Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger

Malaria bei Reiserückkehrern

in einem tropenmedizinischen Zentrum in Deutschland

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Ronja Breuer

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dott. Univ. Pisa Joachim Richter

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

Meiner Familie.

Zusammenfassung

Während die Malaria insbesondere im subsaharischen Afrika eine häufige Erkrankung darstellt, ist sie hierzulande eher selten. Mögliche Probleme die hierdurch entstehen können, sind zum einen die Gefahr vermehrter falsch-positiver Diagnosen und einer Übertherapie der Erkrankung in Ländern, in denen die Malaria sehr häufig vorkommt und zum anderen unzureichende Kenntnisse über die Erkrankung beim medizinischen Personal in Ländern wie Deutschland.

Die Arbeit verfolgt zwei wesentliche Ziele. Erstens soll die Patientenpopulation in Deutschland am Beispiel von Patienten einer tropenmedizinischen Abteilung einer Deutschen Universitätsklinik beschrieben werden um potenzielle Verbesserungsmöglichkeiten in der Versorgung herauszuarbeiten. Zweitens soll der Frage nachgegangen werden, ob in Afrika, dem Kontinent mit den meisten Erkrankten, tatsächlich gehäuft falsch-positive Diagnosen der Malaria stattfinden.

Retrospektiv wurden aus dem Untersuchungszeitraum vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2013 289 Patienten bzw. deren Akten analysiert, die in der Tropenmedizinischen Ambulanz Düsseldorf mit einer Malaria mitbetreut wurden. Hier wurden u.a. Alter, Geschlecht, Herkunfts- und Infektionsland, diverse Laborparameter, das Prophylaxeverhalten, sowie der Zeitraum zwischen Fieberbeginn und der Diagnosestellung untersucht. Diese Daten wurden teilweise auf einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer komplizierten Malaria überprüft. Weiterhin wurden aus demselben Untersuchungszeitraum 226 Fälle retrospektiv analysiert, die in Afrika eine Malariadiagnose erhielten und sich anschließend zur Nachuntersuchung in der tropenmedizinischen Ambulanz vorstellten.

Von den 289 Patienten, die in Düsseldorf im Untersuchungszeitraum mit einer Malaria behandelt wurden, hatten 16,3% einen komplizierten Verlauf. Die Letalität betrug 1%. 82% der Patienten hatten eine Einfachinfektion mit *P. falciparum*, 9% mit *P. vivax*, und jeweils 3% mit *P. ovale* bzw. *malariae*. Zudem gab es vereinzelt Mehrfachinfektionen und Patienten bei denen keine eindeutige Speziesidentifikation möglich war. Bei einem Patient wurde *P. knowlesi* gefunden. Insgesamt war ein leichter Anstieg der Fallzahlen gegen Ende des Untersuchungszeitraums zu verzeichnen. Weiterhin wurden im Spätsommer und Herbst die meisten Patienten diagnostiziert. Ein Großteil der Patienten (72%) war zwischen 25 und 55 Jahre alt, wobei ein weiterer, wenn auch kleinerer Häufungsgipfel bei den Kindern zu beobachten war. Komplizierte Verläufe traten signifikant häufiger bei Patienten unter 10 sowie über 60 Lebensjahren auf. 65% der Patienten waren männlich. Die meisten Infektionen wurden in Afrika erworben (89%). Hiervon infizierten sich wiederum die meisten Patienten in Ghana, gefolgt von Nigeria und Kamerun. Auch die Herkunft war bei einem Großteil der Patienten Afrika (53,6%). Bei 51% der Patienten war das Herkunftsland gleichzeitig auch das Infektionsland. Eine korrekte medikamentöse Malariaprophylaxe wurde nur von 10,6% der Patienten durchgeführt. Die Zeitspanne von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung war im Mittelwert 5,27 Tage. Nur 37 Patienten erhielten schon am ersten Tag der Symptome die korrekte Diagnose.

Um bei Patienten, bei denen in Afrika eine Malaria diagnostiziert worden war, diese Diagnose a posteriori zu verifizieren wurden meist Antikörper bestimmt (89,8%). Zusätzlich kamen Schnelltests und mikroskopische Untersuchungen zur Anwendung. Nur in 31,9% der Fälle konnte eine Malaria im Nachhinein bestätigt werden.

Insgesamt bestätigte sich die Erkenntnis, dass die Malaria meist bei Reisenden auftritt, weil keine oder eine unzureichende medikamentöse Malariaprophylaxe durchgeführt worden war. Der Nachweis von histidinreichem Protein 2 als Marker für eine Malaria tropica bestätigte sich als zuverlässig, sowie der Nachweis von pan-plasmodialer Aldolase als unzuverlässig. Es zeigen sich hier Hinweise darauf, dass in Deutschland die Diagnose der Malaria nicht selten zu spät gestellt wird, und dass dies zu einer Gefährdung der Patienten führt. Andererseits konnte gezeigt werden, dass in Afrika eine Malaria häufig fälschlicherweise diagnostiziert wird, was zum falschen Schluss von Reisenden führen kann, eine medikamentöse Prophylaxe sei nicht mehr effektiv.

Summary

Whereas malaria is a common infection in sub-Saharan Africa, this infection is, since its eradication in Germany, limited to rare imported cases. Limited knowledge on this disease may lead to a delayed diagnosis and therapy of this acute potentially lethal infection. On the other hand it is conceivable that in highly endemic regions the knowledge on its lethal potential might lead to over-diagnosis of febrile diseases misinterpreted as malaria. This might cause travelers with a febrile diseases treated as malaria to believe that antimalarial chemoprophylaxis has not been effective. This work pursues two objectives: firstly, to describe a population presenting in a tropical diseases section of a German University Hospital in order to elaborate potential improvement possibilities; secondly, it is attempted to clarify whether or not in Africa, the continent with the highest number of malaria infections, false-positive malaria diagnoses occur and if so, how frequently.

289 malaria patients, who were attended in the University Hospital of Düsseldorf between 01.01.1999 and 31.12.2013 were analysed retrospectively. Age, sex, countries of patients' origin and of infection, relevant laboratory parameters, the behavior regarding the prophylactic use of antimalarials, as well as the time elapsed between first fever attack and diagnosis were recorded. The data were analysed with respect to a complicated clinical course of malaria. Further 226 subjects were analysed retrospectively, who had presented during the same period and who had been diagnosed in Africa as having malaria before. In order to verify their diagnosis a posteriori specific antibody tests (89.8%) and malaria-point of-care rapid tests were used. The latter enable a short-termed a posteriori diagnosis of past falciparum malaria via the detection of histidine-rich protein 2.

Yearly, in Düsseldorf malaria patients presented most frequently during late summer and autumn. Overall, there was an increase of cases over the last years. 72% of patients were 25 to 55 years old, whilst there was a minor peak of incidence among children. Most infections were acquired in Africa (89%), most frequently in Ghana, Nigeria and Cameroon. Similarly, the country of origin of most patients was Africa (53.6%). In 51% of patients the originary country corresponded to the country of origin.

82% of 289 patients suffered from falciparum malaria, 9% from a tertian malaria due to *P. vivax*, 3% to *P. ovale* and 3% from a quartan malaria due to *P. malariae*. *P. knowlesi* was diagnosed in one case. The other few cases were either mixed infections or the Plasmodium species could not be doubtlessly identified. 16,3% of infections took a complicated course: lethality was 1%. Complications were significantly more frequent in patients under 10 or over 60 years of age. 65% of these patients were male. A correct antimalarial chemoprophylaxis had been reported by only 10,6% of all patients. The time elapsed between first symptoms and diagnosis was 5.27 days on average. Only 37 patients were correctly diagnosed already on the first day. Of the other 226 subjects who had been diagnosed as having had malaria in Africa, only 31.9% were confirmed a posteriori.

Concluding it was confirmed that malaria most frequently occurs in travelers who do not take a correct antimalarial chemoprophylaxis. The detection of histidine-rich protein 2 as marker for a falciparum malaria proved reliable, which was not the case for the detection of pan-plasmodial aldolase equally displayed on many rapid tests. It is probable that in Germany malaria not unfrequently is diagnosed too late and that this delay endangers malaria patients. On the other hand we could show that in Africa travellers and expatriates who suffer from a fever are diagnosed too frequently as having malaria and that this might make them conclude that antimalarial chemoprophylaxis is not effective.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
CK	Creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
DTG	Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft
et al.	et alii (und andere)
EVB	Erythrozytenverteilungsbreite
evtl.	eventuell
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
G6PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRP 2	Histidin-reiches Protein 2
IF	Immunfluoreszenz
iv.	intravenös
LDH	Lactatdehydrogenase
NRW	Nordrhein-Westfalen
M.	Malaria
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration

MCV	mean corpuscular volume
MTV	mittleres Thrombozytenvolumen
P.	Plasmodium
PCR	polymerase chain reaction
RR	Blutdruck
RRsys	systolischer Blutdruck
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
u	unsicher
u.a.	unter anderem
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG I

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS IIII

1 EINLEITUNG 1

1.1 Malaria 1

1.1.1 Geschichte der Malaria 1

1.1.2 Epidemiologische Bedeutung 2

1.1.3 Der Zyklus 3

1.1.4 Das Krankheitsbild 5

1.1.5 Komplizierte Malaria 5

1.1.6 Diagnostik 6

1.1.7 Therapie 8

1.1.8 Malaria in der Universitätsklinik Düsseldorf 10

1.2 Importierte Malaria – aktueller Wissensstand 11

1.2.1 International 11

1.2.2 Deutschland 12

1.3 Malariadiagnostik in Afrika – aktueller Wissensstand 15

1.4 Ziele der Arbeit 16

1.4.1 Importierte Malaria im Universitätsklinikum Düsseldorf 16

1.4.2 Untersuchung der Patienten, bei denen eine Malaria in Afrika diagnostiziert worden war 17

2 MATERIAL UND METHODEN 18

2.1 Studienpopulation 18

2.1.1 Importierte Malaria im Universitätsklinikum Düsseldorf 18

2.1.2 Untersuchung der Patienten, bei denen eine Malaria in Afrika diagnostiziert worden war 18

2.2 Datenerhebung 19

2.3 Statistische Auswertung 20

3 ERGEBNISSE 21

3.1 Importierte Malaria im Universitätsklinikum Düsseldorf 21

3.1.1 Unkomplizierte Fälle, Komplizierte Fälle, Todesfälle 21

3.1.2 Rezidive und Neuerkrankungen 22

3.1.3 Zeitverteilung 23

3.1.4 Alters- und Geschlechtsverteilung 25

3.1.5 Länderverteilung 28

3.1.6 Herkunft der Patienten 30

3.1.7 Prophylaxe 31

3.1.8 Diagnostische Tests 32

3.1.9 Dauer von Symptombeginn bis zur Diagnose 36

3.1.10 Koinfektionen 37

3.1.11 Laborergebnisse 38

3.1.12 Sonographie 56

3.1.13 Therapie 58

3.2 Untersuchung der Patienten, bei denen eine Malaria in Afrika diagnostiziert worden war 61

3.2.1 Diagnostische Tests 61

3.2.2 Zeitverteilung 62

3.2.3 Alters- und Geschlechtsverteilung 62

3.2.4 Länderverteilung 64

4 DISKUSSION 66

5 SCHLUSSFOLGERUNGEN 77

6 LITERATURVERZEICHNIS 78

7 DANKSAGUNG 87

1 Einleitung

1.1 Malaria

1.1.1 Geschichte der Malaria

Die ältesten nachgewiesenen Fälle von Malaria sind bei ägyptischen Mumien gefunden worden. Man schätzt ihr Alter auf 4000 Jahre (Nerlich et al., 2008).

Phylogenetische Untersuchungen hingegen legen nahe, dass die heute existierenden humanpathogenen Plasmodien Spezies deutlich früher entstanden. So schätzt man, dass sich *P. falciparum* vor 4 bis 10 Millionen Jahren entwickelte. Dies fällt zeitlich wahrscheinlich mit der Abspaltung des Menschen vom Primaten vor ca. 5 Millionen Jahren zusammen. *P. vivax, P. ovale,* und *P.malariae* entstanden wiederum deutlich früher: vor geschätzten 100 Millionen Jahren (Carter and Mendis, 2002).

Lange Zeit war die Ätiologie der Malaria unklar. Jahrhunderte lang wurde die Erkrankung mit Ausdünstungen, sogenannten Miasmen in Verbindung gebracht. Dadurch entstand auch der Name Malaria (italienisch für schlechte Luft). Im 18. Jahrhundert wurde die Miasmen-Theorie erstmals in Frage gestellt und Mücken für die Verbreitung verantwortlich gemacht. 1880 konnte der französische Arzt Charles Louis Alphonse Laveran erstmals Plasmodien im Blut erkrankter Patienten in Algerien mikroskopisch darstellen. 17 Jahre später gelang es dem englischen Chirurgen Ronald Ross die Übertragung durch Mücken nachzuweisen (Hempelmann and Krafts, 2013). Beide Ärzte erhielten für ihre Leistungen den Nobelpreis (Zetterström, 2007). Camillo Golgi, ebenfalls ein Nobelpreisträger, konnte am Ende des 18. Jahrhunderts zeigen, dass es verschiedene Fieberverläufe gibt. Er brachte die Fieberausbrüche mit der zeitgleichen Freisetzung von Merozoiten in Verbindung. Giovanni Battista Grassi beschäftigte sich näher mit verschiedenen Mückenarten und konnte 1989 zeigen, dass eine Anopheles Spezies der alleinige Vektor der Malaria in Italien war (Hempelmann and Krafts, 2013).

1.1.2 Epidemiologische Bedeutung

Die WHO schätzte die Zahl der an Malaria erkrankten Menschen im Jahr 2015 auf 212 Millionen, davon starben ca. 429.000. Die meisten Erkrankungen (90%) und die meisten Todesfälle (92%) fanden sich dabei in Afrika. Besonders gefährdet sind Kinder unter fünf Jahren, sie machten 2015 weltweit 70% der Todesfälle aus. Insgesamt ist die Zahl der Malariaerkrankungen leicht zurückgegangen, so gab es im Jahr 2000 noch geschätzte 223 Millionen Erkrankte und geschätzte 754.000 Todesfälle. Der Großteil der Malariaerkrankungen ist auf *Plasmodium falciparum* zurückzuführen (World Health Organization, 2016). Weltweit machte Malaria im Jahr 2013 7% der Kindersterblichkeit für Kinder unter fünf Jahren aus. Betrachtet man die Kindersterblichkeit in Afrika, so rechnet man mit 15% durch Malaria verursachte Todesfälle (*World Health Statistics 2015.*, 2015). So gehört die Malaria besonders in Afrika zu den epidemiologisch bedeutendsten infektiösen Erkrankungen.

Deutschland gilt seit 1964 als malariafrei (World Health Organization, 2013). Im Jahr 2015 sind in Deutschland 1.068 importierte Malariafälle an das Robert Koch-Institut gemeldet worden (nicht gezählt werden Diagnosestellungen ausschließlich mit Antikörper Test und Patienten, deren Wohnsitz nicht in Deutschland ist). Von diesen Patienten sind zwei verstorben. Insgesamt sind die Malariaerkrankungen in den letzten Jahren in Deutschland zurückgegangen. 2014 und 2015 stellen hier, mit einem deutlichen Anstieg der Fallzahlen, eine Ausnahme dar (Robert Koch-Institut, 2016).

1.1.3 Der Zyklus

In der Mücke

Der Zyklus in der Mücke beginnt damit, dass die weibliche Anopheles Mücke beim Saugakt Mikro- und Makrogametozyten aufnimmt. Dies sind die männlichen und weiblichen Geschlechtsformen des Parasiten. Im Verdauungstrakt der Mücke werden die Gametozyten mit Hilfe von Proteasen aus den Erythrozyten freigesetzt. Die weiblichen Parasiten entwickeln sich hier zu je einem Makrogameten, die männlichen zu je acht Mikrogameten. Mikro- und Makrogameten vereinigen sich anschließend zu einer Zygote, welche sich später wiederum zu einem Ookineten weiterentwickelt. Die Ookineten sind beweglich und wandern aus dem Verdauungssystem in eine Schicht zwischen Epithel und Basalmembran (Bennink et al., 2016; Kuehn and Pradel, 2010). Dort werden aus den Ookineten unbewegliche Oozysten. Diese Umwandlung wird aktuellen Erkenntnissen nach durch die Basalmembran selbst induziert. Die Oozysten durchlaufen hier mehrere mitotische Teilungen. Haben sie eine Größe von 50 bis 60 µm erreicht, setzen sie Tausende bewegliche Sporozoiten frei. Über die Hämolymphe erreichen diese die Speicheldrüsen der Mücke. Dort sorgen spezielle Rezeptoren dafür, dass die Sporozoiten über die Basalmembran in das Lumen der Speicheldrüsen gelangen (Aly et al., 2009).

Im Menschen

Sticht eine infizierte Anopheles Mücke den Menschen, werden Tausende Sporozoiten in die Haut injiziert. Von dort aus gelangen sie in das Blutsystem. Passiv werden sie nun in die Lebersinusoide transportiert. Die Sporozoiten müssen jetzt aus dem Blutstrom aktiv in die Hepatozyten eindringen. Der genaue Mechanismus dieses Prozesses ist nicht endgültig geklärt. Man vermutet, dass die Kupfferzellen der Leber hier eine entscheidende Rolle spielen. In den Hepatozyten entwickeln sich die Sporozoiten zu Schizonten, welche eine Reihe von Zellteilungen durchlaufen. Am Ende dieses Prozesses werden Tausende Merozoiten in Form von Merosomen aus der Zelle freigesetzt (Lindner et al., 2012). Ein alternativer Weg des Leberstadiums ist bei *P. vivax* bekannt. Hier können sich in einem Teil der infizierten Hepatozyten Hypnozoiten entwickeln, eine Ruheform, die für Spätrezidive verantwortlich ist (Markus, 2011). Auch *P. ovale* soll in der Lage sein Hypnozoiten zu entwickeln, nachgewiesen wurde dies bislang jedoch noch nicht (Richter et al., 2016, 2010). Nachdem die Merozoiten aus den Merosomen ins Blut gelangen, sind sie in der Lage in Erythrozyten einzudringen. Dort entwickeln sie sich zu Trophozoiten und schließlich zu Schizonten. Diese teilen sich nun mehrmals und setzen wiederum einige Merozoiten frei. Die freigesetzten Merozoiten können nun andere Erythrozyten infizieren (Miller et al., 2013). In einem

Teil der infizierten Erythrozyten reifen jedoch keine Merozoiten, sondern Gametozyten heran. Dabei entstehen gewöhnlich mehr Makrogametozyten als Mikrogametozyten, was sich durch die Entwicklung von acht Mikrogameten aus je einem Mikrogametozyten erklären lässt. Trotzdem ist das Verhältnis von männlichen und weiblichen Parasiten sehr variabel (Baker, 2010). Gelangen die Gametozyten bei einem erneuten Stich einer Anopheles-Mücke in deren Verdauungstrakt ist der Zyklus geschlossen (Abb. 1).

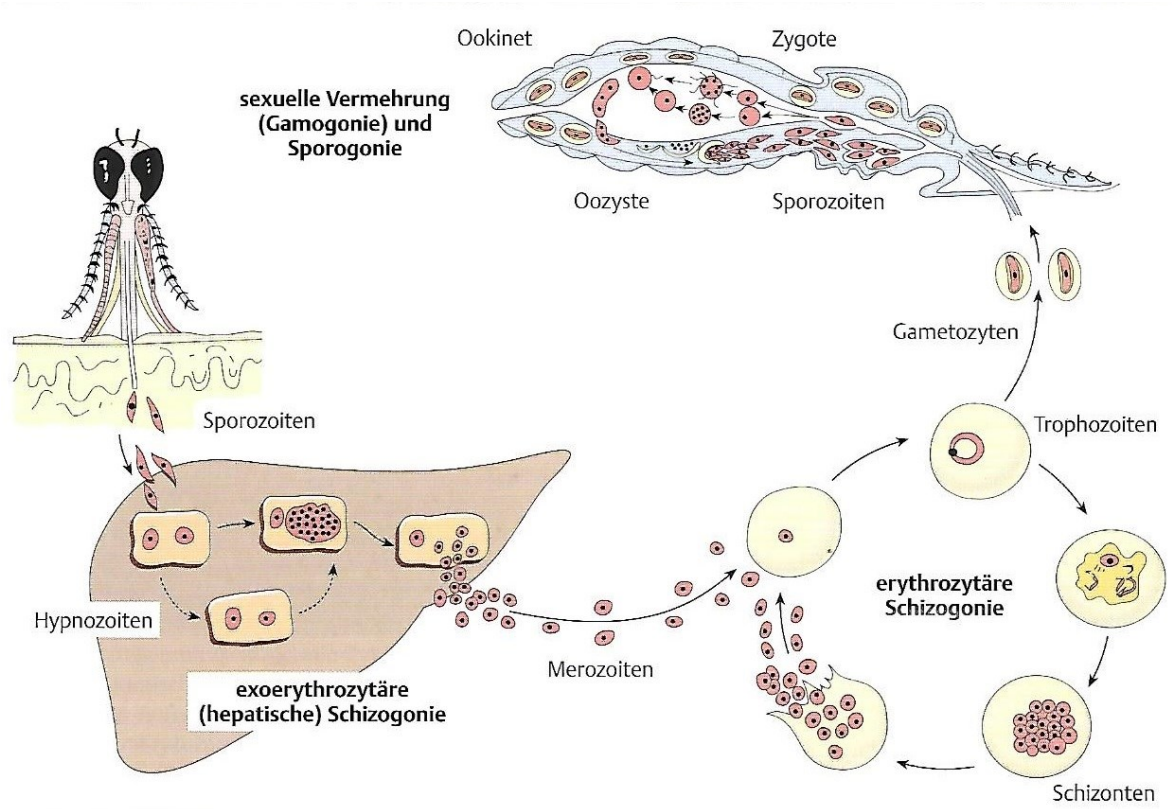


Abb. 1: Der Entwicklungszyklus der Malaria (Löscher and Burchard, 2008)

1.1.4 Das Krankheitsbild

Das Leitsymptom der Malaria ist Fieber mit Schüttelfrost und Schweißausbrüchen. Je nach Art der Plasmodien ist der Fieberverlauf unterschiedlich. Bei *P. falciparum* (M. tropica) ist der Fieberverlauf unregelmäßig. Infektionen mit *P. vivax* und *ovale* (M. tertiana) können einen Fieberanstieg jeden zweiten und Infektionen mit *P. malariae* (M. quartana) jeden dritten Tag zeigen. *P. knowlesi* zeigt wiederum einen unregelmäßigen, meist täglichen Fieberverlauf. Bei semiimmunen Patienten kann das Fieber völlig fehlen. Sehr häufig haben die Patienten neben dem Fieber noch andere Symptome. Oft klagen die Patienten über Kopfschmerzen, Myalgien, respiratorische und gastrointestinale Symptome. (Löscher and Burchard, 2008)

1.1.5 Komplizierte Malaria

Ob eine komplizierte Malaria vorliegt, wird von verschiedenen Autoren und Fachgesellschaften unterschiedlich definiert. In dieser Arbeit werden die Kriterien der Leitlinie zum Thema Malaria von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin aus dem Jahr 2016 angewandt. Bei Zutreffen eines der folgenden Kriterien spricht man von einer komplizierten Malaria.

- Bewusstseinstrübung, zerebraler Krampfanfall
- Respiratorische Insuffizienz, unregelmäßige Atmung, Hypoxie
- Hypoglykämie (BZ < 40 mg/dl)
- Schocksymptomatik (RRsys <90 mmHg oder RR mittel < 70 mmHg trotz Volumentherapie)
- Spontanblutungen
- Azidose oder Laktaterhöhung (Bikarbonat <15 mmol/l, Laktat >5 mmol/l), Hyperkaliämie (>5,5 mmol/l)
- Schwere Anämie (Hb < 6 g/dl)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung < 400 ml/24 Std. und/oder Kreatinin > 2,5 mg/dl bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin- oder Cystatin C-Werte)
- Hämoglobinurie (ohne bekannten G6PD-Mangel)
- Hyperparasitämie (≥ 5% der Erythrozyten von *Plasmodium falciparum* befallen, bzw. > 100 000 Parasiten/µl bei *Plasmodium knowlesi*)

1.1.6 Diagnostik

Bei Verdacht auf Malaria sollte unverzüglich eine adäquate Diagnostik durchgeführt werden. Als Goldstandard in der Diagnostik einer akuten Malaria gilt der mikroskopische Nachweis. Dafür werden ein mit Giemsa-Lösung gefärbter dicker Tropfen und ein mit Giemsa-Lösung gefärbter Blutausstrich angefertigt. Die Qualität dieser Methode hängt relativ stark mit der Erfahrung des Untersuchers zusammen. (Askling et al., 2012; Wilson, 2013)

Als Ergänzung zur Mikroskopie wird im tropenmedizinischem Labor in Düsseldorf der BinaxNOW® Schnelltest angewendet. Bei diesem Test lässt man etwas Blut mit Hilfe einer Pufferlösung über einen Teststreifen wandern. Dieser Immunchromatographietest hat insgesamt drei Banden. Die oberste Bande beinhaltet Antikörper gegen humane Erythrozyten und dient als Kontrollbande. Durch die zweite Bande kann HRP 2, ein von *P. falciparum* exprimiertes Histidin-reiches Protein dargestellt werden. Die unterste Bande dient dem Nachweis von Plasmodienaldolase. Dieses Protein ist prinzipiell bei allen Plasmodienarten nachweisbar. Der Test ist leicht anzuwenden und erfordert keine Mikroskopieerfahrungen. Werte über die Sensitivität und Spezifität dieses Tests für den generellen Nachweis einer Malaria werden in der Literatur von 73,5% bis 100% und 93,58% bis 99% angegeben. Nur für *Plasmodium falciparum* finden sich Werte für die Sensitivität zwischen 54,2% und 100% und für die Spezifität zwischen 93,6 und 100%. Für alle anderen Plasmodienarten wird eine Sensitivität von 41% bis 90,7% angegeben und eine Spezifität von 37,5% bis 100%. (Dimaio et al., 2012; Gatti et al., 2007; Khairnar et al., 2009; Ota-Sullivan and Blecker-Shelly, 2013; Pabón et al., 2007; Richter et al., 2004b; Wiese et al., 2006; Wongsrichanalai et al., 2003)

Eine weitere diagnostische Methode ist die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Sie beruht auf der Vervielfältigung und dem Nachweis einer bestimmten Gensequenz. Bei der Malaria-Diagnostik werden je nach Labor und Fragestellung unterschiedliche Gensequenzen untersucht. Eine besondere Methode ist die sogenannte *real-time quantitative PCR*, welche den Vorteil hat, auch quantitative Aussagen über die vorhandenen Gensequenzen zu machen. Weiterhin hat die Polymerase-Kettenreaktion den Vorteil, auch bei sehr geringen Parasitämien noch ein positives Ergebnis zu zeigen. Hier ist sie sowohl dem Schnelltest als auch den mikroskopischen Verfahren überlegen. Aufgrund der sehr hohen Sensitivität und Spezifität verschiedener PCR-Tests fordern einige Autoren, die PCR-Untersuchungen zunehmend auch in der Routine-Diagnostik der Malaria zu verwenden (Berry et al., 2008; Khairnar et al., 2009). PCR-Untersuchungen werden auch zur Speziesidentifizierung immer bedeutender. So wurde in verschiedenen Studien im Schnitt bei 17,1% der mikroskopisch gestellten Diagnosen nach der PCR eine Korrektur der diagnostizierten Spezies vorgenommen (Berry et al., 2008). Eine besondere Bedeutung hat hier die Diagnostik von

P. knowlesi, da diese Spezies mikroskopisch nicht von *P. malariae* zu unterscheiden ist und unter Umständen einen komplizierten Verlauf entwickeln kann (Daneshvar et al., 2009; Singh et al., 2004). Neben diesen genannten Vorteilen bestehen bei der PCR auch einige Nachteile und Einschränkungen, sodass diese Untersuchungsmethode in der Regel nicht ohne weitere Methoden zur Malariadiagnostik angewandt wird. Ein bedeutender Nachteil ist der hohe Kostenaufwand, welcher insbesondere in den Ländern, in denen Malaria endemisch ist, oft nicht zu tragen ist (Berry et al., 2008; Khairnar et al., 2009). Ein weiteres Problem ist, dass die PCR bei manchen Genvarianten ein falsch negatives Ergebnis zeigen kann. Solche Genvarianten sind bisher bei verschiedenen Spezies in verschiedenen Ländern beschrieben (Kawamoto et al., 1996; Liu et al., 1998; Qari et al., 1993). So kann auch *P. knowlesi* nur durch die PCR diagnostiziert werden, wenn durch entsprechende *Primer* gezielt danach gesucht wird (Singh et al., 2004). Auch bei den Therapiekontrollen weist die PCR einen entscheidenden Nachteil auf. So ist sie nicht in der Lage, zwischen Gametozyten und anderen Formen der Parasiten zu unterscheiden. So bleibt die PCR positiv, obwohl ein Patient nur noch Gametozyten im Blut hat und somit keine pathogenen Erreger (Berry et al., 2008; Khairnar et al., 2009).

Nicht zur Diagnostik der akuten Malaria ist hingegen die Antikörperbestimmung geeignet, da sich solche Antikörper in der Regel erst nach einigen Tagen bilden. Antikörper werden hingegen häufig bestimmt, um eine angeblich durchgemachte Malaria-Erkrankung zu verifizieren. Der Titer-Verlauf ist sehr variabel und hängt von verschiedenen Faktoren ab. In der Regel sind die Antikörper jedoch einige Monate nachweisbar (Collins et al., 1968; Faddy et al., 2013; Löscher and Burchard, 2008; Wilson et al., 1970). Je nach Plasmodien-Spezies werden unterschiedliche Antikörper bestimmt.

Im Labor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Düsseldorfs wurde der Falciparum-Spot IF Test der Firma BioMérieux zur Bestimmung von Antikörpern gegen *P. falciparum* angewandt. Dieser Test weist laut Herstellerangaben eine Sensitivität von 98,04% und eine Spezifität von 98,74% auf. Zugrunde liegt hier die Methode der indirekten Immunfluoreszenz. Manche Blutproben wurden hingegen auch an das Labor des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin in Hamburg versandt, da dort auch andere Plasmodien-Spezies untersucht werden. Auch in Hamburg wurden dazu Tests verwandt, welche auf der indirekten Immunfluoreszenz beruhen.

1.1.7 Therapie

Nachdem eine Malaria diagnostiziert wurde, sollte ohne Verzögerung eine antiparasitäre Therapie eingeleitet werden. Die Wahl der Medikamente hängt von verschiedenen Faktoren ab. So muss die Spezies bestimmt werden und evtl. festgestellt werden, ob Kriterien für eine komplizierte Malaria vorliegen. Auch eine zuvor eingenommene medikamentöse Malariaprophylaxe kann die Therapieentscheidung beeinflussen. Weiterhin müssen die Kontraindikationen der einzelnen Medikamente beachtet werden. In Düsseldorf wurde die Therapieentscheidung in der Regel nach der zu dieser Zeit aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin getroffen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich aufgrund dessen auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin vom Juli 2016.

Laut dieser Leitlinie sollen alle Patienten mit *P. falciparum* stationär behandelt werden. Patienten mit M. tertiana oder quartana können je nach Verfassung auch ambulant therapiert werden.

Bei einer unkomplizierten Malaria tropica gelten zurzeit die Kombinationspräparate Atovaquon/Proguanil, Artemether/Lumefantrin und Dihydroartemisin/Piperaquin als Mittel der Wahl. Im Falle, dass der Patient zuvor Atovaquon/Proguanil als Prophylaxe eingenommen hat, sollte nicht mit demselben Präparat therapiert werden. Mefloquin wird heutzutage nicht mehr als erste Wahl empfohlen. Ein wichtiger Grund hierfür sind die Nebenwirkungen des Medikaments. Besonders gefürchtet bzw. häufig sind dabei die psychischen und neurologischen Nebenwirkungen, wie Schwindel und Psychosen (Toovey, 2009).

Jede komplizierte Malaria ist eine Indikation für eine intensivmedizinische Behandlung des Patienten. Bei einer komplizierten Malaria sollte eine intravenöse Artesunat Therapie eingeleitet werden. Chinin iv. in Kombination mit Doxycyclin oder Clindamycin ist heutzutage nur noch die Therapie der zweiten Wahl. Ein Grund für diesen Wechsel war die Erkenntnis, dass die Behandlung mit Artesunat im Vergleich zu der Behandlung mit Chinin eine deutlich geringere Letalität aufweist (Dondorp et al., 2005, 2010). Außerdem zeichnet sich Artesunat durch einen schnelleren Wirkungseintritt aus (Ferrari et al., 2015). Diese Erkenntnisse sind jedoch bei Patienten in Ländern ermittelt worden, wo die Malaria endemisch ist. Aufgrund dessen wurde es kontrovers diskutiert, ob dies auf Patienten in Europa mit importierter Malaria übertragbar ist. So gibt es hierzulande ein anderes Patientenklientel und andere Möglichkeiten der intensivmedizinischen Betreuung. Außerdem wurde in den ausschlaggebenden Studien Artesunat mit einer Chinin-Monotherapie verglichen. Nicht untersucht wurde, ob Artesunat auch einer Kombinationstherapie mit Chinin und Doxycyclin bzw. Clindamycin überlegen ist (Cramer et al., 2011). Bisherige Studien in Europa zeigen jedoch, dass auch hierzulande Artesunat dem Chinin überlegen ist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten in Europa jedoch bislang noch nicht ausreichend

valide Daten erhoben werden (Kurth et al., 2015; Zoller et al., 2011) Ein weiteres Problem ist, dass Artesunat als Import Präparat aus China aktuell noch nicht unter den Bedingungen der *Good Manufacturing Practice* hergestellt wird (Kurth et al., 2015). Weiterhin muss beachtet werden, dass es im Anschluss an eine Therapie mit Artesunat zu einer Hämolyse kommen kann (Rolling et al., 2015; Zoller et al., 2011).

Eine Malaria tertiana sollte laut der aktuellen Leitlinie entweder mit Atovaquon/Proguanil oder mit Artemether/Lumefantrin behandelt werden. Diese Medikamentenkombinationen sind in Deutschland jedoch nur zur Therapie der M. tropica zugelassen, sodass es sich um eine *off-label* Therapie handelt. Ein wichtiger Grund für diese *off-label* Therapie sind zunehmende Resistenzen von *P.vivax* gegenüber Chloroquin, einem Medikament, welches früher als erste Wahl genommen wurde (Price et al., 2014). Nach dem Ausschluss eines Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels erfolgt eine Nachbehandlung mit Primaquin, um auch potenziell vorhandene Hypnozoiten zu eliminieren.

Eine Infektion mit *P. malariae* wird nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin weiterhin mit Chloroquin behandelt.

Bei einer Malaria, welche durch *P. knowlesi* hervorgerufen wird, gelten die gleichen Therapieempfehlungen wie bei einer M. tropica. Zwar gibt es im Vergleich zu den anderen Spezies bisher relativ wenig klinische Erfahrung, jedoch stellen sich laut aktueller Studienlage die Artemisinin-Derivate als vorteilhaft heraus (Ahmed and Cox-Singh, 2015).

Besondere Patientengruppen bezüglich der Therapie der Malaria sind Schwangere und Kinder. Die Behandlung von schwangeren Patientinnen hat das Problem, dass es nur zu wenigen Malariamedikamenten ausreichend Erfahrung bei Schwangeren gibt. Während die M. quartana weiterhin mit Chloroquin behandelt werden kann, gibt es bei allen anderen Spezies Abweichungen. Infektionen mit *P. falciparum, vivax, ovale* und *knowlesi* werden bei Schwangeren grundsätzlich gleich behandelt. So wird im ersten Trimester mit Chinin und Clindamycin behandelt, ab dem zweiten Trimester wird Arthemeter/Lumefantrin verabreicht. Eine komplizierte Malaria sollte laut der aktuellen Leitlinie in der gesamten Schwangerschaft mit Artesunat iv. therapiert werden. Auf die Nachbehandlung mit Primaquin bei M. tertiana sollte während der Schwangerschaft verzichtet werden. Die Behandlung der Malaria bei Kindern ähnelt grundsätzlich der von Erwachsenen. Wichtig ist hier jedoch die Anpassung der Dosierung an das Körpergewicht des Kindes und die Beachtung von Kontraindikationen für Kinder.

