

Humane Babesiose: Ein kurzer klinisch-mikrobiologischer Steckbrief

Human babesiosis: a short clinico-microbiological profile

Abstract

Human babesiosis is caused by intraerythrocytic parasites of the genus *Babesia* (phylum Apicomplexa). Humans are commonly infected by the bite of ixodid ticks. Rarely, transmission does occur perinatal or via transfusion of contaminated blood products. There is only insufficient data available on the clinical relevance of babesia in Europe, whereas in the United States endemic areas with an increasing importance of the disease in transfusion medicine are known. The following article provides information on the epidemiology, diagnostics, therapy, and possible implications for transfusion medicine of the disease mainly for Europe and Germany.

Keywords: tick-borne diseases, human babesiosis, hemoparasites, Apicomplexa

Zusammenfassung

Die humane Babesiose ist eine Erkrankung durch intraerythrozytäre Parasiten des Genus *Babesia* (Stamm Apicomplexa). Die Übertragung auf den Menschen erfolgt in der Regel durch Ixodeszecken, seltener ist auch eine Transmission über kontaminierte Blutprodukte oder perinatal möglich. Während in den USA endemische Gebiete bekannt sind und die Bedeutung der Erreger in der Transfusionsmedizin zunimmt, gibt es für Europa nur unzureichende Daten zur klinischen Relevanz der Erkrankung. Der folgende Beitrag soll die Erkrankung im Hinblick auf die Epidemiologie, Diagnostik und Therapie sowie die transfusionsmedizinischen Implikationen speziell für Deutschland und Europa näher beleuchten.

Schlüsselwörter: Zeckeninfektionen, humane Babesiose, Hämoparasiten, Apicomplexa

Einführung

Die Babesiose ist eine Zoonose, verursacht durch obligate Hämatoprotzoen der Gattung *Babesia*. Während die Babesiose der Haus- und Nutztiere seit biblischen Zeiten bekannt ist, gewinnt die erstmals im heutigen Kroatien bei einem splenektomierten Landwirt beschriebene humane Babesiose [1] als Zooanthroponose erst in den vergangenen Jahrzehnten vermehrt an Bedeutung. Die Transmission des Erregers durch Zecken der Familie Ixodidae ist der häufigste Übertragungsweg. In seltenen Fällen ist die Ansteckung über kontaminierte Blutprodukte, transplazentar oder perinatal möglich [2]. Die Symptomatik der Erkrankung resultiert aus der Fähigkeit der Parasiten die Erythrozyten des Wirtstieres zu befallen und reicht von klinisch asymptomatischen, selbstlimitierenden

bis hin zu letalen Verläufen, die gehäuft bei älteren, immunsupprimierten oder asplenischen Patienten auftreten.

Epidemiologie

Die Erkrankung kommt analog zur Verbreitung der Erreger prinzipiell weltweit vor. In Europa (siehe Tabelle 1) sind seit den 1950er Jahren etwa 60 Fälle von Babesiose gut dokumentiert, deren nachgewiesene Spezies in der Mehrzahl (>80%) *Babesia divergens*, seltener *Babesia venatorum* (früher EU1) oder *Babesia microti* war. Diese Fälle ereigneten sich in vielen Ländern Europas mit einem Schwerpunkt in Frankreich und auf den Britischen Inseln, aber auch in Deutschland [3]. Eine Meldepflicht nach IfSG oder Landesverordnung besteht in Deutschland nicht. Die exakte Zahl klinisch relevanter humaner Infektionen ist allerdings schwer bestimmbar, da sensitive

Benedikt Lohr¹
Anke Hildebrandt²
Klaus-Peter Hunfeld¹

1 Zentralinstitut für
Labormedizin, Mikrobiologie
& Krankenhaushygiene,
Krankenhaus Nordwest,
Akademisches
Lehrkrankenhaus der Johann
Wolfgang Goethe-Universität,
Frankfurt am Main

2 Institut für Medizinische
Mikrobiologie,
Universitätsklinikum der
Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Tabelle 1: Humane Babesiose in Europa, modifiziert nach Hildebrandt et al. [3], ergänzte Fallberichte mit Referenz

Spezies	<i>B. microti</i>	<i>B. microti</i>	<i>B. divergens</i>	<i>B. venatorum</i> (EU1)	<i>B. divergens-like</i>
Isolat	EF413181	GU230755	U16370	AY046575	AJ439713
Vorkommen	Deutschland, Polen?	USA (Nordosten)	Europa	Österreich, Italien, Dtschl., Schweden	Portugal
Vektor	<i>Ixodes ricinus</i> ?	<i>Ixodes scapularis</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Unbekannt
Tierisches Reservoir	Nagetiere wie Mäuse o.ä.	Nagetiere	Rinder	Rehwild	Unbekannt
Risikofaktor	Immunsupprimiert, Milz vorhanden	Milz vorhanden	Asplenisch bzw. Milz vorhanden	Asplenisch, immunsupprimiert	Asplenisch
Fallzahl (Fallschwere)	1 transfusionsassoziiert (moderat) 2 Fälle? (asymptomatisch) ^a	6 importierte Fälle (mild-schwer)	>45 (schwer-fatal) ^b	5 (moderat-schwer) ^c	1 (fatal)

^a Welc-Fałęciak et al. [5]

^b z.B. González et al., Mørch et al. [79], [80] und Fallbericht 1

^c Blum et al. [81] und Fallbericht 2

Methoden zunehmend auch oligo- [4] bzw. asymptomatische Parasitämien [5] detektieren.

Demgegenüber ist die überwiegende Mehrzahl der humanen Babesiosen bislang in den USA beschrieben, wo seit Beginn des Jahres 2011 in 18 Bundesstaaten eine Meldepflicht für die Erkrankung existiert. Auf Basis einer konsentierten Falldefinition kamen im ersten Jahr der erweiterten Meldepflicht 1124 Fälle an die CDC zur Meldung, von denen 847 als bestätigt und 277 als wahrscheinlich einzustufen waren. Mehr als 95% der Fälle stammten aus 7 Bundesstaaten im endemischen Nordosten des Landes. In all jenen Fällen mit Informationen auf Speziesebene war *Babesia microti* das ursächliche Pathogen [6]. *Babesia duncani* (früher WA1) war für vereinzelte Erkrankungen an der Pazifikküste verantwortlich. Ferner existieren Einzelfallberichte über *Babesia divergens-like* Infektionen [7]. Während *B. microti* in Europa als autochthone Infektionserreger Seltenheitsstatus besitzt, sind Reiseinfektionen gerade mit *B. microti* bei USA-Rückkehrern immer wieder beschrieben [3].

Weitere Fallberichte kommen aus Afrika, Australien, Südamerika und Asien [7]. Kürzlich beschrieben Jiang et al. bemerkenswerterweise ein Endemiegebiet von Babesiose in China anhand einer Fallserie von 48 Patienten [8].

Die **europäische Seroepidemiologie** betrachtend zeigten Seroprävalenzstudien aus Deutschland bei Bewohnern des Rhein-Main-Gebiets Positivitätsraten von 5,4% für *B. microti* bzw. 3,6% für *B. divergens*, wobei Proben von Patienten mit Zeckenkontakt eingeschlossen waren und diese signifikant häufiger positive Ergebnisse lieferten als gesunde Kontrollpersonen [9].

In der Ost-Schweiz zeigten von 396 Blutspendern 5 (1,5%) Antikörper gegen *B. microti* [10], während eine Studie in Tirol unter 988 Blutspendern 21 (2,1%) *B. divergens*-positive bzw. 5 (0,6%) *B. microti*-positive Personen identifizierte [11]. Im Vergleich dazu findet man in großen

US-amerikanischen Blutspendekollektiven Seroprävalenzraten von Antikörpern gegen *B. microti* von 1,1% [12] bzw. Seroprävalenzen in zeckenexponierten Borreliose-Personen von bis zu 9,5% [13].

