

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören Leif Becker

Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Verfahren zur
Bestimmung der Prävalenz einer Schistosomiasis bei Geflüchteten aus
Subsahara-Afrika

Dissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

vorgelegt 2022

von Lisa-Maria Lunardon

geboren am 23.12.1994 in Bregenz, Österreich

Tag der Promotion: 27.03.2023

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Erstberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören Leif Becker

Zweitberichterstatter: PD Dr. med. Lorenz Turner

INHALTSVERZEICHNIS

Abstract	6
Zusammenfassung	8
1 Einleitung	10
1.1 Geschichte der Schistosomiasis.....	10
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Klassifikation.....	13
1.4 Lebenszyklus und Übertragung.....	13
1.5 Pathogenese.....	14
1.5.1 Akute Schistosomiasis	15
1.5.2 Chronische Schistosomiasis.....	16
1.5.3 Ektope Formen.....	17
1.5.4 Kritik an der aktuellen Einteilung der Schistosomiasis	19
1.6 Komorbiditäten	19
1.7 Diagnose.....	20
1.8 Prävention	22
1.8.1 WASH – Water, Sanitation and Hygiene.....	22
1.8.2 Vektorkontrolle.....	22
1.8.3 Fallbeispiel Korsika.....	22
1.9 Impfung.....	23
1.10 Therapie	23
1.10.1 Wirkmechanismen.....	24
1.10.2 Nebenwirkungen.....	25
1.10.3 Resistenzen.....	25
1.10.4 Weitere Therapiemöglichkeiten	25
1.11 Weitere Parasitäre Infektionen.....	26
1.11.1 Hymenolepis nana.....	26
1.11.2 Strongyloides stercoralis.....	26
1.11.3 Ancylostoma duodenale.....	26
1.11.4 Taenia spp.....	27
1.11.5 Trichuris trichiura.....	27
1.11.6 Darmpathogene Protozoen.....	27
2 Fragestellung	29

3	Methoden.....	30
3.1	<i>Studiengebiete und Gewinnung von Proband:innen</i>	30
3.1.1	Im Saarland.....	30
3.1.2	In Berlin.....	30
3.2	<i>Ethikantrag</i>	31
3.3	<i>Klinischer Fragebogen</i>	32
3.4	<i>Diagnostische Methoden</i>	32
3.4.1	Mikroskopie.....	32
3.4.2	POC-CCA-Test.....	34
3.4.3	Serologie.....	35
3.4.4	Polymerase-Ketten-Reaktion.....	36
3.4.5	Ergänzende Blutuntersuchung.....	37
3.5	<i>Behandlung</i>	37
3.6	<i>Statistik</i>	37
4	Ergebnisse.....	39
4.1	<i>Epidemiologie der Studienteilnehmer:innen im Saarland und in Berlin</i>	40
4.1.1	Altersverteilung.....	40
4.1.2	Geschlechterverteilung.....	40
4.1.3	Herkunftsländer.....	40
4.1.4	Fluchtroute in Afrika.....	41
4.1.5	Höchster Bildungsabschluss.....	42
4.1.6	Schistosomiasis-typische Symptome.....	42
4.1.7	Kontakt mit potenziell infektiösem Süßwasser.....	42
4.2	<i>Prävalenz der Schistosomiasis</i>	43
4.2.1	Gesamtprävalenz.....	43
4.2.2	Stuhl- und Urinmikroskopie.....	43
4.2.3	POC-CCA-Test.....	43
4.2.4	Serologie.....	43
4.2.5	PCR.....	44
4.2.6	Gesamtübersicht der Testmethoden.....	44
4.2.7	Prävalenz nach Eosinophilie.....	44
4.2.8	Prävalenz nach Herkunftsländern.....	45
4.2.9	Prävalenz nach Altersgruppen.....	45
4.2.10	Prävalenz nach Bildungsniveau.....	46
4.3	<i>Testmethoden im Vergleich</i>	46
4.3.1	Referenzstandard.....	46
4.3.2	Latent-Class-Analyse.....	48

4.4	<i>Koinfektionen</i>	50
4.4.1	Mikroskopisch bestätigte Koinfektionen.....	50
4.4.2	Mittels Stuhl-PCR bestätigte Koinfektionen	50
4.5	<i>Therapie und Follow-Up-Untersuchung</i>	50
5	Diskussion	51
5.1	<i>Prävalenz</i>	51
5.2	<i>Epidemiologie</i>	52
5.3	<i>Eosinophilie</i>	53
5.4	<i>Diagnostik im Vergleich</i>	54
5.4.1	Referenzstandard vs. Latent-Class-Analyse.....	55
5.6	<i>Allgemeine limitierende Faktoren</i>	56
5.7	<i>Weiterführende Empfehlungen</i>	57
5.8	<i>Forschungsethik bei NTDs</i>	58
5.9	<i>Schistosomiasis und Diskriminierung aufgrund von Herkunft</i>	59
5.10	<i>Schistosomiasis und Public Health</i>	59
6	Ausblick und weiterer Forschungsbedarf.....	60
7	Publikation und Kongressbeiträge	61
8	Danksagung.....	62
9	Lebenslauf	63
10	Abbildungsverzeichnis	64
11	Tabellenverzeichnis.....	65
12	Literaturverzeichnis.....	66
13	Appendix	76

ABSTRACT

Application of different diagnostic methods to determine the prevalence of schistosomiasis in refugees from sub-Saharan Africa

Background: Schistosomiasis (Bilharzia) is a tropical worm disease affecting more than 230 million individuals around the globe. People get infected with the *Schistosoma* spp. through contact with contaminated freshwater in endemic areas (e.g. sub-Saharan Africa). In the last few years, the infectious disease has also gained importance in Europe due to migration, globalization, and climate change. Acute symptoms are often unspecific and sometimes even absent. In case of a chronic infection, liver fibrosis with its complications (e.g. portal hypertension) and the risk of developing bladder carcinomas due to urogenital infection are possible consequences. Schistosomiasis can be effectively treated with the anthelmintic drug praziquantel. However, early diagnosis is highly relevant to prevent long-term complications. The current standard diagnostic tool, stool or urine microscopy, depends on many factors and often leads to false-negative results. Therefore, accurate and simplified diagnostic methods are necessary for wider use.

Methods: In this clinical bi-centric study, the prevalence of schistosomiasis in migrants from sub-Saharan Africa was evaluated. Therefore, epidemiological data was collected, and diagnostic methods were compared. Most participants, who all migrated in the past three years to Europe, were recruited via refugee camps in Saarland and Berlin. A questionnaire was conducted, and blood, urine and stool samples were provided for further analysis. Schistosomiasis was detected by: (i) urine and stool microscopy, (ii) a rapid urine antigen test (POC-CCA test), (iii) serology, and (iv) serum PCR. At the same time, blood was analyzed to evaluate eosinophilia as an indication of a worm infection. The statistical evaluation of the collected data was carried out with SPSS as well as R using latent class models. A reference standard was defined for these analyses: individuals who had at least one positive result in one of the direct pathogen detection methods (PCR or microscopy or POC-CCA) were considered as ‘true positives’.

Results: In total, the data of 191 people were evaluated. 82 people (42.9 %) could be assigned to the Saarland and 109 (57.1 %) to the Berlin study population. The overall prevalence of schistosomiasis calculated using our reference standard was 15.2 % (95% CI: 10.5, 20.4). The prevalence differed depending on the method used: microscopy: 2.6 %, POC-CCA test: 11.0 %, serology (IHAT / ELISA): 13.3 % / 35.8 % and PCR: 13.6 %. Microscopy and the POC-CCA test showed very low sensitivity (16.3 % / 22.8 %). Serology, on the other hand, was considerably more sensitive with 50.0 % / 84.0 % (IHAT / ELISA), and PCR had a sensitivity of 86.5 %. A combination of different tests led to an increase in sensitivity, for example, microscopy combined with PCR achieved a sensitivity of 89.2 %. The detection of eosinophilia was also statistically significant ($p=0.01$) for the presence of a *Schistosoma* spp. infection. On the other hand, there was no significant connection between the presence of clinical symptoms and the detection of schistosomiasis.

Discussion: Schistosomiasis is a relevant health problem in migrants from sub-Saharan Africa. Due to low sensitivity in non-endemic regions, microscopy cannot be used as a single diagnostic tool for diagnosing *Schistosoma* spp. infections. However, microscopy is still important for the detection of parasitic co-infections. A combination of diagnostic methods is recommended, ideally microscopy and PCR, alternatively POC-CCA test and PCR. White blood cell differentials should be performed to detect eosinophilia. Due to the considerable prevalence of asymptomatic infections, screening for schistosomiasis should be offered to migrants from sub-Saharan Africa on a voluntary basis.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Schistosomiasis (Bilharziose) ist eine tropische Wurmerkrankung, mit der nach Schätzungen mindestens 230 Millionen Menschen weltweit infiziert sind, wobei die höchste Krankheitslast in Subsahara-Afrika liegt. Aufgrund von Migration, Globalisierung und Klimawandel hat die Schistosomiasis als importierte Infektion auch in Europa an Bedeutung gewonnen. Ausgelöst wird die Erkrankung durch einen Pärchenegel der Gattung *Schistosoma* spp. Eine Infektion kann sich klinisch in unterschiedlichen Ausprägungen präsentieren, aber auch über lange Zeit ohne deutliche Symptome auftreten. Akut zeigt sie sich häufig unspezifisch. Im Falle einer chronischen Infektion sind je nach auslösender Schistosomen-Spezies eine Leberfibrose mit Folgeerkrankungen (z.B. portale Hypertension) oder auch ein Befall des Urogenitaltrakts mit dem Risiko der Entstehung von Harnblasenkarzinomen möglich. Eine Schistosomiasis lässt sich mit dem Anthelminthikum Praziquantel effektiv behandeln. Hierfür ist jedoch eine frühzeitige Diagnosestellung zur Vorbeugung von Langzeitkomplikationen bedeutsam. Leider ist die Mikroskopie von Stuhl oder Urin, welche zumeist als diagnostische Methode angewandt wird, von vielen Faktoren abhängig und führt insbesondere bei niedriger Infektionsintensität häufig zu falsch-negativen Ergebnissen. Daher sind akkurate und vereinfachte diagnostische Methoden für einen breiteren Einsatz notwendig.

Methoden: In dieser klinischen bi-zentrischen Studie wurden epidemiologische Daten zu Schistosomiasis bei Geflüchteten aus Subsahara-Afrika erfasst und diagnostische Methoden verglichen. Die Rekrutierung der Proband:innen, die alle innerhalb der vorhergehenden drei Jahre aus einem Schistosomiasis-Endemiegebiet nach Europa migriert waren, erfolgte über Erstaufnahmezentren im Saarland und in Berlin. Es wurde ein klinischer Fragebogen ausgewertet sowie Stuhl-, Urin- und Blutproben zur weiteren Diagnostik untersucht. Zum Nachweis einer Schistosomiasis dienen: (i) Urin- und Stuhlmikroskopie, (ii) ein Urin-Antigen-Schnelltest (POC-CCA Test), (iii) eine Serologie (IHAT und ELISA), und (iv) eine Serum-PCR. Begleitend erfolgte die Blutbildanalyse zur Evaluation einer Eosinophilie als Hinweis für eine Wurminfektion. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit den Softwares SPSS und R unter Anwendung von Latent-Class-Models durchgeführt. Hierfür wurde eigens ein Referenzstandard eingeführt. Als *Schistosoma* spp. positiv wurden Personen gezählt, die mindestens ein positives Ergebnis in einem der direkten Erregernachweisverfahren (PCR oder Mikroskopie oder POC-CCA) aufwiesen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden die Daten von 191 Proband:innen ausgewertet. 82 Personen (42,9 %) konnten der saarländischen und 109 (57,1 %) der Berliner Studienpopulation zugeschrieben werden. Die Gesamtprävalenz der Schistosomiasis, berechnet unter Berücksichtigung unseres Referenzstandards, lag bei 15,2 % (95 % CI: 10,5, 20,4). Wobei sich die Prävalenz je nach angewandter Methode teilweise auch stark unterschied: Mikroskopie: 2,6 %, POC-CCA-Test: 11,0 %, Serologie (IHAT / ELISA): 13,3 % / 35,8 % und PCR: 13,6 %.

Die Mikroskopie und der POC-CCA-Test wiesen eine sehr niedrige Sensitivität auf (16,3 % / 22,8 %). Deutlich bessere Ergebnisse hingegen lieferten mit 50,0 % / 84,0 % (IHAT / ELISA) die Serologie und mit 86,5 % die PCR. Eine Kombination aus unterschiedlichen Tests führte zu einer Erhöhung der Sensitivität, beispielsweise konnte die Mikroskopie gemeinsam mit der PCR eine Sensitivität von 89,2 % erreichen. Auch der Nachweis einer Eosinophilie war statistisch signifikant ($p=0.01$) für das Vorliegen einer *Schistosoma spp.*-Infektion. Hingegen lag zwischen der Anwesenheit von klinischen Symptomen und dem Nachweis von Schistosomiasis kein signifikanter Zusammenhang vor.

Diskussion: Eine Schistosomiasis ist ein relevantes Gesundheitsproblem bei Migrant:innen aus Subsahara-Afrika. Die Stuhl-/Urin-Mikroskopie sollte aufgrund niedriger Sensitivität in nicht-endemischen Regionen nicht als alleinige diagnostische Methode zur Erfassung einer *Schistosoma spp.*-Infektionen herangezogen werden. Sie ist jedoch ein Kernelement der Schistosomiasis Diagnostik und nimmt insbesondere zur Erfassung von parasitären Koinfektionen einen wichtigen Stellenwert ein. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit ist eine Kombination diagnostischer Methoden zu empfehlen: bestenfalls Mikroskopie und PCR, alternativ POC-CCA-Test und PCR, sowie ein Differenzialblutbild. Außerdem erscheint es sinnvoll, aufgrund der relevanten Prävalenz an klinisch asymptomatischen Infektionen, eine freiwillige und kostenlose Schistosomiasis-Screening-Untersuchung für Migrant:innen aus Subsahara-Afrika anzubieten.

1 EINLEITUNG

In vielen tropischen Regionen dieser Erde gibt es zahlreiche parasitäre Wurmerkrankungen, an denen vor allem Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status erkranken. Diese Menschen sind allein durch ihren eingeschränkten Zugang zu Trinkwasser, Hygiene- und Waschanlagen, sowie aufgrund ihrer Erwerbstätigkeit einer Risikopopulation zugehörig. Die Schistosomiasis (Bilharziose) ist eine dieser Wurmerkrankungen. Daher gehört sie auch der Gruppe der Neglected Tropical Diseases (NTDs) an. Die NTDs werden wie folgt definiert: Erkrankungen, die in Armut lebende Menschen betreffen, da diese häufig keinen Zugang zu hygienischen Sanitäreinrichtungen haben und in nahem Kontakt mit möglicherweise infektiösen tropischen Vektoren stehen. Beispiele für solche Vektoren sind Mücken, Raubwanzen oder, wie im Falle der Schistosomiasis, infizierte Gewässer.¹ Insgesamt werden 20 Krankheiten unter den NTDs zusammengefasst: Buruli-Ulkus, Chagas-Krankheit, Chikungunya-Fieber, Chromoblastomycosis, Cysticercose, Dengue-Fieber, Dracontiasis, Echinokokkose, Filariose, Frambösie, Leishmaniose, Lepra, lymphatische Filariose, Myzetom, Onchozerkose, Rabies, Schistosomiasis, Schlangenbissvergiftungen, Trachom, Trematoden-Infektionen, Trypanosomiasis und durch den Boden übertragene Wurmerkrankungen. Als vernachlässigt betrachtet werden die NTDs deshalb, da sie in ihrer Gesamtheit eine bedeutende Rolle spielen, jedoch von internationalen Finanzierungsorganisationen weitgehend ignoriert werden.¹ Aufgrund von Klimawandel², Migration³ und durch vermehrte Globalisierung nehmen tropische Krankheiten auch in Europa an Bedeutung zu. Einerseits führt die Erderwärmung zu einer vermehrten Ausbreitung von potenziell infektiösen Vektoren, was sich am Beispiel lokaler Malariaübertragungen 2012 in Griechenland nachvollziehen lässt. Andererseits werden Extremwetterereignisse, wie Dürre oder Flut, begünstigt, die wiederum zur Veränderungen von ganzen Ökosystemen führen können und teilweise auch mit vermehrter Migration einhergehen.^{4,5} Nebst klimatischer Veränderungen war in den letzten Jahren vor der Covid-Pandemie weltweit auch eine stete Zunahme an Reiseaktivität zu verzeichnen.^{6,7} Wie eine Studie von Marks et al. aus Großbritannien zeigt, lag zwischen 2000 und 2015 auch bei Reiserückkehrer:innen aus Subsahara-Afrika, die sich aufgrund unterschiedlicher körperlicher Beschwerden ärztlich vorgestellt hatten, mehrheitlich eine tropische Erkrankung vor.⁸ Weitere Gründe für die Zunahme an Tropenkrankheiten in Europa sind die politische und soziale Instabilität in Teilen Subsahara-Afrikas und die damit einhergehende Migration.⁹ Auf diesen Überlegungen beruht die nachfolgend beschriebene und vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte bi-zentrische Studie über Schistosomiasis bei Geflüchteten aus Subsahara-Afrika.

1.1 GESCHICHTE DER SCHISTOSOMIASIS

„Das Land, in dem Männer menstruierten“ so nannte der griechische Historiker Herodotos (480/490 v. Chr. Bis 430/420 v. Chr.) Ägypten.¹⁰

Doch die zugrunde liegende Ursache für den blutigen Urin, welcher ein typisches Symptom für urogenitale Schistosomiasis ist, wurde erst im Jahr 1851 von Theodor Bilharz, einem deutschen Arzt und Philosophen, erkannt. Als dieser die für den blutigen Urin verantwortlichen Würmer entdeckte, gab er ihnen den Namen *Distomum haematobium*. Zur Ehrung seiner Person wurde die Wurmerkrankung einige Zeit später Bilharziose genannt. In den darauffolgenden Jahren konnten dann durch David F. Weiland die synonymen Begriffe *Schistosoma* für *Distomum* und Schistosomiasis für die Bilharziose eingeführt werden. „Schistos“ bedeutet im Griechischen Spalt und „soma“ steht für Körper, so dass sich hiermit eine makroskopische Beschreibung des Wurms in der endgültigen Namensgebung wiederfand.¹¹



Abb. 1: *Schistosoma* spp.: der adulte Wurm.¹²

1.2 EPIDEMIOLOGIE

Weltweit sind momentan mehr als 230 Millionen Menschen mit *Schistosoma* spp. infiziert, und bei weiteren über 500 Millionen Menschen besteht allein durch ihre Lebenssituation ein Risiko, sich zu infizieren.¹³ Besonders häufig ist Schistosomiasis in Subsahara-Afrika, aber auch in Asien und Südamerika treten in einigen Gebieten Fälle auf.¹³ Da die Übertragung der Erkrankung durch kontaminiertes Süßwasser – Flüsse und Seen – erfolgt, wird vor allem Afrikareisenden vom Baden in solchen Gewässern abgeraten.¹⁴ Aber nicht nur in äquatornahen Gebieten gibt es die Schistosomiasis. 2013 kam es zu einer Infektion von mehr als 120 Menschen auf Korsika. Wobei eine Gemeinsamkeit bei allen Infizierten bestand: Sie hatten vor Ort im Fluss Cavu gebadet.¹⁵

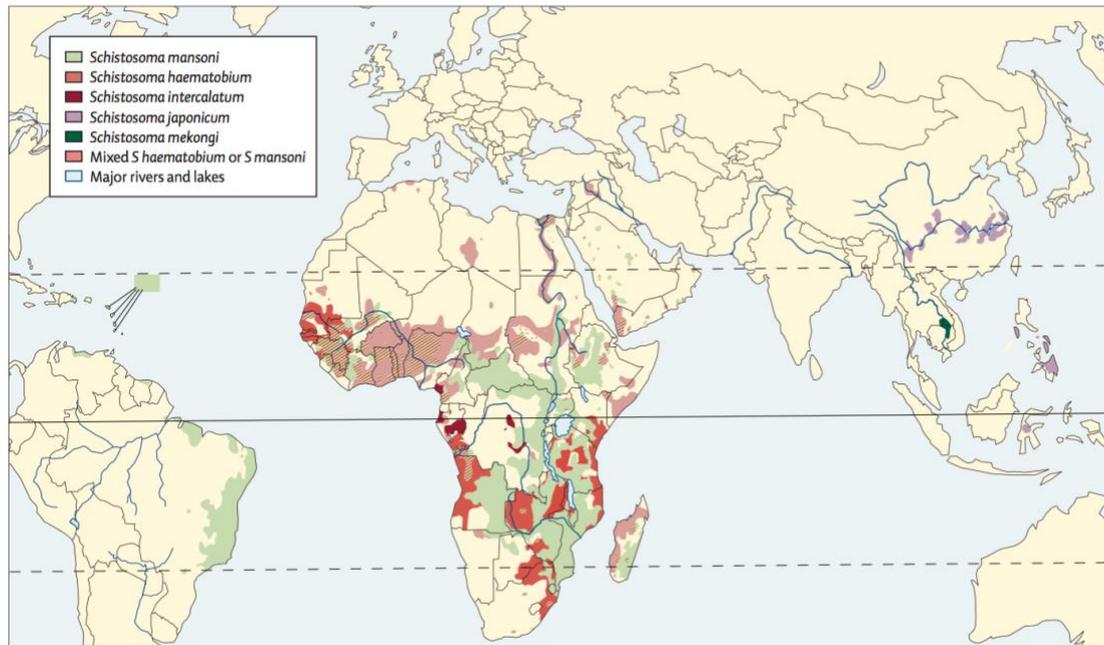


Figure 2: Global distribution of countries where human schistosomiasis is transmitted. Adapted from Gryseels and colleagues.⁵

Abb. 2: Die globale Verbreitung der Schistosomiasis.¹³

Die Prävalenz von *Schistosoma* spp. kann anhand von verschiedenen Parametern evaluiert werden. Einerseits gibt es Länder und Regionen mit einem hohen Vorkommen, wobei durch den Lebenszyklus des Wurms (s.u.) bedingt, insbesondere lokale Unterschiede von Bedeutung sind. Andererseits sind je nach Gesellschaftsschicht und Altersgruppe auch unterschiedlich hohe Prävalenzen zu verzeichnen. Insgesamt haben eine Reihe von epidemiologischen Studien gezeigt, dass die Erkrankung vor allem Menschen aus ärmeren Bevölkerungsschichten trifft.¹⁶ Auch Muhumuza et al. konnten diese Unterschiede mittels Analyse von 463 Schistosomiasis-positiven Personen in Uganda, nachvollziehen.¹⁷ Im täglichen Umfeld von Personen mit eingeschränkten ökonomischen Ressourcen sind oft die hygienischen Bedingungen schlechter. Ihre Lebensumstände erfordern häufig das Waschen ihrer Kleidung in Flüssen oder Seen. Parallel dazu wird in diesen Gewässern auch oft gebadet oder es werden Fische zum Verzehr gefangen, was wiederum eine potenzielle Infektionsquelle darstellt. Auf das Alter bezogen findet sich die höchste Prävalenz von Schistosomiasis bei Schulkindern und jungen Erwachsenen.^{13, 18, 19} Aus diesem Grund hat die WHO Schistosomiasis-Kontroll-Programme ins Leben gerufen, in deren Rahmen eine präventive Chemotherapie mit dem Anthelmintikum Praziquantel verabreicht wird. Insbesondere Schulkinder und Vorschulkinder sollen damit erreicht werden.²⁰ Die präventive Chemotherapie ist ein Konzept, welches eine medikamentöse Behandlung ohne vorangestellte Diagnostik verfolgt und in regelmäßigen Abständen wiederholt wird. Hierbei wird angenommen, dass in einer gewissen Population (z.B. Schulkinder) ohnehin eine hohe Prävalenz von Schistosomiasis vorliegt und ein genauer Infektionszeitpunkt nicht erfasst werden kann. Durch die

Verabreichung von Praziquantel soll somit Langzeitfolgen bei vergleichsweise geringer Nebenwirkungsrate entgegnet werden.²¹

1.3 KLASSIFIKATION

Die Gattung *Schistosoma* (*S.*) spp. beschreibt einen Pärchenegel, bei dem Männchen und Weibchen eng zusammenleben, aber trotzdem zwei getrennten Geschlechtern angehören.²² Es gibt unterschiedliche Spezies, welche auch verschiedene Krankheitsbilder bedingen: Weltweit am häufigsten ist *S. mansoni*, der insbesondere in Afrika und Südamerika vorkommende Hauptverursacher der „intestinalen“ Schistosomiasis. *S. haematobium* ist vor allem in Afrika, Asien und Südamerika zu finden und für die Entstehung einer urogenitalen Schistosomiasis verantwortlich. Weitere Spezies wie *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. guineensis* und *S. intercalatum* sind nur von regionaler Bedeutung.¹³

Im Jahr 1940 wurde zudem erstmals die Bildung von Hybriden zwischen menschlichen und tierischen Schistosomen beschrieben. Seitdem konnte diese Begebenheit, insbesondere zwischen der menschlichen Subspezies *S. haematobium* und der tierischen *S. bovis*, häufiger beobachtet werden.²³ Ein Hybrid aus *S. haematobium/S. bovis* war auch für den Schistosomiasis-Ausbruch 2013 auf Korsika verantwortlich.²⁴ Auch andere Hybride wurden in den letzten Jahren nachgewiesen: beispielsweise *S. haematobium/S. curassoni* in Westafrika, sowie *S. haematobium/S. matthei* im südlicheren Afrika. Da viele tierische Schistosomen weltweit eine weitere Verbreitung als die menschlichen Subspezies haben, spielt das Phänomen der Hybridbildung insbesondere im Rahmen einer zunehmend globaleren Ausbreitung von Schistosomiasis eine Rolle, wie dies auch der Ausbruch auf Korsika zeigte.²

1.4 LEBENSZYKLUS UND ÜBERTRAGUNG

Für den Lebenszyklus von *Schistosoma* spp. ist das Vorhandensein von Süßwasser unabdingbar, denn außerhalb des menschlichen Körpers kann deren Vermehrung lediglich durch Zwischenwirte erfolgen. Hierfür werden spezielle Süßwasserschnecken benötigt, die im Salzwasser nicht vorkommen. Im Menschen leben die Männchen und Weibchen des Wurms in der Vena portae und paaren sich dort. Nach der Paarung migrieren sie an verschiedene Orte des Körpers und produzieren Eier. Die Eier lagern sich entweder im umliegenden Gewebe ab oder werden mit dem Stuhl oder Urin ausgeschieden. Wenn die Eier ins Süßwasser gelangen, setzen sie Larven, sogenannte Miracidien, frei. Diese wiederum infizieren Süßwasserschnecken. Wobei je nach *Schistosoma*-Subtyp sich auch die Spezies der als Zwischenwirt dienenden Schnecke unterscheidet: *Biomphalaria* ist der Zwischenwirt für *S. mansoni*, *Bulinus* findet sich bei Infektionen von *S. haematobium*, sowie *S. guineensis* und *S. intercalatum* und *Oncomelania* wiederum dient als Zwischenwirt für *S. japonicum*.²⁵ Nach asexueller Vermehrung der Miracidien innerhalb der Schnecke entstehen nach vier bis sechs Wochen Zerkarien. Diese werden von der Schnecke freigesetzt und dann im Gewässer zu finden. Sie sind dementsprechend die für den Menschen infektiöse Form des Wurms. Bei Kontakt mit der menschlichen Haut dringen die Zerkarien in das

Blutgefäßsystem des Menschen ein und vermehren sich erneut. Nach weiteren fünf bis sieben Wochen produzieren die ausgereiften Würmer wieder Eier.^{13, 25}

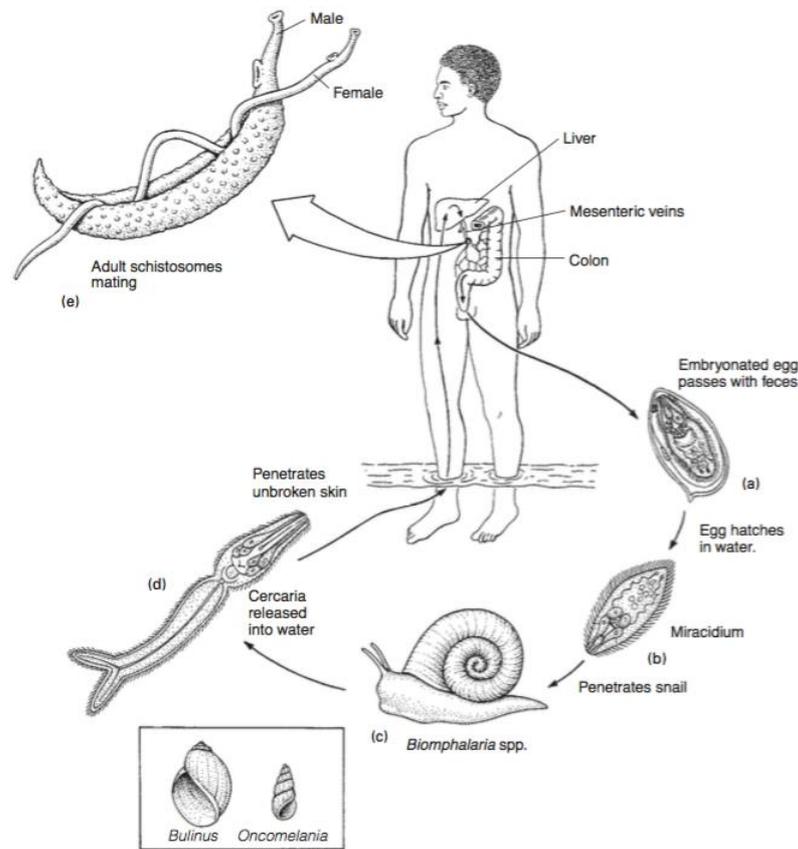


Figure 16.7 Life cycle of *Schistosoma mansoni*.