Ein umstrittenes Thema in der Therapie der komplizierten Malaria mit einer sehr hohen Parasitämie ist die Austauschtransfusion. Die Theorie dahinter ist, dass durch einen Austausch des Blutes die Parasitenzahl im Blut stark abnimmt und man somit die Schwere der Erkrankung

verringern kann. Die wenigen Studien konnten jedoch insgesamt keinen signifikanten Überlebensvorteil zeigen (Calvo-Cano et al., 2016; Tan et al., 2013). Da jede Bluttransfusion auch gewisse Risiken mit sich trägt wird diese Behandlungsoption von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin derzeit nicht empfohlen.

1.1.8 Malaria in der Universitätsklinik Düsseldorf

Die Tropenmedizinische Ambulanz, die 1997 gegründet wurde, wurde seit 1999 systematisch organisatorisch und personell ausgebaut, unter anderem um die Versorgung von Malariapatienten zu optimieren.

1999 war die Malariadiagnostik so organisiert, dass Malariaverdachtsfälle sich in der Notaufnahme vorstellten. Während der Regelarbeitszeit wurden Dicke Tropfen und Ausstriche von den Kolleginnen und Kollegen des Zentrallabors untersucht. Außerhalb der Regelarbeitszeit wurden Dicke Tropfen und Ausstriche von einer MTA des Zentrallabors angefertigt und mussten von einem Assistenzarzt, der nicht über ICT-Malariaschnelltests verfügte, beurteilt werden.

Diese Regelung wurde dahin gehend verändert, dass während der Regelarbeitszeit die direkte Malariadiagnostik von der Tropenmedizinischen Ambulanz und außerhalb der Regelarbeitszeit vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene durchgeführt wird. Ferner wurde ein Infektionsrufdienst eingeführt, der den Kolleginnen und Kollegen der internistischen und pädiatrischen Notaufnahmen und Stationen rund um die Uhr zur Verfügung steht. Dieser wird von den infektiologisch versierten Assistenz- und Oberärztinnen und –ärzten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie betreut. Dieser Dienst wird so gut angenommen, dass Malariafälle insbesondere in NRW, in einzelnen Fällen deutschlandweit und bei Entwicklungshelfern oder Reisenden auch in endemischen Ländern konsiliarisch mitbetreut werden.

1.2 Importierte Malaria – aktueller Wissensstand

1.2.1 International

Weltweit sind zahlreiche Studien über importierte Malaria-Fälle veröffentlicht worden (Tatem et al., 2017). Im Gegensatz zur Situation in Deutschland haben Länder bzw. Regionen, in denen Malaria vor kurzer Zeit erfolgreich eliminiert wurde, ein viel größeres Interesse die importierten Fälle zu analysieren. Schließlich bergen importierte Fälle hier die Gefahr, dass in diesen Ländern die Malariaerkrankung wieder endemisch werden könnte. Ein Beispiel hierfür ist eine Studie in Sri Lanka, einem Land in dem 2012 der letzte autochthone Malariafall registriert wurde. Hier wurden hauptsächlich zwei Patientengruppen mit importierter Malaria beschrieben. Zum einen gab es mehrere Fischer, die sich bei ihrer Arbeit an den Küsten von Sierra Leone infizierten. Zum anderen gab es einige Flüchtlinge aus Pakistan, die zwar asymptomatisch waren, aber durch Screening Untersuchungen auffielen (Dharmawardena et al., 2015). Etwas komplexer als im Inselstaat Sri Lanka ist die Lage beispielsweise in Brasilien. Dort gibt es sowohl Regionen in denen Malaria endemisch und nicht endemisch ist. Hier gilt es, Patienten mit importierter Malaria, sei es aus Brasilien selber oder einem anderen bereisten Land, von anderen Patientengruppen zu unterscheiden. Patienten, welche sich beispielsweise durch Erkrankte mit importierter Malaria infizierten oder Patienten, welche sich vermutlich durch infizierte Primaten angesteckt haben. Diese Patientengruppen sind insbesondere den weiterhin in nicht endemischen Regionen vorhandenen Vektoren geschuldet (de Pina-Costa et al., 2014). Auffallend viele Publikationen zu dem Thema der importierten Malaria stammen aus China. Hier verzeichnete man in den letzten Jahren einen Rückgang von autochthonen Fällen, jedoch immer mehr importierte Malariafälle. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass immer mehr Chinesen im Ausland, insbesondere in Afrika arbeiten (Feng et al., 2014; Hu et al., 2016; Liu et al., 2014; Li et al., 2016, 2015). Es lässt sich zusammenfassen, dass diese und andere Studien eindrücklich zeigen, wie wichtig es ist, die Epidemiologie mit den jeweiligen Risikogruppen der importierten Malaria der jeweiligen Länder zu kennen. Auf deren Basis können wirkungsvolle Strategien entwickelt werden, um autochthone Malariafälle in solchen Regionen langfristig zu vermeiden (Liu et al., 2014; Li et al., 2015; Sturrock et al., 2015).

Auch in Europa wurden in vielen Ländern epidemiologische Studien zum Thema der importierten Malaria veröffentlicht. In der Regel kamen solche Studien zu dem Schluss, dass sich ein Großteil der Patienten im subsaharischen Afrika mit *P. falciparum* angesteckt hatte. Die Patienten waren meist männlich und nahmen oft keine medikamentöse Malariaprophylaxe ein. Bei genauerer Betrachtung lassen sich jedoch auch einige Unterschiede in den verschiedenen Ländern feststellen.

Insbesondere beim Prophylaxeverhalten, den bereisten Ländern oder den Risikogruppen (Touristen, Afrikaner die ihre Familie und Freunde besuchten, etc.) weisen die europäischen Länder einige Differenzen auf (Bruneel et al., 2016; Casuccio et al., 2014; Fernández López et al., 2015; Fonseca et al., 2014; Francis et al., 2016; Møller and David, 2014; Stępień, 2015). In Großbritannien sind einige Studien über die importierte Malaria veröffentlicht worden, welche besonders das Prophylaxeverhalten von Risikogruppen (Touristen, in Großbritannien lebende Afrikaner) beschrieben. Eine Studie in London hat 26 dort lebende Afrikaner zu ihrem Prophylaxeverhalten befragt. Als Gründe gegen die Einnahme von medikamentöser Malariaprophylaxe wurden unter anderem die hohen Kosten, sowie schlechte Erfahrungen durch Nebenwirkungen, insbesondere durch früher genommenes Chloroquin genannt. Viele gingen davon aus, auch nach längerer Zeit in Großbritannien noch eine ausreichende Immunität zu haben. Ein weiterer Grund war die Befürchtung, bei Familie und Freunden nicht ernst genommen zu werden. So haben viele die Erfahrung gemacht, dass Familienmitglieder bzw. Freunde sie ausgelacht haben oder die medikamentöse Prophylaxe als eine Art Leugnung des Herkunftslandes interpretierten (Neave et al., 2014). Eine größere Studie aus Großbritannien wertete 1.991 Interviews von verschiedenen Personengruppen zu diesem Thema aus. Überraschenderweise zeigten Reisende, welche Chemoprophylaxe einnahmen, weniger Wissen über die Erkrankung als solche, die keine Chemoprophylaxe einnahmen. Personen, welche vor der Reise eine reisemedizinische Beratung in Anspruch nahmen, wussten nicht mehr über Malaria als Personen, die dies nicht taten (Behrens and Alexander, 2013).

1.2.2 Deutschland

In Deutschland ist in den letzten Jahren wenig über die Epidemiologie der importierten Malaria veröffentlicht worden. Zwar gab es einige internationale (meist europaweite) Studien, in denen auch Deutschland mitberücksichtigt wurde, diese greifen jedoch meist einzelne Patientengruppen heraus und können in der Regel die Situation explizit in Deutschland nur bedingt wiedergeben (Jelinek and TropNetEurop, 2008; Käser et al., 2015; Mühlberger et al., 2004).

Weiterhin findet man aus Deutschland einige Fallberichte. Hervorzuheben sind hier die Berichte über die ersten registrierten *P. knowlesi* Fälle (Ehrhardt et al., 2013; Kroidl et al., 2015; Mackroth et al., 2016; Orth et al., 2013; Seilmaier et al., 2014) sowie Berichte von Patienten, welche die Infektion sehr wahrscheinlich in Deutschland erwarben. Hier fanden vermutlich Übertragungen durch Mücken in Deutschland statt (Krüger et al., 2001; Zoller et al., 2009).

In einer weiteren Studie wurde das Prophylaxeverhalten von Reisenden in Flügen aus Kenia, dem Senegal und Thailand nach Deutschland untersucht. Es handelte sich dabei größtenteils um deutsche Touristen. Personen, die aus Kenia und dem Senegal zurückkehrten nahmen nur zu 65% (Kenia) bzw. 47% (Senegal) eine nach den DTG-Leitlinien korrekte Chemoprophylaxe ein. Wichtige Gründe gegen eine medikamentöse Prophylaxe waren hier die Angst vor Nebenwirkungen und eine falsche Risikoeinschätzung (Ropers et al., 2008). Eine noch schlechtere Durchführung, der für manche Länder empfohlenen notfallmäßigen Selbstbehandlung, konnte eine Studie aus Hamburg zeigen. Nur 14% der Patienten, welche im Reiseland Fieber entwickelten und zuvor Notfallmedikamente erhielten, suchten innerhalb von 24 Stunden medizinische Hilfe auf bzw. nahmen die mitgebrachten Notfallmedikamente korrekt ein (Vinnemeier et al., 2017).

Diese Veröffentlichungen zeigen zwar wichtige Aspekte der Malaria in Deutschland, sind jedoch unzureichend, um ein Überblick zur Epidemiologie der Malaria in Deutschland zu erhalten. Hier ist es notwendig, möglichst viele Fälle von Erkrankten zu analysieren. Die wohl wichtigste Quelle stellt momentan das Robert Koch-Institut dar. Da die Malaria eine meldepflichtige Erkrankung darstellt, kann das Robert Koch-Institut alle gemeldeten Fälle anhand der Meldebögen analysieren. Diese Analysen werden jährlich im Infektionsepidemiologischem Jahrbuch veröffentlicht. Hier werden insbesondere die Plasmodienspezies, das Alter und das Geschlecht der Patienten, aber auch geographische Daten wie die Reiseländer oder die meldenden Bundesländer näher untersucht. Seit 2014 war hier ein starker Anstieg an Malariaerkrankungen vor allem aus Eritrea zu vermelden. Insgesamt wurden in den letzten Jahren die meisten Erkrankten in Nigeria, Ghana und Kamerun infiziert. Zwischen den Bundesländern gab es 2015 starke Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der gemeldeten Erkrankungen. Besonders hohe Inzidenzen gab es in Hamburg und in Bremen. Am häufigsten wurden Infektionen mit *P. falciparum* gemeldet, jedoch gab es seit 2014 einen starken Anstieg von Fällen mit *P. vivax*. Auffallend war, dass in diesen Jahren sehr viele junge Männer an Malaria erkrankten. Das Jahrbuch stellt einen guten Überblick über die Situation in Deutschland dar, weist jedoch auch gewisse Limitierungen auf. So werden nur Patienten ausgewertet, die ihren ständigen Wohnsitz in Deutschland haben. Auch werden die einzelnen Parameter kaum in Verbindung gebracht. So bleibt aus diesen Daten unklar, ob es sich bei den Anstiegen von Patienten aus Eritrea, jungen Männern und Patienten mit *P. vivax* um eine oder mehrere Patientengruppen handelt (Robert Koch-Institut, 2016). Zumindest in Düsseldorf und in Hamburg jedoch, scheint genau dies der Fall zu sein (Roggelin et al., 2016). Außerdem ist das Robert Koch-Institut auf die in den Meldebögen erfassten Parameter beschränkt, kann also beispielsweise keine Aussagen über Laborparameter oder Komplikationen bei M. tropica machen. Andere im Meldebogen erfassten Daten, wie das Herkunftsland oder die Malariaprophylaxe werden hier nicht dargestellt (Robert Koch-Institut, 2016).

Arbeiten, welche eine größere Patientenpopulation mit Malaria auch auf weitere Parameter hin analysiert haben, sind selten und nicht mehr besonders aktuell. So wurden in einer Studie aus München zwischen 1990 und 1993 retrospektiv 160 Patienten mit Malaria ausgewertet (Jelinek et al., 1994). Eine andere Arbeit tat dies zwischen 1992 und 2002 bei 137 Patienten in Bonn (Rabe et al., 2005). In Heidelberg wurden zwischen 1996 und 2003 122 Patientenakten analysiert (Schwake et al., 2008). Eine weitere Studie aus Würzburg tat dies bei 134 Patienten in den Jahren 1997 bis 2000 (Stich et al., 2003). Im Groben decken sich die Ergebnisse dieser Studien mit den Daten des Robert Koch-Instituts. In allen vier Studien wurde gezeigt, dass die meisten Patienten keine Chemoprophylaxe im Reiseland eingenommen haben. Weiterhin zeigten drei dieser Arbeiten einen deutlichen Zusammenhang zwischen einem höheren Lebensalter und der Entwicklung einer komplizierten Malaria (Rabe et al., 2005; Schwake et al., 2008; Stich et al., 2003). Zwei der Studien konnten signifikante Zusammenhänge zwischen veränderten Laborparametern und dem Vorhandensein von Komplikationskriterien zeigen (Rabe et al., 2005; Schwake et al., 2008). Dies war insbesondere bei der Thrombozytenzahl, dem Bilirubin sowie dem LDH deutlich zu sehen. Die Arbeit aus München konnte weiterhin zeigen, dass Patienten mit einer Malaria tropica weniger Zeit von Beginn der Symptomatik bis zur korrekten Diagnosestellung benötigten als bei den anderen Malariaformen (Jelinek et al., 1994).

1.3 Malariadiagnostik in Afrika – aktueller Wissensstand

Aus Afrika selber existieren zahlreiche Studien über die Qualität der Diagnostik in den einzelnen Ländern. Es gibt zwar sicherlich einige Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern bzw. Institutionen, jedoch zeigen sich insgesamt starke Defizite in der Diagnostik. Häufig werden Patienten mit Fieber in Endemiegebieten gar nicht erst getestet (Bello et al., 2013; Keating et al., 2014; Rowe et al., 2009). Dies hat verschiedene Gründe. Viele Erkrankte suchen erst gar keine Institution auf, in der eine Labordiagnostik möglich wäre. Stattdessen kaufen sie bei Fieber Malariamedikamente in Apotheken oder bei privaten Händlern. Oft sind zu hohe Kosten oder zu weite Wege Gründe für dieses Verhalten. Dies ist beispielsweise in Nigeria ein großes Problem (Isiguzo et al., 2014). Ein weiterer Grund, weshalb Patienten mit Fieber nicht adäquat getestet werden ist, dass in vielen Gesundheitseinrichtungen immer wieder die nötigen Materialien wie beispielweise Schnelltests fehlen, um das Blut zu untersuchen (Fenny et al., 2014; Zurovac et al., 2014). Teilweise ist aber auch schon die Grundausstattung zur Malariadiagnostik mangelhaft (Abreha et al., 2014; Steinhardt et al., 2014). Wird das Blut jedoch auf Plasmodien getestet, so zeigt sich oft eine niedrige Sensitivität und Spezifität (Moura et al., 2014; Mukadi et al., 2013; Steinhardt et al., 2014; Wafula et al., 2014). Ein wichtiger Grund hierfür ist oft eine unzureichende Ausbildung des Laborpersonals (Abreha et al., 2014; Bello et al., 2013). Ein großes Problem in vielen Ländern Afrikas ist, dass selbst bei durchgeführter Malariadiagnostik die anschließende Therapie häufig nicht internationalen Empfehlungen folgt. So wird eine große Anzahl von Patienten trotz negativem Testergebnis wie eine Malaria therapiert (Abreha et al., 2014; Rowe et al., 2009; Steinhardt et al., 2014). Dieses Phänomen scheint in Ländern mit einer sehr hohen Malariainzidenz besonders ausgeprägt zu sein (Odaga et al., 2014).

In Europa bzw. Deutschland gelangen diese Qualitätsmängel in Afrika dann zum Tragen, wenn Patienten sich nach einer vermeintlich stattgehabten Malaria nachuntersuchen lassen. Die Verifizierung dieser Diagnose ist insbesondere dann wichtig, wenn die Patienten eine medikamentöse Prophylaxe einnahmen, und nun an deren Wirksamkeit zweifeln. Eine geeignete Methode dies herauszufinden, ist Antikörper gegen Plasmodien mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz zu bestimmen (Jelinek et al., 1995). Eine Studie aus München machte sich dies zu Nutze. 105 Patienten mit einer Malariadiagnose im Ausland wurden analysiert und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die meisten der untersuchten Patienten erhielt die Diagnose in Afrika. Hier konnte je nach Zeitintervall lediglich bei 10,5 bis 21,6 Prozent der Untersuchten die Malariadiagnose bestätigt werden. Bei keinem der Patienten, die angaben eine ausreichende Chemoprophylaxe durchgeführt zu haben, konnte die Diagnose serologisch bestätigt werden (Miranda et al., 2008).

1.4 Ziele der Arbeit

1.4.1 Importierte Malaria im Universitätsklinikum Düsseldorf

Diese Arbeit verfolgt zwei wesentliche Ziele:

1. Beschreibung der Patientenpopulation
2. Herausarbeiten möglicher Risikofaktoren und Marker für einen schweren bzw. tödlichen Verlauf

Zu 1.

Ziel ist es herauszufinden, welche Patienten sich mit Malaria infizieren, ob sie ein bestimmtes Risikoverhalten zeigen, in welchen Ländern die Infektion erworben wird, mit welcher Plasmodien Spezies sie infiziert sind und wie ihr Krankheitsverlauf ist.

Solche Beschreibungen importierter Malaria sind bereits in vielen Ländern bzw. Regionen, in denen Malaria nicht endemisch ist, veröffentlicht worden, doch die Studienlage dazu in Deutschland ist rar. Das Problem ist, dass man die Daten aus anderen Ländern nicht zwingend auf Deutschland bzw. den Umkreis Düsseldorf übertragen kann. Andere Nationen haben ein anderes Spektrum an Einwanderern und die Bevölkerung zeigt unter Umständen ein anderes Reiseverhalten. In der Konsequenz werden andere Länder mehr bereist, andere weniger. Das bedeutet, dass auch verschiedene Plasmodien Arten importiert werden, welche bekanntlich einen anderen Krankheitsverlauf zeigen. Des Weiteren ist zu vermuten, dass die Patientenpopulation hier ein anderes Krankheitsverhalten an den Tag legt als in anderen Ländern. Unklar ist, wie lange die Patienten warten bis sie zum Arzt gehen und wie das Prophylaxeverhalten aussieht. Diese Faktoren können Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Ein weiterer Punkt sind die verschiedenen nationalen Gesundheitssysteme, denn auch die Qualität bzw. die Art von Diagnostik und Therapie können die Erkrankung beeinflussen.

Demnach wird hier versucht ein Bild zu schaffen, wie die Patientenpopulation speziell in Deutschland bzw. im Einzugsgebiet der Universitätsklinik Düsseldorf aussieht.

Zu 2.

Für diese Studie wurde eine Vielzahl von Daten erhoben. Das Ziel ist es, diese Daten mit der Schwere der Erkrankung in Bezug zu setzen, um mögliche Risikofaktoren oder Marker für einen schweren Verlauf zu identifizieren.

Dies könnte in Zukunft den behandelnden Ärzten helfen, auf bestimmte Laborwerte, klinische Zeichen oder Anhaltspunkte in der Anamnese zu achten, um in bestimmten Fällen adäquat zu handeln.

Weiterhin könnte damit erreicht werden, dass Probleme, die möglicherweise in Deutschland in Bezug auf die Malaria auftreten, identifiziert werden. Sind die Patienten genug über der Erkrankung aufgeklärt? Wissen sie wie man sich vor ihr schützt und wenden sie die Prophylaxe Maßnahmen auch korrekt an? Wie gut sind hier die Diagnostik und die Therapie der Malaria? Was kann man in Deutschland verbessern?

1.4.2 Untersuchung der Patienten, bei denen eine Malaria in Afrika diagnostiziert worden war

Bei diesem Teil der Arbeit wurde der Frage nachgegangen, wie oft Patienten tatsächlich eine Malaria hatten, die in Afrika/im Ausland eine Malariadiagnose erhielten.

Die Vermutung ist, dass Malaria in Ländern, in denen diese Erkrankung hochendemisch ist und vielleicht auch keine Diagnostik in ausreichender Qualität zur Verfügung steht überdiagnostiziert wird. Die Gefahr besteht, dass durch Patienten, welche eine medikamentöse Prophylaxe nahmen und trotzdem im Ausland eine Malariadiagnose erhielten, der Eindruck entstehen könnte, dass diese nicht wirksam war. Dies könnte insbesondere Konsequenzen für Reisende haben, in der Entscheidung eine medikamentöse Malariaprophylaxe zu nehmen oder nicht.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Importierte Malaria im Universitätsklinikum Düsseldorf

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen die zwischen dem 01.01.1999 und dem 31.12.2013 im Universitätsklinikum Düsseldorf wegen einer Malaria in Behandlung waren und bei denen, sei es zur Diagnostik oder zur konsiliarischen Therapieberatung, ein Kontakt zur Tropenmedizinischen Ambulanz der Uniklinik bestand.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät stimmte der Durchführung der Studie zu. Die Studiennummer lautet 4099.

Bei einem Teil der Patienten, die in der Tropenambulanz eine positive Malariadiagnostik erhielten, war keine Patientenakte auffindbar. Hier sind entweder die Patientenakten aus diversen Gründen nicht mehr verfügbar, z.B. durch Akten-Fehllage (7 Patienten) oder der Patient wurde in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt und lediglich eine Blutprobe wurde zur Diagnostik in die Tropenmedizinische Ambulanz geschickt (68 Patienten). Diese Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.1.2 Untersuchung der Patienten, bei denen eine Malaria in Afrika diagnostiziert worden war

Hier wurden alle Patienten eingeschlossen, die in der Anamnese ein oder mehrere Malariadiagnosen im Ausland erhielten und bei denen die Diagnose in der Tropenmedizinischen Ambulanz Düsseldorf mittels Antikörper- und/oder Schnelltest überprüft wurde. Der Untersuchungszeitraum ist auch hier vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2013.

2.2 Datenerhebung

Zunächst wurde in den Laborbüchern der Ambulanz nach allen positiven Malariabefunden in dem entsprechenden Zeitraum gesucht. Parallel dazu wurde jede Akte der Tropenmedizinischen Ambulanz nach Malariafällen und solchen Fällen durchsucht, bei denen eine im Ausland durchgeführte Malariadiagnostik überprüft wurde.

Die relevanten Daten aus den Laborbüchern und aus den Patientenakten wurden in zwei Excel Tabellen eingetragen. Eine Tabelle war für die Malariafälle in Deutschland und eine Tabelle für die Patienten mit einer Malariadiagnose im Ausland.

Manche Patienten, die im Laborbuch auftraten, hatten jedoch keine Akte in der Tropenmedizinischen Ambulanz und manche Akten in der Tropenmedizinischen Ambulanz enthielten nicht alle für die Studie benötigten Informationen. Bei diesen Patienten wurden daraufhin die Patientenakten in den Archiven der jeweiligen Stationen hinzugezogen. Dies war natürlich nur bei stationär behandelten Patienten möglich. Mit den dadurch gewonnenen Daten konnte die Tabelle mit den in Düsseldorf behandelten Patienten ergänzt werden.

Bei den Patienten, die im Universitätsklinikum Düsseldorf aufgrund einer Malaria behandelt wurden, wurden folgende Daten erhoben:

- Datum der Erstvorstellung im Universitätsklinikum Düsseldorf bezüglich der Malariaerkrankung
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Komplizierter oder unkomplizierter Verlauf, Todesfälle
- Neuerkrankungen und Rezidive
- Land in dem die Infektion erworben wurde
- Herkunftsland des Patienten
- Durchgeführte Expositionsprophylaxe
- Durchgeführte Medikamentenprophylaxe (Welche Medikamente?, *Compliance*?)
- Ergebnisse der Malariadiagnostik: Schnelltest, Dicker Tropfen, Blutausstrich, Serologie, PCR (jeweils der erste erhobene Wert, zusätzliche Werte des Ausstiches, wenn die Parasitämie später gestiegen ist, bei der Serologie wurden alle Werte notiert)
- Zeit vom Erkrankungsbeginn zur Diagnose
- Diagnostizierte Koinfektionen

- Großes Blutbild, kleines Blutbild, BSG, Kreatinin, Bilirubin (gesamt), CRP, CK, LDH, GOT, GPT, γ-GT (jeweils der erste Wert)
- Ergebnisse der Sonographie insbesondere der Milzgröße
- Ambulante oder stationäre Therapie
- Medikamentöse Therapie
- Austauschtransfusionen

Bei den Patienten, die im Ausland eine positive Malariadiagnose erhielten, wurden folgende Daten erhoben:

- Datum der ersten Vorstellung in der Tropenmedizinischen Ambulanz bezüglich der Abklärung der Malariadiagnose
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Land der Infektion/Diagnosestellung
- Ergebnisse von: Serologie, Schnelltest, Dickem Tropfen und Ausstrich (alle Ergebnisse)

2.3 Statistische Auswertung

Die in Excel eingetragenen Daten wurden teilweise mithilfe von SPSS Statistics Vers. 22 weiter ausgewertet. Hier wurde insbesondere der Chi-Quadrat Test auf der Basis einer Vierfeldertafel angewandt. Durch den Chi-Quadrat Test konnte bei Patienten mit M. tropica der Frage nachgegangen werden, ob bestimmte Faktoren (z.B. das Geschlecht oder die Erhöhung eines Laborparameters) signifikant häufiger oder seltener bei einem komplizierten Verlauf auftraten.

3 Ergebnisse

3.1 Importierte Malaria im Universitätsklinikum Düsseldorf

3.1.1 Unkomplizierte Fälle, Komplizierte Fälle, Todesfälle

Von insgesamt 289 erkrankten Personen zeigten 47 Patienten einen komplizierten Verlauf nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin. Dies entspricht 16,3% der Studienpopulation. Von diesen 47 Patienten wiesen 42 eine Parasitämie ≥ 5% auf. Andere Kriterien für eine komplizierte Malaria, die in diesem Patientenkollektiv gefunden wurden, waren zerebrale Manifestationen (6 Patienten), respiratorische Insuffizienz (4 Patienten), Niereninsuffizienz (5 Patienten), Hämoglobinurie (4 Patienten), schwere Anämie (3 Patienten), Azidose (2 Patienten), Schocksymptomatik (2 Patienten), Hyperkaliämie (1 Patient), und spontane Blutungen (1 Patient). Bei 9 Erkrankten lagen mehr als ein Kriterium vor. Eine Hypoglykämie wurde bei keinem der Patienten nachgewiesen.

Während des Beobachtungszeitraums starben 3 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Daraus ergibt sich eine Letalität von 1%. Betrachtet man nur die komplizierten Fälle, so starben davon 6,4%.

Alle Patienten die gestorben sind, wiesen mehr als ein Kriterium für eine komplizierte Malaria auf. Eine erhöhte Parasitämie (35%, 25% und 8 %), respiratorische Insuffizienz und Niereninsuffizienz lagen bei allen drei Verstorbenen vor. Keiner der Verstobenen entwickelte eine schwere Anämie (Tabelle 1).

Kriterien	Verstorbene Patienten
Hyperparasitämie	3
Respiratorische Insuffizienz	3
Niereninsuffizienz	3
Azidose	2
Hämoglobinurie	2
Schocksymptomatik	2
Hyperkaliämie	1
Spontanblutungen	1
Zerebrale Manifestation	1
Schwere Anämie	0

Tabelle 1: Anzahl verstobener Patienten, bei denen die jeweiligen Kriterien einer komplizierten Malaria (Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft) vorlagen.

3.1.2 Rezidive und Neuerkrankungen

Anhand der vorliegenden Daten ließ sich nicht eindeutig zuordnen, wie viele Patienten ein *Relapse* bzw. eine Rekrudeszenz hatten und wie viele neu erkrankt sind. Zwar muss sich der Arzt, der die Erkrankung an das Robert Koch Institut meldet, entscheiden, ob der Patient eine „Ersterkrankung“ oder ein „Rezidiv“ hat, jedoch ist diese Unterscheidung im klinischen Alltag oft nicht eindeutig zu treffen. So ist es beispielsweise in vielen Fällen nicht klar, mit welchem Malariaerreger der Patient vorher infiziert war. Oft kann man auch nicht unterscheiden, ob der Patient tatsächlich ein Rezidiv hat, oder sich erneut angesteckt hat. Auch wird im Meldebogen lediglich von Rezidiven gesprochen, wobei nicht klar wird, ob davon ausgegangen wird, dass die Erreger im Blut persistierten (Rekrudeszenz) oder ob es sich um einen Rückfall der vermutlich auf persistierenden Leberformen beruht, die nach Therapie der Blutstadien, erneut Erythrozyten befallen (*Relapse*).

In dieser Studie wurde aus den oben genannten Gründen nur differenziert, ob der Patient potenziell ein Rezidiv hatte oder nicht. Dies bedeutet, dass als Ersterkrankungen solche Fälle gezählt wurden, bei denen aus der Akte kein Hinweis für eine vorherige Malariaerkrankung mit derselben

Plasmodien Art hervorgeht. Dies traf auf 77% der Patienten (n=223) zu. Bei 23 % (n=66) ist es möglich oder wahrscheinlich, dass sie an einem Rezidiv litten.

Ein 2 x 2 χ^2-Test (Tabelle 2) zeigte bei den Infektionen mit *Plasmodium falciparum* keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Erstinfektionen bzw. Rezidiven und dem Auftreten von Komplikationen, χ^2 (1) = 0.168, p = .681.

Kreuztabelle Rezidivrate*Verlaufsform

			Verlaufsform	
			kompliziert	**unkompliziert**
Rezidivrate	**Erstinfektion**	Anzahl	36	147
		Erwartete Anzahl	34,9	148,1
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	19,7 %	80,3 %
	Potenzielles Rezidiv	Anzahl	10	48
		Erwartete Anzahl	11,1	46,9
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	17,2 %	82,8 %

Tabelle 2: Beziehung zwischen Erstinfektionen bzw. potenziellen Rezidiven bei *Plasmodium falciparum* und der Komplikationsrate

3.1.3 Zeitverteilung

Betrachtet man die Anzahl der Patienten über den Untersuchungszeitraum von 15 Jahren, so lässt sich ein leichter Anstieg der Fallzahlen beschreiben (Abb. 2). Im Durchschnitt wurden in Düsseldorf jährlich 19,3 Patienten mit Malaria behandelt.

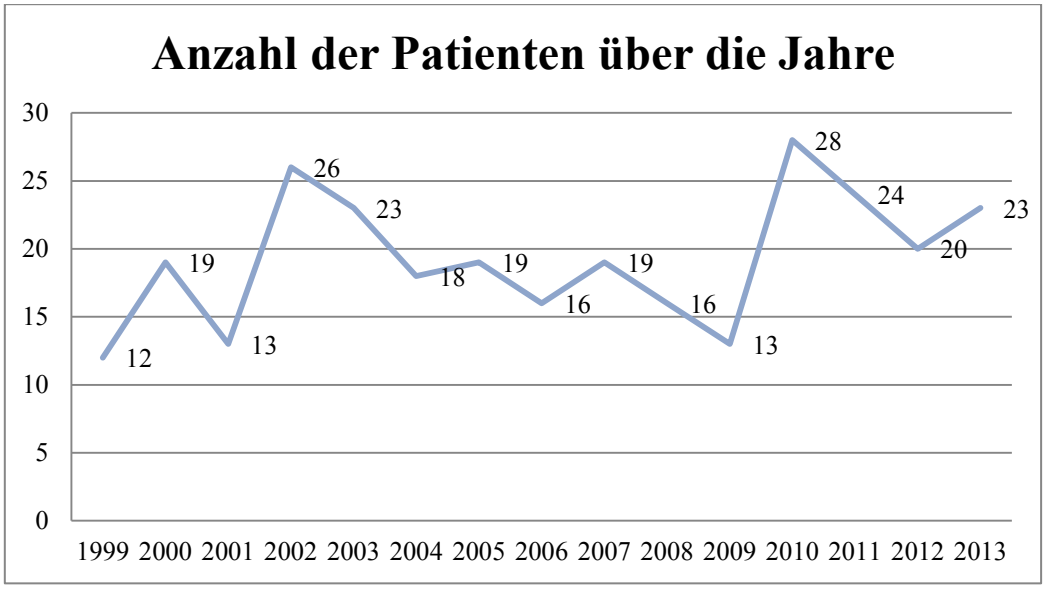


Abb. 2: Anzahl der Malariapatienten (y-Achse) in den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes (x-Achse)

Bei näherer Betrachtung der einzelnen Monate, können jahreszeitliche Schwankungen der Anzahl der Malariaerkrankungen festgestellt werden (Abb. 3). So kam es in den Monaten August bis November zu durchschnittlich mehr Fällen, die in Düsseldorf behandelt wurden (30,75 Patienten pro Monat) als in den anderen Monaten (20,75 Patienten pro Monat).

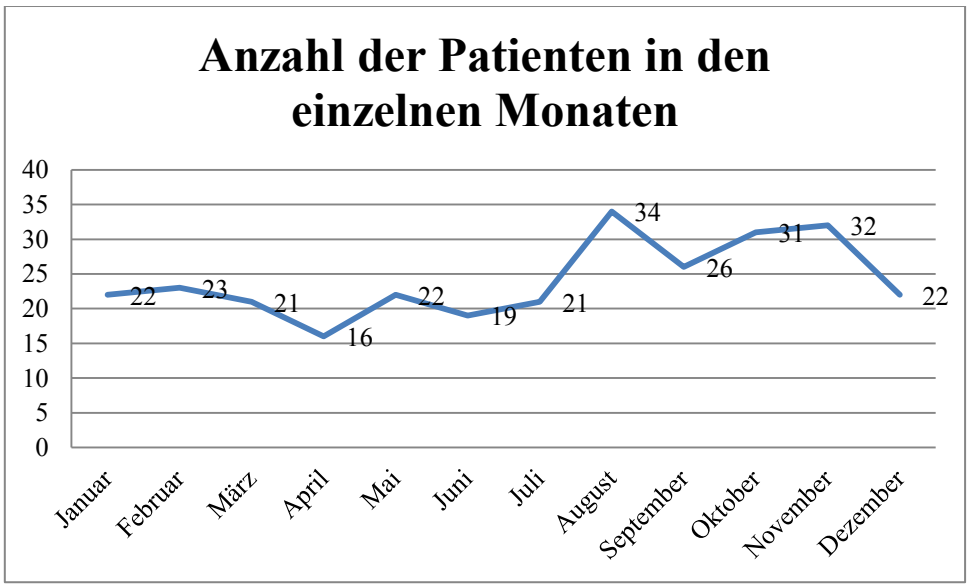


Abb. 3: Anzahl der Patienten (y-Achse) aufgeteilt nach den Monaten des Erkrankungsbeginns (x-Achse)

3.1.4 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Untersuchungszeitraum wurden in Düsseldorf Malaria-Patienten im Alter von 0 bis 74 Jahren an behandelt. Der Modalwert mit 14 Erkrankten lag hier bei 38 Jahren. 34,39 Jahre war der Mittelwert. Ein Großteil der Patienten war zwischen 25 und 55 Jahren alt (72%, n=207). Wie in Abb. 4 erkennbar, gibt es neben dieser größten Häufung noch eine kleinere Häufung bei den Kindern. Minderjährige machten einen Anteil von 15% aus (n=43).

