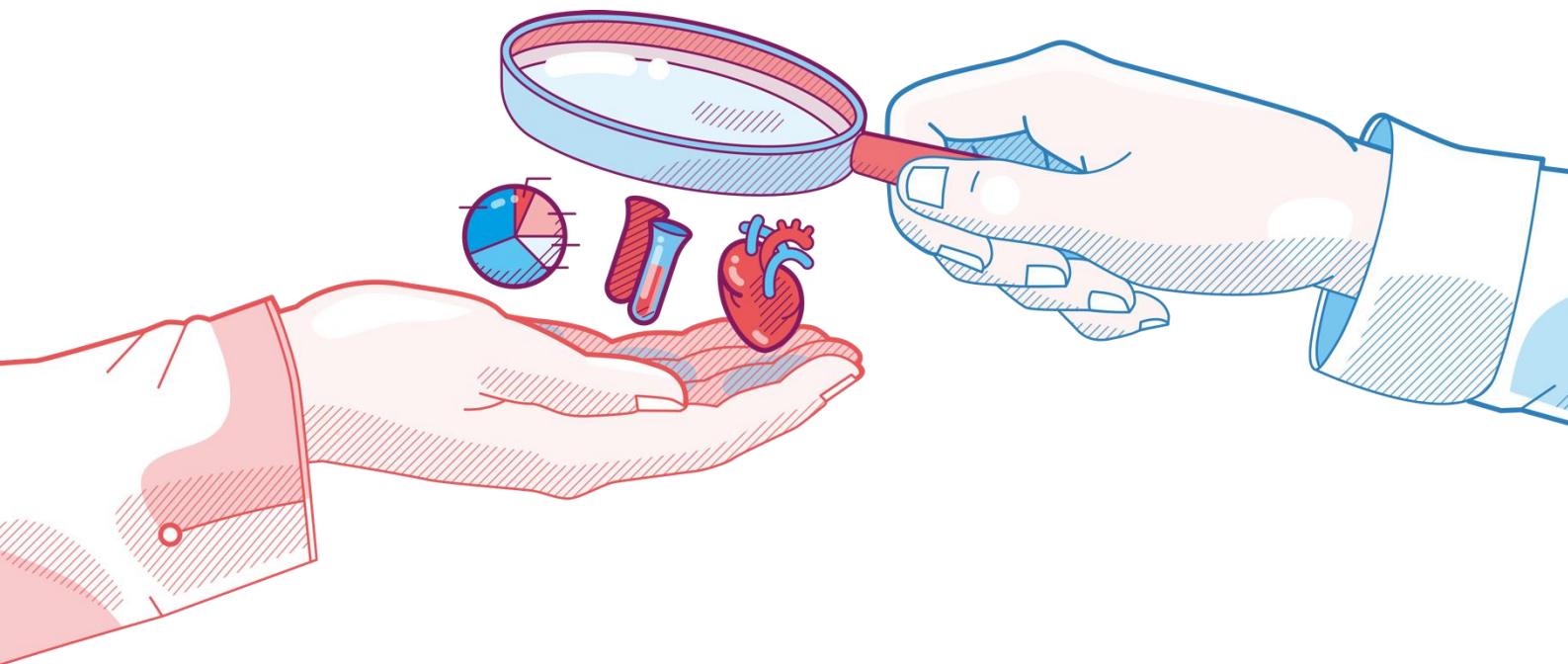


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

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>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Problemstellung	7
1.1 Erkrankung	7
1.1.1 Epidemiologie.....	9
1.1.2 Diagnostik/Therapie.....	10
1.2 Rationale für die IGeL	13
1.3 Kosten	13
1.4 Projekthistorie	14
2 Fragestellung.....	15
3 Recherche	18
3.1 Datum der Recherchen	18
3.2 Ergebnisse der Recherchen.....	18
4 Datenbasis der IGeL-Bewertung.....	23
4.1 Relevante Einzelstudien.....	23
4.2 Relevante Evidenzsynthesen	23
4.3 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung	28
5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	29
6 Diskussion	30
7 Zusammenfassung.....	41
8 Empfehlungen aktueller Leitlinien	42
9 Fazit	44
10 Literaturverzeichnis.....	46
Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	53
Anhang 2: Recherchestrategien.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Screeningstudien.....	21
Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Therapiestudien	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Transmissions- und Manifestationsraten (entnommen aus Groß et al. 2001 [4])	9
Tabelle 2: Serologische Befundkonstellationen bei Schwangeren, übernommen aus (DGPI [8])	11
Tabelle 3: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess (Screening).....	19
Tabelle 4: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess (Therapie)	20
Tabelle 5: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen	24
Tabelle 6: Aktuelle Leitlinienempfehlungen.....	42
Tabelle 7: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL	45

Abkürzungsverzeichnis

bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d. h.	das heißt
DRESS-Syndrom	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-Syndrom</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EMSCOT	<i>European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis</i>
et al.	und andere
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
mind.	mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie

OR	Odds-Ratio
PCR	Polymerasekettenreaktion
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
s.	siehe
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SR	Systematisches Review
SYROCOT	<i>Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis</i>
TEN	toxisch epidermale Nekrolyse
TORCH	Toxoplasmose, <i>Other</i> , Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex
u. a.	unter anderem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

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 [1]. 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 [1].

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 die Katzen frei gehalten werden. Eine andere Person soll den Kotkasten täglich mit heißem

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

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 [2] 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 [1]. 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) [3, 4]. In Europa und Nordamerika werden 70-80 % der Infektionen von dem sogenannten Genotyp II ausgelöst, der oft chronisch-rezidivierende Verläufe bei der Augeninfektion verursacht [3]. 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 (s. Tabelle 1): 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 [1].

Tabelle 1: Transmissions- und Manifestationsraten (entnommen aus Groß et al. 2001 [4])

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 [3, 4]. 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 [1]. 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 [3]. 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 [3, 4].

Etwa 90 % der infizierten Kinder sind bei Geburt jedoch asymptomatisch, die Trias wird nur bei etwa 5 % der Kinder beobachtet [3], 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 [3].

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 Seroprävalanz beträgt bei Erwachsenen ca. 50 % [3].

Der direkte oder indirekte Nachweis von *Toxoplasma gondii* bei konnatalen Infektionen ist dem Robert Koch-Institut (RKI) nichtnamentlich zu melden [2]³. In den Jahren 2010-2018 wurden jährlich zwischen

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>)

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 [5].

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 [4], 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 2):

- 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 (s. 1.1.1) 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 [4, 6, 7]. Es ist theoretisch möglich, dass eine Schwangere eine akute Erstinfektion mit *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 [2, 8].

- 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 [9]. 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** [3]. 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 [8])

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 [2]. 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 [10][11]. 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 eine Infektion des Ungeborenen nicht sicher aus [2]. 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 [12].

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 [2]. Alternativ kann ein direkter Erregernachweis der DNA in EDTA-Blut, Liquor, Placenta, Eihaut oder Nabelschnur die Diagnose der konnatalen Infektion nach Geburt sichern [2].

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 [2]. Wurde eine Erstinfektion der werdenden Mutter mit *Toxoplasmose 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) [13]. 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

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

⁵ Bei vorheriger Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin besteht die Gefahr eines falsch-negativen PCR-Befundes[4]. Ein Ultraschallbefund kann auf eine Infektion des Ungeborenen hinweisen.

zum Ende der Schwangerschaft fortgesetzt werden“ [2]. 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 [14, 15].

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 Retinokhoroiditis, 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 [2, 4, 16].

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 [17].

1.3 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) [18] über die Ziffer 4445 sowie 4468 abgerechnet (einfacher Satz: € 16,90 sowie € 20,40).

Darüber hinaus können noch Kosten für eine Beratung und die Blutabnahme entstehen.

Ergibt der erste Antikörpersuchtest, dass bei der Schwangeren keine Immunität aufgrund einer vorangegangenen Toxoplasmose-Infektion vorhanden ist und auch keine akute Infektion vorliegt, so soll die Testung in „möglichst regelmäßigen Abständen“ (in Deutschland in der Regel alle 6-12 Wochen) wiederholt werden, auch dann handelt es sich um eine IGeL.

Bei einem klinischen Verdacht einer Toxoplasmose-Infektion des Ungeborenen oder einem Ergebnis eines Antikörpersuchtests, das auf eine akute Toxoplasmose-Erstinfektion der Schwangeren hinweist, werden weitere Untersuchungen als GKV-Leistung erbracht.

1.4 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde am 16.01.2012 veröffentlicht. Das vorliegende Update wurde im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierungen erstellt.

2 Fragestellung

Der vorliegende Evidenzbericht soll die Frage beantworten, inwiefern ein Screening-Test auf Toxoplasmose bei asymptomatischen Schwangeren einen Nutzen hat.

Bei der Bewertung diagnostischer Methoden muss stets berücksichtigt werden, dass diese in der Regel nur dann einen Nutzen entfalten können, wenn geeignete therapeutische oder lebensstilverändernde Maßnahmen getroffen werden können, die den weiteren Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können. Der Nutzen dieser diagnostischen Screeningkette, also die Anwendung eines diagnostischen Tests bei asymptomatischen Personen inklusive der anschließenden Therapie im Fall einer positiven Diagnose einer Erkrankung, sollte in adäquaten Studien evaluiert worden sein. In vielen Fällen liegen solche Studien allerdings nicht vor, weswegen zumindest die folgenden Fragen positiv beantwortet werden sollen:

Identifiziert der diagnostische Test die Personen, die auch identifiziert werden sollen, und wie viele falsche Testergebnisse sind zu erwarten?

Ergibt sich ein Nutzen der Therapie für die Personen, die über den diagnostischen Test identifiziert werden, im Vergleich zu einer Situation, in der so eine Testung und Therapie nicht vorgenommen wird?

Im vorliegenden Gutachten wird ein hierarchisches Vorgehen gewählt. Für den Fall, dass die vorliegenden Daten eine Aussage zum Nutzen der diagnostischen Kette – bestehend aus Screening und ggf. Behandlung – zulassen, werden untergeordnete Fragestellungen nicht mehr bearbeitet. Falls die vorliegenden Daten keine Aussage zum Nutzen der diagnostischen Kette zulassen, wird zunächst geprüft, ob sich Nutzen- und Schadenaussagen bzgl. der Therapie treffen lassen. Wenn dies der Fall ist, soll auch die diagnostische Güte des Screeningtests im Rahmen eines *Linked-Evidence*-Ansatzes evaluiert werden. Danach müssen die Ergebnisse zu den einzelnen Teilen der Screeningkette zusammengeführt werden (*Linked Evidence*) [19, 20, 21, 22].

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 Nordamerika ⁷.

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).

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.

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.

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 [23, 24] 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 Recherche

3.1 Datum der Recherchen

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.

Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in „Anhang 2: Recherchestrategien“ dargestellt. Die Recherche war auf die Sprachen Deutsch und Englisch begrenzt.

3.2 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherche nach Primärstudien sowie nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) zum Screening auf Toxoplasmose wurden 2.019 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine Studie/Publikation verblieb, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (s. Abbildung 1).

Durch die ergänzenden Recherchen nach Primärstudien sowie nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) zur Therapie von Toxoplasmose wurden 1.362 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine Primärstudien und keine HTA-Berichte, jedoch 7 systematische Übersichtsarbeiten verblieben, die als potenziell relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (s. Abbildung 2).

Tabelle 3: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess (Screening)

	Einschlussgrund	Erläuterung
E1	Patientin	Immunkompetente Schwangere ohne Verdacht auf Toxoplasmose-Infektion
E2	Intervention	Screening auf Toxoplasmose-spezifische Antikörper im Serum zur Feststellung einer akuten Erstinfektion mit Toxoplasmose mit Bestätigungsdiagnostik <ul style="list-style-type: none"> • 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 Toxoplasmose-Infektion, • Diagnostik und ggf. Therapie bei auffälligen Symptomen/Befunden (des Ungeborenen oder der Mutter), die auf eine akute Toxoplasmose-Infektion hinweisen
E3	Kontrolle	Kein Screening, jedoch Aufklärung über präventive Maßnahmen; Diagnostik und Therapie bei auffälligen Symptomen/Befunden, die auf Toxoplasmose-Infektion hinweisen
E4	Outcomes	Mindestens ein berichteter Endpunkt der folgenden Domänen: <ul style="list-style-type: none"> • Infektionsrate Feten bezogen auf Schwangere im Studienarm • (ggf. Transmissionsrate bezogen auf infizierte Schwangere im Studienarm), • Toxoplasmose-bedingte Morbidität des Kindes, ggf. Toxoplasmose-bedingte Mortalität des Kindes, • Schaden (durch falsches Testergebnis, weitere Diagnostik, Therapie-Nebenwirkungen) bei Mutter bzw. Kind, • Rate der Erstinfektionen (bezogen auf alle Schwangeren)
E5	Beobachtungsdauer	Keine Einschränkung
E6	Studiendesign	RCT oder prospektiv vergleichende Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle
E7	Setting	Bevölkerungsbezogene Screening-Situation, ambulante Versorgung, Studierendurchführung in den Regionen Europa und Nordamerika
E8	Dokument	Vollpublikation ^a
E9	Sprache	Englisch oder Deutsch
E10	Inhalt	Studie oder Systematisches Review
<p>a: Als Vollpublikation gelten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen</p>		

Tabelle 4: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess (Therapie)

	Ausschlussgrund	Erläuterung
E1	Patientin	Immunkompetente Schwangere mit bestätigter Toxoplasmose-Erstinfektion, die über einen positiven Toxoplasmose-Suchtest (Screening) oder eine andere übertragbare Diagnostik identifiziert wurden (ggf. mit direktem PCR-Nachweis der fetalen Infektion aus Fruchtwasser)
E2	Intervention	Behandlung der Schwangeren mit der üblichen Therapie unmittelbar nach positivem Screening-Befund sowie ggf. postnatal die Behandlung der Neugeborenen mit der üblichen Therapie
E3	Kontrolle	Keine Behandlung oder Placebo-Behandlung oder Therapiestart der Schwangeren bei Auffälligkeiten, die auf eine Infektion des Ungeborenen hinweisen
E4	Outcomes	Mindestens ein berichteter Endpunkt der folgenden Domänen möglichst mit Adjustierung für den relevanten Confounder „Gestationsalter bei Serokonversion“: <ul style="list-style-type: none"> • Transmissionsrate (Mutter-Kind-Übertragung der Erreger), • Toxoplasmose-bedingte Morbidität und ggf. Mortalität des Kindes, • Schaden durch Nebenwirkungen der Therapie bei Mutter bzw. Kind
E5	Beobachtungsdauer	Keine Einschränkung
E6	Studiendesign	RCT oder prospektiv vergleichende Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle, Prüfung von Publikationen mit Ergebnissen aus Registern, Adjustierung für den Confounder „Gestationsalter bei Serokonversion“
E7	Setting	Ambulante Versorgung, Studiendurchführung in den Regionen Europa und Nordamerika
E8	Dokument	Vollpublikation ^a
E9	Sprache	Englisch oder Deutsch
E10	Inhalt	Studie oder Systematisches Review
a: Als Vollpublikation gelten auch Studienberichte, Einträge in öffentliche Studienergebnisregister, Ergebnisse in Behördenunterlagen		

