

**Wirksamkeit von Mefloquin als intermittierende
präventive Behandlung der Malaria in der
Schwangerschaft gegen *Schistosoma haematobium*-
Infektionen in Gabun**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Fürstenau, Moritz Alexander

2016

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. P. G. Kremsner

2. Berichterstatter:

Professor Dr. D. Hartl

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	8
1.1 Schistosomen	8
1.1.1 Allgemeines	8
1.1.2 Lebenszyklus von <i>Schistosoma haematobium</i>	9
1.1.3 Epidemiologie	10
1.1.3.1 Globale Prävalenz	10
1.1.3.2 Epidemiologische Besonderheiten	12
1.1.3.3 Krankheitslast	12
1.1.4 Urogenitale Schistosomiasis	13
1.1.4.1 Akute Reaktion	13
1.1.4.2 Chronische Schistosomiasis	13
1.1.4.3 Genitale Schistosomiasis der Frau	14
1.1.4.4 Diagnostik	15
1.1.4.5 Therapie und Bekämpfung	16
1.2 Fragestellung	18
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 Studienort	22
2.1.1 Gabun	22
2.1.2 Lambaréné	225
2.1.3 Fougamou	26
2.2 Studienaufbau	27

2.2.1	MiPPAD – Die Hauptstudie.....	28
2.2.2	MiPPAD-Studienteilnehmerinnen.....	28
2.2.3	Studienablauf schematisch.....	29
2.2.4	Screening/Baseline.....	30
2.2.5	Inklusions-/Exklusionskriterien.....	31
2.2.6	Randomisierung	32
2.2.7	Erste Intervention	32
2.2.8	Zweite Intervention	33
2.2.9	Finale Messung.....	33
2.3	Studienmedikamente	34
2.3.1	Sulfadoxin-Pyrimethamin.....	34
2.3.2	Mefloquin.....	35
2.4	Methoden	37
2.5	Statistische Analyse und Datenmanagement	37
2.5.1	Screening	38
2.5.2	Wirksamkeitsanalyse	38
2.6	Ethische Aspekte.....	40
3	ERGEBNISSE.....	42
3.1	Screening und Randomisierung	42
3.2	Einhaltung des Studienprotokolls	44
3.2.1	Generelle Abweichungen vom Protokoll	44
3.2.2	Fehlende Daten.....	45
3.2.3	Ausschluss weiterer Studienteilnehmerinnen aus der PP- Population	46
3.3	Wirksamkeit	47
3.3.1	Basisdaten	47

3.3.1.1	Demografische Basisdaten	47
3.3.1.2	Zielparameter – Basisdaten.....	48
3.3.2	Analyse der Wirksamkeitsparameter	49
3.3.2.1	Übersicht über Ergebnisse der ITT-Population	49
3.3.2.2	ITT-Analyse des Hauptzielparameters.....	50
3.3.2.3	Analyse der Nebenzielparameter	52
3.3.2.4	Übersicht über Ergebnisse der PP-Population.....	55
3.3.2.5	PP-Analyse des Hauptzielparameters	55
3.3.2.6	Analyse der Nebenzielparameter	58
3.3.2.7	Zusammenfassung der Wirksamkeitsanalyse	60
4	DISKUSSION.....	63
4.1	Diskussion der Methoden	64
4.2	Diskussion der Ergebnisse	68
4.2.1	Prävalenz.....	68
4.2.2	Wirksamkeit.....	69
4.2.3	Klinische Relevanz	71
4.3	Schlussfolgerungen	74
5	ZUSAMMENFASSUNG	75
6	ABBILDUNGEN UND TABELLEN	77
6.1	Abbildungsverzeichnis	77
6.2	Tabellenverzeichnis	77
7	LITERATURVERZEICHNIS	79
8	ANHÄNGE	90
8.1	Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (franz.: Consentement éclairé)	90
8.2	Erhebungsbogen zur Dokumentation der Visiten	92

9	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	94
10	VERÖFFENTLICHUNGEN	94
11	DANKSAGUNG.....	95
12	LEBENS LAUF	96

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AE	Unerwünschtes Ereignis (engl.: Adverse Event)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CERMEL	Medizinisches Forschungszentrum Lambaréné (franz.: Centre de Recherches Médicales de Lambaréné)
CFA	zentralafrikanischer Franc (franz.: Franc de la Coopération Financière en Afrique Centrale)
CMF	Medizinzentrum Fougamou (franz.: Centre Medicale de Fougamou)
CNAMGS	Nationale Kranken- und Sozialversicherung (franz.: Caisse Nationale d'Assurance Maladie et de Garantie Sociale)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRMN	Medizinisches Forschungszentrum der Provinz Ngounié (franz.: Centre de Recherche Médicale de la Ngounié)
DALY	Disability-adjusted life years
EDCTP	The European & Developing Countries Clinical Trials Partnership
ERR	Reduktionsrate der Eierausscheidung (engl.: egg reduction rate)
GCLP	Gute Arbeitspraxis in Bezug auf Laborproben in klinischen Studien (engl.: Good Clinical Laboratory Practice)
GCP	Gute klinische Praxis (engl.: Good Clinical Practice)
Hb	Hämoglobinwert
HWZ	Halbwertszeit
IPTp	Intermittierende präventive Behandlung in der Schwangerschaft (engl.: Intermittent Preventive Treatment in pregnancy)
IQR	Interquartile Range
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall

MIPPAD	Malaria in der Schwangerschaft, alternative präventive Medikamente (engl.: Malaria In Pregnancy Preventive Alternative Drugs)
MQ	Mefloquin
MUAC	Mid-Upper Arm Circumference
<i>N</i>	Anzahl
<i>p</i>	<i>p</i> -Wert
<i>P.</i>	<i>Plasmodium</i>
PP	Per Protocol
<i>S.</i>	<i>Schistosoma</i>
SP	Sulfadoxin-Pyrimethamin
USD	US-Dollar
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)
χ^2	Chi-Quadrat-Test

1 EINLEITUNG

1.1 Schistosomen

1.1.1 Allgemeines

Mit über 200 Millionen Infizierten weltweit und geschätzten 280 000 Todesfällen pro Jahr gehört die Schistosomiasis zu den sozioökonomisch gravierendsten Tropenkrankheiten und ist im Bezug auf Prävalenz und Exposition nach Malaria die am weitesten verbreitete Parasitenerkrankung der Welt (Hotez 2008; Ross et al. 2002). Hervorgerufen wird die Schistosomiasis, die nach dem Erstbeschreiber ihrer Erreger auch Bilharziose genannt wird, von Trematoden der Gattung *Schistosoma*. Der deutsche Arzt Theodor Bilharz entdeckte *Schistosoma haematobium* im Rahmen von Autopsien am Kasr el Ainy-Krankenhaus in Kairo (Bilharz 1853; Tan et al. 2007). Die vier bedeutendsten humanpathogenen Schistosomenarten sind *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum* und *S. intercalatum*, wobei sich die Hauptverbreitungsgebiete der einzelnen Arten streng am Vorkommen ihrer Zwischenwirte orientieren (Gryseels et al. 2012). *S. mansoni*, die von Biomphalaria-Schnecken übertragen werden und zu Darm- und Leberbilharziose führen, finden sich hauptsächlich in Afrika, Südamerika und auf der arabischen Halbinsel. Der Erreger der urogenitalen Bilharziose, *S. haematobium*, wird hingegen von Bulinus-Schnecken übertragen und kommt vorwiegend in Afrika und auf der arabischen Halbinsel vor (Cook et al. 2009). *S. japonicum* hat sein Hauptverbreitungsgebiet in China, Indonesien und auf den Philippinen und *S. intercalatum* findet sich sporadisch in Zentralafrika (CDC 2012). Etwa ein Dutzend weiterer Schistosomenarten sind bekannt, werden jedoch äußerst selten im Menschen gefunden. Adulte Schistosomen sind gräulich-weiße Würmer, deren Körper im Durchschnitt 7–20 mm lang werden. Im Gegensatz zu anderen Trematoden haben Schistosomen getrennte Geschlechter; der breitere, männliche Wurm bildet in seinem Körper einen Schlitz, den *Canalis gynaecophorus*, in dem er das längere und dünnere Weibchen beherbergt. Beide Geschlechter besitzen einen blind endenden Verdauungstrakt, zwei terminale Saugnäpfe und Geschlechtsorgane (Lewis et al. 2014).

Da es sich bei *S. haematobium* um Parasiten handelt, müsste korrekterweise der Begriff „Infestation“ für eine Besiedlung mit dem Erreger verwendet werden. Sowohl in der Literatur, als auch in der Klinik hat sich im Bezug auf Schistosomiasis die Bezeichnung „Infektion“ durchgesetzt; daher wird auch in dieser Arbeit der Begriff „Infektion“ synonymisch für „Infestation“ gebraucht.

1.1.2 Lebenszyklus von *Schistosoma haematobium*

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit steht im Folgenden der Begriff „Schistosomen“ stellvertretend für Schistosoma der Art *S. haematobium*. Adulte Schistosomen leben in Dauerkopulation in paravesikalen Venenplexus und anderen Bereichen des menschlichen Urogenitaltrakts. Sie ernähren sich durch anaerobe Glykolyse von Blut und Globulinen, die Ausscheidung geschieht durch Regurgitation ins Blut des Wirtes (Brindley et al. 2005). Täglich produzieren die weiblichen Schistosomen hunderte bis tausende Eier, die jeweils eine Mirazidien-Larve enthalten (Jones et al. 2008). Die Larven sezernieren proteolytische Enzyme, welche ihnen dabei helfen, die Gefäßwand zu durchwandern und ins Lumen der Harnblase zu migrieren (Ashton et al. 2001). Dort angekommen werden viele der Eier mit dem Urin ausgeschieden, wobei sie außerhalb des menschlichen Körpers bis zu sieben Tage überleben können. Sobald ein Schistosomen-Ei mit Wasser in Kontakt kommt, schlüpft das Mirazidium und sucht nach einem Zwischenwirt. Hierbei orientiert es sich an Lichtreizen und chemischen Stimuli. Treffen Mirazidien auf eine Bulinus-Schnecke, dringen sie in sie ein und vermehren sich asexuell zu mehrzelligen Sporozysten und später zu Zerkarien-Larven mit charakteristischen ventralen Acetabula und Schwänzen. Vier bis sechs Wochen nach Infektion der Schnecke verlassen die Zerkarien ihren Zwischenwirt, um sich auf der Suche nach einem Endwirt bis zu drei Tage lang im Wasser treiben zu lassen (Colley et al. 2014; Gryseels et al. 2006).

Schistosomiasis

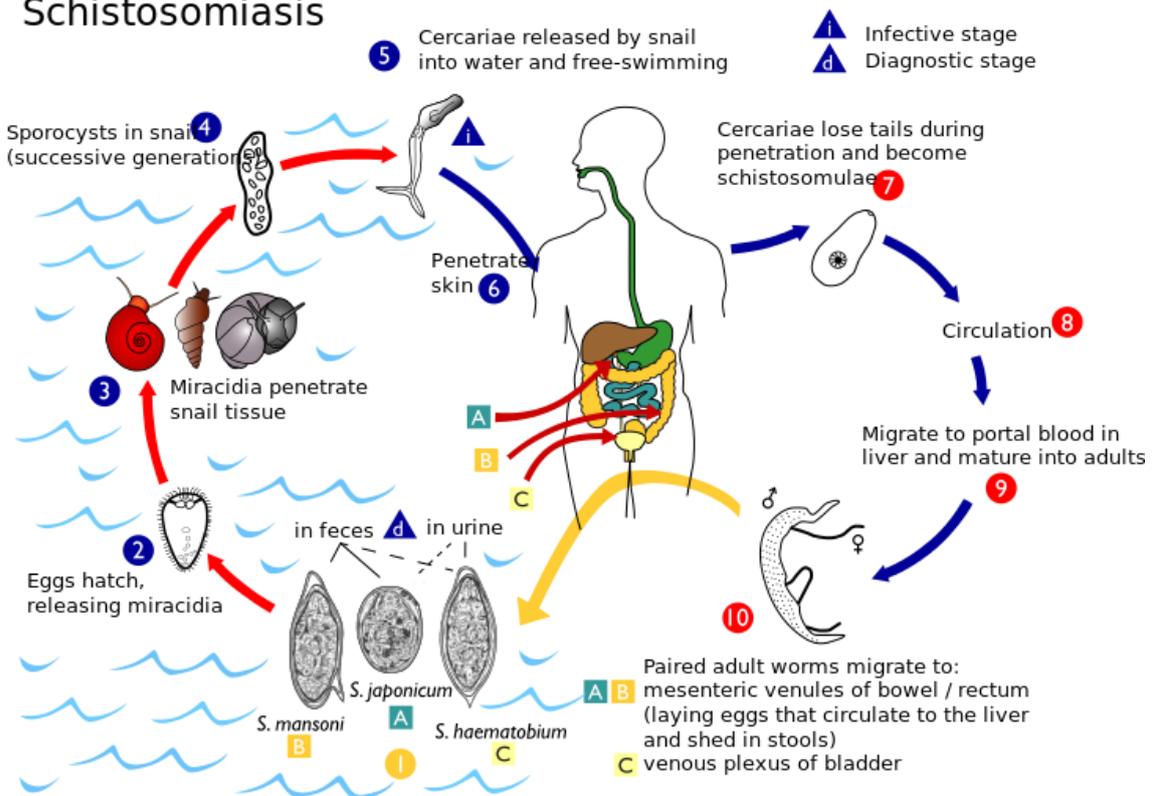


Abb. 1: Lebenszyklus von *S. haematobium* (Wikimedia Commons)

Kommt das Zerkarium nun in Kontakt mit einem Menschen, penetriert es seine Haut und durchwandert in Blutgefäßen die Lunge, um sich in der Leber zu Schistosomulae zu entwickeln (Georgi et al. 1987). In der Pfortader reifen diese zu erwachsenen Würmern, paaren sich und wandern kopulierend in Richtung ihres definitiven Ziels, den paravesikalen Venenplexus, wo der Zyklus von Neuem beginnt. Die durchschnittliche Lebensdauer eines erwachsenen Schistosomen beträgt drei bis fünf Jahre, in Ausnahmefällen sind jedoch bis zu 30 Jahre möglich. Das theoretische Reproduktionspotential eines Schistosomenpaares beträgt bis zu 600 Milliarden Nachkommen.

1.1.3 Epidemiologie

1.1.3.1 Globale Prävalenz

S. haematobium ist endemisch in 53 Ländern Afrikas und des mittleren Ostens (Chitsulo et al. 2000), wobei der bei weitem überwiegende Teil der Infizierten in

Subsahara-Afrika lebt, weshalb die urogenitale Schistosomiasis hauptsächlich als Problem dieser Region betrachtet werden kann. In Afrika gibt es schätzungsweise 200 Millionen Infizierte und 660 Millionen Menschen, die einer möglichen Infektion mit *S. haematobium* ständig ausgesetzt sind (Steinmann et al. 2006). Die am stärksten betroffene Altersgruppe ist die der Schulkinder, die alleine die Hälfte aller Infizierten ausmacht. Die Schwere der Infektion kann variieren, laut van der Werf et al. zeigen 62,5% der Infizierten das Leitsymptom Hämaturie, ca. 8,3% bereits eine moderate Hydronephrose und weitere 8,6% eine schwere Hydronephrose. Man geht davon aus, dass etwa 150 000 Menschen pro Jahr an Nierenversagen in Folge einer urogenitalen Bilharziose sterben (Van der Werf et al. 2003). Laut Angaben der Vereinten Nationen leiden jährlich ungefähr 10 Millionen Frauen während der Schwangerschaft an Schistosomiasis (Friedmann et al. 2007). Tabelle 1 zeigt eine Einschätzung der durch *S. haematobium*-Infektionen verursachten Morbidität in verschiedenen Altersstufen (Van der Werf et al. 2003).

Tab. 1: Prävalenz der urogenitalen Schistosomiasis und ihrer Komplikationen (nach v. d. Werf et al. 2003), Angabe in Millionen.

Kategorie	Kleinkinder	Schulkinder	Erwachsene	Gesamt
Gefährdet	71	168	196	436
Infiziert	14	56	43	112
Hämaturie >2 Wochen	9.5	33	28	70
Moderate Hydronephrose	2.4	4.1	2.8	9.3
Schwere Hydronephrose	0	5.2	4.3	9.6

Prävalenz an den Studienorten

Die Bilharziose-Prävalenz unter schwangeren Frauen an den Studienorten Lambaréné und Fougamou wurde bereits in mehreren Studien untersucht. So zeigten Adegnika et al. 2010 in Lambaréné in zwölf Prozent der schwangeren Studienteilnehmerinnen eine Infektion mit *S. haematobium* (Adegnika et al. 2010). In Fougamou wurde unter Schwangeren im Zeitraum von 2010 bis 2011 eine Schistosomiasisprävalenz von 4,9% festgestellt (Witte et al. 2012).

1.1.3.2 Epidemiologische Besonderheiten

Die urogenitale Schistosomiasis ist eine armutsassoziierte Krankheit. Mangelnder Zugang zu sauberem Wasser und sanitären Einrichtungen führt zu einer erhöhten Exposition gegenüber *S. haematobium*; dies erklärt die hohen Prävalenzen unter ärmeren Menschen vor allem im ruralen Subsahara-Afrika (Hotez 2008, 2009). Desweiteren ist die Schistosomiasis durch ihre Fokalität charakterisiert; innerhalb eines Dorfes können in benachbarten Gebieten große Unterschiede in der Infektions-Prävalenz auftreten. Dies ist auf die starke Abhängigkeit der Infektionsrate von der Wasserversorgung des jeweiligen Ortes zurückzuführen (Steinmann et al. 2006).

Ab dem fünften Lebensjahr nimmt die Bilharzioseprävalenz zu, um in der zweiten Lebensdekade ihren Maximalwert zu erreichen. Diese typische Altersverteilung hat zweierlei Gründe: Der Infektionsgipfel im Schulkindalter lässt sich mit der hohen Wasserexposition in diesem Alter erklären, während der anschließende Abfall der Prävalenz im Erwachsenenalter auf die Ausbildung einer Teilimmunität und somit einer Reduktion der Reinfektionshäufigkeit zurückgeführt wird (Colley et al. 2014; Hagan et al. 1992).

1.1.3.3 Krankheitslast

Es herrscht große Uneinigkeit über das sozioökonomische Ausmaß der urogenitalen Schistosomiasis. Angaben zu globalen Disability adjusted life years (DALY) klaffen zwischen 4,5 Millionen (WHO 2002) und bis zu 70 Millionen (King et al. 2008), je nachdem welche Studie zitiert und abhängig davon, welcher Bewertungsmaßstab angewandt wird. Ein Großteil der Autoren geht jedoch davon aus, dass die Berechnungen der WHO die tatsächliche weltweite Krankheitslast stark unterschätzen (Lewis et al. 2014; King et al. 2005; Hotez 2009).

Um auf Grundlage verlässlicher Daten Maßnahmen zur weltweiten Bekämpfung der Schistosomiasis zu ergreifen, sind sowohl in Bezug auf die geschätzte

Krankheitslast als auch auf die globale Schistosomiasis-Prävalenz weitere, umfassende Datenerhebungen von Nöten.

1.1.4 Urogenitale Schistosomiasis

1.1.4.1 Akute Reaktion

Der Eintritt von Zerkarien in den menschlichen Körper kann an der Eintrittsstelle eine akute Dermatitis hervorrufen, die aufgrund ihrer milden Symptomatik oft unbemerkt bleibt. Tage bis Wochen nach der Infektion mit *S. haematobium* kommt es in einigen Fällen zur Ausbildung einer akuten Schistosomiasis, auch Katayama-Fieber genannt, das regelhaft mit erhöhten Temperaturen, Müdigkeit, Gelenkschmerzen, trockenem Husten und Eosinophilie einhergeht (Lewis et al. 2014; Gryseels et al. 2006). Grund für diese Symptomatik scheint eine allergische Reaktion auf die Schistosomulae zu sein, die sich inzwischen aus den Zerkarien entwickelt haben. In Endemiegebieten ist Katayama-Fieber eine seltene Diagnose, oftmals sind europäische Reiserückkehrer betroffen (Lagler et al. 2014). Die Akutreaktion klingt meist nach einigen Tagen bis Wochen ab.

1.1.4.2 Chronische Schistosomiasis

Frühestens drei Monate nach der Infektion mit *S. haematobium* können chronische Phänomene der urogenitalen Schistosomiasis auftreten. Diese sind zum größten Teil durch Eiablagerungen in der Submukosa der befallenen Organe bedingt. Durch eine T-Zell-vermittelte Immunantwort auf die abgelegten Eier bilden sich periovale Granulome, die nach Absterben der Eier fibrotische Veränderungen des betroffenen Gewebes induzieren (Fairfax et al. 2012; Burke et al. 2009). Da die Eier von *S. haematobium* hauptsächlich die Schleimhäute des Urogenitaltraktes schädigen, treten als erste Symptome meist Hämaturie, Pollakisurie und Dysurie auf.

Die Fibrosierung der Blasenwand führt längerfristig zu einer Verminderung der Kontraktionskraft der Blase. Geschwüre und konfluierende Eiergranulome im Bereich der Ureterostien können Harnleiterstenosen bedingen, die im weiteren

Verlauf Pyelonephritiden und ultimativ eine Niereninsuffizienz nach sich ziehen können. Eine weitere Folge der durch *S. haematobium* ausgelösten chronischen Entzündungsreaktion ist die Anämie, die regelhaft mit der urogenitalen Schistosomiasis einhergeht (King et al. 2008).

Desweiteren legen zahlreiche Studien in *S. haematobium*-endemischen Regionen Nordafrikas und des mittleren Ostens eine Assoziation von chronischer urogenitaler Bilharziose mit Plattenepithelkarzinomen der Blase nahe (Salem et al. 2011; Samaras et al. 2010). Man geht davon aus, dass die chronische Entzündungsreaktion in der Blasenwand zu einer vermehrten Entstehung von freien Radikalen führt, die direkt und über die Bildung von Nitrosaminen DNA-Mutationen verursachen (Botelho et al. 2010).

Bei schweren und langwierigen Verläufen der urogenitalen Schistosomiasis können Eier auch über Blase und Ureter hinaus in die Geschlechtsorgane gelangen, wo sie durch Entzündungsreaktionen Granulome und Ulzerationen bedingen. Sind diese Verläufe bei Männern eher selten, so scheinen sie bei weiblichen Betroffenen einen relevanten epidemiologischen Stellenwert zu haben (Kjetland et al. 2012; Khalaf et al. 2012; Swai et al. 2006).

1.1.4.3 Genitale Schistosomiasis der Frau

Je nach Depositionsort der Eier kann es zu unterschiedlichen Ausprägungen der genitalen Schistosomiasis der Frau kommen. Während die Eierablagerung im Bereich der Vulva meist zu kleinen Wucherungen führt, die mit starkem Juckreiz einhergehen, kann die Entzündungsreaktion in der Vagina neben blutigem Ausfluss in seltenen Fällen auch die Entstehung von vesiko- und rektovaginalen Fisteln zur Folge haben (Poggensee et al. 2001). Verschiedene Studien legen nahe, dass Schistosomiasis-bedingte Ulzerationen der Vaginalschleimhaut mit einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber HIV-Infektionen einhergehen (Secor et al. 2012; Ndeffo Mbah et al. 2014; Bustinduy et al. 2014; Kjetland et al. 2014). Bei einer Beteiligung der Ovarien und Tuben klagen Patientinnen oft über unspezifische Unterbauchschmerzen und Menstruationsstörungen wie Dysmenorrhoe oder Amenorrhoe. In einigen Fallberichten und prospektiven Studien wurden ektopre Schwangerschaften und

Infertilität in Folge einer Infestation der Eierstöcke und Eileiter beschrieben (Schanz et al. 2010; Swai et al. 2006).

Urogenitale Schistosomiasis der schwangeren Frau

Schätzungen zu Folge leiden jedes Jahr weltweit circa zehn Millionen Schwangere an einer *S. haematobium*-Infektion (Friedmann et al. 2007). Da die Sicherheit des einzigen etablierten Medikaments Praziquantel für die Anwendung in der Schwangerschaft nicht ausreichend geprüft wurde, sind Schwangere jedoch in vielen Staaten trotz gegenteiliger WHO-Empfehlung von Massenbehandlungen ausgeschlossen (WHO 2015b).

Somit werden viele schwangere Frauen nicht behandelt, obwohl sie eine besonders vulnerable Patientengruppe darstellen. Die besondere Gefährdung schwangerer Frauen gründet sich auf folgende Beobachtungen:

S. haematobium-infizierte Schwangere haben ein höheres Risiko für Spontanaborte als gesunde Schwangere. Ebenso sind perinatale und -partale Mortalitätsraten erhöht, wenn während der Schwangerschaft eine urogenitale Schistosomiasis vorliegt (Friedmann et al. 2007). Desweiteren deuten Fallberichte von plazentaren Eierfunden und infestierten Neugeborenen auf potenzielle intrauterine Transmissionsmechanismen hin, und die perinatale Übertragung einer mütterlichen Koinfektionen mit HIV oder HBV auf das Neugeborene wird möglicherweise durch schistosomiasisbedingte intravaginale Ulzerationen begünstigt (Gallagher et al. 2005; Kjetland et al. 2006; Secor et al. 2012).

Desweiteren scheint die urogenitale Schistosomiasis den Verlauf bereits bestehender schwangerschaftsbedingter Anämien weiter zu aggravieren (Friedmann et al. 2005).

1.1.4.4 Diagnostik

Goldstandard zur Diagnose der urogenitalen Schistosomiasis ist der direkte mikroskopische Nachweis von Schistosomeneiern im Urin. Am gängigsten ist hierbei die Filtrationsmethode, die auch eine Quantifizierung der Infektionsintensität erlaubt (WHO 2015a).

Zehn Milliliter des gesammelten Mittelstrahlurins werden durch eine Filtermembran gedrückt, die anschließend auf einem Mikroskopträger fixiert wird, um nach Schistosomeneiern zu suchen, die anhand ihrer Form leicht zu identifizieren sind. Sind die Eier von *S. haematobium* ausgezählt, kann die Infektionsintensität in Eiern pro 10 ml angegeben werden (Feldmeier et al. 1993).

