

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V05190328

Mistanke om toksoplasmose under graviditet

Mathilde Ørbæk¹, Anna Sophie L. Kjær¹, Henrik V. Nielsen², Morten Lebech³, Terese Katzenstein¹ & Anne-Mette Lebech¹

1) Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet, 2) Bakteriologisk, Mykologisk & Parasitologisk Specialdiagnostik, Statens Serum Institut, 3) Gynækologisk og Obstetrisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde

Ugeskr Læger 2020;182:V05190328

HOVEDBUDSKABER

- Hos gravide kvinder, der pådrager sig en primær toksoplasmose, er der risiko for vertikal smitte til fostret.
- Kongenit toksoplasmose er ofte asymptomatisk, men kan føre til intrauterin død, vækstretardering eller neurologiske skader.
- Antiparasitær behandling iværksat under graviditeten nedsætter graden af fosterskader.

Toksoplasmose er en parasitær sygdom forårsaget af parasitten *Toxoplasma gondii*. Smitte sker primært gennem ikke tilstrækkeligt opvarmede eller rengjorte fødevarer, og infektionen vil hos immunkompetente personer som oftest være asymptomatisk eller manifestere sig i form af feber og lymfadenitis [1, 2]. Ved primær infektion under graviditeten er der risiko for vertikal smitte [3]. Kongenit toksoplasmose kan føre til intrauterin død, vækstretardering, neurologiske skader og korioretinitis [4, 5]. Det estimeres, at der i Danmark årligt fødes 13-15 børn med kongenit toksoplasmose [6]. Nyere studier tyder på, at antiparasitær behandling iværksat under graviditeten begrænser fosterskaderne, men effekten på den vertikale smitte er ikke sikkert belyst [4, 7, 8].

Formålet med denne artikel er at redegøre for udredning og behandling af primær toksoplasmose hos gravide kvinder i Danmark.

TOKSOPLASMOSE

Der findes tre hovedgenotyper af *T. gondii* med forskellig virulens og udbredelse [9]. I Europa forekommer primært den mindre patogene type II, hvorimod andre genotyper, herunder genotype I, dominerer i Sydamerika og kan forårsage et mere aggressivt forløb med hyppige og alvorlige øjenskader hos smittede børn [10]. Kattefamilien er hovedvært for *T. gondii*, den kønnede formering foregår i tarmepitelet, og inficerede katte kan udskille oocyster i fæces [11]. På dage efter udskillelse sporuleres oocysterne og danner sporozoitte, som kan forblive infektiøse i op til flere år [2]. Indtages sporozoitte f.eks. via kontaminerede fødevarer, omdannes de til tachyzoitte. Tachyzoitte infiltrerer celler og væv og transformeres til bradyzoitte, som udgør det kroniske vævscystestadie, som er impermeabelt for behandling. Bradyzoitte kan reaktiveres og tilbagedannes til tachyzoitte efter indtagelse, eller hvis immunforsvaret svækkes [5, 11].

Human smitte med *T. gondii* kan ske fækalt-oralt via fødevarer, herunder kontaminerede rå grøntsager eller

ikkegennemstegt kød fra inficerede dyr [2, 12]. Smitte fra menneske til menneske sker transplacentalt fra mor til foster, men er også muligt ved blodtransfusion/organtransplantation [1, 2].



Transplacentalt smitte af foster med *Toxoplasma gondii*.

I Danmark estimeres det, at 27% af de gravide kvinder er *Toxoplasma*-specifik IgG-antistof positiv, foreneligt med, at de tidligere har haft toksoplasmose [6]. I Europa ses en faldende prævalens, hvorfor flere kvinder er i risiko for at få en primær infektion under graviditeten, hvilket medfører mulighed for føtal smitte [13]. Immunkompetente kvinder, der er inficeret før graviditeten, anses som hovedregel ikke for at være i risiko for reaktivering og vertikal smitte [9]. Symptomer på føtal infektion varierer fra abort, dødfødsel og skader i centralnervesystemet (hydrocefalus, mental retardering og epilepsi) til korioretinitis [1]. Det er vanskeligt at angive andelen af smittede børn, som udvikler kliniske tegn på infektion, da over 90% af de inficerede børn fødes uden symptomer [3, 11], og mange forbliver asymptomatiske. Tillige kan der senere opstå sygdomstegn, som ikke med sikkerhed kan relateres til kongenit infektion.

