

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung VII, Tropenmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. G. Kremsner

**Importierte Parasitosen
bei Kindern in Deutschland**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kaija Diana Debus, geb. Estorf
aus
Braunschweig
2011**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bialek

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. P. Grobusch

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| I Einleitung | 6 |
| 1 Einführung in die Thematik | 6 |
| 2 Aufgaben und Zielsetzung | 7 |
| II Material und Methoden | 10 |
| 1 Die ESPED | 10 |
| 2 Prinzip der Datenerhebung | 10 |
| 3 Datenerhebungsbogen | 10 |
| 4 Auswahlkriterien | 15 |
| 5 Datenauswertung | 16 |
| 6 Statistische Methoden | 16 |
| III Ergebnisse | 17 |
| 1 Studienumfang | 17 |
| 2 Malaria | 17 |
| 2.1 Allgemeines | 17 |
| 2.2 Einteilung der Kinder in 3 Gruppen | 18 |
| 2.3 Epidemiologische Daten | 18 |
| 2.4 Malariaform | 22 |
| 2.5 Anamnestic Angaben | 23 |
| 2.6 Prävention | 25 |
| 2.7 Symptome bei Vorstellung | 27 |
| 2.8 Diagnostik | 33 |
| 2.9 Krankheitsverlauf | 39 |
| 2.10 Therapie und Nebenwirkungen | 41 |
| 2.11 Parasitenkonzentrationen nach 48 h und Parasitenfreiheit | 44 |
| 2.12 Dauer des Krankenhausaufenthaltes | 45 |
| 2.13 Nachuntersuchungen | 45 |
| 2.14 Vergleich der anonymisierten Meldungen mit Meldungen nach dem Infektionsschutzgesetz | 45 |
| 2.15 Konnatale Malaria | 48 |
| 2.16 Klinische Malaria bei Kindern bis 14 Jahre | 49 |
| 2.17 Malaria bei Jugendlichen > 14 Jahre | 53 |
| 2.18 Klinische Malaria bei Jugendlichen | 55 |
| 3 Schistosomiasis | 56 |
| Fall 1 | 57 |
| Fall 2 | 57 |
| Fall 3 | 57 |
| Fall 4 | 58 |
| Zusammenfassung Schistosomiasis | 58 |
| 4 Viszerale Leishmaniasis | 59 |
| Fall 1 | 59 |
| Fall 2 | 59 |
| Fall 3 | 60 |
| Zusammenfassung viszerale Leishmaniasis | 61 |

| | |
|--|------------|
| IV Diskussion | 62 |
| 1 Vollständigkeit | 62 |
| 2 Malaria | 62 |
| 2.1 Häufigkeit der importierten Malaria pro Jahr | 64 |
| 2.2 Anteil der Bevölkerung mit Migrationshintergrund und mögliche Ursachen | 65 |
| 2.3 Reiseberatung und Zielgruppe | 68 |
| 2.4 Änderung der DTG-Empfehlung zur Malariaprophylaxe | 70 |
| 2.5 Expositionsprophylaxe | 71 |
| 2.6 Alters- und Geschlechtsverteilung | 71 |
| 2.7 Einschätzung der von der WHO ausgesprochenen Reiseempfehlungen für Kleinkinder | 72 |
| 2.8 Symptome und Krankheitsverläufe | 73 |
| 2.9 Parasitologische Diagnostik und Parasitenkonzentration | 78 |
| 2.10 Hämatologische Laborparameter | 79 |
| 2.11 Infektionsgebiet und Malariaform | 81 |
| 2.12 Aufenthaltsdauer | 83 |
| 2.13 Therapie- und Nebenwirkungen | 83 |
| 2.14 Konnatale Malaria | 87 |
| 2.15 Malaria bei Jugendlichen | 88 |
| 3 Schistosomiasis | 90 |
| Umfang und Einordnung der 4 gemeldeten Kinder | 90 |
| 4 Viszerale Leishmaniasis | 92 |
| Umfang und Einordnung der 3 gemeldeten Kinder | 92 |
| 5 Schlußfolgerungen | 94 |
| V Zusammenfassung | 98 |
| VI Literaturverzeichnis | 103 |
| Anlage | 108 |
| 1 Grundlagen | 108 |
| 2 Datenerhebungsbogen | 117 |
| 3 Informationen zur Grafikerstellung am Beispiel einer Mehrflächengrafik vom Typ der Abb. 5 | 121 |
| Abkürzungsverzeichnis | 124 |
| Danksagung | 126 |
| Lebenslauf | 129 |

I Einleitung

1 Einführung in die Thematik

Importierte Parasitosen sind in hierfür endemischen Gebieten erworbene Erkrankungen, die in nicht endemischen Regionen diagnostiziert und therapiert werden. Der Import parasitärer Tropenerkrankungen nach Deutschland und ins übrige Europa hat in den letzten Jahrzehnten mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Im Allgemeinen wird hierfür die zunehmende Globalisierung verantwortlich gemacht. Schätzungen zufolge haben am Ende des 20. Jahrhunderts 150 Mio. Menschen außerhalb ihres Geburtslandes gelebt (65). Für Deutschland liegt der Anteil der ausländischen Bevölkerung bei 8,8% im Jahr 2004 und hat sich gegenüber 1991 um 1,2 Mio. Einwohner erhöht. 2004 haben 1 073 000 Kinder unter 15 Jahre mit ausländischer Staatsangehörigkeit in Deutschland gelebt (71). Ein großer und steigender Anteil der nach Europa und hier insbesondere nach Deutschland importierten Tropenerkrankungen wird bei Immigranten oder ehemals Immigrierten, die im Rahmen von Verwandtenbesuchen (visiting friends and relatives (VFR)) im Heimatland die Erkrankungen erwerben, diagnostiziert. Neben dem hohen Anteil an Kindern aus tropischen und subtropischen Endemiegebieten betreffen die zunehmenden Migrationsbewegungen aber auch deutsche Kinder. Zunehmender Ferntourismus und die mit der Globalisierung einhergehende Verlagerung von Arbeitsplätzen der Eltern in Endemiegebiete führen bei deutschen Kindern zu einem erhöhten Infektionsrisiko. In Deutschland wurde z.B. die Anzahl der im Jahr 1972 unternommenen Urlaubsreisen (>5 Tage) auf 24,8 Mio. geschätzt, im Jahre 2002 war diese Zahl auf 63,1 Mio. gestiegen. An 13,9 Mio. dieser Reisen waren Kinder unter 14 Jahren beteiligt und mehr als 158 000 Reisen führten in mögliche Endemiegebiete für Tropenkrankheiten (26).

Diese Arbeit widmet sich den drei wichtigsten Parasitosen, der Malaria, der Schistosomiasis und der viszeralen Leishmaniasis. Alle drei Parasitosen können potenziell tödlich verlaufen und können mit einer langjährigen Morbidität einhergehen. (Die ausführliche Darstellung der Erkrankungen findet sich in der Anlage). Da, mit Ausnahme der Malaria, parasitäre Erkrankungen in Deutschland nicht meldepflichtig sind, liegen zu Schistosomiasis und viszeraler

Leishmaniasis bislang keine Inzidenzen vor. Nach dem seit dem 01.01.2001 geltenden Infektionsschutzgesetz werden dem Robert Koch Institut (RKI) Infektionen mit Plasmodien spp. gemeldet, jedoch nicht die Malariafälle, so dass es keine Erhebung der tatsächlichen Inzidenz der Malaria bei Kindern in Deutschland gibt. Genauso wenig ist die ethnische Herkunft dieser Kinder bekannt. Diese Erhebung könnte eine Grundlage für künftige Nachsorgeprogramme tropenreisender Kinder, für Planung europäischer Diagnostik- und Therapiestudien sowie für die Weiterentwicklung tropen- und reisemedizinischer Fortbildungen von Pädiatern darstellen. Neben der Bestandsaufnahme der Inzidenz der Parasitosen sollen auch Patientenklientel, Risikogebiete, Präventionsnutzung, Symptome, Diagnostik, Krankheitsverlauf und Therapie erfasst werden.

2 Aufgaben und Zielsetzung

Inzidenz

Die in der Einleitung geschilderte Entwicklung verdeutlicht das potenziell steigende Infektionsrisiko parasitärer Tropenerkrankungen von Kindern in Deutschland. Ob mit diesem zunehmenden Infektionsrisiko auch die Inzidenz der nach Deutschland importierten parasitären Tropenerkrankungen bei Kindern zunimmt, soll, bei derzeit beschränkter Datenlage für importierte Parasitosen im Kindesalter, mit Hilfe dieser Arbeit untersucht werden. Zudem hat zum Juli 2001 die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit e.V. (DTG) ihre jährlichen Empfehlungen zur Malariaphylaxe erheblich geändert. Für Länder in Asien und Südamerika wird an Stelle einer kontinuierlichen Chemoprophylaxe nur noch die Mitnahme eines Notfallmedikamentes, was beim Auftreten einer mit Malaria zu vereinbarenden Symptomatik eingenommen werden sollte, empfohlen. Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, eine aus diesen geänderten Empfehlungen möglicherweise resultierende Inzidenzzunahme zu erkennen und ein Entgegenwirken zu ermöglichen.

Herkunft und Unterschiede der malariakranken Kinder in Deutschland

Europaweit wird die Malaria vorwiegend von Immigranten und Kindern aus Immigrantenfamilien importiert. Ob dies auch für Deutschland gilt, soll mittels der Studie untersucht werden. Da hierzu bislang keine Daten vorliegen, dient die

Studie diesbezüglich der Bestandsaufnahme, um in folgenden Jahren ggf. Änderungen aufzeigen und diskutieren zu können. Die Herkunft der Kinder ist unter folgenden Gesichtspunkten von Bedeutung:

Studien zu Malaria bei Kindern aus Endemiegebieten liegen in großer Zahl vor. Die Erkrankung bei diesen Kindern scheint nahezu vollständig erforscht und begriffen. Es gibt jedoch keine Studien zu kaukasischen Kindern mit Malaria. Diese Arbeit soll diesbezügliche Daten erfassen und mögliche Unterschiede der Malaria zwischen kaukasischen und Kindern anderer ethnischer Zugehörigkeit aufzeigen. Hierbei könnten unter anderem die Semiimmunität der Immigrantenkinder oder ethnische Unterschiede eine Rolle spielen. Vorstellbar wären z.B. Unterschiede bei Symptomen, Laborparametern, Krankheitsausprägung und Krankheitsverlauf. Möglicherweise können aber auch Unterschiede im Risikoverhalten herausgearbeitet oder Risikofaktoren identifiziert werden, die ggf. Veränderungen der Präventions- und Prophylaxestrategien erforderlich machen und/oder Schwerpunkte bei bestimmten Kindern setzen helfen können, um eine optimale Betreuung der Kinder zu gewährleisten. Vor geschildertem Hintergrund soll in dieser Studie eine ethnische Unterteilung der an Malaria erkrankten Kinder in Deutschland vorgenommen werden.

Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Die WHO empfiehlt Reisen mit Säuglingen und Kleinkindern unter 3 Jahren zu unterlassen, da diese Kinder stark gefährdet sind, schwere Malariaverläufe zu entwickeln. Wie diese Empfehlung für kaukasische Kinder, zu denen keine Daten wie Risikoverhalten und/oder Krankheitsverlauf vorliegen, einzuordnen ist, soll mittels dieser Studie untersucht werden.

Werden Parasitosen, insbesondere die Malaria, bei Kindern in Deutschland rechtzeitig entdeckt?

Um komplizierte Verläufe der Malaria zu vermeiden, ist nach Beginn erster Symptome eine schnelle Diagnose mit adäquater Therapie zu erzielen. Hohe Parasitenkonzentrationen und schwerwiegende Organmanifestationen können so vermieden werden. Es soll mittels der Daten evaluiert werden, ob in deut-

schen Kinderkliniken die Diagnose bei relativ seltenem Krankheitsvorkommen rechtzeitig gestellt wird.

Gibt es Abweichungen von internationalen und nationalen Therapieempfehlungen zu den untersuchten Parasitosen bei Kindern in Deutschland?

Für Deutschland liegen von der DTG Therapieleitlinien vor, die je nach Plasmodienart und Resistenzlage des entsprechenden Infektionsgebietes unterschiedlich ausfallen. Die Therapieempfehlungen richten sich nach Wirksamkeit, Nebenwirkungsrate und entsprechender Zulassung des Medikamentes in Deutschland. Die Möglichkeit der antiparasitären Therapie ist jedoch breiter, so dass es international ggf. andere, genauso wirksame Therapieempfehlungen gibt. Weitere Therapiemöglichkeiten sollen in dieser Studie aufgezeigt und diskutiert werden.

Treten bei der medikamentösen Therapie häufiger als bislang angenommen, unerwünschte Nebenwirkungen bei Kindern, insbesondere Kaukasieren, in Deutschland auf?

Die in Deutschland zur Anwendung kommenden antiparasitären Medikamente wurden ausnahmslos bei Kindern in Endemiegebieten erprobt. Ob diese Medikamente auch von kaukasischen Kindern in gleichem Maße vertragen werden, soll mittels dieser Studie evaluiert werden. Zulassungen für Deutschland sind zudem vor diesem Hintergrund schwierig, wären jedoch, bei nur wenig zur Verfügung stehenden Medikamenten, wünschenswert.

II Material und Methoden

1 Die ESPED

Die Daten wurden vom 01. Juli 2001 bis zum 30. Juni 2003 von der ESPED erworben. Die ESPED ist die **Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen** in **Deutschland**. Sie wurde im Juli 1992 gegründet, um bundesweit Daten zu stationär behandelten Kindern und Jugendlichen mit seltenen Erkrankungen zu sammeln. Die ESPED ist der Forschungsstelle für Pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin angegliedert und hat ihren Sitz an der Universitäts-Kinderklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ziele der ESPED sind die Bestimmung von Inzidenzen seltener Krankheiten, die Beantwortung therapeutischer Fragen, die Ursachenforschung seltener Krankheiten, die Überprüfung der Wirksamkeit von Präventionsstrategien sowie die Überprüfung der Wirksamkeit spezifischer Therapien bei Kindern (www.esped.uni-duesseldorf.de).

2 Prinzip der Datenerhebungen

Zu Beginn einer jeden neuen Erhebung erhalten alle möglichen Melder ein sogenanntes Exposé mit einer Übersicht der Ziele der Erhebung, der wissenschaftlichen Fragestellung sowie wichtigen Hintergrundinformationen vom verantwortlichen Studienleiter. Den bundesweit beteiligten Kinderkliniken und Abteilungen für Kinderheilkunde in Krankenhäusern (2001 z.B. 456 Kliniken) werden jeden Monat Meldekarten mit Feldern der 12-13 parallel laufenden Studien vom ESPED-Büro zugesandt. Die Angeschriebenen werden gebeten, die Anzahl der jeweils beobachteten Krankheitsfälle einzutragen und die Karten zurück zu senden. Bei Anzeige von Krankheitsfällen werden dem Melder Erhebungsbögen zugesandt, mit der Bitte um komplette Beantwortung der Fragen und Rücksendung. Melder sind die Chefärztinnen/-ärzte respektive von ihnen benannte Ober- und Assistenzärztinnen/-ärzte.

3 Datenerhebungsbogen

Der Erhebungsbogen wurde für die im Kindesalter nach Deutschland importierten parasitären Tropenerkrankungen Malaria, Schistosomiasis und viszerale Leishmaniasis konzipiert. Der Bogen wurde in vier Abschnitte unterteilt, um all-

gemeine Angaben zum Patienten, Reiseanamnese, Präventionsverhalten, Symptome sowie Diagnostik und Therapie der drei Erkrankungen zu erfassen (vgl. Anlage).

Allgemeiner Datensatz Alle Daten wurden anonymisiert erhoben. Zur Identifizierung der Einzelfälle wurden Initialen des Vor- und Nachnamens, Geschlecht, Geburtsmonat und -jahr sowie Herkunftsland bzw. Nationalität der erkrankten Kinder und beider Eltern erfasst.

Das Alter der gemeldeten Kindern wurde gerundet, d.h. ein Kind mit 7 6/12 Jahren wurde als 7-jähriges, ein Kind mit 7 7/12 Jahren als 8-jähriges Kind in die Auswertung eingebracht.

Reiseanamnese Das Reiseland bzw. die -länder wurden ermittelt. Es wurde gebeten, eine der vorgegebenen Möglichkeiten zur Reiseart anzukreuzen, nämlich: Immigration nach Deutschland, Besuch von Verwandten, Urlaub und hier im Speziellen Rucksackreise oder mitreisendes Kind bei einem Arbeitsaufenthalt der Eltern in einem Endemiegebiet. Es wurden Angaben zur Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet, zum Zeitraum von Reiseende bis zum Auftreten erster Symptome sowie zum Zeitraum von ersten Symptomen bis zur Diagnose erfragt.

Symptome Für die Erfassung typischer und unspezifischer Symptome, die bei einer der drei Parasitosen bei deutschen oder ausländischen Kindern auftraten, wurden die Symptome ermittelt, die zur Vorstellung bei einem Arzt führten. Typische Symptome und klinische Befunde waren im Fragebogen vorgegeben, anzukreuzen und gegebenenfalls zu ergänzen. Aufgeführt waren einerseits Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung und Nahrungsverweigerung und andererseits Fieber (ohne Angabe der anzuwendenden Messmethode), Blut im Stuhl, Erbrechen, Schüttelfrost, Apathie/Somnolenz, Krampfanfälle, Dyspnoe, Anämie, Ikterus, Blutungsneigung, Hepato-/Splénomegalie (palpatorisch oder sonografisch gesichert), abdominelle Be-

schwerden, Hämaturie, Eosinophilie, Hypergammaglobulinämie, Panzytopenie und Aszitis.

In weiteren Abschnitten des Fragebogens wurden spezifische Daten zu jeweils einer der drei Parasitosen erhoben. Eine Zuordnung und das jeweilige Ausfüllen entsprechender Angaben wurde erbeten.

Malaria

Prävention Es wurde erfragt, ob im Vorfeld der Reise eine Reiseberatung und wenn ja durch wen durchgeführt wurde. Hierbei interessierten insbesondere die ärztlichen Empfehlungen zur Expositions-, Chemoprophylaxe und Stand-by-Therapie sowie die Realisierung dieser Empfehlungen durch die beratenen Kinder bzw. deren Eltern.

Diagnostik Es wurden die angewandten diagnostischen Methoden und deren Ergebnisse ermittelt. Neben den jeweils anzukreuzenden Möglichkeiten Dicker Tropfen, Mikrohämatokritanreicherung, Immundiagnostik oder Schnelltest war auch die im Blutaussstrich bestimmte Spezies (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* oder *Plasmodium malariae*) mittels Ankreuzung zu dokumentieren. Die Parasitenkonzentration pro μl oder in ‰ der Erythrozyten wurde erfragt, ebenso wie die Erythrozyten-, Thrombozyten- und Haptoglobinkonzentrationen und die des C-reaktiven Proteins im Blut.

Einteilung der Malaria tropica Bei Diagnose einer Malaria tropica war entsprechend der von der WHO aufgestellten Kriterien eine Unterteilung in unkomplizierte und komplizierte Krankheitsverläufe vorzunehmen. Im Einzelnen wurden folgende Kriterien durch Ankreuzung erfragt:

- Schwere normozytäre Anämie (Hb<5 g/dl oder Hämatokrit<15%)
- Azidose (pH<7,25 oder Bikarbonatkonzentration<15%)
- Lungenödem oder akutes Atemnotsyndrom
- Hypoglykämie (<40 mg/dl)
- Niereninsuffizienz (Kreatininkonzentration>3 mg/dl)

- Schocksymptomatik
- Gerinnungsstörungen (Spontanblutungen oder makroskopische Hämoglobinurie)
- Ikterus (Bilirubin>3 mg/dl)
- Hyperparasitämie (>5% der Erythrozyten mit Parasiten oder >250 000 Parasiten/ μ l)
- Hyperpyrexie (rektal \geq 40°C)
- Zerebrale Malaria (Glasgow Coma Scale \leq 2)

Therapie Die eingesetzten Medikamente wurden in ihrer Dosierung und Anwendungsdauer erfragt. Des Weiteren waren das Auftreten und die entsprechende Therapie von Krampfanfällen, die Gabe von Bluttransfusionen bei Anämie, eine Beatmungsnotwendigkeit sowie hierüber hinausgehende Behandlungen anzugeben.

Plasmodienkonzentration im Verlauf Die Effizienz der Therapie oder das frühzeitige Erkennen eventueller Rekrudeszenzfälle war durch im Blutausschrieb bestimmte Parasitenkonzentrationen nach 48 h, 6 Tagen und durch den Zeitpunkt, an dem keine Parasitämie mehr nachweisbar war, zu dokumentieren.

Nebenwirkungen Vor dem Hintergrund, dass in der Literatur keine Daten zu Verträglichkeit und Nebenwirkungen der angewendeten Medikamente bei europäisch-kaukasischen Kindern vorhanden sind, da diesbezügliche Studien in Malariaendemiegebieten durchgeführt werden, wurde versucht, aufgetretene Nebenwirkungen wie Hypoglykämie, Herzrhythmusstörungen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hörminderung, Ohrgeräusche, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Angstzustände, Pankreatitis, Halluzinationen, gastrointestinale Beschwerden sowie ZNS-Störungen zu ermitteln. Diese anzukreuzenden Vorgaben waren gegebenenfalls mit freiem Text zu ergänzen.

Rezidivprophylaxe Bei Malaria tertiana empfiehlt die DTG eine Rezidivprophylaxe mit Primaquin. Somit wurden Angaben zur medikamentösen

Rezidivprophylaxe inklusive Dosierung und Anwendungsdauer erbeten. Primaquin kann bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel eine hämolytische Anämie verursachen. Es wurde daher erfragt, ob die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Konzentration vor der Therapie bestimmt worden ist und wenn ja, wie hoch diese war.

Stationärer Aufenthalt Ergänzend wurde versucht, Daten zur Dauer des stationären Aufenthaltes sowie zum Gesundheitszustand des Patienten bei bzw. nach Entlassung zu erhalten. Letzteres schloss sowohl die Dokumentation empfohlener Nachuntersuchungen nach stationärem Aufenthalt als auch die Angabe von Todesfällen ein.

Schistosomiasis

Für die Anamnese der Schistosomiasis wurden gemäß dem Infektionsweg eine bekannte Exposition, im Speziellen der Kontakt zu Binnengewässern im Reisegebiet, ein bekanntes Infektionsrisiko sowie eine mögliche Infektion und eine diesbezügliche Diagnostik Mitreisender erfragt.

Bezüglich der Diagnose und Speziesbestimmung wurden Art und Ergebnisse der durchgeführten Immundiagnostik, Zerkarienhüllenreaktion, parasitologischen Stuhldiagnostik, Mirazidienschlüpfversuche, Urinfiltration, Rektoskopie und Sonografie erbeten.

Gezielt wurde nach einer Eosinophilie mit Bitte um Angabe der Konzentration der eosinophilen Granulozyten pro μl oder ‰ der Erythrozyten gefragt.

Im Therapieabschnitt wurden die angewandten Therapiemaßnahmen und eventuell aufgetretene Nebenwirkungen erfragt. Abschließend wurden Angaben zu Aufenthaltsdauer in der Kinderklinik, Entlassungsbefund und gegebenenfalls aufgetretenen Todesfällen erbeten.

Viszerale Leishmaniasis

Bei der viszeralen Leishmaniasis wurden gezielte Angaben zu folgenden, für die Transmission und Ausbildung der Erkrankung möglicherweise relevanten, Aspekten erbeten: Aufenthalte im Mittelmeerraum, erinnerliche Insektenstiche,

Kontakte zu Hunden, eine bekannte Immunsuppression sowie vermutliches Infektionsland.

Die erfragten diagnostischen Methoden bezüglich Leishmaniasis waren die Immunodiagnostik (ELISA und Immunfluoreszenz), Sonografie, Milz- oder Leberpunktion, Knochenmarksstanze oder -aspirat und Erregerkultur sowie für die Erregeridentifizierung die PCR und Gelelektrophorese.

Bei Diagnose einer viszeralen Leishmaniasis wurden Angaben zur Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, zu Konzentrationen der Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten sowie von Immunglobulin A, -G und -M im Serum erbeten.

Entsprechend der beiden anderen Parasitosen waren Therapie und aufgetretene Nebenwirkungen sowie Aufenthaltsdauer und Krankheitszustand (inklusive Todesfälle) bei Entlassung anzugeben.

4 Auswahlkriterien

In die Auswertung wurden alle von Juli 2001 bis Juni 2003 gemeldeten Kinder und Jugendlichen einbezogen, bei denen nach Aufenthalt im Ausland mindestens eine der drei Tropenkrankheiten diagnostiziert und in einer deutschen Kinderklinik oder Kinderabteilung stationär behandelt wurde.

Eine parasitologisch gesicherte Malaria kann nur beim Nachweis asexueller Parasitenstadien einer humanpathogenen Plasmodienspezies im peripheren Blut diagnostiziert werden. Bei fehlender Angabe respektive fehlendem Nachweis wurde die Malaria ausschließlich klinisch diagnostiziert. Diese Fälle wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Eine Schistosomiasis wird bei direktem Nachweis von Schistosomeneiern und/oder parasitären Stadien in Untersuchungsproben und/oder beim wiederholten Nachweis spezifischer Antikörper diagnostiziert.

Eine viszerale Leishmaniasis wird beim histologischen oder kulturellen Nachweis von Leishmanien im Untersuchungsmaterial und/oder beim Nachweis von spezifischer DNA mittels PCR/Gelelektrophorese und/oder beim Nachweis von spezifischen Antikörpern im Serum diagnostiziert.

5 Datenauswertung

Die den Auswahlkriterien entsprechenden anonymisierten Daten wurden unmittelbar nach Eingang bei der ESPED in eine EXCEL-Tabelle eingegeben. Bei Bedarf wurden diese nach telefonischer oder schriftlicher Rückfrage vom Melder ergänzt oder korrigiert. Zu ausgesuchten Fragestellungen wurden aus den Daten der Tabelle zur besseren Veranschaulichung mit Hilfe von PowerPoint oder des JMP-Graphikprogrammes Abbildungen und Graphiken erstellt.

6 Statistische Methoden

Zu einzelnen Fragestellungen wurden die in der EXCEL-Tabelle abgespeicherten Daten mit JMP, dem Statistikprogramm SAS der SAS Institute GmbH, ausgewertet und bezüglich ihrer Signifikanz überprüft.

III Ergebnisse

1 Studienumfang

In der Zeit vom 01. Juli 2001 bis zum 30. Juni 2003 wurden insgesamt 107 stationär behandelte Kinder und Jugendliche mit Malaria gemeldet und zwar 62 in den ersten und 45 in den darauf folgenden 12 Monaten. 51% der Fälle wurden in den Monaten Juni bis September (Juni: 9, Juli: 15, August: 20, September: 11) der beiden Studienjahre gemeldet. In den Februarmonaten wurden 12 Fälle gemeldet, wohingegen die Meldezahl der anderen Monate jeweils zwischen 5 und 7 pro Monat lag. In den 2 Studienjahren wurden 7 Kinder mit Schistosomiasis (davon eine Doppelinfektion mit Plasmodien) und 3 mit viszeraler Leishmaniasis gemeldet.

Die Rücklaufquote der von der ESPED ausgesandten Meldekarten lag bei 98% (für das Jahr 2001 bei 97,8% und für das Jahr 2002 bei 98,1%) (www.esped.uni-duesseldorf.de).

2 Malaria

2.1 Allgemeines

Von den 107 gemeldeten Malariafällen traten 98 bei Kindern bis zu einem Alter von 14 Jahren auf. Bei 5 dieser Kinder ist die Diagnose Malaria jedoch fraglich. Die gemeldeten Symptome bei Vorstellung sind zwar mit einer Malaria vereinbar, jedoch konnte die Erkrankung parasitologisch nicht gesichert werden, so dass andere Ursachen nicht ausgeschlossen werden können. Aus der folgenden Analyse wurden diese gemeldeten Fälle herausgenommen. Sie werden unter „Klinische Malaria“ detailliert beschrieben. Eine weitere Meldung konnte aufgrund fehlender Angaben zu Geburtsjahr und -monat und somit fehlender Möglichkeit der eindeutigen Zuordnung nicht ausgewertet werden. Auch dieser Fall wird gesondert beschrieben. Des Weiteren wird die bei 9 Jugendlichen (älter als 14 Jahre) dokumentierte Malaria gesondert betrachtet.

Im Folgenden werden also zunächst 92 parasitologisch gesicherte Fälle einer nach Deutschland importierten Malaria bei Kindern bis einschließlich 14 Jahre analysiert.

2.2 Einteilung der Kinder in 3 Gruppen

Die gemeldeten Kinder wurden entsprechend ihrer Herkunft in 3 Gruppen unterteilt. Mit „**Immigranten**“ wurden Kinder bezeichnet, die im Rahmen der Immigration die Malaria unmittelbar nach Deutschland importiert haben. Zudem wurden dieser Gruppe 6 Kinder, die ständig in einem Malariaendemiegebiet leben und nach Deutschland nur für einige Wochen zu Besuch kamen sowie zwei Geschwister, die alternierend über einen längeren Zeitraum in Ghana und in Deutschland leben, zugeordnet.

Die Gruppe „**Kinder aus Immigrantenfamilien**“ wurde aus den Kindern gebildet, die in Deutschland leben, deutscher oder ausländischer Nationalität sind, von denen aber mindestens ein Elternteil die Nationalität eines als Malariaendemiegebiet bekannten Landes angab. Zumeist erwarben diese Kinder ihre Erkrankung im Rahmen eines Verwandtenbesuches. Die Gruppe beinhaltet aber auch 2 Langzeitaufenthalte im Rahmen eines Arbeitsaufenthaltes der ausländischen Eltern im Heimatland sowie eine konnatal erworbene Malaria bei Arbeitsaufenthalt der Mutter im Malariaendemiegebiet bis 4 Wochen präpartal. In den folgenden Abbildungen wird diese Gruppe auch als „Visiting friends and relatives“ (VFR) bezeichnet.

Der 3. Gruppe, bezeichnet als „**Kaukasier**“, wurden Kinder deutscher Nationalität mit ausschließlich deutschen Eltern zugeteilt.

In den Graphiken werden diese Kindergruppen mit Immigranten (n=32), Immigrantenfamilien (n=51) und Kaukasier (n=9) bezeichnet.

2.3 Epidemiologische Daten

Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 92 Kindern mit parasitologisch gesicherter Malaria waren 51 männlichen und 41 weiblichen Geschlechts, was einem Verhältnis von 1:0,8 entspricht.

Der Mittelwert lag bei 6,3 Jahren. 31 Kinder waren jünger als 5 Jahre, davon 5 Kinder jünger als ein Jahr, worunter sich ein Neugeborenes befand. 41 Kinder fanden sich in der Altersklasse zwischen 5 und 9 Jahren. Es wurden 20 Kinder von 10 bis einschließlich 14 Jahren gemeldet.

Ein Vergleich der Altersverteilung der kaukasischen Kinder mit der der beiden anderen Gruppen (Abbildung 1) ergibt keine wesentlichen Unterschiede. Die kaukasischen Kinder, die eine Malaria nach Deutschland importierten, waren alle zwischen 3 und 10 Jahren mit einem Mittelwert von 6,9 Jahren, der dem Mittelwert der Immigranten entspricht. Der Mittelwert der Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) lag bei 5,9 Jahren

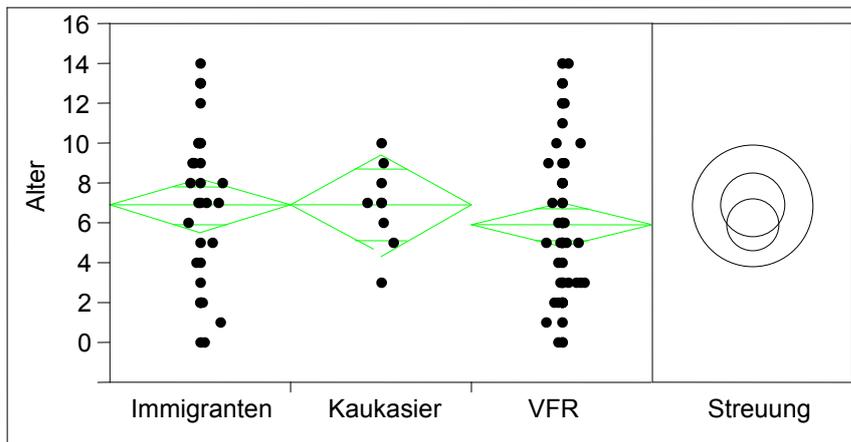


Abb. 1: Altersverteilung der Kinder bis 14 Jahre mit importierter Malaria, aufgeschlüsselt nach Immigranten, Kindern aus Immigrantenfamilien (visiting friends and relatives = VFR) und kaukasischen Kindern entsprechend der Definitionen im Text

Reiseart

Wie in Abbildung 2 dargestellt, wurde eine Malaria von 51 Kindern aus Immigrantenfamilien fast ausschließlich im Rahmen von Verwandtenbesuchen und von 32 Immigranten nach Deutschland importiert. Nur 9 der in den 2 Beobachtungsjahren gemeldeten Erkrankungen wurden von kaukasischen Kindern entweder im Rahmen von Urlaubsaufenthalten (n=8), hiervon drei Rucksackreisen, oder im Rahmen eines Arbeitsaufenthaltes der Eltern im Endemiegebiet (n=1) erworben.

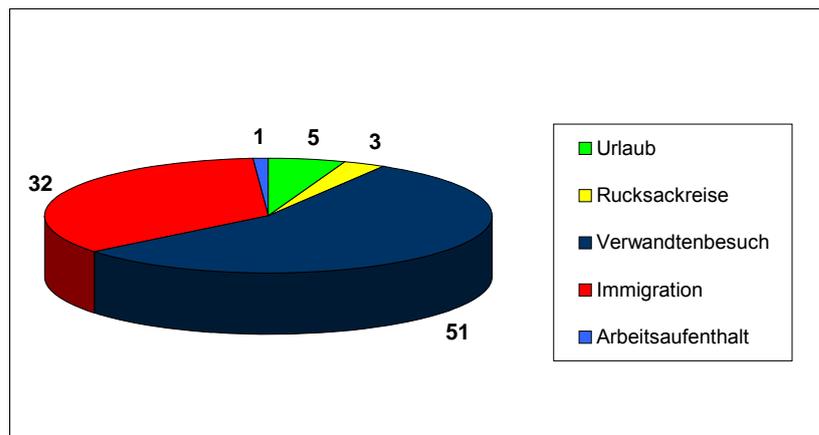


Abb. 2: Anlass des Aufenthaltes im Malariagebiet der Kinder mit parasitologisch gesicherter Malaria (n=92)

Malariagebiet

In 78 Fällen wurde die Malaria aus Afrika, davon 55x aus westafrikanischen Ländern, vorwiegend aus Ghana (n=24) und Nigeria (n=16) importiert. In 77 von den 78 Fällen lag das Reisegebiet südlich der Sahara. Nur in einem Fall wurde Malaria aus Mauretanien importiert. Die übrigen 14 Erkrankungen wurden in Asien, davon 9 auf dem indischen Subkontinent inklusive Pakistan und Afghanistan, erworben.

Im Einzelnen wurden die Länder, aus denen Malaria nach Deutschland importiert wurde, folgenden Regionen zugeordnet (n=Anzahl der Fälle pro Land):

Westafrika: Ghana (n=24), Nigeria (n=16), Burkina Faso (n=4), Elfenbeinküste (n=3), Gambia (n=2), Togo (n=2), Senegal (n=2), Benin (n=1), Mauretanien (n=1)

Ostafrika: Kenia (n=7), Tansania (n=1), Uganda (n=1)

Südafrika: Mosambik (n=2), Simbabwe (n=1) Angola (n=1)

Zentralafrika: Kamerun (n=7), Kongo (n=2), Zaire (n=1)

Asien: Afghanistan (n=4), Pakistan (n=3), Indien (n=2), Türkei (n=2), Papua Neuguinea (n=2), Vietnam (n=1)

Die potenziell letal verlaufende Malaria tropica wurde, von einer Ausnahme aus Vietnam abgesehen, ausschließlich aus Afrika importiert (Abbildung 3). Abbildung 4 zeigt, dass die Malaria tertiana in 13 Fällen aus Asien und in 5 Fällen aus Westafrika importiert wurde. Die einzige gemeldete Malaria quartana wurde aus Nigeria, also Westafrika, importiert.

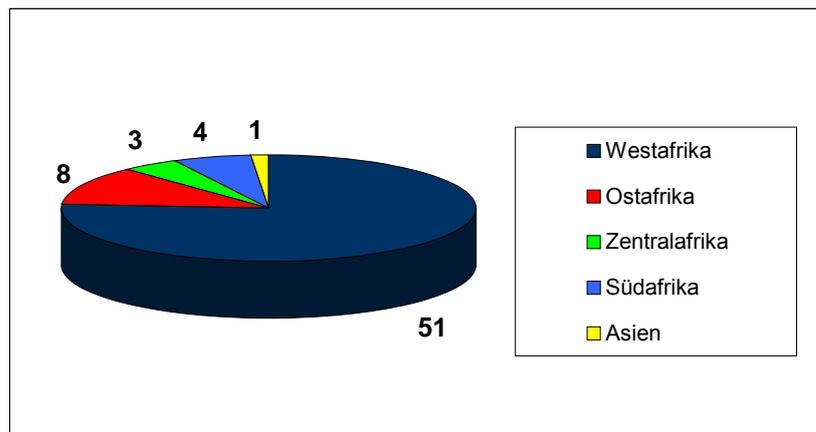


Abb. 3: Regionen, aus denen Malaria tropica importiert wurde (n=67)

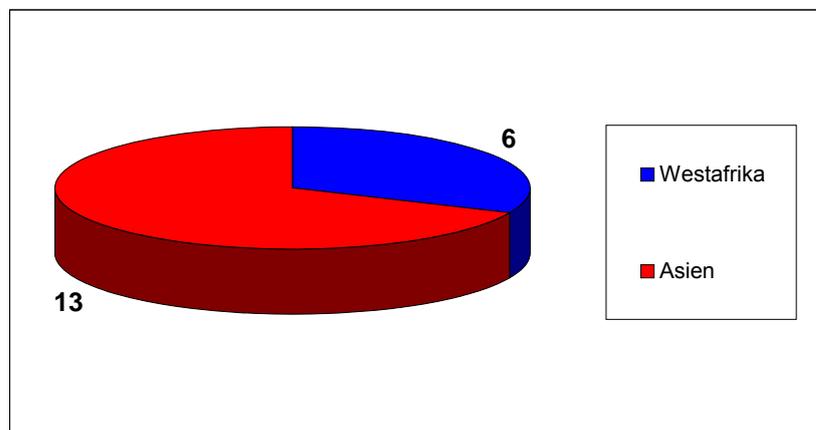


Abb. 4: Regionen, aus denen Malaria tertiana (n=18) und Malaria quartana (n=1) importiert wurden

Eine in Abbildung 5 dargestellte Aufteilung der Infektionsgebiete der kaukasischen Kinder, der Kinder aus Immigrantenfamilien und der Immigrantenkinder zeigt, dass die 9 kaukasischen Kinder die Malaria ausschließlich aus Afrika (West- (n=5), Ost- (n=3) und Südafrika (n=1)) importierten. Zudem betrug der Anteil der aus Westafrika importierten Malaria in allen 3 Gruppen $\geq 50\%$ (Immigranten 50% (n=16), kaukasische Kinder 55,6% (n=5), Kinder aus Immigrantenfamilien 66,7% (n=34)). Aus Zentralafrika wurden hingegen nur 8 Infektionen im Rahmen der Immigration (n=8) und zwei von Kindern aus Immigrantenfamilien nach Deutschland importiert. Auch aus Asien brachten ausschließlich Immigranten (n=7) oder Kinder aus Immigrantenfamilien (n=7) Malaria nach Deutschland mit.

