



AWMF-Register Nr.	042/005	Klasse:	S1
-------------------	---------	---------	----

Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis (Bilharziose)

Überarbeite Version Okt. 2017

Verantwortliche Institution

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

Ziele und Kontext

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.htm) aufzunehmen oder den Patienten 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. Als Konsensverfahren wurde eine mehrfache Zirkulation und Kommentierung der Leitlinie, bei Kontroversen eine mindestens 2/3 Zustimmung durch die Mitglieder der Leitlinienkommission gewählt.

Diagnostik

1. Wann sollte eine Schistosomiasis-Diagnostik veranlasst werden?

Empfehlung: Bei zurückliegendem Aufenthalt in einem Schistosomiasis-Endemiegebiet und nachfolgenden Symptomen / Befunden oder Süßwasserkontakt in Endemiegebieten sollte eine Diagnostik durchgeführt werden (Evidenz-Stufe 4, Empfehlungsgrad B)

Die wesentlichen Endemiegebiete liegen in folgenden Regionen: in weiten Teilen Afrika, östliches Brasilien, Venezuela, Yemen, 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, pulmonale Rundherde oder Granulome (Gobbi 2017)
- oder ZNS-Symptome

Inflammation, die in diesem Stadium auftritt, kann auch mittels CT oder MRT detektiert werden. Dies ist weniger von diagnostischem Nutzen als von differenzialdiagnostischem Wert, da dies mit anderen Pathologien (z. B. systemische Mykose) verwechselt werden kann (Voietta 2012, Weber-Donat 2010).

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. An pathologischen Befunden findet sich eine Eosinophilie.

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 abdominelle Beschwerden
- Kolitis nach Ausschluss anderer Ursache

- Pseudopolypen des Kolons (insbesondere Sigma, Rectum)
- chronische Lebererkrankung oder Transaminasenerhöhung unklarer Ätiologie
- periportale oder netzförmige Leberfibrose bei meist unauffälliger Elastografie (Fibroscan)
- portale Hypertension unklarer Ätiologie
- Splenomegalie unklarer Ätiologie
- sonographische Zeichen einer 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
- Bei Frauen: Blutungen, häufige Aborte, Extrauterin graviditäten, Sterilität, Dyspareunie, ektopre Schwangerschaft (Christinet 2016)

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 (z. B. auch nach Minimalkontakt, Baden unter Wasserfällen, Bootsfahrten) nicht rememberlich ist.
- Personen die aus Schistosomiasis-endemischen Regionen (s.o.) nach Deutschland geflüchtet oder migriert sind sollten ebenfalls grundsätzlich einer Screening Untersuchung auf Bilharziose unterzogen werden (Beltrame 2017).
- Die Screening-Untersuchung sollte frühestens drei Monate nach letzter möglicher Exposition erfolgen.

(Evidenz-Stufe 4, Empfehlungsgrad B)

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.d.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
POC- (point-care-test) Urin Test für „circulating antigens“ CCA und CAA (Ochodo 2015).

Auf der Basis der aktuellen Literaturlage sind PCR und POC-CCA als im Einzelfall nützliche, zusätzliche direkte Nachweisverfahren in einzelnen Zentren verfügbar und nützlich. Sie sollten Verwendung finden bei Katayama-Syndrom (PCR) und bei begründetem Verdacht und negativem Einachweis. Die Sensitivität von POC-CCA ist abhängig von der Wurmlast und der Schistosoma-Spezies – höchste Sensitivität besteht bei *S. mansoni* (Ochodo.2015).

Bei Screening-Untersuchungen ist die serologische Untersuchung ausreichend, es sollten hierbei aber immer zwei unterschiedliche serologische Tests (ELISA, IFT) 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 Stuhl Diagnostik teilnimmt.

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:

Präpatenzzeit (mind. 12 Wochen nach letztmöglicher Exposition) und 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
- evtl. zusätzliche Direktnachweisverfahren durchführen wie PCR oder POC-CCA
- präemptive bzw. probatorische 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 die Diagnose zu sichern und 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

Tabelle: Vorgehen bei positiver Schistosomiasis-Diagnostik					
Diagnostik	zusätzlich	Therapie (Praziquantel)	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten
AK+ / Ei S. man.	3x Stuhl, Sono Abd.	3x 40mg/kg KG	3x Stuhl	AK+3xStuhl	AK+3xStuhl
AK+ / Ei S. haema.	3x S-urin, Sono Abd	3x 40mg/kg KG	3xS-urin	AK+3xS-urin	AK+3xS-urin
AK+ / Ei S. japon.	Sono Abd	3x 60mg/kg KG	3x Stuhl	AK+3xStuhl	AK+3xStuhl
AK+ / kein Ei-Nachweis	Sono Abd	Herkunft Afrika: 3x 40mg/kg KG		AK+3xStuhl + 3xS-urin	AK+3xStuhl + 3xS-urin
	Sono Abd	Herkunft Asien: 3x 60mg/kg KG		AK+3xStuhl	AK+3xStuhl

immer:

Blutbild plus Differentialblutbild, Lebertransaminasen, gamma-GT, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Urinstatus und Sediment, Kreatinin, Gesamteiweiß und Elektrophorese.

