

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin an der Medizinischen Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Leiter: Prof. Dr. med. Thomas Löscher)

**Untersuchungen zum Nebenwirkungsspektrum der
Malariaprophylaxe und zur Compliance bei Reisenden**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rosario Anna-Victoria Santos
aus Quezon City

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans Dieter Nothdurft

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Haas

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 01.04.2004

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	2
2	Einführung in die Ätiologie und Klinik der Malaria.....	4
2.1	Übertragung des Parasiten.....	7
2.2	Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Immunität.....	8
2.3	Globale Malariasituation.....	10
2.4	Entwicklung der Malariakontrolle.....	11
2.5	WHO-Empfehlungen zur Malariaprophylaxe und Compliance von Reisenden.....	13
2.6	Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	17
3	Problemhintergrund.....	19
3.1	Compliance der Reisenden.....	19
3.1.1	Probleme bei der reisemedizinischen Beratung zur Malariaprophylaxe.....	19
3.1.2	Übertriebene Furcht vor Nebenwirkungen der Malariachemoprophylaxe bei Reisenden.....	20
3.1.3	Mangelhafte Compliance der Reisenden.....	22
3.2	Kontraindikationen und Nebenwirkungen der gängigen Malariachemoprophylaxemedikamente.....	30
4	Material und Methoden.....	41
4.1	Die ALLMALPRO-Studie.....	41
4.2	Studiendesign.....	41
4.3	Studienpopulation.....	42
4.4	Studienverlauf.....	44
4.5	Methoden der Datenerhebung.....	47
5	Ergebnisse.....	49
6	Diskussion.....	55
7	Zusammenfassung.....	57
8	Referenzliste.....	60
9	Anhang.....	70
10	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	81
11	Danksagung.....	82

1 Einleitung

Der Begriff Malaria, auch Sumpf- oder Wechselfieber genannt, umfasst mehrere fieberhafte Erkrankungen, die durch parasitische Einzeller der Gattung Plasmodium verursacht werden. Der Name „Malaria“ leitet sich aus dem Italienischen ab und steht in Zusammenhang mit der Vorstellung von krankmachender „schlechter Luft“ in Sumpfgebieten: „mal aria“.

Die Übertragung der Malariaerreger erfolgt über einen Stich der Anopheles-Mücke. Das charakteristische Symptom der Malariaerkrankung ist ein periodisch auftretendes Fieber. Diese Periodizität hängt mit dem Entwicklungszyklus des Malariaerregers zusammen. Dieser Zyklus besteht aus drei Entwicklungsphasen. In der ersten Phase (sog. Sporogonie) findet die geschlechtliche Vermehrung des Erregers in der Anopheles-Mücke statt. Die zweite Phase (hepatische Schizogonie) und die dritte Phase (erythrozytäre Schizogonie) werden im menschlichen Organismus durchlaufen. Dabei findet eine ungeschlechtliche Vermehrung in der Leber statt, woraufhin ein Befall der Erythrozyten folgt. Die Diagnose der Erkrankung wird anhand der Symptome und einer mikroskopischen Untersuchung des Blutes erstellt. Zur Behandlung der Malaria stehen hochwirksame Medikamente zur Verfügung. Eine Impfung jedoch existiert derzeit noch nicht.

Zur Prophylaxe der Malariainfektion gehört zum einen die Vermeidung von Mückenstichen (Expositionsprophylaxe) sowie zum anderen die Einnahme verschiedener Medikamente in Form von Tabletten (Chemoprohylaxe). Die Wirkung der Chemoprohylaxe liegt in einer Unterbrechung des Entwicklungszyklus des Erregers im menschlichen Organismus, um einen Ausbruch der Erkrankung zu verhindern. Dabei lässt sich die Wirkung nicht auf die Erreger eingrenzen, so dass auch andere Organe beeinflusst und Nebenwirkungen verursacht werden können.

Trotz zahlreicher Publikationen fehlt bislang eine zusammenfassende Darstellung des Nebenwirkungsspektrums der Malariachemoprohylaxe, die einen Überblick über den derzeitigen Stand bietet. In dieser Arbeit soll daher das Nebenwirkungsspektrum bestehender Malariaphylaxeschemata untersucht werden. Ferner sollen epidemiologische und klinische Fragestellungen hinsichtlich des Wissensstands über Malaria, der

Malariapräventionsmaßnahmen und des Einflusses der Nebenwirkungen auf das Prophylaxeverhalten der Reisenden formuliert, analysiert und aufgeklärt werden.

2 Einführung in die Ätiologie und Klinik der Malaria

Malaria ist eine der am weitesten verbreiteten Infektionskrankheiten des Menschen. Sie wird durch einen eukaryotischen Parasiten vom Genus Plasmodium hervorgerufen, von dem die folgenden vier menschenpathogene Arten bekannt sind:

- Plasmodium ovale,
- Plasmodium vivax,
- Plasmodium malariae, und
- Plasmodium falciparum.

Diese Plasmodienarten manifestieren sich klinisch unterschiedlich und verfügen über verschiedene epidemiologische Charakteristiken. Das Plasmodium ovale und das Plasmodium vivax verursachen Malaria tertiana. Plasmodium-malariae-Infektionen führen zur Malaria quartana. Plasmodium-falciparum-Infektionen verursachen hingegen Malaria tropica.

Der Vektor ist die weibliche Anopheles-Mücke, die mittels Stich eine natürliche Übertragung von Mensch zu Mensch hervorruft. In seltenen Fällen finden Infektionen auf direktem parenteralem Weg statt, z.B. durch Transfusionsunfälle oder durch diaplazentären Plasmodienübertritt. Außer der menschlichen Spezies und der Anopheles-Mücke ist derzeit kein weiteres Erregerreservoir bekannt.

Nach einer Übertragung des humapathogenen, eukaryotischen Parasiten durch die Anopheles-Mücke entsteht ein in der Natur einzigartiger, an den menschlichen Organismus angepasster Zyklus. Dieser setzt sich aus drei Entwicklungsphasen zusammen:

- Sporogenie,
- Hepatische Schizogonie,
- Erythrozytäre Schizogonie.

Während der ersten, sexuellen Phase (Sporogonie) findet innerhalb der Anopheles-Mücke die Vereinigung der aus dem menschlichen Zwischenwirt durch Blutmahlzeit aufgenommenen Geschlechtsformen (Gametozyten) statt. Daraus resultiert die Bildung der den Menschen infizierenden Sporozoiten.

Durch den Stich der Anopheles-Mücke gelangen Sporozoiten in den menschlichen Blutkreislauf und dringen im weiteren Verlauf des Zyklus in Leberparenchymzellen ein. Es folgt die hepatische Schizogonie, die durch eine Vermehrung durch ungeschlechtliche Teilung zu Schizonten, die sich ihrerseits zu Merozoiten bzw. Hypnozoiten differenzieren, gekennzeichnet ist. Hypnozoiten sind Ruheformen der eukaryotischen Parasiten, die sich nach Monaten bis Jahren zu Merozoiten weiterentwickeln können, und die für Plasmodium vivax bzw. Plasmodium ovale typischen Rückfälle der Krankheitssymptomatik nach einer beschwerdefreien Episode auslösen. Merozoiten verursachen ein Platzen der Leberparenchymzellen und gelangen dadurch in den Blutkreislauf des Menschen. Auf diesem Weg dringen sie in die Erythrozyten ein.

Einige der in die Erythrozyten eingedrungenen Merozoiten entwickeln sich zu weiblichen bzw. männlichen Gametozyten, welche nach erneuter Aufnahme durch die Anopheles-Mücke zur sexuellen Reproduktion im Sinne einer Bildung von Sporozoiten zur Verfügung stehen und somit den Parasitenzyklus schließen. Die für die Manifestation der klinischen Malariasymptomatik ursächlichen Merozoiten gehen hingegen in die Phase der erythrozytären Schizogonie über.

Im Verlauf der erythrozytären Schizogonie findet die multiplikative Reproduktion der Merozoiten zu Schizonten mit einer Ausbildung der bei Plasmodium falciparum diagnostisch entscheidenden Ringformen statt. Diese multiplikative Vermehrung zu Schizonten erfolgt in Form mehrerer aufeinanderfolgender Merozoitenreproduktionszyklen, die jeweils in einer Lyse der Erythrozyten enden. Diese Zyklen dauern 48 Stunden bei Plasmodium ovale und Plasmodium vivax bzw. 72 Stunden bei Plasmodium malariae und verursachen die speziesspezifische Fieberperiodik der Malaria tertiana bzw. der Malaria quartana. Dabei weisen alle Merozoiten zum gleichen Zeitpunkt innerhalb des Zyklus die gleiche Entwicklungsstufe auf, so dass eine synchrone Vermehrung stattfindet.

Bei *Plasmodium falciparum* verläuft die Phase der erythrozytären Schizogonie hingegen asynchron, was in einem Nebeneinander einer Mehrzahl von Parasitengenerationen innerhalb des Zyklus resultiert. Dies führt dazu, dass trotz des 48-Stunden-Rhythmus kein periodisches Wechselfieber auftritt.

Im Verlauf der erythrozytären Schizogenie werden bei *Plasmodium falciparum* alle Reifestufen der Erythrozyten infiltriert. Darüber hinaus findet man bei *Plasmodium falciparum*-Infektionen im peripheren Blut nur Erythrozyten mit sehr jungen Parasiten, die die für *Malaria tropica* spezifischen Ringformen aufweisen. Die durch Merozoiten befallenen Erythrozyten lassen sich aufgrund der Infiltrierung aller Reifestufen der Erythrozyten in den Kapillaren von inneren Organen des Menschen, hauptsächlich jedoch in Gehirn oder Niere nachweisen und verursachen daher die für die *Malaria tropica* typischen, schweren klinischen Manifestationen.

In Abbildung 1 ist der aus www.aum.iawf.unibe.ch entnommene, folgende Entwicklungszyklus von *Plasmodium* spp. dargestellt:

1. Sporogonie (sexuelle Phase)
2. Hepatische Schizogenie
3. Erythrozytäre Schizogenie

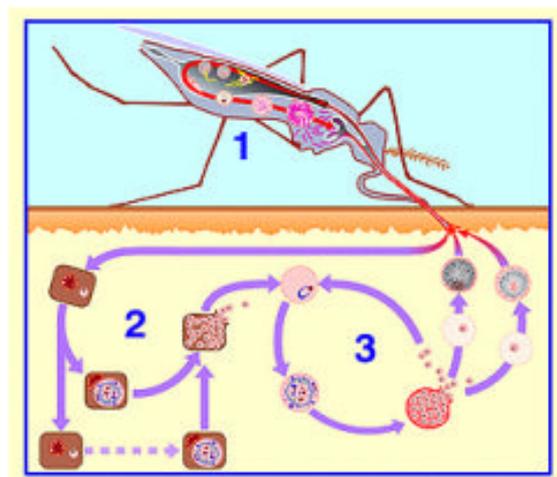


Abbildung 1: Entwicklungszyklus von *Plasmodium* spp.

In Abbildung 2 ist der aus www.aum.iawf.unibe.ch entnommene Entwicklungszyklus von Plasmodium spp. detailliert dargestellt.

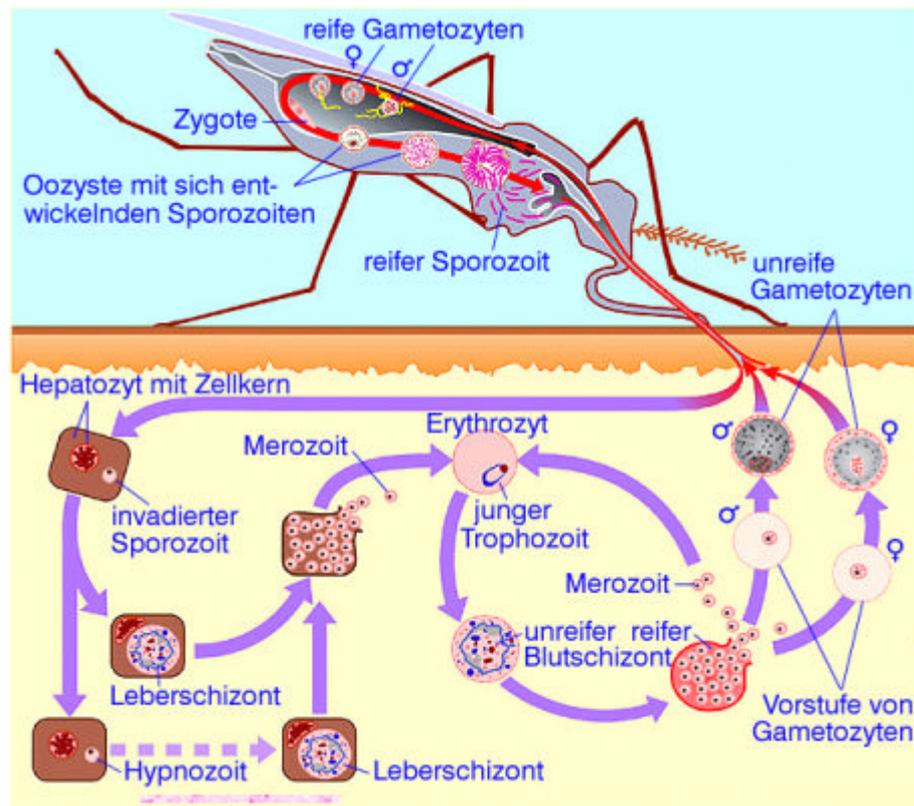


Abbildung 2: Entwicklungszyklus von Plasmodium spp. im Detail

2.1 Übertragung des Parasiten

Die weibliche Anopheles-Mücke bildet ein Verbindungsglied zwischen Mensch und Parasit. Aus parasitologischer Sicht ist sie der Hauptwirt für die Plasmodienarten. Es sind weltweit etwa 422 Anopheles-Arten bekannt, von denen nur 70 in der Lage sind, Malariaparasiten aufzunehmen. Davon übertragen etwa 40 Anopheles-Arten (Malariavektoren) die für eine Malariaerkrankung relevanten Plasmodien. Im tropischen Afrika beispielsweise ist die Gruppe der Anopheles gambiae complex sowie die Gruppe der Anopheles funestus von entscheidender Bedeutung für die Malariaübertragung. Zur Gruppe der Anopheles gambiae complex gehören Anopheles gambiae, Anopheles arabiensis, Anopheles melas, Anopheles merus, Anopheles bwambae und Anopheles quadriannulatus.

Malaria wird nur von weiblichen Anopheles-Mücken übertragen, da diese das Blut zur Reifung ihrer Eier benötigen. Nach der Eiablage im Wasser oder Wassernähe entwickeln sich nach etwa 2-3 Tagen die Larven. Nach weiteren 7-20 Tagen, in denen die Larven fünf aquatische Stadien durchlaufen, entstehen erwachsene Anopheles-Mücken. Die Lebenszeit einer Anopheles-Mücke beträgt bis zu über einem Monat.

Das Überleben und die Eientwicklung werden von den natürlichen Gegebenheiten wie der Temperatur von mindestens 20°C und von der Luftfeuchtigkeit stark beeinflusst. Dieser Umstand führt in vielen Gebieten zu erheblichen jahreszeitlichen Schwankungen der Vektorpopulation und der damit verbundenen Malariaübertragung.

2.2 Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Immunität

Die Hauptsymptomatik der Malariaerkrankung besteht aus dem periodischen Anfallsfieber mit drei charakteristischen Stadien:

- Schüttelfrost, der mit einem Anstieg der Körpertemperatur einhergeht,
- Trockene, heiße Haut (Fieber-Plateau),
- Ausgeprägtes Schwitzen sowie ein damit verbundenes Absinken der Körpertemperatur.

Dieses Verlaufsmuster kennzeichnet die Plasmodium vivax- bzw. Plasmodium ovale-Infektionen mit einer Zyklusperiode von drei Tagen, die für die Malaria tertiana charakteristisch ist. Plasmodium-malariae-Infektionen weisen hingegen eine für die Malaria quartana typische viertägige Periodizität auf. Bei Doppel- oder bei Plasmodium-falciparum-Infektionen fehlt die Periodizität des Verlaufsmusters, was im schlimmsten Fall zu einer falschen Diagnosestellung, beispielsweise schwerer Grippe, führen kann.

Im Hinblick auf die Morbidität ist Plasmodium falciparum als Erreger der Malaria tropica und Verursacher der schweren, lebensbedrohlichen Malaria, von entscheidender Bedeutung. Pathologisch relevant ist hierbei das Zusammenballen („sludging“) der befallenen

Erythrozyten durch eine erhöhte Wandadhärenz in den Kapillaren der inneren Organe. Die Folge sind Mikrozirkulationsstörungen bis hin zur Organischämie mit einer entsprechenden lokalen Manifestation, z.B. gastrointestinal, renal, pulmonal oder zerebral.

Klinisch äußert sich die Malaria tropica anfangs in allgemeinen Symptomen, unter anderem Fieber, schwerem Krankheitsgefühl, Kopf- und Gliederschmerzen, Schüttelfrost, Hepato- und Splenomegalie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall sowie in Bewusstseinsstörungen. Im weiteren Verlauf der Malariaerkrankung kann es zur hämolytischen Anämie bis hin zur hämolytischen Krise mit Hämoglobinurie, Oligurie oder Anurie, Nierenversagen und Lungenödem kommen, die über Kollaps, Schock oder Koma oft letal endet.

Die Diagnostik der Malaria beruht auf der Klinik. Der mikroskopische Erregernachweis wird mittels Ausstrich peripheren Blutes (dicker Tropfen) durchgeführt und dient der Befundbestätigung. Beide Diagnostikansätze weisen jedoch Nachteile auf. Im Fall der Malaria tropica ist eine symptomatisch basierte Diagnosestellung ungenau, da die Krankheitssymptome unspezifisch sind und eine charakteristische Fieberperiodik fehlt. Mikroskopisch nachgewiesene Parasiten sind nicht notwendigerweise für klinische Krankheitsepisoden verantwortlich [17], da vor allem in hochendemischen Gebieten immunitätsbedingt ein hoher Prozentsatz an asymptomatischen Plasmodienträgern existiert. Demzufolge besitzt eine Parasitenprävalenz nicht zwangsläufig einen Krankheitswert und die oben beschriebene Symptomatik kann multiätiologisch interpretiert werden.

Im Gegensatz zu Viren und Bakterien entwickelt der Mensch gegen Plasmodien nur eine ungenügende und zeitlich begrenzte Semi-Immunität. Ein Erkrankungsrisiko bezüglich der schweren, lebensbedrohlichen Malaria besteht jedoch fast nur für nicht-immune Personen, z.B. Fernreisende. Aus diesem Grund sind schwere Malariaerkrankungen und Todesfälle oft in Niedrigtransmissionsgebieten aufgrund ungenügender Immunitätsausbildung anzutreffen [50]. Ferner sind Malariainfektionen auch in hochendemischen Gebieten bei Kindern zwischen 3-6 Monaten und 5 Jahren nachweisbar, da diese sich in einem vulnerablen Zeitraum zwischen Nachlassen der muttervermittelten und Beginn der eigen entwickelten Immunität befinden [31].

2.3 Globale Malariasituation

Malaria zählt nach wie vor zu den häufigsten Erkrankungen in den tropischen Regionen. Sie ist in 90 Ländern der Welt endemisch, wobei etwa 40% der Erdbevölkerung in Gebieten leben, in denen Malaria vorkommt [58]. In Abbildung 3 ist eine geographische Verbreitung der Malaria dargestellt [58].

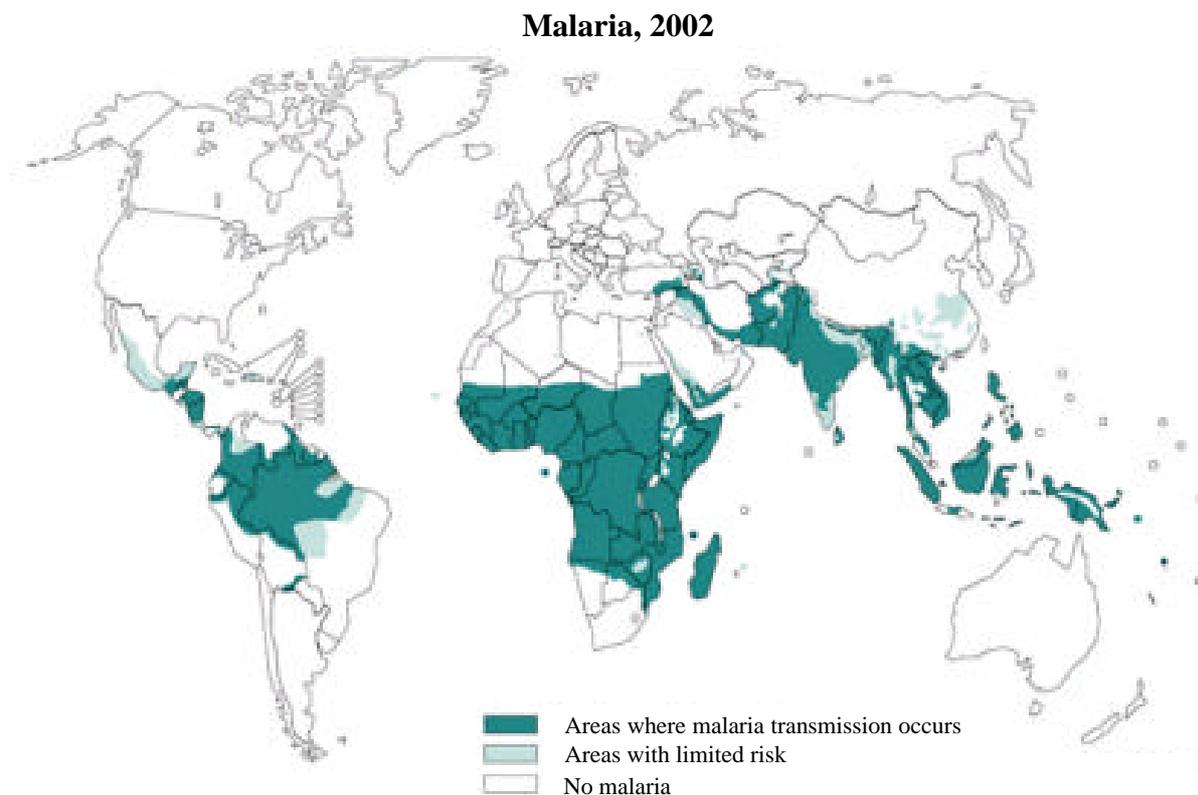


Abbildung 3: Geographische Verbreitung der Malaria

Malaria verursacht jedes Jahr etwa 300-500 Millionen Neuerkrankungen und belegt hinter Diarrhoe den weltweit zweiten Rang der wichtigsten Morbiditätsfaktoren [58]. Vor allem auf dem afrikanischen Kontinent stellt sie bei einem Anteil von mehr als 80% der Welt-Malaria-Morbidität ein gravierendes Gesundheitsproblem dar [31]. Die Malariaerkrankung bedingt hier 40% der Fieberfälle und 20-50% der Beanspruchung von gesundheitlichen Diensten, obwohl nur 8-25% der Malariaerkrankten diese Dienste in Anspruch nehmen [7].