Desweiteren gibt es indirekte Hinweise für das Vorliegen einer urogenitalen Schistosomiasis, wie beispielsweise den Nachweis einer starken Eosinophilie und Hämaturie (Gray 2011).

Wenig Anwendung im klinischen Alltag endemischer Gebiete finden immunologische Methoden, da die Antikörper-basierten Tests teuer sind, eine gewisse Laborausstattung voraussetzen und zwischen aktiven und durchgemachten Infektionen zumeist nicht eindeutig unterscheiden können. Sie finden sich eher in Forschungslabors und Kliniken des globalen Nordens zur Diagnostik bei Reiserückkehrern und zur tropenmedizinischen Forschung (Gryseels et al. 2006).

Bei chronischen Verläufen der urogenitalen Schistosomiasis kann mithilfe von Ultraschalluntersuchungen, Zystoskopien und eingehender körperlicher Untersuchungen das Vorliegen relevanter Schistosomiasis-assoziiierter Schädigungen geprüft werden.

1.1.4.5 Therapie und Bekämpfung

Praziquantel

Praziquantel ist das Mittel der Wahl zur Behandlung der Schistosomiasis (WHO 2015a). Es ist wirksam gegen alle Schistosomenarten, wobei es seine Wirkung nur gegen adulte Würmer entfaltet und nicht gegen juvenile Stadien und Eier (Doenhoff et al. 2008).

Praziquantel gehört zu den heterozyklischen Pyrazinen und bewirkt durch eine Dauerdepolarisation an der motorischen Endplatte eine Lähmung der Muskulatur der Schistosomen, die dadurch nicht mehr in der Lage sind, an der Blutgefäßwand zu haften (Pica-Mattocchia et al. 2007; Jeziorski et al. 2006;

Greenberg et al. 2005). Außerdem schädigt Praziquantel das schistosomale Tegument, sodass die Oberflächenantigene zugänglich für das menschliche Immunsystem sind. Die Plasmahalbwertszeit des Medikaments beträgt zwischen einer und drei Stunden, und nach 24 Stunden ist es zu ca. 80% mit dem Urin ausgeschieden (Cioli et al. 2003).

Praziquantel ist in der Regel sehr gut verträglich, nur selten kommt es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, Fieber oder allergischen Hautreaktionen (Montero et al. 1997; Cioli et al. 2003). Aufgrund dieses günstigen Nebenwirkungsprofils, der geringen Kosten und der guten Heilungsrate von 60-90% wurde das Medikament von der WHO als einziges Pharmakon zur Therapie der Schistosomiasis empfohlen (Doenhoff et al. 2009).

Die Standardbehandlung sieht eine Einmaldosis von 40 mg/kg Körpergewicht vor. Im Rahmen einer globalen Strategie werden Schulkinder in Endemiegebieten in bestimmten Abständen präventiv mit Praziquantel behandelt, ohne dass zuvor eine Diagnose gestellt wird (WHO 2015b).

Ogleich es keinen Anhalt für ernste, klinisch relevante Resistenzentwicklungen gegenüber Praziquantel gibt, existieren doch Studien, in denen Praziquantel-Standarddosen zu geringeren Heilungsraten als erwartet führten (Melman et al. 2009; Stelma et al. 1997; Botros et al. 2005; Wang et al. 2012; Silva et al. 2008, 2005; Herwaldt et al. 1995)

Weitere Medikamente

Die ehemals zur Behandlung der Schistosomiasis eingesetzten Antihelminthika Oxamniquin und Metrifonat sind unter anderem aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils inzwischen nicht mehr Mittel der Wahl, obwohl es in Studien Anzeichen für eine gute Wirksamkeit von Metrifonat gegen *S. haematobium* gibt (Danso-Appiah et al. 2009; MacMahon et al. 1983, King et al. 1988). Verschiedene Arbeiten zeigten, dass mit Artemisininen eine weitere Wirkstoffgruppe existiert, die eine gewisse Aktivität gegen Schistosomen aufweist (Keiser et al. 2010, 2014; Perez del Villar et al. 2012; Liu et al. 2011; Borrmann et al. 2001; Inyang-Etoh et al. 2009). Artemisinine wirken hierbei hauptsächlich gegen die juvenilen Stadien der Helminthen und wiesen gerade

in Kombination mit einem Wirkstoff gegen adulte Schistosomenstadien, wie beispielsweise Praziquantel, gute Heilungsraten auf. Gegen eine flächendeckende kombinierte Anwendung von Artemisininen spricht jedoch die Gefahr von Resistenzbildungen von Plasmodien gegen die Wirkstoffgruppe, die inzwischen in vielen Ländern eines der meistgenutzten Antimalariamittel darstellt.

Bekämpfung der Schistosomiasis

Die WHO sieht die präventive Chemotherapie mit Praziquantel als wichtigsten Bestandteil der Morbiditätskontrolle der Schistosomiasis und empfiehlt in Endemiegebieten staatlich finanzierte und organisierte Massenbehandlungen von Risikogruppen wie Schulkindern und Schwangeren (WHO 2015b).

Desweiteren sollte eine umfassende Strategie zur Morbiditätskontrolle der Schistosomiasis Komponenten wie Vektorkontrolle, Verbesserung der Wasserversorgung und Aufklärungsmaßnahmen der Bevölkerung beinhalten (WHO 2010a). So kann die Ausrottung der Zwischenwirte mithilfe von Molluskiziden oder das Verhindern der Exposition mit kontaminiertem Wasser den Lebenszyklus der Schistosomen unterbrechen und ihre Verbreitung verringern, was mittel- bis langfristig zu niedrigeren Infektionsraten führen könnte (Utzing et al. 2011). Im Vergleich zu präventiver Chemotherapie sind Maßnahmen zur Vektorkontrolle jedoch meist mit einem hohen logistischen und finanziellen Aufwand verbunden, weswegen trotz erfolgsversprechender Kontrollstrategien bisher kaum umfassende Eliminationsprogramme umgesetzt wurden (Rollinson et al. 2013; Gray et al. 2010).

1.2 Fragestellung

Wie in der Einleitung dargestellt, handelt es sich bei schwangeren Frauen um eine Gruppe, die im Rahmen einer *S. haematobium*-Infektion besonderen Risiken ausgesetzt ist. Eine regelhaft mit der urogenitalen Bilharziose einhergehende Anämie stellt sowohl für die Schwangere als auch das

Ungeborene eine Gefahr dar, zumal die Hämoglobin-Ausgangswerte bei schwangeren Frauen im Mittel niedriger liegen als bei Nichtschwangeren (Haider et al. 2013; Ayoya et al. 2012; Friedman et al. 2005). Desweiteren scheint eine mütterliche Infektion mit *S. haematobium* durch granulomatöse Ulzerationen der Vaginalschleimhaut zu einer erhöhten vertikalen Übertragungsrate von HIV und Hepatitis B und die chronische mütterliche *S. haematobium*-Infektion zu einer erhöhten Rate an Fehlgeburten zu führen (Gallagher et al. 2005; Kjetland et al. 2006; Secoret al. 2012; Schanz et al. 2010; Swai et al. 2006).

Trotz des bekannten Risikos, das eine *S. haematobium*-Infektion für Mutter und Kind darstellt, existieren bis dato keine umfangreichen staatlichen Screening- und Behandlungsprogramme für schwangere Frauen, was teilweise an der nicht vollständig untersuchten Verträglichkeit von Praziquantel während der Schwangerschaft liegen könnte. Bei geschätzten zehn Millionen Frauen pro Jahr, die weltweit während der Schwangerschaft mit *S. haematobium* infiziert sind (Friedman et al. 2007), könnte die präventive antischistosomale Behandlung eine effektive und kosteneffiziente Maßnahme darstellen, zumal selbst fortgeschrittene urogenitale Manifestationen der Schistosomiasis unter adäquater Therapie reversibel zu sein scheinen (Richter et al. 1996).

Die Behandlung der Schistosomiasis erfolgt zur Zeit ausschließlich mit Praziquantel. Obgleich keine Evidenz klinisch relevanter Resistenzbildungen gegenüber dem Wirkstoff existiert, gibt es in zahlreichen Studien Anzeichen unzureichender Heilungsraten unter Praziquanteltherapie (Wang et al. 2012; Cupit et al. 2015; Silva et al. 2008, 2005; Alonso et al. 2006; Herwaldt et al. 1995). Dies nährt Zweifel an einer im bisherigen Maße fortbestehenden Wirksamkeit von Praziquantel gegen *S. haematobium* und unterstreicht vor allem die Notwendigkeit der Untersuchung und Entwicklung alternativer antischistosomaler Medikamente (Caffrey et al. 2015; Secor et al. 2015; Fenwick et al. 2015).

Es existieren einige vielversprechende chemische Verbindungen, die in vitro oder im Tierversuch bereits eine gewisse Wirksamkeit gegen *S. haematobium*

und andere Schistosomenarten erkennen ließen. Der Wirkstoff, der in der vorliegenden Studie untersucht wurde, ist das Chinolin-Derivat Mefloquin.

Mefloquin wird seit ca. 30 Jahren zur Behandlung und Prophylaxe verschiedener Formen der Malaria eingesetzt; unerwünschte Nebenwirkungen sind dosisabhängig und vor allem neuro-psychiatrischer und gastrointestinaler Natur (Steffen et al. 1993; Schlagenhauf et al. 1996, 2003). Für den Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit gibt es keine Einschränkungen (Gonzales et al. 2014a; Toovey et al. 2009; Schlagenhauf et al. 2012; CDC 2011).

In einer Vielzahl von Studien wurde die Wirksamkeit von Mefloquin gegenüber Schistosomen untersucht. So zeigten Van Nassauw et al. bereits 2008 erstmalig einen antischistosomalen Effekt von Mefloquin in *S. mansoni*-infizierten Mäusen (van Nassauw et al. 2008). In weiteren Studien konnte in Mäusen eine Wirksamkeit von Mefloquin sowohl gegen unreife, als auch adulte Stadien von *S. japonicum* nachgewiesen werden (Xiao et al. 2009a, 2009b, 2012a). Ebenso wurde in mehreren Studien eine antischistosomale Wirkung Mefloquins und verwandter Arylmethanole in vitro festgestellt (Xiao et al. 2012b; Ingram et al. 2012; Holtfreter et al. 2011). In einer ersten randomisierten kontrollierten klinischen Studie zeigten Keiser et al. 2010 in einem Kollektiv *S. haematobium*-infizierter Schulkinder eine Reduktion der Eierausscheidung (ERR) von 74% und eine Heilungsrate von 21% nach einmaliger Mefloquingabe (Keiser et al. 2010). In Kombination mit Artesunate erreichte Mefloquin eine ERR von über 95% und eine Heilungsrate von 61% (i. Vgl.: Praziquantel 88%). Zusammenfassend zählen Xiao et al. in einer Übersichtsarbeit 2013 die möglichen Vorzüge von Mefloquin als antischistosomalem Wirkstoff auf: Mefloquin wirkt gegen *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum* und zeigt hierbei eine anderen Medikamenten überlegene Wirkung gegen die unreifen Stadien der Trematoden, weswegen sich in einigen Studien synergistische Effekte in der kombinierten Anwendung mit Praziquantel und Artemisininen darstellen. Desweiteren scheint die antischistosomale Wirkung von Mefloquin unabhängig von der Immunantwort des Wirts zu sein (Xiao et al. 2013).

Im Gegensatz zur urogenitalen Schistosomiasis existiert zur Bekämpfung der Malariainfektion bei Schwangeren in vielen Ländern ein staatliches Behandlungsprogramm (Intermittent Preventive Treatment in pregnancy [IPTp]), im Rahmen dessen Frauen während der Schwangerschaft zweimalig präventiv mit einer Einzeldosis Sulfadoxin-Pyrimethamin behandelt werden (Crawley et al. 2007; Ramharter et al. 2007b). Aufgrund sich häufender Berichte über Resistenzen und damit verbundener Zweifel bezüglich der Wirksamkeit von Sulfadoxin-Pyrimethamin wurde Mefloquin als mögliche Alternative in seiner Effektivität gegenüber *P. falciparum*-Infektionen untersucht (Gonzales et al. 2014b, 2014c). Dies geschah im Rahmen der multizentrischen randomisierten kontrollierten klinischen Studie MiPPAD (Malaria in Pregnancy Preventive Alternative Drugs).

Angesichts der Koendemizität von Malaria und Schistosomiasis in großen Teilen Afrikas (Ateba-Ngoa et al. 2015; Adegnika et al. 2012; Brooker et al. 2012) könnte die Durchführung der IPTp mit einem zusätzlich antischistosomal wirksamen Medikament in koinfizierten Schwangeren die Behandlung zweier überaus beeinträchtigender Krankheiten darstellen und somit einen Vorteil gegenüber einem Medikament bieten, das nur gegen Malaria wirkt.

Mefloquin ist ein ebensolches Medikament mit erwiesener Wirksamkeit gegen Plasmodien, das eine vielversprechende Aktivität gegenüber *S. haematobium* aufweist. Das Ziel der folgenden Proof-of-Principle-Studie ist, die Wirksamkeit von Mefloquin gegenüber *S. haematobium* in schwangeren Probandinnen weitergehend zu untersuchen und die Frage zu beantworten, ob Mefloquin als IPTp zu klinisch relevanten Heilungsraten von *S. haematobium*-Infektionen führen kann. Hierbei wurde die Aktivität von Mefloquin mit der von Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) verglichen. Da SP keine bekannte Aktivität gegen Schistosomen aufweist, fungierte es in dieser Studie als Kontrollsubstanz.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt, die es im Zuge der durchgeführten Studie zu bestätigen oder widerlegen galt:

- **Hypothese 1:** Mefloquin, verabreicht als IPTp, reduziert die *S. haematobium*-Eierausscheidung um mindestens 50% verglichen mit Sulfadoxin-Pyrimethamin.
- **Hypothese 2:** Mefloquin führt zu einer klinisch relevanten Heilungsrate von *S. haematobium*-Infektionen von über 80%.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienort

2.1.1 Gabun

Gabun ist eine präsidentiale Republik in Zentralafrika. An der Westküste des Kontinents liegend, grenzt es im Norden an Äquatorialguinea und Kamerun, im Süden und Osten an die Republik Kongo. Gabun hat laut CIA World Factbook (CIA 2015) ca. 1,673 Millionen Einwohner, die auf einer Fläche von 267,667 km² leben, wobei knapp die Hälfte der Gabuner und Gabunerinnen in den beiden größten Städten des Landes, Libreville und Port Gentil, beheimatet ist. In der ehemaligen Kolonie Frankreichs ist Französisch die Amtssprache; daneben gibt es 42 lokale Sprachen. Etwa zwei Drittel der Bevölkerung Gabuns gehören dem christlichen Glauben an, viele praktizieren gleichzeitig traditionell-gabunische Volksreligionen wie beispielsweise Bwiti.

Das Klima in Gabun ist äquatorial mit durchschnittlichen Temperaturen zwischen 24 und 31 Grad Celsius. Es gibt jährlich zwei Regen- und zwei Trockenzeiten. Die Luftfeuchtigkeit liegt während des gesamten Jahres über 80% (Weltbank 2015).



Abb. 2: Karte von Gabun (CIA 2015)

Obgleich Gabun mit einem Bruttonationalprodukt von ca. 19,34 Milliarden USD zu den reichsten Ländern Subsahara-Afrikas gehört, leben gut 32% der Gabuner und Gabunerinnen unterhalb der Armutsgrenze (Weltbank 2015). Für den Reichtum des Landes sind in erster Linie Gabuns Bodenschätze verantwortlich. Neben Erdöl, das rund 80% der Exporteinnahmen ausmacht, sind Holz und Mangan die wichtigsten Ausfuhrerzeugnisse (CIA 2015).

Nach der Verfassung von 1991 ist Gabun eine Republik mit einem Mehrparteiensystem, die seit 2009 von Präsident Ali Ben Bongo geführt wird. Dieser folgte seinem verstorbenen Vater Omar Bongo ins Präsidentenamt, der das Land zuvor 41 Jahre lang regiert hatte. Trotz der Unabhängigkeit im Jahr 1960 unterhält Gabuns Führung weiterhin enge politische und wirtschaftliche Beziehungen zu ihrer ehemaligen Kolonialmacht Frankreich (CIA 2015).

Gesundheit in Gabun

Ende 2008 wurde in Gabun eine staatliche Krankenversicherung namens CNAMGS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie et de Garantie Sociale) ins Leben gerufen, die einkommensschwachen Bürgern Gabuns eine kostenfreie gesundheitliche Versorgung garantieren soll. Während Versicherte mit einem monatlichen Einkommen unter 80 000 CFA (ca. 120 Euro) keinerlei Beiträge zu entrichten haben, leisten einkommensstärkere Bürger Beiträge abhängig von der Höhe ihres Gehalts. Die CNAMGS übernimmt unabhängig vom Einkommen der Versicherten sämtliche Kosten für Schwangerschaftsvorsorge, Geburt und mögliche damit verbundene Komplikationen (WHO 2010b).

Mit einem durchschnittlichen Alter von 18,6 Jahren ist die gabunische Bevölkerung deutlich jünger als die deutsche (durchschnittlich 45,3 Jahre) und auch die Lebenserwartung (bei Geburt 52 Jahre) ist geringer als die der Deutschen (80,2 Jahre). Die HIV-Prävalenz bei Erwachsenen liegt in Gabun bei circa vier Prozent; die Müttersterblichkeit bei Geburt beträgt 240 pro 100 000 Geburten (CIA 2015).

2.1.2 Lambaréné

Lambaréné ist die Hauptstadt der Provinz Moyen-Ogooué und liegt etwa 250 Kilometer süd-östlich von Libreville. Mit seinen gut 26 000 Einwohnern ist es die viertgrößte Stadt Gabuns. Das Studienzentrum befindet sich etwas außerhalb des Stadtkerns und ist nach seinem Gründer Albert Schweitzer benannt, der das Krankenhaus 1913 auf dem Gebiet einer katholischen Missionsstation

errichtete. Das Albert-Schweitzer-Krankenhaus beherbergt neben Abteilungen für Innere Medizin, Chirurgie, Pädiatrie, Gynäkologie und Zahnmedizin auch das Forschungslabor CERMEL (Centre de Recherches Médicales de Lambaréné). Als eigene Institution, aber in enger Zusammenarbeit mit dem Krankenhaus, findet hier unter der Leitung von Prof. Dr. P. G. Kremsner und in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Tübingen tropenmedizinische Forschung statt (Ramharter et al. 2007a).

In Lambaréné bestand das Studienteam aus zwei Außenmitarbeiterinnen, zwei Krankenschwestern, einem Studienarzt und zwei nicht-ärztlichen Investigatoren. Die Analyse der Urin- und Blutproben wurde im Labor von Mitarbeitern des CERMEL vorgenommen.

Neue Daten von Adegnika et al. zeigten, dass die Schistosomiasis-Prävalenz unter Schwangeren zwischen 2003 und 2004 in Lambaréné circa 12% betrug (Adegnika et al. 2010). Desweiteren infizierte sich jede vierte untersuchte Frau im Laufe ihrer Schwangerschaft mindestens einmal mit *Plasmodium falciparum*.



Abb. 3: Luftaufnahme des Albert-Schweitzer-Krankenhauses und des CERMEL (rote Kreise) in Lambaréné (private Aufnahme von Mario Jäckle).

2.1.3 Fougamou

Fougamou, der zweite Studienort, liegt circa eine Autostunde südlich von Lambaréné in der Provinz Ngounié und hat schätzungsweise 5 000 bis 8 000 Einwohner. Es ist das geografische und politische Zentrum der Region Tsamba-Magotsi, in der knapp 13 000 Menschen leben. Eingebettet im Regenwald, am Ufer des Flusses Ngounié, beherbergt Fougamou eine Außenstelle des Forschungsinstituts des Albert-Schweitzer-Hospitals in Lambaréné, das Centre de Recherche Médicale de la Ngounié (CRMN, dt.: Medizinisches Forschungszentrum der Provinz Ngounié). Das CRMN ist angegliedert an das örtliche Provinzkrankenhaus, das Centre Médicale de Fougamou (CMF). Die nächsten größeren Krankenhäuser befinden sich in Lambaréné und Mouila, jeweils knapp 100 Kilometer von Fougamou entfernt.

In Fougamou bestand das Studienteam aus 15 Personen, die allesamt gleichzeitig in der MiPPAD-Studie beschäftigt waren. Ein Fahrer und zwei Außenmitarbeiter waren sowohl dafür verantwortlich, die Bevölkerung vor Ort über die Studie zu informieren, als auch die Studienteilnehmerinnen zu ihren Terminen ins CRMN zu transportieren. Gemeinsam mit einer Krankenschwester untersuchten drei StudienärztInnen und zwei nicht-ärztliche InvestigatorInnen die Probandinnen und schlossen sie in die Studie ein. Die Auswertung der Urin- und Blutproben erfolgte im Labor des CRMN, in dem der Studie drei Labormitarbeiter zur Verfügung standen. Desweiteren befassten sich drei Personen mit der Eingabe der erhobenen Daten und deren Prüfung.

In einer Erhebung epidemiologischer Daten von Schwangeren 2010-2011 wurde in Fougamou eine HIV-Prävalenz von 6,3% ermittelt. Desweiteren waren 2,4% der untersuchten Schwangeren mit Syphilis infiziert, 23% mit Malaria und 7,3% wiesen eine positive Hepatitis B-Serologie auf (Witte et al. 2012). Bei 72% der Schwangeren konnte ein Hämoglobin-Wert unterhalb der WHO-Diagnoserichtlinien für eine Anämie in der Schwangerschaft (11 g/dl) nachgewiesen werden.



Abb. 4: Luftaufnahme von Fougamou inkl. Studienzentrum CRMN (roter Kreis)
(Private Aufnahme von Mario Jäckle).

2.2 Studienaufbau

Studienziele

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Mefloquin als intermittierende präventive Behandlung in der Schwangerschaft (IPTp) gegen urogenitale Schistosomiasis bei Schwangeren in Gabun untersucht.

Studiendesign

Diese Studie (Activity of Mefloquine Against Urinary Schistosomiasis; NCT01132248) wurde als eine randomisierte kontrollierte, Untersucher-verblindete klinische Studie entworfen, die in eine offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte klinische Studie eingebettet war. In letzt genannter Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mefloquin-IPTp gegen

Malaria untersucht (MiPPAD [Malaria in Pregnancy Preventive Alternative Drugs]; NCT 00811421).

2.2.1 MiPPAD – Die Hauptstudie

Angesichts der beträchtlichen durch Malaria bedingten Morbidität und Mortalität bei Schwangeren und Neugeborenen empfahl die WHO 2004 eine dreigleisige Strategie zur Bekämpfung der Parasitenerkrankung. Neben der Verteilung von imprägnierten Moskitonetzen und der wirksamen klinischen Behandlung akuter Malaria-Fälle ist die intermittierende präventive Behandlung während der Schwangerschaft (IPTp) essentieller Teil dieses Konzeptes (WHO 2004). In Gabun wurde das WHO-Programm, wie in zahlreichen anderen afrikanischen Endemiegebieten, im Jahr 2005 implementiert (Ramharter et al. 2007b).

Im Rahmen der IPTp erhalten Frauen im zweiten und/oder dritten Trimenon ihrer Schwangerschaft zwei vorbeugende Behandlungen gegen Malaria mit Sulfadoxin-Pyrimethamin. Da in den letzten Jahren gehäuft von Resistenzen und einer damit einhergehenden niedrigeren Wirksamkeit von Sulfadoxin-Pyrimethamin berichtet wurde, untersuchte MiPPAD Mefloquin als mögliche Alternative im IPTp-Programm (Gonzales et al. 2014b; Jima et al. 2005).

2.2.2 MiPPAD-Studienteilnehmerinnen

Alle Frauen, die vor der 28. Schwangerschaftswoche ihre Vorsorgetermine in der gynäkologischen Ambulanz des CMF wahrnahmen, wurden als potenzielle Studienteilnehmerinnen betrachtet. Die Patientinnen erhielten routinemäßig Untersuchungen auf HIV, Syphilis, Plasmodien, Filarien, *S. haematobium*, ein Differential-Blutbild und eine Urinuntersuchung. Bei Abwesenheit von Exklusionskriterien und Vorliegen einer informierten Einwilligung wurden die Patientinnen in die MiPPAD-Studie eingeschlossen und in eine der drei Studiengruppen (MQfull, MQsplit, SP) alloziert. Falls keine Kontraindikationen vorlagen, wurden den Studienteilnehmerinnen unter ärztlicher Aufsicht ihre

zugewiesenen Studienmedikamente verabreicht. Der Termin für die zweite Gabe der IPTp-Medikation (i.d.R. vier Wochen später) wurde vereinbart und die Patientinnen wurden nach einstündiger Beobachtung entlassen.

Nach der zweiten Verabreichung der Studienmedikation war die Geburt der nächste wahrzunehmende Termin, bei dem das Geburtsgewicht des Kindes als Hauptzielparameter der MiPPAD-Studie erhoben wurde. Die Kinder wurden im Rahmen von vorgesehenen und Bedarfsbesuchen noch ein Jahr lang über die Geburt hinaus verfolgt.

2.2.3 Studienablauf schematisch

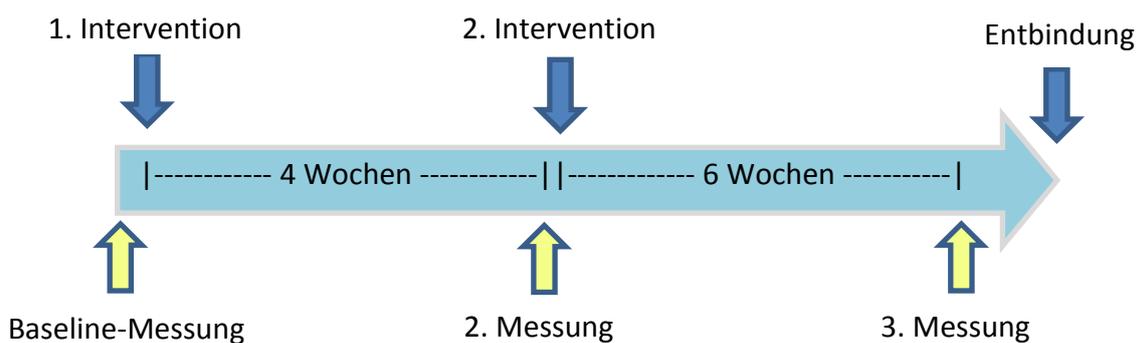


Abb. 5: schematischer Ablauf der Studie. Blaue Pfeile markieren Termine der MiPPAD-Studie, gelbe Pfeile die Messzeitpunkte der vorliegenden Studie.