Bezüglich der **Epidemiologie der transfusionsassoziierten Babesiose** sind für den Gesamtzeitraum von 1979–2009 in den USA 162 transfusionsassoziierte Fälle von humaner Babesiose (159 durch *B. microti* und 3 durch *B. duncani*) dokumentiert, von denen 12 letal verliefen [14]. Dabei ist die Tendenz steigend, zumal laut Hämovigilanz-Programm des Amerikanischen Roten Kreuzes im 3-Jahres-Zeitraum von 2005–2007 insgesamt 18 Ereignisse mit 5 letalen Verläufen beschrieben sind [15]. *Babesia microti* ist damit inzwischen der häufigste transfusionsübertragene Parasit in den USA [16]. Außerhalb der USA existieren nur je ein Fallbericht einer transfusionsübertragenen *Babesia microti*-Infektion aus Deutschland [17] und Japan [18], was auf eine unterschiedliche Pathogenität und Virulenz der weltweit verbreiteten Vertreter des *B. microti*-Komplexes hindeutet.

Im Hinblick auf **Schwangerschafts-assoziierte Babesiosen** sind in der Literatur zusätzlich zu isolierten maternalen Infektionen [19] seit langem auch immer wieder vereinzelte Verdachtsfälle von konnatalen Infektionen beschrieben, bei denen weder vorangegangene Bluttransfusionen noch Zeckenstiche des Kindes errienerbar waren [2]. In weiteren zwischenzeitlich publizierten und besser dokumentierten Fällen enthielt das Fersenblut zum Zeitpunkt des Neugeborenscreenings IgG-Antikörper gegen *Babesia* spp. und *Babesia microti*-DNA war mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (NAT) aus placentarem Gewebe amplifizierbar [20] bzw. Babesien waren antepartum im mütterlichen Blut und der Amnionflüssigkeit sowie postpartum im kindlichen Blut nachweisbar [21], so dass die Möglichkeit der transplacentaren Übertragung nun als bestätigt gelten darf.

Erreger/Lebenszyklus

Babesien sind einzellige Eukaryonten, die dem Phylum Apicomplexa (apical microtubule complex), der Unterordnung Piroplasmidea und der Familie Babesiidae zugeordnet sind. Sie gehören damit zum gleichen Stamm wie die Erreger der Malaria, Toxoplasmose und Kryptosporidiose. Der Lebenszyklus der Parasiten umfasst Schizogonie, Gamogonie und Sporogonie, wobei ein Teil des Zyklus zwingend in der Zecke und der andere im Wirtstier stattfinden muss. Der Mensch ist dabei als Fehlwirt und dead-end host anzusehen. Detaillierte graphische Übersichts-darstellungen des komplexen Lebenszyklus finden sich in der Literatur z.B. bei Hunfeld et al. [22].

Von den mehr als 100 verschiedenen Spezies sind bisher 7 Spezies als gesichert humanpathogen bekannt. Klassisch taxonomisch lassen sich Babesien phänotypisch nach ihrer Vektor-/Wirtsspezifität, vor allem aber pragmatisch nach ihrer Größe in sogen. kleine (Trophozoiten <2,5 µm, meist 4 Merozoiten) und große Spezies (Trophozoiten >2,5 µm, meist 2 Merozoiten) unterscheiden. Diese phänotypische Einteilung entspricht für die meisten *Babesia* spp., nicht aber für *B. divergens*, auch weitestgehend der inzwischen etablierten molekularbiologisch basierten Phylogenie auf der Grundlage der bislang verfügbaren Sequenzanalysen des 18S rRNA-Gens [23].

Übertragung

Vektoren für eine humane Erkrankung sind verschiedene Zeckenarten. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nur transfusions- oder schwangerschaftsassoziiert möglich. Die räumliche Isolierung eines Babesiose-Patienten ist folglich nicht notwendig.

Im Rahmen von **Zecken-assoziierten Infektionen** ist in Nordamerika vor allem *I. scapularis* Überträger von *Babesia* spp., in Europa hingegen kommt *I. ricinus* die Rolle als Hauptvektor für Babesien zu. *Ixodes ricinus* fungiert in Europa u.a. zusätzlich als Vektor der Lyme-Borreliose, der FSME und der Humanen Granulozytären Anaplasmose (HGA), so dass Zecken bekanntermaßen potentiell mehrfach infiziert sein können. Somit besteht selten auch die Möglichkeit von Ko-Infektionen beim Menschen mit mehreren zeckenübertragenen Pathogenen [24]. Auch in deutschen Studien waren Mehrfachinfektionen in Zecken detektierbar; die Rate von *I. ricinus*, die mit *Babesia* spp. infiziert waren, lag hier in neueren Studien zwischen 3,5%–8,9% [25], [26], [27]. Jede Babesienpezies weist eine relative restrikte Wirtsspezifität auf. Typisches tierisches Reservoir für *B. venatorum* ist in Europa Rehwild, Rinder für *B. divergens* bzw. kleine Nagetiere bei *B. microti*.

Fälle von **transfusionsassoziiertes Babesiose** sind bei Empfängern von Erythrozyten- und, weniger häufig, Thrombozytenkonzentraten beschrieben, denn *Babesia* spp. in Blut überleben Kühlen auf 4 °C für 42 Tage und lassen sich auch durch Einfrieren bei Zuhilfenahme des Kryokonservierungsmittels Glycerin nicht zuverlässig

zerstören [28], [29]. In den USA lag die Inzidenz dokumentierter Fälle bei 1/1,2 Mio transfundierten Erythrozytenkonzentraten [30]. Sonnleitner et al. berechneten ein theoretisches Risiko eines kontaminierten Erythrozytenkonzentrats in Europa für *B. divergens* mit 24,2/100.000 bzw. mit 5,8/100.000 Blutspenden für *B. microti* [11]. Allerdings fehlen bislang zu diesen Zahlen passende korrespondierende Fallbeschreibungen, wenngleich Einzelfälle auch für Europa dokumentiert sind [17].

Bei der Pathophysiologie der **konnatalen Babesiose** gelangen die Parasiten sehr wahrscheinlich in Analogie zur Malaria [31] perinatal sowie antenatal via transplazentarer Transmission infizierter Erythrozyten der Mutter in den kindlichen Kreislauf.

Klinik

Die humane Babesiose zeigt wie alle zeckenübertragenen Infektionen eine saisonale Häufung in den Sommermonaten (Zeitraum Mai bis September). Die Inkubationszeit der zeckenübertragenen Erkrankung variiert zwischen 5 und 33 Tagen [22]. Transfusionsassoziierte Infektionen können ganzjährig auftreten. Hier sind Inkubationszeiten zwischen 1 und 9 Wochen üblich [16]. Vereinzelt sind auch noch längere Inkubationszeiten bis zu 6 Monate beschrieben [32]. Neugeborene erkranken 3 bis 6 Wochen nach Geburt. Grundsätzlich können Personen jeden Alters betroffen sein, der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen 40 und 60 Jahren [33].

Das **klinische Bild der Erkrankung** ist vielgestaltig und abhängig von der infizierenden *Babesia* spp. sowie Begleiterkrankung, Alter und Immunstatus des Patienten. Europäische Fallberichte beschreiben die humane Babesiose durch *B. divergens* meist in immunkompromittierten, oft splenektomierten Patienten, wo sie als fulminante, schwere Allgemeinerkrankung imponiert, die pathophysiologische Gemeinsamkeiten zur Malaria zeigt [34]. Sepsis, hohes Fieber, Ikterus und Hämoglobinurie durch eine ausgeprägte hämolytische Anämie, Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie und Organdysfunktionen wie respiratorische Insuffizienz oder Nierenschädigung kennzeichnen die Verläufe. Vereinzelt Berichte über klinisch milde Verläufe bei ansonsten Gesunden existieren auch aus Europa [4]. Die oben beschriebenen Studien zur Seroepidemiologie legen nahe, dass diese Art des klinischen Verlaufs tendenziell unterdiagnostiziert ist.