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Screeningstudien

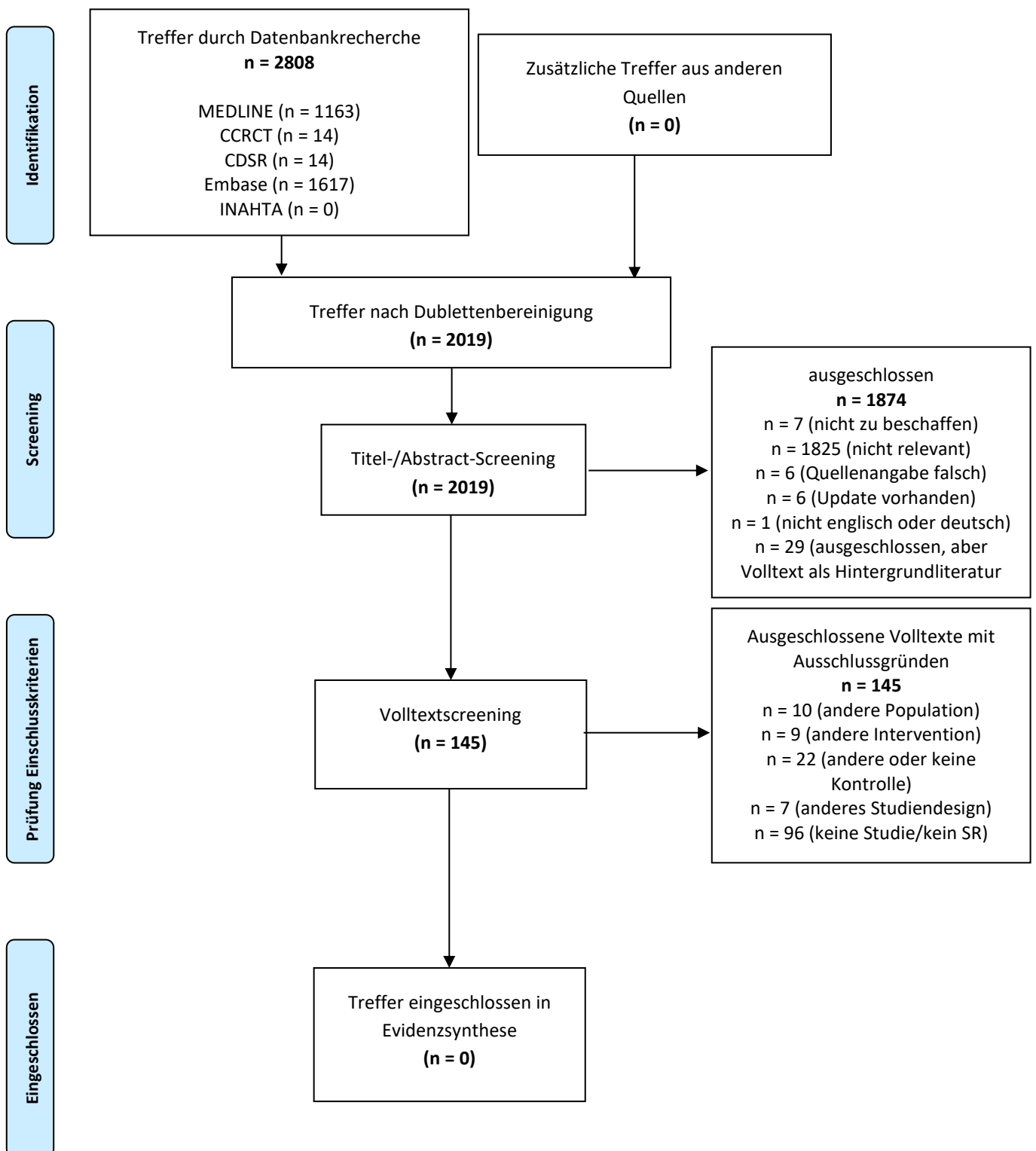
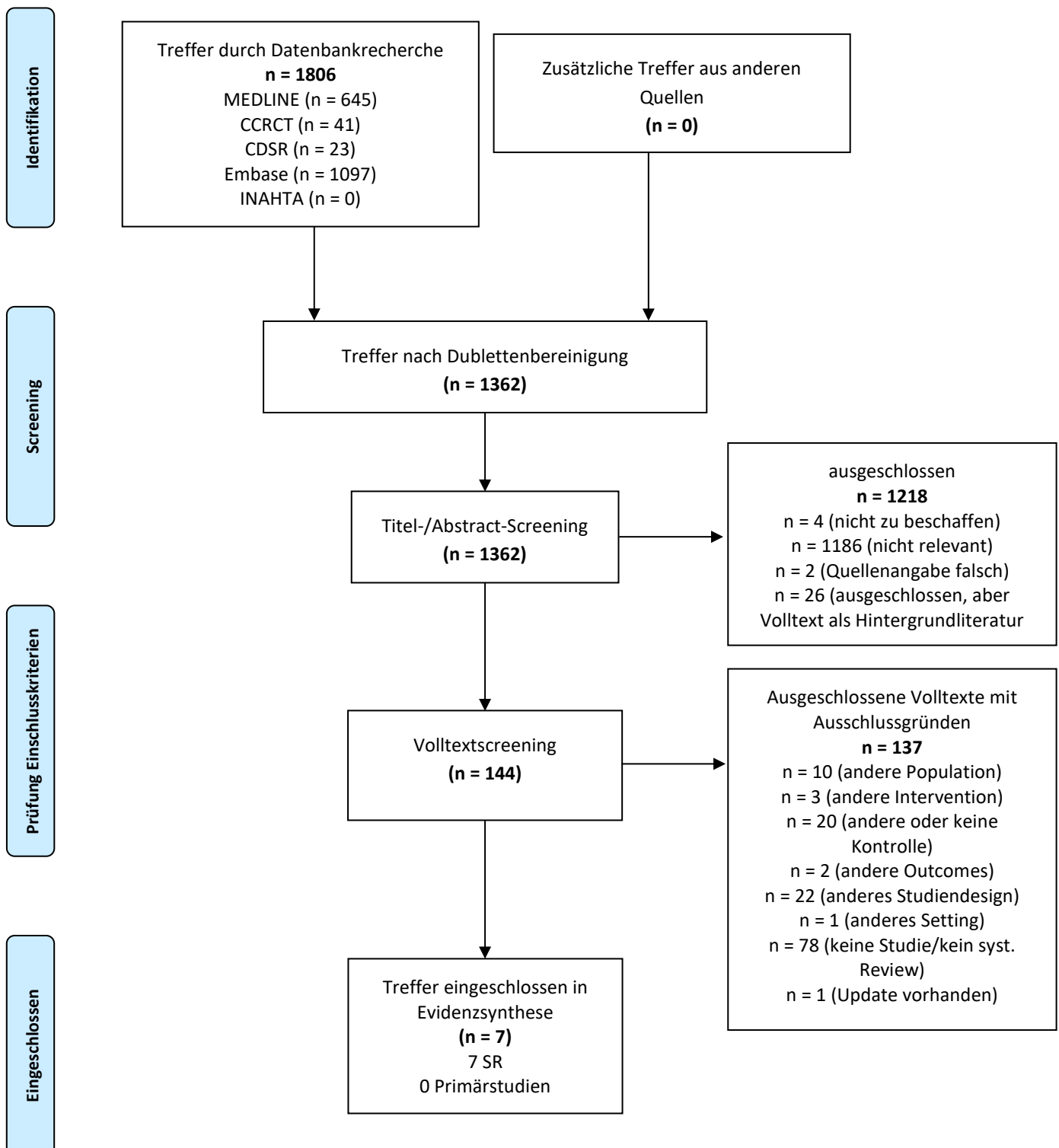


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Therapiestudien



4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

4.1 Relevante Einzelstudien

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.

4.2 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden keine relevanten Evidenzsynthesen zur Screeningkette identifiziert. Es wurden 7 Evidenzsynthesen zur Evaluation der Wirksamkeit der Behandlung der Toxoplasmose bei Schwangeren identifiziert (7 systematische Übersichtsarbeiten und 0 HTA-Berichte).

Die identifizierten Evidenzsynthesen basieren auf insgesamt 55 Primärstudien bzw. Übersichtsarbeiten. Eine detaillierte Auflistung des jeweiligen Studienpools erfolgt in Tabelle 5. 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. 12 Studien wurden in den Evidenzsynthesen eingeschlossen, die nicht im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Der Grund dafür war, dass die Treffer nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichtes entsprachen [25, 26] oder nicht in den Datenbanken gelistet waren [27]. Einige Treffer waren nicht in Deutsch oder Englisch verfasst und wiesen darüber hinaus noch weitere Ausschlussgründe [28], wie das Studiendesign und die Vergleichsintervention bzw. fehlende Adjustierung für das Gestationsalter auf [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

Tabelle 5: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen

Studie	Mandelbrot 2020 [38]	Rajapakse 2017 [39]	Ben-Harari 2017 [40]	Rajapakse 2013 ^a [41]	Thiébaud 2007 [42]	Wallon 1999 [43]	Peyron 1999 ^b [28]
Thiébaud R, 2007 [42]	x	x					
Prusa AR, 2017 [44]	x						
Wallon M, 2013 [45]	x						
Mandelbrot L, 2018 [6]	x						
Gilbert R, 2003 [46]	x						
Valentini P, 2015 [47]	x	x					
Valentini P, 2009 [48]	x	x					
Gilbert RE, 2001 [49]	x						
Campello Porto L, 2012 [50]	x						
Donadono V, 2019 [51]	x						
Tomasoni LR, 2014 [52]	x						
Todros T, 2000 [29]	x						
Prusa AR, 2015 [53]	x						

Studie	Mandel- brot 2020 [38]	Rajapakse 2017 [39]	Ben-Harari 2017 [40]	Rajapakse 2013 ^a [41]	Thiébaud 2007 [42]	Wallon 1999 [43]	Peyron 1999 ^b [28]
Szénási Z, 1997 [54]	x				x		
Bischoff AR, 2016 [55]	x						
Ricci M, 2003 [56]	x						
Logar J, 2002 [57]	x				x		
Galanakis E, 2007 [58]	x						
Rodrigues IM, 2014 [59]		x					
Cortina- Borja M, 2010 [60]		x					
Avelino MM, 2014 [61]	x	x					
Avci ME, 2016 [62]	x	x					
McLeod R, 2006 [63]			x				
Guerina NG, 1994 [64]			x		x		
Lipka B, 2011 [65]			x				
Schmidt DR, 2006 [66]			x				

Studie	Mandel- brot 2020 [38]	Rajapakse 2017 [39]	Ben-Harari 2017 [40]	Rajapakse 2013 ^a [41]	Thiébaud 2007 [42]	Wallon 1999 [43]	Peyron 1999 ^b [28]
Faucher B, 2012 [67]			x				
Hohlfeld P, 1989 [68]			x				
Mombro M, 1995 [69]			x				
Stray- Pedersen B, 1980a [70]			x				
Stray- Pedersen b, 1980b [71]			x				
Villena I, 1998 [72]			x				
Hotop A, 2012 [12]	x		x				
Carellos EV, 2017 [73]			x				
Teil J, 2016 [74]			x				
Capobiango JD, 2014 [75]			x				
Foulon W, 1999 [76]	x				x		x
Peyron 2010 [77]	x						
Gras L, 2005 [78]					x		
Neto EC, 2000 [79]					x		

Studie	Mandel- brot 2020 [38]	Rajapakse 2017 [39]	Ben-Harari 2017 [40]	Rajapakse 2013 ^a [41]	Thiébaud 2007 [42]	Wallon 1999 [43]	Peyron 1999 ^b [28]
Gilbert R, 2001 [80]					x		
Bahia- Oliveira LMG, 2001 [27]					x		
Gomez Marin JE 2005 [30]					x		
Douche C, 1996 [31]	x					x	x
Knerer B, 1995 [81]	x					x	x
Excler JL, 1985 [32]	x					x	x
Desmonts G, 1984 [33]	x					x	x
Roux C, 1976 [35]						x	x
Lambotte R, 1976 [36]	x					x	x
Thoumsin 1992[82]						x	x
Kräubig H, 1966 [25]	x					x	x
Wallon M, 1997 [26]	x					x	x

Studie	Mandel- brot 2020 [38]	Rajapakse 2017 [39]	Ben-Harari 2017 [40]	Rajapakse 2013 ^a [41]	Thiébaud 2007 [42]	Wallon 1999 [43]	Peyron 1999 ^b [28]
Desmonts 1974 [83]	x						
Horion 1990 ^c [37]	x						
Roux 1975 ^d [34]	x						

a: In der Übersichtsarbeit von Rajapakse et al. sollten den Einschlusskriterien entsprechend nur RCTs zur Therapie von Toxoplasmose eingeschlossen werden. Es wurden keine RCTs identifiziert und folglich keine Studie eingeschlossen.

b: In der Übersichtsarbeit sollten den Einschlusskriterien entsprechend nur RCTs zur Therapie von Toxoplasmose für die Analyse eingeschlossen werden. Es wurden keine RCTs identifiziert, jedoch 10 Studien ergänzend beschrieben, die dem Basiseinschlusskriterium einer vergleichenden Studie entsprachen. Diese 10 Studien wurden für diese Übersichtsarbeit im Studienpool gelistet.

c: weitere Publikation zur Studie „Thoumsin 1992“ zu anderem Analysezeitraum

d: weitere Publikation zur Studie „Roux 1976“ zu anderem Analysezeitraum

4.3 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

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

5 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.

Aus diesem Grund leiten wir **keine direkten Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden** des Toxoplasmose-Tests in der Schwangerschaft ab.

Die Ableitung **indirekter Hinweise auf einen Nutzen und Schaden** aus Daten, die nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichtes entsprechen, wird in den nachfolgenden Kapiteln diskutiert.

6 Diskussion

Geringe Evidenzlage

Für die Beurteilung des Nutzens und Schadens eines Toxoplasmose-Tests in der Schwangerschaft wurden weder für die gesamte Screeningkette noch für die Therapie relevante Studien in Form von randomisierten kontrollierten Studien bzw. nicht-randomisierten Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle identifiziert.

Die Diskussion der Fachöffentlichkeit um den Nutzen und Schaden der Toxoplasmose-Testung in der Schwangerschaft basiert auf Studien niedriger Evidenz, wie Beobachtungs- und Kohortenstudien, die die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts nicht erfüllen. Einige der Studien wurden in Südamerika, insbesondere Brasilien, durchgeführt. Da in Südamerika andere Genotypen der Toxoplasmose-Erreger als in Europa verbreitet sind [1], die sich durch deutlich aggressivere Krankheitsverläufe auszeichnen, konnten die Studien aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den europäischen Kontext nicht verwendet werden.

Bei vielen der vorliegenden Studien wurde der **Einfluss des Confounders „Infektionszeitpunkt in der Schwangerschaft“** auf die Transmissionsrate der Infektion von der Mutter auf das Ungeborene sowie auf die Schäden bei infizierten Feten in der Regel nicht hinreichend beachtet. So kritisieren Peyron et al., dass für ihren systematischen Review zur Therapie von Toxoplasmose-Erstinfektion in der Schwangerschaft in 8 der 10 vergleichenden Beobachtungsstudien, die sie ergänzend betrachtet haben, der Zeitpunkt der mütterlichen Infektion nicht beachtet wurde [28]. Dieser Faktor sollte jedoch in die Ergebnisauswertung einfließen, da das Risiko für die Transmission der Infektion auf das Ungeborene mit steigendem Gestationsalter steigt, gleichzeitig das Risiko für Schäden bei Infektion sinkt. Wenn die Populationen beider Studienarme nicht vergleichbar sind, kann das unterschiedliche Gestationsalter bei Serokonversion zu einer Überschätzung des Behandlungseffektes in Bezug auf die Transmissionsrate, der Infektion der Schwangeren auf das Ungeborene sowie kindlicher Schäden führen [84]. Dieses Problem tritt auch bei den Publikationen zur EMSCOT-Studie auf, bei der verschiedene europäische Kohorten mit pränatalem und neonatalem Screening verglichen wurden [60, 80, 85]. In der Kohorte mit neonatalem Screening bleibt insbesondere der mütterliche Infektionszeitpunkt und somit sein Einfluss auf die Ergebnisse unklar.

Diese Unterschiede zwischen Behandlungsarmen sind gerade bei den Kohortenstudien häufig zu beobachten und zum Teil so groß, dass beide Studienarme nicht miteinander vergleichbar sind [28]. So basiert die Kontrollgruppe der Schwangeren mit Erstinfektion ohne Behandlung anders als der Behandlungsarm meist aus Schwangeren, bei denen eine Toxoplasmose-Infektion spät in der Schwangerschaft festgestellt wurde, aus unbekanntem Gründen keine Therapie erfolgte oder die Infektion erst nach der Geburt festgestellt wurde [38, 84]. Es kann also ein sogenannter **Selektionsbias** nicht ausgeschlossen werden, also ein Ungleichgewicht der Studienpopulationen zwischen beiden Armen in Bezug auf verschiedene Charakteristika der Studienpopulation sowie insbesondere den Confounder Gestationsalter der Schwangeren bei Infektion. Dieses Problem tritt auch bei Studien jüngerer Datums auf, so zum Beispiel der EMSCOT-Studie bzw. der Studie von Ricci et al., bei der verschiedene europäische Kohorten bzw. die Lebendgeburten einer italienischen Kohorte, mit pränatalem und neonatalem Screening verglichen wurden [56]. Der Studienarm, in dem nur ein neonatales Screening durchgeführt wurde, entdeckt zudem nicht die Gruppe der Mutter-Kind-Paare mit Toxoplasmose-Infektion ohne Lebendgeburt, bei denen also Schäden des Ungeborenen über den

Ultraschall entdeckt worden sind und sich die Schwangeren zu einer Beendigung der Schwangerschaft entschieden haben. Auch die Schwangeren, bei denen eine Toxoplasmose-Infektion zu einem Abort geführt hat, werden hier nicht beobachtet [84]. Folglich werden also im Kontrollarm nur Teile der Studienpopulation des Interventionsarmes abgebildet. Die Ergebnisse der Studie von Ricci et al. zeigen, in Bezug auf die neonatale Infektionsrate anders als erwartet, eine signifikant niedrigere Rate beim neonatalen Screening als beim pränatalen Screening auf (0,4 infizierte Kinder/1.000 Schwangerschaften beim neonatalen Screening vs. 2 infizierte Kinder/1.000 Schwangerschaften beim pränatalen Screening, $p = 0,004$, für die Annahme, dass in 10 % der terminierten Schwangerschaften im pränatalen Screening keine Infektion stattgefunden hat). In der zur EMSCOT-Studie gehörenden Publikation von Cortina-Borja et al. wurden, abweichend von den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, mit Toxoplasmose infizierte Feten als Studienpopulation eingeschlossen, die während eines pränatalen Screening oder eines Neugeborenen-Screenings identifiziert wurden [60]. In dem kombinierten Endpunkt „schwerwiegende neurologische Spätkomplikationen oder Tod⁸“ wurde bei einer pränatalen Behandlung im Vergleich zu keiner Behandlung eine große Reduktion der Fälle beobachtet (adjustiertes OR = 0,236 (95 % Bayesianisches Glaubwürdigkeitsintervall 0,071 – 0,708)). Hierbei ist ebenfalls zu beachten, dass in der Gruppe der infizierten Feten, die über das Neugeborenen-Screening identifiziert worden sind, der Infektionszeitpunkt der schwangeren Mütter nicht erhoben wurde. Für die Adjustierung bezüglich des Infektionszeitpunktes wurde stattdessen eine Modellierung vorgenommen. Ebenso sind in dieser Gruppe diejenigen infizierten Feten nicht erfasst, die z. B. aufgrund eines natürlichen Abort aufgrund der Toxoplasmose-Infektion oder einen Schwangerschaftsabbruch aufgrund vorliegender Schäden durch die Toxoplasmose-Infektion gestorben sind.