Weltweit kommt es jährlich zu etwa 1,5-2,7 Millionen Malariatodesfälle [58], davon ereignen sich 80% im tropischen Afrika [31]. Die durchschnittliche malariaverursachte Mortalität in Afrika wird auf 5/1000 Bewohner beziffert [7]. Vor allem Kinder sind aufgrund der geringeren Immunität betroffen [17]. Im tropischen Afrika werden 20-30% der Kindersterblichkeit durch Malaria verursacht [31].

In Anbetracht der hohen Prävalenz zeigt sich die große Bedeutung der Malaria für die ökonomische Situation der betroffenen Länder. Erkrankung und Tod durch Malaria verursachen hohe Verluste in den nationalen Wirtschaften [55]. Laut der Weltbank belegt die Malariaerkrankung den ersten Platz der Ursachen für Verlust an Lebensqualität und Produktivität in Afrika mit ca. 35 Millionen verlorenen Lebensjahren durch Arbeitsunfähigkeit oder vorzeitigen Tod [61].

Veränderungen im ökologischen System (z.B. der landwirtschaftlich bedingte Wandel der Bodennutzung), Migrationen (bedingt durch Populationsdruck oder politische Auseinandersetzungen) [31] und auch die globale Erderwärmung [6] haben in den vergangenen Jahren vielerorts zu einer Zunahme von Malariafällen geführt. Die Verschlechterung der Situation ist bedingt durch die Resistenzen sowohl des Plasmodium falciparum gegenüber der üblicherweise angewendeten Antimalariamedikation, als auch durch die Resistenzen der Vektoren gegenüber den Insektiziden und nicht zuletzt auch aufgrund der ungenügend entwickelten und finanzierten Gesundheitsdienste [20]. Zur Verbesserung dieser Situation ist eine Rehabilitierung, Aktivierung und Neuentwicklung von Malariakontrollaktivitäten anzustreben.

2.4 Entwicklung der Malariakontrolle

Erste therapeutische Erfolge bei Malariabehandlung konnten, nachdem man der Malaria über lange Zeiten hinweg hilflos gegenüber gestanden hatte, erstmals im 17. Jahrhundert mit der Entdeckung des Chinins und im größeren Maßstab Mitte des 19. Jahrhunderts mit dessen Isolierung erzielt werden. Mit der im Jahre 1897 durch Ronald Ross gewonnen Erkenntnis über die Kopplung der Malariaübertragung an den Vektor Anopheles eröffneten sich neue

Möglichkeiten der Malariakontrolle. Bemühungen zur Malariakontrolle konzentrierten sich auf die Vektorvernichtung, wobei zunächst die Nutzung von Larviziden in Wasserreservoirien im Vordergrund stand, um den Entwicklungszyklus der Anopheles-Mücke zu unterbrechen. Mit der Entwicklung von Dichlor-diphenyl-trichlor-ethan (DDT) etablierte sich das Aussprühen der Häuser zur effektivsten Kontrollmaßnahme um die innerhäusliche Vektorpopulation durch Imprägnieren der Wände mit langwirksamen Insektiziden zu reduzieren. In Kombination mit der medikamentösen Anwendung neuer Pharmaka wie Chloroquin oder Amodiaquin konnten deutliche Erfolge bei der Malariabekämpfung erzielt werden, so dass Anfang der Fünfziger Jahre eine globale Ausrottung der Malaria durchführbar erschien.

Diese Ausrottung gelang in 36 Ländern, welche allerdings durch niedrige Transmission gekennzeichnet waren (z.B. in den USA, in Venezuela, Japan, Bulgarien und Italien). Im holoendemischen Afrika hingegen erwies sich eine Ausrottung als unmöglich, da eine Vektorenreduktion erst ab einer bestimmten, hier nicht oder nur sehr schwer zu erreichenden Schwellenüberschreitung zu einer Senkung der Parasitämieraten beim Menschen führt [30]. Zusätzlich behinderten eine mangelhaft entwickelte Infrastruktur, fehlende personelle und finanzielle Ressourcen sowie eine ungenügende Integration vertikaler Sonderprogramme in den Gesundheitsdienst eine erfolgreiche Malariabekämpfung. Letztendlich war das tropische Afrika bis auf wenige Pilotstudien nie in das globale Eradikationsprogramm mit einbezogen worden [16].

Ende der Sechziger Jahre musste das Ziel der Eradikation der Malaria aufgegeben werden. In etwa 20% aller Malariagebiete hatten sich Vektorresistenzen gegenüber DDT beziehungsweise Parasitenresistenzen gegenüber den bisher angewendeten Medikamenten wie Chloroquin, Proguanil oder Pyrimethamin entwickelt [20]. Zudem beeinflussten finanzielle Engpässe aufgrund der die ursprünglichen Schätzungen übersteigenden Kosten, des Missmanagements, der ungenügenden Gemeindebeteiligung und der Verschiebung der politischen Prioritäten zur Familienplanung und zur Pockenbekämpfung die erfolgreiche Durchführung der Programme zur Malariakontrolle. Nachdem schließlich nach 16 Jahren keine Ausrottung der Malaria erreicht werden konnte, wurde der Versuch allgemein als

Misserfolg bewertet, mit der Konsequenz eines drastischen Interessen- und Programmrückgangs und einer weitflächigen Wiederausbreitung der Malaria [20].

Die ab Mitte der Achtziger Jahre durchgeführten Versuche zur Entwicklung eines Impfstoffes gegen die verschiedenen Entwicklungsstadien der Plasmodien blieben bis heute erfolglos. Das einzige in Feldstudien getestete Präparat (Spf66) zeigte einen nur ungenügenden Impfschutz unter holoendemischen Bedingungen [1]. Nach der Ministerialkonferenz in Amsterdam 1992 begann der politische Versuch einer Wiederbelebung und Restrukturierung der in vielen endemischen Ländern vernachlässigten Malariakontrollbemühungen, der zu der sogenannten „Roll-Back-Kampagne“ führte [32]. Die neue globale Strategie konzentrierte sich auf die Senkung von Morbidität und Mortalität durch eine bestmögliche Nutzung der verfügbaren Kontrollinstrumente. Neben Elementen wie Forcierung des „Case-Managements“ (frühest mögliche Diagnose und sofortige Behandlung) sowie konsequenter Überwachung der lokalen Malariasituation bildete vor allem die Implementierung beziehungsweise Verbesserung der individuellen Präventivmaßnahmen ein wichtiges Standbein dieser Strategie.

2.5 WHO-Empfehlungen zur Malariaphylaxe und Compliance von Reisenden

Eine Malariaphylaxe wird durch den Schutz vor Mückenstichen (Expositionsprophylaxe) sowie durch die präventive Einnahme von Antimalariamedikamenten (Chemoprophylaxe) ermöglicht [58], [13].

Die Expositionsprophylaxe mit Hilfe von Moskitonetzen, Repellentien oder Insektiziden gegen die hauptsächlich dämmerungs- und nachtaktiven Malariavektoren ist angesichts der zunehmenden Resistenzentwicklung gegenüber den Antimalariamitteln von großer Bedeutung, jedoch nur begrenzt einsetzbar. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern ist diese Art der Prophylaxe effektiv durchführbar, z.B. Moskitonetz über dem Bett. Eine zusätzliche Chemoprophylaxe ist bei allen Aufenthalten in Gebieten mit einem hohen Malariarisiko empfehlenswert. Eine zunehmende Resistenz des Plasmodium falciparum gegen die gegenwärtig einsetzbaren Medikamente (z.B. Mefloquin) erschwert sowohl die

Therapie als auch die Chemoprophylaxe. Dennoch können Antimalariamittel das Risiko auch in Gebieten mit multiresistenten *Malaria-tropica*-Erregern nach wie vor wesentlich reduzieren. Bei den momentanen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit [13], welche auf den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation WHO basieren [58], beruht die Art der empfohlenen Chemoprophylaxe auf dem Malariaübertragungsrisiko und der Resistenzsituation im jeweiligen Gebiet, nach denen die Malariagebiete in die Zonen P, APP/DP, CT, T und APT/ALT eingeteilt sind. Hierbei wird zwischen Malariagebieten mit einem hohen Übertragungspotential und deshalb grundsätzlich erforderlicher Chemoprophylaxe (P, APP/DP) und Regionen mit einem niedrigen oder mittleren Malariarisiko unterschieden, in denen ein Mitführen einer therapeutischen Dosis eines Reservemittels (Standby-Therapie) empfehlenswert ist. In Abbildung 4 ist eine Malariaverbreitungskarte mit den Zonen der unterschiedlichen medikamentösen Chemoprophylaxe dargestellt [13].

Die Zone P umfasst Hochrisikogebiete, in denen überwiegend Mefloquin-sensible *Plasmodium falciparum*-Malariastämme vorkommen. Hierzu gehören das Afrika südlich der Sahara, Papua Neu Guinea, die Salomonen, Indonesien östlich von Bali, Indien nördlich der Madras-Goa-Linie, die Südpfeilspitzen von Nepal (Terai), Bangladesh sowie die Regionen Rondônia, Roraima und Amapá in Brasilien. In der Zone P wird eine Chemoprophylaxe mit Mefloquin (Lariam®) empfohlen. Eine gleichwertige Prophylaxe bietet Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin (Monohydrat –Präparate).

Die Gebiete mit hochgradigen Mefloquinresistenzen, zu denen Trat und Tak in Thailand sowie die thailändischen Grenzgebiete zu Myanmar, Laos und Kambodscha zählen, werden zu der Zone APP/DP zusammengefasst. In dieser Zone wird eine Prophylaxe mit Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin (Monohydrat –Präparate) empfohlen. Diese beiden Präparate eignen sich aufgrund des kurzfristigen Einnahmebeginns vor dem Aufenthalt im Endemiegebiet generell für Last-Minute-Reisende.

Eine Standby-Therapie mit Chloroquin (z.B. Resochin®) ist in Gebieten Zentralamerikas (außer Panama) angezeigt, in denen keine Chloroquin-resistenten *Plasmodium falciparum*-Malariastämme vorkommen.

Die Zone T umfasst die Gebiete mit einem mittleren oder geringen Malariarisiko (z.B. Peru, Kolumbien), in denen überwiegend Mefloquin-sensible Plasmodium falciparum-Malariastämme vorkommen. In dieser Zone sollte Mefloquin (Lariam®) oder Atovaquon/Proguanil (Malarone®) als Standby-Medikament mitgeführt werden. Alternativ kann auch Artemether/Lumefantrin (Riamet®) eingesetzt werden.

In Regionen mit bekannter Mefloquin-Resistenz (Zone APT/ALT), zu denen Myanmar, Thailand, Kambodscha und Vietnam gehören, ist eine Standby-Therapie mit Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet®) empfehlenswert.

Bei der Verwendung von Doxycyclin ist der Reisende darauf hinzuweisen, dass dieses Präparat in Deutschland nicht als Mittel zur Malariaphylaxe zugelassen ist, obwohl es von der WHO und von anderen Ländern (z.B. USA, Australien) zur Malariaphylaxe empfohlen wird. Da die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Präparates durch zahlreiche Studien belegt wird [2], [35], [37], [38], ist ein „off-label-use“ prinzipiell möglich. Insbesondere sollte es bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation anderer Malariaphylaxemittel eingesetzt werden. In jedem Fall ist der Reisende auf die Tatsache der Nichtzulassung für die Malariachemoprophylaxe und den daraus resultierenden Ausschluss der Produkthaftung durch den Hersteller hinzuweisen.

Der hohe Stellenwert einer adäquaten Malariachemoprophylaxe bei Reisen in Endemiegebiete wurde wiederholt dargestellt [51], [27], [53], [58]. Die medikamentöse Malariaphylaxe muss individuell an den betreffenden Reisenden, seine Reiseroute und die zu verwendenden Medikamente angepasst werden [5]. Das individuelle Risiko einer Malariainfektion ist stark abhängig von der Reiseroute und –art sowie der Exposition gegenüber den Vektoren. Aus diesem Grund sollte die reisemedizinische Beratung auf einem profunden Wissen über die einzelnen Endemiegebiete und das jeweilige Infektionsrisiko einer Malariaerkrankung basieren. Weltweit werden sehr unterschiedliche Empfehlungen zur Durchführung der Malariachemoprophylaxe gegeben [29]. Dieser Umstand führt immer wieder zu einer Verunsicherung von Reisenden und von ihren beratenden Ärzten.

Für eine erfolgreiche Prävention der Malariaerkrankung ist jedoch eine korrekte Durchführung der Expositions- und Chemoprophylaxe, auch als Compliance bezeichnet, von entscheidender Bedeutung. Dieser subjektive Faktor bei Reisenden in Malariaendemiegebiete wurde bereits mehrmals untersucht. Bei der Expositionsprophylaxe wird die Compliance mit 48% angegeben [26]. Bei der Chemoprophylaxe schwanken die Angaben zur Compliance zwischen 30% und 90% [51], [27], [28], [48], [53], [57].

2.6 Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die bisherigen Empfehlungen zur Malariaphylaxe bestehen vor allem aus Schutz vor Mückenstichen und Chemoprophylaxe [58]. Traditionell spielt die Empfehlung von Medikamenten zur Chemoprophylaxe eine große Rolle. Dabei werden bestehende Prophylaxeschemata den sich ständig verändernden Resistenzbedingungen in Endemiegebieten angepasst und es werden neue Medikamente entwickelt. Alle bisher empfohlenen medikamentösen Prophylaxeschemata weisen jedoch Nebenwirkungsraten zwischen 12% und 30% auf [53], die die Compliance zum Teil erheblich einschränken. Darüber hinaus existiert bisher keine absolut sichere Chemoprophylaxe [46]. Die Empfehlung einer Malariachemoprophylaxe für Reisende in Endemiegebiete muss somit immer das Risiko einer Infektion und die Effektivität des entsprechenden Medikaments gegen das Risiko von Nebenwirkungen abwägen [46], [33].

Diese Problematik begründet die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit. Es soll das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Malariachemoprophylaxe untersucht werden. Insbesondere sollen epidemiologische und klinische Fragestellungen hinsichtlich des Wissensstands über Malaria sowie Malariapräventionsmaßnahmen und hinsichtlich der Einflüsse auf das Prophylaxeverhalten der Reisenden formuliert, analysiert und aufgeklärt werden.

3 Problemhintergrund

3.1 Compliance der Reisenden

3.1.1 Probleme bei der reisemedizinischen Beratung zur Malariaphylaxe

Malariaphylaxe setzt sich aus zwei Säulen zusammen: der Expositionsprophylaxe und der Malariachemoprophylaxe. Die Expositionsprophylaxe basiert auf einer Prävention der Mückenstiche mittels Repellentien, imprägnierten Bettnetzen sowie einer Anwendung von innerhäuslichen Insektiziden. Obwohl nebenwirkungsfrei und einfach in der Anwendung, wird die Expositionsprophylaxe unterbetont und daher oft vernachlässigt oder gar vergessen.

Die Malariachemoprophylaxe basiert hingegen auf einem Einsatz von Medikamenten, die einen Ausbruch der Malariaerkrankung verhindern sollen. Um einem Reisenden eine effektive Malariachemoprophylaxe anbieten zu können, muss der beratende Arzt den genauen Status von Malaria hinsichtlich des Vorkommens und der Resistenzen im Zielgebiet kennen. Darüber hinaus muss der Arzt den Expositionsgrad gegenüber Mückenstichen abschätzen und die genaue klinische Verfassung des Reisenden feststellen. Damit der Arzt jedoch eine adäquate Malariachemoprophylaxe verschreiben kann, ist es wichtig, Ärzte in der Reisemedizin über Malariaprävention zu unterrichten, um inakkurate Verschreibungen von Chemoprophylaxe zu vermindern. Beispielsweise benötigen Asien-Reisende, insbesondere Pauschaltouristen nach Asien ohne Aufenthalt in Malariaendemiegebieten, keine Chemoprophylaxe.

Von entscheidender Bedeutung für eine effektive Malariachemoprophylaxe ist jedoch, den Reisenden über mögliche Nebenwirkungen der Chemoprophylaxe aufzuklären und ihn auf die Bedeutung der Compliance hinsichtlich der Behandlung hinzuweisen. Besonderes Augenmerk ist dabei auf eine verständliche und umfassende Beschreibung möglicher Nebenwirkungen zu richten, da diese in den Medien oft überbetont werden, was zu einer mangelhaften Compliance führen kann. Diese Überbetonung beeinflusst beispielsweise die

Compliance der Reiserückkehrer, da diese durch ein vorzeitiges Absetzen der Prophylaxemedikation die vermeintlich hohen Nebenwirkungen reduzieren wollen. Dadurch erhöht sich das Risiko einer a posteriori Malariaerkrankung.

Hierbei scheint erwähnenswert, dass ein Risiko der Reisenden, an Malaria zu erkranken, von einer Mehrzahl von niedergelassenen Ärzten nicht gebührend wahrgenommen wird. Eine Telephonstudie von Banerjee et al. [3] mit 172 niedergelassenen Allgemeinärzten in Großbritannien, welche nach Süd-Asien gereist sind, zeigt zum Beispiel, dass 35% der Ärzte entgegen der zu diesem Zeitpunkt offiziellen Empfehlungen keine Chemoprophylaxe eingenommen hatten, 19% setzten die Prophylaxemedikation frühzeitig ab und nur 46% bewiesen volle Compliance. Diese Non-Compliance begründete sich zum einem auf dem falschen Glauben, dass die bereiste Region frei von Malaria war (34%). Zum anderen waren 18% unwillig, Chemoprophylaxe einzunehmen. Weitere 10% verzichteten aufgrund früherer Nebenwirkungen auf die Einnahme der Medikamente, andere 10% waren der Überzeugung, über eine Langzeit-Immunität zu verfügen. Ein kleiner Teil (4%) der Studienteilnehmer gab an, keine Zeit für die Beschaffung der Prophylaxemedikamente gehabt zu haben oder waren davon überzeugt, dass es einfacher sei, Malaria zu behandeln als vorzubeugen (2%). Lediglich 2% der Teilnehmer verzichteten aufgrund der Kosten auf eine Prophylaxe oder behaupteten, dass eine Kurzreise mit einem geringeren Risiko einhergeht. Kein spezifischer Grund wurde von weiteren 18% aufgeführt.

Die obige Studie verdeutlicht, dass eine effektive Chemoprophylaxe nur dann durchgeführt werden kann, wenn die beratenden Ärzte ausreichend über die Malariaproblematik aufgeklärt sind.

3.1.2 Übertriebene Furcht vor Nebenwirkungen der Malariachemoprophylaxe bei Reisenden

Reisende stehen der Malariachemoprophylaxe zum Beispiel mit Mefloquin (Lariam®) oft sehr skeptisch gegenüber, da die Medien wie Rundfunk oder Presse die Nebenwirkungen öffentlichkeitswirksam überbewerten. Darüber hinaus existiert im Internet eine Vielzahl von persönlichen Web-Seiten, die der Beschreibung schlechter Erfahrungen mit der

Malariachemoprophylaxe, beispielsweise im Sinne von neuro-psychiatrischen Nebenwirkungen gewidmet sind.

Die Gegenanzeigen von Mefloquin werden seit Jahren in Fachkreisen diskutiert. Untersuchungen von Barrett et al. [4] zeigen, dass 333 (27%) von insgesamt 1214 Reisenden, die Mefloquin einnahmen, Nebenwirkungen von neuropsychiatrischer Natur angaben. Demgegenüber klagten nur 189 (16%) von 1191 Reisenden, die eine Prophylaxe mit Chloroquin/Proguanil durchführten, über Nebenwirkungen. Dieser Unterschied war signifikant. In „A systematic review of trials“ von Croft und Garner [11] wurde nach einer Metaanalyse einer Mehrzahl von Studien gezeigt, dass Mefloquin weniger gut toleriert wird als ein Placebo, da Mefloquin beispielsweise Schlafstörungen und Diarrhoe induziert.