Risiko for smitte stiger med gestationsalderen fra ca. 6% i uge 13 til 72% i uge 36 [14]. Imidlertid er sandsynligheden for alvorlige fosterskader størst ved smitte tidligt i graviditeten, hvorimod fostre, der smittes senere, sædvanligvis fødes med latent infektion uden symptomer men med risiko for senere udvikling af korioretinitis (hos op til 85% af de smittede) [5, 11]. Risiko for både transmission og svære fosterskader er derfor størst ved smitte i uge 24-30 (10%) [14].

DIAGNOSTISK UDREDNING

Pga. den lave risiko for kongenit toksoplasmose anbefales universel prænatal screening ikke i Danmark [3]. Derudover ophørte den neonatale screening i 2007, da der ikke kunne dokumenteres effekt af behandling af subklinisk inficerede børn, hvor infektionen var blevet påvist efter fødslen [15].

Udredning for primær infektion med *T. gondii* hos gravide er kun indiceret hos kvinder med: 1) symptomer, som er forenelige med akut toksoplasmose (feber/lymfadenitis) og 2) fund ved UL af fostret forenelige med kongenit toksoplasmose (intrakranielle forkalkninger, mikro-/hydrocefalus, væksthæmning, hepatomegali, ascites og hydrops) [11, 16].

Toxoplasma gondii-serologi

Fund af *Toxoplasma*-specifikke IgG-antistoffer (serokonversion) bekræfter infektion, mens fravær af *Toxoplasma*-specifikke antistoffer ikke tyder på tidligere eller igangværende infektion, fraset i inkubationstiden ved nysmitte [12]. Ved serologiske undersøgelser er det svært at fastslå infektionstidspunktet, hvilket er afgørende for rådgivning og behandling af gravide [17]. *Toxoplasma*-specifikke IgM-antistoffer kan påvises 2-3 uger efter smitte, almindeligvis forsvinder de inden for måneder, men kan persistere i op til år efter infektion [2]. *Toxoplasma*-specifikke IgG-antistoffer vil typisk kunne detekteres 1-2 uger senere end *Toxoplasma*-specifikke IgM-antistoffer og påvises livslangt som tegn på immunitet [2]. Påvisning af *Toxoplasma*-specifik IgG alene er foreneligt med tidligere infektion [12]. Påvisning af *Toxoplasma*-specifik IgM alene kan være tegn på nylig infektion, men er som oftest hos gravide tegn på falsk positiv reaktion [18]. Hvis koncentrationen af *Toxoplasma*-specifikke IgG-antistoffer er lav samtidig med at der påvises *Toxoplasma*-specifikke IgM-antistoffer, kan det dreje sig om nylig infektion [2]. I disse tilfælde suppleres der med aviditetsanalyse af *Toxoplasma*-IgG. Lavavide IgG-antistoffer ses i månederne efter akut infektion og i op til år hos nogle personer, mens tilstedeværelsen af højvade antistoffer påviser smitte mere end 3-4 måneder før prøvetagning [2, 18]. Igangværende infektion understøttes af serokonversion eller signifikant *Toxoplasma*-IgG-titerstigning, målt med min. 2-3 ugers interval, kombineret med positive IgM-antistoffer og lavavide IgG-antistoffer [2, 19, 20].

Fostervandsdiagnostik

Realtid-polymerasekædereaktion (PCR) for *T. gondii*-DNA i fostervandsprøver har høj sensitivitet (92%) og specificitet (100%) til diagnosticeringen af kongenit toksoplasmose [21]. Pga. risikoen for falsk negativt resultat bør fostervandsprøven først foretages efter 18 fulde uger og tidligst fire uger efter mistanke om smitte [11, 22, 23]. Påvisning af *T. gondii*-DNA i fostervand indikerer kongenit toksoplasmose. Et negativt resultat udelukker derimod ikke med sikkerhed infektion [1, 2].

ANTIPARASITÆR BEHANDLING

Hvis serologien understøtter mistanken om akut toksoplasmose, påbegyndes der behandling i forsøg på at reducere risikoen for mor til foster-transmission af toksoplasmose og begrænse udviklingen af neurologiske skader hos fostret.

Mor til foster transmission

Effekten af prænatal behandling på vertikal smitte er omdiskuteret [8, 24, 25]. I observationsstudier har man rapporteret om en nedsat risiko [26], men der foreligger ingen randomiserede kliniske studier, hvor man har påvist signifikant effekt, og der hersker tvivl om, hvorvidt den rapporterede reduktion er betinget af forskelle i gestationsalder ved smittetidspunktet [5, 24]. Forekomsten af føtal smitte kan formentlig reduceres inden for en snæver tidsramme [4]. I en metaanalyse blev det konkluderet, at behandling, som var påbegyndt inden for tre uger efter serokonvertering, halverede risikoen for vertikal smitte sammenlignet med behandling, som blev iværksat efter otte uger [8]. Data er muligvis influeret af, at kvinder som regel ikke sættes i behandling, hvis diagnosen stilles lang tid efter serokonvertering eller kort tid før fødslen [8]. Dette, sammenholdt med at tachyzoiter antages at blive overført transplacentalt inden for 3-10 dage efter smitte og inden serologisk respons, gør, at effekten af behandling på vertikal smitte efter serokonvertering vurderes som værende lav [12, 27].