Ein Beispiel für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ist auch die retrospektive Analyse des österreichischen Registers, in dem screeningpositive Schwangere und ihre Kinder gelistet sind [53]. Der Großteil der Schwangeren (86 %) wurde nach dem österreichischen Schema behandelt, das heißt, dass sie bis zur 16. Schwangerschaftswoche Spiramycin erhalten haben. Danach wurde abhängig von dem PCR-Ergebnis der Amniozentese entschieden, ob die Behandlung mit Spiramycin (negatives Ergebnis) oder mit alternierender Spiramycin- und Pyrimethamin-/Sulfadiazin-Kombinationstherapie für je 4 Wochen fortgesetzt wurde (kein oder positives Ergebnis). Die behandelten Schwangeren wurden mit den 5 % unbehandelten infizierten Schwangeren verglichen, deren Infektion jedoch erst bei Geburt oder spät in der Schwangerschaft (Mittelwert 28 Schwangerschaftswochen, Standardabweichung 9 Wochen) entdeckt wurde [53]. Hier ist davon auszugehen, dass die Gruppe der unbehandelten Schwangeren nicht mit der Gruppe der Schwangeren vergleichbar ist, die die Therapie nach österreichischem Schema erhalten haben, insbesondere in Bezug auf den Infektionszeitpunkt, der bei 38 % der unbehandelten Schwangeren zudem unbekannt ist. Es wird ein großer therapeutischer Effekt in Bezug auf die Transmissionsrate berichtet, der bei einem adjustierten OR von 22,10 (95 % KI 7,81-62,53, $p < 0,001$) für den Vergleich einer fehlenden Behandlung mit einer Behandlung mit dem österreichischen Schema bei einem Behandlungsstart innerhalb von 4 Wochen nach mütterlicher Infektion und einer mittleren Behandlungsdauer liegt. Es ist aufgrund des beschriebenen Bias von einer

⁸ Definiert als: ein pädiatrischer Bericht zu jedem Alter über: das Vorhandensein von einem Mikrozephalus, die Insertion eines intraventrikulären Shunts, eine abnormalen oder verdächtige Beobachtung der neuronalen Entwicklung, die zu einer Überweisung an einen Spezialisten geführt hat, Krämpfe im Säuglingsalter oder in einem höheren Alter, die einer krampflösenden Behandlung bedurften, schwere bilaterale Seh-Einschränkungen (Sehschärfe 6/60 nach Snellen oder weniger in beiden Augen, festgestellt nach Abschluss des 3. Lebensjahres), Zerebralparase, Tod vor dem 2. Lebensjahr aufgrund jeder Ursache inkl. Schwangerschaftsabbruch.

starken Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der pränatalen Behandlung auszugehen. Es ist hier zusätzlich von einer Verzerrung auszugehen, da der Vergleich der unbehandelten Schwangeren mit einer ausgewählten Subgruppe von behandelten Schwangeren, die den idealen Bedingungen in Bezug auf den Behandlungsstart nach Erstinfektion und die Behandlungsdauer entsprachen, gezogen wurde.

Ebenso ist die Studie von Wallon et al. zu nennen, in der die kindlichen Outcomes von Schwangeren mit akuter Toxoplasmose-Infektion mit Diagnose aus einem Referenzlabor in Lyon in 3 verschiedenen Zeiträumen von 1987 bis 2008 verglichen wurden [45].

Es werden zwei Vergleiche gezogen:

a) In dem Zeitraum bis 1992 gab es eine Empfehlung für das Toxoplasmose-Screening, jedoch ohne vorgeschriebene Frequenz bei seronegativen Schwangeren. 1992 wurde das monatliche Screening auf Toxoplasmose in Frankreich für Schwangere ohne Toxoplasmose-Infektion in der Vergangenheit obligatorisch eingeführt. Der Vergleich „vor 1992 vs. 1992-1995“ dient dazu, die monatliche erneuten Testung mit der erneuten Testung ohne konkret vorgegebene Frequenz zu vergleichen.

b) Die Frauen wurden nach Diagnose der Toxoplasmose-Infektion stets mit Spiramycin behandelt. Bei Detektion einer Infektion des Ungeborenen bzw. ab dem 3. Trimester fand ein Therapiewechsel zu einer alternierenden Behandlung mit Pyrimethamin und Sulfadiazin bzw. Spiramycin für je 3 Wochen bis 1995 statt. Ab 1996⁹ wurde anstatt einer alternierenden Therapie von Spiramycin und der Kombinationstherapie eine kontinuierliche Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin verschrieben. Der Vergleich „1987-1991 vs. 1996-2008“ dient also dazu, die durchgängige PS-Therapie mit der Anwendung der PS-Therapie alternierend mit Spiramycin im 3-wöchentlichen Wechsel zu vergleichen.

Große Effekte wurden in Bezug auf das Risiko einer kongenitalen Toxoplasmose-Infektion mit klinischen Symptomen beobachtet (Transmission = Anteil erstinfizierter Mütter mit infiziertem Kind an allen Müttern mit Erstinfektion 29,5 % vs. 23,9 % vor 1992 vs. 1992-1995, $p < 0,018$; Anteil Kinder mit klinischen Zeichen an allen lebendgeborenen Kindern von Müttern mit Erstinfektion 11 % vs. 4 % 1987-1991 vs. 1996-2008; $p < 10^{-4}$). Die Daten der 3 Gruppen sind nicht zeitgleich erhoben worden, so dass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Bei dem Vergleich der klinischen Zeichen an allen lebendgeborenen Kindern für die Zeiträume 1987-1991 vs. 1996-2008 sind die Schwangeren unter unterschiedlichen Screeningmodalitäten identifiziert worden, sodass eine Vergleichbarkeit der Gruppen nicht gegeben ist.

Übereinstimmend wird in vielen Übersichtsarbeiten zur Therapie der Toxoplasmose in der Schwangerschaft beklagt, dass nur Studien niedriger Evidenz vorliegen, die aufgrund eines nicht auszuschließenden Bias und der fehlenden Confounderkontrolle keine klaren Aussagen darüber ermöglichen, ob ein möglicher Nutzen einen Schaden der Intervention in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wie Infektionsschäden überwiegt [28, 39, 41, 42, 43, 77]. Stattdessen wird zur Beurteilung des Nutzens und Schadens der Therapie von Schwangeren mit bestätigter Toxoplasmose-Erstinfektion hochwertige Evidenz in Form randomisierter kontrollierter Studie gefordert.

⁹Seit 1995 besteht zudem die Möglichkeit, bei Schwangeren mit Erstinfektion eine PCR von amniotischer Flüssigkeit durchzuführen, zusätzlich zum bisherigen Nachweis der Infektion des Ungeborenen über Inokulation von Mäusen mit amniotischer Flüssigkeit (bzw. bis 1995 mit fetalem Blut).

RCT von Mandelbrot *et al.*

Aktuell existiert eine einzige randomisierte kontrollierte Studie zur Therapie von Schwangeren mit Toxoplasmose-Erstinfektion. In die Studie wurden Schwangere ab der 14. Schwangerschaftswoche mit bestätigter Toxoplasmose-Erstinfektion eingeschlossen¹⁰; die Studie war unverblindet. In dieser Studie wurde allerdings der Vergleich einer Spiramycin-Behandlung mit der Therapie aus Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure (Kombinationstherapie) untersucht [6]. Aufgrund des gewählten Vergleichs eignet sich die Studie **nicht** dazu, direkt einen Nutzen der Therapie von Schwangeren mit akuter Toxoplasmose-Erstinfektion abzuleiten. Hierzu wäre der theoretisch mögliche Vergleich mit einer Nichtbehandlung bzw. Placebo-Behandlung in einem Studienarm notwendig gewesen. Stattdessen war es das Ziel der Studie, die Wirkung der beiden Therapieregime bei Schwangeren mit akuter Erstinfektion zu vergleichen.

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem aufgrund der unerwartet langsamen Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen die Finanzierung auslief, so dass statt der geplanten 330 Teilnehmerinnen nur 151 eingeschlossen und final 143 Frauen analysiert werden konnten. Bei einem Großteil der Frauen wurde eine Amniozentese für einen PCR-Nachweis von Toxoplasmose durchgeführt (131/143, 92 %). Im Falle eines negativen Befundes wurde in der Spiramycin-Gruppe die Behandlung bis zur Geburt fortgesetzt und in der Kombinationstherapie-Gruppe die Behandlung nach insgesamt 4 Wochen abgeschlossen. Bei einem positiven Ergebnis wurde allen Frauen, unabhängig vom Therapie-Arm, die Kombinationstherapie angeboten. Sollte sich bei Ultraschalluntersuchungen der Fall einer Anomalie mit fataler Prognose ergeben, wurde den Frauen der Schwangerschaftsabbruch angeboten. Wurde keine Amniozentese durchgeführt, so wurde die Therapie weitere 8 Wochen fortgesetzt und danach nach Entscheidung des Arztes fortgesetzt. Für den Endpunkt Transmissionsrate wurde für den Vergleich zwischen der Behandlung mit Spiramycin und Kombinationstherapie ein nicht-signifikanter Trend zu weniger Transmissionen unter PS-Behandlung beobachtet (Kombinationstherapie 18,5 %, Spiramycin 30 %, OR = 0,53, P = 0,147), ebenso nach Adjustierung für das Gestationsalter (adj. OR = 0,47, p = 0,12). Es wurden signifikant weniger auffällige Ultraschalldiagnosen der Feten unter Kombinationstherapie (0/73; 0 %) im Vergleich zur Spiramycin-Behandlung (6/70; 8,6 %; p = 0,012) festgestellt. In diesen 6 Fällen wurden 2 Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt und in 4 Fällen zerebrale hyperechogene Foci festgestellt.

Wird die Annahme vorausgesetzt, dass Spiramycin gegenüber einer Placebo-Behandlung bei Schwangeren mit akuter Erstinfektion mindestens eine Nichtunterlegenheit zeigt (Daten hierfür gibt es offenbar nicht), kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie indirekt ein Nutzen der Kombinationstherapie gegenüber Placebo in dem Endpunkt der auffälligen Ultraschalldiagnosen der Feten abgeleitet werden.

In anderen Studien niedriger Evidenz wurde entweder beobachtet, dass sich unter Behandlung mit Spiramycin höhere Transmissionsraten ergeben als mit Pyrimethamin/Sulfadiazin oder Spiramycin/Cotrimoxazole [47] oder es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Spiramycin und der Behandlung mit Pyrimethamin/Sulfadiazin in Bezug auf die Transmissionsrate beobachtet [42]. Es wurde allerdings auch in derselben Analyse beobachtet, dass die stufenweise Therapie mit Spiramycin gefolgt von Pyrimethamin/Sulfadiazin eine signifikant höhere Rate an

¹⁰ Die Erstinfektion wurde definiert als Serokonversion bei Seronegativität während der Schwangerschaft gefolgt von der Synthese Toxoplasmose-spezifischer IgG-Antikörper. Mit dieser Bedingung werden nur Schwangere eingeschlossen, bei denen die Erstinfektion mit Toxoplasmose eindeutig nach Konzeption erfolgt ist.

klinischen Manifestationen bzw. Retinochoroiditis (je $p = 0,03$) zur Folge hatte als die Nichtbehandlung, dies war jedoch nicht bei den intrakranialen Läsionen der Fall ($p = 0,41$) [42].

Mandelbrot et al. diskutieren, ob ein Nutzen der Behandlung von Schwangeren mit akuter Toxoplasmose-Infektion aus den Daten abgeleitet werden kann, die signifikante Vorteile bei einem frühen Therapiebeginn im Vergleich zu einem späten Therapiebeginn nach Serokonversion der Mutter zeigen. In dem RCT von Mandelbrot gab es die nicht-signifikante Tendenz zu einer niedrigeren Transmissionsrate der Kombinationstherapie im Vergleich zu Spiramycin bei einem Therapiebeginn innerhalb von 3 Wochen nach Serokonversion. In der Studie von Hotop et al. wurde beobachtet, dass ein Therapiebeginn innerhalb von 4 Wochen nach Erstinfektion (mit Spiramycin und ab der 16. Schwangerschaftswoche mit der Kombinations-Therapie) zu signifikant weniger klinischen Manifestationen, bezogen auf die infizierten Kinder, führt als ein Therapiebeginn nach 8 Wochen nach Infektion der Mutter (Rate der klinischen Manifestationen bezogen auf die infizierten Kinder bei Therapiebeginn < 4 Wochen vs. > 8 Wochen: 19 % vs. 70 %, $p = 0,0056$), jedoch gab es keine Kontrollgruppe ohne Behandlung [12]. Bei dem Ergebnis ist von einem potentiell starken Bias auszugehen, da keine Adjustierung für den Zeitpunkt der mütterlichen Infektion erfolgt ist. Auch in der Meta-Analyse von individuellen Patientendaten auf Basis von Kohortenstudien wurde ein knapp signifikanter Effekt in Bezug auf den Endpunkt Transmission bezogen auf infizierte Mütter bei einem Behandlungsstart von < 3 Wochen nach Serokonversion vs. ≥ 8 Wochen nach Serokonversion, beobachtet (OR 0,48, 95 %-KI 0,28-0,80) [42]. Wird die Annahme vorausgesetzt, dass die späte Therapie mindestens eine Nichtunterlegenheit gegenüber einer Placebo-Behandlung oder Nichtbehandlung zeigt (Daten in Form von hochwertiger Evidenz hierfür gibt es offenbar nicht¹¹ [43]), können diese Ergebnisse die indirekten schwachen Hinweise zum Nutzen einer Therapie stützen.

Auf die Evaluation der diagnostischen Güte zur Detektion der akuten Toxoplasmose-Erstinfektion bei Schwangeren wird verzichtet, da nur indirekte schwache Hinweise zum Nutzen einer Therapie aus Ergebnissen in Studien abgeleitet werden, die nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Gutachtens entsprechen.

Schwierigkeiten bei der Diagnose der Toxoplasmose-Erstinfektion

Bei dem Toxoplasmose-Test von Schwangeren wird ein serologischer Suchtest auf Toxoplasmose-spezifische IgM- und IgG-Antikörper durchgeführt [4]. Dieser erlaubt es, eine vorhandene oder fehlende Immunität festzustellen, allerdings kann nur der **Verdacht** auf eine akute Erstinfektion mit Toxoplasmose erhoben werden (s. 1.1.210). Dieser Verdacht auf eine Erstinfektion der Schwangeren kann erst durch eine Nachfolgediagnostik im Abstand von ca. 2 Wochen bestätigt oder entkräftet werden. Damit könnte sich für die Schwangere potentiell eine Belastungssituation ergeben, bis nach dem Verdachtsbefund eine endgültige Diagnose gestellt wird.

Wird in der Schwangerschaft eine Toxoplasmose-Erstinfektion im Rahmen der **ersten** Testung festgestellt, so kann die Situation auftreten, dass unklar ist, ob die Infektion mit hinreichend großem

¹¹ In 4 Studien wurde eine signifikant reduzierte Transmissionsrate der Toxoplasmoseinfektion nach Spiramycin-Behandlung im Vergleich zu keiner Behandlung berichtet ($p < 0,01$) [32, 33, 35, 81]. Es handelt sich um Studien von niedriger Evidenz, so dass eine niedrige Ergebnissicherheit vorliegt. In 3 Studien wurde das Gestationsalter bei mütterlicher Infektion nicht betrachtet. Es ist entweder nicht angegeben, woher die Patientinnen des Kontrollarms stammen oder die Kontrollgruppe ist z. B. aufgrund der späten Entdeckung der Serokonversion nicht mit der Interventionsgruppe vergleichbar. Eine Studie umfasste nur 11 Patientinnen. Zum Teil wurden Schwangere mit dem unbestätigten Verdacht einer Toxoplasmose-Infektion in die Studien eingeschlossen [43].

Abstand vor Beginn der Schwangerschaft erfolgte, so dass das Ungeborene nicht gefährdet ist, oder ob die Infektion erst während der Schwangerschaft auftrat und somit therapiebedürftig ist [1]. Auskunft kann im begrenzten Maße die Avidität der IgG-Antikörper geben, diese steigt von niedrig zu hoch in ca. 5 Monaten nach Infektion 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 [3]. In der deutschen Studie von Hotop et al. 2012 wurde zudem die Testung um den Nachweis von Antikörpern gegen „p18“, einem Marker für Bradyzoiten und somit für die chronische Infektionsphase, ergänzt [12].

Das Problem der akuten Erstinfektionen mit unklarer Relevanz für die Schwangerschaft zeigt sich auch darin, dass sich in Beobachtungsstudien zum Toxoplasmose-Test in der Schwangerschaft eine Gruppe von Schwangeren finden lässt, bei denen eine unklare Diagnose zur Toxoplasmose-Erstinfektion vorliegt [12, 47, 53] und somit das Risiko von Schäden durch Überdiagnosen, Übertherapie oder sogar unnötiger Therapie der Schwangeren und des Ungeborenen bestehen könnte. Die Problematik wird auch in der Lebech-Klassifikation deutlich, die die Wahrscheinlichkeit der maternalen Infektion bei Schwangeren mit Verdacht einer Toxoplasmose-Infektion anhand des Toxoplasmose-spezifischen IgM- und IgG-Status, des Zeitpunktes der Analyse, des Nachweises von Erregern sowie den klinischen Zeichen in „sicher“, „wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“ und „ausgeschlossen“ klassifiziert. Diese Klassifikation wurde in der modifizierten Form noch um die Einbeziehung der IgG-Avidität erweitert [86].

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der Verdacht der Toxoplasmoseinfektion regelmäßige Nachfolgeuntersuchungen des Kindes 3-10 Monate nach der Geburt nach sich ziehen kann, bis eine Diagnose bestätigt oder ausgeschlossen wird. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Mutter während der Schwangerschaft therapiert wurde und die Antikörperproduktion hierdurch unterdrückt wurde [2]. Sollte die pränatale Therapie auf einem falsch-positiven Befund in der Schwangerschaft beruhen, sind potentielle Schäden durch unnötige Untersuchungen für den Säugling sowie psychische Belastung der Eltern zu erwarten.

Amniozentese

Als Nachfolgediagnostik besteht die Möglichkeit, den Infektionsstatus des Ungeborenen mit Hilfe eines direkten Erregernachweises über eine PCR aus dem Fruchtwasser (oder dem Nabelschnurblut) zu erheben. Laut RKI-Empfehlung „kann sie eventuell erwogen werden, wenn die Infektion der Mutter mindestens 4 Wochen bestanden hat, wenn dies von Entscheidungsrelevanz für die Einleitung der Therapie ist 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.“ Ein negativer Befund schließt eine Infektion des Ungeborenen nicht sicher aus [2] und kann somit auch eine Therapiebedürftigkeit nicht ausschließen. 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/des behandelnden Gynäkologen zusammen mit der betroffenen Frau durchgeführt [3, 12]. Die Indikation für eine Amniozentese zum Erregernachweis ist streng zu stellen, da diese invasive Untersuchung mit einem Abortrisiko von ca. 0,2 - 1 % einhergeht [10, 11]. Folglich kann die Amniozentese, auch wenn sie nur in einer geringen Anzahl der Fälle genutzt wird, mit einem – wenn auch geringen – Risiko eines Aborts mit einem schweren Schaden für die Schwangere und dem Tod des Kindes verbunden sein.