The main intermediate hosts of *S. mansoni* are species of *Biomphalaria*. Those of *S. haematobium* are *Bulinus* spp. (left, in box), and those of *S. japonicum* are *Oncomelania* spp. (right, in box). (a) Embryonated egg is passed in feces. (b) Miracidium hatches spontaneously and penetrates *Biomphalaria*. (c) Two sporocyst generations develop in snail. (d) Cercaria leaves snail and penetrates skin of definitive host. (e) Adult schistosomes mate in portal venules of intestine.

Drawing by William Ober and Claire Garrison.

Abb. 3: Der Lebenszyklus von *S. mansoni*.²²

1.5 PATHOGENESE

Innerhalb von ungefähr einer halben Stunde nach dem Erstkontakt mit der Haut des Menschen überwinden die Zerkarien in schlängelnder Bewegung die Epidermis. Dabei sezernieren sie verschiedene Stoffe aus ihrem Kopfbereich, die das Eindringen in die Haut erleichtern.²² Nachdem die Zerkarien in den Körper gelangt sind, wandern sie über die Kapillaren und Lymphbahnen in den großen Blutkreislauf.²⁶ Während ihrer Wanderung durch den menschlichen Körper halten sie sich sogar kurzzeitig in den Lungenkapillaren auf.²⁷ Wenn die Zerkarien dann an ihrem Zielort, der Vena portae, angekommen sind, entwickeln sie sich zu adulten Würmern. Diese können nur als Paar überleben, da den weiblichen Würmern wichtige Verdauungsenzyme fehlen und sie so nicht fähig sind, sich selbst ausreichend zu ernähren.²²

Der Pärchenegel ernährt sich von lysierten Erythrozyten, inaktivierten Leukozyten, aber auch von Glucose und anderen Nährstoffen, die im Blut des menschlichen Körpers vorkommen. Da ihm der Anus fehlt, werden die unverdaulichen Stoffe nach Aufnahme der Nährstoffe regurgitiert und somit oral wieder ausgeschieden.²⁸ Die adulten Würmer migrieren nach erfolgreicher Paarung in die Venen des Plexus urogenitalis (*S. haematobium*) oder in den Plexus der Mesenterialvenen (*S. mansoni* und *S. japonicum*).^{13, 22} Im Verlauf produzieren die ausgewachsenen Würmer erneut Eier. Teilweise werden die Eier durch den Blutfluss überall im Körper verteilt, beispielsweise gelangen sie in die Leber oder das Gehirn, und setzen sich dort ab. Gestrandet in unterschiedlichen Regionen des Körpers scheiden die Wurmeier Antigene aus, welche zu einer Aktivierung von Lymphozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten und Zytokinen führen und so eine lokale Entzündung mit Granulombildung induzieren. Die Granulome lösen sich vom umliegenden Gewebe, so dass häufig eine normale Funktion des jeweiligen Organs beibehalten werden kann. Langfristig kann es aber zu einem Fibrosierungsprozess kommen, der die häufig irreversiblen Symptome einer chronischen Schistosomiasis bedingt.^{25, 26}

1.5.1 AKUTE SCHISTOSOMIASIS

Die akute Schistosomiasis tritt einige Tage bis Wochen nach dem Kontakt mit den Zerkarien auf und ist als Immunreaktion des Körpers zu verstehen. Meist kommt sie im Rahmen einer Erstinfektion oder einer schweren Reinfektion mit *Schistosoma* spp. vor. Bei Menschen, die in endemischen Gebieten mit ständigem Kontakt zu infestiertem Gewässer leben, verläuft die akute Schistosomiasis auch häufig asymptomatisch. Der symptomatische Verlauf lässt sich in zwei Krankheitsbilder unterteilen: die Zerkarien-Dermatitis und das Katayama-Syndrom.²⁹ Die Zerkarien-Dermatitis entsteht dadurch, dass absterbende Zerkarien eine lokale Inflammation der Dermis induzieren. Dies wiederum führt zu einem Hautausschlag, der zwischen 1 bis 12 Wochen nach Kontakt mit infiziertem Gewässer auftreten kann. Das Katayama-Syndrom ist eine Hypersensitivitätsreaktion sowohl gegen die Wanderung der Zerkarien im Körper als auch gegen die frühe Eiablage der ausgewachsenen Würmer. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist unbekannt. Erste Symptome treten meist nach 14 bis 84 Tagen auf und sind unspezifisch: Fieber, Myalgien, Abgeschlagenheit, unproduktiver Husten, sowie gastrointestinale Beschwerden, die häufig von einer Eosinophilie begleitet werden können. Teilweise treten auch vorübergehend pulmonale Infiltrate auf. Durch diese zeitliche Verzögerung zwischen Infektion und unspezifischen Symptomen ist die Diagnosestellung oft schwierig.^{25, 29}



Abb. 4: Eine Zerkarien-Dermatitis bei akuter Schistosomiasis.³⁰

1.5.2 CHRONISCHE SCHISTOSOMIASIS

Wie bereits erwähnt wird die chronische Schistosomiasis in zwei große Gruppen unterteilt: urogenitale Schistosomiasis, ausgelöst durch *S. haematobium*, und die intestinale Schistosomiasis, die vor allem durch *S. mansoni* und *S. japonicum* ausgelöst wird.¹³

Wird von intestinalem Befall gesprochen, so kann sowohl der Darm als auch die Leber und/oder die Milz betroffen sein. Je nach Lokalisation unterscheiden sich die Symptome. Bei Darmbefall stehen (blutige) Diarrhö, rektale Blutungen und abdominelle Schmerzen im Vordergrund. Pathophysiologisch führen die entstandenen Granulome zu einer hyperplastischen Darmmukosa mit konsekutiver Bildung von Polypen. Bei Leber- und Milzbefall kann aus den Granulomen fibrotisches Gewebe entstehen, welches dann schlussendlich zu einer portalen Hypertension und Leberzirrhose führt.¹³ Typischerweise zeigt sich hierbei das klinische Bild von Oberbauchschmerzen, welches im Verlauf von Hepato- und Splenomegalie sowie den für die Leberzirrhose typischen Komplikationen: Aszites, Ausbildung von Ösophagus, Corpus- und Fundusvarizen, Entstehung eines Caput medusae und einer hepatischen Enzephalopathie begleitet wird.^{31, 32}

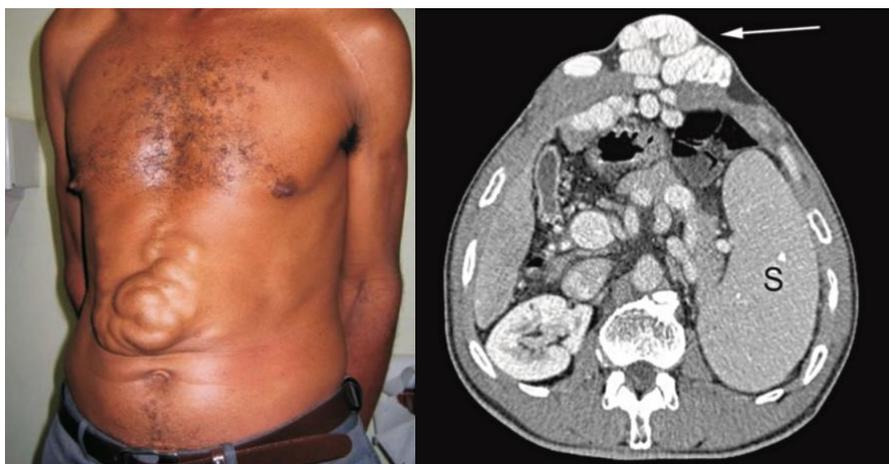


Abb. 5: Caput medusae im Rahmen einer *S. mansoni*-Infektion.³³

Bei urogenitalem Befall bedingt der fibrotische Umbau des Gewebes die Entstehung von Hydronephrosen und Hydroureteren. Klinisch präsentiert sich die urogenitale Schistosomiasis mit einer Makrohämaturie, die in endemischen Regionen oft mit der Menstruation verwechselt wird. Auch Harnverhalt, Inkontinenz und Nykturie können auftreten. Des Weiteren begünstigt *S. haematobium* die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Harnblase und ist von der International Agency for Research on Cancer als karzinogen eingestuft worden.^{19, 25} Ein begleitend bestehender genitaler Befall mit *S. haematobium* ist aufgrund der anatomischen Nähe zum Harntrakt häufig. Da die rein genitale Schistosomiasis jedoch zu den ektopen Formen gezählt wird, folgt die nähere Erläuterung dieser Manifestation im nächsten Absatz.

1.5.3 EKTOPE FORMEN

In der Literatur wird immer wieder von – im Vergleich zu den bisher aufgeführten Manifestationsformen – seltenen ektopen Formen einer Schistosomiasis berichtet. Diese können beispielsweise in den Genitalorganen, der Haut und dem Nervensystem vorkommen.³⁴ Der genaue Mechanismus der ektopen Schistosomiasis ist immer noch unbekannt, es wird jedoch vermutet, dass Wurmeier über die Blutgefäße in das umliegende Gewebe migrieren und wie bei der intestinalen und urogenitalen Schistosomiasis auch dort zu einer Granulombildung führen.³⁵

1.5.3.1 Schistosomiasis der Genitalorgane

In der Literatur sind mehrere Fallberichte aus endemischen Regionen zu finden, bei denen Patient:innen mit Verdacht auf Vorliegen eines Ovarialkarzinoms oder Hodentumors operiert wurden und schlussendlich histopathologisch ein positiver Schistosomiasis-Nachweis erbracht werden konnte. Dabei haben die Patient:innen meist keine Schistosomiasis typischen Symptome, so dass diese Differentialdiagnose in endemischen Regionen einen besonderen Stellenwert genießt.^{34, 36} Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Prostatakarzinomen und einer Infektion mit *S. haematobium* wird diskutiert.³⁷

1.5.3.2 Kutane Schistosomiasis

Von kutaner Schistosomiasis sind relativ wenige Fälle bekannt. Sie tritt bei Infektionen mit den Subspezies *S. mansoni* und *S. haematobium*, am häufigsten jedoch mit *S. japonicum* auf.³⁸ Bei bestehender Blut-Eosinophilie und Hautläsionen ohne weitere Symptome, sowie passender Reiseanamnese oder Herkunft aus einem Endemiegebiet kann solch eine kutane Infektion differenzialdiagnostisch durchaus in Frage kommen.³⁹ Häufig betroffene Körperregionen sind der anogenitale Bereich, aber auch die Schultern und das Abdomen.³⁸ Der Hautbefall kann sich als Panniculitis äußern, imponiert teilweise aber auch als papulöses Exanthem auf erythematösem Grund und kann so primär den Verdacht auf eine Varizella Zoster Virus- oder Herpes Simplex Virus-Infektion lenken. Manchmal tritt begleitend Pruritus auf.^{40, 41, 42}



Abb. 6: Kutane Schistosomiasis im Bereich der Schultern.⁴⁰

1.5.3.3 Neuroschistosomiasis

Die Neuroschistosomiasis ist möglicherweise eine unterschätzte Manifestation der Infektion mit *Schistosoma* spp. Die genaue Prävalenz ist nicht bekannt, jedoch legen ältere Daten aus dem Jahr 1980 von Scrimgeour et al. nahe, dass bis zu 6 % der nicht-traumatischen transversen Myelopathien in Tansania durch eine Schistosomiasis bedingt waren.⁴³ Auch die neurologische Beteiligung entsteht durch eine lokale Entzündungsreaktion gegen Schistosoma-Eier, die sich in den Gefäßen des Nervensystems niedergelassen haben. Neben starken Schmerzen können auch diverse fokalneurologische Ausfälle, cerebelläre Symptome oder Krampfanfälle auftreten. Neben der üblichen antiparasitären Praziquantel-Therapie ist hier auch eine Glucocorticoid-Gabe empfohlen. Teilweise kann zusätzlich eine operative Versorgung notwendig sein.⁴⁴

1.5.3.4 Pulmonale Schistosomiasis

Die pulmonale Schistosomiasis kann ohne Symptome und Langzeitfolgen auftreten, aber auch in einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (Typ 1.4.5 der aktuellen PAH-Klassifikation) resultieren. CT-morphologisch lassen sich teilweise reversible und/oder irreversible Milchglasinfiltrate darstellen. Pathophysiologisch werden die reversiblen pulmonale Infiltrate als immunologischen Prozess (auch beim Katayama-Syndrom vorkommend) und die irreversiblen Veränderungen als chronische Eiablagerung mit lokaler Entzündungsreaktion, Granulombildung und folglich Fibrose verstanden. Langfristig können je nach Lokalisation des fibrotischen Umbaus typische mit einer PAH assoziierte Komplikationen wie ein Cor pulmonale mit entsprechenden Symptomen – Dyspnoe, Schwindel oder Synkopen – auftreten. Zur Behandlung empfiehlt sich ebenfalls eine Praziquantel-Therapie und eine Verlaufsuntersuchung zur Evaluation des Therapieerfolges, jedoch ist bei bereits eingetretener pulmonal-arterieller Hypertonie meist keine komplette Rückbildung mehr zu erreichen.^{25, 45, 46}

1.5.3.5 Myokardiale Schistosomiasis

Die Endomyokardiale Fibrose (EMF) ist eine Erkrankung, die zu den restriktiven Kardiomyopathien zählt und deren Ätiologie und Pathogenese weitgehend unverstanden ist. Diskutierte Ursachen sind

Wurminfektionen, immunologische Reaktionen und auch genetische Faktoren. Ein gehäuftes Auftreten der EMF bei Menschen mit einer nachgewiesenen Schistosomiasis wurde in der Vergangenheit beschrieben.⁴⁷ Daher postulierte bereits 1995 Rashwan et al., dass ein Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen bestehen müsse. Von zehntausend Proband:innen mit Schistosomiasis, die in deren Studie eingeschlossen wurden, lag bei 15 Personen eine EMF vor. In einer durchgeführten Perikard-Biopsie gelang sogar der Nachweis einer durch *Schistosoma* spp. bedingten granulomatösen Veränderung.⁴⁸ Auch in einem Fallbericht von Bustinduy et al. wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen erläutert, konnte aber bisher nicht zweifelsfrei gesichert werden.^{47, 49, 50}

1.5.3.6 Nierenbeteiligung bei Schistosomiasis

Insbesondere die Nierenbeteiligung bei einer Infektion mit *Schistosoma* spp. zeigt mannigfaltige Erscheinungsbilder und kann sowohl das Glomerulum als auch den Tubulusapparat betreffen.⁵¹ Am häufigsten tritt eine fokal-segmentale oder eine membranproliferative Glomerulonephritis auf, wobei dieser wahrscheinlich eine antigen-induzierte Immunkomplexreaktion zugrunde liegt.⁵² Es sind jedoch auch Fälle von Amyloidose beschrieben, die wiederum mit einer erhöhten Antigenlast und einer prolongierten Infektion zusammenhängen sollen.⁵³ Eine Studie von Duarte et al. evaluierte die Urin-Azidifizierungsfähigkeit nach Gabe von Calciumchlorid bei Personen mit Schistosomiasis im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Hierbei konnte eine verminderte Azidifizierung, als Hinweis für eine tubuläre Funktionsstörung, bei der mit Schistosomiasis-positiven Gruppe nachgewiesen werden.⁵¹

1.5.4 KRITIK AN DER AKTUELLEN EINTEILUNG DER SCHISTOSOMIASIS

Aufgrund des heutzutage verbesserten pathophysiologischen Verständnisses kam in den letzten Jahren Kritik an der Einteilung in akute und chronische Schistosomiasis auf. Denn insbesondere pulmonale Veränderungen können sowohl bei der akuten als auch chronischen Form (siehe o.g. pulmonale Schistosomiasis) auftreten. Eine genaue Unterscheidung zwischen akuter oder chronischer pulmonaler Manifestation ist somit erschwert. Daher empfehlen Gobbi et al., dass die Begrifflichkeit akute Schistosomiasis lediglich auf das Vorhandensein von Symptomen bezogen sein sollte. Die Definition der chronischen Schistosomiasis (mit ektoper Schistosomiasis) sollte laut Gobbi et al. verlassen werden und stattdessen eine Einteilung in das Vorhandensein oder Fehlen von reversiblen/irreversiblen Veränderungen erfolgen.⁴⁶

1.6 KOMORBIDITÄTEN

Laut einer Studie von Kjetland et al. haben in Simbabwe Frauen mit genitaler Schistosomiasis ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko, an HIV zu erkranken als Frauen ohne genitale Schistosomiasis. Als Grund hierfür werden durch die Wurminfektion induzierten mukosalen Veränderungen mit begleitender

Hypervaskularisation diskutiert.⁵⁴ Begleitet wird diese von einer durch *Schistosoma* spp. induzierten Hochregulierung des für das HI-Virus als Co-Rezeptor dienenden CCR5-Rezeptors.⁵⁵

Abgesehen von der Verbindung zwischen HIV und Schistosomiasis ist auch von einer Assoziation zwischen *S. mansoni* und Malaria auszugehen.⁵⁶ Laut Sokhna et al. unterscheidet sich die Stimulation der unterschiedlichen T-Zellen je nachdem, ob eine Infektion mit *Schistosoma* spp. oder *Plasmodium* spp. vorliegt. Die Malaria – insbesondere eine Infektion mit *Plasmodium falciparum* – induziert eine TH1-Immunantwort. Im Gegensatz dazu ist eine *S. mansoni*-Infektion mit einer TH2-Reaktion assoziiert. Daher besteht bei einer Koinfektion beider Erkrankungen eine abgeschwächte Immunantwort gegen *Plasmodium* spp.. Dies wiederum bringt eine höhere Anfälligkeit für eine schwere Malaria Infektion mit sich. Die Behandlung einer Schistosomiasis würde somit zu einer Verschiebung des TH1/TH2-Immungleichgewichts in Richtung TH1 führen und somit protektiv gegen eine Malaria Infektion wirken.⁵⁷

Zu Koinfektionen mit Hepatitis-B- oder C-Viren liegen wenige Daten vor. Möglicherweise geht jedoch eine bereits bestehende Schistosomiasis mit einem erhöhten Risiko für eine HBV-Infektion einher, wobei dies kontrovers diskutiert wird und es auch gegenteilige Studienergebnisse gibt.⁵⁸ Mikhail et al. sehen zum Beispiel keinen Zusammenhang zwischen den zwei Erkrankungen.⁵⁹ Ebenso bestehen widersprüchliche Aussagen darüber, ob eine Koinfektion mit HCV die Mortalität erhöht.⁵⁸

1.7 DIAGNOSE

Zur Diagnosestellung einer Infektion mit *Schistosoma* spp. werden unterschiedliche Methoden angewandt, wobei lediglich die Eier, und keine anderen Wurmstadien (wie z.B. Larven oder adulte Würmer), direkt im Menschen nachgewiesen werden können.²⁵ Der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene Goldstandard zur Diagnostik von *S. mansoni* ist die Stuhlmikroskopie. Diese kann in drei verschiedene Techniken unterschieden werden: Kato-Katz, Direktmikroskopie und Formalin-Ether-Technik, welche je nach Hersteller etwas anders durchgeführt werden. Für den Nachweis von *S. haematobium* wird eine Untersuchung des Urins per Direktmikroskopie nach vorheriger Urinfiltration oder aus Urinsediment empfohlen. Weitere diagnostische Möglichkeiten bieten die Serologie, die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) oder vor allem bei Verdacht auf eine ektopische Infektion die Biopsie.⁶⁰ Außerdem ist seit einigen Jahren ein Antigen-Schnelltest (POC-CCA-Test), welcher ein *Schistosoma*-spezifisches Antigen im Urin detektieren soll, kommerziell verfügbar.⁶¹

Die Stuhlmikroskopie ist eine einfach anwendbare und in der gesamten Welt etablierte Methode zur Diagnostik von Schistosomiasis, jedoch wies sie in zahlreichen Studien – wie auch von Beltrame et al. beschrieben – eine niedrigere Sensitivität als andere diagnostische Techniken auf. Insbesondere bei niedriger Wurmlast ist ihr Einsatz limitiert.^{3, 62, 63}

Außerdem liegen Daten von Mngara et al. vor, die geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht haben und zu dem Schluss kommen, dass Frauen insgesamt weniger Wurmeier ausscheiden als Männer.⁶⁴ Nebst genannter Einschränkungen bietet die Stuhlmikroskopie einen wichtigen Vorteil: parallel wird die Probe auch auf andere Parasiten mituntersucht, so dass potenzielle behandlungswürdige Koinfektionen erfasst und folglich behandelt werden können.⁶⁵ Ähnliche wie die Stuhlmikroskopie ist auch die Urinmikroskopie zwar der diagnostische Goldstandard zum Nachweis einer *S. haematobium* Infektion, aber die niedrige Sensitivität führt auch hier wieder zu Limitationen.⁶⁶

Mit dem POC-CCA-Test, einem point-of-care (POC)-Antigen-Schnelltest wird das Circulating Cathodic Antigen (CCA) detektiert, welches vom adulten Wurm ausgeschieden wird.⁶⁷ In vorausgegangenen Studien wurde evaluiert, dass der POC-CCA-Test auch in nicht endemischen Ländern, möglicherweise als sensitivere diagnostische Alternative zur Stuhlmikroskopie, insbesondere zur Kato-Katz-Technik, verwendet werden kann.^{3, 61} Das CCA kann im Urin oder im Serum nachgewiesen werden, wobei der verfügbare Schnelltest zum Einsatz in Urinproben entwickelt wurde. Wichtig ist, dass dieser Test nur Infektionen mit *S. mansoni*, *S. japonicum* und *S. mekongi* detektiert, jedoch eine unzureichende Sensitivität zum Nachweis von *S. haematobium* hat.⁶⁸

Die unterschiedlichen serologischen Methoden, Indirect Hemagglutination Test (IHAT) und Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), welche IgG-Antikörper gegen *Schistosoma spp.* nachweisen, zeigten in Studien eine deutlich höhere Sensitivität als die Stuhlmikroskopie, doch durch sie kann der Unterschied zwischen einer akuten und einer zurückliegenden, bereits behandelten Infektion nicht erfasst werden, sodass der Einsatz bei Personen in Endemiegebieten nur bedingt sinnvoll ist.⁶¹ Außerdem kann es in einem sehr frühen Stadium der Infektion bei einer Latenzphase mit noch fehlenden Antikörpern zu falsch-negativen Ergebnissen kommen.⁶⁹

Die relativ neue Untersuchungsmethode der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) beruht auf einer Amplifizierung von Nukleinsäuren zum Nachweis spezifischer Gensequenzen und zeigte bisher eine der klassischen Serologie überlegene Sensitivität und Spezifität.^{70, 71} Insbesondere im Frühstadium einer *Schistosoma spp.* Infektion – bei Vorliegen des Katayama-Syndroms – bietet sie entscheidende Vorteile. Denn mittels PCR kann selbst bei niedriger Parasitenlast ein positiver Erregernachweis gelingen. Im Gegensatz dazu ist die Mikroskopie in diesem Stadium häufig noch unauffällig, da schätzungsweise erst 40 – 50 Tage nach stattgehabter Primärinfektion Wurmeier ausgeschieden werden.⁷² Zu den limitierenden Faktoren der PCR zählen die fehlende universelle Verfügbarkeit und die hohen Kosten.^{70, 71}

In der Abklärung einer möglichen Schistosomiasis wird darüber hinaus auch die Durchführung eines Differenzialblutbilds empfohlen, da eine Korrelation zwischen einer Eosinophilie und dem Vorliegen einer Infektion mit *Schistosoma spp.* beschrieben ist. Eine unklare Eosinophilie bei passender Anamnese und/oder Symptomatik sollte somit als möglicher Hinweis auf eine mögliche

Schistosomiasis-Infektion weiter abgeklärt werden.³ Ferner ist auch die Untersuchung des Urins auf das Vorliegen einer Hämaturie empfohlen, da ebenso auch häufig ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hämaturie und einer *S. haematobium* Infektion besteht.⁷³