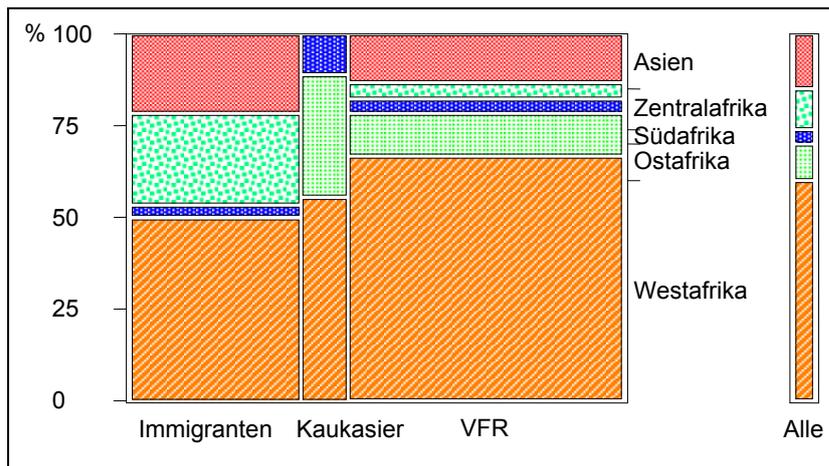


Abb. 5: Regionen, aus denen Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasische Kinder Malaria importierten

2.4 Malariaform

Von den 92 importierten Malariafällen wurden 66 durch *Plasmodium falciparum*, 16 durch *Plasmodium vivax*, jeweils ein Fall durch *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae* verursacht. In einem Fall wurde eine Doppelinfektion mit *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax* nachgewiesen. In 7 Fällen wurde die Plasmodienart nicht identifiziert. Im Folgenden werden diese Fälle den Kindern mit Malaria tropica zugeordnet, da diese Plasmodienart bei fehlender Angabe die wahrscheinlichste ist. Sie weist bei Befall der Erythrozyten keine speziellen Erkennungsmerkmale im Blutbild auf.

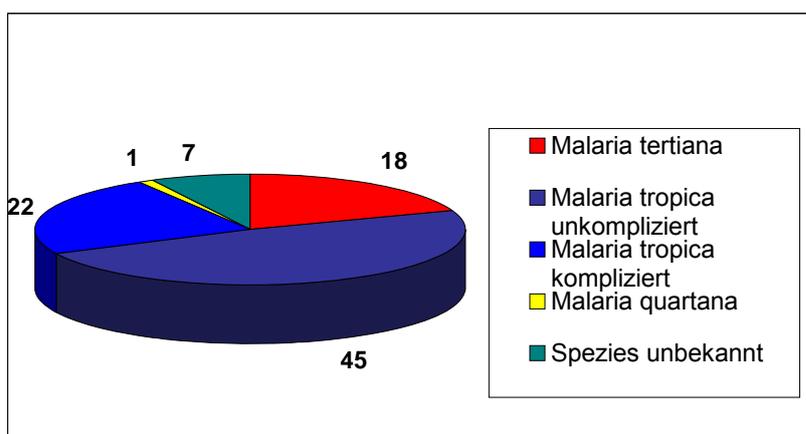


Abb. 6: Importierte Malariaform ((n=93) inklusive einer Mischinfektion)

Die kaukasischen Kinder importierten ausschließlich Malaria tropica. Sowohl in der Gruppe der Immigranten als auch in der Gruppe der Kinder aus Immigrantenfamilien überwog der Import von Malaria tropica (Immigranten n=23, Kinder aus Immigrantenfamilien n=42). Eine Malaria tertiana wurde von 9 Immigranten und 8 Kindern aus Immigrantenfamilien nach Deutschland importiert. Die Malaria quartana und die Doppelinfektion mit *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax* traten bei Kindern aus Immigrantenfamilien auf.

2.5 Anamnestische Angaben

Aufenthaltsdauer

Die Angabe zur Aufenthaltsdauer entfällt für die 32 Kinder, die im Rahmen der Immigration nach Deutschland reisten, also ihr bisheriges Leben im Malariaendemiegebiet verbrachten sowie für 4 Kinder, die im Rahmen eines Arbeitsaufenthaltes der Eltern bis zu mehreren Jahren im Endemiegebiet lebten (Immigrantenfamilien n=3 und Kaukasier n=1). Für 7 Kinder liegen keine Angaben zur Reisedauer vor.

Die Aufenthaltsdauer der übrigen 49 Kinder lag zwischen 7 und 140 Tagen mit einem Median von 35 Tagen. 32 Kinder hielten sich zwischen 4 und 7 Wochen im Malariagebiet auf. 10 Kinder reisten kürzer als 4 Wochen und 6 Kinder (alle aus Immigrantenfamilien) hielten sich länger als 7 Wochen im Heimatland der Eltern auf.

Bei 7 kaukasischen Kindern betrug die Aufenthaltsdauer zwischen einer und 7 Wochen mit einem Mittelwert von 21 Tagen. Die Kinder aus Immigrantenfamilien (n=42) hielten sich mindestens 3 Wochen, mit einem Mittelwert von 35 Tagen im Malariagebiet auf. Damit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet der kaukasischen Kinder und der Kinder aus Immigrantenfamilien ($p=0,0043$).

Symptombeginn

Es fanden sich bei 83 Erkrankungen Angaben zum Symptombeginn (Abb. 7). Bei 68 Kindern (82%) traten die Symptome in den ersten 4 Wochen nach Reiserückkehr auf. Bei 6 Kindern traten Symptome, die zu einer Malaria passen,

schon während der Reise auf und bei 9 Kindern traten erste Symptome erst später als 4 Wochen nach Reiserückkehr auf. 6 dieser letztgenannten 9 Kinder hatten Infektionen mit *Plasmodium vivax* (425, 365, 308, 196, 84 und 56 Tage nach Reiserückkehr). Die anderen 3 Kinder hatten Infektionen mit *Plasmodium falciparum*. Die Symptome führten hier erst 42 bis 70 Tage nach Reiseende zur Vorstellung beim Arzt.

Ein Vergleich des Symptombeginns der einzelnen Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Bei 8 der 9 kaukasischen Kinder begannen die Symptome in den ersten 4 Wochen nach Reiserückkehr, in einem Fall während der Reise. Bei den Kindern aus Immigrantenfamilien traten die ersten Symptome in 40 Fällen innerhalb der ersten 4 Wochen nach Reiserückkehr und bei jeweils 5 Erkrankungen später bzw. schon während der Reise auf. Die Immigranten präsentierten sich in 20 Fällen innerhalb von 4 Wochen nach Ankunft in Deutschland und nur in 4 Fällen später bei einem Arzt.

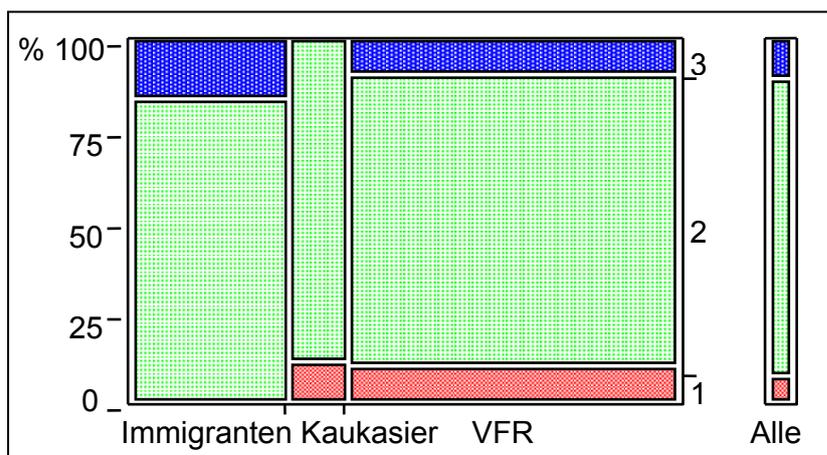


Abb. 7: Zeit vom Reiseende bis zum Symptombeginn bei Immigranten, Kindern aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kindern mit importierter Malaria
 1=Symptome traten bereits während der Reise auf
 2=erste Symptome innerhalb der ersten 4 Wochen nach Rückkehr
 3=Symptombeginn später als 4 Wochen nach Rückkehr

Symptombeginn bis zur Diagnose

Zu 81 der 92 Kinder wurde eine Angabe über den Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnose gemacht. Dieser Zeitraum betrug bis zu 35 Tage. Bei 69

Kindern (85,2%) wurde die Diagnose innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn gestellt (Median: 3 Tage).

2.6 Prävention

Reiseberatung

60 Kinder bzw. deren Eltern hatten die Möglichkeit, sich vor der Reise in Deutschland von Ärzten bezüglich einer Malariaphylaxe beraten zu lassen. Diese Möglichkeit haben 16 Eltern (27%) wahrgenommen. Beraten wurde in 5 Fällen durch Pädiater, in 3 Fällen durch Hausärzte, in 4 Fällen durch Tropenmediziner, in einem Fall durch eine Mutter, die selbst Ärztin ist, und in einem anderen Fall durch einen im Endemiegebiet arbeitenden Arzt. Zu zwei Reiseberatungen fehlt die Angabe der beratenden Institution. Bei allen beratenen Familien war das Reiseziel ein Endemiegebiet in Afrika, für das von der DTG eine kontinuierliche Chemoprophylaxe angeraten wird. Diese Empfehlung wurde von 11 der 16 beratenden Stellen so weitergegeben. Abweichend davon wurde von 3 Beratenden keine Notwendigkeit der Chemoprophylaxe ausgesprochen. Zu weiteren 2 Beratungen fehlt die Angabe. Von den 11 Chemoprophylaxeempfehlungen entsprachen 7 Medikamente den Empfehlungen der DTG, 2 Medikamente entsprachen diesen Empfehlungen nicht und in 2 Fällen wurde das empfohlene Medikament nicht angegeben.

Insgesamt nahmen nur 9 Kinder aus Immigrantenfamilien (17,6%), jedoch 6 kaukasische Kinder (66,6%) die Reiseberatung wahr. Dieser Unterschied zeigte sich signifikant ($p=0,0053$). Eine weitere Beratung wurde durch eine deutsche Mutter, die in Nigeria arbeitet und ein nigerianisches Kind adoptierte (der Gruppe der Immigranten zugeordnet), in Anspruch genommen.

Chemoprophylaxe

Unabhängig von einer vorherigen Beratung wurde bei 18 Kindern eine kontinuierliche Chemoprophylaxe begonnen. Die Informationsquelle sowie die Kriterien der Medikamentenwahl ist bei den nicht beratenen Kindern unbekannt.

Bei 6 der 18 Kinder entsprach das verabreichte Medikament nicht den DTG-Empfehlungen für das entsprechende Malariagebiet. Die Medikamentenaus-

wahl erfolgte in 2 dieser Fälle nach ärztlicher Beratung, in 4 Fällen aufgrund von Informationen aus unbekannter Quelle.

12 der 18 Kinder brachen die begonnene Chemoprophylaxe ab, überwiegend aufgrund mangelnder Compliance (n=10). Hierunter fallen neben frühzeitigem Absetzen eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme sowie eine Unterdosierung des Medikamentes. Letztere geschah aus Unwissenheit der Eltern, die die empfohlene Dosierung eines früheren Aufenthaltes im Heimatland übernahmen, ohne die Gewichtszunahme des Kindes zu berücksichtigen. Bei einem Kind wurde die Prophylaxe aufgrund des Rates anderer Reisender und ein anderes mal aufgrund von Erbrechen abgebrochen. Von den 6 Kindern mit regelmäßig eingenommener Chemoprophylaxe nahmen 2 Kinder Chloroquin ein, was von der DTG für das entsprechende Endemiegebiet nicht mehr empfohlen wird. 4 Kinder nahmen Mefloquin ein. Bei keinem der 4 Kinder konnte die kontinuierliche Einnahme in korrekter Dosierung gesichert werden. Somit ergeben sich keine sicheren Hinweise auf Resistenzen gegen Mefloquin als Ursache einer Malaria.

Ein Vergleich der Häufigkeit der Einnahme einer kontinuierlichen Chemoprophylaxe kaukasischer Kindern mit Kindern aus Immigrantenfamilien ergab keinen signifikanten Unterschied. 3 kaukasische Kinder (33,3%) sowie 15 Kinder aus Immigrantenfamilien (29,4%) nahmen eine Chemoprophylaxe ein.

Stand-by-Prophylaxe

2 Kindern und deren Eltern wurde von einem Arzt die Mitnahme eines Notfallmedikamentes empfohlen. Beide Kinder reisten in Endemiegebiete, für die die DTG eine kontinuierliche Chemoprophylaxe empfiehlt. Während das eine Kind eine kontinuierliche Chemoprophylaxe mit Mefloquin erhielt und die zusätzliche Mitnahmen von Pyrimethamin/Dapsone empfohlen wurde, erhielt das 2. Kind aufgrund der Ablehnung der Eltern keine kontinuierliche Chemoprophylaxe. Als Notfallmedikament wurde hier Mefloquin empfohlen, das jedoch bei Auftreten eines Fieberkrampfes noch in Kamerun nicht verabreicht wurde.

Expositionsprophylaxe

In nur 7 Fällen wurden Angaben zu einer Expositionsprophylaxe gemacht. 4 Kinder benutzten Bettnetze und 3 wandten Repellents an. Die Kinder waren zwei kaukasische Kinder, ein Immigrant und 4 Kinder aus Immigrantenfamilien.

2.7 Symptome bei Vorstellung

In allen 92 Fällen einer parasitologisch gesicherten Malaria wurden die Symptome bei Erstvorstellung dokumentiert.

Das am häufigsten dokumentierte Symptom war Fieber (88% (n=81)). Die 11 Kinder, bei denen kein Fieber auftrat, suchten aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden (n=6: 3x Diarrhö und 3x abdominelle Schmerzen) und Allgemeinsymptomen (n=4) einen Arzt auf. Ein Kind zeigte keine Symptomatik, die Malariadiagnostik wurde hier aufgrund eines erkrankten Geschwisterkindes durchgeführt. Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminde- rung oder Nahrungsverweigerung zeigten sich bei Erstvorstellung bei 62 Kin- dern (67%), bei 52 Kindern (57%) traten gastrointestinale Symptome wie Übel- keit und Erbrechen, abdominelle Schmerzen oder eine Diarrhö auf. Eine Hepatosplenomegalie fiel bei 23% der Kinder (n=21) auf und bei 22 Kindern (24%) wurde Schüttelfrost beobachtet. Symptome wie Kopfschmerzen (n=8), Krämpfe (n=5), Dyspnoe (n=4), Ikterus (n=5), Apathie/Somnolenz (n=4) fielen nur in Einzelfällen bei Erstvorstellung auf.

Tab. 1: Klinischen Symptome bei Erstvorstellung der Kinder mit parasitologisch gesicherter Malaria (n=92), Mehrfachnennungen möglich

| Symptom | Patienten N | Patienten % |
|-----------------------|----------------|----------------|
| Fieber | 81 | 88 |
| Allgemeinsymptome | 62 | 67 |
| Bauchschmerzen | 31 | 34 |
| Erbrechen/Übelkeit | 30 | 33 |
| Schüttelfrost | 22 | 24 |
| Hepato-/Splenomegalie | 21 | 23 |
| Diarrhö | 18 | 20 |
| Cephalgien | 8 | 9 |
| Krämpfe | 5 | 5 |
| Ikterus | 5 | 5 |
| Dyspnoe | 4 | 4 |
| Apathie/Somnolenz | 4 | 4 |

Vergleiche der Symptome kaukasischer Kinder, der Kinder aus Immigrantenfamilien und der Immigranten sind in den Abbildungen 8-15 dargestellt. Bezüglich des Auftretens von Fieber, Kopfschmerzen, Krämpfen, Dyspnoe, Erbrechen und Übelkeit, Schüttelfrost, Ikterus, Apathie/Somnolenz, Hepatosplenomegalie, Bauchschmerzen oder Diarrhö ergaben sich im Vergleich der 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Allein das Auftreten von Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung und Nahrungsverweigerung unterschied sich signifikant in der Häufigkeit im Vergleich der einzelnen Gruppen (Abbildung 8).

Während von den Immigranten nur gut die Hälfte (53,1%, n=17) und von den Kindern aus Immigrantenfamilien gut 2/3 (70,6%, n=36) Allgemeinsymptome präsentierten, konsultierten alle kaukasischen Kinder (100%, n=9) auch aufgrund von Allgemeinsymptomen einen Arzt.

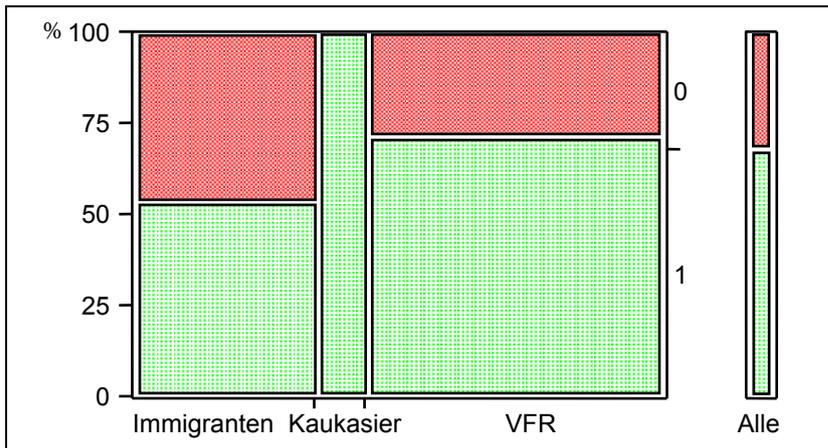


Abb. 8: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder mit Malaria, bei denen Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung und Nahrungsverweigerung bei Erstvorstellung dokumentiert wurden
 0=Symptom nicht beobachtet
 1=Symptom aufgetreten

Alle kaukasischen Kinder hatten bei Aufnahme Fieber (100%, n=9), bei den Kindern aus Immigrantenfamilien waren es 92,2% (n=47) und bei den Immigranten nur 78,1% (n=25).

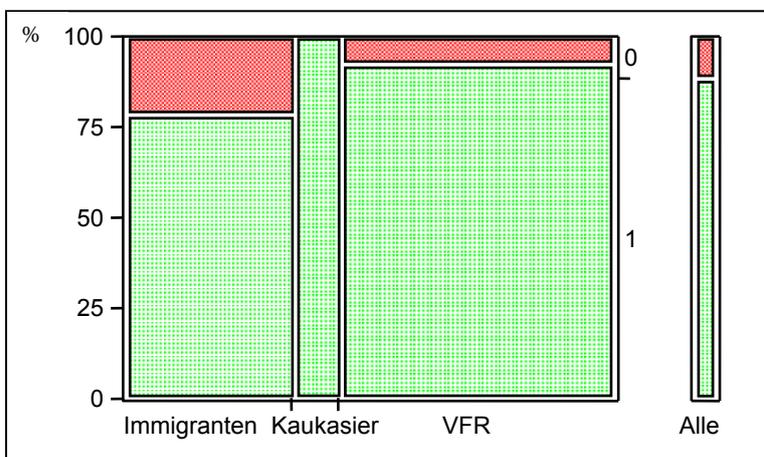


Abb. 9: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder mit Malaria, bei denen Fieber bei Erstvorstellung dokumentiert wurde
 0=Symptom nicht beobachtet
 1=Symptom aufgetreten

Schüttelfrost wurde bei 21,9% (n=7) der Immigranten, 22,2% (n=2) der kaukasischen Kinder und 25,5% (n=13) der Kinder aus Immigrantenfamilien angegeben.

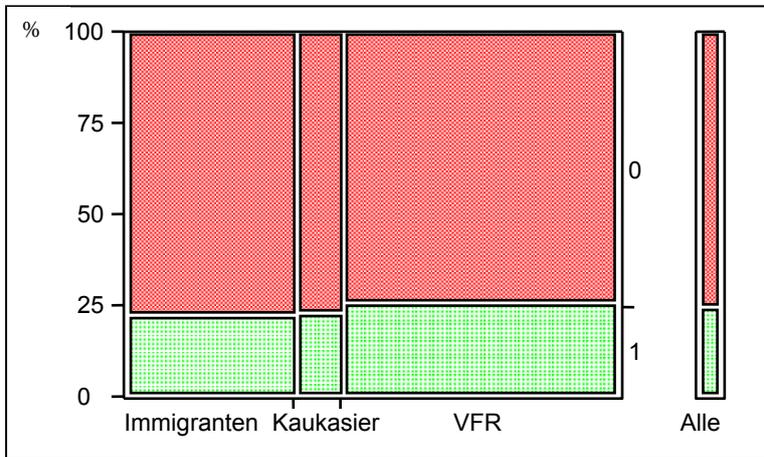


Abb. 10: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder mit Malaria, bei denen Schüttelfrost bei Erstvorstellung dokumentiert wurde
 0=Symptom nicht beobachtet
 1=Symptom aufgetreten

Abbildung 11 zeigt das nur selten beobachtete Auftreten von Kopfschmerzen bei allen Kindern (kaukasische Kinder (n=1), Kinder aus Immigrantenfamilien (n=5) und Immigranten (n=2))

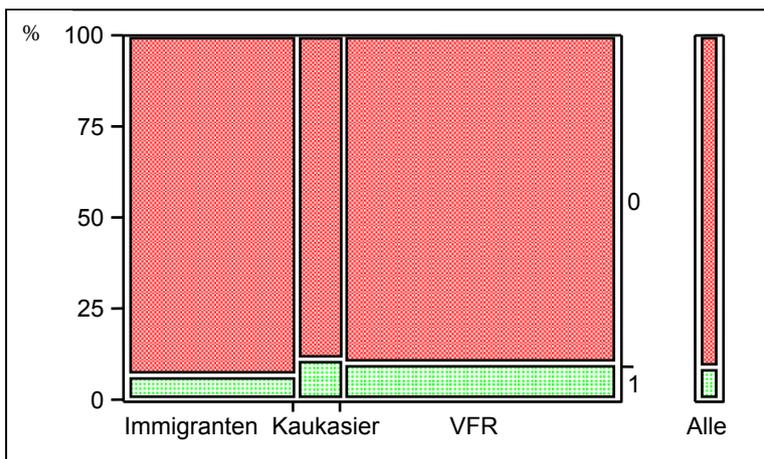


Abb. 11: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder mit Malaria, bei denen Kopfschmerzen bei Erstvorstellung dokumentiert wurde
 0=Symptom nicht beobachtet
 1=Symptom aufgetreten

Eine Hepatosplenomegalie wurde bei 15,6% (n=5) der Immigranten, 25,5% (n=13) der Kinder aus Immigrantenfamilien und 33,3% (n=3) der kaukasischen Kinder bei Aufnahme diagnostiziert.

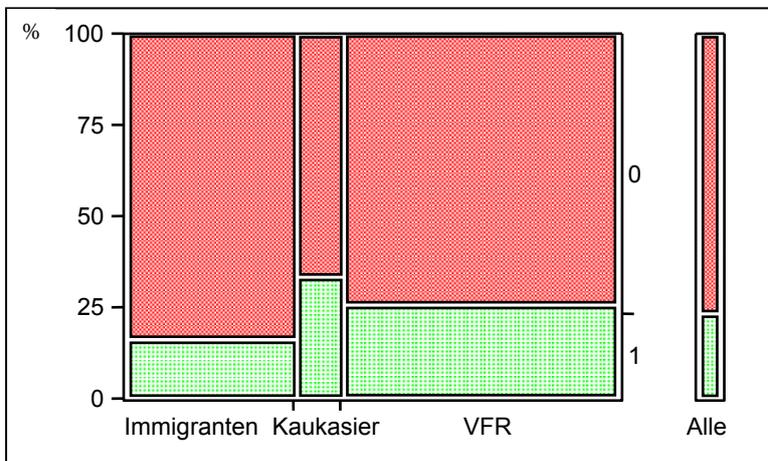


Abb. 12: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder mit Malaria, bei denen eine Hepatosplenomegalie bei Erstvorstellung dokumentiert wurde
 0=Symptom nicht beobachtet
 1=Symptom aufgetreten

Erbrechen und/oder Übelkeit bestanden bei 22,2% (n=2) der kaukasischen Kinder, bei 25% (n=8) der Immigranten und bei 39,2% (n=20) der Kinder aus Immigrantenfamilien.

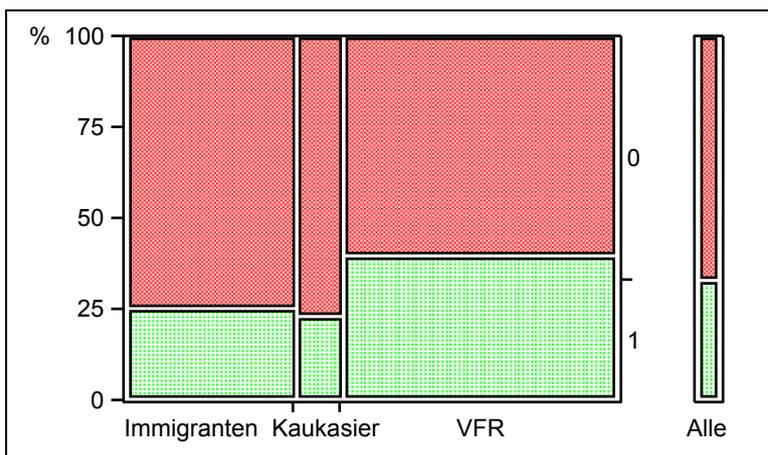


Abb. 13: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder mit Malaria, bei denen Erbrechen und/oder Übelkeit bei Erstvorstellung dokumentiert wurde
 0=Symptome nicht beobachtet
 1=Symptome aufgetreten

25,5% (n=13) der Kinder aus Immigrantenfamilien, 43,8% (n=14) der Immigranten und 44,4% (n=4) der kaukasischen Kinder klagten bei Aufnahme über Bauchschmerzen.

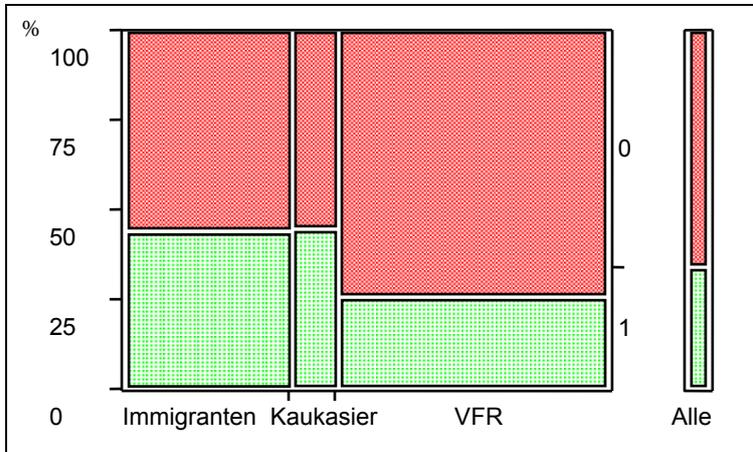


Abb.14: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder mit Malaria, bei denen Bauchschmerzen bei Erstvorstellung dokumentiert wurden
 0=Symptom nicht beobachtet
 1=Symptom aufgetreten

Keines der 9 kaukasischen Kinder mit Malaria litt bei Aufnahme unter einer Diarrhö, jedoch 15,6% (n=5) der Immigranten und 25,5% (n=13) der Kinder aus Immigrantenfamilien.

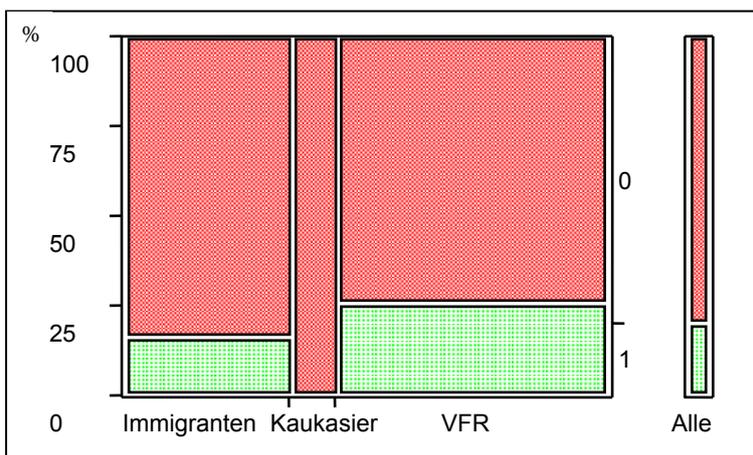


Abb. 15: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder mit Malaria, bei denen Diarrhö bei Erstvorstellung dokumentiert wurde
 0=Symptom nicht beobachtet
 1=Symptom aufgetreten

2.8 Diagnostik

Parasitologische Diagnostik

Die Diagnose einer Malaria wurde in 84 Fällen durch Nachweis von Plasmodien im Dicken Tropfen und in einem Fall ausschließlich in der Mikrohämatokritanreicherung gestellt. Zu 7 Kindern fehlt die Angabe zur Methode. Zusätzlich zum positiven Ergebnis des Dicken Tropfens wurde in 8 Fällen eine Mikrohämatokritanreicherung durchgeführt, die in allen Fällen positiv ausfiel. In 19 Fällen einer Malaria tropica wurde der Dicke Tropfen durch eine Immundiagnostik ergänzt, die in einem Fall negativ ausfiel. Bei 15 Infektionen mit *Plasmodium falciparum*, bei zwei mit *Plasmodium vivax* und bei der mit *Plasmodium malariae* wurde zusätzlich ein Schnelltest durchgeführt, der bei einer Malaria tropica negativ blieb. Die zusätzlich durchgeführten Untersuchungen bestätigten somit, mit Ausnahme der zwei erwähnten Fälle, die mittels Dickem Tropfen parasitologisch gesicherte Malaria.

Bestimmung der Parasitenkonzentration

In 69 Fällen wurde die Parasitenkonzentration im Blut dokumentiert. Es wurde eine Einteilung der Parasitenkonzentration in 3 Gruppen vorgenommen. Eine niedrige Parasitenkonzentration wurde als <1% bzw. <10 000 Parasiten/ μ l, eine mittlere Parasitämie zwischen 1 und 5% bzw. 10 000 bis 250 000 Parasiten/ μ l und eine hohe Parasitenkonzentration als \geq 5% bzw. \geq 250 000 Parasiten/ μ l definiert.

Bei 45 der 69 Kinder (65%) wurde eine mittlere Plasmodienkonzentration (Gruppe 2) im Blut nachgewiesen. Bei 10 Kindern war eine niedrige Parasitenkonzentration (Gruppe 1) und für 14 Kinder eine hohe Parasitämie (Gruppe 3) dokumentiert. Alle hohen Parasitämien wurden durch *Plasmodium falciparum* verursacht und erfüllen damit die Kriterien einer komplizierten Malaria tropica. Für alle Kinder mit Malaria tertiana oder Malaria quartana wurde eine geringe oder mittlere Plasmodienkonzentration dokumentiert.

Ein Vergleich der Parasitenkonzentrationen bei kaukasischen Kindern, Kindern aus Immigrantenfamilien und Immigranten ergibt keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 16). Der Anteil der Kinder mit einer Parasitenkonzentration

zwischen 1 und 5% Parasiten lag in allen 3 Kindergruppen über 55%. Eine höhere Konzentration wurde bei 5 Immigrantenkindern, 6 Kindern aus Immigrantenfamilien und 3 kaukasischen Kindern dokumentiert. Bei nur 9 kaukasischen Kindern ist der Anteil mit 33,3% vergleichsweise höher als bei den bei den anderen Kindergruppen.

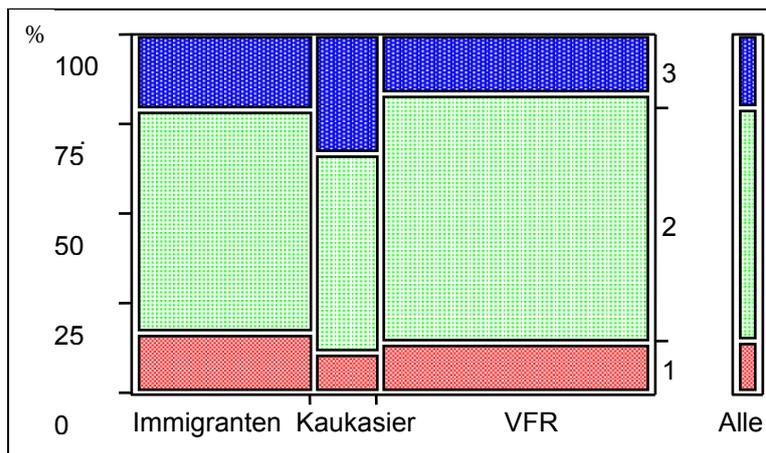


Abb. 16: Prozentsatz der Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kinder, mit verschiedenen Parasitenkonzentrationen bei importierter Malaria
 1= < 1% bzw. <10 000 Parasiten/ μ l
 2= zwischen 1% bzw. 10 000 Parasiten/ μ l und 5% bzw. 250 000 Parasiten/ μ l
 3= \geq 5% bzw. \geq 250 000 Parasiten/ μ l

Hämatologische Parameter

Hämoglobin Bei 85 Kindern wurde die bei Aufnahme bestimmte Hämoglobinkonzentration angegeben. Die Konzentration lag zwischen 4,1 g/dl und 15,4 g/dl mit einem Median von 10,4 g/dl. 42% der Kinder (n=36) präsentierten sich bei Aufnahme mit einer Anämie, die hier als Hämoglobinkonzentration <10 g/dl definiert wird. Bei einem Kind wurde eine Hämoglobinkonzentration <5 g/dl festgestellt.

Eine Anämie trat unabhängig von der Plasmodienart, -konzentration und dem Schweregrad der Malaria auf. So wurde z.B. bei nur 3 Kindern mit komplizierter Malaria eine Anämie festgestellt.

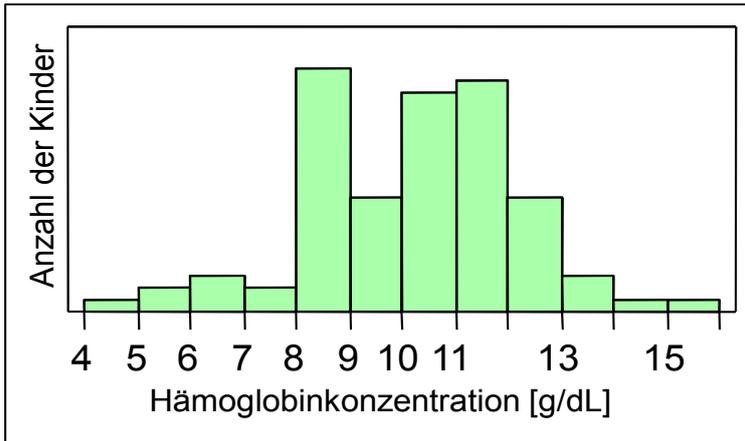


Abb. 17: Hämoglobinkonzentration der Kinder mit Malaria bei Erstvorstellung

Ein Vergleich der Hämoglobinkonzentration der kaukasischen Kinder, der Kinder aus Immigrantenfamilien und der Immigrantenkinder ergab keinen signifikanten Unterschied. Der Mittelwert der Hämoglobinkonzentration der kaukasischen Kinder lag bei 10,3, der der Immigranten bei 10,5 und der der Kinder immigrierter Familien bei 9,8 g/dl.

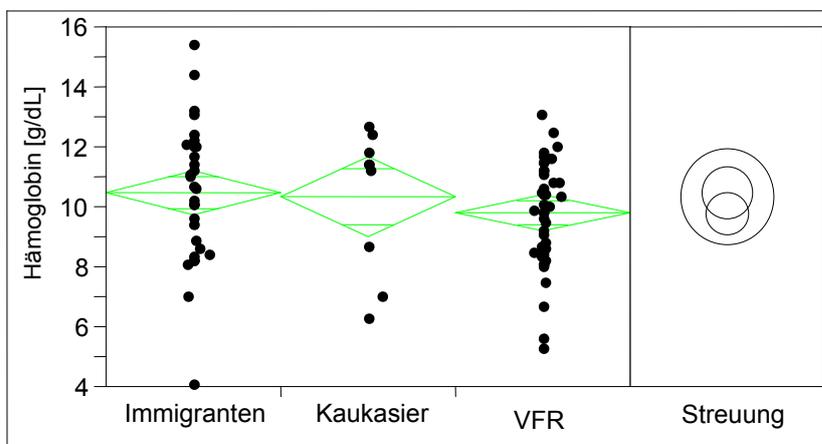


Abb. 18: Hämoglobinkonzentration von Immigranten, Kindern aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kindern mit Malaria bei Erstvorstellung

Thrombozyten Bei 85 Kindern wurde die bei Aufnahme gemessene Thrombozytenkonzentration angegeben. Sie lag zwischen 17 000 und 595 000/ μ l. Der Median lag bei 138 000/ μ l. 53% (n=45) der Kinder präsentierten sich bei Aufnahme mit einer Thrombozytopenie (definiert als <150 000/ μ l).