Die Zahl der vorzeitigen Abbrüche in der Studie von Croft und Garner [11] war in der Mefloquin-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (odds ratio = 3,49, 95% Konfidenzintervall = 1,42-8,56). Im Vergleich mit anderen Mitteln zur Chemoprophylaxe, z.B. Chloroquin, zeigte sich, dass Mefloquin insgesamt nicht schlechter toleriert wurde als die anderen Mittel. Einige der in der Metaanalyse berücksichtigten Studien zeigten sowohl, dass Antimalariamedikamente mehr Nebenwirkungen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen induzieren können, als auch, dass Frauen öfter über Gegenanzeigen gegenüber Mefloquin berichten als Männer. Croft und Garner [11] stellten ferner fest, dass „physiologischer und psychologischer Stress von Übersee-Reisen als eine Art Substrat für Mefloquin-assoziierte Neurotoxizität fungieren“.

Da die Versuchsreihe von Croft und Garner [11] bei gesunden, jungen Soldaten oder Freiwilligen durchgeführt wurde, können die Schlussfolgerungen dieser Studie jedoch nicht auf die Normalpopulation der Allgemeinreisenden der Barrett-Studie [4] angewendet werden. Demzufolge wird die Effektivität und der Nutzen der Mefloquin-Prophylaxe auf „geeignete, hoch-motivierte Reisende mit hohem Risiko einer Infektion mit Chloroquin-resistenten *P. falciparum*“ beschränkt.

Als Alternative zu den oben erwähnten Medikamenten kann das neuere Malarone® (Atovaquon/Proguanil) eingesetzt werden, das zur Zeit die geringsten Nebenwirkungen

aufzuweisen scheint. Eine vor kurzem veröffentlichte Studie von Overbosch et al. [36] zeigte, dass Nebenwirkungen von mäßiger bis starker Intensität bei 10% der Patienten, die Atovaquon/Proguanil erhielten, beobachtet wurden im Vergleich zu 19% der Patienten, die mit Mefloquin behandelt wurden. In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 1083 nicht-immunen Reisenden stellte sich heraus, dass Atovaquon/Proguanil besser vertragen wird als Chloroquin/Proguanil [22]. Probanden, die Atovaquon/Proguanil erhielten, klagten über weniger (12%) behandlungsabhängige, gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, abdominelle Schmerzen und Mundulcerationen, als diejenigen, die Chloroquin/Proguanil einnahmen (20%).

3.1.3 Mangelhafte Compliance der Reisenden

Eine Reihe von Veröffentlichungen hat sich bereits mit der Compliance der Reisenden gegenüber der Chemoprophylaxe befasst [19], [18], [8], [39]. Hierbei zeigte sich, dass eine Vielzahl an Informationen bezüglich der Malariachemoprophylaxe in Abhängigkeit von den vielen unterschiedlichen Informationsquellen sowie die hohen Kosten einiger Prophylaxemedikamente zu einer negativen Beeinflussung der Compliance führen können. Eine mangelhafte Compliance äußert sich beispielsweise durch ein zu frühes Absetzen der Prophylaxemedikation nach Reiserückkehr, wodurch Malariafälle verursacht werden können.

Held et al. [19] erforschten das Verhalten gegenüber der Malariachemoprophylaxe sowie die Risikofaktoren für die Non-Compliance bei 507 europäischen und nord-amerikanischen Reisenden nach Rückkehr aus Endemiegebieten. Diese Personen wurden retrospektiv in Berlin während einer 11-Jahres-Periode von 1980 bis 1990 untersucht. Ein Ergebnis dieser Studie war die Feststellung, dass die Compliance signifikant mit einer kürzeren Reisedauer korrelierte. Die Gruppe mit guter Compliance hatte einen Aufenthalt von 37,2 Tagen im Durchschnitt, während im Gegensatz dazu die Gruppe der non-compliant Patienten ($P < 0,001$) im Schnitt 69,8-93,5 Tage im Reiseland verbrachte. Ältere Patienten zeigten eine höhere Compliance als diejenigen unter 55 Jahren (20 von 27 Patienten bei einem Alter von > 54 Jahren zeigten eine positive Compliance gegenüber lediglich 175 von 476 Patienten im Alter von < 55 Jahren; $P < 0,001$). Patienten, die eine einzige Informationsquelle in Anspruch genommen hatten, befolgten den Chemoprophylaxeplan signifikant mehr als diejenigen, die

sich bei zwei oder mehr Quellen informiert hatten. Reiseagenturen waren nahezu gleich gut in der Weitergabe von Informationen wie Institute für Tropenmedizin. Bei beratenden Allgemeinärzten jedoch fand man eine signifikante Inzidenz falscher Ratschläge.

Gyorkos et al. [18] verglichen 157 Malariapatienten, die eine mit Fieber einhergehende Malariaerkrankung aufwiesen sowie jüngste Aufenthalte in Malariaendemiegebieten hatten, mit 157 Kontrollpatienten, die an febrilen Temperaturen ohne eine Malariaerkrankung litten. Ziel der Untersuchung war, herauszufinden, wie sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich der Compliance gegenüber der Malariaphylaxe verhielten. Es zeigte sich, dass eine Antimalariaphylaxe von 48% aller an dieser Studie teilnehmenden Patienten eingenommen wurde. Im Unterschied zu den 76% der nicht an Malaria erkrankten Kontrollpatienten haben lediglich 53% der Malariapatienten eine Malariaphylaxe eingenommen (odds ratio = 0,35; 95% Konfidenzintervall = 0,27–0,73).

Carme et al. [8] verglichen Mefloquin- und Chloroquin/Proguanil-Phylaxe bei 377 Reisenden und stellten eine ausgezeichnete Compliance während der Reisedauer fest. Die Mefloquin-Phylaxe wurde jedoch nach einer Reiserückkehr in 13,8% der Fälle vorzeitig abgebrochen. Im Vergleich dazu waren es 4,2% bei der Chloroquin/Proguanil-Phylaxe. Die Nebenwirkungen, die auf die Malariachemoprophylaxe zurückgeführt wurden, zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (15,8% bei Mefloquin versus 12,4% bei Chloroquin/Proguanil). Symptome wie Schwindel, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen sowie Schlafstörungen waren während der Mefloquinbehandlung jedoch häufiger anzutreffen.

In einer dänischen Studie von Petersen et al. [39] wurden vor kurzem Daten über die relative Häufigkeit von Symptomen sowie über die Compliance bezüglich des Prophylaxeregimes bei Reisenden, die Chloroquin, Chloroquin/Proguanil und Mefloquin einnahmen, veröffentlicht. Die Studie war eine offene, nicht-randomisierte Studie, die Erfahrungsberichte von Reisenden aufnahm, welche aufeinanderfolgend in zwei reisemedizinischen Kliniken in Kopenhagen, Dänemark, rekrutiert wurden. Ein Ergebnis dieser Studie fasste den Anteil der Reisenden zusammen, die über besondere Symptome in den drei Prophylaxegruppen berichteten. Ein weiteres Ergebnis war eine Bewertung der Compliance sowie eine Erfassung der Anzahl der

Krankenhausaufenthalte und der Anzahl der vorzeitig beendigten Reisen. Es wurde eine Gesamtzahl von 5446 Reisenden aufgenommen, wobei 4158 Fragebögen (76,3%) zurückgeschickt wurden. Bei Kurzaufhalten war die Compliance bei Mefloquin-Anwendern mit 83,3 % signifikant besser im Vergleich zu 76,3% der Chloroquin/Proguanil-Anwender.

Der Erfolg einer Malariaphylaxe im Sinne einer Verhinderung von Morbidität und Mortalität durch eine Malariainfektion ist nicht nur von einem gegebenen Malariatransmissionsrisiko im Zielgebiet, sondern auch von einer korrekten Durchführung der Expositions- und Chemoprophylaxe abhängig [41]. Dieser subjektive Faktor bei Reisenden in Malariaendemiegebiete, auch als Compliance bezeichnet, wurde bereits mehrmals untersucht. Hierbei wurden im Prinzip zwei methodische Ansätze gewählt: Kohortenstudien bei Tropenreisenden oder retrospektive Befragungen von Reisenden in Malariaendemiegebiete.

Um das Malariatransmissionsrisiko im Zielgebiet richtig einschätzen zu können, ist es wichtig dass Reisende ihre Informationen aus zuverlässigen Quellen beziehen. In einer Kohortenstudie von Steffen et al. [52] stellte sich heraus, dass mehr als 95% der Reisenden wussten, dass in ihrem Reisezielgebiet Malaria vorkommt. In dieser Untersuchung wurde festgestellt, dass zumindest 47,1% der Reisenden sich unter anderem in Reisebüros oder durch Reiseprospekte über Malaria erkundigt hatten. In der KAP-Studie (KAP = Knowledge, Attitude and Practice, [34]), wurden Flugreisende nach Kenia unter anderem nach ihren Informationsquellen befragt. Von den Kenia-Reisenden, die sich aus nicht-medizinischen Beratungsquellen informierten, bezogen 55,3% der Teilnehmer ihre medizinischen Informationen aus einem Reisebüro, und 65,6% informierten sich über Bücher bzw. Broschüren. Abbildung 5 verdeutlicht die Ergebnisse der Studie von Steffen et al. [52] und der KAP-Studie [34].

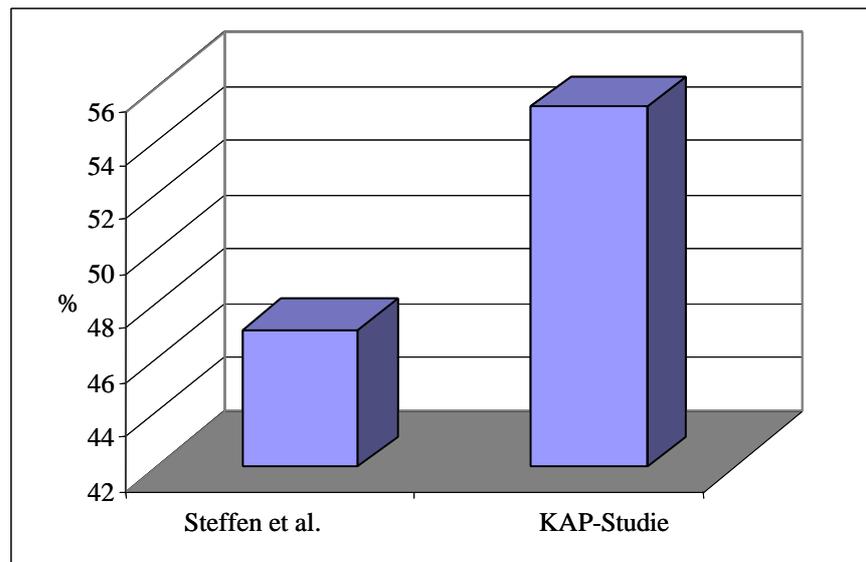


Abbildung 5: Reisebüro als Informationsquelle über Malariaphylaxe

Das Verhalten der Reisenden bei der Expositionsprophylaxe spiegelt sich in Untersuchungen von Lobel et al. [26] sowie Steffen et al. [51], [52] wider. Hierbei gaben zwar 56-75% der Kenia- beziehungsweise Afrika-Reisenden an, irgendeine Prophylaxe zum Schutz vor Mückenstichen angewendet zu haben, jedoch in lediglich 4-5% der Fälle wurden diese Maßnahmen konsequent durchgeführt.

Die oben genannte KAP-Studie [34] hingegen wies einen geringfügig besseren Anwendungsgrad von Maßnahmen zum Mückenschutz auf (85,6%), aber auch in dieser Untersuchung lag die Rate der konsequent durchgeführten Expositionsprophylaxe unter 10%. Die Ergebnisse der KAP-Studie [34] zeigten unter anderem, dass die Expositionsprophylaxe mittels beispielsweise Repellentien, hautbedeckender Kleidung, Moskitonetz oder Räucherspiralen trotz ihrer einfachen und in der Regel nebenwirkungsfreien Anwendung oft mangelhaft durchgeführt wurde. Die größten Mängel bei der Expositionsprophylaxe wurden ferner bei Geschäftreisenden festgestellt. In Abbildung 6 sind im Vergleich die Ergebnisse der Studie von Steffen et al. [51], [52] sowie der KAP-Studie [34] hinsichtlich der Expositionsprophylaxe und deren konsequenter Durchführung dargestellt.

bei Reisenden

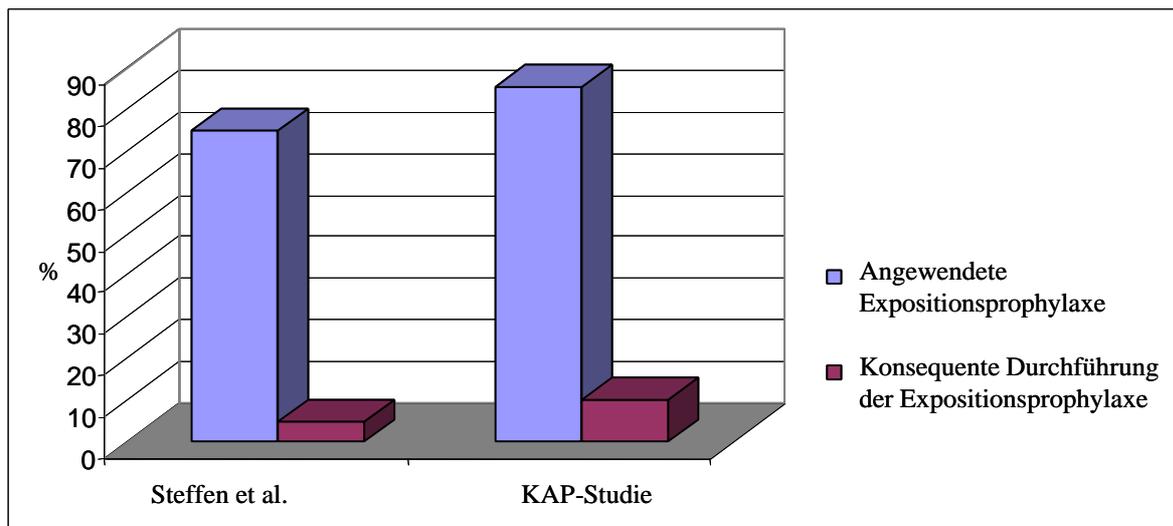


Abbildung 6: Expositionsprophylaxe und deren Durchführung

Hinsichtlich der Malariachemoprophylaxe gaben in unterschiedlichen Kohortenstudien 67-97% der Afrika-Reisenden an, eine medikamentöse Prophylaxe durchgeführt zu haben [25], [10], [51], [52], [15], [42], wobei sich jedoch die Compliance insbesondere nach Reiseende erheblich reduzierte. Gegenüber einer britischen Studie [40], in der bei 48% der Reisenden eine vollständige Compliance hinsichtlich der Chemoprophylaxe beschrieben wird, wies die KAP-Studie [34] immerhin in 61,5% der Fälle eine vollständige Compliance nach. Abbildung 7 verdeutlicht die Ergebnisse der Phillips-Howard et al.-Studie [40] sowie der KAP-Studie [34] hinsichtlich der vollständigen Compliance.

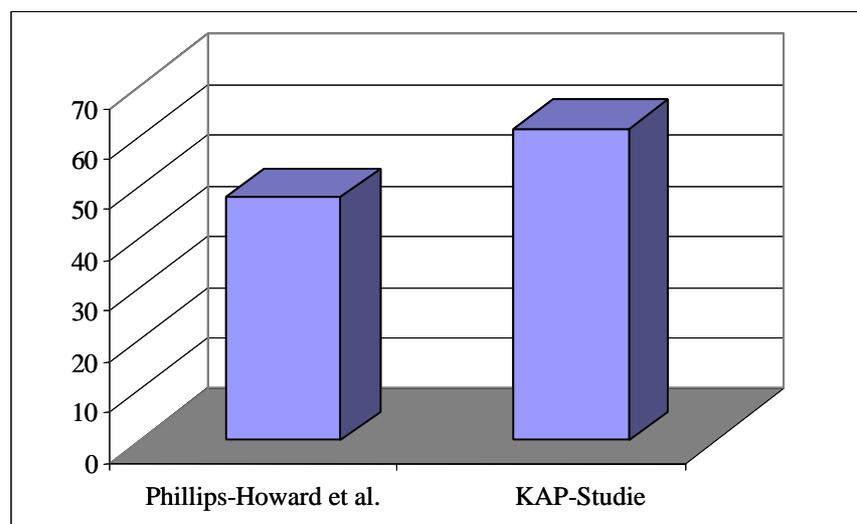


Abbildung 7: Vollständige Compliance

Bei retrospektiven Befragungen von Malariapatienten gaben lediglich 36-68% der Befragten an, eine Malariachemoprophylaxe durchgeführt zu haben, jedoch meist mit gravierenden Fehlern bei der Einnahme [9], [60], [43], [59]. Die Quoten für eine optimal durchgeführte Chemoprophylaxe mit guter Compliance liegen bei Malariapatienten abhängig von der Studie zwischen 3% und 24% [9], [56], [60], [59], [23].

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der Arten von Non-Compliance und der Gründe für die Non-Compliance bei Mefloquin-Anwendern und bei Proguanil-Anwendern [21].

	VERSCHRIEBENES ANTIMALARIAMEDIKAMENT	
	Mefloquin ^a n = 115	Proguanil n = 113
Art der Non-Compliance		
Keine Anwendung	11 (5%)	10 (9%)
Abbruch während der Reise	7 (6%)	10 (9%)
Abbruch nach Reiserückkehr	12 (10%)	18 (16%)
Unregelmäßige Anwendung	0	3 (3%)
Gesamt Non-Compliance	30 (26%)	41 (36%)
Gründe für Non-Compliance (keine vorhandenen Kombinationen)		
Angenommene Nutzlosigkeit	2 (7%)	21 (51%)
Von Dritten empfohlen	4 (13%)	3 (7%)
Kosten für Tabletten	3 (10%)	0
Vergessen	5 (17%)	7 (17%)
Nebenwirkungen (angenommen oder erfahren)	16 (53%)	10 (24%)
Gesamt Non-Compliance	24 (100%)	10 (24%)
^a Ausgenommen 2 Reisende (von 139) mit akuten Reaktionen nach der ersten Mefloquin-Dosis		

Tabelle 1: Arten der Non-Compliance und Gründe für die Non-Compliance

Um exakte Daten über das Prophylaxeverhalten von Reisenden zu gewinnen, sind idealerweise randomisierte Studien mit einer großen Anzahl von Studienteilnehmern erforderlich. Dennoch erscheinen die bereits erwähnten Untersuchungen als hilfreich, um eine rationale Grundlage für künftige Prophylaxeempfehlungen zu entwickeln. Zudem können kritische Gesichtspunkte bei der Durchführung der Chemoprophylaxe eruiert werden: Die geringste Compliance gegenüber chemoprophylaktischen Empfehlungen weisen Geschäftsreisende und Tropenerfahrene auf, die sich oft auf ihre früheren Erfahrungen verlassen und daraufhin Fehler bei der Prophylaxe machen [26], [51]. Ferner findet sich ein besonderes Risikopotential bei jüngeren, relativ lang und unter einfachen Bedingungen Reisenden, sogenannten Rucksack-Touristen, die daher eine gesonderte Beachtung in der Beratung verdienen.

Die obigen Studien zeigen ferner, dass die Expositionsprophylaxe insgesamt unzureichend angewandt wird und daher künftig stärker betont werden muss.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse der erwähnten Studien feststellen, dass Mefloquin achtsam zu verwenden ist und es nicht Patienten verschrieben werden soll, die die geringsten Kontraindikation gegenüber Mefloquin zeigen oder bei denen eine mangelhafte Compliance zu erwarten ist. Letztendlich führen die hohen Kosten der Antimalariamittel bei einigen Reisenden zu einer ablehnenden Haltung gegenüber einer Anwendung der erwähnten Medikamente. Das gilt vor allem für Arbeiter, die Urlaub in ihrem tropischen Herkunftsland machen, die ferner davon überzeugt sind, immer noch immun zu sein, sowie für Rucksack-Reisende.

Tabelle 2 verdeutlicht die Kosten der Malariachemoprophylaxe in Deutschland für unterschiedliche Prophylaxeschemata im Verhältnis zu der Dauer des Aufenthaltes. Die Kosten wurden aus einer Anzahl von Schachteln, die notwendig waren, um die gegebene Zeitdauer abzudecken, berechnet. Die Durchschnittspreise pro Schachtel wurden anhand der Roten Liste 2003 [44] ermittelt.

TAGE IM INFEKTIONS- GEBIET	CHLOROQUIN + PROGUANIL (z.B. 2 Tbl./Wo. Resochin® + 2 Tbl./d Paludrine®)	MEFLOQUIN (z.B. 1 Tbl./Wo. Lariam®)	DOXYCYCLIN (z.B. 1 Tbl./d Doxycyclin- ratiopharm 100®)	ATOVAQUON + PROGUANIL (z.B. 1 Tbl./d Malarone®)
4 Tage	26	56	14	56
1 Woche	26	56	14	112
2 Wochen	26	56	18	112
3 Wochen	46	56	23	168
4 Wochen	46	112	23	168
2 Monate	55	112	34	336
3 Monate	74	168	46	392

Tabelle 2: Geschätzte Kosten (in Euro) der verschiedenen Malariachemoprophylaxemedikamente bei einem Erwachsenen

In Abbildung 8 sind die verschiedenen Kosten der Malariachemoprophylaxemedikamente in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer graphisch dargestellt [44].