1.8 PRÄVENTION

Möglichkeiten zur Prävention der Schistosomiasis bietet die Aufklärung von Menschen über Hygienemaßnahmen und potenzielle Infektionsrisiken, wobei insbesondere das Baden im Süßwasser vermieden werden sollte. Auch die Vektorkontrolle (Bekämpfung der als Zwischenwirt fungierenden Süßwasserschnecken) wird als präventive Maßnahme verstanden.²²

1.8.1 WASH – WATER, SANITATION AND HYGIENE

Die WHO begann 2012 Bildungsangebote zu den Themen Trinkwasserhygiene und Sanitäranlagen zu fördern, da eine Verbesserung dieser Bedingungen die Übertragungsraten von Schistosomiasis verringern kann. Seife wirkt toxisch auf Zerkarien, Mirazidien und bestimmte Schnecken. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit sich mit *Schistosoma* spp. zu infizieren, bei vorhandenem Zugang zu adäquaten Sanitäreinrichtungen deutlich geringer ist. Hierin begründet sich auch das bereits in der Einleitung erläuterte geringere Erkrankungsrisiko unter Menschen mit höherem sozioökonomischem Status.⁷⁴

1.8.2 VEKTORKONTROLLE

Um die Schnecken als Zwischenwirte in ihrer Ausbreitung zu kontrollieren, bestehen verschiedene Möglichkeiten: Umweltmanagement, Molluskizide und biologische Agenzien. Das Umweltmanagement beinhaltet die Versickerungskontrolle, wie auch das Auskleiden von Kanälen, damit sich die Schnecken nicht am Boden des Kanals aufhalten können. Molluskizide wie Niclosamid sind kritisch zu betrachten, da sie neben ihrer positiven Wirkung, wie der Kontrolle der Schneckenpopulation, auch negative Auswirkungen auf andere in der Umwelt lebende Organismen haben. Außerdem sind Molluskizide zur Kontrolle von *S. japonicum* meist unwirksam, da die übertragende Schneckenart *Oncomelania* spp. nur zur Eiablage Gewässer benötigt. Zur Vermeidung dieser negativen Umweltfolgen besteht die Möglichkeit des Einsatzes biologischer Agenzien, wie beispielsweise bestimmter Fischarten, die Schnecken konsumieren. Eine Auswilderung solcher Fische zeigte in der Vergangenheit teilweise Erfolg.²²

1.8.3 FALLBEISPIEL KORSIKA

Auf Korsika wurde aufgrund des autochthonen Vorkommens von Schistosomiasis im Jahr 2013 ein Screening durchgeführt, um alle mit Schistosomiasis infizierten Personen zu identifizieren und somit die weitere Verbreitung zu verhindern. Initial war damit auch ein Badeverbot verbunden. Durch diese Maßnahmen sollte die Schistosomiasis vollständig beseitigt werden. Doch nach Aufhebung des Verbots

konnten zwischen 2015 und 2017 sieben weitere Fälle von urogenitaler Schistosomiasis diagnostiziert werden, die anamnestisch alle keinen Süßwasserkontakt in endemischen Regionen berichteten, aber dafür im korsischen Fluss Cavu gebadet hatten. Vermutet wird, dass initial nicht alle infizierten Personen erfasst und behandelt wurden.^{15, 75} Auch 2020 wurde erneut von einem positiven Fall berichtet, so dass mittlerweile von einem endemischen Schistosomiasis-Vorkommen auszugehen ist.⁷⁶

1.9 IMPFUNG

2009 wurden die vollständigen Genome von *S. mansoni* und *S. japonicum* und 2012 das Genom von *S. haematobium* publiziert. Dies bietet großes Potenzial für die Impfstoffentwicklung. Dabei sind die wichtigsten Angriffsziele exkretorische und sekretorische Produkte sowie Oberflächenmoleküle des Wurms. Die bisher entwickelten Antigene und Prototypen für Impfstoffe reduzieren ungefähr 30 % bis 70 % der Wurmlast oder Eiproduktion. Zwei Impfstoffe haben schon die klinische Phase der Entwicklung erreicht: Sm14 und Bilhvax.^{77, 78} Bilhvax wird gegen *S. haematobium* entwickelt und beinhaltet eine Schistosomen Glutathion S-transferase. Sm14 wiederum soll gegen Infektionen mit *S. mansoni* helfen und besteht aus einem fettsäure-bindenden Protein.⁷⁸

1.10 THERAPIE

Praziquantel (Biltricide®, Cesol®, Cysticide®) ist das einzige gegen alle Schistosoma-Arten wirksame Medikament und daher auch Medikament der ersten Wahl.⁷⁹ Die Verabreichung von Praziquantel erfolgt oral, wobei die Dosierungsempfehlung je nach Land variiert (siehe Tab. 1). Ein publizierter Vergleich der unterschiedlichen Dosierungsstrategien liegt aktuell noch nicht vor.

Bei Kindern muss hierbei beachtet werden, dass das Medikament mit etwas Süßem wie beispielsweise mit Orangensaft vermischt wird, da es aufgrund seines bitteren Geschmackes sonst nicht für eine pädiatrische Behandlung geeignet ist.¹³ Bei Katayama-Syndrom und Neuroschistosomiasis kann eine zusätzliche Behandlung mit Glucocorticoiden sinnvoll sein.^{44, 80}

<i>Deutschland</i>	<i>Schweiz</i>	<i>Österreich, Spanien und USA</i>	<i>WHO</i>
40 mg Praziquantel/kg Körpergewicht für 3 Tage ⁸⁰	60 mg Praziquantel/kg Körpergewicht in einer Einzeldosis ⁸¹	40 mg Praziquantel/kg Körpergewicht in zwei Dosen an einem Tag (Ausnahme: Dosis- reduktion in Österreich bei Nachweis von <i>S.</i> <i>haematobium</i> : 40mg/kg Körpergewicht an einem Tag) ^{82, 83, 84}	40 mg Praziquantel/kg Körpergewicht in einer Einzeldosis ²⁵

Tab. 1: Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen von Schistosomiasis.

1.10.1 WIRKMECHANISMEN

In vitro bewirkt Praziquantel einen Calcium-Einstrom nach intrazellulär, was folglich eine muskuläre Paralyse der Würmer bedingt, und mit dem wahrscheinlich auch ein durch Praziquantel-induzierter Hinterleibverlust der Zerkarien einhergeht. Außerdem führt das Medikament zu einer Bläschenbildung in tegmentalen und subtegmentalen Strukturen der adulten Würmer. Hierdurch werden dem menschlichen Immunsystem Oberflächenantigene präsentiert, so dass eine Immunreaktion stattfinden kann.^{85, 86} Grundsätzlich sprechen männliche Würmer besser auf Praziquantel an als weibliche, wobei der ursächliche Mechanismus noch nicht gänzlich geklärt ist.⁷⁹

Liang et al. führten einen Geschlechtervergleich der Praziquantel induzierten Hinterleib-Verlust-Raten von Zerkarien durch, da diese Raten als Marker für die Sensitivität von Praziquantel dienen sollen. Es zeigten sich geschlechterspezifische Unterschiede: weibliche Würmer verloren deutlich seltener ihren Hinterleib nach Praziquantel-Exposition als männlichen Würmer.⁸⁶

1.10.2 NEBENWIRKUNGEN

Generell verfügt Praziquantel über eine geringe Toxizität und gute Verträglichkeit.⁸⁷ Dennoch können unerwünschte Wirkungen auftreten, wobei das Risiko für Nebenwirkungen mit zunehmender Wurmlast steigt. Häufiger kommt es hierbei zu Symptomen wie Schwindelgefühl, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und blutigem Stuhl.¹³

1.10.3 RESISTENZEN

Nach über 30 Jahren im Einsatz gegen Schistosomiasis kommt es immer wieder zur Resistenzbildung. Besonders betroffen davon ist die Spezies *S. mansoni*, wogegen in der Vergangenheit beispielsweise in Ägypten und in Senegal Resistenzen auftraten. Aber auch bei *S. japonicum* kam es in den letzten Jahren vereinzelt wieder zu Resistenzen gegen Praziquantel. Als Ursachen für die Resistenzbildungen kommen verschiedene Mechanismen in Betracht. Möglicherweise ist es das Auftreten einer verminderten Anzahl an männlichen Wurmern, ebenso werden Veränderungen der Calcium-Hämostase diskutiert. Eine wichtige Rolle hierbei soll die schistosomale Calcium ATPase des sarco- und endoplasmatischen Retikulums spielen.^{79, 88} Außerdem wird auch die Hochregulierung eines speziellen Hitze-Schock-Proteins (HSP 70) als Resistenzmechanismus diskutiert.⁸⁹ Insgesamt gilt es, diese Entwicklung in Anbetracht des Trends der von der WHO empfohlenen, präventiven Chemotherapie in endemischen Gebieten weiter zu beobachten.⁷⁹

1.10.4 WEITERE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Zum aktuellen Standpunkt gibt es kein weiteres Medikament mit einer Zulassung zur Therapie gegen Schistosomiasis. Jedoch werden aufgrund der bereits beschriebenen Resistenzentwicklungen nun nebst der Forschung an Impfstoffen auch alternative medikamentöse Therapiemöglichkeiten untersucht. Unter anderem sollen Pflanzen mit einer antischistosomalen Wirkung näher analysiert werden. Der Granatapfel beispielsweise zeigte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine Wirksamkeit gegen *S. mansoni*.⁹⁰ Auch das traditionelle in Thailand und Laos gegen Taeniasis verwendete antihelminthische Medikament Puag-Haad, das aus Extrakten der *Artocarpus lacucha*, eines Brotfruchtbaumes hergestellt wird, soll gegen Schistosomiasis helfen.⁹¹ Gute Erfahrungen bestehen darüber hinaus mit Artemether-Derivaten, die primär in der Malaria-Therapie eingesetzt werden.⁹²

1.11 WEITERE PARASITÄRE INFEKTIONEN

Da häufig Koinfektionen mit diversen anderen Parasiten bestehen, werden im folgenden Abschnitt einige hierfür wichtige Helminthen und Protozoen näher beleuchtet.

1.11.1 *HYMENOLEPIS NANA*

Hymenolepis nana, auch Zwergbandwurm genannt, ist der Erreger einer Zoonose, die hauptsächlich in Regionen mit inadäquaten sanitären Verhältnissen vorkommt. Sie wird fäkal-oral oder durch kontaminiertes Essen übertragen. Nach oraler Aufnahme der Eier und Invasion der Darmwand entsteht ein larvales Zwischenstadium, welches sich folglich zu einem adulten Wurm weiterentwickelt. Der Mensch kann hierbei sowohl als Zwischenwirt, wie auch als Endwirt fungieren. Als Reservoir für *H. nana* spielen insbesondere Mäuse und Ratten eine Rolle. Schwere Infektionen können zu einer Enteritis führen, wobei *H. nana* selten ohne andere parasitäre Koinfektionen vorkommt.⁹³

1.11.2 *STRONGYLOIDES STERCORALIS*

Strongyloides stercoralis wird durch direkten Kontakt mit infizierter Erde übertragen. Die Larve des Wurms dringt durch die Haut in den menschlichen Körper ein und wandert über die Blutgefäße bis in die Alveolen der Lunge. Folglich steigt sie über die Trachea in den Rachenraum auf, wo sie durch Schlucken in den Darm gelangt. Dort entwickelt sich die Larve zu einem adulten Wurm weiter und legt Eier. Aus den Eiern entstehen dann erneut Larven, die einerseits mit dem Stuhl ausgeschieden und andererseits über die Blutgefäße wiederum in die Lunge transportiert werden können. Letzteres stellt somit eine Autoinfektion dar.⁹⁴ Selten geht damit ein Hyperinfektionssyndrom einher, welches insbesondere bei immunsupprimierten Personen auftritt und zu einem disseminierten Befall von Leber oder Gehirn führen kann. Zum Nachweis einer Infektion dienen die Stuhluntersuchung, serologische Tests oder die PCR. Bei nachgewiesener Infektion ist Ivermectin die Therapie der Wahl.⁹⁵

1.11.3 *ANCYLOSTOMA DUODENALE*

Die Spezies der Hakenwürmer, zu denen auch *Ancylostoma duodenale* zählt, kommt in fast allen Teilen der Welt vor, insbesondere aber in Ländern des globalen Südens. Der Übertragungsweg ist vielseitig. Die Larve kann sowohl transkutan als auch per os in den menschlichen Körper eindringen. Ebenso ist eine transplazentare Übertragung beschrieben. Nachdem die Larven in die Blut- oder Lymphbahnen gelangt sind, werden sie in die Lunge transportiert und dann mit Hilfe des Flimmerpithels der Bronchien abgehustet. Im Rachenraum angekommen, gelangen sie durch den Schluckakt in den Darm und entwickeln sich zu adulten Würmern. Der adulte Wurm ernährt sich primär von Hämoglobin, so dass bei infizierten Personen eine Anämie entstehen kann.²² Therapeutische Optionen sind die Einnahme von Mebendazol oder Albendazol.^{25, 96}

1.11.4 TAENIA SPP.

Taenia solium, der Schweinebandwurm, und *Taenia saginata*, der Rinderbandwurm, sind Parasiten, die häufig in Ländern des globalen Südens vorkommen. Für die Differenzierung der zwei Subspezies ist der mikroskopische Nachweis der reifen Proglottiden – Bestandteile des adulten Bandwurms – notwendig, da sich die Eier morphologisch nicht unterscheiden lassen. Bei einer Infektion mit *T. solium* kann als schwere Komplikation die Zystizerkose auftreten. Hierbei siedeln sich Zysten im Gewebe, vor allem im zentralen Nervensystem und der Skelettmuskulatur, der infizierten Person an. Daher spielt diese Subspezies eine bedeutendere Rolle als *T. saginata*. Zur medikamentösen Therapie der intestinalen Taeniasis wird Praziquantel verabreicht. Die Zystizerkose wird mit Albendazol oder Praziquantel behandelt, wobei teilweise auch die Kombination aus beiden Wirkstoffen empfohlen ist.^{25,97}

1.11.5 TRICHURIS TRICHIURA

Eine Infektion mit *Trichuris trichiura* erfolgt durch kontaminierten Boden in endemischen Regionen. Symptome, wie beispielsweise Diarrhö, treten erst bei einer Infektion mit mehr als 100 Würmern auf, was wiederum bedeutet, dass die meisten Infektionen asymptomatisch verlaufen.²² Mebendazol, Albendazol oder auch Ivermectin sind zur Behandlung empfohlen, wobei in vielen Fällen eine mehrfache Wiederholung der Therapie erforderlich ist.²⁵

1.11.6 DARMPATHOGENE PROTOZOEN

Unter Protozoen werden parasitäre Organismen verstanden, die einzellig und eukaryot sind und bereits dem Tierreich zugeordnet werden. Man unterteilt sie in vier Untergruppen: Sporozoen, Rhizopoden, Flagellaten und Ziliaten, wobei nicht alle davon medizinisch relevant sind. Zu den Sporozoen gehören die Malariaerreger der Gattung *Plasmodia*, sowie *Toxoplasma gondii*. Zu den Rhizopoden zählen *Acanthamoeba* und zu den Flagellaten *Leishmania*, sowie *Trypanosoma*. Im medizinischen Bereich verdienen auch die darmpathogenen Protozoen vermehrte Aufmerksamkeit, da sie bei Diarrhö eine wichtige Differenzialdiagnose zur bakteriellen oder viralen Durchfallerkrankung darstellen. Hierbei wird das Hauptaugenmerk auf *Entamoeba histolytica* wie auch *Cryptosporidium spp.* und *Giardia lamblia* gelegt.⁹⁸

Giardia lamblia: Zur Familie der Flagellaten gehören die Protozoen der Gattung *Giardia lamblia*. Übertragen wird *Giardia spp.* normalerweise fäkal-oral. Hier spielt kontaminiertes Trinkwasser als wichtigste Infektionsquelle eine bedeutende Rolle, was wiederum erklärt, weshalb eine Giardiasis in den Tropen und Subtropen häufiger vorkommt als in anderen Gebieten.⁹⁹ Die Giardiasis kann auch zoonotisch auftreten, wobei hier vor allem Haus- und Nutztiere als Reservoir dienen. Da bereits eine niedrige Parasitenlast mit einer hohen Infektiosität einhergeht, sind meist ganze Familien erkrankt. Eine Infektion bringt zwar keine lebensbedrohlichen Folgen mit sich, kann aber durchaus zu Diarrhö,

Gewichtsverlust, Dehydratation oder auch zu einer Gallenkolik führen. Behandelt wird die Erkrankung mit Metronidazol.²²

Entamoeba histolytica: Eine durch *Entamoeba histolytica* hervorgerufene Infektion des Körpers ist zu 90 % asymptomatisch, kann aber auch zu invasiven Verläufen, wie Amöbenkolitis, auch Amöbenruhr genannt, führen. Außerdem besteht die Möglichkeit einer hämatogenen Streuung des Erregers, welche bevorzugt in die Leber stattfindet und sogenannte Leberabszesse verursacht. Daher sollte bei Diarrhö nach einem Aufenthalt in den Subtropen und Tropen an eine mögliche Infektion gedacht werden. In seltenen Fällen kommt es auch zur Übertragung in Nordamerika oder Europa. Das Risiko einer Infektion steigt insbesondere durch schlechte hygienische Bedingungen. Oral aufgenommen werden die Zystenstadien des Erregers, welche sich im Körper zu teilungsfähigen Trophozoiten weiterentwickeln und sich dann im Dickdarm ansiedeln. Die Diagnostik der Amöbenruhr erfolgt entweder mittels Direktnachweis im Stuhl oder in Darmbiopsien mit Hilfe von immunologischen Verfahren oder PCR. Behandelt wird als Erstlinientherapie mit Metronidazol in Kombination mit Paromomycin.¹⁰⁰

Cryptosporidium spp.: *Cryptosporidium parvum* und *hominis* zählen zu den Erregern, welche die Kryptosporidiose beim Menschen verursachen. Sie kommen in der ganzen Welt vor, wobei die Prävalenz in Ländern des globalen Südens höher ist als in Ländern des globalen Nordens. Die Infektion erfolgt fäkal-oral oder durch kontaminiertes Trinkwasser und Lebensmittel. Dabei werden Oozysten aufgenommen, die im Körper Sporozoiten freisetzen und sich dann vermehren. Als Folge kommt es zur Diarrhö, die mit Bauchschmerzen und Fieber, sowie bei einem schweren Verlauf mit Flüssigkeits- und Elektrolytverlust einhergehen kann. Teilweise verläuft die Infektion auch asymptomatisch. Die Diagnostik erfolgt mittels PCR, immunologischen Methoden und Stuhlmikroskopie. Es kann eine symptomatische Behandlung erfolgen, sowie das in Deutschland hierfür aktuell nicht zugelassene Nitazoxanid verwendet werden.^{25, 101}

Blastocystis hominis: *Blastocystis hominis* gehört vermutlich zu den fakultativ pathogenen Darmprotozoen, die erst bei sehr häufigem Vorkommen zu Beschwerden führen. Dabei kann sich eine Infektion mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Diarrhö und Bauchschmerzen präsentieren oder aber auch lediglich mit einer Hepato- oder Splenomegalie. Hinsichtlich einer kausalen Therapie gibt es unterschiedliche Ansätze, am häufigsten wird Metronidazol verwendet.¹⁰²

2 FRAGESTELLUNG

Aufgrund der Gefahr einer Chronifizierung von *Schistosoma* spp.-Infektionen, der unspezifischen Symptomatik und der unkomplizierten Behandlung bei Erregernachweis besteht möglicherweise eine gute und sinnvolle Möglichkeit, ein Screening auf diese Erkrankung anzubieten, um durch eine Früherkennung und rechtzeitige Behandlung die Entstehung von Langzeitkomplikationen zu vermeiden. Hierfür sind jedoch genaue Kenntnisse über die Häufigkeit der Infektion bei Personen aus Endemiegebieten erforderlich.

Das primäre Studienziel war die Erfassung der Infektionsprävalenz von *S. mansoni* und *S. haematobium* bei Migrant:innen aus Subsahara-Afrika, die im Saarland oder in Berlin wohnhaft sind und weniger als 3 Jahre in Europa leben. Hierfür kamen die Stuhlmikroskopie (Kato-Katz und Formalin-Ether-Konzentration), die Urinmikroskopie, der Urin-basierte POC-CCA-Test, sowie zwei unterschiedliche serologische Methoden (IHAT und ELISA) und eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zur Anwendung. Der POC-CCA Test wurde in Deutschland erstmalig im Rahmen eines solchen Studienformats eingesetzt.

Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der oben genannten diagnostischen Methoden mit Erfassung von Sensitivität und Spezifität, sowie negativ und positiv prädiktiver Wert. Hierfür etablierten wir eigens einen Referenzstandard: Als *Schistosoma* spp. positiv wurden Personen angesehen, die mindestens ein positives Ergebnis in einem der direkten Erregernachweisverfahren (PCR oder Mikroskopie oder POC-CCA) aufwiesen.

Abgesehen von der Erregerdiagnostik wurden die gewonnenen Blutproben auch auf das Vorliegen einer Eosinophilie untersucht und anschließend mit den nachgewiesenen parasitären Infektionen korreliert.

Auch sollte der Zusammenhang zwischen klinischen und epidemiologischen Parametern in Verbindung mit der Infektionsprävalenz näher untersucht werden. Hierfür wurde die Studienpopulation unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Faktoren, beispielsweise dem Herkunftsland oder der Fluchtroute, näher charakterisiert. Anhand eines kurzen klinischen Fragebogens wurden auch Schistosomiasis-typische Symptome abgefragt.

Zur Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit von Praziquantel planten wir die Wiederholung des POC-CCA-Tests 10 bis 14 Tage nach erfolgter Behandlung (Einmalige Gabe von Praziquantel 40 mg/kg).

Die am Universitätsklinikum des Saarlandes eingegangenen Proben wurden zusätzlich mittels BDMax Enteric Parasite Panel auf *Cryptosporidium parvum* und *hominis*, *Entamoeba histolytica* und *Giardia lamblia* untersucht. So konnten durch die Stuhlmikroskopie nebst Schistosomiasis auch andere parasitäre Koinfektionen diagnostiziert werden.

3 METHODEN

3.1 STUDIENGEBIETE UND GEWINNUNG VON PROBAND:INNEN

Die vorliegende Arbeit wurde als bizenrische Studie entworfen und gemeinsam mit unserem Studienpartner Christoph Weber aus Berlin durchgeführt. Ein Studienzentrum war somit in Homburg und das zweite Studienzentrum in Berlin. Die Entwicklung des Studienkonzepts, die Studienkoordination und eine partielle Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Homburg. Die Proband:innenakquise wurde jeweils eigenständig von den zwei Studienzentren durchgeführt. Die Durchführung der Latent-Class-Analyse erfolgte mit Unterstützung von Stéphane Ghozzi und Alexander Ullrich (Robert-Koch-Institut Berlin).

Migrant:innen aus Subsahara-Afrika, die im Saarland oder Berlin wohnhaft sind und sich in einer an der Studie teilnehmenden medizinischen Einrichtung vorstellten, wurden eingeladen an der Studie teilzunehmen. Es wurden sowohl volljährige als auch minderjährige Geflüchtete in diese Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft und/oder ein mehr als drei Jahre andauernder Aufenthalt in Europa. Die Ausschlusskriterien entstanden dadurch, dass einerseits die Behandlung mit Praziquantel in der Schwangerschaft einer Risiko-Nutzen-Abwägung bedarf, da unklar ist, ob eine Embryotoxizität vorliegt und andererseits eine begrenzte innereuropäische Aufenthaltsdauer vermutlich mit einer höheren Quote an Schistosomiasis-positiven Proband:innen einhergeht. Die Rekrutierung der Proband:innen fand zwischen dem 21. April 2017 und dem 6. Juli 2018 statt. Mitfinanziert wurde diese Studie vom saarländischen Gesundheitsministerium und dem Bundesministerium für Gesundheit.

3.1.1 IM SAARLAND

- Personen, die sich im medizinischen Zentrum des Erstaufnahmezentrum Lebach vorgestellt haben, in Zusammenarbeit mit der Praxis Dr. med. Frank Frieder Hertrich.
- Stationäre und ambulante Patient:innen, die aufgrund anderer Symptome in eine der Kliniken des Universitätsklinikum Homburgs aufgenommen wurden. Dabei fand eine Kooperation mit den verschiedenen Teilbereichen Dermatologie, Zentrale Notaufnahme, Pneumologie, Gynäkologie statt.
- Sonstige Freiwillige, die auf anderem Weg von der Studie erfahren haben.

3.1.2 IN BERLIN

- In Zusammenarbeit mit Christoph Weber, Arzt am Vivantes Auguste Klinikum Berlin, der in der Flüchtlingsmedizin Berlin engagiert und in mehreren Erstaufnahmestellen ärztlich tätig war.
- Durch die Charité Berlin.

3.2 ETHIKANTRAG

Vor Durchführung der Studie wurde das Einverständnis des zuständigen Ethikkomitees der saarländischen Ärztekammer eingeholt. Der Beschluss mit der Kennnummer 39/17 wurde am 13. März 2017 in der Sitzung der Ethikkommission gefasst. Vor Einschluss der Proband:innen in Berlin wurde vor Ort bei der Berliner Ärztekammer in Zweitvotum beantragt, das ebenfalls zu einer positiven Bewertung kam.

3.3 KLINISCHER FRAGEBOGEN

Anhand eines Fragebogens konnten mögliche Risikofaktoren, wie Alter, Herkunft, Fluchtroute und Schulbildung, erfasst werden. Die benannten Risikofaktoren wurden auch schon in früheren Studien als solche identifiziert. Somit stellte sich für uns insbesondere die Frage nach einer Reproduzierbarkeit bzw. möglicher Unterschiede in unserer Studienpopulation. Außerdem konnten durch den klinischen Fragebogen mögliche Symptome erfasst werden, welche in der untenstehenden Tabelle aufgelistet sind (Tab. 2). Die Aufklärung war in unterschiedlichen Sprachen (Arabisch, Deutsch, Englisch, Französisch, Portugiesisch und Swahili) verfügbar und wurde falls notwendig mit Hilfe eines ehrenamtlich-mitarbeitenden Geflüchteten (Tekleweini Tesfayonas) in weitere Regionalsprachen übersetzt. Der Fragebogen erfasste dabei u.a. die folgenden klinischen Symptome:

<i>Gastrointestinale Symptome</i>	<i>Urogenitale Symptome</i>	<i>Generelle Symptome</i>
Blutiger Stuhl	Hämaturie	Fieber
Dysenterie	Pollakisurie	Schüttelfrost
Diarrhö	Dysurie	Hautausschlag
Bauchkrämpfe	Skrotale Schwellung	Kopfschmerzen
Gewichtsverlust		Ikterus

Tab. 2: Durch den Fragebogen erfasste Symptome der Proband:innen.

Der vollständige Fragebogen ist im Appendix dieser Arbeit beigelegt.