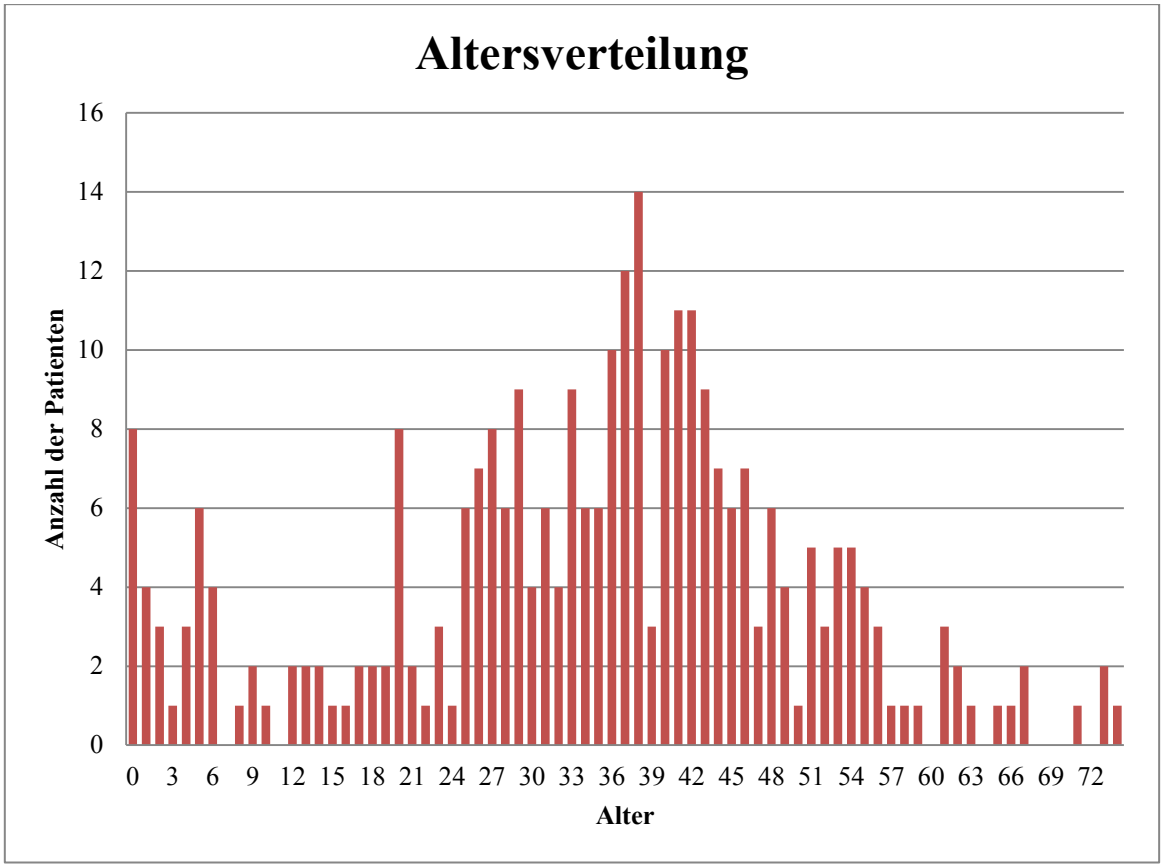


Abb. 4: Häufigkeit der Malariaerkrankungen nach dem Alter

Betrachtet man die einzelnen Altersgruppen genauer so fällt eine Häufung von Komplikationen bei Kindern unter 10 Jahren und bei Patienten ab 60 Jahren auf (Abb. 5).

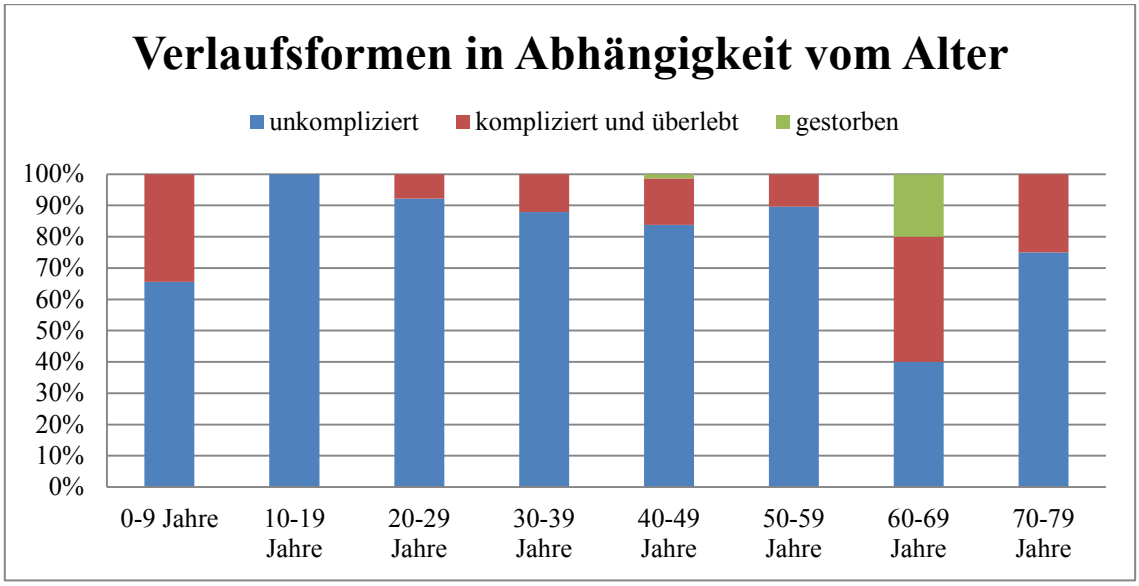


Abb. 5: Verlaufsformen der Malaria in verschiedenen Altersgruppen

Mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests wurden nun diese potenziellen Risikoaltersgruppen mit der Altersgruppe verglichen, in der man keine erhöhte Komplikationsrate sah.

Vergleicht man die Kinder unter 10 Jahren mit Patienten zwischen 10 und 59 Jahren (Tabelle 3) so zeigen sich bei den jungen Kindern signifikant öfter Komplikationen, χ^2 (1) = 12.066, p = .001.

Kreuztabelle Altersgruppe*Verlaufsform

			Verlaufsform	
			kompliziert	**unkompliziert**
Altersgruppe	**0-9 Jahre**	Anzahl	11	16
		Erwartete Anzahl	4,6	22,4
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	40,7 %	59,3 %
	10-59 Jahre	Anzahl	28	173
		Erwartete Anzahl	34,4	166,6
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	13,9 %	86,1 %

Tabelle 3: Beziehung zwischen Altersgruppen (0-9 Jahren und 10-59 Jahren) und der Komplikationsrate bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum*

Auch bei dem Vergleich zwischen der Altersgruppe 10-59 Jahren und Patienten, die mindestens 60 Jahre alt waren (Tabelle 4), zeigt sich, dass die ältere Patientengruppe signifikant mehr Komplikationen zeigte als die jüngere, χ^2 (1) = 15.924, p < .001.

Kreuztabelle Altersgruppe*Verlaufsform

			Verlaufsform	
			kompliziert	**unkompliziert**
Altersgruppe	**10-59 Jahre**	Anzahl	28	173
		Erwartete Anzahl	32,9	168,1
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	13,9 %	86,1 %
	60-74 Jahre	Anzahl	7	6
		Erwartete Anzahl	2,1	10,9
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	53,8 %	46,2 %

Tabelle 4: Beziehung zwischen Altersgruppen (10-59 Jahren und über 59 Jahren) und der Komplikationsrate bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum*

Die Patienten waren zu 65% männlich (n = 188) und zu 35% weiblich (n = 101).

Betrachtet man nur die Infektionen mit *Plasmodium falciparum* und trägt das Geschlecht und die Komplikationsrate in einer Kontingenztafel (Tabelle 5) zusammen, so zeigt sich der Trend, dass Frauen prozentual häufiger Komplikationen entwickeln. Dieser Zusammenhang erweist sich im 2 x 2 χ^2-Test jedoch als nicht signifikant, χ^2 (1) = 2.481, p = .115.

Kreuztabelle Geschlecht*Verlaufsform

			Verlaufsform	
			kompliziert	**unkompliziert**
Geschlecht	**männlich**	Anzahl	26	134
		Erwartete Anzahl	30,5	129,5
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	16,3 %	83,8 %
	weiblich	Anzahl	20	61
		Erwartete Anzahl	15,5	65,5
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	24,7 %	75,3 %

Tabelle 5: Beziehung zwischen dem Geschlecht und dem Schweregrad der Erkrankung bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum*

3.1.5 Länderverteilung

Die meisten Infektionen mit Malaria (rund 89%) wurden in Afrika erworben (Abb. 6). Davon wiederrum haben sich die meisten Patienten in Ghana angesteckt (57 gesicherte Fälle), gefolgt von Nigeria (43 gesicherte Fälle) und Kamerun (33 gesicherte Fälle).

Bei 2 Patienten gab es in den Unterlagen keinerlei Hinweise auf das Reiseland, bei weiteren 3 Patienten gab es zwar Hinweise, aber keine eindeutigen Angaben. 16 weitere Erkrankte waren in mehreren Ländern während der potenziellen Inkubationszeit, in denen sie sich mit Malaria anstecken konnten.

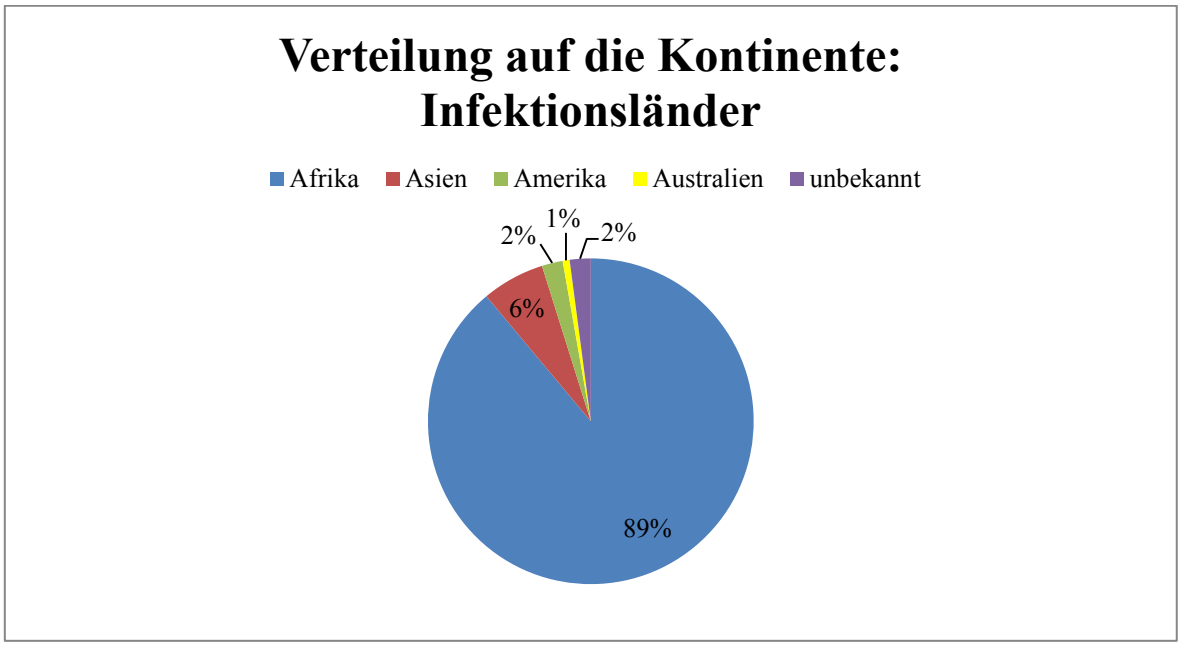


Abb. 6: Kontinente, in denen die Malariainfektion erworben wurde

Bei genauerer Untersuchung der in Afrika erworbenen Infektionen (Abb. 7) sieht man, dass sich die meisten Patienten in Westafrika angesteckt haben (64%, n = 164). Darauf folgt Zentralafrika mit 16% (n = 40), Ostafrika mit 12% (n = 32) und Südafrika mit 7% (n = 19). In Nordafrika wurde keine Infektion dokumentiert. 2 Patienten konnten nicht zugeteilt werden, da sie sich in verschiedenen afrikanischen Regionen aufgehalten haben.

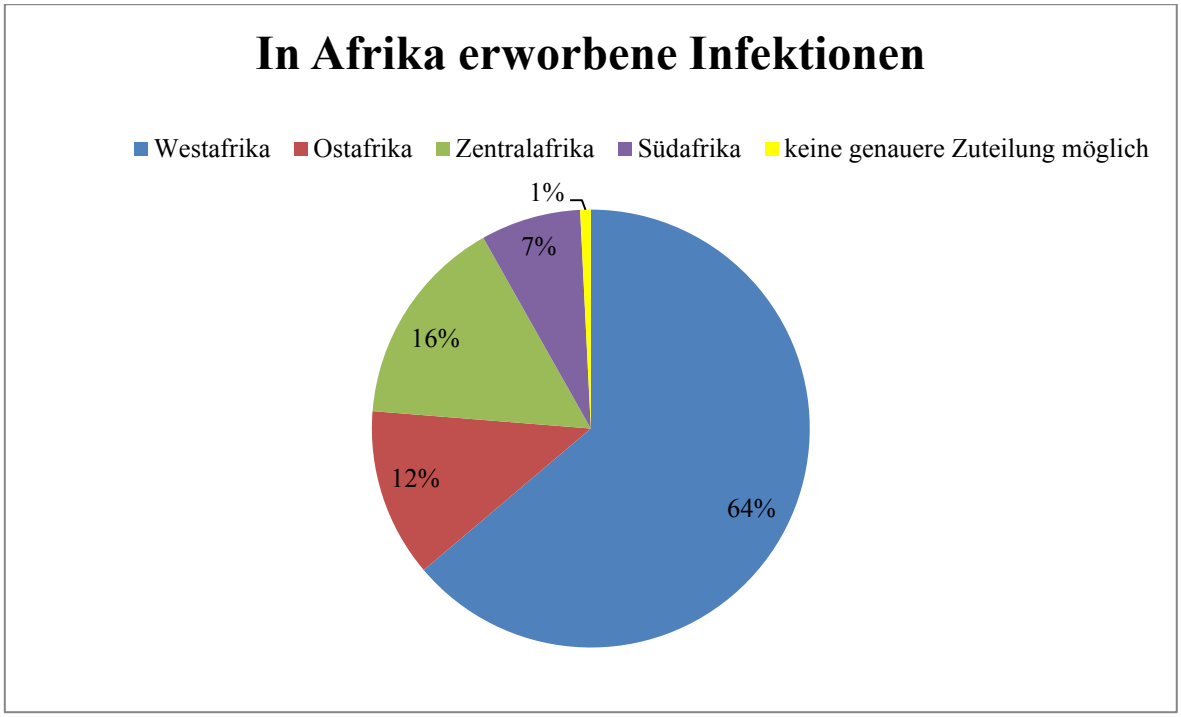


Abb. 7: In Afrika erworbene Malariainfektionen aufgeteilt nach West-, Ost-, Zentral- und Südafrika

3.1.6 Herkunft der Patienten

Der größte Teil der Patienten stammt gebürtig aus Afrika (53,6%) gefolgt von Europa (41,3%) (Abb.8). Betrachtet man nur die Länder, so stammen die meisten Patienten aus Deutschland (n = 118). Bezogen auf den afrikanischen Kontinent findet man hier besonders viele Erkrankte aus Nigeria (n = 35), Ghana (n = 32) und Kamerun (n = 31).

Bei sieben Patienten konnte das Herkunftsland im Nachhinein nicht eindeutig bestimmt werden.

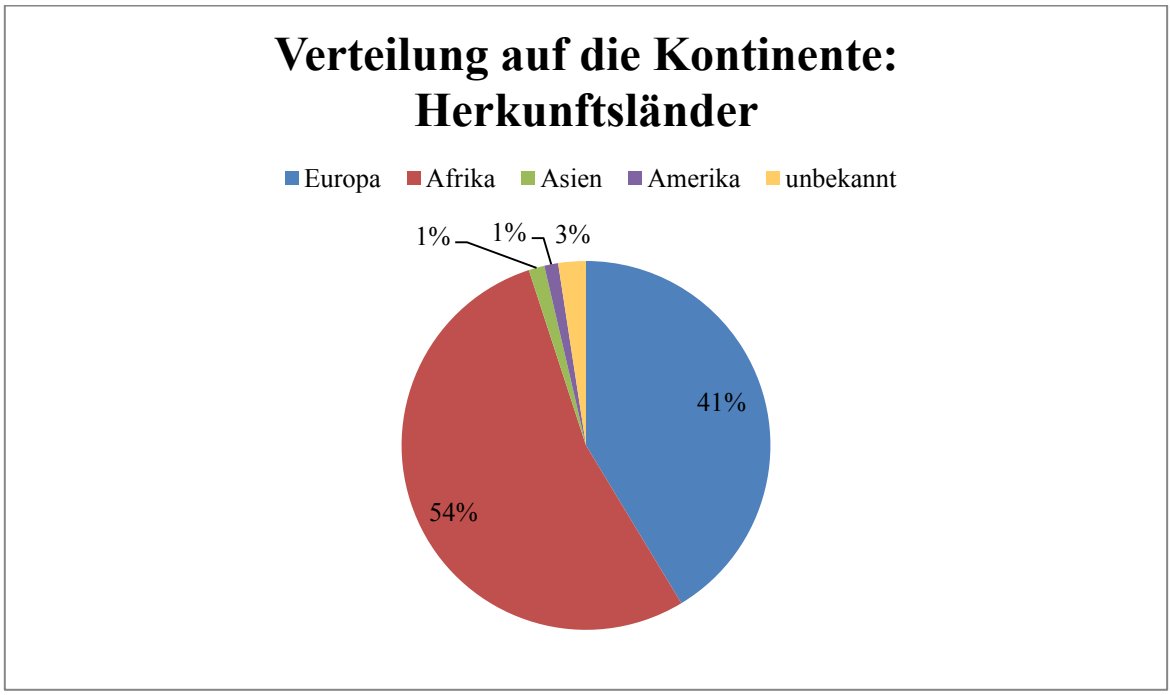


Abb. 8: Herkunftskontinente der Patienten (Sind Patienten in zwei Ländern aufgewachsen, wurde jedes Land jeweils zur Hälfte gezählt; die Türkei wurde zu Asien gezählt)

Betrachtet man bei diesen Patienten nur die Minderjährigen, so zeigen sich ähnliche Werte wie in der Gesamtpopulation. 37,2% der insgesamt 43 Kinder stammen aus Deutschland/Europa und 55,8% der Kinder aus Afrika. Allerdings ist bei 6 Kindern (13,9%), welche in Europa aufwuchsen, dokumentiert, dass die Eltern aus dem Infektionsland stammen. Das Infektionsland war in allen 6 Fällen in Afrika.

Mit 51% (n = 149) haben sich die meisten Patienten in ihrem Herkunftsland mit Malaria infiziert (Abb. 9). 129 Erkrankte steckten sich in einem anderen Land als ihrem Herkunftsland an.

Bei 14 Patienten bleibt es unklar, ob Infektions- und Herkunftsland übereinstimmen oder nicht. Dies liegt daran, dass entweder Herkunfts- bzw. Infektionsland nicht dokumentiert sind oder mehrere Länder bereist worden sind.

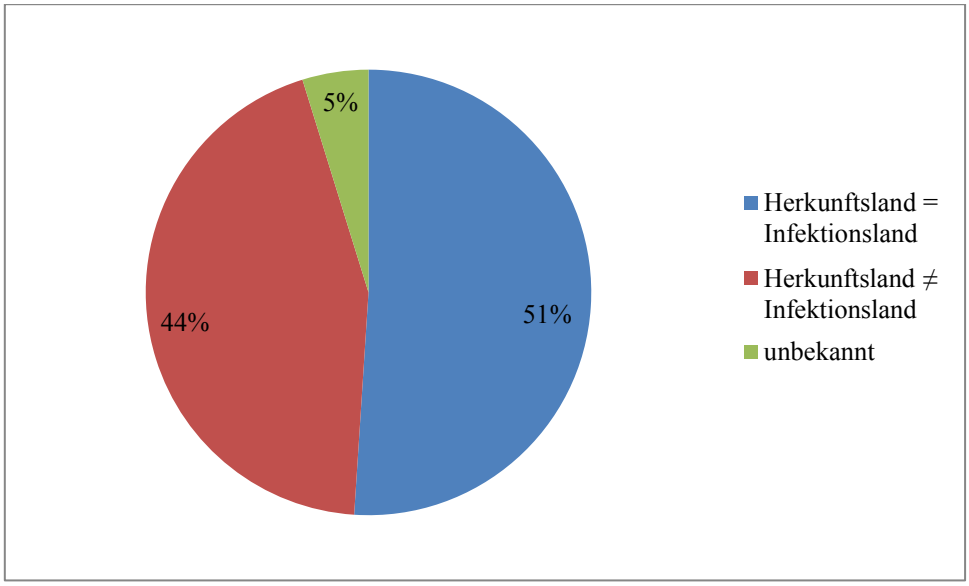


Abb. 9: Anteil der Patienten, deren Herkunftsland gleichzeitig das Infektionsland ist.

3.1.7 Prophylaxe

Angaben bezüglich der Expositionsprophylaxe u.a. mit Repellents oder mit Moskitonetzen existieren nur von 47,1% der Patienten (n=136). Von diesen Patienten gaben 90,4% (n=123) an keine Expositionsprophylaxe betrieben zu haben. Lediglich 9,6% (n=13) berichteten, sich durch solche Maßnahmen geschützt zu haben.

Bei der medikamentösen Malariaprophylaxe hingegen liegen bei 85,1% der Patienten (n=246) Daten vor. Von diesen Patienten nahmen 74,4% (n=183) keine Malariaprophylaxe ein, 15% (n=37) führten keine ausreichende medikamentöse Malariaprophylaxe durch und 10,6% (n=26) gaben an, diese korrekt durchgeführt zu haben.

26 der Patienten mit unzureichender medikamentöser Prophylaxe gaben an, die Einnahme nur unregelmäßig durchgeführt zu haben bzw. die Einnahme abgebrochen zu haben. Weitere 12 Patienten nahmen keine geeigneten Medikamente wie z.B. Chloroquin in Gebieten mit Resistenzen oder homöopathische Mittel. Ein Patient bekam in der Apotheke das Antidepressivum Doxepin anstelle von Doxycyclin. Eine später verstorbene Patientin gab zwar an eine Prophylaxe mit Mefloquin durchgeführt zu haben, eine Überprüfung im Berliner Institut für Toxikologie ergab jedoch, dass kein Mefloquinspiegel im Plasma messbar war.

Betrachtet man nun lediglich die Infektionen mit *P. falciparum* (Tabelle 6), stellt man im Chi-Quadrat Test fest, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der medikamentösen Prophylaxe besteht, χ^2 (1) = .399, p = .528

Kreuztabelle medikamentöse Malariaprophylaxe*Verlaufsform

			Verlaufsform	
			kompliziert	**unkompliziert**
Medikamentöse Malariaprophylaxe	**keine bzw. nicht ausreichende medikamentöse Malariaprophylaxe**	Anzahl	32	152
		Erwartete Anzahl	33,0	151,0
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	17,4 %	82,6 %
	ausreichende medikamentöse Malariaprophylaxe	Anzahl	4	13
		Erwartete Anzahl	3,0	14,0
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	23,5 %	76,5 %

Tabelle 6: Beziehung zwischen aufgetretenen Komplikationen und der Einnahme medikamentöser Malariaprophylaxe bei Patienten mit M. tropica.

Zwei von den drei verstorbenen Patienten hatten angegeben, keine medikamentöse Malariaprophylaxe eingenommen zu haben. Bei der dritten Person konnte wie beschrieben kein Mefloquin im Serum nachgewiesen werden.

3.1.8 Diagnostische Tests

Spezies

Die meisten Patienten (n=236) waren mit *P. falciparum* ohne eine Coinfektion mit einer anderen Plasmodien Spezies infiziert (Abb. 10). Darauf folgen Patienten mit *P. vivax* (n=27), *P. malariae* (n=10), *P. ovale* (n=8) und *P. knowlesi* (n=1), jeweils ohne Doppelinfektion.

5 Patienten litten unter einer Doppelinfektion mit *P. falciparum* und einer weiteren Plasmodienart. 3 Patienten hatten zusätzlich eine Infektion mit *P. ovale*, ein Patient war zusätzlich mit *P. vivax* und ein weiterer Patient zusätzlich mit *P. malariae* infiziert.

Bei 2 Patienten konnte die Plasmodienspezies aus der Dokumentation nicht eindeutig erfasst werden.

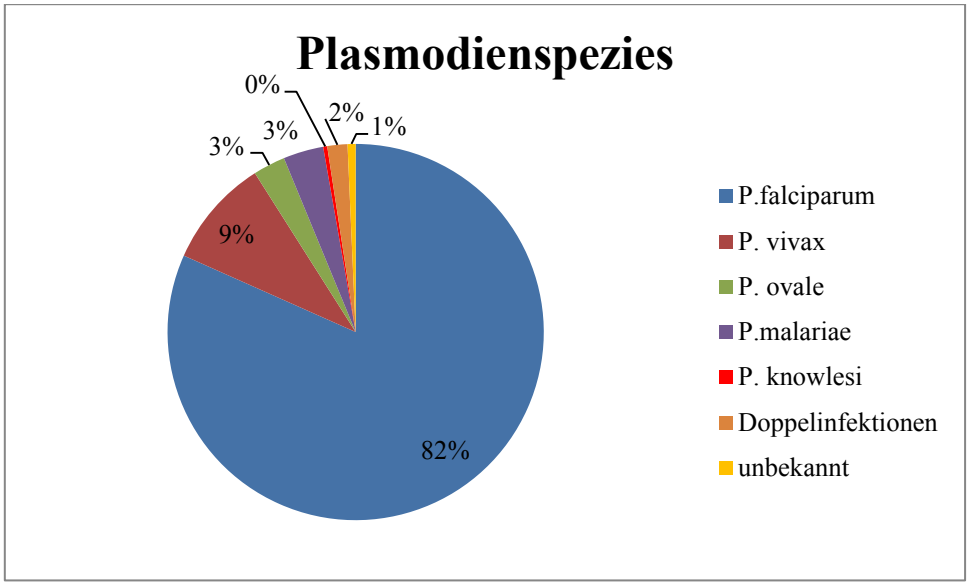


Abb. 10: Prozentuale Verteilung der Plasmodienarten innerhalb der Patientenpopulation

Dicker Tropfen / Ausstrich

Bei 97% der Fälle (n=280) stimmte die Diagnose der Mikroskopie mit der endgültig gestellten Diagnose überein. Bei insgesamt 9 Patienten gab es hier Diskrepanzen.

Hier konnte bei 7 Patienten die Diagnose mit einem Schnelltest gestellt werden, bei denen keine Parasiten in der Mikroskopie gesehen wurden. Bei drei dieser Fälle wurden serologische Tests durchgeführt mit positivem Ergebnis für das Vorliegen von Antikörpern gegen *P. falciparum*. Alle 7 Patienten waren mit *P. falciparum* infiziert.

Ein weiterer aus dem Togo stammender Patient hatte weder Fieber noch andere Symptome, die auf Malaria hinwiesen. Als er Blut spenden wollte, fiel eine positive PCR auf Malariaerreger auf. Auch Antikörper gegen *P. falciparum* konnten nachgewiesen werden. Mikroskopisch konnten bei ihm keine Erreger nachgewiesen werden. Sein letzter Aufenthalt in einem Malariagebiet war 3 Jahre her.

Der letzte Patient, bei dem die mikroskopische Diagnose nicht mit der endgültig gestellten Diagnose übereinstimmte, war eine deutsche Frau, die sich in Thailand aufhielt. Mikroskopisch wurde zunächst von einer *P. malariae* Infektion ausgegangen. Durch eine PCR Untersuchung zeigte sich schließlich eine Infektion mit *P. knowlesi*.

Größtenteils zeigten sich initial eher geringe Parasitämien. 78% der Population (n=225) hatten in der ersten mikroskopischen Untersuchung weniger als 2% der Erythrozyten befallen (Abb. 11). Weitere 27 Patienten hatten mindestens 2% Parasitämie, lagen aber noch unter 5%, zeigten diesbezüglich also noch keinen komplizierten Verlauf. In der ersten Untersuchung hatten 13% der Population mindestens 5% der Erythrozyten befallen. Die höchste Parasitämie war mit über 50%

angegeben. Die betroffene Patientin überlebte. 11 Patienten entwickelten nach der ersten mikroskopischen Untersuchung ihres Blutes später noch eine Steigerung ihrer Parasitämie. Zwei dieser Patienten verstarben.

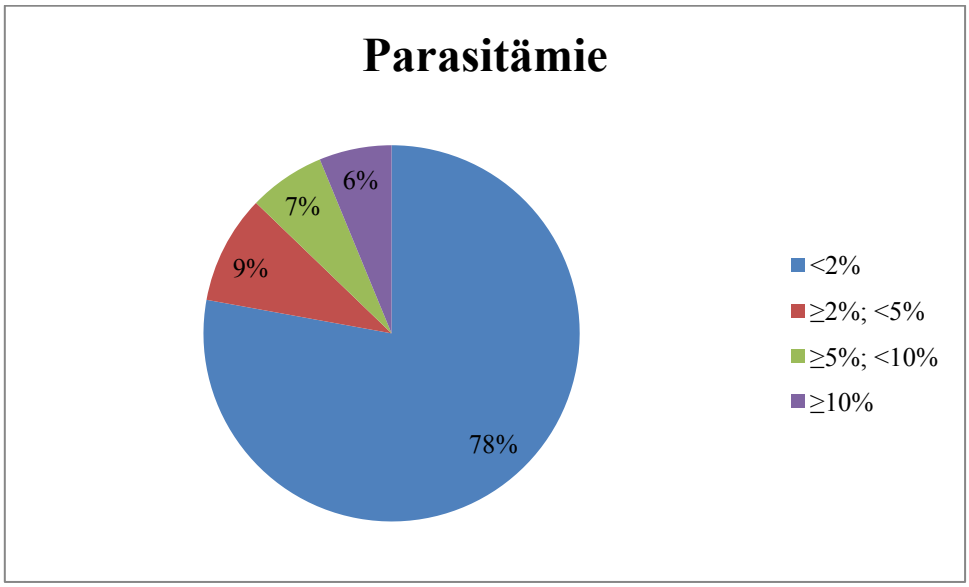


Abb. 11: Parasitämie bei der ersten mikroskopischen Blutuntersuchung.

Schnelltest

Bei den meisten Patienten (n=269) wurde unter anderem auch ein Schnelltest zur Diagnosesicherung hinzugezogen. In Düsseldorf wurde im Zeitraum von 1999-2013 in der Regel der BinaxNOW® Schnelltest angewendet. Dieser Test umfasste in seiner ersten Version neben einer Kontrollbande eine Bande für den Nachweis des *P. falciparum*-spezifischen histidinreichen Protein 2 (HRP-2). Später wurde eine weitere Bande hinzugefügt, um die Erfassung auch anderer Plasmodienspezies zu erlauben. Dabei handelt es sich um eine Aldolase („*Pan-plasmodial aldolase*"), die von allen humanpathogenen Plasmodienspezies einschließlich *P. falciparum* exprimiert wird. Die erste Bande (T1= HRP-2) erlaubt daher Infektionen mit *P. falciparum* darzustellen, wohingegen bei der zweiten Bande (T2 = *pan-plasmodial aldolase*) sowohl bei Infektionen durch *P. falciparum*, als auch durch andere Plasmodienspezies reagieren sollte. Im Falle einer Positivität aller drei Banden kann somit sowohl eine *P. falciparum* Monoinfektion als auch eine Mischinfektion von *P. falciparum* und einer anderen Plasmodienspezies vorliegen. Beim ausschließlicher Positivität der Kontroll- und der T2-Bande handelt es sich um eine Nicht-falciparum-Malaria.

Betrachtet man die durchgeführten Schnellteste, so fällt auf, dass bei 79 Patienten (30%) nur das Gesamtergebnis des Tests, jedoch keine Differenzierung zwischen den Banden dokumentiert ist. Ob es sich hierbei um andere Schnellteste handelte, welche nur eine Bande beinhalten, die

beispielsweise außerhalb der tropenmedizinischen Ambulanz durchgeführt wurden oder um eine mangelnde Dokumentation, lässt sich nicht mehr zurückverfolgen.

Die Sensitivität bezüglich der Diagnose Malaria, diagnostiziert durch eine positive T1- und /oder T2-Bande bzw. entsprechender Dokumentation einer Interpretation, lag hier bei 90,5%. Wenn hingegen nur *P. falciparum* betrachtet wird, so liegt die Sensitivität des Gesamt-Tests bei 99,1%.

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Banden, vorausgesetzt sie wurden differenziert, ergibt sich eine Sensitivität der T1 Bande für *P. falciparum* von 97,9%. Bei drei Patienten mit M. tropica war die T1 Bande negativ. Alle drei Patienten hatten mikroskopisch betrachtet zum gleichen Zeitpunkt nur Gametozyten im Blut. Eine dieser Patienten hatte eine Doppelinfektion mit *P. ovale* und eine positive T2 Bande. Die Sensitivität der T2 Bande für die anderen Plasmodienspezies liegt lediglich bei 56,4%.

Ein Patient mit M. tropica und einer Parasitämie von 5% hatte trotz negativer Kontrollbande die Banden T1 und T2 positiv. Alleinig dieser Schnelltest wäre eigentlich aufgrund der negativen Kontrollbande ungültig, wurde hier aber aufgrund der mikroskopischen Bestätigung als positiv in den Berechnungen berücksichtigt. Schließlich brachte der Test hier trotzdem einen relevanten Hinweis zur Malariadiagnose.

Bei einer Patientin war der Schnelltest schon positiv als die Mikroskopie noch negativ war. Erst eine spätere mikroskopische Untersuchung zeigte eine Infektion mit *P. falciparum* und einer Parasitämie von 1,5%.

Eine weitere Patientin wurde bereits in Tansania antherapiert. Als sie an Tag 4 ihrer Erkrankung im Uniklinikum Düsseldorf war, konnten sowohl im Ausstrich als auch im dicken Tropfen keine Parasiten mehr nachgewiesen werden. So war auch keine Spezies bekannt. Im Schnelltest war jedoch die T1 und die T2 Bande positiv, sodass die Patientin hier stationär mit Artemether und Lumefantrin weiter behandelt wurde.

PCR

Eine zusätzliche Diagnostik mittels PCR wurde bei 22 Patienten (7,6% der Gesamtpatienten) durchgeführt. Bei 3 Patienten war die PCR Untersuchung negativ, obwohl in der Mikroskopie Plasmodien gefunden wurden. Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass die PCR Untersuchung in diesen Fällen 2-5 Tage nach der mikroskopischen Parasitenfreiheit durchgeführt wurde.

Lediglich bei vier Patienten wurde eine genauere Speziesbestimmung durch die PCR dokumentiert. Bei drei Patienten konnte die mikroskopische Diagnose durch die PCR bestätigt werden (zweimal *P. falciparum* und einmal *P. ovale*). Eine weitere Patientin erhielt durch die mikroskopische

Untersuchung zunächst die Diagnose einer M. quartana. Durch die PCR Untersuchung konnte hier jedoch der erste Fall von *P. knowlesi* in Düsseldorf diagnostiziert werden.

3.1.9 Dauer von Symptombeginn bis zur Diagnose

In den Akten von insgesamt 247 Patienten ist dokumentiert, wie viele Tage von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung vergangen sind. In allen anderen Patientenakten wurden diesbezüglich keine oder nicht eindeutige Angaben gemacht.

Bei diesen 247 Patienten reicht die Datenlage jedoch nicht aus, um Aussagen darüber treffen zu können, wie viele Tage hierbei auf die Zeit zwischen Symptombeginn und dem ersten Arztkontakt bzw. zwischen diesem und der Diagnosestellung entfielen.

Insgesamt beträgt hier der Mittelwert 5,27 Tage von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung (Median: 3 Tage, Standardabweichung: 8,94). Lediglich 37 Patienten erhielten am Tag der ersten Symptome bereits die Malariadiagnose (Abb. 12). Die größte Zeitspanne betrug 3 Monate bei einer Patientin mit Malaria quartana und einer initialen Parasitämie von unter 0,01% Die Patientin stammte aus Ghana und ist erst zwei Monate vor ihrer Diagnosestellung nach Deutschland eingewandert.

