

Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis (Bilharziose)

Überarbeite Version Juli 2013

Verantwortliche Institution

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

Ziele und Kontext

Die Maßnahmen zur Herbeiführung des Konsenses sind am Ende aufgeführt.

Es ist Anliegen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) (externer Link: www.dtg.org), mit dieser Leitlinie dem (Fach-) Arzt bei seinen therapeutischen Entscheidungen eine konkrete Hilfestellung zu geben. Diese Leitlinie ist gedacht für Ärzte, die Patienten mit Schistosomiasis betreuen. Bei Problemen sollte grundsätzlich nicht gezögert werden, Kontakt mit einem Tropenmediziner oder mit einer tropenmedizinischen Einrichtung (externer Link: www.dtg.org/institut.html) aufzunehmen oder den Patienten umgehend dorthin zu überweisen.

Im Abschnitt „Diagnostik“ werden im Wesentlichen Fragen, die für therapeutische Entscheidungen wichtig sind, berücksichtigt. Im Abschnitt „Therapie“ werden die Empfehlungen zur Behandlung eines Patienten mit diagnostizierter Bilharziose dargelegt.

Diagnostik

1. Wann sollte eine Schistosomiasis-Diagnostik veranlasst werden?

Empfehlung: Bei zurückliegendem Aufenthalt in einem Schistosomiasis-Endemiegebiet und nachfolgenden Symptomen / Befunden sollte eine Diagnostik durchgeführt werden

Die wesentlichen Endemiegebiete liegen in folgenden Regionen: gesamtes Afrika, östliches Brasilien, Venezuela, Yemen, Oman, Irak, Syrien, China, Laos, Kambodscha, Philippinen, Sulawesi (Länderkarten finden sich unter www.who.int/schistosomiasis/epidemiology/global_atlas_maps/en/index.html)

Aufenthalt liegt weniger als 3 Monate zurück:

Unspezifische Symptome / Befunde:

- unklare Eosinophilie
- oder neu aufgetretene Urtikaria, Ödeme
- oder Fieber, Myalgien, Arthralgien
- oder pulmonale Symptome, Husten
- oder ZNS-Symptome

Erläuterung:

Katayamasyndrom (Frühphase der Erkrankung): Aufenthalt im Endemiegebiet liegt nicht länger als 3 Monate zurück: Systemische fieberhafte Erkrankung mit Immunkomplexbildung durch die im Körper heranreifenden Schistosomen. Häufig assoziierte Symptome sind: Urtikaria, Hepatomegalie, Splenomegalie, Ödeme, Diarrhoe, pulmonale Symptome, evtl. auch ZNS-Symptome, Anorexie mit Gewichtsverlust.

Aufenthalt liegt länger als 3 Monate zurück:**Unspezifische Symptome / Befunde:**

- unklare Eosinophilie
- unklares Erschöpfungssyndrom
- unklare mikrozytäre Anämie

Gastrointestinale Symptome / Befunde:

- chronische (evtl. auch blutige) Diarrhoe
- rezidivierende abdominale Beschwerden
- Kolitis nach Ausschluss anderer Ursache
- Kolonpolypen
- chronische Lebererkrankung unklarer Ätiologie
- portale oder netzförmige Leberfibrose
- portale Hypertension unklarer Ätiologie
- Splenomegalie unklarer Ätiologie
- Sonographische Anzeichen einer klinisch unauffälligen chronischen Cholezystitis

Urogenitale Symptome / Befunde:

- Hämaturie, Hämospemie
- Dysurie
- Plattenepithelkarzinom der Blase
- Harnleiterstenose
- Hydronephrose
- Zystitis, Urethritis, Salpingitis, Prostatitis, Epididymitis
- Hydrozele
- unklare Skrotalschwellung
- Papillome und polypoide Veränderungen von Blase, Vulva, Vagina oder Zervix
- Sterilität

Kardio-pulmonale Symptome:

- Lungenfibrose unklarer Ätiologie
- Cor pulmonale unklarer Ätiologie
- pulmonale Vaskulitis unklarer Ätiologie

Neurologische Symptome / Befunde:

- Myelitis bzw. Paraparese
- Radikulopathie
- Meningoenzephalitis unklarer Ursache
- Hemiplegie
- Lokalisierte Raumforderungen im ZNS oder erhöhter Hirndruck, wenn keine andere Genese nachweisbar ist

Beschwerdefreie Tropenrückkehrer (Screening)

Empfehlung: bei diesen Personen sollte eine Screening-Untersuchung durchgeführt werden:

- Alle Personen, die in Schistosomiasis-Gebieten Süßwasserkontakt gehabt haben, oder wenn bei Mitreisenden eine Schistosomiasis nachgewiesen wurde, sollten getestet werden.
- Personen, die sich längere Zeit in Schistosomiasis-Gebieten aufgehalten haben (z.B. bei Arbeitsaufenthalten) sollten auch dann gescreent werden, wenn ein Süßwasserkontakt nicht Erinnerungswürdig ist.
- Die Screening-Untersuchung sollte mindestens drei Monate nach letzter möglicher Exposition erfolgen.

2. Wer kann Diagnostik durchführen

Grundsätzlich kann jeder Arzt die unten genannten parasitologischen oder immunologischen Untersuchungen veranlassen.

3. Notwendige Basisdiagnostik

Methoden

Zur Verfügung stehen:

- Serologische Untersuchungen auf spezifische Antikörper (für die Serologie wird in den meisten Fachlaboratorien *S. mansoni*-Antigen eingesetzt, das i.R. durch Kreuzreaktion auch Infektionen mit allen anderen humanpathogenen Schistosomen-spezies anzeigt)
- parasitologische Ei-Nachweise aus Urin (*S. haematobium*) oder Stuhl (*S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*) oder aus Gewebeproben
- PCR-Methoden

Bei Screening-Untersuchungen ist die serologische Untersuchung ausreichend, es sollten hierbei aber immer zwei unterschiedliche serologische Tests zum Einsatz kommen.

Bei symptomatischen Patienten sollten eine serologische Untersuchung und parasitologische Untersuchungen auf Schistosomen-Eier in Stuhl bzw. Urin erfolgen (Urin bei Herkunft aus *S. haematobium*-Endemiegebieten, Stuhl bei Herkunft aus *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*-Endemiegebieten).

Der Ei-Nachweis in invasiv gewonnenen Gewebeproben (z.B. Blasenschleimhaut, Rektumschleimhaut, Leberbiopsie) ist nur in seltenen Ausnahmefällen erforderlich.

Erläuterungen zu den Untersuchungsmethoden

Serologie (Nachweis spezifischer Antikörper):

Einsendung von ca. 2 ml Serum an ein in der Schistosomiasis-Immundiagnostik ausgewiesenes Laboratorium*

Ei-Nachweis im Stuhl:

Einsendung von drei konsekutiven Stuhlproben in Konservierungsflüssigkeit an ein für den mikroskopischen Ei-Nachweis ausgewiesenes Labor*

Ei-Nachweis im Urin:

Möglichst schnelle Einsendung von drei konsekutiven Sammelurinen (Gesamturin zwischen 10.00 und 14.00 Uhr) an ein für den mikroskopischen Ei-Nachweis ausgewiesenes Labor*

- * Man sollte sich bei seinem Labor erkundigen, ob dieses an externen Qualitätskontrollen (Ringversuchen) zur Schistosomiasis-Immundiagnostik bzw. zur parasitologischen Stuhldiagnostik teilnimmt und ggf. auch die Ergebnisse der Ringversuche anfordern

Erläuterung zur Beurteilung der Testergebnisse

Serologie negativ:

Patient asymptomatisch (Screening-Untersuchung): Schistosomiasis mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen. Liegt die letzte Exposition kürzer als drei Monate zurück, ist eine Wiederholung empfehlenswert.