3.4 DIAGNOSTISCHE METHODEN

Im Folgenden werden, die bei der Durchführung der vorgelegten Studie angewandten diagnostischen Methoden erläutert.

3.4.1 MIKROSKOPIE

3.4.1.1 Direktmikroskopie (aus Stuhl)

Für die Durchführung der Direktmikroskopie wird eine unbehandelte Stuhlprobe direkt auf den Objektträger gegeben und je nach Konsistenz eventuell mit etwas Wasser verdünnt, hierbei hilft der Gebrauch einer Öse. Anschließend wird ein Deckglas aufgelegt und das Präparat in der 40x Vergrößerung mikroskopiert.

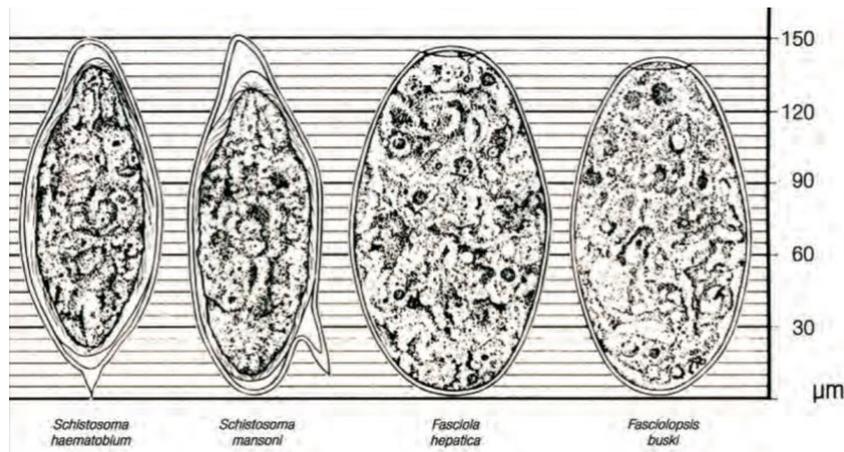


Abb. 7: Wurmeier im Vergleich.¹⁰³

3.4.1.2 Kato-Katz-Methode (Stuhl)

Die Kato-Katz-Methode ist die Methode der Wahl für die Analyse von *S. mansoni* und verschiedener anderer Wurminfektionen, wie *Ascaris lumbricoides* oder *Trichuris trichiura*. Zur Vorbereitung wird ein kleiner Teil einer frischen Stuhlprobe durch einen Filter aus Nylonnetzen gepresst, um das Material zu konzentrieren und organische Fasern zurückzuhalten, die ansonsten das Mikroskopieren erschweren. Die gesiebten Fäkalien werden in einer Kunststoffschablone gesammelt, damit immer eine einheitliche Menge an Stuhl analysiert werden kann. Dann wird die Kunststoffschablone auf den Objektträger gelegt und damit eine Stuhlprobe positioniert. Nachdem die Kunststoffschablone entfernt wurde, wird das Deckglas auf die Stuhlprobe aufgelegt. Der Objektträger wird nun so gepresst, dass der Stuhl gleichmäßig verteilt wird. Als Qualitätskriterium ist hierbei definiert, dass durch den Objektträger ein Blatt Zeitungspapier gelesen werden können sollte. Nach dieser Vorbereitung kann der Objektträger nun unter dem Mikroskop untersucht werden. Bei hoher Eianzahl kann die Stuhlprobe auf dem Objektträger zusätzlich noch mit 0.1 mol/liter NaOH verdünnt werden.^{103, 104} Da diese Methode von den jeweiligen Untersucher:innen abhängig ist und nur eine geringe Menge an Stuhl untersucht wird, zeigt sie jedoch bedauerlicherweise eine niedrige Sensitivität. Vorteile sind jedoch, dass wenig technische Ausrüstung gebraucht wird und die Methode kostengünstig und leicht anwendbar ist. Auch im Vergleich zur Direktmikroskopie zeigt sie eine überlegene Sensitivität.²⁷

3.4.1.3 Formalin-Ether-Methode (Stuhl)

Die Formalin-Ether-Methode wird für die Untersuchung von Wurmeiern und Protozoen verwendet. Dafür wird ein Probenröhrchen benötigt, welches insgesamt 3 ml Flüssigkeit enthält: Formaldehyd 1,5 %, Essigsäure 2 % und Natrium-Acetat 15 g/l. Hinzu kommt eine Spatelspitze mit Stuhl. Anschließend wird das Probenröhrchen von Hand oder mithilfe eines Schüttelgeräts geschüttelt. Danach kommen 1,0 ml Ethylacetat hinzu und ein erneutes Schütteln ist notwendig. Dann wird ein Filter eingesetzt und das Probenröhrchen um 180 Grad gedreht. Die Probe sollte daraufhin fünf bis zehn Minuten bei 1500 bis

2000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert werden, im Anschluss wird der Filter abgeschraubt und der Überstand verworfen. Das Sediment kann dann direkt mikroskopiert werden.^{105, 106}

3.4.1.4 Urinmikroskopie

Der Urin wird 5 Minuten bei 2000 Umdrehungen zentrifugiert, dann der Überstand abgeschüttet und 2 bis 3 Tropfen des Sediments auf dem Objektträger verteilt. Anschließend erfolgt die mikroskopische Untersuchung auf Eier von *S. haematobium* bei einer Vergrößerung von 40x. Zusätzlich kann begleitend das Auftreten von Leukozyten und Erythrozyten evaluiert werden.

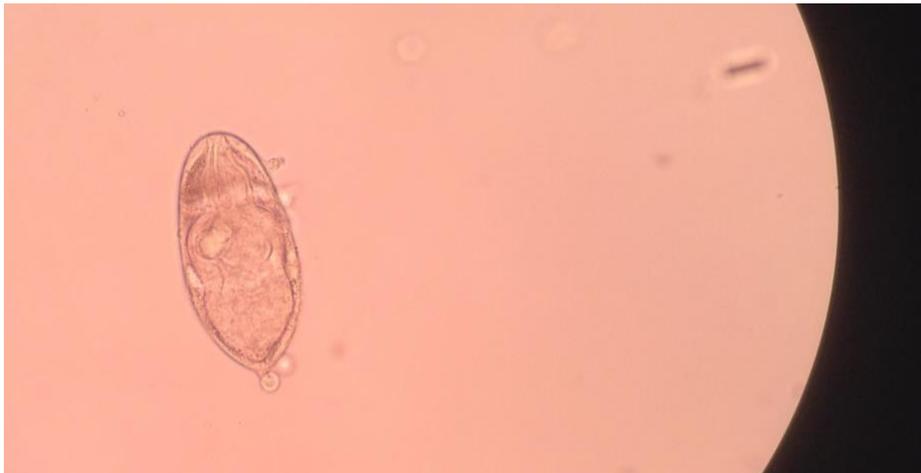


Abb. 8: Nachweis von *S. haematobium* im Urin (eigene Abbildung, 15.06.2018).

3.4.2 POC-CCA-TEST

Der POC-CCA-Test ist ein Schnelltest, welcher das über den menschlichen Urin ausgeschiedene schistosomale Circulating Cathodic Antigen (CCA) erkennen und somit eine *Schistosoma* spp.-Infektion nachweisen kann. 1994 wurde dieses Testprinzip erstmals von van Etten et al. publiziert. Hierbei gelang es mittels Teststreifen, die Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes zwischen dem mehrheitlich vom adulten Wurm ausgeschiedenen Glykoprotein CAA und einem Igg3-anti-CCA-monoklonalen Antikörper der Maus zu induzieren. Das Ergebnis konnte anschließend als Farbreaktion dargestellt werden. Damals dauerte die Durchführung des Tests 75 Minuten und zeigte im Vergleich mit konventionellen Methoden (Kato-Katz und ELISA) keine signifikanten Unterschiede.¹⁰⁷ Nach Weiterentwicklung des Testprinzips wurde der Schnelltest auf den Markt gebracht. Nach Herstellerangaben wird nun ein Tropfen Urin und das entsprechende Testkit benötigt. Der Urin und ein Tropfen einer speziellen Pufferlösung werden nacheinander auf ein hierfür vorgesehenes Feld geträufelt. 20 Minuten später kann das Ergebnis abgelesen werden. Zur Qualitätskontrolle erscheint ein roter Streifen im Kontrollfenster, der die korrekte Funktionsweise des Tests bestätigt. Falls ein Antigen-Antikörperkomplex gebildet wurde, lässt sich neben dem Kontrollstreifen ein weiterer roter Streifen nachweisen.⁶⁷ Dieser wurde von uns je nach Farbtintensität in leicht positiv (1+), positiv (2+) und stark

positiv (3+) unterteilt (siehe Abb. 10). Bei Harnwegsinfektionen oder Hämaturie kann es zu falsch-positiven Testergebnissen kommen, was durchaus als limitierender Faktor verstanden werden kann.⁶⁷

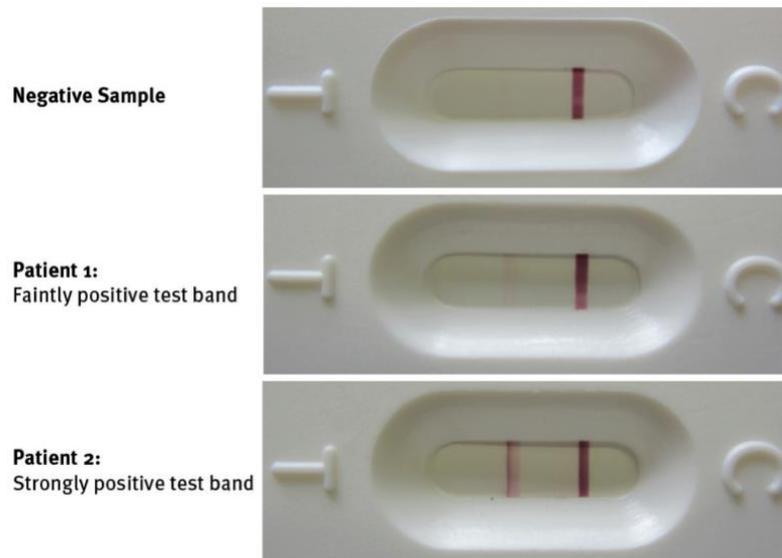


Abb. 9: Anwendung des POC-CCA-Tests zum Nachweis einer Schistosomiasis mit negativer, 1+ und 2+ positiver Bande.¹⁰⁸

3.4.3 SEROLOGIE

3.4.3.1 *Schistosoma* spp.

Zum Antikörper-Nachweis von *Schistosoma* spp. wurden zwei unterschiedliche serologische Methoden angewandt: Einerseits wurde ein Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) der Firma DRG Diagnostics GmbH durchgeführt, andererseits erfolgte ein indirekter Hämagglutinationstest (IHAT) von Fumouze Diagnostics SAS. Beide Untersuchungsmethoden wurden im Institut für Tropenmedizin und internationale Gesundheit der Charité Berlin strikt nach Herstellerangaben durchgeführt.

Für den ELISA werden spezielle Mikrotiterstreifen, welche mit Schistosoma-Antigen beschichtet sind, zusammen mit humanem Serum und diversen anderen Testagencien inkubiert. Im Falle einer Antigen-Antikörper-Reaktion können die entstandenen Immunkomplexe durch Färbung nachgewiesen werden. Negativ gewertet werden Werte <9 DU (DRG-Einheiten), grenzwertig sind Ergebnisse zwischen 9 bis 11 DU. Ab einem Wert von 12 DU liegt ein positives Ergebnis vor.

Für den Hämagglutinationstest wird eine Serumprobe mit Schafserthrozyten, welche mit Wurmantigen überzogen sind, inkubiert. Bei vorhandenen Antikörpern kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion und damit verbundener Agglutination.

Im Testkit befinden sich ebenso Wurmantigen freie Erythrozyten, die andere möglicherweise vorhandene Antikörper, wie beispielsweise Mononukleose-Antikörper abfangen und somit die Spezifität garantieren sollen. Ein Titer <1:160 gilt nicht als signifikant und wird somit als negatives Ergebnis gewertet.

3.4.4 POLYMERASE-KETTEN-REAKTION

3.4.4.1 Multiplex-Polymerase-Ketten-Reaktion (Multiplex-PCR)

Die PCR ist eine wichtige diagnostische Methode zur Detektion von Erregern. Sie dient der Vervielfachung von Nukleinsäureabschnitten und funktioniert im Wesentlichen immer nach dem folgenden Prinzip:

Denaturierung: 95 °C, Trennen des DNA-Doppelstrangs in Einzelstränge

Annealing: ca. 40 bis 55°C, Hybridisieren der Primer mit der DNA

Elongation: 72°C, DNA-Synthese durch eine hitzestabile DNA-Polymerase¹⁰⁹

Im Falle der Multiplex-PCR wird mehr als eine Ziel-Sequenz in einem Reaktionsröhrchen amplifiziert, sodass gleichzeitig mehrere Pathogene nachgewiesen werden können. Dafür werden auch mehrere Primer benötigt. Wichtig ist, dass alle Primer in der Reaktion ähnliche Schmelztemperaturen aufweisen, denn nur so können die unterschiedlichen Schritte der DNA-Amplifikation zur selben Zeit stattfinden. Ein besonderer Vorteil der Multiplex-PCR ist, dass verschiedene Erreger zur selben Zeit und mit nur einem Test erfasst werden können. In dieser Studie im Speziellen wurde eine neue Multiplex-PCR am Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg durchgeführt.¹¹⁰ Nach der Nukleinsäureextraktion erfolgte die Anwendung eines Multiplex-Assays zur Detektion der Dra1-Sequenz des *S. haematobium*-Komplexes sowie der Sm1-7-Sequenz des *S. mansoni*-Komplexes. Die Dra1-Sequenz wurde erstmals 2001 von Hamburger et al. publiziert und besteht aus 121 Basenpaaren, die etwa 15 % des gesamten *S. haematobium* Genoms ausmachen.¹¹¹ Die Veröffentlichung der Sm1-7-Sequenz erfolgte von derselben Forschungsgruppe, jedoch etwas mehr als ein Jahrzehnt eher und besteht aus 640 Basenpaaren, die wiederum ungefähr 12 % des gesamten *S. mansoni*-Genoms ausmachen. Bedeutend ist nun, dass sich mittels beschriebener Sequenzen nicht alle Subtypen von *Schistosoma* spp. detektieren lassen.¹¹² Lediglich *S. haematobium* und *S. mansoni*, sowie auch *S. bovis* und einige andere weniger verbreitete Subtypen können nachgewiesen werden. Der Nachweis von *S. japonicum* ist mit den angewandten Sequenzen nicht möglich.¹¹³ Bezüglich möglicher Hybrid-Schistosomen gibt es aktuell noch keine genauen Daten.¹¹⁴

3.4.4.2 BD MAXTM Enteric Parasite Panel

Das BD MAXTM Enteric Parasite Panel (Becton Dickinson; Heidelberg, Deutschland) ist eine sensitive und spezifische molekularbiologische Methode zur Untersuchung von Stuhl auf *Giardia lamblia*,

Cryptosporidium parvum und *hominis* sowie *Entamoeba histolytica* mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Hierfür werden jeweils 10 µl Stuhl in einen dafür vorgesehenen Behälter gefüllt, der 1,5 µl Verdünnungsmittel enthält und mit Hilfe eines Vortex durchmischt. Das Verdünnungsmittel soll eine durch Stuhl induzierte PCR-Inhibition verhindern. Damit die DNA von eventuell vorhandenen Protozoen denaturiert, erfolgt als nächster Schritt eine Erwärmung der Proben mit dem sogenannten Pre-warming Heater. Dieser Schritt dauert ungefähr 50 Minuten. Nun erfolgt die Beladung des BD MAX™-Gerätes mit den Proben und einem von der Firma produziertem Reagenzstreifen. Dieser enthält alle nötigen Reagenzien für die Extraktion und Amplifizierung der DNA. Nun führt das Gerät selbständig eine Polymerase-Kettenreaktion durch, deren Ergebnis nach Beendigung des Vorgangs weitere zwei Stunden später auf dem Monitor abgelesen werden kann.¹¹⁵

3.4.5 ERGÄNZENDE BLUTUNTERSUCHUNG

Da parasitäre Infektionen häufig mit einer Erhöhung der eosinophilen Granulozyten einhergehen, wurde zusätzlich bei allen Proband:innen eine Blutprobe im EDTA-Röhrchen abgenommen und ein Differenzialblutbild erstellt. Eine Eosinophilie ist in dieser Studie wie folgt definiert: mehr als 500 eosinophile Granulozyten/µl Blut. Der Ursprung dieser sogenannten Eosinophilie liegt darin, dass bei Infektion der Parasit, als Fremdkörper, das Komplementsystem aktiviert, worauf hin die Produktion von Immunglobulin E in den B-Lymphozyten stimuliert wird. Die IgE binden unter anderem an eosinophile Granulozyten. Bei Kontakt zwischen dem Parasiten und den eosinophilen Granulozyten kommt es zu einer Freisetzung von toxischen Substanzen aus dem Inneren des eosinophilen Granulozyten, die den Parasiten zerstören sollen. Grundsätzlich sind parasitäre Infektionen die häufigste Ursache für eine chronische Eosinophilie.^{116, 117}

3.5 BEHANDLUNG

Allen Personen mit positivem POC-CCA-Test und/oder einer mikroskopisch nachgewiesenen *Schistosoma*-Infektion wurde eine kostenlose Behandlung angeboten. Diese bestand, wie in den Leitlinien der WHO empfohlen, aus Praziquantel 40 mg/kg Körpergewicht. Zwei Wochen später erfolgte nach Möglichkeit eine Follow-up-Untersuchung mit dem POC-CCA-Test. Zudem erhielten auch alle Personen, die mit *Taenia saginata*, *Hakenwürmern*, *Strongyloides stercoralis* und *Trichuris trichuria* infiziert waren, eine kostenlose Behandlungsmöglichkeit.

3.6 STATISTIK

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels SPSS, und teilweise auch mit dem Programm R. Per SPSS wurden die epidemiologischen Daten und die Prävalenz von Schistosomiasis und dessen Koinfektionen ermittelt.

Da wie bereits beschrieben kein suffizienter Goldstandard für die Diagnostik von *Schistosoma* spp. vorliegt und wir nun die Validierung der obengenannten Tests planen, erfolgte in Zusammenarbeit mit Alexander Ulrich und Stéphane Ghazzi (Robert-Koch-Institut) zusätzlich eine Latent-Class-Analyse (LCA) zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, negativ und positiv prädiktivem Wert und der statistischen Genauigkeit (Accuracy) der angewandten Methoden. Sogenannte Latent-Class-Analysen helfen, die Validität von verschiedenen Tests zu beurteilen, wenn diese allein nicht über eine ausreichende Sensitivität oder Spezifität verfügen.

Dafür müssen die jeweiligen Ergebnisse unterschiedlicher Tests pro Proband:in gezählt werden. Danach werden diese mit der Hilfe von Wahrscheinlichkeitsfunktionen mit der Sensitivität, Spezifität und der gesamten Infektionsprävalenz in Beziehung gebracht.¹¹⁸ In die Berechnung der allgemeinen Infektionsprävalenz gingen Personen ein, die mindestens ein positives Ergebnis in einem der direkten Erregernachweisverfahren (PCR oder Mikroskopie oder POC-CCA) aufwiesen. Außerdem wurden bei den statistischen Analysen 95 % Konfidenzintervalle (CI) berechnet, um eine statistische Ungenauigkeit zu erfassen.

4 ERGEBNISSE

Zur Datenanalyse standen von den initial 244 in die Studie eingeschlossenen Proband:innen schlussendlich 191 vollständige Datensätze zur Verfügung. 82 Personen (42,9 %) konnten der saarländischen Studienpopulation und 109 (57,1 %) der Berliner Studienpopulation zugeordnet werden.

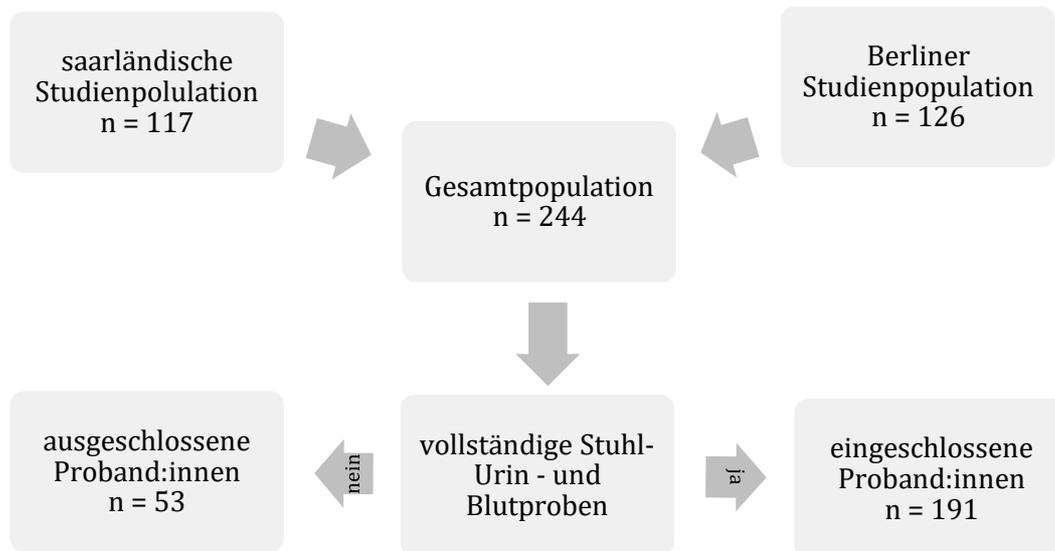


Abb. 10: Übersicht der Studienpopulation.

Der Ergebnisabschnitt gliedert sich in drei Teilbereiche. Der erste Teil widmet sich der gemeinsamen Analyse der saarländischen und Berliner Studienpopulation. Hierbei erfolgt eine Charakterisierung anhand von epidemiologischen Gesichtspunkten. Im zweiten Teil wird die Analyse der Schistosomiasis-Prävalenz anhand der unterschiedlichen diagnostischen Methoden näher beleuchtet. Zusätzlich befasst sich der zweite Teilbereich auch mit einer Subgruppenanalyse der saarländischen Studienpopulation. Hierbei wurde die Stuhl-PCR BDMax Enteric Parasite Panel, zur Validierung der mikroskopischen Ergebnisse, durchgeführt. Der dritte Teil befasst sich mit der Sensitivität und Spezifität der angewandten diagnostischen Methoden, der Validierung unseres Referenzstandards und der Latent-Class-Analyse.

4.1 EPIDEMIOLOGIE DER STUDIENTEILNEHMER:INNEN IM SAARLAND UND IN BERLIN

4.1.1 ALTERSVERTEILUNG

Im Median betrug das Alter aller Studienteilnehmer:innen 23 Jahre, wobei die älteste an der Studie teilnehmende Person 67 und die jüngste 6 Jahre alt war. Ungefähr die Hälfte aller Proband:innen konnte man der Altersklasse der 20 bis 29-Jährigen zuordnen (45 %) und nur wenige waren zum Zeitpunkt der Studie über 40 Jahre alt (3,7 %). Im Vergleich zwischen den beiden Subpopulationen zeigten sich erhebliche Unterschiede. So war der Anteil der unter 19-Jährigen in Berlin um den Faktor 7 höher als im Saarland. Im Gegensatz dazu gab es im Saarland mehr Studienteilnehmer:innen, die der Altersgruppe der 20 bis 29-Jährigen und 30 bis 39-Jährigen angehörten (86,6 % vs. 53,4 %).

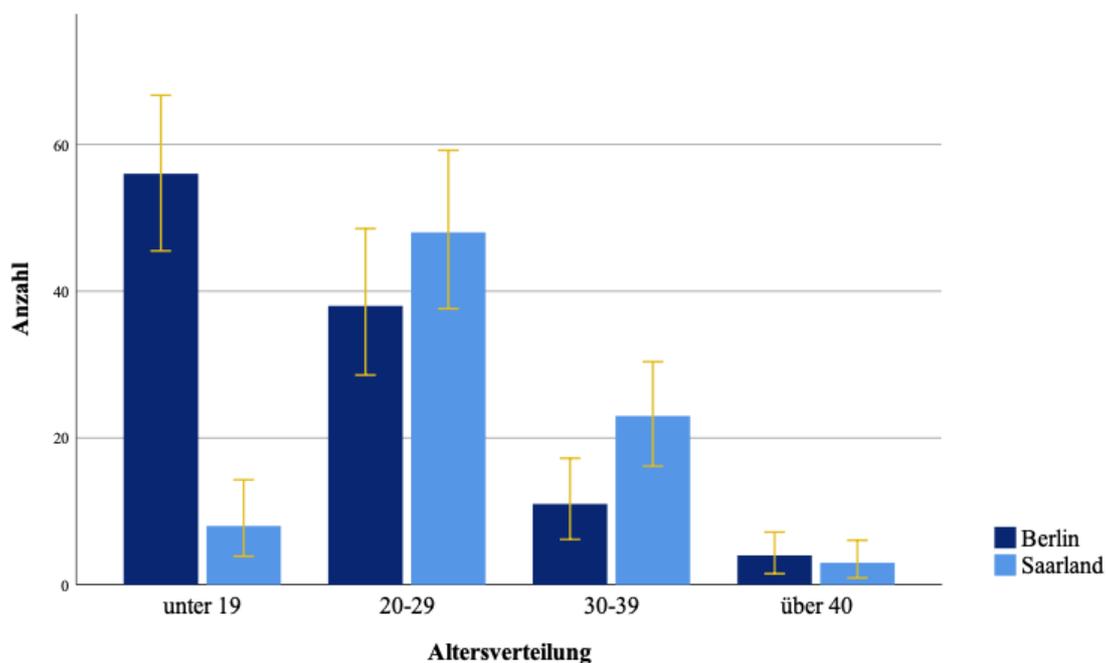


Abb. 11: Altersverteilung der Proband:innen – Vergleich zwischen den Studienpopulationen.

4.1.2 GESCHLECHTERVERTEILUNG

Das biologische Geschlecht der Studienteilnehmer:innen war in beiden Studienpopulationen mehrheitlich männlich (71 % vs. 89 %). Jedoch konnte im Saarland ein fast dreifach so hoher Frauenanteil wie in der Berliner Studienpopulation erfasst werden (29 % vs. 11 %).

4.1.3 HERKUNFTSLÄNDER

Insgesamt konnte bei 90 % der teilnehmenden Proband:innen das Herkunftsland ermittelt werden. Es zeigte sich nun auch wieder ein ausgeprägter Unterschied zwischen den zwei Studienpopulationen. Die Diversität der Herkunftsländer war in Berlin mit 20 unterschiedlichen Herkunftsländern höher als im Saarland, wo sich sieben unterschiedliche Herkunftsländer erfassen ließen.