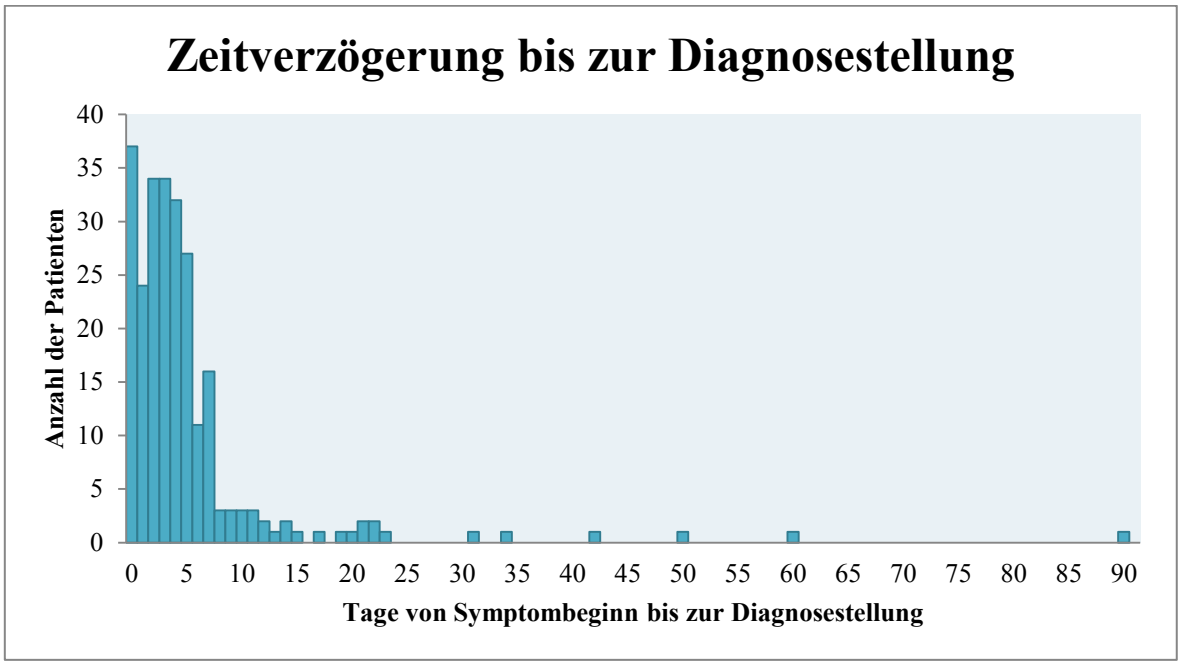


Abb. 12: Darstellung der Zeit, die bei den Patienten von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung vergangen ist.

Im Vergleich fällt auf, dass die Zeit zur Diagnosestellung bei Patienten, die eine Einfachinfektion mit *P. falciparum* haben (n=202, Mittelwert: 4,37 Tage, Median: 3 Tage, Standardabweichung: 6,903), durchschnittlich kürzer ist als eine Einfachinfektion mit einer anderen Plasmodienspezies (n=37, Mittelwert: 9,49 Tage, Median: 5 Tage, Standardabweichung: 15,345).

Bei näherer Betrachtung der Einfachinfektionen mit *P. falciparum* zeigt sich weiterhin, dass bei Patienten mit komplizierter Malaria bis zur Diagnosestellung mehr Zeit verstrich als in der Gruppe unkomplizierter Malariafälle. So liegt der Mittelwert bei Patienten mit Komplikationen bei 6,59 Tagen (n=43, Median: 4 Tage, Standardabweichung: 5,368) und bei Patienten ohne Komplikationen bei 3,77 Tagen (n=159, Median: 3 Tage, Standardabweichung: 5,368). Bei beiden Gruppen gab es Patienten, die schon am ersten Tag der Symptome die Diagnose erhielten. Bei Patienten mit Komplikationen beträgt die längste dokumentierte Zeit bis zur Diagnose 60 Tage, bei Patienten ohne Komplikationen 50 Tage.

Die drei verstorbenen Patienten hatten eine Zeitspanne von 1, 3 und 7 Tagen bis zur Diagnosestellung (Mittelwert: 3,67 Tage).

3.1.10 Koinfektionen

Neben der Malaria fanden sich bei 96 Patienten (33,2%) Hinweise auf Koinfektionen, welche durch direkte oder indirekte Nachweismethoden auffielen, bzw. dem Patienten bereits bekannt waren.

Am häufigsten war hier die Bilharziose mit 21 Patienten, welche zumindest Antikörper gegen den Parasiten entwickelten. Anhaltspunkte für andere Wurminfektionen fanden sich bei 13 Patienten. 10 Patienten erkrankten im selben Zeitraum an einem Harnwegsinfekt. Weiterhin zeigten mehrere Patienten virale Erkrankungen. 16 Patienten waren mit Hepatitisviren infiziert, 8 Patienten hatten HIV und bei weiteren 8 Patienten fanden sich über die Serologie oder den Schnelltest Hinweise für ein akutes Dengue Fieber. Insgesamt fanden sich auch weitere Infektionen mit Parasiten, Pilzen, Bakterien und Viren, welche zahlenmäßig jedoch geringer ausfielen.

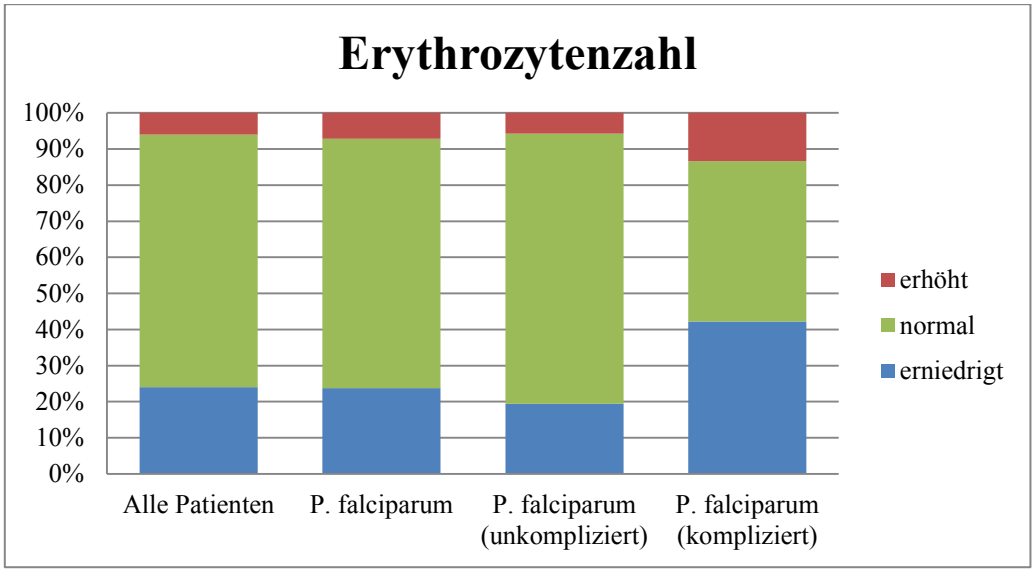
Patienten mit einer komplizierten Malaria zeigten in 38,3% Hinweise auf Koinfektionen (n = 18). Von den drei verstorbenen Patienten zeigte lediglich ein Patient eine Koinfektion. Im Rahmen einer Bronchoskopie wurden bei ihm Klebsiellen, *Enterobacter* und *Candida albicans* nachgewiesen.

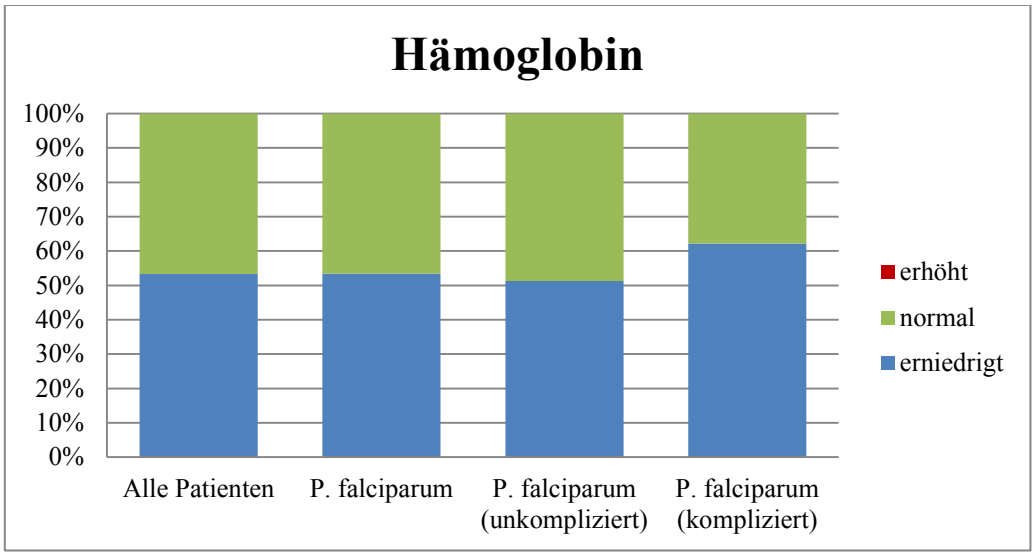
3.1.11 Laborergebnisse

Die einzelnen Blutwerte wurden unterteilt, ob sie im Referenzbereich, darüber oder darunter lagen. Eine genauere Darstellung war nicht möglich, da sich die Referenzwerte nicht immer glichen. Teilweise waren die Referenzwerte je nach Alter oder Geschlecht unterschiedlich, teilweise wurde nach einiger Zeit im Zentrallabor ein neuer Test mit anderen Referenzwerten etabliert. Zusätzlich stammten einige Werte aus externen Laboren mit anderen Referenzwerten. Es wurden jeweils die ersten Blutergebnisse zu Beginn der Konsultation bewertet.

Erythrozyten

Betrachtet man die gesamte Studienpopulation, so fällt auf, dass eine Anämie recht häufig vorkommt. So ist die Erythrozytenzahl bei 24% (n=68), das Hämoglobin bei 53,4% (n=151) und der Hämatokrit bei 55,8% (n=158) der Patienten unter dem jeweiligen Referenzbereich. Vergleicht man nun bei den Patienten, welche mit *P. falciparum* infiziert waren, die o.g. Werte, so haben Patienten mit einer komplizierten Malaria etwas häufiger erniedrigte Werte. Dieser Unterschied fällt besonders bei der Erythrozytenzahl und bei dem Hämatokrit auf. Obwohl der Hämoglobinwert als einziger in die Definition der komplizierten Malaria eingeht, ist hier der Unterschied geringer (Abb. 13). Mithilfe eines Chi-Quadrat Tests wurde nun bei Patienten mit einer komplizierten und bei Patienten mit einer unkomplizierten Malaria tropica verglichen, wie viele Patienten erniedrigte Werte und wie viele Patienten normale oder erhöhte Werte hatten. Ein signifikanter Zusammenhang konnte hier bei der Erythrozytenzahl (χ^2 (1) = 10.51, p = .001) und bei dem Hämatokrit (χ^2 (1) = 4.54, p = .033) gezeigt werden. Der Zusammenhang beim Hämoglobin ist hingegen nicht signifikant, χ^2 (1) = 1.74, p = .187.





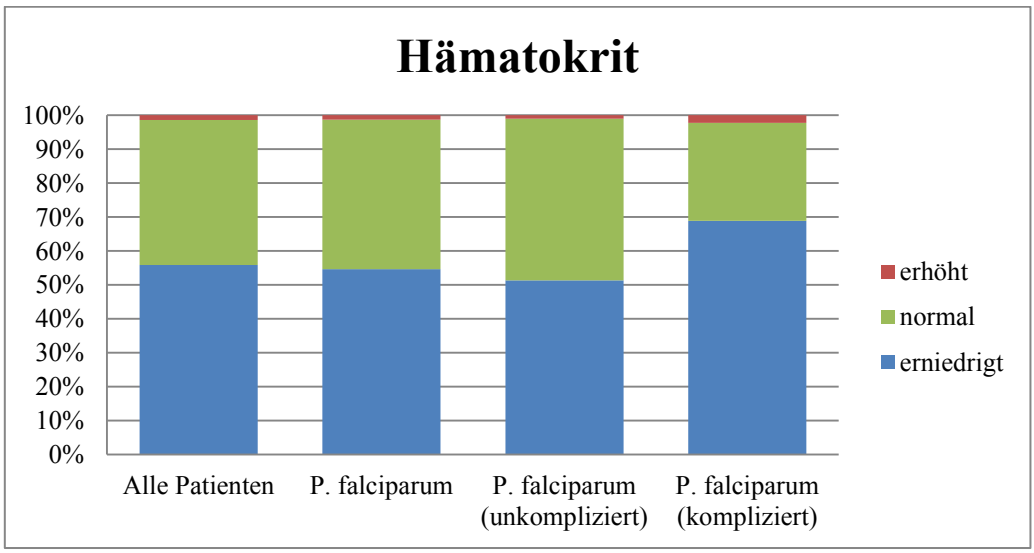


Abb. 13: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Erythrozyten-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen.

Auch die einzelnen Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC) wurden ausgewertet. Bei den meisten Patienten waren diese Indizes im Normbereich (MCV: 63,6%, MCH: 70,6%, MCHC, 91,4%). Nicht wenige Patienten wiesen jedoch erniedrigte Werte auf (MCV: 34,6%, MCH: 28,3%, MCHC: 7,5), erhöhte Werte fanden sich lediglich bei vereinzelten Patienten.

Weiterhin wurden auch die Erythrozytenindizes von allen Patienten und von Patienten mit *P. falciparum* dargestellt mit Aufteilung in unkomplizierte und komplizierte M. tropica (Abb. 14). Diese vier Gruppen zeigen beim MCHC fast identische prozentuale Werte. Beim MCV und MCH hingegen wird in der Abbildung deutlich, dass Patienten mit einer komplizierten *P. falciparum* Infektion im Vergleich zu Patienten mit einer unkomplizierten *P. falciparum* Infektion häufiger erniedrigte Werte aufwiesen. Zur Überprüfung wurde hier ein Chi-Quadrat Test durchgeführt, bei dem die komplizierten und die unkomplizierten Fälle, sowie die Patienten mit erniedrigten und normalen bzw. erhöhten Werten in einer Vierfeldertafel aufgetragen wurden. Diese Zusammenhänge erwiesen sich jedoch als nicht signifikant (MCV: χ^2 (1) = .791, p = .374; MCH: χ^2 (1) = .689, p = .406).

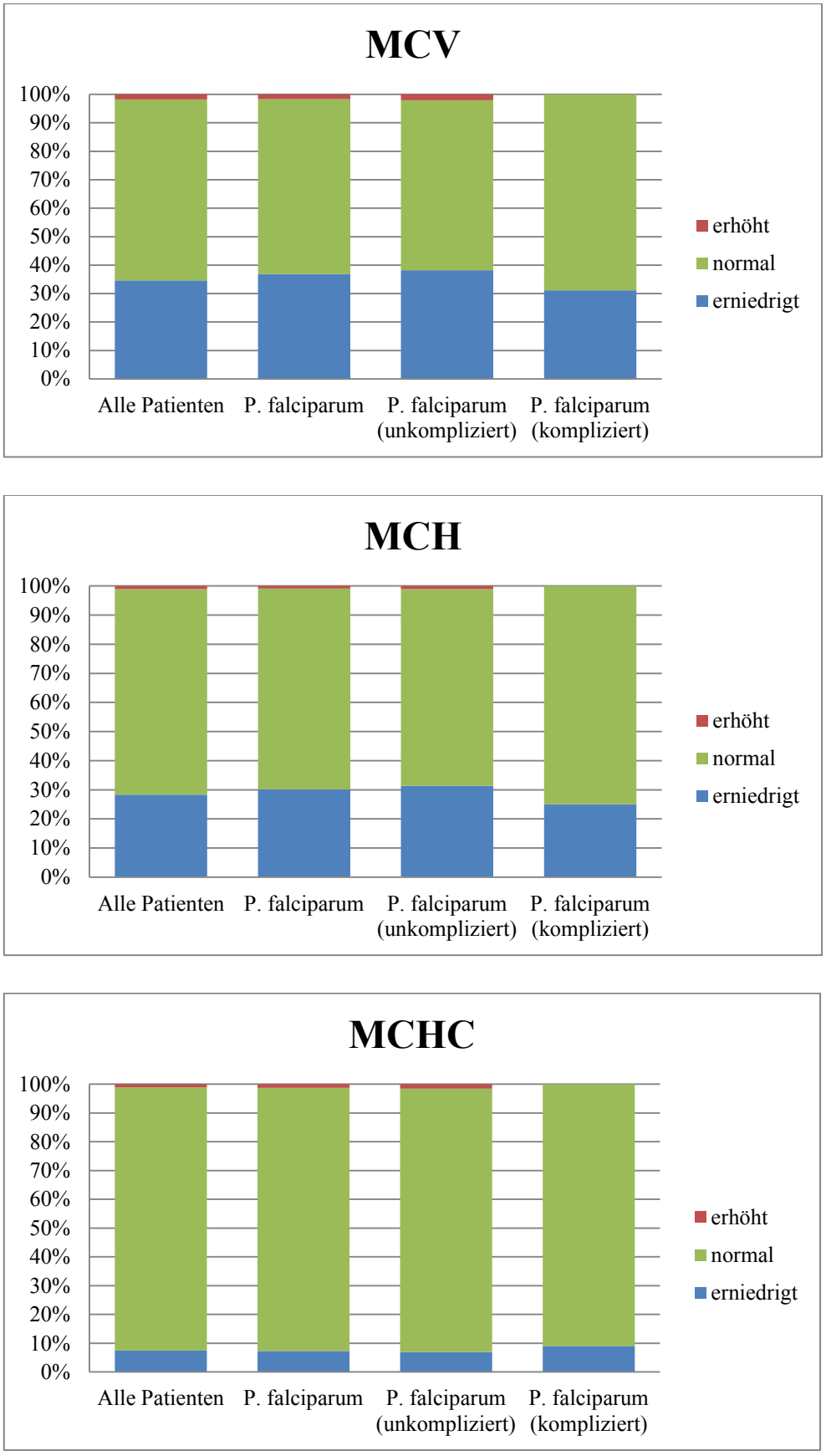


Abb. 14: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Erythrozytenindizes in verschiedenen Patientenpopulationen

Auch die Erythrozytenverteilungsbreite (EVB) wurde analysiert. Hier zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen (Abb.15). Insgesamt wiesen hier die meisten Patienten (73,1%) Werte im Normbereich auf. Bei 26,5% der Patienten waren die Werte erhöht und lediglich ein Patient (0,4%) hatte eine Erythrozytenverteilungsbreite unter dem Normbereich.

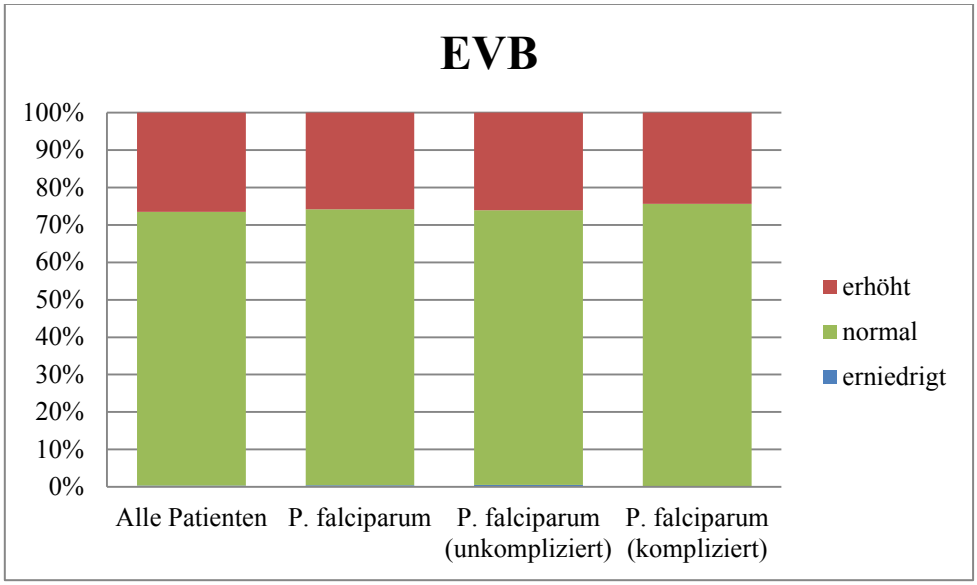


Abb. 15: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter EVB-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Leukozyten

Ein Großteil der Malaria Patienten hatte Leukozyten im Normbereich (74,6%), einige Patienten hatten hier erniedrigte Werte (23,7%) und nur 5 Patienten hatten erhöhte Werte (1,8%). Beim Vergleich von verschiedenen Patientengruppen fiel auf, dass Patienten mit einer komplizierten Malaria seltener zu niedrige Leukozyten aufwiesen als Patienten mit einer unkomplizierten *P. falciparum* Infektion (Abb. 16). Im 2x2 Chi-Quadrat Test konnte hier jedoch kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden, χ^2 (1) = 3.093, p = .079

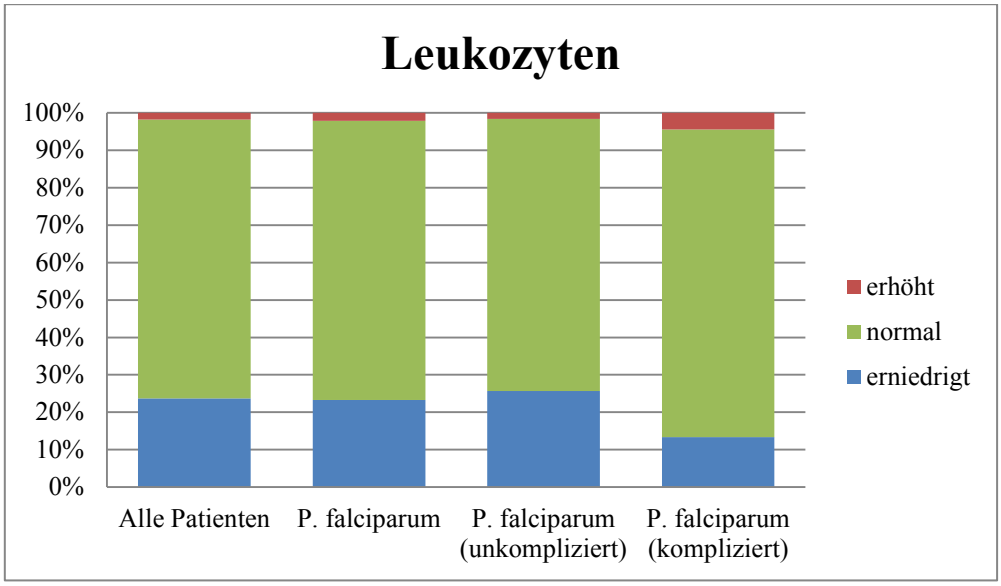
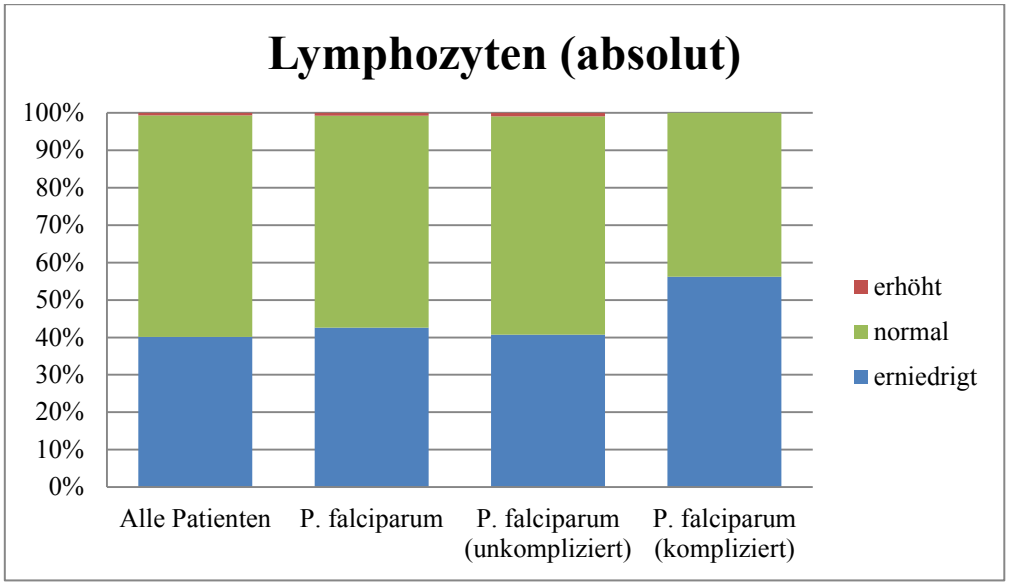


Abb. 16: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Leukozyten-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Bei den meisten Patienten fand zusätzlich noch eine Differenzierung der Leukozyten statt, sodass auch die einzelnen Zellreihen analysiert werden konnten.

Die Lymphozyten waren absolut gesehen meist im Normbereich (59,2%), nur ein Patient (0,6%) hatte hier einen erhöhten Wert, der Rest der Patienten (40,1%) hatte erniedrigte Werte. Wurde allerdings der prozentuale Anteil der Lymphozyten betrachtet, so hatte hier ein Großteil der Patienten (54%) erniedrigte Werte. Im Gegensatz zu den absoluten Werten hatten bei den prozentualen Werten 12,8%, also deutlich mehr Patienten erhöhte Lymphozyten. Weitere 33,2% hatten den prozentualen Anteil der Lymphozyten im Normbereich. Im Vergleich von komplizierter und unkomplizierter M. tropica fällt auf, dass Patienten mit einer komplizierten Malaria häufiger zu niedrige Lymphozyten, sowohl absolut als auch prozentual, aufwiesen. Weiterhin zeigte kein Patient mit einer komplizierten Malaria erhöhte absolute oder prozentuale Lymphozytenwerte (Abb. 17). Um die Häufung zu niedriger Lymphozyten bei komplizierten Verläufen einordnen zu können, wurde auch hier ein Chi-Quadrat Test durchgeführt. In einer Vierfeldertafel wurden die Patienten nach kompliziertem und unkompliziertem Verlauf sowie nach erniedrigten und normalen bzw. erhöhten Lymphozytenwerten aufgeteilt. Ein signifikanter Unterschied war hier bei dem prozentualen Anteil der Lymphozyten an den Gesamtleukozyten gefunden, χ^2 (1) = 9.905, p = .002. Der Unterschied bei den absoluten Lymphozytenzahlen ist hingegen nicht signifikant, χ^2 (1) = 1.384, p = .239.



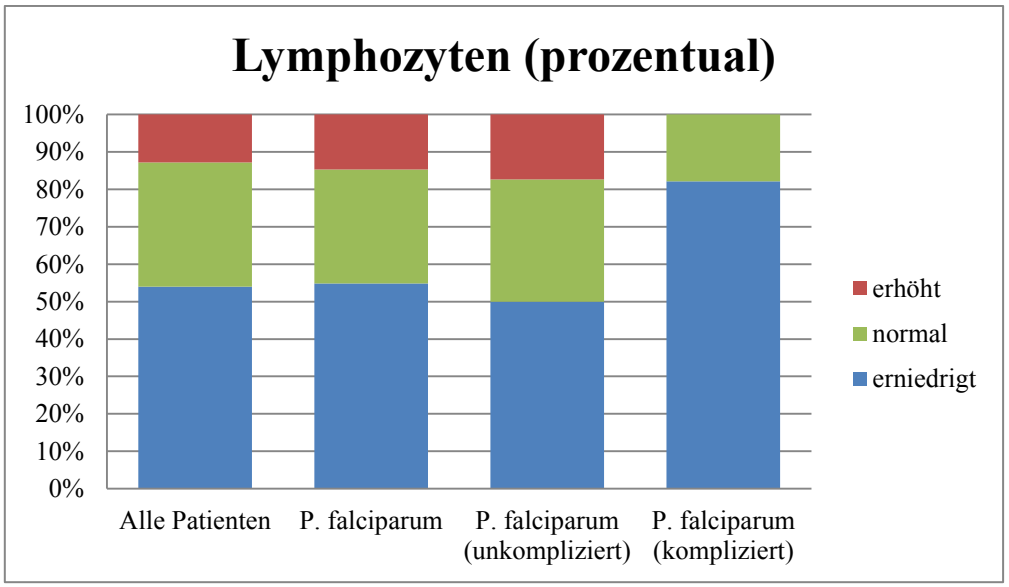
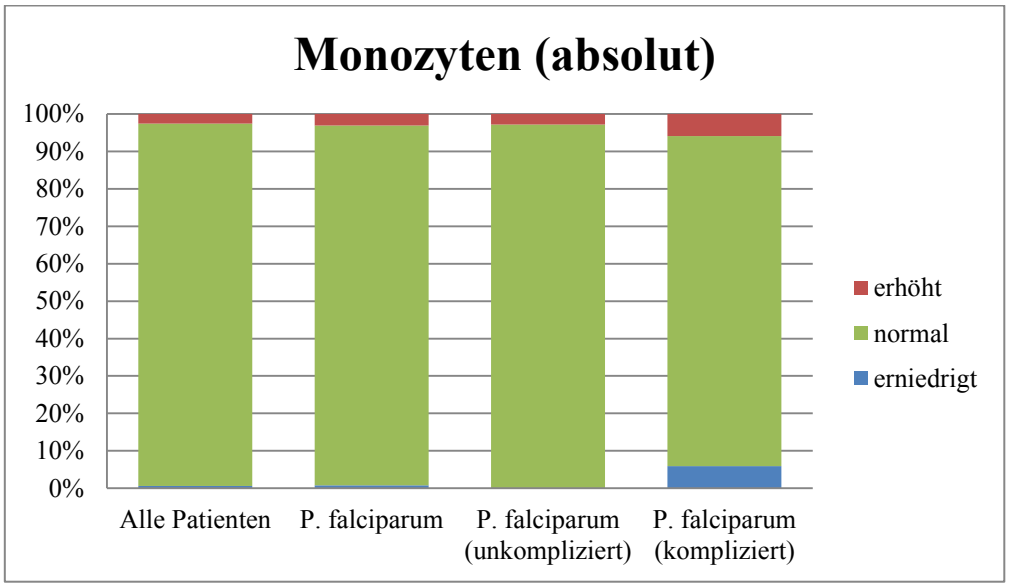


Abb. 17: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Lymphozyten-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Die Monozyten waren absolut betrachtet bei den meisten Patienten (96,8%) im Normbereich. Der prozentuale Anteil der Monozyten an den Gesamtleukozyten war größtenteils auch im Normbereich (56,5%), jedoch auch recht häufig erhöht (42,2%). In den einzelnen Patientengruppen zeigt sich eine sehr ähnliche Aufteilung der absoluten Monozytenwerte. Wird hingegen der prozentuale Anteil der Monozyten betrachtet, so fällt auf, dass Patienten mit einer komplizierten Malaria seltener erhöhte Monozyten aufweisen als Patienten mit einer unkomplizierten M. tropica (Abb. 18). Im Chi-Quadrat Test wurden die Patienten mit einer komplizierten Malaria und solche mit einer unkomplizierten M. tropica diesbezüglich miteinander verglichen, wobei die erhöhten Werte den normalen und erniedrigten Werten gegenübergestellt wurden. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden, χ^2 (1) = 6.564, p = .010.



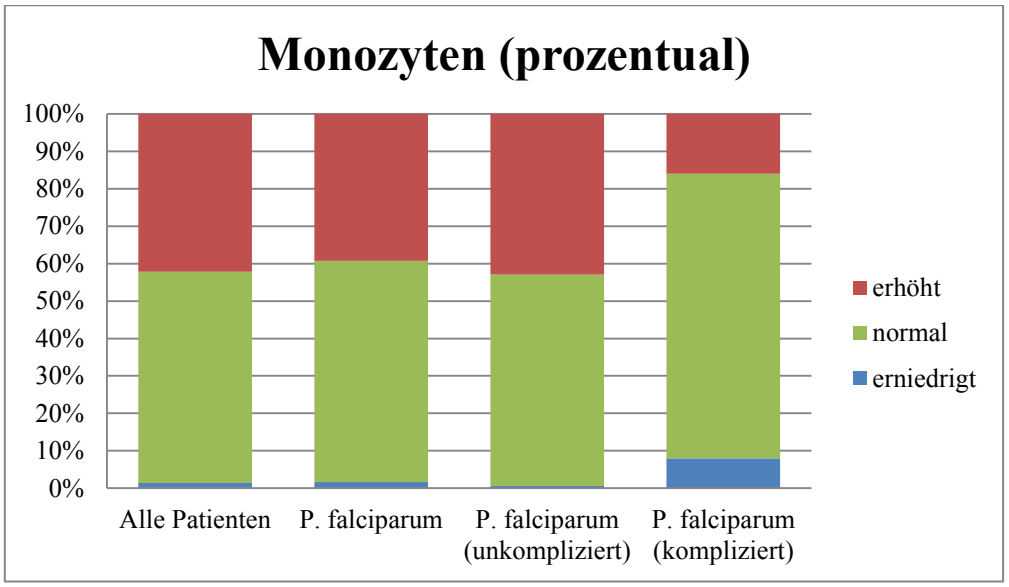


Abb. 18: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Monozyten-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Die absoluten Werte der neutrophilen Granulozyten waren größtenteils im Normbereich (80,4%), seltener erniedrigt (18,4%) und noch seltener mit nur zwei Patienten (1,3%) erhöht. Bei Betrachtung des prozentualen Anteils der neutrophilen Granulozyten an der Gesamtleukozytenzahl zeigt sich hier eine gleichmäßigere Verteilung. So hatten 28,3% erniedrigte Werte, 44,7% Werte im Normbereich und 27% erhöhte Werte. Im Vergleich von Patienten mit komplizierter und unkomplizierter M. tropica zeigten sich auch hier einige Unterschiede. So hatte nicht ein Patient mit einer komplizierten Malaria zu niedrige absolute neutrophile Granulozyten, im Gegensatz zu 22 Patienten (19,5%) mit unkomplizierter *P. falciparum* Infektion. Ein ähnliches Bild zeigt sich

auch bei dem prozentualen Anteil an neutrophilen Granulozyten. Auch hier zeigen lediglich 2 Patienten mit einer komplizierten Malaria (7,1%) erniedrigte Werte. Weitaus größer ist jedoch der Unterschied von erhöhten neutrophilen Granulozyten (prozentualer Anteil). So hatten 24,4% (n=38) Patienten mit unkomplizierter M. tropica und 57,1% (n=16) Patienten mit komplizierter M. tropica erhöhte Werte (Abb. 19). Im 2x2 Chi-Quadrat Test stellt sich diese Häufung von erhöhten neutrophilen Granulozyten bei komplizierten Fällen als hochsignifikant dar, χ^2 (1) = 12.305, p < .001.