Bei 15 von 20 Kindern (75%) mit komplizierter *Malaria tropica* lag die Thrombozytenkonzentration unter 150 000/ μ l. Im Gegensatz hierzu wurde bei nur 37% (16 von 43) der Kinder mit unkomplizierter *Malaria tropica* eine Thrombozytopenie diagnostiziert. Im Falle einer *Malaria tertiana* zeigte sich bei 10 von 16 Kindern (63%) eine Thrombozytopenie, ebenfalls bei dem Kind mit *Malaria quartana* und bei drei Kindern mit unbekannter Plasmodiumart.

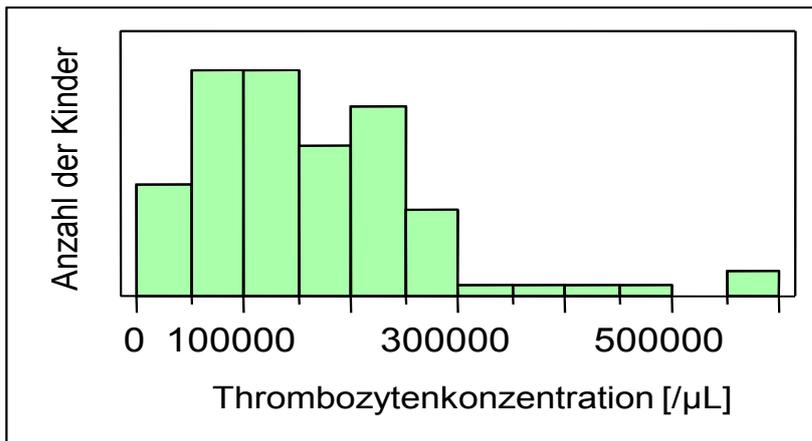


Abb. 19: Thrombozytenkonzentration der Kinder mit Malaria bei Erstvorstellung

Ein Vergleich der Thrombozytenkonzentration der kaukasischen Kinder, der Kinder aus Immigrantenfamilien und der Immigranten ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Mittelwerte der Thrombozytenkonzentrationen betragen 185 138/ μ l für immigrierte Kinder, 157 085/ μ l für Kinder aus Immigrantenfamilien und 133 778/ μ l für kaukasische Kinder. Insgesamt fiel bei 46,4% (n=13) der Immigranten, 54,2% (n=26) der Kinder aus Immigrantenfamilien und 66,6% (n=6) der kaukasischen Kinder eine Thrombozytopenie (<150 000/ μ l) auf.

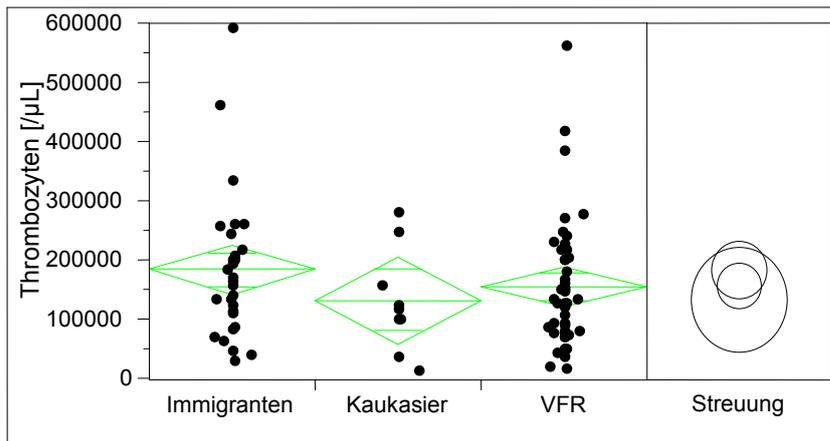


Abb. 20: Thrombozytenkonzentration bei Immigranten, Kindern aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kindern mit Malaria bei Erstvorstellung

C-reaktives Protein Die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) wurde bei 80 Kindern dokumentiert und lag zwischen 0 und 52,7 mg/dl. Der Median lag bei 5,5 mg/dl, 82,5% (n=66) aller angegebenen Konzentrationen des C-reaktiven Proteins lagen über 1 mg/dl, waren also auffällig. Hiervon lagen 66,6% (n=44) über 5 mg/dl.

Das CRP war bei nur einem Kind mit komplizierter Malaria tropica unauffällig, in 80% (n=16 von n=19 auffälligen CRP-Konzentrationen) lag der Wert sogar über 5 mg/dl. Bei unkomplizierter Malaria tropica hingegen waren 11 CRP-Konzentrationen unauffällig, 28 auffällig, wovon 15 über 5 mg/dl lagen. Bei der Malaria tertiana waren 13 CRP-Konzentrationen auffällig, 10 davon lagen über einem Wert von 5 mg/dl und bei zwei Kindern war die CRP-Konzentration unauffällig. Bei den Kindern mit unbekannter Plasmodienspezies waren 4 CRP-Konzentrationen auffällig, zwei davon lagen über 5 mg/dl, eine Konzentration war unauffällig. Auch das Kind mit der Malaria quartana zeigte eine erhöhte CRP-Konzentration.

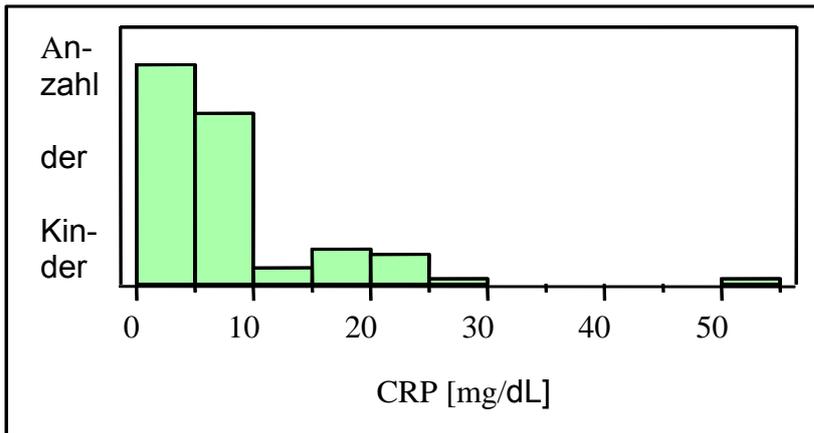


Abb. 21: Konzentration des C-reaktiven Proteins der Kinder mit Malaria bei Erstvorstellung

Ein Vergleich der Konzentrationen des C-reaktiven Proteins der Immigranten, der Kinder aus Immigrantenfamilien und der kaukasischen Kinder ergab keinen signifikanten Unterschied. Der Mittelwert der CRP-Konzentration der Immigranten lag bei 8,7 mg/dl, der der Kinder aus Immigrantenfamilien bei 7,6 mg/dl und der der kaukasischen Kinder bei 3,5 mg/dl.

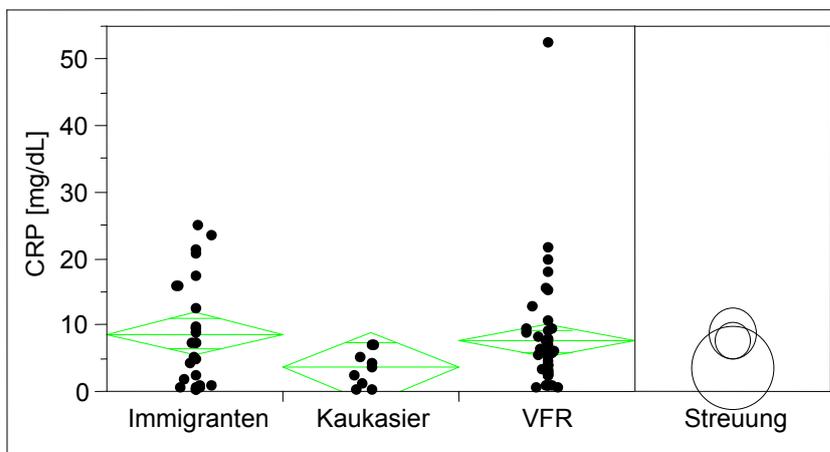


Abb. 22: Konzentration des C-reaktives Proteins bei Immigranten, Kindern aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kindern mit Malaria bei Erstvorstellung

Haptoglobin Eine Bestimmung der Haptoglobinkonzentration wurde nur bei 13 Kindern durchgeführt. Die Haptoglobinkonzentration wurde zwischen 3 und 224 mg/dl angegeben. Der Medianwert lag bei 35 mg/dl. Bei 9 Kindern lag die Haptoglobinkonzentration unter 50 mg/dl und kann somit als pathologisch eingestuft werden.

2.9 Krankheitsverlauf

Malaria tropica

Entsprechend der Definition der WHO wurde der Verlauf der Malaria tropica bei 45 Kindern als unkompliziert und bei 22 Kindern als kompliziert eingestuft.

Eine komplizierte Malaria tropica hatten hiernach 5 von 9 kaukasischen Kindern, 7 von 23 Immigranten sowie 10 von 42 Kindern aus Immigrantenfamilien.

Tab. 2: Häufigkeit der Malariaformen (inklusive 1 Doppelinfektion) bei Immigranten, Kindern aus Immigrantenfamilien (VFR) und kaukasischen Kindern

| | Komplizierte M. tropica | Unkomplizierte M. tropica | M. tertiana M. quartana | Sp. nicht identifiziert | Σ |
|--------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----|
| Immigranten | 7 | 14 | 9 | 2 | 32 |
| VFR | 10 | 27 | 10 | 5 | 52 |
| Kaukasische Kinder | 5 | 4 | -- | -- | 9 |
| Σ | 22 | 45 | 19 | 7 | 93 |

Befunde, die zur Klassifizierung einer komplizierten Malaria tropica führten

Eine komplizierte Malaria tropica wurde bei 8 Kindern aufgrund einer ausschließlichen Hyperparasitämie, bei 6 Kindern aufgrund einer alleinigen Hyperpyrexie und bei 3 Kindern aufgrund der Kombination dieser beiden Parameter diagnostiziert. Bei einem weiteren Kind wurde zusätzlich ein Ikterus beobachtet. Bei einem 9 1/2 jährigen Mädchen führten ein Ikterus (Bilirubin >3 mg/dl) und eine Hyperpyrexie und bei einem 7 Jahre alten Jungen eine schwere hämolytische Anämie (Hb=4,1 g/dl) zur Einstufung einer komplizierten Malaria tropica. Insgesamt wurden 2 Kinder (ein 7,5 Jahre alter kaukasischer Junge und ein 1-jähriges Mädchen aus einer Immigrantenfamilie) mit einer „zerebralen Malaria“ gemeldet. Der 7 1/2 Jahre alte kaukasische Junge präsentierte Agitiertheit und Somnolenz mit Hyperpyrexie, Hyperparasitämie, Ikterus und im Verlauf eine Anämie (Hb: 5,6 g/dl). Im Falle des 1-jährigen Mädchens aus einer Immigrantenfamilie fielen faziale Automatismen, ein leichtes Hirnödem, passagere Niereninsuffizienz, Ikterus, Hyperpyrexie, Hyperparasitämie und ebenfalls im Verlauf eine schwere normozytäre Anämie (Hb: 4,6 g/dl) auf (Tabelle 3). Das Mädchen wurde über 54 h beatmet.

Beide Erkrankungen erfüllten nicht die WHO-Kriterien einer zerebralen Malaria, die durch einen Wert ≤ 2 der Glasgow Coma Scale, also durch ein nicht erweckbares Koma, charakterisiert ist.

Insgesamt wurden bei den 22 Kindern mit komplizierter Malaria tropica 14x Hyperparasitämie, 13x Hyperpyrexie, 2x schwere normozytäre Anämie, 4x Ikterus, 2x zerebrale Beteiligung und 1x Niereninsuffizienz dokumentiert.

Tab. 3: Häufigkeit, Art und Kombinationen von Befunden, die zur Diagnose einer komplizierten Malaria tropica führten
Anzahl der Kinder: Kinder, die diese Kombination an Symptomen hatten
x: Symptom vorhanden
-: Symptom nicht vorhanden

| Anzahl der Kinder | Normozytäre Anämie | Niereninsuffizienz | Ikterus | Hyperparasitämie | Hyperpyrexie | Zerebrale Beteiligung |
|-------------------|--------------------|--------------------|---------|------------------|--------------|-----------------------|
| 8 | - | - | - | x | - | - |
| 6 | - | - | - | - | x | - |
| 3 | - | - | - | x | x | - |
| 1 | - | - | x | - | x | - |
| 1 | - | - | x | x | x | - |
| 1 | x | - | - | - | - | - |
| 1 | - | - | x | x | x | x |
| 1 | x | x | x | x | x | x |

Krampfanfälle

Für 5 Kinder wurde das Auftreten von Krampfanfällen angegeben. Hierbei handelte es sich in 2 Fällen um anamnestische Angaben der Eltern, bei einem Kind wurde vor Therapiebeginn ein Anfall im Krankenhaus beobachtet. Bei einem 3-jährigen Jungen mit einer Malaria tertiana trat unter Chinintherapie bei einer Temperatur von 39,8°C sowie bei einem 2-jährigen Knaben mit Malaria quartana unter Therapie mit Atovaquon/Proguanil und einer Temperatur von 41°C ein Krampfanfall auf.

Bluttransfusionen

Insgesamt erhielten 6 Kinder mit komplizierter Malaria tropica während des stationären Aufenthaltes eine Bluttransfusion. Die Hämoglobinkonzentration lag bei diesen Kindern zwischen 4,1 und 7,1 g/dl. 4 der Kinder waren Kinder aus Immigrantenfamilien, jeweils ein Kind war kaukasisch oder Immigrant.

2.10 Therapie und Nebenwirkungen

Therapie im Ausland

Bei Diagnose einer Malaria oder Auftreten von Symptomen mit dem Verdacht auf eine Malaria erhielten 10 Kinder bereits während des Auslandsaufenthaltes, entweder auf Anraten eines einheimischen Arztes oder als Selbsttherapie mit mitgeführtem Stand-by-Mittel, eine antiparasitäre Therapie. Davon wurden 6 Medikamente nicht namentlich dokumentiert. 3 Kinder, die sich in Endemiegebieten mit bekannten Chloroquinresistenzen von *Plasmodium falciparum* aufhielten, wurden mit Chloroquin behandelt. Alle 9 Kinder präsentierten bei Erstvorstellung in einem deutschen Krankenhaus anhaltende Beschwerden und Parasitämien waren nachweisbar. Die in Deutschland diagnostizierte Malaria wurde, in der Annahme einer bisher unzureichenden Therapie, entweder mit Atovaquon/Proguanil, Mefloquin oder Chinin erneut und mit Erfolg behandelt. Ein Kind erhielt am Rückreisetag Mefloquin in korrekter Dosierung. Bei Vorstellung im Krankenhaus in Deutschland mit anhaltendem Fieber, Bauchschmerzen und Übelkeit einen Tag nach Therapiebeginn waren im Blutausstrich <0,1% Plasmodien nachweisbar. Die Malaria war hiernach vermutlich bereits ausreichend therapiert. Es wurde dennoch erneut Atovaquon/Proguanil für 3 Tage verabreicht.

Therapie in Deutschland

Bei allen 92 Kindern wurde die Therapie dokumentiert. 65 Kinder wurden entsprechend den Empfehlungen der DTG therapiert, 27 Medikationen entsprachen diesen Empfehlungen nicht.

Die unkomplizierte Malaria tropica wurde in 37 von 45 Fällen mit von der DTG empfohlenen Medikamenten therapiert. 27 Kinder erhielten Mefloquin, 9 Atovaquon/Proguanil und ein Kind aus Kenia Arthemeter/Lumefantrin. Davon war eine Mefloqingabe mit 125 mg/kg KG/Tag für 5 Tage überdosiert, eine Gabe Atovaquon/Proguanil war bezüglich des angegebenen Körpergewichts unterdosiert. Alle anderen Dosierungen entsprachen den Empfehlungen.

7 Kinder mit unkomplizierter Malaria tropica erhielten Chinin oral oder intravenös. Ein Kind aus Vietnam mit unkomplizierter Malaria tropica wurde mit Chloroquin behandelt.

Von den 22 Kindern mit komplizierter Malaria tropica wurden nur 9 mit Chinin für 7-10 Tage behandelt. 4 Kinder erhielten zunächst Chinin, welches nach Besserung der Symptomatik bei 3 Kindern auf Mefloquin und bei einem Kind auf Atovaquon/Proguanil umgestellt wurde. Es handelte sich dabei um Kinder, die, als Kriterium einer komplizierten Malaria, entweder ausschließlich eine Hyperparasitämie oder in zwei Fällen zusätzlich eine Hyperpyrexie aufwiesen. 6 Kinder wurden ausschließlich mit Mefloquin, 2 mit Atovaquon/Proguanil und ein Kind zunächst mit Chloroquin und dann mit Mefloquin therapiert. Von diesen 9 Kindern wurden jedoch 3 Fälle vom behandelnden Arzt als unkompliziert eingestuft (1 Kind mit Anämie und 2 Kinder mit Hyperpyrexie) und somit bezüglich der Einordnung folgerichtig behandelt. Die anderen 6 Kinder wurden aufgrund von Hyperparasitämie, Hyperpyrexie und Ikterus als komplizierte Malariafälle eingestuft, jedoch nicht nach den entsprechenden DTG-Empfehlungen behandelt.

Von den 17 Kindern mit Malaria tertiana, wurden 12 mit Chloroquin therapiert. Bei 2 dieser Kinder war die Gabe von 48 bzw. 50 mg/kg KG/Tag für 4 Tage jedoch überdosiert. Zu einem Kind fehlt die Angabe der Dosierung. Die übrigen Kinder mit Malaria tertiana wurden mit Mefloquin (n=3), Atovaquon/Proguanil (n=1) sowie Chinin und Clindamycin (n=1) in den für Malaria tropica üblichen Dosierungen behandelt. Der 2-jährige Junge, der die Malaria quartana aus Nigeria importierte, wurde mit Atovaquon/Proguanil therapiert. Die 7 Kinder mit Malaria ohne Angaben zur Plasmodienspezies wurden ausschließlich mit Mefloquin in üblicher Dosierung therapiert. Alle Erkrankungen wurden erfolgreich therapiert. Kein Kind ist an einer Malaria verstorben.

Nebenwirkungen

Insgesamt wurde bei 28 Kindern nach Einnahme eines antiparasitären Medikamentes das Auftreten von Nebenwirkungen angegeben. Die meisten Nebenwirkungen (n=15) traten dabei unter Mefloquin auf. Bei 11 Kindern kam es hie-

runter zu Erbrechen, Übelkeit und/oder Diarrhö, bei einem Kind wurde das Auftreten einer Thrombozytopenie mit der Einnahme des Medikamentes assoziiert. Bei 2 Kindern kam es unter Therapie mit Mefloquin zu Herzrhythmusstörungen (bei einem Kind Bradykardie, bei dem anderen ohne genauere Angabe) in Kombination mit einer gastrointestinalen Symptomatik. Bei einem weiteren Kind wurden Angstzustände und Kopfschmerzen beschrieben. Ein signifikant häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen unter Mefloquin im Vergleich zu anderen Medikamenten konnte nicht festgestellt werden ($p=0,3029$).

Unter der Therapie mit Atovaquon/Proguanil wurde für 2 Kinder Erbrechen, bei einem Kind in Kombination mit einer Diarrhö und bei dem anderen mit Kopfschmerzen dokumentiert. Unter der Therapie mit Chinin kam es bei 3 Kindern zu gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen, Übelkeit und/oder Diarrhö, bei einem 5 Jahre alten kaukasischen Mädchen wurde das Auftreten einer asymptomatischen Hypoglykämie von 77 mg/dl mit der Medikamentengabe assoziiert. Unter Chloroquin kam es bei 3 Kindern zum Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen, bei einem Kind wurde eine Granulozytopenie beschrieben. Bei zwei Kindern, die zunächst mit Chinin und dann mit Mefloquin behandelt wurden, kam es jeweils zu Schwindel und Übelkeit, wobei das ursächliche der beiden Medikamente nicht benannt werden konnte. Bei einem zunächst mit Chloroquin und dann mit Mefloquin therapierten 3-jährigen Jungen traten Erbrechen und Übelkeit auf.

Tab. 4: Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen in Abhängigkeit des antiparasitären Medikamentes
GI=Gastrointestinal, N=Anzahl

| Medikament | Einnahmehäufigkeit (N) | Nebenwirkungen (N) | Davon GI-Beschwerden (N) |
|----------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------|
| Mefloquin | 43 | 15 | 11 |
| Atovaquon/Proguanil | 13 | 2 | 2 |
| Chinin | 17 | 4 | 3 |
| Chloroquin | 13 | 4 | 3 |
| Arthemeter/Lumefantrin | 1 | - | - |
| Chinin+Mefloquin | 3 | 2 | 2 |
| Atovaquon/Proguanil+Chinin | 1 | - | - |
| Chloroquin+Mefloquin | 1 | 1 | 1 |
| Summe | 92 | 28 | 22 |

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen bei kaukasischen Kindern (33,3%), Kindern aus Immigrantenfamilien (25%) und Immigranten (21,6%).

Rezidivprophylaxe

Von den 18 Kindern mit Malaria tertiana wurde bei 12 Kindern eine Rezidivprophylaxe mit Primaquin durchgeführt. Die verabreichte Dosis lag zwischen 0,15 und 0,33 mg/kg KG/Tag und wurde für 10-15 Tage appliziert. Ein Kind wurde mit 0,75 mg/kg KG/Tag für 6 Tage therapiert und für ein weiteres Kind fehlt die Angabe zu der Dosierung, das Medikament wurde 14 Tage verabreicht.

6 Kinder mit einer Malaria tertiana wurden bezüglich einer Rezidivprophylaxe nicht therapiert. Angaben zu eventuell aufgetretenen Rezidiven liegen nicht vor. Aufgrund der anonymisierten Daten besteht keine weitere Kontaktmöglichkeit.

Bei nur 9 der 12 mit Primaquin therapierten Kinder wurde zuvor die Konzentration der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase bestimmt. Bei 2 Kindern wurde ein Enzymmangel diagnostiziert. Eines der Kinder wurde deswegen nicht mit Primaquin behandelt. Das andere Kind vertrug Primaquin komplikationslos.

Zudem wurde bei 4 mit *Plasmodium falciparum* infizierten Kindern die Konzentration der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase bestimmt. Diese Kinder benötigten jedoch keine Primaquin-Rezidivprophylaxe.

2.11 Parasitenkonzentrationen nach 48 h und Parasitenfreiheit

Die Parasitenkonzentration 48 h nach Diagnosestellung wurde für 53 Kinder angegeben. Bei 18 Kindern war zu diesem Zeitpunkt bereits keine Parasitämie mehr nachweisbar, bei 25 Kindern war die Parasitenkonzentration auf unter 1% gesunken und bei 10 Kindern war sie gesunken, lag aber noch über 1%.

Bei einem 1-jährigen Mädchen mit komplizierter Malaria tropica lag die Parasitenkonzentration trotz Therapie mit Chinin noch, wie 48 h zuvor, bei 16%. Erst am 8.Tag waren keine Parasiten mehr im Blut nachweisbar. Auch bei einem 5 Jahre alten Mädchen, das Benin bereiste und bei unkomplizierter Malaria

tropica mit Chinin therapiert wurde, war die Parasitenkonzentration nach 48 h noch nicht abgesunken. Eine genauere Angabe fehlt hierzu.

Eine Angabe zum Tag der Parasitenfreiheit liegt in 46 Fällen vor und liegt zwischen 1 und 14 Tagen. Der Median beträgt 4 Tage.

2.12 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Angaben zu der Dauer des stationären Aufenthaltes liegen zu 89 Kindern vor. Sie betrug zwischen einem und 21 Tagen. Der Median der Aufenthaltsdauer betrug 7 Tage. 18 Kinder lagen länger als 10 Tage im Krankenhaus, davon 7 mit einer komplizierten Malaria tropica, 8 mit unkomplizierter Malaria tropica und 3 mit Malaria tertiana, darunter das Neugeborene mit konnataler Infektion.

2.13 Nachuntersuchungen

Eine Nachuntersuchung wurde für 60 Kinder, in den überwiegenden Fällen in einem Zeitraum zwischen einer und 6 Wochen empfohlen, in 3 Fällen wurde eine Kontrolle 3-4 Tage nach Entlassung aus der Kinderabteilung empfohlen, für 3 weitere Kinder 2-3 Monate nach Entlassung. 21 Ärzte empfahlen keine Kontrolluntersuchung, zu 11 Kindern wurde keine Angabe gemacht.

2.14 Vergleich der anonymisierten Meldungen mit Meldungen nach dem Infektionsschutzgesetz

Malaria ist nach dem, seit 01.01.2001 geltenden, Infektionsschutzgesetz eine meldepflichtige Erkrankung in Deutschland. Daher wurden die anonymisierten Daten dieser Studie mit denen des Robert-Koch-Instituts (RKI) verglichen. In den 2 Studienjahren wurden der ESPED 98 Malariafälle bei Kindern bis 14 Jahre, dem RKI 118 Fälle gemeldet. Der ESPED wurden nur 9 Jugendliche im Alter von 15 bis 18 Jahren gemeldet, während dem RKI 43 Malariafälle dieser Altersklasse zugegangen sind. Der Vergleich lässt den Schluss zu, dass die Altersklasse der Kinder bis 14 Jahre durch die Erhebung der ESPED gut repräsentiert ist, während bei den Jugendlichen weniger als 20% erfasst wurden.

Anhand von Geburtsjahr und -monat, Geschlechtsverteilung, Malariaform sowie Reiseland konnten 44 der 98 Kinder bis einschließlich 14 Jahre der ESPED

Meldungen des RKI zugeordnet werden. Die übrigen 54 Meldungen der ESPED und die 74 Meldungen des RKIs stimmten zwar nicht exakt überein, jedoch waren die genannten demographischen Daten vergleichbar. Dies wird in den folgenden Tabellen dargestellt. In die Vergleiche gehen auch die zuvor als „klinische Malaria“ eingeordneten Fälle ein, von denen 3 Fälle auch dem RKI gemeldet wurden.

Altersverteilung Die Analyse der nicht übereinstimmenden Daten ergab einen Altersmedian von 7 Jahren der Meldungen der ESPED, bei den dem RKI zugegangenen Fällen lag dieser bei 8 Jahren (Tabelle 5).

Tab. 5: Altersverteilung der Kinder bis 14 Jahre, die nur der ESPED, dem RKI oder beiden Institutionen gemeldet wurden

| Alter in Jahren | Nur RKI | Nur ESPED | Beide Institutionen |
|-----------------|---------|-----------|---------------------|
| 0-4 | 16 | 15 | 19 |
| 5-9 | 35 | 25 | 18 |
| 10-14 | 23 | 14 | 7 |
| Σ | 74 | 54 | 44 |

Geschlechtsverteilung und Geschwister Von den nicht übereinstimmenden gemeldeten Malariafällen waren bei der ESPED 29 männlichen und 25 weiblichen Geschlechts. Von den nicht abgleichbaren Daten, die über das RKI eingegangen sind, waren 51 männlichen und 19 weiblichen Geschlechts, zu 4 Fällen liegt keine Angabe vor.

Tab. 6: Geschlechtsverteilung der Kinder bis 14 Jahre, die nur der ESPED, dem RKI oder beiden Institutionen gemeldet wurden

| Geschlecht | Nur RKI | Nur ESPED | Beide Institutionen |
|--------------|---------|-----------|---------------------|
| Männlich | 51 | 29 | 26 |
| Weiblich | 19 | 25 | 18 |
| keine Angabe | 4 | -- | |
| Σ | 74 | 54 | 44 |

Malariaform Die Malariaform war in 37 nur der ESPED und in 57 nur dem RKI gemeldeten Fällen eine Malaria tropica. Eine Malaria tertiana wurde der ESPED

9x, dem RKI 11x gemeldet. Die übrigen Erkrankungen waren jeweils eine nicht übereinstimmende Mischinfektion mit *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax* sowie eine dem RKI gemeldete Malaria quartana. Bei 7 nur der ESPED und 4 nur dem RKI gemeldeten Kindern wurde keine Angabe zur Plasmodienart gemacht.

Tab. 7: Malariaform der nur der ESPED, dem RKI oder beiden Institutionen gemeldeten Malariafälle bei Kindern bis einschließlich 14 Jahre

| Malariaform | Nur RKI | Nur ESPED | Beide Institutionen |
|-----------------------------------|---------|-----------|---------------------|
| Malaria tropica | 57 | 37 | 34 |
| Malaria tertiana | 11 | 9 | 9 |
| Malaria quartana | 1 | -- | 1 |
| Mischinfektion | 1 | 1 | -- |
| Plasmodienart nicht identifiziert | 4 | 7 | -- |
| Σ | 74 | 54 | 44 |

Infektionsgebiete 32 Kinder der ESPED importierten eine Malaria aus Westafrika (Benin nur der ESPED gemeldet), dem RKI wurden von hier 30 Fälle gemeldet (Guinea nur dem RKI gemeldet). 4 der ESPED gemeldeten Kinder und 11 dem RKI gemeldeten Kinder importierten eine Malaria aus Ostafrika, sowie 3 Kinder (Angola, Simbabwe ausschließlich bei der ESPED gemeldet) und 4 Kinder (Madagaskar und Sambia ausschließlich beim RKI gemeldet) aus Südafrika. Aus Zentralafrika gingen der ESPED 7 (Zaire nur bei der ESPED gemeldet), dem RKI 8 Meldungen ein. Sowohl bei der ESPED (Vietnam und Papua Neuguinea nur bei der ESPED gemeldet) als auch beim RKI (Thailand und Philippinen nur bei der ESPED gemeldet) gab es jeweils 8 Meldungen aus Asien. Eine Malaria wurde dem RKI aus Brasilien, Südamerika gemeldet, woher der ESPED keine Meldungen vorliegen. In 12 Fällen war das Land des vermutlichen Infektionsgebietes in den Daten des RKI nicht dokumentiert.

Tab. 8: Regionen, aus denen Malaria von Kindern bis 14 Jahre importiert wurde

| Reiseland | Nur RKI | Nur ESPED | Beide Institutionen |
|---------------|---------|-----------|---------------------|
| Westafrika | 30 | 32 | 27 |
| Ostafrika | 11 | 4 | 6 |
| Zentralafrika | 8 | 7 | 4 |
| Südafrika | 4 | 3 | 1 |
| Asien | 8 | 8 | 6 |
| Südamerika | 1 | -- | -- |
| keine Angabe | 12 | -- | |
| Σ | 74 | 54 | 44 |

Reiseart Eine Zuteilung der Daten beider Institutionen über die Umstände der Importierung der Malaria (Immigration, Verwandtenbesuch oder Tourismus bei der ESPED) war aufgrund von fehlender Angabe beim RKI nicht möglich. In der RKI-Meldung wird lediglich die Nationalität (Ausländer oder Deutscher) erfragt, so dass die ethnische Zugehörigkeit hierdurch nicht sicher erfasst werden kann.

2.15 Konnatale Malaria

Es handelt sich um ein eutroph in der 33+5 SSW Frühgeborenes. Die Familie des Neugeborenen lebte bislang im Hochland von Papua Neuguinea. Die Mutter ist philippinischer Abstammung, der Vater Deutscher. Während der Schwangerschaft erkrankte die Mutter an Malaria mit Nachweis von *Plasmodium vivax*. Nach Therapie der Mutter waren keine Plasmodien mehr im Blut nachweisbar. Zur Geburt des Kindes kam die Familie nach Deutschland. In der 26. SSW trat ein erneuter Malariaschub (erneuter Nachweis von *Plasmodium vivax* im Blut) bei der Mutter auf. Es wurde mit Chloroquin behandelt und eine Chloroquinprophylaxe durchgeführt. Um die Geburt des Säuglings kam es erneut zu einem Fieberschub der Mutter mit Nachweis von Plasmodien im mütterlichen Blut. Es kam, außer zu einer leichten respiratorischen Anpassungsstörung kurz nach der Geburt des Neugeborenen, zu keinen postpartalen Komplikationen und es waren zu diesem Zeitpunkt keine Plasmodien im kindlichen Blut nachweisbar. Etwa einen Monat später erfolgte eine erneute Vorstellung im Krankenhaus, wo sich der Säugling mit Fieber, Erbrechen und in reduziertem Allgemeinzustand präsentierte. Im Dicken Tropfen konnte nun *Plasmodium*

vivax nachgewiesen werden. Eine Angabe zur Plasmodienkonzentration bei Symptombeginn wurde nicht gemacht. Es wurde mit Chloroquin therapiert. Vor und nach Therapie fand sich eine Granulozytopenie von bis etwa 250/ μ l. Alle weiteren hämatologischen Parameter waren unauffällig. Eine nachfolgende Therapie mit Primaquin wurde korrekterweise nicht durchgeführt. Wie bei der durch Transfusion übertragenen werden auch bei der vertikal übertragenen, konnatalen Malaria ausschließlich erythrozytäre Parasitenstadien, aber keine Leberstadien gebildet werden. Monatliche Kontrollausstriche und Dicker Tropfen bis 2 Monate nach Symptombeginn blieben unauffällig.

2.16 Klinische Malaria bei Kindern bis 14 Jahre

Bei 5 gemeldeten Malariafällen konnte die Diagnose anhand der mitgeteilten Daten nicht verifiziert werden, so dass sie aus der obigen Analyse herausgenommen wurden. Fall 6 beschreibt einen Jungen mit Malaria ohne Angabe des Geburtsdatums und somit fehlender Zuordnungsmöglichkeit. Er konnte ebenfalls nicht in die Analyse einbezogen werden.

Fall 1

Ein 2 1/2 Jahre alter aus Kamerun stammender Junge, der für 4 Wochen mit seinen Eltern Verwandte im Heimatland besucht hatte, stellte sich 17 Tage nach Rückkehr mit insbesondere nächtlichem Fieber bis 40°C vor. Der Junge habe in Kamerun eine kontinuierliche Chemoprophylaxe (Mefloquin 60mg/Woche, entsprechend 5 mg/kg KG, Beginn 2 Wochen vor Einreise bis einschließlich der Woche der Vorstellung) eingenommen. Bei der körperlichen Untersuchung fielen zervikale und submandibuläre geschwollene Lymphknoten, ein geröteter Rachenring mit Stippchen und ein Mundsoor auf. Im Dicken Tropfen waren am Aufnahmetag keine Plasmodien nachweisbar, bei erneuter Diagnostik 2 Tage später wurde der Dicke Tropfen als „grenzwertig“ beschrieben, entsprechend wurde keine Angabe zur Plasmodienart gemacht. Im Blutaussstrich waren keine Plasmodien nachweisbar. Die Hämoglobinkonzentration betrug am Aufnahmetag 10,9 g/dl, die Thrombozytenkonzentration lag bei 227 000/ μ l und die Konzentration des C-reaktiven Proteins betrug 1,3 mg/dl. 4 Tage

nach Symptombeginn wurde die Diagnose einer unkomplizierten Malaria tropica gestellt, die mit Mefloquin in einer Dosierung von 15 mg/kg KG und 10 h später mit 10 mg/kg KG therapiert wurde. Zusätzliche Kontrollen der Parasitendichte mittels Blutaussstrich wurden nicht durchgeführt. Die zusätzlich diagnostizierte Stomatitis aphthosa sowie der Mundsoor wurden parenteral mit Cefazolin® für 2 Tage und lokal mit Dynexal-Gel® und Bepanthen-Lösung® behandelt. Nach 4 Tagen stationären Aufenthaltes wurde der Patient als geheilt entlassen.

Bei „grenzwertigem Befund“ des Dicken Tropfens, negativem Blutaussstrich und der Einnahme einer vermutlich adäquaten kontinuierlichen Chemoprophylaxe ist eine Malaria eher unwahrscheinlich. Das beschriebene Krankheitsbild ist am ehesten Ausdruck der ebenfalls diagnostizierten Stomatitis aphthosa.

Fall 2

Es handelt sich um einen 5 1/2 Jahre alten Jungen, dessen Mutter aus der Schweiz und dessen Vater aus Nigeria stammt. Im Rahmen eines Verwandtenbesuches hielt sich der Junge 3 Wochen in Nigeria auf. Zwei Wochen nach Rückkehr präsentierte er sich mit Fieber. Der Junge habe in Nigeria eine kontinuierliche Chemoprophylaxe erhalten, Angaben zu Medikament oder Dosis liegen jedoch nicht vor, genauso wenig wie die Laborparameter bei Aufnahme. Bei fehlendem Nachweis von Plasmodien im Dicken Tropfen wurde ein Parasit, der nicht näher bezeichnet wurde, im Blutaussstrich gesehen. Etwa 6 Tage nach Symptombeginn wurde die Diagnose einer unkomplizierten Malaria tropica gestellt. Therapiert wurde mit Chinin 30 mg/kg KG/Tag für 10 Tage. Parasiten waren bei einem Blutaussstrich nach 48 h nicht mehr nachweisbar. Nach 12 Tagen stationären Aufenthaltes wurde der Junge als geheilt entlassen.

Bei negativem Dicken Tropfen, der Anreicherungsverfahren für Plasmodien, und Nachweis eines nicht näher bezeichneten Parasiten im Blutaussstrich bestehen retrospektiv Zweifel an der Diagnose.

Fall 3

Ein 3 1/2 Jahre alter deutscher Junge, der sich im Rahmen eines Arbeitsaufenthaltes der Eltern für einige Jahre in Nigeria aufhielt, stellte sich 5 Wochen nach Rückkehr in Deutschland mit Fieber und Kopfschmerzen vor. Eine Reiseberatung sei vor der Einreise nach Nigeria in Anspruch genommen, jedoch sei keine Empfehlung bezüglich einer kontinuierlichen Chemoprophylaxe gegeben worden. Bei Aufnahme betragen die Konzentrationen von Hämoglobin 12,2 g/dl, Thrombozyten 279 000/ μ l und C-reaktivem Protein 0,6 mg/dl. Die Befunde sowohl des Dicken Tropfens als auch eines Blutausrichs waren negativ. Die Diagnose einer Malaria tertiana mit *Plasmodium ovale* wurde anhand von PCR/Elektrophorese gestellt. Therapiert wurde mit Mefloquin 20 mg/kg KG in 2 Gaben. Nach 3 Tagen stationären Aufenthaltes wurde der Junge als geheilt entlassen und reiste mit seinen Eltern wieder nach Nigeria.