Babesiosen von Personen ohne Grunderkrankung – besonders im Falle einer *B. microti*- oder *B. venatorum*-Infektion – verlaufen asymptomatisch bis klinisch mild mit unspezifischen, grippalen Zeichen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, (sub-) febrilen Temperaturen, Myalgien [35]. Der selbstlimitierende Verlauf innerhalb weniger Wochen ist die Regel. Die Parasitämie kann vor allem dann, wenn keine antiinfektive Therapie erfolgt, für Monate persistieren [36], was Relevanz für transfusionsmedizinische Risikokonstellationen hat [37]. Bei älteren Patienten, dem Vorliegen immunsupprimierender Grunderkrankungen und bei verzögertem Beginn einer adäquaten antiinfekti-

ven Therapie können auch *B. microti*- und *B. venatorum*-Infektionen ausgeprägt vielgestaltig verlaufen und bei komplexer Klinik zur Hospitalisierung führen. White et al. beschreiben für *B. microti* dann komplikationsbedingt (schwere Hämolyse, Nierenversagen, ARDS) eine Mortalitätsrate von bis zu 6,5% [38].

Im Rahmen unserer laboratoriumsmedizinischen Konsiliarität erhielten wir im letzten Jahr Kenntnis von zwei weiteren Fällen, die wir diagnostisch und medizinisch beratend mitbetreuten:

Fallbericht 1: Ein 79-jähriger irischer Landwirt mit Milzatrophy und septischem Krankheitsbild (Fieber, Ikterus, Hämoglobinurie) entwickelte im weiteren Verlauf neben dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, einer transfusionspflichtigen Anämie auch eine beatmungsassoziierte Pneumonie. Aus den unserem Labor zur konsiliarischen Mitbetreuung zugesandten Materialien stellten wir mittels Mikroskopie (Abbildung 1a) und Sequenzierung des 18S rRNA-Gens bzw. serologischer Untersuchung (indirekter Immunfluoreszenztest) die Diagnose einer humanen Babesiose durch *B. divergens* [39].

Fallbericht 2: In diesem Fall aus Schweden vergingen vom Beginn der Symptomatik (Anfang März 2015) bis zur Diagnose (Anfang April 2015) ca. 4 Wochen, wobei intraerythrozytäre Parasiten retrospektiv bereits in einer frühzeitig durchgeführten Knochenmarksuntersuchung sichtbar waren. Die zugesandten diagnostischen Materialien dieses Patienten mit Hypogammaglobinämie ergaben sowohl mikroskopisch als auch mittels Sequenzierung des 18S rRNA-Gens *B. venatorum* als ursächliche Spezies (siehe Abbildung 1b).

Beide Patienten der skizzierten Fälle erholten sich nach Einleitung einer suffizienten antiinfektiven Therapie. Die Mortalität der Infektionen mit *B. divergens*, die in der Literatur klinisch schwerer als solche mit *B. venatorum*-Infektionen verlaufen, wird jedoch mit bis zu 42% angegeben [40].

Im Hinblick auf **transfusionsassoziierte Babesiosen** weisen fast alle infizierten Empfänger von Blutprodukten auf Grund ihrer Vorerkrankungen ein gewisses Risikoprofil auf, was erklärt, warum die transfusionsassoziierte Babesiose meist einen schweren klinischen Verlauf zeigt. Ähnlich wie bei hochgradig immunsupprimierten Patienten [41] ist hier zudem an die Möglichkeit einer Persistenz bzw. Rekurrenz der Erkrankung unter Standarddosis und -dauer der Antiinfektiva-Therapie zu denken [18].

Bezüglich der bislang beschriebenen **konnatalen Babesiosen** waren 5 der 6 Mütter von betroffenen Neugeborenen klinisch asymptomatisch. Die Erkrankung der Säuglinge zeigte sich v.a. durch Fieber, Lethargie, Irritabilität, Blässe, Ikterus, Hepatosplenomegalie und erforderte in allen Fällen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Die Klinik anderer infizierter Säuglinge, entweder transfusionsassoziiert oder zeckenübertragen, entspricht den konnatalen Fällen [42].

Diagnostische Strategie

Klinische Diagnose

Die Diagnose der humanen Babesiose basiert auf anamnestischen und klinischen Informationen. Sie kommt in Europa selten vor, ist aber grundsätzlich in die Differentialdiagnose fieberhafter Allgemeinerkrankungen nach Zeckenkontakt, bei typischer Reiseanamnese und Rückkehr aus bekannten Endemiegebieten oder auch nach Gabe von Blutprodukten einzubeziehen. Typisches Risikoklientel für klinisch schwere Verläufe sind Patienten mit Immundefizienz, ältere Menschen und splenektomierte Patienten. Wie in Tabelle 2 dargestellt, besteht mit Ausnahme des pathognomonischen Erythema migrans eine teilweise Überlappung der Symptome zu anderen wesentlich häufigeren zeckenübertragenen Erkrankungen wie der Lyme Borreliose [43]. Insbesondere bei zusätzlichem Vorliegen einer fieberhaften, grippeartigen Symptomatik und Nicht-Ansprechen auf eine Standardtherapie ist ggf. an eine Ko-Infektion mit Babesien oder Anaplasmen zu denken [24] und eine dahingehende differentialdiagnostische, serologische oder molekularbiologische Abklärung anzustreben.

Tabelle 2: Symptome von Lyme Borreliose und humaner Babesiose, modifiziert nach Krause et al. [43]

Symptom	relative Symptomhäufigkeit in %		
	Borreliose (N=214)	Babesiose (N=10)	Ko-Infektion (N=26)
Müdigkeit	48	60	81
Kopfschmerzen	40	70	77
Erythema migrans	88	0	62
Fieber	42	80	58
Schwitzen	10	20	46
Kältegefühl	22	40	42
Myalgien	29	20	38
Athralgien	36	40	27
Übelkeit	5	10	23
Nackensteifigkeit	21	30	23
Halsschmerz/Husten	9	20	15
Konjunktivitis	2	0	12
Splenomegalie	0	10	8
Übelkeit	4	0	8
Appetitlosigkeit	13	10	31
Niedergeschlagenheit	7	0	23

Hervorgehoben sind führende Symptome der Erkrankung

Laborchemische Befunde

Einer infektiösen Erkrankung mit hämolytischer Anämie entsprechend zeigt sich die humane Babesiose laborchemisch durch typische Hämolyseparameter wie eine normochrome, normozytäre Anämie, niedriges Haptoglobin,