Neurologiske skader

Behandling kan begrænse alvorlige neurologiske skader hos fostret. I et studie med 293 inficerede fostre blev det estimeret, at prænatal behandling reducerede risikoen for død eller alvorlig neurologisk skade med 76%

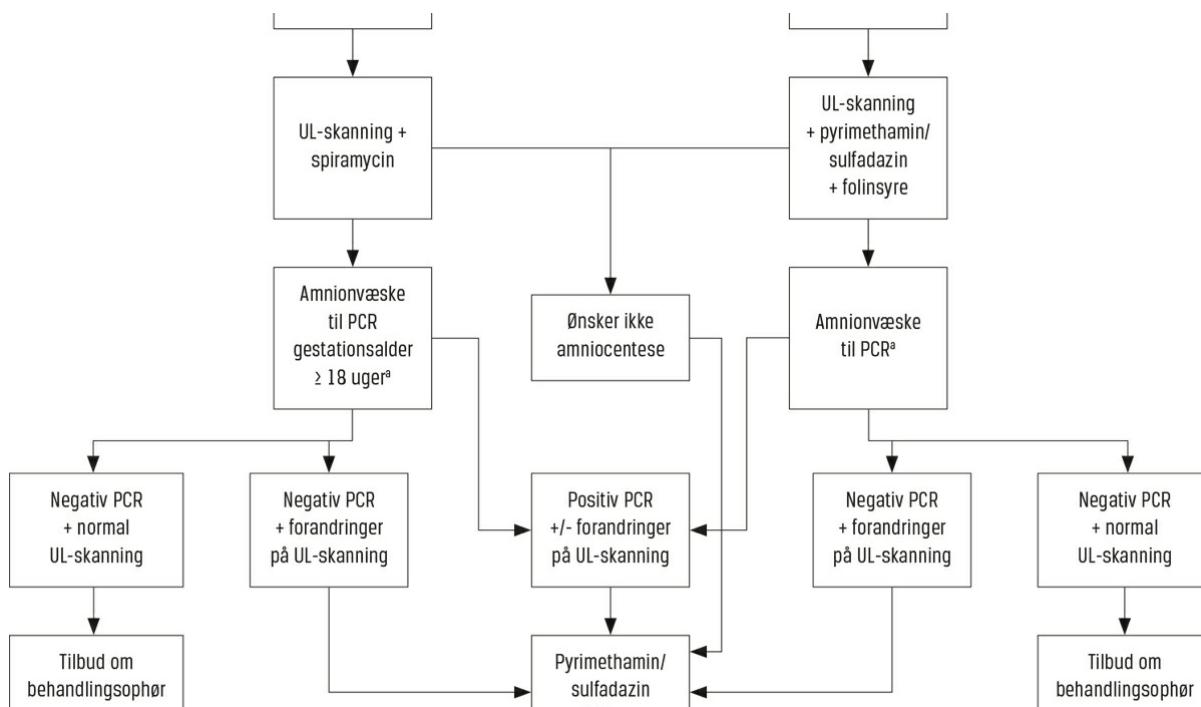
(oddsratio (OR): 0,24; 95% konfidens-interval (KI): 0,07-0,71) [28].

Behandling

Til behandling af kongenit toksoplasmose anvendes spiramycin (1g × 3) eller pyrimethamin (50 mg × 1) i kombination med sulfadiazin (4 g fordelt over 2-4 doser) (+ leucovorin/folinsyre 10 mg × 1). Valget af præparat afhænger af gestationsalder og diagnostiske fund.

Spiramycin er et makrolid, der modsat pyrimethamin-sulfadiazin ikke er teratogent og derfor kan anvendes i hele graviditeten. Det akkumuleres i placenta, men trænger ikke igennem til fostret. Effekten på den føtale infektion er sparsom, men spiramycinbehandling iværksættes i et forsøg på at reducere den vertikale smitte af toksoplasmose, om end det ikke er sikkert belyst, at der er en effekt [7, 8, 26].

