



Malaria

Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit

Zusammenfassung und Bewertung

Mit über 200 Mio. Neuinfektionen pro Jahr ist die in tropischen und subtropischen Gebieten der Erde vorkommende Malaria eine der bedeutendsten parasitären Erkrankungen des Menschen. Die durch *Plasmodium falciparum* verursachte Malaria tropica ist hauptsächlich für die zurzeit jährlich weltweit über 400.000 Todesfälle verantwortlich.

In Deutschland schwankt die Zahl der gemeldeten Malariaerkrankungen in den letzten 10 Jahren zwischen etwa 500 und 1000 Fällen pro Jahr. Die Patientinnen und Patienten stammen in der Regel aus endemischen Regionen oder sind dorthin gereist. Infektionen durch Import infizierter Anopheles-Mücken (Flughafen-Malaria) oder autochthone Infektionen sind sehr selten.

Ein weiterer Übertragungsweg ist die Transfusion von Blut bzw. Blutprodukten von (latent) infizierten Spenderinnen und Spendern. Während in Ländern, in denen Malaria endemisch vorkommt, die transfusionsassoziierte Malaria ein Problem darstellt, sind die Fallzahlen in nicht-endemischen Ländern gering. Seit der Zuständigkeit für Blutprodukte (1994) wurde dem Paul-Ehrlich-Institut lediglich eine gesicherte transfusionsassoziierte Malaria im Jahr 1997 gemeldet. Dies belegt, dass das Risiko einer transfusionsassoziierten Malaria in Deutschland sehr gering ist.

Zur Prävention einer transfusionsassoziierten Malaria werden in Deutschland gemäß der Richtlinie Hämotherapie Personen, die in ein Malaria-Endemiegebiet gereist sind, dort geboren oder aufgewachsen sind bzw. zeitweise dort ihren Lebensmittelpunkt hatten, für definierte

Zeiträume von der Spende zurückgestellt. Aufgrund der veränderten Epidemiologie und der verbesserten Malariadiagnostik empfiehlt der Arbeitskreis Blut die folgende Aktualisierung der Vorschriften:

1. Bei Reisenden, die sich kurzfristig in einem Malaria-Endemiegebiet aufgehalten haben, sollte weiterhin an der 6-monatigen Rückstellfrist festgehalten werden, weil das Auftreten einer *P. falciparum* Malaria nach diesem Zeitraum weitgehend ausgeschlossen werden kann. Die Spendewilligen werden danach unter Beachtung der vorgeschriebenen Spendeauswahlkriterien ohne weitere Testung für die Blutspende zugelassen. Es bleibt ein geringes Restrisiko, weil bei den Plasmodienarten *P. vivax* und *P. ovale* auch nach diesem Zeitraum noch eine Parasitämie auftreten kann. Angesichts der wenigen importierten Malariafälle und der Tatsache, dass unter diesem seit 2005 geltenden Vorgehen keine transfusionsassoziierten Infektionen berichtet wurden, wird jedoch keine Änderung dieser Regelung empfohlen.
2. Bei der Rückstellung von Personen, die entweder länger als sechs Monate in endemischen Gebieten gelebt haben oder dort geboren wurden, wird eine Verkürzung der Rückstellzeiten von 4 auf 3 Jahre empfohlen. Zur weiteren Reduzierung des Risikos wird eine Antikörpertestung nach der Rückstellperiode empfohlen. Fällt der Antikörpertest positiv aus, werden die Personen nicht zur Spende zugelassen. Damit wird eine Harmonisierung auf EU-Ebene erreicht.
3. Nach abgelaufener Malariaerkrankung sollte an dem aktuell geltenden Spendeausschluss festgehalten wer-

den, da derzeit noch keine verlässlichen Testverfahren zur Verfügung stehen, die eine niedrige Parasitämie und damit eine potenzielle Infektiosität sicher ausschließen können.

Zur Standardisierung und Sensitivität der Antikörpertestung existiert noch Forschungsbedarf. Die unter Punkt 2.) empfohlene Antikörpertestung sollte in regelmäßigen Abständen bewertet werden.

Erreger und Krankheitsbild

Malaria kommt in den tropischen und subtropischen Regionen der Erde vor und ist eine der bedeutendsten durch Protozoen hervorgerufene Erkrankung des Menschen. In 2019 erkrankten nach WHO-Angaben etwa 229 Mio. Menschen und ca. 409.000 verstarben an Malaria [1].

Verschiedene Protozoenarten der Gattung Plasmodium (Klasse Haematozoa, Ordnung Haemosporida) sind für die Erkrankung verantwortlich:

1. *P. falciparum* – Erreger der Malaria tropica
2. *P. vivax* und
3. *P. ovale* – Erreger der Malaria tertiana
4. *P. malariae* – Erreger der Malaria quartana
5. sowie die zoonotisch übertragenen Spezies *P. knowlesi* [2] und *P. cynomolgi* [3–6] in Südostasien sowie *P. simium* und *P. brasilianum* in Südamerika [7, 8], die alle vier in Primaten beschrieben wurden und gelegentlich Infektionen bei Einheimischen und Touristen verursachen.

Die weit überwiegende Anzahl der Malariainfektionen wird durch Mücken übertragen. Für die klassischen humanpathogenen Plasmodienarten ist der Mensch der

einzigste Wirt mit Ausnahme von *P. falciparum*, das auch in Schimpansen vorkommen kann. Bei den regional begrenzt vorkommenden zoonotischen Spezies dienen Primaten als Erregerreservoir. Grundsätzlich sind Übertragungen von Malaria-Parasiten von Primaten auf den Menschen in den entsprechenden Habitaten möglich [9–11]. Die Häufigkeit von humanen Infektionen durch diese zoonotischen Plasmodienspezies ist nicht genau bekannt, insbesondere da durch unzureichende Spezifität der klassischen mikroskopischen Malariadiagnostik Verwechslungen vorkommen, z. B. Fehlidentifikation von *P. knowlesi* als *P. malariae* oder *P. simium* oder *P. cynomolgi* als *P. vivax* [12]. Ob und ggf. in welchem Ausmaß der Mensch als Reservoir für die Übertragungen dieser Spezies dienen kann, ist zum heutigen Zeitpunkt ebenfalls unklar. Bislang sind nur wenige Fälle von natürlichen Infektionen mit *P. cynomolgi* beschrieben worden [12–14]. Diese könnten potenziell auch über Transfusionen übertragen werden [4]. Zudem wurde unlängst *P. brasili-anum* aufgrund von Sequenzhomologien in der 18S rRNA dem *P. malariae* zugeordnet [16].

Erreger-eigenschaften

Plasmodien sind intrazellulär wachsende eukaryotische Einzeller (Protozoen), deren Entwicklungszyklus in zwei Phasen verläuft: ein ungeschlechtlicher Zyklus im menschlichen Wirt, sowie ein geschlecht-

licher in der Anopheles-Überträgermücke. Spezies-spezifische Unterschiede bezüglich der Dauer der Entwicklungsphasen sind in Tab. 1 zusammengefasst. Grundsätzlich gilt, dass die während einer Blutmahlzeit der Anophelesmücke übertragenen Sporozoiten aus der Blutbahn rasch in Leberparenchymzellen eindringen, in denen sie sich asexuell vermehren. Diese präerythrozytäre Schizogoniestadium ist je nach Plasmodienart unterschiedlich lang und dauert zwischen 5 bis 7 Tage bei *P. falciparum* bzw. 6 bis 18 Tage bei den übrigen Arten. Dabei entstehen Gewebeschizonten mit mehreren Zellkernen. Die Tochterkerne umgeben sich mit Zytoplasma und organisieren sich zu Einzelindividuen, den Merozoiten. Pro infizierter Leberzelle können aus einem einzelnen Sporozoiten mehr als 30.000 Merozoiten hervorgehen, die anschließend nach Freisetzung aus der Leber Erythrozyten infizieren (erythrozytäre Phase). Im Gegensatz zu anderen Plasmodienspezies, wird bei *P. vivax* und *P. ovale* nur ein Teil der Parasiten aus der Leber freigesetzt. Die verbleibenden Schizonten verharren in einer Art Ruhephase (Hypnozoiten) [15]. Sie können in der Leberzelle Monate bis Jahre verbleiben und dann zu den für die Malaria tertiana charakteristischen Rückfällen (Relapse) führen (■ Tab. 1).

Nur die erythrozytäre Phase führt zu klinischen Symptomen. Bei Infektionen mit *P. falciparum* treten die ersten klinischen Symptome ab einer Parasitämie von etwa 50 bis 100 Parasiten/μl Blut auf [17].

Dies entspricht in etwa der Nachweisgrenze der Malaria-Mikroskopie (Dicker Tropfen). Während der erythrozytären Phase können die Parasiten eine asexuelle und eine sexuelle Entwicklung durchlaufen. Die asexuelle intraerythrozytäre Entwicklung ist je nach Erregerspezies unterschiedlich lang und dauert zwischen 24 (*P. knowlesi*) und 72 h (*P. malariae*) (siehe Tab. 1). Nach Eindringen in den Erythrozyten entstehen zunächst zarte ringförmige Strukturen. Diese jungen Trophozoiten vergrößern sich im weiteren Verlauf, um sich anschließend – ähnlich wie in der Leberzelle – asexuell zu teilen (Schizogonie), wobei aus jedem reifen Schizonten 6 bis 32 Merozoiten hervorgehen.

Nach der Freisetzung können die Merozoiten erneut Erythrozyten infizieren. Ein kleiner Teil der Parasiten differenziert im Erythrozyten zu geschlechtlichen Formen, den sog. Mikro- und Makrogametozyten (sexuell differenziert intraerythrozytäre Entwicklungsstadien). Die Gametozytenentwicklung findet hauptsächlich im Knochenmark statt. Sie verläuft über mehrere Zwischenstadien und dauert ca. 14 Tage. Nach Freisetzung aus den Knochenmarkszellen können die reifen Gametozyten mehrere Tage im Blut zirkulieren. Nur Gametozyten können sich nach Aufnahme in der Anophelesmücke weiter differenzieren.

Nach Aufnahme kommt es im Magen der Anophelesmücke zur Fusion der Mikro- und Makrogametozyten und es bildet sich eine bewegliche Zygote, die den

Tab. 1 Spezies-spezifische Erreger-eigenschaften und Infektionsverläufe

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Krankheit	Malaria tropica	Malaria tertiana	Malaria tertiana	Malaria quartana	Knowlesi Malaria
Inkubationszeit	7–28 Tage	12 Tage–1 Jahr	12 Tage–1 Jahr	20–50 Tage	7 Tage bis Monate
Fieber	nicht periodisch	alle 48 h	alle 48 h	alle 72 h	alle 24 h
Parasitämie	unbegrenzt	1–2 %	1–2 %	1–2 %	unbegrenzt
Dauer der erythrozytären Phase	ca. 48 h, asynchron	48 h	48 h	72 h	24 h
Relapse (durch Hypnozoiten)	keine	häufig	häufig	keine	nicht gesichert [18]
Rückfälle	keine	häufig	häufig [19]	selten	selten
Rekrudescenz	^a	nicht bekannt	nicht bekannt	möglich [20]	nicht gesichert
Zerebrale Malaria	ja	nein	nein	nein	möglich [21]

^aBei semi-immunen Personen; am wahrscheinlichsten hierfür ist eine anhaltende, sehr niedrige Parasitämie, welche auf eine (fast) erfolgreiche Clearance durch das Immunsystem zurückzuführen ist.

Mitteldarm der Mücke besiedelt und sich zu einer Oozyste ausbildet. In Abhängigkeit von der Außentemperatur entstehen hier durch Sporogonie in einem Zeitraum von 12 bis 18 Tagen bewegliche Sporozooten, die nach Freisetzung aus der Oozyste über das Haemozoel in die Speicheldrüsen wandern. Die reifen, infektiösen Sporozooten können hier mehrere Tage verweilen, bis sie während einer weiteren Blutmahlzeit auf einen neuen menschlichen Wirt übertragen werden.

