

Malaria

Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit gibt als nationales Beratungsgremium Stellungnahmen zu neuartigen Erregern ab, bewertet neue Erkenntnisse zu bekannten Erregern und erarbeitet entsprechende Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit. Diese Serie von Stellungnahmen zu einzelnen Erregern werden als Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes veröffentlicht, speziell unter transfusionsmedizinisch relevanten Aspekten (Bundesgesundhbl., 41, 53, 1998).

Frühere Beiträge befassten sich mit der *Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung*, dem *Parvovirus B19* und dem *GB-Virus Typ C* (Hepatitis-G-Virus), (Bundesgesundheitsbl. 41, 78–90, 1998), *HTLV-I/-II*, (Bundesgesundheitsbl. 41, 512, 1998), *Yersinia enterocolitica*, (Bundesgesundheitsbl. 42, 613, 1999), *TT-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 43, 154–156, 2000), *Hepatitis-B-Virus (HBV)*, (Bundesgesundheitsbl. 43, 240–248, 2000) und *Humanes Cytomegalovirus (HCMV)*, (Bundesgesundheitsbl. 43, 653–659, 2000), *Hepatitis-A-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 44, 844–850, 2001), *Treponema pallidum* (Bundesgesundheitsbl. 45, 818–826, 2002), *Hepatitis-C-Virus* (Bundesgesundheitsbl. 46, 712–722, 2003), *Humanes Immunschwächevirus (HIV)* (Bundesgesundheitsbl. 47, 83–95, 2004), *Arboviren – durch Arthropoden übertragbare Viren* (Bundesgesundheitsbl. 47, 910–918, 2004), *Coxiella burnetii – Erreger des Q-(query-)Fiebers* (Bundesgesundheitsbl. 48, 814–821, 2005), *Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit* (Bundesgesundheitsbl. 48, 1082–1090, 2005), *Influenzaviren*

(Bundesgesundheitsbl. 50, 1184–1191, 2007), *Arbobakterien (über Arthropoden übertragbare Bakterien)* (Bundesgesundheitsbl. 50, 1192–1207, 2007) und *Hepatitis-E-Virus* (Bundesgesundheitsbl. im Druck)

1 Wissensstand über den Erreger

Malaria kommt in den tropischen und subtropischen Regionen der Erde weltweit in über hundert Ländern vor und ist die bedeutendste parasitäre Erkrankung des Menschen. Etwa 500 Millionen Menschen erkranken jährlich, und jedes Jahr versterben zwischen 1 und 3 Millionen Menschen an Malaria, vor allem afrikanische Kinder unter 5 Jahren. Vier verschiedene Protozoen-Arten der Gattung Plasmodium (Klasse Haematozoa, Ordnung Haemosporida) sind für die Erkrankung verantwortlich. Dies sind:

- Plasmodium falciparum – Erreger der Malaria tropica,
- Plasmodium vivax und Plasmodium ovale – Erreger der Malaria tertiana,
- Plasmodium malariae – Erreger der Malaria quartana.

Plasmodium falciparum besteht aus genetisch unterschiedlichen Typen und ist anhand der Analysen von Kern- und Mitochondrien-Nukleinsäure-Sequenzen dem Plasmodium gallinaceum am nächsten verwandt und dürfte in Afrika entstanden sein [1]. Entsprechend der gefundenen Mutationen wird das Alter von Plasmodium falciparum auf 10.000–100.000 Jahre geschätzt, was mit der Evolution der Hominiden übereinstimmt, da im Homo

sapiens in Mittel- und Nordeuropa keine Marker für einen Selektionsdruck durch Malaria zu finden sind [2].

Für diese 4 humanpathogenen Plasmodienarten ist der Mensch der einzige Wirt. In seltenen Fällen kommt es zu Infektionen durch Malariaparasiten anderer Primaten (z. B. Plasmodium knowlesi, Plasmodium cynomolgie und Plasmodium simium).

1.1 Erregerigenschaften

Plasmodien sind intrazellulär wachsende Parasiten, deren Entwicklungszyklus in 2 Phasen verläuft: ein ungeschlechtlicher Zyklus im menschlichen Wirt sowie ein geschlechtlicher in der Anopheles-Überträgermücke (■ **Abb. 1**). Die während einer Blutmahlzeit der Anophelesmücke übertragenen Sporozoiten dringen aus der Blutbahn rasch in Leberparenchymzellen ein, in denen sie sich asexuell vermehren. Diese sogenannte präerythrozytäre Schizogoniephase dauert je nach Plasmodienart zwischen 5 und 7 Tagen (Plasmodium falciparum) und 6 und 18 Tagen bei den übrigen Arten. Unter Schizogonie, früher auch als Merozonie bezeichnet, versteht man die ungeschlechtliche Vermehrung der Protozoen. Dabei enthält der Schizont mehrere Zellkerne; die Tochterkerne umgeben sich mit Zytoplasma und organisieren sich zu Einzelindividuen, den Merozoiten. Aus einem einzelnen Sporozoiten können 10.000 bis mehr als 30.000 Merozoiten hervorgehen. Bei Plasmodium vivax und Plasmodium ovale verbleibt ein Teil der Schizonten in einer Art Ruhephase (Hypnozoiten); sie können in der Leberzelle Monate oder

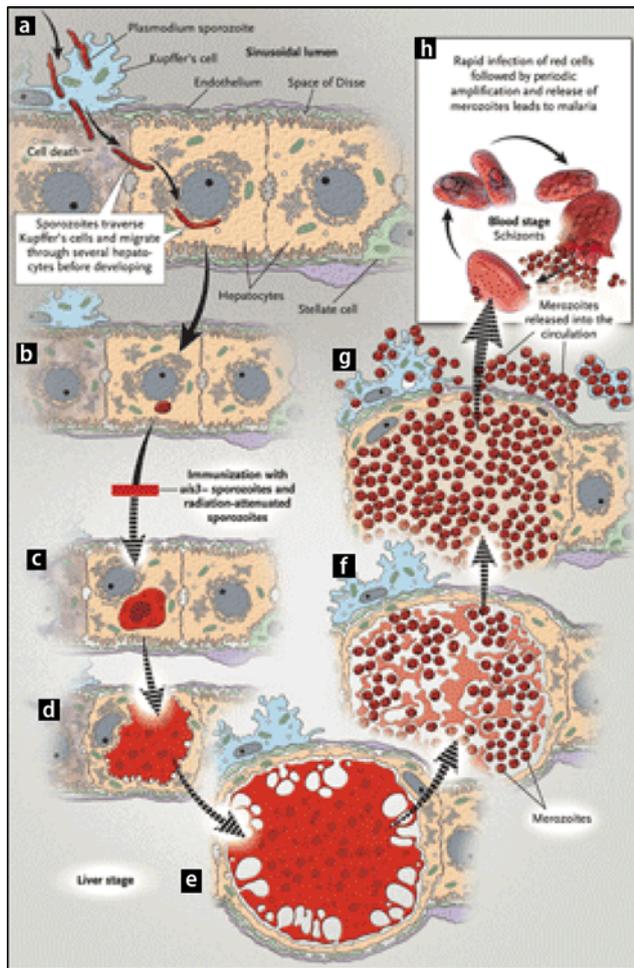


Abb. 1 ▶ **Lebenszyklus von Plasmodium falciparum/Pathogenese der Malaria tropica (Quelle: [83])**

Jahre verbleiben und dann zu den für die Malaria tertiana charakteristischen Rückfällen führen.

Nach abgeschlossener Schizogonie rupturiert die angeschwollene Leberzelle und entlässt die beweglichen Merozoiten in den Blutstrom. Diese heften sich über spezifische Oberflächenrezeptoren an die Erythrozyten (Rezeptor bei Plasmodium vivax: z. B. Duffy-Blutgruppenantigen, Fy^a oder Fy^b, und bei Plasmodium falciparum: Glycophorin A), dringen in Erythrozyten ein und werden zu Trophozoiten. Am Ende der 48- bis 72-stündigen erythrozytären Phase haben sich in den Erythrozyten die Schizonten gebildet, wobei sogenannte Siegelringformen (Vakuolen mit randständigem Kern) entstehen können (▶ **Abb. 3**). Aus diesen werden beim Zerfall des Erythrozyten erneut Merozoiten freigesetzt, die weitere Erythrozyten befallen können. Ein Teil der Merozoiten differenziert sich in den Erythrozyten zu geschlechtlichen Formen

mit der Bildung von Makro- und Mikrogametozyten. In den intraerythrozytären Vakuolen wird Hämozoin als unlösliches Abbauprodukt des Hämoglobins gebildet, das als Malariapigment bezeichnet wird.

Nach Aufnahme männlicher und weiblicher Gametozyten während einer Blutmahlzeit wird im Mitteldarm der Anophelesmücke eine mit Flagellen behaftete, bewegliche Zygote gebildet, die in die Speicheldrüse wandert. Es bildet sich eine Oozyste, aus der die Sporozoiten hervorgehen, die über den Speichel der Mücke einen neuen menschlichen Wirt infizieren können.

1.2 Infektion und Infektionskrankheit [3, 4, 5]

Die Malariainfektion beim Menschen wird durch einen Stich der weiblichen Anophelesmücke ausgelöst, wobei Sporozoiten aus der Speicheldrüse der Mücke während einer Blutmahlzeit in den Wirtsorganismus

gelangen und den unter 1.1. beschriebenen Zyklus durchlaufen. Die Symptome beim Menschen werden durch die Invasion und Zerstörung der Erythrozyten durch die asexuellen Parasiten und durch die Immunreaktion des Wirtes ausgelöst. In den Erythrozyten kommt es zu einem starken Verbrauch und Abbau intrazellulärer Proteine, insbesondere des Hämoglobins durch die wachsenden Parasiten, zur Veränderung der Erythrozytenmembran und zu einer verminderten Deformierbarkeit. In der Pathogenese von Plasmodium falciparum ist vor allem das Adhäsionsprotein PfEMP-1 (Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein-1) von Bedeutung, welches die Anheftung an die Rezeptoren des venösen und kapillären Endothels vermittelt (Zelladhärenz). Etwa 60 verschiedene var-Gene kodieren für verschiedene Varianten von PfEMP-1 mit jeweils individuellen antigenen und adhäsiven Eigenschaften.

Es wird vermutet, dass jeweils ein bestimmtes PfEMP-1 auf der Oberfläche eines individuellen infizierten Erythrozyten vorherrscht. Rezeptormoleküle für PfEMP-1 sind vor allem das intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) im Gehirn, Chondroitinsulfat B in der Plazenta und CD 36 in anderen Organen. Befallene Erythrozyten können auch an anderen nicht befallenen Erythrozyten (Rosettenbildung) sowie an befallenen Erythrozyten (Agglutination) anhaften. Die Zelladhärenz und die Rosettenbildung führen zur Sequestration von Erythrozyten, die reife Formen des Parasiten enthalten, in den Kapillaren verschiedener Organe (insbesondere Gehirn). Aus der Störung der Mikrozirkulation, verursacht durch die Zelladhärenz der Erythrozyten untereinander und an das Endothel, die damit verbundene Durchströmungsminderung in den Kapillaren und Möglichkeit der intravasalen Gerinnungsaktivierung sowie aus Veränderungen im Metabolismus resultiert eine verminderte Sauerstoffversorgung von Gehirn, Niere, Leber und Lunge, die für die schweren Verläufe und tödlichen Komplikationen der Malaria tropica verantwortlich ist. Die Symptome der akuten Malaria sind unspezifisch und beginnen frühestens 6 Tage nach Stich durch eine infizierte Mücke während der intraerythrozytären Phase des Entwick-

lungszyklus. Es treten zunächst bei allen Malariaformen allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Bauch-, Glieder- und Muskelschmerzen sowie Fieber auf. Häufig kommt es auch zu Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und orthostatischer Hypotonie. Bei der durch *Plasmodium falciparum* verursachten Malaria tropica tritt das Fieber unregelmäßig auf, wohingegen schubweise Symptome mit Schüttelfrost und Fieber in 48- bzw. 72-stündigem Rhythmus auf eine Infektion mit *Plasmodium vivax* oder *Plasmodium ovale* bzw. *Plasmodium malariae* hindeuten (Malaria tertiana bzw. Malaria quartana). Bei nicht immunen Personen kann das Fieber 40°C und höher betragen. Vielfach bestehen eine Thrombopenie, zusätzlich eine Spleno- und Hepatomegalie sowie in 30 % auch Durchfälle.