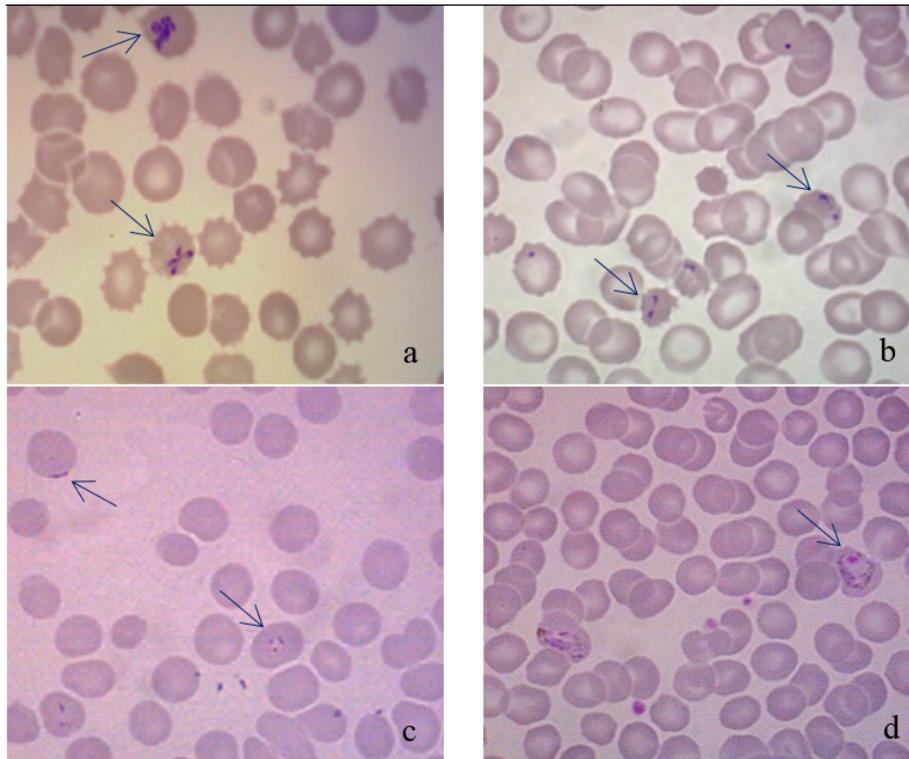


Abbildung 1: Mikroskopie von Babesien und Plasmodien im Giemsa-gefärbten peripheren Blutausstrich
Vergrößerung 1000x, Öl. Parasitische Einschlüsse sind mit Pfeilen markiert. (Quelle: eigene Fallsammlung)

a: *B. divergens*: Tetraden, Ringe, Malteser-Kreuz-Formation

b: *B. venatorum*: Piriforme intraerythrozytäre Parasiten

c: *Plasmodium falciparum*: Feine Trophozoiten, Accolé-Form

d: *Plasmodium vivax*: Trophozoiten mit amöboidem Zytoplasma, vergrößerte Erythrozyten

(indirekte) Bilirubinämie, Retikulozytose und eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH). Daneben sind die Akute-Phase-Proteine (z.B. CRP, Procalcitonin) erhöht. Der häufig positive direkte Coombstest [44] impliziert eine Kombination aus immunologisch vermittelter und parasiten-induzierter, mechanischer Hämolyse. Eine Thrombozytopenie und eine geringe Leukopenie sind ebenfalls häufig [33], Transaminasen (ALAT, ASAT) und alkalische Phosphatase (AP) können zudem leicht erhöht sein. Weitere Laborwertveränderungen folgen auf die jeweilige Organschädigung.

Mikrobiologische Diagnostik

Für die definitive Diagnose ist der direkte Erregernachweis anzustreben. Goldstandard ist der mikroskopische Nachweis im Blutausstrich nach Giemsa- oder einer Romanowsky-Färbung. Ob automatische Hämatologie-Analyser Piroplasmen immer zuverlässig nachweisen, ist bislang nicht systematisch untersucht. Ergebnisse aus Studien an Plasmodien lassen sich nicht generell übertragen [45], u.a. da Babesien kein Hämozoin bilden. In einigen Fallberichten zur Babesiose ist der erfolgte Warnhinweis jedoch explizit erwähnt [46].

Die Piroplasmen (siehe Abbildung 1a+b) erscheinen im Ausstrich als ring- oder birnenförmige Einschlüsse mit rötlichem Chromatin und leicht bläulichem Zytoplasma. Wichtigste morphologische Differentialdiagnose sind

Plasmodien (siehe Abbildung 1c+d). Die typische Lagerung der Merozoiten zu Tetraden, Malteser-Kreuz genannt, kennzeichnet vorwiegend Fälle mit hoher Parasitämie und ist vor allem bei kleinen *Babesia* spp. (*B. microti*, *B. duncani*) zu beobachten. Die Höhe der Parasitämie reicht von <1% bis 80% befallener Erythrozyten [47]. Im Immunkompetenten und zu Beginn der Erkrankung ist sie niedrig, so dass die gründliche Evaluation möglichst vieler (≥ 300) Gesichtsfelder und das serielle Anfertigen mehrerer Ausstriche empfohlen ist.

Die NAT, meist als PCR und dem 18S rRNA-Gen als Zielstruktur durchgeführt, ist ein sensitiver und spezifischer Test zum Nachweis von *Babesia* spp. aus EDTA-Blut. Im Gegensatz zur mikroskopischen Untersuchung sind mittels Sequenzierung des 18S rRNA-Gens die sichere Speziesdifferenzierung und erweiterte phylogenetische Analysen möglich, welche epidemiologische und therapeutische Bedeutung haben. Die Nachweisgrenze liegt bei ca. 1–3 Parasiten/ μ l Blut und damit unter der mikroskopischen Verfahren [48]. Es existieren diverse Modifikationen des Testformats und der molekularen Zielstruktur [49], [50]. In Europa existiert aktuell kein kommerzieller Test oder ein ausreichend validiertes Protokoll zur Diagnose-sicherung [40].

Die Kultur der humanpathogenen Erreger ist u.a. in Mäusen oder Hamstern möglich [51]. Die Inokulation von ca. 0,5–1 ml EDTA- oder heparinantikoaguliertem Vollblut erfolgt intraperitoneal mit mindestens wöchentlicher

Kontrolle des Tierbluts für bis zu 2 Monate. Die Parasitämie ist frühestens nach einer Woche, zuverlässig aber erst nach bis zu 4 Wochen nachweisbar [52]. Diese Xenodiagnostik erscheint aus vielen Gründen (z.B. Arbeits-, Zeitaufwand, Verfügbarkeit, Ethik, Sensitivität [53]) im Routinelabor nicht praktikabel. Ebenso bleibt die prinzipiell mögliche *in-vitro* Kultur der Piroplasmen Speziallaboratorien vorbehalten [54].

Der indirekte Immunfluoreszenztest ist das am häufigsten eingesetzte serologische Testformat. Cut-off-Titer für IgG-Antikörper von 1:32 bis 1:160 waren in Multicenter-Studien mit dem Antigen *B. microti* sensitiv (>88%) und spezifisch (>90%) [55]. Die Cut-off-Titer sind an die lokale seroepidemiologische Situation und zirkulierende Babesienpezies anzupassen [9]. Im Verlauf der Infektion treten IgG-Titer von $\geq 1:1028$ auf, die dann innerhalb von Monaten bis Jahren auf Titer von 1:64 absinken [56]. IgG-Assays differenzieren nicht sicher zwischen akuter, chronischer oder abgelaufener Infektion. Hingegen bilden sich IgM-Antikörper ab ca. 2 Wochen nach Beginn der Symptomatik und zeigen die akute Infektion an [57]. Da jedoch insbesondere bei ungezielten Untersuchungen in Nichtendemiegebieten vermehrt falsch reaktive Befunde auftreten können, ist ein 2-schrittiges Vorgehen erforderlich, bei dem nur IgG-positive Proben weiter auf das Vorhandensein von IgM-Antikörpern zu testen sind. Assays zum Nachweis von Anti-*B. microti*-AK detektieren keine Antikörper gegen *B. duncani*, *B. divergens* oder *B. venatorum* [22]. Demgegenüber lässt sich die Kreuzreaktivität zwischen *B. divergens* und *B. venatorum* diagnostisch ausnutzen [58].