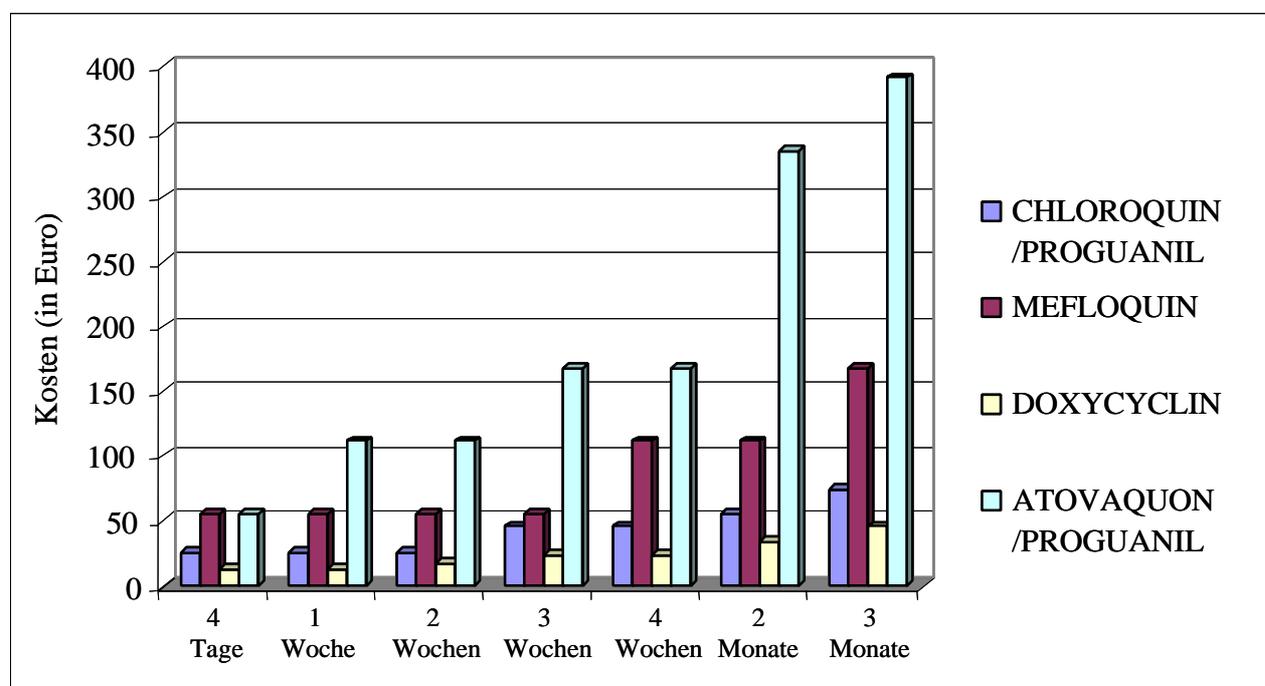


Abbildung 8: Geschätzte Kosten (in Euro) der Malariachemoprophylaxemedikamente

Die kostengünstigste Prophylaxe weist Doxycyclin auf, gefolgt von Chloroquin/Proguanil. Für eine 4-Tage Geschäftsreise ist Atovaquon/Proguanil gleichwertig zu Mefloquin.

3.2 Kontraindikationen und Nebenwirkungen der gängigen Malariachemoprophylaxemedikamente

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden im allgemeinen mindestens vier verschiedene Medikamente bzw. Kombinationen zur Malariachemoprophylaxe angewendet. Die am häufigsten angewendeten Präparate sind: Mefloquin, das Kombinationspräparat Atovaquon/Proguanil, Doxycyclin sowie als Reservemittel Chloroquin/Proguanil. Jedes dieser Medikamente verursacht potentielle, unerwünschte Wirkungen.

Tabelle 3 fasst die möglichen Nebenwirkungen der Malariachemoprophylaxe bei Erwachsenen zusammen [14].

REGION	MEDIKAMENT	DOSIS	KONTRAINDIKATIONEN	NEBENWIRKUNGEN
Ohne Medikamentenresistenz	Chloroquin	Eine 100mg Tablette täglich. Beginn am Tag der Abreise. Fortsetzung bis zu einem Monat nach Rückkehr	Vorhandene Epilepsie, generalisierte Psoriasis	Übelkeit, Juckreiz
Mit eingeschränkter Chloroquin-Resistenz	Proguanil	Zusätzlich zum Chloroquin zwei Tabletten täglich*. Beginn am Tag der Abreise. Fortsetzung bis zu einem Monat nach Rückkehr	Vorhandene Epilepsie, Nierenfunktionsstörungen, Psoriasis	Übelkeit, Mundulzerationen
Mit Medikamentenresistenz	Mefloquin	Eine 250mg Tablette täglich. Beginn am Tag der Abreise. Fortsetzung bis zu einem Monat nach Rückkehr	Epilepsie, Depressionen oder psychiatrische Störungen, frühe Schwangerschaft, hepatische Störungen, Stilleit?, Erregungsleitungsstörungen des Herzens, notwendige Feinkoordination	Übelkeit, Schwindel, neuro- psychiatrische Störungen (Angststörungen, Depressionen, Panikstörungen, Halluzinationen)
	Doxycyclin	Eine 100mg Tablette täglich. Beginn am Tag der Abreise. Fortsetzung bis zu einem Monat nach Rückkehr	Kinder bis 8 Jahre, Schwangerschaft, Stillzeit	Gastrointestinale, ösophageale Reizung, Photosensibilisierung, Candida vaginalis
	Atovaquon/ Proguanil	Eine Tablette** täglich. Beginn am Tag der Abreise. Fortsetzung bis zu einer Woche nach Rückkehr	Schwangerschaft, Stillzeit	Mundulzerationen?
* Tabletten mit 100mg Chloroquin und 200mg Proguanil sind in manchen Ländern erhältlich				
** Tabletten mit 250mg Atovaquon und 100mg Proguanil sind in manchen Ländern erhältlich				

Tabelle 3: Mögliche Nebenwirkungen der Malariachemophylaxe bei Erwachsenen

In Regionen ohne Chloroquin-Resistenz kann Chloroquin (Resochin®, Weimerquin®, Chlorochin®) zur Prophylaxe eingesetzt werden. Als unerwünschte Nebenwirkungen treten gelegentlich kurzfristige abdominelle Beschwerden, Augenflimmern und Schwindel auf. Bleibende Schäden der Netzhaut sind nur bei Dauereinnahme über Jahre in seltenen Fällen zu erwarten. Nach fünf Jahren regelmäßiger Chloroquin-Anwendung sollten aus diesem Grund halbjährliche augenärztliche Untersuchungen empfohlen werden [13]. Chloroquin ist nach heutigem Wissenstand auch in der Gravidität und bei Kleinkindern einsetzbar. Es kann in Gebieten ohne Chloroquin-Resistenz auch zur notfallmäßigen Selbstbehandlung bei Malariaverdacht angewendet werden. Bei Patienten mit Psoriasis, Porphyrie und bei Epileptikern unter adäquater Therapie ist Chloroquin kontraindiziert und darf nur in Abwägung des Malariarisikos gegeben werden [13].

Wie es in Tabelle 3 verdeutlicht ist, kann in Gebieten mit Chloroquin-Resistenz zusätzlich Proguanil (Paludrine®) eingenommen werden. Dadurch lässt sich eine additive Schutzwirkung erreichen. Nach Einnahme von Proguanil kann es zu vorübergehendem Haarausfall oder Übelkeit kommen, sehr selten auch zu Mundulzerationen. Proguanil kann nach bisherigem Wissensstand auch in der Schwangerschaft und bei Kleinkindern eingesetzt werden. Es sollte zur Prophylaxe nur in Kombination mit anderen Malariamitteln angewendet werden. Neben den bei Chloroquin erwähnten Kontraindikationen sollte Proguanil nicht bei niereninsuffizienten Patienten eingesetzt werden.

Den besten Schutz in Regionen mit einem hohen Malariarisiko und häufiger Chloroquin-Resistenz bietet derzeit eine Chemoprophylaxe mit Mefloquin (Lariam®) oder Atovaquon/Proguanil (Malarone®). Gleichwertig dazu ist eine Chemoprophylaxe mit Doxycyclin [13].

Mefloquin kann auch zur notfallmäßigen Selbstbehandlung bei Malariaverdacht eingesetzt werden. Wegen gelegentlicher neuropsychiatrischer Nebenwirkungen, die in seltenen Fällen schwer verlaufen können, sollten Personen mit psychischen Erkrankungen (z.B. Depressionen, Angststörungen) oder Krampfanfällen in der Anamnese sowie Personen mit verantwortungsvoller Tätigkeit und besonderen Anforderungen an die räumliche Orientierung

oder Feinkoordination (z.B. Piloten, Gerätetaucher) auf eine Prophylaxe mit Mefloquin verzichten [13]. Des Weiteren sollte Mefloquin nicht Patienten mit bekannten Leberdysfunktionen und Erregungsleitungsstörungen des Herzens sowie gleichzeitig mit Medikamenten vom Chinidin-Typ gegeben werden. Eine Wechselwirkung mit Betablockern, Kalziumantagonisten oder sonstigen Antiarrhythmika ist nach gegenwärtigem Wissensstand nicht völlig auszuschließen. Als unerwünschte Gegenanzeigen sind weiterhin Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen und allergische Hautreaktionen beobachtet worden. Nebenwirkungen sind jedoch bei prophylaktischer Anwendung wesentlich seltener als bei therapeutischer. Wenn es zu Nebenwirkungen kommt, treten diese gehäuft schon nach der ersten oder zweiten Einnahme auf. Aus diesem Grund sollte mit der Mefloquin-Prophylaxe bereits zwei bis drei Wochen vor Reiseantritt begonnen werden, um eventuell noch vor der Abreise auf ein anderes Prophylaxemittel wechseln zu können. In der frühen Schwangerschaft (1. Trimenon) sowie bei Säuglingen unter fünf Kilogramm Körpergewicht oder jünger als drei Monate sollte Mefloquin nicht angewendet werden. Während und noch bis zu drei Monaten nach der letzten Einnahme von Mefloquin wird eine konsequente Schwangerschaftsverhütung empfohlen [13].

Das Kombinationspräparat Atovaquon/Proguanil ist als Malarone® auch zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica zugelassen. Es kann daher auch zur notfallmäßigen Selbstbehandlung angewendet werden. Für die Prophylaxe ist dieses Präparat seit 2001 zugelassen. Unerwünschte Gegenanzeigen sind selten und äußern sich in vorübergehenden leichten Kopfschmerzen oder Verdauungsstörungen. Insbesondere sollte Atovaquon/Proguanil nicht gleichzeitig mit Tetracyclinen (Doxycyclin) aufgrund einer möglichen Medikamenteninteraktion eingenommen werden. Größere Erfahrungen für die Anwendung während der Gravidität und Stillzeit stehen noch aus [13].

Doxycyclin (z.B. Doxycyclin-ratiopharm® 100) kann alternativ zu Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil eingesetzt werden. Das Präparat allein ist nicht zur Therapie geeignet. Doxycyclin sollte mit viel Flüssigkeit eingenommen werden, um Schleimhautschädigungen in der Speiseröhre zu verhindern. Eine UV-Exposition ist während der Einnahme von Doxycyclin wegen möglicher allergischer Hautreaktionen zu meiden. Schwangere, Stillende und Kinder unter acht Jahren dürfen kein Doxycyclin erhalten [13].

Halofantrin (Halfan®) wird nur zur Therapie der Malaria unter klinischer Überwachung, jedoch nicht zur Prophylaxe eingesetzt. Halofantrin kann einen arrhythmogenen Effekt haben und lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen verursachen. Deshalb ist Halofantrin trotz guter Wirksamkeit und subjektiv geringer Nebenwirkungen für die notfallmäßige Selbsttherapie in aller Regel nicht mehr zu empfehlen. Es ist bei bekannten Herzerkrankungen sowie in Kombination mit Arzneimitteln, die zu einer QT-Zeit-Verlängerung führen können, kontraindiziert. Eine eventuell vorbestehende QT-Zeit-Verlängerung muss vor einer Anwendung durch ein EKG ausgeschlossen werden. Wegen mangelnder Erfahrungen darf Halofantrin nicht in der Gravidität und nicht bei Kindern unter zehn Kilogramm Körpergewicht angewendet werden [13].

Chinin wird in erster Linie zur Therapie der komplizierten Malaria tropica eingesetzt. Aufgrund schwerer Nebenwirkungen, wie Verwirrheitszustände und Blutbildveränderungen [44], ist Chinin jedoch für eine Malariachemoprophylaxe nicht geeignet. Es ist in Ausnahmefällen auch zur notfallmäßigen Selbsttherapie anwendbar.

Sulfadoxin-Pyrimethamin (Fansidar®) ist zur Prophylaxe ungeeignet, zur Therapie wird es vor allem in Afrika noch häufig eingesetzt. Sulfadoxin-Pyrimethamin ist in Deutschland nicht mehr zugelassen. Es wird nur in Ausnahmefällen zur notfallmäßigen Selbsttherapie empfohlen.

Das Kombinationspräparat von Artemether und Lumefantrin (Riamet®) kann zur Therapie einschließlich der notfallmäßigen Selbstbehandlung der unkomplizierten Malaria tropica durch Plasmodium falciparum eingesetzt werden. Das Präparat ist jedoch weder zur Prophylaxe noch zur Therapie der Malaria tertiana, die von Plasmodium vivax oder Plasmodium ovale verursacht wird, geeignet, da es gegen diese Erreger nicht wirksam ist [44]. Unerwünschte Wirkungen äußern sich primär in Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen und Schwindel [13].

Die oben beschriebenen Wirkungen- und Nebenwirkungen wurden auch in Studien verifiziert. In der bereits erwähnten dänischen Studie [39] wurden ferner Nebenwirkungen von

Chloroquin, Chloroquin/Proguanil und Mefloquin untersucht. Hierbei berichteten 84,8%, 59,3% und 69,5% der Reisenden, die Chloroquin, Chloroquin/Proguanil beziehungsweise Mefloquin einnahmen, dass sie keine Symptome verspürt hätten. Dabei gaben jeweils 0,6%, 1,1% und 2,8% der Reisenden an, „unerträgliche“ Symptome erlitten zu haben. Im Vergleich zu Chloroquin-Patienten hatten Mefloquin-Patienten ein signifikant höheres Risiko, Depressionen zu entwickeln (relatives Risiko = 5,06, 95%, Konfidenzintervall = 2,71-9,45). Ferner klagten die Mefloquin-Patienten vermehrt über „wirre Gedanken“ (relatives Risiko = 6,36, 95% Konfidenzintervall = 2,52-16,05) und eine veränderte räumliche Orientierung (relatives Risiko = 3,00, 95% Konfidenzintervall = 1,41-6,41). Demzufolge tolerierten Reisende Mefloquin zumindest genauso gut wie Chloroquin/Proguanil und zeigten eine bessere Compliance. Dennoch waren Symptome, die das zentrale Nervensystem betrafen, bei Mefloquin-Anwendern mehr verbreitet, ebenso wurden diese Symptome auch als stärker empfunden. Abbildung 9 veranschaulicht die Ergebnisse der Studie [39].

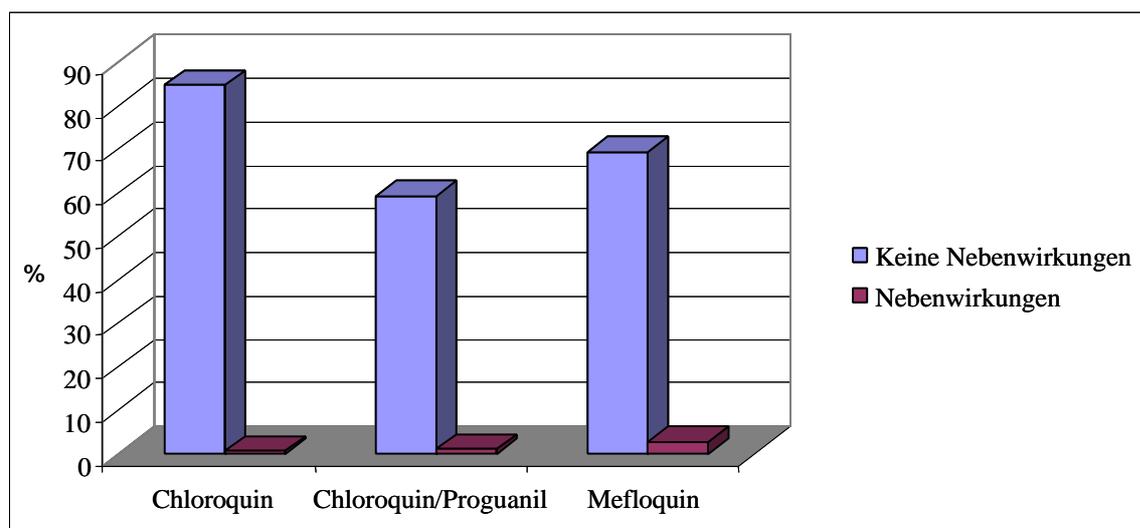


Abbildung 9: Nebenwirkungsprofile bei verschiedenen Prophylaxeregimen

In einer Studie von Hoebe et al. [21] wurde bei 104 Mefloquin-Anwendern und 103 Proguanil-Anwendern der Schweregrad und die Zeitdauer des Auftretens von Nebenwirkungen untersucht und mit den Daten von 93 Probanden, die kein Medikament zur Prophylaxe einnahmen, verglichen, um reiseabhängige Symptome herauszufiltern. Der Schweregrad der neuropsychologischen und gastrointestinalen Symptome sowie des Juckreizes wird in Abbildung 10 dargestellt [21]. Der Schweregrad der Symptome ist in der

Gruppe der neuropsychologischen Symptome ähnlich wie in der Gruppe der gastrointestinalen Symptome: etwa 60% der gesamten Probanden empfanden die Symptome als „gering“, 30% als „mäßig“ und 10% als „stark“. In der Gruppe der Proguanil-Anwender wurden unwesentlich mehr Symptome als „mäßig“ oder „stark“ empfunden als in der Gruppe der Mefloquin-Anwender oder in der Gruppe, die keine Medikamente zu sich nahmen. Der Juckreiz wurde von Mefloquin-Anwendern hauptsächlich als „gering“ empfunden, während er bei den Proguanil-Anwendern als „stark“ eingeschätzt wurde.

