

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Infektiologie und Pneumologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Schistosomiasis in European Travelers and Migrants:
Analysis of 14 Years TropNet Surveillance Data

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Ralph Tilman Lingscheid

aus Göttingen

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abstract (deutsch):.....	3
Abstract (englisch):.....	5
Eidesstattliche Versicherung	7
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	8
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)	10
Publikation	12
Lebenslauf.....	20
Publikationsliste	21
Danksagung	24

Abstract (deutsch):

Einleitung:

Schistosomiasis ist eine parasitäre Erkrankung von hoher Prävalenz mit über 200 Millionen betroffenen Menschen in 78 tropischen bzw. subtropischen Ländern und stellt weltweit ein massives Gesundheitsproblem dar. In nicht endemischen Ländern wird die Krankheit ebenfalls regelhaft bei Reisenden bzw. Reiserückkehrern oder Migranten aus endemischen Ländern diagnostiziert.

Methodik:

Das europäische Netzwerk TropNet – European Network for Tropical Medicine and Travel Health führte zwischen 1997 und 2010 eine Surveillance Studie bezüglich importierter Schistosomiasis in Europa durch. Es wurden klinische und demographische Daten von Reiserückkehrern und Migranten erfasst.

Das Ziel der Analyse war die Gewinnung von klinischen und epidemiologischen Daten bei nach Europa importierter Schistosomiasis mit besonderer Berücksichtigung geographischer Informationen des Infektionsortes. Darüber hinaus war die Identifikation von Risikofaktoren für eine Infektion ein weiteres Ziel der Studie.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 1465 nach Europa importierte Schistosomiasis Fälle analysiert. 486 (33%) Fälle wurden bei europäischen Reisenden, 231 (16%) bei dauerhaft im Ausland lebenden Europäern („Expatriaten“) und 748 (51%) bei nicht-Europäern gefunden. 18.6% der Patienten hatten vor Reisebeginn eine Reiseberatung erhalten; in Europa lebende Migranten, die Freunde oder Verwandte in endemischen Gebieten besuchten (VFRs) nahmen nahezu keine Reiseberatung in Anspruch. Annähernd alle (95%) der Infektionen erfolgten auf dem afrikanischen Kontinent. Europäische Reisende infizierten sich hauptsächlich in Ostafrika und einigen Ländern Westafrikas, wohingegen Migranten ein verteiltes Bild aus ganz Afrika zeigten mit einem Hoch in Westafrika. *Schistosoma mansoni* wurde in 570 (39%) und *Schistosoma haematobium* in 318 (22%) Fällen identifiziert. Insgesamt zeigten 57.5% der Patienten Symptome. Akute Symptome waren in 27% vorhanden, was mit einer früheren Vorstellung in einer tropenmedizinischen Einrichtung innerhalb von 3 Monaten nach Rückkehr assoziiert war. Mikroskopie und Serologie waren die wichtigsten Diagnosemethoden – bei symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten.

Schlussfolgerung:

Schistosomiasis stellt eine relevante reisebezogene bzw. importierte Infektion bei Reisenden und Migranten aus Afrika nach Europa dar. Die Inanspruchnahme einer Reiseberatung war bei allen Reisenden gering, insbesondere bei VFR Patienten. Daher sollten Bemühungen unternommen werden Patienten vor Reisebeginn über das Schistosomiasis-Risiko aufzuklären. Dies ist von Bedeutung, da wir zeigen konnten, dass sich informierte Patienten schneller in tropenmedizinischen Einrichtungen vorstellen. Zudem waren über 40% der Reisenden asymptomatisch. Dies macht eine medizinische Nachuntersuchung mit besonderer Berücksichtigung von Schistosomiasis sinnvoll, insbesondere in Anbetracht des hohen Potenzials eine asymptomatische Infektion via Mikroskopie oder Serologie zu finden.