Bei unbehandelter oder inadäquat behandelter Malaria tropica kann es durch Sequestration von infizierten Erythrozyten in verschiedenen Organen zur komplizierten Malaria kommen. Charakteristisch für komplizierte Verläufe der Malaria tropica sind Bewusstseinstörungen bis hin zum Koma, oft verbunden mit Krampfanfällen (zerebrale Malaria), Hypoglykämie, Laktatazidose, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, ARDS (adult respiratory distress syndrome) sowie hämatologische Veränderungen, insbesondere eine ausgeprägte hämolytische Anämie. Weiterhin treten Gerinnungsstörungen (nur sehr selten als disseminierte intravasale Gerinnung), Thrombozytopenie und Hämoglobinurie auf. Die pathogenetischen Mechanismen, die den Symptomen der Malaria tropica zugrunde liegen, sind nur teilweise bekannt und umfassen Störungen der Mikrozirkulation (zerebrale Malaria, Einschränkung der Nierenfunktion), anaerobe Glykolyse (Laktatazidose), Hämolyse (Anämie) und Stoffwechselstörungen wie verminderte Glukoneogenese in der Leber, Hyperinsulinämie sowie verstärkten Glukoseverbrauch durch Parasiten (Hypoglykämie).

Die schwerste Verlaufsform der Malaria tropica stellt die zerebrale Malaria dar, die in den meisten Fällen für die hohe Letalität trotz adäquater Therapie sowie neurologische Defizite, insbesondere bei Kindern, verantwortlich ist. Eine Malaria

tropica in der Schwangerschaft ist mit einer erhöhten maternalen und fetalen Morbidität und Letalität verbunden. Bei semiimmunen Erst- und Zweitgebärenden resultieren durch eine verminderte Sauerstoffversorgung ein niedrigeres Geburtsgewicht und eine erhöhte Säuglings- und Kindersterblichkeit. Eine HIV-Infektion der Mutter prädisponiert zu einer höheren Parasitämie und erhöht das Risiko einer konnatalen Malaria. Bei nicht immunen Schwangeren ist die Gefahr einer schwer verlaufenden Infektion mit hoher Parasitämie und Anämie hoch. Bei einer schweren Malaria tropica kommt es in der Regel zum Abort. Eine konnatale Malaria tritt in weniger als 5 % der Neugeborenen von infizierten Müttern in Endemiegebieten auf.

Der klinische Verlauf der Malaria tropica bei Kindern ähnelt dem bei Erwachsenen. Vor allem bei Säuglingen über 6 Monate, die nicht mehr durch maternale Antikörper einen gewissen Schutz vor der Malaria besitzen, sowie bei kleinen Kindern kommt es häufig zu schweren Verläufen mit hoher Komplikationsrate, im Gegensatz zu Erwachsenen mit schwerer Anämie zulasten einer zerebralen Malaria. Nach WHO-Schätzungen tritt mehr als die Hälfte der ein bis 3 Millionen geschätzten jährlichen Todesfälle durch Malaria tropica bei afrikanischen Kindern auf.

Die klinischen Symptome der durch *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* ausgelösten Malaria tertiana sind ähnlich. Beide Parasiten infizieren nur junge Erythrozyten (Retikulozyten), sodass die Parasitämie im Blut nur in 1–2 % der Erythrozyten nachweisbar ist. Anämie aufgrund von Hämolyse, Thrombozytopenie und selten eine Milzruptur können auftreten. Störungen der Mikrozirkulation infolge Sequestration der Erythrozyten finden sich selten.

Wegen des Vorkommens ruhender Parasitenformen in der Leber (Hypnozoiten) kann es nach überstandener Malaria tertiana nach bis zu 4 Jahren zu Rückfällen kommen, in extrem seltenen Fällen wurden noch längere Rückfallperioden beobachtet.

Die durch *Plasmodium malariae* verursachte Malaria quartana verläuft in der Regel gutartig mit nur milden Symptomen. Die Parasiten infizieren vorwiegend alte

Erythrozyten; daraus resultiert ebenfalls eine niedrige Parasitämie (1–2 %) im Blut. Eine Glomerulonephritis aufgrund chronischer Bildung von Immunkomplexen mit Ablagerung in der Niere kann auftreten. Im Unterschied zur Malaria tertiana entstehen keine Hypnozoiten in der Leber und deshalb keine latenten hepatischen Verläufe. Spätanfälle einer Malaria quartana (Rekrudescenzen) resultieren möglicherweise aus persistierenden Formen von *Plasmodium malariae* in Gefäßendothelien [5]. Malaria quartana kann bis zu 40 Jahre persistieren.

Chronische Komplikationen der Malaria sind das tropische Splenomegalie-syndrom, das nephrotische Syndrom bei Malaria quartana sowie möglicherweise ein erhöhtes Auftreten von Epstein-Barr-Virus- (EBV-)assoziiertem Burkitt-Lymphom in der Kindheit.

1.3 Epidemiologie

Nach WHO-Angaben war im Jahr 2004 in insgesamt 107 Ländern eine Übertragung von Malaria möglich (■ **Abb. 2**) [6]. Obwohl diese Anzahl seit den 1950er-Jahren (140 Länder mit endemischer Malaria) zurückgegangen ist, leben zurzeit etwa 3,2 Milliarden Menschen unter einem ständigen Malariarisiko. Es wird geschätzt, dass jedes Jahr zwischen 350 und 600 Millionen klinische Malariafälle weltweit auftreten, davon allein 60 % in Afrika südlich der Sahara. Von den mehr als eine Million durch Malaria bedingten Todesfällen in Afrika sind etwa die Hälfte Kinder im Alter von unter 5 Jahren.

Fast alle dieser Todesfälle sind auf die Malaria tropica zurückzuführen. *Plasmodium falciparum* kommt überwiegend in Afrika und in bestimmten Regionen Südostasiens, der Karibik und Südamerikas vor. Die zweithäufigste Malariaspezies, *Plasmodium vivax*, wird in weiten Teilen Asiens, Amerikas und Nordafrikas gefunden. Insgesamt über 40 verschiedene Anophelesmückenspezies sind in der Lage, die Malaria zu übertragen. Der wichtigste Malariavektor *Anopheles gambiae* kommt ausschließlich in Afrika vor.

Das Ausmaß des endemischen Auftretens von Malaria wird durch die Höhe der Parasitämie bzw. der Rate an Kindern im Alter von 2–9 Jahren mit Milzvergrö-

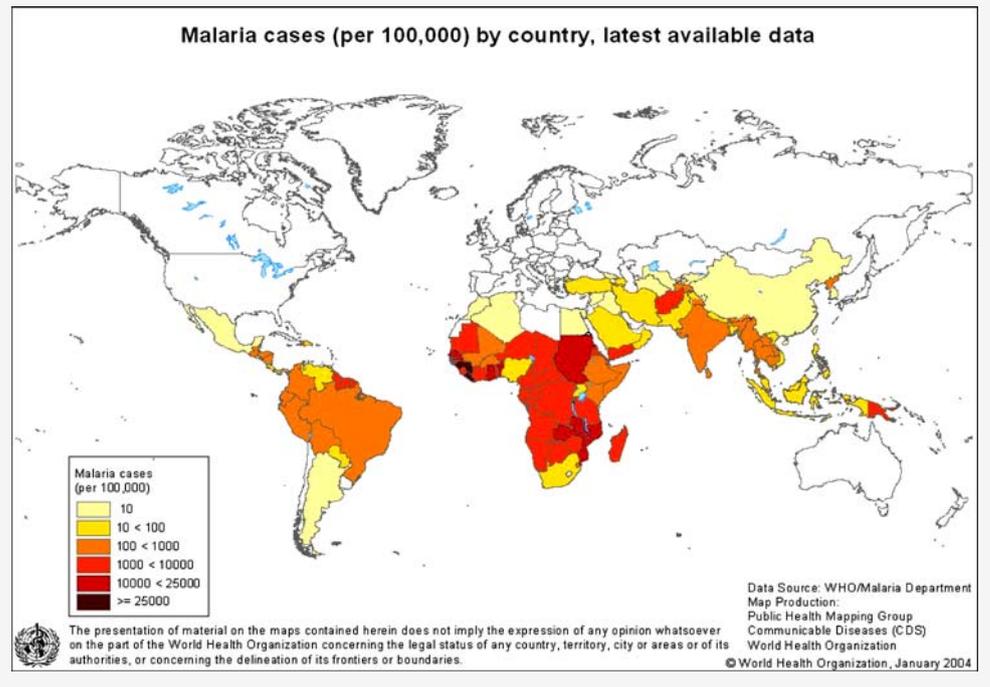


Abb. 2 ► **Weltweite Verbreitung von Malaria (Quelle: WHO)**

berung kalkuliert. Bei unter 10 % spricht man von hypoendemischen, zwischen 11 und 50 % von mesoendemischen, zwischen 51 und 75 % von hyperendemischen sowie bei einem Anteil der Milzvergrößerungen über 75 % von holoendemischen Gebieten. In bestimmten holo- und hyperendemischen Gebieten des tropischen Afrikas oder Neuguineas mit sehr hoher Übertragungsrate von Plasmodium falciparum werden die Einwohner im Laufe ihres Lebens wiederholt mit Plasmodien infiziert. In diesen Gebieten besteht eine hohe Morbidität und Mortalität im Kindesalter. Während die gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Kindern schwerwiegend sind, verlaufen die Malariainfektionen aufgrund partieller Immunität im Erwachsenenalter häufig wenig symptomatisch. Eine solche Situation mit häufigen Reinfektionen über das ganze Jahr hinweg wird als „stabile Malaria“ bezeichnet und tritt in holo- und hyperendemischen Gebieten auf. In hypoendemischen Gebieten ist die Übertragungsrate niedrig, und Infektionen treten nur gelegentlich saisonal oder in bestimmten Bezirken auf. In Abhängigkeit von äußeren Bedingungen (z. B. Regenzeit) kann die Inzidenz der Malaria stark erhöht sein, es kann zu Epidemien kommen. Allgemein wird die Epidemiologie der Malaria beeinflusst

durch die Anzahl der infektiösen Stiche, der Moskitodichte, der Anzahl infizierter Moskitos, der Anzahl chronisch infizierter Menschen, dem Grad der Anthropophilie des Vektors, dem Intervall zwischen den Blutmahlzeiten, der Lebensdauer der Moskitos sowie der Sporoziten-Infektionsdosis. Die Umgebungstemperatur spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, da die Entwicklung der humanpathogenen Plasmodien unter 16°C sistiert. So ist z. B. eine endemische Ausbreitung von Plasmodium vivax wie vor etwa 100 Jahren in Mitteleuropa nicht mehr möglich, da durch die erfolgreiche Malariabehandlung der menschliche Wirt fehlt.