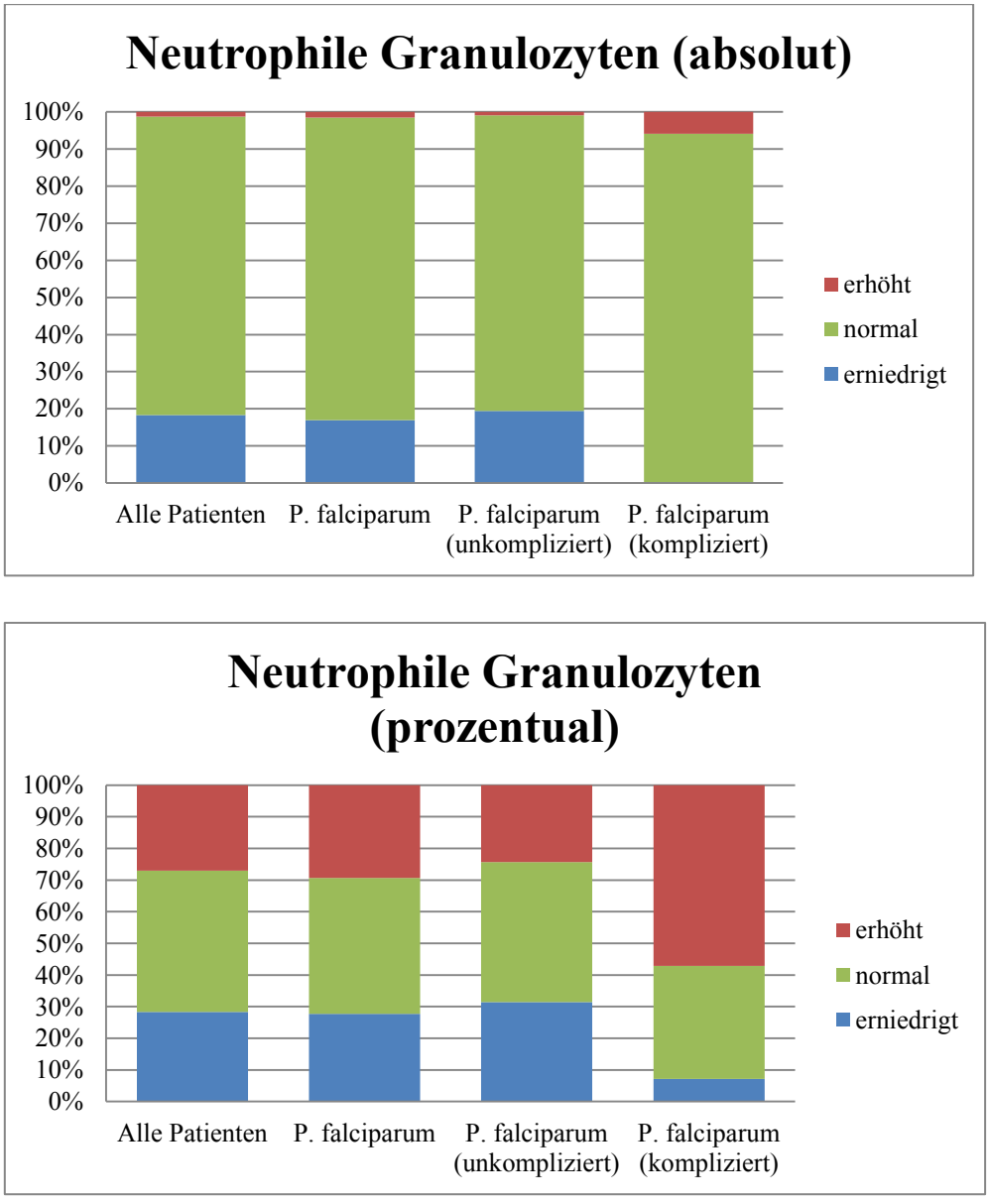
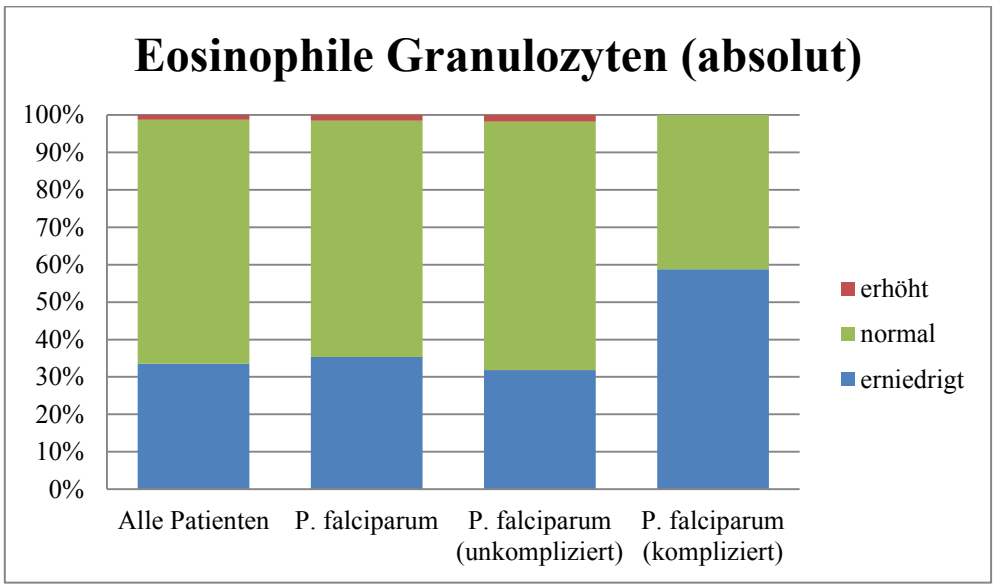


Abb. 19: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Werte von neutrophilen Granulozyten in verschiedenen Patientenpopulationen

Eosinophile Granulozyten waren bei den Patienten insgesamt häufig zu niedrig. Dies zeigt sich insbesondere an den prozentualen Anteilen der eosinophilen Granulozyten an den

Gesamtleukozyten. Hier hatten 65,9% der Patienten erniedrigte Werte. Bei den absoluten Werten hatten lediglich 33,5% zu niedrige eosinophile Granulozyten. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass bei einigen Laboren die Normwerte bei null begannen, die eosinophilen Granulozyten also nie zu niedrig sein konnten. Bei näherer Betrachtung der absoluten Zahlen, fällt auf, dass Patienten mit einer komplizierten Malaria häufiger zu niedrige eosinophile Granulozyten hatten als Patienten mit einer unkomplizierten *P. falciparum* Infektion (Abb. 20). Der Vergleich von erhöhten bzw. normalen eosinophilen Granulozyten mit erniedrigten absoluten eosinophilen Granulozyten bei Patienten mit komplizierter und unkomplizierter M. tropica zeigte im 2x2 Chi-Quadrat Test einen signifikanten Zusammenhang, χ^2 (1) = 4.699, p = .030.



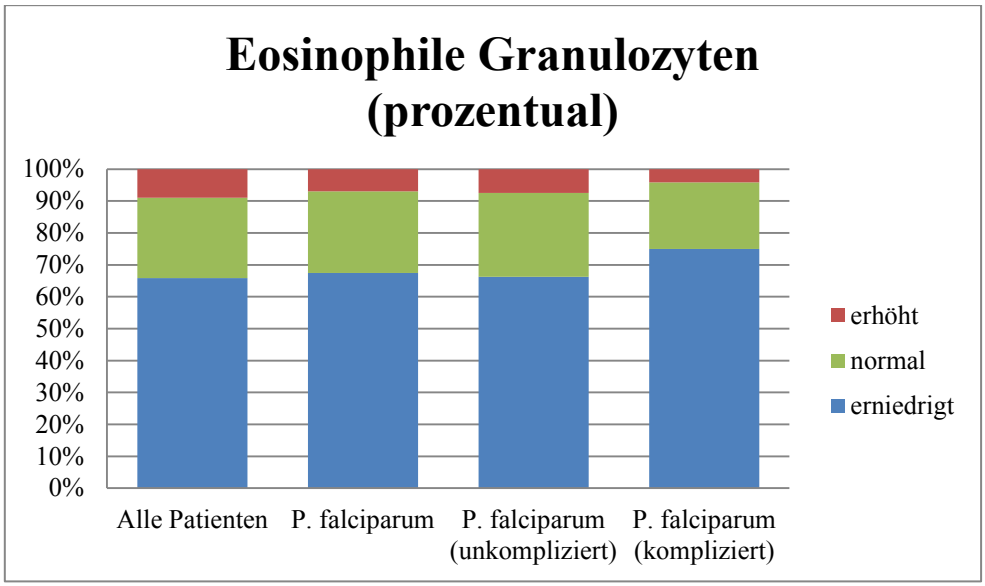


Abb. 20: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Werte eosinophiler Granulozyten in verschiedenen Patientenpopulationen

Die basophilen Granulozyten (absolut) waren bei fast allen Patienten (98,1%) im Normbereich. Lediglich 3 Patienten zeigten hier erhöhte Werte (1,9%). Auch bei Betrachtung der relativen Werte hatte der Großteil der Patienten (86,1%) Werte im Normbereich und nur 13,9% erhöhte Werte. Diese prozentualen Verteilungen sind in den verschiedenen Patientengruppen, also Patienten mit M. tropica und bei diesen zusätzlich aufgeteilt in komplizierten und unkomplizierten Verlauf, ähnlich (Abb. 21)

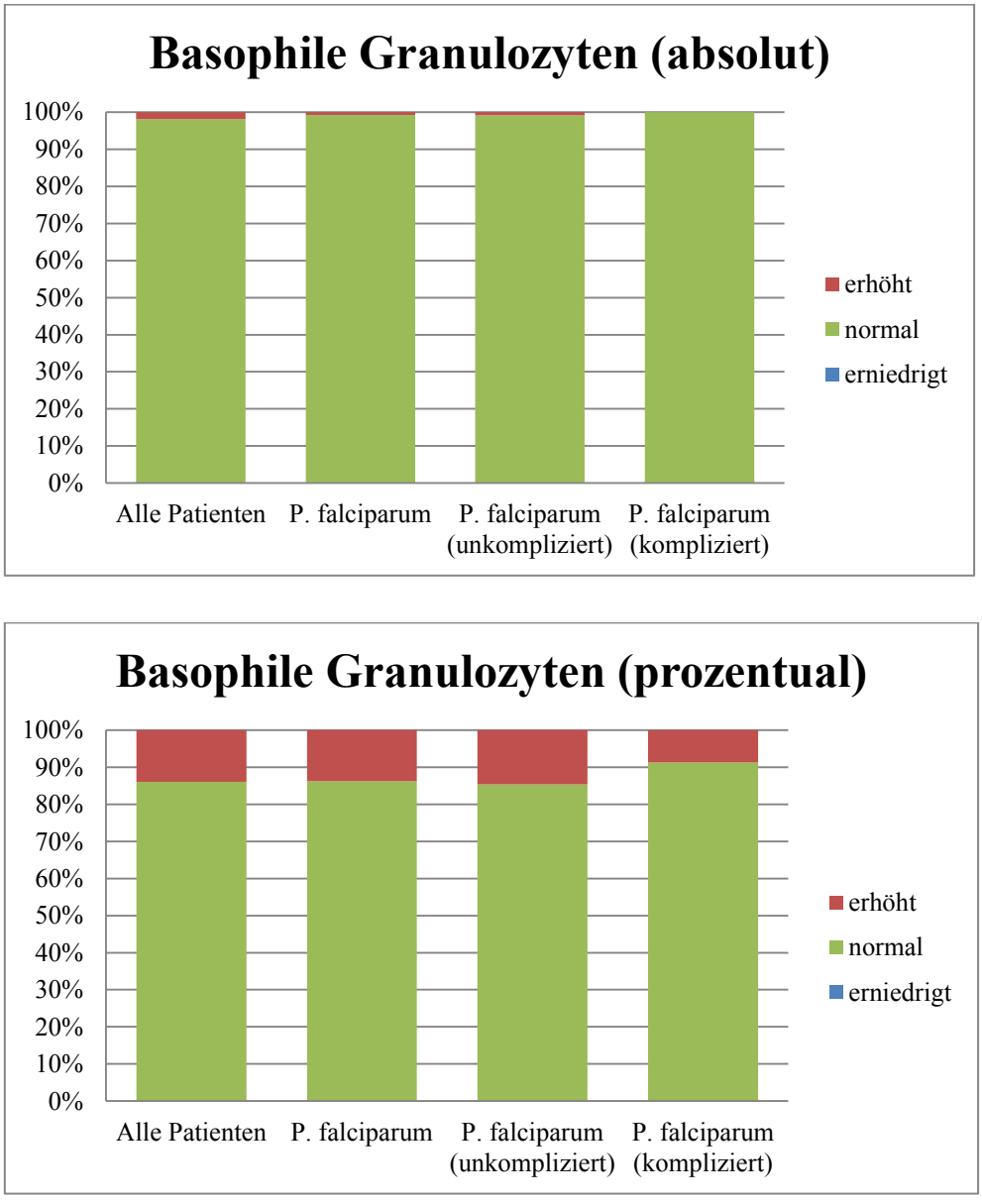


Abb. 21: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Werte von basophilen Granulozyten in verschiedenen Patientenpopulationen

Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl war bei den Malariapatienten meist unter dem Normbereich (76,7%). 21,9% der Patienten hatten Werte im Normbereich und lediglich 1,4% hatten erhöhte Thrombozytenwerte. Bei Patienten mit einer komplizierten Malaria fällt auf, dass diese fast immer (7,8%) zu niedrige Thrombozyten aufwiesen (Abb. 22). Um die Häufung von zu niedrigen Thrombozytenzahlen bei komplizierten Verläufen zu verifizieren wurde der Chi-Quadrat Test durchgeführt. Hier wurden die komplizierten mit den unkomplizierten M. tropica Fällen sowie die Thrombozytenwerte im oder über dem Normbereich mit den Thrombozytenwerten unter dem Normbereich verglichen. Der Zusammenhang stellte sich als hochsignifikant dar, χ^2 (1) = 14.989, p < .001.

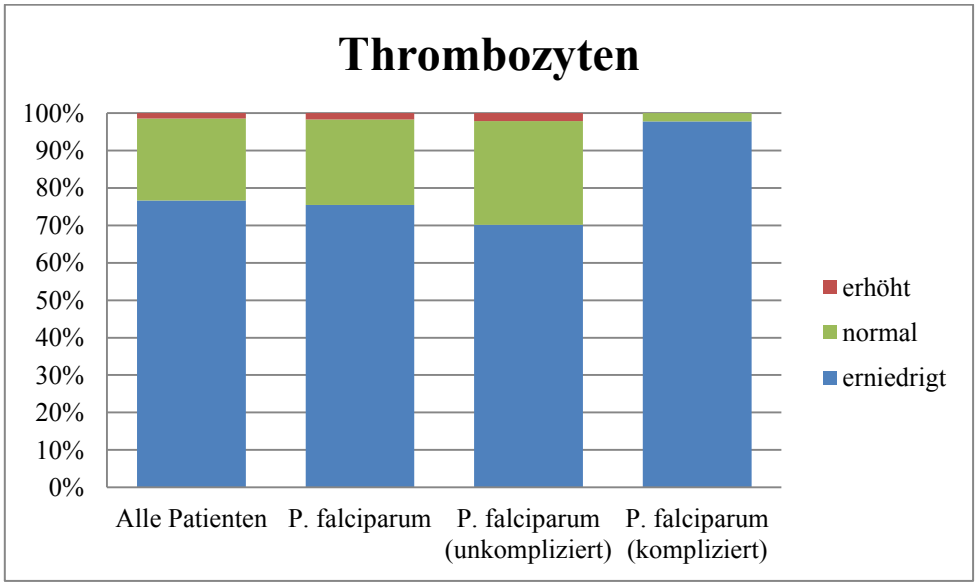


Abb. 22: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Thrombozyten-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Auch das mittlere Thrombozytenvolumen (MTV) wurde untersucht. Hier hatte kein Patient ein Volumen unter dem Normbereich. Bei 52,2% der Patienten war das mittlere Thrombozytenvolumen im Normbereich, bei 47,8% war es erhöht. Patienten mit einer komplizierten Malaria zeigten auffällig häufig zu hohe Werte (Abb. 23). Dieser Zusammenhang wurde im Chi-Quadrat Test überprüft. In einer Vierfeldertafel wurden die MTV Werte von Patienten mit einer komplizierten Malaria den Patienten mit einer unkomplizierten M. tropica gegenübergestellt. Dieser Zusammenhang war im Chi-Quadrat jedoch nicht signifikant, χ^2 (1) = 3.362, p = .067.

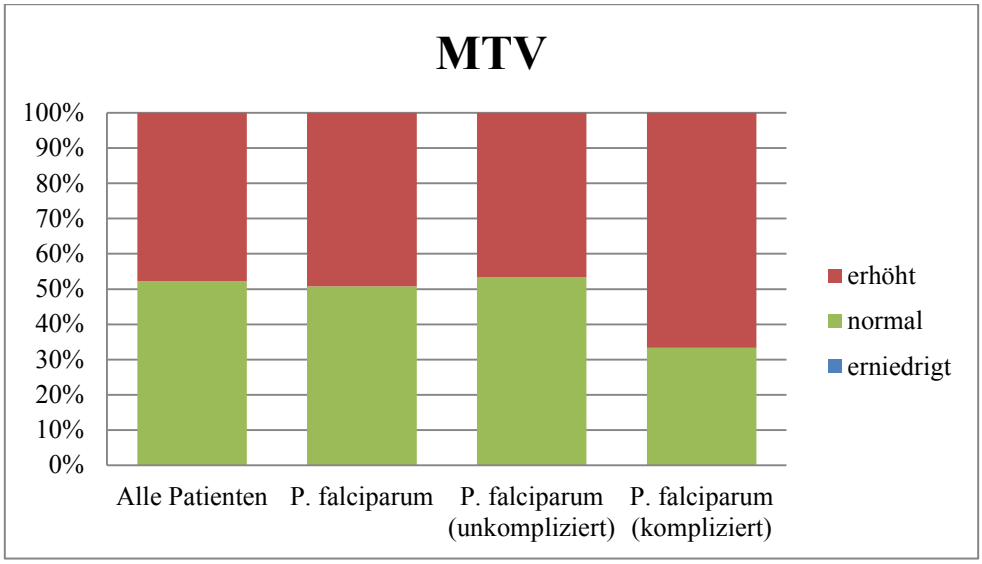


Abb. 23: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter MTV-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Blutsenkungsgeschwindigkeit

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) war in Abhängigkeit vom Alter und vom Geschlecht der Patienten bei den meisten Patienten erhöht (61,3%). Die anderen Patienten hatten Werte im Normbereich (32,0%) oder zu niedrige Werte (6,7%). Patienten mit einer komplizierten Malaria scheinen auf den ersten Blick häufiger normale Werte aufzuweisen, als die anderen Patienten (Abb. 24). Da jedoch bei lediglich 75 Erkrankten die BSG bestimmt wurde und hiervon nur 4 Erkrankte eine komplizierte Malaria aufwiesen, lässt sich hier keine Aussage über die Signifikanz dieses Phänomens machen.

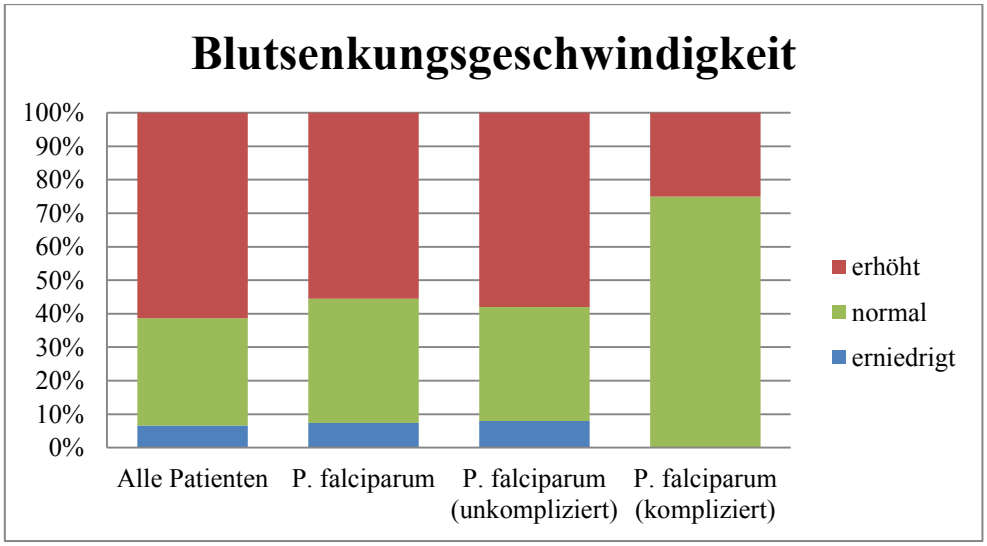


Abb. 24: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter BSG-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) war bei fast allen Patienten erhöht (94,4%) die anderen Patienten hatten Werte im Normbereich. Bei den Patienten mit einer komplizierten Malaria hatten ausnahmslos alle erhöhte CRP-Werte (Abb. 25). Die Häufung von erhöhten CRP Werten lässt sich im Chi-Quadrat Test jedoch nicht überprüfen, da die erwartete Häufigkeit von Erkrankten mit komplizierter Malaria und normalen CRP-Werten unter fünf liegt. Somit sind die Anforderungen an den Chi-Quadrat Test nicht erfüllt.

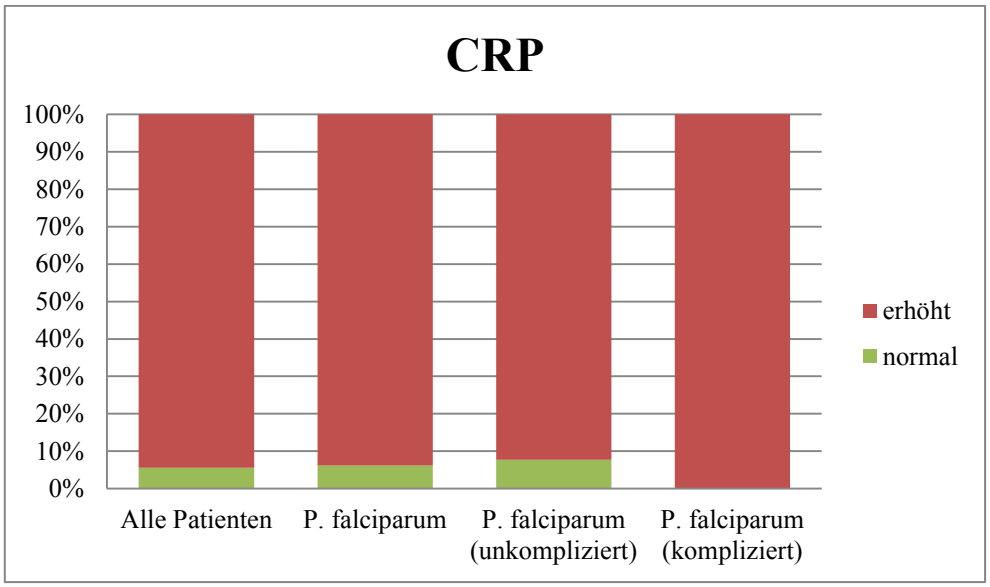


Abb. 25: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter CRP-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Kreatinin

Zur Diagnostik einer Nierenfunktionseinschränkung wurde bei den meisten Patienten der Kreatinin-Wert bestimmt. Wenn dieser im Verlauf stark ansteigt oder einen Wert von über 2,5mg/dl überschreitet, so reicht dies aus, um einen komplizierten Verlauf der Malaria zu diagnostizieren. Der Großteil der Patienten hatte zwar einen Wert im Normbereich (66,5%), jedoch war ein erhöhter Kreatinin-Wert auch nicht selten (30,9%). Weiterhin fällt auf, dass Patienten mit einer komplizierten M. tropica häufiger zu hohe Kreatinin-Werte haben im Vergleich zu Patienten mit einer unkomplizierten Malaria (Abb. 26). Dies wurde in einer Vierfeldertafel demonstriert. Hier wurden die Kreatinin-Werte von Erkrankten mit einer unkomplizierten sowie mit einer unkomplizierten Malaria verglichen. Die Kreatinin-Werte wurden in erhöht und in normal bzw. erniedrigt unterteilt. Im daraufhin durchgeführten Chi-Quadrat Test erwies sich dieser Zusammenhang als signifikant, χ^2 (1) = 5.211, p = .022.

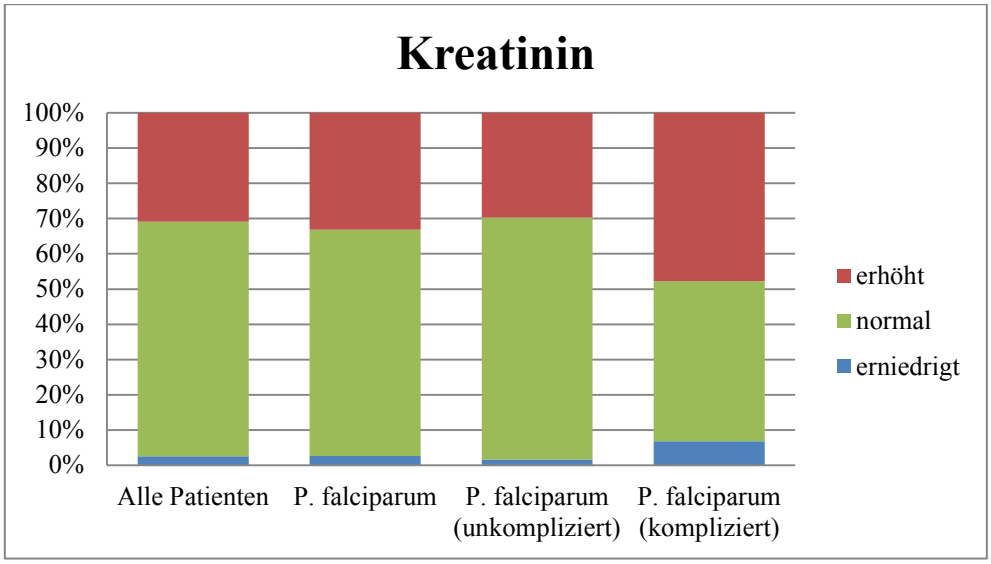


Abb. 26: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Kreatinin-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Creatinkinase

Die Creatinkinase (CK) wurde bei 63% der Patienten bestimmt. Bei 79,1% der Patienten war der CK-Wert im Normbereich, 20,9% hatten erhöhte Werte. Patienten mit einer komplizierten Malaria hatten mit 34,4% öfter erhöhte Werte (Abb. 27). Auch hier wurde ein 2x2 Chi-Quadrat Test durchgeführt, indem die CK-Werte bei Patienten mit komplizierter und unkomplizierter M. tropica miteinander verglichen wurden. Die Häufung von erhöhten CK-Werten bei komplizierten M. tropica Fällen konnte im Chi-Quadrat Test jedoch nur als grenzwertig signifikant gezeigt werden, χ^2 (1) = 3.825, p = .050.

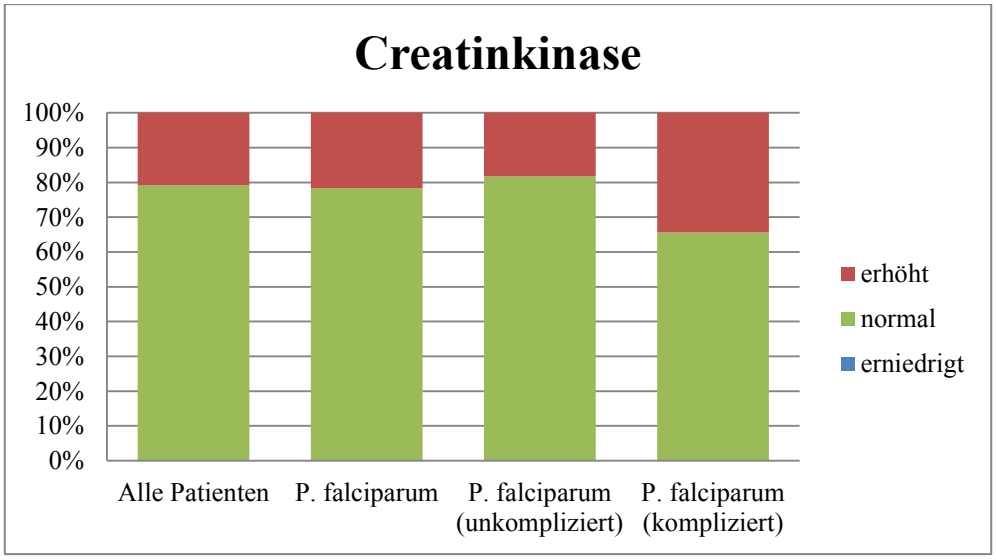


Abb. 27: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter CK-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Lactatdehydrogenase

Die Laktatdehydrogenase (LDH) war bei den meisten Patienten erhöht (72,2%). Der restliche Anteil hatte Werte im Normbereich. Erkrankte, welche einen komplizierten Verlauf zeigten, hatten mit 88,9% häufiger erhöhte LDH-Werte (Abb. 28). Im 2x2 Chi-Quadrat Test (Vergleich von LDH-Werten bei Patienten mit komplizierter und bei Patienten mit unkomplizierter M. tropica) konnte hier ein signifikanter Unterschied gezeigt werden, χ^2 (1) = 8.783, p = .003.

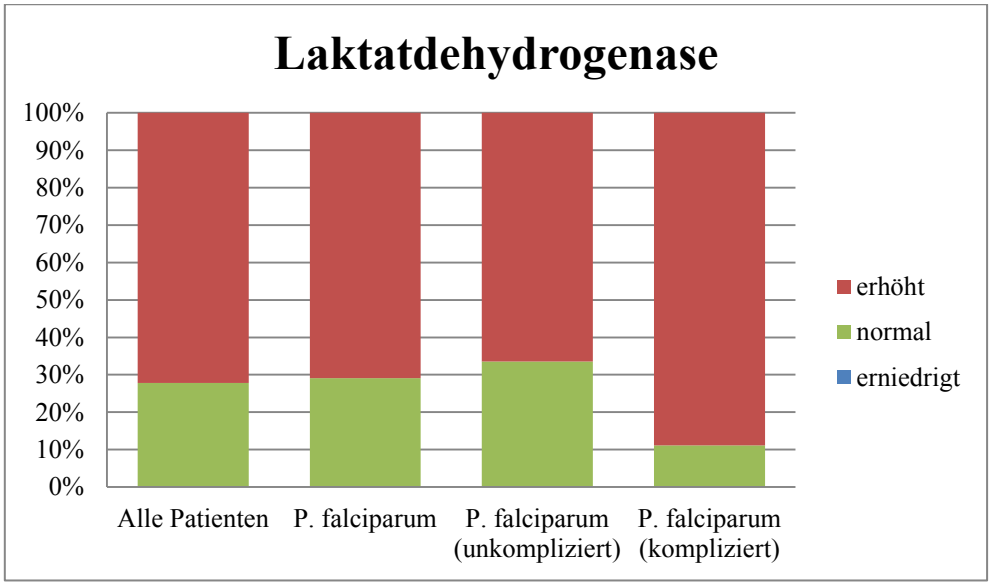
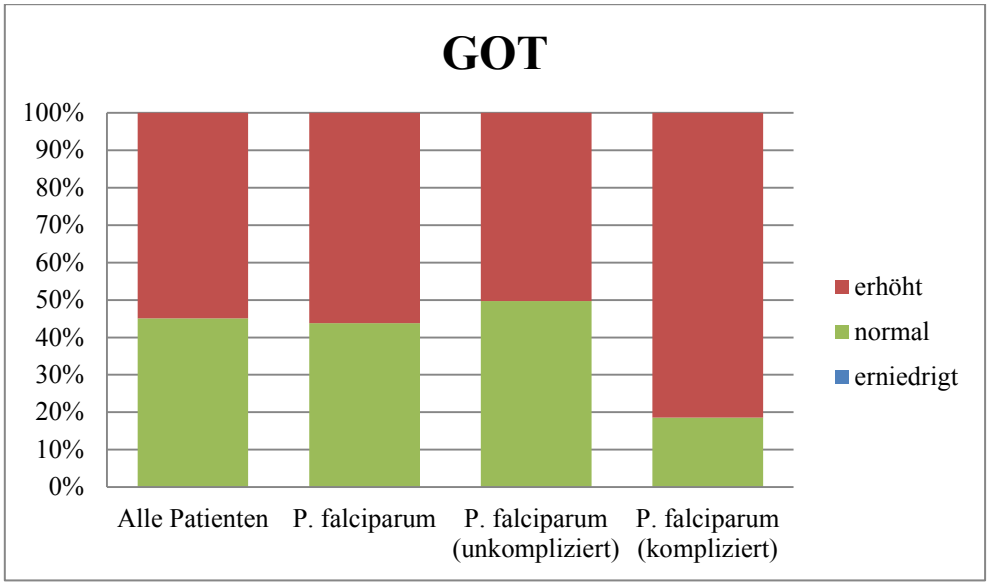


Abb. 28: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter LDH-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

GOT und GPT

Die beiden Leberwerte GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) wurden bei 94,5% der Patienten bestimmt. Diese Werte waren bei den Erkrankten häufig erhöht. So waren bei 54,9% der Patienten der GOT-Wert und bei 38,8% der GPT–Wert über dem Normbereich. Bei den Erkrankten, welche einen komplizierten Verlauf zeigten, konnten häufiger erhöhte Werte festgestellt werden. So hatten von diesen Patienten 81,4% erhöhte GOT-Werte und 63,6% erhöhte GPT-Werte (Abb. 29). Wurden diese Leberwerte bei Patienten mit einer *P. falciparum* Infektion in einer Vierfeldertafel, aufgeteilt nach kompliziertem und unkompliziertem Verlauf, aufgetragen und daraufhin ein Chi-Quadrat Test durchgeführt, so zeigt sich hier sowohl beim GOT als auch beim GPT ein hochsignifikanter Zusammenhang (GOT: χ^2 (1) = 13.700, p < .000; GPT: χ^2 (1) = 12.601, p < .000).



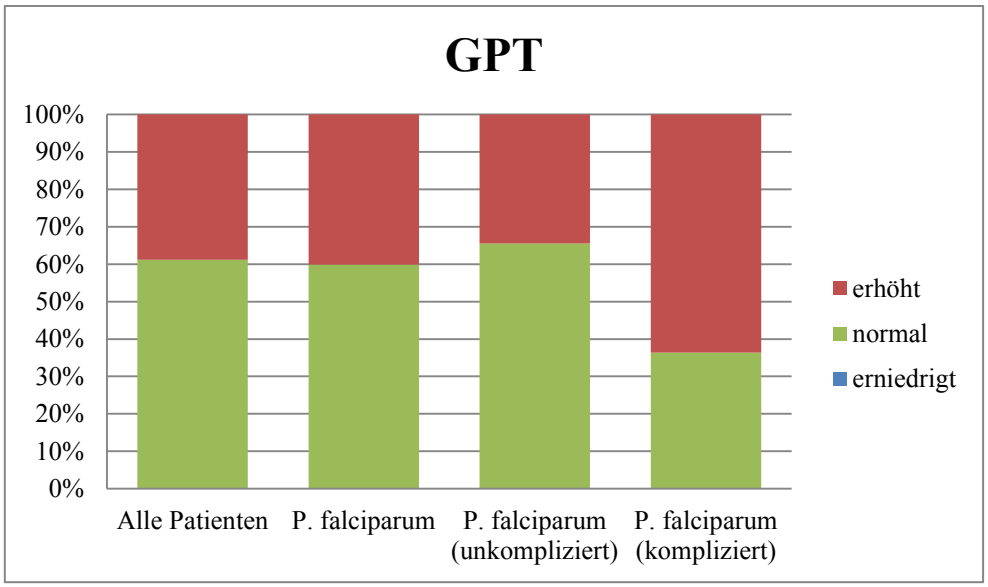


Abb. 29: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter GOT- und GPT-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Bilirubin

Hier wurde jeweils das Gesamt-Bilirubin betrachtet. Eine Aufteilung in indirektes und direktes Bilirubin wurde nicht vorgenommen, da dies nur bei wenigen Patienten differenziert wurde. Das Gesamt-Bilirubin war bei 53,2% erhöht und bei 46,4% im Normbereich. Die Bilirubin-Werte von Patienten mit einem komplizierten Verlauf waren mit 77,3% im Vergleich häufiger erhöht (Abb. 30). Diese Häufung wurde im 2x2 Chi-Quadrat Test auf ihre Signifikanz hin überprüft. Hier wurden erniedrigte bzw. im Normbereich liegende Bilirubin-Werte mit erhöhten Werten von Patienten mit einem komplizierten und mit einem unkomplizierten Verlauf verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang, χ^2 (1) = 11.416, p = .001.