Neben den allgemeinen Schwächen von Immunfluoreszenztests (Untersucherabhängigkeit u.a.), sind falsch-positive Reaktionen in Seren von Patienten des rheumatischen Formenkreises und von Patienten mit anderen, vor allem eng verwandten, infektiösen Erkrankungen wie Malaria und Toxoplasmose beschrieben [9], [55]. Ferner kann die serologisch messbare Antikörperantwort in der Frühphase der akut verlaufenden europäischen Fallberichte noch nicht vorhanden sein bzw. in Immunkompromittierten ausbleiben und ist daher nicht zur Akutdiagnostik, sondern vor allem zu epidemiologischen Zwecken geeignet. Verschiedene Publikationen beschreiben weitere immunologische Assayformate (z.B. Enzymimmunoassays, bead-basierte Tests oder Immunoblots), welche verschiedenste Antigene verwenden [59], [60], [61], [62]. Multizentrisch validierte und standardisierte serologische Testverfahren stehen wegen des geringen Bedarfs und mangelnder diagnostischer Evaluation in Europa aber derzeit nicht zur Verfügung. Der aufwendige Versand der Proben der Fallberichte aus Irland bzw. Schweden in unser Labor nach Deutschland zur serologischen und molekularen Evaluation zeigt den dringenden Bedarf für eine breiter verfügbare, standardisierte erregerspezifische Diagnostik.

Therapie

Die Kombination von Atovaquon und Azithromycin für 7–10 Tage ist zur Behandlung von Immunkompetenten mit leichter bis mittlerer Krankheitsausprägung empfohlen (siehe Tabelle 3). Dieses Therapieregime ist im Vergleich zur Kombination aus Chinin und Clindamycin medizinisch gleich effektiv, weist jedoch ein signifikant geringeres Nebenwirkungsspektrum auf. Typische Nebenwirkungen von Atovaquon + Azithromycin sind in geringem Maße Diarrhö und Hautausschläge. Demgegenüber limitieren bei Gabe von Chinin + Clindamycin der häufig auftretende Cinchonismus (zentralnervöse Störungen wie Tinnitus, Hörminderung u.ä.), Nierenfunktionsstörungen und Diarrhö die Compliance und führen in einer nicht unerheblichen Anzahl von Patienten (ca. 1/3) zum Therapieabbruch oder Dosisreduktion [63]. International wird eine Behandlung aller symptomatischen Patienten mit nachweisbarer Parasitämie ggf. auch asymptomatischer Patienten mit länger als 3 Monaten fortbestehender Parasitämie empfohlen [64], [65].

Tabelle 3: Übersicht über Standardmedikamente in der Therapie der humanen Babesiose, Dosierung für Erwachsene (z.B. 70 kg), modifiziert nach Vannier und Krause [7]

Wirkstoff	Einzeldosis	Applikation	Dosierintervall
Kombination Atovaquon + Azithromycin für 7–10 Tage			
Atovaquon	750 mg	p.o.	2x tgl.
Azithromycin	500 mg an Tag 1, danach 250 mg ^a	p.o., i.v.	1x tgl.
Kombination Chinin + Clindamycin für 7–10 Tage			
Chinin	650 mg	p.o.	3x tgl.
Clindamycin	600 mg	p.o., i.v.	3x tgl.

^aggfs. höhere Dosis (600–1000 mg) für immunsupprimierte Patienten

Für klinisch schwere Verläufe sollen antiinfektiv klassischerweise Clindamycin (bevorzugt i.v.) und Chinin zum Einsatz kommen. Die orale Einnahme von Chinin ist durch die intravenöse Gabe von Chinidin ersetzbar [66]. In-vitro Untersuchungen stützen den therapeutischen Nutzen der Chinaalkaloide nicht konsistent [67], so dass einige Fallberichte eine Clindamycin-Monotherapie beschreiben und diskutieren [46], [68]. Ferner kommen insb. bei *B. divergens*-Infektionen alle Möglichkeiten moderner Intensivmedizin zur Anwendung. Eine hohe Parasitendichte (>10% befallene Erythrozyten), ausgeprägte Hämolyse und/oder Asplenie erfordern eine Austauschtransfusion. Diese ist potentiell kurativ, da Babesien keinen exoerythrozytären Zyklus durchlaufen und sich somit befallene Erythrozyten und toxische Metabolite gleichermaßen mit dieser therapeutischen Maßnahme entfernen lassen [69].

Weitere erfolgreiche Fallberichte zur Behandlung von *B. divergens*-Infektionen existieren z.B. für Pentamidin und Cotrimoxazol [70] bzw. Imidocarb [71]. Das Anti-

Malaria Mittel Chloroquin ist wirkungslos, Doxycyclin – erwähnt wegen seines Einsatzes bei Lyme Borreliose und Anaplasmose – nur von fraglicher Wirksamkeit. Die Artikel von Weiss et al., Vial und Gorenflot, Hildebrand et al. beschreiben den theoretischen Hintergrund, die Evidenz zur Pharmakotherapie und die vorgeschlagenen Dosierungen der (Alternativ-) Medikation [3], [66], [72]. Die Therapie von Schwangeren und Säuglingen erfolgt dosisadaptiert mit den genannten Standardtherapeutika [19], [42].

Bei milder Krankheitsausprägung klingen die klinischen Symptome bereits wenige Tage nach Beginn der antiinfektiven Therapie ab und sistieren vollständig innerhalb von 3 Monaten [63], [64]. Insbesondere bei schwerem Krankheitsverlauf sind die Patienten eng zu überwachen. Eine tägliche oder 2-tägige Kontrolle der Parasitämie sollte, neben der Kontrolle des Blutbildes und der Leber-/Nierenfunktion, erfolgen bis die Parasitämie auf <5% gefallen ist und sich der klinische Zustand des Patienten verbessert hat [7]. Häufiger bei schwer immunkompromitierten Patienten bzw. bei HIV-Infektion [73], aber gelegentlich auch bei Patienten ohne eindeutige Immunsuppression, traten trotz Standardtherapie persistierende bzw. rekurrende Verläufe auf. Diese Patienten benötigen höhere Dosen bzw. eine verlängerte Therapiedauer für ≥ 6 Wochen, davon ≥ 2 Wochen nachdem im Blutausschlag keine Parasiten mehr nachweisbar sind [72], [74]. In solchen Fällen kommt auch molekularbiologischen Tests zum Therapiemonitoring eine Bedeutung zu. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die PCR auch noch Monate nach Infektion und adäquater Therapie positive Ergebnisse erbringen kann [44], was je nach Klinik als Hinweis auf nichtlebensfähige Residual-DNA, oder aber auch als ein Zeichen fortbestehender Parasitämie und damit aktiver Infektion zu deuten ist [36].

Prävention

Die präventiven Ansätze entsprechen denen zur Vermeidung anderer zeckenübertragender Krankheiten. Zu den persönlichen Schutzmaßnahmen gehören das Tragen von heller, geschlossener Kleidung, die Verwendung von Repellentien, die erhöhte Aufmerksamkeit auf u.U. unspezifische Symptome einer Infektion nach Zeckenkontakt und das zügige Entfernen etwaiger Zecken, da die Wahrscheinlichkeit der Übertragung der Babesien ab ca. 36 Stunden Kontaktzeit stark ansteigt [75]. Eine humane Vakzine existiert bislang nicht.

Personen mit nachgewiesener humaner Babesiose sind in Deutschland dauerhaft von der Blutspende ausgeschlossen. Eine Testung von Blutspendern auf Babesia-Antikörper findet nicht statt. Wie in den USA bedient man sich der Spenderbefragung mit Fragebogen, einer orientierenden körperlichen Untersuchung und der Hämoglobin- oder Hämatokrit-Messung im Spenderblut. In den USA ist neben der Einführung eines regionalen, serologischen oder molekularbiologischen Spenderscreenings

auch der Einsatz von Pathogeninaktivierungsverfahren in der Diskussion. Diese Systeme, basierend auf dem Einsatz von Methylenblau, Psoralen oder Riboflavin, inhibieren mehrheitlich nach einem lichtabhängigen Aktivierungsschritt oder nur durch Applikation von UV-Licht die Nukleinsäure-Replikation. Die methodische Schwierigkeit liegt hier in der relativen Lichtundurchlässigkeit und der Labilität von Erythrozyten, so dass viele Inaktivierungsmethoden für diese Blutprodukte nicht geeignet sind. Neben der Inaktivierung von *Babesia* spp. in Thrombozytenkonzentraten [76], existieren zwischenzeitlich auch positive Berichte für Vollblutpräparate [77]. Weiterhin gelten zum Ausschluss potentiell infektiöser Spenden die allgemeinen Ausschlusskriterien für Blutspender nach den Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts. Zusätzlich dürfen Blutspender, die sich an einen Zeckenstich erinnern, in Deutschland prophylaktisch, auch um andere virale und bakterielle Infektionen zu vermeiden, für 4 Wochen nicht spenden [78].