In Deutschland wurden im Jahr 2005 insgesamt 628 Fälle von Malaria gemäß § 7 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 0,8 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner. In den Jahren davor lagen die Meldezahlen bei 707 Fällen (2004), 820 Fällen (2003), 859 Fällen (2002), 1045 Fällen (2001), 836 Fällen (2000), 931 Fällen (1999) und 1008 Fällen (1998) [7]. Der größte Teil der Malariakerkrankungen im Jahr 2005 wurde aus afrikanischen Ländern importiert (88 %). 7 % der gemeldeten Fälle stammten aus Asien, 3 % aus Amerika sowie 2 % aus Australien/Ozeanien. Bei den Ländern, aus denen die Malaria importiert wurde,

lagen Ghana, Nigeria, Kamerun und Kenia an der Spitze. In 78 % der 2005 gemeldeten Malariafälle wurde Plasmodium falciparum als Erreger der Malaria tropica identifiziert, an zweiter Stelle lag Plasmodium vivax mit 12 %. Plasmodium ovale und Plasmodium malariae wurden mit nur jeweils 4 bzw. 3 % registriert. Bei den insgesamt 6 Todesfällen durch Malaria tropica im Jahr 2005 handelte es sich in 3 Fällen um Infektionen mit Plasmodium falciparum, in einem Fall um eine Mischinfektion, in 2 Fällen wurde keine Erregerspezies ermittelt. Betroffen waren ein Einwohner aus Kamerun sowie 5 Deutsche. Zwei der Verstorbenen hatten nachweislich keine Chemoprophylaxe durchgeführt. Als Herkunftsländer wurden Kamerun, Gambia, Senegal und Ghana angegeben.

Von den für die Jahre 2001–2006 dem Robert Koch-Institut gemeldeten Malariafällen (Stand 12.7.2007) erfüllten insgesamt 4639 Fälle die Referenzdefinition. Bei einem Teil der gemeldeten Fälle lagen sowohl Angaben zum Reisezeitpunkt als auch zum Zeitpunkt des Auftretens von Krankheitserscheinungen vor. Aus diesen Daten lässt sich zwar keine exakte Inkubationszeit ermitteln, für die Belange der Blutsicherheit, d. h. die Festlegung von Rückstellfristen, ist der Zeitpunkt des Beginns der klinischen Symptomatik

Tabelle 1

Zeitpunkt vom Reiseende bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen bei nach IfSG gemeldeten Malariafällen, die sich nicht länger als 8 Wochen im Reiseland aufgehalten haben

Malariaform	Anzahl der Fälle 2001 bis 2006	Anzahl Fälle mit Angabe von Reiseende und Symptombeginn	Monate nach Reiseende	Anteile mit Krankheitserscheinungen in %
M. tropica	3334	1446	2	98,8
			6	99,8
			12	99,9
			13	100
M. tertiana	796	261	2	55,6
			6	85,4
			12	97,7
			60	100
M. quartana	103	33	2	81,8
			6	100

nach Rückkehr aus einem Endemiegebiet jedoch wichtig. Dies gilt insbesondere für die Infektionen mit Plasmodium vivax und ovale sowie malariae, da diese eine längere Inkubationszeit aufweisen können. Eine Analyse der Daten von Fällen, die sich nicht länger als 8 Wochen im Malariaendemiegebiet aufgehalten haben (d. h. Personen, die dort nicht ihren zeitweiligen Lebensmittelpunkt hatten), zeigt, dass bei 14,6 % der nach IfSG gemeldeten Fälle von Malaria tertiana bei Reiserückkehrern erst nach mehr als 6 Monaten Symptome aufgetreten sind (■ Tabelle 1). Dies wurde ähnlich auch für Fälle in der Schweiz publiziert [8].

Bei den seltenen Fällen von Malariaerkrankungen, die in Nicht-Endemiegebieten erworben wurden, handelte es sich um entweder transfusionsassoziierte Malaria (siehe hierzu Kapitel „Empfänger“) oder um sogenannte Airportmalaria bzw. nosokomiale Übertragungen. Bei der Airportmalaria wird diese während des Fluges oder anlässlich eines Zwischenaufenthaltes bzw. durch z. B. im Gepäck transportierte Moskitos übertragen [9]. Nosokomiale Malariaübertragungen können durch z. B. Nadelstichverletzungen, kontaminierte Flüssigkeiten und kontaminierte Medizinprodukte entstehen [10, 11, 12, 13].

Weiterhin kann es in Gebieten, in denen Malaria normalerweise nicht vorkommt oder ausgerottet wurde, bei Vorhandensein des entsprechenden Vektors

(Anopheles sp.) und den notwendigen klimatischen Bedingungen zu autochthonen (d. h. an Ort und Stelle entstandenen) Malariaübertragungen kommen. So kam es im Jahre 2003 zu 7 lokal begrenzten Übertragungen von Plasmodium vivax im Palm State County, Florida [14].

Auch in Deutschland einheimische Anophelesarten können Plasmodien übertragen; in Abhängigkeit von der bestehenden Umgebungstemperatur sind Infektketten demzufolge hierzulande möglich und auch vorgekommen. In Süddeutschland war Plasmodium vivax bzw. Malaria tertiana bis Mitte des 19. Jahrhunderts weit verbreitet. Am Oberrhein ging die Malaria erst nach der Rheinbegradigung und die dadurch bedingte Reduktion der Anopheles-Brutplätze zurück. Die Sporogenie von Plasmodium vivax läuft in den Anophelen bis zu einer Sommerisotherme von 16°C ab. Die Hauptverbreitungsgebiete liegen innerhalb der 25°C-Sommerisotherme, welche die Mitte Deutschlands durchläuft [15]. In den letzten Dekaden ist kein Fall von endemischer Malaria in Deutschland gemeldet worden. Die letzten autochthonen Fälle von Malaria wurden bis etwa 1950 in Berlin und Umgebung beobachtet [16].

Kürzlich wurde von einer Malaria durch P. falciparum bei 2 deutschen Kindern berichtet, die keine Auslandsanamnese aufwiesen, sich aber gleichzeitig mit einem an chronischer Malaria tropica erkrankten Kind aus Angola im selben Krankenhaus

aufhielten. Weil in näherer Umgebung des Krankenhauses Brutstätten von Anopheles plumbeus (einem potenziellen Plasmodienüberträger) gefunden wurden und zudem in der betreffenden Jahreszeit (August 1997) die Tagestemperaturen im Mittel zwischen 21 und 27°C lagen, wurde eine Übertragung durch A. plumbeus als mögliche Ursache angenommen [17].

1.4 Nachweismethoden und Aussagekraft

a) Dicker Tropfen und Blutausstrich

Als Goldstandard der Malariadiagnostik gilt nach wie vor die mikroskopische Untersuchung des sogenannten dicken Tropfens bzw. von dünnen Blutausstrichen, die nach May-Grünwald bzw. Wright-Giemsa [18] oder mittels Fluoreszenzfarbstoffen gefärbt wurden. (■ Abb. 3, 4). Im dicken Tropfen werden die Plasmodien um das



Abb. 3 ▲ Plasmodium-falciparum-Ringformen im dünnen Blutausstrich

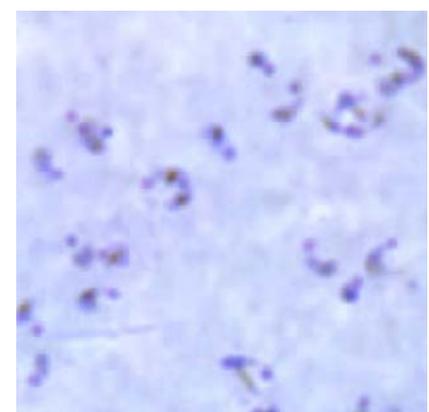


Abb. 4 ▲ Plasmodium-falciparum-Ringformen im Dicken Tropfen

6- bis 10-Fache im Vergleich zum Blutausstrich angereichert. Durch Feststellung der Parasiten- und Leukozytenzahl kann über eine Korrelation mit der Gesamtleukozytenzahl die Höhe der Parasitämie pro μl ermittelt werden. Ein negatives Untersuchungsergebnis schließt eine Erkrankung nicht sicher aus, zumal zu Beginn der klinischen Erscheinungen die Parasitendichte im peripheren Blut gering sein kann. Bei fortbestehendem klinischen Verdacht und negativen Befunden muss die Untersuchung mehrmals, z. B. im 12-Stunden-Rhythmus wiederholt werden. Die Erfahrung des Untersuchers spielt in der Malariadiagnostik eine große Rolle. Die Nachweisgrenze liegt bei 5–50 Parasiten pro μl , bei weniger erfahrenen Untersuchern liegt die Nachweisgrenze eine Zehnerpotenz höher.

b) NAT-Verfahren

Verschiedene Untersucher haben besonders die Sensitivität von NAT-Tests mit der konventionellen Mikroskopie nach Färbung mit Giemsa oder Wright-Giemsa verglichen. In allen Studien wird nach DNA-Extraktion eine höhere Sensitivität mittels NAT gefunden. Für den Ausstrich oder den dicken Tropfen werden ca. 5–10 μl Blut verwendet, für die DNA-Extraktion 200 μl :

Für die konventionelle nested PCR werden, um alle Plasmodiumspezies zu erfassen, unterschiedliche Primer angesetzt, die in der 18 s RNA binden [19, 20]. Die Sensitivität der Mikroskopie liegt bei etwa 93 %, wenn die der PCR mit 100 % gesetzt wird. Weitere Methoden sind die real time PCR [21] und die real-time PCR mit Sonden als molecular beacon [22]. Eine Sensitivität von rechnerisch 0,004 Parasiten pro μl Blut wurde für Plasmodium falciparum erreicht, eine von 0,16 pro μl bei einer genusspezifischen PCR [22]. Mit einer genusspezifischen real-time PCR wurde im Vergleich zur Mikroskopie eine Sensitivität von 97,4 % erreicht [23]. Bei einer Sensitivität von 0,7 Parasiten/ μl für Plasmodium falciparum, 4 Parasiten/ μl für Plasmodium vivax und 1,5 Parasiten/ μl für Plasmodium ovale bestand in einer anderen Arbeit keine Kreuzreaktion mit Toxoplasma gondii und Leishmania infantum [24].

c) Plasmodien-Antigen-Nachweis

Die ersten Tests zur Bestimmung von Plasmodium-Komponenten hatten eine niedrige Sensitivität und Spezifität [25, 26, 27], obwohl die parasitäre LDH als Antigen verwendet wurde. Die Schnelltests wurden entwickelt, um Reisende bei Fieber bzw. Exposition bei der Malariadiagnostik zu unterstützen. Plasmodiumdirekt-Nachweistests sind in der Zwischenzeit verbessert worden, sodass für Plasmodium-falciparum-Infektionen eine Sensitivität von 85 % und Spezifität von 96 % erreicht werden kann [28]. Ein Grund für die niedrige Sensitivität kann eine niedrige Parasitendichte sein. Der Antikörper kreuzreagiert mit Plasmodium vivax, allerdings mit geringerer Sensitivität. Bei Verwenden von Antikörpern gegen das histidine-rich-protein II von Plasmodium falciparum wurde eine Sensitivität von 97 % und Spezifität von 96 % bei Reiserückkehrern erreicht [29].

Abhängig von der Exposition können mit den Schnelltests eine Sensitivität von 88 % und Spezifität von 99 % für Plasmodium falciparum erzielt werden, für Plasmodium vivax von 76,5 % bzw. 100 % [30]. ELISA auf der Grundlage eines monoklonalen Antikörpers zeigen in Nepal und Thailand eine Sensitivität von 90 % für Plasmodium falciparum [31].