Der allein auf eine vermutlich nicht standardisierte PCR begründete Plasmodiennachweis lässt, bei weitgehend unauffälligen Laborparametern, Zweifel aufkommen, dass eine Malaria ursächlich für das Fieber war.

Fall 4

Ein 4 1/2 Jahre altes Mädchen reiste mit seinen ghanesischen Eltern für 6 Wochen zum Verwandtenbesuch nach Ghana. 5 Tage nach Reiseende stellte es sich mit Fieber, Allgemeinsymptomatik sowie einer Anämie vor. Eine Chemoprophylaxe sei mit Mefloquin durchgeführt worden, zu Dosierung und Einnahmemodus liegen aber keine Angaben vor.

Am Vortag der Vorstellung wurde bereits die Diagnose einer Malaria gestellt und eine Therapie mit Halofantrin 40 mg/kg KG/Tag entsprechend 3x 250 mg/Tag für einen Tag begonnen. Im Dicken Tropfen wurden ein einzelner Gametozyt, jedoch keine Trophozoiten gesehen. Es wurde die Diagnose einer unkomplizierten Malaria tropica gestellt. Die Gabe von Halofantrin wurde nach 7 Tagen in gleicher Dosierung wiederholt. Nach 1 Woche stationären Aufenthalts wurde das Mädchen als geheilt entlassen.

Bei ausschließlichem Nachweis eines Gametozyten, den sexuellen Blutstadien der Plasmodien, ist eine Therapie nicht erforderlich. Gametozyten können nach

erfolgreicher Therapie über Wochen im Blut persistieren und zeigen eine abgelaufene aber nicht mehr behandlungsbedürftige Malaria an. Beim Nachweis von nur einem Gametozyten 24 h nach Therapiebeginn mit Halofantrin bleiben Zweifel an der Diagnose einer Malaria.

Fall 5

Ein 10 ½-jähriges kenianisches Mädchen, das seit 3 Jahren in Deutschland lebte, reiste zum Verwandtenbesuch für 14 Tage nach Kenia. 3-4 Tage nach Rückkehr aus Kenia stellte es sich mit Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Kopfschmerzen, einer Allgemeinsymptomatik sowie einer Konjunktivitis und einer Infektion der oberen Luftwege vor. Das Mädchen habe keine Chemoprophylaxe eingenommen. Die körperliche Untersuchung zeigte einen reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand mit reduziertem Hautturgor, ein 2/6 Systolikum mit P.m. im 2. ICR rechts sowie eine Tachykardie mit 121/min. Die Hämoglobinkonzentration betrug 11,1 g/dl, die der Thrombozyten 167 000/ μ l und die Konzentration des C-reaktiven Proteins lag bei 5 mg/dl. Mehrere angelegte Blutkulturen blieben steril. Eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus wurde ausgeschlossen. Im Rachenabstrich fand sich in geringer Keimzahl *Candida tropicalis*, im Augenabstrich waren Koagulase-negative Staphylokokken und *Hämophilus influenzae* nachweisbar. Mehrfach durchgeführte Malariadiagnostik wie Dicker Tropfen und Blutaussstrich waren negativ, in der Mikrohämato-kritanreicherung wurde jedoch ein einzelner Gametozyt von *Plasmodium falciparum* beobachtet. Eine Abdomen- und Nierensonografie sowie eine Echokardiografie waren unauffällig, im Röntgenthorax zeigte sich eine verstärkte peribronchiale Zeichnung in beiden Lungenhälften, vor allem links retrokardial kräftige Hili im Sinne von Infekthili aber kein umschriebenes pneumonisches Infiltrat. Es wurde die Diagnose einer eitrigen Konjunktivitis, einer akuten hochfieberhaften Bronchitis und einer Malaria tropica gestellt. Therapiert wurde intravenös mit Cefuroxim, lokal mit Gentamycin und oral mit Atovaquon/Proguanil 3 Tabletten/Tag für 3 Tage. Nach 9 Tagen wurde das Mädchen als geheilt entlassen. Auch in diesem Fall bleiben erhebliche Zweifel an der Diagnose einer Malaria.

Fall 6

Es handelt sich um einen deutschen Jungen mit unbekanntem Geburtsdatum, der im Rahmen eines Arbeitsaufenthaltes der Eltern in Nigeria weilte. Symptome, die ihn zum Arzt geführt haben, waren Fieber unklarer Genese mit Allgemeinsymptomen, Erbrechen und Schüttelfrost. Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine Hepatosplenomegalie auf. Eine kontinuierliche Chemoprophylaxe wurde nicht durchgeführt, jedoch erfolgte noch in Nigeria ein Malariaschnelltest mit positivem Ergebnis. Die Diagnostik in Deutschland zeigte einen positiven Dicken Tropfen und 5% der Erythrozyten im Blutaussstrich waren mit *Plasmodium falciparum* infiziert. Eine Untersuchung des Blutes zeigte eine Hämoglobinkonzentration von 13,9 g/dl, die Thrombozytenkonzentration lag bei 19000/ μ l und das C-reaktive Protein stieg bis auf 53 mg/dl an. Es wurde eine unkomplizierte Malaria tropica diagnostiziert und therapiert, jedoch ohne dokumentierte Angaben zur Medikation. Am 3. Tag waren keine Plasmodien mehr im Blut nachweisbar. Der Patient reiste als geheilt entlassen mit seinen Eltern wieder nach Nigeria.

2.17 Malaria bei Jugendlichen

Es gingen 9 Meldungen von nach Deutschland importierter Malaria bei Jugendlichen im Alter zwischen 15 und 18 Jahren bei der ESPED ein. In einem Fall konnte die Diagnose anhand der Daten nicht verifiziert werden. Die folgenden Angaben beziehen sich somit auf 8 Jugendliche mit parasitologisch gesicherter Malaria.

Der Altersmedian der 4 Jungen und 4 Mädchen lag bei 15 Jahren. Das Reiseziel der Jugendlichen war in 4 Fällen Westafrika, in 2 Fällen Zentralafrika, einmal Ostafrika und einmal Asien (Afghanistan).

4 der Erkrankungsfälle wurden im Rahmen der Immigration nach Deutschland importiert, eine Malaria im Rahmen eines Verwandtenbesuches und 3 Jugendliche waren deutsch. Von den deutschen Jugendlichen hielt sich einer aufgrund eines Schüleraustausches 10 Monate im Endemiegebiet auf, ein Jugendlicher besuchte seinen Bruder und ein weiterer verbrachte 3 Wochen aufgrund einer Volontärsarbeit im Rahmen eines Entwicklungshilfeprojektes im Endemiegebiet.

Erste Symptome traten in 5 Fällen innerhalb von 3 Wochen nach Reiserückkehr auf, in einem Fall nach 4 Monaten und bei zwei Meldungen fehlen die entsprechenden Angaben.

Die Diagnose wurde bei 5 Jugendlichen mit diesbezüglicher Angabe innerhalb von 6 Tagen nach Symptombeginn gestellt.

6 der 8 Jugendlichen stellten sich mit Fieber und Allgemeinsymptomatik beim Arzt vor. Häufigste begleitende Symptome waren gastrointestinale Beschwerden im Sinne von Bauchschmerzen (n=3) und Erbrechen (n=1). Bei jeweils 3 Patienten traten begleitend Kopfschmerzen, in weiteren 3 Fällen Schüttelfrost auf. In jeweils einem Fall wird das Auftreten von Krämpfen oder einer Anämie, und in weiteren 2 Fällen einer Hepatosplenomegalie angegeben.

Eine Reiseberatung hat von den 4 Jugendlichen, die hierzu die Möglichkeit hatten, nur einer in Anspruch genommen. Die Beratung wurde durch einen Hausarzt durchgeführt, der für Uganda eine kontinuierliche Chemoprophylaxe mit Chloroquin empfahl. Dieses Medikament wurde entsprechend der ärztlichen Empfehlung regelgerecht eingenommen. Insgesamt begannen 2 weitere Jugendliche, die sich zuvor nicht beraten ließen, die Einnahme einer kontinuierlichen Malariaprophylaxe mit Proguanil und Chloroquin für ein Endemiegebiet mit bekannten Chloroquinresistenzen. Beide Einnahmen wurden, in einem Fall aufgrund fehlender Compliance, im anderen Fall aufgrund von Unverträglichkeit, abgebrochen. Bei bereits während der Reise aufgetretenen Symptomen nahmen zwei Jugendliche eine notfallmäßige Selbsttherapie ein (Halofantrin, Mefloquin).

Die Diagnose wurde in 7 von 8 Fällen mittels Dickem Tropfen gestellt, im 8. Fall über die Mikrohämatokritanreicherung, die in einem anderen Fall zusätzlich positiv ausfiel. Dreimal wurde auch eine Immundiagnostik durchgeführt, die nur bei einem Jugendlichen positiv ausfiel. Ein angewandter Schnelltest fiel trotz positivem Dicken Tropfen bei Infektion mit *Plasmodium vivax* negativ aus. Die Parasitenkonzentration lag bei den 5 Jugendlichen mit Angaben zwischen 1 und 5%. Ebenfalls zu 5 Jugendlichen waren die Laborparameter angegeben. Die Hämoglobinkonzentration lag zwischen 9,9 und 13,9 g/dl und die der Thrombozyten zwischen 109 000 und 365 000/μl, 3 Jugendliche hatten eine

Thrombozytopenie ($<150\ 000/\mu\text{l}$). Die Konzentration des C-reaktiven Proteins lag in 2 Fällen unter 1, in den anderen 3 Fällen zwischen 5,9 und 8,5 mg/dl.

Bei 5 Jugendlichen wurde eine unkomplizierte *Malaria tropica* diagnostiziert, die in 3 Fällen aus Westafrika (Senegal, Ghana, Benin) und in jeweils einem Fall aus Ostafrika (Uganda) und Zentralafrika (Kongo) importiert wurde. 3 Infektionen mit *Plasmodium vivax* wurden aus Westafrika (Ghana), Zentralafrika (Kongo) und Asien (Afghanistan) importiert.

Die Therapie wurde bei 5 der 8 Jugendlichen entsprechend den DTG-Leitlinien durchgeführt. In einem Fall wurde eine *Malaria tertiana* mit Chinin und Doxycyclin therapiert, in einem anderen, in dem die *Malaria* schon während der Reise bzw. im Flugzeug mittels Einnahme des als Stand-by mitgeführten Mefloquins therapiert wurde, wurde eine Fortsetzung der Medikation empfohlen (statt 5 Tabletten Mefloquin insgesamt 9 Tabletten Mefloquin à 250 mg). Als Nebenwirkung trat Erbrechen auf. Zu einem weiteren Fall ist die Medikation nicht dokumentiert. Ansonsten traten keine Nebenwirkungen auf.

Der stationäre Aufenthalt lag bei 5 Jugendlichen zwischen einem und 17 Tagen (Median= 6 Tage), ein Jugendlicher wurde nicht stationär aufgenommen und zu 2 Aufenthalten wurden keine Zeitangaben gemacht. Parasiten waren nach 48 h noch bei 3 Patienten nachweisbar, hiervon bei zweien in einer Konzentration von $<0,5\%$, bei einem 17 Jahre alten Mädchen noch von 2%. Dennoch wurde bei letzterer die Therapie mit Mefloquin nicht umgestellt und nach 4 Tagen waren keine Parasiten mehr nachweisbar.

Eine Rezidivprophylaxe bei Infektion mit *Plasmodium vivax* wurde in allen 3 Fällen mit Primaquin in empfohlener Dosierung über 14 Tage durchgeführt. Ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel wurde jeweils zuvor ausgeschlossen.

2.18 Klinische Malaria bei Jugendlichen

Ein 15-jähriger deutscher Jugendlicher stellte sich 2 Wochen nach einer 5-wöchigen Urlaubsreise in Ghana mit Fieber unklarer Genese, Schüttelfrost, Erbrechen und Allgemeinsymptomen vor. Vor Reiseantritt wurde die Familie von einem Kinderarzt bezüglich der Prophylaxemaßnahmen beraten. Empfohlen

wurde eine kontinuierliche Chemoprophylaxe mit Chloroquin und Proguanil. Diese Medikamente wurden eingenommen, jedoch wurde die Einnahme nicht korrekt durchgeführt. Bei Aufnahme war der Patient in schlechtem Allgemeinzustand mit palpabler Leber 2 cm unter dem Rippenbogen und es fiel eine endgradige Nackensteifigkeit auf. Die Laborbefunde ergaben eine Hämoglobinkonzentration von 13,1 g/dl, eine Thrombozytenkonzentration von 83 000/ μ l und eine Konzentration des C-reaktiven Proteins von 7,9 mg/dl. Im Liquor fanden sich 44/3 Zellen, eine Eiweißkonzentration von 50,7 mg/dl sowie eine Liquorglukosekonzentration von 59 mg/dl. In einer Liquorkultur waren keine Bakterien nachweisbar. In einem Blutaussstrich wurden Plasmodien nachgewiesen, jedoch wurde der Befund durch ein konsultiertes Institut für Parasitologie nicht bestätigt. Mit dem Verdacht auf eine Malaria und der Differenzialdiagnose einer Virusmeningitis wurde der Junge mit Cefotaxim i.v. und Mefloquin behandelt. Nach 11 Tagen stationären Aufenthaltes wurde der Junge als geheilt entlassen.

Bei negativem parasitologischen Befund im Referenzlabor bleibt die Diagnose einer Malaria zweifelhaft.

3 Schistosomiasis

Es wurden im oben genannten Zeitraum 7 Fälle einer nach Deutschland importierten Schistosomiasis gemeldet. Zwei dieser Meldungen beziehen sich auf dasselbe Kind, das sich in unterschiedlichen Krankenhäusern vorstellte. Die Angaben beider Meldungen wurden in Fall 2 zusammengefasst. In einem Fall (Fall 4) trat eine Schistosomiasis in Kombination mit einer Malaria auf. Eine Meldung eines 10-jährigen aus Sri Lanka stammenden Jungen, der sich mit einem Fieber unklarer Genese vorstellte, konnte nach Prüfung und telefonischer Rücksprache nicht als Schistosomiasis bestätigt werden. Bei Meldung eines 12 ½-jährigen aus Burkina Faso stammenden Jungen, der sich mit einer Hämaturie und Bauchschmerzen in einem Krankenhaus vorstellte, wurden zu Diagnostik und Therapie keine Angaben gemacht, so dass diese beiden Meldungen nicht weiter beschrieben werden.

Fall 1

Bei einem 5-jährigen aus dem Jemen stammenden Jungen, der zur Therapie einer vesikorenenalen Refluxerkrankung 5. Grades mit Uropathie und Niereninsuffizienz nach Deutschland eingeladen wurde, fiel bei der Blutuntersuchung eine Eosinophilie auf. Anamnestisch war ein Kontakt zu Binnengewässern im Jemen zu ermitteln, eine mögliche Infektionsquelle war dem Jungen bzw. den Eltern nicht bekannt. Sonografisch wurde ein Megaureter mit bekanntem Reflux bestätigt und es fiel eine Blasenwandverdickung auf. Eine durchgeführte Immundiagnostik fiel positiv aus und sowohl eine parasitologische Stuhlagnostik als auch eine Urinfiltration bestätigten den Verdacht einer Schistosomiasis. Es wurde eine Doppelinfektion mit *Schistosoma mansoni* und *Schistosoma haematobium* diagnostiziert. Therapiert wurde mit Praziquantel 40 mg/kg KG/Tag für 3 Tage. Medikamentennebenwirkungen traten keine auf, der Junge wurde nach 3 Tagen stationären Aufenthaltes entlassen. Eine Nachuntersuchung wurde 4-6 Monate nach Therapieende empfohlen.

Fall 2

Ein 13 Jahre alter, ebenfalls aus dem Jemen stammender Junge, der einen Monat vor Vorstellung in einem Krankenhaus nach Deutschland immigrierte, präsentierte sich mit seit 2 Monaten bestehender Makrohämaturie. Eine Blutuntersuchung zeigte eine Eosinophilie, sonografisch wurde eine Blasenwandverdickung diagnostiziert. Im Urin seien Schistosomeneier mikroskopisch nachweisbar gewesen. Mittels durchgeführter Blasenwand-PE wurde im histologischen Nachweis eine granulomatöse Entzündung mit herdförmigen Nekrosen und die Diagnose einer Schistosomiasis haematobia weiter gesichert. Therapiert wurde der Patient mit einer einmaligen Gabe Praziquantel in einer Dosierung von 50 mg/kg KG.

Fall 3

Ein 16 Jahre alter aus Sierra Leone stammender und nach Deutschland immigrierter Jugendlicher stellte sich mit abdominellen Schmerzen bei einem Arzt in Deutschland vor. Der Sonografiebefund war unauffällig. Es zeigte sich jedoch eine Eosinophilie im Differenzialblutbild und im Stuhl wurden Eier von *Schisto-*

soma mansoni nachgewiesen. Die durchgeführte Immundiagnostik war negativ. Es wurde die Diagnose einer Schistosomiasis mansoni gestellt und mit Praziquantel einmalig 40 mg/kg KG behandelt. Zusätzlich erhielt der Junge Mebendazol 2x 100 mg/Tag für 3 Tage. Nach einem 3-tägigen stationären Aufenthalt wurde der Patient entlassen, eine Nachkontrolle wurde 1 Woche später empfohlen.

Fall 4

Ein 13-jähriger aus der Elfenbeinküste stammender Junge präsentierte sich 2 Wochen nach Immigration mit Fieber unklarer Genese und einer Anämie in leicht reduziertem Allgemeinzustand bei einem Arzt. Bei einem beim Hausarzt durchgeführten Dicken Tropfen waren Plasmodien nachweisbar. Die im Krankenhaus durchgeführte Immundiagnostik bezüglich Malaria und Schistosomiasis sowie eine Urinfiltration bezüglich Schistosomiasis waren positiv. Die Hämoglobinkonzentration wurde mit 11,7 g/dl, die der Thrombozyten mit 259 000/ μ l angegeben. Eine Eosinophilie war nicht nachweisbar. Es wurde die Diagnose einer unkomplizierten Malaria tropica sowie einer Schistosomiasis haematobia et mansoni gestellt. Therapiert wurde mit Praziquantel 40 mg/kg KG als Einmalgabe und Mefloquin 25 mg/kg KG in zwei Gaben. Nach 3 Tagen stationären Aufenthaltes wurde der Patient als geheilt entlassen.

Zusammenfassung Schistosomiasis

Alle 4 Kinder stammen aus Schistosomiasis-Endemiegebieten, 2 Kinder aus dem Jemen und 2 aus Westafrika. Die Kinder präsentierten sich mit Makrohämaturie, vesikorenalem Reflux, abdominellen Beschwerden oder Fieber unklarer Genese. Bei 3 der Kinder fiel eine Eosinophilie im Blutbild auf. Bei allen Kindern wurde die Diagnose einer Schistosomiasis mittels Einachweis gestellt. Bei 3 Patienten wurde zusätzlich eine Immundiagnostik durchgeführt, die in nur 2 Fällen positiv ausfiel. Bei zwei Patienten wurde eine Doppelinfektion mit *Schistosoma haematobium* und *Schistosoma mansoni* und bei je einem Patienten *Schistosoma haematobium* und *Schistosoma mansoni* nachgewiesen. Bei den 3 Kindern mit Schistosomiasis haematobia wurde sonografisch eine Bla-

senwandverdickung diagnostiziert. Alle Patienten wurden mit Praziquantel entsprechend der DTG-Leitlinien behandelt.

4 Viszerale Leishmaniasis

Die ESPED erhielt 3 Meldungen einer importierten viszeralen Leishmaniasis.

Fall 1

Ein 8 Jahre alter Junge, ohne Angaben zu Herkunft bzw. Nationalität, reiste wiederholt nach Südfrankreich und Spanien. Er wurde mit Fieber sowie Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung und Kopfschmerzen vorgestellt. Die Symptome begannen bereits bei der letzten Reiserückkehr. Anamnestisch waren Insektenstiche erinnerlich, Kontakte zu Hunden konnten nicht angegeben werden und eine Immunsuppression war nicht bekannt. Bei Aufnahme zeigte sich eine Panzytopenie und in der Abdomensonografie fiel eine Hepatosplenomegalie auf. Die IgA-Konzentration im Serum betrug 130 mg/dl, die von IgG 1 470 mg/dl und die von IgM 52 mg/dl. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit lag bei 50/90 mm/h. Die Konzentration der Erythrozyten betrug 3,45 Mio/ μ l, die der Leukozyten im Verlauf zwischen 1 900 und 3 900/ μ l und die der Thrombozyten zwischen 78 000 und 138 000/ μ l. Mittels Immunfluoreszenz waren IgM-Antikörper gegen Leishmanien in einem Titer von 1:640 nachweisbar, jedoch keine IgG-Antikörper. Es wurden Leishmanien im Knochenmark nachgewiesen. Die Diagnose wurde 6 Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt. Therapiert wurde mit liposomalem Amphotericin B (Ambisone[®]) in einer Dosierung von 3mg/kg KG an den Tagen 1-5, 14 und 21. Dabei traten keine Nebenwirkungen auf. Der Patient wurde nach 17 Tagen entlassen. Es wurden Nachuntersuchungen nach 3 Wochen und 6 Monaten empfohlen.

Fall 2

Ein aus dem Irak stammender 8-jähriger Junge, der nach Deutschland immigrierte, gab seit 1½ Jahren bestehende Beschwerden an. Bei Vorstellung präsentierte er sich mit Fieber, Schüttelfrost und Bauchschmerzen. Erste Befunde

zeigten eine Hypergammaglobulinämie, eine Anämie, eine Eosinophilie und in der Abdomensonografie fiel eine Hepatosplenomegalie auf. Kontakt zu Hunden wurde angegeben, eine immunsuppressive Erkrankung oder Therapie war nicht bekannt. Laborbefunde ergaben eine mit 64/97 mm/h beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Die Konzentration der Erythrozyten lag bei 4,14 Mio/ μ l, die der Leukozyten bei 3 400/ μ l und die der Thrombozyten bei 193 000/ μ l. Die Immundiagnostik ergab einen Anti-Leishmanien-IgG-Titer von 1:320, der IgM-Titer war negativ. Der Verdacht einer Leishmaniasis wurde durch den mikroskopischen Nachweis von Leishmanien im Knochenmark bestätigt. Eine Speziesbestimmung durch die Polymerasekettenreaktion/Gelelektrophorese ergab den Nachweis von *Leishmania donovani*. Therapiert wurde zunächst mit Pentostan® i.v. 20 mg/kg Kg/Tag entsprechend 500 mg/Tag für 6 Tage. Nach Rücksprache mit einem Tropeninstitut wurde dies auf liposomales Amphotericin B (Ambisone®) 4 mg/kg KG/Tag entsprechend 100 mg/Tag für 6 Tage umgestellt. Der Patient wurde nach einem Monat entlassen. Nachuntersuchungen wurden nach 2 Wochen und danach monatlich empfohlen.

Fall 3

Es handelt sich um ein 3-jähriges (vermutlich kaukasisches) Mädchen, das für 1-2 Wochen in der Toskana einen Hotelurlaub machte. Mit unklarem Fieber und einer Allgemeinsymptomatik, die 9 Monate nach der Toskanareise auftrat, stellte es sich vor. Es fielen eine Panzytopenie und eine Hepatosplenomegalie auf. Eine immunsuppressive Erkrankung oder Therapie war bei dem Mädchen nicht bekannt. Zu erinnerlichen Insektenstichen oder Kontakten zu Hunden wurden keine Angaben gemacht. Es wurde eine Hypergammaglobulinämie mit einer IgA-Konzentration von 137 mg/dl, einer IgG-Konzentration von 1 770 mg/dl und einer IgM-Konzentration von 105 mg/dl nachgewiesen. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war mit 39/56 mm/h beschleunigt, die Konzentration der Erythrozyten lag bei 4,1 Mio/ μ l, die der Leukozyten bei 4 600/ μ l und die der Thrombozyten bei 142 000/ μ l. In der Immunfluoreszenz fiel ein Antikörpertiter von 1:64 für Amastigote und ein

Antikörpertiter von 1:128 für Promastigote auf. Leishmanien wurden im Knochenmark mikroskopisch nachgewiesen. Therapiert wurde mit liposomalem Amphotericin B (Ambisome®) in einer Dosierung von 3 mg/kg KG zunächst über 5 Tage und einer zusätzlichen Gabe am 10. Tag. Als vermutliche Nebenwirkung der Medikation traten Schüttelfrost und Fieber >40°C auf. Die Patientin wurde nach 8 Tagen als geheilt entlassen, eine serologische Kontrolle wurde für 6 Monate nach Therapieende empfohlen.

Zusammenfassung viszerale Leishmaniasis

Zwei der Kinder erwarben die Leishmaniasis im Rahmen eines Urlaubsaufenthaltes im Mittelmeerraum, ein Kind importierte die Erkrankung im Rahmen der Immigration aus dem Irak. Alle 3 Patienten präsentierten sich aufgrund unklaren Fiebers und Allgemeinsymptomen. Bei keinem der Kinder war eine Immunsuppression bekannt. In allen Fällen war die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beschleunigt. Nur ein Kind wies eine typische Panzytopenie auf. Bei einem von zwei Patienten mit Angaben war eine Hypergammaglobulinämie nachweisbar. Bei allen Kindern bestand eine Hepato- und/oder Splenomegalie. Alle Erkrankungen wurden mittels Knochenmarksbiopsie parasitologisch gesichert. Therapiert wurde, entsprechend der DTG-Leitlinien, mit liposomalem Amphotericin B.

IV Diskussion

1 Vollständigkeit

Aufgrund der hohen Rücklaufquote der von der ESPED ausgesandten Meldekarten ist davon auszugehen, dass ein hoher Prozentsatz der tatsächlich nach Deutschland importierten und stationär behandelten Malariafälle dokumentiert wurde. Dies bestätigt der Datenvergleich der bei der ESPED eingegangenen Meldungen von Malariafällen bei Kindern bis 14 Jahre mit denen des RKIs. Die über die ESPED von Juli 2001 bis Juni 2003 gesammelten Fälle repräsentieren mit 44 übereinstimmenden und 54 vergleichbaren Meldungen die in diesem Zeitraum nach Deutschland importierten Malariafälle. Die Datenauswertung der vorliegenden Studie führt somit zu validen Aussagen.

Die nur vereinzelt Meldungen von Malaria bei Jugendlichen, die über das Meldesystem der ESPED erfasst wurden, sind am ehesten darauf zurückzuführen, dass Jugendliche häufig nicht in Kinderkliniken vorstellig werden, aus denen die Fälle der ESPED ausschließlich gemeldet werden. Dem RKI hingegen gehen alle Malariafälle aus Laboratorien sämtlicher Krankenhäuser und Ambulanzen zu.

Im Allgemeinen wurde der Fragebogen von den beteiligten Ärzten gewissenhaft ausgefüllt. Ein Fall mit fehlenden Angaben zum Geburtsdatum demonstriert jedoch die Schwierigkeit der Einordnung von Fällen mit unvollständigen Angaben. Der Fall konnte nicht in die Auswertung einbezogen werden.

2 Malaria

Bislang wurden für Deutschland keine Studien zu importierter Malaria im Kindesalter publiziert. Somit ist dies die erste prospektiv angelegte Studie zu importierter Malaria bei Kindern in Deutschland, die im Zusammenhang mit den Änderungen der DTG-Empfehlungen zur Malariaprophylaxe im Sommer 2001 entstand. Sie ist die erste Studie ihrer Art, die eine ethnische Einteilung der Kinder mit importierter Malaria vornimmt und deren Daten vergleicht. Ein Übersichtsartikel (1) fasst bisherige, über das Robert-Koch-Institut gesammelte Daten zu Malaria bei Kindern in Deutschland zusammen. In Europa wurden bislang 3 ebenfalls prospektiv angelegte Studien zu importierter Malaria im Kindesalter veröffentlicht: 2002 wurden in Südwest-London von 1975 bis 1999 ge-

sammelte Daten von 249 Kindern mit Malaria publiziert (80), im Mai 2004 entstand eine Studie, die sich mit der Malariatherapie bei Kindern in Frankreich beschäftigt (69) und von 2006-2007 entstand eine Studie über importierte Malaria bei Kindern in Großbritannien und Irland, in deren Studienplanung die Konzeption unseres Fragebogens (durch Beratung) eingegangen ist, die im Mai 2010 veröffentlicht wurde (37). Alle anderen existierenden Daten zu importierter Malaria bei Kindern wurden retrospektiv aus existierenden Krankenakten einzelner Krankenhäuser oder aus nationalen Meldesystemen ermittelt. In einem neueren englischen Review aus dem Jahre 2007 werden diese Daten seit 1980 zusammengefasst (35).

Vor dem Hintergrund, dass Kinder aufgrund kontinuierlicher Exposition und damit erworbener Semiimmunität (Immigranten) oder aufgrund ethnisch bedingter Faktoren (Kinder aus Immigrantenfamilien) andere Risikofaktoren aufweisen und sich bei Parasitämie mit anderen klinischen Symptomen oder Laborparametern bei einem Arzt präsentieren könnten als kaukasische Kinder, wurde in dieser Studie eine ethnische Differenzierung der an Malaria erkrankten Kinder in Deutschland vorgenommen. Die unterschiedliche Herkunft der Kinder und Jugendlichen, die Malaria importieren, wurde zwar in den meisten hierzu vorliegenden Studien beschrieben, ein hieraus resultierender Datenvergleich dieser unterschiedlichen Gruppen ist jedoch nur ansatzweise in zwei retrospektiven Studien über importierte Malaria bei Kindern in Ost-London und in den Niederlanden sowie in einer prospektiv angelegten Studie in Großbritannien und Irland vorgenommen worden (9, 34, 37). Die retrospektiv angelegte Studie in den Niederlanden vergleicht die Nutzung einer Chemoprophylaxe kaukasischer Kinder und Kinder aus Immigrantenfamilien. In der Studie in Ost-London wurden Immigrantenkinder mit Kindern aus Immigrantenfamilien bezüglich Alter, Vorstellungsmonat und Infektionsgebiet verglichen. Es wurden jedoch nicht die in dieser Studie evaluierten Faktoren Risikoverhalten, Prävention, Symptome, Laborparameter und Krankheitsverlauf miteinander verglichen. Die oben erwähnte Studie aus Großbritannien und Irland vergleicht „reisende“ Kinder mit „besuchenden“ Kindern bezüglich ihrer Malariavorgeschichte, Malariaphylaxe,

Symptome, Laborparameter, begleitende Infektionen, Therapie und Verlauf. Kaukasische Kinder haben in jener Studie keine Malaria importiert (37).

In einer Studie in Verona wurden 380 Malariafälle, davon 43 Kinder, bezüglich Symptomen und Laborparameter verglichen, bei fehlender Differenzierung der Erwachsenen- und Kinderfälle sind Aussagen nur zu Kindern leider nicht möglich (46).

Bei dem Vergleich der vorliegenden Daten ist zu berücksichtigen, dass dieser, aufgrund der unterschiedlichen, zum Teil geringen Fallzahlen der einzelnen Gruppen, nur beschränkt aussagekräftig ist. Dennoch wurden signifikante Unterschiede gefunden, denen trotz der differierenden Gruppengrößen Beachtung geschenkt werden sollte. Andererseits sind weitere Unterschiede unter Umständen aus den vorhandenen Daten nicht herauszuarbeiten, gegebenenfalls aber dennoch vorhanden. Vermutlich werden diesbezügliche Studien mit repräsentativen Fallzahlen auch in der Folge schwer durchzuführen sein, da glücklicherweise auch für die Zukunft nicht mehr Malariafälle bei Kindern, insbesondere kaukasischen Kindern, in Deutschland zu erwarten sind.

2.1 Häufigkeit der importierten Malaria pro Jahr

Deutschland gehört mit ca. 500-1 000 importierten Malariafällen/Jahr zu den europäischen Ländern mit den höchsten Fallzahlen importierter Malaria (Frankreich: 5 940 im Jahr 1998, Großbritannien 2 500 im Jahr 1996, Deutschland 1 021 im Jahr 1997 (seit 2008 500-1 000 (60), Italien 1 006 im Jahr 1999). Insgesamt wurden im Jahr 1999 75% aller nach Europa importierten Malariafälle in diesen 4 Ländern registriert (63).

Der Anteil der Kinder, die hiervon betroffen sind, liegt in den oben genannten Ländern zwischen 5 und 20%. Von 1992-2002 wurden in 11 industrialisierten Ländern >17 000 Fälle importierter Malaria bei Kindern registriert (70, 37). In Frankreich wurden z.B. in 3 Jahren von 1995-1997 1 256 Kinder mit Malaria registriert (ca. 15%) (8, 49). Allein im Jahr 2000 importierten 1 300 Kinder Malaria nach Frankreich (69). In Großbritannien wurden im Jahr 1995 306 (14,9%) von Kindern importierte Malariafälle registriert (5), 2006 waren es 269 (37).

Nach Deutschland werden nach unveröffentlichten Angaben des RKIs jährlich zwischen 30 und 75 Malariafälle von Kindern im Alter bis 14 Jahre importiert

(Angaben von 1993-2001 entsprechend 5 bis 10% der Erwachsenen). Diesen Angaben entsprechen die in den zwei Studienjahren sowohl von der ESPED als auch vom Robert-Koch-Institut dokumentierten Fälle. Somit bleibt auch nach der Änderung der DTG-Empfehlung zur Chemoprophylaxe die Anzahl der von Kindern nach Deutschland importierten Malaria mit den vorliegenden 92 Fällen in 2 Jahren konstant.

Die gehäuft eingegangenen Meldungen in den Sommermonaten, vor allem im August, entsprechen der 4 Wochen davor liegenden Hauptreisezeit, den Sommerferien der Kinder. Vermehrte Krankheitsfälle wurden auch in Ost-London zu dieser Zeit registriert (35). Im Gegensatz hierzu zeigt die nach Deutschland importierte Malaria von Erwachsenen zwei Maxima im Sommer und im Winter.

2.2 Anteil der Bevölkerung mit Migrationshintergrund und mögliche Ursachen

Der Anteil der ausländischen Bevölkerung, der Malaria nach Europa importierte, wurde von TropNetEurop für das Jahr 2003 mit 64,5% (56,94% Immigrants/Refugees, 7,51% Foreign visitors) angegeben (76). Das Land mit dem höchsten Anteil importierter Malaria durch Migranten ist Frankreich mit bis zu 86% im Jahr 1999 (49, 65).

Für viele europäische Länder wurde in den letzten beiden Jahrzehnten ein Anstieg der von Migranten importierten Malaria gemeldet. In Norditalien lag ihr Anteil im Jahr 1991 z.B. bei 34%, ab dem Jahr 1995 finden sich Angaben von bis zu 60%. In den Niederlanden wurde zwischen 1979 und 1988 ein Ausländeranteil von 15% beschrieben, der auf 40% zwischen 1991 und 1994 anstieg. 1997 lag er bereits bei 48% (78, 65). Über das RKI wurden im Jahr 2001 56,4% Deutsche (mit 43,6% Ausländeranteil) und im Folgejahr eine Abnahme auf 51,2% Deutsche (jedoch Zunahme des Ausländeranteils auf 48,8%) registriert. Zu berücksichtigen ist bei diesen Angaben, dass im Meldesystem des RKIs unter den Begriff „Deutsche“ auch deutsche Staatsbürger mit ursprünglicher Herkunft aus Malariaendemiegebieten fallen, die in anderen Ländern und auch in der vorliegenden Studie unter den Begriffen Immigrantenfamilien/Visiting friends and relatives (VFR) zusammengefasst werden. Der Anteil der Menschen anderer ethnischer Herkunft ist somit in Deutschland vermutlich weitaus höher als

die Zahlen des RKI per se vermuten lassen. Ein Vergleich der Angaben des RKI mit denen aus dem europäischen Ausland oder mit denen dieser Studie ist somit, bei fehlenden detaillierten Angaben, nur bedingt möglich.

In den wenigen europäischen Studien zu importierter Malaria bei Kindern, in denen die ethnische Herkunft der Kinder berücksichtigt wurde, lag der Anteil der Immigranten in Ost-London bei 18% und von den übrigen Kindern (82%) war keines kaukasischer Abstammung (34). In einer spanischen Studie war von 49 Kindern nur eines kaukasischer Herkunft (Somit lagen 48 Immigranten und/oder Kinder aus Immigrantenfamilien vor. Eine Differenzierung wird in der Studie nicht vorgenommen (24)). In einer Studie in Großbritannien und Irland waren 68% der Kinder „reisende“ Kinder aus Immigrantenfamilien, entsprechend 32% Immigranten. Kein Kind war kaukasischer Abstammung (37).

Diesen Angaben entsprechen die Beobachtungen der vorliegenden Studie, nach der der Anteil der von Immigranten und Kindern aus Immigrantenfamilien nach Deutschland importierten Malaria überragend ist (>90%) und demzufolge nur in Einzelfällen Malaria von kaukasischen Kindern nach Deutschland importiert wird. Als mögliche Ursachen des hohen Anteils der von Immigranten und Kindern aus Immigrantenfamilien importierten Malaria sind folgende Aspekte zu diskutieren:

Zunehmende Globalisierung

Für die Zunahme der von Immigranten und Immigrantenfamilien importierten Malaria wird v.a. die Globalisierung und die damit verbundene Migrationsbewegung im Sinne einer zunehmenden Einwanderung von Menschen aus Malariaendemiegebieten nach Deutschland und ins übrige Europa verantwortlich gemacht. Insbesondere in Westeuropa und somit auch in Deutschland leben immer mehr Menschen aus Malariaendemiegebieten (65, 71). Somit steigt nicht nur die Anzahl der bei Immigration mitgebrachten Malariafälle, sondern auch die Anzahl der Malariafälle bei Kindern, die potenziell aufgrund ihrer Abstammung in Endemiegebiete, meist zu Verwandtenbesuchen, reisen.