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 (Urinstreifentest und falls positiv 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 (Sammel-) 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 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 auch 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. Durch den Hypersplenismus entsteht eine erhöhter Leberafflux, was zur Folge hat, dass die Schwere der portalen Hypertension durch Dopplersonographie eher unterschätzt wird. Aszites tritt bei einer hepatolienalen Bilharziose vor allem dann auf, wenn zusätzlich eine chronische Hepatitis und/oder eine nutritiv-toxische Leberzirrhose vorliegt. Die vergrößerte Milz mit erweiterten Milzgefäßen kann hyperechogene (siderotische) Knötchen aufweisen. Portosystemische Kollateralkreisläufe werden am besten mit Duplexsonographie erfasst. Die Leberelastographie (Fibroscan, ARFI) bringt üblicherweise keine relevante Zusatzinformationen. Eine bilharziosebedingte Gallenblasenwandveränderung (bei *S. mansoni*) 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.*

Im MRT sieht man entsprechende Veränderungen, wie in der Sonographie. Manchmal zeigt sich, dass sonographisch als fibrotische Veränderungen, insbesondere des Gallenblasenbetts imponierende Areale sich durch MRT als Fetteinlagerungen entpuppen.

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. Entzündliche Veränderungen im ZNS lassen sich auch sehr sensitiv mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT) darstellen (Altinyay 2016).

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.
-

POC Schistosomen CCA Antigen aus Urin

- Diese weist freigesetzte CCA Antigen aus Würmern im Urin nach. Die POC Antigen Diagnostik sollte insbesondere bei Patienten mit positiver Serologie und negativen Ei-Nachweis versucht werden. Sie funktioniert besser bei hoher Wurmlast und *S. mansoni* Infektion.

-

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
- Leberbiopsie, Elastografie, CT, MRT – nur aus differentialdiagnostischen Erwägungen!

Therapie

1. Einordnung in Therapiegruppe

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

2. Notwendige Therapie

Für alle Formen der Schistosomiasis bzw. für alle Therapiegruppen steht nur Praziquantel (Biltricide®, Cesol®, Cysticide®) als 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 oder dort vorgestellt werden. Die Therapie ist symptomatisch, bei schweren Verläufen oder bei neurologischen Symptomen können 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

(Evidenz-Stufe 1b, Empfehlungsgrad A; Dauer der Therapie: Evidenz-Stufe 2a, Empfehlungsgrad C)

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

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

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

(Evidenz-Stufe 1b, Empfehlungsgrad A; Dauer der Therapie: Evidenz-Stufe 2a, Empfehlungsgrad C)

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

(Evidenz-Stufe 4, Empfehlungsgrad C; Dauer der Therapie: Evidenz-Stufe 2a, Empfehlungsgrad C)

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

die gleichzeitige Gabe von Medikamenten, welche die Aktivität

Arzneimittelmetabolisierender Leberenzyme (Cytochrom P450) erhöhen, z.B. Rifampicin, Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon), kann zu verminderten Praziquantel-Plasmaspiegeln und als Folge zu einer geringeren Wirksamkeit

von Praziquantel führen. Die gleichzeitige Gabe von Dexamethason, einem Induktor von Cytochrom P450, der die Aktivität der Arzneimittelmetabolisierenden Leberenzyme erhöhen kann, kann zu verminderten Praziquantel-Plasmaspiegeln und als Folge zu einer geringeren Wirksamkeit von Praziquantel führen. Dexamethason sollte mindestens eine Woche vor Gabe von Praziquantel abgesetzt werden. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verbessert ansonsten die Resorption von Praziquantel.

Der therapeutische Einsatz von Artemisinderivaten (Artemether, Artesunat) hat sich bisher nicht durchgesetzt, die Therapie mit Artemisininen kann bisher nicht empfohlen werden (Saeed et al, 2016).

Besonderheiten:

bei Auftreten von ausgeprägten neurologischen Komplikationen muss an das Vorliegen einer Neurobilharziose 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
- Evaluierung Reinfektionsmöglichkeit
- Je nach Ausmaß der Organkomplikationen vor Therapie müssen evtl. weitere Untersuchungen erfolgen, um den Verlauf der Organkomplikationen zu erfassen (Rücksprache mit Tropenmediziner).
- Bei fehlendem Ei-Nachweis und bei gleich hohen oder angestiegenen Antikörpertitern nach 12 bzw. 24 Monaten: Infektion nicht sicher ausgeheilt, Wiederholung der Therapie (Hinz 2016).

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 jedoch noch nicht ausreichend evaluierte Therapieoption beim Katayama-Syndrom dar.