Die jeweils angegebene Qualität der Plasmodiumtests in den zitierten Studien ist abhängig von den dort verwendeten Vergleichstests, also PCR oder Mikroskopie, und der Expertise des Untersuchers in der Interpretation des Testergebnisses.

d) Anti-Plasmodien-Antikörper-Diagnostik

Die meisten auf diesem Gebiet publizierten Arbeiten befassen sich mit der Bestimmung von Antikörpern, die nach Impfung gebildet werden oder die für die entsprechenden Antigene für einen putativen Impfstoff verwendet werden können. Immunogen sind das cytoadherence-linked asexual gene 9 (clag 9) [32], merozoite surface protein 6 und 7 (MSP6, MSP7) [33] und die variant surface antigens (VSA), die noch 10 Jahre nach Infektion nachgewiesen werden können [34]. Die Exposition gegenüber Malariaparasiten, die über eine IgM- und IgG-Antwort bei Rückkehrern aus

malariaendemischen Regionen gemessen wurde mit einem Test, der 5 verschiedene Proerythrozyten-Antigene enthält, ist 2006 von Arbeitsgruppen aus Frankreich veröffentlicht worden. Testantigene waren das circumsporozoite protein, sporozoite threonine- and asparagine rich protein, sporozoite- and liver stage antigen, liver stage antigen 1 und SR11.1. Die Immunantwort wurde 3 Monate nach Exposition bei 106 Probanden gemessen und schien plausibel [35]. Zwischen Schistosoma mansoni und Plasmodium falciparum treten bei Verwenden von leucinreichem Protein Kreuzreaktionen auf [36].

Nachdem die Infektion mit Plasmodium falciparum im Blut innerhalb weniger Wochen schwere klinische Symptome verursacht, ist das Testen von Tropenrückkehrern nach einer Verzugszeit von mehreren Monaten bei asymptomatischem Gesundheitszustand epidemiologisch bedeutungslos. Die Testung auf Anti-Plasmodien-Antikörper ist ein Test mit höherer Aussage auf Exposition und möglicher Zirkulation bei unauffälliger Klinik.

2 Blut- und Plasmaspender

2.1 Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Zur Prävalenz und Inzidenz von Malaria bei Blutspendern in Deutschland ist wenig bekannt. In einer aktuellen Arbeit von Okocha et al. [37] wurde bei Spendern in Nigeria eine Antikörperprävalenz von 30,2 % ermittelt. In Venezuela untersuchten Nunez et al. [38] 890 Blutspender aus verschiedenen Regionen mithilfe eines ELISA und stellten eine Antikörpergesamtprävalenz von 1,7 % fest.

2.2 Definition von Ausschlusskriterien

In Deutschland werden gemäß der gültigen Richtlinien der Bundesärztekammer zur Hämotherapie Personen nach medizinisch dokumentierter Heilung einer Malaria für die Dauer von 4 Jahren als Blutspender ausgeschlossen [39]. Ebenso werden Personen, die in einem Malariaendemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind oder die zeitweilig ihren Lebensmittelpunkt in

einem Malariaendemiegebiet hatten, für insgesamt 4 Jahre nach dem letzten Aufenthalt von der Blutspende zurückgestellt. Vor Aufnahme der Spendetätigkeit muss die Infektiosität durch einen validierten immunologischen oder Nukleinsäure-Nachweistest ausgeschlossen werden. Personen, die sich besuchsweise für kurze Zeit in Malariaendemiegebieten aufgehalten haben, dürfen für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach dem Aufenthalt kein Blut spenden. Die Entscheidung über eine evtl. Rückstellung ist vom Auftreten von Fieberschüben unabhängig. Bei Personen, die ausschließlich Plasma zur Fraktionierung spenden, kann der Ausschluss von der Spende wegen Malariarisiko unberücksichtigt bleiben.

In Großbritannien werden potenzielle Spender, die an Malaria erkrankt waren oder ein ungeklärtes Fieber innerhalb von 6 Monaten nach Rückkehr aus einem Endemiegebiet aufwiesen oder mehr als 6 Monate kontinuierlich in einem Malariagebiet gelebt haben oder sich während der letzten 12 Monate in einem Endemiegebiet befunden haben, von der Spende ausgeschlossen. Für die Wiederzulassung zur Spende 3 Jahre nach Therapieende bzw. 6 Monate nach Rückkehr und Symptommfreiheit wird ein negatives Untersuchungsergebnis auf Anti-Plasmodien-Antikörper mittels eines validierten Testverfahrens gefordert [40].

In Frankreich werden ebenfalls Antikörpertests (IFAT) im Zeitraum von 4 Monaten bis zu 3 Jahren nach Rückkehr aus Endemiegebieten durchgeführt, der Testalgorithmus ist abhängig von der Dauer des Aufenthaltes im Malariaendemiegebiet.

2.3 Spendertestung und Aussagekraft

In Deutschland wird aufgrund bestehender Ausschlussregelungen kein Spender-screening auf Plasmodien durchgeführt.

2.4 Spenderbefragung

In Ländern mit endemischem Malariavorkommen, in denen ein hoher Anteil der Spender infiziert ist, kann aus Gründen der daraus resultierenden Unterversorgung ein Spenderausschluss, wie er in

nichtendemischen Ländern praktiziert wird, nicht durchgeführt werden. Außerdem besteht bei vielen Empfängern eine Teilimmunität. In einigen malariaendemischen Ländern wurde zur Verhinderung einer transfusionsassoziierten Malaria den Empfängern prophylaktisch Chloroquin bzw. bei Chloroquinresistenz Sulfadoxin-Pyrimethamin gegeben. Wegen der Zunahme der Resistenz gegenüber diesen beiden Substanzen gerade in zentral- und westafrikanischen Ländern bzw. in Südostasien ist diese Art der Prophylaxe allerdings nicht sicher.

Bei der Spenderanamnese in Deutschland wird nach der Herkunft oder dem Aufwachsen in einem Malariaendemiegebiet bzw. nach einem Aufenthalt während der letzten 6 Monate in einer solchen Region gefragt. Eine durchgeführte Malariaphylaxe bleibt hier unberücksichtigt. Weiterhin muss der Spender angeben, ob er akut an Malaria erkrankt ist oder jemals daran erkrankt war.

2.5 Spenderinformation und -beratung

Eine Information oder Beratung des Spenders hinsichtlich Malaria findet nicht statt. Bei Verdacht auf Malaria beim Spender sollte eine weitere Abklärung durch einen tropenmedizinisch erfahrenen Arzt erfolgen.

3 Empfänger

3.1 Prävalenz und Inzidenz von blutassoziierten Infektionen und Infektionskrankheiten bei Empfängerkollektiven

Die Übertragung einer Malaria durch eine Bluttransfusion wurde erstmals 1911 bei einem Patienten mit perniziöser Anämie nach Bluttransfusion beschrieben [41]. Obwohl der Spender angab, nie an Malaria erkrankt gewesen zu sein, entwickelte sich 11 Tage nach der Spende beim Empfänger eine fieberhafte Reaktion, Plasmodium vivax konnte sowohl beim Empfänger wie auch beim Spender nachgewiesen werden. Zwischen 1910 und 1950 wurde über etwa 350 Malariaerkrankungen nach Bluttransfusion berichtet [42]. Eine Analyse der weltweit bekannt gewordenen

Fälle von 1911–1979 [43] ergab parallel zur steigenden Zahl von Transfusionen eine Steigerung der Inzidenz von 6 auf 145 Fälle pro Jahr. Zunächst war Plasmodium vivax die am häufigsten vertretene Spezies bei der transfusionsassoziierten Malaria, in den 1950er-Jahren überwog Plasmodium malariae. In den 1970er-Jahren war wiederum Plasmodium vivax der am häufigsten gefundene Malariaparasit, gefolgt von Plasmodium malariae und Plasmodium falciparum. Seit den 1980er-Jahren ist allerdings Plasmodium falciparum in den Ländern, in denen Malaria nicht endemisch vorkommt (z. B. USA, Kanada und Großbritannien) die am häufigsten registrierte Spezies bei Malaria nach Bluttransfusion. So hat z. B. der Anteil von Plasmodium falciparum in Großbritannien von 37% im Jahr 1984 auf 55% im Jahr 1993 zugenommen [44].

In den USA sind im Zeitraum von 1963–1999 insgesamt 93 Fälle von transfusionsassoziierten Malaria dokumentiert worden [45]. 35% ließen sich auf Plasmodium falciparum, 27% auf Plasmodium vivax, 27% auf Plasmodium malariae, 5% auf Plasmodium ovale sowie 3% auf Mischinfektionen zurückführen. 11% der infizierten Patienten verstarben. Von insgesamt 91 identifizierten Spendern konnten 67 mit der Übertragung assoziiert werden. 59% der infizierten Spender, bei denen das Herkunftsland bekannt war, stammten aus Endemiegebieten. Die geschätzte Inzidenz der transfusionsassoziierten Malaria liegt in den USA bei einem Fall pro eine Million Spenden. Pro Jahr werden in den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) etwa 1–3 Fälle gemeldet. Es wird vermutet, dass in malariaendemischen Ländern die Häufigkeit der transfusionsassoziierten Malaria bei mehr als 50 Fällen pro eine Million Spenden liegt. In Kanada wird die Häufigkeit einer Transfusionsmalaria auf einen Fall auf 4 Millionen geschätzt [46]. Die 3 im Jahr 2001 publizierten Fälle von Malaria tropica wurden sämtlich durch Spender übertragen, die aus Malariaendemiegebieten stammten, sich jedoch bereits mehrere Jahre symptomfrei in Kanada aufgehalten hatten. Als Resultat dieser 3 Fälle wurden die kanadischen Rückstellkriterien dahin gehend ergänzt, dass Personen mit einer durchgemachten

Malaria (2 der 3 Fälle) dauerhaft von der Spende ausgeschlossen werden.

Bis zum Jahr 1965 wurde aus Deutschland über insgesamt 12 Fälle von transfusionsassoziiertes Malaria berichtet [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Es handelte sich um 2 Infektionen mit *Plasmodium falciparum*, 7 mit *Plasmodium vivax*, die restlichen 3 Infektionen konnten nicht sicher zugeordnet werden (Übersicht in [42]). In den letzten Jahren wurden 3 Berichte über transfusionsassoziierte Malaria-Fälle veröffentlicht [54, 55, 56]. Witt et al. [56] berichteten 1998 über einen 18 Monate alten Jungen, der 14 Tage nach einer Herzoperation antibiotikarefraktäres Fieber entwickelte. Am 23. postoperativen Tag wurden intraerythrozytäre Ringformen und Gametozyten von *Plasmodium falciparum* im peripheren Blutausschlag gefunden. Nach 3-tägiger Chinin- und anschließender Halofantrintherapie erholte sich das Kind rasch. Die retrospektive Analyse der Rückstellproben von 7 Spenden, von denen das Kind Erythrozytenkonzentrate empfangen hatte, ergab bei einem der Spender einen Nachweis von Antikörpern gegen *Plasmodium falciparum*.

Kürzlich wurde aus der Schweiz eine letal verlaufende Malaria durch *Plasmodium falciparum* bei einem 70-jährigen Patienten nach vorangegangener Operation wegen einer koronaren Herzerkrankung und eines Aortenaneurysmas bekannt, die durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zustande kam. Einer der Blutspender war ein 30 Jahre alter gebürtiger Kameruner, der das Land vor 10 Jahren verlassen hatte und seitdem in Paris (in der Nähe des internationalen Flughafens) und später in der Schweiz wohnte. Der letzte Besuch des Heimatlandes Kamerun lag zum Zeitpunkt der Untersuchungen 6 Jahre zurück. Als mögliche Ursache für die Infektion des Spenders wurde eine Airportmalaria oder Persistenz bei Teilimmunität angenommen [57].