Die vorliegende Studie machte sich die Struktur der MiPPAD-Studie zunutze, indem die Patientinnen zu Zeitpunkten untersucht wurden, die durch die MiPPAD-Studie vorgegeben waren (Abb. 6, blaue Pfeile). Zur Überprüfung der Wirksamkeit von Mefloquin gegen *S. haematobium* wurde die Infektionsintensität (ausgedrückt in Eierausscheidung pro 10 ml Urin) im Verlauf der Behandlung mit Mefloquin untersucht. Hierzu wurde die Infektionsintensität vier Wochen nach der ersten Mefloquin-Dosis und sechs Wochen nach der zweiten Mefloquin-Dosis bestimmt und mit der Infektionsintensität vor der Behandlung (Baseline) verglichen. Auf dieselbe

Weise verfahren wir mit der Kontrollgruppe, in der Sulfadoxin-Pyrimethamin verabreicht wurde.

Am Tag der Baseline-Messung bekamen die Studienteilnehmerinnen ihre erste Dosis der Studienmedikation (1. IPTp bzw. Intervention). Vier Wochen später, am Tag der zweiten IPTp bzw. Intervention, wurde vor der Medikamentengabe die erste Messung der Infektionsintensität (1. Messung) vorgenommen. Sechs Wochen später wurden die Studienteilnehmerinnen erneut einbestellt um eine Urinprobe abzugeben, deren Ergebnis die Infektionsintensität nach abgeschlossener IPTp-Behandlung widerspiegelte (2. Messung). Da die Studienteilnehmerinnen während der Entbindung von MiPPAD betreut wurden, nutzten wir den Geburtstermin um denjenigen Frauen eine Behandlung der Schistosomiasis mit Praziquantel zukommen zu lassen, die nach Abschluss der IPTp immer noch *S. haematobium*-positiv waren.

2.2.4 Screening/Baseline

Wie bereits erwähnt, wurden die Studienteilnehmerinnen im Rahmen der MiPPAD-Studie bei ihrem ersten Besuch in der gynäkologischen Ambulanz routinemäßig auf Hämaturie und Eier von *S. haematobium* untersucht. Wurden Schistosomeneier im Urin einer Patientin gefunden, wurde eine weitere Urinprobe genommen um die Genauigkeit der Messung zu erhöhen. Die auf diese Weise gemittelte Eierausscheidung diente als Wert der Baseline-Infektionsintensität; positiv getesteten Frauen wurde eine Teilnahme an der Studie vorgeschlagen. In einem Aufklärungsgespräch wurden den Probandinnen sämtliche Aspekte der Studie, wie beispielsweise Ziele, Methoden, Risiken und Vorteile, ausführlich erklärt. Im Falle von Verständnisschwierigkeiten standen den InvestigatorInnen Übersetzer zur Seite, die den Probandinnen bestimmte Zusammenhänge in ihrer jeweiligen lokalen Sprache näher brachten. Am Ende des Aufklärungsgesprächs wurde der Gesprächsinhalt in Form eines kurzen mündlichen Tests abgefragt, sodass eine informierte Einwilligung sichergestellt war. Die Einverständniserklärung

über die Studienteilnahme erfolgte per Unterschrift auf einem vorgefertigten Formular. Probandinnen, die des Lesens und Schreibens nicht mächtig waren, wurde die Einverständniserklärung vorgelesen und signalisierten ihre Zustimmung in Form eines Fingerabdrucks auf dem Formular. Es wurde außerdem darauf geachtet, dass Aufklärungen analphabetischer Studienteilnehmerinnen in Anwesenheit von Verwandten oder anderer Vertrauenspersonen stattfanden. Minderjährige Frauen benötigten für die Einwilligungserklärung die Unterschrift ihrer Eltern.

2.2.5 Inklusions-/Exklusionskriterien

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie entsprachen denjenigen der MiPPAD-Studie (Gonzales et al. 2014b).

Inklusionskriterien:

- Schwangere Patientin nach dem ersten Trimenon und vor der 28. Schwangerschaftswoche
- HIV-Negativität
- Ausscheidung von *S. haematobium*-Eiern
- Asymptomatische Schistosomiasis (keine Anzeichen einer komplizierten Schistosomiasis, keine schwere Anämie)
- Bereitschaft und Fähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten

Exklusionskriterien:

- Einnahme von Antihelminthika oder Medikamenten gegen Malaria innerhalb von zwei Monaten vor dem Einschluss in die Studie
- Allergie gegen die Studienmedikation

2.2.6 Randomisierung

Die Inklusions- und Exklusionskriterien wurden geprüft. Im Falle eines positiven Ergebnisses und bei Vorliegen einer informierten Einwilligung der Patientin wurde diese zufällig einem der beiden Behandlungsarme zugewiesen (Mefloquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin). Da es in der MiPPAD-Studie drei ca. gleich große Studiengruppen gab (MQsplit, MQfull und SP), die MQ-Gruppen in dieser Studie aber zu einem Kollektiv zusammengefasst wurden, ergab sich ein Verteilungsschlüssel von circa 2:1 (MQ:SP). Die Randomisierungsliste war computergeneriert und wurde vom unabhängigen MiPPAD-Managementteam (Barcelona Center for International Health Research, Spanien) zur Verfügung gestellt, das nicht an der Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen beteiligt war. Die Zuweisung zur jeweiligen Studiengruppe erfolgte zufällig mithilfe versiegelter, blickdichter Briefumschläge, die erst nach der Aufnahme der Studienteilnehmerin in die Studie von einem Investigator geöffnet wurden.

2.2.7 Erste Intervention

Nach erfolgreicher Aufnahme in die Studie und Zuteilung zu einem Studienarm wurden die Studienteilnehmerinnen angehalten, eine Mahlzeit zu sich zu nehmen, das sie kostenfrei vom Studienpersonal zur Verfügung gestellt bekamen. Anschließend wurde den Frauen unter ärztlicher Aufsicht die jeweilige Studienmedikation verabreicht.

Mefloquin wurde in zwei unterschiedlichen Schemata angewendet. Die Hälfte der Studienteilnehmerinnen aus der MQ-Gruppe (MQfull) bekamen die volle Mefloquindosis (15 mg/kg Körpergewicht) als Einzeldosis, die restliche MQ-Gruppe (MQsplit) nahm die Tabletten in zwei Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen ein (jeweils 7,5 mg/kg Körpergewicht). Dieses Verabreichungsschema diente der Verträglichkeitsanalyse verschiedener Mefloquin-Dosen. Sulfadoxin-Pyrimethamin wurde nach WHO-Empfehlungen als Einmaldosis von drei Tabletten a 500/25 mg Sulfadoxin/Pyrimethamin verabreicht.

Nach erfolgter Medikamenteneinnahme wurden die Studienteilnehmerinnen über einen Zeitraum von einer Stunde beobachtet, um mögliche allergische Reaktionen zu bemerken und einem eventuellen Erbrechen der Studienmedikation mit einer erneuten Gabe des Medikaments beizukommen. Bevor die Studienteilnehmerinnen auf Kosten der MiPPAD-Studie nach Hause transportiert wurden, wurde ein Termin zur nächsten IPTp-Gabe und Messung der *S. haematobium*-Eierausscheidung vereinbart. Dieser fand in der Regel vier Wochen nach der ersten IPTp statt.

2.2.8 Zweite Intervention

Einen Tag vor der zweiten Gabe des Studienmedikaments wurden die Patientinnen einbestellt um eine Urinprobe abzugeben. Gemeinsam mit einer Urinprobe, die unmittelbar vor der zweiten Intervention abgenommen wurde, bildete diese Probe die Grundlage der Intensitätsbestimmung der *S. haematobium*-Infektion vier Wochen nach der ersten Intervention.

Die zweite Gabe des Studienmedikaments lief nach demselben Schema ab wie die erste Intervention. Bevor die Studienteilnehmerinnen entlassen wurden, wurde ein Termin zur finalen Messung der *S. haematobium*-Eierausscheidung vereinbart.

2.2.9 Finale Messung

Sechs Wochen nach der zweiten Intervention wurde die finale Messung der Eierausscheidung durchgeführt, die als Grundlage der Wirksamkeitsanalyse diente. Die Studienteilnehmerinnen kamen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zur Abgabe der Urinprobe ins Studienkrankenhaus oder wurden von Studienpersonal zu Hause aufgesucht. Ergab die mikroskopische Untersuchung der zwei Urinproben ein positives Resultat, so wurde die Studienteilnehmerin mit 40 mg/kg Praziquantel behandelt. Im Rahmen der übergeordneten MiPPAD-

Studie wurden die Probandinnen bis einen Monat nach Entbindung ihres Kindes weiterverfolgt, die Kinder selbst bis zum Alter von einem Jahr.

2.3 Studienmedikamente

2.3.1 Sulfadoxin-Pyrimethamin

Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) ist die Kombination eines Sulfonamid-Antibiotikums (Sulfadoxin) und eines Antiprotozoikums aus der Gruppe der Diaminopyrimidine (Pyrimethamin). Beide wirken als Folsäureantagonisten und erreichen ihren maximalen Plasmaspiegel nach etwa vier Stunden. Die Halbwertszeit (HWZ) von Sulfadoxin beträgt circa acht bis neun Tage, wohingegen Pyrimethamin eine HWZ von ungefähr vier Tagen aufweist. In Kombination führt die lange HWZ beider Stoffe dazu, dass zur Malariatherapie eine Einzeldosis gegeben werden kann. SP wird hauptsächlich renal eliminiert (Knobloch 2005).

Nebenwirkungen

Aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums ist SP in Deutschland nicht mehr zugelassen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen und allergische Reaktionen, außerdem wurden vereinzelt Leuko- und Thrombozytopenien sowie Anämien beobachtet. Zu den selteneren aber gravierenden Nebenwirkungen gehören schwerwiegende allergische Reaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und das Lyell-Syndrom; in Einzelfällen wurden Nierenschädigungen und Störungen des Bilirubin-Metabolismus auf SP zurückgeführt (Stürchler et al. 1993). Wegen ähnlicher Wirkweisen erhöht die gleichzeitige Gabe von Cotrimoxazol und SP die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen.

Anwendung in der Schwangerschaft

Die rote Liste führt SP in Risikogruppe 6 für die Behandlung von Schwangeren. In Tierversuchen zeigte SP teilweise teratogene Wirkungen, ausreichende

Erfahrung über die Anwendung beim Menschen liegt nicht vor. Einzelne umfangreiche Fall-Kontroll-Studien deuten darauf hin, dass SP in seiner Anwendung als IPTp keine erhöhte Gefahr für den Fötus birgt (Peters et al. 2007).

Aufgrund der folsäureantagonistischen Wirkung von SP wird während der Schwangerschaft eine angemessene Folsäuresubstitution (0,4 mg/Tag) empfohlen um Neuralrohrdefekten vorzubeugen.

Anwendung in dieser Studie

In dieser Studie wurde das Präparat Malastop® (Laboratoires STEROP, Brüssel, Belgien) verwendet. Alle Studienteilnehmerinnen der SP-Gruppe bekamen pro IPTp drei Tabletten, die jeweils 500 mg Sulfadoxin und 25 mg Pyrimethamin enthielten.

SP hat keine antischistosomale Wirkung und diente somit als Medikament der Kontrollgruppe in dieser randomisierten kontrollierten Studie um natürliche Schwankungen der Eierausscheidung abzubilden.

2.3.2 Mefloquin

Mefloquin wurde in den 1970er Jahren vom Walter-Reed-Institute der US-amerikanischen Armee entwickelt um amerikanische Soldaten in Auslandseinsätzen vor Malaria zu schützen. Heute ist es eines der am weitesten verbreiteten Mittel zur Prävention und Behandlung von Infektionen mit Plasmodien. Mefloquin ist ein Methanolchinolin und wirkt analog zu Chinin gegen die erythrozytären Stadien von *P. falciparum*, *P. vivax* und *P. ovale*. Aufgrund der langen Halbwertszeit von etwa 20 Tagen kann Mefloquin zur Behandlung der Malaria als Einzeldosis verabreicht werden. Die mit der Halbwertszeit einhergehenden, lang anhaltenden subtherapeutischen Konzentrationen von Mefloquin könnten ein maßgeblicher Grund für Resistenzentwicklungen gegenüber dem Medikament sein (White et al. 2004).

Aufgrund der einfachen Handhabbarkeit und der geringen Kosten wird Mefloquin auch zur Chemoprophylaxe von Reisenden in Malariagebiete verwendet (Schlagenhauf et al. 2010). Im Rahmen der MiPPAD-Studie wird eine mögliche Verwendung von Mefloquin für staatlich organisierte vorbeugende Massenbehandlungen von Schwangeren gegen Malaria untersucht.

Nebenwirkungen

Aufgrund seiner zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen findet Mefloquin über die letzten Jahre weniger Anwendung. Zum größten Teil beschränken sich die Nebenwirkungen auf den neuro-psychiatrischen und gastrointestinalen Bereich (Jacquierioz et al. 2009). So gehören zu den häufigsten unerwünschten Folgen einer Mefloquin-Einnahme Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Alpträume, Schwindel, Benommenheit, Übelkeit und Durchfall. Seltener kommt es zu schwerwiegenden psychiatrischen Symptomen wie Angstzuständen, Depressionen, Halluzinationen und Psychosen (Freedman et al. 2008; Schlagenhauf et al. 1996, 2003; Meier et al. 2004).

Anwendung in der Schwangerschaft

Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt die Behandlung von Schwangeren im zweiten und dritten Trimenon, andere Institutionen wie das CDC empfehlen die Behandlung zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft. Studien, die Schwangere nach Mefloquineinnahme beobachteten, zeigten keine erhöhte Rate von fetalen Missbildungen und Aborten (Schlagenhauf et al. 2012; Gonzalez et al. 2014a).

Anwendung in dieser Studie

In dieser Studie wurde das Präparat Lariam® (Roche, Basel, Schweiz) in zwei verschiedenen Dosen verwendet. Studienteilnehmerinnen der MQfull-Gruppe bekamen pro IPTp eine Einzeldosis von 15 mg/kg Körpergewicht, Studienteilnehmerinnen der MQsplit-Gruppe jeweils eine Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

2.4 Methoden

Probengewinnung

Die Studienteilnehmerinnen gaben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Urinprobe als Mittelstrahlurin ab.

Semiquantitativer Nachweis von Hämaturie

Um mögliche Symptome einer urogenitalen Bilharziose zu erfassen wurden die Urinproben bei der Screening- bzw. Baseline-Untersuchung auch auf Hämaturie getestet. Hierzu wurde der Urin semiquantitativ mit einem Urinteststreifen (Combur, Roche Diagnostics, Schweiz) untersucht.

Parasitologische Analyse des Urins

Nach gründlicher Durchmischung wurden zehn Milliliter des Urins entnommen, durch einen Polyamidfilter mit einer Porengröße von 12 µm (Millipore, Billerica, USA) gefiltert und mit Trypanblau gefärbt. Anschließend wurde die komplette Filteroberfläche mikroskopisch nach Eiern von *S. haematobium* abgesucht. Aus den Auszählungen der beiden Urinproben an aufeinanderfolgenden Tagen wurde das arithmetische Mittel gebildet, das als Grundlage der statistischen Analyse diente. Die Stärke der Infektion wurde in Eiern pro zehn Milliliter Urin angegeben.

2.5 Statistische Analyse und Datenmanagement

Die Daten wurden auf speziell für diesen Zweck angefertigten Erhebungsbögen (siehe Anhang, Kapitel 8.2) gesammelt und anschließend in eine elektronische Datenbank im Excel 2010® Format übertragen. Um fehlerhafte Datenaufnahmen und –übertragungen zu vermeiden, wurden sowohl die Papierformulare, als auch die Datenbankeinträge einer Gegenprüfung durch einen jeweils anderen Investigator unterzogen. Die auf diese Weise erhobenen Daten wurden in das Statistikprogramm JMP 10® (SAS Institute, Schweiz)

übertragen, mit dessen Hilfe sowohl die deskriptive als auch die induktive Analyse durchgeführt wurden.

2.5.1 Screening

Aus zwei Urinproben, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vor der ersten Intervention abgegeben wurden, wurde für jede Probandin eine durchschnittliche Eierausscheidung zu Studienbeginn ermittelt. Der Median aller Probandinnen einer Studiengruppe diente jeweils als Baseline für die Wirksamkeitsanalyse. Jede Probandin, die mindestens ein Ei von *S. haematobium* in ihrem Urin aufwies, wurde als infiziert betrachtet. Aus dem Anteil der *S. haematobium*-positiven Studienteilnehmerinnen an der Gesamtheit aller gescreenten Frauen wurde die Infektionsprävalenz für beide Studienorte bestimmt.

2.5.2 Wirksamkeitsanalyse

Hauptzielparameter

Als Hauptzielparameter der Wirksamkeitsanalyse diente die Reduktion der medianen Eierausscheidung im Verlauf der zehn Wochen nach Baseline-Messung beziehungsweise nach zweimaliger Gabe des Studienmedikaments.

Mithilfe eines Wilcoxon-Rang-Tests wurde untersucht, ob in der jeweiligen Studiengruppe eine signifikante Reduktion der Eierausscheidung stattfand. Anschließend wurde für beide Gruppen die mediane Reduktion der Eierausscheidung (in Prozent des Ausgangswertes) berechnet und mithilfe eines t-Tests miteinander verglichen. Anhand dieser Daten konnte die Gültigkeit der ersten Hypothese überprüft werden.

Die mediane Reduktion der Eierausscheidung (ERR) wurde wie folgt definiert:

$$\text{ERR}(\%) = \frac{\text{mediane Eierausscheidung Baseline} - \text{mediane Eierausscheidung final}}{\text{mediane Eierausscheidung Baseline}} \times 100$$

Nebenzielparameter

Als Nebenzielparameter der Wirksamkeitsanalyse wurde die Heilungsrate am Ende der Studie ermittelt, wobei „geheilt“ als zwei *S. haematobium*-negative Urinproben zehn Wochen nach der Baseline-Messung definiert wurde und die Heilungsrate als Anteil der geheilten Frauen an der jeweiligen Studiengruppe. Die Heilungsrate der MQ-Gruppe wurde mittels exaktem Test nach Fisher mit der Heilungsrate der SP-Gruppe verglichen. Die zweite Hypothese der Studie war gültig, wenn in der MQ-Gruppe zum finalen Messzeitpunkt eine Heilungsrate von 80% erreicht wurde.

Desweiteren wurde in jeder Gruppe der Anteil der Probandinnen bestimmt, der nach sechs bzw. zehn Wochen im Vergleich zur Baseline-Messung eine Reduktion der Eierausscheidung von 50% respektive 80% erreichte. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurden die Werte auf signifikante Unterschiede getestet.

Ein Rückgang der Hämaturie wurde ebenfalls untersucht und als Nebenzielparameter definiert. Ein semiquantitativer Test auf Hämaturie wurde bei der letzten Visite durchgeführt und das Ergebnis zwischen den beiden Studienarmen verglichen.

Studienpopulationen

Für die statistische Analyse der Haupt- und Nebenzielparameter wurden zwei Studienkollektive definiert:

1. Die **Per-Protocol-Population** enthält diejenigen Studienteilnehmerinnen, die randomisiert wurden, ihre Behandlung befolgt haben und von denen es Daten (Hauptzielparameter) zu mindestens zwei Zeitpunkten (inklusive Baseline und sechs Wochen nach der zweiten Intervention) gibt.
2. Die **Intention-to-treat-Population** enthält alle Studienteilnehmerinnen, die an der Randomisierung teilgenommen haben und in eine der beiden Studiengruppen (MQ, SP) alloziert wurden.

Die Ergebnisse der PP- und ITT-Population wurden jeweils einzeln zur Auswertung der Haupt- und Nebenzielparameter herangezogen und werden im Ergebnisteil dieser Arbeit separat dargestellt.

Bei allen statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha=0,05$ festgesetzt.

2.6 Ethische Aspekte

Die Studie „Activity of Mefloquine Against Urinary Schistosomiasis“ (NCT01132248) wurde vom institutionellen Ethik-Komitee des CERMEL geprüft und bewilligt. Sie war konform mit der Deklaration von Helsinki (Weltärztebund 2013) und den aktuellsten GCP- und GCLP-Richtlinien.

Im Falle von Komplikationen der Schistosomiasis, wie beispielsweise schwerer Anämie oder granulomatöser urogenitaler Ulzerationen, war eine umgehende Behandlung mit Praziquantel vorgesehen. Die Studienteilnehmerinnen wurden über die Symptome möglicher Komplikationen informiert und ausdrücklich dazu aufgefordert, sich im Falle entsprechender klinischer Zeichen umgehend an das Studienpersonal zu wenden. Ein Studienauto stand zur Verfügung, um Studienteilnehmerinnen im Notfall ins Krankenhaus transportieren zu können.

Besonderer Wert wurde darauf gelegt, dass die Studienteilnehmerinnen über sämtliche Aspekte der Studie (Methoden, Ziele, Risiken, Vorteile) aufgeklärt wurden, bevor sie die Einverständniserklärung unterschrieben. Durch gezieltes Abfragen der Probandinnen und die Aufforderung, am Ende des Aufklärungsgesprächs das Gehörte zu paraphrasieren, wurde eine informierte Einwilligung sichergestellt. Falls die Probandin die notwendigen Informationen nicht oder nur unzureichend wiedergeben konnte, wurde das Aufklärungsgespräch – unter Umständen mit Hilfe eines Übersetzers für die jeweilige lokale Sprache – so lange weitergeführt, bis feststand, dass sämtliche Inhalte und ihre Tragweite von der Studienteilnehmerin verstanden wurden. Außerdem wurde darüber informiert, dass die Studienteilnehmerinnen jederzeit

und ohne die Angabe von Gründen ihre Teilnahme an der Studie widerrufen konnten, ohne den Anspruch auf Routineuntersuchungen und -behandlungen zu verlieren oder sonstige Nachteile befürchten zu müssen.

Die Untersuchungen fanden in einem Rahmen statt, der die Privatsphäre der Studienteilnehmerinnen respektierte; die Untersuchungsergebnisse wurden streng vertraulich behandelt und nur an die untersuchte Probandin weitergegeben.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Probandinnen durch die Teilnahme keinem Risiko ausgesetzt waren, das über das der MiPPAD-Studie hinausging. Es wurde keine zusätzliche Intervention durchgeführt und die einzige über das MiPPAD-Studienprotokoll hinausgehende Entnahme von Probenmaterial war das Erheben einer Urinprobe.

3 ERGEBNISSE

Studienablauf

Das Flussdiagramm (Abbildung 6) gibt einen Überblick über den Studienablauf und orientiert sich hierbei an den CONSORT-Richtlinien für randomisierte Studien.

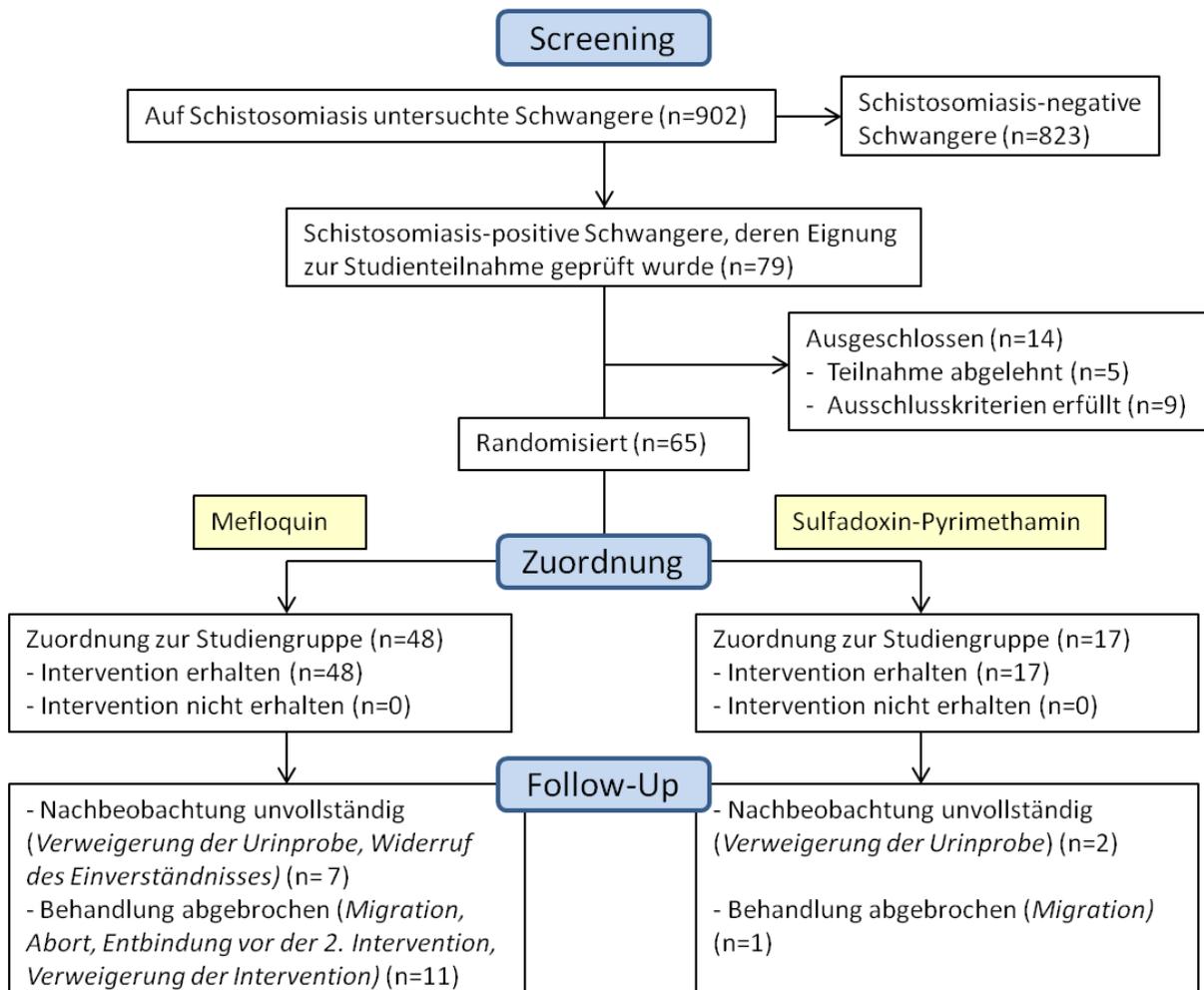


Abb. 6: Flussdiagramm zum Studienablauf (in Anlehnung an Basra et al. 2012)

3.1 Screening und Randomisierung

Insgesamt wurden zwischen September 2009 und Dezember 2011 an beiden Studienorten 902 schwangere Frauen auf urogenitale Schistosomiasis

gescreent. Bei 79 Patientinnen (9%) konnten Eier von *S. haematobium* im Urin gefunden werden. In Lambaréné waren unter den schwangeren Frauen mit 12,6% anteilig fast doppelt so viele Schistosomiasis-Patientinnen wie in der Vergleichsgruppe in Fougamou.