Abstract (englisch):

Introduction:

Schistosomiasis is a parasitic disease of high prevalence; it is a major global public health concern with more than 200 million people affected in 78 tropical to subtropical countries. However, in schistosomiasis non-endemic countries the infection is also regularly found among returning travellers and migrants from endemic countries.

Methods:

The European Network for Tropical Medicine and Travel Health conducted a surveillance study on imported schistosomiasis to Europe between the years 1997 and 2010. Clinical and demographic data of returning travelers or migrants were collected. The objective of the study was to provide clinical and epidemiological data on imported schistosomiasis in Europe. In addition we aimed for specification of geographical information. Another goal was the identification of risk factors associated with infection among travelers or migrants.

Results:

Overall 1,465 cases of imported schistosomiasis to Europe were analyzed. 486 (33%) cases were found among European travelers, 231 (16%) among long-term expatriates, and 748 (51%) among non-Europeans. 18.6% of patients had received pretravel advice; migrants already living in Europe, traveling to visit friends and relatives (VFRs) made negligible use of pretravel advice. Nearly all infections (95%) were acquired on the African continent. Travelers acquired schistosomiasis mostly in Eastern Africa and certain countries in Western Africa, whereas migrants showed a scattered epidemiology on the African continent with predominance in Western Africa. *Schistosoma mansoni* was found in 570 patients (39%) and *Schistosoma haematobium* in 318 patients (22%). Overall, 57.5% of patients were symptomatic; 27% of patients presented with acute symptoms. Patients with acute symptoms reported earlier within 3 months to a TropNet center after returning. Microscopy and serology were the most commonly used diagnostic tools – among symptomatic and asymptomatic patients.

Conclusion:

Schistosomiasis is a relevant travel-related / imported infection among travelers and migrants to Europe. Use of pretravel advice was low among all travelers, especially among VFR travelers. Therefore, efforts should be made to reach these patients in order to raise awareness of the risk of schistosomiasis infection. This is of importance

as we show, that counselled patients present faster after returning from travels to a medical center. In addition, over 40% of patients diagnosed with schistosomiasis were asymptomatic. Thus posttravel consultations with emphasis on schistosomiasis show a high chance for detecting asymptomatic infections.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tilman Lingscheid, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Schistosomiasis in European Travelers and Migrants: Analysis of 14 Years TropNet Surveillance Data“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Lingscheid T, Kurth F, Clerinx J, Marocco S, Trevino B, Schunk M, Muñoz J, Gjørup IE, Jelinek T, Develoux M, Fry G, Jänisch T, Schmid ML, Bouchaud O, Puente S, Zammarchi L, Mørch K, Björkman A, Siikamäki H, Neumayr A, Nielsen H, Hellgren U, Paul M, Calleri G, Kosina P, Myrvang B, Ramos JM, Just-Nübling G, Beltrame A, Saraiva da Cunha J, Kern P, Rochat L, Stich A, Pongratz P, Grobusch MP, Suttorp N, Witzenrath M, Hatz C, Zoller T, TropNet Schistosomiasis Investigator Group.

Schistosomiasis in European Travelers and Migrants: Analysis of 14 Years TropNet Surveillance Data.

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2017 Aug;97(2):567-574.

doi: 10.4269/ajtmh.17-0034

Anteil des Promovenden an der aktuellen Arbeit: 80 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

In der TropNet Surveillance Datenbank wurden zwischen 1997 und 2010 importierte Tropenerkrankungen in Europa erfasst. Diese wurden in 38 TropNet Zentren in Europa einschließlich der Charité gesammelt.

Die vollständige Datenbank des gesamten Zeitraumes war bei Beginn der Promotion nicht analysiert worden.

Die Entscheidung zur retrospektiven Analyse der Schistosomiasis Fälle dieser Datenbank wählte der Promovend zusammen mit dem Betreuer.

Der Promovend erstellte selbstständig die relevanten Fragestellungen anhand der vorliegenden Variablen der Datenbank in Bezug auf klinische und epidemiologische Aspekte. Ferner formulierte und etablierte der Promovend die Hypothesen zur Grundlage der Datenauswertung sowie das jeweilige Auswertungsdesign.

