahren		Befundung (im Sinne einer Verdachtsdiagnose)
		IgG	IgM	
negativ				keine Immunität, weitere Untersuchungen
positiv	negativ			Immunität, keine weiteren Untersuchungen
	positiv	niedrig	niedrig	abklingende Infektion
		hoch	niedrig	abklingende Infektion
		hoch	hoch	aktive Infektion
		niedrig	hoch	akute Infektion

In jedem Falle eines Nachweises von Toxoplasma-IgM-Antikörpern gehört zur Abklärung und Dokumentation eines Falles die Abnahme einer zweiten Blutprobe. Das sollte frühestens 2, aber nicht später als 3 Wochen nach der ersten Blutentnahme erfolgen. Dadurch wird erreicht, daß bei Erstinfektionen diagnostisch verwertbare Steigerungen der Antikörperspiegel erkannt werden ohne daß sie bei zu später Abnahme bereits wieder abgesunken wären. Diese zweite Blutprobe wird dann wieder im Abklärungsverfahren untersucht. Alle Serumproben mit spezifischen IgM sollten mindestens 18 Monate für Vergleichszwecke tiefgefroren gelagert werden.

Ergibt sich der Verdacht einer schwangerschaftsrelevanten Toxoplasma-Infektion (aktiv bzw. akut), so ist eine Chemotherapie zu empfehlen, um keine Zeit durch weitere Abklärungen des Falles zu verlieren. Der Verdacht ist dann durch zusätzliche ergänzende Untersuchungen zu erhärten. Dazu zählt u.a. ein Test auf Toxoplasma-IgA-Antikörper [6]. Die Bestätigung einer schwangerschaftsrelevanten Infektion erfordert aber in der Regel noch weitere Tests (u.a. IIF, Immunoblot) und vor allem eine auf eingehender Erfahrung beruhende kritische Bewertung des Einzelfalles. Daher wird die Hinzuziehung eines Speziallaboratoriums empfohlen. Mit ihm kann auch die Indikation zu einer Untersuchung des Fruchtwassers mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) sowie die Befundung des Ergebnisses diskutiert werden.

Die RKI-Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft“ hat auch eine Liste von Kolleginnen und Kollegen publiziert, die zur Beratung in Einzelfällen bezüglich der Laboratoriumsdiagnostik sowie der Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bereit sind [7].

Eine wesentliche Hilfe bei der Beurteilung von Fällen stellt auch die Klassifizierung dar, die durch das „European Research Network on Congenital Toxoplasmosis“ erarbeitet wurde [8]. Darin wird aufgelistet, wann eine Erstinfektion während der Schwangerschaft als gesichert, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder ausgeschlossen gilt. Gleches ist aufgelistet für die Infektion beim Fötus, Neugeborenen und

Kleinkind über ein Jahr. Einbezogen sind auch klinische Befunde (z.B. Sonographie).

C. Untersuchungen beim Neugeborenen

Ergaben die Untersuchungen bei einer Mutter eine gesicherte, wahrscheinliche oder mögliche Toxoplasma-Erstinfektion während der Schwangerschaft, so ist das Neugeborene auf eine pränatale Infektion zu untersuchen (s. Tab. 3). Das gilt auch für Kinder ohne klinischen Verdacht sowie bei solchen mit Verdacht, aber ohne Untersuchung der Mutter während der Schwangerschaft.

Die Untersuchungen sollten am Blut des Kindes und möglichst auch der Mutter erfolgen. Neben quantitativen IgG-Tests sind empfindliche IgM- und IgA-Tests (z.B. ISAGA) anzuwenden. Die Antikörper der IgG-Klasse gehen transplazentar über, während IgM und IgA in der Regel auf Grund einer pränatalen Infektion vom Kind selbst gebildet werden und daher beweisend sein können. Ggf. kann Blut, Liquor o.a. Material mit direkten Methoden auf Toxoplasmen bzw. deren DNS untersucht werden. Für eine pränatale Infektion des Neugeborenen sprechen hohe und persi-

Tabelle 3 Diagnostik bei Verdacht auf pränatale Toxoplasma-Infektion

	Material	Nachweise
Foetus	Fruchtwasser	PCR, weitere direkte Verfahren
Neugeborenes	Serum	IgG-, IgM-, IgA-Antikörper auch bei der Mutter
	Gewebeproben	direkte Verfahren
Kind bis zum 12. Lebensmonat	Serum	IgG-, IgM-, IgA-Antikörper

stierende IgG-Werte, oder positive IgM- und/oder IgA-Werte. Positive direkte Erregernachweise belegen ebenfalls eine Infektion, wobei jedoch ein Nachweis mittels PCR nur in Verbindung mit anderen Ergebnissen zu werten ist. Können weder IgM- oder IgA-Antikörper noch Erreger oder deren DNS nachgewiesen werden, so ist ein solches Kind dennoch serologisch überwachungsbedürftig. Eine Infektion ist mit hinreichender Sicherheit auszuschließen, wenn die IgG-Leihantikörper nicht mehr nachweisbar sind.