Serologie positiv, Ei-Nachweis aus Urin/Stuhl positiv:

Schistosomiasis nachgewiesen, weiteres Vorgehen s.u.

Serologie negativ, Ei-Nachweis aus Urin/Stuhl positiv:

Schistosomiasis nachgewiesen, weiteres Vorgehen s.u.

Serologie negativ und parasitologische Ei-Nachweise negativ:

Patient symptomatisch:

- Eosinophilie und evtl. Allgemeinsymptome, Aufenthalt im Endemiegebiet in den letzten drei Monaten: Verdacht auf Katayamasyndrom: evtl. PCR aus Serum, Wiederholung der Diagnostik

- gastrointestinale oder urogenitale Symptomatik (s.o.), Reiserückkehrer: Schistosomiasis ausreichend sicher ausgeschlossen
- gastrointestinale oder urogenitale Symptomatik (s.o.), Patient stammt aus Endemiegebiet: es kann ein Spätstadium einer Bilharziose vorliegen mit negativem Direktnachweis und Seronegativität: Biopsie anstreben, Rücksprache mit Tropenmediziner

Serologie positiv, Ei-Nachweis aus Urin/Stuhl negativ:

Immunologische Kreuzreaktionen mit anderen Helminthen (insbesondere Trematoden) bedenken und daher zusätzlich Fasciola hepatica-Serologie veranlassen (evtl. nach Rücksprache mit einem Tropenmediziner)

Liegt kein Anhalt für eine Kreuzreaktion vor:

- evtl. Stuhl- und Urinuntersuchungen auf Schistosomen-Eier wiederholen
- Therapie mit Praziquantel durchführen
- evtl. mit Tropenmediziner abklären, ob Gewinnung von Gewebeproben zum Ei-Nachweis zu empfehlen

Erläuterung: Der parasitologische Ei-Nachweis aus Urin/Stuhl sollte grundsätzlich angestrebt werden, um anhand der Morphologie der Eier zu einer Spezies-Differenzierung zu gelangen und Mischinfektionen zu erfassen.

4. Notwendige weitere Diagnostik bei vermuteter (positive Serologie) bzw. nachgewiesener (Nachweis von Eiern) Schistosomiasis

Bei vermuteter oder nachgewiesener Schistosomiasis muss das Vorliegen und ggf. das Ausmaß einer Organschädigung abgeklärt werden:

bei Ei-Nachweis von *S. haematobium*

Zeitpunkt der Infektion liegt weniger als 1 Jahr zurück:

- Urinstatus (Combur Stix und Sediment)
- drei konsekutive Stuhluntersuchungen auf *S. mansoni* zum Ausschluss von Mischinfektionen
- Sonographie des Urogenitaltraktes und des Abdomen

Zeitpunkt der Infektion liegt wahrscheinlich mehr als 1 Jahr zurück:

- Urinstatus
- drei konsekutive Stuhluntersuchungen auf *S. mansoni* zum Ausschluss von Mischinfektionen
- Labordiagnostik: Kreatinin (oder Cystatin C)
- Bei Symptomatik einer Prostatitis: PSA
- Bei Frauen: gynäkologische Untersuchung (*zum Ausschluss einer Genitalbilharziose mit unspezifischen Ulzerationen und papillomatösen Wucherungen der Genitalschleimhaut im Bereich der Vulva und Vagina*)
- Sonographie des Urogenitaltraktes und des Abdomen, bei Auffälligkeiten ggf. zu ergänzen durch:
 - o urologische Untersuchung zum Ausschluss eines Blasenkarzinoms
 - o mikrobiologische Untersuchungen zum Ausschluss einer urogenitalen Tbc

bei Ei-Nachweis von *S. mansoni*-, *S. intercalatum*, *S. mekongi*- oder *S. japonicum*

Zeitpunkt der Infektion liegt weniger als 1 Jahr zurück:

- drei konsekutive Urinuntersuchungen auf *S. haematobium* zum Ausschluss von Doppelinfektionen (bei entsprechender geographischer Anamnese)

Zeitpunkt der Infektion liegt wahrscheinlich mehr als 1 Jahr zurück:

- Labordiagnostik: GOT, GPT, γ GT, AP, Albumin, INR
- Abdomensonographie

- drei konsekutive Urinuntersuchungen auf *S. haematobium* zum Ausschluss von Doppelinfektionen (bei entsprechender geographischer Anamnese)

Bei Herkunft des Patienten / der Patientin aus Endemiegebiet zusätzlich:

- Koloskopie
- Hepatitis B, und C-Serologie

Erläuterung zur Sonographie

Die bei der Bilharziose auftretenden sonographischen Veränderungen umfassen unspezifische Veränderungen (unspezifische Hepatosplenomegalie, vergrößerte perihiläre Lymphknoten) insbesondere in der Frühphase der Infektion.

Oberflächliche Blasenschleimhautveränderungen sind sonographisch nicht erfassbar. Bei Blasenwandverdickungen, -massen und -polypen ist eine urologische Abklärung zum Ausschluss eines Blasenkarzinoms erforderlich. Weitere unspezifische Veränderungen des Urogenitaltraktes umfassen Aufstau der oberen Harnwege, selten Hydrozele, echogene Herde in Prostata, Testes oder weiblichen Genitalorganen, Adnexmassen, Uterusvergrößerungen.

Eine fortgeschrittene Darmbeteiligung kann sonographisch als Darmwandverdickung oder (hydro-)sonographisch als Darmpolypen imponieren.

Eine fortgeschrittene hepatolienale Organ-Beteiligung zeigt sich durch eine typische echogene Verdickung der Portalwand, die sich flächenhaft ins Parenchym bis hin zur Leberkapsel ausbreiten können (Symmers´sche Leberfibrose). Bei asiatischer hepatolienaler Bilharziose kann eher ein netzwerkartiges Bild auftreten, bei dem sich echogene Septen maschendrahtartig über das gesamte Leberparenchym unabhängig von den Portalgefäßen ausbreiten. Bei der portalen Hypertension bei der Bilharziose besteht ein erhöhter Strömungswiderstand in der Leberstrombahn bedingt durch die Fibrose - die Splenomegalie (Hypersplenismus) ist eine Folge. Aszites tritt bei einer hepatolienalen Bilharziose vor allem

dann auf, wenn konkomitierend eine chronische Hepatitis und/oder eine nutritiv-toxische Leberzirrhose vorliegt. Eine bilharziosebedingte Gallenblasenwandveränderung imponiert durch eine Wandverdickung ohne sonographische Hinweise auf eine Cholezystitis: das sonographische Murphymanöver ist negativ, Gallensteine sind selten. Die postprandiale Kontraktilität der Gallenblase ist oft reduziert.

Klinische Hinweise auf ZNS-Beteiligung

Bei Verdacht auf Neuroschistosomiasis sollte ein MRT durchgeführt werden.

Eine Lumbalpunktion ist nur erforderlich, wenn andere Differenzialdiagnosen in Frage kommen - es sollte Kontakt mit einem Tropenmediziner aufgenommen werden.

Erläuterung zur Neuroschistosomiasis:

Symptome sind epileptische Krampfanfälle, seltener fokale motorische oder sensible Ausfälle, Hirnnervenstörungen oder Hirndruckzeichen. Bei S. mansoni und S. haematobium manifestiert sich eine ZNS-Beteiligung meist als transverse Myelitis. In der Bildgebung finden sich hyperdense Läsionen mit umgebenden Ödem mit variabler Kontrastmittelaufnahme. Nach Gabe von Gadolinium-DTPA findet man kleinknotige ("silt-like") Anreicherungen kortikal und subkortikal. Bei spinaler Schistosomiasis findet man ein Ödem und intramedulläre Granulome.