Infektion und Infektionskrankheit

Die Malariainfektion beim Menschen beginnt mit dem Stich der weiblichen Anophelesmücke, bei dem Sporozooten in den Wirtsorganismus gelangen. Die Symptome werden einerseits durch die Invasion und Zerstörung der Erythrozyten durch die asexuelle Parasitenvermehrung und andererseits durch die Immunreaktion des Wirtes ausgelöst.

Die Symptome der akuten Malaria sind unspezifisch und beginnen frühestens 6–7 Tage, abhängig von der Plasmodienart normalerweise 11–12 Tage nach dem Stich durch eine infizierte Mücke. Es treten zunächst bei allen Malariaformen Fieber sowie allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Bauch-, Glieder- und Muskelschmerzen auf. Häufig kommt es auch zu Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und orthostatischer Hypotonie. Bei der durch *P. falciparum* verursachten Malaria tropica tritt das Fieber unregelmäßig auf, wohingegen schubweise Symptome mit Schüttelfrost und Fieber in 48- bzw. 72-stündigem Rhythmus auf eine Infektion mit *P. vivax* oder *P. ovale* bzw. *P. malariae* hindeuten (Malaria tertiana bzw. Malaria quartana) (Tab. 1). Bei *P. knowlesi* treten hingegen Fieberschübe wegen des 24-stündigen asexuellen Entwicklungszyklus täglich auf [16, 17]. Bei nicht immunen Personen kann das Fieber 40 °C und höher betragen. Vielfach bestehen eine Thrombozytopenie sowie zusätzlich eine Spleno- und Hepatomegalie und in 30 % auch Durchfälle.

Bei unbehandelter oder inadäquat behandelter Malaria tropica kann die Sequestration von infizierten Erythrozyten einen Verschluss von Kapillaren in verschiedenen Organen auslösen und so ei-

nen komplizierten Malariaverlauf verursachen. Charakteristisch für komplizierte Verläufe der Malaria tropica sind Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, oft verbunden mit Krampfanfällen (zerebrale Malaria), Hypoglykämie, Laktatazidose, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, ARDS (acute respiratory distress syndrome) sowie hämatologische Veränderungen, insbesondere eine ausgeprägte hämolytische Anämie. Weiterhin treten Gerinnungsstörungen (nur sehr selten als disseminierte intravasale Gerinnung), Thrombozytopenie und Hämoglobinurie auf. Die schwerste Verlaufsform der Malaria tropica stellt die zerebrale Malaria dar. Diese ist in den meisten Fällen für die hohe Letalität trotz adäquater Therapie sowie nach Überwinden der akuten Krankheit für neurologische Defizite, insbesondere bei Kindern, verantwortlich.

Die klinischen Symptome der durch *P. vivax* und *P. ovale* ausgelösten Malaria tertiana sind ähnlich. Beide Parasiten infizieren jedoch nur junge Erythrozyten (Retikulozyten), so dass die Parasitämie im Blut auf maximal 1–2 % der Erythrozyten begrenzt bleibt. Neben Thrombozytopenie tritt häufig Anämie aufgrund von Erythrolyse auf. Wegen des Vorkommens ruhender Parasitenformen in der Leber (Hypnozoiten) kann es nach initial überstandener Malaria tertiana nach Monaten oder Jahren zu Rückfällen kommen.

Die durch *P. malariae* verursachte Malaria quartana verläuft in der Regel mit nur milden Symptomen. Die Parasiten infizieren vorwiegend alte Erythrozyten; daraus resultiert eine niedrige Parasitämie im Blut (in der Regel unter 1 % der Erythrozyten). Eine Glomerulonephritis aufgrund chronischer Bildung von Immunkomplexen mit Ablagerung in der Niere kann auftreten. Im Unterschied zur Malaria tertiana entstehen keine Hypnozoiten in der Leber und daher keine latenten hepatischen Formen. Spätanfälle einer Malaria quartana (Rekrudeszenzen) resultieren aus persistierenden Formen von *P. malariae* in Gefäßendothelien. *P. malariae* kann bis zu 40 Jahre lang persistieren [22].

Hauptwirt von *P. knowlesi* sind Javaneraffen (*Macaca fascicularis* und *Macaca nemestrina*). Als Vektoren fungieren Mücken der *Anopheles leucosphyrus*-Gruppe [23]. Die Symptomatik von schweren *P.*

knowlesi-Infektionen ähnelt denen von *P. falciparum* bzw. *P. vivax*. Wie bei *P. falciparum* können Hyperparasitämien auftreten. Schwere Verläufe von *P. knowlesi*-Malaria, z. B. bei Mefloquin-Resistenz, sind durch metabolische Azidose, hepatorenale Dysfunktion, schwere Anämie und Hypotonie gekennzeichnet [24]. Eine zerebrale Malaria ist beschrieben, tritt aber selten auf [21].

Andere zoonotische Spezies wie z. B. *P. cynomolgy* und *P. simius* zeigen ebenfalls ein *P. vivax*-ähnliches Krankheitsbild oder verlaufen asymptomatisch.

Epidemiologie

Obwohl die Anzahl der Malariaerkrankungen seit den 1950er-Jahren stetig zurückgegangen ist, lebt zurzeit etwa die Hälfte der Weltbevölkerung unter einem ständigen Malariarisiko. 2019 traten nach WHO-Schätzungen weltweit 229 Mio. Malariaerkrankungen in 87 Endemieländern auf [1], davon allein 215 Mio. Fälle (94 %) in der WHO-Region Afrika, weiterhin 3 % in Südostasien und 2 % in der WHO-Region östlicher Mittelmeerraum, v. a. im Sudan, sowie 0,7 % bzw. 0,4 % in den Regionen Western-Pazifik und Amerika. Fast alle Todesfälle sind auf die *Malaria tropica* zurückzuführen. In Afrika sind vor allem Länder der Sub-Sahara-Region betroffen. Zwei Drittel der Todesfälle (67 %) sind Kinder unter 5 Jahren.

P. falciparum ist der häufigste Erreger in den WHO-Regionen Afrika (nahezu 100 % aller dortigen Infektionen), Südostasien (53 %), östlicher Mittelmeerraum (73 %) und Western Pazifik (68 %), wohingegen *P. vivax* mit 76 % aller Fälle häufigster Erreger in der WHO-Region Amerika ist [1]. Insgesamt über 40 verschiedene Anophelesmückenspezies sind in der Lage, Malaria zu übertragen. Der wichtigste Malariavektor *Anopheles gambiae* kommt ausschließlich in Afrika vor.

P. knowlesi kommt bisher ausschließlich in Südostasien (Malaysia, Kambodscha, Indonesien, Myanmar, Thailand, Vietnam, Philippinen und Singapur) endemisch vor. Importierte Fälle sind in Australien, Neuseeland, Japan, Taiwan und in Europa aufgetreten. In Deutschland wurden pro Jahr 0–2 Fälle mit *P. knowlesi* gemeldet.

Andere zoonotisch übertragene Spezies sind regional limitiert ebenfalls in Südostasien und in Brasilien beschrieben. Importe dieser Erreger sind bislang nicht beschrieben.

Malaria in nicht-endemischen Ländern in Europa

2016 wurde Europa als erste Region weltweit von der WHO als frei von einheimischer Malaria erklärt. Die Zahl der gemeldeten Fälle in Europa war von 90.172 Fällen im Jahr 1995 auf sehr wenige Fälle im Jahr 2015 gefallen. 2015 wurden nur sieben Fälle als im Land erworben angegeben, fünf davon in Griechenland und jeweils einer in Belgien und den Niederlanden. Die fünf *P. vivax*-Fälle in Griechenland traten in Regionen auf, in denen kompetente Anopheles-Vektoren beheimatet sind und sich zudem Malariainfizierte aus Endemieländern aufhielten. Bei dem Fall in Belgien handelte es sich um eine „Airport“- (bzw. „Suitcase“-) Malaria. Bei der Airport-Malaria wird diese während des Fluges oder anlässlich eines Zwischenaufenthaltes bzw. durch z. B. im Gepäck transportierte Moskitos übertragen [25]. Bei dem holländischen Fall handelt es sich um eine kongenitale *P. vivax*-Malaria bei einem Neugeborenen einer aus Eritrea stammenden Mutter. Seitdem sind weiterhin nur Einzelfälle von in Europa nosokomial erworbener Malaria beschrieben worden [26].

2018 erfolgten laut ECDC 14 Malariainfektionen in der EU, davon 10 in Griechenland (alle *P. vivax*), 1 in Italien (*P. falciparum*), 1 in Frankreich (unbekannte Plasmodienart) sowie 2 in Spanien (*P. falciparum*, *P. ovale* und *malariae*-Mischinfektion) [26]. Gemäß ECDC muss davon ausgegangen werden, dass in Europa sporadisch autochthone Fälle auftreten, die entweder nosokomialen [27] oder vektorübertragenen Ursprungs sind [26, 28].

Für Europa wurden vom ECDC 8349 bestätigte Malariafälle für das Jahr 2018 gemeldet. Die höchsten Zahlen waren in Frankreich ($n=2840$) und Großbritannien ($n=1656$) zu verzeichnen [26]. 99,8 % der Fälle waren reiseassoziiert. Die Inzidenz war mit 0,8 (Frauen) und 1,7 (Männer) Fällen/100.000 Einwohner vergleichbar mit den Vorjahren. Bei 3798 Personen (84 %) erfolgte der Nachweis von *P. falciparum*,

339 (7,5 %) waren mit *P. vivax*, 236 (5,2 %) mit *P. ovale*, 135 (3 %) mit *P. malariae*, 3 (0,1 %) mit *P. knowlesi* infiziert und bei 9 Fällen (0,2 %) handelte es sich um Mischinfektionen. Die Letalität betrug bei den Fällen mit dokumentiertem Ausgang 0,8 % und 1 % bei *P. falciparum* Malaria [26].

Malaria in Deutschland

Seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) in 2001 hatte sich die Zahl der gemeldeten Malariaerkrankungen in Deutschland zunächst von über 1000 Fällen pro Jahr stetig auf ca. 500–600 Fälle pro Jahr verringert und blieb von 2005 bis 2013 in etwa auf diesem Niveau. In 2014 und 2015 fand mit 1011 bzw. 1068 Fällen ein starker Anstieg statt, gleichzeitig stieg der Anteil an *P. vivax* von 7 auf 31 bzw. 30 %. In einer aktuellen Arbeit zur Malariaepidemiologie in Deutschland wurden 11.678 Malariafälle aus dem Zeitraum 2001 bis 2016 untersucht [29]. *P. falciparum* war mit Abstand der häufigste Erreger, gefolgt von *P. vivax*. Der starke Anstieg von *P. vivax* in den Jahren 2014 und 2015 lässt sich durch den hohen Anteil von Geflüchteten aus Eritrea und Ländern aus der Region um das Horn von Afrika erklären. Der Anteil von *P. malariae*, *P. ovale* sowie der Mischinfektionen blieb in diesem Zeitraum mit etwa 2,5 % relativ stabil.

Im Jahr 2019 wurden in Deutschland insgesamt 993 (Vorjahr 899) importierte Fälle von Malaria gemäß Referenzdefinition gemeldet [30, 31]. Dies entspricht einer Inzidenz von 1,2 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner. Der größte Teil der Malariaerkrankungen im Jahr 2019 stammte aus afrikanischen Ländern (97 %), 2,3 % der gemeldeten Fälle aus Asien. Bei den Ländern, aus denen die Malaria importiert wurde, lagen Nigeria, Kamerun und Ghana wie in vergangenen Jahren an der Spitze. In 85 % der 2019 gemeldeten Malariafälle wurde *P. falciparum* als Erreger identifiziert, an zweiter Stelle lag *P. vivax* mit 4 %, gefolgt von *P. malariae* (3,6 %) und *P. ovale* (3,4 %). Mischinfektionen hatten einen Anteil von 2 %. *P. knowlesi*-Infektionen wurden in 2019 nicht erfasst [31]. Zwei Malariaerkrankungen mit *P. falciparum* (Herkunftsländer Togo und Demokratische Republik Kongo) verliefen tödlich [31].