3.2 Abwehrlage (Resistenz, vorhandene Immunität, Immunreaktivität, Alter, exogene Faktoren) [3, 4]

Der Verlauf einer Malaria hängt stark vom Immunitätsgrad des Infizierten ab. Eine komplette, sterile Immunität wird

niemals erreicht, sondern immer nur eine Teilimmunität (Semiimmunität). Die Immunität ist proportional zum Alter, zur kumulativen Anzahl der Malariaepisoden und der Zeit, die kontinuierlich in einer endemischen Malariaregion verbracht wurde.

Aufgrund transplazentar übermittelter maternaler Antikörper haben Neugeborene bis zu einem Alter von etwa 4–6 Monaten eine gewisse Immunität gegenüber der Malaria, wobei das fetale Hämoglobin die Reifung der Schizonten behindert. Ältere Kinder und junge Erwachsene in Regionen mit stabiler Malaria und hoher Übertragungsrate (holo- bzw. hyperendemische Gebiete) besitzen den höchsten Immunitätsgrad. Hier ist eine asymptomatische Parasitämie häufig anzutreffen. Bei semiimmunen Personen findet sich eine polyklonale Erhöhung der IgM-, IgG- und IgA-Antikörper, spezifische T-Lymphozyten können zytotoxisch gegen Parasiten bzw. infizierte Zellen in der Leber wirken. Das wohl wichtigste Antigen bei der Infektion mit *Plasmodium falciparum* ist das variable Protein PfEMP-1. Der Erwerb von Antikörpern gegen eine Reihe varianter PfEMP-1-Antigene scheint für die Immunitätslage von besonderer Bedeutung zu sein. Die spezifische Immunität ist sowohl gegen die Spezies als auch gegen die jeweilige Subpopulation der Parasiten gerichtet. Nicht Immune verfügen nur über die unspezifischen Abwehrmechanismen und erkranken daher weitaus schwerer an Malaria tropica als Semiimmune.

Bei der Immunität gegenüber Malaria spielen auch angeborene Erythrozytenanomalien eine wichtige Rolle. In malariaendemischen Gebieten finden sich hereditäre Erkrankungen wie Sichelzellerkrankung, Thalassämie oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten. Bei Personen mit einer Heterozygotie für HbAS (Sichelzellenträger) besteht ein gewisser Schutz vor Malaria tropica. Hierfür scheint das durch den stark reduzierten Sauerstoffgehalt verminderte Wachstum der Parasiten verantwortlich zu sein. Auch bei der heterozygoten α -Thalassämie besteht eine erhöhte Resistenz. Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ist ebenfalls mit einer verminderten Malariaempfindlich-

keit bei Kindern und schwangeren Frauen assoziiert und beruht vermutlich auf einer Wachstumshemmung der Parasiten in Erythrozyten, denen dieses Enzym fehlt. Die in Südostasien vorkommende Ovalozytose führt bei heterozygoten Trägern zu geringeren Parasitämien.

Erythrozyten, denen das Duffy-Blutgruppenantigen, Fya fehlt, sind teilweise resistent gegenüber *Plasmodium vivax*. Daher rührt die sehr niedrige Inzidenz der Malaria durch *Plasmodium vivax* in Westafrika, wo ein hoher Prozentsatz der Bevölkerung das Duffy-Blutgruppenantigen Fya nicht besitzt [58].

3.3 Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

Eine unbehandelte Malaria tropica verläuft beim nicht Immunen, der nicht aus einem Endemiegebiet stammt, fast immer tödlich. Bei der US-amerikanischen Untersuchung der transfusionsassoziierten Malaria aus den Jahren 1963–1998 mit insgesamt 93 Fällen wurde eine Letalität von 11 % (10 Fälle) festgestellt [45]. 6 dieser Patienten hatten eine Infektion mit *Plasmodium falciparum*, 2 mit *Plasmodium vivax* und 2 mit *Plasmodium malariae*. Die beiden Patienten mit *Plasmodium vivax*-Infektionen verstarben an ihrer Grunderkrankung.

Von 5 Patienten mit Posttransfusionsmalaria in Großbritannien [59] verstarb einer an zerebraler Malaria tropica, ein anderer mit *Plasmodium falciparum* infizierter Patient an Multiorganversagen. In einer anderen Studie [60] wird die Letalität der Transfusionsmalaria mit 15 % angegeben. Zahlen aus Deutschland liegen hierzu nicht vor. Die hohe Letalität der transfusionsassoziierten Malaria kann damit erklärt werden, dass es sich in den meisten dokumentierten Fällen um immunologisch inkompetente Empfänger mit einer mehr oder minder schweren Grunderkrankung handelte bzw. dieser seltene Infektionsweg zu spät diagnostiziert wurde.

Die Inkubationszeit der transfusionsassoziierten Malaria hängt von der Spezies sowie von der Anzahl übertragener Parasiten ab und liegt zwischen 10 und 60 Tagen [43]. Sie beträgt für *Plasmodium falciparum* im Mittel 10 Tage,

bei *Plasmodium vivax* 16 Tage und bei *Plasmodium malariae* 40 Tage [42]. Die Symptome bei der Transfusionsmalaria sind sehr variabel: Schwindel, Erbrechen, Muskelschmerzen, leichter Ikterus, abdominelle Schmerzen und Durchfall, eine Fieberperiodizität liegt meist nicht vor. Bei Patienten mit ernster Grunderkrankung, v. a. mit Immunsuppression, zeigt die transfusionsassoziierte Malaria oft einen schweren Verlauf mit frühzeitiger zerebraler Beteiligung.

3.4 Therapie und Prophylaxe

Impfstoffentwicklung

Obwohl in den vergangenen Jahrzehnten vielfältige Versuche zur Entwicklung wirksamer Malariaimpfstoffe unternommen wurden, steht nach wie vor praktisch keine Immunprophylaxe auf dem Markt zur Verfügung [61]. In den letzten Jahren wurde die Prävention der Malaria als globales gesellschaftspolitisches Problem erkannt; es sind intensive Aktivitäten zur Entwicklung neuer Impfstoffe zu verzeichnen, was in wesentlichem Maße auf großzügige Finanzierungen durch die Europäische Union und die Gates-Stiftung zurückzuführen ist. Die Zahl der klinischen Prüfungen nimmt zu, sodass in den nächsten Jahren mit neuen Impfstoffen gerechnet werden darf. Allerdings ist unklar, welche Rollenverteilung zwischen humoralen und zellgebundenen Faktoren bei einer effektiven Immunität gegen Plasmodien besteht [58].

Die Entwicklungsarbeiten konzentrieren sich auf Impfstoffe gegen *Plasmodium falciparum* bzw. gegen *Malaria tropica* als gefährlichster Form der Malaria. Als Angriffsziele der Immunprophylaxe beim Menschen kommen grundsätzlich 4 Stadien des Lebenszyklus von *Plasmodium falciparum* infrage:

- a) die Sporozoiten nach der Blutmahlzeit bzw. vor Infektion der Hepatozyten,
- b) die Merozoiten nach Freisetzung aus der Leber bzw. vor Invasion der Erythrozyten,
- c) die Merozoiten während der Invasion in den Erythrozyten bzw. die Vermehrung im Erythrozyten und
- d) die Gametozyten, welche nach der erneuten Blutmahlzeit in der Anophelesmücke aus den Erythrozyten freigesetzt werden [61].

Die überwiegende Mehrzahl der Entwicklungsarbeiten befasst sich mit potenziellen Impfstoffen, welche die Invasion in die Erythrozyten und damit die massive Vermehrung der Parasiten verhindern sollen. Man erwartet, dass sich dadurch das klinische Bild der Malaria nicht entwickeln kann und insbesondere keine Komplikationen entstehen. Wenn das Erythrozytenstadium vollständig blockiert werden kann, würde automatisch die Infektkette unterbrochen werden, sodass sich zusätzlich epidemiologische Effekte ergäben. Streng genommen dürften nur Impfstoffe gegen Sporozoiten, welche die Invasion der Leberzelle verhindern sowie zur Abtötung des Parasiten führen, als kausale Immunprophylaxe angesehen werden. Solche Varianten dürften jedoch aufgrund der Komplexität der Parasiten bzw. der Vielzahl ungelöster wissenschaftlicher Fragen in der nächsten Zeit nicht zur Debatte stehen. Aus transfusionsmedizinischer Sicht ist zu berücksichtigen, dass auch bei bestehendem Impfschutz eines Spenders nicht automatisch vorausgesetzt werden darf, dass keine transfusionsbedingte Malariaübertragung vorkommen kann. Vielmehr muss dieses Risiko unter Berücksichtigung des epidemiologisch-infektiologischen Hintergrundes sowie der Art des Impfschutzes kalkuliert werden.

Prophylaxe und Therapie

Die primäre Prävention der Malaria ist die Mückenstichprophylaxe. Die Prävention der Malaria umfasst weiterhin Maßnahmen zur Reduktion des Parasitenreservoirs in der Bevölkerung von Malariaendemiegebieten, Maßnahmen zur Eradikation von Vektoren (Beseitigung von Brutplätzen, Einsatz von Larviziden und Insektiziden) sowie Maßnahmen zur Reduzierung der Kontakte mit dem Vektor. Es wurden Versuche unternommen, die Anophelesmücken gegen den Parasiten zu immunisieren und dadurch eine Unterbrechung der Infektkette zu erreichen.

Reisenden in Malariaendemiegebiete wird nach wie vor dringend eine Expositionsprophylaxe empfohlen, z. B.

Anwendung von Repellents, Tragen entsprechender Kleidung sowie Schlafen unter Moskitonetzen bzw. Aufenthalt in moskitosicheren Räumen. Je nach Reiseziel und Art der durchgeführten Reise wird darüber hinaus eine Chemoprophylaxe empfohlen. Abhängig von der Resistenzlage empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) entweder Chloroquin, Mefloquin, Atovaquon-Proguanil oder ggf. Doxycyclin als Medikamente zur Vorbeugung einer Malaria [62]. Dabei wird zwischen einer regelmäßigen Chemoprophylaxe (Beginn in der Regel eine Woche bzw. einen Tag vor Einreise ins Malariagebiet und Weiterführung der Einnahme bis 4 Wochen bzw. eine Woche nach Verlassen des Malariagebietes) und dem Mitführen von entsprechenden Medikamenten (Mefloquin, Atovaquon-Proguanil, Artemether-Lumefantrin) als Notfallmedikament für eine sogenannte „Stand-by“-Therapie unterschieden. Halofantrin wird seit Jahren in Deutschland für die Malariaprophylaxe wegen der Gefahr kardialer Nebenwirkungen nicht mehr verwendet.

Bei Schwangeren ist die Anwendung der Kombination Chloroquin und Proguanil ab dem 2. Trimenon möglich. Bei Kindern wird primär eine konsequente Expositionsprophylaxe empfohlen. Die Prophylaxe mit Atovaquon-Proguanil ist für Kinder ab einem Körpergewicht von 11 kg, mit Mefloquin für Kinder über 5 kg Körpergewicht möglich. Doxycyclin darf nicht bei Kindern unter 8 Jahren angewendet werden. Die medikamentöse Prophylaxe bietet allerdings keine Garantie dafür, dass keine Malaria erworben wird, sie reduziert das Risiko aber signifikant (■ **Tabelle 2, 3**).