Indikation zur Abtreibung

Bei Eltern können durch die Diagnose der akuten Toxoplasmose-Erstinfektion Sorgen um Schäden des Kindes ausgelöst werden und zu der Entscheidung führen, die Schwangerschaft nicht fortsetzen zu wollen [87]. Hierbei ist zu beachten, dass bei Infektion des Ungeborenen die Schwangerschaft nicht abgebrochen werden muss, „wenn wiederholte sonografische Untersuchungen unauffällig bleiben und die Therapie rechtzeitig begonnen wird.“ „Nur wenn eine fetale Infektion mithilfe der PCR und/oder serologisch nachgewiesen wurde und dabei gleichzeitig sonografische Anzeichen für eine Schädigung des Kindes bestehen, sollte die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruchs mit den Eltern diskutiert werden [4].“ Es ist generell nicht auszuschließen, dass durch auffällige Befunde der Toxoplasmose-Testung im ersten Trimester im Rahmen der Beratungsregelung innerhalb von 12 Wochen nach Empfängnis noch vor Ergebnis der invasiven Bestätigungsdiagnostik des Ungeborenen und ohne Angabe der auffälligen Toxoplasmose-Testung Schwangerschaftsabbrüche erfolgen [88]. Gerade vor diesem Hintergrund können falsch-positive Ergebnisse in der Früherkennung fatale Folgen haben [89].

Screeningintervall und falsche Screening-Ergebnisse

Unklarheit besteht darüber, in welchem Intervall Schwangere, die keine Immunität gegen Toxoplasmose besitzen und auch keine akute Erstinfektion haben, die Toxoplasmose-Testung wiederholen sollen.

In Frankreich erfolgt im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge eine monatliche Toxoplasmose-Testung von Schwangeren ohne Toxoplasmose-Immunität, in Österreich findet sie im Abstand von 8 Wochen statt [6, 7]. In einigen deutschen Quellen wird dazu geraten, die Kontrolle alle 4-6 Wochen, jedoch mindestens einmal im Trimenon [8] durchzuführen. Das RKI schreibt hierzu [2]: „Seronegative Schwangere sind während der Schwangerschaft möglichst regelmäßig zu untersuchen.“

Da es sich bei der wiederholten Testung in Deutschland ebenfalls um eine IGeL handelt, sollte die Schwangere von der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt über die möglichen Kosten der wiederholten Tests im Laufe der Schwangerschaft informiert werden, die im Fall einer fehlenden Immunität gegenüber Toxoplasmose entstehen können.

Es wird diskutiert, ob während einer Toxoplasmose-Erstinfektion in der Schwangerschaft die Transmissionsrate der Erreger auf das Ungeborene sowie die Schwere der Infektion des Ungeborenen durch die Faktoren Infektionszeitpunkt der Mutter, Behandlung, Toxoplasmose-Stamm, mütterliches Immunsystem und Permeabilität der Placenta beeinflusst werden [53]. In der Meta-Analyse von individuellen Patientendaten auf Basis von Kohortenstudien konnte beobachtet werden, dass sich die Transmissionsrate der Toxoplasmose durch eine Therapie innerhalb 3 Wochen im Vergleich zu einer Therapie > 8 Wochen nach Serokonversion signifikant reduziert (Transmissionen bei Behandlung < 3 Wochen vs. > 8 Wochen: OR 0,48, 95 % KI 0,28-0,80) [42]. Dies schlug sich in dieser Analyse jedoch nicht in einer verringerten Häufigkeit von klinischen Manifestationen unter den infizierten Neugeborenen nieder (Vergleich unbehandelt vs. Spiramycin < 5 Wochen). In einer anderen Studie war ein großer Effekt für die frühe Therapieinitiation in Bezug auf die Rate der klinischen Manifestationen zu beobachten (Therapie < 4 Wochen vs. > 8 Wochen: 19 % vs. 70 %, $p = 0,0056$) [12]. Bei diesem Ergebnis erfolgte keine Adjustierung für das Gestationsalter bei Serokonversion, sodass eine Verzerrung des Ergebnisses nicht ausgeschlossen werden kann.

Aus den vorliegenden Daten kann also keine Aussage für ein Intervall der Toxoplasrose-Testung abgeleitet werden.

Unklar ist ebenfalls, mit welcher Häufigkeit falsch-positive Ergebnisse bei dem Toxoplasrose-Test in der Schwangerschaft auftreten, also gesunde Schwangere nach der ersten Testung bzw. der Abklärungsdiagnostik ein falsch-positives Ergebnis erhalten. Da falsche Ergebnisse prinzipiell bei jeder Testung in der Schwangerschaft auftreten können, muss dieser Aspekt bei der Empfehlung für ein Testintervall für seronegative Schwangere beachtet werden.

Unklar ist ebenfalls, wie oft falsch-negative Ergebnisse zu erwarten sind, also Schwangere mit akuter Erstinfektion fälschlicherweise ein negatives Ergebnis erhalten. Dies kann zum Beispiel der Fall sein, wenn die Testung zu einem Zeitpunkt stattfindet, wenn die Erstinfektion so frisch ist, dass sich noch keine Antikörper gebildet haben. Es wird erwartet, dass die Infektion im nächsten Screeningintervall entdeckt und die Therapie mit zeitlicher Verzögerung begonnen wird.

Nebenwirkungen der Spiramycin-Therapie

Der mögliche Nutzen einer Therapie von Schwangeren mit akuter Toxoplasrose-Erstinfektion zur Verhinderung einer Transmission der Infektion auf das Ungeborene bzw. – falls eine Übertragung auf das Ungeborene nicht vermieden werden kann – der Verhinderung oder Reduktion der Toxoplasrose-bedingten Schäden beim Ungeborenen ist gegenüber den möglichen Schäden der Schwangeren und des Ungeborenen durch Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie abzuwägen.

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) [13].

Laut Fachinformation zu Spiramycin können folgende Nebenwirkungen auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen Durchfall, pseudomembranöse Kolitis, Leberschäden, Leberfunktionsstörungen, Parästhesien, allergische Nebenwirkungen (Exantheme, Urtikaria, Pruritus, Fieber, angio-neurotischen Ödeme (Quincke-Ödem), anaphylaktischer Schock), Überempfindlichkeitsreaktionen durch Weizenstärke sowie eine akute Hämolyse. Eine Anwendung während der Schwangerschaft ist bei entsprechender Indikation möglich.

Insgesamt wird das Medikament jedoch gut vertragen, in 2 Studien wurde von keinen Therapieabbrüchen oder schweren unerwünschten Ereignissen in Form von Nebenwirkungen berichtet [6, 12].

Nebenwirkungen der Therapie mit Pyrimethamin und Sulfadiazin

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. Pyrimethamin erhöht das Risiko von Neuralrohrdefekten innerhalb der ersten 6 Schwangerschaftswochen und ist deshalb im 1. Trimester kontraindiziert [38]. Durch die Gabe von Folsäure wird das Auftreten der Knochenmarkschäden reduziert, dennoch sind regelmäßige Blutbild- und gegebenenfalls Urinkontrollen sowie eine Überwachung der Leberfunktionswerte bei der Durchführung der Therapie unbedingt erforderlich [2]. Auch dies kann eine Belastung der Schwangeren darstellen. In der Studie von Mandelbrot et al. zeigte sich, dass unter gleichzeitiger Anwendung von Folsäure keine hämatologische Toxizität bei der Behandlung von 72 Schwangeren auftrat [6]. Es traten jedoch schwere unerwünschte Ereignisse im

Zusammenhang mit der Kombinationstherapie auf. Hierbei handelte es sich um 2 Fälle von makulopapulösem Ausschlag, in einem Fall mit abnormaler Leberfunktion, die sich jedoch nach Therapieeinstellung normalisierte. In einem Fall trat eine moderate Nebenwirkung in Form von Übelkeit und Erbrechen auf, die mit Metoclopramid behandelt wurde. Die Schwangere wechselte final die Therapie zu Spiramycin. Ein weiterer Fall von Ausschlag mit Fieber verschwand spontan ohne Therapiewechsel. Fälle von Anämien wurden u. a. in der Studie von Prusa et al. sowie in einer Studie einer systematischen Übersichtsarbeit berichtet [40, 53]. In der Studie von Prusa et al. zum österreichischen Toxoplasmoseregister wurde unter der Standardbehandlung (Spiramycin bis zur 16. SSW, danach in Abhängigkeit des Amniozenteseergebnisses weitere Spiramycintherapie oder Wechsel zur Kombinationstherapie) in 5 von 1.007 Fällen von Medikamentenunverträglichkeit berichtet [53]. Es traten Ausschlag, Anämie oder Erbrechen auf, die Symptome verschwanden jedoch spontan wieder. Es gab einen Fall von allergischer Reaktion mit Kurzatmigkeit und geschwollener Zunge, diese Symptome verschwanden jedoch nach Absetzen der Medikamente. In der Studie von Hotop et al. traten bei 25 von 119 Schwangeren, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, Nebenwirkungen meistens in Form von Übelkeit auf. 1 Patientin zeigte Hypersensitivität gegenüber Sulfadiazin, welches durch Spiramycin ersetzt wurde [12].

Laut Fachinformationen wurden folgende Nebenwirkungen von Pyrimethamin bzw. Sulfadiazin mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet [14, 15]: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle, Pneumonie mit zellulärer und eosinophiler pulmonaler Infiltration, Kolik, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Hautausschlag, ungewöhnliche Hautverfärbungen, Dermatitis, Fieber, Blutbildveränderungen mit Thrombo- und Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie, aplastische Anämie, akute hämolytische Anämie, DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom-Syndrom), Folsäuremangel mit den Symptomen Anämie und Durchfall, Hypoglykämie, transitorische Myopie, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, cholestatische Hepatose, fokale oder diffuse Lebernekrose, allergische Reaktionen wie urtikarielle, erythematöse, makulöse und morbilliforme Hautausschläge, Purpura, Photodermatose, Erythema nodosum, Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica), exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), petechiale Hautblutungen, Kristallurie, interstitielle Nephritis, Arzneimittelfieber sowie Kopf- und Gelenkschmerzen. Zyanose aufgrund von Sulf- oder Methämoglobinämie kommt außer beim angeborenen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten oder bei Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich nicht vor. Nephrolithiasis kann zu akutem Nierenversagen führen.

„Zu einer Anwendung von Sulfadiazin in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Sulfadiazin soll daher im ersten Trimenon nicht angewendet werden. Für diesen Zeitraum sollte auf Arzneimittel mit anderen Wirkstoffen zurückgegriffen werden.“ „Die Gabe von Sulfonamiden in der Schwangerschaft kann, insbesondere bei Frühgeborenen, das Risiko einer Hyperbilirubinämie erhöhen. Ab dem 2. Trimenon darf daher eine Kombinationstherapie mit Sulfadiazin, Pyrimethamin und Folsäure nur nach strengster Nutzen-Risikoabwägung erfolgen“ [14, 15].

„Aufgrund der Wirkung von Pyrimethamin auf den Folsäurestoffwechsel besteht ein theoretisches Risiko für fötale Missbildungen beim Menschen. Es liegen Erfahrungen zur Anwendung von Pyrimethamin in Kombinationstherapie zur Behandlung der Toxoplasmose während der Schwangerschaft vor. Über je einen Fall von Down Syndrom und Gastroschisis wurde bei in utero

exponierten Kindern berichtet. In mehreren anderen Studien wurde jedoch kein Zusammenhang mit der Einnahme von Pyrimethamin in der Schwangerschaft und einem erhöhten Fehlbildungsrisiko festgestellt. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte Pyrimethamin teratogene Effekte. Daraprim [Pyrimethamin] darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Während der Schwangerschaft ist eine Behandlung mit Daraprim [Pyrimethamin] nur indiziert, wenn die Infektion der Plazenta oder des Fötus nachgewiesen wurde oder wenn für die Mutter das Risiko ernsthafter Krankheitsfolgen besteht. Allerdings sollte in Anbetracht des theoretischen Risikos fötaler Missbildungen durch die Gabe von Daraprim [Pyrimethamin] in der frühen Schwangerschaft die Anwendung einer Kombinationstherapie mit Daraprim auf das 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft beschränkt werden. Für die Frühschwangerschaft wird eine Alternativtherapie empfohlen“ [15].

Limitation des Berichts

In dem vorliegenden Bericht wurden nur Studien mit englischer oder deutscher Sprache eingeschlossen. Dies stellt insbesondere im Hinblick auf die eine Vielzahl von französischen Publikationen, die vor über 25 Jahren zur Toxoplasmose in der Schwangerschaft publiziert worden sind, eine Limitation des Berichts dar. Anhand mehrerer systematischen Reviews [28, 38, 43], die keine sprachliche Limitation im Rahmen der Berichtserstellung aufwiesen, ergeben sich jedoch keine Hinweise, dass eine Studie in Form eines RCTs bzw. einer kontrollierten prospektiven Studie mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle durch die Sprachlimitation im Rahmen dieser Berichts fälschlicherweise nicht eingeschlossen oder diskutiert wurde.

Adhärenz der Prävention infolge der Toxoplasmose-Testung

Generell werden Schwangeren Präventivmaßnahmen empfohlen, diese umfassen beispielsweise den Verzicht auf den Verzehr von rohem oder halb durchgegartem Fleisch und auf die Reinigung der Katzentoilette [2]. Die Toxoplasmose-Testung in der Schwangerschaft gibt den Patientinnen die Information zu ihrem Immunstatus (bereits durchgemachte Infektion und geschützt, kein Schutz vorhanden oder Verdacht auf akute Erstinfektion). Welche Folgen die Toxoplasmose-Testung für die Adhärenz hat, mit der Schwangere den Präventionsmaßnahmen folgen, wird im Rahmen des vorliegenden Berichts bewusst nicht betrachtet. Im Fokus des IGeL-Monitor-Berichts steht stattdessen das Ziel durch die Toxoplasmose-Testung die Schwangeren mit akuter Toxoplasmose-Erstinfektion zu identifizieren und zu therapieren.

Eine systematische Literaturrecherche wurde zum Einfluss von Präventionsmaßnahmen auf Toxoplasmose-Infektionen nicht durchgeführt. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2015 [90] beschäftigte sich mit dem Einfluss einer Schulung von Schwangeren auf die Prävention von kongenitalen Toxoplasmose-Infektionen. Eingeschlossen werden sollten Studien in Form von RCTs und quasi-randomisierten kontrollierten Studien. Es wurden lediglich zwei cluster-randomisierte kontrollierte Studien von niedriger Studienqualität (Detektionsbias und Attritionbias) zu dieser Fragestellung identifiziert [91, 92]. Eine Studie zeigte, dass die pränatale Schulung zur Toxoplasmose in Form einer 10-minütigen Präsentation einen signifikanten Anstieg des *präventiven Verhaltens* der Schwangeren (in Bezug auf Haustierhygiene, Essenshygiene und persönliche Hygiene) hatte [91]. Im Kontrollarm wurden den Schwangeren eine Präsentation zu allgemeinen pränatalen Information gezeigt. Daten zu Raten der kongenitalen Toxoplasmose bzw. zur Serokonversion bei Schwangeren als Zeichen einer akuten Toxoplasmose-Erstinfektion wurden nicht erhoben. Die zweite Studie schulte Schwangere, die für Toxoplasmose einen seronegativen Status hatten, mit einer Audioaufnahme und

einer Broschüre zur Toxoplasmose, im Kontrollarm wurde analog nur allgemeines Wissen zur Schwangerschaft bereitgestellt [92]. Man stellte in Bezug auf die Serokonversion für Toxoplasmose keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Kontroll- und Interventionsarm fest. Es wurde geschlussfolgert, dass die Ereignisrate zu klein ist, um auf einen Effekt der pränatalen Schulung auf die Serokonversionsrate während der Schwangerschaft zu schließen. Es konnte in Bezug auf das *präventive Verhalten* der schwangeren Frauen (hinsichtlich des Konsums von rohem Fleisch bzw. des Händewaschens) keine signifikante Assoziation zu der pränatalen Toxoplasmose-Schulung in einer multiplen logistischen Regression festgestellt werden. In dem systematischen Review werden 5 weitere Beobachtungsstudien zu dieser Fragestellung in der Diskussion genannt. Die Studienergebnisse deuten auf einen positiven Einfluss der pränatalen Schulung auf die Reduktion der kongenitalen Toxoplasmose. Es wird geschlussfolgert, dass starke Evidenz zu dieser Fragestellung fehlt.

7 Zusammenfassung

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.

Schwache **indirekte Hinweise auf einen Nutzen** der Therapie leiten wir aus einer RCT zum Vergleich einer Spiramycin- mit einer Kombinationstherapie (Pyrimethamin + Sulfadiazin + Folinsäure) für den Endpunkt „auffällige Ultraschalldiagnosen der Feten“ ab. Dies setzt die Annahme voraus, dass die Spiramycin-Therapie mindestens eine Nichtunterlegenheit gegenüber einer Placebo-Behandlung oder Nichtbehandlung aufweist. Dieser RCT ist die einzige RCT zur Therapie von Schwangeren mit Toxoplasmose-Erstinfektion. Diese aus der RCT abgeleiteten schwachen indirekten Hinweise auf einen Nutzen der Therapie werden von Ergebnissen aus Studien niedrigerer Evidenz zum signifikanten Vorteil eines frühen Therapiebeginns im Vergleich zu einem späten Therapiebeginn nach Erstinfektion für die Endpunkte „Rate der klinischen Manifestationen bezogen auf die infizierten Kinder“ [12] und „Transmission bezogen auf infizierte Mütter“ [42] (Meta-Analyse aus individuellen Patientendaten) gestützt.