Grundsätzlich sind auch die in Deutschland einheimischen Anophelesarten in der Lage, Plasmodien zu übertragen. In Abhängigkeit von der bestehenden Umgebungstemperatur sind Infektketten demzufolge auch hierzulande möglich und in der Vergangenheit auch vorgekommen. In Süddeutschland war *P. vivax* bzw. Malaria tertiana bis Mitte des 19. Jahrhunderts weit verbreitet. Am Oberrhein ging die Malaria erst nach der Rheinbegradigung und der dadurch bedingten Reduktion der Anophelesbrutplätze zurück. In den letzten Dekaden ist allerdings kein Fall von endemischer Malaria in Deutschland gemeldet worden. Die letzten autochthonen Fälle von Malaria wurden bis etwa 1950 in Berlin und Umgebung beobachtet [32].

1997 wurde in Deutschland über eine Malariainfektion bei zwei Kindern, die keine Auslandsanamnese aufwiesen, sich aber gleichzeitig mit einem an Malaria tropica erkrankten Kind aus Angola im Krankenhaus aufhielten, berichtet. Weil in näherer Umgebung des Krankenhauses Brutstätten von *Anopheles plumbeus* gefunden wurden und die Tagestemperaturen im Mittel zwischen 21 und 27 °C lagen, wurde eine Übertragung durch *A. plumbeus* als mögliche Ursache angenommen [33]. Eine weitere vermutlich nosokomiale Übertragung von *P. falciparum* wurde in Deutschland 2017 beschrieben [27, 34].

Malariadiagnostik (Nachweismethoden)

Bei jeder Patientin oder jedem Patienten mit Verdacht auf Malaria (Reiseanamnese, Herkunft aus einem Endemie-Land) und Fieber $\geq 37,5$ °C sollte eine Malariadiagnostik unverzüglich eingeleitet werden. Wegen der unspezifischen klinischen Symptomatik ist unbedingt der direkte Nachweis der Plasmodien durch Mikroskopie (Goldstandard), durch Antigennachweis mittels RDT (rapid diagnostic test) oder Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT)-Verfahren anzustreben. Hinweise liefert die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Diagnostik und Therapie der Malaria von 2021 [35, 36].

Mikroskopischer Parasitennachweis

Als Goldstandard in der Malariadiagnostik gilt nach wie vor der Nachweis von Blutformen der Parasiten durch mikroskopische Untersuchung des so genannten Dicken Tropfens bzw. von dünnen Blutausstrichen, die nach May-Grünwald bzw. Wright-Giemsa gefärbt werden. Im Dicken Tropfen werden die Plasmodien etwa um das 5–10-fache im Vergleich zum Blutausstrich angereichert. Die Nachweisgrenze liegt zwischen 5 und 50 Parasiten pro μl [37]. Die Erfahrung der untersuchenden Person spielt hierbei eine große Rolle. Ein negatives Untersuchungsergebnis schließt eine Erkrankung nicht sicher aus, zumal zu Beginn der klinischen Erscheinungen und bei semi-immunen Personen die Parasitendichte im peripheren Blut gering sein kann [38]. Bei fortbestehendem klinischen Verdacht und negativen Befunden sollte die Untersuchung mehrfach, z. B. im 12–24 h-Rhythmus, wiederholt werden. Der Blutausstrich eignet sich zur Spezialdifferenzierung und insbesondere zur Bestimmung der Parasitendichte, die vor allem bei Infektionen durch *P. falciparum* und *P. knowlesi* zur Einschätzung des Schweregrads der Infektion und zur Überwachung des Therapieverlaufs von Bedeutung ist.

P. knowlesi und andere zoonotische Malariaspezies, wie z. B. *P. simius* und *P. cynomolgi*, können morphologisch nicht von *P. malariae* bzw. *P. vivax* unterschieden werden. Eine Fehldiagnose von *P. knowlesi* als *P. malariae* ist jedoch bei fortgeschrittener Infektion aufgrund der klinischen Symptomate kaum möglich, da im Gegensatz zu *P. malariae* bei *P. knowlesi* Hyperparasitämien und schwere (z. T. letale) Verläufe auftreten können. Durch zusätzlichen Einsatz von NAT-Verfahren kann die Sensitivität erhöht und die unzureichende Spezifität der mikroskopischen Diagnostik für diese Spezies verbessert werden [6, 11, 19, 20].

Plasmodien-Antigen-Nachweis

Die Malaria-Schnelltests (rapid diagnostic tests, RDT; lateral flow test, LFT) basieren auf dem immunologischen Nachweis von Plasmodien-Antigenen durch monoklonale Antikörper. Es erfolgt die Detektion spezifischer Plasmodien-Antigene, insbesondere von Histidin rich protein 2

(HRP2), parasitischer Laktatdehydrogenase (pLDH) und Aldolase [37, 39]. In der Regel zeigt das HRP2 mit hoher Sensitivität und Spezifität eine *P. falciparum* Infektion an. Die Detektionsschwelle liegt bei etwa 100 Parasiten pro μl [37]. Allerdings wurden seit 2005 in verschiedenen Ländern und Kontinenten zunehmend *P. falciparum*-Isolate mit einer Deletion im *pfhrp2* und/oder *pfhrp3* Gen nachgewiesen. Diese Isolate werden mit den üblichen mono-HRP2-basierten RDT nicht detektiert, wodurch eine potenziell tödliche Malaria tropica unerkannt bleiben kann [40]. Bei *P. falciparum*-infizierten Reiserückkehrern scheint die Gefahr einer HRP2-Defizienz derzeit noch gering, in endemischen Gebieten jedoch ansteigend zu sein [41]. Auch RDT, die mehrere Plasmodien-Antigene verwenden, sind beschrieben worden [42]. Da aber die meisten Programme zur Ausrottung der *P. falciparum*-Malaria mit HRP2-basierten RDTs arbeiten, sind weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet dringend erforderlich.

Die pLDH wird speziesspezifisch (Pf-pLDH oder Pv-pLDH) verwendet oder es wird auf der Basis konservierter Molekülstrukturen (pan-pLDH) eine Infektion mit nicht-*P. falciparum* Spezies (bei negativem HRP2) detektiert oder auf eine Koinfektion (bei positivem HRP2) hingewiesen. Bei kombinierten Tests (P.f./Pan) ist die Sensitivität für nicht-*P. falciparum* Spezies, insbesondere *P. ovale* und *P. malariae*, meist geringer [43]. *P. knowlesi* und andere zoonotische Spezies werden von den RDT bislang nicht erfasst. Grundsätzlich können HRP2-basierte Tests auch zum Monitoring des Therapieerfolgs bei Infektion mit HRP2-exprimierenden *P. falciparum* verwendet werden [44]. Bei Proben, die im Schnelltest positiv sind und in der Mikroskopie negativ, kann es sich um therapierte Patienten handeln [43].

Von der WHO wird für *P. falciparum* und *P. vivax* eine Detektionsschwelle von 200 Parasiten/ μl gefordert. Der entsprechende panel detection score (PDS) der Tests sollte bei $\geq 75\%$ liegen. Es können aber Detektionsschwellen von < 50 Parasiten pro μl erreicht werden [43]. Die Falschpositivrate sollte nach WHO-Kriterien 10 % nicht überschreiten. Unter Umständen können präimmune Perso-

nen mit persistierender Infektion, welche in endemischen Regionen mit mäßigen Transmissionsraten leben, Parasitenzahlen aufweisen, die unter dieser Detektionsschwelle liegen [43]. Seit 2002 werden von der WHO in Zusammenarbeit mit dem CDC und anderen Institutionen regelmäßige Listen mit sog. „Prequalified Diagnostic Products“ veröffentlicht [39]. Diese Listen enthalten die Ergebnisse von Malaria RDT, welche von den Herstellern freiwillig für eine (Chargen-)Kontrolle zur Verfügung gestellt und nach den von der WHO empfohlenen Standards überprüft wurden [45]. In der aktuellen Liste von 2019 finden sich z. B. Testergebnisse von 17 Produkten [46].

Trotz der geschilderten Einschränkungen bei Malaria-RDT betreffend Sensitivität und Spezifität stellen die Tests eine wertvolle Ergänzung für das klinische Management von Malariapatienten in nicht-endemischen Ländern dar. Allerdings sollte jedes Ergebnis zeitnah mittels Mikroskopie oder einer NAT-Methode überprüft werden, wie es auch die deutschen Leitlinien empfehlen [36].

NAT-Verfahren

NAT-Methoden werden überwiegend zur Bestätigung einer Malariadiagnose, zum Nachweis sehr kleiner Parasitenmengen sowie zum Nachweis von Resistenzen eingesetzt. Zur Kontrolle einer Malariatherapie sind sie nicht geeignet.

Zum Nukleinsäurenachweis von Plasmodien sind mehrere Verfahren wie z. B. DNA/RNA-Hybridisierungsmethoden, konventionelle Polymerasekettenreaktion (PCR) und real-time PCR-Verfahren oder loop-mediated isothermal amplification (LAMP) entwickelt worden [47, 48]. Vorteile dieser Techniken sind die hohe Sensitivität mit Nachweisgrenzen < 10 Parasiten/ μl Blut, Nachteile ihre Komplexität und die hohen Kosten. Die meisten PCR-Verfahren nutzen genus- oder speziesspezifische Zielsequenzen der 18S ribosomalen RNA, des CSP (Circumsporozoite-Protein) oder das Cytochrom b-Gen [37, 49]. Das LAMP-Verfahren ist wegen der isothermen Durchführung nicht auf die Bereitstellung eines Thermocyclers angewiesen, lässt bislang aber keine Speziesdifferenzierung zu [50].

Für die Bestätigung einer *P. knowlesi*-Infektion oder bei Verdacht auf eine Doppelinfektion (z. B. mit *P. falciparum*/*P. ovale*) stellen NAT-Verfahren (Multiplex-PCR) zur Zeit die Diagnosemethode der Wahl dar [51]. Aber auch andere zoonotische Spezies können von den klassischen humanen Malariaerregern nur durch die molekulare Typisierung des CSP-Gens und der mitochondrialen DNA unterschieden werden, so z. B. *P. simium* oder *P. cynomolgi* von *P. vivax* [7, 12].

Plasmodien-Antikörper-Diagnostik

Eine serologische Testung auf Plasmodienantikörper ist für die Diagnostik einer akuten Malaria ungeeignet, wird aber in der Transfusionsmedizin zum Screening von Blutspendewilligen verwendet [52]. Ein erhebliches Problem in der Transfusionsmedizin stellen semi-immune Personen mit asymptomatischer Parasitämie und niedriger Parasitendichte dar [53–55]. Während bislang in Ländern wie den USA und Kanada zur Minimierung des Risikos einer transfusionsassoziierten Malaria die Rückstellung von Spendewilligen mit damit möglicherweise verbundenen Versorgungslücken praktiziert wurde, haben einige europäische Länder Vorschriften zum Screening von Blutspendewilligen erlassen [56].