Tabelle 2 und 3 geben einen Überblick über die Screeningergebnisse für *S. haematobium* und Hämaturie an den Studienorten Lambaréné, Fougamou und der gesamten Screeningpopulation.

Tab. 2: Screening-Ergebnisse, *S. haematobium*-Eier im Urin und Rekrutierung

	Lambaréné	Fougamou	Total
Gescreent	310	592	902
Negativ	271 (87,4%)	552 (93,2%)	823 (91,2%)
Positiv	39 (12,6%)	40 (6,8%)	79 (8,8%)
Rekrutiert	37	28	65

Tab. 3: Screening-Ergebnisse, Hämaturie

	Lambaréné	Fougamou	Total
Gescreent	227	592	819
Negativ	174 (76,7%)	477 (80,6%)	651 (79,5%)
Positiv	53 (23,3%)	115 (19,4%)	168 (20,5%)

Die 79 positiv auf *S. haematobium* getesteten Patientinnen bildeten nun das Kollektiv der potenziellen Studienteilnehmerinnen, deren Eignung zur Studienteilnahme anhand des in Kapitel 2.2.5 beschriebenen Katalogs von Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurde.

Neun der 79 Patientinnen wiesen Ausschlusskriterien auf oder konnten nicht alle geforderten Einschlusskriterien erfüllen und wurden somit vom weiteren Verlauf ausgeschlossen. Von den verbleibenden 70 für die Studienteilnahme geeigneten Patientinnen entschieden sich 65 Frauen nach einer ausführlichen Aufklärung für die Teilnahme an der Studie und bestätigten dies mit einer unterschriebenen Einverständniserklärung, die sie jederzeit widerrufen konnten.

Die Studienteilnehmerinnen wurden anschließend zufällig einer der beiden Studiengruppen zugeteilt; 48 Frauen wurden der Mefloquin-Gruppe zugewiesen und 17 der Sulfadoxin-Pyrimethamin-Gruppe. Abbildung 7 zeigt den zeitlichen Verlauf der Randomisierung von Studienteilnehmerinnen.

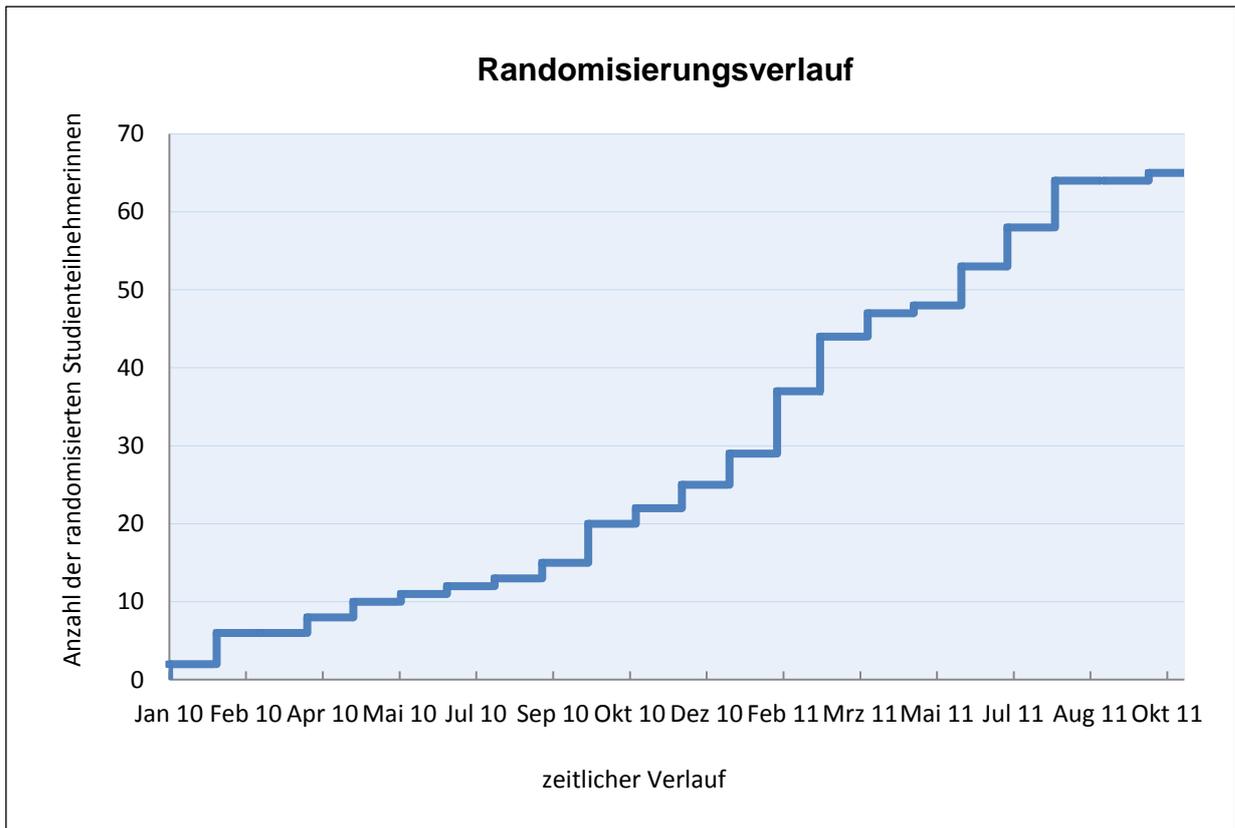


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Randomisierung der Probandinnen

3.2 Einhaltung des Studienprotokolls

3.2.1 Generelle Abweichungen vom Protokoll

Entgegen dem Studienprotokoll wurde zur Verbesserung der Adhärenz der Probandinnen auf eine dreifache Urinprobe pro Messzeitpunkt verzichtet; stattdessen wurden zwei Urinabgaben und –analysen mit der Bildung eines Mittelwertes pro Messzeitpunkt durchgeführt.

3.2.2 Fehlende Daten

Die Daten von 21 Studienteilnehmerinnen konnten aufgrund fehlender Urinproben zum finalen Messzeitpunkt nicht komplett ausgewertet werden. Dem Fehlen der Urinproben lagen die unterschiedlichsten Sachverhalte zugrunde. Studienteilnehmerinnen widerriefen ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, weigerten sich, die Urinproben abzugeben oder kamen zu den vereinbarten Terminen nicht ins Krankenhaus und wurden auch zu Hause nicht aufgefunden. Desweiteren emigrierten Frauen aus dem Studiengebiet, gebaren ihr Kind vor der zweiten Intervention oder erlitten frühe Fehlgeburten.

In Tabelle 4 sind die Probandinnen mit den jeweiligen Gründen der Nicht-Komplettierung der Messungen dokumentiert.

Tab. 4: Studienteilnehmerinnen mit fehlenden Daten zum finalen Messzeitpunkt

Id.-Nummer	Intervention	Grund des Fehlens der Urinproben
2092	MQ	Entbindung vor 2. Intervention
2117	MQ	2. Intervention und weitere Urinproben verweigert
2256	MQ	Emigration aus Studiengebiet
2308	MQ	Spontanabort 2 Wochen nach 1. Intervention
2370	MQ	Nicht anwesend zur Abgabe der 2. und 3. Urinproben
2501	MQ	Widerruf der Einverständniserklärung
2508	MQ	2. Intervention und weitere Urinproben verweigert
2519	MQ	Widerruf der Einverständniserklärung
2566	MQ	Widerruf der Einverständniserklärung
2577	MQ	Nicht anwesend zur finalen Messung
2644	MQ	Entbindung vor der 2. Intervention
2660	MQ	Nicht anwesend zur finalen Messung
2709	MQ	2. Intervention und weitere Urinproben verweigert
2711	MQ	Bei 2. Intervention auf SP gewechselt und weitere Urinproben verweigert
2731	MQ	Aufgrund eines Versäumnisses des Studienpersonals wurde die letzte Urinprobe nicht abgegeben
2839	MQ	Urinproben verweigert
2859	MQ	Versäumte Termin zur finalen Messung und war zu

		Hause nicht aufzufinden
3167	MQ	Widerruf der Einverständniserklärung
2326	SP	Emigration aus dem Studiengebiet
2837	SP	Versäumte die abschließende Urinuntersuchung und konnte nicht ausfindig gemacht werden
3148	SP	Versäumte die abschließende Urinuntersuchung und konnte nicht ausfindig gemacht werden

3.2.3 Ausschluss weiterer Studienteilnehmerinnen aus der PP-Population

Die PP-Population besteht aus Studienteilnehmerinnen, die strikt nach Protokoll behandelt wurden. Die oben aufgeführten 21 Studienabbrecherinnen wurden somit aus der PP-Population ausgeschlossen. Bei sechs weiteren Studienteilnehmerinnen aus der ITT-Population gab es Protokollverstöße bezüglich der Einnahme der Studienmedikamente. Diese sechs Teilnehmerinnen wurden ebenfalls von der Analyse der PP-Population ausgeschlossen, die genauen Exklusionsgründe finden sich in Tabelle 5.

Tab. 5: Ausschluss weiterer Studienteilnehmerinnen von der PP-Analyse

Id.-Nummer	Intervention	Ausschlussgrund
2211	MQ	Unsicherheit über korrekte Einnahme der 2. Intervention
2330	MQ	1. Dosis und Ersatzdosis der 1. Intervention erbrochen
2724	MQ	1. Intervention nur zur Hälfte erhalten, 2. Intervention nicht erhalten
2750	MQ	Wegen Unverträglichkeit von MQ zu SP gewechselt
2217	SP	Unsicherheit über korrekte Einnahme der 2. Intervention
2661	SP	Vor 2. Intervention entbunden

3.3 Wirksamkeit

3.3.1 Basisdaten

3.3.1.1 Demografische Basisdaten

Tabelle 6 und 7 zeigen eine Übersicht über die erhobenen Basisdaten bei Studieneinschluss der Teilnehmerinnen.

Tab. 6: Demografische Basisdaten der ITT-Population

Parameter	SP	MQ
N	17	48
Alter (Jahre) ^a	21 (19-25)	21 (19-25)
Gewicht (kg) ^a	56 (53-66)	56 (50-67)
Größe (cm) ^a	160 (156-164)	156 (153-162)
Schwangerschaftswoche ^a	21 (19-25)	20 (17-23)
Hämoglobin (g/dl) ^a	9.5 (8.4-11.0)	10.0 (8.9-11.1)
Alphabetisierung	15 (88%)	38 (81%)
MUAC ^b (cm) ^a	24 (21-25)	23 (19-25)
Parität		
Nulliparae	9 (53%)	23 (49%)
Primiparae	2 (12%)	9 (19%)
Multiparae	6 (35%)	15 (32%)

^a Median (IQR); ^b Mid-Upper Arm Circumference

Tab. 7: Demografische Basisdaten der PP-Population

Parameter	SP	MQ
N	12	26
Alter (Jahre) ^a	22 (19-24)	21 (18-25)
Gewicht (kg) ^a	58 (50-66)	58 (47-67)
Größe (cm) ^a	160 (151-164)	157 (153-160)
Schwangerschaftswoche ^a	22 (18-25)	19 (18-23)
Hämoglobin (g/dl) ^a	9.5 (8.3-10.7)	10.1 (9.2-11.5)
Alphabetisierung	11 (92%)	22 (85%)
MUAC ^b (cm) ^a	23 (20-26)	22 (20-25)

Parität		
- Nulliparae	6 (50%)	14 (54%)
- Primiparae	2 (17%)	6 (23%)
- Multiparae	4 (33%)	6 (23%)

^a Median (IQR); ^b Mid-Upper Arm Circumference

Weder in der ITT- noch in der PP-Population gab es in den wichtigsten demografischen Basisdaten relevante Unterschiede zwischen der MQ- und der SP-Gruppe.

3.3.1.2 Zielparameter – Basisdaten

Zur Analyse der Zielparameter Eierausscheidung und Hämaturie wurde vor der ersten Intervention eine Baseline-Messung durchgeführt.

Diese ergab in der ITT-Population eine mediane Eierausscheidung von 26 Eiern/10 ml für die SP-Gruppe und 18 Eiern/10 ml für die MQ-Gruppe. Die Probandinnen, die der PP-Population angehörten, wiesen in der SP-Gruppe zu Beginn der Studie eine mediane Eierausscheidung von 25 Eiern/10 ml auf, in der MQ-Gruppe waren es 27 Eier/10 ml. Sowohl in der ITT-Population, als auch in der PP-Population wurde bei Teilnehmerinnen beider Interventionsarme eine durchschnittliche Hämaturie von 3 auf einer semiquantitativen Skala von 0 bis 4 gemessen.

Tabelle 8 und 9 stellen die Ergebnisse der Baseline-Messung für beide Populationen dar.

Tab. 8: Basisdaten der Zielparameter der ITT-Population, Median (IQR)

Parameter	SP	MQ
N	17	48
Eierausscheidung in Eiern/10 ml	26 (15-199)	18 (4-177)
Hämaturie ^a	3 (2-4)	3 (2-4)

^a Semiquantitative Skala von 0-4

Tab. 9: Basisdaten der Zielparameter der PP-Population, Median (IQR)

Parameter	SP	MQ
N	12	26
Eierausscheidung in Eiern/10 ml	25 (15-220)	27 (4-124)
Hämaturie ^a	3 (2-4)	3 (2-4)

^a Semiquantitative Skala von 0-4

3.3.2 Analyse der Wirksamkeitsparameter

3.3.2.1 Übersicht über Ergebnisse der ITT-Population

Die folgenden Tabellen zeigen eine Übersicht der Ergebnisse der ITT-Population. In den nächsten Abschnitten werden die einzelnen Parameter gesondert und detaillierter dargestellt.

Tab. 10: Übersicht der Ergebnisse nach 4 Wochen, ITT-Population

Parameter	MQ	SP
N	24	13
Eierausscheidung in Eiern/10 ml ^a	7 (1-34)	33 (15-181)
Reduktion der Eierausscheidung ^a	80% (-20 – 99)	-22% (-85 – 28)
Heilungsrate	4 (17%)	0 (0%)
Hämaturie ^{ab}	3 (1-4)	3 (2-4)

^a Median (IQR); ^b Semiquantitative Skala von 0-4

Tab. 11: Übersicht der Ergebnisse nach 10 Wochen, ITT-Population

Parameter	MQ	SP	p-Wert
N	30	14	
Eierausscheidung in Eiern/10 ml ^a	2 (0-10)	62 (5-174)	
Reduktion der Eierausscheidung ^a	98% (70-100)	-20% (-186 - 75)	
Hämaturie ^b	2 (0-3)	4 (3-4)	
50% Reduktion ^c	24 (80% [63-90])	5 (36% [16-61])	0.004 ^d
80% Reduktion ^c	21 (70% [52-83])	2 (14% [4-40])	0.0004 ^d
Heilungsrate ^c	14 (47% [36-70])	1 (7% [1-31])	0.01 ^e

^a Median (IQR); ^b Semiquantitative Skala von 0-4; ^c N (%[IQR]); ^d χ^2 -Test; ^e Exakter Test n. Fisher

3.3.2.2 ITT-Analyse des Hauptzielparameters

Verlauf der medianen Eierausscheidung

Tab. 12: Verlauf der medianen Eierausscheidung, ITT-Population, Eier/10 ml (IQR)

Studiengruppe	Baseline	4 Wochen	10 Wochen
MQ	18 (4-177)	7 (1-34)	2 (0-10)
SP	26 (15-199)	33 (15-181)	62 (5-174)

Vier Wochen nach der Baseline-Messung wurde in der MQ-Gruppe eine mediane Eierausscheidung von 7 Eiern/10 ml und in der SP-Gruppe eine Ausscheidung von 33 Eiern/10 ml ermittelt. Zehn Wochen nach der Baseline-Messung hat sich die mediane Eierausscheidung in der MQ-Gruppe von 18 Eiern/10 ml auf 2 Eier/10 ml deutlich reduziert, während sie in der Vergleichsgruppe von 26 Eiern/10 ml auf 62 Eier/10 ml stieg.

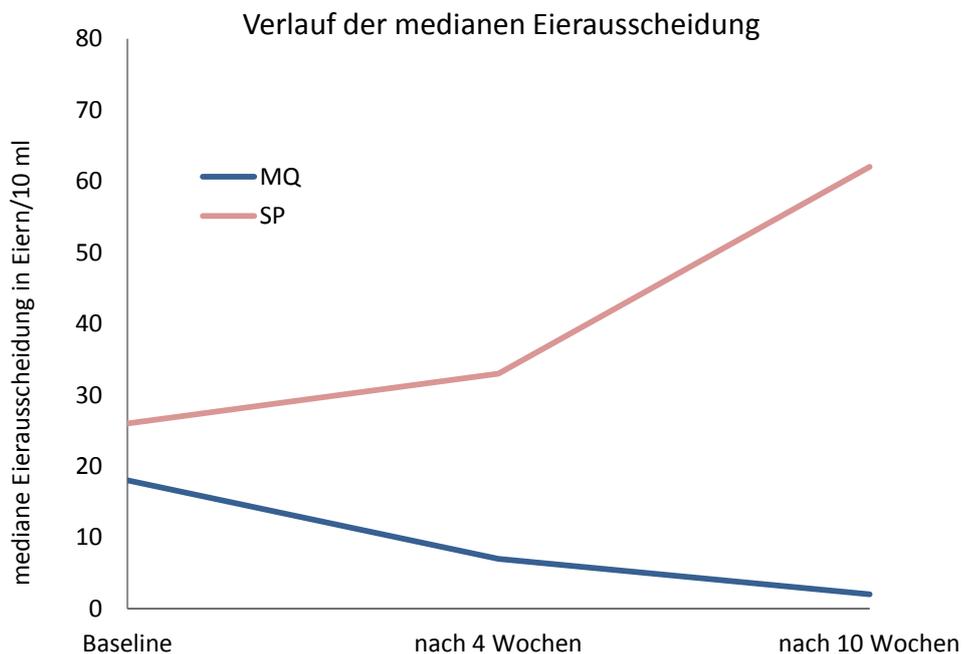


Abb. 8: Verlauf der medianen Eierausscheidung, ITT-Population

In der statistischen Analyse zeigte sich in der MQ-Gruppe eine signifikante Reduktion der Eierausscheidung von Baseline zur letzten Messung ($p=0,005$;

Wilcoxon-Rang-Test), wohingegen sich in der SP-Gruppe weder ein signifikanter Anstieg noch eine Reduktion der Eierausscheidung fand.

Abbildung 9 zeigt sowohl die interindividuellen Unterschiede im Verlauf der Eierausscheidung, als auch die tendenziellen Differenzen zwischen den beiden Studiengruppen.

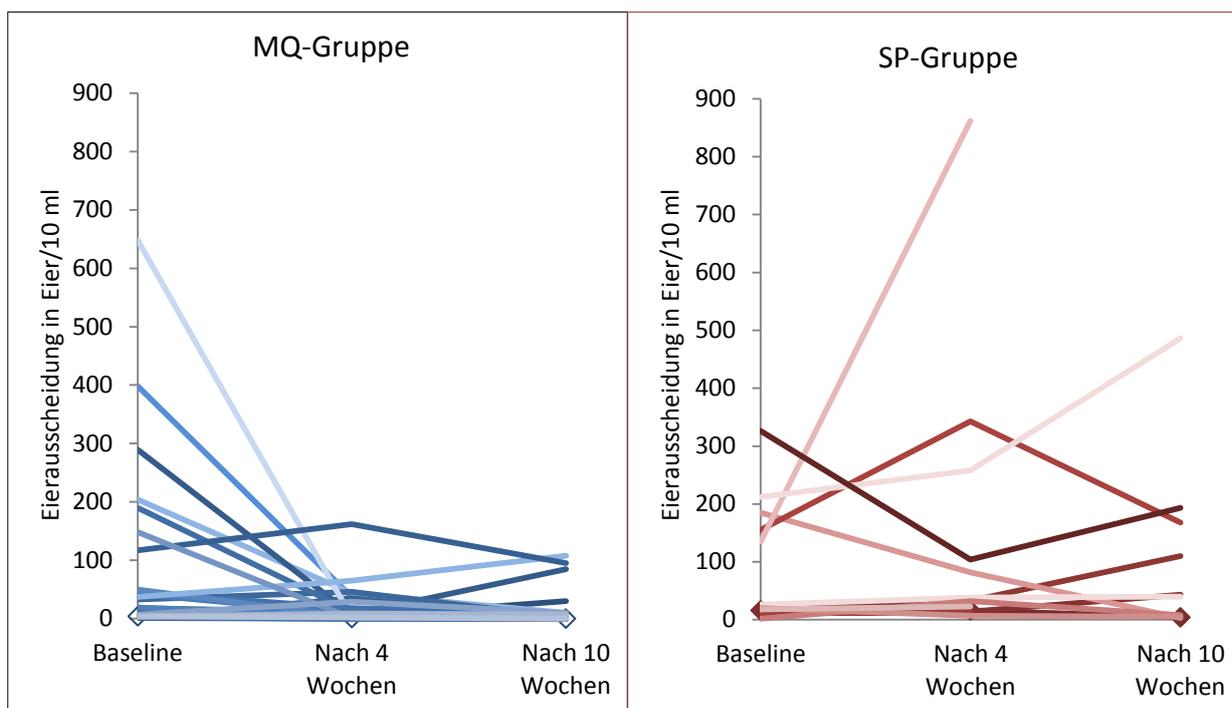


Abb. 9: Individueller Verlauf der Eierausscheidung, Spaghetti plots

Mediane Reduktion der Eierausscheidung

Die mediane Reduktion der Eierausscheidung (ERR) betrug 4 Wochen nach der ersten Gabe Mefloquin bereits 80% und steigerte sich nach der zweiten Dosis auf 98% zum Ende der Studie. Die SP-Gruppe wies zum Messzeitpunkt nach vier Wochen eine negative Reduktion, sprich eine Zunahme der Eierausscheidung um 22% auf um letztendlich einen Wert von -20% zu erreichen.

Ein t-Test zeigte eine signifikant höhere Reduktion der Eierausscheidung in der MQ-Gruppe als in der SP-Gruppe ($p=0,01$). Angesichts einer medianen ERR von 98% unter MQ-IPTp, verglichen mit der SP-Gruppe, in der im Median keine Reduktion der Eierausscheidung stattfand, kann die erste Hypothese dieser

Arbeit bestätigt werden, wonach MQ zu einer mindestens 50%-igen ERR verglichen mit SP führt.

Tab. 13: Mediane Reduktion der Eierausscheidung (ERR), in Prozent (IQR)

Studiengruppe	Baseline	4 Wochen	10 Wochen
MQ	0	80 (-20 – 99)	98 (70-100)
SP	0	-22 (-85 – 28)	-20 (-186 – 75)

3.3.2.3 Analyse der Nebenzielparameter

Heilungsrate

Tab. 14: Heilungsraten nach 4 bzw. 10 Wochen, ITT-Population, N (%[IQR])

Studiengruppe	Baseline	4 Wochen	10 Wochen
MQ	0	4 (17%)	14 (47% [36-70])
SP	0	0 (0%)	1 (7% [1-31])

Vier und zehn Wochen nach der ersten Gabe des Studienmedikaments wurde die Heilungsrate evaluiert, wobei Heilung als zwei *S. haematobium*-negative Urinproben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert war und die Heilungsrate als der Anteil der geheilten Frauen an der jeweiligen Studiengruppe.

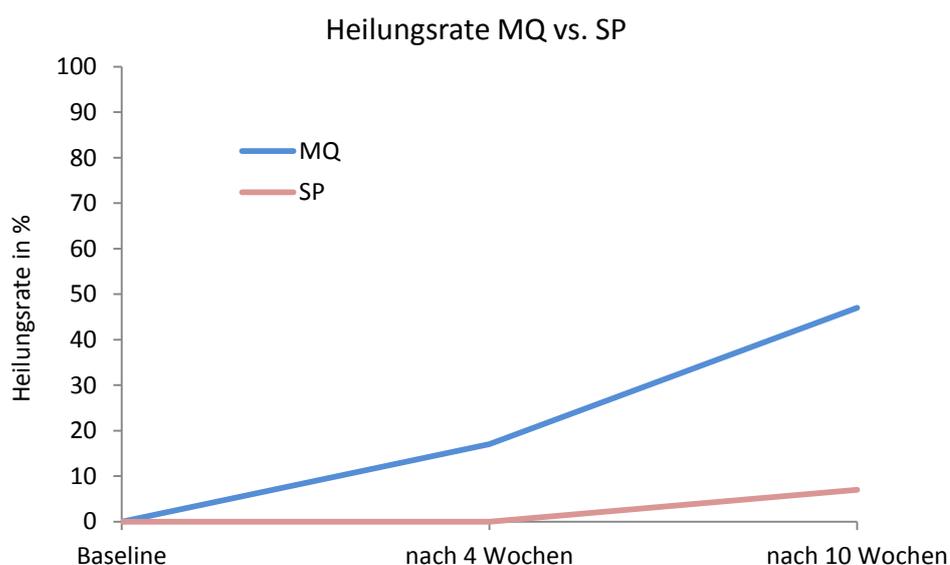


Abb. 10: Heilungsraten nach 4 und 10 Wochen, ITT-Population

Bereits nach vier Wochen wiesen vier Studienteilnehmerinnen der MQ-Gruppe (17%) keine Schistosomen-Eier mehr in ihrem Urin auf, während in der SP-Gruppe weiterhin alle Probandinnen *S. haematobium*-positiv waren. Zum finalen Messzeitpunkt zehn Wochen nach Studienbeginn steigerte sich die Heilungsrate in der MQ-Gruppe auf 47% (14 Studienteilnehmerinnen); in der SP-Gruppe war am Ende der Studie lediglich eine Probandin *S. haematobium*-negativ.