Das Risiko falscher Testergebnisse sowie einer Überdiagnose und Überbehandlung ist, insbesondere angesichts der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen und schweren Behandlungslast, als **indirekter Hinweis auf einen Schaden** einzustufen. Eine Screening-Untersuchung kann sowohl durch „falsch-positive“ als auch durch „falsch-negative“ Testergebnisse zu Schäden bei den Betroffenen führen. Potenzielle Konsequenzen sind Beunruhigung der Eltern durch mögliche falsch-positive Ergebnisse sowie die Unsicherheit bezüglich der Prognose des Kindes nach einer pränatalen Toxoplasmose-Diagnose [93]. Falsch-negative Screening-Ergebnisse können eine verzögerte Therapieeinleitung zur Folge haben. Es besteht auch das Risiko von Überdiagnosen, also der Klassifizierung von Schwangeren als infiziert und behandlungsbedürftig, deren Feten niemals eine symptomatische Toxoplasmoseinfektion mit Folgeschäden entwickelt hätten. Eine solche Überdiagnose kann unnötige Folgeuntersuchungen (ggf. inkl. Amniozentese mit einem Abortrisiko) und ggf. eine unnötige Therapie mit Nebenwirkungen (Übertherapie) nach sich ziehen. Des Weiteren erfolgt nach der Diagnose der Toxoplasmose-Infektion in der Schwangerschaft eine regelmäßige Diagnostik und ggf. Therapie des Neugeborenen bis zu einem Jahr (s. 1.1.2).

8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurde eine aktuelle Leitlinie aus England identifiziert. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde eine kanadische Leitlinie identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlung ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008 Last update 4.2.2019 [89]	England	Routine antenatal serological screening for toxoplasmosis should not be offered because the risks of screening may outweigh the potential benefits. Pregnant women should be informed of primary prevention measures to avoid toxoplasmosis infection, such as: <ul style="list-style-type: none"> washing hands before handling food thoroughly washing all fruit and vegetables, including ready-prepared salads, before eating thoroughly cooking raw meats and ready-prepared chilled meals wearing gloves and thoroughly washing hands after handling soil and gardening avoiding cat faeces in cat litter or in soil. 	
Paquet C, Yudin MH. 2018. [94]	Kanada	Routine universal screening should not be performed for pregnant women at low risk. Serologic screening should be offered only to pregnant women considered to be at risk for primary <i>Toxoplasma gondii</i> infection. <i>Toxoplasma gondii</i> infection should be suspected and screening should be offered to pregnant women with ultrasound findings consistent with possible TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes, and other) infection, including but not limited to intracranial calcification, microcephaly, hydrocephalus, ascites, hepatosplenomegaly, or severe intrauterine growth restriction.	

Darüber hinaus wurden folgende Screeningmodalitäten u. a. in den Ländern Frankreich, Österreich, Schweiz und Italien im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert:

Seit 1978 ist die Toxoplasmose-Testung von Schwangeren in Frankreich obligatorisch, das Screening erfolgt bei seronegativen Schwangeren monatlich [6].

Seit 1974 gibt es in Österreich ein Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft, die Messung soll bei Schwangeren ohne Immunität gegen Toxoplasmose, idealerweise mit einem Abstand von 8 Wochen sowie zum Zeitpunkt der Geburt wiederholt werden [7, 53, 95].

Seit 1998 wird ein Toxoplasmose-Screening von Schwangeren in Italien innerhalb der ersten 13 Schwangerschaftswochen durchgeführt und bei seronegativen Schwangeren alle 30-40 Tage fortgesetzt, zuvor wurde bei der Gruppe nur 1 Test pro Trimester im 3., 5. und 9. Schwangerschaftsmonat durchgeführt [96].

Seit 2008 gibt es in der Schweiz die Empfehlung, die Toxoplasmose-Testung in der Schwangerschaft ohne klinische Gründe nicht durchzuführen. Vor 2008 gab es in der Schweiz ein „graues Screening“ ohne offizielle Empfehlung [97].

In den USA wird in 2 Staaten ein Neugeborenen-Screening auf Toxoplasmose durchgeführt [98].

In Dänemark wurde 1999 ein systematisches Neugeborenen-Screening auf Toxoplasmose eingeführt, jedoch 2007 gestoppt [93].

Das unterschiedliche Vorgehen der Länder bei der Toxoplasmose-Testung in der Schwangerschaft kann als Widerspiegelung der Unsicherheit der Evidenz bezüglich des Nutzens des Toxoplasmose-Screenings und der Therapie der Schwangeren mit Toxoplasmose-Erstinfection interpretiert werden.

Im Rahmen des vorliegenden Berichts wurde die Literaturrecherche ohne Einschränkung des Suchzeitraums durchgeführt und potenziell relevante Treffer im Volltext gescreent, darunter auch Publikationen aus den 1950ern, 1960ern und 1970ern (s. Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur). Hierbei wurde keine hochwertige Evidenz in Form von RCTs oder prospektiven kontrollierten Studien mit zeitgleicher Kontrollgruppe und adäquater Confounder-Kontrolle zum Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft bzw. zum Vergleich einer Therapie zu keiner Therapie/Placebo bei Schwangeren mit einer akuten Toxoplasmose-Infektion identifiziert. Die Entscheidung zur Einführung eines Toxoplasmose-Screenings in Frankreich und Österreich vor über 40 Jahren kann also nicht auf Basis von Ergebnissen hochwertiger Evidenz getroffen worden sein.

9 Fazit

Die derzeitige Studienlage lässt keine evidenzbasierte Beurteilung des Nutzens oder Schadens des Toxoplasmose-Tests in der Schwangerschaft zu. Weder zur gesamten Screeningkette bei asymptomatischen Schwangeren noch zum Vergleich der Behandlung der Toxoplasmose bei Schwangeren mit bestätigter Toxoplasmose-Erstinfektion gegen eine Placebo-Behandlung bzw. keine Behandlung konnten relevante Studien ermittelt werden.

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.

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.

Tabelle 7: 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“.

10 Literaturverzeichnis

- [1] Gilbert, R., Petersen, E. Toxoplasmosis and pregnancy. 2020. letzter Zugriff: 27.04.2020. <https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-and-pregnancy>
- [2] Robert Koch Institut. Toxoplasmose. RKI-Ratgeber. 2021. letzter Zugriff: 16.08.2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Toxoplasmose.html
- [3] Pleyer, U., Gross, U., Schlüter, D., Wilking, H., Seeber, F. Toxoplasmosis in Germany. Dtsch Arztebl Int, 2019; 116 (25): 435-444
- [4] Groß, U., Roos, T., Friese, K. Toxoplasmose in der Schwangerschaft. Dtsch Arztebl, 2001; 98 (49): A3293-A3300
- [5] Robert Koch Institut. Vorkommen und Bedeutung von Toxoplasma gondii in Deutschland. 2021. letzter Zugriff: 16.08.2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Toxoplasmose/Toxoplasma_gondii_in_Deutschland.html
- [6] Mandelbrot, L., Kieffer, F., Sitta, R., Laurichesse-Delmas, H., Winer, N., et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol, 2018; 219 (4): 386.e381-386.e389
- [7] Prusa, A.R. Österreichische Richtlinie für das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft und frühen Kindheit. Screening, Therapie und kindliches Follow-up. 2013. letzter Zugriff: 07.07.2021. <https://www.hebammen.at>
- [8] Schrod, L.W., Bialek, R., Feiterna-Sperling, C., Garweg, J.G., Prusa, A.R., et al. Toxoplasmose. In: DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 2018; 786-792
- [9] Liesenfeld, O. Aviditätstest von großer Bedeutung. Diskussion zu dem Beitrag Toxoplasmose in der Schwangerschaft von Prof. Dr. med. Uwe Groß, Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Roos, Prof. Dr. med. Klaus Friese, in Heft 49/2001. Dtsch Arztebl, 2002; 99 (16): A1107-A1108
- [10] Kähler, C., Gembruch, U., Heling, K.S., Henrich, W., Schramm, T. Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. Ultraschall Med, 2013; 34 (5): 435-440
- [11] Salomon, L.J., Sotiriadis, A., Wulff, C.B., Odibo, A., Akolekar, R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019; 54 (4): 442-451
- [12] Hotop, A., Hlobil, H., Gross, U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis, 2012; 54 (11): 1545-1552
- [13] n.n. Fachinformation Rovamycine Spiramycin. 2020. letzter Zugriff: 09.04.2020. https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/72072.pdf
- [14] n.n. Sulfadiazin-Heyl®. 2016. Rote Liste Fachinformation.
- [15] n.n. Daraprim®. 2017. Rote Liste Fachinformation.
- [16] Paquet, C., Yudin, M.H. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. J Obstet Gynaecol Can, 2013; 35 (1 eSuppl A): S1-S7
- [17] Drews, M., Schultheiß, M., Lange, A. IGeL-Report 2020. Ergebnisse der Versichertenbefragung. 2020. letzter Zugriff: 16.08.2021. <https://www.igel-monitor.de/presse/materialien.html>

- [18] n.n. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). 2020. letzter Zugriff: 09.04.2020. <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>
- [19] Lord, S.J., Irwig, L., Simes, R.J. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med*, 2006; 144 (11): 850-855
- [20] Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. 2005. Publication approval number: 3683.
- [21] Nachtnebel, A. Evaluation diagnostischer Technologien - Hintergrund, Probleme, Methoden. 2010. Ludwig Boltzmann Institut, HTA-Projektbericht Nr.: 036.
- [22] Schünemann, H.J., Mustafa, R., Brozek, J. Diagnostik und linked evidence - Wie robust muss die Kette sein? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 2012; 106 (3): 153-160
- [23] Köbberling, J., Richter, K., Trampisch, H.J., Windeler, J. Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin. Köbberling, J. (Hrsg.), Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 1991
- [24] Köbberling, J., Trampisch, H.J., Windeler, J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Heft 10., Stuttgart, New York: F.K. Schattauer Verlag. 1989
- [25] Kräubig, H. Präventive Behandlung der konnatalen Toxoplasmose. In: Toxoplasmose. Praktische Fragen und Ergebnisse. Kirchhoff, H., Kräubig, H. (Hrsg.), Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 1966;
- [26] Wallon, M., Peyron, F., Lebech, M., Petersen, E., Gilbert, R., et al. Prenatal treatment and the risk of congenital toxoplasmosis: preliminary findings from two cohort studies. Abstract Nr. 94. *Pediatr Res* 1997; 42: 400
- [27] Bahia-Oliveira, L.M.G., Abreu, A.M.W., Azevedo-Silva, J., Orefice, F. Toxoplasmosis in southeastern Brazil: an alarming situation of highly endemic acquired and congenital infection. *Int J Parasitol* 2001; 31: 133-137
- [28] Peyron, F., Wallon, M., Liou, C., Garner, P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 1999; 3: CD001684
- [29] Todros, T., Oliveri, M.G., Verdiglione, P., Zotti, C., Moiraghi Ruggenini, A., et al. Diagnosi prenatale e trattamento della toxoplasmosi congenita: un programma di sorveglianza regionale. Prenatal diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis: a program of regional surveillance. *Minerva Ginecol*, 2000; 52 (12 Suppl 1): 123-134
- [30] Gomez Marin, J.E. Evaluación del tratamiento de la toxoplasmosis gestacional en una cohorte colombiana. *Evaluation of prenatal treatment for toxoplasmosis in cohort Colombian Infectio*, 2005; 9: 16-23
- [31] Douche, C., Benabdesselam, A., Mokhtari, F., Le Mer, Y. Intérêt de la prévention de la toxoplasmose congénitale. *Value of prevention of congenital toxoplasmosis. J Fr Ophtalmol*, 1996; 19 (5): 330-334
- [32] Excler, J.L., Piens, M.A., Maisonneuve, H., Pujol, E., Garin, J.P. Dépistage de la toxoplasmose acquise chez la femme enceinte et de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né. *Lyon Medical*, 1985; 253: 33-38
- [33] Desmonts, G., Couvreur, J. Toxoplasmose congénitale: Étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation. *Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy. Ann Pédiat*, 1984; 31 (10): 805-809

- [34] Roux, C., Desmonts, G., Gaulier, M., Mulliez, N., Hery, D. Prophylaxie de la toxoplasmose congénitale. Bilan à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine 1972. Prevention of congenital toxoplasmosis. Results at the maternity department of the Hôpital Saint-Antoine in 1972. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1975; 4 (4): 557-569
- [35] Roux, C., Desmont, G., Mulliez, N., Gaulier, M., Tufferaud, G., et al. Toxoplasmose et grossesse. Bilan de deux ans de prophylaxie de la toxoplasmose congénitale à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine (1) (1973-1974). Toxoplasmosis and pregnancy. Evaluation of 2 years of prevention of congenital toxoplasmosis in the maternity ward of Hôpital Saint-Antoine (1973-1974). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1976; 5 (2): 249-264
- [36] Lambotte, R. Toxoplasmose congénitale. Evaluation du bénéfice thérapeutique prénatal. Congenital toxoplasmosis. Evaluation of the benefit of prenatal therapy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1976; 5 (2): 265-269
- [37] Horion, M., Thoumsin, H., Senterre, J., Lambotte, R. 20 années de dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte. L'expérience liégeoise sur 20.000 grossesses. 20 years of screening for toxoplasmosis in pregnant women. The Liège experience in 20,000 pregnancies. *Rev Med Liege*, 1990; 45 (10): 492-497
- [38] Mandelbrot, L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn*, 2020; 40 (13): 1693-1702
- [39] Rajapakse, S., Weeratunga, P., Rodrigo, C., de Silva, N.L., Fernando, S.D. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. *Pathog Glob Health*, 2017; 111 (7): 333-342
- [40] Ben-Harari, R.R., Goodwin, E., Casoy, J. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. *Drugs R D*, 2017; 17 (4): 523-544
- [41] Rajapakse, S., Chrishan Shivanthan, M., Samaranyake, N., Rodrigo, C., Deepika Fernando, S. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Glob Health*, 2013; 107 (4): 162-169
- [42] Thiebaut, R., Leproust, S., Chene, G., Gilbert, R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 2007; 369 (9556): 115-122
- [43] Wallon, M., Liou, C., Garner, P., Peyron, F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*, 1999; 318: 1511-1514
- [44] Prusa, A.R., Kasper, D.C., Sawers, L., Walter, E., Hayde, M., et al. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11 (7): e0005648
- [45] Wallon, M., Peyron, F., Cornu, C., Vinault, S., Abrahamowicz, M., et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*, 2013; 56 (9): 1223-1231
- [46] Gilbert, R.E., Gras, L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of toxoplasma gondii. *BJOG*, 2003; 110 (2): 112-120
- [47] Valentini, P., Buonsenso, D., Barone, G., Serranti, D., Calzedda, R., et al. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol*, 2015; 35 (2): 90-94
- [48] Valentini, P., Annunziata, M.L., Angelone, D.F., Masini, L., De Santis, M., et al. Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009; 28 (3): 297-300

- [49] Gilbert, R.E., Gras, L., Wallon, M., Peyron, F., Ades, A.E., et al. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol*, 2001; 30 (6): 1303-1308
- [50] Campello Porto, L., Duarte, E.C. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994-2009. *Int J Infect Dis*, 2012; 16 (7): e480-486
- [51] Donadono, V., Saccone, G., Maruotti, G.M., Berghella, V., Migliorini, S., et al. Incidence of toxoplasmosis in pregnancy in Campania: A population-based study on screening, treatment, and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019; 240: 316-321
- [52] Tomasoni, L.R., Meroni, V., Bonfanti, C., Bollani, L., Lanzarini, P., et al. Multidisciplinary approach to congenital *Toxoplasma* infection: an Italian nationwide survey. *New Microbiol*, 2014; 37 (3): 347-354
- [53] Prusa, A.R., Kasper, D.C., Pollak, A., Gleiss, A., Waldhoer, T., et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis*, 2015; 60 (2): e4-e10
- [54] Szénási, Z., Ozsvár, Z., Nagy, E., Jeszenszky, M., Szabó, J., et al. Prevention of congenital toxoplasmosis in Szeged, Hungary. *Int J Epidemiol*, 1997; 26 (2): 428-435
- [55] Bischoff, A.R., Friedrich, L., Cattan, J.M., Uberti, F.A. Incidence of Symptomatic Congenital Toxoplasmosis During Ten Years in a Brazilian Hospital. *Pediatr Infect Dis J*, 2016; 35 (12): 1313-1316
- [56] Ricci, M., Pentimalli, H., Thaller, R., Ravà, L., Di Ciommo, V. Screening and prevention of congenital toxoplasmosis: an effectiveness study in a population with a high infection rate. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003; 14 (6): 398-403
- [57] Logar, J., Petrovec, M., Novak-Antolic, Z., Premru-Srsen, T., Cizman, M., et al. Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant women. *Scand J Infect Dis*, 2002; 34 (3): 201-204
- [58] Galanakis, E., Manoura, A., Antoniou, M., Sifakis, S., Korakaki, E., et al. Outcome of toxoplasmosis acquired during pregnancy following treatment in both pregnancy and early infancy. *Fetal Diagn Ther*, 2007; 22 (6): 444-448
- [59] Rodrigues, I.M., Costa, T.L., Avelar, J.B., Amaral, W.N., Castro, A.M., et al. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis*, 2014; 14: 349
- [60] Cortina-Borja, M., Tan, H.K., Wallon, M., Paul, M., Prusa, A., et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*, 2010; 7 (10): e1000351
- [61] Avelino, M.M., Amaral, W.N., Rodrigues, I.M., Rassi, A.R., Gomes, M.B., et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*, 2014; 14: 33
- [62] Avci, M.E., Arslan, F., Çiftçi, Ş., Ekiz, A., Tüten, A., et al. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016; 29 (13): 2073-2076
- [63] McLeod, R., Boyer, K., Karrison, T., Kasza, K., Swisher, C., et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*, 2006; 42 (10): 1383-1394
- [64] Guerina, N.G., Hsu, H.W., Meissner, H.C., Maguire, J.H., Lynfield, R., et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med*, 1994; 330 (26): 1858-1863