Die meisten kommerziell verfügbaren Testverfahren zur Detektion von Plasmodienantikörpern basieren auf Enzymimmunoassays (ELISA) oder dem Immunfluoreszenztest (IFAT) [57]. In einer aktuellen Arbeit wurden fünf kommerziell in Europa erhältliche ELISA-Tests mit einem heute nicht mehr kommerziell erhältlichen IFAT-Test verglichen [58]. Während die Spezifität aller 5 ELISA-Tests bei 100 % lag, betrug die Sensitivität im Vergleich zum IFAT für die eingeschlossenen Patienten lediglich 53–64 %, was die Notwendigkeit zur Entwicklung von serologischen Testverfahren mit höherer Sensitivität in der Plasmodienantikörperdiagnostik unterstreicht, die unabhängig von der individuellen Antikörperkinetik eine zurückliegende Infektion mit allen bekannten humanpathogenen Plasmodien erfasst und von Impfantikörpern differenziert.

Transfusionsassoziierte Malaria Übertragbarkeit

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

Das Risiko der Übertragbarkeit einer Malaria durch Transfusionen ist, bedingt durch das vorrangige Vorhandensein der Parasiten in Erythrozyten, vor allem bei der Transfusion von Vollblut bzw. von Erythrozytenkonzentraten gegeben. Allerdings ist ein Risiko auch bei der Übertragung von Thrombozytenkonzentraten [59], Leukozytenkonzentraten [60] und sogar bei Frischplasma [61] vorhanden. Drei transfusionsassoziierte Malariafälle durch Thrombozytenkonzentrate in Kanada [62] legen nahe, dass auch geringe Zahlen infizierter Erythrozyten ausreichend für die Übertragung einer Malaria beim Empfänger sind. Bei *P. vivax* konnte gezeigt werden, dass eine Übertragung von 10 Parasiten für eine Infektion ausreichen kann [63, 64].

Wegen zum Teil sehr langer Überlebenszeiten der Malariaparasiten im menschlichen Organismus können auch noch Jahre nach einer abgelaufenen Malaria Parasiten im Blut vorhanden sein und eine Infektion bei der Empfängerin oder dem Empfänger verursachen. Im Allgemeinen persistieren *P. vivax* und *P. ovale* selten länger als 3 Jahre, *P. falciparum* etwa 1–2 Jahre. Die längsten beschriebenen Zeiträume zwischen einer Übertragung durch eine Blutspende und zurückliegender Malariaexposition bei der Spenderin oder dem Spender waren 13 Jahre bei einer *P. falciparum*-Infektion [65] und 27 Jahre bei einer *P. vivax*-Infektion [66], sowie 7 Jahre bei einer *P. ovale*-Infektion [67]. Bei *P. malariae* sind wesentlich längere Zeitabstände bis zu 50 Jahre und noch länger beschrieben, die in seltenen Fällen auch eine Transfusionsmalaria auslösen können [54]. Einschränkung ist anzumerken, dass die berichteten extrem langen Zeiträume jeweils auf Einzelfällen und den Angaben der Patienten

beruhen, dass sie sich in der Zwischenzeit nicht nochmals in einem Malariaendemiegebiet aufgehalten haben und keine anderweitigen Möglichkeiten einer erneuten Exposition bestanden. Diese Angaben konnten jedoch nicht überprüft werden.

Schweregrad und Verlauf der Erkrankung

Die Symptome bei der Transfusionsmalaria sind sehr variabel: Schwindel, Erbrechen, Muskelschmerzen, leichter Ikterus, abdominelle Schmerzen und Durchfall. Eine Fieber-Periodizität liegt meist nicht vor. Laborchemisch fällt besonders der erhöhte LDH-Spiegel im Plasma und eine Hämoglobinurie auf. Generell ähnelt die transfusionsassoziierte Malaria in endemischen Ländern der einer natürlichen Infektion. In nicht-endemischen Ländern ist aufgrund der fehlenden Teilimmunität und der möglicherweise verzögerten Diagnose vermehrt mit schweren Verläufen und Organversagen zu rechnen. Bei Patientinnen und Patienten mit ernster Grunderkrankung, v. a. mit Immunsuppression, zeigt die transfusionsassoziierte Malaria oft einen schweren Verlauf mit frühzeitiger zerebraler Beteiligung.

Eine Posttransfusions-Malaria tropica verläuft bei Nicht-Immunen, die nicht aus einem Endemiegebiet stammen, ohne Therapie fast immer tödlich. In einer US-amerikanischen Studie zur transfusionsassoziierten Malaria in den Jahren 1963–1999 wurde die Letalität mit 11 % angegeben [68]. In der Amazonasregion in Brasilien hatten alle vier Fälle einer Posttransfusionsmalaria von 2005–2018 einen tödlichen Ausgang [69, 70]. Von fünf Behandelten mit Posttransfusionsmalaria in Großbritannien verstarb einer an zerebraler Malaria tropica, ein anderer mit *P. falciparum* infizierter Patient an Multiorganversagen [71]. Eine retrospektive Analyse aus Nord- und Südamerika zur transfusionsbedingten Malaria von 1971 bis 2016 zeigte eine Letalität von 5,3 % bei 422 Fällen [72]. Die Mortalität war mit überwiegendem Aufenthalt in einer nicht-endemischen Region, Infektion mit *P. falciparum* und Vorhandensein von Tumorerkrankungen assoziiert. Die hohe Letalität der transfusionsassoziierten Malaria kann außerdem damit erklärt

werden, dass es sich in den meisten dokumentierten Fällen um immungeschwächte Empfängerinnen und Empfänger mit einer mehr oder minder schweren Grunderkrankung handelte, bzw. dieser seltene Infektionsweg zu spät diagnostiziert wurde. Angaben zum Verlauf des in Deutschland bestätigten Falles einer transfusionsassoziierten Malaria liegen nicht vor.

Die Inkubationszeit der transfusionsassoziierten Malaria hängt von der Spezies sowie von der Anzahl übertragener Parasiten ab und liegt zwischen 10 und 60 Tagen [73]. Sie beträgt für *P. falciparum* im Mittel 10 Tage, bei *P. vivax* 16 Tage und bei *P. malariae* 40 Tage [74]. In der Studie von Alho et al. [72] wurden in knapp 30 % der Fälle Inkubationszeiten von 2–3 Wochen ermittelt. In einer weiteren, aktuellen Übersichtsarbeit wurden 100 transfusionsassoziierte Malariafälle aus Nicht-Endemiegebieten untersucht [75]. Das Alter der betroffenen Patientinnen und Patienten lag zwischen unter einem Jahr und 85 Jahren. *P. falciparum* hatte mit 45 % den höchsten Anteil an den Infektionen, gefolgt von *P. malariae* mit 30 %, *P. vivax* mit 16 %, *P. ovale* mit 4 % und *P. knowlesi* mit 2 %. Die Gesamtleblichkeit lag bei 14 % (*P. falciparum* 11 %, *P. malariae* 2 %, *P. ovale* 1 %). Nahezu alle Infektionen wurden durch Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate verursacht, in zwei Fällen durch Thrombozytenkonzentrate und in einem Fall durch Plasma. Bei allen transfusionsassoziierten Fällen waren die Inkubationszeiten für alle Erreger länger als jene bei natürlicher Infektion, bei *P. malariae* war dies am deutlichsten mit 63,9 gegenüber 34,6 Tagen.

Epidemiologie

Alle zurzeit bekannten humanpathogenen Plasmodienarten sind auch bei transfusionsassoziierten Malaria nachgewiesen worden. Seit den 1980er-Jahren ist *P. falciparum* in den Ländern, in denen Malaria nicht endemisch vorkommt (z. B. USA, Kanada und Großbritannien) die am häufigsten registrierte Spezies bei Malaria nach Bluttransfusion. Kürzlich wurde auch über eine durch Transfusion übertragene *P. knowlesi*-Malaria aus Malaysia und *P. malariae* Übertragungen in Sao Paulo, Brasilien und den USA berichtet

[54, 55, 76]. Zwei Übertragungen von *P. vivax* auf Neugeborene wurden in Kolumbien und Indien berichtet [77, 78].

In den letzten 40 Jahren wurden insgesamt drei Fälle von transfusionsassoziierten Malaria in Deutschland veröffentlicht [79–81], davon zwei in den 1980er-Jahren sowie der oben bereits beschriebene Fall aus dem Jahr 1997. In Frankreich und England wurden im Zeitraum von 2002 bis 2013 insgesamt vier Fälle registriert; die Spendenden kamen alle aus Westafrika [56]. Im gleichen Zeitraum wurden in den USA sieben Fälle von transfusionsassoziierten Malaria (5 mit *P. falciparum*, 2 mit *P. malariae*) bekannt und einer in Kanada [56]. 2018 war unter den 14 von 7338 gemeldeten Malariafällen, die in der EU erworben wurden, keine transfusionsassoziierte Malaria [26].

Einige aktuellere Studien haben sich mit der transfusionsassoziierten Malaria in endemischen, vor allem afrikanischen Ländern beschäftigt [82–88, 88]. Die molekulare Typisierung der Parasiten in einer dieser Studien zeigte, dass die wahre Inzidenz der transfusionsassoziierten Malaria wahrscheinlich deutlich geringer ist als eine nachgewiesene Parasitämie bei der Empfängerin oder dem Empfänger [87]. Nur in einem von 50 Personen, die eine Plasmodium-positive Spende erhalten hatten, konnte eine genotypische Übereinstimmung mit dem Plasmodientyp der spendenden Person festgestellt werden.

Prävalenz und Inzidenz bei Spenderkollektiven

Zur Prävalenz und Inzidenz von Malaria bei Blutspendenden in Deutschland und der EU liegen keine Daten vor. In Südamerika untersuchten Nunez et al. 890 Blutspendende aus verschiedenen Regionen Venezuelas mit Hilfe eines ELISA und stellten eine Gesamtprävalenz der Antikörper von 1,7 % fest [89]. In einer Literaturstudie zur Übertragung von Malaria durch Bluttransfusion auf dem amerikanischen Kontinent wurden mittels PCR Malariaprävalenzen bei Blutspendewilligen zwischen 0 (USA, Kolumbien) und 7,5 % (Brasilien) berichtet [72].

Aus endemischen Regionen in Afrika liegen Daten vor: In einer Arbeit von Okocha et al. wurde bei Spendenden in

Nigeria eine Antikörperprävalenz von 30,2 % ermittelt [90]. Bei der Bewertung der Daten zu Parasitämien unter Spendenden gilt grundsätzlich, dass neben regionalen Unterschieden auch der Zeitpunkt der Studie und damit verbunden saisonale Einflüsse Auswirkungen auf die Prävalenzen haben. Verschiedene Studien zeigen eine Parasitämie bei Blutspendenden zwischen 1 und 30 % [82, 84, 85, 87, 88, 90–92]. Eine Metaanalyse von 71 Studien aus 21 Ländern und fünf Kontinenten zur Prävalenz in 984.975 asymptomatischen Blutspendenden ergab eine weltweite Gesamtprävalenz von 10,54 % bei mikroskopischem Nachweis von Plasmodien, 5,36 % bei Detektion durch molekularbiologische Methoden und 0,38 % bei Einsatz von Antigen-RDT [35].

Belastung des Ausgangsmaterials und Infektionsdosis

Bei den meisten transfusionsassoziierten Malariafällen handelte es sich bei den Spendenden um asymptomatische, semi-immune Personen mit geringer Parasitämie. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass Plasmodien in Blutkonserven mindestens 10–12 Tage, evtl. länger überleben können [73, 93]. Die minimale Infektionsdosis beim Menschen ist gering (etwa 10 Parasiten bei *P. vivax*) [60].