Klinische Hinweise auf pulmonale Beteiligung

Bei pulmonaler Symptomatik (rasche Ermüdbarkeit, Palpitationen und zunehmende Dyspnoe) sollte ein Cor pulmonale ausgeschlossen werden, die Echokardiographie ermöglicht die nichtinvasive Diagnose der pulmonalen Hypertonie mit hoher Spezifität, ggf ist ein Rechtsherzkatheter erforderlich.

5. Andere in Einzelfällen nützliche Diagnostik

Schistosomen PCR aus EDTA-Blut

- Diese weist freigesetzte DNA aus Würmern und Eiern im Blut nach. Die PCR sollte insbesondere bei Verdacht auf Katayama-Syndrom eingesetzt werden, da die parasitologischen Stuhl-/Urin-Untersuchungen und auch die serologischen Untersuchungen noch negativ ausfallen können.
- Darüber hinaus kann die PCR eine Hilfestellung bieten bei Patienten mit positiver Serologie und negativen Ei-Nachweis.

Ei-Nachweis in Biopsien

Kann erwogen werden bei begründetem Verdacht auf Vorliegen einer Schistosomiasis (positive Serologie, negativer Ei-Nachweis in Stuhl bzw. Urin). Eventuelle Risiken der bioptischen Eingriffe (Rekto-, Sigmoido-, Koloskopie, Zystoskopie, Kolposkopie, in besonderen Fällen Leberbiopsie) sind abzuwägen, da das günstige Nebenwirkungsprofil von Praziquantel auch eine Therapie bei nicht parasitologisch gesicherter Schistosomiasis gestattet.

Ei-Nachweis im Ejakulat bzw. in Zervixabstrich

Bei Verdacht auf eine Schistosomiasis im Genitaltrakt, z.B. bei unklarer Hämospemie, kann ein Ei-Nachweis im Ejakulat bzw. im Zervixschleim (weniger sensitiv als Zervix-Biopsie) versucht werden.

6. Überflüssige Diagnostik

- Zystoskopie (Ausnahme: Verdacht auf Blasenkarzinom)
- i.v. Pyelogramm (zu hohe Strahlenbelastung (4mSv) bei geringer Aussagekraft)
- Bestimmungen von Fibrosemarkern im Serum (Die Wertigkeit der Marker ist bei der Schistosomiasis nicht evaluiert. Der klinische Verlauf nach Therapie ist mit anderen Formen der Leberzirrhose nicht vergleichbar.)
- IgE

Therapie

1. Einordnung in Therapiegruppe

- Infektionen mit Ei-Nachweis von *S. haematobium* oder *S. mansoni***
- Infektionen mit Ei-Nachweis von *S. intercalatum*, *S. mekongi* oder *japonicum***
- Vermutete Schistosomiasis mit positiver Serologie ohne Ei-Nachweis**
- Katayamasyndrom**

2. Notwendige Therapie

Für alle Formen der Schistosomiasis bzw. für alle Therapiegruppen steht nur Praziquantel (Biltricide[®], Cesol[®], Cysticide[®]) als einziges Medikament zur Verfügung. Die Dosierung ist unterschiedlich bei den verschiedenen Schistosomen-Arten. Anders als in der derzeitigen Fachinformation von Biltricide[®] und in den Empfehlungen der WHO für die Schistosomiasis-Therapie in Endemiegebieten angegeben, wird in dieser Leitlinie eine Behandlungsdauer von drei Tagen statt von einem Tag bevorzugt (Begründung s. Verfahren der Konsensbildung). Beim Katayama-Syndrom ist zu beachten, dass Praziquantel schlecht

auf die hier vorkommenden, noch nicht ausgereiften Würmer (*Schistosomula*) wirkt und dass Nebenwirkungen auftreten können.

Katayama-Syndrom

Der Patient sollte grundsätzlich in eine tropenmedizinische Einrichtung verlegt werden. Die Therapie ist symptomatisch, bei neurologischen Symptomen sollen Kortikosteroide gegeben werden.

Drei Monate nach vermutetem Infektionszeitpunkt sollte dann eine parasitologische und serologische Untersuchung erfolgen wie oben angegeben, danach Einordnung in eine der genannten Therapiegruppen.

Erläuterung: Praziquantel wirkt nur unzureichend auf juvenile Schistosomen. Zusätzlich gibt es Anhalt dafür, dass eine Therapie in diesem Stadium zu einer Verschlechterung des Zustandes der Patienten führen kann.

Therapie der *S. haematobium* oder *S. mansoni*-Infektion (und der Doppelinfektion)

Praziquantel: 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 3 Tage

Therapie der *S. intercalatum*, *S. mekongi* oder *japonicum*-Infektion

Praziquantel: 60 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 3 Tage

Die Tagesdosis sollte in 2 Dosen im Abstand von 4-6 Stunden gegeben werden.

Therapie der vermuteten Schistosomiasis ohne Ei-Nachweis

Wenn die Infektion nicht in Ost- oder Südostasien erworben wurde, ist davon auszugehen, dass wahrscheinlich eine *S. haematobium*- oder *S. mansoni*-Infektion vorliegt, daher

Behandlung mit:

Praziquantel: 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 3 Tage

Angaben zum Praziquantel

Nebenwirkungen:

meist gering: Schwindel, Benommenheit, Fieber, gastrointestinale Beschwerden;
selten urtikarielle Hautreaktionen

Kontraindikationen:

keine, bei schweren Leberfunktionsstörungen Behandlung nur über 1 Tag

Interaktionen:

gleichzeitige Gabe von Cimetidin kann Plasma-Konzentrationen erhöhen
gleichzeitige Gabe von Chloroquin kann Bioverfügbarkeit herabsetzen

Besonderheiten:

bei Auftreten von ausgeprägten neurologischen Komplikationen muss an das Vorliegen einer Neurobilharziose oder zerebralen Zystizerkose gedacht werden.

3. Verlaufskontrollen

Bei parasitologischen Kontrolluntersuchungen ist zu berücksichtigen, dass avitale (abgestorbene) Eier langfristig im Gewebe verbleiben und auch noch über einen längeren Zeitraum über Stuhl und/oder Urin ausgeschieden werden können. Die Beurteilung der Vitalität der Eier ist daher bedeutsam. Eier sterben innerhalb von 3 Monaten nach ihrer Ablage ab. Der Nachweis vitaler Eier zu einem späteren Zeitpunkt beweist daher ein Therapieversagen oder eine Reinfektion.

Infektionen mit Ei-Nachweis von *S. haematobium*

nach 6, 12 und 24 Monaten:

- Urinstatus
- dreimal Sammelurin auf Schistosomen-Eier
- Kontrolle pathologischer Vorbefunde in den bildgebenden Verfahren

nach 12 und 24 Monaten:

- Serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper (möglichst im selben Labor, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können)

Interpretation:

- Bei fehlendem Ei-Nachweis bei den 3 Folgeuntersuchungen und bei abfallenden oder negativen Antikörpern nach 12 und 24 Monaten kann die Schistosomiasis als parasitologisch geheilt angesehen werden
- Bei fehlendem Ei-Nachweis und bei gleich hohen oder angestiegenen Antikörpertitern nach 12 bzw. 24 Monaten: Infektion nicht sicher ausgeheilt, Wiederholung der Therapie
- Bei weiterem Ei-Nachweis nach 6 bzw. 12 bzw. 24 Monaten: Infektion nicht ausgeheilt, Wiederholung der Therapie, erneute Untersuchung auf eventuelle Organbeteiligung

Je nach Ausmaß der Organkomplikationen vor Therapie müssen evtl. weitere Untersuchungen erfolgen, um den Verlauf der Organkomplikationen zu erfassen (Rücksprache mit Tropenmediziner)

Infektionen mit Ei-Nachweis von *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. intercalatum*, oder *S. mekongi*

nach 6, 12 und 24 Monaten:

- dreimalige Stuhluntersuchung auf Schistosomen-Eier
- Kontrolle pathologischer Vorbefunde in den bildgebenden Verfahren

nach 12 und 24 Monaten:

- Serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper (möglichst im selben Labor, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können)

Interpretation:

- Bei fehlendem Ei-Nachweis bei den 3 Folgeuntersuchungen und bei abfallenden oder negativen Antikörpern nach 12 und 24 Monaten kann die Schistosomiasis als parasitologisch geheilt angesehen werden
- Bei fehlendem Ei-Nachweis und bei gleich hohen oder angestiegenen Antikörpertitern nach 12 bzw. 24 Monaten: Infektion nicht sicher ausgeheilt, Wiederholung der Therapie
- Bei weiterem Ei-Nachweis nach 6 bzw. 12 bzw. 24 Monaten: Infektion nicht ausgeheilt, Wiederholung der Therapie, erneute Untersuchung auf eventuelle Organbeteiligung

Je nach Ausmaß der Organkomplikationen vor Therapie müssen evtl. weitere Untersuchungen erfolgen, um den Verlauf der Organkomplikationen zu erfassen (Rücksprache mit Tropenmediziner)

Vermutete Infektion mit positiver Serologie ohne Ei-Nachweis

nach 12 und 24 Monaten:

- Serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper (möglichst im selben Labor, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können)
- dreimal Sammelurin auf Schistosomen-Eier
- dreimal Stuhl auf Schistosomen-Eier
- Kontrolle pathologischer Vorbefunde in den bildgebenden Verfahren

Interpretation:

- Bei weiter fehlendem Ei-Nachweis bei den Folgeuntersuchungen und bei abfallenden oder negativen Antikörpern nach 12 und 24 Monaten kann die Schistosomiasis als parasitologisch geheilt angesehen werden.
- Bei weiter fehlendem Ei-Nachweis und bei gleich hohen oder angestiegenen Antikörper-Titern nach 12 bzw. 24 Monaten: Infektion nicht sicher ausgeheilt, Wiederholung der Therapie
- Bei neuem Ei-Nachweis nach 12 bzw. 24 Monaten: Infektion nicht ausgeheilt, Wiederholung der Therapie, erneute Untersuchung auf eventuelle Organbeteiligung

4. Andere in Einzelfällen nützliche Therapie

Medikamentöse Therapieformen

Artemether:

Das zur Therapie der Malaria tropica eingesetzte Artemether weist ebenfalls eine Wirksamkeit gegen *S. mansoni* auf, sollte aber ausschließlich in Studien eingesetzt werden. Zu erwähnen ist seine Wirksamkeit gegen Schistosomula. Es stellt somit, in Kombination mit Kortikoiden, eine mögliche Therapieoption beim Katayama-Syndrom dar.

Kortikoide und Antikonvulsiva:

Bei zerebraler Schistosomiasis (Myeloradikulitis, Enzephalitis) sind Kortikoide, sowie ggf. auch Antikonvulsiva indiziert. Diese sollten mindestens zwei Monate gegeben werden. Auf die Möglichkeit iatrogenen Nebenwirkungen sollte geachtet werden, eine gleichzeitig bestehende Strongyloidiasis ausgeschlossen werden.

Interventionelle Therapieformen

Harnblasenkarzinom:

stadiengerechte, interdisziplinäre Therapie

Hepatosplenale Schistosomiasis:

Interventionelle Maßnahmen wie Bandligatur oder Sklerosierung von Ösophagusvarizen bei portaler Hypertension

Medikamentöse Senkung des portalen Druckes durch unselektive β -Blocker (z.B. Propranolol) erwägen

In therapierefraktären Fällen transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPS), Splenektomie, Shunt-Operationen erforderlich.

Organveränderungen des Urogenitaltraktes:

Ggf. operative Korrektur von Ureterstrikturen (Hydronephrose mit Gefahr für die Nierenfunktion) und vesikovaginalen Fisteln. Es ist zu berücksichtigen, dass auch relativ ausgeprägte Organveränderungen in den ersten sechs Monaten nach Therapie reversibel sind.

5. Stationäre vs. ambulante Therapie

Von Sonderfällen abgesehen (z.B. abweichende Medikamentenschemata, Katayamasyndrom, Neuro-Schistosomiasis) kann die Therapie grundsätzlich ambulant durchgeführt werden.

6. Besondere Patientengruppen

Besonderheiten bei Kindern:

Bei Kindern treten Nebenwirkungen unter Praziquantel-Behandlung häufiger auf.

Besonderheiten bei Frauen bzw. Schwangeren:

Bis heute konnten keine mutagenen, teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen des Praziquantels nachgewiesen, trotzdem sollte - nach Risikoabwägung - eine Behandlung erst nach Abschluss der Schwangerschaft erfolgen. Praziquantel ist in relevanten Konzentrationen in der Muttermilch nachweisbar, nach Praziquantel-Therapie sollte für 3 Tage nicht gestillt werden.

Bei Sterilität (z.B. bei Migrantinnen aus Endemiegebieten) sollte bedacht werden, dass die Bilharziose ursächlich beteiligt sein kann. Bei Kinderwunsch und vor Durchführung einer in-vitro-Fertilisierung sollte beachtet werden, dass die Bilharziose zum Tubenverschluss führen kann und somit zur extrauterinen Gravidität prädisponiert.

7. Überweisung an andere Fachärzte

Eine urologische Überweisung ist empfehlenswert bei:

- Nachweis von Veränderungen im Urogenitaltrakt bei der Sonographie
- Verdacht auf Blasenkarzinom
- bei Symptomen einer Genitalbilharziose: blutige Tingierung des Ejakulats, Schmerzen im Perineum oder Hoden, skrotalen Schwellungen

Eine gynäkologische Überweisung ist empfehlenswert bei:

- jedem Nachweis einer *S. haematobium*-Infektion (s.o.)

Verfahren der Konsensbildung

Ziele der Leitlinie, Adressaten (Anwenderzielgruppe)

Ziel der Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie von Patienten mit Schistosomiasis in Deutschland zu verbessern. Diese Patienten sollten nach Möglichkeit an eine tropenmedizinische Einrichtung überwiesen werden. Für Fälle, in denen dieses nicht ermöglicht werden kann, ist diese Leitlinie konzipiert, die Empfehlungen sind vorrangig für im allgemeinmedizinischen, internistischen, gynäkologischen oder urologischen Bereich niedergelassene Ärzten gedacht.

Die DTG ist sich dabei bewusst, dass derartige Leitlinien nicht allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Die Leitlinie ist deshalb als solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die selbständiges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitlinie wurde dem Vorstand der DTG vorgelegt und genehmigt.

Mitglieder des Arbeitsausschusses sind: G. Burchard (Hamburg), S. Ehrhardt (Baltimore, USA), M. Grobusch (Amsterdam), T. Junghanss (Heidelberg), T. Löscher (München), E. Reisinger (Rostock), J. Richter (Düsseldorf), A. Stich (Würzburg), H. Sudeck (Hamburg). Als externer Berater hat mitgewirkt D. Wichmann (Hamburg). Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung.

Offenlegung der Interessenkonflikte der Mitglieder des Arbeitsausschusses: Alle beteiligten Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren

Produkt in dieser Leitlinie eine Rolle spielen. Die Interessenkonflikte wurden anhand des aktuell gültigen Formblatts der AWMF dargelegt und liegen dem Koordinator vor. Eine tabellarische Zusammenfassung wird als Zusatzdokument publiziert.

Das Manuskript wurde vor Finalisierung der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur externen Begutachtung vorgelegt. Die erhaltenen Kommentare konnten weitestgehend berücksichtigt werden.

Methodisches Konzept

Entsprechend dem Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF ist die vorliegende Leitlinie als S1 einzustufen (Expertengruppe). Eine Höherstufung ist nicht möglich. Aus den unten genannten Gründen ist eine S3-Leitlinie mit den Elementen Evidenz-basierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse in der Tropenmedizin gegenwärtig nicht zu leisten.