Wegen des weltweiten Vorkommens von z. B. Chloroquin- und Sulfadoxin-Pyrimethamin-resistenten Isolaten von *Plasmodium falciparum* sind heutzutage Mefloquin, Atovaquon-Proguanil oder Artemether-Lumefantrin die Mittel der Wahl bei der unkomplizierten *Malaria tropica*. Die Behandlung der schweren *Malaria tropica* (mit z. B. ZNS-Beteiligung, akutem Nierenversagen oder anderen Organkomplikationen) sollte ausnahmslos unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen. Die medika-

Tabelle 2

Übersicht über Malariamedikamente zur Prophylaxe und notfallmäßigen Selbstbehandlung. (Modifiziert nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit, DTG)

Medikament	Prophylaxe	Notfallmäßige Selbstbehandlung
Chloroquin	300 mg Chloroquin-Base pro Woche; bei über 75 kg KG: 450 mg pro Woche 1 Woche vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet	600 mg Base, 6 Stunden nach Therapiebeginn sowie 24 und 48 Stunden nach Therapiebeginn: je 300 mg
Mefloquin	250 mg pro Woche, 1–3 Wochen vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet	Initial 750 mg, nach 6–8 h weitere 500 mg; falls KG über 60 kg: nach weiteren 6–8 h weitere 250 mg
Atovaquon-Proguanil	250 mg/100 mg pro Tag, 1–2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt im Malariagebiet (Erwachsene mit KG >40 kg; Maximale Aufenthaltsdauer: 28 Tage)	1000 mg/400 mg als Einmaldosis an 3 aufeinander folgenden Tagen bei KG >40 kg
Doxycyclin	100 mg pro Tag, 1–2 Tage vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet	Nicht geeignet
Artemether-Lumefantrin	Nicht geeignet	80 mg/480 mg initial, nach 8 h weitere 80 mg/480 mg, dann 2-mal tgl. 80 mg/480 mg an Tag 2 und 3
Proguanil	200 mg pro Tag	Nicht geeignet

Tabelle 3

Therapie der Malaria. (Modifiziert nach [63])

	Präparat	Dosierung
Malaria tertiana Malaria quartana	Chloroquin Zusätzlich: Primaquin (nur bei Malaria tertiana)	10 mg Base/kg KG initial, gefolgt von 5 mg Base/kg KG nach 6,24 und 48 h 0,5 mg Base/kg KG 1-mal tgl. über 14 Tage
Malaria tropica a) unkomplizierte Form	Mefloquin Oder Atovaquon/Proguanil Oder Arthemether-Lumefantrin	Initial 750 mg Base, gefolgt von 500 mg Base 6 h nach Therapiebeginn u. 250 mg Base 12 h nach Therapiebeginn (bei KG >60 kg) 1000 mg/d Atovaquon 400 mg/d Proguanil 1-mal tgl. über 3 Tage 80 mg/480 mg Artemether-Lumefantrin initial, gefolgt von 80 mg/480 mg Artemether-Lumefantrin nach 8 h 2-mal 80 mg/480 mg Artemether-Lumefantrin Tag 2 2-mal 80 mg/480 mg Artemether-Lumefantrin Tag 3
b) komplizierte Form	Chininsalz (Chininum dihydrochloricum) Zusätzlich: Doxycyclin	3-mal 10 mg p.inf./kg KG/d über 7–10 Tage 3 mg/kg KG/d über 7 Tage

mentöse Behandlung besteht in der Regel aus der parenteralen Gabe von Chinin in Kombination mit Doxycyclin.

Wegen der noch verhältnismäßig günstigen Resistenzlage ist Chloroquin nach wie vor Mittel der Wahl bei der Malaria tertiana. Nach beendeter Chloroquintherapie soll eine Abschlussbehandlung mit Primaquin, das eine Wirksamkeit gegen die Hypnozoiten von Plasmodium vivax und Plasmodium ovale besitzt, angeschlossen werden. Die Behandlung von Malaria quartana wird ebenfalls mit Chloroquin durchgeführt, eine nach-

folgende Behandlung mit Primaquin ist nicht erforderlich.

Für die Therapie der transfusionsassoziierten Malaria gelten die gleichen Grundsätze wie bei der allgemeinen Malariabehandlung mit der Ausnahme, dass bei Infektionen durch Plasmodium vivax und Plasmodium ovale keine Anschlussbehandlung mit Primaquin wegen des Fehlens des Leberzyklus bzw. von Hypnozoiten durchgeführt werden muss (siehe auch 1.2 Wissensstand über den Erreger). Entscheidend für die Prognose ist auch hier der frühzeitige Therapiebeginn. Eine

Prophylaxe ist zurzeit nur durch strikte Anwendung der Ausschlusskriterien für Spender ggf. in Kombination mit serologischen bzw. molekularbiologischen Untersuchungen (NAT) möglich. Eine Schutzimpfung existiert bisher nicht.

3.5 Übertragbarkeit

Das Risiko der Übertragbarkeit einer Malaria durch Transfusion ist, bedingt durch das vorrangige Vorhandensein der Parasiten in Erythrozyten, vor allem bei der Transfusion von Vollblut bzw. von Eryth-

rozytenkonzentraten gegeben. Allerdings ist ein Risiko auch bei der Übertragung von Thrombozytenkonzentraten [64], Leukozytenkonzentraten [65] und sogar bei Frischplasma vorhanden, Letzteres nur beobachtet bei Gabe von Frischplasma innerhalb eines Tages nach Entnahme [66]. Drei beschriebene Infektionen mit Malaria durch Nichtbeachten der Basishygiene [67] bzw. durch Nadelstichverletzung [10, 68] sowie 3 kürzlich beschriebene transfusionsassoziierte Malariafälle in Kanada [46] durch Thrombozytenkonzentrate lassen vermuten, dass auch geringe Zahlen infizierter Erythrozyten ausreichend für eine Malaria beim Empfänger sind.

Wegen zum Teil sehr langer Überlebenszeiten im menschlichen Organismus (z. B. *Plasmodium malariae*) kann ein Spender auch noch Jahre nach einer Malaria Parasiten im Blut haben und eine Infektion beim Empfänger verursachen. Im Allgemeinen persistieren *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* selten länger als 3 Jahre, *Plasmodium falciparum* etwa 1–2 Jahre. Die längsten Zeiträume zwischen einer Blutspende und zurückliegender Malariaexposition beim Spender waren 13 Jahre im Fall einer *Plasmodium falciparum*-Infektion [69], 27 Jahre bei einer *Plasmodium vivax*-Infektion [69] sowie 7 Jahre bei einer *Plasmodium ovale*-Infektion [70]. Bei *Plasmodium malariae* sind wesentlich längere Zeitabstände, im Extremfall bis zu 50 Jahre und sogar noch darüber, beschrieben worden.

3.6 Häufigkeit der Applikation sowie Art und Menge der Blutprodukte

Bei Plasmaderivaten ist eine Kontamination mit Plasmodien durch das Herstellungsverfahren ausgeschlossen. Eine Übertragung kann grundsätzlich bereits mit einem einzelnen Präparat einer nicht pathogeninaktivierten Blutkomponente erfolgen, da alle einen Restgehalt an Erythrozyten aufweisen.

4 Blutprodukte

4.1 Belastung des Ausgangsmaterials und Testmethoden

Bei den meisten transfusionsassoziierten Malariafällen handelte es sich bei den implizierten Spendern um semiimmune Personen mit geringer Parasitämie im Blut. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass Plasmodien in Blutkonserven [43, 71] mindestens 10–12 Tage, evtl. sogar länger überleben können. Die minimale Infektionsdosis beim Menschen beträgt offenbar nur 10 Parasiten (bei *Plasmodium vivax*) [65]. Bei einer angenommenen (geringen) Parasitämie beim Spender von 1–2 Parasiten pro μl Blut würden bei einer Spende von 250 ml Erythrozytenkonzentrat allerdings schon etwa 250.000–500.000 Parasiten übertragen. Nachweismethoden zur Detektion einer potenziell infizierten Spende, die insgesamt nur 10 Parasiten enthalten muss, müssten daher in der Lage sein, noch 0,00004 Parasiten pro μl Blut nachzuweisen [43, 72]; diese Sensitivität wird auch von NAT-Verfahren nicht erreicht.

Die bei der Malaria üblicherweise angewendeten Testverfahren wie mikroskopische Beurteilung des „Dicken Tropfens“ bzw. von nach Giemsa gefärbten Blutausstrichen (Sensitivität beider Verfahren zwischen 5 und 500 Parasiten pro μl Blut) kommen wegen der meist sehr geringen Parasitämie der Spender nicht für eine Spenderuntersuchung infrage. Auch die auf der Detektion von HRP/2 bzw. pLDH basierenden Antigentests weisen nur zwischen 100 und 1000 Parasiten/ μl Blut nach. NAT-Verfahren weisen demgegenüber eine höhere Sensitivität auf [73, 74]. In einer Untersuchung [75] an potenziell malariaexponierten Spendern konnten noch 0,004 Parasiten/ μl Blut nachgewiesen werden. Selbst bei dieser hohen Sensitivität ist die NAT allerdings nicht in der Lage, alle potenziell infektiösen Spenden zu detektieren.

Die gezielte serologische Untersuchung von Spendern, die aus Malariaendemiegebieten zurückkehren, wird seit 1983 in Frankreich erfolgreich durchgeführt. Nach einer Rückstellungsfrist von 4 Monaten werden die Spender mit dem IFAT (indirekter Immunfluoreszenz-Antikörpertest)

getestet, bei negativem Ausfall kann der Spender wieder zugelassen werden. Zwischen 1984 und 2002 wurden keine transfusionsassoziierten Malariafälle in Frankreich bekannt [76]. Nachteile des IFAT sind allerdings seine Beschränkung auf Antikörper gegen *Plasmodium falciparum* mit geringer Kreuzreaktivität auf die anderen Plasmodienspezies, hoher Arbeitsaufwand im Labor sowie schlechte Reproduzierbarkeit wegen der subjektiven Beurteilbarkeit des Testverfahrens. In jüngerer Zeit sind Enzymimmunoassays, z. T. auch mit rekombinanten Antigenen, entwickelt worden [44, 72]. So wird zurzeit in England eine Kombination von Spenderbefragung und Untersuchung mit EIA mit rekombiniertem Antigen zur Reduktion des Malariarisikos nach Bluttransfusion empfohlen.

4.2 Möglichkeiten zur Abtrennung und Inaktivierung von Infektionserregern

Für Plasmaderivate ist eine Malariaübertragung durch den Herstellungsprozess ausgeschlossen. Daher sind bisher keine Malariafälle, die auf fraktionierte Plasmaderivate zurückzuführen sind, beschrieben worden.

4.3 Praktikabilität und Validierbarkeit der Verfahren zur Eliminierung/Inaktivierung von Infektionserregern

Zur Inaktivierung von Plasmodien in Blutkomponenten mithilfe unterschiedlicher Vorgehensweisen (Gammabestahlung, photochemische und photodynamische Inaktivierung) sind in jüngerer Zeit einige Arbeiten veröffentlicht worden [77, 78, 79, 80, 81], ohne dass diese Methoden als ausreichend sicher gelten können und bisher in Routineverfahren Berücksichtigung gefunden hätten. Im Gegensatz dazu ist das INTERCEPT-System zur Pathogeninaktivierung für Thrombozytenkonzentrate und Plasma zur Transfusion dabei, sich in einigen Ländern in der Blutbankroutine zu etablieren. Dieses photochemische Verfahren, bei dem die Blutkomponenten mit der photoaktiven Verbindung Amotosalen-HCl versetzt und gleichzeitig mit langwelligem UV-Licht (UVA) bestrahlt

werden, hat sich mit einer Erregerreduktion von >6 log-Stufen als wirksam für *P. falciparum* erwiesen [82].