Fazit

Die humane Babesiose ist eine bislang in Europa kaum berichtete zoonotische Erkrankung. In Europa sind *B. divergens*, *B. divergens-like*, *B. microti* und *B. venatorum* als humanpathogene Spezies beschrieben. Die Übertragung erfolgt v.a. durch *I. ricinus*-Zecken, seltener durch kontaminierte Blutprodukte oder perinatal. Das klinische Bild ist variabel und reicht von oligosymptomatischen bis zu letalen Verläufen, welche gehäuft bei immunsupprimierten und splenektomierten Menschen auftreten. Die Diagnose erfolgt durch direkten Erregernachweis mittels Mikroskopie eines Giemsa-gefärbten Ausstrichs oder PCR, während der indirekte Nachweis mittels Serologie nur begrenzten Wert in der Akutdiagnostik hat und für epidemiologische Zwecke Anwendung findet. Therapeutischer Standard ist die Kombinationstherapie mit Atovaquon + Azithromycin (bei leichtem Verlauf) bzw. Chinin + Clindamycin (bei klinisch schwerem Verlauf) für die Dauer von 7–10 Tagen. Die Maßnahmen zur Prävention entsprechen denen anderer zeckenübertragenen Erkrankungen. Des Weiteren kommt dem Erreger potentiell transfusionsmedizinische Relevanz zu.

Anmerkungen

Erstveröffentlichung

Dieser Artikel wurde zuerst veröffentlicht in: Der Mikrobiologe 2016;268(1):4-11.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Skrabalo Z, Deanovic Z. Piroplasmiasis in man; report of a case. *Doc Med Geogr Trop.* 1957 Mar;9(1):11-6.
2. Krause PJ, Vannier E. Transplacental Transmission of Human Babesiosis. *Infect Dis Clin Pract.* 2012;20:365-7. DOI: 10.1097/IPC.0b013e3182769089
3. Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld K. Human Babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection.* 2013;41:1057-72. DOI: 10.1007/s15010-013-0526-8
4. Martinot M, Zadeh MM, Hansmann Y, Grawey I, Christmann D, Aguillon S, Jouglin M, Chauvin A, De Briel D. Babesiosis in immunocompetent patients, Europe. *Emerging Infect Dis.* 2011 Jan;17(1):114-6. DOI: 10.3201/eid1701.100737
5. Welc-Falęciak R, Pawelczyk A, Radkowski M, et al. First report of two asymptomatic cases of human infection with *Babesia microti* (Franca, 1910) in Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2015;22:51-4. DOI: 10.5604/12321966.1141394
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Babesiosis surveillance – 18 States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Jul 13;61(27):505-9. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6127a2.htm> (accessed Jan 12, 2016).
7. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. *N Engl J Med.* 2012 Jun;366(25):2397-407. DOI: 10.1056/NEJMra1202018
8. Jiang JF, Zheng YC, Jiang RR, Li H, Huo QB, Jiang BG, Sun Y, Jia N, Wang YW, Ma L, Liu HB, Chu YL, Ni XB, Liu K, Song YD, Yao NN, Wang H, Sun T, Cao WC. Epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of 48 cases of "*Babesia venatorum*" infection in China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2015 Feb;15(2):196-203. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71046-1
9. Hunfeld KP, Lambert A, Kampen H, Albert S, Epe C, Brade V, Tenter AM. Seroprevalence of *Babesia* infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. *J Clin Microbiol.* 2002 Jul;40(7):2431-6.
10. Foppa IM, Krause PJ, Spielman A, Goethert H, Gern L, Brand B, Telford SR 3rd. Entomologic and serologic evidence of zoonotic transmission of *Babesia microti*, eastern Switzerland. *Emerging Infect Dis.* 2002 Jul;8(7):722-6. DOI: 10.3201/eid0807.010459
11. Sonnleitner ST, Fritz J, Bednarska M, Baumgartner R, Simeoni J, Zelger R, Schennach H, Lass-Flörl C, Edelhofer R, Pfister K, Milhakov A, Walder G. Risk assessment of transfusion-associated babesiosis in Tyrol: appraisal by seroepidemiology and polymerase chain reaction. *Transfusion.* 2014 Jul;54(7):1725-32. DOI: 10.1111/trf.12606
12. Johnson ST, Cable RG, Tonnetti L, Spencer B, Rios J, Leiby DA. Seroprevalence of *Babesia microti* in blood donors from Babesia-endemic areas of the northeastern United States: 2000 through 2007. *Transfusion.* 2009 Dec;49(12):2574-82. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02430.x
13. Krause PJ, Telford SR 3rd, Ryan R, Hurta AB, Kwasnik I, Luger S, Niederman J, Gerber M, Spielman A. Geographical and temporal distribution of babesial infection in Connecticut. *J Clin Microbiol.* 1991 Jan;29(1):1-4.
14. Herwaldt BL, Linden JV, Bosserman E, Young C, Olkowska D, Wilson M. Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann Intern Med.* 2011 Oct;155(8):509-19. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00362
15. Tonnetti L, Eder AF, Dy B, Kennedy J, Pisciotto P, Benjamin RJ, Leiby DA. Transfusion-transmitted *Babesia microti* identified through hemovigilance. *Transfusion.* 2009 Dec;49(12):2557-63. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02317.x
16. Leiby DA. Transfusion-associated babesiosis: shouldn't we be ticked off? *Ann Intern Med.* 2011 Oct;155(8):556-7. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00363
17. Hildebrandt A, Hunfeld KP, Baier M, Krumbholz A, Sachse S, Lorenzen T, Kiehnopf M, Fricke HJ, Straube E. First confirmed autochthonous case of human *Babesia microti* infection in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Aug;26(8):595-601. DOI: 10.1007/s10096-007-0333-1
18. Matsui T, Inoue R, Kajimoto K, Tamekane A, Okamura A, Katayama Y, Shimoyama M, Chihara K, Saito-Ito A, Tsuji M. [First documentation of transfusion-associated babesiosis in Japan]. *Rinsho Ketsueki.* 2000 Aug;41(8):628-34.
19. Lockett R, Rodriguez W, Katz D. Babesiosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Aug;124(2 Pt 2 Suppl 1):419-22. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000222
20. Joseph JT, Purtill K, Wong SJ, Munoz J, Teal A, Madison-Antenucci S, Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, Moore JM, Abramowsky C, Wormser GP. Vertical transmission of *Babesia microti*, United States. *Emerging Infect Dis.* 2012 Aug;18(8):1318-21. DOI: 10.3201/eid1808.110988
21. Cornett JK, Malhotra A, Hart D. Vertical transmission of babesiosis from a pregnant, splenectomized mother to her neonate. *Infect Dis Clin Pract.* 2012;20(6):408-10. DOI: 10.1097/IPC.0b013e31825b20c1
22. Hunfeld KP, Hildebrandt A, Gray JS. Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int J Parasitol.* 2008 Sep;38(11):1219-37. DOI: 10.1016/j.ijpara.2008.03.001
23. Schnittger L, Rodriguez AE, Florin-Christensen M, Morrison DA. Babesia: a world emerging. *Infect Genet Evol.* 2012 Dec;12(8):1788-809. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.07.004
24. Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, Closter L, Christianson D, Telford SR, Persing D, Radolf JD, Spielman A; Deer-Associated Infection Study Group. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2002 May;34(9):1184-91. DOI: 10.1086/339813
25. Silaghi C, Woll D, Hamel D, Pfister K, Mahling M, Pfeffer M. *Babesia* spp. and *Anaplasma phagocytophilum* in questing ticks, ticks parasitizing rodents and the parasitized rodents—analyzing the host-pathogen-vector interface in a metropolitan area. *Parasit Vectors.* 2012 Sep;5:191. DOI: 10.1186/1756-3305-5-191
26. Eshoo MW, Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA, Ecker DJ, Haag H, Mothes B, Nolte O. Broad-range survey of tick-borne pathogens in Southern Germany reveals a high prevalence of *Babesia microti* and a diversity of other tick-borne pathogens. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014 Aug;14(8):584-91. DOI: 10.1089/vbz.2013.1498
27. Franke J, Hildebrandt A, Meier F, Straube E, Dorn W. Prevalence of Lyme disease agents and several emerging pathogens in questing ticks from the German Baltic coast. *J Med Entomol.* 2011 Mar;48(2):441-4.
28. Johnson ST, Cable RG, Leiby DA. Lookback investigations of *Babesia microti*-seropositive blood donors: seven-year experience in a Babesia-endemic area. *Transfusion.* 2012 Jul;52(7):1509-16. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03345.x
29. Grabowski EF, Giardina PJ, Goldberg D, Masur H, Read SE, Hirsch RL, Benach JL. Babesiosis transmitted by a transfusion of frozen-thawed blood. *Ann Intern Med.* 1982 Apr;96(4):466-7. DOI: 10.7326/0003-4819-96-4-446
30. Katz LM, Sayers M. Screening for babesiosis: where is the policy? *Transfusion.* 2014 Sep;54(9):2154-6. DOI: 10.1111/trf.12807
31. Malhotra I, Mungai P, Muchiri E, Kwiek JJ, Meshnick SR, King CL. Umbilical cord-blood infections with *Plasmodium falciparum* malaria are acquired antenatally in Kenya. *J Infect Dis.* 2006 Jul;194(2):176-83. DOI: 10.1086/505150