Es wird darauf hingewiesen, dass eine systematische Evidenzrecherche in der Tropenmedizin problematisch ist. Zu den meisten Fragestellungen gibt es keine oder nur wenige gute, kontrollierte Studien (Beispiel: Senkung des Pfortaderdruckes mit β -Blockern bei hepatolienaler Schistosomiasis). Die meisten Studien sind in Entwicklungsländern durchgeführt worden und deshalb nicht auf Deutschland übertragbar. Viele parasitäre Erkrankungen werden relativ selten in Industrienationen importiert, sodass hier keine ausreichenden Fallzahlen zustande kommen. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der Evidenzstärke anzugeben. Auch die Publikationen der *Cochrane Collaboration* sind kaum hilfreich, da die Fragestellungen auf Entwicklungsländer zugeschnitten sind.

Internationale Leitlinien

International liegen nur wenige, unterschiedlich ausführliche Leitlinien in Industrienationen vor, hierbei handelt es sich ebenfalls um Expertenmeinungen:

- Bichler KH et al.: EAU guidelines for the management of urogenital schistosomiasis. Eur Urol. 2006;49(6):998-1003.
- Lambertucci JR et al.. Guidelines for the diagnosis and treatment of schistosomal myeloradiculopathy. Rev Soc Bras Med Trop. 2007 Sep-Oct;40(5):574-81.

Folgende Cochrane-Analysen wurden als zumindest teilweise relevant auch für diese Leitlinie betrachtet und wurden berücksichtigt:

- Danso-Appiah A, Utzinger J, Liu J, Olliaro P.: Drugs for treating urinary schistosomiasis. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD000053.
- Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, Sinclair D, Utzinger J. Drugs for treating Schistosoma mansoni infection. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:

Folgende Metaanalyse wurde ebenfalls berücksichtigt:

- Liu R, Dong HF, Guo Y, Zhao QP, Jiang MS. Efficacy of praziquantel and artemisinin derivatives for the treatment and prevention of human schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors. 2011 Oct 17;4:201

Methodik der Literaturrecherche und Bewertung der Literatur

Es erfolgte eine umfassende Literatursuche in Medline und im Cochrane-Register. Es gab keine Sprachbegrenzung. Es wurde kein Zeitraum für die Publikationen festgelegt (Praziquantel als zurzeit einziges Medikament ist seit 1980 verfügbar, Publikationen ab diesem Zeitpunkt wurden berücksichtigt).

Es werden nicht alle Studien mit Praziquantel aufgeführt, die in den Tropen durchgeführt wurden und in denen nur parasitologische Heilungsraten mittels einmaliger parasitologischer Untersuchung definiert wurden.

Grundlage der Empfehlungen

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einer Schistosomiasis werden im Folgenden kurz begründet, insbesondere solche Empfehlungen, die kontrovers sein könnten.

Parasitologische und serologische Diagnostik

Hinsichtlich der klinischen Symptomatik einer Schistosomiasis wird auf die Lehrbücher verwiesen (Richter 2010, Gryseels 2012).

Die parasitologischen Verfahren zum Ei-Nachweis und die serologischen Verfahren zur Immundiagnostik der Schistosomiasis sind ausreichend evaluiert und werden hier ebenfalls nicht weiter erläutert.

Die Empfehlung zur einer Screening-Untersuchung bei Einreise aus Endemiegebieten (Doumenge 1987) stützt sich auf eine Vielzahl von Untersuchungen, in denen eine Schistosomiasis bei asymptomatischen Patienten diagnostiziert wurde, insbesondere bei Immigranten (Quimet 2008, Checkley 2010, Clerinx 2011). Auch bei Reisenden ist die Schistosomiasis häufig asymptomatisch (Jelinek 1996, Grobusch 2003, Witty 2000, Bierman 2005). Die Empfehlung, auch solche Patienten zu screenen, die sich nicht an einen Süßwasserkontakt erinnern, stützt sich auf eine Analyse des Surveillance-Netzwerkes GeoSentinel, in der sich 4,8% der Schistosomiasis-Patienten nicht an eine Exposition erinnerten (Nicolls 2006). Die Bewertung, eine serologische Untersuchung als ausreichend

für das Screening asymptomatischer Reisender anzusehen, bzw. die Empfehlung bei symptomatischen Patienten, insbesondere bei Immigranten aus Endemiegebieten, zusätzlich eine parasitologische Diagnostik zu veranlassen, stützt sich auf Übersichtsarbeiten und Erfahrungen mit der Immundiagnostik deutscher Tropeninstitute. Die Empfehlung bei der Serologie zwei Testverfahren zu kombinieren stützt sich auf Erfahrungen mit der Immundiagnostik (siehe auch Kinkel 2012).

PCR-Verfahren stehen nicht allgemein zur Verfügung und die Erfahrungen sind bisher begrenzt (Kjetland 2009, Oliveira 2010, Cnops 2012), sie werden daher in dieser Leitlinie nur als fakultative Möglichkeit erwähnt. Antigentests werden nicht aufgeführt, da sie üblicherweise nicht verfügbar sind (De Clercq 1995, Leutscher 2008)

Wenn ein direkter Ei-Nachweis bei Stuhl- bzw. Urinuntersuchungen nicht gelingt, kann versucht werden, Schistosomen-Eier in Biopsien nachzuweisen. Ein Ei-Nachweis ist wünschenswert, weil damit eine Spezies-Diagnose gestellt werden kann (wenn aufgrund der geographischen Anamnese unterschiedliche Spezies in Frage kommen) – diese Spezies-Differenzierung kann für Nachuntersuchungen hilfreich sein. Es wurde auch in einigen vergleichenden Untersuchungen nachgewiesen, dass die Sensitivität einer Rektoskopie höher ist als eine parasitologische Stuhluntersuchung (Khalil 1995, Rabello 1992, Feldmeier 1981, Latty 1954). Auch bei der Genitalbilharziose der Frau ist die Zervix-Biopsie sensitiver als die Untersuchung des Zervixsekretes (Helling-Giese et al., 1996). In dieser Leitlinie wird die Gewinnung von Biopsiematerial nicht generell empfohlen, da zur Materialgewinnung unterschiedlich invasive Eingriffe erforderlich sind. Bei eindeutigen Leberveränderungen ist eine Leberbiopsie in der Regel nicht erforderlich. In Zweifelsfällen sollte mit einem Tropenmediziner Rücksprache genommen werden..

Bei Katayama-Syndrom sind der Ei-Nachweis und oft auch die Serologie noch negativ (Zuidema 1981, Colebunders 1995, Bottieau 2006). Eine Diagnose ist in diesem Stadium nur mittels PCR möglich (Wichmann 2009) – diese Methode wird daher empfohlen, sofern sie zur Verfügung steht. Dabei wird möglicherweise eine *S. mansoni*-Infektion besser erfasst als eine *S. haematobium*-Infektion (Wichmann 2013).

Diagnostik eventueller Organschäden

Zur Diagnostik eventueller pathologischer Befunde im Urogenitaltrakt ist eine Sonographie in der Regel ausreichend, iv-Pyelogramm und CT werden wegen der Strahlenbelastung nicht routinemäßig empfohlen. Bei langanhaltenden *S. haematobium*-Infektionen können typische Blasenwandverdickungen, -massen und -polypen nachweisbar sein (Hatz et al. 1990; 1998; Hatz 2001; Niamey Working Group 2000), in diesem Fall ist eine urologische Abklärung zum Ausschluss eines Blasenkarzinoms erforderlich. Bei längerer bestehender Infektion sollte bei Frauen an die Möglichkeit einer genitalen Schistosomiasis gedacht werden (Helling-Giese 1996), daher wird eine gynäkologische Untersuchung empfohlen. Diese gynäkologische Untersuchung ist auch deshalb empfehlenswert, weil eine Schistosomiasis eine HPV-Infektion begünstigen kann (Dzeing-Ella 2009, Downs 2011, Kjetland 2012), ebenso eine HIV-Infektion (Chenine 2008), sowie zur Sterilität und Tubenverschluss führen kann. Eine Blasenbilharziose wird als Risikofaktor für das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms angesehen (Heyns 2008). Bei Immigranten mit möglicherweise lange bestehender *S. haematobium*-Infektion wird daher eine Zystoskopie empfohlen, nicht-invasive Methoden sind weniger sensitiv (Sousa-Figueiredo 2009, Schiff 2010).