Erhöhtes Risiko durch unzureichende Reiseberatung und Prophylaxe

Die vorliegende Studie zeigt, dass Kinder aus Immigrantenfamilien, die in Deutschland die Möglichkeit hätten, sich vor Reise über eine adäquate Malaria-prophylaxe beraten zu lassen, dies nur in Einzelfällen wahrnehmen. Der Unterschied der Anzahl der kaukasischen Kinder zu den Kindern aus Immigrantenfamilien, die eine Reiseberatung wahrnahmen, zeigte sich signifikant und wurde in der Studie international erstmalig verifiziert. Allein der dadurch bedingte Informationsmangel dieser speziellen Kindergruppe erhöht vermutlich ihr Risiko, eine Malaria zu erwerben. Ob Reiseberatung und Prophylaxe aus Unterschätzung des Risikos oder aus Unkenntnis der Informationsquelle ausbleiben, konnte nicht ermittelt werden. Es ist jedoch denkbar, dass Eltern von Kindern aus Immigrantenfamilien, die in Endemiegebieten aufgewachsen sind und mit Anzahl und Schwere der Infektionen eine Semiimmunität erworben haben, die sie vor schweren Malariaverläufen schützt, auch bei ihren Kindern nur milde Krankheitsverläufe erwarten. Dies könnte eine Unterschätzung des Risikos sowie die daraus resultierende fehlende Inanspruchnahme einer Beratung und/oder Prophylaxe erklären. Dazu passend wurde in einer Studie der Niederlande ein signifikanter Unterschied der Anzahl kaukasischer Kinder zu Kindern aus Immigrantenfamilien, die eine Chemoprophylaxe einnahmen, allerdings bei kleinem Studienkollektiv von 32 Kindern, gefunden (9). Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden.

Erhöhtes Risiko bei ländlicher Exposition

Kinder aus Immigrantenfamilien haben bei Reisen ins Heimatland möglicherweise aufgrund ihrer Exposition in ländlichen Gegenden mit bekannt hohem Malariarisiko ein höheres Risiko eine Malaria zu erwerben als Touristen, die bevorzugt Städte bereisen. Daten zu Lebensbedingungen und Umgebung des Aufenthaltes wurden allerdings nicht erhoben.

Erhöhtes Risiko bei längerer Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet

Es wurde in dieser Studie gezeigt, dass die Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet der Kinder aus Immigrantenfamilien signifikant höher ist als die der kaukasi-

schen Kinder, was per se das Infektionsrisiko erhöht. In der hierfür herangezogenen Literatur zur Aufenthaltsdauer konnten keine entsprechenden Angaben gefunden werden. Es ist somit davon auszugehen, dass die hier ermittelte längere Aufenthaltsdauer der Immigrantenkinder im Vergleich zu den kaukasischen Kindern erstmals beschrieben respektive verifiziert worden ist.

Es konnte gezeigt werden, dass Kinder, die Malaria nach Deutschland importieren, überwiegend Immigranten sind oder aus Immigrantenfamilien stammen. Es ist davon auszugehen, dass Verwandtenbesuche aufgrund des anzunehmenden wachsenden Anteils von Immigranten an der Bevölkerung in Deutschland häufiger werden. Genaue Angaben, wie viele Kinder aus Immigrantenfamilien in Endemiegebiete reisen, liegen jedoch nicht vor. Somit kann nicht endgültig geklärt werden, ob Kinder aus Immigrantenfamilien tatsächlich ein höheres Infektionsrisiko haben als kaukasische Kinder oder ob prozentual mehr Kinder einem Risiko ausgesetzt sind.

2.3 Reiseberatung und Zielgruppe

Die Möglichkeit einer Reiseberatung wird der Studie zufolge selten in Anspruch genommen. Insbesondere von deutschen Risikokindern aus Immigrantenfamilien wird dieses Angebot nur vereinzelt genutzt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu der Inanspruchnahme der Reiseberatung kaukasischer Kinder. Es muss daher Ziel sein, die Gefahr des Erwerbs einer Malaria, insbesondere für Kinder aus Immigrantenfamilien, und die in Deutschland gegebene Möglichkeit sich diesbezüglich adäquat beraten zu lassen, publik zu machen. Entsprechend wäre es wünschenswert, dass jeder Arzt bei Kontakt mit Kindern aus Immigrantenfamilien die Möglichkeit der Aufklärung nutzt oder an eine Spezial-einrichtung verweist. Ärzte, die Chemoprophylaxe empfehlen, haben die Möglichkeit, sich über die jährlich aktualisierten DTG-Empfehlungen z.B. über das Internet unter www.dtg.org zu informieren.

Nur für 7 der 16 beratenen Kinder wurde eine für das entsprechende Infektionsgebiet empfohlene Chemoprophylaxe ausgesprochen. Es besteht somit offensichtlich ärztlicherseits ein Informationsbedarf, den es ggf. durch gezielte Schulung zu verbessern gilt. Auch die hier ermittelte hohe Abbruchrate der

Chemoprophylaxeeinnahme wäre vermutlich durch Beratungen zu vermeiden, respektive zumindest zu reduzieren.

Im internationalen Vergleich liegt der hier ermittelte Anteil von 19,6% Kindern, die eine Chemoprophylaxe begannen, von der aber keine Einnahme adäquat war, niedrig. Angaben zu einer begonnenen Chemoprophylaxe bei Kindern liegen für Großbritannien zwischen 39% (37) bzw. 42% (34) und 50,6% (5). Aber auch in diesen Studien entsprach nur ein geringer Anteil der Medikamente (15%) den Empfehlungen (34). Ähnliche Daten finden sich auch in Frankreich (1995-1997: 61,8%, hiervon 37,9% mit guter Compliance, jedoch bei Einnahme fraglich geeigneter Medikamente (8); 1999: 35 von 80 Kindern nahmen eine Prophylaxe ein, wovon keine als adäquat eingestuft werden konnte (56)).

In Deutschland lag der Anteil der Erwachsenen, die keine empfohlene Chemoprophylaxe durchführten, im Jahr 1998 bei 57%, im Jahr 2002 ist dieser Anteil auf 67% gestiegen. Eine Beurteilung der Compliance und des Anteils an empfohlenen Medikamenten war aus den vorliegenden Daten nicht zu ermitteln (58). Eine finnische Studie zeigt von 1995 bis 2008 einen deutlichen Anstieg von Reisen in Malariaendemiegebiete, ein entsprechender Anstieg im Verkauf von Chemoprophylaxe-Medikamenten konnte jedoch nicht verzeichnet werden (18).

Im Jahr 2003 gaben in Europa nur 25% aller Patienten mit importierter Malaria an, eine Chemoprophylaxe durchgeführt zu haben. Es fehlen zwar Angaben zu Compliance oder Prophylaxever sagen, die angewandten Medikamente entsprachen jedoch den Empfehlungen (75).

Die Anwendung einer Chemoprophylaxe bei Reise in ein Malariaendemiegebiet ist somit sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen in Deutschland wie auch im übrigen Europa unzureichend. Die in dieser Studie für deutsche Kinder ermittelte Anwendungshäufigkeit einer Chemoprophylaxe ist sowohl im internationalen als auch im Vergleich mit deutschen Erwachsenen am unteren Ende anzusiedeln und unzureichend. Gerade Kinder sollten jedoch, bei potenziell hohem Risiko schwerer Malariaverläufe, eine adäquate Chemoprophylaxe erhalten. Es muss daher ein wesentliches Ziel sein, die Beratung, vor allem der

Kinder immigrierter Familien, zu verbessern, um die Inzidenz der importierten Malaria im Kindesalter weiter zu senken.

2.4 Änderung der DTG-Empfehlung zur Malariaprophylaxe

Von der DTG werden jährlich für jedes Land mit endemischer Malaria Empfehlungen zur medikamentösen Prävention der Malaria herausgegeben. Diese Empfehlungen wurden erstmals im Sommer 2001 erheblich verändert. Für Länder in Asien und Südamerika wurde an Stelle einer kontinuierlichen Chemoprophylaxe nur noch die Mitnahme eines Notfallmedikamentes empfohlen. Eine kontinuierliche Chemoprophylaxe wird seitdem nur noch für die Endemiegebiete Afrikas, einige Provinzen Brasiliens sowie für einige Inseln Südostasiens und Ozeaniens empfohlen. Als Prophylaxe für Kinder stehen für diese Gebiete entweder Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil als wirksame Medikamente zur Verfügung. Zur Chemoprophylaxe bei Säuglingen eignen sich Chloroquin und Proguanil. Mefloquin ist erst ab einem Körpergewicht von 5 kg und einem Alter von 3 Monaten, Atovaquon/Proguanil als Prophylaxe erst ab 11 kg Körpergewicht für nur 28 Tage im Endemiegebiet, zugelassen. (Die CDC empfehlen Atovaquon/Proguanil zur kontinuierlichen Chemoprophylaxe auch bei Säuglingen ab 5 kg KG) In asiatischen Ländern wie Thailand, Kambodscha, Myanmar, Vietnam und Laos sind seit einigen Jahren Resistenzen gegen Mefloquin bekannt, so dass als einziges wirksames Medikament für Kinder Atovaquon/Proguanil vorhanden war. Seit 2006 ist jedoch auch Artemether/Lumefantrin bei Kindern ab 5 kg KG in England und damit in Europa zur Therapie der Malaria zugelassen. Mit den Änderungen der DTG-Empfehlungen wird dem relativ geringen Risiko in entsprechenden Gebieten an einer Malaria zu erkranken bei nicht unbedeutender Nebenwirkungsrate der zur Prophylaxe eingenommenen Medikamente Rechnung getragen. Da ein Restrisiko bleibt und letale Verläufe vor allem bei verzögerter Therapie beobachtet werden, wird den Eltern, die mit Kindern in Endemiegebiete reisen, eine erhöhte Verantwortung für die mitreisenden Kinder übertragen. Da in den zwei Studienjahren weder die Inzidenz der Malaria aus entsprechenden Ländern anstieg noch Todesfälle gemeldet wurden, besteht derzeit keine Notwendigkeit die Empfehlungen rückgängig zu machen.

2.5 Expositionsprophylaxe

Zur Prävention einer Malaria gehört neben der Chemoprophylaxe auch die Expositionsprophylaxe. Hierfür stehen Repellents, imprägnierte Bettnetze, Moskitocoils und Insektizide zur Verfügung. Aufgrund der dämmerungs- und nachtaktiven Anopheliden ist ein Schutz insbesondere in den Abend- und Nachtstunden von besonderer Bedeutung. In einer Cochrane-Analyse wurde aufgezeigt, dass bei konsequenter Nutzung von Moskitonetzen in Endemiegebieten 6 Todesfälle/1 000 Kinder zwischen 1 und 59 Monaten verhindert werden können (41). In vorliegender Studie gab es bei nur 7 Kindern eine Angabe zur Anwendung einer Expositionsprophylaxe. Ob tatsächlich nur bei 7 Kindern eine Expositionsprophylaxe zur Anwendung kam oder die Fragebögen diesbezüglich mangelhaft ausgefüllt wurden, bleibt offen. Eine Empfehlung und detaillierte Aufklärung über die Möglichkeiten und Wirksamkeiten einer Expositionsprophylaxe gehört in jede Reiseberatung für Kinder.

2.6 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter von 6,9 Jahren der Kinder ist mit dem in anderen Studien ermittelten (6,4 Jahre bei importierter Malaria in Madrid (24), 9 Jahre in Ost-London (34), 8,1 Jahre in Paris (56), 7 Jahre in Frankreich insgesamt (8)) vergleichbar.

Obwohl der Altersmittelwert der kaukasischen Kinder zu den anderen Kindergruppen keine signifikanten Unterschiede aufweist, ist doch hervorzuheben, dass keines der kaukasischen Kinder, im Gegensatz zu den Kindern aus Immigrantenfamilien und der Immigrantenkinder, jünger als 3 Jahre war. Ob deutsche Eltern mit ihren kleinen Kindern nicht in Endemiegebiete reisen oder eine gute Prophylaxe durchführen, wurde nicht untersucht. Es ist jedoch zu vermuten, dass bei fehlender Notwendigkeit eines Verwandtenbesuches, im Gegensatz zu Kindern aus Immigrantenfamilien, kaukasische Kleinkinder nicht in Endemiegebiete reisen.

Die mit 55,4% diskret überrepräsentierten Jungen sind in ähnlichem Prozentsatz in weiteren Studien in England, Ost-London (53,1%) (34), Spanien, Madrid (55,1%) (24) und Frankreich (Sex ratio: 1,19) (7) beschrieben worden. Ob diese Dominanz in einer geringeren Reiseaktivität von Mädchen begründet ist (z.B.

aufgrund eines vorsichtigeren, ängstlicheren Umgangs der Eltern mit ihren Töchtern) oder ob Jungen aufgrund von Exposition oder Disposition leichter Malaria erwerben, respektive erkranken, bleibt offen. Aber auch im Erwachsenenalter wird Malaria vermehrt von männlichen Personen nach Deutschland (1993-1998: 66-70%) und europaweit (2003: 65%) (74, 75) importiert. Es fehlen jedoch Daten, ob Frauen gegebenenfalls seltener reisen.

2.7 Einschätzung der von der WHO ausgesprochenen Reiseempfehlungen für Kleinkinder

Die WHO erklärt die Malaria bei Kleinkindern als einen medizinischen Notfall, der schnell letal enden kann. Frühe Symptome der Malaria bei Kleinkindern seien häufig untypisch, schwer zu erkennen und lebensbedrohliche Komplikationen könnten innerhalb von wenigen Stunden auftreten. Daher rät die WHO von Reisen in Malariaendemiegebiete mit Säuglingen oder Kleinkindern ab. Für den Fall, dass eine Reise in ein Malariaendemiegebiet für die Eltern mit Säugling oder Kleinkind unumgänglich ist, ist es wichtig, die Kinder gut vor Mückenstichen zu schützen und eine adäquate kontinuierliche Chemoprophylaxe durchzuführen. Kleinkinder sollten ab der Dämmerung mit imprägnierten Moskitonetzen geschützt werden. Bei jedem Fieber muss bei entsprechender Exposition eine Malaria differenzialdiagnostisch erwogen und labordiagnostisch ausgeschlossen werden. Dies gilt für jedes Fieber, das innerhalb eines Jahres nach der Reise in ein Malariaendemiegebiet auftritt. Bei Kindern sollte laut WHO auch bei Krankheit ohne Fieber eine Malaria in Erwägung gezogen werden. So schnell wie möglich nach der Diagnose soll eine adäquate Therapie der Malaria begonnen werden (81).

Bei niedriger und insbesondere nicht ansteigender Inzidenz der Malaria im Kleinkindalter in Deutschland, ist davon auszugehen, dass die Empfehlung der WHO mit Kleinkindern nicht in Hochendemiegebiete zu reisen, weitestgehend umgesetzt wird oder die mitreisenden Kleinkinder adäquat geschützt werden. Da kein kaukasisches Kind der Studie jünger als 3 Jahre war, ist zudem anzunehmen, dass, bei fehlender Notwendigkeit eines Verwandtenbesuches kaukasische Kinder nicht in Endemiegebiete reisen respektive ebenfalls eine gute Prophylaxe durchgeführt wird.

2.8 Symptome und Krankheitsverläufe

Die importierte Malaria präsentiert sich bei Krankheitsbeginn häufig mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Allgemeinsymptomen im Sinne von Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung, Glieder- und Nackenschmerzen, Schüttelfrost sowie Kopfschmerzen. Auch abdominelle Beschwerden, Husten und Luftnot, die eine Gastroenteritis oder eine grippale Infektion vortäuschen können, kommen nicht selten vor (15).

Neben einem fast immer auftretenden Fieber sowohl bei Erwachsenen (Angaben zu nach Europa importierter Malaria variieren zwischen 92% (76) und 97% (15)) als auch bei Kindern (88% dieser Studie, 98% in Ost-London (34), 100% in Versailles (14)) wurden bei den Kindern dieser Studie vor allem Allgemeinsymptome (67%) und gastrointestinale Beschwerden (57%) dokumentiert. In einer der wenigen Studien, die auch erste Symptome der importierten Malaria bei Kindern beschreibt, wurde bei 68% der Kinder eine gastrointestinale Symptomatik beobachtet (34). Diesbezügliche Angaben zu Erwachsenen liegen bei etwa 35% (15, 75). Dies verdeutlicht, dass insbesondere bei Kindern nach Tropenaufenthalt mit gastrointestinaler Symptomatik, häufig auch „nur“ im Sinne von Bauchschmerzen, eine Malaria differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden muss.

Im Gegensatz zu bei Erwachsenen häufig beschriebenen Schüttelfrost (79%) und Kopfschmerz (70%) (15) waren diese beiden Symptome bei Kindern wesentlich seltener zu beobachten (24% und 9% dieser Studie). Zusätzlich zu den genannten Symptomen fällt bei der körperlichen Untersuchung oft eine Hepato- und/oder Splenomegalie auf. Bei importierter Malaria des Erwachsenen wird bei 30 und 40% der Fälle eine vergrößerte Leber oder Milz palpiert oder sonografisch diagnostiziert (15), was mit bisherigen Daten zu importierter Malaria im Kindesalter in England (34) und dem hier ermittelten Anteil von 23% vergleichbar ist. Seltener Symptome bei Vorstellung sind Apathie/Somnolenz sowie Dyspnoe, Ikterus und Krampfanfälle, die per se schon auf einen schweren Verlauf der Malaria hinweisen können.

Vergleich der Symptome bei Kindern unterschiedlicher ethnischer Herkunft

Untersuchungen zu Symptomen der Malaria bei kaukasischen Kindern liegen bislang keine vor. Denkbar wäre, dass Kinder mit Migrationshintergrund entweder eine Semiimmunität besitzen oder durch nicht näher definierte genetische Faktoren vor einem schweren Verlauf der Malaria besser geschützt sind als kaukasische Kinder. Mit Hilfe der Studie sollte untersucht werden, ob kaukasische Kinder dementsprechend andere Symptome, Krankheitsverläufe und -ausprägungen präsentieren als Kinder anderer ethnischer Abstammung.

Im Gegensatz zu den Immigrantenkidern (53,1%) und den Kindern aus Immigrantenfamilien (70,6%) waren bei allen kaukasischen Kindern Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung und/oder Nahrungsverweigerung zu beobachten. Allein dieser Unterschied in der Präsenz von Allgemeinsymptomen ist signifikant. Obwohl nicht signifikant, ist diese Tendenz auch bezüglich des Auftretens eines Fiebers zu beobachten. Alle kaukasischen Kinder präsentierten sich mit Fieber, hingegen waren 5 Kinder aus Immigrantenfamilien (7,8%) und 6 Immigrantenkinder (21,9%) bei Erstvorstellung fieberfrei. In einer Studie in Großbritannien und Irland wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines Fiebers während des gesamten Krankheitsverlaufes zwischen „reisenden“ und „besuchenden“ Kindern gefunden, letztere entwickelten seltener ein Fieber (37).

Die scheinbar geringere Präsentation von Allgemeinsymptomen und Fieber der Kinder mit vermuteter Semiimmunität (Immigrantenkinder) wäre möglicherweise mit der Zufallsdiagnose einer Malaria bei Geschwisterkindern, die eine asymptomatische Parasitämie aufwiesen, zu begründen. In der Studie wurde jedoch nur in einem Fall eine Malaria allein aufgrund der Erkrankung eines Geschwisterkindes und vorsorglichem Dicken Tropfen diagnostiziert. Parasitämie und Malaria sind in diesen Fällen nicht differenzierbar. Grundsätzlich ist in Deutschland jede Parasitämie auch eine Malaria. Anders ist dies bei in Endemiegebieten Lebenden und mit Plasmodien Infizierten. Sie bleiben durch ihre erworbene Semiimmunität häufig asymptomatisch, so dass die chronische Parasitämie selten diagnostiziert und therapiert wird.

Keines der kaukasischen Kinder litt bei Aufnahme unter Durchfall, jedoch 25,5% (n=13) der Kinder aus Immigrantenfamilien und 15,6% (n=5) der Immigrantenkinder. Ob hier Ko-Infektionen mit anderen in Malariaendemiegebieten häufig vorkommenden Bakterien, Würmern oder Parasiten vorlagen wurde nicht untersucht. Die Zahlen sind zu gering, um über mögliche Ursachen zu spekulieren. Sämtliche Unterschiede bei kleinen Fallzahlen sind zu gering, als dass wesentliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beobachtet respektive herausgearbeitet werden können, daher muss zunächst gefolgert werden, dass eine Malaria sowohl bei Immigrantenkindern und Kindern aus Immigrantenfamilien als auch bei kaukasischen Kindern gleiche Symptome in ähnlicher Ausprägung hervorruft.

Krankheitsverlauf der Malaria tropica (kompliziert bzw. nicht kompliziert)

Bei Kindern in Endemiegebieten sind vor allem zerebrale Verlaufsformen mit Bewusstseinstörung und Krampfanfällen, metabolischer Azidose, schweren Anämien und Hypoglykämien die Ursache komplizierter Malariaverläufe. Auf der Basis dieser häufig auftretenden und prognostisch wichtigen Symptome bei Kindern in Endemiegebieten wurden von der WHO im Jahr 2000 Kriterien zur Einordnung einer komplizierten Malaria aufgestellt. Ob diese Kriterien auch für die von kaukasischen Kindern importierte Malaria gelten, wurde, bei nur wenigen schweren importierten Malariaverläufen, nie untersucht respektive finden sich in der Literatur keine detaillierten Angaben bei nichtimmunen Kindern. Allein in einer spanischen Studie, wo eine Aufschlüsselung der Kinder in Semi- und Nichtimmune vorgenommen wurde, fand sich von 19 Kindern mit schweren Malariaverläufen ein Kind kaukasischer Abstammung. Eine Einordnung der relevanten Kriterien einer komplizierten Malaria für nichtimmune Kinder (Kaukasi-er und viele Kinder aus Immigrantenfamilien) ist auch in dieser Studie aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich. Allerdings waren die beiden intensivpflichtigen Kinder (Kind 1: 7,5 Jahre, 28,3% Parasiten, zerebrale Beteiligung mit Somnolenz und Agitiertheit, Hyperpyrexie, normozytäre Anämie, Ikterus; Kind 2: 1 Jahr, 16% Parasiten, zerebrale Beteiligung mit leichtem Hirnödem, passagere Niereninsuffizienz, geringer Perikarderguss, normozytäre Anämie und Hyperpy-

rexie) ein kaukasisches Kind und ein Kind aus einer Immigrantenfamilie. Bei beiden Kindern war der vermutliche Grund dieses Verlaufes eine verzögerte Diagnose (Bei Kind 1 Symptombeginn bis Diagnose 6 Tage; Kind 2 litt seit 2 Wochen unter einer Enteritis, die vermutlich ein Symptom der Malaria war). Bei rechtzeitiger Therapie kam es bei keinem der übrigen Kinder zu einem schweren Verlauf der Malaria, was den Stellenwert der frühzeitigen Diagnose und Therapie unterstreicht. Über die bei Kindern in Endemiegebieten häufigen Komplikationen metabolische Azidose, Hypoglykämie, Lungenödem oder akutes Atemnotsyndrom, wurde in dieser Studie nicht berichtet.

Bei insgesamt 32,8% der Kinder wurde die Malaria tropica als kompliziert eingestuft. Die überwiegende Anzahl der nach den WHO-Kriterien eingestuften Fälle wurde aufgrund von Symptomen wie Hyperparasitämie und Hyperpyrexie als komplizierte Malaria eingeordnet. Schwere Krankheitsverläufe waren selten. Nur 5 Kinder erfüllten mehr Kriterien als die der Hyperparasitämie oder Hyperpyrexie und trotz zwischenzeitlich notwendiger intensivmedizinischer Betreuung ist kein Kind verstorben.

Allgemein liegt der in der Literatur zu findende Anteil aller von Kindern importierten komplizierten Malariafälle, nach WHO-Kriterien definiert, zwischen 7,1% in Ost-London (34), 31% in Großbritannien und Irland (37) bzw. 38% in Madrid (24). Angaben zu schweren Malariaverläufen in Frankreich liegen zwischen 3% (14) und 8,7% (56). In einer Kohortenstudie in Nordfrankreich, in die alle Kinder mit Malaria der Jahre 2000-2006 eingeschlossen wurden, wurden 19% der Fälle als kompliziert definiert (14). Damit liegt der Anteil der in dieser Studie ermittelten komplizierten Malariafälle ähnlich hoch wie der in Großbritannien, Irland und Spanien. Mit schwersten Malariaverläufen präsentierten sich in der Madrid-Studie ebenfalls 2 Kinder (ein 2-jähriges Immigrantenkind und ein 12-jähriges „reisendes Kind“). Außer in Paris, wo ein Kind an einem akuten Atemnotsyndrom verstarb, wurde in keiner Studie über Todesfälle berichtet. Die Todesrate der nach Europa importierten Malaria bei Kindern scheint somit erstaunlich niedrig zu sein.

Alle (inklusive der Erwachsenen) europaweit registrierten komplizierten Malariafälle berücksichtigend, lag die Letalität im Jahre 2003 bei 14% (im Jahr 2002 bei

12,5%) (75). In Deutschland scheint die Todesrate zu sinken: 1995: 19; 1997: 15; 1998: 20 Todesfälle, Letalität: 2,5%; 2002: 3 Todesfälle, Letalität 0,3%.

Symptombeginn

Der in der vorliegenden Studie für 82% (94% Malaria tropica, 74% Malaria tertiana/quartana) der Kinder ermittelte Symptombeginn innerhalb der ersten 4 Wochen nach Reiserückkehr sollte insbesondere in diesem Zeitraum bei Reiserückkehrern mit Fiebersymptomatik die Aufmerksamkeit des konsultierten Arztes wecken und an eine Malaria denken lassen. Diese Beobachtung deckt sich mit bereits existierenden Daten. In der Studie aus Ost-London entwickelten 84% der Kinder mit importierter Malaria innerhalb von 4 Wochen erste Symptome (88% Malaria tropica, 30% Malaria tertiana (34)). Angaben des Symptombeginns bei Erwachsenen finden sich im gleichen Zeitraum.

In einer Studie in Großbritannien und Irland entwickelten „besuchende“ Kinder, entsprechend unserer Studie Immigranten, Symptome signifikant später (Median 14 Tage) als „reisende“ Kinder, entsprechend Kindern aus Immigrantenfamilien (Median: 7 Tage) (37). Dass Immigrantenkinder aufgrund einer erworbenen Semiimmunität später Symptome entwickeln oder sich aufgrund zunächst milder Verläufe später bei einem Arzt vorstellen könnten, konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

Zeitraum vom Auftreten der Symptome bis zur Diagnose

Nach Auftreten von Symptomen wurde die Diagnose einer Malaria in der Regel schnell (im Median nach 3 Tagen) gestellt. Für Erwachsene wurde von TropNetEurop eine Latenzzeit von 4 Tagen ermittelt, genauso wie in der bereits erwähnten Studie über importierte Malaria bei Kindern in Ost-London (34) sowie in Großbritannien und Irland (37).

Die schnelle Diagnose und der frühzeitige Therapiebeginn ist vor allem für die potenziell letal verlaufende Infektion mit *Plasmodium falciparum* bedeutsam. Durch eine frühzeitige Therapie der Parasitämie können die meisten komplizierten Verläufe und der mögliche tödliche Ausgang verhindert werden.

2.9 Parasitologische Diagnostik und Parasitenkonzentration

Die Diagnose einer Malaria wird üblicher Weise durch den Dicken Tropfen und einen Blutaussstrich, gegebenenfalls zusätzlich über die Mikrohämatokritanreicherung, gestellt. Diesem üblichen Vorgehen entsprechend wurde die Diagnose auch in den deutschen Kinderkliniken über den Dicken Tropfen gestellt. Die Immundiagnostik hat bei der Diagnose einer akuten Malaria keine Bedeutung. Auch die alleinige Durchführung des seit einigen Jahren erhältlichen Schnelltests ist nicht zu empfehlen, da sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse auftreten können. In dieser Studie wurde der Test 18x durchgeführt. Passend zu den erwähnten Unsicherheiten des Tests blieb dieser bei einem Kind mit diagnostizierter Malaria und einer Parasitenkonzentration von 1% negativ.

In der überwiegenden Zahl der Fälle lag die Parasitenkonzentration zwischen 1 und 5%. Vergleichbare Angaben bieten eine Pariser Studie über importierte Malaria bei Kindern von 1999 (56) sowie die Studie aus Großbritannien und Irland (37), in denen eine durchschnittliche Parasitenkonzentration von 2,9% bzw. 2,0% ermittelt wurden. Bei 11 von 80 Kindern wurden in der Pariser Studie mehr als 5% Parasiten im Blut gesehen, bei 30 von 148 in der Studie aus Großbritannien und Irland. Vergleichbare Daten wurden auch in der vorliegenden Studie (14 von 92 Kindern) dokumentiert. Die Kinder erfüllten allein aufgrund dieser hohen Parasitenkonzentration die WHO-Kriterien einer komplizierten Malaria.

Eine in Großbritannien häufig anders übliche Einteilung der Parasitenkonzentration schränkt einen Vergleich mit weiteren englischen Daten ein. Eine komplizierte Malaria wird hier schon bei einer Parasitämie >2% definiert. (In einer Studie in Ost-London der Jahre 1996-2001 lag der Anteil der Kinder mit einer Parasitenkonzentration >2% bei 28,4% (34)).

In der vorliegenden Studie lag der Anteil der kaukasischen Kinder mit Parasitenkonzentrationen >5% im Blut mit 33% höher als der der beiden anderen Gruppen (Immigranten: 16,2%, Kinder aus Immigrantenfamilien: 11,5%). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant und vermutlich auf die geringe Fallzahl der kaukasischen Kinder zurückzuführen. Eine Semiimmunität der Immi-

grantenkinder oder der Kinder aus Immigrantenfamilien kann hier zwar spekuliert jedoch nicht als ursächlich angenommen werden, da keine Informationen zu bereits durchgemachter Malaria vorliegen.

2.10 Hämatologische Laborparameter

Hämoglobin

Die normozytäre Anämie ist eine typische Komplikation der Malaria. Besonders bei Kindern, die in Endemiegebieten mit hoher Parasitentransmission leben, ist sie die dominierende Komplikation. Dies lässt, bei Annahme rezidivierender Infektionen dieser Kinder, die Vermutung zu, dass sich im Vergleich der Hämoglobinkonzentration der Kinder aus Endemiegebieten (Immigrantenkinder) zu den Kindern aus Immigrantenfamilien und den kaukasischen Kindern Unterschiede zeigen. Ein diesbezüglicher signifikanter Unterschied der Hämoglobinkonzentrationen wurde bei den in dieser Studie untersuchten Kindern jedoch nicht gefunden.

Bei 42% aller Kinder wurde jedoch eine Anämie diagnostiziert. Dieser Anteil entspricht Angaben anderer Studien zu importierter Malaria im Kindesalter (Ost-London: 32,3%, Großbritannien und Irland: 27,3%). Eine Anämie ist somit ein typisches Symptom der Malaria, sie ist jedoch nicht spezifisch: Bei Kindern mit diagnostizierter Anämie sollte an eine Malaria gedacht werden, fehlt die Anämie, kann eine Malaria jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Thrombozyten

Eine Thrombozytopenie ist eine der bekannten Komplikationen der Malaria bei Erwachsenen. In einer Studie aus dem September 2004 (55), die an einem Krankenhaus in New York City durchgeführt wurde, war bei allen im Verlauf diagnostizierten Malariafällen eine initiale Thrombozytopenie nachweisbar (Sensitivität 100%, negativer Vorhersagewert 100%, Spezifität 70%, positiver Vorhersagewert 86%). In anderen Studien bei Erwachsenen lag die Inzidenz einer Thrombozytopenie zwischen 40,5-85,0% (34, 52).

Die mit einer Malaria häufig assoziierte Thrombozytopenie wurde in der vorliegenden Studie bei 53% der Kinder beobachtet. In der Studie in Großbritannien und Irland (37) wiesen 59%, in der in Ost-London (34) 65% der Kinder mit Mala-

ria eine Thrombozytopenie auf und in einer anderen, ebenfalls retrospektiv angefertigten Studie aus denselben Daten des Krankenhauses in Ost-London wurde bei 32 von 65 Kindern mit initialer Thrombozytopenie im Verlauf einer Malaria diagnostiziert (36). Eine Thrombozytopenie als Indikator für das Vorliegen einer Malaria zu nutzen wird auch in einer Studie von Moulin et al. (51) postuliert, in der Kinder aus drei unterschiedlichen Populationen (reisende Kinder aus Frankreich überwiegend aus Immigrantenfamilien, Kinder aus dem Senegal mit saisonaler Exposition und Kinder aus Gabun mit kontinuierlicher Exposition) bezüglich einer Thrombozytopenie bei Infektion mit *Plasmodium falciparum* untersucht wurden. Der Anteil der Kinder mit einer Thrombozytopenie lag in allen 3 Gruppen zwischen 45,6 und 58%. Die in dieser Studie ermittelten Daten entsprechen denen jener Studie. In beiden Studien ergab sich, anders als in einer Studie in Großbritannien, kein signifikanter Unterschied der Thrombozytenkonzentration zwischen den einzelnen Kindergruppen. In der Studie in Großbritannien zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten einer schweren Thrombozytopenie ($<50\ 000/\mu\text{l}$) bei „reisenden“ und „besuchenden“ Kindern und trat bei ersteren häufiger auf (37). Ebenso war das Auftreten einer schweren Thrombozytopenie in jener Studie mit einem schweren Malariaverlauf assoziiert.

Dass die Ausprägung der Thrombozytopenie mit der Schwere einer Malaria tropica korreliert, wie es auch von Gerardin et al. (16) in einer Studie im Senegal gefunden wurde, konnte in dieser Studie genauso wenig gezeigt werden wie in der von Moulin et al. Dennoch fiel auf, dass bei komplizierter Malaria tropica eine Thrombozytopenie häufiger auftrat als bei unkomplizierten Verläufen.

Eine Thrombozytopenie ist auch bei Kindern eine typische Komplikation der Malaria, kann als Hinweis auf das Vorliegen einer Malaria gelten und als hilfreiches diagnostisches Kriterium eingestuft und eingesetzt werden. Sie ist jedoch nicht spezifisch und eine fehlende Thrombozytopenie schließt eine Malaria nicht aus.

C-reaktives Protein

Ein Anstieg des C-reaktiven Proteins ist bei Malaria häufig zu beobachten und korreliert in Endemiegebieten mit der Parasitendichte (25). Das in 84% der in dieser Studie erfassten Fälle auffällige C-reaktive Protein kann auch für die importierte Malaria bei Kindern als ein diagnostisches Kriterium angesehen werden. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass Akute-Phase-Proteine bei einer Vielzahl von Infektionskrankheiten ansteigen, so dass das C-reaktive Protein nicht als spezifischer Parameter gelten kann.

Haptoglobin

Haptoglobin ist ein sensibler Parameter bei schon leichter Hämolyse. Die initial verminderte Haptoglobinkonzentration ist deshalb ein häufiger Befund bei der Malaria. Haptoglobin ist jedoch ein Parameter, der in vielen Krankenhäusern nicht routinemäßig bestimmt wird, was die geringe Anzahl an Rückmeldungen bezüglich der Haptoglobinkonzentrationen in dieser Studie erklärt. 9 der 13 bestimmten Haptoglobinkonzentrationen waren als pathologisch einzustufen. In einer Studie bei in Endemiegebieten mit *Plasmodium falciparum* infizierten Erwachsenen (50) wurde eine Hypohaptoglobinämie bei 92,7% der Patienten ermittelt.

Eine so hohe Spezifität konnte für Kinder mit importierter Malaria in dieser Studie nicht gezeigt werden, bei allerdings geringer Zahl von Untersuchungen. Die vermehrte Anwendung dieses Diagnostikums wäre möglicher Weise sinnvoll, allerdings ist die Etablierung bei vorhandenen sicheren Diagnostikmethoden nicht notwendig, zumal eine Reihe anderer Erkrankungen für eine Hämolyse ursächlich sein können.

2.11 Infektionsgebiet und Malariaform

Das subsaharische, insbesondere westliche Afrika ist sowohl für Deutschland als auch für Gesamteuropa Hauptexportgebiet der Malaria (58, 74, 75). Der hohe Anteil von Immigranten aus (west)-afrikanischen Ländern in Europa spiegelt dies wider. Diese allgemein geltende Beobachtung wird auch für die von Kindern importierte Malaria gemacht. In allen europäischen Studien über importierte Malaria bei Kindern (5, 8, 24, 37, 69) überwog der aus dem subsaharischen

Afrika importierte Anteil der Malaria. Die beiden Hauptexportländer sind, wie auch in der vorliegenden Studie, Nigeria und Ghana. In zwei in England durchgeführten Studien zu importierter Malaria bei Kindern erwarben 55 bzw. 63% der Kinder die Malaria in Nigeria (35, 37). Aus Asien wird, aufgrund der vielen Immigranten indo-pakistanischer Herkunft ein Großteil der Malariafälle nach England importiert, hingegen werden aus diesem Gebiet in Deutschland nur vereinzelt Infektionen beobachtet. Kaukasische Kinder hatten in der vorliegenden Studie hieran keinen Anteil. Ursächlich hierfür könnten die geringen Fallzahlen sein. In Betracht kommt jedoch auch ein geringeres Infektionsrisiko in den von Deutschen häufig besuchten Tourismusgebieten Asiens. Das Ausbleiben von aus Zentralafrika importierter Malaria durch kaukasische Kinder ist vermutlich Ausdruck einer noch geringen Reisepopularität dieser Länder.

Malariaform

Entsprechend der häufigsten Infektionsgebiete ist der Anteil der Infektionen mit *Plasmodium falciparum*, das in (west)-afrikanischen Ländern endemisch ist, in Europa sehr hoch.

Im Jahr 2003 registrierte ein empirisches Register (TropNetEurop) in 85% aller Malariafälle Infektionen mit *Plasmodium falciparum*. Der Anteil aller durch *Plasmodium falciparum* hervorgerufenen Infektionen lag in Deutschland im Jahr 2002 bei 73% (2001: 56,4%, 1998: 69%), was dem in dieser Studie für Kinder ermittelten Anteil entspricht.