In Abbildung 11 wird die Zeitdauer des Auftretens der Symptome verdeutlicht [21]. Die Abbildung zeigt den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens eines Symptoms in der jeweiligen Symptomengruppe. Probanden, die keine Medikamente einnahmen, beschrieben die meisten neuropsychologischen Symptome während der Zeit im Reiseland sowie in der ersten Woche nach Reiserückkehr. Gastrointestinale Symptome hingegen wurde bei dieser Gruppe hauptsächlich während des Aufenthaltes im Reiseland empfunden. Dieses Schema spiegelt sich in den Gruppen der Probanden wider, die entweder Mefloquin oder Proguanil einnahmen. Eine Ausnahme ist jedoch das Auftreten von neuropsychologischen Symptomen, die bei Mefloquin-Anwendern oft auch in der Woche vor der Abreise beobachtet wurden.

bei Reisenden

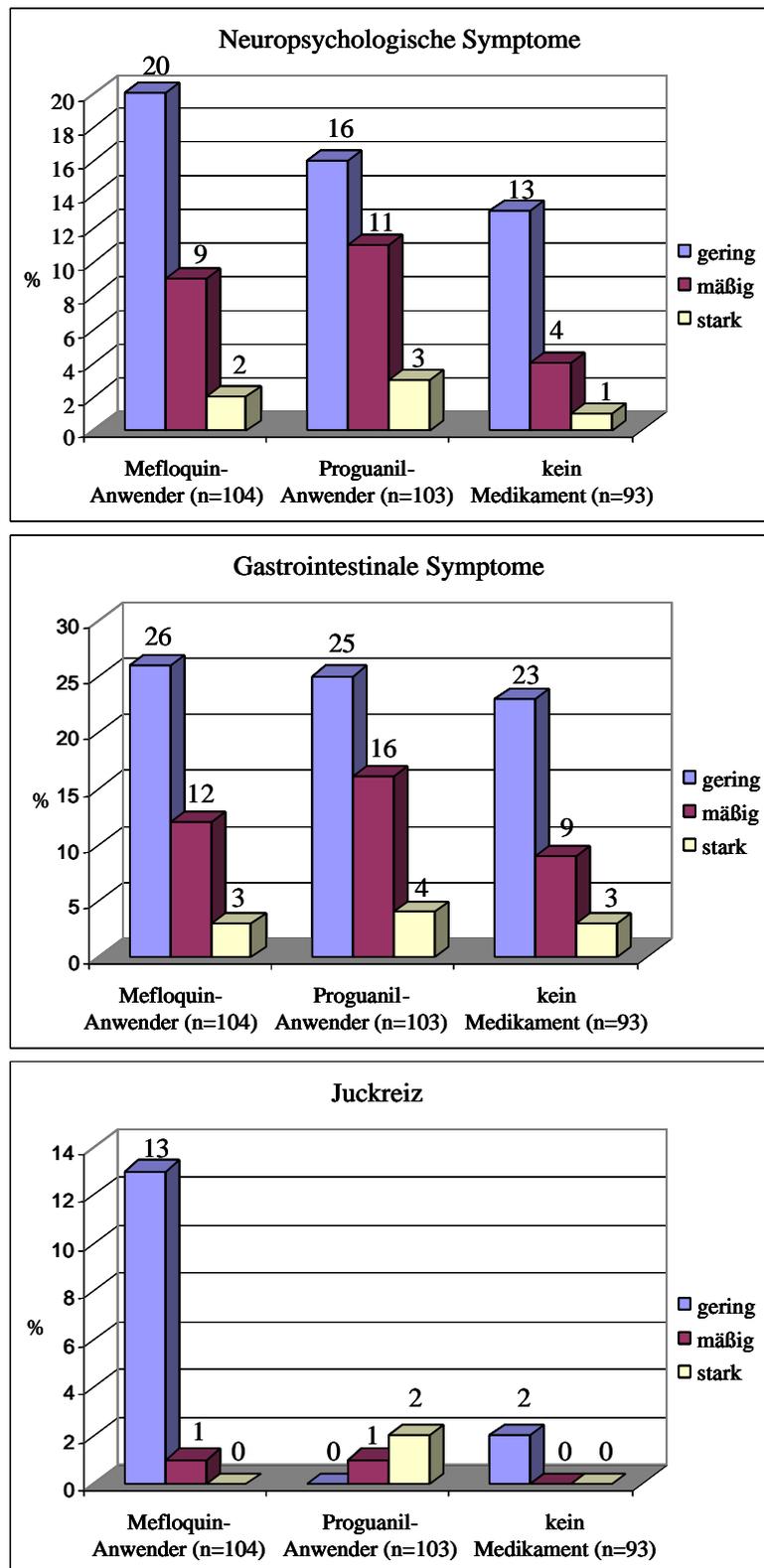


Abbildung 10: Schweregrad der Symptome

bei Reisenden

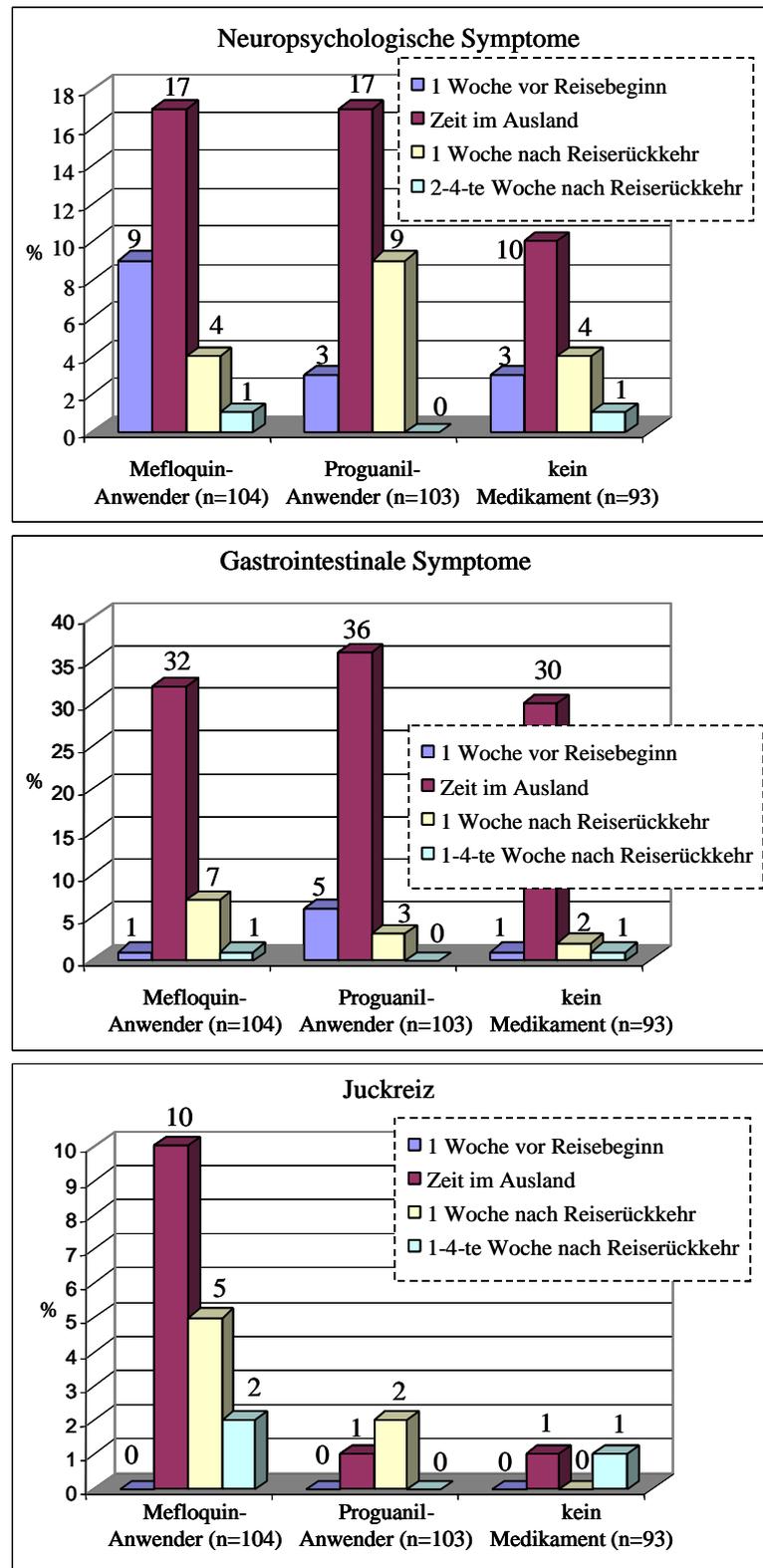


Abbildung 11: Zeitdauer des Auftretens der Symptome

Croft und Herxheimer [12] postulierten vor kurzem, dass viele der Gegenanzeigen, die bei Mefloquin beobachtet werden, mit einem posthepatischen Syndrom aufgrund primärer Leberschädigung in Verbindung stehen. Sie vertraten die Meinung, dass symptomatische Schilddrüsenstörungen entweder vollkommen unabhängig von einer Mefloquin-Einnahme oder sekundär infolge hepatozellulärer Läsionen auftreten. Vorausgegangene Leber- oder Schilddrüsenenerkrankungen und gegenwärtige Leberschäden können die Ursache für schwere oder anhaltende Gegenanzeigen gegenüber Mefloquin sein. Croft und Herxheimer [12] gaben ferner an, dass Menschen mit akuten Leber- oder Schilddrüsenenerkrankungen kein Mefloquin einnehmen sollten. Diejenigen, die an einer neuropsychiatrischen Erkrankung gelitten haben und sich nun in vollkommener Remission befinden, könnten dies hingegen bedenkenlos tun. Mefloquin-Anwender sollten Alkohol, Drogen zur Entspannung, hormonelle Kontrazeption sowie die zusätzliche Einnahme von Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie zu Leber- oder Schilddrüsenbeschädigungen führen können, meiden. Ferner empfehlen sie, diese Hypothesen in gut geleiteten Fall-Kontroll-Studien zu überprüfen.

Die oben genannten, am häufigsten eingesetzten Medikamente zur Malariachemoprophylaxe sind hauptsächlich gegenüber Plasmodium-falciparum-Infektionen wirksam und weniger effektiv gegenüber Plasmodium vivax. Falls das Hauptrisiko in einer Region an Plasmodium vivax gebunden ist, sollte nach Schwartz et al. [49] Primaquin, welches die Parasitenformen in der Leber beeinflusst, angewendet werden. Primaquin ist jedoch nicht in vielen Ländern zugelassen und bei Glucose-6-Phosphat- oder NADH-Dehydrogenase-Mangel kontraindiziert. Azithromycin zeigt ebenfalls eine prophylaktische Wirksamkeit bei Plasmodium vivax, jedoch nur zu einem geringen Ausmaß bei Plasmodium falciparum [54].

Primaquin und Azithromycin können jedoch ebenfalls Nebenwirkungen mit unterschiedlichen Ausmaßen verursachen. Primaquin kann Übelkeit und Erbrechen verursachen, bei Glucose-6-Phosphat- oder NADH-Dehydrogenase-Mangel kann es zu hämolytischen Anämien führen. Azithromycin führt manchmal ebenfalls zu Übelkeit und Erbrechen sowie zu allergischen Hautreaktionen [45].

Kain et al. [24] entwarfen eine Übersicht über die klinische Nützlichkeit, in der die unterschiedlichen Eigenschaften der einzelnen Prophylaxemedikamente (wie Wirksamkeit, Toleranz, Annehmlichkeit und Kosten) hinsichtlich der klinischen Versuche und Erfahrungen mit diesen Mitteln gegeneinander abgeschätzt wurden. Diese Übersicht erscheint hilfreich bei der Verschreibung der Prophylaxemedikation und bei dem Versuch Wirksamkeit, Kosten, Toleranz und Annehmlichkeit gegeneinander abzuwägen. Hierbei zeigte das Kombinationspräparat Atovaquon/Proguanil eine hohe Wirksamkeit (> 90%) bei nur geringen Nebenwirkungen. Dazu gleichwertig in der Wirksamkeit waren Doxycyclin und Mefloquin. Darüber hinaus erwies sich Doxycyclin als sehr kostengünstig (< US\$ 50 für eine Reisedauer von einem Monat). Mefloquin hingegen wurde aufgrund der einmaligen Einnahme pro Woche als sehr annehmlich eingeschätzt.

4 Material und Methoden

4.1 Die ALLMALPRO-Studie

Die ALLMALPRO-Studie (All Malaria Prophylacticals) ist eine internationale und multizentrische Studie, die ausgehend von der Abteilung für Epidemiologie und übertragbare Krankheiten und dem Institut für Sozial- und Präventionsmedizin der Universität Zürich in weiteren reisemedizinischen Einrichtungen in Basel, München, Frankfurt/Main und Tel Aviv im Zeitraum von 1998 bis 2001 durchgeführt wurde. Ziel dieser klinisch kontrollierten, doppelblinden Vergleichsstudie war, mit Hilfe einer Placebo-Run-in-Phase die Verträglichkeit der Malariachemoprophylaxe mit Mefloquin, Doxycyclin und einer festgelegten Kombination bestehend aus Atovaquon/Proguanil sowie Chloroquin/Proguanil unter realen Expositionsbedingungen zu prüfen. Ein Auszug aus dem Studienprotokoll (Protocol Synopsis) ist im Anhang abgebildet.

4.2 Studiendesign

Die in der Studie eingesetzten Medikamente wurden in vier Studiengruppen eingeteilt, denen jeweils ein Behandlungsschema zugeteilt wurde:

- Gruppe 1: Doxycyclin Monohydrat 100mg (Vibramycin®)
- Gruppe 2: Kombiniertes Chloroquin Diphosphat 161,21mg (entspricht 100mg Chloroquin Base) und Proguanil Hydrochlorid 200mg (Savarine®)
- Gruppe 3: Mefloquin Hydrochlorid 274,09mg (entspricht 250mg Mefloquin Basis; Lariam®)
- Gruppe 4: Kombiniertes Atovaquon 250mg und Proguanil Hydrochlorid 100mg (Malarone®)

Bei einem Viertel der Probanden in jeder Studiengruppe bestand die erste Woche der Studienteilnahme aus einer Placebo-Run-in-Phase. Während dieser Phase nahmen diese

Probanden kein „aktives“ Medikament ein. Ein Auftreten von „Nebenwirkungen“ während der Placebo-Run-in-Phase konnte somit nicht auf das Chemoprophylaxemedikament zurückgeführt werden. Im Anschluss daran erhielten diese Probanden Kapseln mit dem tatsächlichen Wirkstoff, der durch eine Randomisierung zugeteilten Behandlungsgruppe entsprach. Beginnend 17 Tage vor Abreise, während des Aufenthaltes in Afrika und bis vier Wochen nach Rückreise nahmen die Probanden durchgehend täglich eine Kapsel einer Malariaphylaxemedikation ein, die ihnen per Randomisierung zugeteilt wurde.

Dabei nahmen die Probanden der Gruppe 1 (Doxycyclin-Anwender) einen Tag vor der Abreise, während des Aufenthaltes in Afrika, und für die Dauer von vier Wochen nach Reiserückkehr täglich eine den Wirkstoff enthaltende Kapsel ein. Dasselbe Behandlungsschema wurde bei den Probanden der Gruppe 2 (Chloroquin/Proguanil-Anwender) angewendet. Mefloquin-Anwender der Gruppe 3 hingegen nahmen lediglich einmal pro Woche eine den Wirkstoff enthaltende Kapsel ein, beginnend eine Woche vor der Abreise, während des Aufenthaltes im Zielgebiet bis einschließlich vier Wochen nach Reiserückkehr. Placebo-Kapseln wurden an sechs Tagen pro Woche eingenommen, wenn kein „aktives Medikament“ notwendig war. Die Probanden der Gruppe 4 (Atovaquon/Proguanil-Anwender) nahmen täglich eine den Wirkstoff enthaltende Kapsel ein, beginnend einen Tag vor ihrer Abreise, während des Aufenthaltes im Zielgebiet bis einschließlich eine Woche nach Reiserückkehr. Anschließend nahmen sie täglich eine Placebo-Kapsel für die Dauer von drei Wochen ein.

4.3 Studienpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Reisende in Malariaendemiegebiete Afrikas in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwigs-Maximilians-Universität München als Probanden rekrutiert. Die Probanden wurden in einem ausführlichen Gespräch über das Ziel der ALLMALPRO-Studie und über deren Verlauf aufgeklärt. Das Aufklärungsschreiben sowie die zu unterzeichnende Einverständniserklärung sind im Anhang abgebildet. Die Probanden mussten folgende Bedingungen erfüllen:

- Alter zwischen 18-70 Jahren,
- Reiseziel Afrika,
- Aufenthalt von 1-3 Wochen,
- Keine Schwangerschaft sowie keine geplante Schwangerschaft während der Reise und in den 3 Monaten danach,
- Kein Glucose-6-Phosphat- oder NADH-Dehydrogenase-Mangel,
- Keine Epilepsie in der Anamnese,
- Keine Depressionen oder andere psychische Störungen in der Anamnese,
- Keine Leber- oder Nierenkrankheit,
- Keine aktuelle Scheideninfektion oder bakterielle Darminfektion beziehungsweise auch nicht in kürzester Vergangenheit,
- Keine ernsthaften Nebenwirkungen mit Mefloquin (Lariam®), Doxycyclin (z.B. Vibramycin®), Proguanil (Paludrine®), Chloroquin (z.B. Resochin®) oder Atovaquon in der Vorgeschichte bekannt.

Den Probanden wurden Kontaktadressen von Vertrauensärzten vor Ort in Kenia und in den südafrikanischen Reisegebieten mitgeteilt, falls es während des Aufenthaltes zu einem Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder einer Malariaerkrankung trotz Prophylaxemedikation kommen sollte.

Nach einer Überprüfung der Voraussetzungen für die Teilnahme an der ALLMALPRO-Studie erhielten die Probanden doppelblind die entsprechende Chemoprophylaxemedikation. Die Probanden erhielten ein Paket mit der für maximal 3 Wochen ausgestatteten Chemoprophylaxemedikation. Die Studienration von 7 Streifen wurde in einer durchsichtigen Verpackung zusammengefasst. Lediglich diese Verpackung war mit einem Nummerncode versehen, der zur „Entblindung“ der Studienmedikation diente. Die Streifen enthielten eine Wochenration von 7 Kapseln, in Form und Farbe alle identisch, von denen täglich einmal eine eingenommen werden musste. Im Fall einer Mefloquin-Medikation, bei der normalerweise nur eine Kapsel pro Woche einzunehmen ist, enthielt eine Wochenration eine Kapsel mit dem entsprechendem Wirkstoff, während die übrigen Kapseln als Placebo dienten, damit die Mefloquin-Medikation von einer anderen Medikation, bei der der entsprechende Wirkstoff mehrmals pro Woche einzunehmen ist (z.B. Proguanil), nicht unterschieden werden konnte.

12 Tage vor Abreise sowie in der zweiten Woche nach Rückkehr wurden die Probanden in das Studienzentrum eingeladen und über ihr Befinden befragt. Bei Nebenwirkungen wurden sie untersucht und beraten. In Notfällen konnte mit Hilfe einer Entblindungsliste festgestellt werden, welche Wirksubstanz sie eingenommen hatten.

4.4 Studienverlauf

Im Rahmen der Rekrutierung wurden die Studienteilnehmer gebeten, die Fragebögen *Quality of Life Questionnaire*, *Barrett-Questionnaire* sowie *POMS Questionnaire* (POMS = *Pattern of Mood Status*) im Studienzentrum auszufüllen. *Pattern of Simple Question List* wurde hingegen erst vor der Abreise ausgehändigt. Gleichzeitig erhielten die Probanden ihre zugestellte Malariaphylaxemedikation in einer durchsichtigen Verpackung. Die Streifen, in welche die Tabletten eingeschweißt waren, waren weder numerisch noch alphabetisch gekennzeichnet. In Abbildung 12 ist ein Flussdiagramm der ALLMALPRO-Studie dargestellt.

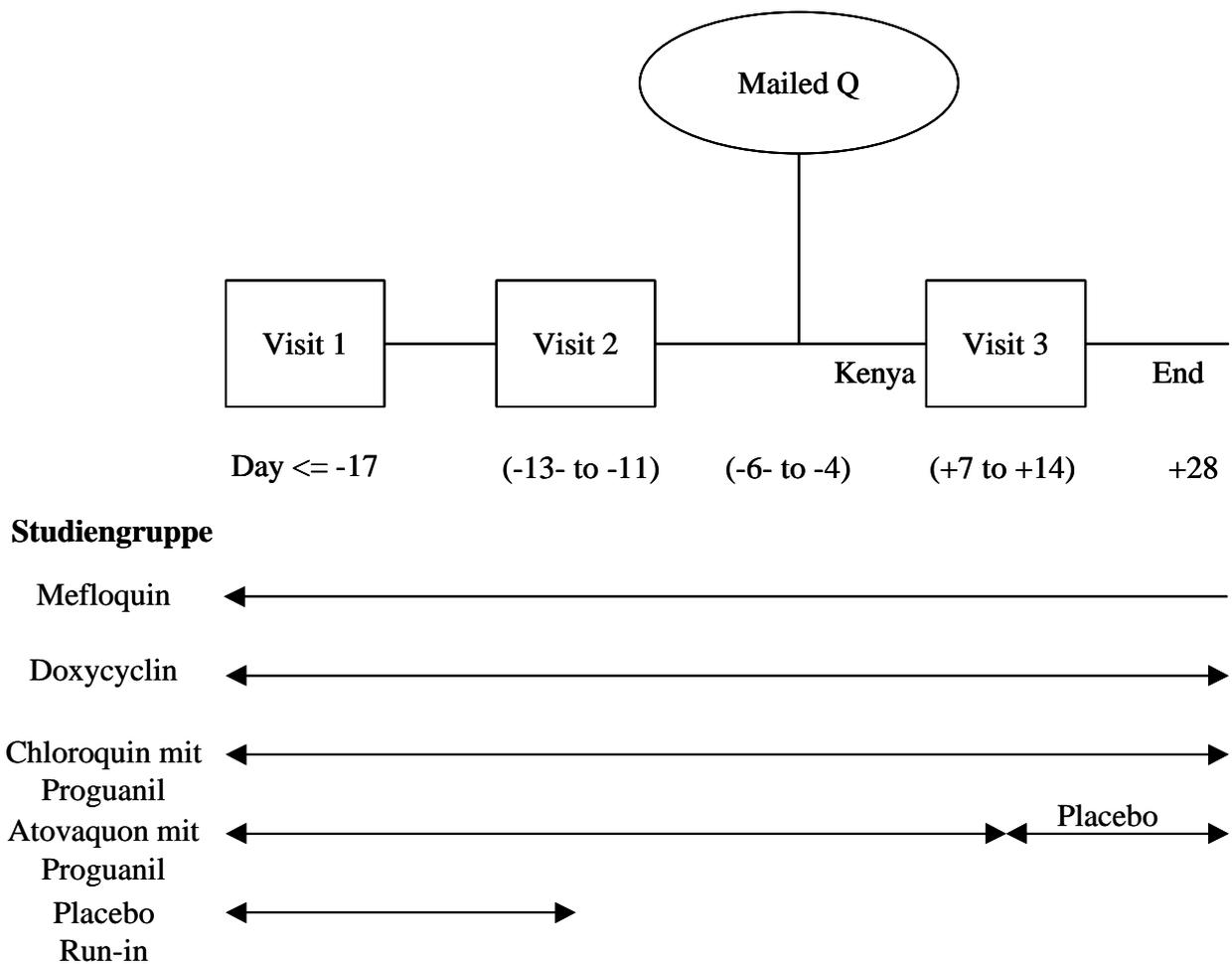


Abbildung 12: Flussdiagramm der ALLMALPRO-Studie

In einem Zeitraum bis zu mindestens 17 Tagen vor Abreise in ein afrikanisches Malariaendemiegebiet wurden die Probanden in den Studienzentren rekrutiert. Dieser Termin war damit verbunden, die Voraussetzungen für eine Teilnahme an der Studie zu überprüfen und eine Einverständniserklärung zu unterschreiben. Ferner wurde den Probanden die Studienmedikation sowie eine Terminübersicht ausgehändigt, die sie an das Ausfüllen der Fragebögen und an den Start der Einnahme des Prophylaxemedikaments erinnern sollte. Gleichzeitig erhielten die Probanden die ersten Fragebögen bestehend aus dem *Quality of Life Questionnaire*, dem *Barrett-Questionnaire* sowie dem *POMS Questionnaire*. Die Teilnehmer wurden aufgefordert, die Fragebögen in Anwesenheit des zuständigen Studienbetreuers zu beantworten. Diese Situation ermöglichte es den Betreuern, den Probanden bei der Beantwortung der Fragen behilflich zu sein und sich gleichzeitig zu vergewissern, dass die

Teilnehmer die Fragebögen sinngemäß ausfüllten. Anschließend wurden den Teilnehmern die restlichen Fragebögen sowie eine Terminübersicht, wann die Fragebögen auszufüllen sind und wann die Wiedervorstellung stattfindet, ausgehändigt. 13 bis 11 Tage vor Abreise erfolgte ein erneuter Besuch im zuständigen Studienzentrum, um weitere Fragebögen auszufüllen. Zu den bereits am Rekrutierungstermin beschriebenen Fragebögen musste ferner das *Pattern of Simple Question List* ausgefüllt werden.