Im Saarland war das am häufigsten vertretene Herkunftsland Eritrea (44 %), dem folgten Nigeria (38 %) und Somalia (8 %). In der Berliner Studienpopulation waren Gambia (14 %), Guinea (24 %), sowie Eritrea und Nigeria mit jeweils 9 % die am häufigsten vertretenen Herkunftsländer. Auf die gesamte Studienpopulation bezogen können etwas mehr als die Hälfte aller Proband:innen auf drei Länder verteilt werden: Eritrea, Nigeria und Guinea (siehe Abb. 13). Insgesamt stammte beinahe die Hälfte (44 %) der Studienteilnehmer:innen aus den von der UN als westafrikanisch deklarierten Staaten, und nur ungefähr ein Drittel (32 %) aus Ostafrika. Von 10 % der Studienteilnehmer:innen konnte keine Herkunft erhoben werden.

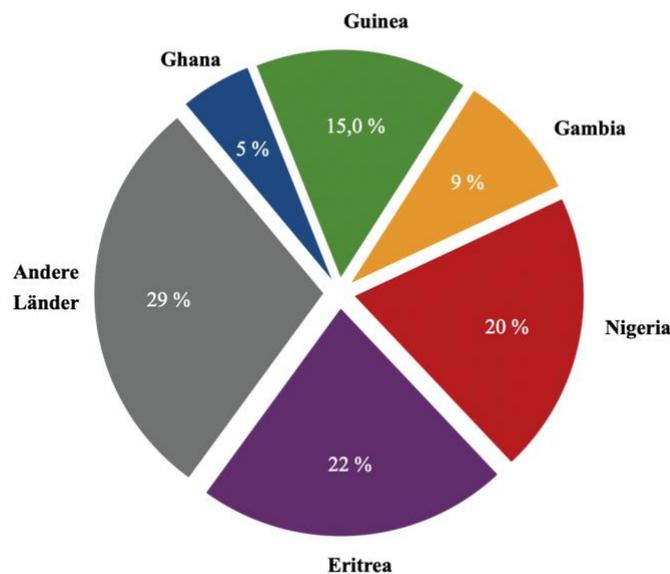


Abb. 12: Herkunftsländer-Vergleich der gesamten Studienpopulation.

4.1.4 FLUCHTROUTE IN AFRIKA

Zur Untersuchung weiterer infektionsepidemiologischer Gesichtspunkte der Erkrankung wurden die Proband:innen zu den Ländern ihrer afrikanischen Fluchtroute befragt. Von 35,3 % der Proband:innen liegt keine Antwort auf diese Frage vor. Insgesamt zeigte sich jedoch, dass Libyen das wichtigste Transitland für die geflüchteten Studienteilnehmer:innen darstellt. So berichteten 125 (53,9 %) Personen, von Libyen aus nach Europa gelangt zu sein. Weitere 19 Personen (8,2 %) gaben Marokko, 5 Personen (2,2 %) Algerien und eine Person (0,4 %) Tunesien als letztes Land ihrer Flucht in Afrika an. Ein vermehrtes Infektionsvorkommen von *Schistosoma* spp. konnte anhand einer Subgruppenanalyse jedoch für keine der Gruppen festgestellt werden.

4.1.5 HÖCHSTER BILDUNGSABSCHLUSS

Von den 191 eingeschlossenen Proband:innen haben 157 die Frage zu ihrem höchsten Bildungsabschluss beantwortet. 44 dieser 157 Personen (28 %) absolvierten die Grundschule. Etwas mehr als die Hälfte der Befragten hat eine weiterführende Schule besucht (51 %) und ungefähr 10 % hatte einen universitären Abschluss erreicht. Die Ergebnisse der Befragung sind in Tab. 3 aufgeführt.

<i>Höchster Bildungsabschluss</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
kein Schulbesuch	18	11
Grundschule	44	28
weiterführende Schule	80	51
Universität	15	10
Gesamt	157	100

Tab. 3: Höchster Bildungsabschluss der Proband:innen – gesamte Studienpopulation.

4.1.6 SCHISTOSOMIASIS-TYPISCHE SYMPTOME

Zum Auftreten von zur Schistosomiasis passenden Symptomen, welche im Methodenteil bereits erwähnt und mittels Fragebogen erfasst wurden, konnten Daten für 78 % der Studienteilnehmer:innen erfasst werden. Insgesamt berichteten 118 (48 %) Proband:innen davon, dass mindestens ein zur Schistosomiasis passendes Symptom in den sechs Monaten vor Studieneinschluss aufgetreten sei. 69 (28 %) Personen verneinten jegliche Symptomatik. Insgesamt lässt sich jedoch aus den erhobenen Daten kein Zusammenhang zwischen gehäuftem Auftreten von Symptomen und einer bestehenden Schistosomiasis herstellen, da die erfragten Symptome sowohl in der Schistosomiasis-negativen wie auch positiven Proband:innengruppe auftraten.

4.1.7 KONTAKT MIT POTENZIELL INFEKTIÖSEM SÜßWASSER

Insgesamt berichteten 138 (68 %) Studienteilnehmer:innen davon, sich an einen Kontakt mit potenziell infektiösem Süßwasser auf ihrer Route durch Afrika zu erinnern. 33 (16 %) Personen hatten keinen Kontakt zu Gewässern und für weitere 33 (16 %) konnten zu dieser Fragestellung keine Angaben erhoben werden. Von den Schistosomiasis-positiven Proband:innen berichtete ein Großteil (92 %) von einem Süßwasserkontakt ($p=0,02$). Lediglich einer positiv getesteten Person war kein Kontakt erinnerlich.

4.2 PRÄVALENZ DER SCHISTOSOMIASIS

4.2.1 GESAMTPRÄVALENZ

Die Schistosomiasis-Gesamtprävalenz der gesamten Studienpopulation lag bei 15,2 % (95 % CI: 10,5-20,4), wobei jeder direkte Erregernachweis – ein Einachweis im Stuhl oder Urin, ein deutlich positives Schnelltestergebnis (mit semiquantitativer Gradierung als 2+ oder 3+) oder eine positive PCR – hierfür als bestätigt positiver Fall gewertet wurde. Zur Evaluation dieses definierten „Referenzstandards“ erfolgte die Analyse mittels Latent-Class-Prediction-Modellen, welche als Bestandteil der Latent-Class-Analyse zu verstehen sind. Die Latent-Class-Analyse zeigte beinahe die gleiche Prävalenz, wie die per Referenzstandard ermittelte Prävalenz (16 % vs. die o.g. 15,2 %). Ein positiver Antikörpernachweis gelang uns bei 35,0 % (95 % CI: 28,3-41,7) der gesamten Proben und zeigt die deutlich höhere Prävalenz einer möglicherweise bereits bestehenden Seronarbe ohne dabei eine aktive Infektion differenzieren zu können. Wenn für die Erfassung der Gesamtprävalenz mindestens ein positives Testergebnis, unabhängig vom angewandten Test herangezogen würde, d.h. dass sowohl ein positiver Antikörpernachweis als auch ein positiver POC-CCA-Test unabhängig voneinander als positives Testergebnis gewertet werden würden, dann läge die Gesamtprävalenz bei 41,4 % (95 % CI: 35,1-48,4). Im nachfolgenden Text und der folgenden Tabelle (Tab. 4) ist eine detaillierte Beschreibung der Prävalenz je nach Testmethode dargestellt.

4.2.2 STUHL- UND URINMIKROSKOPIE

Durch die durchgeführten mikroskopischen Techniken konnten insgesamt 5 mit *Schistosoma* spp.-infizierte Personen erfasst werden (2,6 %). Aufgrund der kleinen Fallzahl lassen sich keine genaueren Unterschiede zwischen den angewandten mikroskopischen Methoden evaluieren.

4.2.3 POC-CCA-TEST

Die durch den POC-CCA-Test ermittelte Prävalenz von Schistosomiasis lag bei 11,0 % (n=21). Insgesamt waren 8 Testergebnisse eindeutig positiv (2+/3+) und 13 nur fraglich positiv (1+), sodass diese fraglich-positiven Ergebnisse nach unserer Referenzstandard-Definition als negativ gewertet wurden. Lediglich bei einem Fall eines solchen grenzwertigen Testergebnisses (1+) lag auch eine mikroskopisch nachgewiesene Wurminfektion vor. Insgesamt vier mikroskopisch nachgewiesene Infektionen wurden durch den POC-CCA-Test nicht als solche identifiziert.

4.2.4 SEROLOGIE

Der serologische Nachweis von *Schistosoma* spp. unterschied sich je nach angewandter Methode deutlich. Die im Hämagglutinationstest positiven Proben lagen bei 35,8 % vs. 13,3 % bei der ELISA-Methode.

4.2.5 PCR

Durch die Serum-PCR konnten insgesamt 13,6 % (n=26) Infektionen mit *Schistosoma* spp. identifiziert werden. Wobei im Vergleich zwischen den beiden Subspezies der Nachweis von *S. mansoni* ungefähr 6 Mal häufiger gelang. Eine *S. haematobium* Infektion lag in 1,6 % und eine *S. mansoni* Infektion in 12,0 % der Fälle vor.

4.2.6 GESAMTÜBERSICHT DER TESTMETHODEN

		n	%	95 % CI
<i>Mikroskopie</i>				
<i>Stuhl (n=191)</i>	positiv	4	2,1	95,8-99,5
	negativ	187	97,9	0,5-4,2
<i>Urin (n=179)</i>	positiv	1	0,6	0,0-1,7
	negativ	178	99,4	98,9-100
<i>POC-CCA-Test (n=191)</i>				
	negativ	170	89,0	84,8-93,2
	1+	13	6,8	4,2-9,9
	2+	8	4,2	2,1-6,3
	3+	0	0,0	0
<i>Serologie</i>				
<i>IHAT (n=180)</i>	positiv	64	35,6	28,9-42,2
	negativ	116	64,5	57,2-71,1
<i>ELISA (n=180)</i>	positiv	24	13,3	8,3-18,9
	negativ	156	86,7	81,1-91,7
<i>PCR (n=191)</i>				
<i>S. haematobium</i>	positiv	3	1,6	0,0-3,7
	negativ	188	98,4	96,9-99,5
<i>S. mansoni</i>	positiv	23	12,0	8,4-16,2
	negativ	168	88,0	83,2-92,1

Tab. 4: Gesamtübersicht der durchgeführten Testmethoden.

4.2.7 PRÄVALENZ NACH EOSINOPHILIE

Es erfolgte eine Untersuchung der Korrelation einer vorliegenden Bluteosinophilie (eosinophile Granulozyten > 500/ μ l) mit einer nachgewiesenen Schistosomiasis-Infektion (definiert durch den bereits o.g. Referenzstandard).

Bei etwas über 30 % (n=8) der positiv getesteten Proband:innen lag eine Eosinophilie vor, wohingegen nur circa 8 % (n=12) der negativ auf Schistosomiasis getesteten Proband:innen eine Eosinophilie aufwies. Insgesamt besteht somit eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen nachgewiesener *Schistosoma* spp.-Infektion und Vorliegen einer Eosinophilie (p-Wert von 0,01; siehe Tabelle 5). Unter Ausschluss aller Proband:innen mit Eosinophilie und Nachweis anderer Wurminfektionen war der Anteil nicht mit *Schistosoma* spp. infizierter Personen mit einer Eosinophilie noch geringer (7,6 %).

			Eosinophilie			P^a
			Negativ	positiv	Gesamt	
Referenz- standard	Negativ	Anzahl	132	12	144	0,01
		%	91,7 %	8,3 %	84,7 %	
	Positiv	Anzahl	18	8	26	
		%	69,2 %	30,8 %	15,3 %	
Gesamt		Anzahl	150	20	170	

Tab. 5: Vergleich zwischen einer Infektion mit *Schistosoma* spp. und dem Vorliegen einer Eosinophilie (> 500 eosinophile Granulozyten pro μ l Blut); P^a bestimmt durch Chi-Quadrat-Test.

4.2.8 PRÄVALENZ NACH HERKUNFTSLÄNDERN

41 % der positiv getesteten Proband:innen kamen aus Eritrea, 30 % aus Guinea und 11 % aus Ghana, die fehlenden 18 % verteilten sich auf die anderen Herkunftsländer. Wobei zu berücksichtigen ist, dass die Länder Eritrea und Guinea, neben Nigeria (20 %) in dieser Studienpopulation prozentual auch den größten Anteil an Proband:innen (22 % und 15 %) vorzuweisen hatten. Der Anteil an Schistosomiasis positiven Proband:innen in der eritreischen Subpopulation lag bei 28 %, sodass mehr als jeder vierte eritreische Proband mit Schistosomen infiziert war. Bei den Proband:innen aus Guinea und Ghana lag der Anteil positiv getesteter Personen bei ungefähr einem Drittel (30 % vs. 33 %). Im Gegensatz dazu konnte nur bei 6 % aller Proband:innen aus Nigeria ein positiver *Schistosoma* spp.-Nachweis erbracht werden.

4.2.9 PRÄVALENZ NACH ALTERSGRUPPEN

Die höchste Schistosomiasis-Prävalenz lag bei den unter 19-Jährigen vor (20 %), darauf folgten die 20-29-Jährigen mit 15 %. Diese beiden Altersgruppen waren jedoch mit deutlich über 50 % auch am stärksten und die über 40-Jährigen mit einem Anteil von lediglich 4 % an der gesamten Studienpopulation am schwächsten vertreten (Abb. 14).

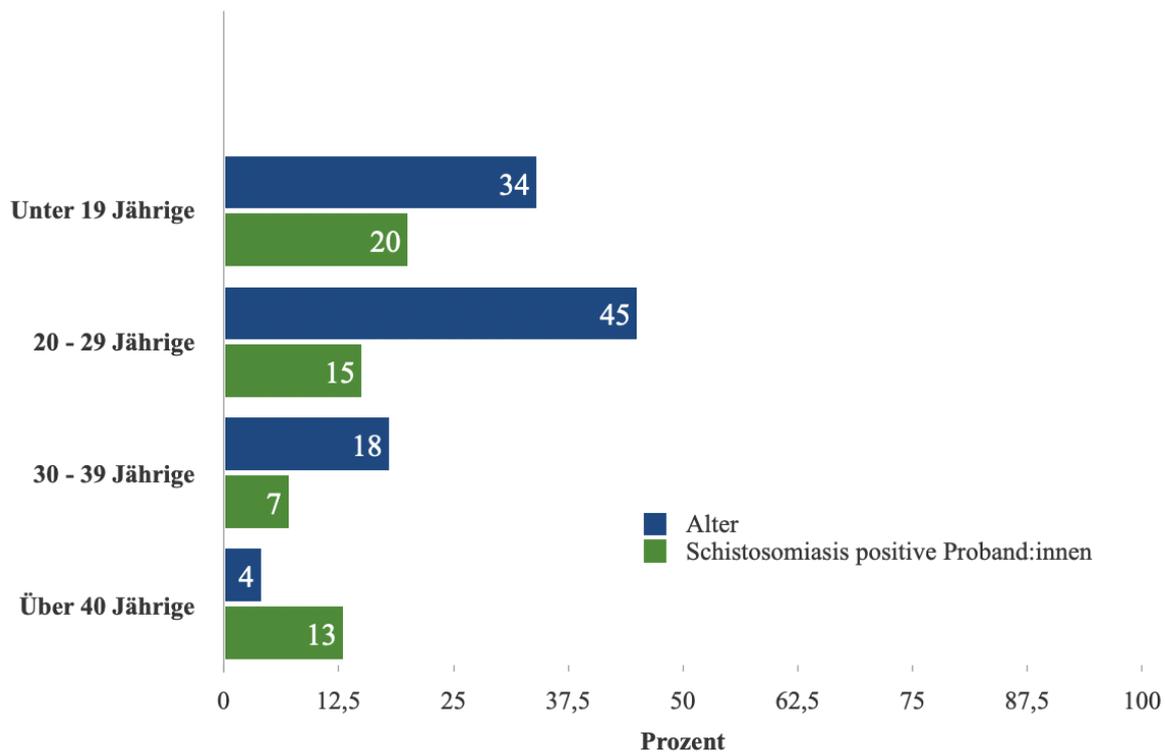


Abb. 13: Prävalenz nach Altersgruppen in Prozent.

4.2.10 PRÄVALENZ NACH BILDUNGSNIVEAU

Eine signifikante Korrelation zwischen niedrigem Bildungsniveau und einer Infektion mit Schistosomiasis lag in der gesamten Studienpopulation nicht vor ($p=0,712$ in Chi Quadrat nach Pearson).

4.3 TESTMETHODEN IM VERGLEICH

Im folgenden Abschnitt werden jeweils die für die Beurteilung einer Testmethode wichtigen Parameter: Sensitivität, Spezifität, der positiv prädiktive und negativ prädiktive Wert, sowie die statistische Genauigkeit (Accuracy) anhand des definierten Referenzstandards (positive Mikroskopie und/oder positive PCR und/oder 2+/3+ positiver POC-CCA-Test) und der Latent-Class-Analyse bestimmt. Durch die Abbildungen 15 und 16 ist der direkte Vergleich zwischen Sensitivität und Spezifität des Referenzstandards mit der Latent Class Analyse bildlich dargestellt. Ferner gibt die Tabelle 8 eine Übersicht über die statistische Genauigkeit (Accuracy) der unterschiedlichen Tests.

4.3.1 REFERENZSTANDARD

Die Sensitivität, als wichtigster Parameter zur Evaluation einer Screening-Methode, divergierte deutlich zwischen den unterschiedlichen Testmethoden (siehe Tab. 6). Die höchste Sensitivität konnten der ELISA (84,38 %) und die PCR (86,49 %) vorweisen. Wobei trotz dieser hohen Sensitivität ein

mikroskopisch positives Testergebnis PCR negativ war. Am schlechtesten schnitt die Urin- und Stuhlmikroskopie am mit einer Sensitivität von 16,13 % ab.

Im Mittelfeld war der POC-CCA-Test zu finden. Wobei sich die Sensitivität des POC-CCA-Tests, je nachdem welche Testergebnisse als positiv gewertet wurden, deutlich unterschied. Unter Miteinbezug von Tests mit einer schwach positiven Bande (1+) lag die Sensitivität bei 40,00 %. Wenn man lediglich die 2+ und 3+ Banden, wie per Referenzstandard definiert, als positiv wertete, so lag die Sensitivität deutlich niedriger bei 22,86 %. Es gilt nun zu erwähnen, dass 3 stuhlmikroskopisch positive Proband:innen einen negativen POC-CCA-Test hatten. Eine positiv getestete Probe mit 1+ Bande, war passend zur höheren Sensitivität bei der Kombination von 1+/2+/3+ positiven Testergebnissen, stuhlmikroskopisch positiv. Über die Hälfte, der laut Referenzstandard tatsächlich positiv getesteten Personen, hatten ein negatives Ergebnis im Schnelltest.

Außerdem zeigte sich auch ein beträchtlicher Unterschied zwischen den verschiedenen serologischen Tests. Der IHAT erreichte eine Sensitivität von 50,00 %, der ELISA hingegen von 84,38 %. Diese Unterschiede der serologischen Testverfahren lassen sich auch durch absolute Zahlen untermauern: alle mikroskopisch positiven Proband:innen wurden mittels ELISA als positiv erkannt. Der IHAT erkannte jedoch eine von fünf mikroskopisch positiven Proben nicht als solche.

Insgesamt konnte durch eine Kombination verschiedener Tests eine deutliche Erhöhung der Sensitivität erreicht werden. Teilweise ging diese Sensitivitätserhöhung jedoch auch mit einer erniedrigten Spezifität einher. Durch die Kombination von PCR und Mikroskopie konnten wir die Sensitivität auf 89,2 % steigern, ohne Verlust der Spezifität zu verursachen. Als mögliche Kombinationsdiagnostik schnitt auch die PCR gemeinsam mit dem POC-CCA-Test sehr gut ab. Hier lag die Sensitivität nun bei 97,3 % und die Spezifität bei 94,3 %. Jedoch nur, wenn auch schon leicht positive Banden (1+) als positiv gewertet wurden. Eine Kombination ausschließlich serologischer Testmethoden zeigte weiterhin eine sehr niedrige Spezifität, so dass ein Bestätigungstest durchgeführt werden müsste.

	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>Positiv prädiktiver Wert</i>	<i>Negativ prädiktiver Wert</i>
<i>Mikroskopie</i>	16,13 %	100,00 %	100,00 %	87,07%
<i>POC-CCA-Test</i>	22,86 %	100,00 %	100,00 %	87,56 %
<i>IHAT</i>	50,00 %	72,41 %	55,56 %	67,74 %
<i>ELISA</i>	84,38 %	73,99 %	37,50 %	96,24 %
<i>PCR</i>	86,49 %	100,00 %	100,00 %	97,35 %

Tab. 6: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert des Referenzstandards im Vergleich.

4.3.2 LATENT-CLASS-ANALYSE

Durch die Latent-Class-Analyse konnte ein ähnliches Bild, wie bereits durch die Referenzstandard-Analyse abgebildet, gezeichnet werden. Ein Überblick gibt Tabelle 8.

Die Mikroskopie war auch hier durch eine sehr geringe Sensitivität 16,17 % charakterisiert. Ebenso zeigte sich eine höhere Sensitivität des POC-CCA-Tests, wenn auch schon leicht positive Banden (1+) als positiv gewertet wurden. Sie lag bei den leicht bis stark positiven Ergebnissen (1+/2+/3+) bei 32,4 %. Die Spezifität erreichte hier 92,7 %. Wenn man wie durch unseren Referenzstandard vorgesehen, lediglich die mittelstark und stark positiven Banden 2+ und 3+ als positives Testergebnis wertet, so liegt die Sensitivität deutlich niedriger bei 14,7 %, jedoch steigt die Spezifität auf 98,4 %.

Serologisch ließ sich auch hier wieder ein deutlicher Unterschied zwischen ELISA und IHAT erheben. Die statistische Genauigkeit der ELISA betrug 80,0 %. Die Sensitivität lag bei 100,0 %, die Spezifität bei 76,4%. Im Gegensatz dazu lieferte der IHAT deutlich schlechtere Ergebnisse (siehe Tab. 7).

Die PCR zeigte eine Sensitivität von 83,33 % und eine Spezifität von 98,92 %.

In der Latent-Class-Analyse ließen sich durch eine Kombination von Testmethoden, die im vorhergehenden Abschnitt der Referenzstandard-Analyse beschriebenen Ergebnisse nachvollziehen: Die PCR und Mikroskopie erreichten in der Kombination eine Sensitivität von 86,11 %. bei einer Spezifität von 98,97 %. Eine Kombination aus +1/+2/+3 positivem POC-CCA-Test mit PCR wies eine Sensitivität von 86,11 % und eine Spezifität von 91,75 % auf.

	<i>Sensitivität</i>	<i>Spezifität</i>	<i>Positiv prädiktiver Wert</i>	<i>Negativ prädiktiver Wert</i>
<i>Mikroskopie</i>	16,17 %	100,00 %	100,00 %	87,56%
<i>POC-CCA-Test</i>	14,71 %	98,43%	62,50%	86,64 %
<i>IHAT</i>	60,00%	79,31 %	66,67 %	74,19 %
<i>ELISA</i>	100,00 %	76,44 %	43,06 %	100,00 %
<i>PCR</i>	83,33 %	98,92 %	93,75 %	96,83 %

Tab. 7: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert der Latent-Class-Analyse im Vergleich.

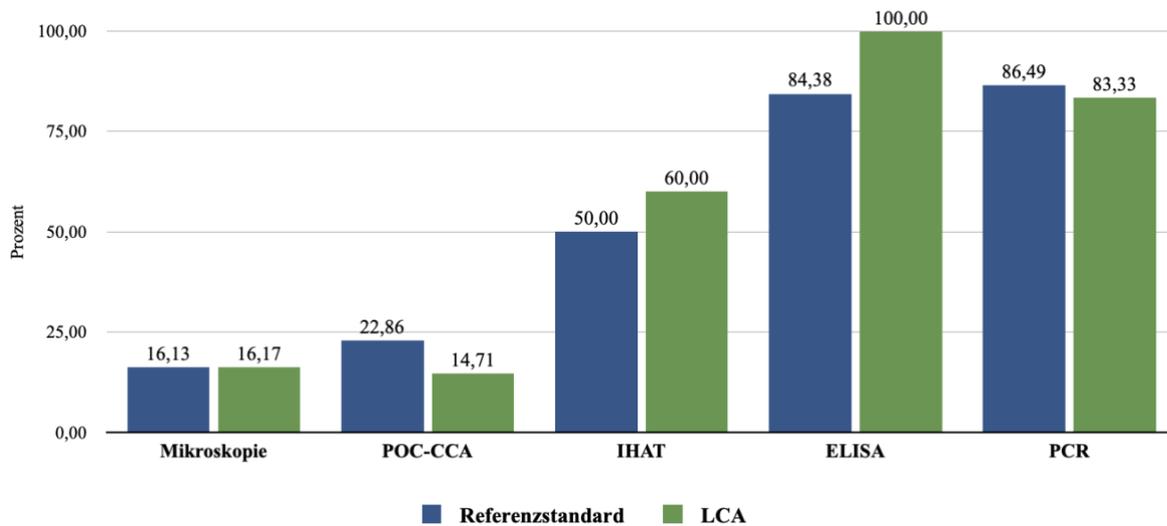


Abb. 14: Sensitivität im Vergleich: Latent-Class-Analyse und Referenzstandard in Prozent.

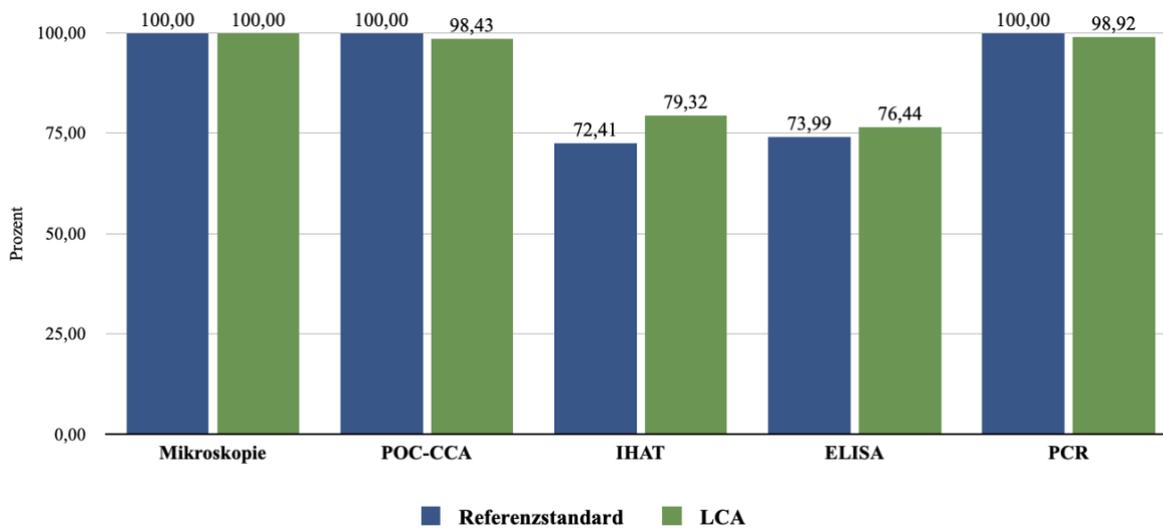


Abb. 15: Spezifität im Vergleich: Latent-Class-Analyse und Referenzstandard in Prozent.