Zur Abklärung von Einzelfällen wird auf die Klassifizierung der EU-Arbeitsgruppe verwiesen [8]. Bei jedem Fall sollten Rückstellproben eingelagert werden, um ggf. weitere Tests vornehmen zu können. Ist eine pränatale Infektion gesichert, wahrscheinlich oder möglich, ist eine Chemotherapie durchzuführen. Ergeben die weiteren Untersuchungen, daß die Infektion unwahrscheinlich ist, so kann eine bereits begonnene Chemotherapie beendet werden.

D. Untersuchungen beim Kleinkind

Liegen keine Vorbefunde aus der Schwangerschaft der Mutter oder aus dem ersten Lebensjahr des Kindes vor, so stützt sich die Diagnose primär auf klinische Befunde (im wesentlichen Augenhintergrund und CT des Schädels). Serologische Untersuchungen untermauern nur insoweit die Diagnose, daß ein Toxoplasma-Antikörpertest positiv sein muß.

E. Qualitätssicherung

Eine der wichtigsten Voraussetzungen zur möglichen Erweiterung der Mutterschafts-Richtlinien ist die Sicherung der Qualität der Untersuchungen. Dazu hat die Kommission „Toxoplasmose und Schwangerschaft“ die Stufendiagnostik einschließlich der Befundinterpretation publiziert [1] und hier aktualisiert, die Zulassungs- und Chargenprüfungspflicht für Toxoplasma-Diagnostika bewirkt und die Pflichtteilnahme an Ringversuchen zur externen Qualitäts sicherung (INSTAND-Ringversuch Parasitenimmuno-

logie I) vorgeschlagen. Das würde bedeuten, daß nur diejenigen Laboratorien Untersuchungen auf Toxoplasmose im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien durchführen und abrechnen können, die erfolgreich an den Ringversuchen teilnehmen. Zur Qualität der beschriebenen Untersuchungen gehört auch, daß alle serologischen Ergebnisse und Befunde in geeigneter Weise im Mutterpaß dokumentiert werden müssen.

Fälle von pränataler Toxoplasmose sind nach dem Bundesseuchengesetz meldepflichtig. Auch nach dem Entwurf des Infektionsschutzgesetzes wird es eine Meldepflicht für bestimmte Fälle von Toxoplasmose geben: Die Falldefinitionen dafür werden derzeit erarbeitet. Die hier vorliegende Publikation soll dazu beitragen, die Fallmeldungen auf eine sichere Grundlage zu stellen, unnötige Behandlungen oder Schwangerschaftsabbrüche zu vermeiden bzw. behandlungsbedürftige Infektionen überhaupt und möglichst frühzeitig zu erkennen.

Literatur

1. Janitschke K. Empfehlungen zur Vorgehensweise bei der Untersuchung auf Toxoplasma-Antikörper in der Schwangeren- und der Kinder-Vorsorge. Lab Med 1991; 15, 447-9.
2. Robert Koch-Institut und Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin: Toxoplasmose bei Mutter und Kind. Erkennung, Behandlung und Verhütung: Bundesgesundhbl 1998; 41 (im Druck).
3. Janitschke K, Kimmig P, Frosch M, Groß U, Hlobil H, Reiterowona I, Seitz HM. Mikrobiologische Qualitätsstandards-Parasitologie. Hrsg. H. Mauch, R. Lütticken, S. Gatermann. Fischer. Stuttgart, 1998 (in Vorbereitung).
4. Hlobil H, Gültig K, Naser K, Nötzel K. Konnatale Toxoplasma-Infektionen in Baden-Württemberg. Klin Lab 1992; 38:679-86.
5. Janitschke K, Busch W, Kellershofen C. Untersuchungen zur Anwendbarkeit der direkten Agglutination zur Toxoplasmose-Überwachung im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge. Imm Inf 1988; 16:189-91.
6. Janitschke K, Wahl A, Dudenhausen JW. Nachweis von Toxoplasma-IgA-Antikörpern mittels Enzymimmunoassay. Klin Lab 1993; 39:587-90.
7. Robert Koch-Institut: Beratungsstellen für die Laboratoriumsdiagnostik sowie Klinik und Therapie der Toxoplasma-Infektion bei der Schwangeren- und Kinder-Vorsorge. Bundesgesundhbl 1997; 40:457.
8. Robert Koch-Institut: Klassifizierung und Falldefinition pränataler Toxoplasma-Infektionen. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Bundesgesundhbl 1997;40:507-8