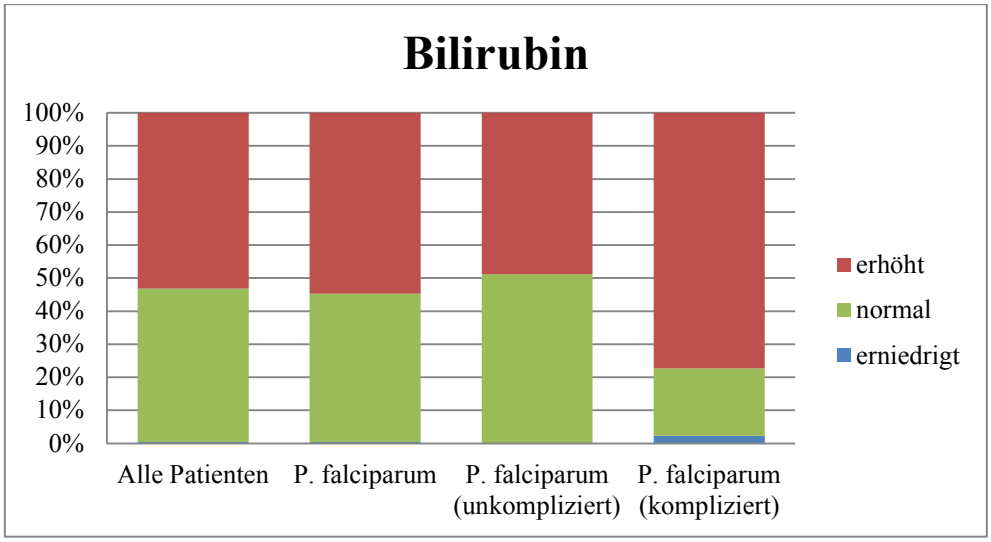


Abb. 30: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter Bilirubin-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Gamma-Glutamyl-Transferase

Die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT) wurde bei 93,4% aller Malariapatienten bestimmt bzw. dokumentiert. Diese Patienten wiesen häufig erhöhte Werte auf (44,4%). 55,6 % hatten einen γ-GT-Wert im Normbereich (Abb. 31). Patienten mit einem komplizierten Verlauf zeigten häufiger erhöhte γ-GT-Werte (57,1%). Im 2x2 Chi-Quadrat Test (Vergleich von erhöhten γ-GT Werten und solchen im Normbereich bei Erkrankten mit einer komplizierten sowie einer unkomplizierten M. tropica) zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang, χ^2 (1) = 2.386, p = .122.

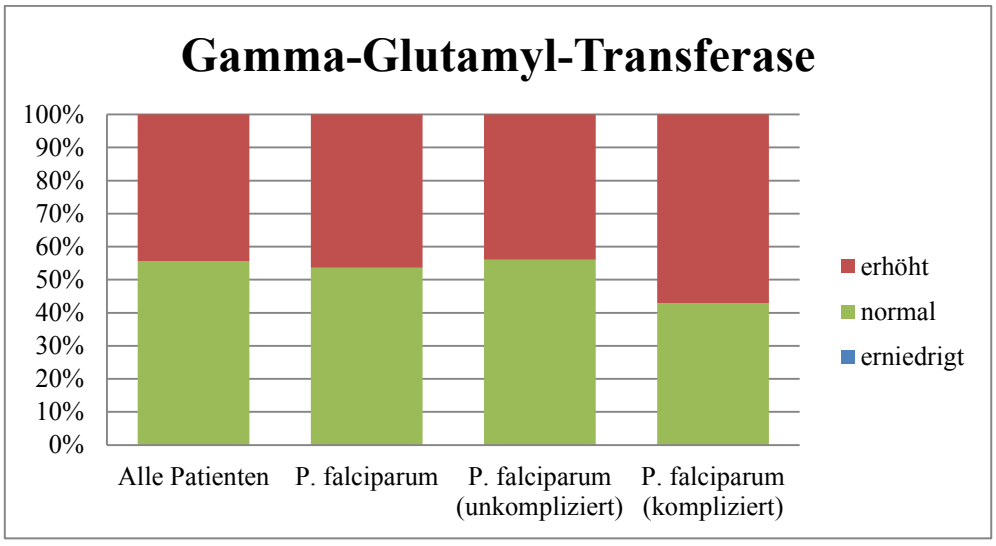


Abb. 31: Prozentualer Anteil erhöhter, im Normbereich liegender und erniedrigter γ-GT-Werte in verschiedenen Patientenpopulationen

Zusammenfassend hatten Patienten mit einer komplizierten M. tropica im Blutbild signifikant häufiger eine erniedrigte Erythrozytenzahl, einen erniedrigten Hämatokrit und eine erniedrigte Thrombozytenzahl als Patienten mit einer unkomplizierten M. tropica. Im Differentialblutbild traten bei komplizierten Verläufen signifikant häufiger prozentual erhöhte neutrophile Granulozyten sowie prozentual erniedrigte Lymphozyten und eosinophile Granulozyten auf. Die Monozyten waren prozentual bei den komplizierten Verläufen signifikant seltener erhöht. Weiterhin konnten signifikant häufiger eine Erhöhung von Kreatinin, LDH, GOT, GPT und dem Bilirubin bei komplizierten Fällen gezeigt werden. Eine Häufung der CK Erhöhung bei komplizierten Fällen zeigte sich lediglich als grenzwertig signifikant.

3.1.12 Sonographie

Eine sonographische Untersuchung wurde bei 67,8% der Patienten (n=196) durchgeführt. Die mit Abstand am häufigsten gesehene Auffälligkeit war die Splenomegalie. 133 Erkrankte hatten eine vergrößerte Milz, das waren 67,9% aller untersuchten Patienten. Andere Auffälligkeiten im Ultraschall hatten nur 103 Patienten. Da die Milzvergrößerung so häufig auftrat, wurde hier näher untersucht, ob sich bei den Patienten, welche eine *P. falciparum* Infektion hatten ein Unterschied zeigte, je nachdem ob sie einen komplizierten oder unkomplizierten Verlauf hatten. In einer Vierfeldertafel zeigt sich, dass Patienten mit einem komplizierten Verlauf nicht so häufig eine Splenomegalie hatten (Tab. 6). Dies konnte allerdings im Chi-Quadrat Test nicht als signifikant gezeigt werden, χ^2 (1) = 3.080, p = .079.

Kreuztabelle Milzgröße*Verlaufsform

			Verlaufsform	
			kompliziert	**unkompliziert**
Milzgröße	**Normale Milzgröße**	Anzahl	16	38
		Erwartete Anzahl	11,7	42,3
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	29,6 %	70,4 %
	Vergrößerte Milz	Anzahl	19	89
		Erwartete Anzahl	23,3	84,7
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	17,6 %	82,4 %

Tabelle 6: Beziehung der Milzgröße und dem Krankheitsverlauf bei Patienten mit M. tropica

16 Patienten hatten unabhängig von der Splenomegalie noch andere Auffälligkeiten der Milz. So konnte bei 13 Patienten eine Nebenmilz gezeigt werden. Zwei Patienten hatten keine Milz, eine

Patientin hatte Verkalkungen und eine weitere Patientin hatte am ehesten ein Hämangiom in der Milz.

Nach der Milz war die Leber am häufigsten von sichtbaren Veränderungen betroffen. 72 Patienten hatten in diesem Organ Auffälligkeiten. Zeichen einer Leberschädigung im Sinne einer Steatose, Fibrose oder Zirrhose war bei 41 Patienten zu sehen. 38 Patienten hatten eine Hepatomegalie. Bei sechs Erkrankten konnten in der Leber Zeichen für eine Bilharziose wie periportale Wandverdickungen, echogene Verstärkung der Ligamenta festgestellt werden. Drei Patienten hatten Hämangiome in der Leber, zwei hatten Kalzifikationen und eine Patientin hatte eine kleine Zyste in der Leber.

13,3% der untersuchten Patienten (n = 26) zeigten weiterhin Auffälligkeiten an der Niere. Zehn Patienten hatten in der Untersuchung Zeichen eines Nierenschadens, wie beispielsweise eines echoverdichtetem Parenchyms oder einer unscharfen Parenchym-Pyelon Grenze. Zysten in den Nieren wurde bei neun Patienten gesehen. Durch das Ausmessen der Nieren konnte bei 7 Patienten eine Vergrößerung und bei zwei Patienten eine Verkleinerung gezeigt werden. Bei einer Ultraschalluntersuchung vermutete der Untersucher ein doppelt angelegtes Nierenbecken.

Veränderungen an der Gallenblase wurden bei 19 Patienten festgestellt. Die meisten von ihnen (n = 18) hatten Steine oder *Sludge* in der Gallenblase. Zwei Patienten hatten zusätzlich noch sonographische Zeichen einer möglichen Cholezystitis. Polypen in der Gallenblase konnten bei zwei Erkrankten gesehen werden.

19 Malariapatienten zeigten geringfügige Auffälligkeiten der Bauchspeicheldrüse. So hatten 16 von ihnen eine Pankreas-Lipomatose und vier von ihnen eine Pankreas-Fibrose.

Ergüsse in diversen Körperhöhlen wurden bei elf Patienten festgestellt. Neun Erkrankte hatten Aszites, zwei Patienten einen Pleuraerguss. Von diesen zwei Patienten hatte eine Patientin zusätzlich noch einen Perikarderguss.

Auch Auffälligkeiten der Geschlechtsorgane wurden teilweise dokumentiert. So zeigten 6 Männer Veränderungen der Prostata. Vier davon hatten eine vergrößerte Prostata, zwei wiesen ein inhomogenes Parenchym auf und ein Patient hatte Verkalkungen in der Prostata. Bei den Frauen hatten drei Auffälligkeiten der inneren Geschlechtsorgane. Alle drei hatten eine Uterusvergrößerung. Zusätzlich hatten zwei von ihnen ein inhomogenes Uterusparenchym und zwei von ihnen Verkalkungen im Uterus. Eine dieser Frauen wies zusätzlich eine Ovarialzyste auf. Im Rahmen der Ultraschalluntersuchung wurde bei drei Frauen eine intakte Schwangerschaft gesehen. Eine dieser Patientinnen hatte sogar eine Zwillingsschwangerschaft. Alle drei Patientinnen waren mit *P. falciparum* infiziert. Eine von ihnen entwickelte einen komplizierten Verlauf. Ob in der weiteren Schwangerschaft Komplikationen auftraten, ist nicht dokumentiert.

Pathologische Veränderungen an der Aorta sind bei fünf Patienten dokumentiert. Hier zeigten sich bei den Patienten degenerative Veränderungen (n = 3) und Ektasien (n = 3).

Fünf Patienten hatten in der sonographischen Untersuchung ein oder mehrere vergrößerte Lymphknoten. All diese Lymphknotenvergrößerungen befanden sich im Leberhilus.

Bei drei Patienten sind Auffälligkeiten des Darmes beschrieben. Ein Patient hatte einen deutlichen Flüssigkeitsverhalt im Darm. Ein weiterer Patient mit komplizierter Malaria zeigte dilatierte Dünndarmschlingen mit propulsiver Peristaltik. Bei der letzten Patientin zeigte sich im Ultraschall eine deutlich gesteigerte Darmperistaltik.

Drei Patienten mit Malaria hatten weiterhin auffällige Befunde der Harnblase. Zwei dieser Befunde wären potentiell mit einer Blasenbilharziose vereinbar (unruhiger Harnblasenboden, verbreitert erscheinende Harnblasenwand). Der dritte Befund (echoreiche Reflexe in der Harnblase) wäre mit einem Harnwegsinfekt vereinbar.

Weiterhin zeigten zwei Patienten Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz im Ultraschall und ein Patient mit einer komplizierten M. tropica Zeichen eines Volumenmangels, im Sinne einer reduzierten V. cava inferior Füllung.

3.1.13 Therapie

Die Behandlung der Erkrankten fand größtenteils stationär statt (n = 218). 69 Patienten wurden ambulant therapiert. Bei zwei Patienten war aus der Akte nicht eindeutig ersichtlich, ob die Behandlung ambulant oder stationär stattfand. Patienten mit M. tropica wurden etwas häufiger stationär behandelt (Abb. 32). Dass einige dieser Patienten ambulant behandelt wurden, lässt sich auf verschiedene Gründe zurückführen. Es ist anzunehmen, dass einige Patienten eine stationäre Behandlung ablehnten. Nicht selten waren die Patienten schon so weit antherapiert, dass eine stationäre Aufnahme nicht mehr nötig war und die medikamentöse Therapie ambulant fortgeführt werden konnte. Die initiale Therapie erfolgte hier häufig durch den Patienten selber oder es wurde bereits im Infektionsland eine Therapie initiiert.

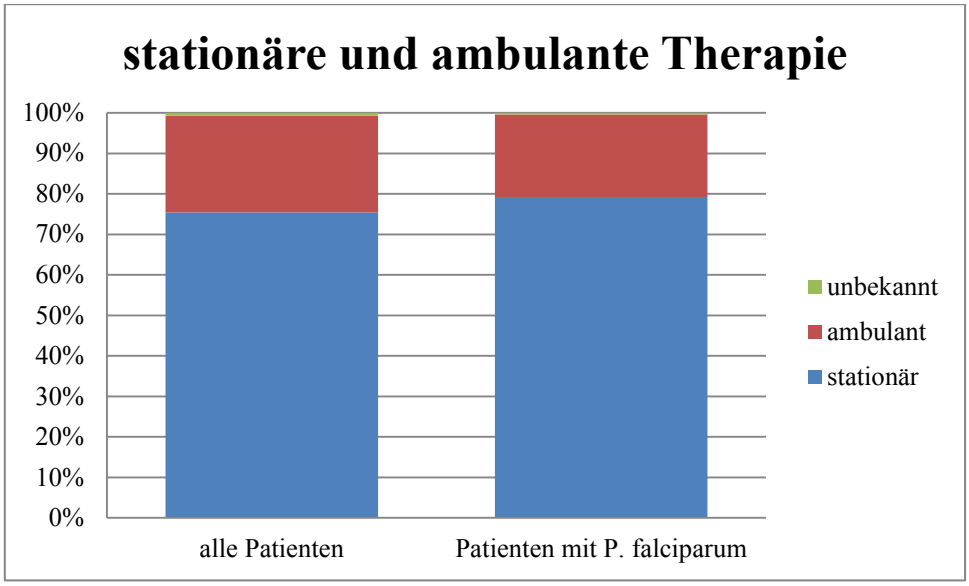


Abb. 32: Stationäre und ambulante Behandlung von allen Malaria Patienten und von Patienten mit M. tropica

Die verwendeten Medikamente waren sehr unterschiedlich und veränderten sich im Laufe der Jahre. Insbesondere bei der unkomplizierten Malaria lässt sich eine Verschiebung der bevorzugten Medikamente vom Mefloquin über Atovaquon/Proguanil hin zu Artemether/Lumefantrin feststellen (Abb. 33).

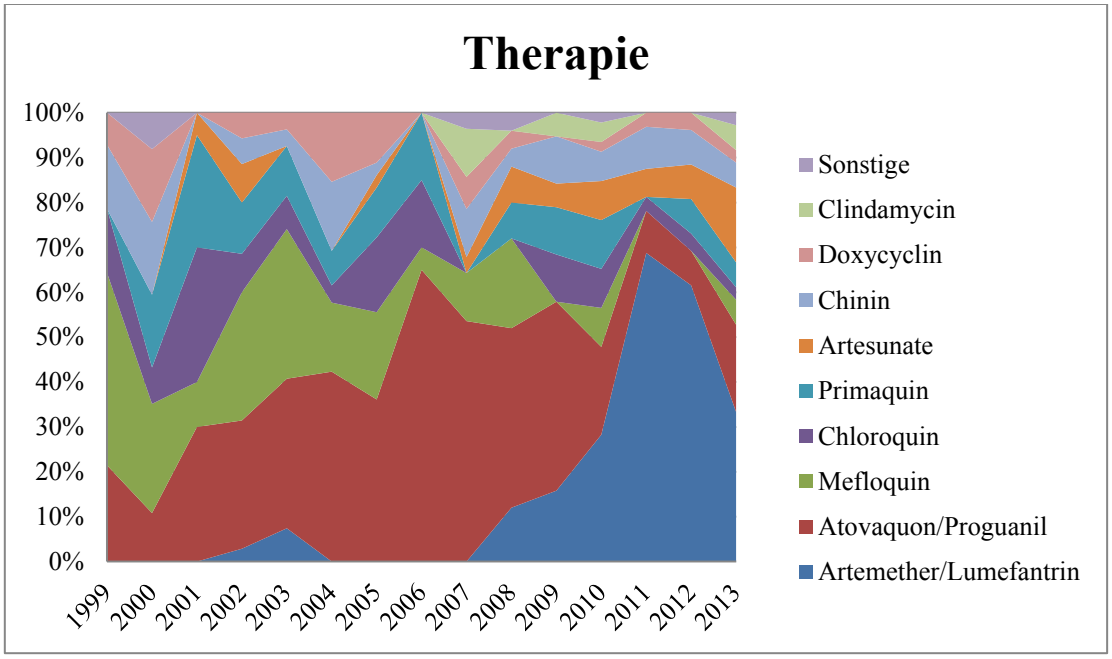


Abb. 33: Die medikamentöse Therapie im Laufe der Jahre (Jedes eingesetzte Medikament wurde gleichwertig gezählt, auch wenn Patienten mehrere Präparate bekamen)

Das bunte Bild der medikamentösen Therapie lässt sich teilweise dadurch erklären, dass einige Patienten (n=33) ein oder mehrmals Änderungen des Behandlungskonzepts hatten. Gründe für diesen Wechsel ließen sich nur in wenigen Fällen nachvollziehen. So gab es vier Patienten, welche bereits im Ausland Medikamente erhielten, die jedoch nicht den Leitlinien entsprachen und somit in Deutschland umgestellt worden sind. Bei drei Patienten wurde die initiale Selbsttherapie in der Klinik umgestellt. Insgesamt begannen mindestens acht Patienten selbständig eine medikamentöse Behandlung bevor sie einen Arzt aufsuchten. Weitere zwei Patienten hatten einen Wechsel des Therapiekonzepts aufgrund von Nebenwirkungen. Vermutlich gab es bei einigen Patienten auch therapeutische Änderungen nach Verlegung in das Universitätsklinikum Düsseldorf, da insbesondere in kleinen Krankenhäusern aus unterschiedlichen Gründen nicht immer leitliniengerecht therapiert wurde. Dies war aus den Akten jedoch nicht eindeutig ersichtlich.

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie wurde bei zwei Patienten mit einer komplizierten Malaria eine Austauschtransfusion durchgeführt. Beide Patienten hatten zwischenzeitlich eine mindestens 15 prozentige Parasitämie. Keiner dieser beiden Erkrankten starb.

Weiterhin erhielten acht Patienten Erythrozytenkonzentrate. Eine Patientin benötigte bei einer Thrombozytenzahl von 12.000/µl zwei Thrombozytenkonzentrate. Ein weiterer Patient wurde auf der Intensivstation zusätzlich mit einer ECMO versorgt. Dieser Patient überlebte die Erkrankung nicht.

3.2 Untersuchung der Patienten, bei denen eine Malaria in Afrika diagnostiziert worden war

3.2.1 Diagnostische Tests

In den Jahren 1999 bis 2013 wurden in der Tropenmedizinischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf bei insgesamt 226 Patienten, welche in Afrika die Diagnose einer Malaria erhielten, a posteriori untersucht, ob tatsächlich eine Malaria vorgelegen hatte. Je nach Zeitspanne zwischen der Erkrankung und des Untersuchungszeitpunktes wurden hierfür unterschiedliche diagnostische Methoden gewählt. Meist wurde hierzu eine Antikörper-Diagnostik durchgeführt (n=203). Bei einigen Patienten, insbesondere wenn die Erkrankung noch nicht allzu lange zurück lag, wurde auch ein Schnelltest durchgeführt (n=117) und/oder durch eine Mikroskopie versucht noch Plasmodien nachzuweisen (n=62).

Bei 89,8% der Patienten wurden Antikörper gegen Malaria bestimmt. Je nach Anamnese wurden die Antikörper gegen eine oder mehrere Plasmodien Spezies untersucht. Die Antikörper wurden in der Regel entweder in dem Labor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Düsseldorfs oder in dem Labor des Bernhard-Nocht-Instituts in Hamburg bestimmt. Beide Labore bestimmten die Antikörper mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz. Bei 26,1% der Patienten (n=53) konnte hierbei ein positives Ergebnis gezeigt werden. Bei den restlichen 73,9% Patienten (n=150) konnten keine Antikörper nachgewiesen werden.

Ein Schnelltest wurde bei 51,8% der Studienpopulation durchgeführt. In der Regel wurde hier der BinaxNOW® Schnelltest benutzt. 23,9% (n=28) der Patienten hatten mindestens eine Bande neben der Kontrollbande positiv. Bei 76,1% (n=89) wurde nur die Kontrollbande positiv, es konnten also keine Plasmodien Antigene nachgewiesen werden.

Bei 27,4% der Patienten wurde eine mikroskopische Untersuchung des Blutes (dicker Tropfen und Ausstrich) durchgeführt. Bei fünf Patienten (8,1%) wurden noch Parasiten im Blut gefunden. Einer dieser Patienten hatte nur noch Gametozyten. Bei den anderen 57 Patienten (91,9%) wurden keine Plasmodien im Blut entdeckt.

Betrachtet man nun alle untersuchten Patienten und alle drei diagnostischen Methoden, so hatten lediglich 31,9% der Patienten (n=72) mindestens ein positives Ergebnis. Die anderen 68,1% (n=154) hatten keinen diagnostischen Hinweis auf eine durchgemachte Malaria.

3.2.2 Zeitverteilung

Weiterhin wurde der Frage nachgegangen, ob sich die Diagnostik der Malaria in Afrika im Laufe der Jahre eher verbessert oder verschlechtert hat. Als Anhaltspunkt wurde hier für die einzelnen Jahre geschaut, wie viele Patienten durch Antikörper, Schnelltest und/oder Mikroskopische Untersuchung Hinweise auf eine tatsächlich durchgemachte Malariaerkrankung hatten. Hier scheinen jedoch keine relevanten Veränderungen passiert zu sein (Abb. 34).

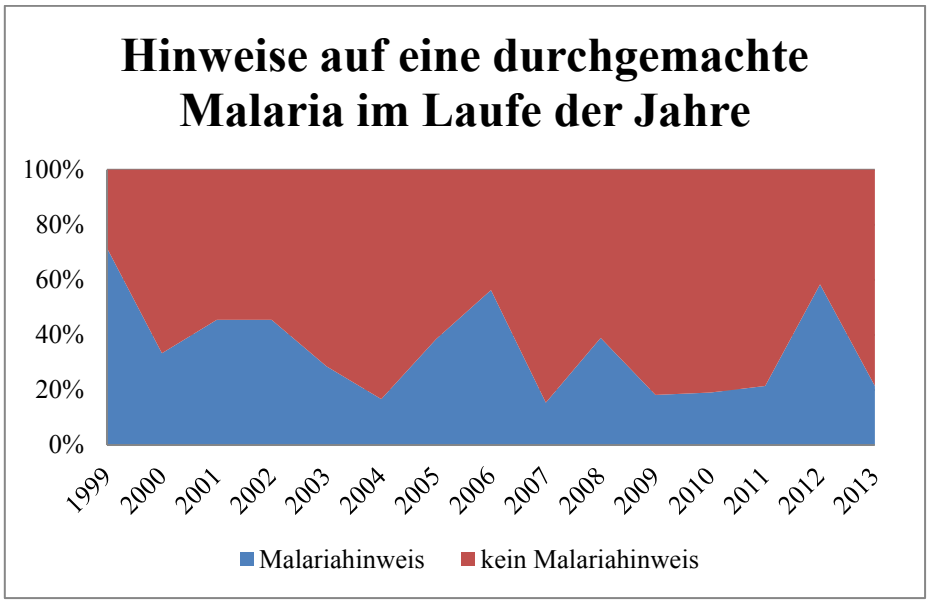


Abb. 34: Anteil der Patienten nach einer Malariadiagnose in Afrika, welche anschließend diagnostische Hinweise auf eine tatsächlich durchgemachte Malaria hatten, im Laufe der Jahre

3.2.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 226 untersuchten Patienten war der jüngste Patient 11 Monate alt und der älteste 79 Jahre. Der Modalwert des Alters lag mit 24 Patienten bei 20 Jahren. Der Altersmittelwert betrug 29,65 Jahre. Ein Großteil der Patienten (61,5%) war zwischen 20 und 40 Jahren alt (Abb. 35).

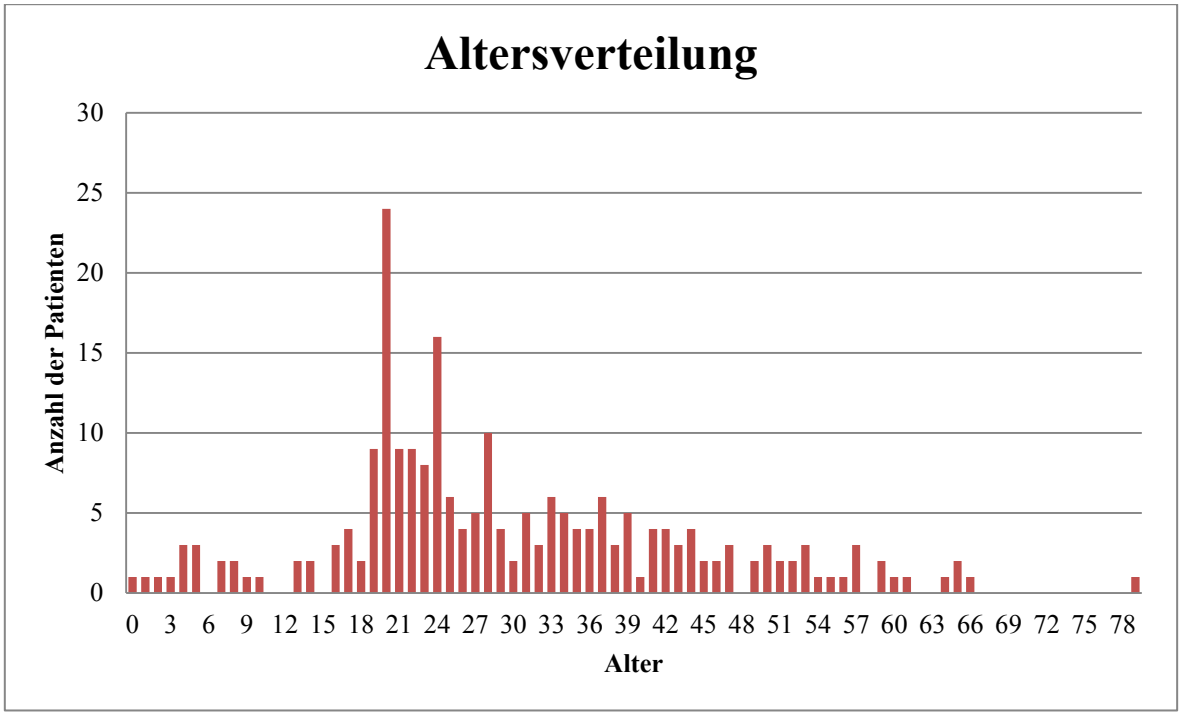


Abb. 35: Häufigkeit der Malariadiagnosen in Afrika nach dem Alter der Patienten

Ob es bei den Patienten, welche in Afrika eine Malariadiagnose erhielten, in Deutschland tatsächlich Hinweise auf eine durchgemachte Malariaerkrankung gab, scheint nicht mit dem Alter zusammenzuhängen (Abb. 36)

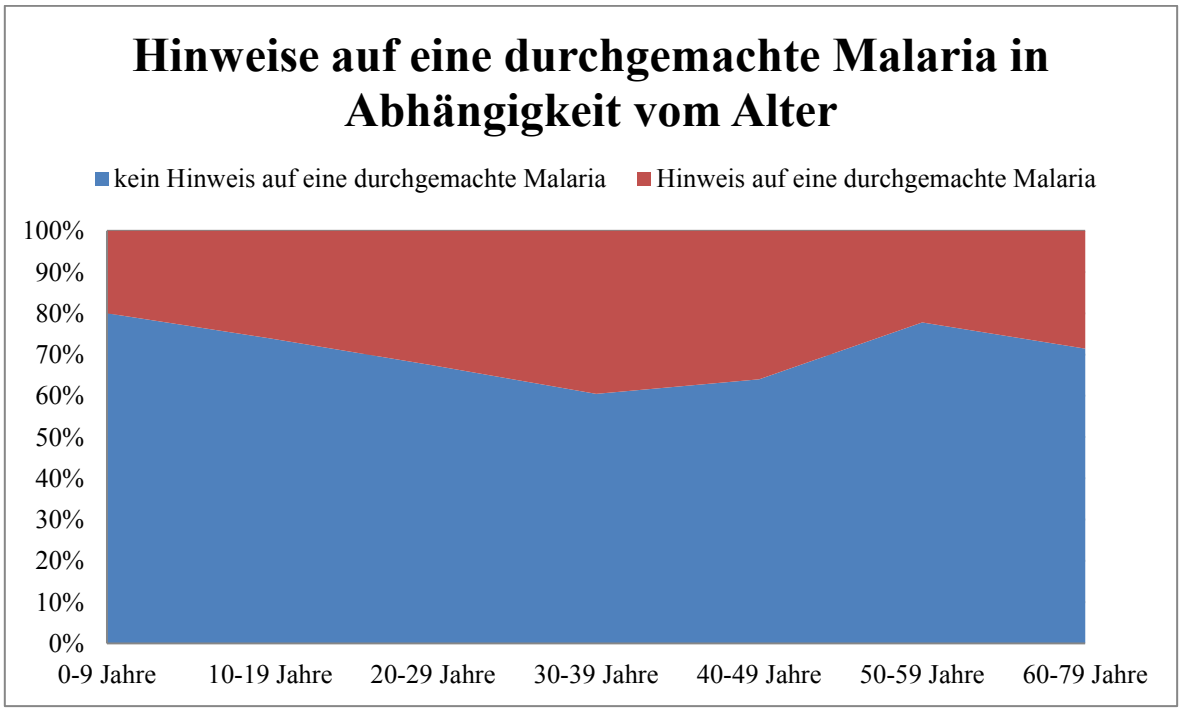


Abb. 36: Hinweise auf eine durchgemachte Malaria durch Antikörper, Schnelltest und/oder mikroskopischer Untersuchung in Abhängigkeit vom Alter

Von den untersuchten Patienten waren 128 Patienten weiblich (56,6%) und 98 Patienten männlich (43,4%). In einer Vierfeldertafel sieht man, dass die Frauen etwas häufiger tatsächlich Hinweise auf eine durchgemachte Malaria hatten (Tabelle 7). Dieser Zusammenhang ist im Chi-Quadrat Test jedoch nicht signifikant, χ^2 (1) = 1.101, p = .294.

Kreuztabelle Geschlecht*Labor

			Labor	
			kein Hinweis auf eine durchgemachte Malaria	**Hinweis auf eine durchgemachte Malaria**
Geschlecht	**männlich**	Anzahl	70	28
		Erwartete Anzahl	66,3	31,7
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	71,4 %	28,6 %
	weiblich	Anzahl	83	45
		Erwartete Anzahl	86,7	41,3
		Prozentualer Anteil der Verlaufsform	64,8 %	35,2 %

Tabelle 7: Hinweise auf eine durchgemachte Malaria durch Antikörper, Schnelltest und/oder mikroskopischer Untersuchung in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.2.4 Länderverteilung

Bei Betrachtung der einzelnen Länder, in welchen eine Malaria diagnostiziert wurde, lassen sich gewisse Häufungen erkennen. Am häufigsten wurde eine Malaria in Ghana (n=46, u=1) diagnostiziert, gefolgt von Tansania (n=31, u=3), Nigeria (n=27, u=1) und Kenia (n=24, u=2). Das Kürzel „u“ bedeutet „unsicher“ und bezieht sich auf Patienten, welche mehrere Länder bereist haben und es nicht dokumentiert wurde, in welchem der Länder die Diagnose gestellt wurde.

Teilt man den afrikanischen Kontinent in Nord-, West-, Zentral-, Ost-, und Südafrika auf, so sind auch hier gewisse Häufungen ersichtlich. Die meisten Malariadiagnosen wurden in Westafrika (n=115) gestellt, gefolgt von Ostafrika (n=68), Zentralafrika (n=20), Südafrika (n=18), und Nordafrika (n=1). Ob labordiagnostisch anschließend tatsächlich Hinweise auf durchgemachte Malaria Erkrankungen gefunden wurden, ist in den betrachteten Regionen etwas unterschiedlich. Abgesehen von Nordafrika (nur ein Patient) konnten in Zentralafrika die meisten Diagnosen anschließend bestätigt werden (45,0%). Weniger labordiagnostische Hinweise auf eine durchgemachte Malaria gab es in Westafrika (34,8%), Südafrika (27,8%) und Ostafrika (25,0).

Vier Patienten konnten nicht einem bestimmten Teil des Kontinents zugeordnet werden, da hier aus der Dokumentation kein genauer Ort der Diagnosestellung ersichtlich war. Bei allen vier Patienten konnte in Deutschland keine durchgemachte Malaria verifiziert werden (Abb. 37)

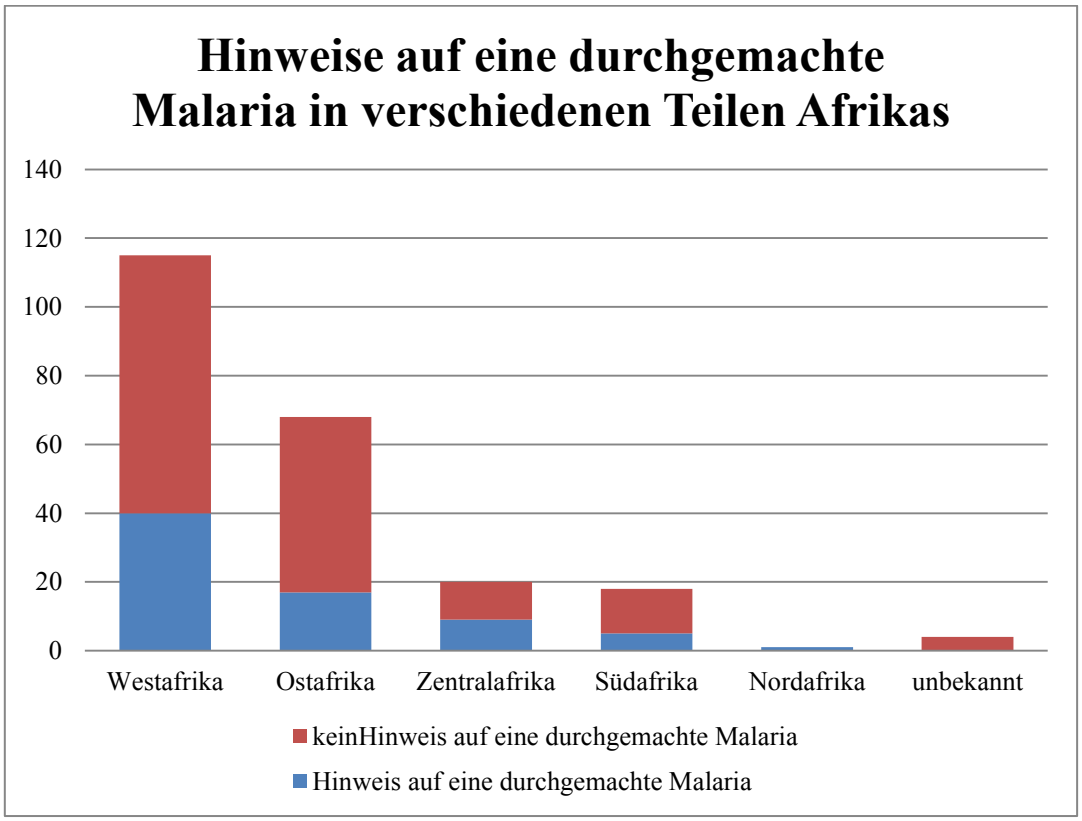


Abb. 37: Hinweise auf eine durchgemachte Malaria durch Antikörper, Schnelltest und/oder mikroskopischer Untersuchung in Abhängigkeit vom Ort der gestellten Diagnose

4 Diskussion

Im Rahmen der Beobachtung der hier dargestellten Malariafälle konnten wichtige diagnostische und klinische Fragestellungen bearbeitet und beantwortet werden.