	Referenzstandard	95 % KI	LCA	95 % KI
ELISA	75,61 %	69.14, 81.32	80,00 %	73.86, 85.25
IHAT	63,27 %	48.29, 76.58	71,43 %	56.74, 83.42
POC-CCA-Test	88,00 %	83.02, 91.94	85,78 %	80.52, 90.06
PCR	97,74 %	94.8, 99.26	96,38 %	92.99, 98.42
Mikroskopie	87,38 %	82.06, 91.59	87,86 %	82.61, 91.99

Tab. 8: Statistische Genauigkeit (Accuracy) der unterschiedlichen Tests im Vergleich.

4.4 KOINFEKTIONEN

4.4.1 MIKROSKOPISCH BESTÄTIGTE KOINFEKTIONEN

Durch die Stuhlmikroskopie konnten wir neben *S. mansoni*. auch Infektionen mit anderen Helminthen nachweisen. In der Berliner Studienpopulation waren dies *Hakenwürmer*, *Hymenolepis nana*, *Taenia* spp., *Strongyloides stercoralis* und *Trichuris trichiura*. Bei den Proband:innen im Saarland fanden wir Koinfektionen mit *Taenia* spp., *Hymenolepis nana* und *Hakenwürmern*. Insgesamt lag bei 7,4 % der Studienteilnehmer:innen eine Koinfektion vor. Jedoch war die Rate an helminthischen Koinfektionen in der berliner Studienpopulation deutlich höher als in der saarländischen (10 % vs 5 %). Neben diesen bereits beschriebenen Wurmerkrankungen konnten wir auch fakultativ pathogenen Erreger wie *Blastocystis hominis* und *Endolimax nana*, sowie *Entamoeba histolytica/dispar* nachweisen.

4.4.2 MITTELS STUHL-PCR BESTÄTIGTE KOINFEKTIONEN

Insgesamt wurden 84 Stuhlproben aus der ursprünglichen saarländischen Studienpopulation (n=117) mit Hilfe dieses Verfahrens untersucht. Vier Proben (4,3 %) wurden inhibiert. Zwei Proben (2,2 %) waren positiv für *Giardia lamblia*. Wobei in der Stuhlmikroskopie bei beiden Proben kein Nachweis einer solchen Infektion erbracht werden konnte.

4.5 THERAPIE UND FOLLOW-UP-UNTERSUCHUNG

Von den 6,8 % (n=13) der Proband:innen mit entweder positiver Mikroskopie und/oder 2+/3+ Bande im POC-CCA-Test erhielten 62 % (n=8) eine Therapie mit Praziquantel. Von diesen acht Personen wiederum erschien lediglich eine Person zur geplanten Follow-Up-Untersuchung. Dabei hatte diese eine Person eine 2+ Bande bei Diagnosestellung, welche nach erfolgreicher Behandlung nicht mehr nachweisbar war.

5 DISKUSSION

Diese Studie zielte primär auf die Erfassung der Schistosomiasis bei in Deutschland lebenden Migrant:innen aus Subsahara-Afrika. Zugleich ergeben sich daraus aber auch Fragen im Bereich Public Health und Forschungsethik, welche ebenso wie das Studiendesign und die Ergebnisse nachfolgend näher beleuchtet werden sollen.

5.1 PRÄVALENZ

Mit dieser Studie konnte das Vorkommen von Schistosomiasis in Migrant:innen aus Subsahara-Afrika, welches mit anderen Ansätzen bereits durch andere europäische Forschungsgruppen beschrieben wurde, auch in Deutschland bestätigt werden. Es gab jedoch im Studienvergleich deutliche Unterschiede was die Prävalenz betrifft: Chernet et al. und Cuenca-Goméz et al., die zwei wichtige Studien in diesem Bereich veröffentlicht haben, konnten deutlich höhere Prävalenzen nachweisen. Chernet et al. untersuchten die *Schistosoma* spp.-Prävalenz in der Schweiz im Jahr 2017.³ Cuenca-Goméz et al. erhoben die Prävalenz von Schistosomiasis über 13 Jahre (2004 bis 2017) in Spanien.¹¹⁹ Mittels POC-CCA-Test konnte von Chernet et al. eine Prävalenz von 40,2 % nachgewiesen werden. Serologisch lag sie bei 50,5 %.³ Im Vergleich dazu war sie in unserer Studie mit 11 % (4,2 %, wenn nur 2+/3+ als positiv gewertet wurden) im POC-CCA-Test und 35,6 % in der IHAT, sowie 13,3 % in der ELISA deutlich niedriger. Cuenca-Goméz et al. erhoben in ihrer spanischen Studie, welche insgesamt eine Studienpopulation von 523 Proband:innen beinhaltet, etwas niedrigere Prävalenzen als Chernet et al, jedoch lagen sie mit ihren Ergebnissen immer noch deutlich höher als in der vorliegenden Studie: Mikroskopisch positiv zeigten sich 12,3 % der Proben. Das sind ungefähr 6 Mal mehr positive Proband:innen als in unserer Studie (2,7 % positive Ergebnisse in Stuhl-/Urinmikroskopie). Einzig die Serologie ließ ähnliche Ergebnisse abbilden: 32,2 % der Proband:innen aus der spanischen Studie hatten eine positive Serologie für *Schistosoma* spp. Dies entspricht ungefähr der mittels IHAT erhobenen Prävalenz (35,6 %) aus dieser Studie.¹¹⁹ Vermutlich hängen die deutlichen Unterschiede unter anderem damit zusammen, dass sich die Ein- und Ausschlusskriterien der verschiedenen Studien unterschieden: Von Chernet et al. wurden nur Migrant:innen aus Eritrea, die sich nicht länger als 24 Monate in der Schweiz aufgehalten haben, in deren Studie einbezogen.³ Cuenca-Goméz et al. hingegen akzeptierten in ihrer Studie lediglich Proband:innen, die zum Studieneinschluss maximal 12 Monate in Spanien waren. Die Herkunft war auf Subsahara-Afrika beschränkt.¹¹⁹ In unserer Studie war die Herkunft ebenfalls auf Subsahara-Afrika beschränkt, jedoch wurden auch Personen eingeschlossen, die bereits bis zu 3 Jahre in Europa waren.

5.2 EPIDEMIOLOGIE

Die erfassten epidemiologischen Eckdaten ließen sich auf unterschiedliche Art und Weise näher analysieren. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Korrelation von nachgewiesener Erkrankung und den durch den Fragebogen erfassten Merkmalen, wie beispielsweise Herkunft, Geschlecht, Symptome und Süßwasserkontakt während der Flucht, gelegt. Am häufigsten lag Schistosomiasis bei eritreischen Proband:innen vor. Eritrea gehörte jedoch insbesondere im Saarland auch mit 43,4 % zum meistvertretenen Herkunftsland. Ebenso berichtete eine italienische (Infurnari et al.) und die obengenannte schweizerische Studie (Chernet et al.) von einer höheren Schistosomiasis-Prävalenz bei Eritreer:innen, als bei Geflüchteten aus anderen Ländern^{3, 61} In geostatistischen Analysen liegt die Schistosomiasis-Prävalenz in Eritrea jedoch nur bei 8,8 %, was im Ländervergleich als eher gering einzuschätzen ist.¹²⁰ Eine deutlich höheres Vorkommen hingegen ist etwa in Äthiopien zu finden (16,5 % / 41,3 % bis 73,9 %).^{121, 122} Dies ließ sich in unserer Studienpopulation nicht widerspiegeln. Die Ursache für die Divergenz zwischen niedrigem endemischen und relativ hohem nicht-endemischen Vorkommen könnte mannigfaltige Gründe haben. Einerseits käme ein epidemiologischer Wandel in Betracht, welcher sowohl durch externe Faktoren, wie den Klimawandel und damit einhergehender Trockenheit¹²³, als auch durch interne Faktoren, wie die Initiierung von Schistosomiasis-Kontroll-Programmen und steigender Awareness für die Erkrankung in der Bevölkerung, entstanden sein könnte. Alternativ könnten auch interregionale Unterschiede existieren, die bisher durch Studien unzureichend erfasst worden sind. In Eritrea beispielsweise wurde ein nationaler Masterplan zur Kontrolle von NTDs verabschiedet, welcher neben Diagnostik und Therapie von NTDs auch eine Kartierung dieser beinhaltet.¹²⁴ Ergebnisse liegen jedoch bisher nicht in publizierter Form vor. Möglicherweise kommen die eritreischen Geflüchteten aus unserer Studie aus einer ähnlichen Region oder hatten innerhalb des Landes eine ähnliche Fluchtroute. Eine Ansteckung auf der Flucht ist jedoch sehr schwer zu evaluieren. Außerdem bezieht sich die Prävalenz von Schistosomiasis in den meisten Studien auf Kinder im Schulalter und es liegen keine Daten zur Prävalenz bei Erwachsenen vor, so dass auch hier kein direkter Vergleich möglich ist. Was den Vergleich unserer Studienpopulation mit der deutschlandweiten Statistik über Geflüchtete betrifft, so zeigte dieser im Datenvergleich eine deutliche Kohärenz. Zu den zehn zugangsstärksten Staatsangehörigkeiten, bezogen auf Asylbeanträge, gehörten im Saarland zwischen sowohl Juli und Dezember 2017, als auch zwischen Januar und Juli 2018 jeweils die drei afrikanischen Länder Nigeria, Eritrea und Somalia. Sie waren im internationalen Vergleich auf den Rängen drei bis acht zu finden.^{125, 126} Neben der eben beschriebenen Herkunftslandanalyse wurde zusätzlich die Geschlechterverteilung anhand des biologischen Geschlechts näher erfasst. Die Mehrheit der Proband:innen war sowohl in Berlin als auch im Saarland männlich. Diese Erkenntnis spiegelt sich auch in der Statistik über die Aufnahme von Geflüchteten des Bundes wider und auch in der gesamten EU haben im Jahr 2017 mehr Männer als Frauen um Asyl angesucht. In der Altersgruppe der 18 bis 34-Jährigen waren ungefähr dreiviertel der Asylbeantragenden männlich.¹²⁷

Daher gehen wir davon aus, dass unsere Stichprobe bezogen auf die Grundgesamtheit aller in Deutschland lebenden Geflüchteten aus Subsahara-Afrika als repräsentative Stichprobe anzusehen ist. Interessanterweise wurde durch Faust et al. schon berichtet, dass infektionsepidemiologische Unterschiede zwischen den biologischen Geschlechtern vorkommen. Die höchste Schistosomiasis-Prävalenz bei Frauen war im Jugendalter, während sie bei Männern vermehrt im jungen Erwachsenenalter auftrat. In unserer Studie ließen sich diese Daten nicht reproduzieren. Als wichtigster limitierender Faktor ist hier die Größe unserer Studienpopulation zu nennen. Zusätzlich geht aus verschiedenen epidemiologischen Studien hervor, dass Menschen mit niedrigem Bildungsabschluss einem erhöhten Infektionsrisiko mit *Schistosoma* spp. ausgesetzt sind.¹²⁸ Auch diesbezüglich lag in unserer Studienpopulation keine signifikante Korrelation vor. Als wichtiger limitierender Faktor für statistisch verlässliche Aussagen ist bei Subgruppenanalysen bezüglich epidemiologischer Detailfragen dieser Art jedoch die begrenzte Größe unserer Studienpopulation zu nennen.

Einen Zusammenhang zwischen bestehenden Symptomen und positivem Testergebnis war nicht zu beobachten. Naheliegende Ursache hierfür ist unter anderem, dass wir die Symptome der letzten 6 Monate abgefragt haben und damit eine sehr lange Zeitspanne vorgaben. Aufgrund der unspezifischen und teils auch nur leicht ausgeprägten Symptome waren manche, wie beispielsweise Kopfschmerzen, nach mehreren Monaten möglicherweise nicht zuverlässig erinnerlich oder wurden mit anderen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Interessanterweise zeigte auch eine retrospektive Beobachtungsstudie von Marchese et al., dass lediglich die Hälfte von insgesamt 272 positiv getesteten Proband:innen von typischen Symptomen berichtet haben.¹²⁹ Sowohl die unspezifischen Symptome als auch das Fehlen von solchen bestärkt die Relevanz von validen Screening-Instrumenten. Einzig das Vorliegen von Süßwasserkontakt bietet statistisch signifikante Hinweise auf eine Infektion mit *Schistosoma* spp.. 80 % der befragten Proband:innen hatten Süßwasserkontakt im Herkunftsland oder auf der Flucht (p=0,02).

5.3 EOSINOPHILIE

Das Differenzialblutbild dient zur Darstellung einer Eosinophilie und kann damit als eine wichtige Hilfestellung zur Diagnose einer Wurminfektion dienen. Jedoch ist der Nachweis einer Eosinophilie sehr unspezifisch und kann neben einer nicht unbeachtlichen Anzahl an Parasitosen auch auf Erkrankungen anderer Formenkreise hindeuten, beispielsweise allergische Erkrankungen oder auch autoimmune Erkrankungen. Abgesehen davon können auch diverse Malignome, wie chronische myeloische Leukämie (CML) oder T-Zell-Lymphome damit einhergehen.⁵⁰ In unserer Studie zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation zwischen Infektionen mit *Schistosoma* spp. und Eosinophilie (p=0.01). Daher ist eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut somit als ein deutlicher Hinweis für das Vorliegen einer Schistosomiasis oder eine andere Wurmerkrankung zu verstehen und sollte, wie bereits von führenden Tropenmedizin-Gesellschaften empfohlen, als

zusätzlicher diagnostischer Parameter im Rahmen von Screening-Untersuchungen mitbestimmt werden.¹³⁰

5.4 DIAGNOSTIK IM VERGLEICH

Die Auswertung der Studienergebnisse bestätigt die bereits vorbeschriebenen Schwierigkeiten bei der Diagnostik der Schistosomiasis. Die PCR zeigt sich hierbei als die sensitivste und neben der Mikroskopie auch die spezifischste Methode zum Nachweis einer Infektion mit *Schistosoma* spp.. Aufgrund der Kosten und auch der begrenzten Verfügbarkeit kann sie aber aktuell weltweit nicht flächendeckend eingesetzt werden und steht in den meisten Endemiegebieten nicht regelhaft zur Verfügung. Außerdem ist bisher unklar, ob die PCR auch Hybrid-Schistosomen detektieren kann, was in Anbetracht der zunehmenden Hybridbildung neue diagnostische Herausforderungen mit sich bringen wird. Weiterführende Studien hierzu sind durchzuführen. Des Weiteren bietet die PCR zwar eine hohe Sensitivität und Spezifität, erkannte jedoch in unserer Studie nicht alle mikroskopisch positiven Proben als solche, so dass weiterhin die Mikroskopie als wichtiges diagnostisches Mittel nicht außer Acht gelassen werden kann. Auch die Stuhl- und Urinmikroskopie hat mit Limitationen zu kämpfen. Bei niedriger Wurmlast zeigten sich häufig falsch-negative Ergebnisse. Wir führten dies am ehesten auf eine geringe Wurmlast zurück, da in diesem Falle nicht sicher in allen Proben Wurmeier zu finden sind. Besonders in nicht-endemischen Gebieten sind latente Infektionen mit niedriger Wurmlast häufig, da eine Re-Exposition fehlt und die damit einhergehende Reinfektion mit Steigerung der Wurmlast nicht stattfindet. Außerdem gehen die mikroskopischen Techniken mit einer deutlichen Interobserver-Variabilität einher, so dass je nach Erfahrung und Kenntnis der auswertenden Person, können Infektionen übersehen werden können. Der niedrigen Sensitivität der mikroskopischen Methoden kann unter anderem mit wiederholten Stuhl- und Urinuntersuchungen entgegengewirkt werden, wie bereits durch Bärenbold et al. beschrieben.¹³¹ Aus Praktikabilitätsgründen ist dies im klinischen Alltag, insbesondere im ambulanten Setting, erschwert durchzuführen, da es für die Patient:innen bedeuten würde, dass an mehreren Tagen Stuhl- und Urinproben abgegeben werden müssten. Aus denselben Gründen wurde hierauf auch in unserer Studie verzichtet. Einen wichtigen Vorteil bieten mikroskopische Verfahren jedoch: die Erfassung von Koinfektionen mit anderen Helminthen. Aufgrund dieser Tatsache, sowie der hohen Spezifität ist die Mikroskopie weiterhin als eine wichtige diagnostische Methode auch in nicht endemischen Regionen anzusehen. Sie sollte jedoch nicht als einzige Nachweismethode angewandt werden. Alternativ zur PCR und als Ergänzung zur Mikroskopie käme noch die Serologie in Frage. Sie ist deutlich kostengünstiger und weiterverbreitet als die PCR, geht im Gegensatz zur Mikroskopie aber mit einer erhöhten Sensitivität einher. Obwohl sie meist mit einem *S. mansoni*-Antigen durchgeführt wird, zeigt sie auch Kreuzreaktionen mit anderen *Schistosoma*-Subtypen, so dass Hybride erkannt werden können.⁸⁰ Wichtig ist zu beachten, dass je nach serologischer Methode eine deutliche Divergenz zwischen Sensitivität und Spezifität vorliegt. Insgesamt schnitt in unserer Studie der ELISA im Vergleich zur IHAT besser ab und sollte daher präferiert werden. Der

ELISA erkannte alle mikroskopisch positiven auch als serologisch positiv, während dies beim IHAT dies leider nicht der Fall war. Ein wichtiger limitierender Faktor der Relevanz der Serologie in der Diagnostik einer aktiven, behandlungsbedürftigen Infektion ist, dass sie nicht zwischen abgelaufener und aktiver Infektion unterscheiden kann.

Die WHO empfiehlt eine regelmäßige präventive Chemotherapie mit Praziquantel bei Schulkindern in Hoch-Prävalenz-Regionen.¹³² Somit ist anzunehmen, dass mittels Serologie ein wachsender Anteil an bereits vorbehandelten und somit abgelaufenen Infektionen in der Vorgeschichte detektiert werden könnten, die keine Aussage bezüglich des aktuellen Infektionsstatus zulassen und den Stellenwert der Serologie in der Akutdiagnostik zunehmend zum Negativen beeinflussen werden. Außerdem wird die Serologie meist erst mit einer Latenzphase positiv, und kann somit in Frühphasen der Infektion noch negativ sein, was aber in nicht-endemischen Regionen aufgrund des zeitlichen Abstandes zwischen der Erstinfektion und der diagnostischen Abklärung eher eine untergeordnete Rolle spielen sollte.

Auf der Suche nach einem passenden und einfach anwendbaren Referenzstandard evaluierten wir zusätzlich den POC-CCA-Test, da dieser sich aufgrund seiner schnellen, nicht invasiven Durchführbarkeit und der niedrigen Kosten als Screening-Untersuchung sehr gut eignen würde. Leider erkannte der POC-CCA-Test drei unserer mikroskopisch positiven Proben nicht, obwohl dieser prinzipiell eine höhere Sensitivität als die Mikroskopie aufwies. Jedoch war im Vergleich zur PCR und Serologie die Sensitivität deutlich geringer. Darüber hinaus zeigte sich in den vergangenen Jahren zunehmend, dass der Test fehleranfällig sein kann, da bei Vorliegen von Harnwegsinfektionen, einer Hämaturie und bei Nachweis von anderen Glykoproteinen falsch positive Ergebnisse erbringen kann.¹³³ Insgesamt ist daher der POC-CCA-Test als alleiniger Test für Screening Untersuchungen nicht geeignet. In Kombination mit der Stuhlmikroskopie oder PCR konnte jeweils eine Sensitivitätssteigerung nachgewiesen werden, so dass eine Kombination als potenzielle Screening-Möglichkeit angesehen werden kann. Als beste diagnostische Methodenkombination mit einer guten Sensitivität und ohne starken Verlust der Spezifität erwies sich die Mischung aus PCR und 1+/2+/3+ positivem POC-CCA-Test. Somit könnte in Zukunft auch auf die Mikroskopie verzichtet werden, wobei aber dann möglicherweise wichtige Koinfektionen, die in unserer Studie immerhin bei 7,4 % der Proband:innen festgestellt werden konnten, und somit einen relevanten Stellenwert einnehmen, nicht miterfasst würden.

5.4.1 REFERENZSTANDARD VS. LATENT-CLASS-ANALYSE

Durch die Analyse der erhobenen Daten anhand von LCA und dem eigens für die Studie definierten Referenzstandard (positive Mikroskopie, positive PCR und/oder 2+/3+ positiver POC-CCA Test) konnten wir zeigen, dass sowohl die Sensitivität als auch Spezifität der verschiedenen Untersuchungsverfahren in den zwei Analysen beinahe gleich war.

Die statistische Zuweisung divergierte kaum, nur in 9 von 191 Fällen waren unterschiedliche Zuweisungen zwischen Latent-Class-Analyse und Referenzstandard nachweisbar. Insgesamt ist somit davon auszugehen, dass der durch uns definierte Referenzstandard sinnvoll ist. Beltrame et al. haben 2017 in einer bereits erwähnten Studie mit dem Ziel des Vergleichs von diagnostischen Methoden zum Nachweis von Schistosomiasis ebenso eine LCA durchgeführt. Auch sie beschrieben eine Vergleichbarkeit von Referenzstandard und LCA, jedoch war der Referenzstandard etwas anders definiert: positive Mikroskopie oder negative Mikroskopie und mindestens 2 übereinstimmende positive Ergebnisse der vier Indextests (CCA-Test, Western Blot, ELISA, Immunchromatographie).⁶³ 2021 wurde von Koukounari et al. auch eine Studie zum Thema Schistosomiasis und LCA mit Fokus auf Limitationen der LCA publiziert. Hierfür wurden Simulationen anhand von 2 bereits bestehenden Datensets durchgeführt. Ein Datenset kam aus Ghana: 220 Erwachsene wurden auf eine Infektion mit *S. haematobium* untersucht. Der Nachweis erfolgte anhand von Urinmikroskopie, Hämaturie-Screening, Tests auf zirkulierende Antigene, ELISA und sonographischen Methoden. Das zweite Datenset kam aus Uganda: 258 Kinder wurden auf das Vorliegen von *S. mansoni* gescreent. Als diagnostische Methoden wurden die Stuhlmikroskopie, ein CCA-Test, eine PCR-Untersuchung (DNA-TaqMan) und ELISA angewandt. Nach Durchführung von unterschiedlichen Simulationsstudien unter Anwendung eines Goldstandards: Nachweis von Parasiten DNA, kamen die Autoren zum Schluss, dass LCA-Modelle insbesondere bei niedriger Prävalenz einige Fehlerquellen mit sich bringen. Daher empfehlen sie, wie bereits in der vorliegenden Studie angewandt, Goldstandardinformationen (Nachweis von Parasiten DNA) miteinzubeziehen, um damit die statistische Genauigkeit zu verbessern und Verzerrungen vorzubeugen.¹³⁴

5.6 ALLGEMEINE LIMITIERENDE FAKTOREN

Sowohl im Studiendesign als auch in der Durchführung ergaben sich im Verlauf limitierende Faktoren, die die Studie in ihrer Aussagekraft einschränken.

Der Fragebogen: Er konnte initial nicht in alle erforderlichen Sprachen übersetzt werden und musste daher teilweise von der übersetzenden Person mündlich erklärt werden. Dies ging möglicherweise mit Informationsverlust, mangelndem Verständnis für die Fragen und ungenauen Angaben seitens der interviewten Person einher. Was die Erfassung der Krankheitssymptome betrifft, so war der Zeitraum, über den die Symptome abgefragt wurden (6 Monate) in Kombination mit der Art der Symptome ein Hindernis. Mutmaßlich ist vor allem im Kontext einer Migrationsbewegung der mentale Fokus auf andere Themen gelenkt und somit werden eher leichte Krankheitssymptome gar nicht als solche wahrgenommen. Auch bezüglich der genauen Evaluation der Fluchtroute zeigten sich Schwierigkeiten während der Durchführung der Studie. Einige Proband:innen wollten aus Sorge vor juristischen Konsequenzen und aufgrund vorbestehender Traumata keine genaue Angaben über den Verlauf der Migration machen. Daher kam es auch hier zu einer etwas lückenhaften Datenerhebung.

Rahmenbedingungen: Die Unterstützung dieses Promotionsprojekts erfolgte zum Teil als zusätzliche Arbeitsleistung externer Helfer:innen, deren Haupttätigkeit unabhängig von der Studiendurchführung war und deren zeitliche Ressourcen entsprechend begrenzt waren, da ihr Hauptfokus auf der jeweiligen Haupttätigkeit lag. Der Einschluss der Proband:innen war insbesondere im Saarland dadurch erschwert, dass das Erstaufnahmezentrum in Lebach personell knapp besetzt war und somit nicht immer ausreichend Zeit zur Verfügung stand, die Studie wiederholt genau zu erklären. Die Proben wurden teilweise unvollständig abgegeben.

Studiendesign: Initial war nach erfolgter Therapie eine Follow-up-Untersuchung vorgesehen, was neben der Adhärenz von Seiten der Studienteilnehmer:innen ausreichendes sprachliches Verständnis voraussetzt, sowie eine örtliche Konstante, die aufgrund vermehrter Umzüge teils nicht gegeben war. Außerdem wäre laut der aktuellen S1-Leitlinie für Schistosomiasis eine weiterführende Untersuchung, wie beispielsweise eine Abdomensonographie, von positiv getesteten Personen empfohlen, was in unserem Studiensetting nicht vorgesehen war.

Vergleich der diagnostischen Methoden: Da nicht von allen Studienteilnehmer:innen alle notwendigen Proben asserviert werden konnten, war der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Tests nicht immer möglich, was eine eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse zur Folge hatte. Hierbei spielt neben vorhandener Kommunikationsbarrieren auch der häufige Wohnort- und Telefonnummernwechsel eine Rolle.

5.7 WEITERFÜHRENDE EMPFEHLUNGEN

Nach der Evaluation aller erhobener Daten erscheint in Anbetracht der hohen Prävalenz der Schistosomiasis bei gleichzeitig geringer Symptomlast die Einführung einer freiwilligen Screening-Untersuchung für Migrant:innen aus Subsahara-Afrika, basierend auf Mikroskopie und PCR mit zusätzlichem Anfertigen eines Differenzialblutbilds als eine sinnvolle Maßnahme. Damit könnten Langzeitfolgen vorgebeugt werden und somit sowohl das Gesundheitssystem langfristig entlastet als auch eine Verbesserung des Gesundheitszustands von mit Schistosomiasis infizierten Personen erreicht werden. Zusätzlich ist eine intensivere Aufklärung über Schistosomiasis als Erkrankung für notwendig. Diese sollte sowohl die allgemeine Bevölkerung als auch das medizinische Personal betreffen, denn bei fehlender Kenntnis über Symptome und Epidemiologie gerät Schistosomiasis als Differenzialdiagnose schnell in den Hintergrund. Auch am Beispiel Korsika konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass in Zukunft zunehmend epidemiologische Veränderungen auftreten werden. Von einer serologischen Screening-Untersuchung würden wir in Anbetracht der zukünftig steigenden Zahlen an seropositiven Personen aus Subsahara-Afrika ohne eine aktive Infektion absehen. Bei Reiserückkehrer:innen hat die Serologie jedoch weiterhin ihren diagnostischen Stellenwert.