Vergleichbare Daten finden sich auch in anderen europäischen Studien. Nach Frankreich importierten von 1995 bis 1997 79% der Kinder mit Malaria eine Malaria tropica, vergleichbar mit dem für Kinder in Spanien ermittelten Anteil (24, 43).

Für Großbritannien ermittelte das Malaria Reference Laboratory 1995 einen Anteil von 56% der von Kindern importierten Infektionen mit *Plasmodium falciparum*. Der Anteil der Malaria tertiana liegt in Großbritannien mit 35,7% höher als in anderen europäischen Ländern, was am ehesten mit dem in Großbritannien hohen Anteil indo-pakistanischer Immigranten zu erklären ist. Da *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* vor allem in Asien endemisch sind, ist

damit der, im europäischen Vergleich, auffallend hohe Anteil der Malaria tertiana in Großbritannien erklärbar. Zu bemerken ist, dass neuere englische Daten seit 1999-2003 einen Abfall der durch *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* verursachten Malaria verzeichnen, obwohl keine demografischen Veränderungen bezüglich der indo-pakistanischen Immigranten zu verzeichnen sind und die Reiseaktivität auf den indischen Subkontinent eher zunimmt (37).

2.12 Aufenthaltsdauer

Ein Vergleich der Aufenthaltsdauer im Infektionsgebiet der in der Studie beteiligten Kinder mit der aller im Jahr 1998 registrierten Malariafälle in Deutschland, die in 95% zwischen 2 und 4 Wochen lag (74), zeigt einen deutlich längeren Aufenthalt von 35 Tagen für Kinder. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in dem wesentlich höheren Anteil der Kinder aus Immigrantenfamilien liegen. Kinder aus Immigrantenfamilien reisen überwiegend zu Verwandtenbesuchen in Malariaendemiegebiete. Dieser Reisegrund bringt vermutlich die längere Aufenthaltsdauer im Infektionsgebiet mit sich. Im Gegensatz hierzu stehen kurzzeitige Touristenaufenthalte und Geschäftsreisen der kaukasischen Bevölkerung, die bei den Erwachsenen einen wesentlichen Anteil der nach Deutschland importieren Malaria haben. Zu dieser Annahme passt die ermittelte Differenz der Aufenthaltsdauer zwischen kaukasischen Kindern (Median: 21 Tage) und Kindern aus Immigrantenfamilien (Median: 35 Tage). Diese signifikant differierende Aufenthaltsdauer erhöht bei Kindern aus Immigrantenfamilien per se das Risiko, eine Malaria zu erwerben.

2.13 Therapie und Nebenwirkungen

Für die Therapie der Malaria bei Kindern in Deutschland liegen von der DTG Empfehlungen vor, die u.a. über das Internet für jeden Arzt abrufbar sind. Empfohlen sind für die Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica Mefloquin, Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin (seit November 2006 in England und damit in Europa ab 5 kg KG zugelassen), für Malaria tropica, die in Gebieten ohne Resistenzen erworben wurde, Chloroquin. Chloroquin sollte auch für die Therapie von Infektionen mit *Plasmodium vivax*, -

ovale, und *-malariae* angewendet werden. Eine kompliziert verlaufende Malaria tropica soll mit Chinin i.v. behandelt werden.

Knapp ein Drittel der Kinder der vorliegenden Studie wurde nicht mit einem von der DTG für die entsprechende Malariaform empfohlenen Medikament behandelt. So wurden sowohl Kinder mit Malaria tertiana (n=5), Malaria quartana (n=1) und unkomplizierter Malaria tropica (n=7) mit Chinin „übertherapiert“ als auch Kinder mit einer komplizierten Malaria tropica (n=9) mit Mefloquin, Atovaquon/Proguanil, Chloroquin „untertherapiert“. Dennoch wurde die Malaria in allen Fällen erfolgreich bekämpft und es traten keine Rekrudeszenzen auf. Zwar wurden in vielen Fällen die Empfehlungen der DTG nicht umgesetzt, einige der angewandten, für Deutschland nicht empfohlenen Therapieschemata werden allerdings im Ausland so angewandt und empfohlen. So ist eine Umstellung der Therapie von Chinin auf Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil bei Rückgang der Parasitenkonzentration, wie bei 4 Kindern durchgeführt, in den USA und England üblich. In Deutschland wird eine Chinintherapie mit folgender Mefloqingabe aufgrund möglicher additiver kardiotoxischer Wirkungen derzeit nicht empfohlen. Bei den 3 so behandelten Kindern der Studie kam es aber nicht zu kardialen, bei 2 Kindern nur zu gastrointestinalen Symptomen. In Großbritannien ist es üblich, auch Kinder mit einer unkomplizierten Malaria tropica mit Chinin oral zu therapieren, gefolgt von einer Einzeldosis Pyrimethamin/Sulfadoxin (5, 34). Die Kombination Pyrimethamin/Sulfadoxin wird in tropischen Ländern noch häufig für die Therapie der Malaria eingesetzt, während es in Deutschland aufgrund möglicher Knochenmarkstoxizität nicht mehr zugelassen ist (11). Ein anderes, aufgrund der verfügbaren Saftzubereitung in der Pädiatrie immer noch weit verbreitetes Medikament zur Behandlung der Malaria ist Halofantrin. Dies wurde in dieser Studie bei keinem Kind verabreicht. Halofantrin wird aufgrund der möglichen kardialen Nebenwirkungen und der unzuverlässigen Bioverfügbarkeit in Deutschland nicht mehr empfohlen und wird auch nicht mehr vertrieben. Wie in einer Studie von Juni 2004 dargestellt, ist Halofantrin das meist verwendete Medikament zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica im Kindesalter in Frankreich. Bei einem Studienkollektiv von 700 Kindern, von denen der überwiegende Teil mit Halofantrin therapiert

wurde, litt kein Kind unter kardiotoxischen Wirkungen, was die Anwendung bei französischen Kindern rechtfertigt (69). Sowohl in Südostasien als auch in Afrika werden außer dem oben genannten Arthemeter/Lumefantrin noch weitere, auch als Suppositorien verfügbare, Artemisinin-Derivate zur Therapie auch der komplizierten Malaria u.a. bei Kindern erfolgreich eingesetzt. In Deutschland sind diese bislang nicht zugelassen. Eine neue fixe Kombination Dihydroartemisinin/Piperaquin, die bei Kleinkindern ab 6 Monaten und 5 kg KG therapeutisch eingesetzt werden soll, befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren der EMEA. Die Zulassung wird für Ende 2010 erwartet (11)

Sowohl die Prävention als auch die Behandlung der Malaria wird aufgrund der weltweit zunehmenden Resistenzentwicklung von *Plasmodium falciparum* schwieriger. In Deutschland standen insbesondere für Kinder aufgrund von Toxizität und Nebenwirkungen nur wenige Medikamente zur Verfügung. So konnte z. B. eine von Kleinkindern unter 11 kg Körpergewicht erworbene Infektion mit *Plasmodium falciparum* in einem für Resistenzen bekannten Gebiet wie z.B. Vietnam nur mit Chinin behandelt werden. Erschwerend kommt bei Kindern hinzu, dass die meisten Therapeutika nur in Form von Tabletten zu verabreichen sind, womit die Einnahme bei Kleinkindern nicht immer sichergestellt werden kann. Diese Umstände machten es nicht nur notwendig, neue Medikamente zu entwickeln, sondern auch die bereits in Endemiegebieten erprobten und dort angewandten (oben erwähnte Artemisinin-Derivate) in Deutschland und Europa zuzulassen. Da Studien mit neu entwickelten Medikamenten ausschließlich bei Kindern in Endemiegebieten durchgeführt werden, ist eine Zulassung in Europa meist schwierig. Aufgrund der Tatsache, dass, wie u.a. in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, die überwiegende Zahl der Kinder, die mit diesen Medikamenten behandelt würde, aus den Endemiegebieten stammt, sollte dies ein Argument für eine schnellere Zulassung dieser Medikamente auch in Europa und speziell in Deutschland sein. Zudem liegen bislang keine Hinweise dafür vor, dass plasmodientoxische Substanzen, wie die bereits verwendeten, von kaukasischen Kindern schlechter vertragen werden als von Kindern afrikanischer oder asiatischer Herkunft. Ein diesbezüglicher Hinweis ergab sich auch in der vorliegenden Studie nicht. Beschriebene Nebenwirkun-

gen waren bei Kaukasiern, Kindern aus Immigrantenfamilien und Immigranten gleich verteilt. Es ist davon auszugehen, dass sowohl kaukasisch deutsche Kinder bzw. in Deutschland lebende Kinder anderer ethnischer Herkunft auf die Medikamente in gleichem Maße reagieren wie die Kinder, bei denen die Medikamentenstudien durchgeführt werden. Dies lässt vermuten, dass auch in Deutschland noch nicht zugelassene Medikamente im gleichen Maße von allen Kindern vertragen werden, so dass eine beschleunigte Zulassung möglich erscheint. Zumal es auch in Zukunft unmöglich sein wird, entsprechende Studien bei kaukasischen Kindern durchzuführen.

Nebenwirkungsraten der einzelnen Medikamente

Unter der Therapie mit Atovaquon/Proguanil kam es bei den Kindern der Studie nur in Einzelfällen zu leichten Nebenwirkungen (2x gastrointestinale Beschwerden, 1x Kopfschmerzen bei insgesamt 13 behandelten Kindern). Unter der Behandlung mit Mefloquin kam es hingegen bei gut einem Drittel der Kinder zu Nebenwirkungen (Erbrechen und/oder Übelkeit, bei 2 Kindern traten Herzrhythmusstörungen und bei einem Kind Angstzustände auf). Die höhere Nebenwirkungsrate zeigte sich in vorliegender Studie zwar nicht signifikant, dennoch sollte aufgrund dieser und gleichartiger bereits veröffentlichter Daten bei Erwachsenen (66) Atovaquon/Proguanil bei der Auswahl der Medikamente bevorzugt werden. Auch in einer französischen Studie, in der 48 Kinder mit Atovaquon/Proguanil bei unkomplizierter Malaria tropica therapiert wurden, kam es bei nur 3 Kindern zu Erbrechen und nach Beginn der Therapie wurde bei allen Kindern zwischen Tag 3 und 7 Fieber dokumentiert, wobei unklar bleibt, ob dies im Rahmen der Malaria oder als Medikamentennebenwirkung zu werten ist (3). Die Studie bestätigt die gute Verträglichkeit von Atovaquon/Proguanil bei Kindern mit importierter Malaria.

Rezidivprophylaxe

Die Bildung von Hypnozoiten von *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* macht es notwendig im Anschluß an eine Malaria tertiana eine Rezidivprophylaxe durchzuführen. Von der DTG wird hierfür Primaquin in einer

Dosierung von 0,5 mg/kg KG für 14 Tage empfohlen. Vor der Therapie mit Primaquin ist es notwendig, einen Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel auszuschließen, da dieser bei Therapie mit Primaquin zu einer hämolytischen Krise führen kann. Bei Nachweis eines solchen Defektes gibt es weltweit unterschiedliche Empfehlungen fortzufahren. In den USA würde man z.B. nicht therapieren (29), in Deutschland hingegen wird nach WHO-Empfehlung mit einer geringeren Dosis (0,75-1 mg/kg KG pro Woche für 8 Wochen) behandelt. Kinder, die voraussichtlich bald wieder in Endemiegebiete reisen, werden nicht mit Primaquin behandelt, da die Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion hoch ist. Ob die Therapie bei 5 (2 Kinder aus Immigrantenfamilien, 3 Immigranten) der 6 Kinder, die nach einer Malaria tertiana keine Rezidivprophylaxe erhielten, aus diesem Grund ausblieb oder ob dies aus Unwissenheit geschah, war nicht zu ermitteln. Das 6. Kind, was nicht nachbehandelt wurde, war ein Kind mit einer konnatalen Malaria, bei der aufgrund des fehlenden Leberbefalls eine diesbezügliche Nachbehandlung auch nicht indiziert ist.

2.14 Konnatale Malaria

In der Literatur finden sich vor allem Einzelfallbeschreibungen der konnatalen Malaria. Die Prävalenz der konnatalen Malaria wird bei Semiimmunen auf 0,3% und bei Nichtimmunen auf 1-4% geschätzt. Die infizierten Kinder erkrankten typischerweise in den ersten Lebenswochen mit Fieber, Anämie und Hepatosplenomegalie. Subklinische Verläufe von konnataler Infektion mit Plasmodien sind wahrscheinlich häufig. Auch eine in der Schwangerschaft asymptomatische Mutter kann die Malaria auf ihr Kind übertragen und atypische Verläufe mit unspezifischer Präsentation der Symptome sind keine Seltenheit (47, 77). Die konnatale Malaria ist eine typische Transfusionsmalaria, bei der die Plasmodien der Mutter in das kindliche Blut gelangen und hier nach Vermehrung die Erythrozyten zerstören. Bei fehlendem Leberbefall durch Sporozoiten bilden sich auch keine Hypnozoiten, die nach einer Latenzzeit eine erneute Malaria hervorrufen könnten. Somit ist, wie bei dem Frühgeborenen geschehen, nach Behandlung mit Chloroquin von einer Therapie mit Primaquin abzusehen, zumal Primaquin wegen des relativen Glucose-6-Phosphat-Mangels in dem Alter kontraindiziert ist.

Die bei dem Frühgeborenen aufgefallene absolute Granulozytopenie ist keine typische Komplikation der Malaria tertiana, wird jedoch in der Literatur im Zusammenhang mit der Therapie mit Chloroquin erwähnt. Eine Nebenwirkung des Medikamentes im vorliegenden Fall ist jedoch unwahrscheinlich, da die Granulozytopenie schon vorher aufgetreten war. Bei wiederholtem Auftreten von Parasitämien bei der Mutter auch unter Therapie mit Chloroquin ist zunächst auch eine Resistenz der Plasmodien gegen Chloroquin in Erwägung zu ziehen. Wahrscheinlicher als Rekrudeszenzen sind jedoch Rezidive bei persistierenden Hypnozoiten in der Leber. Eine Therapie mit Primaquin konnte während der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden, jedoch konnte danach mit einer Chloroquinakuttherapie mit höherem Serumspiegel therapiert werden und eine Therapie mit Primaquin wurde angeschlossen. In weiteren Kontrollen des Blutbildes der Mutter wurden keine Parasiten mehr im Blut nachgewiesen.

2.15 Malaria bei Jugendlichen

Zu Jugendlichen mit importierter Malaria sind in der Literatur keine Angaben zu finden. Im Allgemeinen fallen sie unter die Fälle der Erwachsenen und werden nicht detailliert betrachtet. Dies ist auch der Grund für die nur wenigen gemeldeten Jugendlichen der Studie, da Jugendliche üblicherweise nicht mehr in Kinderkliniken, aus denen die Daten ausschließlich stammen, vorstellig werden. Jugendliche werden somit meistens wie Erwachsene behandelt. Die Beobachtungen der von Jugendlichen importierten Malaria der Studie entsprechen weitestgehend denen der Kinder, jedoch ist der Anteil der kaukasischen Jugendlichen, unter Vorbehalt der nur kleinen Gruppe, höher als der der Kinder bis 14 Jahre. Vorstellbar wäre eine mit zunehmendem Alter weniger ausgeprägte Angst vor "exotischen" Erkrankungen und somit Reisen in für Malaria endemische Länder. Zudem steigt mit dem Erwachsenwerden das Maß an Selbstbestimmung und Eigeninitiative, so dass Jugendliche, wie an den Reisegründen nachvollziehbar, unabhängig von ihren Eltern zu reisen beginnen (alle kaukasischen Jugendlichen reisten ohne ihre Eltern).

Ähnlich wie bei den Kindern der Studie wurde eine Reiseberatung zu selten in Anspruch genommen (in einem von vier möglichen Fällen). Leider wurde in einem Fall eine kontinuierliche Chemoprophylaxe mit einem für das entspre-

chende Endemiegebiet nicht wirksamen Medikament empfohlen. Wiederholt ist allgemein auf die Möglichkeit einer ärztlichen Beratung vor Reiseantritt hinzuweisen. Vorteilhaft wäre eine professionelle Beratung z.B. von Ärzten mit tropenmedizinischer Weiterbildung oder in Spezialzentren. Nicht nur eine ausbleibende Malariaprophylaxe, sondern auch die schlechte Compliance bei begonnener Chemoprophylaxe, die sich ebenfalls bei den Jugendlichen zeigte, wäre durch adäquate Beratung gegebenenfalls zu vermeiden.

Bezüglich der Symptome der Malaria stellt sich die Frage, ob sich diese bei Jugendlichen genauso wie bei Erwachsenen oder eher wie bei Kindern äußern. Bei der kleinen Gruppengröße sind sämtliche Aussagen mit Vorbehalt zu betrachten. Da 3 von 8 Jugendlichen mit gastrointestinaler Symptomatik vorstellig wurden, die bei Erwachsenen eher als untypisches Symptom der Malaria angesehen wird, ist bei Jugendlichen unter Umständen auch mit kindertypischen Verläufen der Malaria zu rechnen. Zu berücksichtigen ist hier wiederum, dass die aufgetretenen gastrointestinalen Symptome der Jugendlichen ausschließlich bei Immigranten oder Jugendlichen aus Immigrantenfamilien beobachtet wurden. Somit ist differenzialdiagnostisch an eine Ko-Infektion zu denken, worüber leider keine Angaben vorliegen. Die von den Jugendlichen meist präsentierten Allgemeinsymptome und Fieber, genauso wie vereinzelt aufgetretene Anämie, Thrombozytopenie und Schüttelfrost sind die bei sowohl Kindern als auch Erwachsenen typischen Symptome einer Malaria. Kopfschmerzen, wie in 3 von 8 Fällen zu finden, sind bei Kindern eher selten. Die bei einem Jugendlichen dokumentierten Krampfanfälle sind hingegen ungewöhnlich, weil bei Jugendlichen nicht von harmlosen Fieberkrämpfen ausgegangen werden kann, sondern diese eher ein Anhalt für eine cerebrale Beteiligung sein können. Damit würde eine potenziell komplizierte Malaria vorliegen, die jedoch nicht als solche eingeordnet wurde. Daraus folgt für Jugendliche, dass bei entsprechender Tropenanamnese auch bei untypischen Symptomen an eine Malaria gedacht werden muss, da sich Jugendliche zwar meist mit typischen Symptomen präsentieren, Abweichungen aber vorkommen.

Die lange Latenzzeit von 4 Monaten bis zum Auftreten erster Symptome bei einem Jungen aus dem Kongo, verdeutlicht die immer wieder geforderte gute

Anamnese und Aufmerksamkeit gegenüber im Ausland erworbenen Erkrankungen, auch wenn Tropenaufenthalte länger zurück liegen.

Ein Malariaschnelltest fiel bei positivem Dicken Tropfen negativ aus, was wiederholt die Unsicherheit dieses Testes demonstriert. Von dem alleinigen Gebrauch als diagnostische Methode muss daher abgeraten werden.

Nur 5 der 8 Jugendlichen wurden nach den DTG-Leitlinien therapiert. Dennoch kam es zu keinen schweren Malariaverläufen. Um jedoch in Deutschland einheitlich zu therapieren, um ggf. unnötige schwere Fälle sowie Nebenwirkungen zu vermeiden, ist die Therapie nach DTG-Leitlinie zu empfehlen. Bei allen Jugendlichen mit Malaria tertiana ist eine adäquate Rezidivprophylaxe mit Primaquin durchgeführt worden.

3 Schistosomiasis

Es wurde nur ein Artikel über Fallbeschreibungen zu nach Deutschland importierter Schistosomiasis im Kindesalter in der Literatur gefunden (2). Auch europaweit fanden sich zu importierter Schistosomiasis bei Kindern keine weiteren Veröffentlichungen.

Umfang und Einordnung der 4 gemeldeten Kinder

Die nur vereinzelt Meldungen der Schistosomiasis aus den deutschen Kinderkrankenhäusern sind vermutlich auf die nicht notwendigerweise erforderliche stationäre Aufnahme zur Behandlung der Parasitose zurückzuführen. Wahrscheinlich wurde über diese Datenerhebung somit nur ein kleiner Teil der tatsächlich von Kindern nach Deutschland importierten Schistosomiasis erfasst.

Der weitaus größte Teil der nach Europa importierten Schistosomiasis wird in afrikanischen Ländern, insbesondere in Westafrika, erworben. Hier liegen zwar viele Endemiegebiete für die Schistosomiasis, sie spiegeln jedoch nicht die weltweiten Endemiegebiete der Parasitose wider. In einer europaweiten Datenerhebung wurden jedoch nur vereinzelte Fälle aus Asien oder dem für Schistosomiasis hochendemischen Nildelta in Ägypten gemeldet. Der Jemen, aus dem der ESPED zwei der vier Fälle gemeldet wurden, gehört somit zwar zu den bekannten weltweiten Endemiegebieten, ist jedoch für den Import einer Schistosomiasis nach Europa untypisch (17). Die Ursache hierfür liegt vermut-

lich in der unterschiedlichen Attraktivität der einzelnen Länder für den Tourismus im Falle von europäischen Erkrankten, genauso wie in der Auswahl der nach Europa immigrierenden Menschen.

Patienten mit importierter Schistosomiasis präsentieren sich häufig mit einem akuten Krankheitsbild im Sinne eines Katayamafiebers mit Fieber, Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Bauchschmerzen und Erbrechen. Im Gegensatz hierzu zeigen Erkrankte in Endemiegebieten eher chronischen Stadien der Schistosomiasis, wobei zusätzlich akute Symptome auftreten können (17). Von den in dieser Studie evaluierten Kindern sind die beiden Infektionen der Kinder aus dem Jemen als chronische Schistosomiasis mit entsprechenden Symptomen eines vesikorenaln Refluxes mit Uropathie und Niereninsuffizienz bei dem einen und bei dem anderen Kind einer Makrohämaturie mit Blasenwandverdickung einzuordnen. Die beiden Kinder aus Westafrika präsentierten sich hingegen mit unspezifischen Krankheitserscheinungen, die somit sowohl zu einer akuten als auch zu einer chronischen Schistosomiasis passen könnten. Da bei allen 4 Kindern die Diagnose unter anderem über den Einachweis gestellt wurde, Schistosomiasiseier also entweder in Stuhl oder Urin ausgeschieden wurden, handelt es sich bei allen Kindern um chronische Infektionen. Dies ist mit der langjährigen Exposition (alle Kinder sind Immigranten) in den Endemiegebieten vereinbar.

Aufgrund der hohen Prävalenz chronischer Infektionen in Endemiegebieten wird die Diagnose üblicher Weise mittels Parasitennachweis und Sonografie (die auch bei den beiden Kindern mit sicherer chronischer Schistosomiasis aus dem Jemen positiv ausfiel) gestellt. Für die frühzeitige Erkennung der Erkrankung sind diese diagnostischen Methoden jedoch nur eingeschränkt geeignet. Eine bessere Alternative stellt für die importierte Schistosomiasis die Immundiagnostik dar, für die eine Sensitivität von bis zu 96% und eine hohe Spezifität bei importierten Erkrankungen nachgewiesen wurde (72). Um die Aussagekraft und Sicherheit dieser Methode noch zu erhöhen, sollte nach Antikörpern verschiedener Schistosomiasisarten gesucht und Kreuzreaktionen anderer Trematoden ausgeschlossen werden (2). Dass nur bei 2 von 3 Kindern, bei denen eine Im-

mundiagnostik durchgeführt wurde, Antikörper nachweisbar waren, ist vermutlich auf eine geringe Sensitivität des angewandten Testes zurückzuführen.

Grundsätzlich sollte bei allen Kindern nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet bei entsprechender Exposition ein Screening nach Schistosomiasisantikörpern erfolgen, da nur so eine frühe Diagnose und Therapie der Erkrankung möglich ist. Einen weiteren Hinweis auf eine Infektion gibt eine im Blut nachweisbare Eosinophilie, die allerdings auch bei anderen Helmintheninfektionen zu finden ist und, wie bei einem Kind der Studie, nicht immer vorgefunden wird.

Die europaweit empfohlene Therapie der Schistosomiasis ist Praziquantel. Trotz der guten Wirksamkeit und allgemein guten Verträglichkeit des Medikamentes kommt es gelegentlich zu Rückfällen (Witty and colleagues: definitive failure rate 1,3% (79)). Dies macht es erforderlich, den Therapieerfolg nach ½-1 Jahr zu kontrollieren.

4 Viszerale Leishmaniasis

Zu nach Deutschland importierter viszeraler Leishmaniasis im Kindesalter wurde nur eine Studie aus dem Jahre 1995 gefunden (23), hingegen gibt es vermehrt Veröffentlichungen aus europäischen Ländern, in denen die Erkrankung endemisch ist (6,7,39,42,44,45,73).

Umfang und Einordnung der 3 gemeldeten Kinder

Im Gegensatz zu den meisten anderen Parasitosen ist die viszerale Leishmaniasis auch in südeuropäischen Ländern des Mittelmeerraumes wie Frankreich, Italien und Spanien endemisch. Die Inzidenz der Erkrankung in den einzelnen europäischen Ländern differiert entsprechend des autochthonen Vorkommens erheblich. Die nach Deutschland importierte viszerale Leishmaniasis im Kindesalter bleibt bislang auf Einzelfälle beschränkt (3 Fälle über die ESPED, 6 Fälle in etwa 2 Jahren über das RKI gemeldet (57)). Die Anzahl der im gleichen Zeitraum beim RKI gemeldeten Fälle von Erwachsenen betrug 21. Aufgrund der Zunahme der Erkrankung, insbesondere in der östlichen Mittelmeerregion (45, 53), ist auch für Deutschland in Zukunft ein Anstieg der Inzidenz zu vermuten. Angaben zum Altersmedian der Kinder in Studien zu autochthon erworbener viszeraler Leishmaniasis liegen zwischen 1,7 (7) und 3 Jahren

(73, 44, 45), es wurden jedoch Infektionen bei Kindern jeden Alters diagnostiziert.

Die auf eine viszerale Leishmaniasis hinweisenden Symptome, mit denen sich Kinder in endemischen Gebieten bei einem Arzt vorstellen, sind neben einem Fieber eine Hepatosplenomegalie, eine Panzytopenie sowie eine Hypergammaglobulinämie. Diese Symptome waren zwar nicht bei jedem der Kinder in der Studie vollständig vorhanden, jedoch traten bei allen Kindern zumindest 3 der 4 genannten Symptome auf. Somit kann davon ausgegangen werden, dass auch Kinder mit importierter viszeraler Leishmaniasis die für Endemiegebiete bekannten Symptome zeigen. Zudem war bei den 3 gemeldeten Kindern die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beschleunigt, die somit, obwohl bei vielen Infektionskrankheiten auffällig, einen zusätzlichen Hinweis auf eine Leishmaniasis geben kann.

Die Diagnose der viszeralen Leishmaniasis wird durch den Nachweis von Amastigoten in Knochenmarksbiopsien gestellt, so wie es für die Kinder der Studie angegeben wurde. Ergänzend sollte immer eine Immundiagnostik durchgeführt werden, da der direkte Nachweis von Amastigoten im Knochenmark nicht in 100% der Fälle gelingt und insbesondere für Ungeübte das Erkennen der Amastigoten schwierig sein kann. In einer Studie in Kuwait wurde für die IHA (Indirect hemagglutination assay) eine 100%-ige Sensitivität nachgewiesen (27). Bei den 3 Kindern der Studie fiel eine Immundiagnostik negativ aus. Angaben, welcher Test angewandt wurde, fehlen leider.

Die mit einer Letalität von etwa 3% behaftete mehrwöchige Therapie mit Antimonpräparaten wurde zu Gunsten von liposomalem Amphotericin B in einer Dosierung von 3mg/kg KG/Tag von Tag 0 bis 4 und an Tag 10 für Kinder mit Herkunft aus der alten Welt und für Kinder aus der neuen Welt von 3-4 mg/kg KG von Tag 0 bis 9 weitestgehend verlassen, zumal zunehmend Antimon-Resistenzen in Endemiegebieten berichtet werden (10). Diese von der DTG für Deutschland empfohlene Therapie wurde in den Kinderkliniken entsprechend durchgeführt. Liposomales Amphothericin B ist, Wirksamkeit und Nebenwirkungen berücksichtigend, das derzeit beste Medikament zur Behandlung der viszeralen Leishmaniasis. Neu zugelassen ist seit 2005 auch Miltefosin, das schon

seit 2002 in Indien für die Therapie der viszeralen Leishmaniasis eingesetzt wird. Es ist hocheffektiv, nebenwirkungsarm und kann oral appliziert werden. Die Auswahl der effektiven, nebenwirkungsarmen Therapeutika ist dennoch beschränkt, so dass es erforderlich ist, weitere klinische Studien durchzuführen, um Neuentwicklungen auch in Deutschland zulassen zu können. Um zukünftig Kindern in Deutschland optimale, nebenwirkungsarme Therapien zu ermöglichen, ist die möglichst komplette Erfassung von Erkrankungen eine Grundvoraussetzung für europäische Studienplanungen.

5 Schlußfolgerungen

Die Inzidenz der von Kindern nach Deutschland importierten Malaria und viszeralen Leishmaniasis konnte geklärt werden und zeigt sich auch bei potenziell steigendem Infektionsrisiko weitestgehend konstant. Für die im Kindesalter importierte Malaria kann hieraus vorsichtig gefolgert werden, dass die Änderungen der DTG-Empfehlungen zur Malariaphylaxe beibehalten werden können.

Bei der von Kindern nach Deutschland importierten Schistosomiasis bleibt die Inzidenz bei möglicherweise gehäuften ambulanten Therapien und langen atypischen Verläufen unklar.

Es konnte gezeigt werden, dass die in Deutschland bei Kindern diagnostizierte Malaria, genauso wie europaweit, mehrheitlich von Kindern aus Migrantenfamilien durch Immigration oder nach Verwandtenbesuchen vorwiegend aus Afrika importiert wird. Kaukasische Kinder haben hieran nur einen geringen Anteil.

Ein Vergleich der Kinder unterschiedlicher ethnischer Herkunft zeigte bis auf eine Ausnahme (Auftreten von Allgemeinsymptomen) keine signifikanten Unterschiede bezüglich Symptomen, laborchemischen Parametern, Krankheitsausprägung oder Medikamentennebenwirkungen. So wird zunächst gefolgert, dass eine Malaria sowohl bei Immigranten und Kindern aus Immigrantenfamilien als auch bei kaukasischen Kindern Krankheitsverläufe in ähnlicher Ausprägung hervorruft.

Des Weiteren konnte in der Studie gezeigt werden, dass Kinder aus Immigrantenfamilien einem potenziell höheren Erkrankungsrisiko ausgesetzt sind als

kaukasische Kinder. Die Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet der Kinder aus Immigrantenfamilien zeigte sich signifikant höher als die Aufenthaltsdauer der kaukasischen Kinder. Dies bringt, neben anderen hier nicht nachgewiesenen, jedoch in der Arbeit diskutierten möglichen Risikofaktoren, per se ein erhöhtes Risiko dieser Kinder an einer Malaria zu erkranken mit sich. Zu begründen ist die längere Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet vermutlich mit dem Reisegrund der Immigrantenkinder, die meistens Verwandtenbesuche vornehmen.

Darüber hinaus wurde eine Reiseberatung, durch die das erhöhte Erkrankungsrisiko gesenkt werden könnte, von Kindern aus Immigrantenfamilien nur in Einzelfällen wahrgenommen und in keinem Fall wurde eine adäquate Chemoprophylaxe durchgeführt. Es zeigte sich bezüglich der Nutzung einer Reiseberatung zwischen den kaukasischen Kindern und den Kindern aus Immigrantenfamilien ein signifikanter Unterschied. Eine ausführliche Beratung wäre aber gerade bei dieser Kindergruppe wünschenswert. Entsprechend sollte insbesondere in Migrantengruppen die Möglichkeit professioneller Reiseberatung beworben werden. Jeder Arzt sollte bei Kontakt mit Kindern aus Immigrantenfamilien die Möglichkeit der Aufklärung nutzen oder an eine Spezialeinrichtung verweisen. In Ferienzeiten sollten insbesondere Pädiater und Allgemeinmediziner nach möglichen Reiseplänen fragen und eine frühzeitige Beratung veranlassen. Jährlich aktualisierte DTG-Empfehlungen können im Internet unter www.dtg.org abgerufen werden. Nur durch eine gute Beratung mit folgender korrekter Prävention kann die Inzidenz der Malaria, auch bei zunehmender Migration und Reiseaktivität von Kindern, gesenkt werden

Es konnte eine niedrige und insbesondere nicht ansteigende Inzidenz der Malaria im Kleinkindalter in Deutschland ermittelt werden. Zudem war keines der kaukasischen Kinder jünger als 3 Jahre. Es ist davon auszugehen, dass die Empfehlung der WHO, nicht mit Kleinkindern in Hochendemiegebiete für Malaria zu reisen, weitestgehend umgesetzt wird oder die mitreisenden Kinder adäquat geschützt werden. Für kaukasische Kleinkinder ist zu vermuten, dass bei fehlender Notwendigkeit eines Verwandtenbesuches diese nicht in Endemiegebiete reisen.

Bei den Kindern dieser Studie wurde im Median 3 Tage nach Symptombeginn die Diagnose einer Malaria gestellt. Die schnelle Diagnose und der frühzeitige Therapiebeginn sind vor allem für die potenziell letal verlaufende Infektion mit *Plasmodium falciparum* bedeutsam. Bei relativ seltenem Krankheitsbild wird bei Kindern somit an die Diagnose Malaria gedacht. Im internationalen Vergleich wurde die Diagnose schnell gestellt, was unter anderem vermutlich die nur vereinzelt schweren Verläufe bei komplizierter Malaria begründet.

Ein Anhalt für vermehrt schwere Verläufe bei kaukasischen Kindern im Vergleich zu Migrantenkindern fand sich in dieser Studie nicht.

Knapp ein Drittel der Kinder wurden nicht mit dem von der DTG für die entsprechende Malariaform empfohlenen Medikament behandelt. Dennoch wurde die Malaria in allen Fällen erfolgreich therapiert und es traten keine Rekrudeszenzen auf. Es konnte in der Studie gezeigt werden, dass auch internationale Therapieschemata, die von den deutschen Empfehlungen abweichen, effektiv sind. Meist sind diese Medikamente oder Kombinationen aufgrund von möglichen toxischen Nebenwirkungen bei Kindern in Deutschland nicht zugelassen. Sofern genügend andere effektive Medikamente zur Behandlung der Malaria bei Kindern zur Verfügung stehen, ist eine Ausweitung auf bekannte aber potenziell toxische Medikamente auch nicht notwendig.

Hinweise dafür, dass plasmodientoxische Substanzen von kaukasischen Kindern schlechter oder anders vertragen werden als von Kinder aus Endemiegebieten, an denen die Medikamente aufgrund der großen Fallzahlen erprobt werden, fanden sich in dieser Studie nicht. Aufgetretene Nebenwirkungen waren bei allen Kindern gleich verteilt. So ist davon auszugehen, dass Kinder über ihre ethnische Unterschiedlichkeit hinweg, auch auf in Deutschland noch nicht zugelassene Medikamente in gleichem Maße reagieren. Eine beschleunigte Zulassung solcher Medikamente erscheint unter oben genannten Aspekten möglich.

Die nur wenigen Fälle gemeldeter Schistosomiasis und der viszeralen Leishmaniasis konnten lediglich der Einordnung in bereits vorhandene Daten,

von denen sie nicht wesentlich differierten, dienen und durch ihre Beschreibung auf diese auch in Deutschland vorkommenden Parasitosen aufmerksam machen.

V Zusammenfassung

In einer prospektiven Studie wurden von Juli 2001 bis Juni 2003 über die ESPED mit Hilfe eines Erhebungsbogens Daten zu von Kindern nach Deutschland importierter Malaria, Schistosomiasis und viszeraler Leishmaniasis erhoben. Beteiligt waren hieran bundesweit Kinderkliniken und Abteilungen für Kinderheilkunde in Krankenhäusern. In oben genanntem Zeitraum wurden 107 Kinder und Jugendliche mit Malaria, 7 mit Schistosomiasis und 3 Kinder mit viszeraler Leishmaniasis stationär behandelt. Die zu diesen Kindern dokumentierten Daten erlaubten eine Bestandsaufnahme, Einordnung und Bewertung insbesondere der Malaria. Die nur wenigen Fälle gemeldeter Schistosomiasis und der viszeralen Leishmaniasis konnten lediglich der Einordnung in bereits vorhandene Daten, von denen sie nicht wesentlich differierten, dienen und durch ihre Beschreibung auf diese auch in Deutschland vorkommenden Parasitosen aufmerksam machen.

Von den 107 Kindern und Jugendlichen konnten 92 parasitologisch gesicherte Fälle einer nach Deutschland importierten Malaria bei Kindern bis 14 Jahre detailliert analysiert werden. Die Kinder wurden hierfür unter anderem in 3 Gruppen, nämlich „Immigranten“, „Kinder aus Immigrantenfamilien“ und „Kaukasier“ unterteilt. Hierdurch konnte ein Vergleich von Prophylaxemaßnahmen, Reise-land, Reiseart, Reisedauer, Symptomen, Laborparametern, Verlauf und Therapie vorgenommen werden. Die vorliegende Studie ist somit, mit Ausnahme einer ebenfalls vergleichenden Studie in Großbritannien und Irland ohne Anteil kaukasischer Kinder, die erste ihrer Art, die eine ethnische Einteilung der Kinder mit importierter Malaria vornimmt und deren Daten vergleicht. Unter der Vorstellung, dass Kinder aus Endemiegebieten bei gegebenenfalls erworbener Semiimmunität oder ethnischer Unterschiede andere Riskofaktoren, Krankheitsverläufe und Ausprägungen aufweisen als kaukasische Kinder entstand diese Einteilung.

Nach Deutschland werden nach Angaben des Robert-Koch-Institutes jährlich zwischen 35 und 75 Malariafälle von Kindern im Alter bis 14 Jahre importiert.