Unkomplizierte Fälle, Komplizierte Fälle, Todesfälle

In dieser Studie hatten 16,3% der Patienten einen komplizierten Verlauf nach den Kriterien der DTG. Dies war meist durch eine erhöhte Parasitämie bedingt. Der Vergleich der Komplikationsrate bzw. der Häufigkeit der einzelnen Komplikationskriterien mit anderen Studien ist schwer. Das liegt daran, dass in den einzelnen Studien unterschiedliche Kriterien hinzugezogen wurden. Viele nutzten die Kriterien der WHO (Schwake et al., 2008; Stich et al., 2003), selten wurden die Kriterien der DTG herangezogen (Rabe et al., 2005). Manche Studien entwickelten ganz eigene Kriterien (Stich et al., 2003). In wiederum anderen Studien ist es nicht nachzuvollziehen, welche Kriterien angewandt wurden (Jelinek and TropNetEurop, 2008). Es kommt erschwerend hinzu, dass sich die einzelnen Leitlinien und damit auch die Kriterien für eine komplizierte Malaria im Laufe der Jahre immer wieder wandelten. In dem Infektionsepidemiologischen Jahrbuch des Robert Koch-Instituts wird leider nicht auf die Komplikationsrate eingegangen (Robert Koch-Institut, 2015). Sehr viele andere Studien, welche retrospektiv die importierten Malariafälle aufarbeiteten, berichten nicht näher über Komplikationen (Casuccio et al., 2014; Fonseca et al., 2014; Jelinek et al., 1994). Insbesondere aufgrund der oben genannten Schwierigkeiten ist der Prozentsatz der Malariapatienten mit einem komplizierten Verlauf sehr unterschiedlich. In den gesichteten Studien reicht die Komplikationsrate von 4,3% in einer Studie, in der die WHO-Kriterien angewandt wurden (Fernández López et al., 2015) bis 37,1% in einer Arbeit, welche selber Kriterien entwickelte (Stich et al., 2003). Eine Aufschlüsselung der verschiedenen Kriterien ist in solchen Studien nur selten vorgenommen worden und aufgrund der verschiedenen Kriterien nur schwer zu vergleichen. Insgesamt scheint jedoch bei der importierten Malaria die erhöhte Parasitämie das am häufigsten erfüllte Kriterium zu sein (McCarthy et al., 2015; Møller and David, 2014), was sich auch mit unseren Ergebnissen deckt.

Die Letalität in unserer Studie betrug insgesamt 1%. Dies entsprach drei Todesfällen auf 289 Erkrankte. Die Letalität der komplizierten Verläufe lag bei 6,4%. Laut dem Robert Koch-Institut würde Düsseldorf damit im bundesweiten Vergleich eine eher hohe Letalität haben, denn hier schwankte die Sterblichkeit in den letzten Jahren zwischen 0,16% und 0,73% (Robert Koch-Institut, 2015, 2014, 2013, 2012). Vergleiche zu ziehen, ist bei der geringen Anzahl an Todesfällen sicherlich schwierig. Schließlich geht es bei dieser Studie nur um drei verstorbene Patienten, sodass jeder Todesfall stark ins Gewicht fällt. Trotzdem muss man sich hier fragen, ob es hier Verbesserungspotenzial gibt. Der Vergleich mit den Daten des Robert Koch-Instituts könnte eventuell hinken, da nicht bekannt ist, wie viele verstorbene Patienten nachträglich noch als

verstorben gemeldet wurden. Studien in Deutschland, welche eine ähnliche Herangehensweise wie unsere Studie hatten, kamen bezüglich der Letalität zu unterschiedlichen Ergebnissen, wobei hier wieder der Nachteil eines eher kleinen Patientenkollektivs zum Tragen kommt. Eine Studie aus Heidelberg hatte bei 122 Patienten keinen Todesfall zu berichten (Schwake et al., 2008), eine weitere Studie in Würzburg mit 134 eingeschlossenen Patienten zeigte eine Letalität von 0,73% (Stich et al., 2003). Eine Arbeit aus Bonn hatte eine etwas höhere Letalität mit 1,5% bei 137 analysierten Patienten (Rabe et al., 2005). Europaweit sind ähnliche Ergebnisse zu sehen. So gab es in einigen Studien gar keine Patienten, die verstarben (Fernández López et al., 2015; Jelinek and TropNetEurop, 2008; Møller and David, 2014). Andere wiederum zeigten recht hohe Sterblichkeitsraten mit 2,99% (Casuccio et al., 2014) oder zeitweise bis zu 3,85% (Fonseca et al., 2014).

Rezidive und Neuerkrankungen

Die Thematik rund um Rezidive der Malaria ist insgesamt sehr komplex. Grundsätzlich unterscheidet man Rekrudeszenzen und *Relapses*. Rekrudeszenzen beruhen auf Parasiten, welche im Blut nach einer Therapie bzw. überlebter Erkrankung überlebt haben. Bei einem *Relapse* geht man von Ruhestadien in der Leber aus, welche nach einiger Zeit erneut aktiv werden und Plasmodien ins Blut schwemmen. Insgesamt lässt sich sagen, dass die Pathophysiologie, insbesondere der Ruhestadien, immer noch nicht ausreichend verstanden ist. Die weit verbreitete Ansicht, dass *P. vivax* und *P. ovale* in der Lage sind Hypnozoiten zu bilden und *P. falciparum* und *P. malariae* dazu nicht in der Lage sind wird immer mehr angezweifelt. So ist es beispielsweise bei *P. ovale* fraglich ob es überhaupt Hypnozoiten gibt (Richter et al., 2010). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass auch *P. malariae* extra-erythrozytäre Ruheformen existieren (Franken et al., 2012). Erschwerend zu der unklaren Pathophysiologie kommt hinzu, dass der behandelnde Arzt in vielen Fällen nur spekulieren kann, ob sich der Patient erneut infiziert hat oder ob seine erneute Symptomatik auf eine Rekrudeszenz bzw. einen *Relapse* zurückzuführen ist. In dieser Studie war es bei 23% möglich bzw. wahrscheinlich, dass ein Rezidiv im Sinne von im Wirt verbleibenden Parasiten vorlag. Ob ein vermeintliches Rezidiv bzw. eine Neuerkrankung vorlag machte keinen Unterschied bezüglich der Entwicklung einer komplizierten Malaria. Insofern scheint die Unterscheidung klinisch nicht so wichtig zu sein. Zu bedenken ist jedoch, dass eine Kenntnis der Pathophysiologie auch therapeutische Konsequenzen hat, da Hypnozoiten mit Primaquin behandelt werden sollten. Da dieses Medikament bei einem vorliegendem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel schwere Hämolysen hervorrufen kann, ist es wichtig zu wissen, bei welchen Plasmodien mit Hypnozoiten zu rechnen ist und bei welchen nicht. Hier ist sicherlich noch weitere Forschung notwendig.

Zeitverteilung

In unserer Studie konnte in den untersuchten Jahren (1999-2013) ein leichter Anstieg der Fallzahlen gezeigt werden. Dies steht im Gegensatz zu den Zahlen der Robert Koch-Instituts. Hier waren die Fallzahlen eher sinkend mit Ausnahme eines starken Anstiegs 2014, einem Jahr was in unserer Studie nicht mehr berücksichtigt wurde (Robert Koch-Institut, 2015). Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass die Tropenmedizinische Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf, welche 1997 gegründet und 1999 ausgebaut wurde, immer mehr auch von umliegenden Krankenhäusern als Anlaufstelle für tropenmedizinische Erkrankungen wahrgenommen wurde. Durch den infektiologischen Rufdienst und der Möglichkeit zur mikroskopischen Malariadiagnostik ist es hier möglich, rund um die Uhr eine gute Diagnostik und Therapie der Malaria zu veranlassen.

In unserer Studie fiel auf, dass besonders viele Malaria Fälle am Ende des Jahres in den Monaten August bis November in Düsseldorf diagnostiziert wurden. Der Höchstwert wurde dabei im August erreicht. Das deckt sich mit den Daten des Robert Koch-Instituts. Auch hier wurden in den letzten Jahren die höchsten Fallzahlen in den Monaten August und September gemeldet (Robert Koch-Institut, 2015, 2014, 2013, 2012). Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist, dass besonders viele Menschen die Sommerferien dazu nutzen, in tropischen Ländern Urlaub zu machen oder Familie und Freunde insbesondere in Afrika zu besuchen. Durch eine Inkubationszeit von meist wenigen Wochen lässt sich diese Häufung eher gegen Ende und nach den Sommerferien erklären.

Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der analysierten Studienpopulation fiel auf, dass besonders viele Patienten zwischen 25 und 55 Jahren alt waren. Ein zweiter kleinerer Häufigkeitsgipfel wurde bei den Kindern gesehen. Ähnlich wurde dies auch vom Robert Koch-Institut in den letzten Jahren gesehen (Robert Koch-Institut, 2014, 2013, 2012) mit Ausnahme von 2014. Hier war ein starker Anstieg von Männern zwischen 15 und 25 Jahren zu sehen (Robert Koch-Institut, 2015). Vermutlich spiegelt sich hier die wachsende Zahl an Flüchtlingen wieder, da es sich auch hier gehäuft um junge Männer handelt (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2015). Auch die steigende Zahl von Malaria Patienten aus Eritrea (Robert Koch-Institut, 2015), einem Land aus dem aktuell sehr viele Menschen fliehen (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2015), wird sehr wahrscheinlich durch die aktuelle Flüchtlingssituation bedingt sein.

Der demonstrierte Zusammenhang zwischen dem Entwickeln einer komplizierten Malaria und dem Vorliegen zweier Risikoaltersgruppen konnte auch in anderen Studien gezeigt werden. Besonders gefährdet waren hier Kinder und Senioren. Dass ältere Menschen mit einer importierten Malaria besonders gefährdet sind, wurde schon häufig beobachtet (Lüthi and Schlagenhauf, 2015;

Mühlberger et al., 2003; Schwake et al., 2008; Seringe et al., 2011; Stich et al., 2003). Überraschender ist, dass in Düsseldorf auch die Kinder gehäuft eine komplizierte Malaria entwickelten. Dies ist eher typisch für Kinder in Endemiegebieten, wo die Kinder im Gegensatz zu den Erwachsenen seltener eine Immunität aufgebaut haben (Lüthi and Schlagenhauf, 2015). Bei nicht-immunen Patienten bzw. bei importierter Malaria gibt es hier widersprüchliche Ergebnisse (Goldman-Yassen et al., 2014; Lüthi and Schlagenhauf, 2015; Seringe et al., 2011). Hier gibt es leider nur wenige Studien über die importierte Malaria, welche ausreichende Patientenzahlen aufweisen und Kinder mit den Erwachsenen verglichen haben.

In der von uns analysierten Population waren mehr Männer als Frauen an einer Malaria erkrankt. Dies wurde auch vom Robert Koch-Institut in den letzten Jahren so beobachtet (Robert Koch-Institut, 2015, 2014, 2013, 2012). Ursachen sind möglicherweise ein unterschiedliches Reise- bzw. Prophylaxeverhalten.

Länderverteilung

In Düsseldorf waren die meisten Malariapatienten Reiserückkehrer die sich in Afrika infizierten. Hier waren vor allem die westafrikanischen Länder Ghana und Nigeria, gefolgt vom zentralafrikanischen Kamerun vertreten. Diese Länder waren auch in den Beobachtungen des Robert Koch-Instituts meist die häufigsten Infektionsländer (Robert Koch-Institut, 2014, 2013, 2012). 2014 wurden jedoch plötzlich die meisten Fälle bei Patienten aus Eritrea gemeldet (Robert Koch-Institut, 2015). Dies zeigt wie wichtig es ist, die Malariafälle in Deutschland auch weiterhin zu analysieren, um neue Risikogruppen frühzeitig identifizieren zu können. Insbesondere aufgrund der steigenden Zahl der Flüchtlinge die nach Deutschland kommen (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2015) kann sich ein ganz neues Patientenklientel entwickeln. Dies sollte beobachtet werden, um gerade bei neu identifizierten Risikogruppen eine schnelle und unbürokratische Diagnostik und Therapie veranlassen zu können.

Herkunft der Patienten

Die Patienten in der von uns betrachteten Studienpopulation, stammten zum größten Teil aus einem afrikanischen Land (53,6%) oder aus Deutschland (40,8%). Bei den afrikanischen Heimatländern fiel auf, dass wie bei den Infektionsländern auch, bei den Herkunftsländern die Staaten Ghana, Nigeria und Kamerun die meisten Fallzahlen zeigten. Da bei insgesamt 51% der Gesamtpopulation das Infektionsland und das Herkunftsland identisch sind und sich niemand in Deutschland angesteckt hat, lässt sich schließen, dass es sich hier um zwei große Risikopopulationen handelte. Einmal Deutsche, welche in die Tropen reisten und zum anderen Afrikaner, welche ihre Heimat bzw. frühere Heimat in Afrika bereisten. Über die Herkunftsländer der Malariapatienten in Deutschland wurde in den letzten Jahren weit weniger veröffentlicht als über deren

Infektionsländer. Zwar erhebt das Robert Koch-Institut diese Angabe in den Meldebögen, im infektionsepidemiologischen Jahrbuch wird sie jedoch nicht beschrieben. Auf der Basis der Daten des Robert Koch-Instituts zeigte Schöneberg et al. einen Anstieg der Ausländer unter den Patienten von 32% im Jahre 1993 auf 50% im Jahre 2003 (Schöneberg et al., 2005).

Prophylaxe

Nur 10,6% der Patienten bei denen dieser Parameter dokumentiert wurde, nahmen eine adäquate medikamentöse Malariaprophylaxe ein. Ähnlich niedrige Zahlen sind auch in anderen etwas älteren Studien aus Deutschland beschrieben (Jelinek et al., 1994; Rabe et al., 2005; Schwake et al., 2008; Stich et al., 2003). Demnach hat sich hier trotz dem Einsatz immer besser verträglicherer Medikamente scheinbar nichts verbessert. Rückschlüsse auf die tatsächliche Zahl exponierter Personen und deren Prophylaxeverhalten können aus diesen Studien jedoch nicht gezogen werden, da hier nur bereits an Malaria erkrankte Menschen untersucht wurden. Eine größere Studie aus den Niederlanden zeigte ähnliche Ergebnisse und konnte zeigen, dass Patienten, welche sich mit einer adäquaten Chemoprophylaxe geschützt hatten, signifikant seltener einen komplizierten Verlauf zeigten (Vliegenthart-Jongbloed et al., 2013). Dieser Zusammenhang konnte bei unseren Daten jedoch nicht festgestellt werden. Weiterhin muss bedacht werden, dass die Angaben zur Malariaprophylaxe von den Patienten selbst stammen und nicht überprüft werden können. Es wäre also denkbar, dass einige Patienten ihre *Compliance* besser dargestellt haben als sie tatsächlich war. Einen anderen Ansatzpunkt, um das Prophylaxeverhalten zu erforschen hatte, Ropers et al.. In dieser Studie wurden Reisende aus Endemiegebiete nach einer durchgeführten Prophylaxe befragt. Auch hier zeigte sich, dass sehr viele Menschen ohne Prophylaxe in solche Länder reisen (Ropers et al., 2008).

Diagnostische Tests

In unserer Studie konnte gezeigt werde, dass der BinaxNOW® Schnelltest eine sinnvolle Ergänzung zur mikroskopischen Untersuchung des Blutes darstellt. Dies ist insbesondere bei *P. falciparum* der Fall. Hier konnte eine Sensitivität von 99,1% gezeigt werden. Die hohe Sensitivität konnte auch in einer vorherigen Düsseldorfer Studie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit Berlin gezeigt werden. Dies war insbesondere bei der HRP 2 Bande der Fall. Die Aldolasebande schnitt in dieser Studie wesentlich schlechter ab (Richter et al., 2004b). Differenziert man jedoch von vornherein nicht zwischen den Banden und unterscheidet nur zwischen mindestens einer positiven Bande und zwei negativen Banden, so konnten wir bei allen Patienten, ungeachtet welche Plasmodienart vorlag, immer noch eine Sensitivität von 90,5% feststellen. Zwar kann man mit dem Schnelltest keine Spezies unterscheiden und somit die Mikroskopie nicht ersetzen, jedoch hat sie den großen Vorteil der Schnelligkeit und der einfacheren Handhabung. Ein eindrucksvoller Fall einer Reiserückkehrerin aus Madagaskar

zeigt die Wichtigkeit des Schnelltests. In ihrem Blut konnten mikroskopisch zunächst keine Parasiten entdeckt werden. Insbesondere ein positiver Schnelltest führte jedoch dazu, dass die Mikroskopie zügig wiederholt wurde, woraufhin eine Infektion mit *P. falciparum* sichtbar wurde. Interessanterweise war der Schnelltest bei dem einzigen Fall mit nachgewiesener *P. knowlesi* Infektion auch positiv. Da diese Erkrankung beim Menschen jedoch noch nicht sehr lange bekannt ist, wird sich zeigen wie geeignet der Schnelltest hier ist. Bisherige Untersuchungen sind hier jedoch wenig vielversprechend (Foster et al., 2014; Grigg et al., 2014). Durch die aufgetretenen *P. knowlesi*-Infektionen beim Menschen wird sicherlich die PCR-Untersuchung an Bedeutung gewinnen.

Die in der mikroskopischen Untersuchung festgestellte Parasitämie allein scheint nicht in der Lage zu sein, einen tödlichen Verlauf vorherzusagen. Zwei Patientinnen mit den höchsten Parasitämien (50% und >50%) konnten durch eine Therapie mit Artesunat und Chinin ohne Folgeschäden gerettet werden. Die Patienten, die an der Malaria verstarben wiesen Parasitämien von 8-35% (jeweils höchster Wert des Patienten) auf und waren nach Therapie zum Zeitpunkt ihres Todes peripher parasitenfrei. Dieser Umstand ist unter anderem auf das Phänomen der Zytoadhärenz befallener Erythrozyten zurückzuführen, die dazu führt, dass die Plasmodien im Verlauf in den Kapillaren bleiben und im peripheren Blutbild nicht mehr nachweisbar sind. Zwei der verstorbenen Patienten hatten im Verlauf ihrer Erkrankung zwischenzeitlich eine Erhöhung der Parasitämie.

Dauer von Symptombeginn bis zur Diagnose

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose einer Malaria in sehr vielen Fällen zu lang war. Der Idealfall, dass jemand, der nach einem Aufenthalt in einem Malariaendemiegebiet Fieber bekommt, am gleichen Tag zum Arzt geht und seine Diagnose erhält war nur bei 15% der Patienten mit dokumentierter Zeitspanne gegeben. Das Fatale daran ist, dass Patienten mit einem komplizierten Verlauf im Schnitt länger zu ihrer Diagnose brauchten. Dies wäre mit Sicherheit ein sinnvoller Punkt, an dem man angreifen könnte um komplizierte Fälle und Todesfälle zu vermeiden. Leider konnte aus den meisten Akten nicht entnommen werden, warum es zu den Verzögerungen kam. Oft dokumentierten die behandelnden Ärzte dies nicht, vermutlich weil es für den Patienten akut keine therapeutische Konsequenz hatte. Hier wäre eine prospektive Studie von Vorteil, wobei es dabei natürlich zeitaufwendiger ist, ausreichende Patientenzahlen zu akquirieren. Es wäre interessant herauszufinden, ob die Verzögerungen eher dadurch zustande kommen, dass die Patienten zu lange nicht den Arzt aufsuchen oder ob es an der ärztlichen Versorgung selber liegt. Vermutlich ist es eine Kombination aus beiden Punkten und beide stellen wahrscheinlich wichtige Schlüsselpunkte in der Optimierung der Malariaversorgung in Deutschland dar. In vereinzelten Akten wurde jedoch sehr gut dokumentiert, was das Problem war. Einige Patienten sind vorher vom Hausarzt mit Diagnosen wie

einem Harnwegsinfekt oder einem grippalen Infekt behandelt worden. Eine Patientin äußerte beim Arzt selbst die Vermutung an Malaria erkrankt zu sein. Sie wurde mit den Worten „am Samstag machen wir keine Malaria“ wieder nach Hause geschickt. Als ihr Blut erst zwei Tage später auf Plasmodien untersucht wurde, lag die Parasitämie schon bei 50%. Ein weiterer Patient ging trotz Fieber fünf Tage nicht zum Arzt, da er sich ohne Papiere in Deutschland aufhielt. Auch er entwickelte eine komplizierte Malaria bei einer Parasitämie von 8%. Wiederum andere Patienten hatten initial eine negative Blutuntersuchung auf Plasmodien. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, diese Diagnostik im Zweifelsfall mehrfach durchzuführen. Sicherlich können diese einzelnen Fallbeschreibungen nicht das Ausmaß der Schwierigkeiten beschreiben. Sie geben uns jedoch wichtige Hinweise darauf, wo ein Handlungsbedarf besteht.

Koinfektionen

In unserer Studie zeigten 33,2% der Patienten Hinweise auf eine Koinfektion. Aufgrund der retrospektiven Betrachtungsweise ist die Aussagekraft hier sicherlich limitiert. Schließlich sind die Malariapatienten nicht routinemäßig auf andere Infektionskrankheiten hin untersucht wurden. Trotzdem fällt auf, dass doch eine beachtliche Zahl an Patienten noch andere Tropenerkrankungen bzw. potenziell reiseassoziierte Erkrankungen wie Wurminfektionen, Dengue Fieber oder virale Hepatitiden zeigten. Es lohnt sich also, bei diesen Patienten auch nach anderen Erkrankungen zu suchen und insbesondere nach gewissen Risikoverhaltensweisen während der Reise zu fragen. Hier wäre vor allem das Baden in Süßwassergewässern zu nennen, da Hinweise auf eine Bilharziose bei immerhin 21 Patienten vorlagen. Außerdem wurden bei acht Patienten Hinweise auf eine akute Dengue-Erkrankung gefunden. Hier zeigt sich die dringende Notwendigkeit trotz einer möglichen Erklärung für das Fieber immer auch eine Malariaerkrankung auszuschließen.

Laborergebnisse

In unserer Studie wurden die gängigsten Laborparameter analysiert. Einige dieser Parameter sind bei einer Malaria typischerweise verändert. Wir konnten hierbei keine relevanten Unterschiede zwischen *P. falciparum* und den anderen Plasmodienarten feststellen. Teilweise konnten jedoch große Unterschiede zwischen einer M. tropica mit einem komplizierten und einem unkomplizierten Verlauf gezeigt werden. Eine Limitierung in der Analyse der Laborparameter war, dass es retrospektiv leider nicht möglich war die einzelnen Werte quantitativ zu vergleichen. Das lag insbesondere an unterschiedlichen Normbereichen. So war es nur möglich zu vergleichen, ob die Werte erhöht, erniedrigt oder im Normbereich waren. Die Ermittlung von Mittelwerten oder komplexere statistische Berechnungen waren aufgrund dessen nicht möglich.

Im Blutbild waren alle drei Zellreihen oft unter dem Normbereich. Dies war besonders deutlich bei den Thrombozyten zu sehen, hier hatten 76,7% der Patienten zu niedrige Werte. Weniger

ausgeprägt war dies bei den Erythrozyten, hier war bei 24% die Erythrozytenzahl, bei 53,4 das Hämoglobin und bei 55,8% der Hämatokrit zu niedrig. Die Leukozyten lagen bei 23,7% der Patienten unter dem Normbereich. Die Thrombozyten, die Erythrozytenzahl und der Hämatokrit waren signifikant häufiger bei Patienten mit einem komplizierten Verlauf erniedrigt. All dies sind gewöhnliche und allgemein bekannte Veränderungen bei Malariapatienten (Löscher and Burchard, 2008). Etwas ungewöhnlich war hier jedoch der Hämoglobinwert. Im Gegensatz zur Erythrozytenzahl und zum Hämatokrit zeigten Patienten mit einer komplizierten Malaria nicht signifikant häufiger erniedrigte Hämoglobinwerte als Patienten mit einer unkomplizierten M. tropica. Ähnliche Studien konnten beim Hämoglobinwert jedoch signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit einem komplizierten Verlauf feststellen (Rabe et al., 2005; Schwake et al., 2008). Dies ist insbesondere erstaunlich, da gerade der Hämoglobinwert und nicht der Hämatokrit oder die Erythrozytenzahl ein Kriterium für einen komplizierten Verlauf nach den DTG-Leitlinien darstellt. Bei genauerer Betrachtung der Leukozyten fällt auf, dass bezüglich der absoluten Werte häufig die Lymphozyten und die eosinophilen Granulozyten erniedrigt waren. Die eosinophilen Granulozyten waren als absolute Werte bei komplizierten Verläufen signifikant häufiger erniedrigt als bei unkomplizierten *P. falciparum* Infektionen. Betrachtet man jedoch die relativen Werte so lassen sich signifikante Unterschiede zwischen komplizierten und unkomplizierten Verläufen der M. tropica bei den Lymphozyten, Monozyten und neutrophilen Granulozyten feststellen. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten mit einem komplizierten Verlauf signifikant häufiger eine Erniedrigung der absoluten eosinophilen Granulozyten Werte sowie der relativen Werte für Lymphozyten zeigen. Die Monozyten sind bei diesen Pateinten relativ betrachtet signifikant häufiger im Normbereich und die neutrophilen Granulozyten (relative Werte) sind signifikant häufiger erhöht. Ähnliche Ergebnisse konnte auch eine Studie aus München mit 210 untersuchten Patienten zeigen (Berens-Riha et al., 2014). Eine Studie aus Rotterdam mit 440 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem komplizierten Verlauf häufiger eine Neutrophilie aufwiesen. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen hatten hier die Patienten mit einem komplizierten Verlauf seltener eine Lymphozytopenie als Patienten mit einer unkomplizierten M. tropica (van Wolfswinkel et al., 2013).

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das CRP als Entzündungsparameter waren bei den meisten Patienten der Studienpopulation erhöht. Mit dem Chi-Quadrat Test konnte hier leider keine Aussage über Unterschiede zwischen Patienten mit komplizierter und unkomplizierter M. tropica gemacht werden. In anderen Studien in denen auch die Höhe der einzelnen Werte analysiert werden konnte, zeigte sich, dass bei Patienten mit kompliziertem Verlauf deutlich höhere CRP Werte vorlagen als bei Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf (Rabe et al., 2005; Schwake et al., 2008; Stauga et al., 2013). Die anderen erfassten Laborparameter (Kreatinin, Creatinkinase, LDH, GOT, GPT, Bilirubin, γ-GT) waren bei den von uns analysierten Malariapatienten häufig

erhöht. Besonders deutlich war dies bei der Laktatdehydrogenase (LDH), hier hatten 72,2% der Patienten einen erhöhten Wert. Außer bei dem γ-GT Wert zeigten alle anderen dieser Laborparameter bei Patienten mit kompliziertem Verlauf signifikant häufiger erhöhte Werte als bei Patienten mit einer unkomplizierten M. tropica. Besonders ausgeprägt war der Zusammenhang bei den Leberwerten GOT und GPT sowie dem Bilirubin. Andere Studien zeigen hier ähnliche Ergebnisse (Rabe et al., 2005; Schwake et al., 2008).

Das Wissen über diese labordiagnostischen Veränderungen bei der Malaria kann hilfreiche Hinweise geben, ob überhaupt eine Malaria vorliegt und wenn ja, ob diese einen schweren Verlauf zeigt. Zu betonen ist jedoch, dass es sich nur um Hinweise handelt, die nicht den Plasmodiennachweis oder die Anwendung der Kriterien für eine komplizierte Malaria ersetzen können.

Sonographie

Der häufigste sonographische Befund bei den von uns analysierten Patienten war die Splenomegalie (67,9%). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Splenomegalie und dem Vorliegen eines komplizierten Verlaufs gezeigt werden. Da einige Malariapatienten aber keine Splenomegalie zeigten, kann man eine Malaria bei einer normalen Milzgröße trotzdem nicht ausschließen. Dies konnte auch aus einer vorherigen Düsseldorfer Studie geschlossen werden, welche prospektiv Sonographieuntersuchungen bei Malariapatienten vornahm (Richter et al., 2004a). Zu einem entgegengesetzten Ergebnis kam aktuell Zha et al., hier wurde der Splenomegalie eine wesentlich wichtigere prognostische Bedeutung beigemessen. In dieser Arbeit wurden allerdings nur 40 Malariapatienten untersucht (Zha et al., 2015). Die meisten anderen auffälligen sonographischen Befunde sind am ehesten nicht in direkten Zusammenhang mit der Malariaerkrankung zu sehen. Auffällig ist, dass mehrere Patienten sonographische Hinweise für eine Bilharziose hatten. Da auch mit labordiagnostischen Methoden in mehreren Fällen der dringende Verdacht einer Bilharziose bei Malariapatienten gestellt wurde, scheint es hier eine gewisse Komorbidität zu geben. Dies ist insofern plausibel, da es sich bei beiden um tropenmedizinische Erkrankungen handelt und es damit große Überschneidungen in den jeweiligen Risikopopulationen gibt.

Therapie

Bei der Betrachtung der angewandten Medikamente zu Behandlung der Malaria ergibt sich ein sehr inhomogenes Bild. Bei der Darstellung der verwendeten Medikamente im Laufe der Jahre werden verschiedene Aspekte deutlich. Zum einen spiegeln sich hier die Änderungen der Leitlinien wieder, was sich beispielweise in der zunehmenden Anwendung von Artemether/Lumefantrin zeigt. Zum anderen wird die Komplexität der Behandlung durch die Vielzahl der unterschiedlichen

Medikamente deutlich. Dazu kommt, dass aus verschiedenen Gründen sicherlich nicht alle Behandlungen leitliniengerecht durchgeführt worden sind. Die meisten Ärzte in Deutschland behandeln wohl nur recht selten eine Malaria. Die vielen verschiedenen Medikamente, die Änderungen in den Leitlinien sowie die mangelnde Erfahrung macht es ihnen dabei nicht leicht, die richtige therapeutische Entscheidung zu treffen. Umso wichtiger ist es, dass die Leitlinie der DTG für Malaria im Internet für jeden frei zugänglich ist. Sehr hilfreich sind sicherlich auch die tropenmedizinischen Zentren in Deutschland, die hier eine beratende Funktion haben oder auch Patienten aus peripheren Häusern übernehmen können.

Malariadiagnostik in Afrika

Die Studienpopulation, die in Afrika eine Malariadiagnose gestellt bekam, ist im Vergleich zu analysierten Patienten, die in Düsseldorf behandelt wurden, etwas jünger. Ein weiterer Unterschied ist, dass bei diesen Patienten mehr Frauen betroffen waren. Gründe hierfür sind unklar. Sowohl das Alter als auch das Geschlecht hatten, wie erwartet, keinen Einfluss darauf, ob es in der Nachuntersuchung in Düsseldorf tatsächlich Hinweise auf eine durchgemachte Malariaerkrankung gab. Es zeigt sich eine Ähnlichkeit der bereisten Länder zwischen den beiden Studienpopulationen. Die Personen, die in Afrika ihre Diagnose bekamen, bereisten allerdings etwas häufiger ostafrikanische Länder. Westafrika und Zentralafrika machten einen etwas geringeren prozentualen Anteil aus. Sowohl in West- als auch in Ost-, Zentral- und Südafrika waren die Ergebnisse nicht zufriedenstellend. Dass insgesamt nur bei 31,9% die Diagnose nachträglich bestätigt werden konnte, war erstaunlich wenig. Hinzu kommt, dass sich die Situation im Laufe der Jahre offenbar nicht verbesserte. Ein Schwachpunkt in unserer Analyse war, dass der Zeitraum zwischen dem Erkrankungsbeginn und der Untersuchung in Düsseldorf meist nur ungenau dokumentiert war, sodass dieser Faktor nicht in die Analysen miteinbezogen werden konnte. Insbesondere bei der Antikörperdiagnostik ändert sich die Sensitivität je nach Zeitabstand (Jelinek et al., 1995). Auch die in Afrika diagnostizierte Plasmodienart wurde nur selten dokumentiert. Fraglich ist aber auch, ob die Patienten selber hierzu überhaupt genauere Angaben machen konnten. Die verschiedenen Malariatypen zeigen eine bezüglich der Antikörperdiagnostik verschieden hohe Sensitivität. Außerdem kommen häufig Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen Plasmodienarten vor (Jelinek et al., 1995). Zwar können der Zeitabstand und die Plasmodienart nicht analysiert werden, jedoch ist davon auszugehen, dass die behandelnden Ärzte, die für den jeweiligen Patienten geeignetsten Methoden zur Diagnosebestätigung wählten. Diese Annahme stützt darauf, da alle Untersuchungen von ausgebildeten Tropenmedizinern veranlasst wurden. Insbesondere durch die oben genannten Limitierungen kann man bei den Patienten, die keine labordiagnostischen Hinweise auf eine Malariaerkrankung hatten, nicht zu 100 Prozent sagen, dass die Diagnose tatsächlich falsch war. Trotzdem können wir bei dem Großteil der Patienten davon ausgehen. Um genauerer Daten zu erhalten, wäre hier eine prospektive Studie sinnvoller. Solch eine Studie hätte jedoch den Nachteil,

dass diese über sehr viele Jahre oder von mehreren Einrichtungen durchgeführt werden müsste, um ausreichende Patientenzahlen zu akquirieren. Außerdem löst diese nicht das Problem, dass die Patienten manchmal selbst nicht mehr die Einzelheiten zur vorherigen Diagnosestellung wissen. Trotz der Limitierungen in unserer Studie, konnte gezeigt werden, dass sehr viele Patienten, die angeblich in Afrika an Malaria erkrankten, sehr wahrscheinlich einen anderen Grund für das Fieber hatten.

5 Schlussfolgerungen

Die Untersuchungsergebnisse der Patienten, die in Deutschland mit einer Malaria behandelt wurden, legen ein Verbesserungspotenzial im Umgang mit der Erkrankung nahe. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass in der Regel zu viel Zeit vergeht bis die Patienten eine korrekte Diagnose erhalten. Zwar lässt sich aus den gegebenen Daten leider nicht immer eindeutig differenzieren, wieviel Zeit die Patienten benötigen bis sie einen Arzt aufsuchen und wie lange die Ärzte benötigen bis sie die Diagnose stellen können. Jedoch scheint dieses Problem auf beiden Seiten zu liegen. Eine detailliertere Anamnesedokumentation wäre nötig gewesen, um hier genauere Aussagen treffen zu können. Trotzdem lässt sich der Schluss ziehen, dass sowohl bei Reisenden in Malariagebiete als auch bei Ärzten mehr Aufklärung sinnvoll wäre. Ein weiterer Punkt, der für die verbesserungswürdige Aufklärung der Patienten spricht, ist die mangelhaft durchgeführte Malariaprophylaxe. Dadurch hätte ein Großteil der Erkrankungen verhindert werden können, vorausgesetzt die Patienten lassen sich vor ihrer Reise medizinisch beraten.

Die Nachuntersuchung der Patienten, die sich nach einer in Afrika gestellten Malariadiagnose in Düsseldorf vorstellten, legt hingegen ein anderes Problem nahe. So konnte nur bei ca. einem Drittel der Patienten eine tatsächlich durchgemachte Malaria verifiziert werden. Auch wenn keine der verwendeten Untersuchungsmethoden im Nachhinein eine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität aufweisen, so lässt sich doch folgern, dass hinter einem Großteil der Erkrankungen keine Malaria gesteckt hatte. Die falsch-positiven Malariadiagnosen stellen ein Problem dar, das mit Patienten diskutiert werden muss. Nicht selten lehnen Patienten eine medikamentöse Prophylaxe ab, da sie selbst oder ihnen bekannte Personen trotz einer Prophylaxe scheinbar eine Malaria erlitten hätten. Dies kann dazu führen, dass diese als vermeintlich wirkungslos angesehen wird. Das Argument, dass vermutlich in den meisten dieser Fälle eine andere Erkrankung hinter dem Fieber steckte, könnte einige Patienten vielleicht doch davon überzeugen eine medikamentöse Prophylaxe einzunehmen. Möglicherweise können dadurch in der Zukunft ein paar Erkrankungen verhindert werden.