- [65] Lipka, B., Milewska-Bobula, B., Filipek, M. Monitoring of plasma concentration of pyrimethamine (PYR) in infants with congenital *Toxoplasma gondii* infection--own observations. *Wiad Parazytol*, 2011; 57 (2): 87-92
- [66] Schmidt, D.R., Hogh, B., Andersen, O., Hansen, S.H., Dalhoff, K., et al. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. *Eur J Pediatr*, 2006; 165 (1): 19-25
- [67] Faucher, B., Garcia-Meric, P., Franck, J., Minodier, P., Francois, P., et al. Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect*, 2012; 64 (1): 104-109
- [68] Hohlfeld, P., Daffos, F., Thulliez, P., Aufrant, C., Couvreur, J., et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr*, 1989; 115 (5 Pt 1): 765-769
- [69] Mombrò, M., Perathoner, C., Leone, A., Nicocia, M., Moiraghi Ruggenini, A., et al. Congenital toxoplasmosis: 10-year follow up. *Eur J Pediatr*, 1995; 154 (8): 635-639
- [70] Stray-Pedersen, B. Infants potentially at risk for congenital toxoplasmosis: a prospective study. *Am J Dis Child*, 1980; 134 (7): 638-642
- [71] Stray-Pedersen, B. A prospective study of acquired toxoplasmosis among 8,043 pregnant women in the Oslo area. *Am J Obstet Gynecol*, 1980; 136 (3): 399-406
- [72] Villena, I., Aubert, D., Leroux, B., Dupouy, D., Talmud, M., et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. *Scand J Infect Dis*, 1998; 30 (3): 295-300
- [73] Carellos, E.V.M., de Andrade, J.Q., Romanelli, R.M.C., Tibúrcio, J.D., Januário, J.N., et al. High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified by Neonatal Screening in Minas Gerais, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*, 2017; 36 (12): 1169-1176
- [74] Teil, J., Dupont, D., Charpiat, B., Corvaisier, S., Vial, T., et al. Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Safety of the Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination in Children Based on a Method of Causality Assessment. *Pediatr Infect Dis J*, 2016; 35 (6): 634-638
- [75] Capobiango, J.D., Bregano, R.M., Navarro, I.T., Rezende Neto, C.P., Casella, A.M., et al. Congenital toxoplasmosis in a reference center of Parana, Southern Brazil. *Braz J Infect Dis*, 2014; 18 (4): 364-371
- [76] Foulon, W., Villena, I., Stray-Pedersen, B., Decoster, A., Lappalainen, M., et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180 (2 Pt 1): 410-415
- [77] Peyron, F., Wallon, M., Liou, C., Garner, P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 1: CD001684
- [78] Gras, L., Wallon, M., Pollak, A., Cortina-Borja, M., Evengard, B., et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*, 2005; 94 (12): 1721-1731
- [79] Neto, E.C., Anele, E., Rubim, R., Brites, A., Schulte, J., et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol*, 2000; 29 (5): 941-947
- [80] Gilbert, R.E., Dunn, D.T., Wallon, M., Hayde, M., Prusa, A., et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect*, 2001; 127 (1): 113-120

- [81] Knerer, B., Hayde, M., Gratzl, R., Strobl, W., Pollak, A. Direkter Nachweis von *Toxoplasma gondii* mit Polymerase-Kettenreaktion zur Diagnostik einer fetalen Toxoplasma-Infektion. *Wien Klin Wochenschr*, 1995; 107 (4): 137-140
- [82] Thoumsin, H., Senterre, J., Lambotte, R. Twenty-two years screening for toxoplasmosis in pregnancy: Liege-Belgium. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1992; 84: 84-85
- [83] Desmots, G., Couvreur, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*, 1974; 290 (20): 1110-1116
- [84] Thiébaud, R., Leroy, V., Alioum, A., Binquet, C., Poizat, G., et al. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006; 124 (1): 3-9
- [85] Gilbert, R., Gras, L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG*, 2003; 110 (2): 112-120
- [86] Vimercati, A., Chincoli, A., de Gennaro, A.C., Calvario, A., Amendolara, M., et al. Congenital toxoplasmosis and proposal of a new classification for the likelihood of primary maternal infection: analysis of 375 cases in Southeast Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020; 33 (22): 3746-3751
- [87] Eskild, A., Oxman, A., Magnus, P., Bjørndal, A., Bakketeig, L.S. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *J Med Screen*, 1996; 3 (4): 188-194
- [88] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nicht invasive Pränataldiagnostik (NIPD) zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 bei Risikoschwangerschaften. Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht. 2018. S16-06, Version 1.0.
- [89] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. 2008. NICE Clinical Guidelines, No. 62, last update: 4.2.2019.
- [90] Di Mario, S., Basevi, V., Gagliotti, C., Spettoli, D., Gori, G., et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 10: CD006171
- [91] Carter, A.O., Gelmon, S.B., Wells, G.A., Toepell, A.P. The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect*, 1989; 103 (3): 539-545
- [92] Wallon, M., Nguyen Hoang Hanh, D.T., Peyron, F., Chene, G. Impact of health education for the primary prevention of toxoplasma infection in pregnancy: lessons from the ERIS study. Abstract Nr. 876. *Clin Microbiol Infect*, 2006; 12 (Suppl 4): S267-S268
- [93] Rudin, C., Boubaker, K., Raeber, P.A., Vaudanx, B., Bucher, H.C., et al. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. *Swiss Med Wkly*, 2008; 138 (Suppl 168): 1-8
- [94] Paquet, C., Yudin, M.H. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018; 40 (8): e687-e693
- [95] Bundesministerium Arbeit Soziales Gesundheit und Konsumentenschutz. Toxoplasmose. Informationen für medizinisches Fachpersonal. 2017. Steirischer Seuchenplan 2016; letzter Zugriff: 17.08.2021. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit.html>
- [96] De Paschale, M., Agrappi, C., Manco, M.T., Cerulli, T., Clerici, P. Implementation of Screening for *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy. *J Clin Med Res*, 2010; 2 (3): 112-116

- [97] Boubaker, K., Bucher, H.U., Garweg, J.G., Hoesli, I., Hohlfeld, P., et al. Verzicht auf das Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft - kurze zusammenfassende Begründung. 2010. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Expertenbrief No 31.
- [98] Peyron, F., McLeod, R., Ajzenberg, D., Contopoulos-Ioannidis, D., Kieffer, F., et al. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. PLoS Negl Trop Dis, 2017; 11 (2): e0005222

Anhang 1:Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

andere Population

- Alford, C.A., Jr., Stagno, S., Reynolds, D.W. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull N Y Acad Med*, 1974; 50 (2): 160-181
- Camargo, M.E., Leser, P.G., Kiss, M.H., Amato Neto, V. Serology in early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1978; 20 (3): 152-160
- Carosi, G., Filice, G., Meroni, V., Belloni, C., Gerola, O., et al. Congenital toxoplasmosis: a serologic screening of 963 mothers and their children at birth. *Int J Biol Res Pregnancy*, 1981; 2 (3): 117-122
- Cortina-Borja, M., Tan, H.K., Wallon, M., Paul, M., Prusa, A., et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*, 2010; 7 (10): e1000351
- Faucher, B., Garcia-Meric, P., Franck, J., Minodier, P., Francois, P., et al. Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect*, 2012; 64 (1): 104-109
- Freeman, K., Tan, H.K., Prusa, A., Petersen, E., Buffolano, W., et al. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics*, 2008; 121 (5): e1215-e1222
- Gilbert, R., Gras, L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG*, 2003; 110 (2): 112-120
- Gras, L., Gilbert, R.E., Ades, A.E., Dunn, D.T. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol*, 2001; 30 (6): 1309-1313
- Gras, L., Wallon, M., Pollak, A., Cortina-Borja, M., Evengard, B., et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*, 2005; 94 (12): 1721-1731
- Guegan, H., Stajner, T., Bobic, B., Press, C., Olariu, R.T., et al. Maternal Anti-Toxoplasma Treatment during Pregnancy Is Associated with Reduced Sensitivity of Diagnostic Tests for Congenital Infection in the Neonate. *J Clin Microbiol*, 2021; 59 (2)
- Krahe, M. Untersuchungen über die teratogene Wirkung von Medikamenten zur Behandlung der Toxoplasmose während der Schwangerschaft. *Arch Gynakol*, 1965; 202: 104-109
- Krüger, E., Gerschke, G. Beitrag zu den Nebenwirkungen bei der kombinierten Toxoplasmosetherapie mit Daraprim und Sulfonamiden. *Padiatr Grenzgeb*, 1969; 8 (1): 39-48
- Lebech, M., Petersen, E. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in Denmark: presentation of the design of a prospective study. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1992; 84: 75-79
- Olariu, T.R., Press, C., Talucod, J., Olson, K., Montoya, J.G. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite*, 2019; 26: 13
- Petersen, E., Pollak, A., Reiter-Owona, I. Recent trends in research on congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol*, 2001; 31 (2): 115-144

Remington, J.S., Gentry, L.O. Acquired toxoplasmosis: infection versus diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 1970; 174 (2): 1006-1017

Remington, J.S., Miller, M.J., Brownlee, I. IgM antibodies in acute toxoplasmosis. I. Diagnostic significance in congenital cases and a method for their rapid demonstration. *Pediatrics*, 1968; 41 (6): 1082-1091

Singh, P., Chugh, T.D., Garg, P. Toxoplasmosis and congenital anomalies. *Indian pediatrics*, 1980; 17 (4): 350-353

Thiebaut, R., Leproust, S., Chene, G., Gilbert, R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 2007; 369 (9556): 115-122

andere Intervention

Fuchs, V., Jira, J., Bozdech, V., Jirovec, O. Vorkommen und klinische Bedeutung der positiven Toxoplasmosetestes bei schwangeren Frauen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1964; 24: 33-39

Hengst, P. Zur Effektivität einer generellen Testung auf Toxoplasma-Gondii-Infektion in der Schwangerschaft. *Zentralbl Gynakol*, 1982; 104 (15): 949-956

Keller, J., Lässker, G., Degen, R., Meinel, K. Toxoplasmosefahndung in der Intensivschwangerenberatung. *Zentralbl Gynakol*, 1971; 93 (37): 1293-1297

Lässker, G., Degen, R., Keller, J. Die Bedeutung serologischer Untersuchungen bei Schwangeren für die Verhütung und Diagnostik der angeborenen Toxoplasmose. *Z Kinderheilkd*, 1969; 105 (2): 132-141

Mandelbrot, L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn*, 2020; 40 (13): 1693-1702

Ozekinci, T., Suay, A., Karasahin, O., Akpolat, N., Mete, M., et al. Assessment of toxoplasma IgG avidity test results in pregnant women. *Saudi Med J*, 2005; 26 (4): 682-683

Peyron, F., Wallon, M., Liou, C., Garner, P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 1999; 3: CD001684

Schassan, H.H., Matz, K., Freisenhausen, H.D., Harm, K. Contribution to the epidemiology and therapy of toxoplasmosis. *Clinical and epidemiological aspects of toxoplasmosis. Infection*, 1974; 2 (1): 7-11

Shepherd, E., Salam, R.A., Middleton, P., Makrides, M., McIntyre, S., et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 8: CD012077

Thomascheck, G., Werner, H., Schmidtke, L. Toxoplasma-Infektion und Schwangerschaft. Klinische Symptomatologie, serologische und histologische Untersuchungsergebnisse. *Klin Wochenschr*, 1966; 44 (16): 921-928

Wallon, M., Liou, C., Garner, P., Peyron, F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*, 1999; 318: 1511-1514

andere oder keine Kontrolle

Aspöck, H., Pollak, A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1992; 84: 32-37

Berger, J., Piekarski, G. Die Bedeutung der Toxoplasma-Infektion für Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung. Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1975; 35 (2): 89-97

Bernardo, W.M., Chinzon, M., Chaves, F.G. Is sulfadiazine alone equivalent (benefit and harm) to spiramycin to treat acute toxoplasmosis in the first trimester of pregnancy? *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2015; 61 (6): 495-496

Bessières, M.H., Berrebi, A., Cassaing, S., Fillaux, J., Cambus, J.P., et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2009; 104 (2): 389-392

Bessières, M.H., Berrebi, A., Rolland, M., Bloom, M.C., Roques, C., et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001; 94 (1): 37-45

Binquet, C., Wallon, M., Fleury, J., Abrahamowicz, M., Kodjikian, L., et al. Congenital toxoplasmosis: Long term ocular prognosis. *Ital J Pediatr*, 2005; 31 (6): 370-377

Binquet, C., Wallon, M., Quantin, C., Kodjikian, L., Garweg, J., et al. Prognostic factors for the long-term development of ocular lesions in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect*, 2003; 131 (3): 1157-1168

Carol, W., Körting, H.J., Irgang, E., Daute, K.H., Krebs, W. Die Bedeutung systematischer serologischer Toxoplasmosefahndung in der Schwangerschaft. *Zentralbl Gynakol*, 1966; 88 (27): 873-882

Couvreur, J., Desmots, C. Die Behandlung der konnatalen Toxoplasmose. *Zentralbl Gynakol*, 1983; 105 (17): 1108-1112

Desmots, G., Couvreur, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*, 1974; 290 (20): 1110-1116

di Carlo, P., Romano, A., Casuccio, A., Cillino, S., Schimmenti, M.G., et al. Investigation and management of *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy and infancy: a prospective study. *Acta Pharmacol Sin*, 2011; 32 (8): 1063-1070

Dunn, D., Wallon, M., Peyron, F., Petersen, E., Peckham, C., et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*, 1999; 353: 1829-1833

Flori, P., Tardy, L., Patural, H., Belleste, B., Varlet, M.N., et al. Reliability of immunoglobulin G antitoxoplasma avidity test and effects of treatment on avidity indexes of infants and pregnant women. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004; 11 (4): 669-674

Foulon, W. Congenital toxoplasmosis: is screening desirable? *Scand J Infect Dis Suppl*, 1992; 84: 11-17

Gratzl, R., Hayde, M., Kohlhauser, C., Hermon, M., Burda, G., et al. Follow-up of infants with congenital toxoplasmosis detected by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998; 17 (12): 853-858

Greco, P., Vimercati, A., Angelici, M.C., Carbonara, S., Doria, G., et al. Toxoplasmosis in pregnancy is still an open subject. *J Perinat Med*, 2003; 31 (1): 36-40

Isbruch, F. Beiträge zum Problem der Toxoplasmose I. Soll man beim heutigen Stand der Kenntnisse schwangere Frauen mit positiven Toxoplasmosetitern mit Daraprim oder Supronal behandeln? *Zentralbl Gynakol*, 1960; 82: 1522-1544

Jones, M.H., Sever, J.L., Baker, T.H., Hallatt, J.G., Goldenberg, E.D., et al. Toxoplasmosis, antibody level, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1966; 95 (6): 809-816

Joss, A.W., Skinner, L.J., Chatterton, J.M., Chisholm, S.M., Williams, H.D., et al. Simultaneous serological screening for congenital cytomegalovirus and toxoplasma infection. *Public Health*, 1988; 102 (5): 409-417

Kimball, A.C., Kean, B.H., Fuchs, F. Toxoplasmosis: risk variations in New York City obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol*, 1974; 119 (2): 208-214

Kocak, Ö., Kan, Ö. Results of the toxoplasmosis screening in 9311 pregnant women in a tertiary center in Turkey. *Flora*, 2020; 25 (3): 332-338

Lappalainen, M., Koskela, P., Hedman, K., Teramo, K., Ammalä, P., et al. Screening of toxoplasmosis during pregnancy. *Isr J Med Sci*, 1994; 30 (5-6): 362-363

Lappalainen, M., Koskiniemi, M., Hiilesmaa, V., Ammälä, P., Teramo, K., et al. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. The Study Group. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; 14 (5): 354-361

Li, X.L., Wei, H.X., Zhang, H., Peng, H.J., Lindsay, D.S. A meta analysis on risks of adverse pregnancy outcomes in *Toxoplasma gondii* infection. *PLoS ONE*, 2014; 9 (5): e97775

Logar, J., Petrovec, M., Novak-Antolic, Z., Premru-Srsen, T., Cizman, M., et al. Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant women. *Scand J Infect Dis*, 2002; 34 (3): 201-204

Lykins, J., Li, X., Levigne, P., Zhou, Y., El Bissati, K., et al. Rapid, inexpensive, fingerstick, whole-blood, sensitive, specific, point-of-care test for anti-*Toxoplasma* antibodies. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018; 12 (8): e0006536

Mayer, H.O., Stünzner, D., Rosanelli, K. Wertigkeit eines Toxoplasmose-Screenings. *Zentralbl Gynakol*, 1983; 105 (17): 1097-1100

Ocklitz, H.W., Schmitz, H.H., Ziesche, H. Prophylaxe und Therapie der konnatalen Toxoplasmose. *Kinderarztl Prax*, 1963; 31: 53-70

Palicka, P., Slabá, H., Zitek, K. Active control of congenital toxoplasmosis in the population. *Cent Eur J Public Health*, 1998; 6 (4): 265-268

Piffer, S., Lauriola, A.L., Pradal, U., Collini, L., Dell'Anna, L., et al. *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy: a ten-year observation in the province of Trento, Italy. *Infez Med*, 2020; 28 (4): 603-610

Pinon, J.M., Chemla, C., Villena, I., Foudrinier, F., Aubert, D., et al. Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies. *J Clin Microbiol*, 1996; 34 (3): 579-583

Robert-Gangneux, F., Gavinet, M.F., Ancelle, T., Raymond, J., Tourte-Schaefer, C., et al. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: Retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol*, 1999; 37 (9): 2893-2898

Szénási, Z., Horvath, K., Sarkany, E., Melles, M. Toxoplasmosis surveillance during pregnancy and quality assurance of methods in Hungary. *Wien Klin Wochenschr*, 2005; 117 (Suppl 4): 29-34

Szénási, Z., Ozsvár, Z., Nagy, E., Jeszenszky, M., Szabó, J., et al. Prevention of congenital toxoplasmosis in Szeged, Hungary. *Int J Epidemiol*, 1997; 26 (2): 428-435

Thalhammer, O., Heller-Szöllösy, E. Erfahrungen mit routinemässigem Toxoplasmose-Screening bei Schwangeren zwecks Verhütung angeborener Toxoplasmose. Eine prospektive Untersuchung. *Wien Klin Wochenschr*, 1979; 91 (1): 20-25

Tiller, F.W., Henne, G., Diener, L. Serologische Toxoplasmose-Überwachung in der Schwangerschaft mittels Enzymimmunoassay (EIA). Erste Erfahrungen. *Zentralbl Gynakol*, 1983; 105 (17): 1101-1103