Kortikoide und Antikonvulsiva:

Bei zerebraler Schistosomiasis (Myeloradikulitis, Encephalitis) 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 weitere Infektion wie Strongyloidiasis, Tuberkulose oder eine sonstige bakterielle Koinfektion muss 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, ausgeprägtes Katayama-Syndrom, Neuro-Schistosomiasis) kann die Therapie grundsätzlich ambulant durchgeführt werden.

6. Besondere Patientengruppen

Besonderheiten bei Kindern:

Bei Kindern treten Nebenwirkungen unter Praziquantel-Behandlung häufiger auf. Die Sicherheit von Praziquantel ist bei Kindern im Alter unter 4 Jahren nicht erwiesen (Coulibaly 2012).

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. Die WHO befürwortet die Therapie der Bilharziose in der Schwangerschaft, weil zumindest bei Blasenbilharziose, die Schädigung des Fetus durch die Schistosomiasis größer ist als durch eine Praziquantel-Therapie.

Außerdem hat sich in Endemiegebieten gezeigt, dass urogenitale Schistosomiasis mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiert ist (Olveda 2016, Mombo-Ngoma G 2017). Es sollte eine Einzelfall-Entscheidung nach Rücksprache mit einem Tropenmediziner 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 Leitlinien sind: S. Schmiedel (Hamburg), G. Boecken (Berlin), G. Burchard (Hamburg), T. Feldt (Düsseldorf), M. Grobusch (Amsterdam), T. Junghanss (Heidelberg), I. Kroidl (München), M. Löbermann (Rostock), E. Prüfer-Krämer (Bielefeld), M. Ramharter (Wien), C. Rothe (München), J. Richter (Berlin), S. Schneitler (Solingen), F. Steiner (Berlin), A. Stich (Würzburg), D. Wiemer (Hamburg).

.Als externe Berater haben mitgewirkt D. Wichmann (Hamburg), E. Tannich (Hamburg), F. Wagenlehner (Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)). 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.

Evidenzgrad der Leitlinie

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 Beta-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.
- Kramer, C. V., Zhang, F., Sinclair, D., & Olliaro, P. L. (2014). Drugs for treating urinary schistosomiasis. *The Cochrane Library*.
-
- Ochodo, Eleanor A., et al. "Circulating antigen tests and urine reagent strips for diagnosis of active schistosomiasis in endemic areas." *The Cochrane Library* (2015).

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.

Grad der Empfehlung

Unter Berücksichtigung der (oben) genannten Einschränkungen wurden zur Auswahl und Bewertung der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten die unten genannten Publikationen herangezogen. Die Studien wurden hinsichtlich ihrer Methodischen Qualität diskutiert und bewertet. Die Evidenzgrade wurden systematisch aufgeführt.

Evidenzbeurteilung:

Level 1a: Evidenz aus Meta-Analysen randomisierter Studien

Level 1b: Evidenz aus mindestens einer randomisierten Studie mit guter Qualität

Level 2a: Evidenz aus einer gut durchgeführten (experimentellen) Studie ohne Randomisierung

Level 2b: Evidenz aus mindestens einer gut durchgeführten, quasi experimentellen Studie, Kohortenstudien

Level 3: Evidenz aus einer gut durchgeführten, nicht experimentellen Studie, z.B.

Vergleichsstudie, Korrelationsuntersuchung oder "case report"

Level 4: Evidenz aus Expertenkommissionen, Expertenmeinungen oder klinische Evidenz von anerkannten Autoritäten

Grad der Empfehlung:

Grad A: Basiert auf klinischen Studien von guter Qualität und Konsistenz, welche spezifische Empfehlungen gegeben haben und mindestens eine randomisierte Studie beinhalten (konsistente Level-1- Untersuchungen)

Grad B: Basiert auf gut durchgeführten klinischen Studien, aber ohne randomisierte klinische Studien (konsistente Level-2- oder-3- Studien)

Grad C: Basiert ohne direkt zutreffende Studien von guter Qualität (Level-4- Untersuchungen oder Level-2/3-Untersuchungen mit mehrheitlicher Evidenz).

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 wurden jetzt erstmalig aufgeführt, da sie mittlerweile gut evaluiert und kommerziell verfügbar sind.

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, Shiff 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; Niamy Working Group 2000; Lambertucci 2004, Voietta 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. Mefoquin, 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. anhaltender Exposition nach zwei Wochen noch einmal behandelt wird (Tukahebwa 2013).

Therapieversager bei Reisenden werden häufig beobachtet, insbesondere wenn biopsische Kontrollen durchgeführt werden (Duus 2009, Hellebert 2010). Studien zu parasitologischen Heilungsrate 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.

Altinyay, ME et al. "18F-FDG Hypermetabolism in Spinal Cord Schistosomiasis." *Clinical nuclear medicine* 41.3 (2016): 211-213.

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 met