5 Bewertung

Mit weit über einer Milliarde betroffener Menschen ist die in tropischen und subtropischen Gebieten der Erde vorkommende Malaria eine der bedeutendsten parasitären Erkrankungen des Menschen. Die durch einen Stich der weiblichen Anophelesmücke übertragenen Protozoen (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*) rufen verschiedene Formen der Malaria des Menschen hervor. Die durch *Plasmodium falciparum* verursachte Malaria tropica ist hauptsächlich für die jährlich weltweit 1–3 Millionen Todesfälle, von denen mehr als die Hälfte afrikanische Kinder betreffen, verantwortlich.

In Deutschland schwankt die Zahl der gemeldeten Malariaerkrankungen in den letzten Jahren zwischen etwa 600 und 1000 Fällen pro Jahr. Ursachen: Reisen und sehr selten auch Infektionen durch Import infizierter Anopheles (Flughafenmalaria) sowie ganz vereinzelt auch autochthone Fälle.

Zur medikamentösen Prophylaxe der Malaria kommen, abhängig von der Resistenzlage, Substanzen wie Chloroquin, Mefloquin, Atovaquon-Proguanil oder Doxycyclin zum Einsatz. Die Spenderrückstellung erfolgt unabhängig von einer solchen Malariaphylaxe. Eine Schutzimpfung gegen Malaria ist zurzeit noch nicht im Handel.

Im Zeitraum bis zum Jahr 1965 sind in Deutschland insgesamt 12 Fälle von transfusionsassoziiertem Malaria bekannt geworden. Aus jüngerer Zeit liegen in der Literatur 3 Berichte über Malaria nach Bluttransfusionen in Deutschland vor. Seit der Zuständigkeit für Blutprodukte (1994) wurde dem Paul-Ehrlich-Institut lediglich eine transfusionsassoziierte Malaria im Jahr 1997 berichtet.

Zur Prävention einer transfusionsassoziierten Malaria werden in Deutschland Personen nach medizinisch dokumentierter Heilung einer Malaria für die Dauer von 4 Jahren als Blutspender ausgeschlossen. Auch Personen, die in einem Malariaendemiegebiet geboren

oder aufgewachsen sind bzw. zeitweise dort ihren Lebensmittelpunkt hatten, dürfen für insgesamt 4 Jahre nach dem letzten Aufenthalt im Endemiegebiet nicht spenden. Rückkehrer aus Malariaendemiegebieten sind für einen Zeitraum von derzeit mindestens 6 Monaten nach dem Aufenthalt für eine Spende gesperrt. Wird ausschließlich Plasma zur Fraktionierung gespendet, kann der Ausschluss von der Spende wegen des Malariarisikos unberücksichtigt bleiben.

Insgesamt wird das Risiko einer transfusionsassoziierten Malaria in Deutschland als gering erachtet. Die praktizierte ausführliche Anamnese und Spenderselektion und die bei Tropenrückkehrern angewandten Ausschlusskriterien bieten eine hohe Sicherheit. Neue epidemiologische Daten für Deutschland zeigen, dass mit der bisherigen Rückstellfrist von 6 Monaten nach Reisen in Endemiegebiete keine vollständige Erfassung aller Plasmodieninfektionen erfolgt, insbesondere nach Infektionen mit *Plasmodium vivax* oder *ovale*, da Symptome in ca. 15 % der gemeldeten Fälle erst später einsetzen. Die Verlängerung der Rückstellfrist auf 12 Monate würde nahezu 99 % der Malariainfektionen erfassen. Einer Verlängerung der Rückstellfrist und dem damit verbundenen Verlust an Spendern steht entgegen, dass es seit der 6-Monats-Regelung bislang zu keinem Übertragungsfall gekommen ist. Bei einer Änderung der epidemiologischen Situation muss jedoch die Rückstellfrist erneut überdacht und angepasst werden.

Eine Testung von Blutspendern auf Malariaantikörper oder auf das Vorhandensein von Plasmodiumantigenen bzw. auf Plasmodiumgenom mittels NAT-Verfahren ist zwar in den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ vor dem Wiedereintritt als Spender nach dem 4-jährigen Ausschluss vorgesehen. Auf dem Markt sind jedoch keine Tests verfügbar, welche den Nachweis von Antikörpern gegen alle 4 humanpathogenen Plasmodiumspezies gewährleisten, was für eine aussagekräftige Diagnostik unabdingbar ist. Die grundsätzlich mögliche Inaktivierung von Plasmodien in Blutkomponenten ist wegen der niedrigen Malariaprävalenz für

Deutschland nicht als generelles Verfahren zu fordern. Hier wie auch bei der Entwicklung eines geeigneten Impfstoffs ist sicherlich erheblicher Forschungsbedarf gegeben, um zukünftig die Sicherheit von Empfängern von Blut und Blutprodukten hinsichtlich einer Malaria noch weiter zu optimieren.

Dieses Papier wurde fertiggestellt am 19.3.2007 und vom Arbeitskreis Blut am 1.10.2007 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe „Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger“ des Arbeitskreises Blut:

Dr. Johannes Blümel, Prof. Dr. Reinhard Burger, Prof. Dr. Christian Drosten, Dr. Albrecht Gröner, Prof. Dr. Lutz Gürtler, Dr. Margarethe Heiden, Prof. Dr. Dr. Bernd Jansen, Dr. Horst Klamm, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Dr. Thomas Montag-Lessing, Dr. Ruth Offergeld, Prof. Dr. Georg Pauli, Prof. Dr. Rainer Seitz, Dr. Uwe Schlenkrich, Dr. Volkmar Schottstedt, Dr. Hannelore Willkommen, Prof. Dr. Karl-Heinz Wirsing von König, mit besonderer Unterstützung von Prof. Dr. Jürgen Knobloch (Universität Tübingen)

6 Literatur

1. Conway DJ (2007) Molecular epidemiology of malaria. *Clin Microbiol Rev* 20:188–204
2. Hartl DL (2004) The origin of malaria: mixed messages from genetic diversity. *Nature Rev Microbiol* 2:15–22
3. Fairhurst R, Wellem T (2005) *Plasmodium* species (Malaria). In: Mandell G, Bennett G, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, PA. pp 3121–3144
4. Zoller T, Suttrop N (2005) Malaria und Babesiose: Parasitäre Erkrankungen der Erythrozyten. In: Diel M, Suttrop N, Zeitz N (Hrsg) *Harrisons Innere Medizin*. McGraw-Hill; ABW Wissenschaftsverlag, S 1309–1323
5. Kretschmer H, Bienle U, Klauß V, et al. (1996) Malaria. In: Knobloch J (Hrsg) *Tropen- und Reisemedizin*. Gustav Fischer, Jena, S 134–163
6. WHO (2005) *World Malaria Report 2005*. <http://rbm.who.int/wmr>
7. Robert Koch-Institut (2005) Reiseassoziierte infektionsbedingte Erkrankungen im Jahr 2004. *Epidemiol Bull* 35:317–324
8. Lehky Hagen MR, Haley TJ, Christoph Hatz FR (2005) Factors influencing the pattern of imported malaria. *J Travel Med* 12(2):72–79
9. Mouchet J (2000) Airport malaria: a rare disease still poorly understood. *Eurosurveillance* 5(7/8): 75–80
10. Alweis RL, DiRosario K, Conidi G, et al. (2004) Serial nosocomial transmission of *Plasmodium falciparum* malaria from patient to nurse to patient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25(1):55–59