Der Promovend führte selbstständig die Analyse und die statistische Auswertung der Datenbank bzw. der für die Auswertung relevanten Variablen durch. Die Darstellung und Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch den Promovenden in Zusammenarbeit mit dem Betreuer.

Der Promovend verfasste das Manuskript für die Publikation einschließlich der Grafiken und Tabellen und betreute und bearbeitete dies unter Anleitung durch den peer-review-Prozess des Journals bis zur Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Zweitbetreuers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal: **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**

Impact Factor: 2,549 Eigenfactor Score: 0,03109

Kategorien:

Tropical Medicine:

Rang 5 von 19

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"TROPICAL MEDICINE"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 19 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	PLoS Neglected Tropical Diseases	17,558	3.834	0.064310
2	TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH	7,033	2.850	0.012730
3	MALARIA JOURNAL	11,068	2.715	0.029360
4	MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ	6,172	2.605	0.009010
5	AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE	19,747	2.549	0.031090
6	TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE	8,100	2.279	0.006030
7	ACTA TROPICA	6,670	2.218	0.011460
8	Pathogens and Global Health	440	1.695	0.002160
9	JOURNAL OF VENOMOUS ANIMALS AND TOXINS INCLUDING TROPICAL DISEASES	553	1.447	0.000910
10	JOURNAL OF VECTOR BORNE DISEASES	671	1.190	0.001140
11	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	2,206	1.161	0.003710
12	JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS	1,632	1.093	0.002570
13	REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SAO PAULO	1,620	1.052	0.001760
14	Asian Pacific Journal of Tropical Medicine	1,566	0.925	0.004120
15	LEPROSY REVIEW	867	0.845	0.000650
16	Biomedica	759	0.727	0.001260
17	TROPICAL BIOMEDICINE	818	0.719	0.001540
18	SOUTHEAST ASIAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH	2,744	0.655	0.002550
19	TROPICAL DOCTOR	754	0.450	0.000910

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0034>

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0034>

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0034>

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0034>

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0034>

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0034>

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0034>

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0034>

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Kurth F, Develoux M, Mechain M, Malvy D, Clerinx J, Antinori S, Gjørup IE, Gascon J, Mørch K, Nicastrì E, Ramharter M, Bartoloni A, Visser L, Rolling T, Zanger P, Calleri G, Salas-Coronas J, Nielsen H, Just-Nübling G, Neumayr A, Hachfeld A, Schmid ML, Antonini P, **Lingscheid T**, Kern P, Kapaun A, da Cunha JS, Pongratz P, Soriano-Arandes A, Schunk M, Suttorp N, Hatz C, Zoller T.

Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study.

Malar J. 2017 Jan 31;16(1):57. doi: 10.1186/s12936-016-1673-z.

IF: 2.71

Kurth F, **Lingscheid T**, Steiner F, Stegemann MS, B elard S, Menner N, Pongratz P, Kim J, von Bernuth H, Mayer B, Damm G, Seehofer D, Salama A, Suttorp N, Zoller T. Hemolysis after Oral Artemisinin Combination Therapy for Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria.

Emerg Infect Dis. 2016 Aug;22(8):1381-6. doi: 10.3201/eid2208.151905.

IF: 8.22

T. Lingscheid, J.M. Doehn, W. Wermke, J.-W. Oestmann, N. Suttorp, M. Witzernath
Nachweis von Klebsiella pneumoniae und pulmonalen Infiltraten – (K)eine
Pneumonie?

Der Pneumologe, 01.02.2016 | Infektionskrankheiten in der Pneumologie | Bild und Fall | Ausgabe 1/2016

Lingscheid T, von Heinz M, Klages B, Rickerts V, Tintelnot K, Gerhold M, Oestmann JW, Becker M, Temmesfeld-Wollbr uck B, Suttorp N, H ubner RH.

A diagnostic predicament: activated sarcoidosis or pulmonary histoplasmosis. A case report.