Eine Schistosomiasis des Kolons kann zu Polypen führen, allerdings ist unklar, ob die Schistosomiasis auch für Kolonkarzinome prädisponiert (Mohamed 1992, Yosry 2006, Cao 2010). Aus diesem Grund wird eine Koloskopie nur dann empfohlen, wenn eine *S. mansoni*- oder *S. japonicum*-Infektion seit vermutlich längerer Zeit vorliegt.

Das Ausmaß einer Leberfibrose lässt sich mit bildgebenden Verfahren ausreichend beurteilen (Cerri et al. 1984, Richter 1992, 1998; Niamey Working Group 2000; Lambertucci 2004, Voieta 2010), eine routinemäßige Leberpunktion wird daher nicht empfohlen. Auch die Veränderungen bei asiatischer Schistosomiasis sind pathognomonisch, und eine Leberbiopsie ist daher in der Regel unnötig (Hatz 2001). Bei allen Patienten mit hepatolienaler Bilharziose ist eine Untersuchung auf eine konkomitierende Hepatitis B und

C erforderlich, da die Endemiegebiete überlappen und schwere Hepatopathien meist durch Ko-Infektionen hervorgerufen werden. Darüber hinaus wurde in Ägypten Hepatitis C durch Massenbehandlungen mit parenteralen Antimonpräparaten verbreitet (Strickland 2006).

Antiparasitäre Therapie

Zur Therapie der Schistosomiasis steht praktisch nur Praziquantel zur Verfügung. Es ist fraglich, ob in Einzelfällen Resistenzen vorkommen (Wang 2012). Alternativmedikamente sind Metrifonat zur Therapie der *S. haematobium*-Infektion und Oxamniquine zur Therapie der *S. mansoni*-Infektion – beide Medikamente sind in der Regel nicht verfügbar. Artesunate bzw. Artemisinin-Kombinationstherapien wurden in klinischen Studien getestet, sind bisher aber nicht ausreichend zu beurteilen (Keiser 2010, Obonya 2010, Pérez del Villar 2012).

In Schistosomiasis-Endemiegebieten wird Praziquantel als Eintagestherapie eingesetzt (Danso-Appiah 2013). Die klinischen Studien, die zu dieser Empfehlung einer Eintagestherapie geführt haben, sind Studien in Endemiegebieten. In diesen wurde zur Verlaufskontrolle lediglich einmalig eine Stuhl- oder Urinmikroskopie durchgeführt – also Therapiekontrollen mit sehr beschränkter Sensitivität (Barreto 1990, De Vlas 1992, Engels 1996). Es wurde allerdings gezeigt, dass Heilungsraten höher sind, wenn bei evtl. anhaltende Exposition nach zwei Wochen noch einmal behandelt wird (Tukahebwa 2013).

Therapieversager bei Reisenden werden häufig beobachtet, insbesondere wenn bioptische Kontrollen durchgeführt werden (Duus 2009, Hellebert 2010). Studien zu parasitologischen Heilungsraten mit 40 vs. 60 mg/kg Praziquantel zeigten unterschiedliche Ergebnisse (Abu-Elyazeed 1997, Queiroz 2010). In anderen, unkontrollierten Studien wurde kein Unterschied zwischen Drei- und Eintagestherapie beschrieben (Whitty 2000). In einigen Studien wurde eine bessere Wirksamkeit einer Dreitagestherapie im Vergleich mit einer Eintagestherapie beschrieben, insbesondere wenn Heilung nicht nur durch parasitologische Stuhluntersuchungen sondern auch durch Ei-Nachweis in Biopsien nachgewiesen wurde (da Cunha 1986, Ferrari 2003), insbesondere in einer allerdings nicht-publizierten

Promotionsarbeit aus dem Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg (Runge 1993). Es wurden auch mehrere Fälle von Reisenden publiziert, die auf eine Eintagestherapie nicht ansprachen, durch eine Dreitagestherapie aber teilweise geheilt wurden (Schwartz 2002, Lawn 2003, Alonso 2006, Silva 2005, 2008, Karcher 2008). Zusammenfassend wird aufgrund dieser Befunde empfohlen, in Deutschland eine Praziquantel-Therapie über drei Tage durchzuführen. In einigen Studien in Endemiegebieten wurde bessere Heilungsraten beobachtet, wenn die Praziquantel-Therapie nicht an drei aufeinander folgenden Tagen sondern alle 2-4 Wochen wiederholt wurde – dieses ist aber möglicherweise auf das Vorhandensein von noch juvenilen Würmern zum Zeitpunkt der ersten Therapie zurückzuführen und insofern nicht auf die Situation in Deutschland übertragbar (Sacko 2009, Barakat 2010).

Die Empfehlung, im Stadium des Katayama-Syndroms noch nicht antiparasitär zu behandeln stützt sich auf Befunde einer verringerten Wirksamkeit des Praziquantels auf juvenile Würmer (Sabah 1986) und auf Berichte über eine Verschlechterung des klinischen Bildes (Harries 1987, Chapman 1988, Visser 1995, Cooke 1999, Grandière-Pérez 2006, Bottieau 2006, Clerinx 2011). Die Gabe von Kortikosteroiden wird bei schweren Verläufen, insbesondere neurologischen Symptomen, empfohlen (Farid 1987, Lambertucci 1989, Loutan 1996, Doherty 1996).

Ergänzende Therapien

Die Empfehlung, bei Neuroschistosomiasis Kortikosteroide zu geben beruht auf Fallserien (Silva 2004, Lambertucci 2007, Ferrari 2008, Freitas 2010).

Die Empfehlungen zur Therapie bei portaler Hypertension beruhen im Wesentlichen auf den Leitlinien bei Leberzirrhose, einige Studien zur portalen Hypertension bei Schistosomiasis liegen vor (Farias 2009). Unterschiede bestehen darin, dass bei der Bilharziose die Hepatozyten wenig geschädigt sind. Wesentliche Transaminasenerhöhungen und Gerinnungsstörungen sind selten und deuten auf eine zusätzliche Noxe hin (z.B.

konkomitierende Hepatitis). Unterschiede ergeben sich bei der Beurteilung des Portalflusses in der Dopplersonographie und bei den Erfolgsaussichten der Betablockertherapie.

Verlaufskontrollen

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Sensitivität bioptischer Methoden zum Nachweis eines Therapieversagens höher ist als parasitologische Ei-Nachweise (Ferrari 2003) – trotzdem werden diese nicht empfohlen wegen der Invasivität des Eingriffs. Es werden daher zur Therapiekontrolle in erster Linie parasitologische Stuhl- bzw. Urinuntersuchungen empfohlen, wegen der relativ geringen Sensitivität und in Anbetracht der langen Lebensdauer der Schistosomen aber mehrfach. Zusätzlich sollten serologische Kontrollen erfolgen, mit einem Abfall der Serum-Antikörper ist aber frühestens nach 1 Jahr zu rechnen (Whitty 2000, Thors 2006, Duus 2009, Yong 2010). Eosinophilenzahl und IgE sind weder sensitiv noch spezifisch.