Villena, I., Aubert, D., Leroux, B., Dupouy, D., Talmud, M., et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasmosis Group. *Scand J Infect Dis*, 1998; 30 (3): 295-300

Wallon, M., Kodjikian, L., Binquet, C., Garweg, J., Fleury, J., et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*, 2004; 113 (6): 1567-1572

Wallon, M., Peyron, F., Cornu, C., Vinault, S., Abrahamowicz, M., et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*, 2013; 56 (9): 1223-1231

Wei, H.X., Wei, S.S., Lindsay, D.S., Peng, H.J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans. *PLoS ONE*, 2015; 10 (9): e0138204

andere Outcomes

Couvreur, J., Desmonts, G., Thulliez, P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother*, 1988; 22 (Suppl B): 193-200

Flori, P., Tardy, L., Patural, H., Belleste, B., Varlet, M.N., et al. Reliability of immunoglobulin G antitoxoplasma avidity test and effects of treatment on avidity indexes of infants and pregnant women. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004; 11 (4): 669-674

anderes Studiendesign

Ajzenberg, D. Type I strains in human toxoplasmosis: Myth or reality? *Future Microbiol*, 2010; 5 (6): 841-843

Avci, M.E., Arslan, F., Çiftçi, Ş., Ekiz, A., Tüten, A., et al. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016; 29 (13): 2073-2076

Bader, T.J., Macones, G.A., Asch, D.A. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*, 1997; 90 (3): 457-464

- Belk, K., Connolly, M.P., Schlesinger, L., Ben-Harari, R.R. Patient and treatment pathways for toxoplasmosis in the United States: data analysis of the Vizient Health Systems Data from 2011 to 2017. *Pathog Glob Health*, 2018; 112 (8): 428-437
- Chung, K.S., Kung, R.N., Chung, K.S., Kim, P.K., Yun, D.J., et al. Congenital toxoplasmosis. *Yonsei Med J*, 1980; 21 (1): 62-74
- Couvreur, J., Desmots, C. Behandlung der erworbenen Toxoplasmose während der Schwangerschaft mit Spiramycin. *Zentralbl Gynakol*, 1983; 105 (17): 1104-1107
- Desmots, G., Couvreur, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*, 1974; 290 (20): 1110-1116
- Desmots, G., Couvreur, J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N Y Acad Med*, 1974; 50 (2): 146-159
- Foulon, W., Villena, I., Stray-Pedersen, B., Decoster, A., Lappalainen, M., et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180 (2 Pt 1): 410-415
- Gilbert, R., Gras, L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG*, 2003; 110 (2): 112-120
- Gilbert, R.E., Dunn, D.T., Wallon, M., Hayde, M., Prusa, A., et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect*, 2001; 127 (1): 113-120
- Gilbert, R.E., Gras, L., Wallon, M., Peyron, F., Ades, A.E., et al. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol*, 2001; 30 (6): 1303-1308
- Guha, R., Miley, L., Aspiri, M., Dhamija, R. Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Neurol*, 2017; 70: 81-82
- Havelaar, A.H., Kemmeren, J.M., Kortbeek, L.M. Disease burden of congenital toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*, 2007; 44 (11): 1467-1474
- Hengst, P. Untersuchungen zur Teratogenität des Daraprim (Pyrimethamin) beim Menschen. *Zentralbl Gynakol*, 1972; 94 (17): 551-555
- Hengst, P. Screening for toxoplasmosis in pregnant women: presentation of a screening programme in the former "East"-Germany, and the present status in Germany. *Scand J Infect Dis*, 1992; 84 (Suppl): 38-42
- Hotop, A., Hlobil, H., Gross, U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 2012; 54 (11): 1545-1552
- Krauß, T., Straube, W., Wiersbitzky, S., Hitz, V., Kewitsch, A. Toxoplasmose screening in der Schwangerschaft - ein Pilotprogramm im Nordosten Deutschlands. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1993; 53 (9): 613-618
- Krug, K. Panzytopenie nach Pyrimethaminbehandlung bei Toxoplasmose. *Dtsch Gesundheitsw*, 1971; 26 (29): 1340-1345
- Kupka, S. Zwischenfälle bei der Toxoplasmoseprophylaxe. *Zentralbl Gynakol*, 1970; 92 (51): 1689-1692

Prömpeler, H.J., Vogt, A., Petersen, E.E. Toxoplasmose-Diagnostik in der Schwangerschaft. Geburtshilfe Frauenheilkd, 1989; 49 (7): 642-648

Prusa, A.R., Kasper, D.C., Pollak, A., Gleiss, A., Waldhoer, T., et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. Clin Infect Dis, 2015; 60 (2): e4-e10

Rostami, A., Riahi, S.M., Contopoulos-Ioannidis, D.G., Gamble, H.R., Fakhri, Y., et al. Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis, 2019; 13 (10): e0007807

Sfetsos, M. Panmyelopathie nach Daraprim-Anwendung bei Toxoplasmose. Med Klin, 1970; 65 (21): 1039-1042

Tekesin, I., Lessmann, S. Toxoplasmose und Schwangerschaft. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2006; 66 (12): 1198-1200

Thoumsin, H., Senterre, J., Lambotte, R. Twenty-two years screening for toxoplasmosis in pregnancy: Liege-Belgium. Scand J Infect Dis Suppl, 1992; 84: 84-85

Weisse, R. Prophylaktische Behandlung mit Sulfonamiden bei toxoplasmoseverdächtigen Schwangeren. Zentralbl Gynakol, 1958; 80 (36): 1446-1450

anderes Setting

Rodrigues, I.M., Costa, T.L., Avelar, J.B., Amaral, W.N., Castro, A.M., et al. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. BMC Infect Dis, 2014; 14: 349

keine Studie oder systematischer Review

Abholz, H.-H. Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft: mehr Schaden als Nutzen. Gesundheitswesen, 1993; 55 (8-9): 410-413

Ahmed, B., Konje, J.C. Screening for infections in pregnancy - An overview of where we are today. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021; 263: 85-93

Ahmed, M., Sood, A., Gupta, J. Toxoplasmosis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020; 255: 44-50

Al-Mendalawi, M.D. The investigation of congenital toxoplasmosis in a tertiary care hospital in Turkey. Saudi Med J, 2010; 31 (1): 96

Alexander, M. Epidemiologie, Klinik und Therapie der Toxoplasmose. Med Klin, 1970; 65 (7): 283-288

Alford, C.A., Jr., Stagno, S., Reynolds, D.W. Diagnosis of chronic perinatal infections. Am J Dis Child, 1975; 129 (4): 455-463

Anderson, S.E., Remington, J.S. The diagnosis of toxoplasmosis. South Med J, 1975; 68 (11): 1433-1443

Asbury, C. Screening for toxoplasmosis. BMJ, 1994; 309 (6948): 194-195

Aspöck, H. Die Diagnostik der Toxoplasma-Infektionen. Med Lab (Stuttg), 1980; 33 (9): 240-248

- Aspöck, H., Husslein, P., Janisch, H., Möse, J.R., Pollak, A., et al. Toxoplasmose. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch, 1994; 34 (1): 50-51
- Barrett-Connor, E. Infections and pregnancy: a review. South Med J, 1969; 62 (3): 275-284
- Baumgarten, R. Bemerkungen zur indikationsgerechten Toxoplasmosetherapie. Z Arztl Fortbild (Jena), 1985; 79 (12): 509-510
- Beverly, J.K. Toxoplasmosis. Br Med J, 1973; 2 (5864): 475-478
- Bobić, B., Villena, I., Stillwaggon, E. Prevention and mitigation of congenital toxoplasmosis. Economic costs and benefits in diverse settings. Food Waterborne Parasitol, 2019; 16: e00058
- Boksa, P. Maternal infection during pregnancy and schizophrenia. J Psychiatry Neurosci, 2008; 33 (3): 183-185
- Boughton, C.R. Toxoplasmosis. Med J Aust, 1970; 2 (9): 418-421
- Boyer, K.M. Diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis. Adv Pediatr Infect Dis, 1996; 11: 449-467
- Cagianut, B. Zur pränatalen okulären Infektion. Ophthalmologica, 1964; 147: 257-258
- Chessum, B.S. Toxoplasmosis. Med Lab Sci, 1983; 40 (4): 317-318
- Coradello, H., Thalhammer, O. Toxoplasmose-Screening bei Schwangeren in Österreich. Z Geburtsh u Perinat, 1984; 188 (5): 197-200
- Döhring-Schwerdtfeger, E., Leichsenring, M., Liefke, U., Padelt, H. Empfehlungen zur Behandlung der pränatalen Toxoplasmainfektion des Kindes. Klin Padiatr, 1995; 207: 38-41
- Dutta, D. Perinatal nonbacterial infections. Clin Lab Med, 1981; 1 (2): 377-397
- Ellis, C.J. Antiparasitic agents in pregnancy. Clin Obstet Gynaecol, 1986; 13 (2): 269-275
- Elsheikha, H.M. Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. Public Health, 2008; 122 (4): 335-353
- Enders, M., Krczal, Rilling, V., Enders, G. Toxoplasmosediagnostik in der Schwangerschaft. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2008; 68 (10): 1028-1030
- Eskes, T.K.A.B. Toxoplasmosis: A scenic change and a change of therapy? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1997; 74 (2): 119
- Eskild, A., Oxman, A., Magnus, P., Bjørndal, A., Bakketeig, L.S. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? J Med Screen, 1996; 3 (4): 188-194
- Feldman, H.A. Toxoplasmosis. N Engl J Med, 1968; 279 (26): 1431-1437
- Fleck, D.G. Perinatal and neonatal infections: toxoplasmosis. J Antimicrob Chemother, 1979; 5 (Suppl A): 87-89
- Fleck, D.G. Toxoplasmosis. Arch Dis Child, 1981; 56 (7): 494-495
- Frenkel, J.K. Toxoplasmosis in human beings. J Am Vet Med Assoc, 1990; 196 (2): 240-248
- Friese, K., Hlobil, H. Pränatale Toxoplasmose - brauchen wir ein Screening in der Schwangerschaft? Z Geburtsh Neonatol, 1997; 201 (4): 115-121

- Friese, K., Weigel, M., Melchert, F. Diagnostik und Therapie der konnatalen Toxoplasmose. Dtsch Med Wochenschr, 1993; 118 (49): 1814-1816
- Friese, K., Weigel, M., Melchert, F. Diagnostik und Therapie der konnatalen Toxoplasmose. Geburtsh u. Frauenheilk, 1994; 54: M99-M101
- Fuchs, F., Kimball, A.C., Kean, B.H. The management of toxoplasmosis in pregnancy. Clin Perinatol, 1974; 1 (2): 407-422
- Fuith, L.C., Reibnegger, G., Hönlinger, M., Wachter, H. Screening for toxoplasmosis in pregnancy. Lancet, 1988; 2 (8621): 1196
- Garland, S.M., Gilbert, G.L. Investigation of congenital infection--the TORCH screen is not a legitimate test. Paediatric Infectious Diseases Group of the Australasian Society for Infectious Diseases. Med J Aust, 1993; 159 (5): 346-348
- Gilbert, L. Infections of concern during pregnancy. Prevention and interventions. Med Today, 2016; 17 (8): 14-24
- Gordon, N. Toxoplasmosis: a preventable cause of brain damage. Dev Med Child Neurol, 1993; 35 (7): 567-573
- Greenough, A. The TORCH screen and intrauterine infections. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994; 70 (3): F163-F165
- Griffith, E.L. The treatment of toxoplasmosis during pregnancy. J Am Med Womens Assoc, 1973; 28 (3): 140-141
- Groß, U., Hruzik, A., Hlobil, H. Toxoplasmose und Schwangerschaft. Gynakologe, 2009; 42 (10): 793-798
- Guerina, N.G. Congenital infection with Toxoplasma gondii. Pediatr Ann, 1994; 23 (3): 138-151
- Hall, S.M. Congenital toxoplasmosis. BMJ, 1992; 305 (6848): 291-297
- Hassl, A. Toxoplasmose-Screening: tu felix Austria? Wien Klin Wochenschr, 1998; 110 (2): 66-67
- Henderson, J.B., Beattie, C., Hale, E.G., Wright, T. The evaluation of new services: possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. Int J Epidemiol, 1984; 13 (1): 65-72
- Hengst, P. Screening auf Toxoplasmose und Röteln in der Schwangerenbetreuung? Zentralbl Gynakol, 1990; 112 (15): 941-944
- Hengst, P. Screening for toxoplasmosis in pregnant women: presentation of a screening programme in the former "East"-Germany, and the present status in Germany. Scand J Infect Dis, 1992; 84 (Suppl): 38-42
- Herrmann, K.L., Stewart, J.A. Serological diagnosis of perinatal infections. Am J Med Technol, 1983; 49 (3): 149-154
- Ho, E. Congenital toxoplasmosis. Nurs Times, 1985; 81 (9): 46-47
- Ho-Yen, D.O., Chatterton, J.M.W., Joss, A.W. Screening for infections in pregnancy. Lancet, 1988; 2 (8618): 1031
- Hof, H. Toxoplasma gondii. Infektion und Infektabwehr. Med Klin, 1978; 73 (24): 888-899

- Holland, G.N. An epidemic of toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128 (1): 126-128
- Hotez, P.J. Neglected diseases and poverty in "The other America": The greatest health disparity in the United States? *PLoS Negl Trop Dis*, 2007; 1 (3): e149
- Hoyt, R.S. Toxoplasmosis. The protean manifestations of the condition and their significance in pregnancy and in newborn infants. *Calif Med*, 1963; 98 (3): 146-150
- Imam, A. Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *J Taibah Univ Med Sci*, 2017; 12 (1): 86
- Jalan, A.B. Toxoplasmosis. *Perinatology*, 2002; 4 (3): 134-147
- Jalan, A.B. Toxoplasmosis. *Perinatology*, 2002; 4 (2): 75-83
- Janitschke, K. Toxoplasmose Teil 2: Therapie und Prophylaxe. *MMW Fortschr Med*, 1999; 141 (39): 47-48
- Jayamaha, J.C., Robertson, P., Rawlinson, W.D. Congenital toxoplasmosis over 10 years in a low-incidence population. *Med J Aust*, 2012; 196 (7): 443-444
- Jones, J.L., Shvachko, V.A., Wilkins, E.E., Bergen, R., Manos, M.M. Rate of congenital toxoplasmosis in large integrated health care setting, California, USA, 1998-2012. *Emerg Infect Dis*, 2014; 20 (9): 1573-1574
- Jones, M.H., Sever, J.L., Baker, T.H., Hallatt, J.H., Goldenberg, E.D., et al. Toxoplasmosis and abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 1969; 104 (6): 919-920
- Jones, S.R. Toxoplasmosis: a review. *J Am Vet Med Assoc*, 1973; 163 (9): 1038-1042
- Joob, B., Wiwanitkit, V. Cost-utility analysis of toxoplasmosis serological screening: Comparison between application in pregnant and HIV-infected patients. *Journal of Medical Society*, 2019; 33 (2): 116
- Jost, P. Toxoplasmose. *Schweiz Med Wochenschr*, 1972; 102 (27): 553-558
- Joynton, D.M., Payne, R. Screening for toxoplasma in pregnancy. *Lancet*, 1988; 2: 795-796
- Kean, B.H. Clinical Toxoplasmosis--50 years. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1972; 66 (4): 549-571
- Khoshnood, B., De, V.C., Goffinet, F., Leroy, V. Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenat Diagn*, 2007; 27 (5): 395-403
- Klapper, P.E., Morris, D.J. Screening for viral and protozoal infections in pregnancy. A review. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990; 97 (11): 974-983
- Kocher, R., Haensch, G. Neuere Gesichtspunkte zur Behandlung der Toxoplasmose. *Dtsch Med Wochenschr*, 1973; 98 (41): 1920-1923
- Kräubig, H. Die Bedeutung der Toxoplasmose für die Geburtshilfe. *Gynaecologia*, 1965; 159: 185-186
- Kräubig, H. Toxoplasmose und Schwangerschaft. *Med Klin*, 1976; 71 (15): 603-608
- Krome, S. Toxoplasmose: Was bringen pränatale Diagnostik und Therapie? *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2007; 67 (7): 703
- Kupka, S. Routinemäßige Schwangerenüberwachung zur Verhütung konnataler Toxoplasmoseinfektionen. *Zbl Gynakol*, 1973; 95: 1122-1125

- Levin, S., Jupa, J.E. Principles of antibiotic usage in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Annu*, 1976; 5: 293-313
- Litwin, C.M., Hill, H.R. Serologic and DNA-based testing for congenital and perinatal infections. *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16 (12): 1166-1175
- Ludwig, H. Toxoplasmose. *Schweiz Med Wochenschr*, 1968; 98 (10): 387-389
- Lynfield, R., Guerina, N.G. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev*, 1997; 18 (3): 75-83
- Macones, G.A., McNamara, J., Wallenstein, M., Squires, K. Congenital toxoplasmosis: Berrebi et al. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 203 (6): 597-598
- Markus, M.B. Symptoms, transmission, prevention and treatment of toxoplasmosis. *S Afr Med J*, 1973; 47 (35): 1588-1590
- Martius, J. Infektiologisches Screening in der Schwangerschaft. *Gynakologe*, 1996; 29 (7): 545-552
- McCabe, R., Remington, J.S. Toxoplasmosis: the time has come. *N Engl J Med*, 1988; 318 (5): 313-315
- McCabe, R.E., Remington, J.S. The diagnosis and treatment of toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol*, 1983; 2 (2): 95-104
- Mittendorf, R., Pryde, P., Herschel, M., Williams, M.A. Is routine antenatal toxoplasmosis screening justified in the United States? Statistical considerations in the application of medical screening tests. *Clin Obstet Gynecol*, 1999; 42 (1): 163-173
- Mohr, W., Piekarski, G. Die Toxoplasmose, eine meldepflichtige Infektionskrankheit. *Dtsch Med Wochenschr*, 1964; 89: 1373-1378
- Munday, B.L., Johnson, A.M. Toxoplasmosis: tests for diagnosis. *Med J Aust*, 1980; 1 (4): 188
- n.n. Toxoplasmosis. *Med Lett Drugs Ther*, 1968; 10 (26): 107-108
- n.n. Toxoplasmosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981; 282 (6271): 1238
- n.n. From the NIH: TORCH package antibody tests not recommended for routine screening of pregnant women. *JAMA*, 1982; 247 (18): 2477-2478
- n.n. Antenatal screening for toxoplasmosis in the UK. *Lancet*, 1990; 336 (8711): 346-348
- n.n. TORCH syndrome and TORCH screening. *Lancet*, 1990; 335 (8705): 1559-1561
- n.n. Antenatal and neonatal screening for congenital toxoplasmosis infection. *J Med Screen*, 1999; 6: 217
- n.n. Evidence for antenatal toxoplasmosis screening is poor. *BMJ*, 1999; 318 (7197): B
- Newell, F.W. Anticancer Agents. *Invest Ophthalmol*, 1964; 3: 489-491
- Noble, K.G., Carr, R.E. Toxoplasma retinochoroiditis. *Ophthalmology*, 1982; 89 (11): 1289-1290
- Nuttall, P.A. Congenital toxoplasmosis. *Lancet*, 1980; 1 (8173): 873-874
- Odibo, A.O., Krantz, D.A. Preface. Prenatal screening and diagnosis. *Clin Lab Med*, 2010; 30 (3): 15-16
- Ostlere, L.S., Langtry, J.A., Staughton, R.C. Allergy to spiramycin during prophylactic treatment of fetal toxoplasmosis. *BMJ*, 1991; 302 (6782): 970