Clin Respir J. 2017 May;11(3):374-377. doi: 10.1111/crj.12344. Epub 2015 Jul 23.

IF: 2.35

Gualdoni GA, **Lingscheid T**, Schmetterer KG, Hennig A, Steinberger P, Zlabinger GJ.

Azithromycin inhibits IL-1 secretion and non-canonical inflammasome activation.

Sci Rep. 2015 Jul 8;5:12016. doi: 10.1038/srep12016.

IF: 5.22

Lingscheid T, Poepl W, Bernitzky D, Veletzky L, Kussmann M, Plasenzotti R, Burgmann H.

Daptomycin plus fosfomycin: a synergistic combination in experimental implant-associated MRSA-osteomyelitis in rats.

Antimicrob Agents Chemother. 2015 Feb;59(2):859-63.

IF 4.41

Veletzky L, Rehman K, **Lingscheid T**, Poepl W, Loetsch F, Burgmann H, Ramharter M.

In vitro activity of immunosuppressive drugs against Plasmodium falciparum.

Malar J. 2014 Dec 4;13:476. doi: 10.1186/1475-2875-13-476.

IF: 3,1

Poepl W, **Lingscheid T**, Bernitzky D, Schwarze UY, Donath O, Perkmann T, Kozakowski N, Plasenzotti R, Reznicek G, Burgmann H.

Efficacy of fosfomycin compared to vancomycin in the treatment of implant-associated chronic methicillin-resistant Staphylococcus aureus-osteomyelitis in rats.

Antimicrob Agents Chemother. 2014 Sep;58(9):5111-6.

IF 4.47

Poepl W, **Lingscheid T**, Bernitzky D, Donath O, Reznicek G, Zeitlinger M, Burgmann H.

Assessing Pharmacokinetics of Different Doses of Fosfomycin in Laboratory Rats Enables Adequate Exposure for Pharmacodynamic Models.

Pharmacology. 2014 Feb 5;93(1-2):65-68.

IF 1.67

Lingscheid T, Tobudic S, Poepl W, Mitteregger D, Burgmann H.

In vitro Activity of Doripenem plus Fosfomycin against Drug-Resistant Clinical Blood Isolates

Pharmacology 2013;91:214-218 (DOI: 10.1159/000348572)

IF 1.58

Gualdoni GA*, **Lingscheid T***, Tobudic S, Burgmann H. **equal contribution*

Low nasal carriage of drug-resistant bacteria among medical students in Vienna.

GMS Krankenhaushyg Interdiszip. 2012;7(1):Doc01. DOI: 10.3205/dgkh000187

Poeppel W, Tobudic S, **Lingscheid T**, Plasenzotti R, Kozakowski N, Lagler H, Georgopoulos A, Burgmann H.

Daptomycin, Fosfomycin, or Both for Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Osteomyelitis in an Experimental Rat Model.

Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov;55(11):4999-5003. Epub 2011 Aug 22.

IF 4,84

Poeppel W, Tobudic S, **Lingscheid T**, Plasenzotti R, Kozakowski N, Georgopoulos A, Burgmann H.

Efficacy of fosfomycin in experimental osteomyelitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus.

Antimicrob Agents Chemother. 2011 Feb;55(2):931-3. Epub 2010 Nov 22.

IF 4,84

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer Dr. Thomas Zoller danken. Er gab mir in Berlin die Möglichkeit rasch das wissenschaftliche Arbeiten neben der klinischen Arbeit aufzunehmen. Ich danke ihm für das Vertrauen, die Zusammenarbeit und die anhaltende Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Martin Witzernath für Unterstützung, Förderung und Motivation. Ich danke ihm für die stete Ermutigung zu weiterer wissenschaftlicher Arbeit.

Ebenso möchte ich Dr. Florian Kurth für seine Anregungen und Ratschläge danken. Meiner Familie gehört mein unendlicher Dank für die immerwährende Unterstützung. Marie danke ich für ihren steten Zuspruch und ihren Glauben an mich.