6 Literaturverzeichnis

Abreha, T., Alemayehu, B., Tadesse, Y., Gebresillassie, S., Tadesse, A., Demeke, L., Zewde, F., Habtamu, M., Tadesse, M., Yadeta, D., Teshome, D., Mekasha, A., Gobena, K., Bogale, H., Melaku, Z., Reithinger, R., Teka, H., **2014**. Malaria diagnostic capacity in health facilities in Ethiopia. Malar. J. 13, 292. doi:10.1186/1475-2875-13-292

Ahmed, M.A., Cox-Singh, J., **2015**. Plasmodium knowlesi - an emerging pathogen. ISBT Sci. Ser. 10, 134–140. doi:10.1111/voxs.12115

Aly, A.S.I., Vaughan, A.M., Kappe, S.H.I., **2009**. Malaria parasite development in the mosquito and infection of the mammalian host. Annu. Rev. Microbiol. 63, 195–221. doi:10.1146/annurev.micro.091208.073403

Askling, H.H., Bruneel, F., Burchard, G., Castelli, F., Chiodini, P.L., Grobusch, M.P., Lopez-Vélez, R., Paul, M., Petersen, E., Popescu, C., Ramharter, M., Schlagenhauf, P., European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology, **2012**. Management of imported malaria in Europe. Malar. J. 11, 328. doi:10.1186/1475-2875-11-328

Baker, D.A., **2010**. Malaria gametocytogenesis. Mol. Biochem. Parasitol. 172, 57–65. doi:10.1016/j.molbiopara.2010.03.019

Behrens, R.H., Alexander, N., **2013**. Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. Malar. J. 12, 461. doi:10.1186/1475-2875-12-461

Bello, D.A., Hassan, Z.I., Afolaranmi, T.O., Tagurum, Y.O., Chirdan, O.O., Zoakah, A.I., **2013**. Supportive supervision: an effective intervention in achieving high quality malaria case management at primary health care level in Jos, Nigeria. Ann. Afr. Med. 12, 243–251. doi:10.4103/1596-3519.122695

Bennink, S., Kiesow, M.J., Pradel, G., **2016**. The development of malaria parasites in the mosquito midgut. Cell. Microbiol. 18, 905–918. doi:10.1111/cmi.12604

Berens-Riha, N., Kroidl, I., Schunk, M., Alberer, M., Beissner, M., Pritsch, M., Kroidl, A., Fröschl, G., Hanus, I., Bretzel, G., von Sonnenburg, F., Nothdurft, H.D., Löscher, T., Herbinger, K.-H., **2014**. Evidence for significant influence of host immunity on changes in differential blood count during malaria. Malar. J. 13, 155. doi:10.1186/1475-2875-13-155

Berry, A., Benoit-Vical, F., Fabre, R., Cassaing, S., Magnaval, J.F., **2008**. PCR-based methods to the diagnosis of imported malaria. Parasite Paris Fr. 15, 484–488.

Bruneel, F., Tubach, F., Mira, J.-P., Houze, S., Gibot, S., Huisse, M.-G., Megarbane, B., Choquet, C., Corne, P., Peytel, E., Villers, D., Camus, C., Bouchaud, O., Caumes, E., Girard, P.-M., Simon, F., Kalloumeh, A., Roy, C., Durand, R., Le Bras, J., Matheron, S., Wolff, M., PALUREA Study Group, **2016**. Imported falciparum malaria in adults: host- and parasite-related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study. Intensive Care Med. 42, 1588–1596. doi:10.1007/s00134-016-4356-x

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, **2015**. Das Bundesamt in Zahlen 2014 Asyl, Migration und Integration.

Calvo-Cano, A., Gómez-Junyent, J., Lozano, M., Castro, P., Cid, J., Nicolás, J.M., Quintó, L., Martin, M., Muñoz, J., Gascon, J., **2016**. The role of red blood cell exchange for severe imported malaria in the artesunate era: a retrospective cohort study in a referral centre. Malar. J. 15, 216. doi:10.1186/s12936-016-1264-z

Carter, R., Mendis, K.N., **2002**. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. Clin. Microbiol. Rev. 15, 564–594.

Casuccio, A., D'Angelo, C., Casuccio, N., Di Carlo, P., Immordino, P., **2014**. Visiting Friends and Relatives (VFRs) travelers and imported malaria in the Palermo district (Sicily). Ann. DellIstituto Super. Sanità 50, 369–374. doi:DOI: 10.4415/ANN_14_04_13

Collins, W.E., Skinner, J.C., Jeffery, G.M., **1968**. Studies on the persistence of malarial antibody response. Am. J. Epidemiol. 87, 592–598.

Cramer, J.P., López-Vélez, R., Burchard, G.D., Grobusch, M.P., de Vries, P.J., **2011**. Treatment of imported severe malaria with artesunate instead of quinine--more evidence needed? Malar. J. 10, 256. doi:10.1186/1475-2875-10-256

Daneshvar, C., Davis, T.M.E., Cox-Singh, J., Rafa'ee, M.Z., Zakaria, S.K., Divis, P.C.S., Singh, B., **2009**. Clinical and laboratory features of human Plasmodium knowlesi infection. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 49, 852–860. doi:10.1086/605439

De Pina-Costa, A., Brasil, P., Di Santi, S.M., de Araujo, M.P., Suárez-Mutis, M.C., Santelli, A.C.F. e S., Oliveira-Ferreira, J., Lourenço-de-Oliveira, R., Daniel-Ribeiro, C.T., **2014**. Malaria in Brazil: what happens outside the Amazonian endemic region. Memórias Inst. Oswaldo Cruz 109, 618–633.

Dharmawardena, P., Premaratne, R.G., Gunasekera, W.M.K.T. de A.W., Hewawitarane, M., Mendis, K., Fernando, D., **2015**. Characterization of imported malaria, the largest threat to sustained malaria elimination from Sri Lanka. Malar. J. 14, 177. doi:10.1186/s12936-015-0697-0

Dimaio, M.A., Pereira, I.T., George, T.I., Banaei, N., **2012**. Performance of BinaxNOW for diagnosis of malaria in a U.S. hospital. J. Clin. Microbiol. 50, 2877–2880. doi:10.1128/JCM.01013-12

Dondorp, A.M., Fanello, C.I., Hendriksen, I.C.E., Gomes, E., Seni, A., Chhaganlal, K.D., Bojang, K., Olaosebikan, R., Anunobi, N., Maitland, K., Kivaya, E., Agbenyega, T., Nguah, S.B., Evans, J., Gesase, S., Kahabuka, C., Mtove, G., Nadjm, B., Deen, J., Mwanga-Amumpaire, J., Nansumba, M., Karema, C., Umulisa, N., Uwimana, A., Mokuolu, O.A., Adedoyin, O.T., Johnson, W.B.R., Tshefu, A.K., Onyamboko, M.A., Sakulthaew, T., Ngum, W.P., Silamut, K., Stepniewska, K., Woodrow, C.J., Bethell, D., Wills, B., Oneko, M., Peto, T.E., von Seidlein, L., Day, N.P.J., White, N.J., AQUAMAT group, **2010**. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Lancet Lond. Engl. 376, 1647–1657. doi:10.1016/S0140-6736(10)61924-1

Dondorp, A., Nosten, F., Stepniewska, K., Day, N., White, N., South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group, **2005**. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet Lond. Engl. 366, 717–725. doi:10.1016/S0140-6736(05)67176-0

Ehrhardt, J., Trein, A., Kremsner, P., Frank, M., **2013**. Plasmodium knowlesi and HIV co-infection in a German traveller to Thailand. Malar. J. 12, 283. doi:10.1186/1475-2875-12-283

Faddy, H.M., Seed, C.R., Faddy, M.J., Flower, R.L., Harley, R.J., **2013**. Malaria antibody persistence correlates with duration of exposure. Vox Sang. 104, 292–298. doi:10.1111/vox.12000

Feng, J., Yan, H., Feng, X., Zhang, L., Li, M., Xia, Z., Xiao, N., 2014. Imported Malaria in China, **2012**. Emerg. Infect. Dis. 20. doi:10.3201/eid2010.140595

Fenny, A.P., Hansen, K.S., Enemark, U., Asante, F.A., **2014**. Quality of uncomplicated malaria case management in Ghana among insured and uninsured patients. Int. J. Equity Health 13, 63. doi:10.1186/s12939-014-0063-9

Fernández López, M., Ruiz Giardín, J.M., San Martín López, J.V., Jaquetti, J., García Arata, I., Jiménez Navarro, C., Cabello Clotet, N., **2015**. Imported malaria including HIV and pregnant woman risk groups: overview of the case of a Spanish city 2004-2014. Malar. J. 14, 356. doi:10.1186/s12936-015-0891-0

Ferrari, G., Ntuku, H.M., Burri, C., Tshefu, A.K., Duparc, S., Hugo, P., Mitembo, D.K., Ross, A., Ngwala, P.L., Luwawu, J.N., Musafiri, P.N., Ngoie, S.E., Lengeler, C., **2015**. An operational comparative study of quinine and artesunate for the treatment of severe malaria in hospitals and health centres in the Democratic Republic of Congo: the MATIAS study. Malar. J. 14, 226. doi:10.1186/s12936-015-0732-1

Fonseca, A.G., Dias, S.S., Baptista, J.L., Torgal, J., **2014**. The burden of imported malaria in Portugal 2003 to 2012. J. Travel Med. 21, 354–356. doi:10.1111/jtm.12141

Foster, D., Cox-Singh, J., Mohamad, D.S.A., Krishna, S., Chin, P.P., Singh, B., **2014**. Evaluation of three rapid diagnostic tests for the detection of human infections with Plasmodium knowlesi. Malar. J. 13, 60. doi:10.1186/1475-2875-13-60

Francis, B.C., Gonzalo, X., Duggineni, S., Thomas, J.M., NicFhogartaigh, C., Babiker, Z.O.E., **2016**. Epidemiology and clinical features of imported malaria in East London. J. Travel Med. 23. doi:10.1093/jtm/taw060

Franken, G., Müller-Stöver, I., Holtfreter, M.C., Walter, S., Mehlhorn, H., Labisch, A., Häussinger, D., Richter, J., **2012**. Why do Plasmodium malariae infections sometimes occur in spite of previous antimalarial medication? Parasitol. Res. 111, 943–946. doi:10.1007/s00436-012-2851-8

Gatti, S., Gramegna, M., Bisoffi, Z., Raglio, A., Gulletta, M., Klersy, C., Bruno, A., Maserati, R., Madama, S., Scaglia, M., Gispi Study Group, **2007**. A comparison of three diagnostic techniques for malaria: a rapid diagnostic test (NOW Malaria), PCR and microscopy. Ann. Trop. Med. Parasitol. 101, 195–204. doi:10.1179/136485907X156997

Goldman-Yassen, A.E., Mony, V.K., Arguin, P.M., Daily, J.P., **2014**. Higher Rates of Misdiagnosis in Pediatric Patients Versus Adults Hospitalized With Imported Malaria. Pediatr. Emerg. Care. doi:10.1097/PEC.0000000000000251

Grigg, M.J., William, T., Barber, B.E., Parameswaran, U., Bird, E., Piera, K., Aziz, A., Dhanaraj, P., Yeo, T.W., Anstey, N.M., **2014**. Combining parasite lactate dehydrogenase-based and histidine-rich protein 2-based rapid tests to improve specificity for diagnosis of malaria Due to Plasmodium knowlesi and other Plasmodium species in Sabah, Malaysia. J. Clin. Microbiol. 52, 2053–2060. doi:10.1128/JCM.00181-14

Hempelmann, E., Krafts, K., **2013**. Bad air, amulets and mosquitoes: 2,000 years of changing perspectives on malaria. Malar. J. 12, 232. doi:10.1186/1475-2875-12-232

Hu, T., Liu, Y.-B., Zhang, S.-S., Xia, Z.-G., Zhou, S.-S., Yan, J., Cao, J., Feng, Z.-C., **2016**. Shrinking the malaria map in China: measuring the progress of the National Malaria Elimination Programme. Infect. Dis. Poverty 5, 52. doi:10.1186/s40249-016-0146-5

Isiguzo, C., Anyanti, J., Ujuju, C., Nwokolo, E., De La Cruz, A., Schatzkin, E., Modrek, S., Montagu, D., Liu, J., **2014**. Presumptive treatment of malaria from formal and informal drug vendors in Nigeria. PloS One 9, e110361. doi:10.1371/journal.pone.0110361

Jelinek, T., Nothdurft, null, Löscher, null, **1994**. Malaria in Nonimmune Travelers: A Synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients. J. Travel Med. 1, 199–202.

Jelinek, T., von Sonnenburg F, null, Kumlien, null, Löscher, null, Nothdurft, null, **1995**. Retrospective Immunodiagnosis of Malaria in Nonimmune Travelers Returning From the Tropics. J. Travel Med. 2, 225–228.

Jelinek, T., TropNetEurop, **2008**. Imported falciparum malaria in Europe: 2007 data from TropNetEurop. Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull. 13.

Käser, A.K., Arguin, P.M., Chiodini, P.L., Smith, V., Delmont, J., Jiménez, B.C., Färnert, A., Kimura, M., Ramharter, M., Grobusch, M.P., Schlagenhauf, P., **2015**. Imported malaria in pregnant women: A retrospective pooled analysis. Travel Med. Infect. Dis. 13, 300–310. doi:10.1016/j.tmaid.2015.06.011

Kawamoto, F., Miyake, H., Kaneko, O., Kimura, M., Nguyen, T.D., Nguyen, T.D., Liu, Q., Zhou, M., Le, D.D., Kawai, S., Isomura, S., Wataya, Y., **1996**. Sequence variation in the 18S rRNA gene, a target for PCR-based malaria diagnosis, in Plasmodium ovale from southern Vietnam. J. Clin. Microbiol. 34, 2287–2289.

Keating, J., Finn, T.P., Eisele, T.P., Dery, G., Biney, E., Kêdoté, M., Fayomi, B., Yukich, J.O., **2014**. An assessment of malaria diagnostic capacity and quality in Ghana and the Republic of Benin. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 108, 662–669. doi:10.1093/trstmh/tru127

Khairnar, K., Martin, D., Lau, R., Ralevski, F., Pillai, D.R., **2009**. Multiplex real-time quantitative PCR, microscopy and rapid diagnostic immuno-chromatographic tests for the detection of Plasmodium spp: performance, limit of detection analysis and quality assurance. Malar. J. 8, 284. doi:10.1186/1475-2875-8-284

Kroidl, I., Seilmaier, M., Berens-Riha, N., Bretzel, G., Wendtner, C., Löscher, T., **2015**. [Monkey malaria (Plasmodium knowlesi infection) after travelling to Thailand]. Dtsch. Med. Wochenschr. 1946 140, 815–817. doi:10.1055/s-0041-101378

Krüger, A., Rech, A., Su, X.Z., Tannich, E., **2001**. Two cases of autochthonous Plasmodium falciparum malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous Anopheles plumbeus. Trop. Med. Int. Health TM IH 6, 983–985.

Kuehn, A., Pradel, G., **2010**. The coming-out of malaria gametocytes. J. Biomed. Biotechnol. 2010, 976827. doi:10.1155/2010/976827

Kurth, F., Develoux, M., Mechain, M., Clerinx, J., Antinori, S., Gjørup, I.E., Gascon, J., Mørch, K., Nicastri, E., Ramharter, M., Bartoloni, A., Visser, L., Rolling, T., Zanger, P., Calleri, G., Salas-Coronas, J., Nielsen, H., Just-Nübling, G., Neumayr, A., Hachfeld, A., Schmid, M.L., Antonini, P., Pongratz, P., Kern, P., Saraiva da Cunha, J., Soriano-Arandes, A., Schunk, M., Suttorp, N., Hatz, C., Zoller, T., TropNet Severe Malaria Investigator Group, **2015**. Intravenous Artesunate Reduces Parasite Clearance Time, Duration of Intensive Care, and Hospital Treatment in Patients With Severe Malaria in Europe: The TropNet Severe Malaria Study. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. doi:10.1093/cid/civ575

Lindner, S.E., Miller, J.L., Kappe, S.H.I., **2012**. Malaria parasite pre-erythrocytic infection: preparation meets opportunity. Cell. Microbiol. 14, 316–324. doi:10.1111/j.1462-5822.2011.01734.x

Liu, Q., Zhu, S., Mizuno, S., Kimura, M., Liu, P., Isomura, S., Wang, X., Kawamoto, F., **1998**. Sequence variation in the small-subunit rRNA gene of Plasmodium malariae and prevalence of isolates with the variant sequence in Sichuan, China. J. Clin. Microbiol. 36, 3378–3381.

Liu, Y., Hsiang, M.S., Zhou, H., Wang, W., Cao, Y., Gosling, R.D., Cao, J., Gao, Q., **2014**. Malaria in overseas labourers returning to China: an analysis of imported malaria in Jiangsu Province, 2001-2011. Malar. J. 13, 29. doi:10.1186/1475-2875-13-29

Li, Z., Yang, Y., Xiao, N., Zhou, S., Lin, K., Wang, D., Zhang, Q., Jiang, W., Li, M., Feng, X., Yu, J., Ren, X., Lai, S., Sun, J., Fang, Z., Hu, W., Clements, A.C.A., Zhou, X., Yu, H., Yang, W., **2015**. Malaria imported from Ghana by returning gold miners, China, 2013. Emerg. Infect. Dis. 21, 864–867. doi:10.3201/2105.141712

Li, Z., Zhang, Q., Zheng, C., Zhou, S., Sun, J., Zhang, Z., Geng, Q., Zhang, H., Wang, L., Lai, S., Hu, W., Clements, A.C.A., Zhou, X.-N., Yang, W., **2016**. Epidemiologic features of overseas imported malaria in the People's Republic of China. Malar. J. 15, 141. doi:10.1186/s12936-016-1188-7

Löscher, T., Burchard, G.D., **2008**. Tropenmedizin in Klinik und Praxis: Das Referenzwerk für Tropen- und Reisemedizin - mit Curriculum Reisemedizin. Thieme, Stuttgart.

Lüthi, B., Schlagenhauf, P., **2015**. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: a literature review. Travel Med. Infect. Dis. 13, 48–60. doi:10.1016/j.tmaid.2014.04.014

Mackroth, M.S., Tappe, D., Tannich, E., Addo, M., Rothe, C., **2016**. Rapid-Antigen Test Negative Malaria in a Traveler Returning From Thailand, Molecularly Diagnosed as Plasmodium knowlesi. Open Forum Infect. Dis. 3, ofw039. doi:10.1093/ofid/ofw039

Markus, M.B., **2011**. The hypnozoite concept, with particular reference to malaria. Parasitol. Res. 108, 247–252. doi:10.1007/s00436-010-2072-y

McCarthy, A.E., Morgan, C., Prematunge, C., Geduld, J., **2015**. Severe malaria in Canada, 2001-2013. Malar. J. 14, 151. doi:10.1186/s12936-015-0638-y

Miller, L.H., Ackerman, H.C., Su, X., Wellems, T.E., **2013**. Malaria biology and disease pathogenesis: insights for new treatments. Nat. Med. 19, 156–167. doi:10.1038/nm.3073

Miranda, I.B., Weber, C., Fleischmann, E., Bretzel, G., Löscher, T., **2008**. Validity of malaria diagnosis in nonimmune travelers in endemic areas. J. Travel Med. 15, 426–431. doi:10.1111/j.1708-8305.2008.00250.x

Møller, C.H., David, K., **2014**. Imported malaria is stable from Africa but declining from Asia. Dan. Med. J. 61, A4827.

Moura, S., Fançony, C., Mirante, C., Neves, M., Bernardino, L., Fortes, F., Sambo, M. do R., Brito, M., **2014**. Impact of a training course on the quality of malaria diagnosis by microscopy in Angola. Malar. J. 13, 437. doi:10.1186/1475-2875-13-437

Mühlberger, N., Jelinek, T., Behrens, R.H., Gjørup, I., Coulaud, J.P., Clerinx, J., Puente, S., Burchard, G., Gascon, J., Grobusch, M.P., Weitzel, T., Zoller, T., Kollaritsch, H., Beran, J., Iversen, J., Hatz, C., Schmid, M.L., Björkman, A., Fleischer, K., Bisoffi, Z., Guggemos, W., Knobloch, J., Matteelli, A., Schulze, M.H., Laferl, H., Kapaun, A., McWhinney, P., Lopez-Velez, R., Fätkenheuer, G., Kern, P., Zieger, B.W., Kotlowski, A., Fry, G., Cuadros, J., Myrvang, B., TropNetEurop, Surveillance importierter Infektionen in Deutschland Surveillance Networks, **2003**. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 36, 990–995. doi:10.1086/374224

Mühlberger, N., Jelinek, T., Gascon, J., Probst, M., Zoller, T., Schunk, M., Beran, J., Gjørup, I., Behrens, R.H., Clerinx, J., Björkman, A., McWhinney, P., Matteelli, A., Lopez-Velez, R., Bisoffi, Z., Hellgren, U., Puente, S., Schmid, M.L., Myrvang, B., Holthoff-Stich, M.L., Laferl, H., Hatz, C., Kollaritsch, H., Kapaun, A., Knobloch, J., Iversen, J., Kotlowski, A., Malvy, D.J.M., Kern, P., Fry, G., Siikamaki, H., Schulze, M.H., Soula, G., Paul, M., Gómez i Prat, J., Lehmann, V., Bouchaud, O., da Cunha, S., Atouguia, J., Boecken, G., **2004**. Epidemiology and clinical features of vivax malaria imported to Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. Malar. J. 3, 5. doi:10.1186/1475-2875-3-5

Mukadi, P., Gillet, P., Lukuka, A., Atua, B., Sheshe, N., Kanza, A., Mayunda, J.B., Mongita, B., Senga, R., Ngoyi, J., Muyembe, J.-J., Jacobs, J., Lejon, V., **2013**. External quality assessment of Giemsa-stained blood film microscopy for the diagnosis of malaria and sleeping sickness in the Democratic Republic of the Congo. Bull. World Health Organ. 91, 441–448. doi:10.2471/BLT.12.112706

Neave, P.E., Behrens, R.H., Jones, C.O.H., **2014**. "You're losing your Ghanaianess": understanding malaria decision-making among Africans visiting friends and relatives in the UK. Malar. J. 13, 287. doi:10.1186/1475-2875-13-287

Nerlich, A.G., Schraut, B., Dittrich, S., Jelinek, T., Zink, A.R., **2008**. Plasmodium falciparum in ancient Egypt. Emerg. Infect. Dis. 14, 1317–1319. doi:10.3201/eid1408.080235

Odaga, J., Sinclair, D., Lokong, J.A., Donegan, S., Hopkins, H., Garner, P., **2014**. Rapid diagnostic tests versus clinical diagnosis for managing people with fever in malaria endemic settings. Cochrane Database Syst. Rev. 4, CD008998. doi:10.1002/14651858.CD008998.pub2

Orth, H., Jensen, B.O., Holtfreter, M.C., Kocheril, S.J., Mallach, S., MacKenzie, C., Müller-Stöver, I., Henrich, B., Imwong, M., White, N.J., Häussinger, D., Richter, J., **2013**. Plasmodium knowlesi infection imported to Germany, January 2013. Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull. 18.

Ota-Sullivan, K., Blecker-Shelly, D.L., **2013**. Use of the rapid BinaxNOW malaria test in a 24-hour laboratory associated with accurate detection and decreased malaria testing turnaround times in a pediatric setting where malaria is not endemic. J. Clin. Microbiol. 51, 1567–1569. doi:10.1128/JCM.00293-13

Pabón, A., Alvarez, G., Yánez, J., Céspedes, C., Rodríguez, Y., Restrepo, A., Blair, S., **2007**. [Evaluation of ICT malaria immunochromatographic Binax NOW ICT P.f/P.v test for rapid diagnosis of malaria in a Colombian endemic area]. Bioméd. Rev. Inst. Nac. Salud 27, 225–235. doi:/S0120-41572007000800009

Price, R.N., von Seidlein, L., Valecha, N., Nosten, F., Baird, J.K., White, N.J., **2014**. Global extent of chloroquine-resistant Plasmodium vivax: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect. Dis. 14, 982–991. doi:10.1016/S1473-3099(14)70855-2

Qari, S.H., Shi, Y.P., Goldman, I.F., Udhayakumar, V., Alpers, M.P., Collins, W.E., Lal, A.A., **1993**. Identification of Plasmodium vivax-like human malaria parasite. Lancet Lond. Engl. 341, 780–783.

Rabe, C., Paar, W.D., Knopp, A., Münch, J., Musch, A., Rockstroh, J., Martin, S., Sauerbruch, T., Dumoulin, F.L., **2005**. [Malaria in the emergency room. Results of the emergency treatment of 137 patients with symptomatic malaria]. Dtsch. Med. Wochenschr. 1946 130, 145–149. doi:10.1055/s-2005-837386

Richter, J., de Bernardis, C., Sagir, A., Walter, S., Savalli, E., Häussinger, D., **2004**a. Is ultrasound a useful adjunct for assessing malaria patients? Parasitol. Res. 94, 349–353. doi:10.1007/s00436-004-1208-3

Richter, J., Franken, G., Holtfreter, M.C., Walter, S., Labisch, A., Mehlhorn, H., **2016**. Clinical implications of a gradual dormancy concept in malaria. Parasitol. Res. 115, 2139–2148. doi:10.1007/s00436-016-5043-0

Richter, J., Franken, G., Mehlhorn, H., Labisch, A., Häussinger, D., **2010**. What is the evidence for the existence of Plasmodium ovale hypnozoites? Parasitol. Res. 107, 1285–1290. doi:10.1007/s00436-010-2071-z

Richter, J., Harms, G., Müller-Stöver, I., Göbels, K., Häussinger, D., **2004**b. Performance of an immunochromatographic test for the rapid diagnosis of malaria. Parasitol. Res. 92, 518–519. doi:10.1007/s00436-004-1069-9

Robert Koch-Institut, **2016**. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2015. Berlin.

Robert Koch-Institut, **2015**. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2014. Berlin.

Robert Koch-Institut, **2014**. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2013. Berlin.

Robert Koch-Institut, **2013**. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2012. Berlin.

Robert Koch-Institut, **2012**. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2011. Berlin.

Roggelin, L., Tappe, D., Noack, B., Addo, M.M., Tannich, E., Rothe, C., **2016**. Sharp increase of imported Plasmodium vivax malaria seen in migrants from Eritrea in Hamburg, Germany. Malar. J. 15, 325. doi:10.1186/s12936-016-1366-7

Rolling, T., Agbenyega, T., Krishna, S., Kremsner, P.G., Cramer, J.P., **2015**. Delayed haemolysis after artesunate treatment of severe malaria - review of the literature and perspective. Travel Med. Infect. Dis. 13, 143–149. doi:10.1016/j.tmaid.2015.03.003

Ropers, G., Du Ry van Beest Holle, M., Wichmann, O., Kappelmayer, L., Stüben, U., Schönfeld, C., Stark, K., **2008**. Determinants of malaria prophylaxis among German travelers to Kenya, Senegal, and Thailand. J. Travel Med. 15, 162–171. doi:10.1111/j.1708-8305.2008.00188.x

Rowe, A.K., de León, G.F.P., Mihigo, J., Santelli, A.C.F.S., Miller, N.P., Van-Dúnem, P., **2009**. Quality of malaria case management at outpatient health facilities in Angola. Malar. J. 8, 275. doi:10.1186/1475-2875-8-275

Schöneberg, I., Stark, K., Altmann, D., Krause, G., **2005**. [Malaria in Germany 1993 to 2003. Data from the Robert Koch Institute on affected groups of people, countries traveled to and treatment]. Dtsch. Med. Wochenschr. 1946 130, 937–941. doi:10.1055/s-2005-866765

Schwake, L., Streit, J.P., Edler, L., Encke, J., Stremmel, W., Junghanss, T., **2008**. Early treatment of imported falciparum malaria in the intermediate and intensive care unit setting: an 8-year single-center retrospective study. Crit. Care Lond. Engl. 12, R22. doi:10.1186/cc6796

Seilmaier, M., Hartmann, W., Beissner, M., Fenzl, T., Haller, C., Guggemos, W., Hesse, J., Harle, A., Bretzel, G., Sack, S., Wendtner, C., Löscher, T., Berens-Riha, N., **2014**. Severe Plasmodium knowlesi infection with multi-organ failure imported to Germany from Thailand/Myanmar. Malar. J. 13, 422. doi:10.1186/1475-2875-13-422

Seringe, E., Thellier, M., Fontanet, A., Legros, F., Bouchaud, O., Ancelle, T., Kendjo, E., Houze, S., Le Bras, J., Danis, M., Durand, R., French National Reference Center for Imported Malaria Study Group, **2011**. Severe imported Plasmodium falciparum malaria, France, 1996-2003. Emerg. Infect. Dis. 17, 807–813. doi:10.3201/eid1705.101527

Singh, B., Kim Sung, L., Matusop, A., Radhakrishnan, A., Shamsul, S.S.G., Cox-Singh, J., Thomas, A., Conway, D.J., **2004**. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. Lancet Lond. Engl. 363, 1017–1024. doi:10.1016/S0140-6736(04)15836-4

Stauga, S., Hahn, A., Brattig, N.W., Fischer-Herr, J., Baldus, S., Burchard, G.D., Cramer, J.P., **2013**. Clinical relevance of different biomarkers in imported plasmodium falciparum malaria in adults: a case control study. Malar. J. 12, 246. doi:10.1186/1475-2875-12-246

Steinhardt, L.C., Chinkhumba, J., Wolkon, A., Luka, M., Luhanga, M., Sande, J., Oyugi, J., Ali, D., Mathanga, D., Skarbinski, J., **2014**. Quality of malaria case management in Malawi: results from a nationally representative health facility survey. PloS One 9, e89050. doi:10.1371/journal.pone.0089050

Stępień, M., **2015**. Malaria in Poland in 2013. Przegląd Epidemiol. 69, 273–275, 385–387.

Stich, A., Zwicker, M., Steffen, T., Köhler, B., Fleischer, K., **2003**. [Old age as risk factor for complications of malaria in non-immune travellers]. Dtsch. Med. Wochenschr. 1946 128, 309–314. doi:10.1055/s-2003-37247

Sturrock, H.J.W., Roberts, K.W., Wegbreit, J., Ohrt, C., Gosling, R.D., **2015**. Tackling imported malaria: an elimination endgame. Am. J. Trop. Med. Hyg. 93, 139–144. doi:10.4269/ajtmh.14-0256

Tan, K.R., Wiegand, R.E., Arguin, P.M., **2013**. Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 57, 923–928. doi:10.1093/cid/cit429

Tatem, A.J., Jia, P., Ordanovich, D., Falkner, M., Huang, Z., Howes, R., Hay, S.I., Gething, P.W., Smith, D.L., **2017**. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. Lancet Infect. Dis. 17, 98–107. doi:10.1016/S1473-3099(16)30326-7

Toovey, S., **2009**. Mefloquine neurotoxicity: a literature review. Travel Med. Infect. Dis. 7, 2–6. doi:10.1016/j.tmaid.2008.12.004

Van Wolfswinkel, M.E., Vliegenthart-Jongbloed, K., de Mendonça Melo, M., Wever, P.C., McCall, M.B., Koelewijn, R., van Hellemond, J.J., van Genderen, P.J., **2013**. Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. Malar. J. 12, 101. doi:10.1186/1475-2875-12-101

Vinnemeier, C.D., Rothe, C., Kreuels, B., Addo, M.M., Vygen-Bonnet, S., Cramer, J.P., Rolling, T., **2017**. Response to fever and utilization of standby emergency treatment (SBET) for malaria in travellers to Southeast Asia: a questionnaire-based cohort study. Malar. J. 16, 44. doi:10.1186/s12936-017-1678-2

Vliegenthart-Jongbloed, K., de Mendonça Melo, M., van Wolfswinkel, M.E., Koelewijn, R., van Hellemond, J.J., van Genderen, P.J.J., **2013**. Severity of imported malaria: protective effect of taking malaria chemoprophylaxis. Malar. J. 12, 265. doi:10.1186/1475-2875-12-265

Wafula, R., Sang, E., Cheruiyot, O., Aboto, A., Menya, D., O'Meara, W.P., **2014**. High sensitivity and specificity of clinical microscopy in rural health facilities in western Kenya under an external quality assurance program. Am. J. Trop. Med. Hyg. 91, 481–485. doi:10.4269/ajtmh.14-0133

Wiese, L., Bruun, B., Baek, L., Friis-Møller, A., Gahrn-Hansen, B., Hansen, J., Heltberg, O., Højbjerg, T., Hornstrup, M.K., Kvinesdal, B., Gomme, G., Kurtzhals, J.A.L., **2006**. Bedside diagnosis of imported malaria using the Binax Now malaria antigen detection test. Scand. J. Infect. Dis. 38, 1063–1068. doi:10.1080/00365540600818011

Wilson, M.L., **2013**. Laboratory diagnosis of malaria: conventional and rapid diagnostic methods. Arch. Pathol. Lab. Med. 137, 805–811. doi:10.5858/arpa.2011-0602-RA

Wilson, M., Sulzer, A.J., Runcik, K., **1970**. Malaria-antibody patterns as determined by the IFA test in U.S. servicemen after chemotherapy. Am. J. Trop. Med. Hyg. 19, 401–404.

Wongsrichanalai, C., Arevalo, I., Laoboonchai, A., Yingyuen, K., Miller, R.S., Magill, A.J., Forney, J.R., Gasser, R.A., Jr, **2003**. Rapid diagnostic devices for malaria: field evaluation of a new prototype immunochromatographic assay for the detection of Plasmodium falciparum and non-falciparum Plasmodium. Am. J. Trop. Med. Hyg. 69, 26–30.

World Health Organization, **2016**. World malaria report 2015. World Health Organization, [S.l.].

World Health Organization, **2013**. World malaria report 2012. World Health Organization, [S.l.].

World Health Statistics **2015**., 2015. . World Health Organization.

Zetterström, R., **2007**. Nobel Prizes for discovering the cause of malaria and the means of bringing the disease under control: hopes and disappointments. Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992 96, 1546–1550. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00452.x

Zha, Y., Zhou, M., Hari, A., Jacobsen, B., Mitragotri, N., Rivas, B., Ventura, O.G., Boughton, J., Fox, J.C., **2015**. Ultrasound diagnosis of malaria: examination of the spleen, liver, and optic nerve sheath diameter. World J. Emerg. Med. 6, 10–15. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.002

Zoller, T., Junghanss, T., Kapaun, A., Gjorup, I., Richter, J., Hugo-Persson, M., Mørch, K., Foroutan, B., Suttorp, N., Yürek, S., Flick, H., **2011**. Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. Emerg. Infect. Dis. 17, 771–777. doi:10.3201/eid1705.101229

Zoller, T., Naucke, T.J., May, J., Hoffmeister, B., Flick, H., Williams, C.J., Frank, C., Bergmann, F., Suttorp, N., Mockenhaupt, F.P., **2009**. Malaria transmission in non-endemic areas: case report, review of the literature and implications for public health management. Malar. J. 8, 71. doi:10.1186/1475-2875-8-71

Zurovac, D., Githinji, S., Memusi, D., Kigen, S., Machini, B., Muturi, A., Otieno, G., Snow, R.W., Nyandigisi, A., **2014**. Major improvements in the quality of malaria case-management

under the “test and treat” policy in Kenya. PloS One 9, e92782. doi:10.1371/journal.pone.0092782

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dott. Univ. Pisa Joachim Richter für die Überlassung des Themas und die große Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Danken möchte ich außerdem Prof. Dr. med. Colin R. MacKenzie für die Mühe sich meiner Arbeit anzunehmen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dieter Häussinger für die Annahme meines Projektes bedanken.

Zudem gilt mein herzlicher Dank den Menschen, die mich unterstützt und motiviert haben, die Korrektur gelesen haben und mir mit Ratschlägen zur Seite standen. Hier möchte ich besonders Matthias Breuer, Anke Güsgen, Dr. Martha Holtfreter, Hülya Dedelen, Martina Owedyk, Wilhelm Peiffer, sowie Sarah und Senan O´Connor danken.