Testmethoden

Bei einer angenommenen (geringen) Parasitämie beim Spendewilligen von 1–2 Parasiten pro μl Blut würden bei einer Spende von 250 ml Erythrozytenkonzentrat allerdings schon etwa 250.000–500.000 Parasiten übertragen werden. Nachweismethoden müssten daher in der Lage sein, noch 4×10^{-5} Parasiten pro μl Blut nachzuweisen [52, 73]. Die Sensitivität der heute zur Verfügung stehenden Direktnachweismethoden reicht dafür nicht aus:

Die mikroskopische Beurteilung des Dicken Tropfens bzw. von Blutaussstrichen kommt wegen der meist sehr geringen Parasitämie der Spendenden nicht für eine Blutspendeuntersuchung in Frage. Die Sensitivität beider Verfahren liegt zwischen 5 und 500 Parasiten pro μl Blut, abhängig von der Erfahrung des Untersuchenden [37]. Auch die auf der Detektion von HRP2 bzw. pLDH basierenden Anti-

gentests weisen in der Regel nur > 100 Parasiten/µl Blut nach [37]. NAT-Verfahren weisen demgegenüber eine erhöhte Sensitivität auf. Bei der Anwendung einer semi-nested multiplex PCR an potenziell Malaria-exponierten Spendenden lag die Nachweisgrenze bei 0,04–0,004 Parasiten/µl Blut [94]. Eine Arbeit aus Brasilien beschreibt hingegen in der Spendetestung für den PCR-basierten mitochondrialen DNA Nachweis von *P. vivax* sogar eine Sensitivität von 6×10^{-6} Parasiten/µl Blut [70]. In diesem Zusammenhang wurde kürzlich aus Brasilien der Prototyp eines Multiplex-NAT Verfahrens beschrieben, das unter anderem auch Plasmodien auf Genusebene anhand der 18S rRNA detektiert [95]. In einer Pilotstudie wurden in 4745 Blutspenden drei mit *P. vivax* infizierte Spender identifiziert. Die Autoren folgern, dass die Einführung eines solchen Systems zu einer Verbesserung der Sicherheit von Blutspenden in endemischen Ländern führen könnte.

Die gezielte serologische Untersuchung von Spendewilligen, die aus Malariaendemiegebieten zurückkehren, wird in Frankreich seit 1986 zusätzlich zur Spendebefragung durchgeführt. Nach einer Rückstellungsfrist von 4 Monaten wurden die Spendewilligen mit dem IFAT (indirekter Immunfluoreszenz-Antikörpertest) getestet und bei negativem Ergebnis wieder zugelassen. Zwischen 1983 und 2002 wurden keine transfusionsassoziierten Malariafälle in Frankreich bekannt [52]. Nachteile des IFAT sind allerdings seine Beschränkung auf Antikörper gegen *P. falciparum* mit geringer Kreuzreaktivität gegen die anderen Plasmodienspezies, hoher Arbeitsaufwand im Labor sowie schlechte Reproduzierbarkeit wegen der subjektiven Beurteilung des Ausstriches. In der Zwischenzeit wurden Enzymimmunoassays entwickelt, die für die Spendetestung zum Teil geeignet erscheinen [52, 58, 96–98]. 2012 wurde daraufhin in Frankreich der IFAT durch den Lab21-(DiaMed) Test (Cambridge, UK) ersetzt [56, 97, 99]. Seit diesem Wechsel wurde ein Fall beschrieben, bei dem der Lab21-Test falsch negativ ausfiel. Nachuntersuchungen zeigten, dass der Spender sehr niedrige Antikörpertiter und Parasitenlast aufwies, sodass es auch in anderen Tests zu diskrepanten Ergebnissen kam [99, 100]. In England

wurde 1997 eine Antikörpertestung (enzymgekoppelter Immunadsorptionstest, EIA) implementiert, ab 2001 erfolgte eine Testung mittels IFAT und Lab21-Test in Kombination mit Spendebefragung [56, 71, 99]. Es wurden seitdem keine Fälle transfusionsbedingter Malaria mehr beschrieben [26, 101].

In Australien wird seit 2005 nach einer 4-monatigen Rückstellung der potenziell Malaria-exponierten Spendewilligen mittels EIA auf Malariaantikörper getestet. Seit Einführung dieser Maßnahmen sind keine Transfusionsmalariafälle aufgetreten [99, 102]. Allerdings zeigten zwei Fälle, dass der EIA rekurrente *P. vivax* Infektionen, die 5 bzw. 15 Monate nach Rückkehr aus Papua-Neuguinea und 1–2 Monate nach Spende und Transfusion auftraten, nicht detektieren konnte [103]. Die Blutkomponenten dieser Spender wurden nicht transfundiert. Da dieses Risiko auch durch andere Testungen nicht sicher erfasst werden kann und Papua-Neuguinea als Malaria-Hochrisikoland eingestuft wurde, entschied die australische Behörde, Reisende aus Papua-Neuguinea für drei Jahre von der Blutspende auszuschließen.

Anmerkung: Durch eine Malariainpfung können Antikörpernachweise im Serum positiv ausfallen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt betrifft dies in Deutschland Einzelpersonen, die an Studien teilgenommen haben. Mit der jetzt auch von der WHO empfohlenen Zulassung von Impfstoffen könnte sich die Situation zukünftig ändern und die Erhebung der Impfanamnese auch für eine Malariadiagnostik relevant werden [104].

Prävention der Plasmodiumübertragung

Rückstellung von Spendewilligen

In zwei 2015 und 2019 erschienenen Übersichtsarbeiten [56, 99] wurden für fünf nicht-endemische Länder (Frankreich, England, USA, Kanada und Australien) deren derzeit gültige Standards zur Kontrolle des Malariarisikos bei Blutspendenden in Relation zur Häufigkeit von importierten Malariafällen und transfusionsassoziiertes Malaria diskutiert. Während in England, Frankreich und Australien eine Rückstellung von bzw. eine

Testung der Spendewilligen (in der Regel mit dem Lab21-EIA) praktiziert wird, erfolgt in den USA und Kanada ausschließlich eine Spenderückstellung.

Die in Deutschland in den vergangenen Jahren getroffenen Maßnahmen haben bislang eine transfusionsassoziierte Malaria verhindert.

1. Reiserückkehrer aus Malaria-Endemiegebieten

Gemäß der Richtlinie Hämotherapie werden Reisende aus Malaria-Endemiegebieten für sechs Monate zurückgestellt und danach ohne weitere Testung für die Blutspende zugelassen. Dieses Verfahren hat sich bewährt, es sind seit der Verkürzung auf sechs Monate in 2005 keine Malariatransmissionen über Blutprodukte aufgetreten. Durch die 6-monatige Rückstellfrist werden auch andere Infektionsrisiken, wie z. B. Dengue-Fieber Virus, ausgeschlossen. Mit der Festlegung auf diesen Zeitrahmen kann davon ausgegangen werden, dass eine *P. falciparum* Malaria klinisch aufgefallen wäre. Lediglich eine Malaria durch die in Deutschland seltener importierten Plasmodienarten *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae* ist noch möglich, da sie sich später manifestieren kann als die Malaria tropica. Ca. 15 % der *P. vivax* Infektionen können nach einem Zeitraum von 6 Monaten auftreten. Da die importierten *P. vivax* Infektionen in Deutschland rückläufig sind (2016 – 168, 2017 – 73, 2018 – 50, 2019 – 39 Fälle) [30] und keine Malariübertragungen über Blutprodukte bekannt geworden sind, kann von einer weiterhin hohen Sicherheit bei Festhalten an den bestehenden Regelungen ausgegangen werden.

Bei einer Reduktion der Rückstellzeit auf vier Monate würde sich das Risiko insbesondere für die Übertragung einer durch *P. vivax* oder *P. ovale* verursachten Malaria erhöhen. Eine Testung der Spendewilligen zum Ausschluss dieser Infektionen würde in diesem Zeitfenster keinen Vorteil bieten, da weder Antikörper noch Plasmodien nachweisbar wären. Ein Festhalten an der 6-monatigen Rückstellfrist erscheint daher sinnvoll, so-

lange keine zusätzliche NAT-Testung für Malaria tertiana, wie in Brasilien [95], erfolgt.

2. **Personen, die in einem Malariaendemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind oder die zeitweilig ihren Lebensmittelpunkt in einem Malariaendemiegebiet hatten**

Des Weiteren werden Personen, die in einem Malariaendemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind oder die zeitweilig ihren Lebensmittelpunkt in einem Malaria-Endemiegebiet hatten, für insgesamt 4 Jahre nach dem letzten Aufenthalt von der Blutspende zurückgestellt. Vor der Spende muss durch eine gezielte Anamnese, klinische Untersuchung und durch eine validierte Labordiagnostik festgestellt werden, dass kein Anhalt für Infektiosität besteht. Auf der Basis veröffentlichter Daten kann empfohlen werden, die Rückstellfrist auf 3 Jahre zu verkürzen [71, 98, 99, 105]. Nach Ablauf dieser Frist ist für die Zulassung zur Spende zusätzlich ein negatives Testergebnis erforderlich. Hierfür wird aktuell nur die Antikörpertestung als aussagekräftig für den Nachweis einer zurückliegenden Malariainfektion und damit die Bewertung eines potenziellen Übertragungsrisikos angesehen. Dieses Vorgehen entspricht den Vorgaben in der EU Richtlinie (EG 2004/33). Der Wert der Antikörpertestung hängt zwar von der Sensitivität des jeweiligen Tests ab, wird aber als geeignet angesehen, weil ein negatives Testergebnis darauf hinweist, dass die spendende Person keinen Kontakt zu Plasmodien hatte oder dieser sehr lange Zeit zurückliegt. Ein positives Ergebnis erlaubt keine Aussage über die Infektiosität. Im Gegensatz dazu könnte mit einer sehr sensitiven NAT-Methode eine Aussage zur aktuellen Infektiosität im Blut getroffen werden. Angesichts der mutmaßlich sehr geringen Parasitenkonzentration im Blut der asymptomatischen Spendewilligen, sind ausreichend sensitive Nachweisverfahren derzeit nicht verfügbar.

Sowohl bei 1.) als auch bei 2.) ist die Entscheidung über eine evtl. Rückstellung unabhängig vom Auftreten von

Fieberschüben oder der Einnahme einer Malariaprophylaxe.

3. **Spendewillige mit Malariaanamnese**

Gemäß der gültigen Richtlinie Hämotherapie werden Personen nach Malariainfektion dauerhaft von der Spende ausgeschlossen [106]. Aufgrund der derzeit fehlenden Möglichkeit, sehr geringe Parasitenkonzentrationen und somit eine potenzielle Infektiosität nachzuweisen, sollte an diesem Vorgehen festgehalten werden. Dieses Verfahren gilt analog für Probanden, die im Rahmen von humanen Expositionsstudien zum Wirksamkeitsnachweis von Impfstoffen und Antimalariamitteln mit Malariaparasiten infiziert wurden.

Personen, die ausschließlich Plasma zur Fraktionierung spenden, müssen wegen eines potenziellen Malariainfektionsrisikos nicht zurückgestellt werden, da aufgrund der Pathogeninaktivierungsverfahren bei der Herstellung von Plasmoderivaten kein Übertragungsrisiko besteht.

Testung der Spendewilligen und Aussagekraft

In Deutschland wird aufgrund der aktuellen und wirksamen Ausschlussregelungen und der niedrigen Prävalenz in der Bevölkerung zurzeit kein allgemeines Spende-screening auf Plasmodien durchgeführt. Wichtig ist zu beachten, dass die Spenderückstellung von Reisenden aus Malariaendemiegebieten nicht auf den Ausschluss einer Malaria beschränkt ist, sondern auch hinsichtlich anderer Infektionserreger wirksam ist.

Befragung der Spendewilligen

Bei der Anamnese wird ermittelt, ob die Person aus einem Malariaendemiegebiet kommt oder dort aufgewachsen ist bzw. ob ein Aufenthalt während der letzten 6 Monate in einer solchen Region stattgefunden hat [106]. Eine durchgeführte Malariaprophylaxe und ob das Reiseland ein Niedrig- oder Hochrisikogebiet war, bleibt hier aktuell unberücksichtigt. Weiterhin müssen Spendewillige angeben, ob sie jemals an Malaria erkrankt waren.