Des Weiteren wäre es, wie bereits in der aktuellen S1-Leitlinie empfohlen, notwendig, positiv getesteten Personen eine weiterführende Diagnostik zukommen zu lassen, denn nur dadurch können chronische Veränderungen evaluiert und Komorbiditäten erfasst werden. Eine Abdomensonographie und gegebenenfalls Koloskopie, sowie Screening-Untersuchungen auf Hepatitis-C- und B-Infektion und HIV wäre eine zu empfehlende Maßnahme. Der optimale Zeitpunkt für die Diagnostik besteht laut Leitlinie bei Tropenrückkehrer:innen frühestens drei Monate nach letzter möglicher Exposition, wobei diese Aussage lediglich auf Expert:innenmeinungen beruht und im Bereich der Migrationsmedizin einerseits zu Organisationsproblemen und andererseits zur weiteren Verzögerung wichtiger diagnostischer Schritte führen könnte. Daher wäre eine Implementierung in die Erstaufnahmeuntersuchung sinnvoller.

5.8 FORSCHUNGSETHIK BEI NTDs

Im Bereich der NTDs und insbesondere in unserem Studiensetting spielt die Vulnerabilität einer Studienpopulation eine wichtige Rolle. In einem Übersichtsartikel von González-Duarte et al. wird Vulnerabilität in diesem Kontext wie folgt definiert: „*Vulnerable Bevölkerungsgruppen sind in einem Zustand, der den Zugang zur Entwicklung und Verbesserung ihres Wohlbefindens behindert*“.¹³⁵ In unserem Fall bedeutete dies sprachliche Barrieren und kulturelle Unterschiede, die im zwischenmenschlichen Miteinander häufig präsent waren, aber auch Ängste und vorangegangene Traumata, die immer wieder zum Vorschein kamen. Diese Vulnerabilität beeinflusst nicht nur jedes Individuum als einzelnes, sondern hat auch Auswirkungen auf die Forschung und geht mit einer besonderen Verantwortung im Umgang mit diesen Personen einher. Daher stellte die Implementierung der in unterschiedliche Landes- und Regionalsprachen übersetzten Aufklärungen eine Bereicherung für die Studie dar. Immer wenn es sprachlich möglich war, wurde diese Aufklärung auch in Originalsprache von einem ehrenamtlich-mitarbeitenden Geflüchteten durchgeführt. Dennoch empfanden manche potentielle Studienteilnehmer:innen starkes Misstrauen gegenüber staatlichen Institutionen oder sie entschieden sich gegen eine Teilnahme. Andere Proband:innen wiederum kamen nach Erhalt eines positiven Testergebnisses nicht in die mit uns kooperierende ärztliche Praxis, um ihre Behandlung zu erhalten. Ob diese Proband:innen eine Therapie in einem anderen medizinischen Zentrum erhielten, war für uns nicht nachvollziehbar. Somit konnte ein übergeordnetes Ziel dieser Studie, die Behandlung aller Schistosomiasis-positiven Proband:innen, nicht immer erreicht werden. Diese zwei Beispiele verdeutlichen die Hürden, die aus dieser Vulnerabilität heraus entstanden sind. Rückblickend hätte dieser Faktor bereits bei der Planung der Studie mehr in den Fokus gerückt werden können, um mögliche Einschränkungen zu antizipieren. González-Duarte wies auch darauf hin, dass Vulnerabilität nicht bei allen Personen, die aufgrund von verschiedenen Merkmalen einer Gruppe zu geordnet werden können, auftreten muss,¹³⁵ sodass bei der Erklärung von Schwierigkeiten in der Studiendurchführung mit der Vulnerabilität der Studienpopulation Vorsicht angebracht sei.

5.9 SCHISTOSOMIASIS UND DISKRIMINIERUNG AUFGRUND VON HERKUNFT

Die öffentliche Debatte um Rassismus, welche mit dem Tod von George Floyd zunehmend intensiver geworden ist, beschränkt sich vor allem auf das alltägliche zwischenmenschliche Miteinander.¹³⁶ Doch auch in der medizinischen Forschung sollte sie ein Thema sein, denn vor allem im Bereich der Migrationsmedizin kann Rassismus eine bedeutsame Rolle spielen.¹³⁷ *Rassismus ist definiert als die Diskriminierung von Minderheiten im sozialen Gefüge einer Gesellschaft. Diese Minderheiten lassen sich durch Ethnizität, Herkunft, Phänotypen oder andere soziale Kategorien charakterisieren.*¹³⁷ Um Diskriminierung zu vermeiden ist es von besonderer Wichtigkeit, diesen Bevölkerungsgruppen Zugang zu einem kostenlosen Screening zu verschaffen, insbesondere auch unter Berücksichtigung der allgemeinen Erklärung der Menschenrechte. Sie beschreibt im Artikel 25 (1) das Recht auf Gesundheit. Werden die möglichen Langzeitfolgen einer Infektion mit *Schistosoma* spp. beachtet und gleichzeitig der Mangel an Diagnostik berücksichtigt, so wird das Recht auf Gesundheit in diesem Fall nicht gewährt.

5.10 SCHISTOSOMIASIS UND PUBLIC HEALTH

Aufgrund des hohen Schistosomiasis-Vorkommens wurde, wie bereits in vorigen Abschnitten beschrieben und durch die WHO gefördert, in den letzten Jahren vermehrt eine Chemoprophylaxe im Sinne einer präventiven Praziquantel-Gabe für Schulkinder in Afrika verabreicht. Nun könnte debattiert werden, ob auch in Europa Migrant:innen präemptiv ohne weitere Diagnostik therapiert werden sollte. Aktuell sind humanpathogene *Schistosoma* spp. mit der Ausnahme von Korsika in Europa nicht endemisch und somit wäre auch keine Reinfektionsgefahr gegeben. Die diagnostischen Probleme gerieten in den Hintergrund und auch die asymptomatischen Personen wären bereits therapiert. Angesichts der steigenden Resistenzentwicklung gegen Praziquantel erscheint dies jedoch in einer Kosten-Nutzen-Abwägung nicht als valide Option. Zudem gilt es zu berücksichtigen, dass Erwachsene vermehrt von behandlungswürdigen Langzeitfolgen betroffen sind und somit eine umfassende Abklärung notwendig ist, die bei einer präemptiven Therapie nicht zustande kommen würde, da die Infektion primär gar nicht erst diagnostiziert würde.

6 AUSBLICK UND WEITERER FORSCHUNGSBEDARF

Durch die vorgestellten Studienergebnisse ergibt sich sowohl aus statistischer, diagnostischer als auch therapeutischer Sicht ein weiterer Forschungsbedarf.

Zur Verbesserung der statistischen Signifikanz sollten die Ergebnisse – insbesondere die erfasste Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen diagnostischen Methoden – in einer erneuten, nun jedoch größer angelegten Studie mit ähnlichem Studiendesign und einer größeren Zahl an Proband:innen überprüft werden. Somit würden die beschriebenen Studienergebnisse validiert und die Diagnostik verbessert, da dadurch eine bessere Einordnung in die Limitationen der unterschiedlichen Tests ermöglicht würde. Hierfür wäre ein multizentrisches Studiendesign zu erwägen, um auch regionale Unterschiede erfassen zu können und ausreichende Fallzahlen zu erreichen.

Außerdem konnte diese Studie die unzureichende Sensitivität des POC-CCA-Tests bestätigen, sodass weiterhin ein einfach anwendbarer Test zur Diagnostik von Schistosomiasis, welcher eine entsprechend hohe diagnostische Genauigkeit besitzt, fehlt. Insbesondere für endemische Regionen mit hoher sozialer Ungleichheit stellt dies ein Problem dar. Dem ließe sich einerseits mit standardisierten Ausbildungsprogrammen in mikroskopischer Diagnostik und andererseits durch Verbesserung des bestehenden POC-CCA-Tests entgegen. Ferner sollten die Produktionskosten von PCR-Methoden gesenkt und sie somit einem breiteren Einsatz verfügbar gemacht werden.

Ein weiterer Ansatz für Forschungsprojekte wäre eine großangelegte Studie mit mehreren Studienarmen zur Evaluation der Therapiedauer der Schistosomiasis und Dosierung von Praziquantel, so dass eine Vereinheitlichung der Therapieempfehlung angestrebt werden könnte, wobei die in Kapitel 5.6. beschriebenen limitierenden Faktoren Berücksichtigung in der Studienplanung finden sollten.

7 PUBLIKATION UND KONGRESSBEITRÄGE

Frickmann H*, Lunardon LM*, Hahn A, Loderstädt U, Lindner AK, Becker SL, Mockenhaupt FP, Weber C, Tannich E.

Evaluation of a duplex real-time PCR in human serum for simultaneous detection and differentiation of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* infections - cross-sectional study

Travel Med Infect Dis. 2021 May-Jun;41:102035. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102035. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775915.

* Geteilte Erstautorenschaft

Lisa-Maria Lunardon, Christoph Weber, Andreas Lindner, Anna Nimmesgern, Joachim Seybold, Frank Mockenhaupt, Sören L. Becker

Burden of schistosomiasis in African migrants living in Germany: differential diagnostics and implications for public health

Poster

Conference on Tropical Medicine and Global Health, April 4 – 6, 2019, University of Munich

Lisa-Maria Lunardon, Christoph Weber, Andreas Lindner, Anna Nimmesgern, Joachim Seybold, Frank Mockenhaupt, Sören L. Becker

Burden of schistosomiasis in African migrants living in Germany: differential diagnostics and implications for public health

Abstract number: 2974

Session type: Mini-oral flash Session

29th ECCMID – European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 13- 16 April 2019

8 DANKSAGUNG

„Lerne von jedem und gib dein Wissen an jeden weiter, der dich darum bittet. Lernen ist die großmütigste Form des Bittens“

Afzal M. Mir

Danke an alle Menschen, die mich in diesem Lernprozess und der Weiterentwicklung, die ich durch diese Studie erfahren durfte, unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt jedoch Stéphane Gozzi, Alexander Ullrich, Christoph Weber und Sören Becker.

9 LEBENSLAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abb. 1: Schistosoma spp.: der adulte Wurm.</i> ¹²	11
<i>Abb. 2: Die globale Verbreitung der Schistosomiasis.</i> ¹³	12
<i>Abb. 3: Der Lebenszyklus von S. mansoni.</i> ²²	14
<i>Abb. 4: Eine Zerkarien-Dermatitis bei akuter Schistosomiasis.</i> ³⁰	16
<i>Abb. 5: Caput medusae im Rahmen einer S. mansoni-Infektion.</i> ³³	16
<i>Abb. 6: Kutane Schistosomiasis im Bereich der Schultern.</i> ⁴⁰	18
<i>Abb. 7: Wurmeier im Vergleich.</i> ¹⁰³	33
<i>Abb. 8: Nachweis von S. haematobium im Urin (eigene Abbildung, 15.06.2018).</i>	34
<i>Abb. 9: Anwendung des POC-CCA-Tests zum Nachweis einer Schistosomiasis mit negativer, 1+ und 2+ positiver Bande.</i> ¹⁰⁸	35
<i>Abb. 10: Übersicht der Studienpopulation.</i>	39
<i>Abb. 11: Altersverteilung der Proband:innen – Vergleich zwischen den Studienpopulationen.</i>	40
<i>Abb. 12: Herkunftsländer-Vergleich der gesamten Studienpopulation.</i>	41
<i>Abb. 13: Prävalenz nach Altersgruppen in Prozent.</i>	46
<i>Abb. 14: Sensitivität im Vergleich: Latent-Class-Analyse und Referenzstandard in Prozent.</i>	49
<i>Abb. 15: Spezifität im Vergleich: Latent-Class-Analyse und Referenzstandard in Prozent.</i>	49

11 TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tab. 1: Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen von Schistosomiasis.</i>	<i>24</i>
<i>Tab. 2: Durch den Fragebogen erfasste Symptome der Proband:innen.</i>	<i>32</i>
<i>Tab. 3: Höchster Bildungsabschluss der Proband:innen – gesamte Studienpopulation.</i>	<i>42</i>
<i>Tab. 4: Gesamtübersicht der durchgeführten Testmethoden.</i>	<i>44</i>
<i>Tab. 5: Vergleich zwischen einer Infektion mit Schistosoma spp. und dem Vorliegen einer Eosinophilie (> 500 eosinophile Granulozyten pro μl Blut); p^a bestimmt durch Chi-Quadrat-Test.</i>	<i>45</i>
<i>Tab. 6: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert des Referenzstandards im Vergleich.</i>	<i>47</i>
<i>Tab. 7: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert der Latent-Class-Analyse im Vergleich.</i>	<i>48</i>
<i>Tab. 8: Statistische Genauigkeit (Accuracy) der unterschiedlichen Tests im Vergleich.</i>	<i>50</i>

12 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 WHO Team Control of Neglected Tropical Diseases, WHO Headquarters. Neglected Tropical Diseases. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>.(accessed, July 22, 2022).
- 2 King KC, Stelkens RB, Webster JP, Smith DF, Brockhurst MA. Hybridization in Parasites: Consequences for Adaptive Evolution, Pathogenesis, and Public Health in a Changing World. *PLoS Pathog* 2015; **11**. DOI:10.1371/journal.ppat.1005098.
- 3 Chernet A, Kling K, Sydow V, *et al.* Accuracy of diagnostic tests for *Schistosoma mansoni* infection in asymptomatic Eritrean refugees: serology and POC-CCA against stool microscopy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2017; published online April 19. DOI:10.1093/cid/cix366.
- 4 The Lancet Microbe. Climate change: fires, floods, and infectious diseases. *Lancet Microbe* 2021; **2**: e415.
- 5 African Development Bank Group, Mbaye L. Climate change, natural disasters, and migration. *IZA World Labor* 2017. DOI:10.15185/izawol.346.
- 6 UNWTO World Tourism Barometer and Statistical Annex, November 2019. *UNWTO World Tour Barom Engl Version* 2019; **17**: 1–44.
- 7 UNWTO World Tourism Barometer and Statistical Annex, May 2022. *UNWTO World Tour Barom Engl Version* 2022; **20**: 1–40.
- 8 Marks M, Armstrong M, Whitty CJM, Doherty JF. Geographical and temporal trends in imported infections from the tropics requiring inpatient care at the Hospital for Tropical Diseases, London – a 15 year study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016; **110**: 456–63.
- 9 Elliott. The push and pull of the world's most dangerous migration route - What's really behind the flock of thousands to Europe these days? Oxpul - Oxf. Univ. Polit. Blog. <https://blog.politics.ox.ac.uk/push-pull-worlds-dangerous-migration-route-whats-really-behind-flock-thousands-europe-days/> (accessed July 14, 2022).
- 10 Mahmoud AAF. Schistosomiasis (bilharziasis): from antiquity to the present. *Infect Dis Clin North Am* 2004; **18**: 207–18.
- 11 Schuchart S. Berühmte Entdecker von Krankheiten: Theodor Bilharz sah etwas Wunderbares unter dem Mikroskop. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/193410/Beruehmte-Entdecker-von-Krankheiten-Theodor-Bilharz-sah-etwas-Wunderbares-unter-dem-Mikroskop> (accessed July 14, 2022)
- 12 Anouk G. Schistosomiasis. Glob. Schistosomiasis Alliance. <https://www.eliminatesthis.org/working-together/schistosomiasis> (accessed May 23, 2022).

- 13 Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *The Lancet* 2014; **383**: 2253–64.
- 14 Institute of Tropical Medicine Antwerp. Schistosomiasis. <https://www.itg.be/E/Article/schistosomiasis> (accessed May. 23, 2022).
- 15 Berry A, Fillaux J, Martin-Blondel G, *et al.* Evidence for a permanent presence of schistosomiasis in Corsica, France, 2015. *Eurosurveillance* 2016; **21**. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.1.30100.
- 16 Adenowo AF, Oyinloye BE, Ogunyinka BI, Kappo AP. Impact of human schistosomiasis in sub-Saharan Africa. *Braz J Infect Dis* 2015; **19**: 196–205.
- 17 Muhumuza S, Kitimbo G, Oryema-Lalobo M, Nuwaha F. Association between socio economic status and schistosomiasis infection in Jinja District, Uganda. *Trop Med Int Health* 2009; **14**: 612–9.
- 18 Sacolo-Gwebu H, Chimbari M, Kalinda C. Prevalence and risk factors of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases among preschool aged children (1–5 years) in rural KwaZulu-Natal, South Africa: a cross-sectional study. *Infect Dis Poverty* 2019; **8**: 47.
- 19 Manz KM, Kroidl I, Clowes P, *et al.* *Schistosoma haematobium* infection and environmental factors in Southwestern Tanzania: A cross-sectional, population-based study. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; **14**: e0008508.
- 20 WHO. Expanding preventive Chemotherapy to all in need. <https://www.who.int/activities/expanding-preventive-chemotherapy-to-all-in-need> (accessed December 19, 2021).
- 21 Gabrielli A-F, Montresor A, Chitsulo L, Engels D, Savioli L. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: theoretical and operational aspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; **105**: 683–93.
- 22 Roberts LS, Schmidt GD, Janovy J. Gerald D. Schmidt & Larry S. Roberts’ foundations of parasitology, 8th ed. Boston: McGraw-Hill Higher Education, 2009.
- 23 Léger E, Garba A, Hamidou AA, *et al.* Introgressed Animal Schistosomes *Schistosoma curassoni* and *S. bovis* Naturally Infecting Humans. *Emerg Infect Dis* 2016; **22**: 2212–4.
- 24 Moné H, Holtfreter MC, Allienne J-F, *et al.* Introgressive hybridizations of *Schistosoma haematobium* by *Schistosoma bovis* at the origin of the first case report of schistosomiasis in Corsica (France, Europe). *Parasitol Res* 2015; **114**: 4127–33.
- 25 Harrison’s Innere Medizin. Register: Register, 20. Auflage, deutsche Ausgabe. New York: McGraw-Hill Education, 2020.
- 26 MacDonald AS, Araujo MI, Pearce EJ. Immunology of Parasitic Helminth Infections. *Infect Immun* 2002; **70**: 427–33.

- 27 Weerakoon KGAD, Gobert GN, Cai P, McManus DP. Advances in the Diagnosis of Human Schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev* 2015; **28**: 939–67.
- 28 Skelly PJ, Da'dara AA, Li X-H, Castro-Borges W, Wilson RA. Schistosome feeding and regurgitation. *PLoS Pathog* 2014; **10**: e1004246.
- 29 Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; **7**: 218–24.
- 30 Stingl P, Stingl T. Bilharziose: Damit müssen Sie auch bei uns rechnen! *MMW - Fortschritte Med* 2017; **159**: 51–4.
- 31 Richter J, Correia Dacal AR, Vergetti Siqueira JG, *et al.* Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *Schistosoma mansoni*. *Trop Med Int Health TM IH* 1998; **3**: 728–35.
- 32 Herold, G. Innere Medizin 2020, Berlin, Boston: De Gruyter, 2020. <https://doi.org/10.1515/9783110688481>
- 33 Lambertucci JR, Silva LC dos S, Andrade LM. Caput medusae in schistosomiasis *mansoni*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; **39**: 584–5.
- 34 Gomes EC de S, Domingues ALC, Aguiar Júnior FCA de, Barbosa CS. Ovarian Manson's Schistosomiasis: Rare Diagnosis or Underestimated Prevalence? *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet* 2017; published online March 31. DOI:10.1055/s-0037-1601452.
- 35 Sabino KR, Nunes MB, Petroianu A. Ectopic *Schistosoma mansoni* Eggs Inside a Lipoma. *Am J Trop Med Hyg* 2016; **94**: 156–7.
- 36 Almeida L do C, de Oliveira MG, Castro Pereira FM, de Bessa Júnior J. From Incidentaloma to Suspicion of Malignancy: The Diverse Clinical Presentation of Gonadal Schistosomiasis *mansoni*. *Case Rep Infect Dis* 2013; **2013**. DOI:10.1155/2013/515910.
- 37 Mazigo HD, Zinga M, Heukelbach J, Rambau P. Case Series of Adenocarcinoma of the Prostate Associated with *Schistosoma haematobium* Infection in Tanzania. *J Glob Infect Dis* 2010; **2**: 307–9.
- 38 Belizario V, Trinos JPC delos, Garcia NB, Reyes M. Cutaneous Manifestations of Selected Parasitic Infections in Western Pacific and Southeast Asian Regions. *Curr Infect Dis Rep* 2016; **18**: 30.
- 39 Note S, Vanbrabant P, Soentjens P. Perianal lesions after return from Togo: An isolated cutaneous manifestation of schistosomiasis. *Acta Clin Belg* 2016; **71**: 431–4.
- 40 Camprubí D, Requena-Méndez A, Rodríguez N, *et al.* A 38-year-old woman with zosteriform skin lesions. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; **11**: e0005906.
- 41 Vargas TJ de S, Lopes R, Moraes M de LPFN, Azevedo KGP de, Sousa MAJ. Ectopic cutaneous Schistosomiasis. *An Bras Dermatol* 2013; **88**: 820–2.

- 42 Diallo M, Niang SO, Faye PM, *et al.* Panniculite granulomateuse bilharzienne. Une présentation inhabituelle de la bilharziose cutanée. *Ann Dermatol Vénérologie* 2012; **139**: 132–6.
- 43 Scrimgeour EM. Non-traumatic paraplegia in northern Tanzania. *BMJ* 1981; **283**: 975–8.
- 44 Ferrari TCA, Moreira PRR. Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 853–64.
- 45 Schwartz E, Rozenman J, Perelman M. Pulmonary manifestations of early schistosome infection among nonimmune travelers. *Am J Med* 2000; **109**: 718–22.
- 46 Gobbi F, Tamarozzi F, Buonfrate D, van Lieshout L, Bisoffi Z, Bottieau E. New Insights on Acute and Chronic Schistosomiasis: Do We Need a Redefinition? *Trends Parasitol* 2020; **36**: 660–7.
- 47 Carneiro R de CB, Santos AL da S, Brant LCC, *et al.* Endomyocardial fibrosis associated with mansoni schistosomiasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; **44**: 644–5.
- 48 Rashwan MA, Ayman M, Ashour S, Hassanin MM, Zeina AA. Endomyocardial fibrosis in Egypt: an illustrated review. *Heart* 1995; **73**: 284–9.
- 49 Bustinduy AL, Luzinda K, Mpoya S, *et al.* Endomyocardial Fibrosis (EMF) in a Ugandan Child with Advanced Hepatosplenic Schistosomiasis: Coincidence or Connection? *Am J Trop Med Hyg* 2014; **91**: 798–800.
- 50 Mocumbi A, Damasceno A, Carrilho C, Goncalves C. Active schistosomiasis, severe hypereosinophilia and rapid progression of chronic endomyocardial fibrosis. *Cardiovasc J Afr* 2016; **27**: e4–6.
- 51 Duarte DB, Vanderlei LA, de Azevêdo Bispo RK, *et al.* Renal Function in Hepatosplenic Schistosomiasis – An Assessment of Renal Tubular Disorders. *PLoS ONE* 2014; **9**: e115197.
- 52 Andrade ZA, Van Marck E. Schistosomal glomerular disease (a review). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984; **79**: 499–506.
- 53 Barsoum RS. Schistosomiasis and the Kidney. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 34–41.
- 54 Kjetland EF, Ndhlovu PD, Gomo E, *et al.* Association between genital schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwean women: *AIDS* 2006; **20**: 593–600.
- 55 Secor WE, Shah A, Mwinzi PMN, Ndenga BA, Watta CO, Karanja DMS. Increased Density of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Coreceptors CCR5 and CXCR4 on the Surfaces of CD4+ T Cells and Monocytes of Patients with *Schistosoma mansoni* Infection. *Infect Immun* 2003; **71**: 6668–71.
- 56 Sokhna C, Le Hesran J-Y, Mbaye PA, *et al.* Increase of malaria attacks among children presenting concomitant infection by *Schistosoma mansoni* in Senegal. *Malar J* 2004; **3**: 43.

- 57 Ndeffo Mbah ML, Skrip L, Greenhalgh S, Hotez P, Galvani AP. Impact of *Schistosoma mansoni* on Malaria Transmission in Sub-Saharan Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; **8**. DOI:10.1371/journal.pntd.0003234.
- 58 Gasim GI, Bella A, Adam I. Schistosomiasis, hepatitis B and hepatitis C co-infection. *Virology* 2015; **12**: 19.
- 59 Mikhail N, Abdelwahab SF, Waked I, *et al.* Schistosomiasis Does Not Affect the Outcome of HCV Infection in Genotype 4-Infected Patients. *Am J Trop Med Hyg* 2014; **90**: 823–9.
- 60 Kapaun A. Labordiagnose der Schistosomiasis (Bilharziose). Laboratory diagnosis of schistosome infections. *LaboratoriumsMedizin* 2004; **28**: 483–90.
- 61 Infurnari L, Galli L, Bigoloni A, *et al.* The use of circulating cathodic antigen rapid test and serology for diagnosis of active *Schistosoma mansoni* infection in migrants in Italy, a non-endemic country: a cross sectional study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017; **112**: 452–5.
- 62 Fuss A, Mazigo HD, Tappe D, Kasang C, Mueller A. Comparison of sensitivity and specificity of three diagnostic tests to detect *Schistosoma mansoni* infections in school children in Mwanza region, Tanzania. *PLOS ONE* 2018; **13**: e0202499.
- 63 Beltrame A, Guerriero M, Angheben A, *et al.* Accuracy of parasitological and immunological tests for the screening of human schistosomiasis in immigrants and refugees from African countries: An approach with Latent Class Analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; **11**: e0005593.
- 64 Mngara J, de Dood CJ, Hoekstra PT, *et al.* Decreased Sensitivity of *Schistosoma* sp. Egg Microscopy in Women and HIV-Infected Individuals. *Am J Trop Med Hyg* 2018; **98**: 1159–64.
- 65 Dejon-Agobé JC, Honkpehedji YJ, Zinsou JF, *et al.* Epidemiology of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminth Coinfections among Schoolchildren Living in Lambaréné, Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 2020; **103**: 325–33.
- 66 Ajibola O, Gulumbe B, Eze A, Obishakin E. Tools for Detection of Schistosomiasis in Resource Limited Settings. *Med Sci* 2018; **6**: 39.
- 67 Rapid Medical Diagnostics. <http://www.rapid-diagnostics.com/> (accessed October 21, 2017).
- 68 Utzinger J, Becker SL, Lieshout L van, Dam GJ van, Knopp S. New diagnostic tools in schistosomiasis. *Clin Microbiol Infect* 2015; **21**: 529–42.
- 69 Hinz R, Schwarz NG, Hahn A, Frickmann H. Serological approaches for the diagnosis of schistosomiasis – A review. *Mol Cell Probes* 2017; **31**: 2–21.
- 70 Wichmann D, Poppert S, Von Thien H, *et al.* Prospective European-wide multicentre study on a blood based real-time PCR for the diagnosis of acute schistosomiasis. *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 55.
- 71 Weerakoon K, Gordon C, McManus D. DNA Diagnostics for Schistosomiasis Control. *Trop*

Med Infect Dis 2018; **3**: 81.