Dies entspricht den in dieser Studie dokumentierten Fällen. Die Anzahl der von Kindern nach Deutschland importierten Malaria bleibt somit auch nach Lockerung der DTG-Empfehlungen zur Chemoprophylaxe konstant und kann beibehalten werden. Die Empfehlungen der DTG wurden erstmalig im Sommer 2001 erheblich geändert. Hiernach ist für Asien und Südamerika statt einer kontinuierlichen Chemoprophylaxe nur noch das Mitführen eines Notfallmedikamentes empfohlen. Hiermit wird dem relativ geringen Risiko in diesen Endemiegebieten an einer Malaria zu erkranken bei nicht unbedeutender Nebenwirkungsrate der Antimalariamedikamente Rechnung getragen. Andererseits wird den Eltern eine erhöhte Verantwortung für die mitreisenden Kinder übertragen.

Nur 9 der 92 Kinder, die eine Malaria nach Deutschland importierten, waren kaukasischer Abstammung. 32 Kinder waren Immigranten und 51 stammten aus Immigrantenfamilien, die fast ausschließlich im Rahmen von Verwandtenbesuchen in ein Endemiegebiet reisten. Demzufolge wird die Malaria nur in Einzelfällen von kaukasischen Kindern nach Deutschland importiert. Zudem war keines der kaukasischen Kinder jünger als 3 Jahre. Es ist zu vermuten, dass bei fehlender Notwendigkeit eines Verwandtenbesuches kaukasische Kleinkinder nicht in Endemiegebiete reisen. Dies entspricht den Empfehlungen der WHO, die, bei erhöhtem Risiko für Kleinkinder schwere Malariaverläufe zu erleiden, von Reisen in Endemiegebiete mit Säuglingen oder Kleinkindern abrät.

Andererseits ist dem ermittelten hohen Anteil von Kindern aus Immigrantenfamilien, die ein erhöhtes Risiko zu haben scheinen, an einer Malaria zu erkranken, Beachtung zu schenken.

Es wurde in der Studie für diese Kinder, im Gegensatz zu den kaukasischen Kindern, eine signifikant längere Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet ermittelt. International ist dieser Risikofaktor erstmals in dieser Studie beschrieben respektive verifiziert worden. Diese längere Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet könnte im Reisegrund der „Immigrantenkinder“ begründet sein, die meistens zu Verwandtenbesuchen reisen. Sie erhöht per se das Risiko, an einer Malaria zu erkranken. Ein weiterer hier ermittelter Risikofaktor ist eine nur selten von Kin-

dem aus Immigrantenfamilien wahrgenommene Reiseberatung, durch deren adäquate Expositions- und Chemoprophylaxeempfehlungen das Erkrankungsrisiko gesenkt werden könnte. Insgesamt haben nur 16 von möglichen 60 Eltern die Möglichkeit der Reiseberatung vor Reiseantritt genutzt, davon 17,6% aus Immigrantenfamilien und 66,6% aus kaukasischen Familien. Dieser Unterschied zeigte sich ebenfalls signifikant. Es kann bei keinem der in der Studie erkrankten Kinder eine sichere Chemoprophylaxe angenommen werden. Bei oben genannten Prozentsätzen wird deutlich, dass eine adäquate Reiseberatung von Kindern aus Immigrantenfällen nur in Einzelfällen wahrgenommen wird. Eine ausführliche Beratung wäre aber gerade bei dieser Kindergruppe wünschenswert, da Kinder aus Immigrantenfamilien vermutlich auch noch aufgrund von ländlicher Exposition im Endemiegebiet einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt sind als kaukasische Kinder. Entsprechend wäre es wünschenswert, dass jeder Arzt bei Kontakt mit Kindern aus Immigrantenfamilien die Möglichkeit der Aufklärung nutzt oder an eine Spezialeinrichtung verweist. Jährlich aktualisierte DTG-Empfehlungen können im Internet unter www.dtg.org abgerufen werden. Auch eine in der Studie ermittelte Abbruchrate der Chemoprophylaxe könnte durch eine adäquate Beratung gegebenenfalls gesenkt werden. Insgesamt ist die in der Studie für deutsche Kinder ermittelte Anwendungshäufigkeit einer Chemoprophylaxe sowohl im internationalen Vergleich als auch im Vergleich mit deutschen Erwachsenen am unteren Ende anzusiedeln und unzureichend.

In 78 Fällen wurde die Malaria aus Afrika, davon 56x aus Westafrika (Ghana n=24 und Nigeria n=16) importiert. Auch für Gesamteuropa ist das subsaharische, insbesondere westliche Afrika Hauptexportgebiet der Malaria. Alle kaukasischen Kinder importierten die Malaria aus Afrika, der Anteil aus Westafrika lag in allen 3 Kindergruppen über 50%.

In 67 Fällen wurde die potenziell tödlich verlaufende Malaria tropica importiert, alle kaukasischen Kinder waren hierunter. Da *Plasmodium falciparum* in den westafrikanischen Ländern endemisch ist, liegt hierin die Erklärung der zahlreichen Infektionen mit dieser Plasmodienart.

In 82 % der Fälle traten die ersten Symptome innerhalb der ersten 4 Wochen nach Reiserückkehr auf. Im Median 3 Tage nach Symptombeginn wurde die Diagnose gestellt. Die schnelle Diagnose und der frühzeitige Therapiebeginn sind vor allem für die potenziell letal verlaufende Infektion mit *Plasmodium falciparum* bedeutsam.

Fast alle (88%) Kinder präsentierten sich mit Fieber beim Arzt. Somit muss bei jedem Fieber nach Auslandsaufenthalt eine Malaria ausgeschlossen werden. 67% der Kinder hatten Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsminderung oder Nahrungsverweigerung, darunter waren alle kaukasischen Kinder. Bei 57% aller Kinder traten gastrointestinale Symptome auf. Angaben zu gastrointestinalen Symptomen bei Erwachsenen liegen bei 35%. Somit muss insbesondere bei Kindern nach Tropenaufenthalt mit gastrointestinalen Symptomen, häufig auch „nur“ im Sinne von Bauchschmerzen, eine Malaria differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden.

42% aller Kinder präsentierten sich mit einer Anämie und 53% mit einer Thrombozytopenie. Das C-reaktive Protein war in 82,5% auffällig. Alle 3 laborchemischen Werte sind somit häufig bei der Malaria anzutreffen und/oder könne Hinweise auf eine Malaria sein, sind jedoch nicht spezifisch.

Bei 14 von 92 Kindern wurde eine Parasitämie von mehr als 5% festgestellt, womit sie die WHO-Kriterien einer komplizierten Malaria erfüllten. Zusammen mit anderen Kriterien wurden insgesamt 22 Fälle als kompliziert eingestuft. Hierunter waren 14 Kinder mit einer Hyperparasitämie, 13 mit Hyperpyrexie, 2 schwere normozytäre Anämien, 4 Kinder mit Ikterus, 2 mit zerebraler Beteiligung sowie ein Kind mit einer Niereninsuffizienz. 6 Kinder erhielten während des stationären Aufenthaltes mindestens eine Bluttransfusion.

Therapiert wurde die Malaria bei 65 Kindern entsprechend der Empfehlungen der DTG. Hierunter 37x die unkomplizierte Malaria tropica. Die komplizierte Malaria tropica wurde in nur 9 von 22 Fällen mit Chinin therapiert und eine Malaria tertiana in nur 12 von 17 Fällen mit Chloroquin. Nebenwirkungen der antiparasitären Therapie traten bei 28 Kindern auf. Ein signifikanter Unterschied der einzelnen Medikamente konnte nicht festgestellt werden, genauso wenig wie ein Unterschied der Verträglichkeit in den einzelnen Kindergruppen. Bislang liegen

keine Beweise dafür vor, dass plasmodientoxische Substanzen von kaukasischen Kindern schlechter vertragen werden als von Kindern afrikanischer oder asiatischer Herkunft. Es ist davon auszugehen, dass diese Medikamente über ethnische Unterschiede hinweg gleiche Reaktionen hervorrufen. In Deutschland noch nicht zugelassene Medikamente sollten somit von allen Kindern gleichermaßen vertragen werden. Eine beschleunigte Zulassung solcher Medikamente erscheint somit möglich.

Ein Vergleich der Kinder unterschiedlicher ethnischer Herkunft zeigte bis auf drei Ausnahmen (Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet, Nutzung einer Reiseberatung und das Auftreten von Allgemeinsymptomen) keine signifikanten Unterschiede. Sämtliche Unterschiede bei kleinen Fallzahlen sind zu gering, als dass wesentliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beobachtet respektive herausgearbeitet werden konnten. Daher muss zunächst gefolgert werden, dass eine Malaria sowohl bei Immigranten und Kindern aus Immigrantenfamilien als auch bei kaukasischen Kindern gleiche Symptome, laborchemische Parameter und Verläufe in ähnlicher Ausprägung hervorruft.

VI Literaturverzeichnis

- 1 Bialek R. Malaria bei Kindern in Deutschland: Pädiat Prax., Hans Marseille Verlag GmbH München 1999/2000; 57: 449-459
- 2 Bialek R., Knobloch J. Schistosomiasis in German children: Eur J Pediatr. 2000; 159: 530-534
- 3 Blondé R., Naudin J., Bigirimana Z. et al. Tolerance and efficacy of atovaquon/proguanil for the treatment of paediatric imported Plasmodium falciparum malaria in France: Clinical practice in a university hospital in Paris. Arch Pediatr. 2008; 15(3): 245-52
- 4 Bottieau E. et al. Imported non-Plasmodium falciparum Malaria: a prospective study in a European referral center: Am J Trop Med Hyg. 2006; 75(1): 133-138
- 5 Brabin B. J., Ganley Y. Imported malaria in children in the UK: Arch Dis Child. 1997; 77: 76-81
- 6 Cascio A. et al. Childhood Mediterranean Visceral Leishmaniasis: Infect Med. 2003; 11(1): 5-10
- 7 Cascio A., Colomba C. et al. Pediatric Visceral Leishmaniasis in Western Sicily, Italy: A Retrospective Analysis of 111 Cases: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21(4): 277-82
- 8 Castela F., Legros F., Lagadere B. Imported malaria in children in France: Arch Pediatr. 2003;10(9): 758-65
- 9 Driessen G.J., Pereira R.R., Brabin B.J. et al. Imported malaria in children: a national surveillance in the Netherlands and a review of European studies: Eur J Public Health. 2008; 18(2): 184-8
- 10 Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit e.V. AWMF-Leitlinien Tropenmedizin. Diagnostik und Therapie der Leishmaniasis. www.dtg.org
- 11 Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit e.V. AWMF-Leitlinien Tropenmedizin. Diagnostik und Therapie der Malaria. www.dtg.org
- 12 Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit e.V. AWMF-Leitlinien Tropenmedizin. Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis. www.dtg.org
- 13 Dubos F., Dauriac A., El Mansouf L. et al. Imported malaria in children: incidence and risk factors for severity: Diagn Microbiol Infect Dis. 2010; 66(2): 169-74
- 14 Eloy O., Bruneel F., Diebold C. et al. Pediatric imported malaria. Experience of the hospital center of Versailles (1997-2001): Ann Biol Clin (Paris). 2003; 61(4): 449-53
- 15 Genton B., D'Acremont V. Clinical features of malaria in returning travelers and migrants. In: Schlagenhauf P (Hrsg): Traveler's malaria. BC Decker Inc. Hamilton, London 2001: 371-392
- 16 Gerardin P. et al. Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg. 2002; 66(6): 686-91.
- 17 Grobusch M.P., Mühlberger N., Jelinek T. et al. Imported Schistosomiasis in Europe: Sentinel Surveillance Data from TropNetEurop: J Travel Med. 2003; 10: 164-169

- 18 Guedes S., Siikamäki H., Kantele A. Et al. Imported Malaria in Finland 1995 to 2008: An Overview of Surveillance, Travel Trends, and Antimalarial Drug Sales. *J Travel Med.* 2010; 17(6): 400-4
- 19 Hänscheid T. et al. Avoiding Misdiagnosis of Imported Malaria: Screening of emergency Department Samples with Thrombocytopenia Detects Clinically unsuspected Cases. *J Travel Med.* 2003; 10:155-159
- 20 Hagmann S. et al. Congenital malaria, an important differential diagnosis to consider when evaluating febrile infants of immigrant mothers. *Pediatr. Emerg Care.* 2007; 23(5): 326-9
- 21 Harms-Zwingenberger G. et al. Leishmaniasis. *Tropen- und Reisemedizin* Gustav Fischer Verlag, Jena 1996; 106-119
- 22 Hervius Askling H. et al. Malaria risk in travellers. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(3): 436-441
- 23 Hohenschild S., Feldmeier H. Imported kala azar in children and adults- comparison of medical history, clinical and diagnostic findings. *J Trop Pediatr.* 1995; 41(6): 378-9
- 24 Huerga H., López-Vélez R. Imported Malaria in Immigrant and Travelling Children in Madrid, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20: 591-3
- 25 Hurt N. et al. Evaluation of C-reactive protein and haptoglobin as malaria episode markers in an area of high transmission in Africa, *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88(2): 182-6
- 26 Institut für Tourismus- und Bäderforschung in Nordeuropa GmbH, Urlaubsreisen von Kindern und Jugendlichen, Reiseanalyse RA 2003; 1-42
- 27 Iqbal J., Hira P.R. et al. Imported Visceral Leishmaniasis: Diagnostic Dilemmas and Comparative Analysis of three Assays. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(2): 475-479
- 28 Jennings R. M. et al. Imported Plasmodium falciparum malaria: Are Patients originating from disease-endemic areas less likely to develop severe disease? A prospective observational study. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75(6): 1195-1199
- 29 John C. C. Drug treatment of malaria in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(7): 649-52
- 30 Kaitland K. et al. Management of severe malaria in Children: Proposed guidelines of the United Kingdom. *BMJ.* 2005; 331: 337-343
- 31 Kambili C. et al. Malaria: 30 years of experience at a New York City teaching hospital. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 70(4): 408-411
- 32 Knobloch J. Malaria Grundlagen und klinische Praxis. UNI-MED Bremen. 2003; 1, 14-19
- 33 Kueh Y. et al. Hematologic alteration in acute malaria. *Scand J Hemat.* 1982; 29: 147-152
- 34 Ladhani S. et al. Childhood malaria in East London. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(9): 814-818
- 35 Ladhani S. et al. Imported malaria in children: a review of clinical studies. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 349-573
- 36 Ladhani S. et al. Imported malaria is a major cause of thrombocytopenia in children presenting to the emergency department in east London. *British J Haemat.* 2005; 129(5): 707

- 37 Ladhani S., Garbash M., Whitty C.J. et al. Prospective, national clinical and epidemiologic study on imported childhood malaria in the United Kingdom and the Republic of Ireland: *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(5): 434-8.
- 38 Ladhani S. et al. Trends in imported childhood malaria in the UK: 1999-2003. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 911-914
- 39 Lagadere B., Chevallier B, Cheriet R. Kala Azar. *Ann Pediatr (Paris).* 1992; 39(3): 159-64
- 40 Lalloo D. G. et al. UK treatment guidelines. *J Infect.* 2007; 54: 111-121
- 41 Lengeler C. Insecticide treated bednets and curtains for preventing malaria. 1999; www.cochrane.de/cc/cochrane/revabstr/ab_000363.htm
- 42 Lita G., Davachi F. et al. Pediatric leishmaniasis in Albania. *Int J Infect Dis.* 2002; 6(1): 66-8
- 43 López-Vélez R., Viana A., Pérez-Casas C. et al. Clinicoepidemiological study of imported malaria in travelers and immigrants to Madrid. *J Travel Med.* 1999; 6: 81-86
- 44 Maltezou H.C., Sifas C. et al. Visceral leishmaniasis during childhood in southern Greece: *Clin Infect Dis* 2000; 31(5): 1139-43
- 45 Martino di L., Gramiccia M. et al. Infantile visceral leishmaniasis in the Campania region, Italy. Experience from a Pediatric Reference Centre: *Parasitologia.* 2004; 46(1-2): 221-3
- 46 Mascarello M., Allegranzi B., Angheben A. et al. Imported malaria in adults and children: epidemiological and clinical characteristics of 380 consecutive cases observed in Verona, Italy. *J Travel Med.* 2008; 15(4): 229-36
- 47 Menendez, C. et al. Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. *Semin Fetal Neonat Med.* 2007; 12(3): 207-13
- 48 Miller K.K. et al. Epidemiology of malaria presenting at British Colombias Childrens Hospital, 1984-2001: lessons for prevention. *Can J Public Health.* 2004; 95(4): 245-248
- 49 Minodier P. et al. Imported malaria in children in Marseilles. *Arch Pediatr.* 1999; 6: 935-43
- 50 Mohapatra M.K. et al. Hypohaptoglobinaemia as a biochemical and epidemiological marker of falciparum malaria. *J Assoc Physicians India.* 1999; 47(9): 874-7
- 51 Moulin F. et al. Thrombocytopenia and Plasmodium falciparum malaria in children with different exposures. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 540-541
- 52 Murthy G.L. et al. Clinical profile of malaria in a Tertiary Care Hospital. *JIMA.* 2000; 98: 158-160
- 53 Neouimine N. Leishmaniasis in the Eastern Mediterranean Region. *Eastern Mediterranean Health J.* 1996; 2(1): 94-101
- 54 Overbosch D. et al. Atovaquone-Proguanil versus Mefloquine for Malaria Prophylaxis in Nonimmune Travelers: Results from a Randomized, Double-Blind-Study. *Clinic Infect Dis.* 2001; 33: 1015-1021
- 55 Patel U. et al. Thrombozythopenia in Malaria. *J Natl Med Assoc.* 2004; 96: 1212-1214
- 56 Perez N., Delee S., Favier R. et al. Imported Malaria in children in 1999, Study of Armand-Trousseau Hospital in Paris. *Arch. Pediatr.* 2002; 9(4): 371-6

- 57 Robert Koch Institut. Leishmaniose: Nach Deutschland importierte Erkrankungen. Epidemiologisches Bulletin. 2003; 33: 261-8
- 58 Robert-Koch-Institut. Reiseassoziierte Infektionskrankheiten 2002. Epidemiologisches Bulletin. 2003; 49: 403-14
- 59 Robert-Koch-Institut. Reiseassoziierte Infektionskrankheiten 2005. Epidemiologisches Bulletin. 2006; 37: 315-23
- 60 Robert-Koch-Institut. Reiseassoziierte Infektionskrankheiten 2008. Epidemiologisches Bulletin. 2009; 39: 385-96
- 61 Roca C. et al. Comparative, clinico-epidemiologic Study of *Schistosoma mansoni* infections in travellers and immigrants in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21(3): 219-23
- 62 Rojo-Marcos G. et al. Paludismo importado en un hospital general de Madrid. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25(3): 168-71
- 63 Sabatinelli G., Ejov M., Joergensen P. Malaria in the WHO European Region 1971-1999. Eurosurveillance Monthly. 2001; 6(4)
- 64 Schadewaldt H., Bruce-Chwatt L.J., de Zuelta J. The rise and fall of malaria in Europe: a historico-epidemiological study. Am J Trop Med Hyg. 1982; 31(1), 171
- 65 Schlagenhauf P. et al. Migrants as a major Risk Group for Imported Malaria in European Countries. J Travel Med. 2003; 10: 106-107
- 66 Schlagenhauf P. et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. BMJ. 2004; 329(7465): 573
- 67 SIMPID: Surveillance importierter Infektionen in Deutschland. Bericht Dezember 2003: Schistosomiasis 2003. www.simpid.de
- 68 SIMPID: Surveillance importierter Infektionen in Deutschland. Bericht Februar 2004: Malaria 2003. www.simpid.de
- 69 Sorge F., Laurent C. Acute uncomplicated malaria treatment in children in France in 2000. Arch Pediatr. 2004; 11(5): 406-11
- 70 Stäger K., Legros F., Krause G. et al. Emerg Infect Dis. 2009; 15(2) 185-91
- 71 Statistisches Bundesamt. Kapitel Bevölkerung aus dem Datenreport 2006. www.destatis.de
- 72 Tosswill J.H.C., Ridley D.S. An evaluation of the ELISA for schistosomiasis in a hospital population. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1986; 80: 435-438
- 73 Totan M. et al. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. Acta Paediatr. 2002; 91(1): 62-4
- 74 TropNetEurop. Eurosurveillance Weekly. 1999; 3(21): 20/05/1999 www.eurosurveillance.org
- 75 TropNetEurop. Eurosurveillance Weekly. 2004; 8(26): 24/06/2004 www.eurosurveillance.org
- 76 TropNetEurop. Sentinel Surveillance Report September 2003 Falciparum Malaria. www.tropnet.net
- 77 Valecha N. et al. Congenital malaria with atypical presentation: a case report from low transmission area in India. Malar J. 2007; 13:6-43.
- 78 Wetsteyn J.C.F.M., Kager P.A., van Gool T. The Changing Pattern of imported Malaria in the Academic Medical Centre Amsterdam. J Travel Med. 1997 (1); 4(4): 171-175

- 79 Whitty C.J. et al. Presentation and outcome of 1,107 cases of schistosomiasis from africa diagnosed in non-endemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000; 94: 531-534
- 80 Williams J.P. et al. Increasing *plasmodium falciparum* Malaria in south west London: a 25 Year observational study. *Arch Dis Child* 2002; 86: 428-430
- 81 WHO. International travel and health. www.who.int
- 82 WHO. Press release 1998: Schistosomiasis: The silent scourge of development. www.who.int
- 83 WHO. World Malaria Report. www.who.int
- 84 WHO. Leishmaniasis. Burden of disease. www.who.int

Anlage

1 Grundlagen

Die **Malaria** zählt zu den weltweit häufigsten Infektionskrankheiten und ist aufgrund ihrer Morbidität und Mortalität die wichtigste parasitäre Erkrankung. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt die Inzidenz der Malaria bei jährlich weltweit über 300 Mio. und mehr als 1 Mio. Menschen sterben daran. Die Mehrzahl der Todesfälle, etwa 600 000, betrifft Kinder unter 5 Jahren. 90% der weltweiten Todesfälle durch Malaria werden im subsaharischen Afrika verursacht. Hiervon erkranken jährlich etwa 500 000 Kinder mit zerebraler Malaria. Von ihnen versterben zwischen 10-20% und etwa 7% behalten neurologische Schäden zurück. Insgesamt sind 20% aller Todesfälle bei afrikanischen Kindern unter 5 Jahren durch Malaria verursacht. Malaria ist die Hauptursache für eine Anämie bei Kindern, die sich erheblich auf das Wachstum und die intellektuelle Entwicklung auswirkt (83). Die sozioökonomischen Auswirkungen in Endemiegebieten sind enorm. Neben den hohen Kosten der stationären und ambulanten Krankenversorgung ist die Malaria in Afrika einer der Hauptgründe für das Fernbleiben der Kinder von den Schulen (32). 40% der Weltbevölkerung leben in Malariaendemiegebieten. Die anderen 60% der Weltbevölkerung leben in Gebieten, in denen es noch nie Malaria gab oder in denen sie derzeit als ausgerottet gilt (83). Das letzte Aufflackern der Malaria in Deutschland wurde nach dem Zweiten Weltkrieg zwischen 1945 und 1947 beobachtet, als 3 562 autochthone Malariafälle dokumentiert wurden. Über letzte Einzelfälle wurde 1950 berichtet (64). Die Malaria ist in über 100 tropischen und subtropischen Ländern Afrikas, Süd- und Zentralamerikas sowie auf dem indischen Subkontinent, in China und Südostasien endemisch, die jährlich von über 125 Mio. international Reisenden besucht werden. Etwa 10 000 Menschen importieren jährlich eine Malaria nach Europa, davon seit 1987 jährlich etwa 1 000 mit sinkender Tendenz (seit 2007 etwa 500) nach Deutschland (1, 60). Davon waren nach Angaben des Robert-Koch-Instituts von 1993 bis 1998 zwischen 30 und 80 Kinder unter 14 Jahren betroffen (1).

Malaria ist eine durch vier verschiedene humanpathogene Plasmodienarten verursachte Infektionskrankheit. Sie wird von der weiblichen Anopheles-Mücke

übertragen. *Plasmodium falciparum* verursacht die Malaria tropica, *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* die Malaria tertiana und *Plasmodium malariae* die Malaria quartana. *Plasmodium knowlesi*, dessen natürlicher Wirt eine südostasiatische Affenart ist, wird immer häufiger auch bei Menschen, die sich im entsprechenden Endemiegebiet aufhalten, als Ursache einer Malaria identifiziert. Mikroskopisch besteht eine große Ähnlichkeit zu *Plasmodium malariae*, so dass die sichere Diagnose mittels PCR gestellt werden muss. Die Infektion mit *Plasmodium knowlesi*, im Gegensatz zu der mit *Plasmodium malariae*, geht häufig mit einer hohen Parasitendichte im Blut und schweren Krankheitsverläufen einher.

Die geschlechtliche Vermehrung der Plasmodien findet in der weiblichen Mücke statt. Beim Saugakt gelangen mit dem Speichel der Mücke infektiöse Sporozoitien in den menschlichen Blutkreislauf. Sie werden innerhalb kurzer Zeit in die Leber aufgenommen, wo sie Gewebsschizonten bilden. Aus rupturierten Gewebsschizonten werden Merozoiten frei, die die Erythrozyten befallen und sich über Trophozoiten (Ringformen) zu Schizonten entwickeln. Diese teilen sich zu Merozoiten, die nach Lyse der parasitierten roten Blutkörperchen neue Erythrozyten invadieren. Bei Infektion mit *Plasmodium vivax* und *-ovale* werden in der Leber sogenannte Hypnozoiten gebildet, aus denen nach unterschiedlich langen Zeiträumen Merozoiten freigesetzt werden, die erst dann die Erythrozyten befallen.

Die Malaria ist eine fieberhafte Erkrankung mit einer Inkubationszeit von mindestens 5, typischerweise 7-10 Tagen, bis zu einem Jahr bei der Malaria tropica und bis zu mehreren Jahren bei den anderen Formen der Malaria. Symptome können Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Bauchschmerzen, Durchfälle, Erbrechen, Übelkeit und Husten sein. Die Malaria tropica kann schwer und unbehandelt tödlich verlaufen. Bei diesen komplizierten Verläufen kann es zu Niereninsuffizienz, Krampfanfällen, Kreislaufschock und Koma kommen.

Die Krankheitserscheinungen bei Malaria tertiana und bei Malaria quartana verlaufen weniger schwer und so gut wie nie tödlich. Typisch ist bei Ihnen ein rhythmischer Fieberverlauf.

In Endemiegebieten sind vor allem Kinder bis zum 5. Lebensjahr von lebensbedrohlichen Verläufen der Malaria betroffen. Danach wird durch wiederholt erworbene Infektionen eine Teilimmunität aufgebaut, so dass Neuinfektionen milder bzw. weitgehend asymptomatisch verlaufen. Auch diese asymptomatischen Infektionen können, vor allem bei Kindern, mit einer Hepatosplenomegalie und Anämie einhergehen und somit als „chronische Malaria“ z.B. zu Wachstumsverzögerungen führen. Bei Verlassen des Malariaendemiegebietes und entsprechendem Fehlen von Reinfektionen lässt die Teilimmunität nach, so dass bei Neuinfektionen in Endemiegebieten erneut schwere Verläufe der Malaria auftreten können (32).

Einen gewissen Schutz bieten Thalassämien und Sichelzellerkrankheit, jedoch kommen schwere Verläufe auch bei Kindern mit diesen angeborenen Hämoglobinopathien vor.

Die Diagnose einer Malaria wird über den Dicken Tropfen zur Anreicherung der Parasiten und über einen Blutausschlag zur Speziesidentifizierung und -quantifizierung gestellt. Zusätzlich kann eine Fluoreszenzmikrohämatokritanreicherung (QBC=quantitative buffy coat), die eine Untersuchung von bis 60 µl Blut erlaubt, durchgeführt werden.

Die Behandlung der Malaria hängt von der identifizierten Plasmodiumspezies, vom Reisegebiet sowie von der Einordnung der Malaria tropica als kompliziert oder nicht kompliziert ab. In Deutschland zugelassen sind Chloroquin, Mefloquin, Atovaquon/Proguanil, Artemter/Lumefantrin und Chinin. Eine frühe Diagnose sowie ein für das Endemiegebiet zügig verabreichtes (möglichst innerhalb 24 h nach Auftreten eines Fiebers) adäquates Medikament kann bei Infektion mit *Plasmodium falciparum* lebensrettend sein. Einen Überblick der für Kinder empfohlenen Medikamente und ihre Dosierungen findet sich in den folgenden Tabellen (11).

Tab. 9: Therapie mit Chloroquin bei Malaria aus Gebieten ohne Chloroquinresistenz

| | |
|---------------------------|---|
| Initial | 10 mg Chloroquin-Base/kg KG (maximal 600 mg) |
| Nach 6, 24 und 48 Stunden | Jeweils 5 mg Chloroquin-Base/kg KG (maximal 300 mg) |

Für die Therapie einer unkomplizierten Malaria tropica sowie der Malaria tertiana aus Gebieten mit Chloroquinresistenz sind für Kinder in Deutschland Mefloquin ab dem 3. Lebensmonat und 5 kg Körpergewicht (KG), Atovaquon/Proguanil ab 5 kg KG sowie Arthemether/Lumefantrin seit 2006 in England und damit in Europa ebenfalls ab 5 kg KG zugelassen.

Tab. 10: Therapie mit Atovaquon-Proguanil (Malarone[®], Malarone Junior[®]) bei unkomplizierter Malaria tropica und Malaria tertiana aus Gebieten mit Chloroquinresistenz

| | |
|------------------------|--|
| 5-8 kg Körpergewicht | 2 Tabl. „Junior“ pro Tag für 3 Tage |
| 9-10 kg Körpergewicht | 3 Tabl. „Junior“ pro Tag für 3 Tage |
| 11-20 kg Körpergewicht | 1 Tablette pro Tag für 3 Tage |
| 20-30 kg Körpergewicht | 2 Tabletten pro Tag für 3 Tage |
| 30-40 kg Körpergewicht | 3 Tabletten pro Tag für 3 Tage |
| >40 kg Körpergewicht | 4 Tabletten pro Tag für 3 Tage entspricht Erwachsenenendosis |

Tab. 11: Therapie mit Mefloquin (Lariam[®]) bei unkomplizierter Malaria tropica und Malaria tertiana aus Gebieten mit Chloroquinresistenz

| | |
|------------------|------------------------|
| Initial | 15 mg/kg Körpergewicht |
| Nach 6-8 Stunden | 10 mg/kg Körpergewicht |

Tab. 12: Therapie mit Arthemeter/Lumefantrin (Riamet[®]) bei unkomplizierter Malaria tropica und Malaria tertiana aus Gebieten mit Chloroquinresistenzen

| | | |
|------------------------|---------|---|
| 5-14 kg Körpergewicht | 1 Tabl. | Insgesamt 6 Dosen: Initial und nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden |
| 15-24 kg Körpergewicht | 2 Tabl. | |
| 25-34 kg Körpergewicht | 3 Tabl. | |
| > 35 kg Körpergewicht | 4 Tabl. | |

Für die Therapie der komplizierten Malaria tropica wird bei Kindern Chinin eingesetzt.

Ergänzend kann Clindamycin bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum* aus Gebieten mit Resistenzen ab dem 3. Lebensmonat in einer Dosierung von 20-40 mg/kg KG/Tag in zwei oder drei Dosen verabreicht werden.

Tab. 13: Therapie mit Chinin bei komplizierter *Malaria tropica*

| | | |
|-----------------------|--|---|
| Initial | 20 mg Chinin/kg KG in 5-10 ml 5% Glucose über 2-4 Stunden intravenös | |
| Bei Kindern < 2 Jahre | Alle 12 Stunden | 10 mg Chinin/ kg KG in 5-10 ml Glucose über 2-4 Stunden (maximal 3x 600 mg/d) für 10 Tage |
| Bei Kindern > 2 Jahre | Alle 8 Stunden | |

Bei Infektion mit *Plasmodium vivax* oder *Plasmodium ovale* wird zusätzlich Primaquin (in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG/Tag für 14 Tage) empfohlen, um die Hypnozoiten in der Leber zu eliminieren. Dieser Rezidivprophylaxe sollte der Ausschluss eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels vorangehen.

Schistosomiasis Weltweit sind nach Schätzungen der WHO 200 Mio. Menschen mit Schistosomen infiziert. 120 Mio. Menschen leiden unter den Symptomen, davon 20 Mio. an schweren Komplikationen der Infektion. Jährlich wird die Anzahl der Todesfälle, die mit den schweren Komplikationen der Infektion assoziiert werden, auf 20 000 geschätzt. Die Schistosomiasis ist in 74 Ländern der Welt, in Nordafrika, im tropischen Afrika, auf der arabischen Halbinsel, in Südostasien, in China, im Osten Brasiliens sowie in Venezuela und auf einigen Karibikinseln, endemisch. 85% aller weltweiten Infektionen treten im subsaharischen Afrika auf. 500-600 Mio. Menschen leben in diesen Endemiegebieten und sind dem Infektionsrisiko ausgesetzt. Ein großer Anteil der Infektionen betrifft in diesen Ländern Kinder unter 14 Jahren, bei denen die chronische Schistosomiasis häufig mit Anämie und Wachstumsstörungen einhergeht. Das Vorkommen der Schistosomiasis korreliert mit dem Vorkommen stehender Gewässer und inadäquater sanitärer Anlagen. Durch die Defäkation und das Urinieren von Infizierten in Brunnen, Flüsse und andere Wassersysteme wird die Schistosomiasis weiter verbreitet. Umweltveränderungen wie der

Bau von Staudämmen einerseits und die Migration von Populationen und das Bevölkerungswachstum andererseits haben die Schistosomiasis in den letzten Jahren weiter verbreitet (82). Von 1999 bis 2001 wurden 412 nach Europa importierte Schistosomiasisfälle gemeldet (17). In Deutschland wurden von 2000 bis 2003 jährlich zwischen 25 und 56 importierte Infektionen mit Schistosomen erfasst (67). Angaben zu nach Deutschland importierter Schistosomiasis im Kindesalter liegen nicht vor.

Die Schistosomiasis wird durch die humanpathogenen Trematodenarten *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma japonicum* und *Schistosoma mekongi* verursacht. Aus den mit Urin oder Faezes in das Wasser ausgeschiedenen Eiern schlüpfen Mirazidien (Wimpernlarven), die sich in verschiedenen Wasserschnecken über mehrere Larvenstadien zu infektiösen Gabelschwanzzercarien entwickeln. Diese können die intakte Epidermis des Menschen unbemerkt penetrieren. Über die Blutbahn gelangen sie in die Lunge und andere Organe. In den Mesenterialvenen und im Venengeflecht der Harnblase reifen sie zu adulten Würmern heran, paaren sich und verbleiben als Paar gemeinsam bis zu 40 Jahre im Gefäß. Pro Tag produziert ein weiblicher Wurm 300 bis 1 000 Eier, im Falle von *Schistosoma japonicum* sogar bis zu 3 000 Eier (2), die aktiv durch das Gewebe ins Organlumen wandern und dann ausgeschieden werden.

Innerhalb von 24 h nach Penetration der Zercarien kann an der betroffenen Hautstelle eine lokale juckende Dermatitis auftreten. Zwei bis 10 Wochen später kann es zum sogenannten Katayamafieber, einer unter Umständen tödlich verlaufenden allergischen Reaktion mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Urtikaria, Husten, Ödemen, und Arthralgien kommen. Häufig sind diese Symptome begleitet von einer Eosinophilie. 8 bis 10 Wochen nach Exposition, dem frühesten Zeitpunkt der Eiausscheidung, kann eine akute Schistosomiasis mit Hämaturie oder abdomineller Symptomatik auftreten, aber auch unbemerkt ins chronische Stadium übergehen.

Bei Infektionen mit *Schistosoma mansoni*, *-japonicum*, *-mekongi*, sowie *Schistosoma intercalatum* kann es zu einer hepato-lienenalen Schistosomiasis mit portaler Hypertension kommen, die durch die granulomatösen und fibrotischen

Veränderungen insbesondere im Hilusbereich der Leber entstehen. Die vorwiegend durch *Schistosoma haematobium* hervorgerufene urogenitale Schistosomiasis kann zu Infertilität, Ureterstenosen mit folgender Hydronephrose bis zur Niereninsuffizienz einhergehen und das Risiko eines malignen Blasen tumors ist signifikant erhöht. Des Weiteren kann jede Infektion mit Schistosomen zu einer zentralnervösen Manifestation führen.

Die Diagnose der chronischen Schistosomiasis wird über den immundiagnostischen Nachweis spezifischer Antikörper oder den direkten Nachweis von Parasitenstadien in Stuhl oder Urin gestellt. Für den mikroskopischen Einachweis der akuten Schistosomiasis werden je nach Speziesverdacht entweder ein 24-h-Sammelurin filtriert oder angereicherte Stuhlproben auf Eier untersucht. Zusätzlich kann ein Mirazidienschlüpfversuch aus Stuhlproben versucht werden.

Zur Vorbeugung von Organschäden kommt der frühen Diagnose und der effizienten Therapie erhebliche Bedeutung zu. Das bekannteste, wirksame Medikament ist Praziquantel. Bei Infektion mit *Schistosoma haematobium*, *-mansoni* oder *-intercalatum* wird es in einer Dosierung von 40 mg/kg KG/Tag für 3 Tage gegeben. Bei Infektion mit *Schistosoma mekongi* und *-japonicum* wird eine höhere Dosierung von 60 mg/kg KG/Tag für 3 Tage empfohlen. Die Tagesdosis sollte in 2 Dosen im Abstand von 4-6 h verabreicht werden (12).

Die **Leishmaniasis** ist in 88 Ländern der Welt endemisch, in denen 350 Mio. Menschen leben. Nach Schätzungen der WHO sind weltweit 12 Mio. Menschen infiziert und pro Jahr infizieren sich 1,5-2 Mio. Menschen neu. Pro Jahr treten schätzungsweise 500 000 Fälle viszeraler Leishmaniasis auf. Davon sterben jährlich ca. 60 000 (84). 90% aller Fälle von viszeraler Leishmaniasis treten in Bangladesh, Brasilien, Indien, Nepal und dem Sudan auf. Laut WHO nimmt die Leishmaniasis aufgrund von Umweltveränderungen, wie Waldrodung, Dammbau und durch die Migration Nichtimmuner in endemische Gebiete, zu. Nach Deutschland werden nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts Berlin 100 bis 200 Erkrankungsfälle jährlich nach Deutschland importiert. Konkrete Daten fehlen, da die Leishmaniasis in Deutschland nicht auf dem Meldeweg erfasst

wird (57). Auch für die importierte viszerale Leishmaniasis im Kindesalter liegen keine Daten vor.