Testung von Reisenden aus Ländern mit niedrigem Malariarisiko

Neuere Konzepte legen nahe, dass anhand einer differenzierten Reiseanamnese Reisende aus Niedrigrisikogebieten in Kombination mit einer von einer Rückstellfrist unabhängigen, negativen Malariatestung für die Spende zugelassen werden könnten [107]. Dies ist insbesondere für Gebiete relevant, deren Bewohner häufig in Länder reisen, in denen ein absolut niedriges oder regional sehr begrenztes Malariainfektionsrisiko besteht. Diese Voraussetzung trifft auf die Hauptreiseländer von Spendewilligen in Deutschland nicht zu. Insgesamt lag in einer Studie aus 2017 die Rückstellung aufgrund der Reiseanamnese in Deutschland bei nur 0,36 % [108]. Eine Änderung der Empfehlungen im Sinne einer differenzierten Abstufung des regionalen Malariainfektionsrisikos könnte zu einer Verbesserung der Verfügbarkeit von seltenen Blutgruppen zur Versorgung von Patienten aus der Subsahara-Region führen, erhöht aber im Einzelfall das Risiko transfusionsassoziierter Infektionsübertragungen.

Eine Studie aus den USA zeigt auf, dass der Spenderverlust durch Rückstellung aufgrund von Reisen in Malaria-Endemiegebiete in einem Zeitraum von 7 Jahren (2000–2006) etwa 540.000 Spenden betrug [109]. In einer weiteren Studie aus den USA wurden Blutproben von 5610 Personen analysiert, die im Zeitraum von 2005 bis 2011 malariabedingt von der Blutspende zurückgestellt wurden [110]. Von den getesteten Proben waren nur 1,6 % im EIA positiv und alle in der PCR negativ. Über 90 % der Rückstellungen erfolgte aufgrund von Reisen in Malariaendemiegebiete. In 20 % der Fälle waren dies Reisen nach Mexiko, davon > 95 % in Niedrigrisikogebiete innerhalb Mexikos. Weitere Analysen zeigten, dass die Verkürzung des Intervalls für die Spenderückstellung von Mexikoreisenden von 12 auf 3 Monate das Risiko einer Übertragung durch Blutprodukte nur gering erhöht [111]. Die in 2020 implementierte Verkürzung der Spenderückstellungszeiten durch die FDA auf 3 Monate und der Ausschluss der Niedrigrisikoregionen Quintana Roo and Jalisco von der Spenderückstellung ist in diesem Zusam-

menhang und im Vorgriff auf ein mögliches Versorgungsproblem zu bewerten [112].

Allerdings erfordern akute Veränderungen der epidemiologischen Lage laufende Aktualisierungen der Risikobewertung in endemischen (Sub-)Regionen. Einzelne Fälle von Posttransfusionsmalaria sind zudem auch nach Reisen in Regionen mit niedrigem Malariarisiko beschrieben worden [55, 75]. Daher sollte in Deutschland derzeit bei der Zulassung von Spendewilligen keine Unterscheidung zwischen Hoch- und Niedrigrisikogebiet erfolgen, zumal bei der geringen Anzahl von Spendewilligen, die wegen eines Malariainfektionsrisikos zurückgestellt werden, kein deutlicher Zuwachs an Spenden zu erwarten wäre.

Information und Beratung von Spendewilligen

Eine Information oder Beratung der Spendewilligen hinsichtlich Malaria findet im Blutspendedienst nicht statt. Bei Verdacht auf Malaria sollte dringend eine weitere Abklärung durch eine/n tropenmedizinisch erfahrenen Arzt oder Ärztin erfolgen.

Möglichkeiten zur Pathogeninaktivierung

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

Für Thrombozytenkonzentrate besteht die Möglichkeit, Pathogeninaktivierungsverfahren zu nutzen [113–117]. Die Effektivität der Pathogeninaktivierungsverfahren konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden [118–122]. Durch diese Verfahren konnte eine log-Reduktion in der Größenordnung von 3,2 (Riboflavin + UVB-Behandlung (Mirasol®)) und >6 (Amotosalen + UVA-Behandlung (Intercept®)) log-Stufen erreicht werden.

Der Nutzen der Pathogeninaktivierung ist vor allem für Blutkomponenten in Endemiegebieten interessant. In einer randomisierten doppelt-blinden klinischen Studie (NCT02118428) konnte unter endemischen Bedingungen der Nutzen der Pathogeninaktivierung (Mirasol) gezeigt

werden: Bei Transfusion von parasitärischen Vollblutkonserven konnte mit Hilfe der Pathogeninaktivierung eine deutliche Reduktion der transfusionsbedingten Malaria bei den Empfängerinnen und Empfängern erreicht werden (1/28 versus 8/37 Patienten) [114]. Sow et al. untersuchten die Wirksamkeit des Amustalin/Gluthation-Systems (Cerus) zur Inaktivierung von *P. falciparum* in gespikten Proben und fanden eine Reduzierung der TCID50 um mindestens 5,7 log-Stufen [123]. In einer weiteren Studie wurde errechnet, dass die Kombination von Malariaschnelltest und Pathogeninaktivierung mit der Riboflavin/UVB-Methode (Mirasol) das Risiko, eine malariainfizierte, infektiöse Blutkonserven zu transfundieren, gegenüber dem jetzigen Standard um 83 % senken könnte [124]. Für den Einsatz der Pathogeninaktivierungssysteme in Erythrozytenkonzentraten liegen keine Studien zu Malaria vor [125].

Vergleichbare klinische Studiendaten für den europäischen, nicht-endemischen Raum liegen aktuell nicht vor. Auf der Basis der niedrigen Prävalenz im deutschen Spenderkollektiv und dass eine transfusionsbedingte Übertragung der Malaria auch durch die Anwendung von Pathogeninaktivierungsverfahren nicht zu 100 % verhindert werden kann, kann der generelle Einsatz der Pathogeninaktivierungsverfahren in Deutschland ausschließlich zur Prävention der Transfusionsmalaria aktuell nicht begründet werden [126]. Zudem gibt es derzeit noch keine zugelassenen Pathogeninaktivierungsverfahren für Erythrozytenkonzentrate oder Vollblut.

Therapie und Prophylaxe der Malaria

Therapie

Die Therapie der Malaria erfolgt entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und richtet sich nach der Plasmodienart, dem Schweregrad der Erkrankung und dem epidemiologischen Resistenzspektrum.

Für die Therapie der transfusionsassoziierten Malaria gelten die gleichen Grundsätze wie bei der allgemeinen Malariaabehandlung, mit der Ausnahme, dass bei Infektionen durch *P. vivax* und *P. ova-*

le keine Anschlusstherapie mit Primaquin wegen des Fehlens des Leberzyklus bzw. von Hypnozoiten durchgeführt werden muss. Entscheidend für die Prognose ist auch hier der frühzeitige Therapiebeginn.

Prophylaxe

Die primäre Prävention der Malaria ist bislang die Mückenstichprophylaxe. Die Prävention der Malaria umfasst weiterhin Maßnahmen zur Reduktion des Parasitenreservoirs in der Bevölkerung von Malariaendemiegebieten, Maßnahmen zur Eradikation der Vektoren (Beseitigung von Brutplätzen, Einsatz von Larviziden und Insektiziden, Ivermectin-Behandlung) sowie Maßnahmen zur Reduzierung der Kontakte mit dem Vektor. Seit Oktober 2021 empfiehlt die WHO erstmals den bereiten Einsatz des Impfstoffs RTS,S/AS01 für Kinder in Subsahara-Afrika [104]. Reisenden in Malaria-Endemiegebiete wird eine Expositionsprophylaxe empfohlen, z. B. Anwendung von geeigneten Repellents, Tragen von imprägnierter heller Kleidung sowie Schlafen unter Moskitonetzen bzw. Aufenthalt in moskitosicheren Räumen. Je nach Reiseziel und Art der durchgeführten Reise wird darüber hinaus eine Chemoprophylaxe empfohlen [36].

Zur Vermeidung einer transfusionsassoziierten Malaria in Deutschland ist zurzeit nur eine strikte Anwendung der Ausschlusskriterien für Spender, ggf. in Kombination mit den empfohlenen serologischen Untersuchungen möglich. Die Pathogeninaktivierung ist nicht für alle Blutkomponenten verfügbar (zugelassen) und ist in Deutschland zur Plasmodieninaktivierung derzeit nicht notwendig.

Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit gibt als nationales Beratungsgremium Stellungnahmen zu neuartigen Erregern ab, bewertet neue Erkenntnisse zu bekannten Erregern und erarbeitet entsprechende Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit. Diese Serie von Stellungnahmen zu einzelnen Erregern wird als Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes veröffentlicht, speziell unter transfusionsmedizinisch relevanten Aspekten. Sämtliche Stellungnahmen sind verfügbar unter www.rki.de. Dieses Papier wurde fertiggestellt am 15.11.2021 und vom Arbeitskreis Blut am 30.11.2021 verabschiedet. Es wurde erarbeitet von den Mitgliedern der Untergruppe

„Bewertung Blut-assoziiertes Krankheitserreger“ des Arbeitskreises Blut: I. Bekeredjian-Ding, J. Blümel, R. Burger, M. Doll, M. Funk, A. Gröner, L. Gürtler, M. Heiden, M. Hildebrandt, B. Jansen, E. Kretzschmar, S. Müller, R. Offergeld, M. Prax, S. Ross, U. Schlenkrich, V. Schottstedt, R. Seitz, unter besonderer Mitwirkung von E. Tannich und I. Reiter-Owona. Diese Veröffentlichung ersetzt die Malaria-Stellungnahme des Arbeitskreises Blut von 2008.