- Overton, T.G., Rajasingam, D., Bennett, P.R. Toxoplasmosis and pregnancy. *Fetal Matern Med Rev*, 1996; 8 (1): 11-18
- Padelt, H. Die konnatale Toxoplasmose. *Z Arztl Fortbild (Jena)*, 1982; 76 (18): 828-831
- Padelt, H., Ocklitz, H.W. Die konnatale Toxoplasmose und Toxoplasma-Infektion. Erfassung--Therapie--Prävention. *Kinderarztl Prax*, 1987; 55 (11): 529-536
- Paquet, C., Yudin, M.H. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018; 40 (8): e687-e693
- Peckham, C.S., Logan, S. Screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Arch Dis Child*, 1993; 68 (1 Spec No): 3-5
- Pedreira, D.A.L., Camargo, M.E., Leser, P.G. Toxoplasmosis: Will the time ever come? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001; 17 (6): 459-463
- Pelloux, H., Fricker-Hidalgo, H., Goullier-Fleuret, A., Ambroise-Thomas, P. Detection of anti-toxoplasma immunoglobulin M in pregnant women. *J Clin Microbiol*, 1997; 35 (8): 2187
- Petersen, E. Prevention and treatment of congenital toxoplasmosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007; 5 (2): 285-293
- Petersen, E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2007; 12 (3): 214-223
- [Petersen, E.E. Toxoplasmose und Schwangerschaft. *Internist Prax*, 2002; 42 (2): 359-360
- Peyron, F., L'Ollivier, C., Mandelbrot, L., Wallon, M., Piarroux, R., et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*, 2019; 8: 24
- Peyron, F., Mc Leod, R., Ajzenberg, D., Contopoulos-Ioannidis, D., Kieffer, F., et al. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11 (2): e0005222
- Peyron, F., Wallon, M. Options for the pharmacotherapy of toxoplasmosis during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*, 2001; 2 (8): 1269-1274
- Peyron, F., Wallon, M., Bernardoux, C. Long-term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. *N Engl J Med*, 1996; 334 (15): 993-994
- Philip, A.G.S. Perinatal infection: Detection and prevention. *Semin Neonatol*, 2002; 7 (4): 257-258
- Piper, J.M., Wen, T.S. Perinatal cytomegalovirus and toxoplasmosis: challenges of antepartum therapy. *Clin Obstet Gynecol*, 1999; 42 (1): 81-96
- Poindexter, H.A. Toxoplasmosis. *J Natl Med Assoc*, 1973; 65 (5): 399-401
- Prasad, A. Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *Evidence-Based Ophthalmology*, 2008; 9 (4): 234-235
- Quinn, P.J., McCraw, B.M. Current status of toxoplasma and toxoplasmosis: a review. *Can Vet J*, 1972; 13 (11): 247-262
- Raeber, P.A., Berger, R., Biedermann, K., Billo, N., Extermann, P., et al. La prévention de la toxoplasmose congénitale en Suisse. Texte de consensus du Groupe de travail "Toxoplasmose congénitale" de l'Office fédéral de la santé publique.

Prevention of congenital toxoplasmosis in Switzerland. Consensus report of the study group "Congenital toxoplasmosis" of the federal public health office. *Schweiz Med Wochenschr Suppl*, 1995; 65: 113S-120S

Ricci, M., Pentimalli, H., Thaller, R., Ravà, L., Di Ciommo, V. Screening and prevention of congenital toxoplasmosis: an effectiveness study in a population with a high infection rate. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003; 14 (6): 398-403

Robert-Gangneux, F. It is not only the cat that did it: how to prevent and treat congenital toxoplasmosis. *J Infect*, 2014; 68 (Suppl 1): S125-S133

Robertson, J.S. Screening for toxoplasmosis. *Public Health*, 1990; 104 (3): 217

Robertson, P.W., Kertesz, V. Toxoplasmosis in Australia. *Med J Aust*, 1979; 2 (8): 430

Rorman, E., Zamir, C.S., Rilkis, I., Ben-David, H. Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod Toxicol*, 2006; 21 (4): 458-472

Rudin, C., Boubaker, K., Raeber, P.A., Vaudanx, B., Bucher, H.C., et al. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. *Swiss Med Wkly*, 2008; 138 (Suppl 168): 1-8

Sagmeister, M., Gessner, U., Kind, C., Horisberger, B. Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings auf kongenitale Toxoplasrose. *Schweiz Med Wochenschr Suppl*, 1995; 125 (Suppl 6S): 103S-112S

Saili, A., Jha, S., Madarkar, B. Prenatal Diagnosis. *Journal of Neonatology*, 2014; 28 (1): 28-32

Salmon, R.L. Screening for toxoplasma in pregnancy. *Lancet*, 1988; 2 (8619): 1085-1086

Sand, B.J., Shanedling, P.D. Tetragenes from Daraprim. *Am J Ophthalmol*, 1963; 56: 1011-1012

Scheibe, J., Schulz, K.R., Kupferschmidt, H.G. Klinische Gesichtspunkte der *Toxoplasma-Primoinfektion* in der Schwangerschaft. *Angew Parasitol*, 1988; 29 (2): 81-84

Schoenbaum, S.C. Specific problems in diagnosis, prevention, and management of congenital infections. *Clin Obstet Gynecol*, 1979; 22 (2): 321-328

Scott, R.J. Toxoplasmosis. *Trop Dis Bull*, 1978; 75 (9): 809-827

Seitz, H.M. Toxoplasrose-Screening: tu felix Austria? *Wien Klin Wochenschr*, 1997; 109 (16): 621-622

Sikes, R.K. Toxoplasmosis. *J Am Vet Med Assoc*, 1982; 180 (8): 857-859

Smith, N.C., Goulart, C., Hayward, J.A., Kupz, A., Miller, C.M., et al. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*, 2021; 51 (2-3): 95-121

Stagno, S. Toxoplasmosis. *Am J Nurs*, 1980; 80 (4): 720-722

Stahel, M. Infektionsscreening in der Geburtshilfe. *Gynakologe*, 2020; 53 (10): 689-697

Stillwaggon, E., Carrier, C.S., Sautter, M., McLeod, R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011; 5 (9): e1333

Stray-Pedersen, B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1992; 84: 23-31

Stricker, R., Sitavanc, R., Liassine, N., De Marval, F. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. *Swiss Med Wkly*, 2009; 139 (43-44): 643-644

- Tamma, P. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev*, 2007; 28 (12): 470-471
- Thalhammer, O. Therapie der Toxoplasmose. *Dtsch Med Wochenschr*, 1967; 92 (38): 1726-1727
- Thalhammer, O. Toxoplasmose und Schwangerschaft. Prophylaxe, Früherkennung und Therapie. *Zentralbl Gynakol*, 1983; 105 (16): 1086-1092
- Tsukinoki, R., Murakami, Y. Non-communicable disease epidemic: epidemiology in action (EuroEpi 2013 and NordicEpi 2013). *Eur J Epidemiol*, 2013; 28 (1): S1-S270
- Vanni, T., Ribeiro, R.A., Varella, I.S., Polanczyk, C.A., Fonseca, B.A.L., et al. Congenital toxoplasmosis: Public health policy concerns. *Braz J Infect Dis*, 2008; 12 (2): 107
- Villena, I., Quereux, C., Pinon, J.-M. Congenital toxoplasmosis: value of prenatal treatment with pyrimethamine-sulfadoxine combination. *Prenat Diagn*, 1998; 18 (7): 754-756
- Vimercati, A., Scioscia, M., Angelici, M.C., Nappi, L., Depalo, R., et al. Proposal of a model for prevention and treatment of congenital toxoplasmosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2006; 66 (4): 355-358
- Wallon, M., Peyron, F. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*, 2016; 62 (6): 811-812
- Werder, E., Krech, U., Baerlocher, K. Die diagnostischen Möglichkeiten bei kongenitalen Infektionen. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1971; 60 (24): 819-822
- Werner, H., Janitschke, K. Aktuelle Probleme der Toxoplasmose. *Z Allgemeinmed*, 1972; 48 (8): 374-376
- Wilken, H. Fetale Toxoplasmose - ein Dilemma? *Zentralbl Gynakol*, 1992; 114 (1): 3-5
- Wilson, C.B. Treatment of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*, 1990; 9 (9): 682-683
- Wilson-Davies, E.S.W., Aitken, C. When should the 'TORCH' study be requested? *Paediatr Child Health*, 2013; 23 (5): 226-228
- Wong, S.Y., Remington, J.S. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis*, 1994; 18 (6): 853-861
- Zare Mehrjardi, M. Prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *S Afr J Obstet Gynaecol*, 2018; 24 (1): 4-5
- Zigas, V., Benfante, R.J. Human toxoplasmosis: an evaluation of current progress. *Trop Geogr Med*, 1972; 24 (1): 1-6

Update vorhanden

- Paquet, C., Yudin, M.H. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013; 35 (1 eSuppl A): S1-S7

Anhang 2: Recherchestrategien

Recherche in INAHTA-HTA-Datenbank

Datum	25.08.20
Datenbank	HTA (https://database.inahta.org/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	toxoplasm* OR t gondii OR t. gondii	0

Update Recherche in INAHTA-HTA-Datenbank

Datum	02.07.21
Datenbank	HTA (https://database.inahta.org/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	0

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	toxoplasm* OR t gondii OR t. gondii / english OR german / 2020-2021	0

Recherche in PubMed

Datum	17.08.20
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1735

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	toxoplasm*[tw] OR t. gondii[tw]	30,623
2	pregnan*[tw] OR prenat*[tw] OR antenatal[tw] OR neonat*[tw] OR congenital[tw] OR maternal[tw] OR gestation*[tw]	1,638,273
3	#1 AND #2	6,628
4	early diagnosis[mesh:noexp]	26,594
5	early diagnosis[tiab] OR early diagnoses[tiab] OR early detection[tiab]	141,027
6	screen*[tiab]	758,395
7	mass screening[mesh:noexp]	103,603
8	serologic tests[mesh] OR serologic test*[tiab] OR maternal seroconversion[tw] OR antenatal screen*[tw] OR prenatal screen*[tw]	187,181
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1,087,636
10	#3 AND #9	1,568
11	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4,726,020
12	#10 NOT #11	1,468
13	(#12) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	1,105
14	Spiramycin*[tw] OR Pyrimethamin*[tw] OR Sulfadiazin*[tw] OR Sulfonamid*[tw] OR antiprotozoal agent*[tw] OR prenatal treatment*[tw] OR cure[tw] OR drug therap*[tw] OR prophylax*[tw] OR treatment outcome*[tw]	3,181,257
15	#3 AND #14	977
16	#15 NOT #11	920
17	(#16) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	630

Update Recherche in PubMed

Datum	01.07.21
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	65

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	toxoplasm*[tw] OR t. gondii[tw]	31,677
2	pregnan*[tw] OR prenat*[tw] OR antenatal[tw] OR neonat*[tw] OR congenital[tw] OR maternal[tw] OR gestation*[tw]	1,703,444
3	#1 AND #2	6,847
4	early diagnosis[mesh:noexp]	28,208
5	early diagnosis[tiab] OR early diagnoses[tiab] OR early detection[tiab]	152,902
6	screen*[tiab]	820,565
7	mass screening[mesh:noexp]	108,376
8	serologic tests[mesh] OR serologic test*[tiab] OR maternal seroconversion[tw] OR antenatal screen*[tw] OR prenatal screen*[tw]	189,805
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1,162,584
10	#3 AND #9	1,633
11	animals[mesh] NOT humans[mesh]	4,854,861
12	#10 NOT #11	1,529
13	((#12) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ("2020/07"[Date - Entry] : "2021"[Date - Entry])	58
14	Spiramycin*[tw] OR Pyrimethamin*[tw] OR Sulfadiazin*[tw] OR Sulfonamid*[tw] OR antiprotozoal agent*[tw] OR prenatal treatment*[tw] OR cure[tw] OR drug therap*[tw] OR prophylax*[tw] OR treatment outcome*[tw]	3,355,477
15	#3 AND #14	1,003
16	#15 NOT #11	943
17	((#16) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ("2020/07"[Date - Entry] : "2021"[Date - Entry])	15

Recherche in Cochrane

Datum	17.08.20
Datenbank(en)	CCRCT93, CDSR93 (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8 of 12, August 2020 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 8 of 12, August 2020
Anzahl potentiell relevanter Treffer	60

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	toxoplasm* OR t. gondii	291
2	pregnan* OR prenat* OR antenatal OR neonat* OR congenital OR maternal OR gestation*	103098
3	#1 AND #2	74
4	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only	504
5	(early diagnosis OR early diagnoses OR early detection):ti,ab	12392
6	screen*:ti,ab	66540
7	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	3064
8	serologic test* OR maternal seroconversion OR antenatal screen* OR prenatal screen*	2396
9	{or #4-#8}	78186
10	#3 AND #9 in Cochrane Reviews, Trials	24
11	Spiramycin* OR Pyrimethamin* OR Sulfadiazin* OR Sulfonamid* OR antiprotozoal agent* OR prenatal treatment* OR cure OR drug therap* OR prophylax* OR treatment outcome*	672698
12	#3 AND #11 in Cochrane Reviews, Trials	58

Update Recherche in Cochrane

Datum	02.07.21
Datenbank(en)	CCRCT93, CDSR93 (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7 of 12, July 2021 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 7 of 12, July 2021
Anzahl potentiell relevanter Treffer	8

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	toxoplasm* OR t. gondii	311
2	pregnan* OR prenat* OR antenatal OR neonat* OR congenital OR maternal OR gestation*	111329
3	#1 AND #2	79
4	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only	532
5	(early diagnosis OR early diagnoses OR early detection):ti,ab	13772
6	screen*:ti,ab	74642
7	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	3212
8	serologic test* OR maternal seroconversion OR antenatal screen* OR prenatal screen*	2609
9	{or #4-#8}	87446
10	#3 AND #9 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to Jul 2021, in Cochrane Reviews	2
11	#3 AND #9 with Publication Year from 2020 to 2021, in Trials	2
12	Spiramycin* OR Pyrimethamin* OR Sulfadiazin* OR Sulfonamid* OR antiprotozoal agent* OR prenatal treatment* OR cure OR drug therap* OR prophylax* OR treatment outcome*	725972
13	#3 AND #12 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to Jul 2021, in Cochrane Reviews	2
14	#3 AND #12 with Publication Year from 2020 to 2021, in Trials	4

Recherche in Ovid (Embase)

Datum	18.08.20
Datenbank(en)	https://ovidsp.tx.ovid.com/ Embase 1996 to 2020 Week 33
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1429

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(toxoplasm* or gondii).mp.	25541
2	(pregnan* or prenat* or antenatal or neonat* or congenital or maternal or gestation*).mp.	1411177
3	1 and 2	4978
4	early diagnosis/	101690
5	(early diagnosis or early diagnoses or early detection).tw.	172413
6	screen*.tw.	955398
7	mass screening/	40050
8	exp serologic tests/ or serologic test*.tw. or (maternal seroconversion or antenatal screen* or prenatal screen*).mp.	175542
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	1287395
10	3 and 9	1805
11	exp animals/ not exp humans/	3053915
12	10 not 11	1714
13	limit 12 to (english or german)	1479
14	(Spiramycin* or Pyrimethamin* or Sulfadiazin* or Sulfonamid* or antiprotozoal agent* or prenatal treatment* or cure or drug therap* or prophylax* or treatment outcome*).mp.	4273914
15	3 and 14	1287
16	15 not 11	1206
17	limit 16 to (english or german)	1024

Update Recherche in Ovid (Embase)

Datum	02.07.21
Datenbank(en)	https://ovidsp.tx.ovid.com/ Embase <1996 to 2021 Week 25>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	84

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(toxoplasm* or gondii).mp.	27335
2	(pregnan* or prenat* or antenatal or neonat* or congenital or maternal or gestation*).mp.	1508140
3	1 and 2	5316
4	early diagnosis/	107938
5	(early diagnosis or early diagnoses or early detection).tw.	188704
6	screen*.tw.	1041021
7	mass screening/	42510
8	exp serologic tests/ or serologic test*.tw. or (maternal seroconversion or antenatal screen* or prenatal screen*).mp.	188330
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	1398706
10	3 and 9	1921
11	exp animals/ not exp humans/	3222396
12	10 not 11	1816
13	limit 12 to ((english or german) and yr="2020 -Current")	138
14	(Spiramycin* or Pyrimethamin* or Sulfadiazin* or Sulfonamid* or antiprotozoal agent* or prenatal treatment* or cure or drug therap* or prophylax* or treatment outcome*).mp.	4574172
15	3 and 14	1356
16	15 not 11	1266
17	limit 16 to ((english or german) and yr="2020 -Current")	73