Besondere Patientengruppen

Praziquantel galt in der Schwangerschaft wegen unzureichender Erfahrungen als kontraindiziert. Andererseits kann die Bilharziose negative Auswirkungen nicht nur auf die Mutter sondern auch auf den Fötus haben. Ein Expertenkomitee der WHO (2002) hat sich nach Sichtung der vorliegenden Daten darauf verständigt, dass die Schwangerschaft zumindest nach dem ersten Trimenon keine absolute Kontraindikation für die Behandlung mit Praziquantel darstellt (Adam 2004).

Literatur

Abu-Elyazeed RR et al.: Praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: comparison of 40 and 60 mg/kg bodyweight regimens. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;56(4):404-7.

Adam I et al.: Is praziquantel therapy safe during pregnancy? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98(9):540-3.

Alonso D et al: Failure of standard treatment with praziquantel in two returned travelers with *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(2):342-4.

Barakat R et al.: Efficacy of two praziquantel treatments among primary school children in an area of high *Schistosoma mansoni* endemicity, Nile Delta, Egypt. *Parasitology.* 2010;1-7. [Epub ahead of print]

Barreto ML et al.: Implications of faecal egg count variation when using the Kato-Katz method to assess *Schistosoma mansoni* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84(4):554-5.

Bierman W et al. Presentation and diagnosis of imported schistosomiasis: relevance of eosinophilia, microscopy for ova, and serology. *J Trav Med* 2005, 12: 9–13

Bottieau E et al.: Imported Katayama fever: clinical and biological features at presentation and during treatment. *J Infect* 2006, 52: 339–345

Cao J et al.: Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of colonic schistosomiasis: a report of 46 cases. *World J Gastroenterol.* 2010;16(6):723-7.

Cerri GG, Alves VAF, Magalhães A. Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. *Radiology* 1984, 153 : 777-780.

Chapman PJ et al.: Acute schistosomiasis (Katayama fever) among British air crew. *BMJ.* 1988;297(6656):1101.

Checkley AM et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management *J Infect.* 2010;60(1):1-20.

Chenine AL et al.: Acute *Schistosoma mansoni* infection increases susceptibility to systemic SHIV clade C infection in rhesus macaques after mucosal virus exposure. PLoS Negl Trop Dis. 2008 ;2(7):e265.

Clerinx J et al.: Schistosomiasis in travellers and migrants. Travel Med Infect Dis. 2011. Jan 6.

Clerinx J, Bottieau E, Wichmann D, Tannich E, Van Esbroeck M. Acute schistosomiasis in a cluster of travelers from Rwanda: diagnostic contribution of schistosome DNA detection in serum compared to parasitology and serology. J Travel Med. 2011 Nov-Dec;18(6):367-72

Cnops L, Tannich E, Polman K, Clerinx J, Van Esbroeck M. Schistosoma real-time PCR as diagnostic tool for international travellers and migrants. Trop Med Int Health. 2012 Aug 12. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03060

Colebunders R et al.: Acute schistosomiasis in travelers returning from Mali. J Travel Med 1995, 2: 235–238

Cooke GS et al.: Acute pulmonary schistosomiasis in travelers returning from Lake Malawi, sub-Saharan Africa. Clin Infect Dis. 1999;29(4):836-9.

da Cunha AS, Pedrosa RC: Double-blind therapeutical evaluation based on the quantitative oogram technique, comparing praziquantel and oxamniquine in human schistosomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1986;28(5):337-51.

Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, Sinclair D, Utzinger J. Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD000528.

De Clercq D et al.: Comparison of the circulating anodic antigen detection assay and urine filtration to diagnose *Schistosoma haematobium* infections in Mali. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995;89(4):395-7.

De Vlas SJ, Gryseels B: Underestimation of *Schistosoma mansoni* prevalences. Parasitology Today

1992, 8, 274–277.

Doherty JF et al.: Katayama fever: an acute manifestation of schistosomiasis. *BMJ*. 1996;313(7064):1071-2.

Doumenge J.P., M.K.E., Cheung C., Villenave D., Chapuis O., Perrin M.F., Reaud-Thomas G., *WHO - Atlas of Global Distribution of Schistosomiasis*. 1987: Presses Universitaires de Bordeaux

Duus LM et al.: The schistosoma-specific antibody response after treatment in non-immune travellers. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:285-90.

Downs JA et al.: Urogenital Schistosomiasis in Women of Reproductive Age in Tanzania's Lake Victoria Region *Am J Trop Med Hyg* 2011;84 364-369

Dzeing-Ella A et al.: Cervical schistosomiasis as a risk factor of cervical uterine dysplasia in a traveler. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(4):549-50.

Engels D et al.: Day-to-day egg count fluctuation in *Schistosoma mansoni* infection and its operational implications. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54(4):319-24.

Farias AQ et al.: Propranolol reduces variceal pressure and wall tension in schistosomiasis presinusoidal portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009, 24(12):1852-6

Farid Z et al.: The diagnosis and treatment of acute toxæmic schistosomiasis in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(6):959.

Feldmeier H et al.: Diagnostic value of rectal biopsy and concentration methods in *Schistosomiasis intercalatum*: quantitative comparison of three techniques. *Tropenmed Parasitol*. 1981;32(4):243-6.

Ferrari ML et al.: Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bull World Health Organ*. 2003;81(3):190-6.

Ferrari TC et al.: Clinical characterization of neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni* and its treatment. *Acta Trop*. 2008;108(2-3):89-97.

Freitas AR, Oliveira AC, Silva LJ. Schistosomal myeloradiculopathy in a low-prevalence area: 27 cases (14 autochthonous) in Campinas, São Paulo, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010 Jul;105(4):398-408

Grandière-Pérez L et al.: Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of *Schistosoma haematobium* schistosomiasis in 18 travelers. Am J Trop Med Hyg. 2006;74(5):814-8.

Grobusch MP et al.: Imported schistosomiasis in Europe: sentinel surveillance data from TropNet Europe. J Travel Med 2003, 10: 164–167

Gryseels B. Schistosomiasis. Infect Dis Clin North Am. 2012 Jun;26(2):383-97

Harries AD, Cook GC: Acute schistosomiasis (Katayama fever): clinical deterioration after chemotherapy. J Infect. 1987;14(2):159-61.

Hatz C et al. (1990) Ultrasound for detection of morbidity due to *Schistosoma haematobium* and its resolution following treatment with different doses of praziquantel. Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 84 : 84-88.

Hatz CF et al. (1998) Evolution of *Schistosoma haematobium*-related pathology over 24 months after treatment with praziquantel among school children in southeastern Tanzania. Am J Trop Med Hyg, 59 : 775-781.

Hatz CF (2001) The use of ultrasound in schistosomiasis. Advances in Parasitology, 48 : 226-284.

Helleberg M et al.: High rate of failure in treatment of imported schistosomiasis. J Travel Med. 2010;17(2):94-9.

Helling-Giese G et al.: Female genital schistosomiasis (FGS): relationship between gynecological and histopathological findings. Acta Trop. 1996;62(4):257-67

Heyns CF, van der Merwe A. Bladder cancer in Africa. *Can J Urol*. 2008;15(1):3899-908

Jelinek T et al. Schistosomiasis in travelers and expatriates. *J Travel Med* 1996, 3: 160–164

Kamal S et al. Clinical, virological and histopathological features: long-term follow-up in patients with chronic hepatitis C co-infected with *Schistosoma mansoni*. *Liver* 2000;20:281-289

Karcher H et al.: Intestinal schistosomiasis in a traveller returning from Rwanda and Burundi. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(10):1021-2.

Keiser J, N'Guessan NA, Adoubryn KD, Silué KD, Vounatsou P, Hatz C, Utzinger J, N'Goran EK. Efficacy and safety of mefloquine, artesunate, mefloquine-artesunate, and praziquantel against *Schistosoma haematobium*: randomized, exploratory open-label trial. *Clin Infect Dis*. 2010 May 1;50(9):1205-13

Khalil HM et al.: Evaluation of direct and indirect methods in diagnosis of chronic intestinal schistosomiasis in Menoufia Governorate. *J Egypt Soc Parasitol*. 1993;23(2):555-61.