Der Exakte Test nach Fisher zeigte für den Messzeitpunkt nach 10 Wochen eine signifikant höhere Heilungsrate in der MQ-Gruppe verglichen mit der SP-Gruppe ($p=0,01$). Mit 47% liegt die Heilungsrate jedoch unter 80% und erfüllt somit nicht die Bedingungen der zweiten Hypothese dieser Arbeit.

Im Zuge einer Analyse von Best- beziehungsweise Worst-Case-Szenarien wurde untersucht, welchen Einfluss fehlende Daten auf die Heilungsrate im günstigsten und ungünstigsten Fall gehabt hätten. Im Best-Case-Szenario wurde davon ausgegangen, dass alle Studienteilnehmerinnen, deren Urinproben zum Zeitpunkt nach vier bzw. zehn Wochen fehlten, *S. haematobium*-negativ gewesen wären. Im Worst-Case-Szenario wurden die fehlenden Proben zur Gruppe der nicht-geheilten Probandinnen gerechnet. Im günstigsten Fall wäre so eine finale Heilungsrate von 67% in der MQ-Gruppe und 29% in der SP-Gruppe erreicht worden, im ungünstigsten Fall 29% in der MQ-Gruppe und 6% in der SP-Gruppe.

Tab. 15: Best-/Worst-Case-Szenarien der Heilungsrate nach 10 Wochen, % (IQR)

Studiengruppe	Worst-Case-Heilungsrate	Best-Case-Heilungsrate
MQ	29% (18-43)	67% (53-78)
SP	6% (1-27)	29% (10-47)

50%- und 80%-Reduktion der Eierausscheidung

Um die Reduktion der Eierausscheidung anschaulicher zu quantifizieren, wurde untersucht, bei wie vielen Studienteilnehmerinnen es im Verlauf der Studie zu einer Reduktion der Eierausscheidung um mindestens 50% beziehungsweise

mindestens 80% kam. In der MQ-Gruppe erreichten 80% der Probandinnen nach zehn Wochen eine Reduktion der Eierausscheidung um die Hälfte, 70% der Frauen sogar eine Reduktion von 80% oder mehr. In der SP-Gruppe zeigte gut ein Drittel der Studienteilnehmerinnen eine Reduktion der Eierausscheidung um mindestens 50% während 14% der Frauen eine Reduktion von über 80% aufwiesen. Der Chi-Quadrat-Test zeigte für die MQ-Gruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine Reduktion der Eierausscheidung um 50% ($p=0,004$) bzw. 80% ($p=0,0004$) zu erreichen, als für die SP-Gruppe.

Tab. 16: 50%/80%-Reduktion der Eierausscheidung nach 10 Wochen, N (% [IQR])

Studiengruppe	50%-Reduktion	80%-Reduktion
MQ	24 (80% [63-90])	21 (70% [52-83])
SP	5 (36% [16-61])	2 (14% [4-40])

Hämaturie

Als krankheitsassoziiertes Symptom wurde in jeder abgegebenen Urinprobe die Hämaturie auf einer semiquantitativen Skala von 0-4 bestimmt. In der MQ-Gruppe nahm die durchschnittliche Hämaturie nach 10 Wochen von anfänglich 3 auf 2 ab, in der SP-Gruppe stieg die durchschnittliche Hämaturie im gleichen Zeitraum von 3 auf 4. Tabelle 17 zeigt den Verlauf der Hämaturie von Beginn bis Ende der Studie.

Tab. 17: Hämaturie, ITT-Population, semiquantitative Skala von 0-4 (IQR)

Studiengruppe	Baseline	4 Wochen	10 Wochen
MQ	3 (2-4)	3 (1-4)	2 (0-3)
SP	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (3-4)

3.3.2.4 Übersicht über Ergebnisse der PP-Population

Die folgenden Tabellen zeigen eine Übersicht der Ergebnisse der PP-Population. In den nächsten Abschnitten werden die einzelnen Parameter gesondert und detaillierter dargestellt.

Tab. 18: Übersicht der Ergebnisse nach 4 Wochen, PP-Population

Parameter	MQ	SP
N	21	9
Eierausscheidung in Eiern/10 ml ^a	7 (2-24)	33 (15-181)
Reduktion der Eierausscheidung ^a	81% (0 – 99)	-22% (-85 – 32)
Heilungsrate	3 (14%)	0 (0%)
Hämaturie ^{ab}	2 (1-4)	3 (2-4)

^a Median (IQR); ^b Semiquantitative Skala von 0-4

Tab. 19: Übersicht der Ergebnisse nach 10 Wochen, PP-Population

Parameter	MQ	SP	p-Wert
N	26	12	
Eierausscheidung in Eiern/10 ml ^a	1 (0-8)	62 (6-186)	
Reduktion der Eierausscheidung ^a	99% (70-100)	-20% (-188 - 72)	
Hämaturie ^b	1 (0-3)	3 (3-4)	
50% Reduktion ^c	21 (81% [62-91])	4 (33% [14-61])	0.004 ^d
80% Reduktion ^c	18 (69% [50-83])	1 (8% [1-35])	0.001 ^e
Heilungsrate ^c	13 (50% [32-70])	1 (8% [1-35])	0.03 ^e

^a Median (IQR); ^b Semiquantitative Skala von 0-4; ^c N (%[IQR]); ^d χ^2 -Test; ^e Exakter Test n. Fisher

3.3.2.5 PP-Analyse des Hauptzielparameters

Verlauf der medianen Eierausscheidung

Tab. 20: Verlauf der medianen Eierausscheidung, PP-Population, Eier/10 ml (IQR)

Studiengruppe	Baseline	4 Wochen	10 Wochen
MQ	27 (4-124)	7 (2-24)	1 (0-8)
SP	25 (15-220)	33 (15-181)	62 (6-186)

Vier Wochen nach der Baseline-Messung wurde in der MQ-Gruppe eine mediane Eierausscheidung von 7 Eiern/10 ml und in der SP-Gruppe eine Ausscheidung von 33 Eiern/10 ml ermittelt. Zehn Wochen nach der Baseline-Messung hat sich die mediane Eierausscheidung in der MQ-Gruppe von 27 Eiern/10 ml auf 1 Ei/10 ml deutlich reduziert, während sie in der Vergleichsgruppe sogar von 25 Eiern/10 ml auf 62 Eier/10 ml stieg.

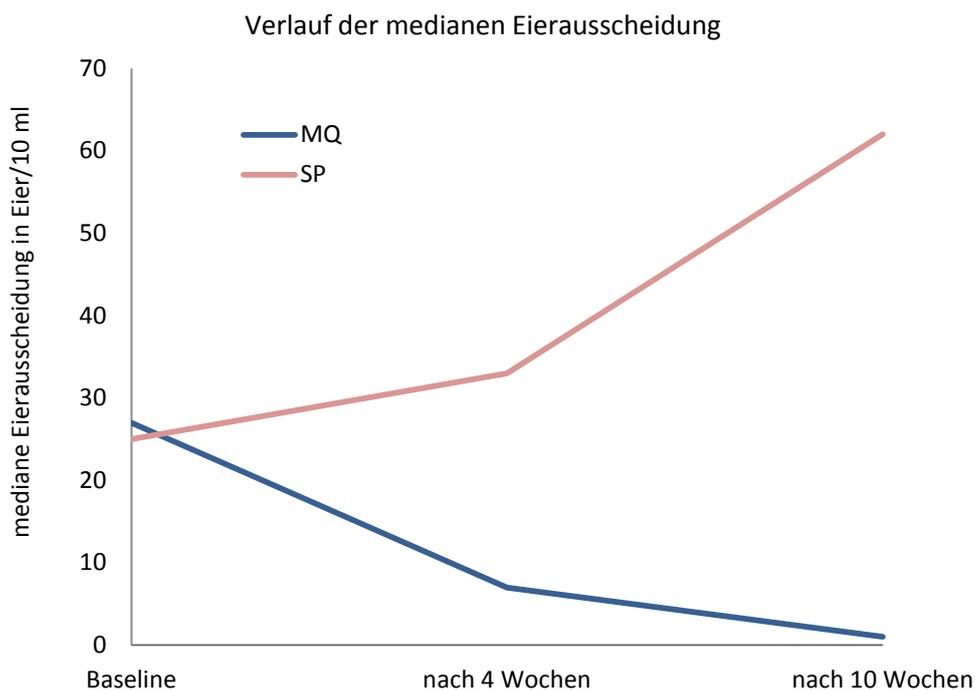


Abb. 11: Verlauf der medianen Eierausscheidung, PP-Population

In der statistischen Analyse zeigte sich in der MQ-Gruppe eine signifikante Reduktion der Eierausscheidung von Baseline zur letzten Messung ($p=0,008$; Wilcoxon-Rang-Test), wohingegen sich in der SP-Gruppe weder ein signifikanter Anstieg noch eine Reduktion der Eierausscheidung fand.

Abbildung 12 zeigt sowohl die interindividuellen Unterschiede im Verlauf der Eierausscheidung, als auch die tendenziellen Differenzen zwischen den beiden Studiengruppen.

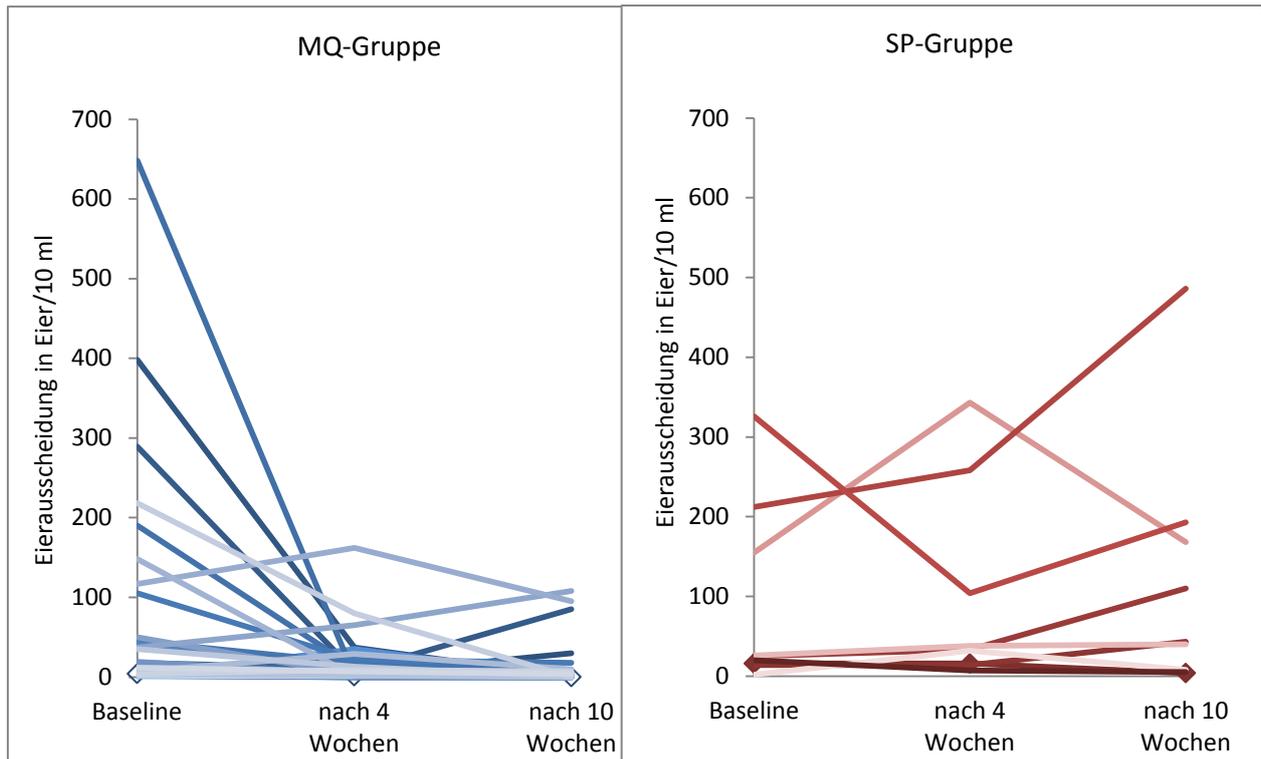


Abb. 12: Individueller Verlauf der Eierausscheidung, Spaghetti Plots

Mediane Reduktion der Eierausscheidung

Die mediane Reduktion der Eierausscheidung (ERR) betrug 4 Wochen nach der ersten Gabe Mefloquin bereits 81% und steigerte sich nach der zweiten Dosis auf 99% zum Ende der Studie. Die SP-Gruppe wies zum Messzeitpunkt nach vier Wochen eine negative Reduktion, sprich eine Zunahme der Eierausscheidung um 22% auf, um einen finalen Wert von -20% zu erreichen.

Ein t-Test zeigte eine signifikant höhere Reduktion der Eierausscheidung in der MQ-Gruppe als in der SP-Gruppe ($p=0,01$). Angesichts einer medianen ERR von 99% unter MQ, verglichen mit der SP-Gruppe, in der im Median keine Reduktion der Eierausscheidung stattfand, kann die erste Hypothese dieser Arbeit bestätigt werden, wonach MQ zu einer mindestens 50-prozentigen ERR verglichen mit SP führt.

Tab. 21: Mediane Reduktion der Eierausscheidung (ERR) in Prozent (IQR)

Studiengruppe	Baseline	4 Wochen	10 Wochen
MQ	0	81 (0 – 99)	99 (70-100)
SP	0	-22 (-85 – 32)	-20 (-188 – 72)

3.3.2.6 Analyse der Nebenzielparameter

Heilungsrate

Tab. 22: Heilungsraten nach 4 bzw 10 Wochen, PP-Population, N (%[IQR])

Studiengruppe	Baseline	4 Wochen	10 Wochen
MQ	0	3 (14%)	13 (50% [32-70])
SP	0	0 (0%)	1 (8% [1-35])

Vier und zehn Wochen nach der ersten Gabe des Studienmedikaments wurde die Heilungsrate evaluiert, wobei Heilung als zwei *S. haematobium*-negative Urinproben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert war und die Heilungsrate als der Anteil der geheilten Frauen an der jeweiligen Studiengruppe.

Bereits nach vier Wochen wiesen drei Studienteilnehmerinnen der MQ-Gruppe (14%) keine Schistosomen-Eier mehr in ihrem Urin auf, während in der SP-Gruppe weiterhin alle Probandinnen *S. haematobium*-positiv waren. Zum finalen Messzeitpunkt zehn Wochen nach Studienbeginn steigerte sich die Heilungsrate in der MQ-Gruppe auf 50% (13 Studienteilnehmerinnen); in der SP-Gruppe war am Ende der Studie lediglich eine Probandin *S. haematobium*-negativ.

Der Exakte Test nach Fisher zeigte für den Messzeitpunkt nach zehn Wochen eine signifikant höhere Heilungsrate in der MQ-Gruppe verglichen mit der SP-Gruppe ($p=0,03$). Mit 50% liegt die Heilungsrate jedoch unter 80% und erfüllt somit nicht die Bedingungen der zweiten Hypothese dieser Studie.

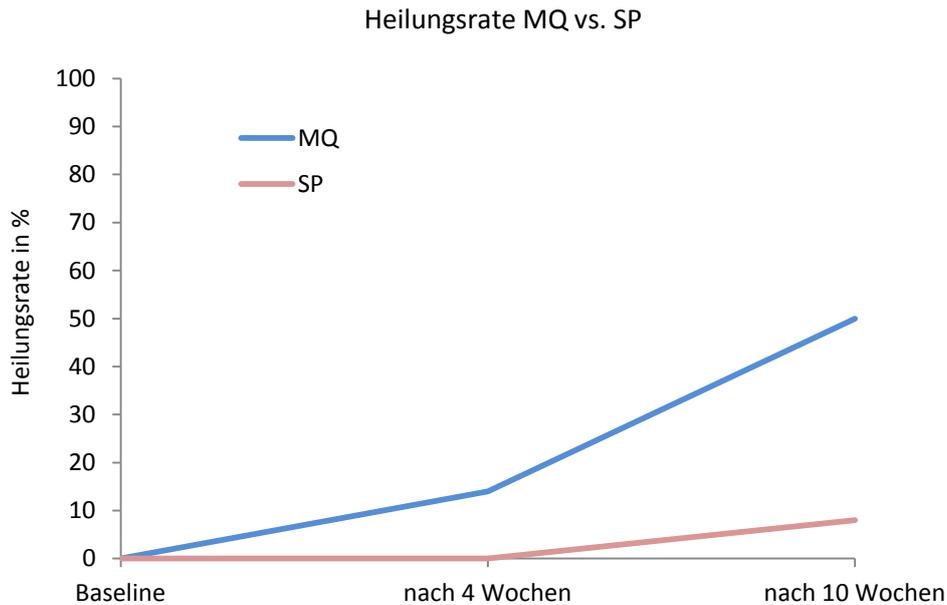


Abb. 13: Heilungsraten nach 4 und 10 Wochen, PP-Population

50%- und 80%-Reduktion der Eierausscheidung

Um die Reduktion der Eierausscheidung anschaulicher zu quantifizieren, wurde untersucht, bei wie vielen Studienteilnehmerinnen es im Verlauf der Studie zu einer Reduktion der Eierausscheidung um mindestens 50% beziehungsweise mindestens 80% kam. In der MQ-Gruppe erreichten 81% der Probandinnen nach zehn Wochen eine Reduktion der Eierausscheidung um die Hälfte, 69% der Frauen sogar eine Reduktion von 80% oder mehr. In der SP-Gruppe zeigte ein Drittel der Studienteilnehmerinnen eine Reduktion der Eierausscheidung um mindestens 50% während nur 8% der Frauen eine Reduktion von über 80% aufwiesen. Der Chi-Quadrat-Test zeigte für die MQ-Gruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine Reduktion der Eierausscheidung um 50% ($p=0,004$) bzw. 80% ($p=0,001$) zu erreichen, als für die SP-Gruppe.

Tab. 23: 50%/80%-Reduktion der Eierausscheidung nach 10 Wochen, N (% [IQR])

Studiengruppe	50%-Reduktion	80%-Reduktion
MQ	21 (81% [62-91])	18 (69% [50-83])
SP	4 (33% [14-61])	2 (8% [1-35])

Hämaturie

Als krankheitsassoziiertes Symptom wurde in jeder abgegebenen Urinprobe die Hämaturie auf einer semiquantitativen Skala von 0-4 bestimmt. In der MQ-Gruppe nahm die durchschnittliche Hämaturie nach 10 Wochen von anfänglich 3 auf 1 ab, in der SP-Gruppe blieb die durchschnittliche Hämaturie im gleichen Zeitraum konstant bei 3. Tabelle 24 zeigt den Verlauf der Hämaturie von Beginn bis Ende der Studie.

Tab. 24: mediane Hämaturie, ITT-Population, semiquantitative Skala von 0-4 (IQR)

Studiengruppe	Baseline	4 Wochen	10 Wochen
MQ	3 (2-4)	2 (1-4)	1 (0-3)
SP	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (3-4)

3.3.2.7 Zusammenfassung der Wirksamkeitsanalyse

Anhand des Hauptzielparameters und der Nebenzielparameter konnte sowohl in der ITT-, als auch in der PP-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Mefloquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin gezeigt werden. In einem Wilcoxon-Rang-Test konnte zehn Wochen nach der ersten Intervention sowohl in der ITT-, als auch in der PP-Population eine signifikante Reduktion der *S. haematobium*-Eierausscheidung unter Mefloquin-Behandlung festgestellt werden (mediane Reduktion [ITT]: 74 Eier/10 ml [95%-KI: 19-124]; $p=0,005$; mediane Reduktion [PP]: 78 Eier/10 ml [95%-KI: 16-140]; $p=0,008$). In der SP-Gruppe konnte keine Reduktion der Eierausscheidung festgestellt werden. Es konnten prozentuale Reduktionsraten der Eierausscheidung (ERR) von 98% (ITT) und 99% (PP) in der MQ-Gruppe bzw. -20% (ITT und PP) in der SP-Gruppe berechnet werden. Im Vergleich der ERR beider Studiengruppen ergab sich in der ITT-Population ein geschätzter Unterschied von 109% (95%-KI: 19-198; $p=0,01$; t-Test) und in der PP-Population ein Unterschied von 116% (95%-KI: 19- 214; $p=0,01$; t-Test) zugunsten der Mefloquinbehandlung. Somit konnte die primär zu beweisende Hypothese bestätigt werden, dass Mefloquin als IPTp zu einer mindestens

fünfzigprozentigen Reduktion der *S. haematobium*-Eierausscheidung verglichen mit Sulfadoxin-Pyrimethamin-IPTp führt.

Auch die Nebenzielparameter unterstützen die Tendenz in Richtung Mefloquin-IPTp. In beiden Populationen zeigte sich im exakten Test nach Fisher eine signifikant höhere Heilungsrate in der MQ-Gruppe als in der SP-Gruppe ($p=0,01$ [ITT] bzw. $p=0,03$ [PP]). Die Heilungsrate in der Mefloquin-Gruppe lag allerdings mit 47% für die ITT- und 50% für die PP-Population deutlich unter den in der zweiten Hypothese geforderten 80% und somit auch deutlich unter einer klinisch relevanten Heilungsrate.

Desweiteren war die Wahrscheinlichkeit, eine fünfzigprozentige bzw. achtzigprozentige Reduktion der Eierausscheidung zu erreichen, laut Chi-Quadrat-Test für die Teilnehmerinnen in der MQ-Gruppe signifikant höher als für Frauen, die mit SP behandelt wurden ($p=0,004$ bzw. $p=0,0004$ [ITT]; $p=0,004$ bzw. $p=0,0005$ [PP]).

Trotz der unbefriedigenden Heilungsrate ist eine eindeutige Überlegenheit des Studienmedikaments MQ gegenüber SP in der Wirksamkeit gegen *S. haematobium*-Infektionen zu erkennen. In sämtlichen untersuchten Wirksamkeitsparametern zeigt sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit MQ gegenüber der Behandlung mit SP. Desweiteren gab es in den Ergebnissen keine relevanten Differenzen zwischen der PP- und der ITT-Population.

Tab. 25: Tabellarisches Fazit der Wirksamkeitsanalyse inkl. Kernaussagen, ITT- und PP-Population

ITT-Population	MQ (N=30)	SP (N=14)	p-Wert	Aussage
Reduktion der Eierausscheidung (Eier/10 ml [95%-KI])	74 [19-124]	-11 [-78-57]	0,005 ^b	MQ führt zu einer signifikanten Reduktion der Eierausscheidung.
Reduktionsrate d. Eierausscheidung ^a	98 [70-100]	-20 [-186-75]		MQ führt im Vergleich zu SP zu einer signifikant höheren Reduktionsrate der Eierausscheidung (ERR).
Differenz der ERR in % [95%-KI]	+109 [19-198]		0,01 ^c	
Heilungsrate ^a	47 [36-70]	7 [1-31]	0,01 ^d	MQ führt zu einer signifikant höheren Heilungsrate als SP.
50%-ige Reduktionsrate ^a	80 [63-90]	36 [16-61]	0,004 ^e	Die Wahrscheinlichkeit einer 50%-/80%-Reduktion der Eierausscheidung ist unter MQ signifikant höher als unter SP.
80%-ige Reduktionsrate ^a	70 [52-83]	14 [4-40]	0,0004 ^e	
PP-Population	MQ (N=26)	SP (N=12)	p-Wert	Aussage
Reduktion der Eierausscheidung (Eier/10 ml [95%-KI])	78 [16-140]	-20 [-90-50]	0,008 ^b	MQ führt zu einer signifikanten Reduktion der Eierausscheidung.
Reduktionsrate d. Eierausscheidung ^a	99 [70-100]	-20 [-188-72]		MQ führt im Vergleich zu SP zu einer signifikant höheren Reduktionsrate der Eierausscheidung (ERR).
Differenz der ERR in % [95%-KI]	+116 [19-214]		0,01 ^c	
Heilungsrate ^a	50 [32-70]	8 [1-35]	0,03 ^d	MQ führt zu einer signifikant höheren Heilungsrate als SP.
50%ige Reduktionsrate ^a	81 [62-91]	33 [14-61]	0,004 ^e	Die Wahrscheinlichkeit einer 50%-/80%-Reduktion der Eierausscheidung ist unter MQ signifikant höher als unter SP.
80%ige Reduktionsrate ^a	69 [50-83]	8 [1-35]	0,001 ^d	

^a in Prozent [IQR]; ^b Wilcoxon-Rang-Test; ^c t-Test; ^d Exakter Test nach Fisher; ^e χ^2 -Test

4 DISKUSSION

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Mefloquin als intermittierende präventive Behandlung in der Schwangerschaft (IPTp) gegen urogenitale Schistosomiasis untersucht. Mefloquin zeigte eine deutlich überlegene Wirksamkeit gegenüber der Kontrollsubstanz Sulfadoxin-Pyrimethamin. Die initiale Annahme einer gewissen Aktivität von Mefloquin gegenüber *S. haematobium* ergab sich aus diversen Arbeiten, die im Rahmen von klinischen Studien, Tierversuchen und in vitro-Untersuchungen die Wirkung von Mefloquin auf verschiedene Schistosomenarten beschrieben.

Als primärer Endpunkt dieser Arbeit diente die Reduktion der Eierausscheidung im Vergleich der Interventions- mit der Kontrollgruppe; als sekundärer Endpunkt wurde die Heilungsrate bestimmt und verglichen. Zur späteren Evaluierung dieser Endpunkte wurden vor Beginn der Studie zwei Hypothesen formuliert, die es zu bestätigen galt:

- **Hypothese 1:** Mefloquin, verabreicht als IPTp, reduziert die *S. haematobium*-Eierausscheidung um mindestens 50% verglichen mit Sulfadoxin-Pyrimethamin.
- **Hypothese 2:** Mefloquin führt zu einer klinisch relevanten Heilungsrate von *S. haematobium*-Infektionen von über 80%.

Anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten konnte Hypothese 1 bestätigt werden; die zweite Hypothese musste, bei erzielten Heilungsraten unter MQ-Therapie von 47% (ITT-Population) bzw. 50% (PP-Population), abgelehnt werden.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse im Kontext vergleichbarer Studien interpretiert und bezüglich ihrer klinischen Relevanz eingeordnet. Desweiteren werden mögliche Einflüsse auf die Qualität der erhobenen Daten geprüft und potenzielle Fehlerquellen diskutiert, die sich in der Methodik und dem Probandinnenkollektiv begründen.

4.1 Diskussion der Methoden

Diese Studie ist eine randomisierte kontrollierte, Untersucher-verblindete klinische Studie, die in eine offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte klinische Studie eingebettet war.

Der insgesamt geringe Stichprobenumfang in dieser Studie ist der Formulierung der Hypothesen geschuldet, da bei der Berechnung der benötigten Stichprobe von einer starken, klinisch signifikanten Wirkung von MQ auf die Eierausscheidung ausgegangen wurde. Desweiteren führten niedrige Schistosomiasis-Prävalenzen im Kollektiv der gescreenten Frauen zu einer geringen Zahl an Schwangeren, die als potenzielle Probandinnen in Frage kamen. Trotz der geringen Stichprobengröße konnten signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit MQ und SP gefunden werden, was hauptsächlich auf den starken Effekt Mefloquins auf die *S. haematobium*-Eierausscheidung zurückzuführen ist. Durch die Vergrößerung der Stichprobe in Folgestudien könnte die Fehleranfälligkeit verringert und die Aussagekraft der Ergebnisse, gerade im Hinblick auf die klinische Relevanz, verbessert werden.

Aufgrund des Aufbaus als randomisierte kontrollierte Studie und des in Kapitel 2.2.6 beschriebenen Allokationsverfahrens zu den jeweiligen Studienarmen, kann davon ausgegangen werden, dass die Verteilung der Probandinnen auf Interventions- und Kontrollgruppe nach dem Zufallsprinzip geschah und potenzielle Einflussfaktoren möglichst gleichmäßig verteilt wurden. Somit besteht hier ein geringes Verzerrungsrisiko der Ergebnisse im Sinne eines *Selection bias*. Die Ähnlichkeit der soziodemografischen Daten beider Studienarme (siehe Kapitel 3.3.1) untermauert diese Einschätzung.

Da Probandinnen und Investigatoren anders als bei Doppelblindstudien in der vorliegenden Studie nicht verblindet, sondern über die Zugehörigkeit zur jeweiligen Studiengruppe informiert waren, bestand theoretisch ein relevantes Risiko eines *Performance bias*. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch diese nicht vorhandene Verblindung ist dennoch unwahrscheinlich, da sich die Zielparameter dieser Studie aus Urinuntersuchungen ergaben, auf die das

Wissen um die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Studienarm keinen Einfluss haben sollte. Ebenso beschränkte sich die Arbeit der Investigatoren auf die Betreuung der Probandinnen, die Kollektion der Proben sowie die Analyse der erhobenen Daten. Die Interpretation der Proben wurde in Gestalt von mikroskopischen Urinuntersuchungen von Labormitarbeitern durchgeführt, die aufgrund des Studiendesigns keinerlei Kenntnis über die Studiengruppe der analysierten Proben hatten. Hieraus ergibt sich eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines *Detection bias*.

Die wichtigste Fehlerquelle, die sich im Studienaufbau und den Umgebungsfaktoren begründet, ist die hohe Zahl an fehlenden Urinproben, die zu einer Reduktion der auszuwertenden Daten führte und somit eine geringere Aussagekraft der Ergebnisse bewirkte. Wie in den Kapiteln 3.2.2 und 3.2.3 beschrieben, gab es diverse Gründe für das Fehlen von Daten. In der MQ-Gruppe konnten für 38% der Probandinnen keine abschließenden Analysen der Infektionsintensität durchgeführt werden; in der SP-Gruppe fehlten lediglich bei 18% der Teilnehmerinnen Daten zur Analyse der Wirksamkeit. Die höhere Rate fehlender Daten in der MQ-Gruppe könnte auf eine geringere Adhärenz aufgrund schlechterer Verträglichkeit des Medikaments zurückgeführt werden. Angesichts der ungleichen Verteilung von Studienabbrecherinnen auf Interventions- und Kontrollgruppe ist von einem relevanten Risiko eines *Attrition bias* auszugehen. Ebenso stellt die - gemessen an der geringen Stichprobengröße - hohe Zahl an fehlenden Daten eine Gefahr der Ergebnisverzerrung dar.

Ein selektives Ausscheiden von Probandinnen abhängig von Therapieerfolg und -versagen ist dennoch unwahrscheinlich. Ein möglicher Therapieerfolg oder -versagen wäre für die Studienteilnehmerinnen nicht oder nur schwer wahrzunehmen, da es sich gemäß der Einschlusskriterien bei Studienbeginn um unkomplizierte Schistosomiasis-Verläufe handelte, die mit keiner erheblichen Beeinträchtigung des Wohlbefindens einhergingen. Demnach ist ein Einfluss des Therapieerfolgs auf die Adhärenz der Probandinnen und damit

eine folgliche Über- oder Unterschätzung der Wirksamkeit der Studienmedikamente nicht anzunehmen.

Die Ergebnisse der untersuchten Urinproben wurden handschriftlich von den Labormitarbeitern in einem Laborbuch vermerkt und mit dem Datum der Untersuchung sowie der Studiennummer der Probandin versehen. Anschließend wurden die Daten regelmäßig in Excel®-Tabellen übertragen und schließlich zur statistischen Auswertung in JMP® importiert. Aufgrund der verschiedenen Medien, sowie des unterschiedlichen beteiligten Studienpersonals war die Fehleranfälligkeit, beispielsweise im Sinne von Übertragungsfehlern, höher als in einem System, das die erhobenen Daten direkt im Zielformat hinterlegt. Um Fehler aufgrund der Ergebnisdokumentation sowie Datenkollektion und –übertragung zu minimieren, wurden die Daten stets zweifach von verschiedenen Personen übertragen.

Die Compliance bezüglich der Einnahme der Studienmedikamente wurde durch den Studienablauf sichergestellt. Die Probandinnen wurden zur Medikamenteneinnahme stets in die Studienambulanz gebracht, wo sie unter Aufsicht des Studienpersonals die Medikamente zu sich nahmen. In Ausnahmefällen wurden die Probandinnen zur Medikamenteneinnahme und Probenabgabe in Ihrem Haus aufgesucht, wobei auch hier eine Überwachung des Vorgangs durch einen Investigator gewährleistet war.

Eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse könnte durch die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente bedingt sein. Hier sind vor allem Artemisinin zu nennen, die eine unabhängige und mit Mefloquin synergistische Wirkung gegenüber *S. haematobium* zeigen und bei gleichzeitiger Einnahme zu einer leichten Überschätzung der Wirksamkeit von Mefloquin führen könnten (Keiser et al. 2014, 2010; Inyang-Etoh et al. 2009; Liu et al. 2011; Pérez del Villar et al. 2012; Borrmann et al. 2001). Zwar fand zu Beginn jedes Studientermins auch eine Medikamentenanamnese durch das Studienpersonal statt, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Probandinnen unwissentlich oder nicht erinnerlich während des Studienzeitraums Artemisinin-Präparate zu sich genommen haben, zumal es sich bei Artemisinin-haltigen

Kombinationspräparaten um kostengünstige und an den Studienorten verbreitete und frei verfügbare Antimalariamittel handelt.

Ein Übersichtsartikel zur medikamentösen Therapie der urogenitalen Schistosomiasis diskutiert die hier vorliegende Studie hinsichtlich des Vorliegens möglicher methodischer Fehler (Kramer et al. 2014). Die AutorInnen kommen zu dem Schluss, dass aufgrund des Studiendesigns das Vorliegen eines *Selection* und *Detection bias* unwahrscheinlich seien, ein *Performance bias* jedoch aufgrund der mangelnden Verblindung der Probandinnen möglich. Ebenso bestehe laut Kramer et al. das Risiko eines *Attrition bias*, da eine Vielzahl an Probandinnen im Laufe der Studie ausschieden und dies eher die Interventionsgruppe als die Kontrollgruppe betraf (wobei die Anteile im Übersichtsartikel falsch dargestellt werden).

Zur mikroskopischen Untersuchung der Urinproben wurde der Urin nach gängiger Methode filtriert. Je nach Untersucher und Anfertigung der Probe können hierbei leichte *S. haematobium*-Infektionen unentdeckt bleiben (Feldmeier et al. 1993; Vlas et al. 1992). Um die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Ergebnisse zu reduzieren und individuelle Schwankungen zu nivellieren, wurden in der vorliegenden Studie pro Messzeitpunkt zwei Urinproben abgegeben, deren Ergebnisse gemittelt in die Datenanalyse eingingen. Dennoch kann es aufgrund interindividueller Unterschiede bezüglich der Anfertigung und Interpretation der Proben zu uneinheitlichen Auswertungen gekommen sein.

Die Quantifizierung der Hämaturie wurde mithilfe von Urinteststreifen durchgeführt, die negativ bis vierfach positiv interpretiert werden konnten. Die Interpretation erfolgte anhand einer mitgelieferten Standardskala; dennoch beinhaltete die Auswertung ein subjektives Urteil, sodass ähnliche Teststreifen von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich bewertet werden konnten.

Die vorliegende Studie wurde finanziell größtenteils von der European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) unterstützt, die keine privatwirtschaftlichen Interessen verfolgt (Mostert 2014).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Prävalenz

Das *S. haematobium*-Screening von insgesamt 902 schwangeren Frauen ergab eine Prävalenz von *S. haematobium*-Infektionen von 12,6% in Lambaréné und 6,8% in Fougamou. Aufgrund der starken Abhängigkeit der Schistosomiasis-Prävalenz von der Exposition der untersuchten Bevölkerung zu kontaminiertem Wasser sind diese Zahlen allerdings nur bedingt aussagekräftig, zumal Probandinnen nicht nur aus unterschiedlichen Ortsteilen, sondern auch aus entlegeneren Dörfern zur Screening-Untersuchung in unsere Studienambulanz kamen.

Dennoch lassen sich unsere Daten gut in früher erhobene Untersuchungen an den Studienorten einordnen. So erbrachte ein Screening schwangerer Frauen an unserem Studienkrankenhaus in Lambaréné in den Jahren 2003 und 2004 eine *S. haematobium*-Prävalenz von 12% (Adegnika et al. 2010). Ebenso wurden unsere Prävalenzdaten von einer Erhebung aus den Jahren 2010-2011 gestützt, die an unserem Studienort Fougamou unter Schwangeren eine *S. haematobium*-Prävalenz von 4,9% zeigte (Witte et al. 2012). Weitere Untersuchungen ergaben höhere Prävalenzen von 40,4% bei Schulkindern in Lambaréné (van den Biggelaar et al. 2000) und 43% respektive 15% in gemischten Studienpopulationen an verschiedenen Orten nahe Lambaréné (Ateba-Ngoa et al. 2014). Die drastischen Unterschiede dieser Prävalenzen zu unseren Daten können einerseits durch die Zusammensetzung der Studienpopulation erklärt werden, da Kinder im Schulalter bekanntermaßen höhere Durchseuchungsraten aufweisen als Erwachsene (Gryseels et al. 2006; van der Werf et al. 2003). Desweiteren ist die Prävalenz der Schistosomiasis durch eine starke Fokalität gekennzeichnet; so können beispielsweise innerhalb eines Ortes die Prävalenzen stark differieren, je nachdem welche Möglichkeiten der Wasserversorgung bestehen (Steinmann et al. 2006).

4.2.2 Wirksamkeit

Diese Arbeit zeigte eine deutliche Reduktion der Eierausscheidung bei *S. haematobium*-infizierten Schwangeren, wenn diese mit Mefloquin als Teil einer intermittierenden präventiven Therapie gegen Malaria behandelt wurden. Bereits nach der ersten Mefloquin-Gabe zeigte sich ein erheblicher antischistosomaler Effekt, der sich nach der zweiten Gabe weiter verstärkte um schließlich zu klinisch relevanten Reduktionen der Eierausscheidung zu führen. Ein Großteil der Frauen (80%) wies nach zwei erhaltenen Mefloquin-Dosen eine Reduktion der Eierausscheidung von über 50% auf, und bei 47% der Frauen konnten sechs Wochen nach der zweiten Mefloquin-Gabe keine *S. haematobium*-Eier mehr nachgewiesen werden (ITT).

Diese Heilungsrate spiegelt eine deutlich höhere Aktivität von Mefloquin gegen *S. haematobium* wider, als dies in einer zuvor veröffentlichten klinischen Studie der Fall war (Keiser et al. 2010). In besagter Studie, die die Wirksamkeit von Mefloquin gegen *S. haematobium* in einer pädiatrischen Population untersuchte, erreichte Mefloquin lediglich eine Heilungsrate von 21%.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die in dieser Studie festgestellte deutlich höhere Wirksamkeit von Mefloquin. Zum einen könnten die unterschiedlichen Verabreichungsschemata eine Rolle gespielt haben. In dieser Arbeit wurde Mefloquin (15 mg/kg) im Abstand von einem Monat zweimal verabreicht, wohingegen in der Studie von Keiser et al. lediglich eine Einzeldosis (25 mg/kg) des Wirkstoffs gegeben wurde. In Anbetracht der langen Halbwertszeit von Mefloquin (12-17 Tage) garantierte dieses Verabreichungsschema längere therapeutisch wirksame Plasmaspiegel des Wirkstoffs im Vergleich zu Schemata, die auf Einzelgaben des Medikaments beruhen. Adulte Schistosomen sind somit geschätzte zwei Monate lang therapeutisch effektiven Mefloquin-Konzentrationen ausgesetzt. Die bessere Wirksamkeit, die in unserer Studie unter Anwendung einer zweimaligen Mefloquingabe konstatiert wurde, könnte also darauf hinweisen, dass die Dauer der Exposition gegenüber therapeutisch wirksamen Plasmaspiegeln einen größeren Einfluss auf das Ergebnis der Mefloquin-Behandlung hat, als eine

höhere maximale Plasmakonzentration. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse könnte die hohe Infektionsintensität und somit hohe Eierausscheidung bei Kindern sein. Studien beschreiben für schwangere Frauen typischerweise geringere Mengen an Eiern pro zehn Milliliter Urin als für Kinder, deren hohe Eierausscheidungen und somit auch größere Mengen an sich fortpflanzenden adulten Würmern für geringere Heilungsraten verantwortlich sein könnten (Gryseels et al. 2006); diverse Studien kommen zu dem Ergebnis, dass höhere Infektionsintensitäten mit niedrigeren Heilungsraten einhergehen (Stete 2012; Tchuente et al. 2004; Utzinger et al. 2000; Olds et al. 1999). Eine erworbene spezifische (Semi-)Immunität gegenüber *S. haematobium* könnte in erwachsenen Patienten möglicherweise synergistisch mit antihelminthischen Effekten von Mefloquin eine höhere Wirksamkeit des Medikaments bedingen. Ebenso könnten die bei Schwangeren geringere Exposition gegenüber kontaminiertem Süßwasser und damit einhergehende niedrigere Reinfektionsraten als bei pädiatrischen Populationen eine Erklärung für die Differenz der Ergebnisse beider Populationen sein (Chandiwana et al. 1991; Etard et al. 1995; Polman et al. 2002; Hagan et al. 1992).

Es ist anzunehmen, dass es bei einigen Probandinnen im Verlauf der Studie zu Reinfektionen mit *S. haematobium* durch erneute Exposition gekommen sein könnte. Dies könnte wiederum höhere Eierausscheidungen und niedrigere Heilungsraten bedingen, die folglich zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit von Mefloquin führen würden. Anhand der Literatur kann man von einem Intervall von ca. 60 bis 88 Tagen zwischen einer *S. haematobium*-Infektion und dem Beginn der Eierausscheidung ausgehen (Stete 2012; Ghandour et al. 1978, Agnew et al. 1988; Botros et al. 2008). Eine nachweisbare Reinfektion, die die Eierausscheidung zum zweiten Messzeitpunkt zehn Wochen nach der ersten Behandlung mit Mefloquin beeinflussen würde, wäre angesichts dieser Zeiträume unwahrscheinlich, allerdings nicht ausgeschlossen. Desweiteren gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion von klimatischen Faktoren abhängig ist; so wurden während der Regenzeit höhere

Infektionsraten gezeigt als während der trockenen Jahreszeiten (Augusto et al. 2009; Stete 2012).

Ebenso könnte die natürliche Variabilität der Eierausscheidung, die typischerweise bei Infektionen mit *S. haematobium* auftritt, zu Fehlannahmen bezüglich der Wirksamkeit von Mefloquin führen. So könnte, insbesondere bei leichten Infektionen, eine geringe Schwankung in der Eierausscheidung eine starke Reduktion derselben beziehungsweise ein mangelndes Ansprechen auf Mefloquin imitieren (van Etten et al. 1997; Cook et al. 2009).

4.2.3 Klinische Relevanz

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie ist die erste klinische Untersuchung der Wirksamkeit von Mefloquin gegen urogenitale Schistosomiasis in der Schwangerschaft. Als *Proof of Concept*-Studie ist ihr Anspruch, erste Anhaltspunkte für eine Wirksamkeit von Mefloquin gegen *S. haematobium*-Infektionen in Schwangeren zu liefern und die Ergebnisse bezüglich ihrer klinischen Relevanz einzuordnen. Die tatsächliche klinische Wirksamkeit des Medikaments vermag dieser Studienaufbau jedoch nicht abzuschätzen, da bezüglich optimaler Dosierungen zur Behandlung der Schistosomiasis vor Durchführung dieser Studie keine Informationen vorlagen. Es ist davon auszugehen, dass Mefloquin im Rahmen anderer Verabreichungsschemata zu höheren Heilungsraten führen könnte. Eine abschließende Einschätzung der klinischen Relevanz ist daher auf Grundlage dieser Studie nicht möglich.

Vergleich der Wirksamkeit mit der Erstlinientherapie

Zur Einordnung der klinischen Relevanz ist zunächst ein Vergleich der Wirksamkeit von Mefloquin mit dem Erstlinienmedikament Praziquantel sinnvoll. Ein Übersichtsartikel (Zwang et al. 2014), der anhand zahlreicher klinischer Studien die Wirksamkeit von Praziquantel gegen *S. haematobium*-Infektionen evaluierte, beschrieb für die empfohlene Dosis von 40 mg/kg eine durchschnittliche Heilungsrate von 77% und eine durchschnittliche Reduktion

der Eierausscheidung (ERR) um 94%. Während diese Heilungsrate deutlich über den von uns erhobenen Werten unter Mefloquintherapie (47% [ITT]; 50% [PP]) liegt, erreichte Mefloquin in unserer Studie ähnliche ERR (98% [ITT]; 99% [PP]) wie das Mittel der Wahl, Praziquantel. Dies könnte jedoch teilweise auf die geringe Infektionsintensität innerhalb unseres untersuchten Kollektivs zurückzuführen sein; die zu Studienbeginn gemessene mediane Eierausscheidung lag in der vorliegenden Arbeit deutlich unter dem Durchschnitt aller von Zwang et al. analysierten klinischen Studien.

Mefloquin erreicht in dieser Studie also nicht die Heilungsraten des Erstlinientherapeutikums Praziquantel, zeigt jedoch bezüglich des Effekts auf die Infektionsintensität (ERR) vergleichbare Werte; deren Aussagekraft ist jedoch aufgrund der zu Studienbeginn niedrigen Eierausscheidungen eingeschränkt.

Vergleich der Verträglichkeit mit der Erstlinientherapie

Desweiteren muss zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Mefloquin in der Behandlung der urogenitalen Schistosomiasis die Verträglichkeit des Medikaments berücksichtigt werden. In klinischen Studien, die die Verträglichkeit von Mefloquin und Praziquantel miteinander verglichen, führte Mefloquin zu deutlich mehr unerwünschten Ereignissen (AE) als das Mittel der Wahl, Praziquantel (Keiser et al. 2010, 2014; Soukhathammavong et al. 2011). Keiser et al. zeigten beispielsweise in einem Kollektiv von Schulkindern unter Mefloquintherapie eine AE-Inzidenz von 100%, wohingegen nur 61% der Kinder, die mit Praziquantel behandelt wurden, unerwünschte Ereignisse berichteten. Das häufigste unerwünschte Ereignis *Bauchschmerzen* trat in der Mefloquingruppe signifikant häufiger auf (89%) als unter Praziquantel (46%) (Keiser et al. 2010). Anhand dieser vergleichenden Studien und Verträglichkeitsuntersuchungen der jeweils einzelnen Medikamente (Cioli et al. 2003; Schlagenhaut et al. 2010), kann von einer schlechteren Verträglichkeit Mefloquins gegenüber Praziquantel ausgegangen werden.

Antischistosomale Wirkung als Nebeneffekt

Aufgrund fehlender systematischer Screenings und präventiver Behandlungen von *S. haematobium*-Infektionen bei Schwangeren bleiben die meisten Fälle urogenitaler Schistosomiasis in der Schwangerschaft unerkannt und unbehandelt. Eine Möglichkeit der Intervention stellt eine systematische Behandlung aller Schwangeren mit Praziquantel dar, wie sie auch von der WHO empfohlen wird (WHO 2015b). Einen ebenfalls positiven Effekt hätte jedoch auch die Behandlung schwangerer Frauen mit dem antischistosomal wirksamen MQ im Rahmen einer systematischen präventiven Therapie gegen Malaria im Sinne einer IPTp. MQ wurde im Rahmen der MiPPAD-Studie als mögliche Option für eine solche präventive Behandlung der Malaria in der Schwangerschaft untersucht (Gonzales et al. 2014b), wobei bei der Entscheidung über eine potenzielle Verwendung Mefloquins hauptsächlich die Wirksamkeit gegen Malaria und die Verträglichkeit verglichen mit dem etablierten Medikament SP herangezogen wurden. Die gute Wirksamkeit gegen *S. haematobium*, die MQ in dieser Studie zeigte, wäre jedoch ein weiterer Faktor, der gerade in Regionen hoher Koendemizität von Malaria und urogenitaler Bilharziose für einen Einsatz des Medikaments als IPTp sprechen würde. Angesichts einer deutlich schlechteren Verträglichkeit von Mefloquin im Vergleich mit dem etablierten IPTp-Medikament SP, konnte als Fazit der MiPPAD-Studie jedoch keine Empfehlung zur Verwendung von MQ als IPTp ausgesprochen werden (Gonzales et al. 2014b).

Obgleich Mefloquin angesichts dieser Ergebnisse nicht als IPTp eingesetzt werden wird, stellt die Wirksamkeit gegenüber Schistosomen, gerade in Regionen koendemischen Vorkommens von *S. haematobium* und *P. falciparum*, einen möglichen Vorteil gegenüber anderen Antimalariamitteln dar.

Wirksamkeit in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Desweiteren ist festzuhalten, dass das Erstlinienmedikament Praziquantel in zahlreichen Studien ebenfalls keine zufriedenstellenden Heilungsraten erreicht, was zum Teil durch die Inzidenz von Reinfektionen, andererseits durch die

mangelnde Wirksamkeit Praziquantel gegenüber juvenilen Schistosomen bedingt sein mag (Wang et al. 2012). Eine Kombination von Praziquantel mit einem Medikament, das auch gegen unreife Stadien von *S. haematobium* wirkt, könnte theoretisch in der Lage sein, diese Wirksamkeitslücke zu schließen und zu höheren Heilungsraten zu führen. In einer 2014 veröffentlichten Studie verglichen Keiser et al. die Wirksamkeit einer alleinigen Praziquanteltherapie gegen *S. haematobium*-Infektionen mit einer kombinierten Behandlung mit MQ und Praziquantel bzw. MQ, Praziquantel und Artesunate (Keiser et al. 2014). Anhand der erhobenen Daten ließ sich jedoch keine Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Behandlung mit Praziquantel feststellen, wohingegen die Kombinationstherapie mit einer schlechteren Verträglichkeit einherging. In vitro zeigte eine simultane Behandlung mit Praziquantel und MQ keine gesteigerte Wirksamkeit gegenüber Schistosomen; wurde Praziquantel jedoch 17 Stunden nach der MQ-Gabe verabreicht, konnte der antischistosomale Effekt verstärkt werden (Xiao et al. 2012). Diese Ergebnisse verdeutlichen den weiteren Forschungsbedarf, der gerade im Bereich möglicher Kombinationstherapien gegen die urogenitale Schistosomiasis besteht. Mefloquin könnte hier aufgrund seiner Wirksamkeit gegen juvenile Schistosomen eine wichtige Rolle spielen.

4.3 Schlussfolgerungen

Als *Proof of Concept*-Studie lieferte diese Arbeit erste Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Mefloquin gegenüber *S. haematobium*-Infektionen bei Schwangeren. Mefloquin führte nach zweimaliger Gabe zu einer erheblichen Reduktion der Eierausscheidung und zu einer signifikant höheren Heilungsrate als das Kontrollmedikament Sulfadoxin-Pyrimethamin.

Abschließend kann Mefloquin aufgrund seiner unzureichenden Heilungsrate von 47% (ITT) bzw. 50% (PP) jedoch nicht als gleichwertige Alternative zur Erstlinientherapie der urogenitalen Schistosomiasis empfohlen werden. Ein weiterer Nachteil des Medikaments scheint seine schlechtere Verträglichkeit im

Vergleich zu Praziquantel zu sein. Dennoch verspricht die Behandlung mit MQ, aufgrund ihres starken Effekts auf die *S. haematobium*-Eierausscheidung, einen positiven Einfluss auf den Verlauf und die Komplikationen der urogenitalen Schistosomiasis. Dies ist vor allem in Regionen relevant, in denen sowohl *P. falciparum*, als auch *S. haematobium* endemisch sind und MQ zur Behandlung der Malaria verwendet wird. In Abwesenheit systematischer Bilharziose-Screenings könnten so bei zahlreichen Menschen im Zuge von MQ-Therapien auch nicht-diagnostizierte *S. haematobium*-Infektionen geheilt oder in ihrer Intensität vermindert werden. Ebenso wird die weitergehende Untersuchung von MQ als Teil einer Kombinationsbehandlung gegen *S. haematobium* von Interesse sein, da der Wirkstoff im Gegensatz zu anderen antischistosomalen wirksamen Medikamenten eine Aktivität gegenüber juvenilen Schistosomen aufweist.

Um verlässlichere Aussagen bezüglich der Wirksamkeit von Mefloquin gegen *S. haematobium*-Infektionen alleine oder in Kombination mit anderen antischistosomalen Medikamenten zu treffen, sind weitere Studien in größeren Kollektiven und mit unterschiedlichen Verabreichungsschemata notwendig.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Nach Malaria stellt die urogenitale Schistosomiasis mit geschätzten 112 Millionen Erkrankten und einer erheblichen Morbidität in Subsahara-Afrika die in dieser Region wichtigste Parasitenerkrankung dar. Chronische Infektionen mit *S. haematobium* können schwerwiegende Pathologien der Harnwege und Genitalien, wie beispielsweise Ulzerationen, Ureterstenosen bis hin zu Niereninsuffizienz und Blasenkarzinomen bedingen. Schwangere Frauen stellen eine besonders gefährdete Patientengruppe dar; perinatale und –partale Mortalitätsraten, sowie Aborte sind bei infizierten Frauen häufiger und auch das Risiko einer vertikalen HIV-Transmission scheint erhöht zu sein. Die Behandlung der urogenitalen Bilharziose basiert momentan ausschließlich auf dem Medikament Praziquantel; in tierexperimentellen Studien und in vitro

konnte jedoch eine vielversprechende Aktivität des Antimalariamittels Mefloquin (MQ) gegenüber Schistosomen beschrieben werden. Im Rahmen einer multizentrischen klinischen Studie (MiPPAD) wurde dessen Wirksamkeit als intermittierende präventive Behandlung gegen Malaria während der Schwangerschaft (IPTp) untersucht und mit dem aktuell zur IPTp verwendeten Medikament Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) verglichen. Eingebettet in diese Studie untersuchten wir die Wirksamkeit von MQ gegen *S. haematobium*-Infektionen in Schwangeren, wobei die SP-Gruppe als Kontrolle fungierte. Es handelte sich hierbei um eine randomisierte kontrollierte, Untersucher-verbundene klinische Studie, die als *Proof of Concept*-Untersuchung erste Erkenntnisse bezüglich der Wirksamkeit von MQ gegen *S. haematobium*-Infektionen in Schwangeren liefern sollte. Es wurden 65 Probandinnen in die Studie eingeschlossen; davon 48 in der Interventionsgruppe (MQ) und 17 in der Kontrollgruppe (SP). Die Studienteilnehmerinnen erhielten im Abstand von vier Wochen zwei Dosen des jeweiligen Studienmedikaments; als primärer Endpunkt wurde die *S. haematobium*-Eierausscheidung im Urin zu Beginn der Studie, vier Wochen und zehn Wochen nach der ersten Intervention definiert.

Zum finalen Messzeitpunkt konnte in der MQ-Gruppe (ITT-Population) eine deutliche Reduktion der Eierausscheidung (ERR) von 98% (IQR, 70-100) und eine Heilungsrate von 47% (IQR, 36-70) festgestellt werden. In der SP-Gruppe stieg die Eierausscheidung im gleichen Zeitraum um 20% (IQR, -186 – 75); lediglich eine Probandin konnte in dieser Gruppe geheilt werden (7% [IQR, 1-31]). MQ als IPTp führte verglichen mit SP zu signifikant höheren ERR ($p=0,01$) und Heilungsraten ($p=0,01$).

Während der hier gezeigte Effekt von Mefloquin auf die Eierausscheidung durchaus von klinischer Relevanz ist, liegt die Heilungsrate klar unter den Werten des Erstlinienmedikaments Praziquantel. Eine gleichwertige Alternative zu Praziquantel scheint Mefloquin daher nicht darzustellen; angesichts seines Einsatzes als Malariamedikament und der in Subsahara-Afrika weit verbreiteten Koendemizität von *P. falciparum* und *S. haematobium* ist die antischistosomale Wirkung von Mefloquin jedoch gerade in dieser Region von klinischem

Interesse. Aufgrund seiner bekannten Wirkung gegen juvenile Schistosomen könnte MQ auch als Teil einer Kombinationstherapie mit Praziquantel angewandt werden; diesbezüglich besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf. Vorausgesetzt weitere Studien bestätigen die in dieser Arbeit gezeigte Aktivität Mefloquins gegenüber *S. haematobium*, könnte das Medikament zukünftig eine wichtige Rolle in der Bekämpfung der urogenitalen Bilharziose spielen.

6 ABBILDUNGEN UND TABELLEN

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lebenszyklus von <i>S. haematobium</i> (Wikimedia Commons)	10
Abb. 2: Karte von Gabun (CIA 2015).....	23
Abb. 3: Luftaufnahme des Albert-Schweitzer-Krankenhauses und des CERMEL (rote Kreise) in Lambaréné (private Aufnahme von Mario Jäckle).....	25
Abb. 4: Luftaufnahme von Fougamou inkl. Studienzentrum CRMN (roter Kreis) (Private Aufnahme von Mario Jäckle).....	27
Abb. 5: Schematischer Ablauf der Studie. Blaue Pfeile markieren Termine der MiPPAD-Studie, gelbe Pfeile die Messzeitpunkte der vorliegenden Studie.	29
Abb. 6: Flussdiagramm zum Studienablauf (nach CONSORT).....	42
Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Randomisierung der Probandinnen.....	44
Abb. 8: Verlauf der medianen Eierausscheidung, MQ vs. SP, ITT-Population.	50
Abb. 9: Individueller Verlauf der Eierausscheidung, Spaghetti plots	51
Abb. 10: Heilungsraten nach 4 und 10 Wochen, MQ vs. SP, ITT-Population...	52
Abb. 11: Verlauf der medianen Eierausscheidung, MQ vs. SP, PP-Population	56
Abb. 12: Individueller Verlauf der Eierausscheidung, Spaghetti Plots	57
Abb. 13: Heilungsraten nach 4 und 10 Wochen, MQ vs. SP, PP-Population ...	59

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Prävalenz der urogenitalen Schistosomiasis und ihrer Komplikationen (nach v. d. Werf 2003).....	11
---	----

Tab. 2: Screening-Ergebnisse, <i>S. haematobium</i> -Eier im Urin u. Rekrutierung.	43
Tab. 3: Screening-Ergebnisse, Hämaturie	43
Tab. 4: Studienteilnehmerinnen mit fehlenden Daten, finaler Messzeitpunkt ...	45
Tab. 5: Ausschluss weiterer Studienteilnehmerinnen von der PP-Analyse	46
Tab. 6: Demografische Basisdaten der ITT-Population.....	47
Tab. 7: Demografische Basisdaten der PP-Population	47
Tab. 8: Basisdaten der Zielparameter der ITT-Population, Median (IQR)	48
Tab. 9: Basisdaten der Zielparameter der PP-Population, Median (IQR).....	49
Tab. 10: Übersicht der Ergebnisse nach 4 Wochen, ITT-Population.....	49
Tab. 11: Übersicht der Ergebnisse nach 10 Wochen, ITT-Population.....	49
Tab. 12: Verlauf der medianen Eierausscheidung, ITT-Population, Eier/10 ml (IQR)	50
Tab. 13: Mediane Reduktion der Eierausscheidung (ERR) in Prozent (IQR) ...	52
Tab. 14: Heilungsraten nach 4 bzw. 10 Wochen, ITT-Population, N (%[IQR]) .	52
Tab. 15: Best-/Worst-Case-Szenarien der Heilungsrate nach 10 Wochen, % (IQR)	53
Tab. 16: 50%/80%-Reduktion der Eierausscheidung nach 10 Wochen, N (% [IQR]).....	54
Tab. 17: mediane Hämaturie, ITT-Population, semiquantitative Skala von 0-4 (IQR)	54
Tab. 18: Übersicht der Ergebnisse nach 4 Wochen, PP-Population	55
Tab. 19: Übersicht der Ergebnisse nach 10 Wochen, PP-Population	55
Tab. 20: Verlauf der medianen Eierausscheidung, PP-Population, Eier/10 ml (IQR)	55
Tab. 21: Mediane Reduktion der Eierausscheidung (ERR) in Prozent (IQR) ...	58
Tab. 22. Heilungsraten nach 4 bzw 10 Wochen, PP-Population, N (%[IQR])...	58
Tab. 23: 50%/80%-Reduktion der Eierausscheidung nach 10 Wochen, N (% [IQR]).....	59
Tab. 24: mediane Hämaturie, ITT-Population, semiquantitative Skala von 0-4 (IQR)	60
Tab. 25: Tabellarisches Fazit der Wirksamkeitsanalyse inkl. Kernaussagen, ITT- und PP-Population	62

7 LITERATURVERZEICHNIS

Adegnika, Ayola A.; Kremsner, Peter G. (2012): Epidemiology of malaria and helminth interaction. In: *Current Opinion in HIV and AIDS* 7 (3), S. 221–224.

Adegnika, Ayola A.; Ramharter, Michael; Agnandji, Selidji T.; Ateba Ngoa, Ulysse; Issifou, Saadou; Yazdanbakhsh, Maria; Kremsner, Peter G. (2010): Epidemiology of parasitic co-infections during pregnancy in Lambaréné, Gabon. In: *Tropical Medicine & International Health* 15 (10), S. 1204–1209.

Agnew, A. M.; Lucas, S. B.; Doenhoff, M. J. (1988): The host-parasite relationship of *Schistosoma haematobium* in CBA mice. In: *Parasitology* 97 (Pt 3), S. 403–424.

Alonso, David; Muñoz, Jose; Gascón, Joaquim; Valls, Maria Eugenia; Corachan, Manuel (2006): Failure of standard treatment with praziquantel in two returned travelers with *Schistosoma haematobium* infection. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74 (2), S. 342–344.

Ashton, P. D.; Harrop, R.; Shah, B.; Wilson, R. A. (2001): The schistosome egg: development and secretions. In: *Parasitology* 122 (Pt 3), S. 329–338.

Ateba Ngoa, Ulysse; Zinsou, Jeannot; Kassa, Roland Fabrice; Ngoune Feugap, Eliane; Honkpehedji, Yabo; Massinga-Loembe, Marguerite et al. (2014): Assessment of the effect of *Schistosoma haematobium* co infection on malaria parasites and immune responses in rural populations in Gabon: study protocol. In: *SpringerPlus* 3 (1), S. 388.

Ateba-Ngoa, Ulysse; Adegnika, Ayola Akim; Zinsou, Jeannot F.; Kassa Kassa, Roland F.; Smits, Hermelijn; Massinga-Loembe, Marguerite et al. (2015): Cytokine and chemokine profile of the innate and adaptive immune response of *Schistosoma haematobium* and *Plasmodium falciparum* single and co-infected school-aged children from an endemic area of Lambaréné, Gabon. In: *Malar J* 14 (1), S. 67.

Augusto, G.; Magnussen, P.; Kristensen, T. K.; Appleton, C. C.; Vennervald, B. J. (2009): The influence of transmission season on parasitological cure rates and intensity of infection after praziquantel treatment of *Schistosoma haematobium*-infected schoolchildren in Mozambique. In: *Parasitology* 136 (13), S. 1771–1779.

Ayoya, Mohamed Ag; Bendeck, Mohamed Ag; Zagré, Noel Marie; Tchibindat, Félicité (2012): Maternal anaemia in West and Central Africa: time for urgent action. In: *Public Health Nutr.* 15 (05), S. 916–927.

Basra, Arti; Mombo-Ngoma, Ghyslain; Melser, Meskure Capan; Diop, Daisy Akerey; Würbel, Heike; Mackanga, Jean-Rodolphe et al. (2013): Efficacy of mefloquine intermittent preventive treatment in pregnancy against *Schistosoma haematobium* infection in Gabon: a nested randomized controlled assessor-blinded clinical trial. In: *Clin. Infect. Dis.* 56 (6), S. e68-75.

Bilharz Theodor (1853): Ein Beitrag zur Helmithographia humana, *Zsch.f.wiss.Zoo* 1853; 4: 53- 76. Online verfügbar: <http://www.biodiversitylibrary.org/item/50076>

Borrmann, S.; Szlezák, N.; Faucher, J. F.; Matsiegui, P. B.; Neubauer, R.; Binder, R. K. et al. (2001): Artesunate and praziquantel for the treatment of *Schistosoma haematobium* infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. In: *J. Infect. Dis.* 184 (10), S. 1363–1366.

Botelho, Monica Catarina; Machado, Jose Carlos; Correia da Costa, Jose Manuel (2014): *Schistosoma haematobium*. In: *Virulence* 1 (2), S. 84–87.

Botros, Sanaa; Sayed, Hanan; Amer, Neimat; El-Ghannam, Maged; Bennett, James L.; Day, Tim A. (2005): Current status of sensitivity to praziquantel in a focus of potential drug resistance in Egypt. In: *Int. J. Parasitol.* 35 (7), S. 787–791.

Botros, S.S., Hammam, O.A., El-Lakkany, N.M., El-Din, S.H.S., Ebeid, F.A., (2008). *Schistosoma haematobium* (Egyptian strain): rate of development and effect of praziquantel treatment. *J. Parasitol.* 94, 386–394.

Brindley, Paul J. (2005): The molecular biology of schistosomes. In: *Trends Parasitol.* 21 (11), S. 533–536.

Brooker, S. J.; Pullan, R. L.; Gitonga, C. W.; Ashton, R. A.; Kolaczinski, J. H.; Kabatereine, N. B.; Snow, R. W. (2012): Plasmodium-Helminth Coinfection and Its Sources of Heterogeneity Across East Africa. In: *Journal of Infectious Diseases* 205 (5), S. 841–852.

Burke, M. L.; Jones, M. K.; Gobert, G. N.; Li, Y. S.; Ellis, M. K.; McManus, D. P. (2009): Immunopathogenesis of human schistosomiasis. In: *Parasite Immunol.* 31 (4), S. 163–176.

Bustinduy, Amaya; King, Charles; Scott, Janet; Appleton, Sarah; Sousa-Figueiredo, José Carlos; Betson, Martha; Stothard, J. Russell (2014): HIV and schistosomiasis co-infection in African children. In: *Lancet Infect Dis* 14 (7), S. 640–649.

Caffrey, Conor R. (2015): Schistosomiasis and its treatment. In: *Future Med Chem* 7 (6), S. 675–676.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2011): Update: New Recommendations for Mefloquine Use in Pregnancy. Onlinepublikation: http://www.cdc.gov/malaria/new_info/2011/mefloquine_pregnancy.html, Stand: 08.09.2015

CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2012): Schistosomiasis, Epidemiology & Risk Factors. Onlinepublikation: <http://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/epi.html>, Stand: 08.09.2015

Chandiwana, S. K.; Woolhouse, M. E.; Bradley, M. (1991): Factors affecting the intensity of reinfection with *Schistosoma haematobium* following treatment with praziquantel. In: *Parasitology* 102 Pt 1, S. 73–83.

Chitsulo, L.; Engels, D.; Montresor, A.; Savioli, L. (2000): The global status of schistosomiasis and its control. In: *Acta Tropica* 77 (1), S. 41–51.

CIA (2015), The World Factbook: Gabon. Onlinepublikation: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/gb.html>, Stand: 08.09.2015

Cioli, Donato; Pica-Mattoccia, Livia (2003): Praziquantel. In: *Parasitol. Res.* 90 Supp 1, S. S3-9.

Colley, Daniel G.; Bustinduy, Amaya L.; Secor, W. Evan; King, Charles H. (2014): Human schistosomiasis. In: *The Lancet* 383 (9936), S. 2253–2264.

Cook, G. C.; Zumla, Alimuddin; Manson, Patrick (2009): Manson's tropical diseases. 22. Aufl. [Edinburgh]: Saunders.

Crawley, Jane; Hill, Jenny; Yartey, Juliana; Robalo, Magda; Serufilira, Antoine; Ba-Nguz, Antoinette et al. (2007): From evidence to action? Challenges to policy change and programme delivery for malaria in pregnancy. In: *Lancet Infect Dis* 7 (2), S. 145–155.

Cupit, Pauline M.; Cunningham, Charles (2015): What is the mechanism of action of praziquantel and how might resistance strike? In: *Future Med Chem* 7 (6), S. 701–705.

Danso-Appiah, A.; Garner, P.; Olliaro, P. L.; Utzinger, J. (2009): Treatment of urinary schistosomiasis: methodological issues and research needs identified through a Cochrane systematic review. In: *Parasitology* 136 (13), S. 1837–1849.

Doenhoff, Michael J.; Cioli, Donato; Utzinger, Jürg (2008): Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. In: *Curr. Opin. Infect. Dis.* 21 (6), S. 659–667.

Doenhoff, M. J.; Hagan, P.; Cioli, D.; Southgate, V.; Pica-Mattoccia, L.; Botros, S. et al. (2009): Praziquantel: its use in control of schistosomiasis in sub-Saharan Africa and current research needs. In: *Parasitology* 136 (13), S. 1825.

Etard, J. F.; Audibert, M.; Dabo, A. (1995): Age-acquired resistance and predisposition to reinfection with *Schistosoma haematobium* after treatment with praziquantel in Mali. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 52 (6), S. 549–558.

Fairfax, Keke; Nascimento, Marcia; Huang, Stanley Ching-Cheng; Everts, Bart; Pearce, Edward J. (2012): Th2 responses in schistosomiasis. In: *Semin Immunopathol* 34 (6), S. 863–871.

Feldmeier, H.; Poggensee, G. (1993): Diagnostic techniques in schistosomiasis control. A review. In: *Acta Trop.* 52 (4), S. 205–220.

Fenwick, Alan (2015): Praziquantel: do we need another antischistosome treatment? In: *Future Medicinal Chemistry* 7 (6), S. 677–680.

Freedman, David O. (2008): Clinical practice. Malaria prevention in short-term travelers. In: *N. Engl. J. Med.* 359 (6), S. 603–612.

- Friedman, Jennifer F.; Kanzaria, Hemal K.; McGarvey, Stephen T. (2005): Human schistosomiasis and anemia: the relationship and potential mechanisms. In: *Trends in Parasitology* 21 (8), S. 386–392.
- Friedman, Jennifer F.; Mital, Priya; Kanzaria, Hemal K.; Olds, G. Richard; Kurtis, Jonathan D. (2007): Schistosomiasis and pregnancy. In: *Trends Parasitol.* 23 (4), S. 159–164.
- Gallagher, Maureen; Malhotra, Indu; Mungai, Peter L.; Wamachi, Alex N.; Kioko, John M.; Ouma, John H. et al. (2005): The effects of maternal helminth and malaria infections on mother-to-child HIV transmission. In: *AIDS* 19 (16), S. 1849–1855.
- Georgi, J. R.; Wade, S. E.; Dean, D. A. (1987): *Schistosoma mansoni*: mechanism of attrition and routes of migration from lungs to hepatic portal system in the laboratory mouse. In: *J. Parasitol.* 73 (4), S. 706–711.
- Ghandour, A. M. (1978): The development of *Schistosoma haematobium* in the hamster. In: *Ann Trop Med Parasitol* 72 (3), S. 219–225.
- González, Raquel; Hellgren, Urban; Greenwood, Brian; Menéndez, Clara (2014a): Mefloquine safety and tolerability in pregnancy: a systematic literature review. In: *Malar J* 13 (1), S. 75.
- González, Raquel; Mombo-Ngoma, Ghyslain; Ouédraogo, Smaïla; Kakolwa, Mwaka A.; Abdulla, Salim; Accrombessi, Manfred et al. (2014b): Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy with Mefloquine in HIV-Negative Women: A Multicentre Randomized Controlled Trial. In: *PLoS Med* 11 (9), S. e1001733.
- González, Raquel; Desai, Meghna; Macete, Eusebio; Ouma, Peter; Kakolwa, Mwaka A.; Abdulla, Salim et al. (2014c): Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy with Mefloquine in HIV-Infected Women Receiving Cotrimoxazole Prophylaxis: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial. In: *PLoS Med* 11 (9), S. e1001735.
- Gray, Darren J.; McManus, Donald P.; Li, Yuesheng; Williams, Gail M.; Bergquist, Robert; Ross, Allen G. (2010): Schistosomiasis elimination: lessons from the past guide the future. In: *The Lancet Infectious Diseases* 10 (10), S. 733–736.
- Gray, Darren J.; Ross, Allen G.; Li, Yue-Sheng; McManus, Donald P. (2011): Diagnosis and management of schistosomiasis. In: *BMJ* 342, S. d2651.
- Greenberg, Robert M. (2005): Are Ca²⁺ channels targets of praziquantel action? In: *International Journal for Parasitology* 35 (1), S. 1–9.
- Gryseels, Bruno (2012): Schistosomiasis. In: *Infect. Dis. Clin. North Am.* 26 (2), S. 383–397.
- Gryseels, Bruno; Polman, Katja; Clerinx, Jan; Kestens, Luc (2006): Human schistosomiasis. In: *The Lancet* 368 (9541), S. 1106–1118.
- Hagan, P. (1992): Reinfection, exposure and immunity in human schistosomiasis. In: *Parasitol. Today (Regul. Ed.)* 8 (1), S. 12–16.

- Haider, Batool A.; Olofin, Ibironke; Wang, Molin; Spiegelman, Donna; Ezzati, Majid; Fawzi, Wafaie W. (2013): Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ* 346, S. f3443.
- Herwaldt, B. L.; Tao, L. F.; van Pelt, W.; Tsang, V. C.; Bruce, J. I. (1995): Persistence of *Schistosoma haematobium* infection despite multiple courses of therapy with praziquantel. In: *Clin. Infect. Dis.* 20 (2), S. 309–315.
- Holtfreter, M.C; Loebermann, M.; Klammt, S.; Sombetzki, M.; Bodammer, P.; Riebold, D. et al. (2011): *Schistosoma mansoni*: Schistosomicidal effect of mefloquine and primaquine in vitro. In: *Experimental Parasitology* 127 (1), S. 270–276.
- Hotez, Peter J. (2008): *Forgotten people, forgotten diseases. The neglected tropical diseases and their impact on global health and development.* Washington, DC: ASM Press.
- Hotez, Peter J.; Fenwick, Alan (2009): Schistosomiasis in Africa: An Emerging Tragedy in Our New Global Health Decade. In: *PLoS Negl Trop Dis* 3 (9), S. e485.
- Ingram, Katrin; Ellis, William; Keiser, Jennifer (2012): Antischistosomal activities of mefloquine-related arylmethanols. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 56 (6), S. 3207–3215.
- Inyang-Etoh, P. C.; Ejezie, G. C.; Useh, M. F.; Inyang-Etoh, E. C. (2009): Efficacy of a combination of praziquantel and artesunate in the treatment of urinary schistosomiasis in Nigeria. In: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 103 (1), S. 38–44.
- Jacquerioz, Frederique A.; Croft, Ashley M. (2009): *Drugs for preventing malaria in travellers.* In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Jeziorski, Michael C.; Greenberg, Robert M. (2006): Voltage-gated calcium channel subunits from platyhelminths: potential role in praziquantel action. In: *Int. J. Parasitol.* 36 (6), S. 625–632.
- Jima, D.; Tesfaye, G.; Medhin, A.; Kebede, A.; Argaw, D.; Babaniyi, O. (2005): Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Ethiopia. In: *East Afr Med J* 82 (8), S. 391–395.
- Jones, Malcolm K.; Bong, Sze How; Green, Kathryn M.; Holmes, Philadelphia; Duke, Mary; Loukas, Alex et al. (2008): Correlative and Dynamic Imaging of the Hatching Biology of *Schistosoma japonicum* from Eggs Prepared by High Pressure Freezing. In: *PLoS Negl Trop Dis* 2 (11), S. e334.
- Keiser, Jennifer; N'Guessan, Nicaise A.; Adoubryn, Koffi D.; Silué, Kigbafori D.; Vounatsou, Penelope; Hatz, Christoph et al. (2010): Efficacy and Safety of Mefloquine, Artesunate, Mefloquine-Artesunate, and Praziquantel against *Schistosoma haematobium*. In: *CLIN INFECT DIS* 50 (9), S. 1205–1213.
- Keiser, Jennifer; Silué, Kigbafori D.; Adiossan, Lukas K.; N'Guessan, Nicaise A.; Monsan, N'Chou; Utzinger, Jürg; N'Goran, Eliézer K. (2014): Praziquantel,

mefloquine-praziquantel, and mefloquine-artesunate-praziquantel against *Schistosoma haematobium*: a randomized, exploratory, open-label trial. In: *PLoS Negl Trop Dis* 8 (7), S. e2975.

Khalaf, Ismail; Shokeir, Ahmed; Shalaby, Mohamed (2012): Urologic complications of genitourinary schistosomiasis. In: *World J Urol* 30 (1), S. 31–38.

King, C. H.; Lombardi, G.; Lombardi, C.; Greenblatt, R.; Hodder, S.; Kinyanjui, H. et al. (1988): Chemotherapy-based control of schistosomiasis haematobia. I. Metrifonate versus praziquantel in control of intensity and prevalence of infection. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39 (3), S. 295–305.

King, Charles H.; Dangerfield-Cha, Madeline (2008): The unacknowledged impact of chronic schistosomiasis. In: *Chronic Illn* 4 (1), S. 65–79.

King, Charles H.; Dickman, Katherine; Tisch, Daniel J. (2005): Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. In: *Lancet* 365 (9470), S. 1561–1569.

Kjetland, Eyrun F.; Leutscher, Peter D.C; Ndhlovu, Patricia D. (2012): A review of female genital schistosomiasis. In: *Trends in Parasitology* 28 (2), S. 58–65.

Kjetland, Eyrun F.; Ndhlovu, Patricia D.; Gomo, Exenevia; Mduluza, Takafira; Midzi, Nicholas; Gwanzura, Lovemore et al. (2006): Association between genital schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwean women. In: *AIDS* 20 (4), S. 593–600.

Kjetland, Eyrun F.; Hegertun, Ingrid Ea; Baay, Marc Fd; Onsrud, Mathias; Ndhlovu, Patricia D.; Taylor, Myra (2014): Genital schistosomiasis and its unacknowledged role on HIV transmission in the STD intervention studies. In: *Int J STD AIDS* 25 (10), S. 705–715.

Knobloch, Andreas (2005): Therapie der unkomplizierten Malaria tropica mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin bei Kindern in Tamale, Ghana. Dissertationsschrift, Humboldt-Universität Berlin.

Kramer, Christine V.; Zhang, Fan; Sinclair, David; Olliaro, Piero L. (2014): Drugs for treating urinary schistosomiasis. In: *Cochrane Database Syst Rev* 8, S. CD000053.

Lagler, Heimo; Ay, Cihan; Waneck, Fredrik; Gattringer, Rainer; Graninger, Wolfgang; Ramharter, Michael (2014): Characterisation of inflammatory response, coagulation, and radiological findings in Katayama fever: a report of three cases at the Medical University of Vienna, Austria. In: *BMC Infect Dis* 14 (1), S. 357.

Lewis, Fred A.; Tucker, Matthew S. (2014): Schistosomiasis. In: *Adv. Exp. Med. Biol.* 766, S. 47–75.

Liu, Rong; Dong, Hui-Fen; Guo, Yi; Zhao, Qin-Ping; Jiang, Ming-Sen (2011): Efficacy of praziquantel and artemisinin derivatives for the treatment and prevention of human schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. In: *Parasit Vectors* 4 (1), S. 201.

- McMahon, J. E. (1983): A comparative trial of praziquantel, metrifonate and niridazole against *Schistosoma haematobium*. In: *Ann Trop Med Parasitol* 77 (2), S. 139–142.
- Meier, Christoph R.; Wilcock, Karen; Jick, Susan S. (2004): The risk of severe depression, psychosis or panic attacks with prophylactic antimalarials. In: *Drug Saf* 27 (3), S. 203–213.
- Melman, Sandra D.; Steinauer, Michelle L.; Cunningham, Charles; Kubatko, Laura S.; Mwangi, Ibrahim N.; Wynn, Nirvana Barker et al. (2009): Reduced Susceptibility to Praziquantel among Naturally Occurring Kenyan Isolates of *Schistosoma mansoni*. In: *PLoS Negl Trop Dis* 3 (8), S. e504.
- Montero, R.; Ostrosky, P. (1997): Genotoxic activity of praziquantel. In: *Mutat. Res.* 387 (3), S. 123–139.
- Mostert, Bastian (2014): Assessment of the performance and impact of the first programme of the European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP). http://www.edctp.org/web/app/uploads/2015/03/Assessment-of-the-performance-and-impact-of-the-first-EDCTP-Programme_Technopolis-Group_18SEP2014.pdf
- Ndeffo Mbah, Martial L.; Gilbert, Jennifer A.; Galvani, Alison P. (2014): Evaluating the potential impact of mass praziquantel administration for HIV prevention in *Schistosoma haematobium* high-risk communities. In: *Epidemics* 7, S. 22–27.
- Olds, G. R.; King, C.; Hewlett, J.; Olveda, R.; Wu, G.; Ouma, J. et al. (1999): Double-blind placebo-controlled study of concurrent administration of albendazole and praziquantel in schoolchildren with schistosomiasis and geohelminths. In: *J. Infect. Dis.* 179 (4), S. 996–1003.
- Pérez del Villar, Luis; Burguillo, Francisco J.; López-Abán, Julio; Muro, Antonio; Keiser, Jennifer (2012): Systematic Review and Meta-Analysis of Artemisinin Based Therapies for the Treatment and Prevention of Schistosomiasis. In: *PLoS ONE* 7 (9), S. e45867.
- Peters, Philip J.; Thigpen, Michael C.; Parise, Monica E.; Newman, Robert D. (2007): Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. In: *Drug Saf* 30 (6), S. 481–501.
- Pica-Mattoccia, Livia; Valle, Cristiana; Basso, Annalisa; Troiani, Anna Rita; Vigorosi, Fabio; Liberti, Piero et al. (2007): Cytochalasin D abolishes the schistosomicidal activity of praziquantel. In: *Experimental Parasitology* 115 (4), S. 344–351.
- Polman, K.; Stelma, F. F.; Le Cessie, S.; Vlas, S. J. de; Falcão Ferreira, S. T. M.; Talla, I. et al. (2002): Evaluation of the patterns of *Schistosoma mansoni* infection and re-infection in Senegal, from faecal egg counts and serum concentrations of circulating anodic antigen. In: *Ann Trop Med Parasitol* 96 (7), S. 679–689.

- Poggensee, G.; Feldmeier, H. (2001): Female genital schistosomiasis: facts and hypotheses. In: *Acta Trop.* 79 (3), S. 193–210.
- Ramharter, Michael; Adegnika, Ayola A.; Agnandji, Selidji T.; Matsiegui, Pierre Blaise; Grobusch, Martin P.; Winkler, Stefan et al. (2007a): History and perspectives of medical research at the Albert Schweitzer Hospital in Lambaréné, Gabon. In: *Wien Klin Wochenschr* 119 (S3), S. 8–12.
- Ramharter, Michael; Schuster, Katharina; Bouyou-Akotet, Marielle K.; Adegnika, Ayola A.; Schmits, Kristen; Mombo-Ngoma, Ghyslain et al. (2007b): Malaria in pregnancy before and after the implementation of a national IPTp program in Gabon. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77 (3), S. 418–422.
- Richter, J.; Poggensee, G.; Kjetland, E. F.; Helling-Giese, G.; Chitsulo, L.; Kumwenda, N. et al. (1996): Reversibility of lower reproductive tract abnormalities in women with *Schistosoma haematobium* infection after treatment with praziquantel--an interim report. In: *Acta Trop.* 62 (4), S. 289–301.
- Rollinson, David; Knopp, Stefanie; Levitz, Sarah; Stothard, J. Russell; Tchuem Tchuente, Louis-Albert; Garba, Amadou et al. (2013): Time to set the agenda for schistosomiasis elimination. In: *Acta Tropica* 128 (2), S. 423–440.
- Ross, Allen G. P.; Bartley, Paul B.; Sleigh, Adrian C.; Olds, G. Richard; Li, Yuesheng; Williams, Gail M.; McManus, Donald P. (2002): Schistosomiasis. In: *N. Engl. J. Med.* 346 (16), S. 1212–1220.
- Salem, Shady; Mitchell, Robert E.; El-Alim El-Dorey, Abd; Smith, Joseph A.; Barocas, Daniel A. (2011): Successful control of schistosomiasis and the changing epidemiology of bladder cancer in Egypt. In: *BJU International* 107 (2), S. 206–211.
- Samaras, Vassilis; Rafailidis, Petros I.; Mourtzoukou, Eleni G.; Peppas, George; Falagas, Matthew E. (2010): Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review. In: *J Infect Dev Ctries* 4 (5), S. 267–281.
- Schanz, Andrea; Richter, Joachim; Beyer, Ines; Baldus, Stephan Ernst; Hess, Alexandra Petra; Kruessel, Jan Steffen (2010): Genital schistosomiasis as a cause of female sterility and acute abdomen. In: *Fertility and Sterility* 93 (6), S. 2075.e7.
- Schlagenhauf, P.; Steffen, R.; Lobel, H.; Johnson, R.; Letz, R.; Tschopp, A. et al. (1996): Mefloquine tolerability during chemoprophylaxis: focus on adverse event assessments, stereochemistry and compliance. In: *Trop. Med. Int. Health* 1 (4), S. 485–494.
- Schlagenhauf, Patricia; Tschopp, Alois; Johnson, Richard; Nothdurft, Hans D.; Beck, Bernhard; Schwartz, Eli et al. (2003): Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. In: *BMJ* 327 (7423), S. 1078.
- Schlagenhauf, Patricia; Adamcova, Miriam; Regep, Loredana; Schaerer, Martin T.; Rhein, Hans-Georg (2010): The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. In: *Malar J* 9 (1), S. 357.

Schlagenhauf, P.; Blumentals, W. A.; Suter, P.; Regep, L.; Vital-Durand, G.; Schaerer, M. T. et al. (2012): Pregnancy and Fetal Outcomes After Exposure to Mefloquine in the Pre- and Periconception Period and During Pregnancy. In: *Clinical Infectious Diseases* 54 (11), S. e124.

Secor, W. Evan (2012): The effects of schistosomiasis on HIV/AIDS infection, progression and transmission. In: *Current Opinion in HIV and AIDS* 7 (3), S. 254–259.

Secor, W. Evan; Montgomery, Susan P. (2015): Something old, something new: is praziquantel enough for schistosomiasis control? In: *Future Medicinal Chemistry* 7 (6), S. 681–684.

Silva, Iran Mendonça da; Pereira Filho, Edson; Thiengo, Roberto; Ribeiro, Paulo César; Conceição, Maria José; Panasco, Mônica; Lenzi, Henrique Leonel (2008): Schistosomiasis haematobia: histopathological course determined by cystoscopy in a patient in whom praziquantel treatment failed. In: *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 50 (6), S. 343–346.

Silva, Iran Mendonça da; Thiengo, Roberto; Conceição, Maria José; Rey, Luis; Lenzi, Henrique Leonel; Pereira Filho, Edson; Ribeiro, Paulo César (2005): Therapeutic failure of praziquantel in the treatment of *Schistosoma haematobium* infection in Brazilians returning from Africa. In: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 100 (4), S. 445–449.

Soukhathammavong, Phonepasong; Odermatt, Peter; Sayasone, Somphou; Vonghachack, Youthanavanh; Vounatsou, Penelope; Hatz, Christoph et al. (2011): Efficacy and safety of mefloquine, artesunate, mefloquine-artesunate, tribendimidine, and praziquantel in patients with *Opisthorchis viverrini*: a randomised, exploratory, open-label, phase 2 trial. In: *Lancet Infect Dis* 11 (2), S. 110–118.

Steffen, R.; Fuchs, E.; Schildknecht, J.; Naef, U.; Funk, M.; Schlagenhauf, P. et al. (1993): Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. In: *Lancet* 341 (8856), S. 1299–1303.

Steinmann, Peter; Keiser, Jennifer; Bos, Robert; Tanner, Marcel; Utzinger, Jürg (2006): Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. In: *Lancet Infect Dis* 6 (7), S. 411–425.

Stelma, F. F.; Sall, S.; Daff, B.; Sow, S.; Niang, M.; Gryseels, B. (1997): Oxamniquine cures *Schistosoma mansoni* infection in a focus in which cure rates with praziquantel are unusually low. In: *J. Infect. Dis.* 176 (1), S. 304–307.

Stete, Katarina (2012): Dynamics of *Schistosoma haematobium* egg output and associated infection parameters following treatment with praziquantel in schoolchildren in South Côte d'Ivoire. Dissertationsschrift, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

Stürchler, D.; Mittelholzer, M. L.; Kerr, L. (1993): How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to Fansidar? In: *Drug Saf* 8 (2), S. 160–168.

Swai, Britta; Poggensee, Gabriele; Mtweve, Sabina; Krantz, Ingela (2006): Female genital schistosomiasis as an evidence of a neglected cause for reproductive ill-health: a retrospective histopathological study from Tanzania. In: *BMC Infect. Dis.* 6, S. 134.

Tan, S. Y.; Ahana, A. (2007): Theodor Bilharz (1825-1862): discoverer of schistosomiasis. In: *Singapore Med J* 48 (3), S. 184–185.

Tchuenté, Louis-Albert Tchuem; Shaw, Darren J.; Polla, Laurent; Cioli, Donato; Vercruysse, Jozef (2004): Efficacy of praziquantel against *Schistosoma haematobium* infection in children. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 71 (6), S. 778–782.

Toovey, Stephen (2009): Mefloquine neurotoxicity: a literature review. In: *Travel Med Infect Dis* 7 (1), S. 2–6.

Utzinger, J.; N'Goran, E. K.; N'Dri, A.; Lengeler, C.; Tanner, M. (2000): Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* with particular consideration for intensity of infection. In: *Trop. Med. Int. Health* 5 (11), S. 771–778.

Utzinger, Jürg; N'Goran, Eliézer K.; Caffrey, Conor R.; Keiser, Jennifer (2011): From innovation to application: Social–ecological context, diagnostics, drugs and integrated control of schistosomiasis. In: *Acta Tropica* 120, S. S121.

van den Biggelaar, Anita H. J.; Borrmann, Steffen; Kremsner, Peter; Yazdanbakhsh, Maria (2002): Immune Responses Induced by Repeated Treatment Do Not Result in Protective Immunity to. In: *J INFECT DIS* 186 (10), S. 1474–1482.

van der Werf, Marieke J.; Vlas, Sake J. de; Brooker, Simon; Looman, Caspar W. N.; Nagelkerke, Nico J. D.; Habbema, J. Dik F.; Engels, Dirk (2003): Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. In: *Acta Trop.* 86 (2-3), S. 125–139.

van Etten, L.; Kremsner, P. G.; Krijger, F. W.; Deelder, A. M. (1997): Day-to-day variation of egg output and schistosome circulating antigens in urine of *Schistosoma haematobium*-infected school children from Gabon and follow-up after chemotherapy. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57 (3), S. 337–341.

van Nassauw, Luc; Toovey, Stephen; van Op den Bosch, Joeri; Timmermans, Jean-Pierre; Vercruysse, Jozef (2008): Schistosomicidal activity of the antimalarial drug, mefloquine, in *Schistosoma mansoni*-infected mice. In: *Travel Med Infect Dis* 6 (5), S. 253–258.

Vlas, S. J. de; Gryseels, B. (1992): Underestimation of *Schistosoma mansoni* prevalences. In: *Parasitol. Today (Regul. Ed.)* 8 (8), S. 274–277.

Wang, Wei; Wang, Li; Liang, You-Sheng (2012): Susceptibility or resistance of praziquantel in human schistosomiasis: a review. In: *Parasitol. Res.* 111 (5), S. 1871–1877.

Weltärztebund (2013): WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Onlinepublikation: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/DeklHelsinki2013.pdf, Stand: 08.09.2015

- Weltbank (2015): Datenblatt Gabun, Onlinepublikation: http://data.worldbank.org/country/gabon#cp_cc, Stand: 18.06.2015
- White, Nicholas J. (2004): Antimalarial drug resistance. In: *J. Clin. Invest.* 113 (8), S. 1084–1092.
- WHO (2004), Regional Office for Africa: A Strategic Framework for Malaria Prevention and Control During Pregnancy in the African Region. Onlinepublikation: http://whqlibdoc.who.int/afro/2004/AFR_MAL_04.01.pdf, Stand: 08.09.2015
- WHO (2010a): Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. First WHO Report on Neglected Tropical Diseases 2010. Weltgesundheitsorganisation, Genf.
- WHO (2010b), World Health Report, Background Paper: Assurance Maladie Obligatoire au Gabon: un atout pour le bien être de la population. Onlinepublikation: <http://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/GabonNo16FINAL.pdf>, Stand: 08.09.2015
- WHO (2015a): Schistosomiasis, Fact Sheet N°115. Onlinepublikation: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en>, Stand: 18.06.2015
- WHO (2015b): Schistosomiasis, Strategy: Control and preventive Chemotherapy. Onlinepublikation: <http://www.who.int/schistosomiasis/strategy/en>, Stand: 08.09.2015
- WHO Expert Committee on the Control of Schistosomiasis (2002): Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Report of a WHO expert committee. Weltgesundheitsorganisation, Genf (WHO technical report series, 912).
- Witte, Malte; Mombo-Ngoma, Ghyslain; Ramharter, Michael (2012): Epidemiologie einer zentralafrikanischen ländlichen Region. Poster, Universität Lübeck.
- Xiao, Shu-hua; Chollet, Jacques; Utzinger, Jürg; Mei, Jin-Yan; Jiao, Pei-Yin; Keiser, Jennifer; Tanner, Marcel (2009a): Effect of single-dose oral mefloquine on the morphology of adult *Schistosoma japonicum* in mice. In: *Parasitol. Res.* 105 (3), S. 853–861.
- Xiao, Shu-hua; Zhang, Chao-wei (2009b): Histopathological alteration of juvenile *Schistosoma japonicum* in mice following treatment with single-dose mefloquine. In: *Parasitol Res* 105 (6), S. 1733–1740.
- Xiao, Shu-hua; Sun, Jun; Xue, Jian; Du, Xi-Ling; Zhang, Hao-bing (2012a): Ultrastructural alterations of juvenile *Schistosoma japonicum* harbored in mice following mefloquine administration. In: *Parasitol. Res.* 110 (2), S. 637–644.
- Xiao, Shu-hua; Xue, Jian; Zhang, Hao-bing (2012b): Further studies on mefloquine and praziquantel alone or interaction of both drugs against *Schistosoma japonicum* in vitro. In: *Parasitol Res* 110 (3), S. 1239–1248.

Xiao, Shu-hua (2013): Mefloquine, a new type of compound against schistosomes and other helminthes in experimental studies. In: *Parasitol. Res.* 112 (11), S. 3723–3740.

Zwang, Julien; Olliaro, Piero L.; Jones, Malcolm K. (2014): Clinical Efficacy and Tolerability of Praziquantel for Intestinal and Urinary Schistosomiasis—A Meta-analysis of Comparative and Non-comparative Clinical Trials. In: *PLoS Negl Trop Dis* 8 (11), S. e3286.

8 ANHÄNGE

8.1 Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (franz.: Consentement éclairé)

Consentement éclairé / Assentiment / Consentement du Tuteur Légal pour l'inclusion

Ce formulaire couvre la mère et l'enfant. Il doit être signé par la femme participant dans l'étude (et dans certains pays par le tuteur légal selon les dispositions en vigueur dans le pays)

Titre de l'étude

Physiopathologie et Immunologie des maladies infectieuses et des désordres métaboliques chez la femme enceinte et son enfant.

Introduction

Dans ce formulaire de consentement éclairé nous voudrions vous donner l'information sur une extension supplémentaire de l'étude „ **Comparaison de l'innocuité, de la tolérance et de l'efficacité de la mefloquine et de la sulfadoxine pyriméthamine comme traitement préventif intermittent (TPI) du paludisme pendant la grossesse sous couverture de moustiquaires imprégnées d'insecticides**“. Dans cette extension, on voudrait évaluer des questions additionnelles sur la santé associées au TPI et la grossesse. Il vous est demandé de participer volontairement.

À part l'efficacité du TPI, il y a trois sujets principaux qu'on voudrait étudier additionnellement. Comme vous le savez, d'autres maladies infectieuses, comme la Bilharziose, les infections sexuellement transmissibles ou les autres maladies bactériennes et virales, peuvent affecter la femme enceinte et le nouveau-né. Dans cette étude nous voudrions évaluer l'impact du TPI sur ces maladies. De plus nous voudrions évaluer l'influence de la nutrition et de la nourriture sur la santé de la mère et de l'enfant. Enfin on voudrait évaluer si certaines mères sont plus ou moins protégées ou affectées par le nouveau traitement, avec mefloquine comme TPI.

Il vous est demandé de participer dans cette étude. Si vous décidez de participer dans cette étude on va vous informer plus.

Comment est faite l'étude:

Si vous acceptez de faire partie de cette étude :

- Nous allons premièrement vous poser quelques questions à votre sujet et au sujet de votre santé.
- Il vous sera aussi demandé de donner de l'urine dans un pot. Il vous sera aussi demandé de donner une petite quantité de sang (veine cubital ou piqûre au doigt)
- Pour tester les infections sexuellement transmissibles ainsi que les autres maladies bactériennes et virales, on va faire un prélèvement cervical/rectal.
- Un petit morceau de placenta sera prélevé pour les analyses supplémentaires.
- Nous allons faire un prélèvement au nez et à l'oreille de votre nouveau-né à la recherche de bactéries

Nous serons ravis de votre participation dans cette étude. Il est important de savoir que votre participation est volontaire et que vous pourrez décider d'arrêter la participation à tout moment. Votre décision ne va pas affecter les soins standard de routine que vous et votre nouveau-né devriez recevoir. Au cours de l'étude on vous donnera un traitement pour n'importe quelle infection si un traitement est nécessaire pendant la grossesse. Vous n'aurez pas à payer pour participer dans cette étude.

Data Management, Manipulation des Données et Archivage

Les données seront directement entrées sur des questionnaires. Une base de données va être établie et va être gardée sur notre site. Les Données seront rendues anonymes pour des analyses statistiques ultérieures à la fin de l'étude sur le terrain. Le questionnaire sera gardé sur le site par l'Investigateur Principal

J'ai lu toutes les informations / Toutes les informations m'ont été lues.

J'ai eu l'occasion de poser des questions sur cette étude les question que j'ai posées ont été répondues à ma satisfaction. Je consens à participer volontairement dans cette étude.

Date _____

Signature _____

Nom _____

INVESTIGATOR:

Nom:

Date:

Signature:

CONTACT PERSON:

8.2 Erhebungsbogen zur Dokumentation der Visiten

Activity of Mefloquine on urinary Schistosomiasis

MIPPAD ID: ____

Treatment group: SP / MQ full / MQ split

Screening/Visit 1

Parameters	Samples taken	Date	Hematuria	Final results
Urine 1				_____ Eggs/10ml
Urine 2				_____ Eggs/10ml

Date of 1st IPTp administration:

Visit 2 (4 weeks after 1st IPTp)

Parameters	Samples taken	Date	Hematuria	Final results
Urine 1				_____ Eggs/10ml
Urine 2				_____ Eggs/10ml

Date of 2nd IPTp administration:

Visit 3 (6 weeks after 2nd IPTp)

Parameters	Samples taken	Date	Hematuria	Final results
Urine 1				_____ Eggs/10ml
Urine 2				_____ Eggs/10ml

Medication: Praziquantel given

Date:

Weight (kg):

Nr tablets:

Study completion:

Date:

Name and Signature of Investigator:

9 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Michael Ramharter in Zusammenarbeit mit Dr. Ghyslain Mombo-Ngoma und Dr. Arti Basra. Die Datenerhebung und Betreuung der Probandinnen erfolgte im Rahmen der Studie „MiPPAD“ unter der Leitung von Prof. Michael Ramharter, Dr. Ghyslain Mombo-Ngoma, Dr. Daisy Akerey-Diop, Dr. Jean-Rodolphe Mackanga, Dr. Ayola Adegnika und Dr. Pierre-Blaise Matsiegui durch mich und weitere InvestigatorInnen.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende statistische Analyse erfolgte nach Anleitung durch Prof. Michael Ramharter durch mich. Die Ausarbeitung des Manuskripts der Dissertation erfolgte ausschließlich durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. An der Korrektur des Manuskripts waren Prof. Dr. Michael Ramharter und Prof. Dr. Peter G. Kremsner beteiligt.

Das Manuskript der Publikation wurde hauptsächlich von Prof. Dr. Michael Ramharter, Dr. Arti Basra und Dr. Ghyslain Mombo-Ngoma ausgearbeitet.

10 VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Basra, A. et al. (2013): Efficacy of mefloquine intermittent preventive treatment in pregnancy against *Schistosoma haematobium* infection in Gabon: a nested randomized controlled assessor-blinded clinical trial. In: *Clin. Infect. Dis.* 56 (6), S. e68-75.

11 DANKSAGUNG

Ich danke:

Insbesondere den Studienteilnehmerinnen, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Prof. Dr. Peter G. Kremsner

Prof. Dr. Michael Ramharter

Dr. Arti Basra, Dr. Ghyslain Mombo-Ngoma

Rella, Mario, Christian, Roger, François, Wenceslas, Sten, Raissa, Anasthas,
Dominique, Jean Paul, Leon

Meiner Familie

Ronja

12 LEBENSLAUF

Moritz Alexander Fürstenau, geb. am 08.12.1986 in Heidelberg

Ausbildung:

- 10/2007 – **Albert-Ludwigs-Universität Freiburg: Humanmedizin**
21.05.2015 Abschluss: Staatsexamen (Gesamtnote: gut)
- 09/1997 – **Ottotheinrich Gymnasium Wiesloch**
06/2006 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abschlussnote: 1,2)

Klinische Erfahrung:

- Seit 01/2016 Assistenzarzt an der Klinik für Medizin I des Universitätsklinikums Freiburg
- 12/2012 – **Praktisches Jahr**
04/2013 Universitätsklinikum Freiburg und Ev. Diakoniekrankenhaus Freiburg
- 10/2011 – Mitarbeit im Centre Médical de Fougamou, Gabun
09/2012
- 06/2012 – **Famulatur**
08/2012 Ambulanz des Centre Médical de Fougamou, Gabun
- 05/2012 – **Famulatur**
06/2012 Centre Médical de Fougamou, Gabun
- 08/2010 – **Famulatur**
09/2010 Abteilung für Psychosomatik, Universitätsklinikum Freiburg

Forschung:

- 10/2011 – **Arbeit an Dissertation** „Wirksamkeit von Mefloquin als intermittierende präventive Behandlung der Malaria in der Schwangerschaft gegen Schistosoma haematobium-Infektionen in Gabun.“ (Betreuer: Prof. Dr. P. G. Kremsner, Tropeninstitut des Universitätsklinikums Tübingen)
09/2012
- Mitarbeit an der Publikation** „Efficacy of mefloquine intermittent preventive treatment in pregnancy against Schistosoma haematobium infection in Gabon: a nested randomized controlled assessor-blinded clinical trial.“ (veröffentlicht in Clinical Infectious Diseases 12/2012)

Extrauniversitäres Engagement:

- seit 04/2010 **Action Five e.V.**, Freiburg, Vorstand und Mitglied
- 05/2010 – **Universities Allied for Essential Medicines (UAEM)**, Freiburg
09/2014 Mitglied; gesundheits- und entwicklungspolitisches Netzwerk
- 01/2010 – **Rwanda Village Concept Project (RVCP)**, Butare, Ruanda
04/2010 Praktikum; Nichtregierungsorganisation im Bereich Public Health
- 06/2006 – **Camphill School**, Hermanus, Südafrika
06/2007 Freiwilliges Soziales Jahr