32. Cirino CM, Leitman SF, Williams E, Fedorko D, Palmore TN, Klion A, Ockenhouse C, Fitzhugh C, Tisdale JF, Hsieh MM. Transfusion-associated babesiosis with an atypical time course after nonmyeloablative transplantation for sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008 May;148(10):794-5.
33. Mylonakis E. When to suspect and how to monitor babesiosis. *Am Fam Physician.* 2001 May;63(10):1969-74.
34. Krause PJ, Daily J, Telford SR, Vannier E, Lantos P, Spielman A. Shared features in the pathobiology of babesiosis and malaria. *Trends Parasitol.* 2007 Dec;23(12):605-10. DOI: 10.1016/j.pt.2007.09.005
35. Vannier E, Krause PJ. Update on babesiosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2009;2009:984568. DOI: 10.1155/2009/984568
36. Krause PJ, Spielman A, Telford SR 3rd, Sikand VK, McKay K, Christianson D, Pollack RJ, Brassard P, Magera J, Ryan R, Persing DH. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med.* 1998 Jul;339(3):160-5. DOI: 10.1056/NEJM199807163390304
37. Leiby DA, Johnson ST, Won KY, Nace EK, Slemenda SB, Pieniazek NJ, Cable RG, Herwaldt BL. A longitudinal study of *Babesia microti* infection in seropositive blood donors. *Transfusion.* 2014 Sep;54(9):2217-25. DOI: 10.1111/trf.12622
38. White DJ, Talarico J, Chang HG, Birkhead GS, Heimberger T, Morse DL. Human babesiosis in New York State: Review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors. *Arch Intern Med.* 1998 Oct;158(19):2149-54. DOI: 10.1001/archinte.158.19.2149
39. O'Connell S, Lyons C, Abdou M, Patowary R, Aslam S, Kinsella N, Zintl A, Hunfeld KP, Wormser GP, Gray J, Merry C, Alizadeh H. Splenic dysfunction from celiac disease resulting in severe babesiosis. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017 Jun;8(4):537-9. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2017.02.016
40. Hildebrandt A, Hunfeld KP. Humane Babesiose – eine seltene, aber potenziell gefährliche Zoonose [Human babesiosis – a rare but potentially dangerous zoonosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014 May;139(18):957-62. DOI: 10.1055/s-0034-1369936
41. Wormser GP, Prasad A, Neuhaus E, Joshi S, Nowakowski J, Nelson J, Mittleman A, Agüero-Rosenfeld M, Topal J, Krause PJ. Emergence of resistance to azithromycin-atovaquone in immunocompromised patients with *Babesia microti* infection. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb;50(3):381-6. DOI: 10.1086/649859
42. Fox LM, Wingerter S, Ahmed A, Arnold A, Chou J, Rhein L, Levy O. Neonatal babesiosis: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Feb;25(2):169-73. DOI: 10.1097/01.inf.0000195438.09628.b0
43. Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burke G, Brassard P, Pollack R, Peck J, Persing DH. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA.* 1996 Jun;275(21):1657-60. DOI: 10.1001/jama.275.21.1657
44. Hildebrandt A, Tenter AM, Straube E, Hunfeld KP. Human babesiosis in Germany: just overlooked or truly new? *Int J Med Microbiol.* 2008; 298:336-46. DOI: 10.1016/j.ijmm.2007.11.001
45. Campuzano-Zuluaga G, Hänscheid T, Grobusch MP. Automated haematology analysis to diagnose malaria. *Malar J.* 2010 Nov;9:346. DOI: 10.1186/1475-2875-9-346
46. Denes E, Rogez JP, Dardé ML, Weinbreck P. Management of *Babesia divergens* babesiosis without a complete course of quinine treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999 Sep;18(9):672-3. DOI: 10.1007/s100960050373
47. Meldrum SC, Birkhead GS, White DJ, Benach JL, Morse DL. Human babesiosis in New York State: an epidemiological description of 136 cases. *Clin Infect Dis.* 1992 Dec;15(6):1019-23. DOI: 10.1093/clind/15.6.1019
48. Wang G, Wormser GP, Zhuge J, Villafuerte P, Ip D, Zeren C, Fallon JT. Utilization of a real-time PCR assay for diagnosis of *Babesia microti* infection in clinical practice. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015 Apr;6(3):376-82. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.03.001
49. Mosqueda J, Olvera-Ramirez A, Aguilar-Tipacamu G, Canto GJ. Current advances in detection and treatment of babesiosis. *Curr Med Chem.* 2012;19(10):1504-18. DOI: 10.2174/092986712799828355
50. Wilson M, Glaser KC, Adams-Fish D, Boley M, Mayda M, Molestina RE. Development of droplet digital PCR for the detection of *Babesia microti* and *Babesia duncani*. *Exp Parasitol.* 2015 Feb;149:24-31. DOI: 10.1016/j.exppara.2014.12.003
51. Herwaldt BL, McGovern PC, Gerwel MP, Easton RM, MacGregor RR. Endemic babesiosis in another eastern state: New Jersey. *Emerging Infect Dis.* 2003 Feb;9(2):184-8. DOI: 10.3201/eid0902.020271
52. Etkind P, Piesman J, Ruebush TK 2nd, Spielman A, Juranek DD. Methods for detecting *Babesia microti* infection in wild rodents. *J Parasitol.* 1980 Feb;66(1):107-10. DOI: 10.2307/3280599
53. Krause PJ, Telford S 3rd, Spielman A, Ryan R, Magera J, Rajan TV, Christianson D, Alberghini TV, Bow L, Persing D. Comparison of PCR with blood smear and inoculation of small animals for diagnosis of *Babesia microti* parasitemia. *J Clin Microbiol.* 1996 Nov;34(11):2791-4.
54. Schuster FL. Cultivation of *Babesia* and *Babesia*-like blood parasites: agents of an emerging zoonotic disease. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Jul;15(3):365-73. DOI: 10.1128/CMR.15.3.365-373.2002
55. Krause PJ, Telford SR 3rd, Ryan R, Conrad PA, Wilson M, Thomford JW, Spielman A. Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody. *J Infect Dis.* 1994 Apr;169(4):923-6. DOI: 10.1093/infdis/169.4.923
56. Ruebush TK 2nd, Chisholm ES, Sulzer AJ, Healy GR. Development and persistence of antibody in persons infected with *Babesia microti*. *Am J Trop Med Hyg.* 1981 Jan;30(1):291-2. DOI: 10.4269/ajtmh.1981.30.291
57. Krause PJ, Ryan R, Telford S 3rd, Persing D, Spielman A. Efficacy of immunoglobulin M serodiagnostic test for rapid diagnosis of acute babesiosis. *J Clin Microbiol.* 1996 Aug;34(8):2014-6.
58. Häselbarth K, Tenter AM, Brade V, Krieger G, Hunfeld KP. First case of human babesiosis in Germany - Clinical presentation and molecular characterisation of the pathogen. *Int J Med Microbiol.* 2007 Jun;297(3):197-204. DOI: 10.1016/j.ijmm.2007.01.002
59. Ryan R, Krause PJ, Radolf J, Freeman K, Spielman A, Lenz R, Levin A. Diagnosis of babesiosis using an immunoblot serologic test. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001 Nov;8(6):1177-80. DOI: 10.1128/CDLI.8.6.1177-1180.2001
60. Gabrielli S, Galuppi R, Marcer F, Marini C, Tampieri MP, Moretti A, Pietrobello M, Cancrini G. Development of culture-based serological assays to diagnose *Babesia divergens* infections. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Feb;12(2):106-10. DOI: 10.1089/vbz.2011.0706
61. Priest JW, Moss DM, Won K, Todd CW, Henderson L, Jones CC, Wilson M. Multiplex assay detection of immunoglobulin G antibodies that recognize *Babesia microti* antigens. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 Sep;19(9):1539-48. DOI: 10.1128/CVI.00313-12
62. Luo Y, Terkawi MA, Jia H, Aboge GO, Goo YK, Cao S, Li Y, Yu L, Ooka H, Kamyngkird K, Masatani T, Zhang S, Nishikawa Y, Igarashi I, Xuan X. A double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detection of secreted antigen 1 of *Babesia microti* using hamster model. *Exp Parasitol.* 2012 Feb;130(2):178-82. DOI: 10.1016/j.exppara.2011.10.012

63. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, Gadbaw J Jr, Burke G, Telford SR 3rd, Brassard P, Pearl D, Azlanzadeh J, Christianson D, McGrath D, Spielman A. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov;343(20):1454-8. DOI: 10.1056/NEJM200011163432004
64. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 1;43(9):1089-134. DOI: 10.1086/508667
65. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, Krupp L, Gronseth G, Bever CT Jr; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007 Jul 3;69(1):91-102. DOI: 10.1212/01.wnl.0000265517.66976.28
66. Vial HJ, Gorenflot A. Chemotherapy against babesiosis. *Vet Parasitol*. 2006 May;138(1-2):147-60. DOI: 10.1016/j.vetpar.2006.01.048
67. Brasseur P, Lecouplet S, Kapel N, Favennec L, Ballet JJ. Quinine in the treatment of *Babesia divergens* infections in humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Oct;15(10):840-1. DOI: 10.1007/BF01701533
68. Corpelet C, Vacher P, Coudore F, Laurichesse H, Conort N, Souweine B. Role of quinine in life-threatening *Babesia divergens* infection successfully treated with clindamycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jan;24(1):74-5. DOI: 10.1007/s10096-004-1270-x
69. Tanyel E, Guler N, Hokelek M, Ulger F, Sunbul M. A case of severe babesiosis treated successfully with exchange transfusion. *Int J Infect Dis*. 2015 Sep;38:83-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.07.019
70. Francioli PB, Keithly JS, Jones TC, Brandstetter RD, Wolf DJ. Response of babesiosis to pentamidine therapy. *Ann Intern Med*. 1981 Mar;94(3):326-30. DOI: 10.7326/0003-4819-94-3-326
71. Zintl A, Mulcahy G, Skerrett HE, Taylor SM, Gray JS. *Babesia divergens*, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Oct;16(4):622-36. DOI: 10.1128/CMR.16.4.622-636.2003
72. Weiss LM, Wittner M, Tanowitz HB. The treatment of babesiosis. *N Engl J Med*. 2001 Mar;344(10):773. DOI: 10.1056/NEJM200103083441014
73. Gonzalez LM, Rojo S, Gonzalez-Camacho F, Luque D, Lobo CA, Montero E. Severe babesiosis in immunocompetent man, Spain, 2011. *Emerging Infect Dis*. 2014 Apr;20(4):724-6. DOI: 10.3201/eid2004.131409
74. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, Marty FM, Vannier E, Foppa IM, Furman RR, Neuhaus E, Skowron G, Gupta S, McCalla C, Pesanti EL, Young M, Heiman D, Hsue G, Gelfand JA, Wormser GP, Dickason J, Bia FJ, Hartman B, Telford SR 3rd, Christianson D, Dardick K, Coleman M, Giroto JE, Spielman A. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb;46(3):370-6. DOI: 10.1086/525852
75. Piesman J, Spielman A. Human babesiosis on Nantucket Island: prevalence of *Babesia microti* in ticks. *Am J Trop Med Hyg*. 1980 Sep;29(5):742-6.
76. Castro E, González LM, Rubio JM, Ramiro R, Gironés N, Montero E. The efficacy of the ultraviolet-C pathogen inactivation system in the reduction of *Babesia divergens* in pooled buffy coat platelets. *Transfusion*. 2014 Sep;54(9):2207-16. DOI: 10.1111/trf.12598
77. Tonnetti L, Thorp AM, Reddy HL, Keil SD, Goodrich RP, Leiby DA. Riboflavin and ultraviolet light reduce the infectivity of *Babesia microti* in whole blood. *Transfusion*. 2013 Apr;53(4):860-7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03791.x
78. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Arboprotozoen*. Bundesgesundheitsbl. 2009;52:123-46. DOI: 10.1007/s00103-009-0771-2
79. González LM, Castro E, Lobo CA, Richart A, Ramiro R, González-Camacho F, Luque D, Velasco AC, Montero E. First report of *Babesia divergens* infection in an HIV patient. *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:202-4. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.02.005
80. Mørch K, Holmaas G, Frolander PS, Kristoffersen EK. Severe human *Babesia divergens* infection in Norway. *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:37-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.034
81. Blum S, Gattringer R, Haschke E, Walochnik J, Tschurtschenthaler G, Lang F, Oberbauer R. The case: hemolysis and acute renal failure. *Kidney Int*. 2011 Sep;80(6):681-3. DOI: 10.1038/ki.2011.184

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Klaus-Peter Hunfeld
Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene, Krankenhaus Nordwest,
Steinbacher Hohl 2-26, 60448 Frankfurt
hunfeld.klaus-peter@khnw.de

Bitte zitieren als

Lohr B, Hildebrandt A, Hunfeld KP. Humane Babesiose: Ein kurzer klinisch-mikrobiologischer Steckbrief. *GMS Z Forder Qualitatssich Med Lab*. 2017;8:Doc04.
DOI: 10.3205/lab000027, URN: urn:nbn:de:0183-lab0000271

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/lab/2017-8/lab000027.shtml>

Veröffentlicht: 14.09.2017

Copyright

©2017 Lohr et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.