Literatur

- WHO Malaria Report 2020
- Lee K-S, Divis PCS, Zakaria SK et al (2011) Plasmodium knowlesi: reservoir hosts and tracking the emergence in humans and macaques. *PLoS Pathog* 7:e1002015. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002015>
- Kuvin SF, Beye HK, Stohlmann F, Contactos PG, Coatney GR (1963) Malaria in man. Infection by *Plasmodium vivax* and the B strain of *Plasmodium cynomolgi*. *JAMA* 184:1018–1020. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.73700260001010>
- Contactos PG, Elder HA, Coatney GR, Genther C (1962) Man to man transfer of two strains of *Plasmodium cynomolgi* by mosquito bite. *Am J Trop Med Hyg* 11:186–193. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1962.11.186>
- Bennet GF, Warren M (1965) Transmission of a new strain of *Plasmodium cynomolgi* to man. *J Parasitol* 51:79–80
- Most H (1973) *Plasmodium cynomolgi* malaria: accidental human infection. *Am J Trop Med Hyg* 22:157–158. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1973.22.157>
- Brasil P, Zalis MG, de Pina-Costa A et al (2017) Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro. A molecular epidemiological investigation. *Lancet Glob Health* 5:e1038–e1046. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30333-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30333-9)
- Lalremruata A, Magris M, Vivas-Martínez S et al (2015) Natural infection of *Plasmodium brasilianum* in humans: Man and monkey share quartan malaria parasites in the Venezuelan Amazon. *EBioMedicine* 2:1186–1192. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.033>
- Raja NT, Hu TH, Zainudin R, Lee KS, Perkins SL, Singh B (2018) Malaria parasites of long-tailed macaques in Sarawak, Malaysian Borneo: a novel species and demographic and evolutionary histories. *BMC Evol Biol* 18:49. <https://doi.org/10.1186/s12862-018-1170-9>
- Maeno Y (2017) Molecular epidemiology of mosquitoes for the transmission of forest malaria in south-central Vietnam. *Trop Med Health* 45:27. <https://doi.org/10.1186/s41182-017-0065-6>
- Ramasamy R (2014) Zoonotic malaria—global overview and research and policy needs. *Front Public Health* 2:123. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00123>
- Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM (2014) First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*. *Malar J* 13:68. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-68>
- Hartmeyer GN, Stensvold CR, Fabricius T et al (2019) *Plasmodium cynomolgi* as Cause of Malaria in Tourist to Southeast Asia, 2018. *Emerging Infect Dis* 25:1936–1939. <https://doi.org/10.3201/eid2510.190448>
- Grignard L, Shah S, Chua TH, William T, Drakeley CJ, Fornace KM (2019) Natural Human Infections With *Plasmodium cynomolgi* and Other Malaria Species in an Elimination Setting in Sabah, Malaysia. *J Infect Dis* 220:1946–1949. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz397>
- Richter J, Franken G, Holtfreter MC, Walter S, Labisch A, Mehlhorn H (2016) Clinical implications of a gradual dormancy concept in malaria. *Parasitol Res* 115:2139–2148. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5043-0>
- Metzger W, Vivas-Martínez S (2017) *Plasmodium brasilianum* ist *Plasmodium malariae*: Malaria-quartana-Parasiten im venezolanischen Amazonas. *Flug U Reisedem* 24:285–291. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122728>
- Mordmüller B, Supan C, Sim KL et al (2015) Direct venous inoculation of *Plasmodium falciparum* sporozoites for controlled human malaria infection: a dose-finding trial in two centres. *Malar J* 14:117. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0628-0>
- Lau YL, Tan LH, Chin LC, Fong MY, Noraishah MA-A, Rohela M (2011) *Plasmodium knowlesi* reinfection in human. *Emerging Infect Dis* 17:1314–1315. <https://doi.org/10.3201/eid1707.101295>
- Nolder D, Oguike MC, Maxwell-Scott H et al (2013) An observational study of malaria in British travellers: *Plasmodium ovale wallikeri* and *Plasmodium ovale curtisi* differ significantly in the duration of latency. *Bmj Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002711>
- Grande R, Antinori S, Meroni L, Menegon M, Severini C (2019) A case of *Plasmodium malariae* recurrence: recrudescence or reinfection? *Malar J* 18:169. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2806-y>
- Milner DA (2018) Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025569>
- Vinetz JM, Li J, McCutchan TF, Kaslow DC (1998) *Plasmodium malariae* infection in an asymptomatic 74-year-old Greek woman with splenomegaly. *N Engl J Med* 338:367–371. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802053380605>
- Millar SB, Cox-Singh J (2015) Human infections with *Plasmodium knowlesi*—zoonotic malaria. *Clin Microbiol Infect* 21:640–648. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.017>
- Singh B, Daneshvar C (2013) Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*. *Clin Microbiol Rev* 26:165–184. <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-12>
- Mouchet J (2000) Airport malaria: a rare disease still poorly understood. *Euro Surveill* 5:75–76. <https://doi.org/10.2807/esm.05.07.00016-en>
- European Center for Disease Prevention and Control (2020) Malaria. Annual Epidemiological Report for 2018, Stockholm
- European Center for Disease Prevention and Control (2018) Hospital-acquired malaria infections in the European Union. Rapid Risk Assessment, Stockholm, Sweden
- ECDC (2019) Malaria Annual Epidemiological Report for 2017. Surveillance Report
- Vygen-Bonnet S, Stark K (2018) Changes in malaria epidemiology in Germany, 2001–2016: a time series analysis. *Malar J* 17:28. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2175-y>
- Falkenhorst G, Enkelmann J, Lachmann R et al (2019) Reiseassoziierte Krankheiten 2018. <https://doi.org/10.25646/6420>
- Falkenhorst G, Enkelmann J, Lachmann R et al (2020) Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten – Reiseassoziierte Krankheiten 2019
- Fischer L (1948) Einheimische Malaria und Anophelismus in der Nachkriegszeit. *Dtsch Med Wochenschr* 73:515–518. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1118201>
- Krüger A, Rech A, Su XZ, Tannich E (2001) Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Trop Med Int Health* 6:983–985. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2001.00816.x>
- Gruell H, Hamacher L, Jennissen V et al (2017) On Taking a Different Route: An Unlikely Case of Malaria by Nosocomial Transmission. *Clin Infect Dis* 65:1404–1406. <https://doi.org/10.1093/cid/cix520>
- Ahmadpour E, Foroutan-Rad M, Majidani H et al (2019) Transfusion-Transmitted Malaria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 6:ofz283. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz283>
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (2021) S1-Leitlinie 042-001: Diagnostik und Therapie der Malaria, 042/001
- Moody A (2002) Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 15:66–78. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.1.66-78.2002>
- Milne LM, Kyi MS, Chiodini PL, Warhurst DC (1994) Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 47:740–742. <https://doi.org/10.1136/jcp.47.8.740>
- WHO (2017) Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: round 7 (2015–2016)
- Gendrot M, Fawaz R, Dormoi J, Madamet M, Pradines B (2019) Genetic diversity and deletion of *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 and 3: a threat to diagnosis of *P. falciparum* malaria. *Clin Microbiol Infect* 25:580–585. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.09.009>
- Pasquier G, Azoury V, Sasso M et al (2020) Rapid diagnostic tests failing to detect infections by *Plasmodium falciparum* encoding *pfhrp2* and *pfhrp3* genes in a non-endemic setting. *Malar J* 19:179. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03251-3>
- Kim J, Cao XE, Finkelstein JL, Cárdenas WB, Erickson D, Mehta S (2019) A two-colour multiplexed lateral flow immunoassay system to differentially detect human malaria species on a single test line. *Malar J* 18:313. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2957-x>
- Reiter-Owona I, Hoerauf A (2012) Zur Wertigkeit eines spezifischen Malaria-Schnelltests (NADAL®Malaria4 species) bei der Untersuchung von Personen mit fieberhaftem Infekt nach Auslandsaufenthalt Bd. 1., Berlin
- Plucinski MM, Dimbu PR, Fortes F et al (2018) Posttreatment HRP2 Clearance in Patients with Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria. *J Infect Dis* 217:685–692. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix622>
- WHO, FIND, CDC (2018) Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8. (2016–2018)

46. WHO (2020) WHO list of prequalified in vitro diagnostic products. <https://extranet.who.int/pqweb/vitro-diagnostics/vitro-diagnostics-lists>. Zugegriffen: 19. Jan. 2022
47. Mathison BA, Pritt BS (2017) Update on Malaria Diagnostics and Test Utilization. *J Clin Microbiol* 55:2009–2017. <https://doi.org/10.1128/JCM.02562-16>
48. Vasoo S, Pritt BS (2013) Molecular diagnostics and parasitic disease. *Clin Lab Med* 33:461–503. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2013.03.008>
49. Conway DJ (2007) Molecular epidemiology of malaria. *Clin Microbiol Rev* 20:188–204. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-06>
50. Hopkins H, González IJ, Polley SD et al (2013) Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria-endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *J Infect Dis* 208:645–652. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit184>
51. Divis PCS, Shokoples SE, Singh B, Yanow SK (2010) A TaqMan real-time PCR assay for the detection and quantitation of *Plasmodium knowlesi*. *Malar J* 9:344. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-344>
52. Seed CR, Kitchen A, Davis TME (2005) The current status and potential role of laboratory testing to prevent transfusion-transmitted malaria. *Transfus Med Rev* 19:229–240. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2005.02.004>
53. Brouwer EE, van Hellemond JJ, van Genderen PJ et al (2013) A case report of transfusion-transmitted *Plasmodium malariae* from an asymptomatic non-immune traveller. *Malar J* 12:439. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-439>
54. Holtzclaw A, Mrcic Z, Managbanag J, Calvano T, Colombo C (2016) Transfusion-transmitted malaria not preventable by current blood donor screening guidelines: a case report. *Transfusion* 56:2221–2224. <https://doi.org/10.1111/trf.13680>
55. Scuracchio P, Vieira SD, Dourado DA et al (2011) Transfusion-transmitted malaria: case report of asymptomatic donor harboring *Plasmodium malariae*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 53:55–59. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652011000100010>
56. O'Brien SF, Delage G, Seed CR et al (2015) The Epidemiology of Imported Malaria and Transfusion Policy in 5 Nonendemic Countries. *Transfus Med Rev* 29:162–171. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.03.004>
57. Wilkins PP, Nutman TB (2016) Immunological and Molecular Approaches for the Diagnosis of Parasitic Infections. In: Detrick B, Schmitz JL, Hamilton RG (Hrsg) *Manual of molecular and clinical laboratory immunology*, 8. Aufl. ASM Press, Washington, S 486–502
58. Mangano VD, Perandin F, Tiberti N et al (2019) Risk of transfusion-transmitted malaria: evaluation of commercial ELISA kits for the detection of anti-*Plasmodium* antibodies in candidate blood donors. *Malar J* 18:17. <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2650-0>
59. Garfield MD, Ershler WB, Maki DG (1978) Malaria transmission by platelet concentrate transfusion. *JAMA* 240(21):2285–2286
60. Dover AS, Guinee VF (1971) Malaria transmission by leukocyte component therapy. *JAMA* 217(12):1701–1702
61. Lazner E, Newhouse E (1943) Studies on the transmission of malaria by blood transfusions. *Am J Med Sci* 204:141–146
62. Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M et al (2001) Transfusion-transmitted malaria in Canada. *Cmaj* 164(3):377–379
63. Bruce-Chwatt LJ (1985) TRANSFUSION MALARIA. *Lancet* 8(5):90314–90319. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
64. Boyd FM (1949) *Malariaology*. W.B. Saunders Company,
65. Ashley EA, White NJ (2014) The duration of *Plasmodium falciparum* infections. *Malar J* 13:500. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-500>
66. Besson P, Robert J, Reviron J, Richardlenoble D, Gentilini M (1976) A propos de deux observations de paludisme transfusionnel. Essai de prévention associant un test d'immunofluorescence indirecte aux critères de sélection clinique. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 19:369–373. [https://doi.org/10.1016/S0338-4535\(76\)80076-1](https://doi.org/10.1016/S0338-4535(76)80076-1)
67. Nahlen BL, Lobel HO, Cannon SE, Campbell CC (1991) Reassessment of blood donor selection criteria for United States travelers to malarious areas. *Transfusion* 31:798–804. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1991.31992094665.x>
68. Mungai M, Tegmeier G, Chamberland M, Parise M (2001) Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med* 344:1973–1978. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106283442603>
69. de Freitas DRC, Gomes LT, Fontes CJF, Tauil PL, Pang LW, Duarte EC (2014) Sensitivity of nested-PCR for *Plasmodium* detection in pooled whole blood samples and its usefulness to blood donor screening in endemic areas. *Transfus Apher Sci* 50:242–246. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.01.016>
70. Batista-Dos-Santos SA, Freitas DRC, Raiol M et al (2018) Strategy to improve malaria surveillance system preventing transfusion-transmitted malaria in blood banks using molecular diagnostic. *Malar J* 17:344. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2486-z>
71. Kitchen AD, Barbara JAJ, Hewitt PE (2005) Documented cases of post-transfusion malaria occurring in England: a review in relation to current and proposed donor-selection guidelines. *Vox Sang* 89:77–80. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2005.00661.x>
72. Alho RM, Machado KVA, Val FFA et al (2017) Alternative transmission routes in the malaria elimination era: an overview of transfusion-transmitted malaria in the Americas. *Malar J* 16:78. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1726-y>
73. Bruce-Chwatt LJ (1982) Transfusion malaria revisited. *Trop Dis Bull* 79(10):827–840
74. Bruce-Chwatt LJ (1972) Blood transfusion and tropical disease. *Trop Dis Bull* 69(9):825–862
75. Verra F, Angheben A, Martello E, Giorli G, Perandin F, Bisoffi Z (2018) A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. *Malar J* 17:36. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2181-0>
76. Bird EM, Parameswaran U, William T et al (2016) Transfusion-transmitted severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a splenectomized patient with beta-thalassaemia major in Sabah, Malaysia: a case report. *Malar J* 15:357. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1398-z>
77. Prashanth GP, Maralihal MB, Bagalkot PS, Joshi SN (2012) Intravenous artesunate for transfusion-transmitted *Plasmodium vivax* malaria in a preterm neonate. *Pediatrics* 130:e706–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2023>
78. Echeverri D, Barreto DK, Osorio L, Cortés A, Martínez E (2012) Malaria por *Plasmodium vivax* transmitida por transfusión de un donante asintomático a un recién nacido prematuro (A case report of transfusion-transmitted *Plasmodium vivax* malaria from an asymptomatic donor to a premature newborn). *biomedica* 32(Suppl 1):8–12. <https://doi.org/10.1590/S0120-41572012000500002>
79. Nolte K, Stibbe W, Kuhlencord A, Bommer W, Gallasch E (1987) Transfusionsbedingte Malaria tropica. *Beitr Infusionstherapie Klin Ernähr* 18:42–46
80. Schunkert H, Handt S, de Wit M, Gladziwa U, Glöckner W, Sieberth H (1988) Transfusionsmalaria bei Promyelozytenleukämie. *Dtsch Med Wochenschr* 113:1841–1843
81. Witt O, Iglauer ARJ, Bommer W, Eber S (1998) Transfusionsmalaria als Ursache von unklarem postoperativen Fieber. *Monatsschrift Kinderheilkd* 146:1054–1056
82. Faruk JA, Ogunrinde GO, Mamman AI (2017) Observation of Blood Donor-Recipient Malaria Parasitaemia Patterns in a Malaria Endemic Region. *J Trop Med* 2017:7149261. <https://doi.org/10.1155/2017/7149261>
83. Iheonu FO, Fajolu IB, Ezeaka CV, Oyibo WA (2018) Transfusional malaria in the neonatal period in Lagos, South-West Nigeria. *PLoS ONE* 13:e195319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195319>
84. Freimanis G, Sedegah M, Owusu-Ofori S, Kumar S, Allain J-P (2013) Investigating the prevalence of transfusion transmission of *Plasmodium* within a hyperendemic blood donation system. *Transfusion* 53:1429–1441. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03943.x>
85. Owusu-Ofori A, Gadzo D, Bates I (2016) Transfusion-transmitted malaria: donor prevalence of parasitaemia and a survey of healthcare workers knowledge and practices in a district hospital in Ghana. *Malar J* 15:234. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1289-3>
86. Owusu-Ofori AK, Betson M, Parry CM, Stothard JR, Bates I (2013) Transfusion-transmitted malaria in Ghana. *Clin Infect Dis* 56:1735–1741. <https://doi.org/10.1093/cid/cit130>
87. Owusu-Ofori AK, Parry C, Bates I (2010) Transfusion-transmitted malaria in countries where malaria is endemic: a review of the literature from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 51:1192–1198. <https://doi.org/10.1086/656806>
88. Faruk JA (2016) Blood transfusion malaria: A literature review. *Ann Niger Med* 10:49. <https://doi.org/10.4103/0331-3131.206210>
89. Núñez L, Linares J, Pérez AH (1992) Seroprevalencia de anticuerpos a *Plasmodium falciparum* en donantes voluntarios de varias ciudades de Venezuela (Seroprevalence of antibodies against *Plasmodium falciparum* in volunteer donors from various cities in Venezuela). *Sangre (barc)* 37(2):141–143
90. Okocha EC, Ibeh CC, Ele PU, Ibeh NC (2005) The prevalence of malaria parasitaemia in blood donors in a Nigerian teaching hospital. *J Vector Borne Dis* 42(1):21–24
91. Antwi-Baffour S, Kyeremeh R, Amoako AP, Annison L, Tetteh JO-M, Seidu MA