Wahlweise konnte dieser Termin auch telefonisch wahrgenommen werden, da die Probanden bei dem ersten Termin bereits alle für die Studiendauer benötigten Fragebögen ausgehändigt bekommen hatten. Dabei erkundigte sich der Studienbetreuer nach dem Befinden der Probanden und erinnerte an das Ausfüllen der Fragebögen. Der Betreuer vergewisserte sich zusätzlich, ob die erste Einnahme der Chemoprophylaxemedikation erfolgt war und ob sich Nebenwirkungen bemerkbar gemacht haben, beziehungsweise ob sich etwas am Wohlbefinden geändert hatte.

Ein weiterer Telefonanruf bei den Probanden, der 6 bis 4 Tage vor Abreise erfolgte, verlief nach dem oben beschriebenen Schema. Für den Fall, dass sich Nebenwirkungen gezeigt hätten, wäre ein Abbruch der Studie indiziert gewesen. Das Studienmedikament hätte ‚entblindet‘ werden müssen. Anschließend hätte der Teilnehmer ein alternatives Medikament zur Prophylaxe erhalten.

Während des Aufenthalts im Malariaendemiegebiet mussten die Probanden keine Fragebögen ausfüllen. Im Falle von unerwarteten Nebenwirkungen waren die Probanden aufgefordert, den Vertrauensarzt vor Ort aufzusuchen, der mit dem Studienbetreuer Kontakt aufnehmen sollte, um die Medikation identifizieren zu können.

Der dritte und letzte Termin im Studienzentrum erfolgte 7 bis 14 Tage nach Rückkehr. Dieser Termin diente dazu, die ausgefüllten Fragebögen und überflüssige Studientabletten beim Studienbetreuer abzugeben. Die Teilnehmer waren angehalten, die Medikation bis zu 28 Tage nach Rückkehr kontinuierlich einzunehmen. Mit diesem Termin endete die Teilnahme der Probanden an der ALLMALPRO- Studie.

4.5 Methoden der Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden vier standardisierte Fragebögen herangezogen. Diese wurden für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen von einem Study Design Team in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin an der Universität München und Zürich erstellt:

- *Quality of Life Questionnaire*,
- *Barrett-Questionnaire*,
- *POMS Questionnaire*,
- *Pattern of Simple Question List*.

Diese Fragebögen sind im Anhang abgebildet.

Der Fragebogen *Quality of Life Questionnaire* beinhaltet Aussagen zum Wohlbefinden der letzten 14 Tage. Diese bezogen sich zum Beispiel auf die Handhabung der täglichen Anforderungen, die körperliche Belastbarkeit oder die Konzentrationsfähigkeit des Probanden. Die Aussagen sollten auf einer 6-stufigen Skala (1 = „trifft gar nicht zu“, 2 = „trifft ein wenig zu“ bis 5 = „trifft überwiegend zu“, 6 = „trifft völlig zu“) bewertet werden.

In dem *Barrett-Questionnaire* wurde das Vorhandensein von Symptomen wie Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen, seltsame/lebendige Träume oder Angstzustände in den vorausgegangenen 7 Tagen abgefragt. Falls der Proband eines dieser Symptome verspürt hatte, sollte er das Ausmaß einer Skala von 1 (= „ziemlich trivial“) bis 4 (= „schwer – Einweisung ins Spital notwendig“) zuordnen.

Der *POMS Questionnaire* (POMS = *Pattern of Mood Status*) umfasst eine Liste mit 65 Wörtern, die verschiedenartige Gefühle oder Gefühlszustände beschreiben. Diese Begriffe betreffen den Zeitraum seit der letzten „Einnahme eines Medikaments“. Adjektive wie „lustlos“, „aggressiv“ oder „entkräftet“ sollten einer 5-stufigen Skala zugeordnet werden (0 = „überhaupt nicht“, 1 = „schwach“ bis 4 = „sehr stark“).

Der Fragebogen *Pattern of Simple Question List* befasst sich mit dem Befinden des Probanden seitdem er mit der Studien-Medikation begonnen hatte. Mit Hilfe dieses Fragebogens sollte festgestellt werden, ob durch die Einnahme der Medikamente der normale Tagesablauf und die geplanten (Ferien-)Aktivitäten beeinflusst wurden.

Die standardisierten Fragebögen der ALLMALPRO-Studie waren in deutscher Sprache verfasst. Probanden ausländischer Herkunft, zum Beispiel aus Frankreich oder Afrika, bot dies eine Erschwernis. Es erforderte eine teilweise Übersetzung der Fragebögen, zumindest am Tag der Rekrutierung, wenn der erste Fragebogen ausgefüllt wurde, in der Hoffnung, dass die Probanden selbständig und sinngemäß die weiteren Fragebögen ausfüllen konnten.

5 Ergebnisse

Alle Medikamente, die zur Malariachemoprophylaxe eingesetzt werden, gehen mit geringen unerwünschten Wirkungen einher. Schwerwiegende Nebenwirkungen werden jedoch selten beobachtet. In der ALLMALPRO-Studie wurden die Nebenwirkungen von Mefloquin, Doxycyclin, dem Kombinationspräparat Chloroquin/Proguanil und dem Kombinationspräparat Atovaquon/Proguanil untersucht.

Insgesamt wurden im Rahmen der ALLMALPRO-Studie 674 Teilnehmer (davon 49% weiblich) rekrutiert, welche die Fragebögen am Rekrutierungstermin vervollständigten. Nach Ausschluss der Personen, die aufgrund von Veränderungen der Reisepläne, stornierten Reisen oder der Entscheidung, doch nicht an der Studie teilnehmen zu wollen, vorzeitig die Studie beendeten, reduzierte sich die Studienpopulation auf 623 Teilnehmer. Insgesamt wurden jeweils 153 Teilnehmer der Gruppe mit Mefloquin, Doxycyclin oder dem Kombinationspräparat Chloroquin/Proguanil zugeteilt. 164 Teilnehmer wurden in die Gruppe Atovaquon/Proguanil eingeteilt. Das Geschlechts- und Altersprofil war in allen Studiengruppen ähnlich ausgeprägt.

Hierbei zeigte sich, dass die Probanden je nach Auffassungsvermögen die Fragen mit mehr oder weniger Verständnis beantworteten. Einige taten sich schwer, die Skalawerte, die sich von „gar nicht“ bis „völlig“ beziehungsweise von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ erstreckten, richtig einzuordnen. Es stellte sich heraus, dass Adjektive wie „ermattet“ oder „effizient“ nicht von jedem Teilnehmer verstanden wurden und dementsprechend nicht zuverlässig einer Wertung zugeordnet werden konnten.

Nebenwirkungen wurden bei insgesamt 623 Teilnehmern analysiert, welche die Fragebögen zum Rekrutierungstermin und mindestens einen an den nachfolgenden Terminen vervollständigt hatten. Obwohl eine Vielzahl der Teilnehmer über Nebenwirkungen berichtete, war keine davon schwerwiegend.

Beim ersten Kontrolltermin (13-11 Tage vor Abreise) berichteten 34 (22%) der Teilnehmer in der Mefloquin-Gruppe, 36 (24%) in der Chloroquin/Proguanil-Gruppe, 25 (16%) in der

Doxycyclin-Gruppe, 25 (15%) in der Atovaquon/Proguanil-Gruppe und 24 (16%) der Placebo-Anwender von Nebenwirkungen.

Insgesamt gaben 528 Teilnehmer (85% der gesamten Studienpopulation) mindestens eine Nebenwirkung unterschiedlichen Schweregrades an, wobei 237 (38%) Teilnehmer über mäßige bis starke Nebenwirkungen klagten. Die höchste Inzidenz zeigte sich in der Chloroquin/Proguanil-Gruppe, während die niedrigste in der Atovaquon/Proguanil-Gruppe zu finden war (n=69; 45%, 37% bis 53% und n=53; 32%, 25% bis 40%). 55 Teilnehmer (9%) berichteten von mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis. Die höchste Inzidenz fand sich in der Chloroquin/Proguanil-Gruppe, während sich die niedrigste in der Doxycyclin-Gruppe zeigte (n=19; 12%, 7% bis 18% und n=9; 6%, 2% bis 10%).

Im Studienzentrum München wurden insgesamt 146 Probanden rekrutiert. Davon haben 128 Teilnehmer die Studie beendet. Insgesamt wurden jeweils 32 Teilnehmer der Gruppe Mefloquin, Doxycyclin, dem Kombinationspräparat Chloroquin/Proguanil oder Atovaquon/Proguanil zugeteilt.

Nebenwirkungen konnten bei 128 Teilnehmern analysiert werden, welche die Fragebögen zum Rekrutierungstermin und mindestens einen an den nachfolgenden Terminen vervollständigt hatten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4 veranschaulicht die Inzidenz der Nebenwirkungen der Antimalariaphylaxegruppen hinsichtlich des Schweregrades.

ART DER NEBENWIRKUNG	MEFLOQUIN-GRUPPE (N=32)	CHLOROQUIN / PROGUANIL-GRUPPE (N=32)	DOXYCYCLIN-GRUPPE (N=32)	ATOVAQUON / PROGUANIL-GRUPPE (N=32)
Schweregrad der Nebenwirkung				
Gering ^A	28	27	27	28
Mäßig ^B	13	14	11	11
Stark ^C	3	4	2	2
Abbruch	1	2	1	1
^A Trivial, jedoch bemerkbare Beeinträchtigung ^B Überschneidet sich mit der täglichen Aktivität ^C Medizinischer Rat notwendig				

Tabelle 4: Inzidenz der Nebenwirkungen der Antimalariaphylaxegruppen hinsichtlich des Schweregrades

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die Anzahl der Teilnehmer in der jeweiligen Prophylaxegruppe bezogen auf die Nebenwirkungen, nach Art und Schweregrad. Die Werte werden als Zahlen (Prozentangaben) angegeben, falls nicht anderweitig definiert.

ART DER NEBENWIRKUNG	MEFLOQUIN-GRUPPE (N=32) %	CHLOROQUIN / PROGUANIL-GRUPPE (N=32) %	DOXYCYCLIN-GRUPPE (N=32) %	ATOVAQUON / PROGUANIL-GRUPPE (N=32) %
Neuropsychologisch ^A				
Stark	2	1	0	1
Mäßig	12	10	8	7
Alle Ereignisse	25	22	22	23
Gastrointestinal ^B				
Stark	1	2	1	1
Mäßig	5	6	3	5
Alle Ereignisse	19	19	17	18
Haut ^C				
Stark	0	0	1	0
Mäßig	0	3	1	1
Alle Ereignisse	8	8	8	7
Haut und vaginal ^D				
Stark	0	0	1	0
Mäßig	1	3	2	1
Alle Ereignisse	9	9	9	8
Andere				
Stark	1	1	1	0
Mäßig	3	3	3	3
Alle Ereignisse	10	10	10	8
^A Symptome umfassen Kopfschmerzen, seltsame oder lebhaftere Träume, Benommenheit, Depression, Schlaflosigkeit und visuelle Störungen ^B Übelkeit, Durchfall, Mundulcerationen ^C Juckreiz, abnormale Hautrötung ^D Juckreiz, abnormaler Ausfluss				

Tabelle 5: Verhältnis der Teilnehmer in jeder Antimalariaphylaxegruppe hinsichtlich der Nebenwirkungen

Die Mefloquin-Gruppe wies insgesamt die höchste Inzidenz hinsichtlich der mäßigen bis starken neuropsychologischen Nebenwirkungen (n=56; 37%, 29% bis 44%: P=0.003) und die niedrigste Inzidenz hinsichtlich mäßiger bis starker Hautreaktionen (n=2; 1%, 0% bis 3%: P=0.013) auf. Das Kombinationspräparat Chloroquin/Proguanil zeigte die höchste Inzidenz hinsichtlich mäßiger bis starker Hautreaktionen (n=12; 8%, 4% bis 12%). Weibliche Teilnehmer berichteten signifikant mehr über neuropsychologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Hautreaktionen als die männlichen Probanden. Männer neigten in der Chloroquin/Proguanil-Gruppe vermehrt zu mäßigen Hautreaktionen. Frauen neigten in der Mefloquin-Gruppe häufiger zu neuropsychologischen Problemen als Frauen in der Doxycyclin- oder Atovaquon/Proguanil-Gruppe.

Hinsichtlich der Stimmungslage konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Prophylaxegruppen festgestellt werden. Die Ergebnisse befanden sich im Normalbereich und die Mittelwerte lagen innerhalb der Standardabweichung. Alle Studiengruppen wiesen gute mittlere Indexwerte hinsichtlich der Ergebnisse der *Quality of Life* auf: Atovaquon/Proguanil 4.9 (4.8 bis 5.1); Chloroquin/Proguanil 4.9 (4.6 bis 5.0); Doxycyclin 4.8 (4.7 bis 5.0) und Mefloquin 4.8 (4.7 bis 4.9: P=0.41 für alle). Der mittlere Index der Placebo-Gruppe betrug 4.9 [47].

In Tabelle 6 ist die Inzidenz der Nebenwirkungen der Antimalariaphylaxegruppen hinsichtlich des Schweregrades für alle ALLMALPRO-Studienzentren dargestellt.

ART DER NEBENWIRKUNG	MEFLOQUIN-GRUPPE ^A (N=153)	CHLOROQUIN / PROGUANIL-GRUPPE (N=153)	DOXYCYCLIN-GRUPPE (N=153)	ATOVAQUON / PROGUANIL-GRUPPE (N=153)	P WERT (N=153)
Schweregrad der Nebenwirkung					
Gering ^B	135 (CI 88,83-93)	131 (CI 86,80 - 91)	128 (CI 84,78 - 90)	134 (CI 82,75 - 88)	0,42
Mäßig ^C	64 (CI 42,34 - 50)	69 (CI 45,37 - 53)	51 (CI 33,26 - 41)	53 (CI 32,25 - 40)	0,048
Stark ^D	16 (CI 11,6 - 15)	19 (CI 12,7 - 18)	9 (CI 6,2 - 10)	11 (CI 7,2 - 11)	0,14
Abbruch	6 (CI 4,1 - 8)	8 (CI 5,2 - 9)	5 (CI 3,0 - 6)	3 (CI 2,0 - 4)	0,42
^A Ein Teilnehmer hatte transiente ischämische Anfälle außerhalb des Kontrolltermins; Vorgeschichte von zwei Vorfällen waren nicht angegeben (Mefloquinkonzentrationen im Serum waren vernachlässigbar) ^B Trivial, jedoch bemerkbare Beeinträchtigung ^C Überschneidet sich mit der täglichen Aktivität ^D Medizinischer Rat notwendig CI = Konfidenzintervall 95%					

Tabelle 6: Inzidenz der Nebenwirkungen der Antimalariaphylaxegruppen hinsichtlich des Schweregrades für alle ALLMALPRO-Studienzentren

Zusammenfassend zeigt die ALLMALPRO-Studie, dass das Kombinationspräparat Chloroquin/Proguanil mangelhaft toleriert wird und eine hohe Inzidenz hinsichtlich der Hautreaktionen aufweist. Darüber hinaus findet sich bei Frauen, die Mefloquin einnahmen, ein signifikanter Anteil mit geringen bis mäßigen neuropsychologischen Nebenwirkungen. Das Kombinationspräparat Atovaquon/Proguanil sowie Doxycyclin wird bei kurzzeitigen Anwendungen zur Chemoprophylaxe besonders gut vertragen.

6 Diskussion

Die ALLMALPRO-Studie ist die erste randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie mit den vier gängigen Malariachemoprophylaxemedikamenten.

Die Probanden mussten mindestens 17 Tage vor Abreisebeginn rekrutiert werden, was bei einigen interessierten Teilnehmern, z.B. Last-Minute-Reisenden, nicht möglich war, so dass diese nicht ins Studienkollektiv aufgenommen werden konnten. Darüber hinaus war die Reisedauer auf eine bis drei Wochen begrenzt, was zum Ausschluss von Geschäftsreisenden, die nur einige Tage im Endemiegebiet verbrachten, oder Reisenden, die einen längerfristigen Urlaub von mehr als 3 Wochen planten, führte. Ferner war das Studienkollektiv lediglich auf Reisende in das sub-saharische Afrika begrenzt. Ein weiteres Problem stellte das Ausfüllen der zahlreichen Fragebögen während der Studie dar, was für viele potentielle Studienteilnehmer einen zu großen Aufwand darstellte, um an der Studie teilzunehmen. Bei einigen Studienteilnehmern führte dieser Aufwand im Verlauf der Studie zum Studienabbruch. Die Größe der Medikamentenkapsel und die tägliche Einnahme führten ebenfalls zu einigen Studienabbrüchen. Die Teilnehmer begründeten den Abbruch in einigen Fällen damit, dass eine Prophylaxe mit einer einzigen Tabletteneinnahme pro Woche (z.B. bei Lariam®) für sie angenehmer wäre.

Das Studienkollektiv der ALLMALPRO-Studie bestand aus 18- bis 70-jährigen männlichen oder weiblichen Personen, die anamnestisch weder an einer Leber- oder Nierenkrankheit noch an einer neuropsychiatrischen Störung litten und keinen Enzymmangel (Glucose-6-Phosphat- oder NADH-Dehydrogenase) aufwiesen. Im Studienkollektiv wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Dadurch konnten die Schlussfolgerungen der Versuchsreihe von Croft und Garner [11] bestätigt werden, dass Antimalariamedikamente mehr Nebenwirkungen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen induzieren können.

Darüber hinaus zeigte sich, dass die während der Run-in-Phase von einer Woche beobachteten Nebenwirkungen durch das Placebo bedingt waren und somit von den „echten“ Nebenwirkungen subtrahiert werden können. Symptome wie Schlafstörungen oder Diarrhoe, die erst im Reiseland auftreten, können durchaus anderer Genese sein. Diese These wird in

der Feststellung von Croft und Garner [11], dass „physiologischer und psychologischer Stress von Übersee-Reisen als eine Art Substrat für Mefloquin-assoziierte Neurotoxizität fungieren“, bestätigt.

Ferner zeigen die in dieser Arbeit erwähnten Studien, dass der Schweregrad der Nebenwirkungen als insgesamt „gering“ oder „mäßig“ eingestuft wird und somit die übermäßige Furcht vor Nebenwirkungen der Medikamente zur Malariachemoprophylaxe viel zu sehr überbewertet wird und dadurch die Compliance negativ beeinflusst wird.

Im Rahmen der ALLMALPRO-Studie sowie in den für diese Arbeit notwendigen, durchgeführten reisemedizinischen Beratungsgesprächen wurde festgestellt, dass eine Verbesserung der Compliance dadurch erzielt werden kann, wenn beim Beratungsgespräch erwähnt wird, dass bekannte Nebenwirkungen durch eine korrekte Einnahme des Medikaments reduziert werden können. Ein Beispiel hierfür ist die Empfehlung, das Medikament nach einer Mahlzeit einzunehmen, um dadurch gastrointestinale Beschwerden zu reduzieren. Hinsichtlich des Einnahmezeitpunkts sollte bevorzugt der Abend empfohlen werden, um mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel zu „verschlafen“. Ein weiterer Punkt ist die Empfehlung, eine übermäßige UV-Exposition zu meiden, um allergische Hautreaktionen, die insbesondere bei Doxycyclin auftreten, zu reduzieren.

7 Zusammenfassung

Eine Zunahme der Anzahl von Reisenden weltweit sowie die schrankenlose Verbreitung der Malaria betonen die Bedeutung der Prävention von Malariaerkrankungen. Die Prävention, bestehend aus der Expositions- und Chemoprophylaxe, ist das einzige Mittel zur Reduzierung von Neuerkrankungen und zur Verminderung der Transmissionsrate.

Eine korrekte Durchführung der Malariaprophylaxe ist jedoch nicht nur vom Reisenden selbst abhängig, sondern auch von dem beratenden Arzt. Der Reisende sollte sich im Allgemeinen rechtzeitig vor Reisebeginn über eine Verbreitung möglicher Infektionserreger im Zielgebiet erkundigen und gegebenenfalls Vorkehrungen im Sinne von oraler Chemoprophylaxe treffen. Hierbei sollte der beratende Arzt den Reisenden fachkundig unterstützen. Dies setzt voraus, dass der behandelnde Arzt den genauen Status von Malaria hinsichtlich des Vorkommens und der Resistenzen im Zielgebiet kennt und den Expositionsgrad gegenüber Mückenstichen abschätzen kann. Darüber hinaus muss der Arzt die genaue klinische Verfassung des Reisenden kennen, um ihm eine adäquate Malariachemoprophylaxe verschreiben zu können. Um inakkurate Verschreibungen zu verhindern, sollte der Arzt die Wirksamkeit der Chemoprophylaxemedikamente kennen.