Pyrimethamin-sulfadiazin er to folinsyreantagonister med synergetisk effekt, og de passerer placenta [4]. I et randomiseret fransk studie fandt man, at pyrimethamin-sulfadiazin sammenlignet med spiramycin tydede på lavere føtal smitte: 18,5% mod 30%, OR: 0,53 (95% KI: 0,23-1,22), ligesom der blev set færre føtale cerebrale anomalier på UL-skanning: 0/74 mod 6/70 [4]. Idet pyrimethamin-sulfadiazin kan være teratogent, frarådes det anvendt før 18 gestationsuger. Pga. risiko for maternel knoglemarvssuppression anbefales ugentlig blodprøvekontrol under behandlingen [12].



Som foreslået i algoritmen i **Figur 1** anbefales følgende til udredning og behandling af gravide kvinder med toksoplasmose: Kvinder med fostre på gestationsalder < 18 uger med serologisk respons, som er foreneligt med akut toksoplasmose tilbydes behandling med spiramycin og yderligere diagnostisk afklaring med fostervandsanalyse og UL-skanning. Ved positiv PCR skiftes til pyrimethamin-sulfadiazin-behandling i resten af graviditeten.

Kvinder med fostre på gestationsalder ≥ 18 uger, hos hvem der er serologisk mistanke om nylig toksoplasmoseinfektion, anbefales behandling med pyrimethamin-sulfadiazin, indtil den endelige diagnose foreligger.

Hvis der findes både negativ PCR af fostervand og normal UL-skanning af fostret, kan den antiparasitære

behandling seponeres. På nogle centre opretholder man behandling med spiramycin i resten af graviditeten, da en negativ PCR ikke med sikkerhed udelukker kongenit toksoplasmose, og placenta i teorien kan være inficeret, uden at parasitten har nået fostret endnu [12, 22]. Ved påvist føtal infektion og fund af betydende fosterskader ved UL-skanning bør kvinden informeres om muligheden for abort.

Algoritmen er baseret på de nyeste data. Som anført er det ikke sikkert belyst, om prænatal behandling reelt reducerer risikoen for føtal smitte og øjenskader [4, 8, 25], men det er påvist, at den kan begrænse alvorlige neurologiske skader [28]. Behandling af toksoplasmose i graviditeten er en specialisopgave, der varetages i et samarbejde mellem infektionsmedicinere, obstetrikere og kliniske mikrobiologer. Der bør altid foretages en individuel vurdering i samråd med den gravide kvinde.

OPFØLGNING EFTER FØDSLEN

Alle børn, som man formoder har haft toksoplasmose i fostertilstanden, og som har fået behandling, bør efter fødslen undersøges af en pædiater. Endelig diagnose sker ved påvisning af *Toxoplasma*-IgA- og/eller IgM-antistoffer i serum fra barnet eller ved immunblot, hvor der skelnes mellem maternelt overførte *Toxoplasma*-specifikke IgG-antistoffer og antistoffer produceret af barnet som udtryk for kongenit infektion. Alternativt følges barnet med regelmæssig analyse af *Toxoplasma*-specifikke IgG-antistoffer. Hvis IgG-antistoffer persisterer ved etårsalderen, anses det som bevis på kongenit smitte [2, 19].

FOREBYGGELSE

Gravide kvinder bør være opmærksomme på håndteringen af råt kød, undgå rå skaldyr og kun indtage gennemstegt (≥ 66 C) eller dybfrossent (-12 C i ≥ 24 timer) kød. Grøntsager/frugt skal vaskes omhyggeligt, og havearbejde foretages med handsker. Kattebakker bør tømmes dagligt og af andre end den gravide [2, 27].

KONKLUSION

Gravide kvinder, der pådrager sig en primær infektion med toksoplasmose under graviditeten, er i risiko for at smitte fostret. Smitterisikoen stiger med gestationsalderen, men sværhedsgraden af sygdom hos fostret er størst ved smitte tidligt i graviditeten, hvor smitte kan føre til alvorlige neurologiske komplikationer og fosterdød. Antiparasitær behandling kan begrænse graden af neurologiske fosterskader. Gravide, hos hvem der er serologisk mistanke om primær infektion, anbefales at starte behandling, før den endelige diagnose er stillet. Valget af behandling afhænger af gestationsalder og påvisning af *T. gondii*-DNA i fostervand og vil være enten spiramycin (gestationsalder < 18 uger) eller pyrimethamin-sulfadiazin (+folinsyre) (gestationsalder ≥ 18 uger/positiv PCR). Da infektionen som oftest er asymptomatisk, og rutinemæssig screening ikke foretages i Danmark, er det essentielt at få mistanke om primær toksoplasmose hos gravide kvinder.