- (2019) The Incidence of Malaria Parasites in Screened Donor Blood for Transfusion. *Malar Res Treat* 2019:1457406. <https://doi.org/10.1155/2019/1457406>
92. Murphy KJ, Conroy AL, Ddungu H et al (2020) Malaria parasitemia among blood donors in Uganda. *Transfusion* 60:955–964. <https://doi.org/10.1111/trf.15775>
93. Bruce-Chwatt LJ (1974) Transfusion malaria. *Bull World Health Organ* 50(3–4):337–346
94. Benito A, Rubio JM (2001) Usefulness of semi-nested polymerase chain reaction for screening blood donors at risk for malaria in Spain. *Emerging Infect Dis* 7:1068. <https://doi.org/10.3201/eid0706.010632>
95. Rocha D, de Melo GC, Carneiro JMH et al (2020) Use of a NAT-based assay to improve the surveillance system and prevent transfusion-transmitted malaria in blood banks. *Malar J* 19:275. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03345-y>
96. Chiodini PL, Hartley S, Hewitt PE et al (1997) Evaluation of a malaria antibody ELISA and its value in reducing potential wastage of red cell donations from blood donors exposed to malaria, with a note on a case of transfusion-transmitted malaria. *Vox Sang* 73:143–148. <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.1997.7330143.x>
97. Elghouzzi M-H, Senegas A, Steinmetz T et al (2008) Multicentric evaluation of the DiaMed enzyme-linked immunosorbent assay malaria antibody test for screening of blood donors for malaria. *Vox Sang* 94:33–40. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.00998.x>
98. Grande R, Petrini G, Silvani I, Simoneschi B, Marconi M, Torresani E (2011) Immunological testing for malaria and blood donor deferral: the experience of the Ca'Granda Polyclinic Hospital in Milan. *Blood Transfus* 9:162–166. <https://doi.org/10.2450/2011.0158-09>
99. O'Brien SF, Ward S, Gallian P et al (2019) Malaria blood safety policy in five non-endemic countries: a retrospective comparison through the lens of the ABO risk-based decision-making framework. *Blood Transfus* 17:94–102. <https://doi.org/10.2450/2019.0222-18>
100. Maire F, Gallian P, Houze S, Resch E, Corbi C, Ribon N, Jbilou S, Narbey D, Courbil R (2013) A propos d'un cas de paludisme post-transfusionnel. Clermont-Ferrand, France
101. Kitchen AD, Chiodini PL, Tossell J (2014) Detection of malarial DNA in blood donors—evidence of persistent infection. *Vox Sang* 107:123–131. <https://doi.org/10.1111/vox.12142>
102. Seed CR, Kee G, Wong T, Law M, Ismay S (2010) Assessing the safety and efficacy of a test-based, targeted donor screening strategy to minimize transfusion transmitted malaria. *Vox Sang* 98:e182–92. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01251.x>
103. Seed CR, Coughlin JT, Pickworth AM, Harley RJ, Keller AJ (2010) Relapsing vivax malaria despite chemoprophylaxis in two blood donors who had travelled to Papua New Guinea. *Med J Aust* 192:471–473. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03590.x>
104. WHO (2021) WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk. Historic RTS,S/AS01 recommendation can reinvalidate the fight against malaria, Geneva
105. FDA (2020) Revised Recommendations to Reduce the Risk of Transfusion-Transmitted Malaria
106. Bundesärztekammer (2017) Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)
107. Nowak-Harnau S, Hering B, Mordmüller B, Bakchoul T (2020) Prävention der Übertragung von Malariaerregern durch Bluttransfusion: ein Update über die Diagnostik und Spendertestung. *Transfusionsmedizin* 10:29–34. <https://doi.org/10.1055/a-0981-1799>
108. Houareau C, Deitenbeck R, Sümnig A et al (2017) Good Feasibility of the New German Blood Donor Questionnaire. *Transfus Med Hemother* 44:232–239. <https://doi.org/10.1159/000477942>
109. Leiby DA, Nguyen ML, Notari EP (2008) Impact of donor deferrals for malaria on blood availability in the United States. *Transfusion* 48:2222–2228. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01825.x>
110. Nguyen ML, Goff T, Gible J, Steele WR, Leiby DA (2013) Analyzing actual risk in malaria-deferred donors through selective serologic testing. *Transfusion* 53:1736–1743. <https://doi.org/10.1111/trf.12004>
111. Spencer B, Steele W, Custer B et al (2009) Risk for malaria in United States donors deferred for travel to malaria-endemic areas. *Transfusion* 49:2335–2345. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02290.x>
112. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (2020) Revised Recommendations to Reduce the Risk of Transfusion-Transmitted Malaria. Guidance for Industry
113. El Chaar M, Atwal S, Freimanis GL, Dinko B, Sutherland CJ, Allain J-P (2013) Inactivation of Plasmodium falciparum in whole blood by riboflavin plus irradiation. *Transfusion* 53:3174–3183. <https://doi.org/10.1111/trf.12235>
114. Allain J-P, Owusu-Ofori AK, Assennato SM, Marschner S, Goodrich RP, Owusu-Ofori S (2016) Effect of Plasmodium inactivation in whole blood on the incidence of blood transfusion-transmitted malaria in endemic regions: the African Investigation of the Mirasol System (AIMS) randomised controlled trial. *Lancet* 387:1753–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00581-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00581-X)
115. Owusu-Ofori S, Kusi J, Owusu-Ofori A et al (2015) Treatment of Whole Blood With Riboflavin and UV Light: Impact on Malaria Parasite Viability and Whole Blood Storage. *Shock* 44(Suppl 1):33–38. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000280>
116. Grellier P, Santus R, Mouray E et al (1997) Photosensitized inactivation of Plasmodium falciparum- and Babesia divergens-infected erythrocytes in whole blood by lipophilic pheophorbide derivatives. *Vox Sang* 72:211–220. <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.1997.7240211.x>
117. Lustigman S, Ben-Hur E (1996) Photosensitized inactivation of Plasmodium falciparum in human red cells by phthalocyanines. *Transfusion* 36:543–546. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1996.36696269514.x>
118. Keil SD, Kiser P, Sullivan JJ et al (2013) Inactivation of Plasmodium spp. in plasma and platelet concentrates using riboflavin and ultraviolet light. *Transfusion* 53:2278–2286. <https://doi.org/10.1111/trf.12079>
119. Ware AD, Jacquot C, Tobian AAR, Gehrie EA, Ness PM, Bloch EM (2018) Pathogen reduction and blood transfusion safety in Africa: strengths, limitations and challenges of implementation in low-resource settings. *Vox Sang* 113:3–12. <https://doi.org/10.1111/vox.12620>
120. Smith TG, Kain KC (2004) Inactivation of Plasmodium falciparum by photodynamic excitation of heme-cycle intermediates derived from delta-aminolevulinic acid. *J Infect Dis* 190:184–191. <https://doi.org/10.1086/421503>
121. Ferreira-da-Cruz Md F, Teva A et al (1997) Inactivation of Plasmodium falciparum parasites using gamma-irradiation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 92:137–138. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761997000100029>
122. Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS et al (2006) Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 46:1168–1177. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00867.x>
123. Sow C, Laughhunn A, Girard YA et al (2020) Inactivation of Plasmodium falciparum in whole blood using the amustaline and glutathione pathogen reduction technology. *Transfusion* 60:799–805. <https://doi.org/10.1111/trf.15734>
124. Butler EK, McCullough J (2018) Pathogen reduction combined with rapid diagnostic tests to reduce the risk of transfusion-transmitted infections in Uganda. *Transfusion* 58:854–861. <https://doi.org/10.1111/trf.14497>
125. Kleinman S, Stassinopoulos A (2015) Risks associated with red blood cell transfusions: potential benefits from application of pathogen inactivation. *Transfusion* 55:2983–3000. <https://doi.org/10.1111/trf.13259>
126. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2018) Pathogen-Inaktivierungssysteme für Thrombozytenkonzentrate : Stellungnahme. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 61:874–893. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2766-3>