72 Van Meensel B, Van Wijngaerden E, Verhaegen J, Peetermans WE, Lontie ML, Ripert C. Laboratory diagnosis of schistosomiasis and Katayama syndrome in returning travellers. *Acta Clin Belg* 2014; **69**: 267–72.

73 Pereira J, Calleja E, Marne C, Borque A. Esquistosomiasis vesical con hematuria terminal en pacientes subsaharianos. *Actas Urol Esp* 2014; **38**: 133–7.

74 Grimes JE, Croll D, Harrison WE, Utzinger J, Freeman MC, Templeton MR. The roles of water, sanitation and hygiene in reducing schistosomiasis: a review. *Parasit Vectors* 2015; **8**. DOI:10.1186/s13071-015-0766-9.

75 Ramalli L, Mulero S, Noël H, *et al.* Persistence of schistosomal transmission linked to the Cavu river in southern Corsica since 2013. *Eurosurveillance* 2018; **23**. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.4.18-00017.

76 Rothe C, Zimmer T, Schunk M, *et al.* Developing Endemicity of Schistosomiasis, Corsica, France. *Emerg Infect Dis* 2021; **27**: 319–21.

77 Ricciardi A, Ndao M. Still hope for schistosomiasis vaccine. *Hum Vaccines Immunother* 2015; **11**: 2504–8.

78 Merrifield M, Hotez PJ, Beaumier CM, *et al.* Advancing a vaccine to prevent human schistosomiasis. *Vaccine* 2016; published online March 29. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.03.079.

79 Wang W, Wang L, Liang Y-S. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. *Parasitol Res* 2012; **111**: 1871–7.

80 Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis (Bilharziose). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/042-0051_S1_Schistosomiasis-Bilharziose-Diagnostik-Therapie_2017-12.pdf (accessed February 23, 2021)

81 Julia, Niklaus, Christoph, *et al.* Infektionen bei erwachsenen Flüchtlingen. *Swiss Med Forum* 2016; **16**: 1067–74.

82 Bilharziose. <http://www.infektionsnetz.at/InfektionenBilharziose.phtml> (accessed October 20, 2017).

83 López-Vélez R., Martín Echavarría E., Pérez Molina J.A. Guía de enfermedades infecciosas importadas. Sanidad 2008. <https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/migracion/docs/GuiaEnfInfImp.pdf> (accessed Oct 20, 2017).

84 CDC - Schistosomiasis - Resources for Health Professionals. https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/health_professionals/ (accessed Oct 20, 2017).

85 Cupit PM, Cunningham C. What is the mechanism of action of praziquantel and how might

resistance strike? *Future Med Chem* 2015; **7**: 701–5.

86 Liang Y-S, Wang W, Dai J-R, *et al.* Susceptibility to praziquantel of male and female cercariae of praziquantel-resistant and susceptible isolates of *Schistosoma mansoni*. *J Helminthol* 2010; **84**: 202–7.

87 Yones DA, Badary DM, Sayed HMB, Bayoumi SAH, Khalifa AA, El-Moghazy AM. Comparative Evaluation of Anthelmintic Activity of Edible and Ornamental Pomegranate Ethanolic Extracts against *Schistosoma mansoni*. *BioMed Res Int* 2016; **2016**: e2872708.

88 Abou-El-Naga IF. *Schistosoma mansoni* sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPases (SERCA): role in reduced sensitivity to praziquantel. *J Bioenerg Biomembr* 2020; **52**: 397–408.

89 Abou-El-Naga IF. Heat shock protein 70 (Hsp70) in *Schistosoma mansoni* and its role in decreased adult worm sensitivity to praziquantel. *Parasitology* 2020; **147**: 634–42.

90 Yones DA, Badary DM, Sayed HMB, Bayoumi SAH, Khalifa AA, El-Moghazy AM. Comparative Evaluation of Anthelmintic Activity of Edible and Ornamental Pomegranate Ethanolic Extracts against *Schistosoma mansoni*. *BioMed Res Int* 2016; **2016**: 1–15.

91 Preyavichyapugdee N, Sangfuang M, Chaiyapum S, *et al.* Schistosomicidal activity of the crude extract of Artocarpus Lakoocha. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2016; **47**: 1–15.

92 Keiser J, Utzinger J. Artemisinin and synthetic trioxolanes in the treatment of helminth infections: *Curr Opin Infect Dis* 2007; **20**: 605–12.

93 Thompson RCA. Neglected zoonotic helminths: *Hymenolepis nana*, *Echinococcus canadensis* and *Ancylostoma ceylanicum*. *Clin Microbiol Infect* 2015; **21**: 426–32.

94 Schär F, Trostorf U, Giardina F, *et al.* *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e2288.

95 Mora Carpio AL, Meseeha M. *Strongyloides stercoralis* (Strongyloidiasis). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436024/> (accessed April 14, 2018).

96 Prieto-Pérez L, Pérez-Tanoira R, Cabello-Úbeda A, Petkova-Saiz E, Górgolas-Hernández-Mora M. Geohelminths. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 2016; **34**: 384–9.

97 García HH, Gonzalez AE, Evans CAW, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet Lond Engl* 2003; **362**: 547–56.

98 Dörries R, editor. Medizinische Mikrobiologie, 5th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014 DOI:10.1055/b-002-95264.

99 Löscher T, Burchard G-D, editors. Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010 DOI:10.1055/b-0034-35637.

- 100 Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit. S1-Leitlinie 042-002: Diagnostik und Therapie der Amöbiasis. 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/042-0021_S1_Am%C3%B6benruhr_Diagnostik_Therapie_2016-07.docx.pdf (accessed June 4, 2018).
- 101 RKI - RKI-Ratgeber - Kryptosporidiose. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Kryptosporidiose.html (accessed June 4, 2018).
- 102 Stenzel DJ, Boreham PF. *Blastocystis hominis* revisited. *Clin Microbiol Rev* 1996; **9**: 563–84.
- 103 World Health Organization. Bench aids for the diagnosis of intestinal parasites. *Planches Pour Diagn Parasites Intest* 1994: 10.
- 104 Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in Schistosomiasis *mansoni*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1972; **14**: 397–400.
- 105 Becker SL, Lohourignon LK, Speich B, *et al.* Comparison of the Flotac-400 Dual Technique and the Formalin-Ether Concentration Technique for Diagnosis of Human Intestinal Protozoon Infection. *J Clin Microbiol* 2011; **49**: 2183–90.
- 106 BioRépair SAF-Methode, Arbeitsanleitung. <https://www.biorepair.com/media/pdf/f2/a3/d0/BioRepair-BR-102-S.pdf> (accessed October 22, 2017).
- 107 van Etten L, Folman CC, Eggelte TA, Kremsner PG, Deelder AM. Rapid diagnosis of schistosomiasis by antigen detection in urine with a reagent strip. *J Clin Microbiol* 1994; **32**: 2404–6.
- 108 Becker SL, Marti H, Zimmermann S, *et al.* Application in Europe of a urine-based rapid diagnostic test for confirmation of *Schistosoma mansoni* infection in migrants from endemic areas. *Eurosurveillance* 2015; **20**. DOI:10.2807/1560-7917.ES2015.20.23.21151.
- 109 Königshoff M. *et al.*, PCR (Polymerasekettenreaktion) und RT-PCR. *Thieme via medici* 2021. https://viamedici.thieme.de/lernmodul/549832/subject/biochemie/molekularbiologie/gentechnik+und+analyse+von+nucleinsauren/pcr+polymerasekettenreaktion+und+rt-pcr#_D5F285B6_A9C0_4B06_9981_693CB5CDA1DE (accessed September 28, 2021).
- 110 Mahony JB, Chernesky MA. Multiplex Polymerase Chain Reaction. In: *Molecular Methods for Virus Detection*. Elsevier, 1995: 219–36.
- 111 Ruppel A, Ramzy RM, He-Na, Jourdane J, Abbasi I, Hamburger J. Polymerase chain reaction assay based on a highly repeated sequence of *Schistosoma haematobium*: a potential tool for monitoring schistosome-infested water. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65**: 907–11.
- 112 Hamburger J, Turetski T, Kapeller I, Deresiewicz R. Highly repeated short DNA sequences in the genome of *Schistosoma mansoni* recognized by a species-specific probe. *Mol Biochem Parasitol* 1991; **44**: 73–80.
- 113 Cnops L, Soentjens P, Clerinx J, Van Esbroeck M. A *Schistosoma haematobium*-Specific Real-Time PCR for Diagnosis of Urogenital Schistosomiasis in Serum Samples of International Travelers

and Migrants. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e2413.

114 Frickmann H, Lunardon L-M, Hahn A, *et al.* Evaluation of a duplex real-time PCR in human serum for simultaneous detection and differentiation of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* infections – cross-sectional study. *Travel Med Infect Dis* 2021; **41**: 102035.

115 Madison-Antenucci S, Relich RF, Doyle L, *et al.* Multicenter Evaluation of BD Max Enteric Parasite Real-Time PCR Assay for Detection of *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum*, and *Entamoeba histolytica*. *J Clin Microbiol* 2016; **54**: 2681–8.

116 Shin MH, Lee YA, Min D-Y. Eosinophil-mediated tissue inflammatory responses in helminth infection. *Korean J Parasitol* 2009; **47 Suppl**: S125-131.

117 Goto, H., Sanchez, M.C. Does the complement system work for or against the host during parasite infections. *International trends in Immunity*. 2013.

118 van Smeden M, Naaktgeboren CA, Reitsma JB, Moons KGM, de Groot JAH. Latent Class Models in Diagnostic Studies When There is No Reference Standard-A Systematic Review. *Am J Epidemiol* 2014; **179**: 423–31.

119 Cuenca-Gómez JÁ, Soriano-Pérez MJ, Cabezas-Fernández MT, Lozano-Serrano AB, Vázquez-Villegas J, Salas-Coronas J. Newly Arrived African Migrants to Spain: Epidemiology and Burden of Disease. *Am J Trop Med Hyg* 2018; **98**: 319–25.

120 Lai Y-S, Biedermann P, Ekpo UF, *et al.* Spatial distribution of schistosomiasis and treatment needs in sub-Saharan Africa: a systematic review and geostatistical analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**: 927–40.

121 Nyantekyi L, Legesse M, Medhin G, *et al.* Community awareness of intestinal parasites and the prevalence of infection among community members of rural Abaye Deneba area, Ethiopia. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014; **4**: S152–7.

122 Abebe N, Erko B, Medhin G, Berhe N. Clinico-epidemiological study of Schistosomiasis *mansoni* in Waja-Timuga, District of Alamata, northern Ethiopia. *Parasit Vectors* 2014; **7**: 158.

123 De Leo GA, Stensgaard A-S, Sokolow SH, *et al.* Schistosomiasis and climate change. *BMJ* 2020: m4324.

124 Njepuome N., Tendongfo N. Tesfazion A.*et al.* Ministry of Health Eritrea: National Masterplan for neglected tropical diseases 2015-2020. https://espen.afro.who.int/system/files/content/resources/ERITREA_NTD_Master_Plan_2015_2020.pdf. (accessed December 19, 2021).

- 125 Bundesamt für Migration und Flüchtlinge. Aktuelle Zahlen zu Asyl: Dezember 2017. http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Downloads/Infothek/Statistik/Asyl/aktuelle-zahlen-zu-asyl-dezember-2017.pdf?__blob=publicationFile (accessed October 18, 2018).
- 126 Bundesamt für Migration und Flüchtlinge. Aktuelle Zahlen zu Asyl: Juli 2018. http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Downloads/Infothek/Statistik/Asyl/aktuelle-zahlen-zu-asyl-juli-2018.pdf?__blob=publicationFile (accessed October 28, 2018).
- 127 Eurostat. Statistiken über Asyl – Statistics Explained. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Asylum_statistics/de#Alter_und_Geschlecht_von_Asylerstantragstellern (accessed October 31, 2018).
- 128 Kloos H, Correa-Oliveira R, Oliveira Quites HF, Caetano Souza MC, Gazzinelli A. Socioeconomic studies of schistosomiasis in Brazil: A review. *Acta Trop* 2008; **108**: 194–201.
- 129 Marchese V, Beltrame A, Angheben A, *et al.* Schistosomiasis in immigrants, refugees and travellers in an Italian referral centre for tropical diseases. *Infect Dis Poverty* 2018; **7**: 55.
- 130 Barrett J, Warrell CE, Macpherson L, *et al.* The changing aetiology of eosinophilia in migrants and returning travellers in the Hospital for Tropical Diseases, London 2002–2015: An observational study. *J Infect* 2017; **75**: 301–8.
- 131 Bärenbold O, Raso G, Coulibaly JT, N’Goran EK, Utzinger J, Vounatsou P. Estimating sensitivity of the Kato-Katz technique for the diagnosis of *Schistosoma mansoni* and hookworm in relation to infection intensity. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; **11**: e0005953.
- 132 World Health Organization. Helminth control in school-age children: a guide for managers of control programmes. *Lutte Contre Helminthiases Chez Enfants D’âge Sc Guide À L’intention Responsab Programme Lutte* 2011: 75.
- 133 Marti H, Halbeisen S, Bausch K, Nickel B, Neumayr A. Specificity of the POC-CCA urine test for diagnosing *S. mansoni* schistosomiasis. *Travel Med Infect Dis* 2020; **33**: 101473.
- 134 Koukounari A, Jamil H, Erosheva E, Shiff C, Moustaki I. Latent Class Analysis: Insights about design and analysis of schistosomiasis diagnostic studies. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; **15**: e0009042.
- 135 González-Duarte A, Zambrano-González E, Medina-Franco H, *et al.* II. The Research Ethics Involving Vulnerable Groups. *Rev Investig Clínica* 2019; **71**: 1932.
- 136 Derrick Bryson Taylor. George Floyd Protests: A Timeline At least six people have been killed in violence connected to the protests that started after Mr. Floyd died in police custody. 2021; published online Nov 5. <https://www.nytimes.com/article/george-floyd-protests-timeline.html>. (accessed July 22, 2022)
- 137 Williams DR, Lawrence JA, Davis BA. Racism and Health: Evidence and Needed Research. *Annu Rev Public Health* 2019; **40**: 105–25.

Study information sheet

Study title: Application of a point-of-care circulating cathodic antigen (POC-CCA) assay for the diagnosis and follow-up of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection in migrants from sub-Saharan Africa

Principal study centres:

- **Saarland:** Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- **Berlin:** Charité Universitätsmedizin & Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlin

Principal Investigators: Sören L. Becker and Christoph Weber

Sponsor:

- Bundesministerium für Bildung und Forschung; Berlin
- Saarländisches Landesministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie; Saarbrücken

Introduction and purpose of this study

We are a group of researchers interested in improved health of migrants from Africa who live in Germany. In this study, we would like to obtain information on the presence of schistosomiasis in African migrants. Schistosomiasis is a worm infection that can cause diarrhoea, stomach ache, digestive problems, bloody urine and can lead to severe long-term problems with your liver and/or your bladder. This disease is very common in many countries of sub-Saharan Africa and infection occurs through contact with freshwater (e.g. bathing in lakes or rivers). As it is difficult to diagnose this infection and individuals may be infected without showing any symptoms for prolonged periods, there is a need for improved diagnostic techniques to find out whether someone is infected or not. In this study, we want to evaluate promising new diagnostic tests to detect schistosomiasis. Infected individuals with schistosomiasis can safely be treated with tablets and this will prevent severe long-term consequences such as bladder cancer. Hence, we kindly invite you to participate in this study. Your participation is voluntary and you have the right to freely withdraw from participation in the study at any time.

Study procedures

If you volunteer to participate in this study, a medical doctor will examine you. He or she will ask you some questions about your health. In addition, you will be asked to provide one stool and one urine sample and a blood sample (approximately 10 ml) will be taken. We will then perform several diagnostic tests on your biological specimens to determine whether you are infected with schistosomiasis.

You will be informed about your test results. If the worm is detected, you will be offered free treatment with praziquantel tablets, the treatment of choice for schistosomiasis. In such case, we will invite you again after 2-3 weeks to test whether the infection has been entirely cured or not.

What are your rights and potential benefits of participation in this study?

Your decision to participate in the study is entirely voluntarily and you have the right to freely withdraw at any stage of the study without explanation. This study will inform you if you are infected with schistosomiasis and it will allow us to evaluate new diagnostic tests for this disease. We hope that the study results will help medical doctors all over the world to better diagnose and treat schistosomiasis. All diagnostic tests being carried out within the study are free of charge and treatment with praziquantel tablets (if you are found to be infected with schistosomiasis) is also offered to you at no cost.

What are the potential risks of your study participation?

Your participation in this study bears no significant health threats. The provision of stool and urine samples does not pose any risks. Venous punctures to obtain a blood sample may sometimes be painful and are associated with a very small risk of haematoma, infection and damage of a peripheral nerve. Praziquantel is the most efficacious treatment against schistosomiasis and has a very low rate of side effects, which are not severe in most cases (e.g. slight headache).

Are there any costs or payments related your study participation?

You will not be paid to take part in the study. All diagnostic procedures and treatment for schistosomiasis foreseen in the study protocol will be provided to you free of charge.

What do we expect from you?

If you accept to participate in this study, we will expect you to provide a blood, urine and stool sample, to answer the study doctor's questions and to undergo a physical examination. If you are tested positive for schistosomiasis, we would like to offer you free treatment and will invite you for a second visit several weeks after treatment.

How will confidentiality be respected?

We will not share any of your personal information outside of the study team. Your name will neither be mentioned on any sample nor on the data collected during the study. If the results of this study are published in a scientific journal, your name will not appear in the publication. All members of the research team guarantee to protect the confidentiality of your personal information.

Informed consent form

Study title: Application of a point-of-care circulating cathodic antigen (POC-CCA) assay for the diagnosis and follow-up of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection in migrants from sub-Saharan Africa

Principal study centres:

- **Saarland:** Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- **Berlin:** Charité Universitätsmedizin & Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlin

Principal Investigators: Sören L. Becker and Christoph Weber

Sponsor:

- Bundesministerium für Bildung und Forschung; Berlin
- Saarländisches Landesministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie; Saarbrücken

I have read the patient information sheet, or it has been read to me, and I have understood the purpose of the study, the procedure to be conducted, and the risks and benefits related to my participation. I know that I have to inform the study doctor of any new medical event occurring during my participation in the study, and I know that some of the samples that will be collected will be sent to other hospital centres for analyses, but my personal data (samples and particulars) will be anonymised. I have had the opportunity to ask questions and all have been answered to my satisfaction. I consent voluntarily to participate in this study, but I also know that I can withdraw freely anytime without prior notice and without affecting the medical care I will receive at the medical institution.

Print Name of Participant: _____

Signature of Participant: _____

Date: _____

Day/month/year

- I agree that part of my samples get stored for future research on infectious diseases.
- I don't agree that part of my samples get stored.

Case Report Form

Date of collection: |__| |__| 2017 (DD | MM | 2017)

Inclusion criteria are fulfilled:

- Participant is
- ≥ 18 years
 - migrated from Subsaharan Africa
 - ≤ 3 years in Germany
 - signed the Informed consent
-

Part A: Questionnaire

(Participant part)

1. Demographic data

1.1 Date of birth: |__| |__| |__| |__| (MM | YYYY)

1.2 Age: |__| |__| years

- 1.3 Gender:
- male
 - female, declared no pregnancy

- 1.4 Education:
- No school
 - Primary school
 - Secondary school/ high school
 - University degree

1.5 Country of birth: _____

1.6 Country before migration: (Underline or circle the country)

Angola	Côte d'Ivoire	Malawi	Sierra Leone
Benin	Djibouti	Mali	Somalia
Botswana	Equatorial Guinea	Mauritania	South Africa
Burkina Faso	Eritrea	Mauritius	Sudan
Burundi	Ethiopia	Mozambique	South Sudan
Cameroon	Gabon	Namibia	Swaziland
Cape Verde	The Gambia	Niger	Tanzania
Central African Republic	Ghana	Nigeria	Togo
Chad	Guinea	Réunion	Uganda
Comoros	Guinea-Bissau	Rwanda	Western Sahara
Congo (Brazzaville)	Kenya	Sao Tome and Principe	Zambia
Congo (Democratic Republic)	Lesotho	Senegal	Zimbabwe
	Liberia	Seychelles	
	Madagascar		

1.7. Migration route within Africa:

From

- 1) _____ to 2) _____ to
 3) _____ to 4) _____ to
 5) _____ to 6) _____

1.8 Any freshwater contact to rivers, lakes or other natural water area:

- swimming or fishing in freshwater ingestion of freshwater
 walking in freshwater boating or kanueing
 washing dishes or laundry in freshwater

2.0 Signs and symptoms

Have you recognised the following signs and symptoms in the last six month:

- | | | |
|---|---|--|
| Gastrointestinal | Urogenital: | Skin: |
| <input type="checkbox"/> Bloody stool/dysentery | <input type="checkbox"/> Haematuria (bloody Urin) | <input type="checkbox"/> Skin rash with fever |
| <input type="checkbox"/> Diarrhea | <input type="checkbox"/> Urinary tract infection | <input type="checkbox"/> Jaundice (yellow skin/eyes) |
| <input type="checkbox"/> Intestinal cramps | <input type="checkbox"/> Dysuria | |
| <input type="checkbox"/> Weight loss | <input type="checkbox"/> Scrotal swelling | |

Part B: POC-CCA / Treatment / U-Stix**(Physician part)**Picture taken and sent

POC-CCA result:

<input type="checkbox"/>	strongly positive	(3 +)
<input type="checkbox"/>	positive	(2 +)
<input type="checkbox"/>	weakly pos/borderline	(1 +)
<input type="checkbox"/>	negative	(0)

Praziquantelgabe: no, yes: |__| |__| |__| mg (40mg/kg/KG OD)

Weight of Patient: |__| |__| |__| kg

Urin-Stix: *Appearance* : red cloudy clear

Haematuria : no yes 3+ 2+ 1+

Proteinuria: no yes 3+ 2+ 1+

Part C: Follow Up**(Physician part)**

Date of collection: |__| |__| |__| 2017 (DD | MM | 2017)

Days after treatment: |__| |__| days

Picture taken and sent

POC-CCA result:

<input type="checkbox"/>	strongly positive	(3 +)
<input type="checkbox"/>	positive	(2 +)
<input type="checkbox"/>	weakly pos/borderline	(1 +)
<input type="checkbox"/>	negative	(0)



Ärztchammer des Saarlandes · Postfach 10 02 82 · 66002 Saarbrücken
Ethik-Kommission

Ethik-Kommission

Geschäftsstelle

Faktorenstraße 4
66111 Saarbrücken

Telefon Durchwahl (06 81) 40 03 - 216, -218
Telefax (06 81) 40 03 - 394

E-Mail: ethikkommission@eeksaar.de
Internet: www.aerztekammer-saarland.de

Kernarbeitszeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und
13.30 bis 15.15 Uhr, Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Herrn
Dr. med. Dr. phil. Sören Becker
Institut für Medizinischen
Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg

Unser Zeichen:
Ha 39/17

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:
20. März 2017

Einsatz des zirkulierenden Kationen-Antigen-Schnelltestverfahrens zur Diagnostik und Therapiekontrolle einer Infektion mit Schistosoma mansoni und/oder Schistosoma haematobium bei Migranten aus dem subsaharischen Afrika

Unsere Kenn-Nr. 39/17 (Bitte stets angeben!)

Sehr geehrter Herr Kollege Becker!

Die Ethik-Kommission hat sich in ihrer Sitzung am 13. März 2017 mit dem Antrag vom 06.02.2017, auf
Prüfung des o.a. Forschungsvorhabens befasst und kam dabei zu folgendem Beschluss:

**Unter Bezugnahme auf § 2 des Statuts der Ethik-Kommission
bei der Ärztekammer des Saarlandes bestehen gegen die
Durchführung des beabsichtigten Forschungsvorhabens
keine Bedenken.**

Die Kommission bittet jedoch um Beachtung folgender Hinweise:

- 2.5.4. das Ausschlußkriterium Minderjährige ist 2.5.3. zufolge unzutreffend.
- Aus dem Protokoll sollte eindeutig hervorgehen, daß als Referenzmethode zur Validierung des neuen Tests bei jedem Probanden eine PCR aus dem Blut herangezogen werden soll.
- Die Kommission weist darauf hin, daß vor Einschluß der Probanden in Berlin ein Zweitvotum der zuständigen Ethikkommission erforderlich ist.
- Informed consent form
 - „my personal data will be anonymized“: recte: pseudonymized
 - Die Option der Einwilligung von Eltern Minderjähriger ist hinzuzufügen.

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine
Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten
Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige
ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

-1-

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der 12. Novelle
AMG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte gem. § 22 des Medizinproduktegesetzes sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung
und nach § 28g der Röntgenverordnung registriert.

Commerzbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 53 89 200
BLZ 590 400 00

Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken
Kto.-Nr. 0 001 926 209
BLZ 590 906 28

Postbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 95 15 666
BLZ 590 100 00

Bank 1 Saar Saarbrücken
Kto.-Nr. 157 5007
BLZ 591 900 00

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antragsnummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist.

Wir wünschen Ihnen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären Ihnen zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. G. Rettig-Stürmer
Vorsitzender

Mitglieder der Ethik-Kommission

Vorsitzender:	Prof. Dr. med. G. Rettig-Stürmer	Internist/Kardiologe/Intensivmedizin
Stellv. Vorsitzender:	Prof. Dr. med. W. Hoffmann	Pädiater
Mitglieder:	Prof. Dr. med. U. Grundmann	Anästhesist
	Prof. Dr. med. P. Schmidt	Rechtsmediziner
	Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. W. Schmidt	Gynäkologe u. Geburtshelfer
	Dr. med. U. Kiefaber	Allgemeinarzt/Psychotherapie
	Just-Rat Prof. Dr. jur. E. Müller	Jurist, zum Richteramt befähigt
	Prof. Dr. rer. nat. U. Feldmann	Med. Biometrie + Informatik, Epidemiologie
	Iris Schneider, MScN	Pflegewissenschaftlerin, Universität Trier
	Prof. Dr. med. V. Flockerzi	Pharmakologe
	Prof. Dr. med. G. Fröhlig	Internist/Kardiologe
	Prof. Dr. med. Wolfram Henn	Humangenetiker (abwesend)
	Dr. theol. Sigrun Welke-Holtmann	Theologin (abwesend)
	Dr. med. M. Jakob	Leiter der Geschäftsstelle