Die viszerale Leishmaniasis wird von unterschiedlichen Leishmanienarten verursacht, die alle durch den Stich von Schmetterlingsmücken (Phlebotomus- und Lutzomyia-Arten) auf den Menschen übertragen werden. In Indien, China und Ostafrika ist *Leishmania donovani* der Erreger der viszeralen Leishmaniasis, in Süd- und Mittelamerika *Leishmania chagasi* und im Mittelmeerraum, China und Zentralasien vor allem *Leishmania infantum*. Erregerreservoir sind Säugetiere, insbesondere Hunde, Schakale, Füchse und Nagetiere, in Südamerika auch Faultiere und Ameisenbären.

Die Inkubationszeit der viszeralen Leishmaniasis, die auch als Kala-Azar bezeichnet wird, beträgt zwischen 3 und 9 Monate, kann aber auch erst nach Jahren zum Ausbruch kommen. Subklinische Verläufe und Spontanheilungen sind bei *Leishmania infantum* und *-chagasi*-Infektionen häufiger als klinisch manifeste Erkrankungen. *Leishmania donovani*-Infektionen verlaufen dagegen meist klinisch manifest und weisen eine hohe Letalität auf (10). Der Erkrankungsbeginn kann schleichend oder abrupt sein. Die Kala-Azar ist eine chronische Erkrankung mit auftretendem Fieber, die unbehandelt innerhalb von Monaten letal verlaufen kann. Befallen sind die Organe des Monozyten-Makrophagensystems wie Milz, Leber, Knochenmark und Lymphknoten. Klinisch und laborchemisch typisch sind eine Hepatosplenomegalie, ggf. eine Lymphadenopathie, eine normozytäre Anämie, Leukozyto-, Thrombozyto- und Eosinopenie mit Hypergammaglobulinämie. Die entsprechenden Folgen sind Blutungen und Sekundärinfektionen, häufig gefolgt von Abmagerung, Aszitis und Ödemen (21).

Die Kala-Azar kann sich auch erstmalig nach Jahren einer latenten Infektion im Rahmen eines erworbenen Immundefektes manifestieren. Unbehandelt führt die Infektion in über 90% zum Tode, behandelt liegt die Letalität abhängig vom Behandlungszeitpunkt bei 15% (21).

Die Diagnose wird durch den Nachweis von Parasiten und/oder bei einem Anstieg spezifischer Antikörper gestellt. Ein direkter Parasitennachweis gelingt in Knochenmark und Blut, sowie in Leber- und Milzbiopsien durch Färbung und

ggf. Kultivierung. Ergänzend kann der Nachweis spezifischer DNA mittels PCR und Gelelektrophorese versucht werden.

Die Therapie der Wahl ist liposomales Amphotericin B, das heute die mit einer Letalität von etwa 3% behaftete mehrwöchige Therapie mit Antimonpräparaten ersetzt. Unter der Therapie mit Antimonpräparaten kam es zudem zu Resistenzen in Endemiegebieten (21). Ein neues, viel versprechendes Medikament ist Miltefosin (Imparido®), das die orale Therapie der viszeralen Leishmaniasis ermöglicht.

2700004

15668

2/4

◆◆◆ ANAMNESE ◆◆◆

| MALARIA | | ja | nein | unbekannt | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|---|
| Wurde eine Beratung zur Malaria-Prophylaxe durchgeführt? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , durch wen? <input type="radio"/> Kinderarzt <input type="radio"/> Hausarzt <input type="radio"/> Tropenmedizinische Einrichtung <input type="radio"/> andere: |
| Wurde eine Chemoprophylaxe empfohlen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , welche: Medikament Dosis [mg/kg KG / Tag/Woche*] |
| Wurde eine Chemoprophylaxe durchgeführt? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | |
| Wurde die Prophylaxe abgebrochen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , wegen: <input type="radio"/> Unverträglichkeit <input type="radio"/> Rat anderer Reisender <input type="radio"/> anderes: |
| Wurde eine Stand-by-Therapie empfohlen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , welche (Medikament): |
| Traten während/nach der Reise Symptome auf, die zum Beginn der Stand-by-Therapie führten? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | |
| Wurde die Stand-by-Therapie gut vertragen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn nein , welche Nebenwirkungen traten auf? |
| Wurde die Stand-by-Therapie erbrochen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , wann nach Einnahme? Minuten / Stunden* |
| Wurde ein Schnelltest mitgeführt? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | |
| Wurde ein Schnelltest angewandt? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , Ergebnis: wenn nein , warum nicht: |
| Wurde ein Arzt zur Bestätigung der Diagnose konsultiert? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , wann nach Beginn der Stand-by-Therapie? Stunden / Tage* |
| Wurde eine Expositionsprophylaxe durchgeführt? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , welche: <input type="radio"/> Schlafen unter einem Bettnetz <input type="radio"/> Imprägniert <input type="radio"/> Verwendung von Repellents <input type="radio"/> Mosquito coils <input type="radio"/> Insektizidplättchen zum Verdampfen <input type="radio"/> Insektizidhaltige Sprays <input type="radio"/> andere: |

| SCHISTOSOMIASIS | | ja | nein | unbekannt | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|---------------------------------|
| Exposition erinnerlich? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , welche: |
| Baden in Binnengewässern? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | |
| War ein Bilharziose-Risiko bekannt? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | |
| Wurde bei Mitreisenden eine Schistosomiasis diagnostiziert? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , bei wem: |
| Wurde die Diagnostik der anderen Mitreisenden veranlaßt? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | |

| VISZERALE LEISHMANIASIS | | ja | nein | unbekannt | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|--|
| Aufenthalte im Mittelmeerraum? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , wo: wann letzter Aufenthalt: |
| Insektenstiche erinnerlich? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , welche: |
| Kontakt zu Hunden? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | |
| Immunsuppressive Therapie/Erkrankung? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | wenn ja , welche: |
| Region oder Land, in der/dem die Infektion vermutlich erworben wurde: | | | | | |

* Nichtzutreffendes streichen!

2700004

15668

3/4

◆◆◆ DIAGNOSTIK UND BEFUNDE VOR THERAPIEBEGINN ◆◆◆

MALARIADicker Tropfen: positiv negativ nicht durchgeführt Paritenzahl: / μ l oder % / %QBC: positiv negativ nicht durchgeführt

Hämoglobin: g/dl

Immundiagnostik: positiv negativ nicht durchgeführtThrombozyten: / μ lSchnelltest: positiv negativ nicht durchgeführt

Haptoglobin: mg/dl

CRP: mg/dl

Diagnose (ggf. mehrere bei Mischinfektionen):
 Malaria tertiana - Erreger: Plasmodium vivax Malaria quartana
 Plasmodium ovale Plasmodium spesies nicht bestimmbar
 unkomplizierte Malaria tropica komplizierte Malaria tropica, da zusätzlich zum Parasitennachweis (*Mehrfachnennung möglich*):

- schwere normozytäre Anämie (Hb < 5 g/dl oder Hämatokrit < 15%)
- Azidose (pH < 7,25 oder Bikarbonatkonzentration < 15 mmol/l)
- Lungenödem oder akutes Atemnotsyndrom
- Hypoglykämie (< 40 mg/dl)
- Niereninsuffizienz (Kreatininkonzentration > 3 mg/dl)
- Schocksymptomatik
- Gerinnungsstörungen (Spontanblutungen oder makroskopische Hämoglobinurie)
- Ikterus (Bilirubin > 3 mg/dl)
- Hyperparasitämie (> 5% der Erythrozyten mit Parasiten oder > 250.000 Parasiten/ μ l)
- Hyperpyrexie (rektal \geq 40°C)
- Zerebrale Malaria (Glasgow Coma Scale \leq 2)

SCHISTOSOMIASISImmundiagnostik: positiv negativ nicht durchgeführtCHR (Zerkarien-Hüllenreaktion): positiv negativ nicht durchgeführtEosinophilie (> 450/ μ l): ja nein nicht bekanntMSV (Mirazidien-Schlüpfversuch): positiv negativ nicht durchgeführtParasitologische Stuhlagnostik: positiv negativ nicht durchgeführtUrinfiltration: positiv negativ nicht durchgeführtRektoskopie: positiv negativ nicht durchgeführt

Andere Erregerdiagnostik:

Spezies: S. haematobium S. mansoni S. japonicum andere: nicht bestimmbarSonografie: auffällig wenn auffällig, welcher Befund? Hepatomegalie Blasenwandverdickung unauffällig Splenomegalie Granulome der Leber nicht durchgeführt sonstiges:**VISZERALE LEISHMANIASIS**Sonografie: auffällig wenn auffällig, welcher Befund? Hepatomegalie unauffällig Splenomegalie nicht durchgeführt sonstiges: Leishmaniennachweis: ja nein nicht durchgeführt Leishmanienart: Milzpunktion ja nein nicht durchgeführt Spezifizierung mittels PCR Kultur Leberpunktion ja nein nicht durchgeführt andere: KM-Stanzel/Aspirat ja nein nicht durchgeführtim Serum: IgA: mg/dl BSG: mm/h Leukozyten: / μ lIgG: mg/dl Erythrozyten: Mio / μ l Thrombozyten: / μ l

IgM: mg/dl

Immundiagnostik: positiv negativ nicht durchgeführtELISA: Titer / Einheiten* bewertet als negativ unauffällig auffälligImmunfluoreszenz: Titer / Einheiten* bewertet als negativ unauffällig auffälligAndere Erregerdiagnostik (*Bitte spezifizieren und bewerten wie oben!*):

* Nichtzutreffendes streichen!

2700004

15668

4/4

◆◆◆ THERAPIE UND KRANKHEITSVERLAUF ◆◆◆

| Antiparasitäre Medikamente | Dosierung [mg/kg KG] | Therapiedauer [Tage] |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

- Nebenwirkungen der Therapie:
- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hypoglykämie | <input type="checkbox"/> Herzrhythmusstörungen | <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen |
| <input type="checkbox"/> Schwindelgefühl | <input type="checkbox"/> Hörminderung | <input type="checkbox"/> Ohrgeräusche |
| <input type="checkbox"/> Übelkeit | <input type="checkbox"/> Erbrechen | <input type="checkbox"/> Diarrhoe |
| <input type="checkbox"/> Angstzustände | <input type="checkbox"/> Halluzinationen | <input type="checkbox"/> Gastrointestinale Beschwerden |
| <input type="checkbox"/> Pankreatitis | <input type="checkbox"/> ZNS-Störungen, welche: | |
| <input type="checkbox"/> andere, vermutliche Nebenwirkungen: | | |

Dauer der stationären Therapie? Tage / Wochen*

Ergebnis: als geheilt entlassen
 verstorben nach Behandlungstagen

Wurde eine Nachuntersuchung empfohlen? ja nein wenn ja, wie lange nach Therapieende? Wochen/Monate*

BEI MALARIA (zusätzlich)

Parasitenzahl nach 48h: /µl oder % / %* nach 6 Tagen: /µl oder % / %*

Ab welchem Behandlungstag waren keine asexuellen Parasitenstadien (Trophoziten/Schizonten) mehr im Blut nachweisbar? Tag

Traten Krampfanfälle auf? ja wenn ja, an welchem Behandlungstag?
 nein Wie viele Anfälle insgesamt?
 unbekannt Bei welcher Körpertemperatur?

Zusätzliche Therapie: Bluttransfusion bei Hb von am Behandlungstag
 Beatmung für Tage
 Austauschtransfusion am Behandlungstag
 Andere:

Bei Malaria tertiana:

- Rezidivprophylaxe mit Primaquin wurde begonnen/empfohlen*
in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KG pro Tag oder 15 mg pro Tag für 7 oder 14 Tage oder Tage

- Glucose-6-Phosphatdehydrogenasekonzentration: normal vermindert
 nicht nachweisbar nicht bestimmt

* Nichtzutreffendes streichen!

Dürfen wir uns in 6 Monaten noch einmal nach dem Patienten bei Ihnen erkundigen? ja
 nein

3 Informationen zur Grafikerstellung am Beispiel einer Mehrflächengrafik vom Typ der Abb. 5

Auszug aus der Tabelle der ESPED-Studie als Datengrundlage

| Nr# | Fall | Berichtsmo nat | Jahr | Mo nat | Studi enja hr | Se x# | geb#am | Alter | Land Pat# Text | Land Mutter Text | Land Vater Text | Reiseziel | Region | Urlaub | Rucksack | Verwe suech | Immigr ation |
|-----|-------|-------------------|------|-----------|---------------------|----------|------------|-------|-------------------|---------------------|--------------------|--------------|---------------|--------|----------|----------------|-----------------|
| 4 | 14399 | 8/31/1997 | 2001 | 9 | 1 | 1 | 6/30/1990 | 7 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Kenia | Ostafrika | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | 14112 | 6/30/1997 | 2001 | 7 | 1 | 1 | 10/31/1988 | 9 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 32 | 15002 | 10/31/1997 | 2001 | 11 | 1 | 1 | 6/30/1990 | 7 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Senegal | Westafrika | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 52 | 16067 | 8/31/1997 | 2001 | 9 | 1 | 2 | 5/31/1987 | 10 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Burkina Faso | Westafrika | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 53 | 16068 | 8/31/1997 | 2001 | 9 | 1 | 1 | 6/30/1994 | 3 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Burkina Faso | Westafrika | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 76 | 16692 | 8/31/1998 | 2002 | 9 | 2 | 1 | 8/31/1990 | 8 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Tansania | Ostafrika | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 80 | 18146 | 2/28/1999 | 2003 | 3 | 2 | 2 | 4/30/1994 | 5 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Senegal | Westafrika | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 99 | 18579 | 3/31/1999 | 2003 | 4 | 2 | 2 | 2/29/1992 | 7 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Simbabwe | Südafrika | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 105 | 18690 | 5/31/1999 | 2003 | 6 | 2 | 1 | 6/30/1993 | 6 | Deutschland | Deutschland | Deutschland | Kenia | Ostafrika | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 73 | 16648 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 2 | 6/30/1990 | 8 | Gambia | Gambia | Gambia | Gambia | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 2 | 14366 | 8/31/1997 | 2001 | 9 | 1 | 1 | 10/31/1994 | 3 | Togo | Togo | | Togo | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 3 | 14377 | 8/31/1997 | 2001 | 9 | 1 | 2 | 8/31/1996 | 1 | Ghana | Ghana | | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 5 | 14462 | 7/31/1997 | 2001 | 8 | 1 | 2 | 5/31/1990 | 7 | Ghana | Ghana | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 6 | 14509 | 9/30/1997 | 2001 | 10 | 1 | 2 | 7/31/1992 | 5 | Ghana | Ghana | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 8 | 14698 | 10/31/1997 | 2001 | 11 | 1 | 2 | 11/30/1987 | 10 | Ghana | Ghana | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 11 | 14038 | 6/30/1997 | 2001 | 7 | 1 | 2 | 1/31/1991 | 6 | Indien | Indien | Indien | Indien | Asien | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 18 | 14140 | 6/30/1997 | 2001 | 7 | 1 | 1 | 2/29/1992 | 5 | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 20 | 14184 | 7/31/1997 | 2001 | 8 | 1 | 2 | 6/30/1984 | 13 | Ghana | Ghana | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 21 | 14225 | 7/31/1997 | 2001 | 8 | 1 | 1 | 7/31/1990 | 7 | Ghana | Ghana | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 22 | 14226 | 7/31/1997 | 2001 | 8 | 1 | 2 | 5/31/1995 | 2 | Ghana | Deutschland | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 24 | 14252 | 7/31/1997 | 2001 | 8 | 1 | 1 | 1/31/1991 | 6 | Ghana | Ghana | | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 14259 | 7/31/1997 | 2001 | 8 | 1 | 2 | 6/30/1988 | 9 | Nigeria | Nigeria | | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 27 | 14260 | 6/30/1997 | 2001 | 7 | 1 | 2 | 8/31/1994 | 3 | Ghana | Ghana | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 33 | 15148 | 12/31/1997 | 2002 | 1 | 1 | 1 | 7/31/1994 | 3 | Uganda | Uganda | Uganda | Uganda | Ostafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 34 | 15165 | 12/31/1997 | 2002 | 1 | 1 | 1 | 2/28/1994 | 4 | Ghana | Ghana | | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 35 | 15230 | 12/31/1997 | 2002 | 1 | 1 | 1 | 4/30/1995 | 3 | Ghana | Ghana | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 37 | 15291 | 1/31/1998 | 2002 | 2 | 1 | 1 | 5/31/1992 | 6 | Kenia | Kenia | Deutschland | Kenia | Ostafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 38 | 15296 | 1/31/1998 | 2002 | 2 | 1 | 2 | 1/31/1994 | 4 | Nigeria | Schweiz | Nigeria | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 44 | 15312 | 1/31/1998 | 2002 | 2 | 1 | 1 | 12/31/1992 | 5 | Mauretanien | | | Mauretanien | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 47 | 15882 | 3/31/1998 | 2002 | 4 | 1 | 1 | 7/31/1997 | 0 | Ghana | Ghana | | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 48 | 15883 | 4/30/1998 | 2002 | 5 | 1 | 1 | 12/31/1995 | 2 | Vietnam | Vietnam | Vietnam | Vietnam | Asien | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 51 | 16060 | 2/28/1998 | 2002 | 3 | 1 | 2 | 5/31/1989 | 9 | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 56 | 16219 | 5/31/1998 | 2002 | 6 | 1 | 1 | 11/30/1995 | 2 | Pakistan | Pakistan | Pakistan | Pakistan | Asien | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 57 | 16253 | 5/31/1998 | 2002 | 6 | 1 | 2 | 4/30/1990 | 8 | Kenia | Kenia | | Kenia | Ostafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 58 | 16267 | 5/31/1998 | 2002 | 6 | 1 | 2 | 1/31/1993 | 5 | Kenia | Kenia | Deutschland | Kenia | Ostafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 59 | 16330 | 6/30/1998 | 2002 | 7 | 2 | 1 | 3/31/1984 | 14 | Ghana | Ghana | Polen | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 60 | 16331 | 6/30/1998 | 2002 | 7 | 2 | 1 | 8/31/1990 | 8 | Ghana | Ghana | Polen | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 64 | 16491 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 1 | 3/31/1991 | 7 | Burkina | Burkina | Burkina | Burkina Faso | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 65 | 16492 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 2 | 11/30/1996 | 2 | Burkina | Burkina | Burkina | Burkina Faso | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 66 | 16502 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 1 | 9/30/1986 | 12 | Ghana | Ghana | Ghana | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 67 | 16579 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 2 | 12/31/1986 | 12 | Ghana | | | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 69 | 16600 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 1 | 7/31/1993 | 5 | Türkei | | | Tuerkei | Asien | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 70 | 16606 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 1 | 3/31/1989 | 9 | Indien | Indien | Indien | Indien | Asien | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 72 | 16644 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 2 | 3/31/1988 | 10 | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 74 | 16649 | 4/30/1998 | 2002 | 5 | 1 | 2 | 1/31/1993 | 5 | Nigeria | Nigeria | Deutschland | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 75 | 16650 | 4/30/1998 | 2002 | 5 | 1 | 2 | 5/31/1995 | 3 | Nigeria | Nigeria | Deutschland | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 78 | 17753 | 1/31/1999 | 2003 | 2 | 2 | 2 | 3/31/1996 | 3 | Mosambik | | Mosambik | Mosambik | Südafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 81 | 18160 | 1/31/1999 | 2003 | 2 | 2 | 2 | 5/31/1998 | 0 | Kamerun | Kamerun | Kamerun | Kamerun | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 82 | 18232 | 2/28/1999 | 2003 | 3 | 2 | 1 | 2/28/1997 | 2 | Nigeria | Deutschland | Nigeria | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 83 | 18236 | 3/31/1999 | 2003 | 4 | 2 | 2 | 5/31/1987 | 12 | Mosambik | | Mosambik | Mosambik | Südafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 84 | 18471 | 1/31/1999 | 2003 | 2 | 2 | 1 | 10/31/1984 | 14 | Kenia | | | Kenia | Ostafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 88 | 16789 | 8/31/1998 | 2002 | 9 | 2 | 1 | 12/31/1987 | 11 | Tuerkei | Tuerkei | Tuerkei | Tuerkei | Asien | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 89 | 16878 | 9/30/1998 | 2002 | 10 | 2 | 1 | 9/30/1995 | 3 | Kamerun | Kamerun | Kamerun | Kamerun | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 90 | 16979 | 9/30/1998 | 2002 | 10 | 2 | 1 | 1/31/1998 | 0 | Gambia | Deutschland | Gambia | Gambia | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 91 | 17031 | 9/30/1998 | 2002 | 10 | 2 | 1 | 5/31/1996 | 2 | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 94 | 17349 | 10/31/1998 | 2002 | 11 | 2 | 1 | 11/30/1985 | 13 | Pakistan | Deutschland | Pakistan | Pakistan | Asien | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 95 | 17370 | 11/30/1998 | 2002 | 12 | 2 | 1 | 9/30/1993 | 5 | Kenia | Kenia | Deutschland | Kenia | Ostafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 96 | 17394 | 11/30/1998 | 2002 | 12 | 2 | 2 | 10/31/1992 | 6 | Ghana | Ghana | | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 97 | 17395 | 11/30/1998 | 2002 | 12 | 2 | 2 | 10/31/1992 | 6 | Ghana | Ghana | | Ghana | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 106 | 18446 | 5/31/1999 | 2003 | 6 | 2 | 2 | 11/30/1997 | 1 | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 17 | 14113 | 6/30/1997 | 2001 | 7 | 1 | 2 | 5/31/1997 | 0 | Philippinen | Philippinen | Deutschland | Papua | Asien | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 63 | 16469 | 7/31/1998 | 2002 | 8 | 2 | 2 | 12/31/1991 | 7 | Kamerun | Kamerun | Deutschland | Kamerun | Westafrika | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 7 | 14595 | 9/30/1997 | 2001 | 10 | 1 | 2 | 2/28/1995 | 2 | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Nigeria | Westafrika | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 10 | 13999 | 6/30/1997 | 2001 | 7 | 1 | 2 | 1/31/1989 | 8 | Afghanistan | Afghanistan | Afghanistan | Afghanistan | Asien | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 14 | 14088 | 6/30/1997 | 2001 | 7 | 1 | 2 | 12/31/1982 | 14 | Zaire | Zaire | Zaire | Zaire | Zentralafrika | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 15 | 14110 | 6/30/1997 | 2001 | 7 | 1 | 2 | 8/31/1984 | 13 | Kamerun | Kamerun | Kamerun | Kamerun | Westafrika | 0 | 0 | 0 | 1 |

Statistische Umsetzung der Tabellenwerte mit JMP
Contingency Table Grund By Region

| Count Row % | Asien | Ostafrika | Südafrika | Westafrika | Zentralafrika | |
|-------------------------|------------|------------|------------|-------------|---------------|----|
| Immigration | 7 21.88 | 0 0.00 | 1 3.12 | 16 50.00 | 8 25.00 | 32 |
| Kaukasisch | 0 0.00 | 3 33.33 | 1 11.11 | 5 55.56 | 0 0.00 | 9 |
| Verwandtenbesuch | 7 13.73 | 6 11.76 | 2 3.92 | 34 66.67 | 2 3.92 | 51 |
| | 14 | 9 | 4 | 55 | 10 | 92 |

Tests

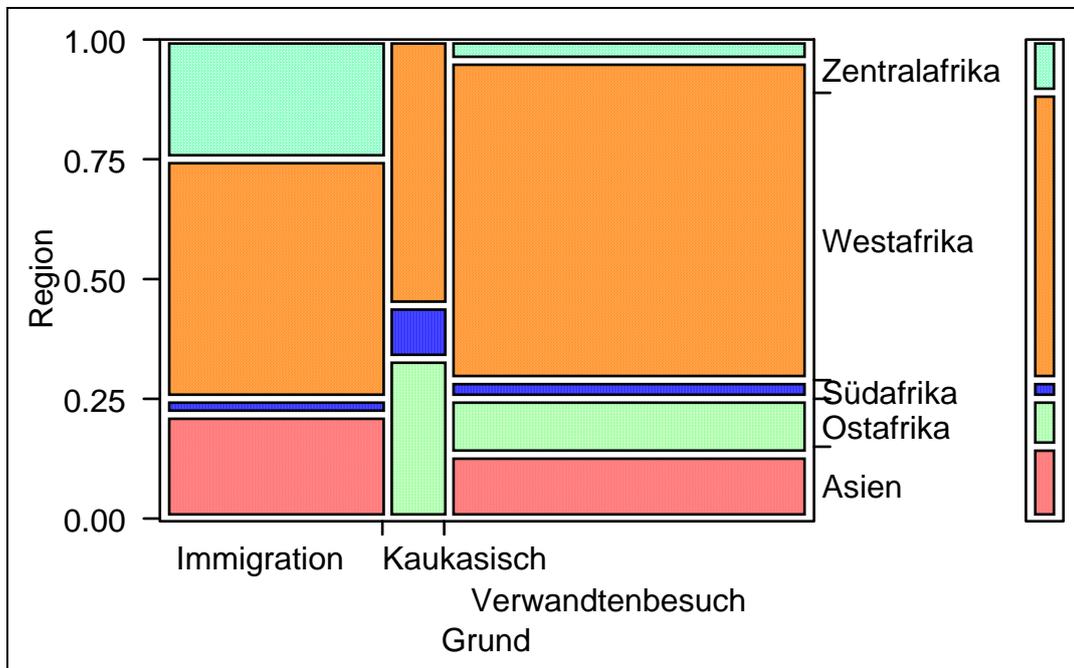
| Source | DF | -LogLike | RSquare (U) |
|----------|----|-----------|-------------|
| Model | 8 | 12.10882 | 0.1098 |
| Error | 80 | 98.19955 | |
| C. Total | 88 | 110.30837 | |
| N | 92 | | |

| Test | ChiSquare | Prob>ChiSq |
|------------------|-----------|------------|
| Likelihood Ratio | 24.218 | 0.0021 |
| Pearson | 21.957 | 0.0050 |

Warning: 20% of cells have expected count less than 5, ChiSquare suspect

Grafikgestaltung mit JMP

Contingency Analysis of Region By Grund
Mosaic Plot



Endgültige Grafik nach Formatierung

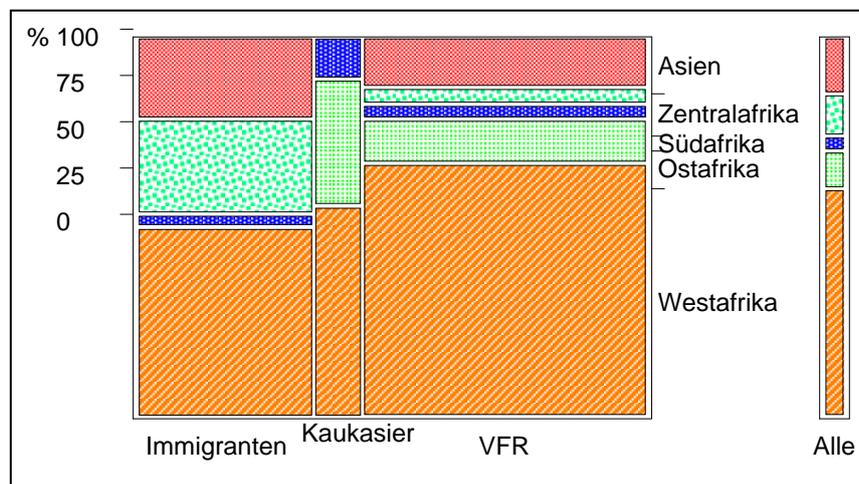


Abb. 5: Regionen, aus denen Immigranten, Kinder aus Immigrantenfamilien und kaukasische Kinder Malaria importierten

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| bzw. | beziehungsweise |
| CDC | Center of Disease Control |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DTG | Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit e.V. |
| EMA | European Medicines Agency |
| ESPED | Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland |
| et al | et alia –“und andere“ |
| ggf. | gegebenenfalls |
| Hb | Hämoglobin |
| h | Stunden |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgG | Immunglobulin G |
| IgM | Immunglobulin M |
| IHA | Indirect Hemagglutination Assay |
| i.v. | intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| Mio. | Millionen |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| Spp. | Subspezies |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TopNetEurop | European Network on Imported Infectious Disease Surveillance |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| QBC | Quantitative Buffy Coat |
| USA | United States of America |
| v.a. | vor allem |
| VFR | Visiting Friends and Relatives |

| | |
|------|---------------------------|
| vgl. | vergleiche |
| WHO | World Health Organisation |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ralf Bialek für die vertrauensvolle Übergabe der Studiauswertung in meine Hände, die ausführliche Diskussion etlicher Aspekte mit besonderem Engagement und beträchtlichem Zeitaufwand sowie eine bis zum Schluss über die Maßen fachlich anregende Unterstützung und geduldige Betreuung.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für ihre immer währende Liebe und Unterstützung, die sie mir ausnahmslos zu Teil haben kommen lassen. Meinem Vater gilt ebenso großer Dank für das Lesen dieser Arbeit im Vorfeld, wodurch er mit vielen guten Verbesserungsvorschlägen und Korrekturen zum Gelingen der Arbeit beitrug. Des Weiteren möchte ich meinem lieben Ehemann Heiko danken, der insbesondere im Endspurt durch sein Feingefühl und das Glück, das er mir bereitet, dazu verhalf, dass diese Arbeit fertig gestellt wurde.

Für die statistische Einordnung der Daten gilt Herrn Prof. Dr. Klaus Dietz großer Dank.

Ebenso großer Dank gilt Herrn Dr. med. G. Huss für die Mithilfe bei der Konzeption des Fragebogens, Frau B. Heinrich und Herrn Prof. R. von Kriess von der ESPED für die Datenerhebung sowie der DGPI und Aventis Pasteur MSD für die finanzielle Unterstützung der Studie.

Frau Dr. Irene Schöneberg danke ich für die Übersendung der dem RKI gemeldeten Daten des entsprechenden Zeitraums.

Herzlichen Dank allen Kollegen für das Ausfüllen der Fragebögen, ohne die diese Studie nicht hätte durchgeführt werden können.

Namentlich sind dies

Dr. Ott, Universitätskinderklinik Aachen
Dr. Böhm, Dr. Stoffels, Josefinum, Augsburg

Dr. Fitzner, Dr. Dörffel, Helios Klinikum Buch, Berlin
PD Dr. Rossi, Dr. Haverkämper, Dr. Rakob, Dr. Helge, Klinderklinik Neukölln,
Berlin
Prof. Dr. Wahn, Dr. Meyer-Rath, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Ju-
gendmedizin, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin
Dr. Haller, Dr. Schuller, Kinderzentrum Bethel, Bielefeld
Dr. Hinz, Dr. Stier, Zentralkrankenhaus links der Weser, Bremen
Dr. Krüger, St.-Vincenz-Hospital, Coesfeld
Ärzte des Städtischen Klinikums Delmenhorst
Ärzte Stat. KIK 55, Universitätskinderklinik Dresden
PD Dr. Kalhoff, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dortmund
PD Dr. Schweitzer-Krautz, Dr. Rolshoven, Dr. Lüder, Evangelisches Kranken-
haus Düsseldorf
Prof. Dr. Mayatepek, Dr. Sandquist, Universitätskinderklinik Düsseldorf
Dr. Rech, Kinderklinik Duisburg
Dr. Wangemann, St. Johannes-Hospital, Duisburg
Prof. Dr. Rascher, Prof. Dr. Harms, Dr. Melichar, Universitätsklinik Erlangen
PD Dr. Nikoleicik, Universitätskinderklinik Essen
Dr. Angres, Städt. Klinikum, Esslingen
PD Dr. Wönne, Dr. Schröder, Clementine Kinderhospital, Frankfurt
Ärzte des Universitätskinderklinik Frankfurt am Main
PD Dr. Berner, Dr. Krüzmann, Dr. von Komorowski, Universitätskinderklinik
Freiburg
Dr. Maier, Bergmannsheil und Kinderklinik Buer, Gelsenkirchen
Dr. Baumann, Dr. Mattern, Krankenhaus Mariahilf, Hamburg-Harburg
Dr. Richter, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmsstift, Hamburg Rahlstedt
Dr. Müller-Deile, Dr. Bittner, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover
Prof. Dr. Hoffmann, Prof. Dr. Nützenadel, Dr. Bosse, Dr. Knäbel, Dr.
Frommhold, Dr. Frenzel, Dr. Goulich-Henn, Dr. Dau, Universitätskinder-
klinik Heidelberg
Dr. Peltner, St. Bernwardkrankenhaus, Hildesheim
Prof. Dr. Schindera, Dr. Remmele, Städt. Klinikum Karlsruhe
Prof. Dr. Wehinger, Dr. Peters, Dr. Schebek, Klinikum Kassel
Dr. Müller, Dr. Franke, Dr. Wurzer, Klinikum Kempten-Oberallgäu
Dr. von Klinggräff, Städt. Kinderklinik, Kiel
Prof. Dr. Schulte-Wissermann, Dr. Deich, Dr. Mohr, Kinderklinik Klinikum Kre-
feld
Dr. Knoop, Dr. Hörbe, Dr. Fröhling, Kinderkrankenhaus der Stadt Köln
Dr. Bensch, Vinzentius-Krankenhaus, Landau
Dr. Bergmann, Universitätsklinikum Leipzig
Dr. Uhlig, Evangelisches Krankenhaus Lippstadt
Dr. Knirsch, Krankenhaus Ludwigsburg
Prof. Dr. Dominick, Kinderklinik St. Annastift, Ludwigshafen
Dr. Wintgens, Elisabethkrankenhaus Rheydt, Kinderklinik Mönchengladbach
Prof. Dr. Pistor, Krankenhaus Bethanien, Moers
Prof. Dr. Schöber, Dr. Kumlien, Kinderklinik Dritter Orden, München
Dr. Rampf, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München
Dr. Snigula, Dr. Kloser, Städt. Krankenhaus München-Harlaching

Dr. Hübner, Dr. Stein, Dr. Schwarz, Dr. Pfünder, Kinderklinik des städt. Krankenhauses München-Schwabing
Dr. Uekötter, Clemenshospital, Münster
Dr. Schuster, St. Franziskus-Hospital MS, Münster
Dr. Himbert, Dr. Andrack, St. Elisabeth-Krankenhaus Neuwied
Prof. Dr. Tietze, Diakonie Neuendettelsau, Cnopf'sche Kinderklinik, Nürnberg
Dr. Bogatzki, EKO Kinderklinik, Oberhausen
Dr. Evert, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Offenbach
Dr. Folkens, Dr. Hoffmann, Klinikum Offenburg
Dr. Grote, Dr. Kolorz Kinderhospital Osnabrück
Dr. Storm, St. Vincenz-Krankenhaus, Paderborn
Dr. Binner, Städt. Klinikum Pforzheim
Prof. Dr. Radke, Dr. Grimm, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam
Prof. Dr. Segerer, Dr. Patezien, Kinderklinik St Hedwig, Regensburg
Dr. Schneider, Dr. Alber, Kinderklinik Reutlingen
Dr. Scharnetzky, Dr. Büsing, Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme)
Dr. Herrmann, Herr Dr. Küchel, Krankenhaus Neustadt am Rübenberge
Prof. Dr. Kirsch, Prof. Dr. Möller, Dr. Roth, Dr. Meger, Klinikum Saarbrücken
Dr. Schiebe, Dr. Schädel, Dr. Munz, Margaritenhospital Kinderklinik Schwäbisch Gmünd
Dr. Breuer, Dr. Forstner, Klinikum Solingen
Dr. Achilles, Dr. Siller, Bethlehem Krankenhaus, Stolberg
PD Dr. Leichter, Dr. Hess, Dr. Mölenkamp, Dr. Bansbach, Dr. Hospach, Dr. Mayer, Olgahospital Stuttgart
Prof. Dr. Rauh, Krankenanstalt Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier
Dr. Schweizer, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen
Dr. Koch, Dr. Casper, St. Marienhospital, Vechta
Dr. Tessmer, Dr. Kappesser, HSK-Kinderklinik, Wiesbaden
Dr. Kardorff, Marien-Hospital, Wesel
Dr. Springer, Mönchberg Kinderklinik, Würzburg

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Kaija Diana Debus, geb. Estorf
Geburtsdatum und -ort: 27.10.1973, Braunschweig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: evangelisch-lutherisch
Familienstand: verheiratet

Schul- und Universitätsausbildung:

Grundschule: 1980 - 1984, Braunschweig

Orientierungsstufe: 1984 - 1986, Braunschweig

Gymnasium: 1986 - 1993, Neue Oberschule, Braunschweig

Freiwilliges Soziales Jahr: 1993 - 1994, Kinderkrankenhaus, Norderney

Studium der Humanmedizin: 10/94-05/02, Medizinischen Hochschule Hannover

Klinische Ausbildung:

Gynäkologie und Geburtshilfe: 10/02 - 03/03, Bürgerspital Solothurn, Schweiz

Tropenmedizin: 04/03 - 03/04, Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen

Unfallchirurgie, Allgemeinmedizin: 12/04 - 10/05, Klinik Ahrensburg, Ahrensburg

Innere Medizin: 10/05 - 11/06, Krankenhaus Wilhelmsburg Groß-Sand, Hamburg

Pädiatrie: 01/07 - 12/07, Praxis Dr. Hohenschild, Hamburg

Allgemein- und Tropenmedizin: 04/08 - 12/09, Praxis Dr. Schrader, Hamburg

Allgemeinmedizin: 01/10 - 07/10, Praxis Dr. Egger, Klosters, Schweiz

Zertifikate:

Ärztliche Prüfung, Dritter Abschnitt: 13.05.2002, Landesprüfungsamt Hannover

Diplom Tropenmedizin: 06/04 Bernhard-Nocht-Institut Hamburg

Vollapprobation als Ärztin: 07/04 Landesprüfungsamt Hannover

Fachkunde Rettungsdienst: 05/05, Ärztekammer Schleswig-Holstein

DTG-Zerifikat Reisemedizin: 11/08 Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin

Fachärztin Allgemeinmedizin: 09/10 Ärztekammer Hamburg