11. Moro ML, Romi R, Severini C, et al. (2002) Malaria Outbreak Group. Patient-to-patient transmission of nosocomial malaria in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23(6):338–341
12. Piro S, Samud M, Badi S, Al Ssabi L (2001) Hospital-acquired malaria transmitted by contaminated gloves. *J Hosp Infect* 47(2):156–158
13. Chen KT, Chen CJ, Chang PY, Morse DL (1999) A nosocomial outbreak of malaria associated with contaminated catheters and contrast medium of a computed tomographic scanner. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20(1):22–25
14. MMWR (2003) Local transmission of *Plasmodium vivax* Malaria – Palm Beach County, Florida 52(38): 908–911
15. Lucius R, Frank B (1997) Parasitologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin
16. Fischer L (1948) Einheimische Malaria und Anophelismus in der Nachkriegszeit. *Dtsch Med Wochenschr* 73:515–518
17. Krüger A, Rech A, Xin-Zhuan S, Tannich E (2001) Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Trop Med Intern Health* 6(12):983–985
18. Warhurst DC, Williams JE (1996) ACP Broadsheet no 148, July 1996. Laboratory diagnosis of malaria. *J Clin Pathol* 49(7):533–538
19. Snounou GS, Viriyakosol S, Zhu XP, et al. (1993) High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol* 61:315–320
20. Johnston SP, Pieniazek NJ, Xayavong MV, et al. (2006) PCR as a confirmatory technique for laboratory diagnosis of malaria. *J Clin Microbiol* 44:1087–1089
21. Malhotra I, Dent A, Mungai P, et al. (2005) Real-time quantitative PCR for determining the burden of *Plasmodium falciparum* parasites during pregnancy and infancy. *J Clin Microbiol* 43(8):3630–3635
22. Elsayed S, Plewes K, Church D, et al. (2006) Use of molecular beacon probes for real-time PCR detection of *Plasmodium falciparum* and other *Plasmodium* species in peripheral blood specimens. *J Clin Microbiol* 44:622–624
23. Mangold KA, Manson RU, Koay ESC, et al. (2005) Real-time PCR for detection and identification of *Plasmodium* spp. *J Clin Microbiol* 43:2435–2440
24. Perandin F, Manca N, Calderaro A, et al. (2004) Development of a real-time PCR assay for detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, and *Plasmodium ovale* for routine clinical diagnosis. *J Clin Microbiol* 42:1214–1219
25. Grobusch MP, Alpermann U, Schwenke S, et al. (1999) False-positive rapid tests for malaria in patients with rheumatoid factor. *Lancet* 353:297
26. Hänscheid T, Valadas E (2002) Poor accuracy of rapid diagnostic tests and misdiagnosis of imported malaria: are PCR-based reference laboratories the answer? *J Clin Microbiol* 40:736–737
27. Mankhambo L, Kanjala M, Rudman S, et al. (2002) Evaluation of the OptiMal rapid antigen test and species-specific PCR to detect placental *Plasmodium falciparum* infection at delivery. *J Clin Microbiol* 40:155–158
28. Playford EG, Walker J (2002) Evaluation of the ICT malaria Pf/Pv and the OptiMal rapid diagnostic tests for malaria in febrile returned travellers. *J Clin Microbiol* 40(11):4166–4171
29. Richardson DC, Ciach M, Zhong JY, et al. (2002) Evaluation of the makromed dipstick assay versus PCR for diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria in returned travelers. *J Clin Microbiol* 40:4528–4530
30. Jelinek T, Grobusch MP, Harms G (2001) Evaluation of a dipstick test for the rapid diagnosis of imported malaria among patients presenting within the network TropNetEurop. *Scand J Infect Dis* 33:752–754
31. Joshi HH (2005) Monoclonal antibody based ELISA: an effective diagnostic tool for the diagnosis of *Falciparum* malaria. *J Nep Med Assoc* 44:79–83
32. Trenholme KR, Boutlis CS, Kuns R, et al. (2005) Antibody reactivity to linear epitopes of *Plasmodium falciparum* cytoadherence lonked asexual gene 9 in asymptomatic children and adults from Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 72:708–713
33. Wang L, Crouch L, Richie TL, et al. (2003) Naturally acquired antibody responses to the components of the *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein 1 complex. *Parasite Immunol* 25:403–412
34. Nielsen MA, Vestergaard LS, Lusingu J, et al. (2004) Geographical and temporal conservation of antibody recognition of *Plasmodium falciparum* variant surface antigens. *Infect Immun* 72(6):3531–3535
35. Orlandi-Pradines E, Penhoat K, Durand C, et al. (2006) Antibody responses to several malaria pre-erythrocytic antigens as a marker of malaria exposure among travelers. *Am J Trop Med Hyg* 74:979–985
36. Pierrot C, Wilson S, Lallet H, et al. (2006) Identification of a novel antigen of *Schistosoma mansoni* shared with *Plasmodium falciparum* and evaluation of different cross-reactive antibody subclasses induced by human schistosomiasis and malaria. *Infect Immun* 74:3347–3354
37. Okocha EC, Ibeh CC, Ele PU, Ibeh NC (2005) The prevalence of malaria parasitaemia in blood donors in a Nigerian teaching hospital. *J Vector Borne Dis* 42(1):21–24
38. Nunez L, Linares J, Perez AH (1992) Seroprevalence of antibodies against *Plasmodium falciparum* in volunteer donors from various cities in Venezuela. *Sangre (Barc)* 37(2):141–143
39. Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (Novelle 2005). *Bundesanzeiger* 57 (Nr. 209a)
40. JPAC Guidelines for the appropriate selection of blood donors in the UK. <http://www.transfusionguidelines.org.uk>
41. Woolsey G (1911) Transfusion for pernicious anemia: two cases. *Ann Surg* 53:132–134
42. Bruce-Chwatt LJ (1972) Blood transfusion and tropical disease. *Trop Dis Bull* 69(9):825–862
43. Bruce-Chwatt LJ (1982) Transfusion malaria revisited. *Trop Dis Bull* 79(10):827–840
44. Chiodini PL, Hartley S, Hewitt PE, et al. (1997) Evaluation of a malaria antibody ELISA and its value in reducing potential wastage of red cell donations from blood donors exposed to malaria, with a note on a case of transfusion-transmitted malaria. *Vox Sang* 73(3):143–148
45. Mungai M, Tegmeier G, Chamberland M, Parise M (2001) Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med* 344(26):1973–1978
46. Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, et al. (2001) Transfusion-transmitted malaria in Canada. *CMAJ* 164(3):377–379
47. Oehlecker F (1920) Übertragung latenter Malaria bei direkter Bluttransfusion. *Dtsch Med Wochenschr* 46:1025–1026
48. Schnitzler H (1929) Übertragung von latenter Malaria tertiana durch Bluttransfusion. *Zentralbl Chir* 56:1438
49. Majanz A (1930) Beiträge zur Frage der Bluttransfusion. *Dtsch Z Chir* 224:171–185
50. Stohlmann H (1943) Malariaübertragung auf Blutspende. *Munch Med Wochenschr* 90(5):84–85
51. Menk W (1944) Bluttransfusion und Malaria. *Munch Med Wochenschr* 91(27/28):349–350
52. Lampen H (1947) Induzierte Malaria nach Bluttransfusion. *Med Klinik* 42:371–372
53. Mohr W (1950) Malariaübertragung durch Bluttransfusionsgerät. *Med Klinik* 45:94
54. Nolte K, Stibbe W, Kuhlencord A, et al. (1987) Transfusionsbedingte Malaria tropica. *Beitr Infusionstherapie Klin Ernähr* 18:42–46
55. Schunkert H, Handt S, de Wit M, et al. (1988) Transfusionsmalaria bei Promyelozytenleukämie. *Dtsch Med Wochenschr* 113(47):1841–1843
56. Witt O, Iglauer ARJ, Bommer W, Eber S (1998) Transfusionsmalaria als Ursache von unklarem postoperativen Fieber. *Monatsschr Kinderheilkd* 146:1054–1056
57. Frey-Wettstein M, Maier A, Markwalder K, Munch U (2001) A case of transfusion transmitted malaria in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 131(21–22):320
58. Knobloch J (2003) Malaria – Grundlagen und klinische Praxis. Bremen, Unimed
59. Kitchen AD, Barbara JA, Hewitt PE (2005) Documented cases of post-transfusion malaria occurring in England: a review in relation to current and proposed donor-selection guidelines. *Vox Sang* 89(2):77–80
60. Guerrero IC, Weniger BG, Schultz MG (1983) Transfusion malaria in the United States, 1972–1981. *Ann Intern Med* 99(2):221–226
61. Graves P, Gelband H (2006) Vaccines for preventing Malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2 und 4): CD000129
62. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) (2006) Empfehlungen zur Malariavorbeugung. <http://www.dtg.org/Malaria.html>
63. Leitlinie der AWMF (Association of the Medical Societies in Germany) Diagnostik und Therapie der Malaria. Leitlinienregister Nr. 042/001
64. Garfield MD, Ershler WB, Maki DG (1978) Malaria transmission by platelet concentrate transfusion. *JAMA* 240(21):2285–2286
65. Dover AS, Guinee VF (1971) Malaria transmission by leukocyte component therapy. *JAMA* 217(12): 1701–1702
66. Lazner E, Newhouser E (1943) Studies on the transmission of malaria by blood transfusions. *Am J Med Sci* 204:141–146
67. Al-Saigul AM, Fontaine RE, Haddad Q (2000) Nosocomial malaria from contamination of a multidose heparin container with blood. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:329–330
68. Winterberg DH, Wever PC, Rheenen-Veerberg CV, et al. (2005) A boy with nosocomial malaria tropica contracted in a Dutch hospital. *Ped Infect Dis J* 24:89–91
69. Besson P, Robert JF, Reviron J, et al. (1976) 2 cases of transfusional malaria. Attempted prevention combining an indirect immunofluorescence test with clinical selection criteria. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 19(2):369–373

70. Nahlen BL, Lobel HO, Cannon SE, Campbell CC (1991) Reassessment of blood donor selection criteria for United States travelers to malarious areas. *Transfusion* 31(9):798–804
71. Bruce-Chwatt LJ (1974) Transfusion malaria. *Bull World Health Organ* 50(3–4):337–346
72. Seed CR, Kitchen A, Davis TM (2005) The current status and potential role of laboratory testing to prevent transfusion-transmitted malaria. *Transfus Med Rev* 19(3):229–240
73. Moody A (2002) Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 15(1):66–78
74. Vu TT, Tran VB, Phan NT, et al. (1995) Screening donor blood for malaria by polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89(1):44–47
75. Benito A, Rubio JM (2001) Usefulness of seminested polymerase chain reaction for screening blood donors at risk for malaria in Spain. *Emerg Infect Dis* 7(6):1068
76. Silvie O, Rubinstein E, Franetich JF, et al. (2003) Hepatocyte CD81 is required for Plasmodium falciparum and Plasmodium yoelii sporozoite infectivity. *Nat Med* 9(1):93–96
77. Smith TG, Kain KC (2004) Inactivation of Plasmodium falciparum by photodynamic excitation of heme-cycle intermediates derived from delta-aminolevulinic acid. *J Infect Dis* 190(1):184–191
78. Zavizion B, Serebryanik D, Chapman J, et al. (2004) Inactivation of Gram-negative and Gram-positive bacteria in red cell concentrates using INACTINE PEN110 chemistry. *Vox Sang* 87(3):143–149
79. Ferreira-da-Cruz MF, Teva A, Espindola-Mendes EC, et al. (1997) Inactivation of Plasmodium falciparum parasites using gamma-irradiation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 92(1):137–138
80. Grellier P, Santus R, Mouray E, et al. (1997) Photosensitized inactivation of Plasmodium falciparum and Babesia divergens-infected erythrocytes in whole blood by lipophilic pheophorbide derivatives. *Vox Sang* 72(4):211–220
81. Lustigman S, Ben Hur E (1996) Photosensitized inactivation of Plasmodium falciparum in human red cells by phthalocyanines. *Transfusion* 36(6):543–546
82. Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, et al. (2006) Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 46(7):1168–1177
83. Frevert U, Nardin E (2005) Arrest in the liver – a genetically defined malaria vaccine? *N Engl J Med* 352(15):1600–1602

Klaus R. Schroeter

Das soziale Feld der Pflege. Eine Einführung in Strukturen, Deutungen und Handlungen.

Weinheim: Juventa 2007. 255 S. (ISBN 3-7799-1625-8), 18.00 EUR

Die Pflgetätigkeit bzw. der Strukturwandel in der Pflege angesichts Stellenabbaus sowie steigender Arbeitsbelastungen aufgrund zunehmender Pflege- und Betreuungsbedürftigkeit stellen ein allgegenwärtiges Thema in Politik und Gesellschaft dar. Schroeter, der Autor, greift diese Systematik auf und stellt die gesellschaftlichen Veränderungen im Hinblick auf Pflege dar. Er unternimmt „[...] den Versuch dem sich gesellschaftlich immer weiter ausdifferenzierenden sozialen Feld der Pflege eine soziologische Rahmung zu geben“ (S. 8) und beschreibt Pflege in einem sozialen Handlungs-, Struktur- und Deutungszusammenhang.

Zunächst schafft der Autor eine einheitliche Ausgangsbasis, indem er die Bedeutung der Pflege im Kontext der Eigenschaften und Erfordernisse der heutigen Gesellschaft im Zuge eines Altersstrukturwandels, der Veränderung des Krankheitspanoramas sowie zunehmender Ungleichheiten von Gesundheit und Krankheit darstellt. Ferner setzt sich der Autor damit auseinander, dass Pflege weniger als geschlossenes System, sondern vielmehr als ein offenes Feld definiert werden muss, das vom Medizinsystem immer noch dominiert wird. Es wird auf dieser Grundlage die Frage diskutiert unter welchen Voraussetzungen sich Pflege als ein eigenständiges Subsystem entwickeln kann. Dabei wird eine Verschiebung des Aufgabenspektrums in der Pflege aufgezeigt sowie eine Differenzierung von Medizin und Pflege beschrieben. Dieser Aspekt wird durch die Darstellung der Entwicklung der Pflgetätigkeit von der ursprünglichen Nächstenliebe über die Verberuflichung bis hin zur Pflege-Professionalisierung untermauert. Des Weiteren zeigt Schroeter neue Herausforderungen bzw. neue Wege für die Pflege auf, indem er aktuelle Konzepte wie Managed Care und Case Management im Hinblick auf das Feld der Pflege in seiner strukturellen Rahmung diskutiert. Er verdeutlicht außerdem, dass Pflege nicht nur durch außersystemische Einflüsse geprägt, sondern ebenfalls durch verschiedenste interne Diskurse beeinflusst wird, die zum

Teil auch widersprüchlich wirken. Es werden wichtige und einflussreiche Deutungsmuster aufgezeigt, die „[...] Sinnmuster und Handlungsstrategien für das soziale Feld der Pflege liefern“ (S. 90). Ferner werden die Organisationsstrukturen der Pflege anhand soziologischer Theorien für die Beispiele Krankenhaus und Pflegeheim beschrieben und abschließend die Handlungsstrukturen der Pflege im Sinne einer „strategischen Praxis“ skizziert.

Aufgrund der dargestellten komplexen theoretischen Zusammenhänge ist das Buch weniger für Praktiker geeignet, sondern stellt ein Grundlagenwerk dar, das Sozialwissenschaftlern, speziell Soziologen bzw. Pflegewissenschaftlern eine detaillierte Einführung in eine Soziologie der Pflege liefert. Es ist sehr gut strukturiert und durch den Einbezug vorausgehender Entwicklungen und Zusammenhänge sehr verständlich aufgebaut. Durch eine auffallend umfangreiche Aufbereitung und Diskussion von Literatur ist es dem Autor gelungen, den aktuellen Erkenntnisstand im Feld der Pflege aufzuzeigen und auf dieser Basis weiterzuentwickeln, wodurch das Buch ebenfalls in der Lehre genutzt werden kann.

Nicole Stab (Dresden)