Kinkel HF et al. Evaluation of eight serological tests for diagnosis of imported schistosomiasis. *Clin Vaccine Immunol* 2012, 19:948-53

Kjetland EF, Leutscher PD, Ndhlovu PD. A review of female genital schistosomiasis. *Trends Parasitol*. 2012 Feb;28(2):58-65

Kjetland EF et al.: The effects of genital schistosoma haematobium on human papillomavirus and the development of cervical neoplasia after five years in a Zimbabwean population. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(2):169-73.

Lambertucci JR et al.: The association of steroids and schistosomicides in the treatment of experimental schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1989;83(3):354-7.

Lambertucci JR et al.: Magnetic resonance imaging and ultrasound in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(4):333-7.

Lambertucci JR et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of schistosomal myeloradiculopathy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(5):574-81.

Latty SG et al.: Studies on schistosomiasis. X. Comparison of stool examination, skin test, rectal biopsy, and liver biopsy for the detection of schistosomiasis mansoni. *Gastroenterology.* 1954;27(3):324-33.

Lawn S et al.: Schistosoma mansoni infection: failure of standard treatment with praziquantel in a returned traveller. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003, 97: 100–101

Leutscher PD et al.: Eosinophil cationic protein, soluble egg antigen, circulating anodic antigen, and egg excretion in male urogenital schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(3):422-6.

Loutan L et al. La schistosomiase aiguë ou syndrome de Katayama: à propos de deux mini-épidémies. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(35):1482-6.

Meltzer E et al.: Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. *Emerg Infect Dis* 2006, 12: 1696–1700

Mohamed AR et al.: Schistosomal colonic disease. *Gut.* 1990;31:439-42.

Niamey Working Group, hrsg v. J. Richter, C. Hatz, G. Campagne, J. Jenkins (2000) Ultrasound in Schistosomiasis. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. World Health Organization / TDR / STR/ SCH / WHO-Dokument: 1-41. www.who.int/tdr/publications/publications/ultrasound.htm

Nicolls DJ et al.: Characteristics of schistosomiasis in travelers reported to the GeoSentinel Surveillance Network 1997-2008. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(5):729-34.

Obonyo CO et al.: Efficacy of artesunate with sulfalene plus pyrimethamine versus praziquantel for treatment of Schistosoma mansoni in Kenyan children: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(9):603-11.

Oliveira LM Evaluation of polymerase chain reaction as an additional tool for the diagnosis of low-intensity *Schistosoma mansoni* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(4):416-21.

Ouimet MJ et al.: Pathologies courantes chez les demandeurs d'asile a Montreal: prevalence et facteurs de risque associes. *Can J Public Health*. 2008 ;99(6):499-504.

Pérez del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, Muro A. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45867

Poggensee G, Sikelu M, Saría M, Richter J, Krantz I, Feldmeier H (1998) Schistosomiasis of the lower reproductive tract without egg secretion in urine. *Am J Trop Med Hyg*, 59(9): 782-783.

Queiroz LC Comparative randomised trial of high and conventional doses of praziquantel in the treatment of schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105(4):445-8.

Rabello AL et al.: Stool examination and rectal biopsy in the diagnosis and evaluation of therapy of schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1992;34(6):601-8.

Richter J Evolution of schistosomiasis-induced pathology after therapy and interruption of exposure to schistosomes: a review of ultrasonographic studies. *Acta Tropica* 2000, 77: 111-131.

Richter J, Correia Dacal AR, Vergetti Siqueira G, Poggensee G, Mannsmann U, Deelder AM, Feldmeier H (1998) Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *Schistosoma mansoni*. *Trop Med Intern Health*, 3: 728-735.

Richter J, Ruppel A: Schistosomiasis. In: *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. Hrsg.: Löscher T, Burchard GD, Thieme, Stuttgart 2010

Runge JH. Ergebnisse der Bilharziosebehandlung bei Patienten ohne Reinfektionsrisiko. Dissertation aus dem Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, 1993

Sabah AA et al. *Schistosoma mansoni*: chemotherapy of infections of different ages. *Exp Parasitol* 1986, 61: 294–303

Sacko M et al.: The effect of single dose versus two doses of praziquantel on *Schistosoma haematobium* infection and pathology among school-aged children in Mali. *Parasitology*. 2009 Nov;136(13):1851-7.

Shiff C et al.: Non-invasive methods to detect schistosome-based bladder cancer: is the association sufficient for epidemiological use? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(1):3-5.

Silva, L.C., et al., Treatment of schistosomal myeloradiculopathy with praziquantel and corticosteroids and evaluation by magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Clin Infect Dis*, 2004. 39(11): 1618-24

Silva IM et al.: Therapeutic failure of praziquantel in the treatment of *Schistosoma haematobium* infection in Brazilians returning from Africa. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(4):445-9. Epub 2005 Aug 17.

Silva IM et al.: Schistosomiasis haematobia: histopathological course determined by cystoscopy in a patient in whom praziquantel treatment failed. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50(6):343-6

Sousa-Figueiredo JC et al.: Measuring morbidity associated with urinary schistosomiasis: assessing levels of excreted urine albumin and urinary tract pathologies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(10):e526.

Strickland GT: Liver disease in Egypt: hepatitis C superseded schistosomiasis as a result of iatrogenic and biological factors. *Hepatology*. 2006;43(5):915-22.

Thors C et al.: Schistosomiasis in Swedish travellers to sub-Saharan Africa: Can we rely on serology? *Scand J Infect Dis*. 2006;38(9):794-9.

Tukahebwa EM, Vennervald BJ, Nuwaha F, Kabatereine NB, Magnussen P. Comparative efficacy of one versus two doses of praziquantel on cure rate of *Schistosoma mansoni* infection and re-infection in Mayuge District, Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013 Jun;107(6):397-404

Visser LG et al.: Outbreak of schistosomiasis among travelers returning from Mali, West Africa. *Clin Infect Dis*. 1995;20(2):280-5.

Voieta I et al. Imaging techniques and histology in the evaluation of liver fibrosis in hepatosplenic schistosomiasis mansoni in Brazil: a comparative study. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105(4):414-21.

Wang W, Wang L, Liang YS. Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. *Parasitol Res*. 2012 Nov;111(5):1871-7

World Health Organization (2002) Report of the WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy and lactation and of albendazole and mebendazole in children under 24 months. WHO/CDS/CPE/PVC/2002.4. www.who.int. Weltgesundheitsorganisation, Genf.

Wichmann D et al.: Diagnosing schistosomiasis by detection of cell-free parasite DNA in human plasma. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(4):e422.

Wichmann D, Poppert S, Von Thien H, Clerinx J, Dieckmann S, Jensenius M, Parola P, Richter J, Schunk M, Stich A, Zanger P, Burchard GD, Tannich E. Prospective European-wide multicentre study on a blood based real-time PCR for the diagnosis of acute schistosomiasis. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 30;13:55. doi: 10.1186/1471-2334-13-55

Witty CJM et al. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000, 94: 531–534

Yong MK et al.: Long-term follow-up of schistosomiasis serology post-treatment in Australian travelers and immigrants. *J Travel Med*. 2010;17(2):89-93.

Yosry A: Schistosomiasis and neoplasia. *Contrib Microbiol*. 2006;13:81-100.

Zuidema PJ: The Katayama syndrome; an outbreak in Dutch tourists to the Omo National Park, Ethiopia. *Trop Geogr Med* 1981, 33: 30–35

Finanzierung

Die DTG ist ein gemeinnütziger Verein, der sich aus Mitgliedsbeiträgen finanziert.

Erstellungsdatum:

21. Januar 1999

Letzte Überarbeitung:

Juli 2013

Überprüfung geplant:

Mitte 2015