Bestehende Prophylaxeschemata werden den sich ständig verändernden Resistenzbedingungen in Endemiegebieten angepasst und es werden neue Medikamente entwickelt. Alle bisher empfohlenen medikamentösen Prophylaxeschemata zeigen jedoch Nebenwirkungen, die auch das Prophylaxeverhalten der Reisenden beeinflussen können. Wichtig für eine effektive Malariachemoprophylaxe ist deshalb, dass der Arzt den Reisenden über mögliche Nebenwirkungen der Chemoprophylaxe aufklärt und ihn auf die Bedeutung der Compliance hinsichtlich des Behandlungserfolgs hinweist. Besonderes Augenmerk ist dabei auf eine verständliche und umfassende Beschreibung möglicher Nebenwirkungen zu richten, da diese in den Medien oft überbetont werden, was ebenfalls zu einer mangelhaften Compliance führen kann. Diese Überbetonung beeinflusst beispielsweise die Compliance der Reiserückkehrer, da diese durch ein vorzeitiges Absetzen der Prophylaxemedikation die vermeintlich hohen Nebenwirkungen reduzieren wollen. Dadurch erhöht sich das Risiko einer Malariaerkrankung nach Reiserückkehr.

Die Empfehlung einer Malariachemoprophylaxe für Reisende in Endemiegebiete muss somit immer das Risiko einer Infektion und die Effektivität des entsprechenden Medikaments gegen das Risiko von Nebenwirkungen abwägen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bestehende Prophylaxeschemata hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums im Rahmen der ALLMALPRO-Studie in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Medizinischen Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München untersucht. Bei der Rekrutierung der Probanden für die obige Studie wurden Untersuchungen zum Wissensstand von Reisenden über Malaria und ihr Prophylaxeverhalten durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Einfluss der Nebenwirkungen der Malariamedikamente auf die Compliance gerichtet.

Ein Ergebnis dieser Arbeit ist, dass der Schweregrad der Nebenwirkungen in der ALLMALPRO-Studie gegenüber anderen, in dieser Arbeit erwähnten Studien insgesamt als „gering“ oder „mäßig“ eingestuft und somit die übertriebene Furcht vor Nebenwirkungen der Medikamente zur Malariachemoprophylaxe viel zu sehr überbewertet wird.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten reisemedizinischen Beratungsgesprächen während der Impfsprechstunden in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Medizinischen Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München wurde ferner festgestellt, dass eine Verbesserung der Compliance dadurch erzielt werden kann, wenn in einem Beratungsgespräch erwähnt wird, dass bekannte Nebenwirkungen durch eine korrekte Einnahme des Medikaments reduziert werden können. Ein Beispiel hierfür ist die Empfehlung, das Medikament nach einer Mahlzeit einzunehmen, um dadurch gastrointestinale Beschwerden zu reduzieren. Hinsichtlich des Einnahmezeitpunkts sollte im Beratungsgespräch der Abend empfohlen werden, um mögliche Nebenwirkungen zu „verschlafen“. Darüber hinaus sollte der Reisende darauf hingewiesen werden, eine übermäßige UV-Exposition zu meiden, um allergische Hautreaktionen, die insbesondere bei Doxycyclin auftreten, zu reduzieren.

Die ALLMALPRO-Studie belegt, dass das Kombinationspräparat Chloroquin/Proguanil weniger gut vertragen wird und es eine hohe Inzidenz hinsichtlich Hautreaktionen aufweist.

Ein signifikanter Anteil an Frauen, die an der Studie teilgenommen hatten, zeigte geringe bis mäßige neuropsychologische Nebenwirkungen bei Mefloquin. Das Kombinationspräparat Atovaquon/Proguanil sowie Doxycyclin sind die am besten verträglichen Chemoprophylaxemittel.

Ferner wurde festgestellt, dass die Realität ein mangelhaftes Prophylaxeverhalten von Reisenden widerspiegelt. Einem Großteil der Reisenden gelingt es nicht rechtzeitig, vorwiegend aus beruflichen Gründen, einen beratenden Arzt bezüglich reisemedizinischer Vorbereitungen zu konsultieren. Daraus resultiert, dass notwendige Impfungen (zum Beispiel Hepatitisimpfung) und ein zeitgerechter Beginn einer medikamentösen Malariaphylaxe, in der Regel eine Woche vor Abreise, nicht durchgeführt werden können. Hinzu kommt die Tatsache, dass bei einigen Reisenden die „Reisekasse“ durch die bereits entstandenen Aufwendungen erschöpft ist, so dass kaum noch Mittel für anfallende Kosten für die reisemedizinische Vorbeugung vorhanden sind. Im speziellen Fall der Malariaphylaxe erkennen viele Reisende nicht das hohe Risikopotential einer Malariainfektion in ihrem Zielgebiet. Sie sind davon überzeugt, dass sie sich mit einer regelrecht durchgeführten Expositionsprophylaxe mit Hilfe von Repellentien genügend vor Mückenstichen schützen und es deshalb keiner Chemoprophylaxe mehr bedarf. Dies beruht auf der Tatsache, dass diese Mittel oft sehr teuer sind (NoBite®-Set für Haut und Kleidung ca. €40 für eine Reisedauer von 2 Wochen [44]), so dass die Reisenden in vielen Fällen nicht gewillt sind einen weiteren hohen Betrag für orale Prophylaxemittel auszugeben (Lariam® ca. €56 für eine Reisedauer von 2 Wochen [44]). Diese Umstände sind oft bei jüngeren, für einen langen Zeitraum und unter einfachen Bedingungen Reisenden, z.B. Rucksacktouristen, der Fall. Hinzu kommt das Argument, dass Reisende aufgrund früheren, positiven Erfahrungen mit alleiniger Expositionsprophylaxe einen ausreichenden Schutz für sich gewährleistet sehen. Im entgegengesetzten Fall führen bereits erlebte negative Erfahrungen mit unerwünschten Wirkungen der oralen Chemoprophylaktika oder Berichte von Dritten beziehungsweise aus den Medien zu einer strikten Abneigung gegenüber der Einnahme dieser Medikamente. Unter diesen Gegebenheiten erscheint eine ausführliche und kompetente reisemedizinische Beratung unerlässlich. Insbesondere sollte der Aspekt der möglichen Nebenwirkungen der Malariachemoprophylaxe betont werden, um dadurch eine Verbesserung der Compliance zu erreichen.

8 Referenzliste

- [1] Alonso P. L., Smith T., Schellenberg J. R., Masanja H., Mwankusye S., Urassa H., Bastos de Azerde J., Chongela J., Kobero S., Menendez C. (1994)
Randomized trial of efficacy of SpF66 vaccine against Plasmodium falciparum malaria in children in southern Tanzania
Lancet, 344: 1175-81
- [2] Andersen S. L., Oloo A. J., Gordon D. M., Ragama O. B., Aleman G. M., Berman J. D., Tang D. B., Dunne M. W., Shanks G. D. (1998)
Successful double-blinded, randomized, placebo-controlled field trial of azithromycin and doxycycline as prophylaxis for malaria in western Kenya
Clin. Infect. Dis., 26:146-50
- [3] Banerjee D., Stanley P. J. (2001)
Malaria chemoprophylaxis in UK. general practitioners travelling to South Asia
Journal of Travel Medicine, 8: 173-175
- [4] Barrett P. J., Emmins P. D., Clarke P. D., Bradley D. J. (1996)
Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers
BMJ, 313: 525-528
- [5] Baudon D. (1993)
Malaria and travellers – practical aspects
Tropical Medicine and Parasitology, 44: 246-249
- [6] Bouma M. J., Sondorp H. E., van der Kaay H. J. (1994)
Climate change and periodic epidemic malaria
Lancet, 343: 1140

- [7] Brinkmann U., Brinkmann A. (1991)
Malaria and health in Africa: the present situation and epidemiological trends
Tropical Medicine and Parasitology, 42: 204-213
- [8] Carne B., Peguet C., Nevez G. (1997)
Prophylaxie du paludisme: tolérance et compliance de la méfloquine et de
l'association proguanil-chloroquine chez des touristes français
Bull. Soc. Path. Exot., 90: 273-276
- [9] Carosi G., Maccabruni A., Matteelli A., Castelli F., Caligaris S., Comelli M. A. D.
(1988)
La malaria d'importazione in Lombardia. Il rassegna della casistic ospedalizzata 1981-
1985
Boll. Ist. Sieroter Milan, 67: 316-326
- [10] Coole L., Wiselka M. J., Nicholson K. G. (1989)
Malaria prophylaxis in travellers from Britain
J. Infect., 18: 209-212
- [11] Croft A., Garner P. (1997)
Mefloquine to prevent malaria: a systematic review of trials
BMJ, 315: 1412-1416
- [12] Croft A. M., Herxheimer A. (2002)
Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with
secondary thyroid involvement?
BMC. Public Health, 25: 2-6
- [13] Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)
Empfehlungen zur Malariavorbeugung, Stand Juli 2003

- [14] Dupouy-Camet J., Yera H., Tourte-Schaeffer C. (2003)
Problems in prescribing malaria chemoprophylaxis for travelers
Fundamental & Clinical Pharmacology, 17: 161-169
- [15] Etter H., Koop B. L., Junghanss T., Braendli B. (1991)
Malariastudie
Schweiz. Rundschau Med., 80: 72-74
- [16] Gramiccia G., Beales P. F. (1988)
The recent history of malaria control and eradication
In: Wernsdorfer W H. (Hrsg.)
Malaria. Principles and practice of malariology
McGregor J, Churchill Livingstone, London New York: 1335-1378
- [17] Greenwood B. M., Bradley A. K., Greenwood A. M., Bypass P., Jammeh K., Marsh K., Tulloch S., Oldfield F. S. J., Hayes R. (1987)
Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia West Africa
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 81: 478-486
- [18] Gyorkos T. W., Svenson J. E., MacLean J. D., Mohamed N., Remondin H. D., Franco E. D. (1995)
Compliance with antimalaria chemoprophylaxis and the subsequent development of malaria: a matched case-control study
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 53: 511-517
- [19] Held T. K., Weinke T., Mansmann U., Trautmann M., Pohle H. D. (1994)
Malaria prophylaxis: identifying risk groups for non-compliance
Q. J. Med., 87: 17-22
- [20] Heuschkel C., von Sonnenburg F., Weis P., Korte R. (1995)
Malaria Control in the Framework of Primary Health Care (GTZ): 1-9

- [21] Hoebe C., de Munter J., Thijs C. (1997)
Adverse effects and compliance with mefloquine or proguanil antimalarial chemoprophylaxis
Eur. J. Clin. Pharmacol., 52: 269-275
- [22] Hogg B., Clarke P. D., Camus D., Nothdurft H. D., Overbosch D., Gunther M., Joubert I., Kain K. C., Shaw D., Roskell N. S., Chulay J. D.; Malarone International Study Team (2000)
Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. Malarone International Study Team
Lancet, 3576 : 1888-94
- [23] Jelinek T., Nothdurft H. D., Löscher T. (1994)
Malaria in non-immune travelers: a synopsis of history, symptoms and treatment in 160 patients
J. Travel Med, 1: 199-202
- [24] Kain K. C., Shanks G. D., Keystone J. S. (2001)
Malaria prophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens
Clin. Inf. Dis., 33: 226-234
- [25] Lobel H. O., Campbell C. C., Pappaioanou M., Huong A. Y (1987)
Use of prophylaxis for malaria by American travelers to Africa and Haiti
J. Am. Med. Ass., 257: 2626-2627
- [26] Lobel H. O., Philipps-Howard P. A., Brandling-Bennett A. D., Steffen R., Campbell C. C., Huong A. Y., Were J. B. O., Moser R. (1990)
Malaria incidence and prevention among European and North American travellers to Kenya
Bulletin World Health Organisation 68: 209-215

- [27] Lobel H. O. Bernard K. W., Williams S. L., Hightower A. W., Patchen L. C., Campbell C. C., (1991)
Effectiveness and tolerance of long-term Malaria prophylaxis with mefloquine.
Journal of the American Medical Association 255: 361-364
- [28] Lobel H. O., Miani M., Eng T. Bernard K.W., Hightower A. W., Campbell C. C. (1993)
Long-term prophylaxis with weekly mefloquine
Lancet 341: 848-851
- [29] Lobel H. O., Keystone J. S. (1994)
Confusion on malaria chemoprophylaxis (letter)
Lancet 343 : 183
- [30] Macdonald G. (1955)
The measurement of malaria transmission
Proceedings of the Royal Society of Medicine, 48: 295-301
- [31] Nájera J. A., Liese B. H., Hammer J. (1992)
Malaria – New patterns and perspectives
World bank technical paper No. 183, The World Bank, Washington
- [32] Nabarro D. N., Tayler E. M. (1998)
The “Roll back Malaria” Campaign
Science, 280: 2067-2068
- [33] Nothdurft H. D. (1995)
Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Malaria
101. Tagung der Dt. Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 22.-26.4.1995.
Medizinische Klinik 90 (Suppl.2): 16

- [34] Nothdurft H. D. (1996)
Untersuchungen zur Epidemiologie und Prävention der Malaria bei Nicht-Immunen
Habilitationsschrift: 69-70
- [35] Ohrt C, Richie T. L., Widjaja H., Shanks G. D., Fitriadi J., Fryauff D. J., Handschin J., Tang D., Sandjaja B., Tjitra E., Hadiarso L., Watt G., Wignall F. S. (1997)
Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Ann. Intern. Med., 126: 963-72
- [36] Overbosch D., Schilthuis H., Bienzle U., Behrens R. H., Kain K. C., Clarke P. D., Toovey S., Knobloch J., Nothdurft H. D., Shaw D., Roskell N. S., Chulay J. D.; Malarone international study team (2001)
Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non immune travelers: results from a randomised, double blind study
Clin. Inf. Dis., 33: 1015-1021
- [37] Pagès F., Boutin J. P., Meynard J. B., Keundjian A., Ryfer S., Giurato L., Baudon D. (2002)
Tolerability of doxycycline monohydrate salt vs. Chloroquine-proguanil in malaria chemoprophylaxis
Trop. Med. Int. Health, 7(11): 919-24
- [38] Pang L. W., Limsomwong N., Boudreau E. F., Singharaj P. (1987)
Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria
Lancet, 1: 1161-4
- [39] Petersen E., Ronne T., Ronn A., Bygbjerg I., Larsen J. (2000)
Reported side-effects to chloroquine, chloroquine plus proguanil, and mefloquine as chemoprophylaxis against malaria in Danish travellers
Journal of Travel Medicine, 7: 79-84

- [40] Phillips-Howard P. A., Blaze M., Hurn M., Bradley D. J. (1986)
Malaria prophylaxis: survey of the response of British travellers to prophylactic advice
Brit. Med. J., 293: 932-934
- [41] Phillips-Howard P. A., Radalowicz A., Mitchell J., Bradley D. J. (1990)
Risk of malaria in British residents returning from malarious areas
BMJ, 300: 499-503
- [42] Plentz K. (1991)
Compliance der Malariaphylaxe am Beispiel Kenia
Öff. Gesundh. Wesen, 53: 600-601
- [43] Pryce D. I., Behrens R. H., Bradley D. J. (1993)
The changing pattern of imported malaria in British visitors to Kenya
J. Roy. Soc. Med., 86: 152-153
- [44] Rote Liste (2003)
- [45] Ruß A. (2002)
Arzneimittel Pocket
Börm Bruckmeier Verlag
- [46] Schlagenhauf P., Steffen R. (1994)
Stand-by treatment of malaria in travellers: a review
Journal of Tropical Medicine and Hygiene 97: 151-160
- [47] Schlagenhauf P., Tschopp A., Johnson R., Nothdurft H. D., Beck B., Schwartz E., Herold M., Krebs B., Veit O., Allwinn R., Steffen R. (2003)
Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study
BMJ.com, 327:1078

- [48] Schönfeld C., Mantel C. F. (1993)
Malariaprophylaxe: Compliance und Nebenwirkungen – Untersuchungen bei 4371 Berliner Tropenreisenden (Abstract)
Abstractband Tagung Tropenmedizin und Parasitologie S 23.1
- [49] Schwartz E., Regev-Yochay G. (1999)
Primaquine as prophylaxis for malaria for non immune travelers: a comparison with mefloquine and doxycycline
Clin. Inf. Dis., 29: 1502-1506
- [50] Snow R. W., Bastos de Azevedo I., Lowe B. S., Kabiru E. W., Nevill C. G., Mwakusye S., Kassiga G., Marsh K., Teuscher T. (1994)
Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in East Africa
Acta Tropica, 57: 289-300
- [51] Steffen R., Heusser R., Mächler R., Bruppacher R., Naef U., Chen D., Hofmann A. M., Somaini B. (1990a)
Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa: use, adverse reactions and efficacy
Bulletin WHO 68: 313-322
- [52] Steffen R., Mächler R., Heusser R., Naef U (1990b)
Malaria –Prophylaxe bundesdeutscher Afrikareisender
Deutsche medizinische Wochenschrift 115: 290-294
- [53] Steffen R., Fuchs E., Schildknecht J., Naef U., Funk M., Schlagenhaut P., Philipps-Howard P., Nevill C., Stürchler D. (1993)
Mefloquine compared to other malaria chemoprophylactic regimes in tourists visiting East Africa
Lancet 341: 1299-1303

- [54] Taylor W. R., Richie T. L., Fryauff D. J., Picarima H., Ohrt C., Tang D., Braitmann D., Murphy G. S., Widjaja H., Tjitra E., Ganjar A., Jones T. R., Basri H., Berman J. (1999)
Malaria chemoprophylaxis using azythromycin : a double-blind, placebo controlled study in Irian Jaya, Indonesia
Clin. Infect. Dis., 28: 74-81
- [55] The „Roll back Malaria” Campaign
www.rbm.who.int
- [56] Weinke T., Trautmann M., Mravak S. (1986)
Malariaphylaxe. Erkrankungsrisiko in Beziehung zum Prophylaxeverhalten
Dtsch. Med. Wschr., 111: 1101-1105
- [57] Wetsteyn J. C., de Geus A.. (1993)
Comparison of three regimes for malaria chemoprophylaxis in travellers to east, central and southern Africa
BMJ. 307: 1041-1043
- [58] WHO (2002)
International Travel and Health
World Health Organisation, Geneva
- [59] Winters R A, Murray H. W (1992)
Malaria – the mime revisited: fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital
Am. J. Med., 93: 243-246
- [60] Wiselka M. J., Kent J., Nicholson K. G. (1990)
Malaria in Leicester 1983-1988: a resview of 114 cases
J. Infect, 20:103-110

- [61] World bank (2002)
World Development Report 2002; Investing in Health
New York, Oxford University Press

9 Anhang

STUDIENPROTOKOLL (PROTOCOL SYNOPSIS)

TRIAL ID:	ALLMALPRO
PROTOCOL TITLE:	Tolerability of malaria chemoprophylaxis with mefloquine, doxycycline and the fixed combinations of atovaquone/proguanil and chloroquine/proguanil,
SPONSORS:	Prof. R. Steffen with the financial support of the participating pharmaceutical firms
PROJECT PHASE:	IV
INDICATION:	Malaria prophylaxis in non-immune travelers
OBJECTIVES:	To compare incidence density, type, frequency, intensity and duration of clinical and laboratory adverse events (AEs) occurring during administration of prophylactic doxycycline, mefloquine, the fixed combinations atovaquone/proguanil and chloroquine/proguanil. To assess quality of life and health economics of all regimens. Main outcome parameter: Rate of moderate and severe adverse events in participating travellers.
Additional objective;	OPTIONAL, to determine the degree of exposure to plasmodial infection (will be done in Munich and on a voluntary basis in ZH , B.
TRIAL DESIGN:	Randomized, double-blind, comparative study with placebo run-in phase.
PLANNED START AND SAMPLE SIZE:	February 1998 The planned sample size for the study is 454 participants (363 evaluable). To begin with 245 participants in each group (204 evaluable participants) will be recruited and accessed (interim analysis).
NUMBER OF CENTERS:	3: Institute of Social and Preventive Medicine, Zürich, Switzerland, Dept. of Infectious Diseases and Tropical Medicine, University of Munich, Germany Swiss Tropical Institute, Basel, Switzerland
PATIENT SELECTION:	Adult travelers to the Kenya coast (short safaris are allowed)
TRIAL MEDICATION:	Doxycycline monohydrate (Vibramycin [®]) 100 mg, once daily. Mefloquine (Lariam [®]) 250 mg, once per week.. Combination of atovaquone 250 mg and proguanil 100 mg (Malarone [®]) once daily. Combination of chloroquine 100 mg and proguanil 200 mg (Savarine [®]), once daily. Medication is administered for 17 days prior to departure, during the stay in Africa and for 4 weeks after return. Medication is packed in capsules of identical appearance. Each participant completes a POMS, QoL and Barrett questionnaire on visit 1 (= 17 days before departure), on visit 2 (13-11 days before departure), at home (6-4 days before departure, reminded by telephone), on visit 3 (7 to 14 days after return) and, in case of an adverse event, on an evaluation by the physician stationed in Kenya. AEs before and after travel will be reported to the ISPM, those during travel to the physician at the Kenya coast. In order not to bias AE reporting, a non-prompted questionnaire will be used at the start of the visit but all AEs indicated by the participant will be assessed in detail. Any suspected cases of vaginitis, diarrheal illness, phototoxicity, neuropsychiatric AE's will be referred for appropriate testing. Identical tests will be employed in both Kenya and Europe. Those reporting dizziness will be checked for blood pressure and blood glucose levels. Both these parameters will also be assessed for diarrheal illness together with microbiological screening and antibiotic susceptibility testing. Compliance will be assessed by pill-count and specific questions at the post-travel visit..