KORRESPONDANCE: Mathilde Ørbæk. E-mail: mathilde.daniele.oerbaek.thalund@regionh.dk

ANTAGET: 4. marts 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. april 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Tak til følgende medlemmer af PARASIT-arbejdsgruppen under Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi for gennemlæsning og forslag til manuskriptet: Pikka Jokelainen, Statens Serum Institut; Marianne Kragh Thomsen, Institut for Klinisk

Medicin – Klinisk Mikrobiologi, Aarhus Universitet; Thøger Gorm Jensen, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og Lene Nielsen, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.

RETTELSE: Den 21. januar 2022, er der første sætning i afsnittet "Behandling" ændret fra "Til behandling af kongenit toksoplasmose anvendes spiramycin (1g × 3) eller pyrimethamin (25 mg × 1) i kombination med sulfadiazin (4 g fordelt over 2-4 doser) (+ leucovorin/folinsyre 10 mg × 1)." til "Til behandling af kongenit toksoplasmose anvendes spiramycin (1g × 3) eller pyrimethamin (50 mg × 1) i kombination med sulfadiazin (4 g fordelt over 2-4 doser) (+ leucovorin/folinsyre 10 mg × 1)."

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Suspected toxoplasmosis in pregnancy

Ugeskr Læger 2020;182:V05190328

Mathilde Ørbæk, Anna Sophie L. Kjær, Henrik V. Nielsen, Morten Lebech, Terese Katzenstein & Anne-Mette Lebech:

Primary infection with *Toxoplasma gondii* in pregnant women can lead to vertical transmission of the parasites resulting in congenital toxoplasmosis. The frequency of foetal infection increases with gestational age at maternal infection, but the risk of developing clinical sequelae decreases. Data on antiparasitic treatment suggest, that maternal treatment reduces the risk of serious neurological sequelae or death in congenitally infected offspring. Aspects of diagnosis and antimicrobial treatment of *T. gondii* infection during pregnancy are summarised in this review.

LITTERATUR

1. Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:315-9.
2. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:264-96.
3. Lebech M, Andersen O, Christensen NC et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999;353:1834-7.
4. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:386.e1-386.e9.
5. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-76.
6. Nissen J, Jokelainen P, Stensvold CR et al. The disease burden of congenital toxoplasmosis in Denmark, 2014. *PLoS One* 2017;12:e0178282.
7. Wei HX, Wei SS, Lindsay DS et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of anti-toxoplasma gondii medicines in humans. *PLoS one* 2015;10:e0138204.
8. Thiebaut R, Leproust S, Chene G et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-22.
9. Boothroyd JC, Grigg ME. Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease? *Curr Opin Microbiol* 2002;5:438-42.
10. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:e277.
11. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40:e687-e93.
12. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554-66.
13. Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D et al. Congenital toxoplasmosis in France and the United States: one parasite, two

- diverging approaches. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005222.
14. Dunn D, Wallon M, Peyron F et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829-33.
 15. Roser D, Nielsen HV, Petersen E et al. Congenital toxoplasmosis – a report on the Danish neonatal screening programme 1999-2007. *J Inherited Metab Dis* 2010;33(suppl 2):S241-S247.
 16. Anbefalinger for svangreomsorgen. Sundhedsstyrelsen, 2013. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~media/C18BD8F183104A8384F80B73B155826D.ashx> (20. mar 2019).
 17. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM et al. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:799-805.
 18. Tomasoni LR, Messina G, Genco F et al. Risk of congenital toxoplasmosis in women with low or indeterminate anti-toxoplasma IgG avidity index in the first trimester of pregnancy: an observational retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:761.e9-761.
 19. *Toxoplasma gondii* antistof (IgG, IgM, evt. IgA), udvidet (R-nr. 380): Statens Serum Institut, 2019. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/t/380> (20. mar 2019).
 20. *Toxoplasma gondii* (DNA) (R-nr. 083): Statens Serum Institut, 2019. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/t/083> (20. marts 2019).
 21. Wallon M, Franck J, Thulliez P et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010;115:727-33.
 22. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L et al. Performance of polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0149938.
 23. Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical proceduress in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:611-27.
 24. Wallon M, Liou C, Garner P et al. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4.
 25. Gras L, Wallon M, Pollak A et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005;94:1721-31.
 26. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1974;290:1110-6.
 27. Gilbert R, Petersen E. Toxoplasmosis and pregnancy. I: Simpson L, Weller P, red. UpToDate, 2019. www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-and-pregnancy 2019 (20. mar 2019).
 28. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 2010;7:e100351.