STATISTICAL: Main parameter is the percentage of participants with moderate and/or severe adverse events (AEs) in each prophylactic treatment group. The chosen sample size allows the assumption of the following nullhypothesis H_0 : the difference in percentage of travelers with moderate/severe AEs between mefloquine and comparators is at least 6 % points, with 12 % as the expected proportion in the group with the highest value ($\alpha=5\%$, one-tailed) $\beta= 20\%$. As most important secondary parameter the total incidence density of moderate and severe AEs and the duration of incapacitation due to these AEs will be assessed. Chi-square statistics will be used to detect any difference in AE-rate. Kruskal-Wallis non-parametric test will be used to detect any difference in total incidence density and/or duration of incapacitation between the four groups. For all other secondary outcome parameters descriptive statistics will be used.

Klinikum Innenstadt
Medizinische Klinik
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Dr. med. Hans Dieter Nothdurft
Dr. med. Tomas Jelinek

— LMU
Ludwig
Maximilians
Universität
München —

AUFKLÄRUNGSSCHREIBEN UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Tolerabilität der Malaria-Chemoprophylaxe mit Mefloquin, Doxyzyklin, und der Kombination Atovaquone/Proguanil

Sehr geehrte Damen und Herren,

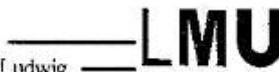
Sie reisen in ein Land, in dem die Gefahr einer Infektion mit Malariaerregern besteht. Zur Vorbeugung dieser potentiell tödlichen Erkrankung ist die regelmäßige Einnahme von Medikamenten zur sog. „Chemoprophylaxe“ notwendig. Bei immer weiter zunehmender Resistenz der Erreger gegen gängige Malariamittel hat sich das Spektrum an möglichen und effektiven Medikamenten deutlich verschoben. Gelegentlich muß jedoch eine Überprüfung der etablierten und neuen Medikamente erfolgen, um weiterhin zuverlässige Empfehlungen zur Chemoprophylaxe aussprechen zu können. Jedes Medikament gegen Malaria kann Nebenwirkungen haben (s. unten). Unklar ist jedoch bei den verlässlich schützenden Medikamenten, welche Nebenwirkungen wie häufig vorkommen. Das Ziel der hier vorgestellten Studie ist es, das Spektrum an Nebenwirkungen der derzeit für die Malaria-Chemoprophylaxe in Frage kommenden Medikamente zu überprüfen und miteinander zu vergleichen. Gleichzeitig sollen aktuelle Daten zur Effektivität der einzelnen Mittel gesammelt werden. An dieser Untersuchung können Sie freiwillig teilnehmen, sofern Ihr Reiseziel in einem Gebiet liegt, in dem Malaria vorkommt.

Dienstgebäude / Postanschrift:
Leopoldstr. 5, 80802 München

Tel.: 089-2180-3517 / 3830
Fax: 089-33 61 12



Klinikum Innenstadt
Medizinische Klinik
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Dr. med. Hans Dieter Nothdurft
Dr. med. Tomas Jelinek


Ludwig
Maximilians
Universität
München

Name	Wirkstoff/-e	Häufigste Nebenwirkungen
Vibramycin	Doxycyclin	Sonnenallergie, Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Scheidenpilz, Überempfindlichkeitsreaktionen (z. Bsp. Hautausschlag)
Lariam *	Mefloquin	Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Magen-Darm-Beschwerden; weniger häufig sind Krampfanfälle, psychische Störungen Sehstörungen, Tinnitus, Kreislaufstörungen, Hautausschlag, Muskelschwäche, Gelenkschmerzen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Haarausfall, Juckreiz
Malarone #	Atovaquon, Proguanil	Appetitlosigkeit, Bauch- und Kopfschmerzen, Magen-Darm-Störungen, Husten

- * Derzeit das Mittel der Wahl zur Chemoprophylaxe bei Reisen nach Kenia
Wird als Mittel zu Behandlung der Malaria eingesetzt, ist derzeit noch nicht zur Chemoprophylaxe zugelassen

Im Rahmen der Studie nehmen Sie durchgehend, beginnend 17 Tage vor Abreise bis 4 Wochen nach Ihrer Rückreise ^{wir}, täglich eine Kapsel ein. Weder Sie noch wissen bis zum Abschluß der Untersuchung, welches der oben aufgeführten Medikamente Ihnen per Losverfahren zugeteilt wurde. Denn nur so ist es möglich, die Nebenwirkungsraten zuverlässig zu vergleichen. Studienteilnehmer beginnen somit früher mit der Kapseleinnahme als Nicht-Teilnehmer und erhalten in der Lariam-Gruppe an 6 von 7 Tagen unwirksame Tabletten (Placebos), damit kein sichtbarer Unterschied besteht zu den Teilnehmern, die täglich eine wirksame Tablette einnehmen.

In Ihrem Fall ➤ wird zusätzlich eine Blutprobe entnommen
➤ ~~wird keine Blutprobe entnommen~~

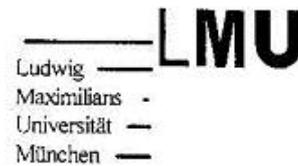
(entsprechenden Passus bitte streichen)

Dienstgebäude / Postanschrift:
Leopoldstr. 5, 80802 München

Tel.: 089-2180-3517 / 3830
Fax: 089-33 61 12



Klinikum Innenstadt
Medizinische Klinik
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Dr. med. Hans Dieter Nothdurft
Dr. med. Tomas Jelinek



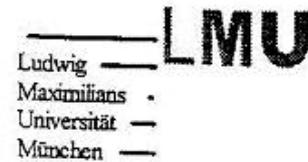
Etwa 12 Tage vor der Abreise sowie in der zweiten Woche nach Ihrer Rückkehr werden Sie ins Impfzentrum eingeladen und über Ihr Befinden befragt. Vier Tage vor Ihrer Abreise werden Sie zu Hause einen kurzen Fragebogen ausfüllen. Bei Nebenwirkungen werden wir Sie untersuchen und beraten. In Notfällen kann sofort festgestellt werden, welche Wirksubstanz Sie eingenommen haben.

Ihre *Vorteile* bei der Studienteilnahme sind, daß Sie die Malariatabletten gratis erhalten und beim Auftreten von Nebenwirkungen unentgeltlich behandelt werden. Die Einnahme zusätzlicher Kapseln vor der Abreise dürfte sich nicht negativ auswirken, da auf diese Weise eventuell auftretende Nebenwirkungen bereits vor Ihrer Abreise festgestellt werden können. Nachteilig könnte für Sie sein, daß ihr Medikament häufiger Nebenwirkungen oder nicht den gleich guten Malariaschutz aufweist wie eines der anderen Mittel zur Prophylaxe. Eines der Mittel (Malarone®) ist in Deutschland bisher nur zur Behandlung und noch nicht zur Prophylaxe der Malaria zugelassen. Bis heute sind jedoch Nebenwirkungen nicht häufiger als bei anderen Malariamitteln beobachtet worden.

Es ist Ihr Recht, die Studienteilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu beenden. Angesichts des erheblichen organisatorischen Aufwandes wären wir allerdings sehr dankbar, wenn Sie sich nur einschreiben, sofern Sie prinzipiell gewillt sind bis zum Studienende teilzunehmen. Alle Ihre Daten unterstehen dem Arztgeheimnis und den Vorschriften des Datenschutzes.



Klinikum Innenstadt
Medizinische Klinik
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
PD Dr. med. Hans Dieter Nothdurft
Dr. med. Tomas Jelinek



An der Studie teilnehmen können Sie, wenn Sie nachfolgende Bedingungen erfüllen:

- Ich bin zwischen 18-70 Jahre alt
- Ich reise an die Küste von Kenia
- Ich plane einen Aufenthalt von 1-3 Wochen an der Küste von Kenia
- Ich bin nicht schwanger und beabsichtige während der Reise und in den 3 Monaten danach nicht schwanger zu werden
- Es ist mir nicht bekannt, an Glukose-6-Phophat- oder NADH-Dehydrogenase-Mangel zu leiden
- Ich habe nie epileptische Anfälle gehabt
- Ich litt nie unter Depressionen oder anderen psychischen Störungen
- Ich leide nicht an einer Leber- oder Nierenkrankheit
- Ich leide nicht an einer Scheideninfektion oder bakteriellen Darminfektion und habe auch nicht kürzlich daran gelitten
- Ich habe mit Mefloquin (Lariam), Doxzyklin (z.B. Vibramycin), Proguanil (Paludrin), Chloroquin (z.B. Resochin) oder Atovaquon nie ernsthafte Nebenwirkungen verspürt.

Ich bin einverstanden, an der oben angeführten Studie teilzunehmen

Name:	_____	Vorname:	_____
Straße:	_____	PLZ/Wohnort:	_____
Telefon	_____	Fax:	_____
Alter:	_____ Jahre	Gewicht	_____ kg
Größe:	_____	Geschlecht:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> W
Reiseziel:	_____	Reisedaten:	_____
Datum	_____	Unterschrift:	_____

Unterschrift Studienarzt:

Dienstgebäude / Postanschrift:
Leopoldstr. 5, 80802 München

Tel.: 089-2180-3517 / 3830
Fax: 089-33 61 12



QUALITY OF LIFE (QoL) QUESTIONNAIRE

Fragen zum Wohlbefinden

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen zum Wohlbefinden. Bitte lesen Sie jede Aussage durch und geben Sie an, wie Sie sich in den letzten 14 Tagen meistens gefühlt haben.

Kreuzen Sie dazu bei jeder Aussage auf der 6-stufigen Skala jeweils die Zahl an, die am ehesten für Sie zutrifft: Die Skalenwerte bedeuten: 1 = trifft gar nicht zu, 2 = trifft ein wenig zu usw. bis 5 = trifft überwiegend zu, 6 = trifft völlig zu. Nutzen Sie bitte die ganze Breite der Skala aus, und bearbeiten Sie bitte alle Aussagen.

Für die letzten 14 Tage trifft auf mich zu ...

gar nicht ----- völlig

- | | |
|---|----------------------------|
| 1. Ich habe meine täglichen Anforderungen im Griff gehabt. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 2. Ich bin innerlich erfüllt gewesen. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 3. Ich habe einen klaren Kopf gehabt. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 4. Ich bin heiter gestimmt gewesen. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 5. Ich bin körperlich belastbar gewesen. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 6. Ich habe mich behaglich gefühlt. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 7. Ich habe mein Leben geniessen können. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 8. Ich habe mich körperlich gesund gefühlt. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 9. Ich bin mit meiner (Arbeits-)leistung zufrieden gewesen. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 10. Ich habe mich körperlich ausgeglichen gefühlt. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 11. Ich konnte mich gut konzentrieren. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 12. Ich war mit meinem körperlichen Zustand zufrieden. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |
| 13. Ich habe mich richtig freuen können. | 1 -- 2 -- 3 -- 4 -- 5 -- 6 |

ID Nr.:

Datum:

Appendix 12: Barrett-Questionnaire

Haben Sie in den letzten 7 Tagen eines der folgenden Symptome verspürt. Falls ja geben Sie bitte die Stärke der Symptome an, indem Sie die entsprechende Zahl (siehe untenstehende Skala) in das betreffende Feld eintragen.

- 1 = ziemlich trivial
- 2 = schlimm genug um tägliche Aktivität einzuschränken
- 3 = schlimm genug um ärztlichen Rat einzuholen
- 4 = schwer- Einweisung ins Spital war notwendig

Übelkeit	<input type="checkbox"/>	Sehstörungen	<input type="checkbox"/>
Durchfall	<input type="checkbox"/>	Depressionen	<input type="checkbox"/>
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	Aphthen	<input type="checkbox"/>
Seltene/ lebendige Träume	<input type="checkbox"/>	Anfälle	<input type="checkbox"/>
Schwindel, Benommenheit	<input type="checkbox"/>	Juckreiz	<input type="checkbox"/>
Angstzustände, Unruhe	<input type="checkbox"/>	Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/>
Vaginaler Ausfluss/Juckreiz	<input type="checkbox"/>	Abnormale Hautrötung	<input type="checkbox"/>

Andere Symptome welche

Appendix 8:POMS Questionnaire

Name _____

Nummer - (66-70)

Anleitung: (bitte genau durchlesen)

Sie finden nachstehend eine Liste mit Wörtern, die verschiedenartige Gefühle oder Gemütszustände beschreibt, sei Sie die letzten Pillen eingenommen haben. Bitte lassen Sie keine Zeile aus!

- 0 = Überhaupt nicht
- 1 = Schwach
- 2 = Etwas
- 3 = Stark
- 4 = Sehr stark

	Überhaupt nicht	Schwach	Etwas	Stark	Sehr stark		Überhaupt nicht	Schwach	Etwas	Stark	Sehr stark
(1.) Freundlich	<input type="checkbox"/>	(21.) Hoffnungslos	<input type="checkbox"/>								
(2.) Angespannt	<input type="checkbox"/>	(22.) Entspannt	<input type="checkbox"/>								
(3.) Zornig	<input type="checkbox"/>	(23.) Wertlos	<input type="checkbox"/>								
(4.) Abgeschlafft	<input type="checkbox"/>	(24.) Boshaft	<input type="checkbox"/>								
(5.) Unglücklich	<input type="checkbox"/>	(25.) Mitfühlend	<input type="checkbox"/>								
(6.) Klarsichtig	<input type="checkbox"/>	(26.) Unruhig	<input type="checkbox"/>								
(7.) Lebhaft	<input type="checkbox"/>	(27.) Raslos	<input type="checkbox"/>								
(8.) Verwirrt	<input type="checkbox"/>	(28.) Konzentrationsunfähig	<input type="checkbox"/>								
(9.) Reumütig	<input type="checkbox"/>	(29.) Müde	<input type="checkbox"/>								
(10.) Unsicher	<input type="checkbox"/>	(30.) Hilfsbereit	<input type="checkbox"/>								
(11.) Lustlos	<input type="checkbox"/>	(31.) Verärgert	<input type="checkbox"/>								
(12.) Verdrossen	<input type="checkbox"/>	(32.) Entmutigt	<input type="checkbox"/>								
(13.) Rücksichtsvoll	<input type="checkbox"/>	(33.) Nachtragend	<input type="checkbox"/>								
(14.) Traurig	<input type="checkbox"/>	(34.) Nervös	<input type="checkbox"/>								
(15.) Aktiv	<input type="checkbox"/>	(35.) Einsam	<input type="checkbox"/>								
(16.) Gereizt	<input type="checkbox"/>	(36.) Elend	<input type="checkbox"/>								
(17.) Mürrisch	<input type="checkbox"/>	(37.) Zerstreut	<input type="checkbox"/>								
(18.) Betrübt	<input type="checkbox"/>	(38.) Fröhlich	<input type="checkbox"/>								
(19.) Energisch	<input type="checkbox"/>	(39.) Verbittert	<input type="checkbox"/>								
(20.) Ängstlich	<input type="checkbox"/>	(40.) Erschöpft	<input type="checkbox"/>								
						(41.) Besorgt	<input type="checkbox"/>				
						(42.) Aggressiv	<input type="checkbox"/>				
						(43.) Guimütig	<input type="checkbox"/>				
						(44.) Schwermütig	<input type="checkbox"/>				
						(45.) Verzweilt	<input type="checkbox"/>				
						(46.) Träge	<input type="checkbox"/>				
						(47.) Rebellich	<input type="checkbox"/>				
						(48.) Hilflos	<input type="checkbox"/>				
						(49.) Ermattet	<input type="checkbox"/>				
						(50.) Veräbn	<input type="checkbox"/>				
						(51.) Munter	<input type="checkbox"/>				
						(52.) Sich betrogen fühlen	<input type="checkbox"/>				
						(53.) Wütend	<input type="checkbox"/>				
						(54.) Effizient	<input type="checkbox"/>				
						(55.) Vertrauensvoll	<input type="checkbox"/>				
						(56.) Schwungvoll	<input type="checkbox"/>				
						(57.) Schlecht gelaunt	<input type="checkbox"/>				
						(58.) Minderwertig	<input type="checkbox"/>				
						(59.) Vergesslich	<input type="checkbox"/>				
						(60.) Sorgenfrei	<input type="checkbox"/>				
						(61.) Erschreckt	<input type="checkbox"/>				
						(62.) Sich schuldig fühlen	<input type="checkbox"/>				
						(63.) Talkrätig	<input type="checkbox"/>				
						(64.) Unschlüssig	<input type="checkbox"/>				
						(65.) Entkränkt	<input type="checkbox"/>				

Appendix 10: Pattern of Simple Question List

Bitte fragen Sie den Teilnehmer:

Hat sich Ihr Befinden (im Vergleich zu vorher) geändert, seitdem Sie mit der Studien-Medikation begonnen haben ?

wenn ja:

War dadurch der normale Tagesablauf verunmöglicht ?

wenn ja:

Konnten Sie die geplante (Ferien-)Aktivitäten trotzdem durchführen ?

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklungszyklus von Plasmodium spp.....	6
Abbildung 2: Entwicklungszyklus von Plasmodium spp. im Detail	7
Abbildung 3: Geographische Verbreitung der Malaria.....	10
Abbildung 4: Malariaverbreitungskarte	16
Abbildung 5: Reisebüro als Informationsquelle über Malariaphylaxe	25
Abbildung 6: Expositionsprophylaxe und deren Durchführung.....	26
Abbildung 7: Vollständige Compliance	26
Abbildung 8: Geschätzte Kosten (in Euro) der Malariachemoprophylaxemedikamente	29
Abbildung 9: Nebenwirkungsprofile bei verschiedenen Prophylaxeregimen.....	35
Abbildung 10: Schweregrad der Symptome.....	37
Abbildung 11: Zeitdauer des Auftretens der Symptome	38
Abbildung 12: Flussdiagramm der ALLMALPRO-Studie	45
Tabelle 1: Arten der Non-Compliance und Gründe für die Non-Compliance	27
Tabelle 2: Geschätzte Kosten (in Euro) der verschiedenen Malariachemoprophylaxemedikamente bei einem Erwachsenen	29
Tabelle 3: Mögliche Nebenwirkungen der Malariachemoprophylaxe bei Erwachsenen	31
Tabelle 4: Inzidenz der Nebenwirkungen der Antimalariaphylaxegruppen hinsichtlich des Schweregrades.....	51
Tabelle 5: Verhältnis der Teilnehmer in jeder Antimalariaphylaxegruppe hinsichtlich der Nebenwirkungen	52
Tabelle 6: Inzidenz der Nebenwirkungen der Antimalariaphylaxegruppen hinsichtlich des Schweregrades für alle ALLMALPRO-Studienzentren.....	54

11 Danksagung

Mein spezieller Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans Dieter Nothdurft, der maßgeblich zu einem erfolgreichen Gelingen dieser Arbeit beitrug. Herr Prof. Dr. med. Hans Dieter Nothdurft stand mir jederzeit mit seinem hohen Engagement, seiner persönlichen Erfahrung und seinem fachlichen Wissen bei.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Löscher, der mir es ermöglichte, meine Arbeit in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin am Klinikum der LMU durchzuführen.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, die mich bei der Durchführung der ALLMALPRO-Studie unterstützten.

Für die redaktionelle Unterstützung danke ich Frau Julia Koch, Herrn Christian Santos, Frau Charisse Santos sowie Frau Julia Vinhage.

Meinem Mann Dr.-Ing. Robert Klinski danke ich ganz herzlich für die zahlreichen Anregungen und die vielfältige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Zuletzt gilt noch mein ausdrücklicher Dank meinen Eltern Arturo und Dr. med. Rosario Santos, die mich stets in jeglicher Hinsicht förderten und die für meinen persönlichen Werdegang, den erfolgreichen Abschluss meines Medizinstudiums sowie dieser Arbeit entscheidend waren.

Lebenslauf

Rosario Anna-Victoria Santos
Allgäuer Strasse 106
81475 München
e-mail: rosario.santos@med.uni-muenchen.de

Geburtsdatum: 20.Juni 1974
Geburtsort: Quezon City, Philippinen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

1984-1993	Peutinger-Gymnasium, Augsburg
1994-2002	Ludwig-Maximilians-Universität, München, Humanmedizin
09/1998	Ärztliche Vorprüfung
04/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Erfahrung

1993-1994	Freiwilliges Soziales Jahr im Krankenhaus der Evangelischen Diakonissenanstalt, Augsburg
03/1999	Klinikum der LMU Innenstadt, München Famulatur in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
09/1999	M. D. Anderson Cancer Center, The University of Texas Famulatur in der Abteilung für Diagnostische Radiologie
04/2000	Praxis Dr. med. Albrecht von Schrader-Beielstein, Würthsee Famulatur im Bereich Allgemeinmedizin
09/2000	Klinikum der LMU Innenstadt, München Famulatur in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
10/2001-02/2002	Städtisches Krankenhaus München-Schwabing Praktisches Jahr, 1. Tertial: Innere Medizin
02/2002-05/2002	Klinikum der LMU Innenstadt, München Praktisches Jahr, 2. Tertial: Institut für Klinische Radiologie
05/2002-09/2002	Klinikum der LMU Innenstadt, München Praktisches Jahr, 3. Tertial: Chirurgische Klinik und Poliklinik
Seit 01/2003	Klinikum der LMU Innenstadt, München ÄiP in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin