

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Department) Tübingen
Abteilung Innere Medizin VII Tropenmedizin
(Schwerpunkt: Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin,
Humanparasitologie)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. G. Kremsner
Sektion Humanparasitologie
Leiter: Professor Dr. P. G. Kremsner**

**Malaria in der Schwangerschaft vor und nach nationa-
ler Einführung des Intermittent Preventive Treatment in
pregnancy (IPTp) in Gabun**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Eva Katharina Andrea Schuster

aus

München

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. G. Kremsner

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. M. Rieger

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	1
II	Abbildungsverzeichnis	3
III	Tabellenverzeichnis	4
IV	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Einleitung	7
1.1	Historie und Epidemiologie	8
1.2	Klassifizierung und Übertragung der Malaria	9
1.3	Entwicklungszyklus der Parasiten	11
1.4	Semiimmunität	13
1.5	Klinik	14
1.6	Malaria in der Schwangerschaft	16
1.7	Prävention von Malaria in der Schwangerschaft	17
1.8	Intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp)	19
1.9	Zielsetzung	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Studienorte	22
2.2	Studienkonzept und Studienpopulation	24
2.3	Methoden	26
2.3.1	Messung von Geburtsgewicht, Schwangerschaftsdauer und Hämoglobin	26
2.3.2	Malariadiagnostik	27
2.4	Auswertung und statistische Analyse	27
2.5	Ethische Gesichtspunkte	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Studienkollektiv	29
3.2	Wirksamkeit der Malariaprophylaxe mit Chloroquin im Vergleich zu Sulfadoxin-Pyrimethamin	33
3.3	Vergleich der Wirksamkeit von SP bei unterschiedlicher Dosierung	36
3.3.1	Vergleich von „IPTp 0“ und „IPTp 2“	36

3.3.2	Vergleich der Untergruppen „IPTp 0“ und „IPTp 1+“	37
3.3.3	Vergleich von „IPTp 1“ und „IPTp 2“	39
3.4	Gravidität als Einflussgröße	41
3.4.1	Vergleich der Multigravidae mit „IPTp 2“ und „IPTp 0“	41
3.4.2	„IPTp 2“ und „IPTp 0“ bei Primi- und Secundigravidae	42
4	Diskussion	45
4.1	Studienaufbau und Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen	45
4.2	Intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp)	49
4.3	Wirksamkeit von SP auf die Prävalenz von Malaria	53
4.4	Mütterliche Anämie und Hämoglobinwerte unter SP	55
4.5	Schwangerschaftsdauer und Frühgeburtslichkeit	57
4.6	Geburtsgewicht und Prävalenz von niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht	59
4.7	Primi- und Secundigravidae	60
4.8	Malaria und HIV	62
4.9	Nutzung von Moskitonetzen	64
4.10	Resistenzlage	65
4.11	Schlussfolgerung und Ausblick	66
5	Zusammenfassung	69
6	Literaturverzeichnis	70
7	Publikationshinweis	84
8	Danksagung	85

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Parasitenzyklus von <i>Plasmodium falciparum</i>	12
Abbildung 2:	Einnahme von IPTp nach Beginn der Kindsbewegungen.....	20
Abbildung 3:	Landkarte Gabun	24
Abbildung 4:	Verteilung der Parität im Studienkollektiv 2004 und 2006	30
Abbildung 5:	Moskitonetzbenutzung in Lambaréné und Libreville 2004 und 2006	31
Abbildung 6:	Prävalenz von <i>Plasmodium falciparum</i>	34
Abbildung 7:	Prävalenz von mütterlicher Anämie	37
Abbildung 8:	Mütterliche Hämoglobinwerte	40
Abbildung 9:	Prävalenz von Anämie bei Primi- und Secundigravidae	42
Abbildung 10:	Rate an Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht ohne IPTp und mit IPTp 2 bei Primi- und Secundigravidae	43

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studienkollektive.....	31
Tabelle 2:	Malariaprophylaxe in den Studienkollektiven.....	32
Tabelle 3:	Vergleich der Studienkollektive 2004 und 2006.....	35
Tabelle 4:	Vergleich von „IPTp 0“ und „IPTp 2“	38
Tabelle 5:	Vergleich von „IPTp 0“ versus „IPTp 1+“	39
Tabelle 6:	Vergleich von „IPTp 1“ versus „IPTp 2“	41
Tabelle 7:	Vergleich von „IPTp 0“ und „IPTp 2“ in Primi- und Secundigravidae	44

IV Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANC	Antenatal care center
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CD-36	Cluster of Differentiation 36
CHL	Centre Hospitalier de Libreville
CI	Konfidenzintervall
CSA	Chondroitinsulfat A
CQ	Chloroquin
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
DEET	N,N-Diethyl-3-Methylbenzamid
<i>Dhfr</i>	Dihydrofolatreduktase
<i>Dhps</i>	Dihydropteroatsynthetase
dL	Deziliter
EIR	Entomologische Inokulationsrate
g	Gramm
HAS	Hôpital Albert Schweizer
HbE	Hämoglobintyp E
HbS	Hämoglobintyp S
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRL	Hôpital Regional de Lambaréné
ICAM-1	Inter-cellular adhesion molecule 1
IPTi	Intermittent preventive treatment in infancy
IPTp	Intermittent preventive treatment in pregnancy
IRS	Indoor residual spraying
ITN	Insectizide treated bednets
km	Kilometer
LAM	Lambaréné

LBV	Libreville
LBWI	Low birth weight infants
MG	Multigravidae
Mm	Millimeter
µl	Microliter
N	Anzahl
NO	Nitric oxide (Stickstoffmonoxid)
PfEMP1	<i>Plasmodium falciparum</i> erythrocyte membrane protein 1
PMI	Prévention maternelle et infantile, Mutter-und-Kind-Vorsorgedienst
RR	Relatives Risiko
SP	Sulfadoxin-Pyrimethamin
SP-IPTp	Intermittent preventive treatment in pregnancy mit Sulfadoxin-Pyrimethamin
Tab.	Tabelle
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
UNDP	United Nations Development Programme

1 Einleitung

Trotz mehr als hundert Jahren medizinischer Forschung und jahrzehntelanger globaler Interventionen gilt Malaria auch heute noch als eines der größten Gesundheitsprobleme der Menschheit. Jedes Jahr erkranken bis zu 500 Millionen Menschen an Malaria. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit mehr als 2,4 Milliarden Menschen in über 100 Ländern gefährdet. Die Hälfte dieser Länder liegt in den südlich der Sahara gelegenen Regionen Afrikas, wo gleichzeitig 90% der schweren Erkrankungen und Todesfälle vorkommen. Meist handelt es sich hierbei um Kinder vor dem 5. Lebensjahr. Schätzungen zufolge ist Malaria für bis zu 25% der Mortalität bei Kindern in Afrika verantwortlich [WHO 2005c].

In Gebieten mit hoher Malariatransmission entwickelt sich durch die wiederholte Exposition ein gewisser Grad an Semiimmunität. Kleinkinder und schwangere Frauen sind dadurch jedoch nicht ausreichend geschützt. In Malariaendemiegebieten werden schätzungsweise 50 Millionen Frauen jedes Jahr schwanger. Über die Hälfte dieser Frauen lebt in den tropischen Zonen Afrikas und ist dort einem erhöhten Risiko von *Plasmodium falciparum* Malaria ausgesetzt [Steketee et al. 2001]. Ihre Komplikationen, schwerer Krankheitsverlauf, mütterliche Anämie sowie Spontanaborte, Tot- und Frühgeburten, intrauterine Wachstumsretardierung und niedriges Geburtsgewicht beeinträchtigen die Gesundheit von Frauen und Kindern. Bis zu 10.000 Schwangere und 200.000 Neugeborene sterben jährlich weltweit an Folgen der Malariainfektion [WHO 2004].

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurde die Wirksamkeit der Medikamentenkombination Sulfadoxin-Pyrimethamin untersucht, welche in Gabun seit kurzem zur Prävention der Malaria in der Schwangerschaft eingesetzt wird.

1.1 Historie und Epidemiologie

Bereits in vielen Schriften des Altertums wird auf eine Fieberkrankheit hingewiesen, deren Therapie sich vom Genuss von Tierherzen und Spinnen über Arsenpräparate bis hin zum Aderlass erstreckte [Knobloch 2003]. Die Krankheitsbezeichnung „Malaria“ stammt aus dem Italienischen „mala aria“ (schlechte Luft) und spiegelt den damaligen miasmatischen Glauben wider, die Verbreitung der Fieberseuche liege der schlechten Luft aus den Sümpfen zugrunde [Guillemin 2001].

Anlässlich des Todes vieler Tausender von Arbeitern durch eine Fieberkrankheit während des Baus des Panamakanals im 19. Jahrhundert wurde die Forschung stark intensiviert. 1880 beschrieb der Franzose Alphonse Laveran erstmalig die Einzeller *Plasmodien* als Erreger der Malaria. In Indien zeigte der britische Chirurg Ronald Ross 1897 die Übertragung der Malaria durch Mücken auf. Giovanni Grassi schließlich gelang es, im Jahre 1899 die weiblichen *Anopheles* Mücken als Überträger der menschlichen Malaria nachzuweisen [Katz 1997]. Bis zum Ende des zweiten Weltkrieges galt die Krankheit als globales Problem. Durch die Trockenlegung von Sümpfen und andere landschaftsplanerische Veränderungen sowie den Einsatz von Dichlorphenyltrichlorethan (DDT) und Chloroquin (CQ) erreichten allerdings die meisten europäischen Länder bis Mitte des 20. Jahrhunderts eine vollständige Eradikation. Aufgrund dieser Erfolge propagierte die WHO in den 1950er Jahren das Ziel der weltweiten Malariaeradikation [Rieckmann 2006; Najera und Hempel 1996]. Kurz darauf wurden allerdings die ersten DDT resistenten Moskitopopulationen beschrieben. Ab 1957 schließlich wurden auch Fälle Chloroquin resistenter *Plasmodium falciparum* bekannt. Dies führte zu einem Scheitern des weltweiten Eradikationsprogramms und zu einer neuerlichen Zunahme der Malaria-Morbidität und -Mortalität.

In den letzten Jahren zeigte sich teils durch Klimaänderungen und politische Konflikte wie auch durch Beendigung oder Rückgang der Malariakontrolle ein erneuter Anstieg von Malariaepidemien. Dies betraf vor allem Afrika, aber auch Länder wie Tadschikistan und Korea, in denen Malaria zwischenzeitlich als

ausgerottet galt [Knobloch 2003; Rebholz et al. 2006; Yeom et al. 2007; Aliev und Saporova 2001].

Die daraus resultierenden sozioökonomischen Folgen sind schwerwiegend: Malaria gilt in Afrika als der häufigste Grund für Schulabsenzen und Arbeitsausfälle; die weltweiten finanziellen Einbußen an Arbeitskraft und Produktivität werden auf weit über zwei Milliarden US\$ geschätzt [WHO 2000; Roll Back Malaria 2004].

Durch die Ausweitung des Tourismus in tropische Regionen registriert man neuerdings auch in Europa jährlich etwa 12.000 Malariafälle. Malariaerreger werden über Moskitos auf Langstreckenflügen in bislang malariafreie Länder transportiert und können so nicht-immune Individuen infizieren. Die voranschreitende globale Erwärmung wie auch sozioökonomische Faktoren begünstigen zusätzlich eine weitere Ausbreitung [Hemmer et al. 2007; WHO Regional Office for Europe 2009]. Auch wenn die weit überwiegende Mehrzahl der Malariaerkrankungen und Todesfälle im tropischen Afrika auftreten, kann die Malaria nicht mehr nur als rein „afrikanisches Problem“ angesehen werden sondern als eine die gesamte Weltbevölkerung betreffende Krankheit.

1.2 Klassifizierung und Übertragung der Malaria

Malaria ist eine Infektionskrankheit, die durch fünf verschiedene Arten von Blutparasiten, den Plasmodien, verursacht wird. Die Gattung der Plasmodien gehört zum System der Protozoen, Stamm der Apicomplexa, Klasse der *Sporozoa*, Ordnung *Eucoccidiida*, und hier zur Unterordnung *Haemosporina*.

Die humanpathogenen Arten der Plasmodien sind die Erreger der Malaria tertiana, *Plasmodium ovale* und *vivax*, der Erreger der Malaria quartana, *Plasmodium malariae*, sowie *Plasmodium knowlesi* und der Erreger der potentiell tödlich verlaufenden Malaria tropica, *Plasmodium falciparum*.

Die Übertragung der Malaria ist abhängig von der geographischen Verteilung ihres Vektors, der *Anopheles* Mücke. Von den weltweit existierenden 422 Spe-

zies der *Anopheles* sind etwa 70 in der Lage, den Erreger der Malaria zu übertragen. Die Transmissionsrate von Plasmodien wird durch Lebensdauer der Moskitos, Vektordichte, Stichfrequenz und Sporogoniedauer beeinflusst. Die Vermehrung der Moskitos benötigt spezielle Umweltbedingungen: Unabdingbar sind Temperaturen zwischen 16 und 33° C; dabei erweisen sich Temperaturen zwischen 20 und 30° C und eine hohe Luftfeuchtigkeit für die Verbreitung der Mücken als besonders günstig [Knobloch 2003]. Die Sporogonie kann nicht in Höhenlagen von über 2000 m stattfinden. Zudem variieren die Lebensgewohnheiten der *Anopheles* Arten untereinander stark: Einige stechen bevorzugt innerhalb von Behausungen, andere im Freien und wieder andere stechen in erster Linie Tiere. Die für die humane Malariaübertragung besonders effektiven Spezies, wie beispielsweise *Anopheles gambiae*, sind widerstandsfähig, besitzen demnach eine lange Lebensspanne, kommen natürlicherweise in großen Mengen vor und stechen bevorzugt Menschen [White 2002]. Im Allgemeinen sind Malaria übertragende *Anopheles* Mücken vor allem in der Dämmerung sowie den frühen Abend- und Morgenstunden aktiv.

Das Verhalten des Menschen und seine Rolle als Wirt spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Übertragung der Malaria. Als „Endemie“ wird eine konstante Inzidenz von Erkrankungsfällen über das ganze Jahr bezeichnet (stabile Malaria), während eine periodische oder unregelmäßige Schwankung der Inzidenz als „Epidemie“ oder auch instabile Malaria angesehen wird [Eddleston 2005]. Das Ausmaß einer Endemie in einer Region oder in einem Land wird im Allgemeinen durch die Milzrate bestimmt. Diese ist definiert als jener Anteil von Kindern zwischen zwei und neun Jahren, bei denen eine vergrößerte Milz tastbar ist. Liegt der Anteil bei 0-10% bzw. zwischen 10-50%, so wird die Region als hypoendemisch, respektive mesoendemisch, zwischen 50-75% als hyperendemisch und ab 75% als holoendemisch bezeichnet [Knobloch 2003].

Eine weitere Messung der Endemizität stellt die entomologische Inokulationsrate (EIR) dar. Dies ist die Anzahl der erregerhaltigen *Anopheles* Stiche pro Person und Jahr in einem Land oder einem bestimmten Gebiet. Jüngere Forschungsergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die mit der EIR verbundene

Transmissionsrate auch vom Alter der betroffenen Personen abhängig sein könnte sowie von der Anzahl der Sporozoiten in einer Stechmücke und deren Reproduktionsrate [Smith et al. 2004].

1.3 Entwicklungszyklus der Parasiten

Die weibliche *Anopheles* Mücke ist im Entwicklungszyklus der Plasmodien der Hauptwirt, in dem die sexuellen Vermehrungsvorgänge stattfinden. Der Mensch fungiert als Nebenwirt, in dem nur asexuelle Vermehrung vorkommt. Generationswechsel und Wirtswechsel sind obligat für den vollständigen Entwicklungszyklus der Parasiten.

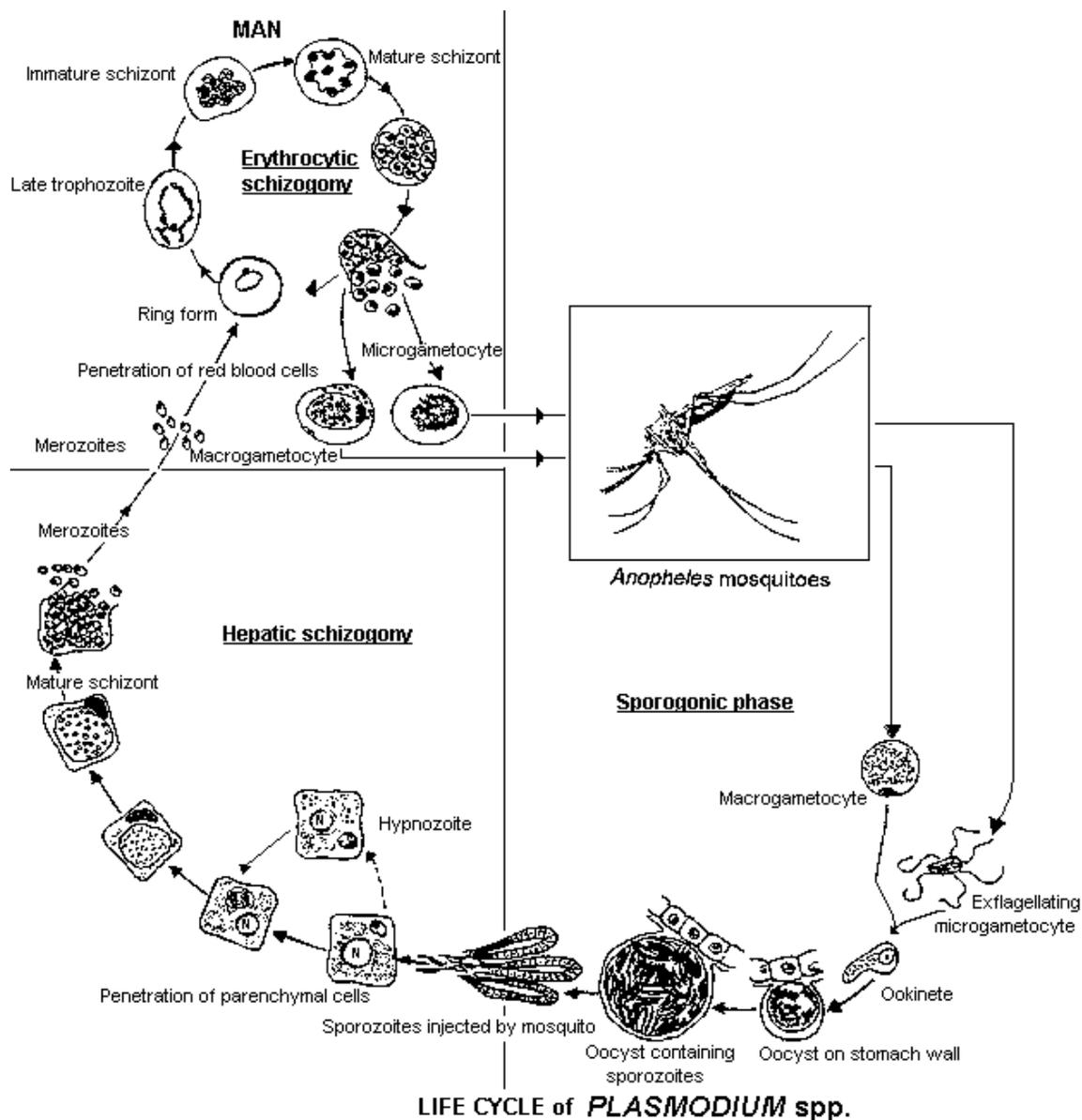
Beim Stich nimmt die weibliche *Anopheles* Mücke mit dem Blut des Kranken Schizonten, männliche Mikrogametozyten und weibliche Makrogametozyten auf. Die Schizonten gehen in der Mücke zugrunde. Im Mückendarm entwickeln sich aus den Mikrogametozyten Mikrogameten, welche die aus Makrogametozyten entstehenden Makrozyten befruchten. Daraus entsteht eine Zygote, die als Ookinet in epitheliale Zellen der Mücke eindringt und sich schließlich als Oozyste an der Basalmembran des Mitteldarmepithels anhaftet. Dieser Prozess dauert etwa 24 Stunden. In den folgenden ein bis zwei Wochen entstehen mehr als 10.000 Sporozoiten, die sich im Körper der Mücke verteilen, in die Speicheldrüse eindringen und von dort bei einem Stich in den Wirt gelangen.

Dabei dringen etwa 15-25 infektiöse Sporozoiten in die menschliche Blutbahn ein, von der aus sie in 15-45 Minuten die Leberzellen befallen. Artsspezifisch entwickeln sich die wenigen Sporozoiten innerhalb von 5-15 Tagen zu Schizonten, die weiterhin bis zu 30.000 Merozoiten freisetzen. Nach Ruptur des Hepatozyten werden reife Merozoiten in die Blutbahn freigesetzt und befallen Erythrozyten. Dort findet ein Schizogoniezyklus statt, in dem über Vermehrungsstadien (Trophozoyten und Schizonten) schließlich erythrozytäre Merozoiten gebildet werden. Dabei verbrauchen die Erreger durch Verdauungsvakuolen das Hämoglobin zu 80%. Das freiwerdende Häm wird zu Hämozoin, einem unlöslichen Pigment, polymerisiert. Nach Zerstörung der Zelle infizieren ery-

throzytäre Merozoiten neue Erythrozyten. Die Infektion breitet sich dabei zehnfach pro Zyklus aus [White 2002]. Nach einigen dieser Zyklen entwickeln sich auch Makro- und Mikrogametozyten, die zwar im menschlichen Körper zugrunde gehen, aber von einer *Anopheles* Mücke aufgenommen und weiter übertragen werden können [Hof 2005; Knobloch 2003].

Abbildung 1: Parasitenzyklus von *Plasmodium falciparum*

Entnommen aus Atlas of Medical Parasitology, 2009



Bei *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium knowlesi* sowie *Plasmodium malariae* reifen alle Schizonten in den Leberzellen zu Merozoiten aus. Bei *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* dagegen verbleibt ein Teil der Schizonten in der Leber. Diese werden zu Hypnozoiten und können über Jahre hinweg zu Merozoiten heranreifen und lange nach der Primärerkrankung ein Malariarezidiv auslösen [Kayser et al. 2001].

1.4 Semiimmunität

Infolge spezieller Bluteigenschaften besitzen manche Menschen ein geringeres Risiko, an schweren Malariaformen zu erkranken. Dazu gehören unter anderem Pathologien wie strukturelle Hämoglobinerkrankungen, beispielsweise HbS (Substitution von Valin für Glutamin an Position 6 der β -Kette) und HbE (Substitution von Lysin für Glutamin an Position 26 der β -Kette), sowie Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel und β -Thalassämie, bei denen die intraerythrozytäre Entwicklung der Plasmodien eingeschränkt ist [Williams 2006]. Außerdem wird bis heute angenommen, dass Menschen mit fehlendem Duffy-Blutgruppenantigen nicht an *Plasmodium vivax* Malaria erkranken können [Langhi und Bordin 2006; Mathews und Armstrong 1981].

Durch wiederholte Malariainfektionen entwickeln Bewohner endemischer Regionen eine Teilimmunität, die sogenannte Semiimmunität, gegen *Malaria tropica*, welche ältere Kinder und Erwachsene trotz vorhandener Parasitämie vor schweren Erkrankungsformen schützt. Neugeborene besitzen in den ersten Lebensmonaten noch Antikörper der Mutter und sind damit sowie durch fetales Hämoglobin F in dieser Zeitspanne weitgehend gegen Malaria geschützt. Etwa ab dem dritten Lebensmonat verschwinden die mütterlichen Antikörper und das Risiko einer schweren Malariainfektion steigt. Bis zum Alter von fünf Jahren sind Kinder in Gebieten mit hoher Malariatransmission daher besonders gefährdet. Erst mit zunehmendem Alter und nach wiederholten Reinfektionen entwickelt sich die oben beschriebene Semiimmunität [White 2002; Knobloch 2003; Dal-Bianco et al. 2007].

Eine Ausnahme bilden allerdings schwangere Frauen. Sie haben trotz vorher bestehender Semiimmunität insbesondere während der ersten Schwangerschaften ein erhöhtes Risiko, an schwerer Malaria zu erkranken. Duffy beschreibt eine Bindung von Plasmodien Populationen an den plazentaren Rezeptor Chondroitinsulfat A als Ursache dieser Vulnerabilität [Duffy 2007].

1.5 Klinik

Die klinische Symptomatik der Malaria wird durch die erythrozytären Entwicklungsstadien ausgelöst. Die Inkubationszeit erweist sich je nach Erreger und medikamentöser Prophylaxe als sehr unterschiedlich. Sie kann zwischen sieben (*Plasmodium falciparum*) und 40 Tagen (*Plasmodium malariae*) betragen. Rekrudeszenzen (= Rückfälle aus persistierenden erythrozytären Formen) sowie Rezidive (= Rückfälle durch Reaktivierung von Hypnozoiten) bei Malaria tertiana sind auch nach Jahren noch möglich.

Eine leichtere Form der Erkrankung, die unkomplizierte Malaria, ist bei allen Erregern möglich. Bei semiimmunen Individuen tritt sogar häufig eine symptomlose Parasitämie auf. Oft beginnt die Malariainfektion mit einem grippeartigen Prodromalstadium. Dazu gehören Kopf- und Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz, Husten und Diarrhöen, sowie ein für Malaria pathognomisches rhythmisches Fieber mit schlagartigem Temperaturanstieg bis zu 40°C und Schüttelfrost, auf den schließlich Entfieberung mit Schweißausbrüchen folgt. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Hepato- sowie Splenomegalie sowie einer Thrombozytopenie kommen. Erniedrigte Werte des Haptoglobins sowie erhöhte Werte der Laktatdehydrogenase sind Ausdruck der Hämolyse.

Der weitere Krankheitsverlauf ist abhängig vom Immunstatus des Patienten und schnellem Therapiebeginn. Wenngleich die Malaria tertiana und quartana sowie Infektionen durch *Plasmodium knowlesi* eher selten tödlich verlaufen, kann die *Plasmodium falciparum* Malaria rasch in eine lebensbedrohliche komplizierte Verlaufsform, die schwere oder komplizierte Malaria, übergehen und

durch schwerwiegende Organkomplikationen zum Tode führen [White 2008; Cox-Singh et al. 2007]. Betroffen sind vor allem Kinder unter fünf Jahren und schwangere Frauen in Endemiegebieten sowie nicht-immune Reiserückkehrer aus den Tropen.

Die Pathophysiologie der Malaria ist komplex und noch nicht vollständig untersucht. Schlüsselfaktoren umfassen die molekularbiologischen Veränderungen, die durch die mit *Plasmodium falciparum* infizierten Erythrozyten verursacht werden. Infizierte Erythrozyten präsentieren parasitäre Neoantigene auf ihrer Zelloberfläche, unter anderem PfEMP1 (*Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1*), welches im Bereich von sogenannten *knobs* an Erythrozyten gebunden ist. Durch diese Anhaftungsmoleküle binden infizierte Erythrozyten an Endothelzellen (Zytoadhärenz). Im weiteren Verlauf binden dann auch nicht-infizierte Erythrozyten an diese Konglomerate (Rosetting). Besonders prädestinierte Rezeptoren an Endothelzellen sind dabei CD-36, ICAM-1, wie auch das vornehmlich in der Plazenta vorhandene Chondroitinsulfat A (CSA). Durch die Anlagerung an kleine Blutgefäße kommt es schließlich zur Beeinträchtigung der Mikrozirkulation verschiedener Organsysteme wie Herz, Gehirn und Nieren. Zudem entgehen viele Parasiten so der Filterfunktion der Milz und die Parasitämie im Blut kann sehr viel höher ansteigen als bei anderen Formen der Malaria. Mit steigender Parasitämie steigt auch das Risiko einer schweren Erkrankung. So führt eine Hyperparasitämie mit mehr als 200.000 Plasmodien/ μ l häufig zu einem Multiorganbefall. Durch die Verstopfung der Kapillaren („Sludge Phänomen“) kommt es außerdem zu einer lokalen Anhäufung von Zytokinen wie TNF- α , die wiederum in einer Art *circulus vitiosus* eine Hochregulierung von ICAM-1 auslöst [White 2002; Knobloch 2003].

Durch Ruptur der infizierten Erythrozyten kommt es bei hoher Parasitämie zu massiver Hämolyse, die zu Hämoglobinurie (daher wurde diese schwere Form der Erkrankung früher „Schwarzwasserfieber“ genannt) führen kann. Zusammen mit Hypovolämie und Hyperbilirubinämie kann sie ein akutes Nierenversagen verursachen [Maheshwari et al. 2004]. Zudem kommt es durch die intravasale Hämolyse sowie durch immunologische Prozesse, Hypersplenismus und

verminderter Erythropoese zu einer schweren normozytären Anämie. Die Hämolyse kann außerdem noch zu einem Ikterus führen. Auch eine direkte Leberschädigung ist möglich [Bhalla et al. 2006].

Als Folge der mikrovaskulären Dysfunktion kann es zu einer gesteigerten Gefäßpermeabilität kommen. Hierdurch kann ein Lungenödem und im weiteren Verlauf ein Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) entstehen. Ebenso häufig ist das Bild einer metabolischen Azidose und daraus resultierender Kussmaulatmung. Die Zerstörung von Muskelproteinen und Gewebshypoxämie führt zu Hyperlaktatämie [O'Donnell et al. 2006].

Die Form der zerebralen Malaria betrifft in erster Linie Kinder unter fünf Jahren sowie nicht-immune Personen [Satpathy et al. 2004]. Je nach Patient kann die zerebrale Malaria unterschiedliche Ausprägung und Symptomatik annehmen, welche von Bewusstseinsintrübung, spastischer oder schlaffer Lähmung über schwere generalisierte Krampfanfälle bis hin zu Koma und Tod reichen. Auch ein Hirnödem mit Hirndruckzeichen ist ein mögliches Bild einer zerebralen Malaria.

Die meisten letalen Ausgänge bei kindlicher Malariainfektion scheinen bedingt durch die Trias zerebrale Malaria, metabolische Azidose und Anämie [Newton et al. 1998].

1.6 Malaria in der Schwangerschaft

Frauen sind während einer Schwangerschaft auch in Gegenden mit stabiler Malariaübertragung nicht durch ihre vorher erworbene Semiimmunität gegen Malaria geschützt. Vor allem während der ersten Schwangerschaften ist das Risiko von plazentarer und peripherer Parasitämie besonders hoch [White 2002]. Während der folgenden Schwangerschaften scheint die Inzidenz von malariaassoziierten fetalen Problemen niedriger. Dies lässt den Schluss zu, dass Frauen durch ihre Schwangerschaften möglicherweise eine neue Art der Immunität ausbilden. Besonders für Erstgebärende besteht jedoch ein hohes

Risiko einer schweren mütterlichen Anämie sowie einer fetalen Wachstumsretardierung [Shulman et al. 2001].

In Regionen mit instabiler Malariaübertragung sind schwangere Frauen zu keinem Zeitpunkt ausreichend gegen Malaria geschützt. Hier haben Schwangere ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko (gegenüber der Normalpopulation), eine schwere Form der Malaria zu erleiden, die in bis zu 10% der Fälle einen letalen Ausgang nimmt. Zudem kommt es hierbei in bis zu 60% der Fälle zu Spontanaborten, Frühgeburten, intrauteriner Wachstumsretardierung und niedrigem Geburtsgewicht [WHO 2004; Luxemburger et al. 2001; Hammerich et al. 2002]. Dies hängt meist mit placentarer Malariainfektion und daraus resultierender placentarer Insuffizienz, oder mit schwerer Anämie der Mutter zusammen [Menedez et al.2000].

Laut Weltgesundheitsorganisation werden weltweit 15,5% aller Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (Low Birth Weight Infants, LBWI) geboren und davon 95,6% in Entwicklungsländern [WHO 2005a]. Daraus resultiert eine postnatale Mortalitätserhöhung, bedingt durch diverse Komplikationen wie beispielsweise Hypoglykämie, Hypokalziämie, hypoxiebedingte Polyzytämie und nekrotisierende Enterokolitis. Diese Komplikationen können in Ländern, die nicht über hochentwickelte Interventionsmöglichkeiten der Neonatologie verfügen, in der Regel nicht adäquat behandelt werden. Zu den Spätfolgen von niedrigem Geburtsgewicht zählen erhöhte Infektanfälligkeit, körperliche und geistige Retardierungen, Unter- und Mangelernährung sowie ein erhöhtes Risiko für chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit im Erwachsenenalter [Eriksson 2005].

1.7 Prävention von Malaria in der Schwangerschaft

Eines der wichtigsten Ziele der durch die WHO im Jahre 2000 formulierten *Millennium Development Goals* zum Schutz und zur Verbesserung der Lebensbedingungen von Frauen und Kindern ist die Prävention von Malaria in der Schwangerschaft. Dazu zählen der Einsatz von Insektizid-behandelten Mü-

ckennetzen (Insecticide treated bednets, ITN), schnelle und adäquate Therapie im Krankheitsfall und das „Intermittent preventive treatment in pregnancy“ (IPTp).

Im Rahmen der Vektoreradikation wurde beispielsweise längere Zeit das Insektizid N,N-Diethyl-3-Methylbenzamid (DEET) verwendet, dessen Teratogenität sowie Embryotoxizität allerdings in keiner Studie eindeutig ausgeschlossen werden konnten [Knobloch 2003]. In den letzten Jahren wurde von Seiten der WHO auch das Indoor Residual Spraying (IRS) mit Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) wieder propagiert. Tatsächlich zeigte sich eine signifikante Reduktion der Malariaprävalenz, dennoch bestehen weiterhin Zweifel an der Bedeutung von Langzeit-Toxizität und ihrer möglichen Auswirkung auf Mensch und Umwelt [Sadasivaiah et al. 2007; Tseng et al. 2008]. Auch DDT erweist sich demnach wenig geeignet zur weltweiten Malariaphylaxe in der Schwangerschaft.

Lange galt die einmalige wöchentliche Einnahme von Chloroquin als das Mittel der Wahl zur medikamentösen Prophylaxe der Malaria in der Schwangerschaft. Bereits in den fünfziger Jahren jedoch bildeten sich in Südostasien rasch die ersten Resistenzen aus, die sich in den folgenden Jahrzehnten in fast allen tropischen Regionen ausgebreitet haben [Ariey et al. 2006]. Seit den neunziger Jahren erfolgt daher die Umstellung nationaler Präventionsstrategien von Chloroquin auf Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) im Rahmen des IPTp. Allerdings werden auch gegen diese Kombinationstherapie bereits die ersten Resistenzen beobachtet [Kanya et al. 2002; Mubyazi und Gonzales-Block 2005].

Sulfadoxin gehört zu den Sulfonamiden. Diese wirken als Antimetabolite in Bakterien, indem sie kompetitiv die p-Aminobenzoessäure (PAS) vom der Dihydropteroinsäuresynthetase verdrängen und damit die Synthese der Dihydrofolsäure hemmen. Sie wirken bakteriostatisch und werden in der Malariaphylaxe meist in Verbindung mit Pyrimethamin als Kombinationspräparat eingesetzt.

Pyrimethamin ist ein Diaminopyrimidinderivat, welches durch Hemmung der Dihydrofolsäurereductase ebenfalls in den Prozess der Folsäuresynthese ein-

greift. Es wirkt somit sporozontozoid und schizontozoid. Wegen ihrer potentiellen Nebenwirkungen, wie beispielsweise Agranulozytose, Thrombopenie, Phototoxizität, und selten das Lyell-Syndrom, ist diese Medikamentenkombination in Europa als Malariamedikation nicht mehr zugelassen. Auf dem afrikanischen Kontinent jedoch wird sie häufig zur Prävention von Malaria in der Schwangerschaft eingesetzt [Burgis 2005; Karow und Lang-Roth 2007].

Beide Medikamente sind bei regelmäßiger Einnahme im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit schweren fetalen Fehlbildungen assoziiert. Diese umfassen kardiovaskuläre Fehlbildungen, Neuralrohr- und Harnwegsdefekte sowie Mund-Kiefer-Gaumenspalten [Hernández-Diaz et al. 2000]. Bei wöchentlicher Dosierung wurden sie mit schweren Hautreaktionen bis hin zu einem Steven-Johnson-Syndrom in Zusammenhang gebracht [Miller et al. 1986]. Sie gelten jedoch als sicher, wenn sie nach der vollendeten Organogenese im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft, in der von der WHO vorgeschlagenen Dosierung (2-3malige Einnahme therapeutischer Dosen in der Schwangerschaft mit mindestens 28 Tagen Abstand zwischen zwei Dosen) eingenommen werden [Newman et al. 2003; Peters et al. 2007].

1.8 Intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp)

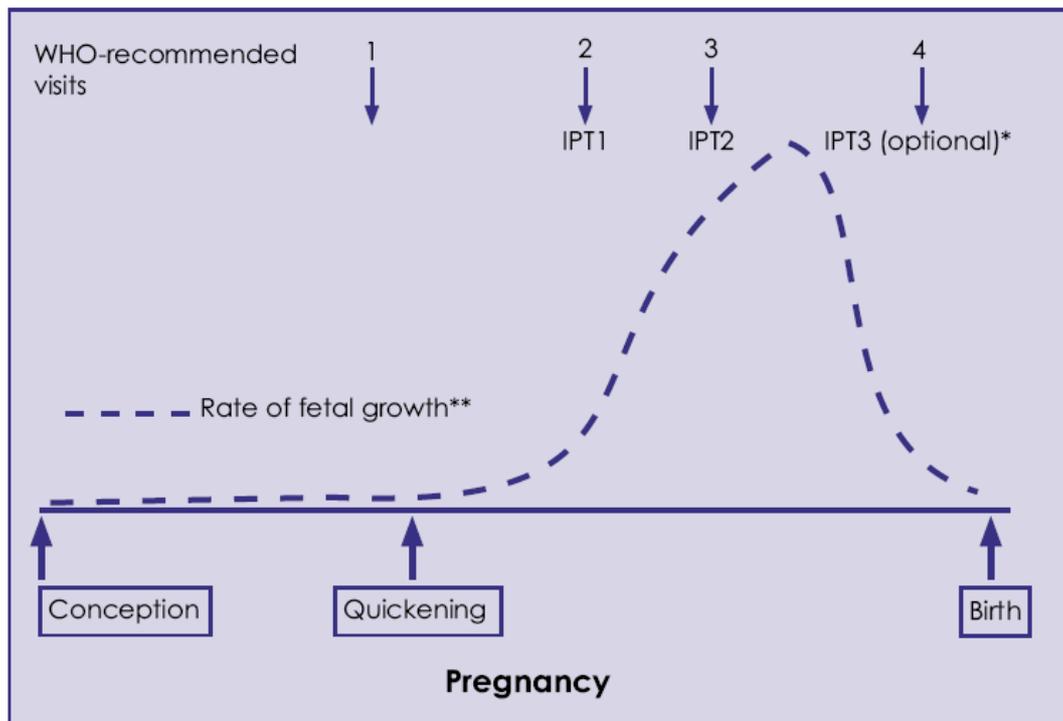
Laut WHO-Richtlinien zum „Intermittent Preventive Treatment in pregnancy“ (IPTp) sollten im Rahmen von pränatalen Kontrollbesuchen im Krankenhaus zwei therapeutische Dosen von SP durch ausgebildetes Personal und unter Beobachtung der Einnahme verabreicht werden. Eine schwangere Frau sollte die erste Dosis im zweiten Trimenon der Schwangerschaft zwischen der 18. und 22. Schwangerschaftswoche erhalten. Im Idealfall folgt im 3. Trimenon, ab der 30. Schwangerschaftswoche, eine zweite Dosis. Eine häufigere Einnahme von SP bei HIV negativen Frauen schien zumindest in mesoendemischen Regionen zu keinen besseren Ergebnissen zu führen [WHO 2004; Hamer et al. 2007]. In hyper- bzw. holoendemischen Regionen könnte eine monatliche Einnahme von SP die Malariaprävalenz signifikant reduzieren [Filler et al. 2006].

Die möglichen Nebenwirkungen und teratogenen Effekte einer höheren Dosis SP sind jedoch bisher noch wenig erforscht [Peters et al. 2007]. Für HIV positive Frauen wird eine häufigere Verabreichung (mindestens 3 Dosen SP bis hin zu monatlichen Dosen) empfohlen, um eine signifikante Reduktion der Malariaprävalenz zu erreichen, da bei ihnen die Folgen einer Malariainfektion durch höhere Prävalenz von klinischer wie auch plazentarer Malaria und Parasitämie besonders komplikationsreich sein können. [Hamer et al. 2007; Filler et al. 2006; ter Kuile et al. 2007]. HIV infizierte Multigravidae zeigen sich zudem ähnlich stark von einer Malariainfektion gefährdet wie HIV negative Primi- und Secundigravidae [Ter Kuile et al. 2004].

IPTp könnte zudem bei Einnahme der letzten Dosis kurz vor der Entbindung wirksamer sein [Filler et al. 2006; van Eijk et al. 2004a].

Abbildung 2: Einnahme von IPTp nach Beginn der Kindsbewegungen

(aus WHO: Malaria in pregnancy framework, 2004)



* in Gegenden mit > 10% HIV Prävalenz

Der Erfolg einer intermittierenden Malariaprävention hängt sehr von den Zugangsmöglichkeiten betroffener Frauen zu dieser Form der Behandlung ab. Als wichtigste Maßnahme wurden dabei bisher die pränatalen Kontrollbesuche in Gesundheitszentren (Antenatal Care Centers, ANC) angesehen. Diese werden nach Schätzungen der WHO in Afrika immerhin von durchschnittlich 70% aller schwangeren Frauen in Anspruch genommen (WHO 2004).

1.9 Zielsetzung

In Gabun wurde Schwangeren im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen bis zum Jahre 2005 die wöchentliche Chloroquinprophylaxe empfohlen, um schwere Folgen einer Malariainfektionen zu vermeiden. Im Jahre 2005 stellte die gabunische Regierung diese Präventionsmaßnahme landesweit auf Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) um [Ministère de Santé, Gabon 2005]. Bisher existierte jedoch noch keine Evaluierung der Wirksamkeit dieser neuen Prophylaxe in Gabun.

Ziel der vorliegenden Studie war es, nach Etablierung des SP-Programms Frauen kurz vor der Entbindung auf Malaria zu untersuchen und die Ergebnisse mit Daten zu vergleichen, die bei Gebärenden zu Zeiten der Chloroquinprophylaxe erhoben worden waren. Über medizinisch relevante Endpunkte wie Malariaprävalenz und Hämoglobin-Werte der Mütter sowie Dauer der Schwangerschaft und Geburtsgewicht der Kinder sollte die Wirksamkeit der neuen Präventionsmaßnahme evaluiert werden. Eine gezielte Datenerhebung zur Wirksamkeit dieses Programms in verschiedenen Ländern ermöglicht es, epidemiologische Vergleiche zu ziehen. Im Rahmen des WHO-Programms zur Prävention von Malaria in der Schwangerschaft können so wichtige Hinweise zur Effektivität von IPTp in verschiedenen afrikanischen Regionen gegeben werden und eine Grundlage für weitere Forschungen zur Prävention von Malaria in der Schwangerschaft bilden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienorte

Beide Studienabschnitte wurden an den geburtshilflichen Stationen des Hôpital Régional de Lambaréné (HRL), des Albert Schweitzer Krankenhauses Lambaréné (HAS) und des Centre Hospitalier de Libreville (CHL) in Gabun durchgeführt. Das Land liegt im Westen Zentralafrikas und wird vom Äquator durchquert. Im Norden wird es von Kamerun und Äquatorial-Guinea, im Süden und Osten vom Kongo und im Westen vom Atlantischen Ozean begrenzt. In Gabun herrscht äquatorial feuchtes, tropisches Klima mit zwei Regen- und zwei Trockenzeiten mit einem Niederschlagsmittelwert von 2570mm und einer mittleren Jahrestemperatur von 26,6°C [Auswärtiges Amt Deutschland 2009]. Die Luftfeuchtigkeit beträgt im Mittel 83%. Etwa 70% des Landes sind von Regenwald bedeckt, in der Küstenregion wechseln sich Mangrovenwälder und Savannenvegetation ab [Gabunische Botschaft Deutschland 2008].

Durch den Export von Erdöl, Mangan und Tropenholz hat Gabun im letzten Jahrzehnt ein Bruttoinlandsprodukt pro Kopf von über 4000 Euro erreicht und gilt damit als eines der reichsten Länder Afrikas. Dennoch entsprechen die sozialen Indikatoren nicht diesem Bild, denn das Land nimmt nur Platz 118 im UNDP-Human Development Index ein. So beträgt beispielsweise die Analphabetenrate noch 35% und die mittlere Lebenserwartung liegt bei knapp über 50 Jahren. Die Säuglings- und Kindersterblichkeit betrug im Jahre 2003 6% bzw. 9% [Auswärtiges Amt Deutschland 2009; Fischers Weltalmanach 2005].

Libreville, die Hauptstadt von Gabun, liegt am Atlantik nördlich des Äquators. Sie hat etwa 500.000 Einwohner, was etwa einem Drittel aller Einwohner Gabuns entspricht, und zeichnet sich durch typisch städtische Umgebung aus. Das CHL ist das größte öffentliche Krankenhaus der Hauptstadt mit einer Geburtenrate von etwa 25 Kindern pro Tag.

Lambaréné liegt in der Provinz Moyen-Ogooué etwa 250km südlich von Libreville und ca. 50km südlich des Äquators. Mit ihren etwa 20.000 Einwohnern ist sie die siebtgrößte Stadt Gabuns, jedoch im Gegensatz zu Libreville durch

ländliche Umgebung charakterisiert. Vor Ort gibt es zwei Krankenhäuser: das Albert-Schweitzer Krankenhaus und das Hôpital Regional. Beide verfügen jeweils über einen Kreißsaal, in denen im Durchschnitt etwa vier Kinder pro Tag geboren werden.

Lambaréné wie auch Libreville weisen eine ganzjährige hyperendemische Malariatransmission von über 95% *Plasmodium falciparum* auf. Die Transmissionsrate (EIR) liegt bei 50 infektiösen Stichen pro Person pro Jahr, als Hauptvektoren gelten dabei *Anopheles gambiae* und *Anopheles funestus* [Sylla et al. 2000, Wildling et al. 1995]. Während der langen Trockenzeit von Mai bis September und vor allem in der kurzen Regenzeit von Oktober bis Dezember scheinen die Parasitenzahlen am höchsten zu sein [Wildling et al. 1995]. *Plasmodium falciparum* ist in Gabun hoch resistent gegen Chloroquin [Ramharter et al. 2004]. Die HIV Prävalenz bei gabunischen Erwachsenen wurde 2005 auf 7,9% geschätzt [WHO 2006a].

Abbildung 3: Landkarte Gabun

Aus Intute: Science, engineering and technology



Base 802461AI (C00370) 8-02

2.2 Studienkonzept und Studienpopulation

Basis der vorliegenden Studie sind zwei Querschnittsstudien, die von Mai 2003 bis Februar 2004 und von Mai 2005 bis September 2006 an den Entbindungs-

stationen der drei Krankenhäuser in Lambaréné und Libreville durchgeführt wurden (in nachfolgenden Verweisen benannt als „Studienabschnitt 2004“ und „Studienabschnitt 2006“). Alle Frauen, die in den genannten Zeiträumen zur Entbindung die jeweiligen Krankenhäuser aufsuchten, wurden in einem persönlichen Aufklärungsgespräch über die Studie informiert. Nach ihrer mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung und der Einwilligung der sie begleitenden Vertrauensperson, in der Regel der Mutter der Schwangeren, wurden sie in die Studie aufgenommen. Einzelheiten über den Familienstand, Parität, Gravidität und Benutzung von Moskitonetzen wurden durch ein standardisiertes Interview mit der jeweiligen Patientin erhoben sowie den entsprechenden Informationen ihres Gesundheitspasses entnommen. Im Anschluss daran wurde durch Studienmitarbeiter ein dicker Tropfen aus peripherem Blut hergestellt. Das Geburtsgewicht des Kindes wurde durch die von der Studie unabhängigen Hebammen ermittelt und von den Studienmitarbeitern übernommen. In einer randomisierten Untergruppe wurde zusätzlich eine kapilläre Hämoglobinmessung vor der Entbindung durchgeführt.

Einziges Einschlusskriterium war die bevorstehende Entbindung. Ausschlusskriterium waren Mehrlingsgeburten und Infektion mit *Plasmodium vivax*, *malariae* und *ovale*. Für Mehrlingsgeburten gelten andere Maßstäbe in Bezug auf Größe und Gewicht der Neugeborenen als für einfache Schwangerschaften [Schlembach 2007]. Ihr Einschluss in die Studie hätte somit eine potentielle Verfälschung des durchschnittlichen Geburtsgewichts bedeutet. Die Sequestration von Parasiten in der Plazenta und ihre Auswirkung auf die Gesundheit von Mutter und Kind sind bislang lediglich von *Plasmodium falciparum* bekannt [White 2002]. Demzufolge erscheint eine Auswertung in Bezug auf eine Infektion mit *Plasmodium vivax*, *ovale* und *malariae* nicht sinnvoll. Zudem erweisen sich die Fallzahlen dieser Infektionen, die in Gabun weniger als 5% aller Malariainfektionen ausmachen, bei dem vorliegenden Studienaufbau als zu klein für eine statistische Auswertung. Weniger als 1% der befragten Frauen oder deren Familienangehörige entschieden, aus zumeist kulturellen Gründen, nicht an der Studie teilzunehmen.

Als primäres Studienziel wurde vor Studienbeginn die Bewertung der Wirksamkeit von IPTp auf die Gesundheit von Mutter und Kind definiert. Mütterliche Gesundheit wurde mit der Prävalenz von *Plasmodium falciparum* im peripheren Blut, dem mütterlichen Hämoglobinwert und der Prävalenz von moderater und schwerer Anämie assoziiert. Als Indikatoren für die Gesundheit der Neugeborenen wurden Dauer der Schwangerschaft, Frühgeburtlichkeit, Geburtsgewicht und Prävalenz von niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht definiert. Sekundäre Studienziele beinhalteten den Vergleich von mütterlichem Hämoglobin, Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht als kontinuierliche Variable.

2.3 Methoden

2.3.1 Messung von Geburtsgewicht, Schwangerschaftsdauer und Hämoglobin

Das Geburtsgewicht wurde sofort nach der Entbindung von Hebammen auf manuellen Waagen gemessen (Genauigkeit ± 5 g). Niedriges Geburtsgewicht wurde als unter 2500g definiert und sehr niedriges Geburtsgewicht als unter 1500g. Die Schwangerschaftsdauer wurde nach dem ersten Tag der letzten Monatsblutung berechnet. Als Frühgeburt wurde eine Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche definiert. Hämoglobinwerte wurden bei der randomisierten Untergruppe aus Kapillarblut gemessen. Dabei wurde nach Desinfektion die Fingerbeere mit Hilfe einer Lanzette punktiert und 10 μ l Blut mit einer Mikroküvette (Hartmann Medical Katalognummer 651200) aufgezogen. Die Küvette wurde in das tragbare HemoCue Gerät (HemoCue®, Hb 201+, AB Leo Diagnostics, Helsinborg, Schweden) eingeschoben, welches nach Abschluss der Messung den ermittelten Hb-Wert anzeigt. Dieses Gerät basiert auf einer Azidmethämoglobinreaktion und misst die Proben bei zwei Wellenlängen (570 und 880nm). Es wurde bei der Herstellung anhand der ICSH Methode kalibriert. Hämoglobinwerte unter 11g/dL wurden als moderate Anämie, Werte unter 8g/dL als schwere Anämie definiert.

2.3.2 Malariadiagnostik

Die Diagnose der Malaria wurde durch Herstellung eines dicken Tropfens nach der Lambaréné-Methode durchgeführt [Planche et al. 2001]. Dabei wurden nach Desinfektion einer Fingerbeere und Punktion mit einer Lanzette 10µl Blut mit einer Mikropipette (Carl Roth GmbH, Karlsruhe) aufgezogen und gleichmäßig auf einem durch eine unterliegende Papierschablone gekennzeichneten 10x18mm großen Feld eines Objektträgers aufgetragen. Der Objektträger wurde bei 45°C etwa 10 Minuten lang getrocknet und anschließend mit 20%iger Giemsa Lösung (Sigma Chemical, Sigma Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen) bei einem pH-Wert von 7,2 während 20 Minuten gefärbt. Diese Lösung wurde alle sechs Stunden aus Giemsa Stammlösung und Phosphatpuffer im Verhältnis 1:5 frisch hergestellt und gefiltert. Nach dem Färben wurde der Objektträger in einem Wasserbad gespült und nochmals getrocknet. Anschließend wurden mit Hilfe eines Ölimmersionsmikroskop bei 1000-facher Vergrößerung 100 Blickfelder untersucht und die asexuellen und sexuellen Formen von *Plasmodium falciparum* ausgezählt. Durch das feststehende Blutvolumen (10µl) und das definierte Feld des Objektträgers (10x18mm) ergab sich ein berechenbares Blutvolumen. Über einen für jedes Mikroskop spezifischen Umrechnungsfaktor wurde die Parasitenzahl pro µl errechnet und damit eine genaue quantitative Beurteilung des dicken Tropfens ermöglicht. Diese Methode wurde bereits 1988 von Kremsner und Kollegen herangezogen und erscheint in ihrer Genauigkeit ähnlich der des dünnen Blutausstrichs [Planche et al. 2001]. Jeder dicke Tropfen wurde von zwei qualifizierten Labormitarbeitern gelesen und im Falle eines unsicheren Befundes oder bei großer Abweichung einem Dritten zur Bewertung vorgelegt.

2.4 Auswertung und statistische Analyse

Die Daten wurden zunächst handschriftlich auf einem vorgefertigten Fragebogen aufgenommen und anschließend auf ein kommerzielles Softwarepaket JMP 5.0, SAS Institute, Inc. übertragen. Mittelwerte, Mediane, Standardabweichung

chung, Relatives Risiko (RR), 10. und 90. Quantilen sowie 95% Konfidenzintervalle (CI) wurden damit berechnet. Die Studiengröße der Studie 2006 beruhte zum einen auf der errechneten Prävalenz von Malaria in der Studie 2004 und zum anderen auf der Zielsetzung einer statistischen Signifikanz mit $\alpha=0,05$ und $\beta=0,80$ bei einer potentiellen Reduktion der Prävalenz im Studienabschnitt 2006 um 15%. Eine Studiengröße von 1000 Patientinnen im zweiten Studienabschnitt wurde daher für notwendig befunden, um diese Vorgaben zu erfüllen, wo mit einer unvollständigen Datenerhebung von bis zu 10% kalkuliert wurde. Das Signifikanzniveau wurde auf $p<0,05$ definiert.

Die Nummer in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Studienteilnehmerinnen, an denen der jeweilige Datensatz erhoben werden konnte.

2.5 Ethische Gesichtspunkte

Die Studie wurde von der Ethikkommission der internationalen Stiftung des Albert-Schweitzer Krankenhauses Lambaréné, Gabun, bewilligt.

3 Ergebnisse

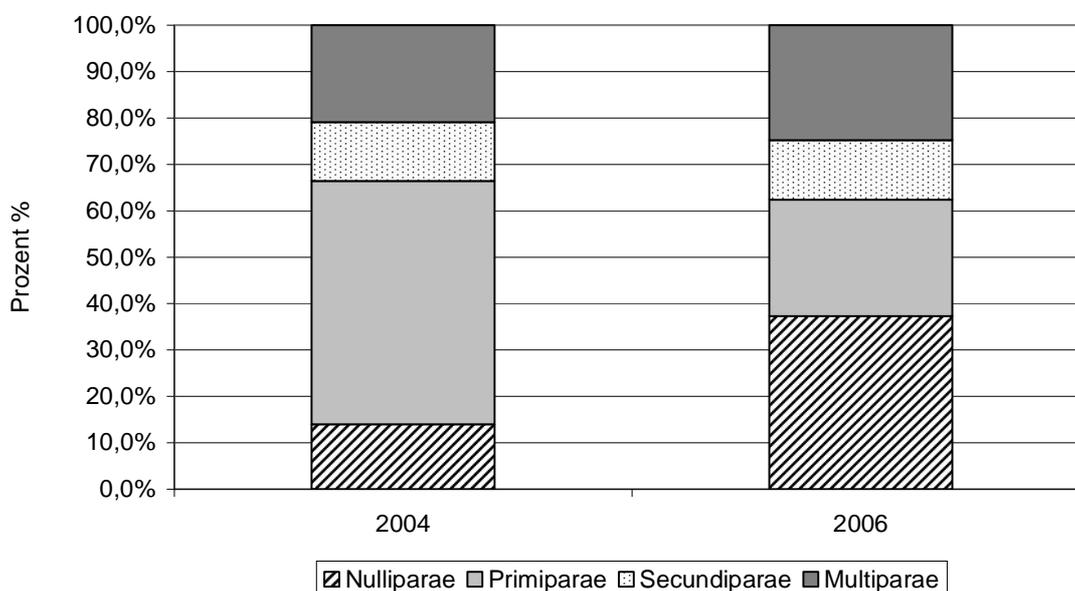
3.1 Studienkollektiv

Zwischen Mai 2003 und Februar 2004 wurden in Libreville 203 und in Lambaré né 186 Schwangere zum Zeitpunkt der Entbindung in die Studie eingeschlossen. Dies entspricht einem Studienkollektiv von insgesamt 389 Frauen. Von Mai 2005 bis September 2006 wurden in Libreville und Lambaréné 787 beziehungsweise 227 Frauen in die Studie aufgenommen. Hier entsprach das Studienkollektiv somit 1014 Frauen. Insgesamt nahmen 1403 schwangere Frauen an der gesamten Studie teil.

Die Studienpopulationen erwiesen sich in beiden Querschnittsuntersuchungen als vergleichbar. Der Altersmedian betrug 22 respektive 23 Jahre (17-32; 387 und 17-33; 992). Ebenso waren die Parität und Lebendgeburten vergleichbar, wenngleich 2006 tendenziell mehr Frauen in ihrer ersten Schwangerschaft eingeschlossen wurden (vgl. Abb. 4).

In der ersten Untersuchung betrug der Median der Gravidität 3 (1-8; 186) und der Median der Parität 1 (0-6; 184), wobei sich die Anzahl der Geburten aufteilte in 14% Nulliparae, 52,5% Primiparae, 12,7% Secundiparae und 20,9% Multiparae.

In der darauffolgenden Studienperiode betrug der Median der Gravidität 2 (1-7; 975), der Median der Parität änderte sich nicht (1; 0-4; 968). Hier fanden sich vergleichsweise mehr Nulliparae (37,3%) aber weniger Erstgebärende (25,1%). Die Anzahl der Zweitgebärenden sowie der Multiparae veränderte sich kaum (12,8% respektive 24,8%). Der Median der Aborte, darunter Spontanaborte sowie Schwangerschaftsabbrüche, lag in beiden Untersuchungen bei 0 (0-2; 183 respektive 0-2; 967; vgl. Tab. 1).

Abbildung 4: Verteilung der Parität im Studienkollektiv 2004 und 2006

Um die Zweckmäßigkeit von SP-IPTp als Intervention gegen Malaria in der Schwangerschaft bewerten zu können, spielt auch die Erfassung von pränatalen Kontrolluntersuchungen eine wichtige Rolle. Im zweiten Studienzeitraum nahmen deutlich mehr Frauen während ihrer Schwangerschaft die durch Krankenhäuser und Gesundheitszentren angebotenen Kontrolltermine in Anspruch. Während der Median 2004 noch bei zwei Kontrollbesuchen lag (1-5), steigerte er sich 2006 auf vier (2-7).

In Gabun wie im übrigen Afrika wird Schwangeren empfohlen, unter einem mit Insektiziden behandelten Moskitonetz zu schlafen. Allerdings sind Moskitonetze in Gabun meist nicht imprägniert [Ramharter et al. 2005]. Im ersten Studienzeitraum gaben 51,5% der befragten Frauen an, während ihrer Schwangerschaft unter einem Moskitonetz zu schlafen. Dabei zeigte sich die Nutzung von Moskitonetzen in der städtischen Umgebung in Libreville mit 37,4% wesentlich niedriger als im ländlichen Bezirk von Lambaréné mit 69,3%.

Bei der zweiten Datenerhebung 2006 stieg in der Hauptstadt die Nutzung auf 47,3% während sie in Lambaréné mit 64,7% leicht abfiel. Insgesamt aber hatte

sich die Nutzung von Moskitonetzen des Studienkollektivs 2006 (51,5%) im Vergleich zu 2004 (50,2%) kaum verändert (vgl. Abb. 5, Tab. 1).

Abbildung 5: Moskitonetzenutzung in Lambaréné und Libreville 2004 und 2006

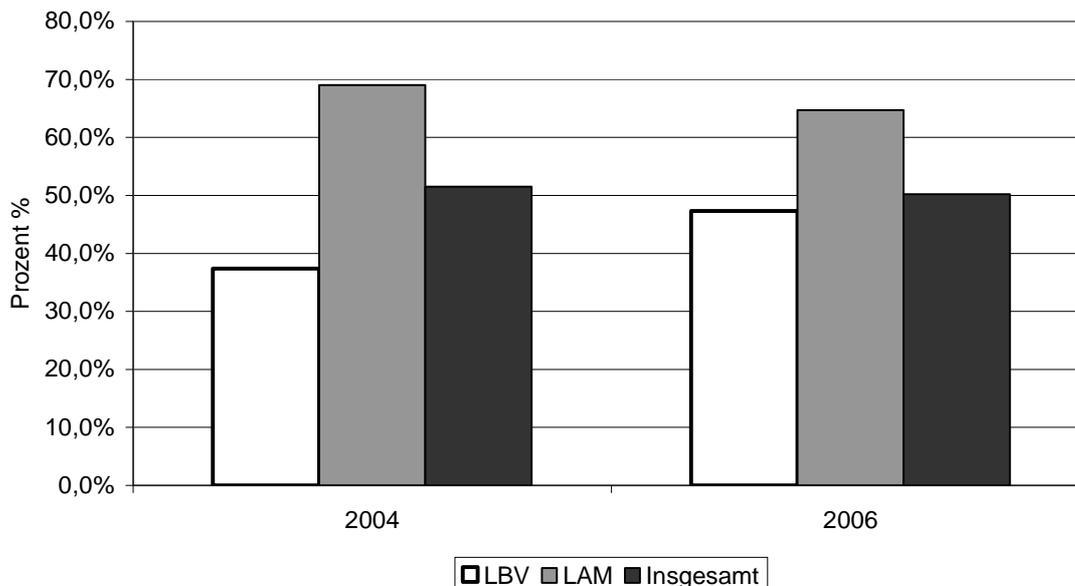


Tabelle 1: Studienkollektive

* Median (10.-90. Quantile; Anzahl der Patientinnen, N)

	2004	2006
Anzahl Studienteilnehmerinnen (N)	389	1014
Alter (Jahre)*	22 (17-32; 387)	23 (17-33; 992)
Gravidität *	3 (1-8; 186)	2 (1-7; 975)
Parität *	1 (0-6; 184)	1 (0-4; 968)
Nulliparae	14,0%	37,3%
Primiparae	52,5%	25,1%
Secundiparae	12,7%	12,8%
Multiparae	20,9%	24,8%
Aborte*	0 (0-2; 183)	0 (0-2; 967)
Vorsorgeuntersuchungen*	2 (1-5; 128)	4 (2-7; 441)
Moskitonetznutzung	51,5% (189/366)	50,2% (400/797)

Entsprechend den bis 2004 aktuellen nationalen Empfehlungen gaben im ersten Studienabschnitt 33,7% (131/389) der Teilnehmerinnen eine regelmäßige Einnahme von Chloroquin im Rahmen einer Malariaprophylaxe während ihrer Schwangerschaft an.

Im späteren Studienabschnitt (2006) behandelten 11,1% aller Frauen (112/1014) Fieberepisoden während der Schwangerschaft zusätzlich zu IPTp mit Chloroquin oder anderen Antimalariamitteln, die in örtlichen Pharmazien ohne Rezept erhältlich sind.

Bei der nach Etablierung von SP-IPTp untersuchten Studienpopulation zeigte sich, dass 83,2% (726/873) aller Frauen mindestens eine Dosis Sulfadoxin-Pyrimethamin während ihrer Schwangerschaft erhalten hatten. Davon bekamen 83,7% (548/655) diese erste Gabe zum von der WHO empfohlenen Zeitpunkt im zweiten Trimenon der Schwangerschaft. 1,1% (7/655) wurden im ersten Trimenon der Schwangerschaft appliziert und 15,2% (100/655) im dritten Trimenon. 57,1% (489 von 856) wurden mit mindestens zwei Dosen SP versorgt. Insgesamt hatten 56% der Studienteilnehmerinnen mindestens zweimal SP zu den korrekten Zeitpunkten im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen (vgl. Tab. 2).

Zwischen den Studienorten Libreville und Lambaréné bestand in Bezug auf Zeitpunkt sowie Häufigkeit der Einnahme kein signifikanter Unterschied. Zwei korrekte Gaben von SP erhielten 50,3% aller Studienteilnehmerinnen in Lambaréné und 57,3% in Libreville.

Tabelle 2: Malariaprophylaxe in den Studienkollektiven

	2004	2006
Chloroquinprophylaxe	33,7% (131/389)	-
Mind. einmalige SP Einnahme		83,2% (726/873)
Davon im 1. Trimenon		1,1% (7/655)
~ im 2. Trimenon		83,7% (548/655)
~ im 3. Trimenon		15,2% (100/655)
Zweimalige Dosis SP		57,1% (489/856)

3.2 Wirksamkeit der Malariaprophylaxe mit Chloroquin im Vergleich zu Sulfadoxin-Pyrimethamin

Um zu untersuchen, welche Art der Intervention gegen Malaria in der Schwangerschaft, Chloroquin oder SP, mehr zum Schutz von Müttern und Neugeborenen beiträgt, wurden folgende Endpunkte festgelegt:

Mütterliche Gesundheit:

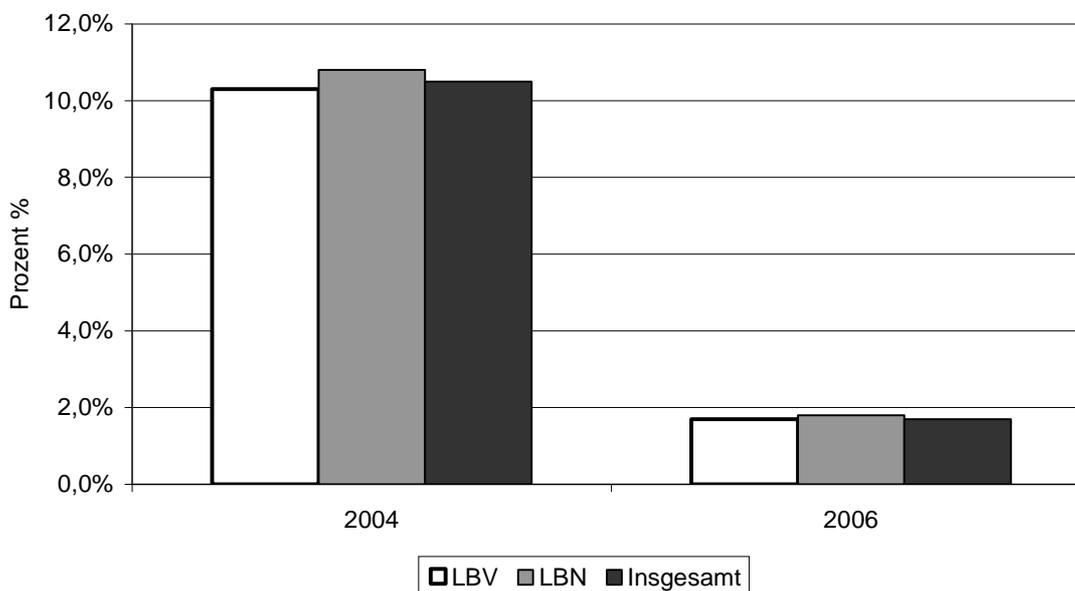
- Prävalenz von *Plasmodium falciparum* im peripheren Blut
- mütterliche Hämoglobinwerte
- Prävalenz von moderater und schwerer Anämie

Gesundheit des Neugeborenen:

- Schwangerschaftsdauer
- mittleres Geburtsgewicht
- Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht
- Prävalenz von Frühgeburten

Prävalenz von *Plasmodium falciparum*

Zu Zeiten der Chloroquinprophylaxe betrug die Prävalenz der Infektion mit *Plasmodium falciparum* zum Zeitpunkt der Geburt 10,5% unter den Studienteilnehmerinnen (10,3% in Libreville (21/203) und 10,8% in Lambaréné (20/186)). Dieser Wert sank nach Einführung des SP-IPTp Programms auf 1,7% (1,7% in Libreville (13/787) und 1,8% in Lambaréné (4/224)) (vgl. Abb. 6). Der Unterschied erwies sich im statistischen Vergleich als hochsignifikant (RR 0,16; 95% Konfidenzintervall: 0,09-0,28; $p < 0,001$).

Abbildung 6: Prävalenz von *Plasmodium falciparum*

Hämoglobinwerte und Anämie

Die Raten von mütterlicher Anämie in beiden Studienabschnitten unterschieden sich nicht signifikant. In den Studienabschnitten 2004 und 2006 fand sich bei 50,3% respektive 49,8% eine moderate Anämie. Eine schwere Anämie fand sich analog bei 4,6% respektive 5,3% aller Patientinnen.

Auch die Hämoglobinwerte zeigten keine Veränderung. In beiden Studienperioden ließ sich ein Mittelwert von 10,7g/dL ermitteln (10,5-10,9g/dL respektive 10,5-10,8g/dL; $p=0,862$). Auch in Bezug auf die Studienorte erwies sich der Unterschied als nicht signifikant (vgl. Tab. 3).

Dauer der Schwangerschaften

Die Dauer der Schwangerschaften stieg nach Einführung von SP-IPTp signifikant (38,6 Wochen; 38,4-38,8 versus 38,2 Wochen; 37,9-38,5; $p=0,04$). Die Rate der Frühgeburten, definiert als Entbindungen vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche, sank von ehemals 23,9% unter Chloroquinprophylaxe auf 20,1% unter SP-IPTp (RR 0,84; CI 0,67-1,06).

Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht wies nach Einführung von SP-IPTp einen leichten Anstieg um 56g auf ($p=0,076$). Dies ließ sich auch in einer Reduktion der Rate von niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht nachweisen, welche allerdings ebenso keine statistische Signifikanz erreichte (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3: Vergleich der Studienkollektive 2004 und 2006

* Mittelwert (oberer und unterer 95% Konfidenzintervall)

** RR mit 95% Konfidenzintervall

	2004	2006	RR**	p-Wert
Prävalenz <i>P.f.</i>	10,5% (41/389)	1,7% (17/1014)	0,16 (0,09-0,28)	<0,001
Hämoglobin (g/dL)*	10,7 (10,5-10,9)	10,7 (10,5-10,8)		0,862
Moderate Anämie	50,3% (153/304)	49,8% (206/414)	0,99 (0,85-1,15)	0,88
Schwere Anämie	4,6% (14/304)	5,3% (22/414)	1,15 (0,60-2,22)	0,664
Dauer der Schwangerschaft (Wochen)*	38,2 (37,9-38,5)	38,6 (38,4-38,8)		0,04
Rate der Frühge- burten	23,9% (85/355)	20,1% (167/828)	0,84 (0,67-1,06)	0,146
Geburtsgewicht*	3018g (2986-3069g)	3074g (3038-3109g)		0,076
Rate an niedrigem Geburtsgewicht	11,7% (45/385)	10,3% (81/788)	0,88 (0,62-1,24)	0,464
~ sehr niedrigem Geburtsgewicht	0,8% (3/385)	0,3% (2/788)	0,33 (0,05-1,94)	0,195

Multivarianzanalyse

Um zu untersuchen, ob die Wirksamkeit von IPTp auf die erhobenen Variablen abhängig von der Anzahl der Einnahmen von SP war, wurde eine Multivarianzanalyse durchgeführt. Hier ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der im Verlauf der Schwangerschaft eingenommenen Dosen SP und dem Geburtsgewicht ($p=0,006$), der Dauer der Schwangerschaft ($p=0,09$) sowie dem mütterlichen Hämoglobinwert ($p=0,07$). Es konnte jedoch kein Zusammenhang

mit der Prävalenz von *Plasmodium falciparum* Malaria nachgewiesen werden. Die Nutzung von Moskitonetzen zeigte sich in der Multivarianzanalyse mit keiner der aufgeführten Variablen assoziiert.

3.3 Vergleich der Wirksamkeit von SP bei unterschiedlicher Dosierung

Im weiteren statistischen Vergleich wurden die Studienteilnehmerinnen des zweiten Studienabschnitts in die folgenden Untergruppen unterteilt:

- „IPTp 0“: keine Einnahme von SP
- „IPTp 1“: einmalige Einnahme von SP
- „IPTp 2“: zweimalige Einnahme von SP
- „IPTp 1+“: Teilnahme am SP-IPTp Programm; Einnahme von mindestens einer Dosis SP (demzufolge ein-, zwei- oder mehrmalige Einnahme)

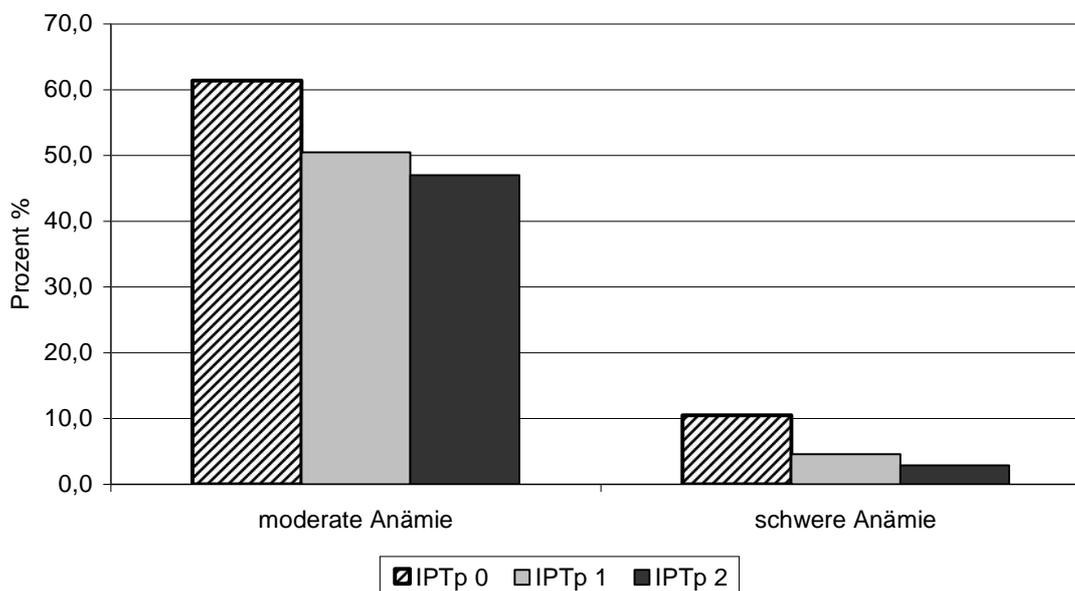
Ziel dieser Analyse war es herauszufinden, in welcher Dosierung SP die Gesundheit schwangerer Frauen und Neugeborener am günstigsten beeinflussen könnte.

3.3.1 Vergleich von „IPTp 0“ und „IPTp 2“

In der vorliegenden Analyse wurde untersucht, ob die von der WHO vorgeschlagene ideale zweimalige Dosierung eine Verbesserung gegenüber jener Gruppe von Schwangeren aufweist, welche nicht an dem IPTp Programm teilgenommen hatte.

Die Prävalenz von Malaria reduzierte sich nicht signifikant bei zweimaliger Einnahme von SP ($p=0,545$). Der mittlere mütterliche Hämoglobinwert zeigte eine hochsignifikante Steigerung von 9,9g/dL („IPTp0“) auf 10,9g/dL bei mindestens zweimaliger Einnahme von SP ($p<0,001$) (vgl. Abb. 8).

Unter zweimaliger SP Einnahme reduzierte sich die Prävalenz von moderater und schwerer Anämie (vgl. Abb. 4). Insgesamt verringerte sich die Rate von Anämie in dieser Analyse signifikant von 70,9% auf 49,9% ($p=0,002$) (vgl. Tab. 4).

Abbildung 7: Prävalenz von mütterlicher Anämie

Die Schwangerschaften verlängerten sich tendenziell um 0,6 Wochen (38,4 respektive 39,0 Wochen; $p=0,056$). Analog ergab sich auch eine Reduktion der Frühgeburtlichkeit (RR 0,85; 0,55-1,30; vgl. Tab. 4).

Ebenso stellte sich ein tendenzieller Anstieg des mittleren Geburtsgewichts wie auch eine leichte Reduktion der Rate von niedrigem Geburtsgewicht heraus. Im statistischen Vergleich erwiesen sich diese Veränderungen jedoch als nicht signifikant (vgl. Tab. 4).

3.3.2 Vergleich der Untergruppen „IPTp 0“ und „IPTp 1+“

Im Vergleich des Kollektivs von Frauen, die während ihrer Schwangerschaft mindestens einmal SP erhalten hatten, mit jenen, die nicht an dem IPTp Programm teilgenommen hatten, fanden sich im Hinblick auf Prävalenz von Malaria, Dauer der Schwangerschaft, Rate der Frühgeburten sowie Geburtsgewicht lediglich eine Tendenz zu unter SP verbesserten Werten, die meist nicht statistische Signifikanz erreichte (vgl. Tab. 5).

Tabelle 4: Vergleich von „IPTp 0“ und „IPTp 2“

* Mittelwerte (95% untere und obere Mittelwerte)

** RR mit 95% Konfidenzintervall

	IPTp 0	IPTp 2	RR**	p-Wert
Prävalenz <i>P.f.</i>	2,7% (4/146)	1,8% (9/489)	0,67 (0,21-2,15)	0,545
Hämoglobin (g/dL)*	9,9 (9,5-10,4)	10,9 (10,7-11,1)		<0,001
Moderate Anämie	61,4% (35/57)	47,0% (95/204)	0,77 (0,60-0,99)	0,454
Schwere Anämie	10,5% (6/57)	2,9% (6/204)	0,28 (0,09-0,83)	0,077
Anämie insgesamt	71,9% (41/57)	49,9% (101/204)	0,70 (0,56-0,86)	0,002
Dauer der Schwangerschaft (Wochen)*	38,4 (37,8-39,0)	39,0 (38,7-39,2)		0,056
Rate der Frühge- burten	20,4% (22/108)	17,3% (77/446)	0,85 (0,55-1,30)	0,468
Geburtsgewicht*	3066g (2949- 3183g)	3112g (3067-3157g)		0,397
Rate an niedrigem Geburtsgewicht	11,3% (11/97)	8,7% (36/415)	0,70 (0,38-1,29)	0,349
Rate an sehr nied- rigem Geburtsge- wicht	1,0% (1/97)	0		

Lediglich die mütterlichen Hämoglobinwerte sowie die Rate von Anämie verbesserten sich unter Medikation mit Sulfadoxin-Pyrimethamin deutlich. So fand sich eine Steigerung des Hämoglobinmittelwertes von 9,9g/dL auf 10,8g/dL in der Gruppe, die mindestens einmal SP erhalten hatte ($p=0,002$). Zusätzlich sank der Prozentsatz der Frauen mit moderater und schwerer Anämie von 71,9% in der Gruppe ohne SP auf 51,9% in der SP-Gruppe (RR 0,75; 0,61-0,97; $p=0,005$). Als besonders prägnant erwies sich hier die Reduktion der Raten von schwerer Anämie (RR 0,35; 0,14-0,90; $p=0,024$) (vgl. Tab. 5).

Tabelle 5: Vergleich von „IPTp 0“ versus „IPTp 1+“

* Mittelwerte (95% untere und obere Mittelwerte)

** RR mit 95% Konfidenzintervall

	IPTp 0	IPTp 1+	RR**	p-Wert
Prävalenz <i>P.f.</i>	2,7% (4/146)	1,6% (12/726)	0,6 (0,19-1,84)	0,37
Hämoglobin (g/dL)*	9,9 (9,5-10,4)	10,8 (10,7-11,1)		0,002
Moderate Anämie	61,4% (35/57)	48,3% (157/325)	0,79 (0,62-0,99)	0,066
Schwere Anämie	10,5% (6/57)	3,7% (12/325)	0,35 (0,14-0,90)	0,024
Anämie insgesamt	71,9% (41/57)	51,9% (169/325)	0,75 (0,61-0,97)	0,005
Dauer der Schwangerschaft (Wochen)*	38,4 (37,8-39,0)	38,8 (38,5-39,0)		0,827
Rate der Frühge- burten	20,4% (22/108)	19,3% (126/651)	0,95 (0,63-1,42)	0,805
Geburtsgewicht*	3066g (2949- 3183g)	3078g (3040-3116g)		0,398
Rate an niedrigem Geburtsgewicht	11,3% (11/97)	10,0% (61/609)	0,93 (0,56-2,05)	0,689
Rate an sehr nied- rigem Geburtsge- wicht	1,0% (1/97)	0		

3.3.3 Vergleich von „IPTp 1“ und „IPTp 2“

Im Vergleich der zusätzlichen Wirksamkeit einer zweiten Dosis SP zu einer einzelnen Gabe reduzierte sich die Prävalenz von Malaria nach zweimaliger Einnahme von SP nicht mehr signifikant.

Bereits eine einmalige Einnahme von SP zeigte einen positiven Effekt auf den mütterlichen Hämoglobinwert, der sich nach zweiter SP Gabe nicht weiter verbesserte (vgl. Abb. 8). Lediglich der Anteil der Schwangeren mit schwerer Anämie sank weiterhin von 4,6% auf 2,9% (RR 0,64; 0,20-2,05) (vgl. Abb. 7).

Eine zweimalige Einnahme von SP zeigte sich im Gegensatz dazu aber mit einem Anstieg der Dauer der Schwangerschaft und der Höhe des Geburtsgewichts sowie einer Reduktion der Rate von Frühgeburten assoziiert.

Die Dauer der Schwangerschaft betrug bei der „IPTp 1“-Gruppe 38,3 Wochen, bei der „IPTp 2“-Gruppe 39,0 Wochen. Im statistischen Vergleich ließ sich dabei ein signifikanter Unterschied zugunsten der zweimaligen Einnahme nachweisen ($p=0,009$). Die Rate von Frühgeburten reduzierte sich von 23,3% in der Gruppe der Schwangeren, die nur eine Dosis des IPTp erhalten hatten, auf 17,3% bei den Frauen, die mindestens zweimal SP eingenommen hatten (RR 0,74; 0,53-1,03; $p=0,077$). Das mittlere Geburtsgewicht stieg signifikant um 104g von 3008g auf 3112g an ($p=0,015$; vgl. Tab. 6).

Abbildung 8: Mütterliche Hämoglobinwerte

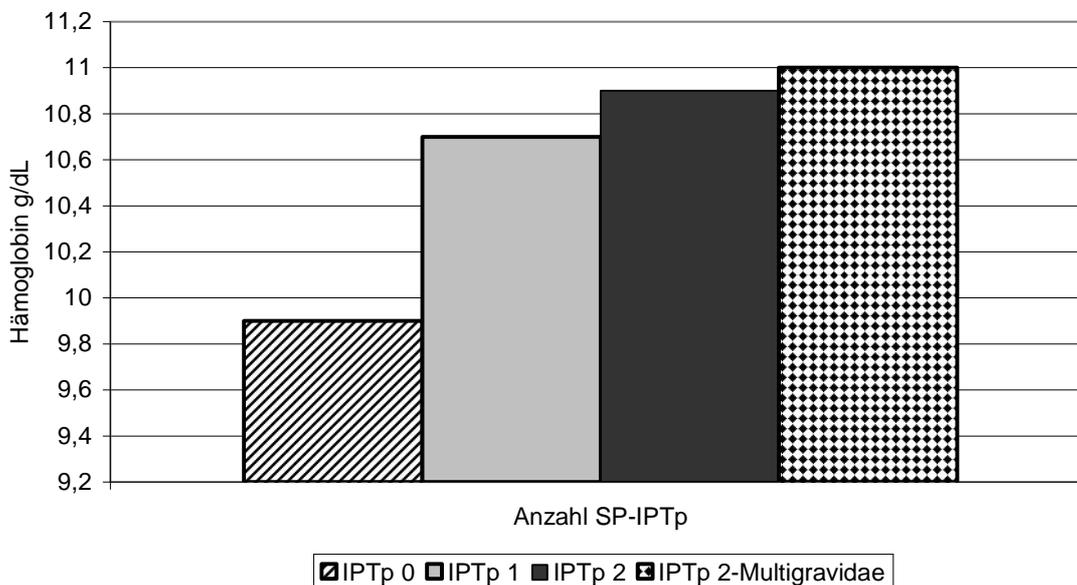


Tabelle 6: Vergleich von „IPTp 1“ versus „IPTp 2“

* Mittelwerte (95% untere und obere Mittelwerte)

** RR mit 95% Konfidenzintervall

	IPTp 1	IPTp 2	RR**	p-Wert
Prävalenz <i>P.f.</i>	1,4% (3/221)	1,8% (9/489)	1,36 (0,37-4,49)	0,644
Hämoglobin (g/dL)*	10,7 (10,4-11,0)	10,9 (10,7-11,1)		0,24
Moderate Anämie	50,5% (55/109)	47,0% (95/204)	0,93 (0,74-1,18)	0,512
Schwere Anämie	4,6% (5/109)	2,9% (6/204)	0,64 (0,20-2,05)	0,451
Dauer der Schwangerschaft (Wochen)*	38,3 (37,9-38,8)	39,0 (38,7-39,2)		0,009
Rate der Frühge- burten	23,3% (44/189)	17,3% (77/446)	0,74 (0,53-1,03)	0,077
Geburtsgewicht*	3008g (2933- 3083g)	3112g (3067-3157g)		0,015
Rate an niedrigem Geburtsgewicht	13,3% (24/181)	8,7% (36/415)	0,65 (0,40-1,06)	0,087

3.4 Gravidität als Einflussgröße

Da eine Malariainfektion vor allem für Erst- und Zweitgebärende ein besonderes Risiko für intrauterinen Wachstumsrückstand mit resultierendem niedrigem Geburtsgewicht, aber auch für Frühgeburten und mütterliche Anämie darstellt, wurden die erhobenen Daten auch speziell in Bezug auf diese Risikogruppe und das entsprechende Gegenstück, Multigravidae, ausgewertet.

3.4.1 Vergleich der Multigravidae mit „IPTp 2“ und „IPTp 0“

Bei Schwangeren, die bereits mehr als zwei Kinder geboren hatten, fand sich bei zweimaliger Einnahme von SP nur geringgradige Verbesserungen der Gesundheit von Mutter und Kind. Die einzige im statistischen Vergleich hochsignifikante Variable war ein Anstieg des mittleren Hämoglobinwertes von 9,8g/dL auf 11,0g/dL ($p < 0,001$) (vgl. Abb. 8). Weitere Variable wie Dauer der

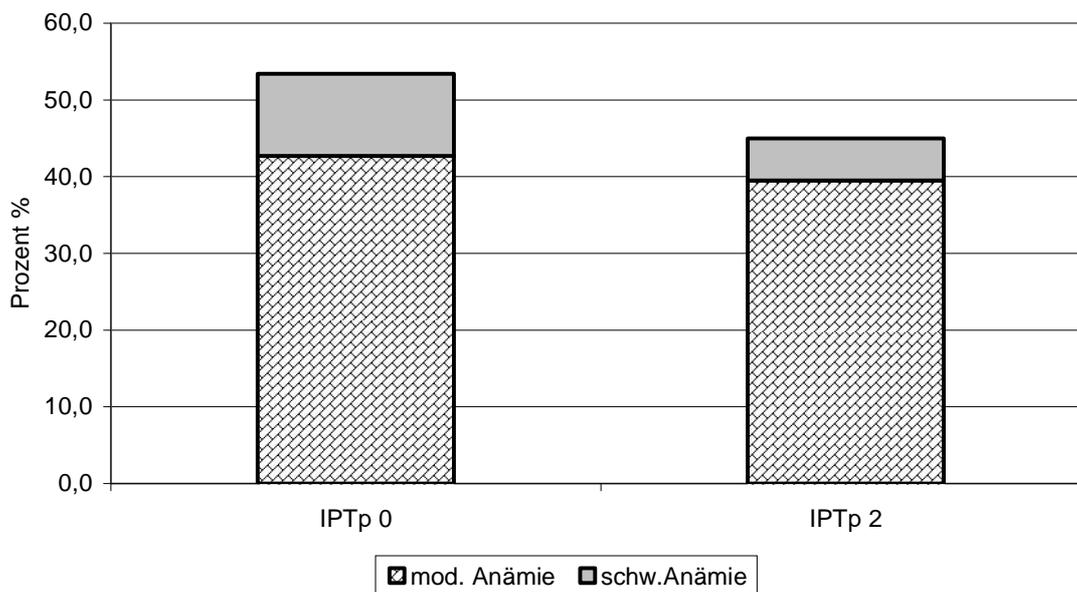
Schwangerschaft, Rate der Frühgeburten und Geburtsgewicht erfuhren keine Veränderung.

3.4.2 „IPTp 2“ und „IPTp 0“ bei Primi- und Secundigravidae

Die Einnahme von IPTp während der Schwangerschaft war bei Primi- und Secundigravidae nicht mit einer Reduktion der Malariaprävalenz assoziiert (2,7% bei beiden Untergruppen; RR 1,01; 0,28-3,51).

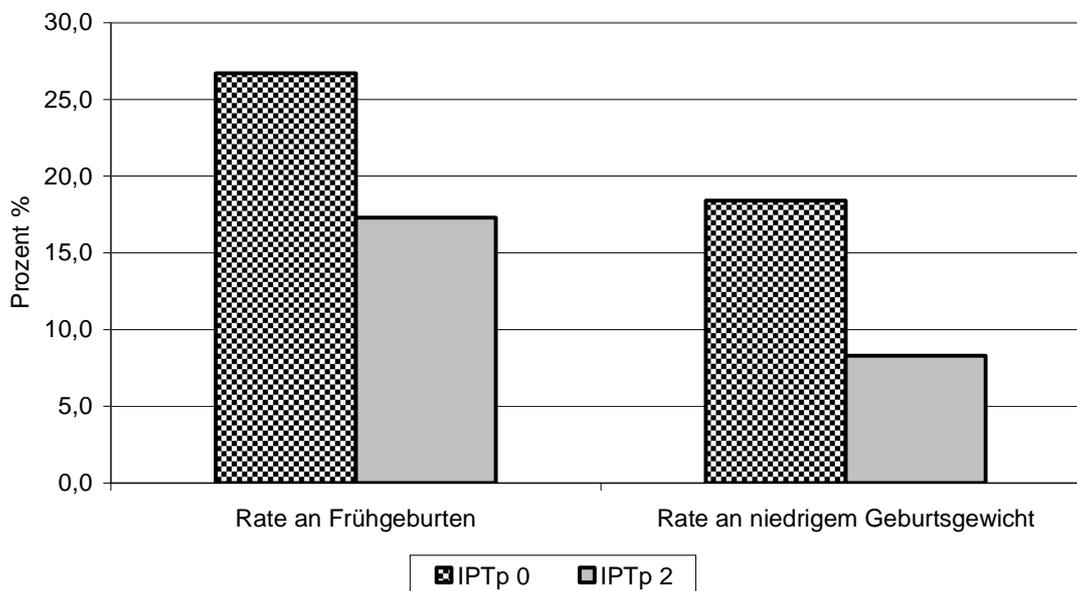
Trotz eines tendenziellen Rückgangs von mütterlicher moderater sowie schwerer Anämie (42,7% auf 39,5%; RR 0,92; 0,65-1,32 respektive 10,7% auf 5,5%; RR 0,52; 0,19-1,43) konnte kein signifikanter Anstieg des mütterlichen Hämoglobins festgestellt werden (10,5g/dL auf 10,9g/dL; $p=0,144$) (vgl. Abb. 9).

Abbildung 9: Prävalenz von Anämie bei Primi- und Secundigravidae



Die Schwangerschaftsdauer stieg um etwa 1 Woche an ($p<0,001$). Die Rate von Frühgeburten sank dabei von 26,7% auf 17,3% (RR 0,65; 0,44-0,95) (vgl. Abb. 10).

Abbildung 10: Rate an Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht ohne IPTp und mit IPTp 2 bei Primi- und Secundigravidae



Ebenso sank die Rate von niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht von 19,1% in der Gruppe, die kein IPTp erhalten hatte, auf 8,3% bei den Teilnehmerinnen des IPTp Programms (RR 0,45; 0,26-0,80, $p=0,004$; vgl. Abb. 10). Das mittlere Geburtsgewicht erhöhte sich um 72g von 2881g (2802-2959g) auf 3053g (2991-3115g; $p<0,001$; vgl. Tab. 7).

In einer weiteren Multivarianzanalyse fanden sich ähnliche Ergebnisse. Die Gesamtanzahl der SP-Dosen, die im Verlauf der Schwangerschaft eingenommen wurden, zeigten einen positiven Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht ($p=0,03$), der Schwangerschaftsdauer ($p=0,09$) und mütterlichem Hämoglobinwert ($p=0,02$).

Tabelle 7: Vergleich von „IPTp 0“ und „IPTp 2“ in Primi- und Secundigravidae

* Mittelwerte (95% untere und obere Mittelwerte)

** RR mit 95% Konfidenzintervall

	IPTp 0	IPTp 2	RR**	p-Wert
Prävalenz <i>P.f.</i>	2,7% (5/183)	2,7% (7/254)	1,01 (0,33-3,13)	0,998
Hämoglobin (g/dL)*	10,5 (10,1-10,9)	10,9 (10,5-11,2)		0,122
Moderate Anämie	42,7% (32/75)	39,5% (43/109)	0,92 (0,65-1,32)	0,663
Schwere Anämie	10,7% (8/75)	5,5% (6/109)	0,52 (0,19-1,43)	0,194
Dauer der Schwangerschaft (Wochen)*	37,9 (37,5-38,4)	39,0 (38,7-39,4)		<0,001
Rate der Frühge- burten	26,7% (39/146)	17,3% (77/446)	0,65 (0,44-0,95)	0,012
Geburtsgewicht*	2881g (2802- 2959g)	3053g (2991-3115g)		<0,001
Rate an niedrigem Geburtsgewicht	18,4% (25/136)	8,3% (18/217)	0,45 (0,26-0,80)	0,004
Rate an sehr nied- rigem Geburtsge- wicht	0,7% (1/136)	0		

4 Diskussion

In zunehmendem Maße werden Projekte speziell zur Prävention von Malaria während der Schwangerschaft entwickelt, die besonders schwangere Frauen und ihre Neugeborenen vor Malariainfektionen und ihren Folgen schützen sollen. Aufgrund steigender Resistenzen gegen das seit den fünfziger Jahren verwendete Medikament Chloroquin wurde das „Intermittent preventive treatment in pregnancy“ (IPTp) mit Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) entwickelt und vor allem in Afrika südlich der Sahara eingesetzt. Seit dem Statement der „Millennium Development Goals“ durch die United Nations und die WHO im Jahre 2000 zum Schutz von Frauen und Kindern haben Länder mit hohen Infektionsraten mit *Plasmodium falciparum*, wie auch Gabun, verstärkt IPTp in ihre nationalen Empfehlungen zur Prävention der Malaria in der Schwangerschaft aufgenommen. SP soll dabei zwei- bis dreimal im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft kostenlos im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen an die Schwangeren verteilt werden. Insbesondere aus Süd- und Ostafrika finden sich bereits viel versprechende Datenerhebungen zur Wirksamkeit dieser Intervention. Im zentralafrikanischen Kontext jedoch existieren bislang wenige vergleichbare Daten. Die vorliegende Arbeit hat es sich daher zur Aufgabe gemacht, die klinische Wirksamkeit des erstmals im Jahre 2005 in Gabun implementierten nationalen IPTp- Programms zu evaluieren.

4.1 Studienaufbau und Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Querschnittsstudien mit identischer Struktur und Aufbau durchgeführt, um die Wirksamkeit von SP zur Prävention von Malaria bei schwangeren Frauen zu bestimmen. Als Studienendpunkte zur Evaluierung der mütterlichen Gesundheit wurden die Prävalenz von *Plasmodium falciparum* Malaria sowie die mittleren Hämoglobinwerte und Raten von Anämie herangezogen. Über die Variablen Schwangerschaftsdauer, Frühgeburtslichkeit und Geburtsgewicht wurde der Status der Gesundheit von Neugeborenen definiert.

Der vorliegende Vergleich basiert zur Hälfte auf historischen Daten. Durch ein spezielles Studiendesign, ähnlich einer Studie publiziert von Rogerson et al. [2000], wurden zudem möglichst wenige unabhängige Variablen durch Studienbedingungen kontrolliert. Die Studienteilnehmerinnen wurden lediglich nach dem Einschlusskriterium, kurz vor der Entbindung zu stehen, eingeladen, sich an der Studie zu beteiligen. Damit fand keine Auswahl oder Randomisierung durch Studienmitarbeiter statt. Alle Daten wurden kurz vor Geburtstermin erhoben, und somit nach Beendigung des individuellen IPTp-Programms. Schwangerschaftskontrolltermine sowie die Verteilung und Einnahme von SP fanden unverändert durch studienunabhängige ärztliche Mitarbeiter statt. Die Durchführung der Studie veränderte nicht die mütterliche Inanspruchnahme von Terminen zur Schwangerschaftsvorsorge oder Erhalt und Einnahme von SP und anderer Medikation. Durch dieses Studiendesign hatten die Studienbedingungen keinen Einfluss auf die Evaluierung der Einnahme von SP und seiner Wirkung auf die Gesundheit der Frauen.

Um zudem eine statistische Verzerrung zwischen den Daten beider Studienabschnitte weitestgehend zu vermeiden, wurde ihr Aufbau möglichst übereinstimmend gestaltet: Hämoglobinwerte, dicker Tropfen und Befragung wurden jeweils kurz vor der Entbindung durchgeführt und ausgewertet. So sollte auch eine Verzerrung durch postpartalen Hämoglobinabfall sowie differierende Malariaprävalenzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft verhindert werden. Geburtsgewicht und Dauer der Schwangerschaft wurden jeweils durch studienunabhängige Hebammen auf manuellen Waagen ermittelt. Im Falle einer Unstimmigkeit zwischen mündlicher Aussage der befragten Teilnehmerin und der im Gesundheitspass vermerkten Information wurde die Variable in beiden Studienperioden als fehlend vermerkt. Eine Diskordanz zwischen der Zahl der Studienteilnehmerinnen und der tatsächlich analysierten Einzeldaten konnte daher aufgrund zum Teil fehlender oder widersprüchlicher Informationen aus Gesundheitspass und Angaben der Mutter nicht vermieden werden. Die erhobenen und analysierten Daten spiegeln jedoch vollständig die realistische Situation der Implementierung von IPTp in Lambaréné und Libreville.

le wider. Dieses spezielle Studiendesign birgt höhere Risiken von statistischer Verzerrung und Confounding als randomisierte Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen. Gleichzeitig bietet die vorliegende Studie aber eine realitätsnahe Erfassung der Wirksamkeit des SP-IPTp bei schwangeren Frauen im Alltag des afrikanischen Lebens, was nur wenige der bisher dazu veröffentlichten Arbeiten ermöglichen.

Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen werden in Gabun in erster Linie durch den Mutter-und-Kind-Dienst (PMI) angeboten, sowie durch Hebammen und Ärzte. In den zwei Jahren zwischen den beiden Querschnittsstudien hatte sich die Teilnahme an diesen Kontrollen von im Mittelwert zwei auf vier Konsultationen pro Schwangerer gesteigert. Dabei erhielten über 50% aller Frauen mindestens zwei Dosen SP.

Bei der Analyse der Wirksamkeit von IPTp spielt die Zugänglichkeit der Medikamente eine wichtige Rolle. Nehmen schwangere Frauen häufiger Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch, so erhöhen sich damit auch die Möglichkeiten, ihnen Medikamente wie SP, Folsäure und Eisen zu verabreichen. Die Strategie des IPTp ist mittlerweile in 35 Malaria endemischen Ländern in die Schwangerschaftsvorsorge durch Antenatal Care Centers (ANC) aufgenommen worden. Über die Hälfte dieser 35 Länder gaben in einer durch die WHO geführten Studie an, dass im Durchschnitt etwa 80% aller schwangeren Frauen einmal und immerhin 50% zweimal Kontrollbesuche in ANCs wahrnehmen [WHO 2005]. Einige Länder wie Ghana, Kenia, Malawi und Tansania berichten sogar über eine 80%ige Inanspruchnahme von mindestens zwei ANC Konsultationen [WHO 2006b]. Dennoch ist damit die Verteilung von SP an alle Malaria gefährdete Schwangere nicht gesichert. Aus weiterführenden Datenerhebungen der WHO geht hervor, dass trotz regelmäßiger Kontrollbesuche nur ein Bruchteil aller werdenden Mütter SP erhält. Obwohl beispielsweise in Tansania über 90% der Frauen mindestens zweimal während ihrer Schwangerschaft Antenatal Care Centers besuchten, hatten 2005 lediglich die Hälfte aller untersuchten Frauen einmal und sogar nur 22% zweimal im Verlauf der Schwangerschaft SP

erhalten. In Ghana waren es 2003 trotz häufiger ANC Besuche sogar nur 1,8 respektive 0,8% [WHO 2006b]. Dies zeigt, dass trotz der regelmäßigen Wahrnehmung von ärztlichen Kontrollbesuchen während der Schwangerschaft die Teilnahme am SP-IPTp nicht gewährleistet ist.

Die Einnahme von SP im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen scheint in Gabun bereits ein Jahr nach Einführung des IPTp eine im afrikanischen Vergleich hohe Zahl von Frauen zu erreichen, da über 50% der Schwangeren zwei Dosen SP erhielten. In der vorliegenden Studie wurden allerdings lediglich jene Frauen erfasst, die auch zur Entbindung ins Krankenhaus kamen. Laut mündlicher Informationen durch die Mitarbeiter des PMI Lambaréné und der Hebammen im Centre Hospitalier Libreville entbinden aber etwa bis zu 50% aller in Gabun lebenden Frauen zu Hause. Dementsprechend ist anzunehmen, dass die in der Studie nicht erfassten Schwangeren auch wesentlich seltener zu Vorsorgeterminen erscheinen. Feikin und Kollegen [2009] fanden in Kenia einen 34%igen Rückgang von Klinikbesuchen für jeden Kilometer zusätzlicher Entfernung des Wohnorts von der Gesundheitseinrichtung. In Gegenden mit wenig ausgebauter Infrastruktur in Gabun könnten daher sehr differierende Ergebnisse zur Häufigkeit von Vorsorgeuntersuchungen, Einnahme von SP und Malariaprävalenz erwartet werden als an den Studienorten. Für eine realistische Einschätzung der Verteilung von SP in Gabun sollte daher zusätzlich erfasst werden, wie viele Frauen in Gabun auch außerhalb der Entbindungsstation Vorsorgetermine während der Schwangerschaft wahrnehmen und dabei Zugang zu Malariaphylaxe haben.

Vor allem im letzten Jahr wurde an Forschungszentren in verschiedenen Ländern Afrikas verstärkt untersucht, auf welche Weise die Verteilung von SP effektiver gestaltet werden könne. Dabei wurden als Neuerung vor allem so genannte „community-based delivery systems“ propagiert, d.h. die Verteilung von SP durch nicht-ärztliche Mitglieder einer Dorfgemeinde. Hier sollten in erster Linie Medikamentenverkäufer (drug shop vendors), traditionelle Geburtshelferinnen und Mitarbeiter der Gesundheitszentren eine Rolle spielen. Zusätzlich wurden junge Frauen rekrutiert, die in der Rolle von „peer mobili-

sers“ andere Frauen der Dorfgemeinde von der Wichtigkeit dieser Präventionsmaßnahme überzeugen sollten. Diese Bemühungen führten zu einer verstärkten Teilnahme der Frauen an pränatalen Kontrollbesuchen und einer signifikanten Erhöhung der Einnahme von SP im Rahmen von IPTp. Auch der Gebrauch von Moskitonetzen stieg durch die verstärkte Öffentlichkeitsarbeit signifikant an. Jedoch benötigt diese Form der Vorsorge fortwährendes Training und kontinuierliche Information der Dorfgemeinschaft [Kiwuwa und Mufubenga 2008; Mbonye et al. 2008; Mbonye et al. 2007; Launiala und Honkasalo 2007; Ouma et al. 2007].

Angesichts der hohen Anzahl von Frauen, die in Gabun zwei Dosen SP während ihrer Schwangerschaft erhalten, scheinen die Mitarbeiter im Mutter-und-Kind-Dienst (PMI) und Hebammen bereits gut organisiert für die Verteilung von SP und für eine zukünftige Fortführung des IPTp-Programms. Der Anstieg der Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen im Vergleich der beiden Studienabschnitte lässt sich daher möglicherweise auf eine verstärkte Öffentlichkeitsarbeit zur Bekanntmachung von SP-IPTp zurückführen. Dennoch könnte auch Gabun, besonders in Gegenden weitab von medizinischer Versorgung und bei Schwangeren, die zu Hause entbinden, von zusätzlichen Maßnahmen zur Steigerung der Popularität von SP-IPTp und verbesserter Infrastruktur für Kontrolluntersuchungen profitieren. So könnte auch in abgelegenen Regionen Gabuns die Prävention von Malaria in der Schwangerschaft zugänglich gemacht werden.

4.2 Intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp)

In der Analyse des Studienabschnitts 2006 hatten in Gabun 83% aller Studienteilnehmerinnen mindestens einmal SP erhalten. Die Mehrzahl der ersten SP-Gaben fand korrekterweise im zweiten Trimenon statt. Allerdings wurden 1,1% der ersten Dosen SP entgegen den Empfehlungen der WHO im ersten und 15% erst im dritten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht. Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass viele Frauen in Gabun erst mit fortgeschrit-

tener Schwangerschaft Vorsorgetermine wahrnehmen. Mehr als die Hälfte aller Studienteilnehmerinnen hatten je eine Dosis der Malariaprophylaxe nach WHO-Empfehlungen korrekterweise im zweiten und dritten Trimenon ihrer Schwangerschaft erhalten.

In der einzigen bezüglich des Studienaufbaus vergleichbaren Studie aus Malawi erhielten 76% aller Frauen die erste Dosis SP, jedoch lediglich 30% eine Zweite [Rogerson et al. 2000]. Dies wurde begründet durch die Knappheit von Medikation und Wasser in Malawi, mangelhafte Information der Bevölkerung sowie ungenügende Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen in der späteren Schwangerschaft, während der die zweite Dosis SP verabreicht werden sollte. In Gabun waren laut Angaben der Hebammen besonders die letzten beiden Gründe für die vergleichsweise niedrige Rate von Frauen, die eine zweite Dosis SP erhalten hatten, verantwortlich.

Auch in weiteren Studien fand sich eine Diskordanz zwischen der Einnahme der ersten und der zweiten Dosis SP; jedoch handelt es sich hierbei um Untersuchungen, die unter kontrollierten Methoden durchgeführt worden waren, mit spezifischem Training des medizinischen Personals oder auch direkter Zuweisung der Studienteilnehmerinnen zu einer randomisierten Untergruppe (Plazebo, ein oder zwei Dosen SP). Dabei ist eine Verfälschung der externen Validität im Rahmen eines Hawthorne-Effektes (Verhaltensänderungen von Versuchspersonen durch das Wissen, Teilnehmer der Untersuchung zu sein) möglich. Die Ergebnisse sind daher nicht direkt vergleichbar [Parise et al. 1998; Mbaye et al. 2006b; Verhoeff et al. 1998; Shulman et al. 1999].

Obwohl in dem vorliegenden Studienkonzept keine spezifische Evaluierung der potentiellen Nebenwirkungen von SP auf die Schwangeren und Neugeborenen stattgefunden hatte, ist die Sicherheit dieser Intervention dennoch ein nicht zu vernachlässigender Aspekt des IPTp. Gabunische Hebammen konnten über keinerlei Klagen der Patientinnen bezüglich der Einnahme von SP berichten. Zwar hatten frühere Studien in anderen Ländern die Unschädlichkeit von SP in der Schwangerschaft des Öfteren in Zweifel gezogen, wie beispielsweise Sil-

verman und Kollegen [1956], die eine fördernde Wirkung von Sulfonamiden auf Neugeborenenikterus vermuteten. Weiterführende Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen [Baskin et al. 1980; Greenwood et al. 1989; Gimnig et al. 2006]. Auch kürzlich durchgeführte kontrollierte Studien zu IPTp, welche sich spezifisch mit der Sicherheit von SP in der Schwangerschaft auseinandersetzen, ließen keine Schlüsse auf negative Effekte von SP auf die Gesundheit von Mutter und Kind zu [Challis et al. 2004; Van Eijk et al. 2004a; Kayentao et al. 2005; Falade et al. 2007]. Es ist davon auszugehen, dass SP -entsprechend der WHO Empfehlungen zum korrekten Zeitpunkt und in richtiger Dosierung eingenommen- kein hohes Risiko signifikanter Nebenwirkungen mit sich bringt.

Schwangere erhalten in Gabun bei den Vorsorgeuntersuchungen häufig Eisen und Folsäure zur selbstständigen regelmäßigen Einnahme zu Hause. Die Abgabe dieser Medikamente wird jedoch dabei nicht immer zuverlässig in den Mütterpässen vermerkt. Die tatsächliche Compliance der in Gabun lebenden Frauen bei der Einnahme zu Hause konnte zudem bislang nicht evaluiert werden. Daher erschien es im Rahmen der vorliegenden Studie nicht sinnvoll, diese Faktoren als konfundierende Größen auf die Wirkung von SP in die Studienergebnisse einzubeziehen.

Es gibt Anhaltspunkte zur Annahme, dass die zeitgleiche Einnahme von Folsäure zusammen mit SP die Wirkung von Sulfadoxin antagonisieren könnte [Ouma et al. 2006]. In der internationalen Schwangerschaftsvorsorge wird Schwangeren üblicherweise Folsäure verabreicht, da dies eine Risikoreduktion von Neuralrohrdefekten und mütterlicher Anämie bedeutet [Tamaru und Picciano, 2006]. In afrikanischen Staaten erhalten Frauen bei Vorsorgeuntersuchungen häufig Folsäure gleichzeitig mit SP. Die Wirkung von SP basiert jedoch auf der kompetitiven Hemmung zweier Schlüsselenzyme der Folsäuresynthese. Diverse Studien haben ob dieser antagonisierenden Wirkung bereits auf den ungünstigen Effekt der zeitgleichen Einnahme von Folsäure und SP auf die Wirksamkeit der Malariaprophylaxe hingewiesen. Es wird zumeist empfohlen, Folsäure um mindestens eine Woche versetzt zur Einnahme von SP zu ver-

abreichen [Boele van Hensbroek et al. 1995; Carter et al. 2005; Watkins et al. 1985]. Dies ist jedoch in Afrika aus logistischen Gründen oft schwierig zu implementieren, da zum einen die Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen unregelmäßig und zum anderen die Compliance in Bezug auf die Einnahme des Medikaments nicht verlässlich ist. Mbaye und Kollegen konnten allerdings keinen negativen Einfluss von zeitgleicher Folsäureeinnahme auf die Wirkung von SP in der Schwangerschaft nachweisen [Mbaye et al. 2006a]. Da sich jene Untersuchung jedoch lediglich auf die ersten 14 Tage nach Einnahme erstreckte, bleibt offen, ob längerfristig klinisch signifikante Effekte durch parallele Folsäuregabe verursacht werden können. Zusammenfassend zeigen die zuvor zitierten unterschiedlichen Bewertungen einer mit SP zeitgleichen Folsäuregabe, dass eine abschließende Einschätzung der Auswirkungen bisher nicht möglich ist und diesbezüglich noch weiterführender Forschungsbedarf besteht. Die Einnahme von Eisen während der Schwangerschaft dagegen könne laut Rogerson et al. [2000] die Ursache für einen Anstieg der Hämoglobinwerte darstellen, der entsprechend nicht allein durch SP bedingt sei. Bhutta und Kollegen [2008] stellten einen Anstieg der mittleren mütterlichen Hämoglobinwerte von 12g/L nach alleiniger Eisensubstitution in der Schwangerschaft fest. Die Eisensubstitution bei Schwangeren könnte somit einen potentiell konfundierenden Einfluss auf Studienergebnisse bezüglich der Hämoglobinwerte in der Schwangerschaft haben.

Kabyemela et al. [2008] vermuteten andererseits, dass schwangere Frauen, die unter Eisenmangel leiden, weniger empfindlich gegenüber Malaria sein könnten als diejenigen Frauen, die bei Pränatalkontrollen Eisenpräparate erhalten. Es stellt sich daher die Frage, ob Eisensubstitution für Schwangere in Gegenden mit hoher Malariaübertragung tatsächlich gesundheitsfördernd ist. Um daraus Empfehlungen für zukünftige Pränatalprogramme abzuleiten scheinen jedoch auch hier weiterführende Studien erforderlich.

4.3 Wirksamkeit von SP auf die Prävalenz von Malaria

Im Vergleich beider Studienperioden zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der Malariaprävalenz im peripheren mütterlichen Blut um das Zehnfache von 10,5% zu Zeiten der Chloroquinprophylaxe auf 1,7% zum Zeitpunkt der SP-Einnahme ($p < 0,001$).

Prinzipiell können bei einem auf historischen Daten basierendem Vergleich systematische Fehler nicht ausgeschlossen werden. Eine entsprechende Reduktion der Malariaprävalenz zwischen 2004 und 2006 konnte jedoch in allen drei untersuchten Krankenhäusern unabhängig voneinander festgestellt werden. Zudem fand während der Studienzeit in Gabun keine zusätzliche Intervention statt, die einen derartigen Rückgang der Malariaprävalenz anderweitig begründen könnte.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in weiteren Regionen Afrikas nach Einführung des SP-IPTp. So fand die erste Gegenüberstellung einer Chloroquinprophylaxe (CQ) in der Schwangerschaft mit einer einmaligen Dosis SP plus einer wöchentlichen CQ Dosis (SP/CQ) und einer Gruppe, welche zweimal SP erhielt (SP), bereits im Jahre 1992 in Malawi statt. Zum Zeitpunkt der Entbindung ließen sich 32% Prävalenz von peripherer Parasitämie in der CQ-, 14% in der SP/CQ- und lediglich 3% in der SP-Gruppe nachweisen ($p < 0,001$) [Schultz et al. 1994]. Auch die Ergebnisse ähnlich konzipierter Studien in Nigeria, Kenia, Burkina Faso und Mozambique wiesen entsprechende Risikoreduktionen bei zweimaliger Einnahme von SP auf [Parise et al. 1998; Shulman et al. 1999; Sirima et al. 2006; Challi et al. 2004; Falade et al. 2007].

In der weiterführenden Analyse des Patientinnenkollektivs in Gabun zeigte sich die Dosierung von SP (0, 1, 2 Dosen) allerdings lediglich mit einer tendenziellen Reduktion der Malariaprävalenz assoziiert. Auch Shulman et al. [1999] konnten keinen Unterschied bezüglich der Malariaprävalenz nach Gabe einer oder zweier Dosen SP feststellen. Zwei weitere Untersuchungen in Malawi zeigten ebenso lediglich tendenzielle Reduktionen von mütterlicher Malariaprävalenz, die keine statistische Signifikanz erreichten [Rogerson et al. 2000;

Verhoeff et al. 1998]. Verhoeff et al. vermuteten in diesem Zusammenhang, das Reinfektionsrisiko in der späten Schwangerschaft sei vor allem in Regionen mit ganzjähriger Malariaübertragung besonders hoch, was trotz Malariaprophylaxe zu einem zum Entbindungszeitpunkt hohen Prozentsatz an *Plasmodium falciparum* Infektion führen könnte. Dies würde zusätzlich noch begünstigt, je länger die Einnahme der letzten Dosis SP vor der Entbindung zurückliege. Eine alleinige Erfassung des Malariastatus in Gabun kurz vor der Entbindung könnte dementsprechend die tatsächliche Wirksamkeit von IPTp während der gesamten Schwangerschaft unterbewerten.

Zu Zeiten der Chloroquinprophylaxe wurde die wöchentliche Medikation zudem bis kurz vor Entbindungstermin eingenommen. Der Zeitpunkt der Verteilung der zweiten Dosis SP im dritten Trimenon gestaltet sich jedoch im Gegensatz dazu bisher sehr variabel. Einige Studien vermuteten bereits in diesem Zusammenhang, Schwangere könnten bei Einnahme der letzten Dosis kurz vor Entbindung besser geschützt sein [van Eijk et al. 2004a; Filler et al. 2006]. Um die tatsächliche Wirksamkeit der Medikamentenkombination SP und den bestmöglichen Zeitpunkt ihrer Einnahme zu erfassen, wären kontrollierte Studien über den gesamten Verlauf der Schwangerschaft hinweg erforderlich.

Die Malariaprävalenz wurde im vorliegenden Studienaufbau lediglich durch Anfertigung eines dicken Tropfens aus peripherem Blut bestimmt. Die klinischen Endpunkte wie Anämiewerte bei schwangeren Frauen und das Gewicht der Neugeborenen erscheinen in diesem Kontext zumindest von gleichwertiger Bedeutung zur Erfassung der Wirksamkeit von SP. Parasitologisch gesehen gilt allerdings die plazentare Malaria als bestgeeignete Variable zur Bestimmung der Malariaprävalenz und der Auswirkungen auf den Fötus. Die Folgen einer *Plasmodium falciparum* Infektion der Plazenta beschrieben Walter und Kollegen [1982] unter anderem als eine Kombination einer Anhäufung von Parasiten und Leukozyten in intervillösen Räumen, Verdickung der Trophoblastenmembran und Nekrose des Synzytiotrophoblasten. Ein Zusammenspiel dieser und anderer Prozesse wird verantwortlich gemacht für eine

mangelhafte Versorgung des Fötus mit mütterlichem Blut und Nährstoffen, was zu Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht führen kann [Matteelli et al. 1997]. Plazentare und periphere Parasitämie entsprechen sich dabei nicht grundsätzlich. Bei semiimmunen Frauen kann die plazentare Parasitämie höher sein als die periphere [Ibanesebhor und Okolo 1992]. Zudem kann plazentare Malaria unter Umständen trotz Abwesenheit von peripherer Parasitämie nachgewiesen werden [Sartelet et al. 1997]. Demnach scheint es prinzipiell sinnvoll, zur vollständigen Erfassung der Malariaprävalenz sowohl peripheres als auch plazentares Blut zu untersuchen. Die tatsächliche klinische Wirksamkeit der Malariaprävention für Mutter und Kind sollte jedoch vor allem durch klinische Endpunkte bestimmt werden. Auch Brentlinger et al. [2007] evaluierten in Mozambique lediglich dicke Tropfen aus peripherem Blut. In Verbindung mit weiteren Studienendpunkten kann die Erfassung der peripheren Parasitämie als indirekter Surrogatmarker gelten für die Wirksamkeit einer Malariaprophylaxe in der Schwangerschaft.

4.4 Mütterliche Anämie und Hämoglobinwerte unter SP

Trotz einer Tendenz zu unter der SP-Prophylaxe verbesserten Werten konnte im Vergleich beider Studienkollektive kein signifikanter Einfluss der Einnahme von SP auf den mütterlichen Hämoglobinwert oder die Rate von Anämie nachgewiesen werden. In einer multivariablen Regressionsanalyse bezüglich des zweiten Studienabschnitts fand sich jedoch ein hochsignifikanter Anstieg der mütterlichen Hämoglobinwerte in der Untergruppe der Frauen, die eine zweimalige Dosis SP eingenommen hatten im Vergleich zu jenen, die kein SP erhalten hatten ($p < 0,001$). Ebenso sank die Rate schwerer Anämie in dieser Studiengruppe signifikant (RR 0,28, 95% CI: 0,09-0,83).

Während der ersten Studienperiode benützten Schwangere meist Chloroquin zur Malariaprophylaxe. Im darauf folgenden Studienzeitraum wurde keine regelmäßige Chloroquinprophylaxe mehr durchgeführt. Trotz hoher Medikamenten-Resistenz kann ein verbleibender protektiver Effekt des Chloroquins auf die

maternalen Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt des ersten Studienabschnitts nicht ausgeschlossen werden.

Brentlinger und seine Kollegen [2007] fanden in Mozambique eine signifikante Reduktion von schwerer Anämie bei jenen Frauen, die während ihrer Schwangerschaft mindestens zwei Dosen SP-IPTp erhalten hatten im Vergleich zu der Gruppe, die kein SP eingenommen hatte ($p=0,036$). In Kenia konnte eine protektive Wirkung von 39% gegen schwere Anämie nachgewiesen werden sowie ein signifikanter Anstieg der Hämoglobinwerte unter SP [Shulman et al. 1999]. Diese Untersuchung wurde allerdings unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Bei den Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie fanden sich unter anderem schwere Anämie ($<6\text{g/dL}$), Präeklampsie und klinische Malariaerkrankung zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Eine Aussage über die Wirkung von SP bei Risikoschwangerschaften ist daher in der entsprechenden Datenanalyse nicht möglich. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie dagegen inkludierte auf unselektiver Basis werdende Mütter unabhängig von ihren Erkrankungen und Risikofaktoren während der Schwangerschaft. Sie gibt demnach Aufschluss über die Wirksamkeit von SP auf ein für eine Dorfgemeinschaft typisches, gemischtes Kollektiv an Schwangeren. Das Wirkspektrum der SP-Prophylaxe in Gabun könnte dementsprechend bezüglich der Frauen ohne Risikoschwangerschaft tatsächlich größer sein als es die vorliegenden Studienergebnisse erkennen lassen.

Ein hochsignifikanter Anstieg des mütterlichen Hämoglobins fand sich außerdem bei Frauen, die bereits mehr als zwei Kinder geboren hatten ($p<0,001$). Multigravidae scheinen durch SP-Einnahme in der Schwangerschaft besser vor Anämie geschützt zu sein, obwohl sich sonst keine weiteren positiven Effekte von SP auf mütterliche oder kindliche Gesundheit nachweisen lassen.

In einer entsprechenden Studie in Gambia, die in erster Linie die Wirksamkeit von SP-IPTp auf Multigravidae untersucht hatte, konnte im Gegensatz dazu kein positiver Effekt bezüglich der Hämoglobinwerte aufgezeigt werden [Mbaye et al. 2006b]. Auch in Malawi erwies sich der Einfluss von SP-IPTp auf die Rate der Anämie bei Multigravidae als nicht signifikant [Verhoeff et al. 1998]. An

beiden Studienorten erhielten jedoch alle Teilnehmerinnen zusätzlich zu SP-IPTp Eisen und Folsäure. In Malawi wurden Frauen, die bei Follow-Up-Visiten von Fieberepisoden berichteten, außerdem mit einer zusätzlichen Dosis SP behandelt, in Gambia analog mit Chloroquin. Durch solcherart kontrollierte Studienbedingungen könnten die Effekte der IPTp Intervention beeinflusst werden. Eine direkte Wirkung von SP auf mütterliche Hämoglobinwerte während der Schwangerschaft kann unter diesen Bedingungen möglicherweise nicht mehr nachvollzogen werden.

4.5 Schwangerschaftsdauer und Frühgeburtslichkeit

Unter SP-IPTp fand sich eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer um eine Woche im Vergleich zu Zeiten der Chloroquinprophylaxe ($p=0,04$). Dies zeigte sich auch in einem tendenziellen Abfall der Rate von Frühgeburten (RR 0,84; CI: 0,67-1,06). Dabei belief sich die Number Needed to Treat auf 8 für diese Risikogruppe. SP präsentiert sich somit als wirksame Intervention zur Prävention von Frühgeburtslichkeit für diese Studienorte.

Der bedeutendste Anstieg der Schwangerschaftsdauer konnte in Gabun bei der Einnahme von zwei Dosen SP im Vergleich zu einer Einzigen nachgewiesen werden (38,3 auf 39,0 Wochen; $p=0,009$). Auch die Rate an Frühgeburten reduzierte sich in dieser Analyse von 23,3% auf 17,3% ($p=0,077$).

Falade und Kollegen [2007] konnten in Nigeria einen starken Abfall der Frühgeburtslichkeit von 25,3% auf 10,5% in der SP-IPTp Gruppe ($p<0,001$) nachweisen. Bei Challis et al. [2004] sank die Rate an Frühgeburten von 23,2% in der Placebo- auf 18,3% in der SP-IPTp Gruppe. Hier fand sich analog zu der vorliegenden Studie in Gabun ein Anstieg der mittleren Schwangerschaftsdauer um eine Woche. Parise und Kollegen [1998] stellten eine entsprechende Reduktion der Frühgeburtslichkeit jedoch lediglich in Verbindung mit einer zweimaligen Einnahme von SP fest. Paradoxe Weise zeigte sich in jener Studie bei häufigerer (monatlicher) SP-Gabe ein neuerlicher Anstieg der Rate an Frühgeburten.

Shulman et al. [2001] konnten trotz einer signifikanten Reduktion der Raten von Anämie keinen Unterschied in Schwangerschaftsdauer und Frühgeburtlichkeit in der SP-IPTp- gegenüber der Placebogruppe nachweisen. In der Studienbeschreibung wie auch der Diskussion lässt sich dafür keine mögliche Begründung finden. Da Frühgeburtlichkeit aber generell als multifaktorielle Problematik gilt, könnten andere Faktoren in dieser Studie von größerem Einfluss gewesen sein als die Wirkung von SP auf Malariainfektionen in der Schwangerschaft.

Die hohe Rate von Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht in Malaria endemischen Ländern birgt nicht nur ein akutes Sterblichkeitsrisiko für das Neugeborene. Auch langfristig sind untergewichtig geborene Kinder gefährdeter als Normalgewichtige. Dies gilt besonders in Ländern, in denen bedingt durch äußere Einflüsse und niedrigen sozioökonomischen Status Unterernährung sehr verbreitet ist und eine proteinreiche, hochkalorische Ernährung mit adäquater Vitaminsubstitution oder ein ausreichendes Stillen nicht gewährleistet sind. So weisen eben jene bereits durch die Folgen der mütterlichen Malariainfektion geschwächten Kinder auch in der Säuglings- und Kleinkinderzeit ein zusätzlich erhöhtes Sterblichkeitsrisiko auf [McCormick 1985].

Gleichzeitig wurde in den letzten Jahren neben dieser frühkindlichen Problematik auch eine gesundheitliche Gefährdung für das spätere Erwachsenenleben bekannt. Mehrere Studien haben mittlerweile einen durch Restrukturierung des Hypothalamus, und somit der Appetitkontrolle, bedingten Zusammenhang zwischen intrauterinen Wachstumsbedingungen und fetaler Programmierung von späterem Ernährungsverhalten nachgewiesen [Plagemann et al. 1999; Bellinger et al. 2003; Daenzer et al. 2002]. Seit wenigen Jahren ist ein direkter Zusammenhang von fetaler Unterversorgung und niedrigem Geburtsgewicht mit chronischen Erkrankungen im späteren Erwachsenenleben wie Adipositas, Diabetes mellitus und Koronarer Herzkrankheit bekannt [Gluckman und Hanson 2004; Eriksson 2005]. Tatsächlich konnte dies besonders in tropischen und subtropischen Schwellenländern mit hoher Malariaprävalenz wie beispielsweise Indien und Brasilien nachgewiesen werden, in denen trotz gestiegener Kauf-

kraft die finanziellen Mittel nicht für hochwertige Ernährung oder gar die Behandlung dieser Krankheiten ausreichen [Bhargava et al. 2004; Stein et al. 2005]. Diese Problematik wird aufgrund fortschreitender wirtschaftlicher Entwicklung bald auch Länder des afrikanischen Kontinents betreffen. Solange Malaria weiterhin als ein entscheidender Faktor die Frühgeburtlichkeit und das Geburtsgewicht vieler Millionen Neugeborener beeinflusst, könnten bereits zwei Dosen SP während der Schwangerschaft nicht nur heranwachsende Kinder vor Unterernährung, sondern auch später Erwachsene vor lebensgefährlichen chronischen und in jenen Ländern auch in naher Zukunft kaum behandelbaren Erkrankungen schützen.

4.6 Geburtsgewicht und Prävalenz von niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht

Nach Gabe von SP im Vergleich zu Chloroquin ließ sich ein Anstieg von 56g beim mittleren Geburtsgewicht nachweisen. Die Rate von niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht reduzierten sich ebenfalls (RR 0,88; 0,62-1,24 respektive RR 0,33; 0,05-1,94). Im statistischen Vergleich erwiesen sich diese Ergebnisse jedoch nicht als signifikant.

Analog fanden sich in Kenia und Nigeria lediglich Tendenzen zur Reduktion von niedrigem Geburtsgewicht, allerdings ebenso ohne statistische Signifikanz [Parise et al. 1998; Falade et al 2007]. Auch das Geburtsgewicht wird von vielen zum Teil nicht zu kontrollierenden Variablen beeinflusst. Es ist daher nahe liegend zu spekulieren, dass die vorliegende Studie aufgrund mangelnder Fallzahlen ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ergab, auch wenn die Tendenz deutlich wurde. Größere Studien mit weit über tausend Studienteilnehmerinnen wären möglicherweise geeigneter, um einen statistisch signifikanten, SP-IPTp bedingten Anstieg des Geburtsgewichts nachzuweisen.

Auch in weiteren Studien zeigte sich die Reduktion von Anämie und niedrigem Geburtsgewicht insgesamt geringer, als es der Rückgang der Malariaprävalenz erwarten ließ (Sirima et al. 2006; Hommerich et al. 2007; Gies et al. 2009). Dies könnte unter anderem in dem niedrigen Prozentsatz der Frauen, die tat-

sächlich zwei oder mehr SP-Dosen erhalten, begründet liegen (Hill und Kazembe 2006; van Eijk et al. 2004b).

Nach zweimaliger SP-Einnahme im Vergleich zu einer einzelnen Dosis SP zeigte sich tatsächlich eine deutliche Erhöhung des Geburtsgewichts (+104g, $p=0,015$). Auch die Rate von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht verringerte sich in diesem Zusammenhang erheblich (RR 0,65; CI: 0,40-1,06). Analog konnten Rogerson et al. [2000] in Malawi eine Korrelation der Dosis von SP mit der Höhe der Reduktion der Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht aufzeigen.

Ähnlich wie bei Van Eijk et al. [2004a] ließ sich ein Effekt von SP-IPTp auf das Geburtsgewicht bei Multigravidae nicht mehr nachweisen. Auch in Gambia war bei Multigravidae keine signifikante Veränderung in Bezug auf das mittlere Geburtsgewicht im Vergleich zur Placebogruppe festzustellen. Allerdings war das Geburtsgewicht jener Kinder im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erhöht (+143g), deren Mütter keine Moskitonetze während ihrer Schwangerschaft benutzt, aber SP eingenommen hatten [Mbaye et al. 2006b]. SP scheint demnach weniger wirksam bei Multigravidae als bei Erstgebärenden, die das höchste Risiko haben, Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht zu gebären. Moskitonetze allerdings könnten bei Frauen, die kein SP erhalten, eine wirksame Maßnahme zur Prophylaxe von malariabedingtem niedrigem Geburtsgewicht darstellen.

4.7 Primi- und Secundigravidae

Da Parität und Immunitätsstatus die Anfälligkeit schwangerer Frauen gegenüber Malaria und die Art und Schwere der resultierenden Erkrankung beeinflussen, wurde in Gabun speziell der Effekt von IPTp auf Primi- und Secundigravidae untersucht. Bei den mit der Gesundheit der Mütter assoziierten Variablen- Malariaprävalenz sowie mittlerer Hämoglobinwerte und Raten von Anämie am Geburtstermin- zeigte sich kein Unterschied zwischen Schwangerschaftsverläufen mit und ohne IPTp. In Bezug auf die Gesundheit der Neuge-

borenen fanden sich jedoch signifikante Veränderungen. Die Schwangerschaftsdauer sowie das mittlere Geburtsgewicht stiegen bei Primi- und Secundigravidae unter SP hochsignifikant an. Auch sanken die Raten von Frühgeburten sowie von niedrigem Geburtsgewicht deutlich. Insgesamt erscheint IPTp wirksamer bei Primi- und Secundigravidae als bei Multigravidae.

Bei nicht-immunen Schwangeren hat die Parität vermutlich keinen Einfluss auf die Anfälligkeit für Malaria. In Gegenden mit hoher jährlicher Malariatransmission jedoch gelten Erst- und Zweitgebärende generell als besonders gefährdet für Malariainfektion [Menendez 1995; ter Kuile et al. 2004]. McGregor et al. vermuteten bereits 1984, die Plazentae von Erst- und auch noch Zweitgebärenden seien immunologisch noch naiv, da sie sich noch nicht mit den Parasiten auseinandersetzen mussten. Das Vorhandensein einer gewissen Immunität bei schwangeren Frauen, die bereits mehrere Kinder geboren haben, wird unter anderem begründet mit der Entwicklung von speziellen Antiadhäsionsantikörpern, welche die Bindung von infizierten Erythrozyten an den plazentaren Rezeptor CSA reduzieren und somit eine Akkumulation von Parasiten in der Plazenta limitieren [Fried et al. 1998]. Aus diesem Grund wird angenommen, dass IPTp Erst- und Zweitgebärende stärker beeinflussen könnte als Multigravidae, die generell eine niedrigere Morbidität aufweisen [Menendez 1995]. Da Primi- und Secundigravidae aus der Intervention den größeren Nutzen ziehen könnten, steht auch eine Beschränkung von IPTp auf diese Population in Diskussion. Allerdings erweist sich eine solche Beschränkung als problematisch im Hinblick auf ethische, wie auch logistische Gesichtspunkte. Die Anzahl der Schwangerschaften wie auch des HIV Status sind häufig nicht zweifelsfrei erhebbar. Nicht zuletzt aufgrund des in der vorliegenden Studie beschriebenen Nutzens bei mütterlicher Anämie scheint es daher derzeit nicht gerechtfertigt, Multigravidae von IPTp Programmen auszuschließen [Briand et al. 2007].

Verhoeff et al. [1998] konnten einen signifikanten Rückgang des niedrigen Geburtsgewichts unter SP bei Primigravidae nachweisen. Allerdings zeigte sich die Malariaprävalenz nicht mit der Einnahme einer oder mehrerer Dosen SP assoziiert. Dabei erwies sich jedoch die Zahl derjenigen Schwangeren, die kein

SP erhalten hatten, unter kontrollierten Studienbedingungen zu klein für eine statistische Relevanz und konnte daher nicht speziell untersucht werden. Somit ist diese Studie mit der in dieser Arbeit Behandelten nicht direkt vergleichbar. Rogerson et al. [2000] fanden eine signifikante Veränderung von plazentarer Malaria, Anämie und niedrigem Geburtsgewicht für Primi- und Secundi-, nicht aber für Multigravidae. Die Untersuchung der Malariaprävalenz am Geburtstermin unterschätzt allerdings möglicherweise die Wirkung von SP auf Malariainfektionen während der gesamten Schwangerschaft. Außerdem fanden sich bei Rogerson et al. [2000] eine sehr viel höhere Grundprävalenz von Malaria (22,2%) als in Gabun vor Studienzeitpunkt (10,5%). Zusammenfassend ist daher festzustellen, dass, obwohl Erst- und Zweitgebärende besonders von Interventionen zur Prävention von Malaria profitieren, die Abgabe von SP nicht auf diese spezielle Risikogruppe beschränkt werden sollte.

4.8 Malaria und HIV

In afrikanischen Staaten südlich der Sahara hat sich die Prävalenz des Humanen Immunodefizienz Virus (HIV) in den letzten Jahrzehnten stark ausgebreitet. Auch unter Frauen im reproduktionsfähigen Alter ist die Prävalenz von HIV stark angestiegen [Allen et al. 1991; Miotti et al.1996]. Schätzungen zufolge werden pro Jahr eine Million Schwangerschaften durch eine Ko-infektion von HIV und Malaria kompliziert [Ter Kuile et al. 2004]. In Gabun sind über 63% aller HIV infizierten Personen weiblich [Okome-Nkoumou et al. 2005].

HIV positive Frauen weisen ein höhere Anfälligkeit für periphere und plazentare Malaria und Anämie auf [Steketee et al. 1996; Inion et al. 2003]. Auch zeigen Kinder seropositiver Frauen mit Malariainfektion ein weitaus höheres Risiko für niedriges Geburtsgewicht. Durch eine Malariainfektion steigt zudem die Rate an vertikaler HIV Übertragung [Ayisi et al. 2003; Brahmhatt et al. 2008]. Neusten Studien zufolge können intermittierend hohe Viruslasten aufgrund von Koinfektionen wie Malaria die Prävalenz von HIV noch vergrößern, da Malaria durch T-Zell Aktivierung die Virusreplikation steigert [Van Qeertruyden und

D'Alessandro 2007; Herrero et al. 2007]. Daher sollte sich das IPTp-Programm vermehrt mit der Malariaphylaxe für schwangere seropositive Frauen auseinandersetzen.

Nach WHO-Guidelines sollten Frauen in dieser Risikogruppe zumindest drei Dosen SP im Rahmen des IPTp Programms erhalten [WHO 2004]. Auch lassen einige Studien vermuten, HIV positive Frauen könnten verstärkt von zumindest einer zusätzlichen Dosis SP profitieren [Parise et al. 1998; Verhoeff et al. 1998]. Gill und Kollegen [2007] befürworten sogar die Zielsetzung einer monatlichen Dosis SP, da damit das Risiko einer Unterdosierung weitgehend vermieden werden könne.

In der vorliegenden Studie wurde der HIV Status der Studienteilnehmerinnen nicht erfasst. Dies erweist sich als Einschränkung im Hinblick auf die Interpretation der Daten zu Malariaprävalenz, Anämie und Geburtsgewicht. Die HIV Testung ist in den betroffenen Studienzentren freiwillig und konfidentiell, weshalb auf eine Datenerhebung im Rahmen dieser Querschnittsstudie verzichtet wurde.

In vielen Ländern Afrikas ist eine routinemäßige HIV Testung bei schwangeren Frauen häufig aus finanziellen und logistischen Gründen nicht möglich. Einige Autoren schlagen daher vor, in Ländern mit hoher HIV Prävalenz (>12%) und mit hoher Malariatransmission (>30%) möglichst allen Schwangeren mindestens drei Dosen SP zu verabreichen [Parise et al. 1998; Wolfe et al. 2001; Verhoeff et al. 1999]. In Gabun müsste daher die tatsächliche landesweite Prävalenz von HIV erfasst werden. Da Gabun letzten Schätzungen zufolge ungefähr 8% HIV Prävalenz verzeichnete, fiel es zunächst nicht in die oben erwähnte Risikogruppe [WHO 2006a]. Nachdem jedoch diesbezügliche Daten in Gabun bisher nur unvollständig erhoben werden konnten und von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist, wäre eine neue Evaluation der Prävalenz von HIV in Gabun wünschenswert.

4.9 Nutzung von Moskitonetzen

Imprägnierte Moskitonetze (Insecticide-treated bednets, ITN) haben in Afrika einen hohen Stellenwert zur Verringerung von plazentarer Malaria und der Inzidenz von niedrigem Geburtsgewicht [WHO 2007]. Kinder unter fünf Jahren und schwangere Frauen sind die bevorzugten Zielgruppen dieser Intervention. In Gabun hatte sich die Zahl der Frauen, die während ihrer Schwangerschaft unter Moskitonetzen schliefen, zwischen 2004 und 2006 kaum verändert. Jeweils etwa die Hälfte aller Frauen gab an, Moskitonetze zu benutzen. In Multivarianzanalysen zeigte sich die Nutzung von Moskitonetzen jedoch mit keiner der Variablen wie Hämoglobinwerte, Dauer der Schwangerschaft und Geburtsgewicht assoziiert. Dies könnte daran liegen, dass in Gabun die Mückennetze nur selten imprägniert sind und somit die Wirksamkeit in Frage gestellt werden muss [Ramharter et al. 2005]. Regelmäßig mit Permethrin oder anderen Pyrethroiden imprägnierte Netze scheinen erfolgreicher in der Prävention von Malaria zu sein als jene ohne Imprägnierung [Gamble et al. 2006; Gimnig et al. 2003]. Auch konnte die korrekte Anwendung der Netze bislang an den untersuchten Studienorten nicht evaluiert werden. Somit ließ sich die Bedeutung von Moskitonetzen auf die untersuchten Variablen in dem vorliegenden Studienkonzept nicht zuverlässig bestimmen.

In einer umfangreichen Studie in Kenia konnte vor kurzem gezeigt werden, dass eine verstärkte kostenlose Verteilung von imprägnierten Netzen an Einwohner aller Altersklassen eine schnelle und signifikante Erhöhung der Nutzungsrate mit sich bringt (von 7% auf 67% in zwei Jahren). Zudem konnte dabei eine 44%ige Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden [Fegan et al. 2007]. Aus diesem Grund gab die WHO Ende 2007 neue Richtlinien zur Verteilung von imprägnierten Moskitonetzen heraus. Diese befürworteten erstmals verstärkte kostenlose oder hoch subventionierte Verteilung von ITNs an Dorfbewohner jeder Altersklasse [WHO 2007]. In Gambia konnte gezeigt werden, dass vor allem Multigravidae, die kein Moskitonetz benützten, von IPTp profitierten [Mbaye et al. 2006b]. Dennoch birgt die Nutzung von Moskitonetzen auch ein Risiko von falscher Anwendung (Löcher im Netz, kein dichter Ab-

schluss zwischen Netz und Bett) sowie fehlender Reimprägung, die so die Wirksamkeit dieser Maßnahme vermindern können. Außerdem könnte die Anwendung von Moskitonetzen auch negative Effekte haben, da durch verringerte Reinfektionsrate die Entwicklung der Teilimmunität möglicherweise abgeschwächt wird [Kariuki et al. 2003]. Auch diese Aspekte bedürfen allerdings noch weiterer epidemiologischer Untersuchungen.

4.10 Resistenzlage

In den letzten Jahren konnten in Gabun zwischen 10% und 14% Therapieversagen am 28. Tag der SP-Behandlung von Kindern mit *Plasmodium falciparum* Malaria nachgewiesen werden [Aubouy et al. 2003; Deloron et al. 2000]. Angesichts der vorliegenden Daten des zweiten Studienabschnitts, sowie den Ergebnissen der aktuellsten nach WHO Richtlinien erhobenen Studie in Gabun, die ein Tag 28-Therapieversagen von 11,6% fand, und damit die vorangegangenen Studien bestätigte, zeigt sich die Resistenzlage gegen SP in Gabun aktuell noch günstig im Vergleich zu anderen afrikanischen Ländern [Nsimba et al. 2008].

Bis zur Mitte der neunziger Jahre verließen sich viele betroffene Regionen der Welt hinsichtlich der Malariaphylaxe in der Schwangerschaft auf eine wöchentliche Dosis Chloroquin. Diese Medikation erwies sich zunächst auch als wirksam, obwohl die Compliance aufgrund des bitteren Geschmacks und der nötigen wöchentlichen Anwendung stets eher niedrig war [Cot et al. 1995; Rukaria-Kaumbutho et al. 1996]. Nach einiger Zeit jedoch traten die ersten Resistenzen auf und viele Länder begannen nach WHO Empfehlung SP-IPTp einzusetzen. Aufgrund der nur zweimaligen Dosis während der gesamten Schwangerschaft und seines günstigen Preises wird SP allgemein besser akzeptiert als vorher Chloroquin. Jedoch ist mit einem Anstieg der Resistenzen auch gegen SP zu rechnen, unter anderem auch durch den vermehrten Einsatz von SP im Rahmen des „Intermittent preventive treatment in infants“ (IPTi).

Pharmakokinetische Modelle lassen annehmen, dass die suppressive Wirkung von SP bei sensitiven Parasiten etwa zwei bis drei Monate anhält. Mit steigender Resistenzentwicklung wird dieses wirksame Intervall möglicherweise verkürzt, so dass bei einer nur zweimaligen Einnahme in der Schwangerschaft die Zeit ohne Wirksamkeit immer höher würde [White 2005]. Resistenz gegen Sulfadoxin-Pyrimethamin entsteht durch Mutationen in Genen der Dihydrofolatreduktase (*dhfr*) und Dihydropteroatsynthetase (*dhps*). Parasiten, welche bereits vier Mutationen des *dhfr* Gens aufweisen, darunter die 164L Mutation, haben sich als vollständig resistent erwiesen. Solche Parasiten sind bereits in Malawi, Uganda und Kenia gefunden worden [McCollum et al. 2006; Hastings et al. 2002; Staedke et al. 2004]. Dennoch scheinen Parasiten bei schwangeren Frauen trotz der Existenz von Resistenzen sensitiver auf SP zu reagieren als bei Kindern. Daher gilt auch heute noch die WHO Empfehlung zur Anwendung der Malariaprophylaxe mit SP-IPTp bei Schwangeren trotz bis zu 50% Therapieversagen von SP bei kleinen Kindern [WHO 2005; Kalanda et al. 2006]. Bei über 50% parasitological failure sollte jedoch der Schwerpunkt auf alternativen Präventionsmöglichkeiten von Malaria in der Schwangerschaft liegen [WHO 2005b]. Einige Länder suchen daher bereits jetzt nach neuen Medikamenten als Ersatz für SP-IPTp [ter Kuile et al. 2007; Aubouy et al. 2006].

Es erscheint somit bereits jetzt absehbar, dass auch Gabun mittelfristig inakzeptable SP-Resistenzen erreichen wird und daher die Suche nach einem alternativen Medikament für den Einsatz als IPTp zukünftig ein wichtiges Thema sein wird .

4.11 Schlussfolgerung und Ausblick

Viele Studien haben sich in den letzten Jahren mit der Wirksamkeit der Medikamentenkombination Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) auseinandergesetzt, die seit einigen Jahren verstärkt in Asien und vor allem auf dem afrikanischen Kontinent im Rahmen des IPTp zur Malariaprophylaxe in der Schwangerschaft

angewandt wird. SP-IPTp erweist sich an den gabunischen Studienorten aktuell als wirksame Intervention zum Schutz von Müttern und Neugeborenen gegen Malaria, wovon Primi- und Secundigravidae stärker profitieren als Multigravidae. Die zweimalige Einnahme von SP übertraf mit einem deutlicheren Anstieg der mütterlichen Hämoglobinwerte, des mittleren Geburtsgewichts sowie der Schwangerschaftsdauer die einmalige Dosis. Der protektive Einfluss auf diese klinisch relevanten Endpunkte war dabei jedoch insgesamt geringer als es der Rückgang der Malariaprävalenz an den gabunischen Studienorten erwarten ließ. Trotz häufiger Schwangerschaftskontrolluntersuchungen, während derer SP verabreicht werden sollte, erhielt lediglich die Hälfte aller Studienteilnehmerinnen die von der WHO empfohlenen zwei Dosen SP zum korrekten Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft. Eine verbesserte Infrastruktur, die vermehrte Bereitstellung der Malariaphylaxe in peripheren Gesundheitszentren wie auch verstärkte Information der Bevölkerung beispielsweise im Rahmen von Peer Mobilisern könnte auch in Gabun hilfreich sein, einen größeren Teil der weiblichen Bevölkerung zu erreichen. Um eine möglicherweise deutlichere klinische Verbesserung der Gesundheit von Mutter und Kind durch SP-Gabe zu erreichen und auch HIV positive Schwangere effektiver zu schützen, sollte eine generelle dreimalige Einnahme von SP während der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden. Imprägnierte Moskitonetze bleiben auch zukünftig ein wichtiger Bestandteil der Prävention von Malaria in der Schwangerschaft. Ihr Erwerb verbunden mit niedrigen Anschaffungskosten sowie Möglichkeiten zur Reimprägnierung sollten weitläufig der Bevölkerung zugänglich gemacht werden.

Die vorliegenden Daten korrespondieren mit vorangegangenen Studienergebnissen auf dem afrikanischen Kontinent und bestätigen somit die Wirksamkeit nationale Einführung von SP-IPTp als Ersatz für die Chloroquinprophylaxe in Gabun. Dennoch bedarf es einer regelmäßigen Evaluierung der Resistenzlage, um auch in den nächsten Jahren einen verlässlichen Erfolg des Einsatzes von SP zu garantieren. Auch in Gabun besteht langfristig Forschungsbedarf nach

neuen, zukunftsweisenden Medikamenten als Alternative zu SP in der Prävention von Malaria in der Schwangerschaft.

5 Zusammenfassung

Zur Prävention von Malariainfektionen bei schwangeren Frauen und ihren Auswirkungen auf Neugeborene wurde in früheren Jahren im zentralafrikanischen Gabun eine Dauerprophylaxe mit Chloroquin während der Schwangerschaft eingesetzt. Aufgrund steigender Resistenzraten entschloss sich das Land im Jahre 2005, entsprechend aktueller WHO Empfehlungen, zur Einführung des Intermittent Preventive Treatment in pregnancy (IPTp) mit der Substanzkombination Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP). Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie untersucht anhand klinisch relevanter Endpunkte – Malariaprävalenz, mütterlicher Hämoglobinwerte, Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht - die Wirksamkeit dieser Intervention an zwei Studienorten, Lambaréné und Libreville. Im Verlauf zweier Studienperioden, deren eine sich noch auf die Zeit der Chloroquinprophylaxe bezieht, wurden insgesamt 1403 schwangere Frauen kurz vor der Entbindung erfasst.

Nach Einführung des nationalen IPTp Programms in Gabun zeigte sich eine zehnfache Reduktion der Malariaprävalenz bei Frauen am Geburtstermin. Die klinischen Endpunkte verbesserten sich dabei insbesondere nach mindestens zweimaliger Einnahme von SP. Weiterhin profitieren Primi- und Secundigravidae wohl mehr als Multigravidae von der Intervention, wobei Letztere jedoch durch SP-Einnahme in der Schwangerschaft besser vor Anämie geschützt scheinen. Die Ausweitung des IPTp Programms auf möglichst viele Schwangere sollte weiterhin angestrebt werden; eine Beschränkung dieser Prophylaxe auf bestimmte Risikogruppen erscheint derzeit nicht sinnvoll.

Um auch in Zukunft die Effizienz dieses Programms zu sichern, bedarf es auch weiterhin einer regelmäßigen Prüfung der Resistenzlage sowie der Entwicklung neuer, wirksamer Präparate. Derzeit aber erweist sich SP-IPTp an den gabunischen Studienorten als erfolgreiche Intervention zum Schutz von Müttern und Neugeborenen gegen Malaria.

6 Literaturverzeichnis

Aliev S., Saparova N. 2001. Current malaria situation and its control in Tadjikistan. *Med Parazitol (Mosk)*. (1):35-7.

Allen S., Lindan C., Serufulira A., Van de Peffe P., Rundle A.C., Nsengumuremvi F., Carael M., Schwable J., Hulley S. 1991. Human immunodeficiency virus infection in urban Rwanda. *JAMA*. 266:1657-1663.

Ariey F., Fandeur T., Durand R., Randrianarivelojosia M., Jambou R., Legrand E., Ekala M.T., Bouchier C., Cojean S., Duchemin J.B., Robert V., Le Bras J., Mercereau-Puijalon O. 2006. Invasion of Africa by a single pfcr1 allele of South East Asian type. *Malar J*. 5:34.

Atlas of Medical Parasitology. www.cdfound.to.it_atlas.htm
Letzter Zugriff: 03.02.2009.

Ayisi J.G., van Eijk A.M., ter Kuile F.O., Kolczak M.S., Otieno J.A., Misore A.O., Kager P.A., Steketee R.W., Nahlen B.L. 2003. The effect of dual infection with HIV and malaria on pregnancy outcome in western Kenya. *AIDS*. 17(4):585-94.

Aubouy A., Fievet N., Bertin G., Sagbo J.C., Kossou H., Kinde-Gazard D., Kiniffo R., Massougbojji A., Deloron P. 2006. Dramatic decreased therapeutic efficacy of chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine, but not mefloquine, in southern Benin. *Trop Med Int Health*. 12:886-894.

Aubouy A., Bakary M., Keundjian A., Mbomat B., Makita J.R., Migot-Nabias F., Cot M., Le Bras J., Deloron P. 2003. Combination of drug level measurement and parasite genotyping data for improved assessment of amodiaquine and sulfadoxine-pyrimethamine efficacies in treating *Plasmodium falciparum* malaria in Gabonese children. *Antimicrob Agents Chemother*. 47:231-237.

Auswärtiges Amt Deutschland: www.auswaertiges-amt.de
Letzter Zugriff 28.01.2009.

Baskin C.G., Law S., Wenger N. 1980. Sulfadiazine rheumatic fever prophylaxis during pregnancy: does it increase the risk for kernicterus in the newborn? *Cardiology*. 65:222-225.

Bellinger L., Lilley C., Langley-Evans S.C. 2003. Prenatal exposure to a low protein diet programmes a preference for high fat foods in the rat. *Pediatr Res*. 53:603.

Bhargava S.K., Sachdev H.S., Fall C.H., Osmond C., Lakshmy R., Barker D.J., Biswas S.K., Ramji S., Prabhakaran D., Reddy K.S. 2004. Relation of serial

changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med.* 350:865–875.

Bhalla A., Suri V., Singh V. 2006. Malarial hepatopathy. *J Postgrad Med.* 52(4):315-20.

Bhutta Z.A., Ahmed T., Black R.E., Cousens S., Dewey K., Giugliani E., Haider B.A., Kirkwood B., Morris S.S., Sachdev H.P., Shekar M., Maternal and Child Undernutrition Study Group. 2008. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet.* 371(9610):417-40.

Boele van Hensbroek M., Morris-Jones S., Meisner S., Jaffar S., Bayo L., Dackour R., Phillips C., Greenwood B.M. 1995. Iron, but not folic acid, combined with effective antimalarial therapy promotes haematological recovery in African children after acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 89:672-676.

Brahmbhatt H., Sullivan D., Kiqozi G., Askin F., Wabwire-Munqen F., Serwadda D., Sewankambo N., Wawer M., Gray R. 2008. Association of HIV and malaria with mother-to-child transmission, birth outcomes, and child mortality. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 47(4):472-476.

Brentlinger P.E., Dgedge M., Chadreque Correia M.A., Rojas A.J., Saúte F., Gimbel-Sherr K., Stubbs B.A., Mercer M.A., Gloyd S. 2007. Intermittent preventive treatment of malaria during pregnancy in central Mozambique. *Bull World Health Org.* 85(11):873-9.

Briand V., Cottrell G., Massougbodji A., Cot M. 2007. Intermittent preventive treatment for the prevention of malaria during pregnancy in high transmission areas. *Mal J.* 6:160.

Burgis E. 2005. *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie.* 3. Auflage, Urban & Fischer, München. ISBN: 3-437-42612-5.

Caramello Pietro. Atlas of medical parasitology. www.cdfound.to.it
Letzter Zugriff: 20.02.2008.

Carter J.Y., Loolpapit M.P., Lema O.E., Tome J.L., Naqelkerke N.J., Watkins W.M. 2005. Reduction of the efficacy of antifolate antimalarial therapy by folic acid supplementation. *Am J Trop Med Hyg.* 73(1):166-70.

Challis K., Osman N.B., Cotiro M., Nordahl G., Dgedge M., Bergström S. 2004. Impact of double dose of sulfadoxine-pyrimethamine to reduce prevalence of pregnancy malaria in southern Mozambique. *Trop Med Int Health.* 9(10):1066-1073.

Cot M., Le Hesran J.Y., Mialhes P., Esveld M., Etya'ale D., Breart G. 1995. Increase of birth weight following chloroquine chemoprophylaxis during the first

pregnancy: results of a randomized trial in Cameroon. *Am J Trop med Hyg.* 53:581-85.

Cox-Singh J., Davis T.M.E., Lee K.S., Shamsul S.S.G., Matusop A., Ratnam S., Rahman H.A., Conway D.J., Singh B. 2008. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Inf Dis.* 46:165-71.

Daenzer M., Ortmann S., Klaus S., Metges C.C. 2002. Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *J Nutr.* 132:142–144.

Dal-Bianco M.P., Köster K.B., Kombila U.D., Kun J.F., Grobusch M.P., Ngoma G.M., Matsiegui P.B., Supan C., Ospina Salazar C.L., Missinou M.A., Issifou S., Lell B., Kremsner P. 2007. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium falciparum* infection in Gabonese adults. *Am J Trop Med Hyg* 77(5):939-942.

Deloron P., Mayombo J., Le Cardinal A., Mezui-Me-Ndong J., Bruzi-Baert C., Lekoulou F., Elissa N. 2000. Sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of *plasmodium falciparum* malaria in Gabonese children. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 94:188-190.

Duffy P.E. 2007. *Plasmodium* in the placenta: parasites, parity, protection, prevention and possibly preeclampsia. *Parasitology* 134(Pt 13):1877-1881.

Eriksson, J.G. 2005. Early growth and adult health outcomes – lessons learned from the Helsinki Birth Cohort Study. *Matern Child Nutr.* 1:149–154.

Eddleston M., Davidson R., Wilkinson R, Pierini S. 2005 *Oxford Handbook of Tropical Medicine.* Oxford University Press, Oxford.

Falade C.O., Yusuf B.O., Fadero F.F., Mokoulu O.A., Hamer D.H., Salako L.A. 2007. Intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine is effective in preventing maternal and placental malaria in Ibadan, south-western Nigeria. *Malar J.* 6:88.

Fegan G.W., Noor A.M., Akhwale W.S., Cousens S., Snow R.W. 2007. Effect of expanded insecticide-treated bednet coverage on child survival in rural Kenya: a longitudinal study. *Lancet* 370(9592):1035-9.

Feikin D.R., Nguyen L.M., Adazu K., Ombok M., Slutsker L., Lindblade K.A. 2009. The impact of distance of residence from a peripheral health facility on pediatric health utilisation in rural western Kenya. *Trop Med Int Health.* 14(1):54-61

Filler S.J., Kazembe P., Thigpen M., Macheso A., Parise M.E., Newman R.D., Steketee R.W., Hamel M. 2006. Randomized trial of 2-dose versus monthly

sulfadoxine-pyrimethamine intermittent preventive treatment for malaria in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Malawi. *J Infect Dis.* 194(3):286-93.

Fischers Weltalmanach. Fischer Taschenbuchverlag Frankfurt am Main, 2005:172.

Fried M., Nosten F., Brockman A., Brabin B.J., Duffy P.E. 1998. Maternal antibodies block malaria. *Nature.* 395:851-2.

Gabunische Botschaft Deutschland: www.botschaft-gabun.de
Letzter Zugriff: 20.05.2008.

Gamble C., Ekwaru J.P., Ter Kuile F.O. 2006. Insecticide-treated nets for preventing malaria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* (2):CD003755.

Gies S., Coulibaly S.O., Ouattara F.T., D'Alessandro F.U. 2009. Individual efficacy of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine in primi- and secundigravidae in rural Burkina-Faso: impact on parasitemia, anaemia and birth weight. *Trop Med Int Health.* 14(2):174-82.

Gill C.J., Macleod W.B., Mwanakasale V., Chalwe V., Mwananyanda L., Champo D., Mukwamataba D., Chilenqi R., Thea D.M., Hamer D.H. 2007. Inferiority of single-dose sulfadoxine-pyrimethamine intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy among HIV-positive Zambian women. *J Infect Dis.* 196(11):1577-84.

Gimnig J.E., MacArthur J.R., M'bang'ombe M., Kramer M.H., Chizani N., Stern R.S., Mkandala C., Newman R.D., Steketee R.W., Campbell C.H. 2006. Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi. *Am J Trop Med Hyg.* 74:738-743.

Gimnig J.E., Vulule J.M., Lo T.Q., Kamau L., Kolczak M.S., Phillips-Howarth P.A., Mathenge E.M., ter Kuile F.O., Nahlen B.L., Hightower A.W., Hawley W.A. 2003. Impact of permethrin-treated bed nets on entomologic indices in an area of intense year-round malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 68(4 suppl):16-22.

Gluckman P.D., Hanson M.A. 2004. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 15:183-187.

Greenwood B.M., Greenwood A.M., Snow R.W., Byass P., Bennett S., Hatib-N'Jie A.B., 1989. The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 83:589-594.

Guillemin J. 2001. Miasma, malaria and method. *Mol Interv.* 1(5):246-9.

Hamer D.H., Mwanakasale V., Macleod W.B., Chalwe V., Mukwamataba D., Champo D., Mwananyanda L., Chilengi R., Mubikayi L., Mulele C.K., Mulenga M., Thea D.M., Gill C.J. 2007. Two-dose versus monthly intermittent preventive treatment of malaria with sulfadoxine-pyrimethamine in HIV-seropositive pregnant Zambian women. *J Infect Dis.* 196(11):1585-94.

Hammerich A., Campbell O.M.R., Chandramohan D. 2002. Ustable malaria transmission and maternal mortality- experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health* 7:573-576.

Hastings M.D., Bates S.J., Blackstone E.A., Monks S.M., Mutbingwa T.K., Sibley C.H. 2002. Highly pyrimethamine-resistant alleles of dihydrofolate reductase in isolates of *Plasmodium falciparum* from Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 96:674-76.

Hemmer C.J., Frimmel S., Kinzelbach R., Gürtler L., Reisinger E.C. 2007. [Global warming: trailblazer for tropical infections in Germany?] *Dtsch Med Wochenschr.* 132(48):2583-9.

Herrero M.D., Rivas P., Rallón N.I., Ramírez-Olivencia G., Puente S. 2007. HIV and malaria. *AIDS Rev.* 9(2):88-98.

Hill J., Kazembe P. 2006. Reaching the Abuja target for intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy in African women: a review of progress and operational challenges. *Trop Med Int Health.* 11(4):409-18.

Hof H., Dörries R. 2005. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 501-508. ISBN: 3-13-125313-4.

Hommerich L., von Oertzen C., Bedu-Addo G., Holmberg V., Acquah P.A., Eggelte T.A., Bienzle U., Mockenhaupt F.P. 2007. Decline of placental malaria in southern Ghana after the implementation of intermittent preventive treatment in pregnancy. *Malar J.* 6:144.

Ibanesebhor S.E., Okolo A.A. 1992. Placental malaria and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 37:242-252.

Inion I., Mwanyumba F., Gaillard P., Chohan V., Verhofstede C., Claeys P., Mandaliya K., Van Marck E., Temmerman M. 2003. Placental malaria and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 188(11):1675-8.

Intute, Science, Engineering and Technology. www.intute.ac.uk/sciences/worldguide/html/887_map.html
Letzter Zugriff : 03.02.2009.

Kabyemela E.R., Fried M., Kurtis J.D., Mutabingwa T.K., Duffy P.E. 2008. Decreased susceptibility to plasmodium falciparum infection in pregnant women with iron deficiency. *J Infect Dis.* 198(2):163-6.

Kalanda G.C., Hill J., Verhoeff F.H., Brabin B.J. 2006. Comparative efficacy of chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in pregnant women and children: a meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 9:624-29.

Kanya M.R., Bakayita N.N., Talisuna A.O., Were W.M., Staedke S.G. 2002. Increasing antimalarial drug resistance in Uganda and revision of the national drug policy. *Trop Med Int Health.* 7(12):1031-41.

Kariuki S.K., ter Kuile F.O., Wannemuehler K., Terlouw D.J., Kolczak M.S., Hawley W.A., Phillips-Howarth P.A., Orago A.S., Nahlen B.L., Lal A.A., Shi J.P. 2003. Effects of permethrin-treated bed nets on immunity to malaria in western Kenya I. Antibody responses in pregnant women and cord blood in an area of intense malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 68(4 suppl):61-7.

Karow T., Lang-Roth R. 2007. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Karow, Pulheim.

Katz F.F. 1997. On the centenary of Sir Ronald Ross's discovery of the role of the mosquito in the life cycle of the malaria parasite. *J Med Biogr.* 5(4):200-4.

Kayentao K., Kodio M., Newman R.D., Maiga H., Doumtabe D., Ongoiba A., Coulibaly D., Keita A.S., Maiga B., Mungai M., Parise M., Doumbo O. 2005. Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Infect Dis.* 191:109-116.

Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J., Zinkernagel R.M. 2001. Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. S. 544-562. ISBN: 3-13-444810-6.

Kiwuwa M.S., Mufubenga P. 2008 Use of antenatal care, maternity services, intermittent presumptive treatment and insecticide treated bed nets by pregnant women in Luwero district, Uganda. *Malar J.* 7:44.

Knobloch J. 2003. Malaria – Grundlagen und klinische Praxis. Uni Med Science, Bremen. ISBN-10: 3895996238.

Kremsner P.G., Zotter G.M., Feldmeier H., Graninger W., Rocha R.M., Wiedermann G. 1988. A comparative trial for three regimens for treating uncomplicated falciparum malaria in Acre, Brazil. *J Infect Dis.* 158(6):1368-71.

Langhi D.M.Jr., Bordin J.O. 2006. Duffy blood group and malaria. *Hematology* 11(5):389-98.

Launiala A., Honkasalo M.L. 2007. Ethnographic study factors influencing compliance to intermittent preventive treatment of malaria during pregnancy among Yao women in rural Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 101(10):980-9.

Luxemburger C., McGready R., Kham A., Morison L., Cho T., Chongsuphajaisiddhi T., White N.J., Nosten F. 2001. Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission. *Am J Epidemiol.* 154(5):459-465.

Maheshwari A., Singh A.K., Sinha D.K., Tripathi K., Prakash J. 2004. Spectrum of renal disease in malaria. *J Indian Med Assoc.* 102(3):143, 146, 148 passim.

Mathews H.M., Armstrong J.C. 1981. Duffy blood types and vivax malaria in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg.* 30(2):299-303.

Matteelli A., Caligaris S., Castelli F., Carosi G. 1997. The placenta and malaria. *Ann Trop med Parasitol.* 91(7): 803-10.

Mbaye A., Richardson K., Balajo B., Dunyo S., Shulman C., Milligan P., Greenwood B., Walraven G. 2006a. Lack of inhibition of the anti-malarial action of sulfadoxine-pyrimethamine by folic acid supplementation when used for intermittent preventive treatment in Gambian primigravidae. *Am J Trop Med Hyg.* 74(6):960-4.

Mbaye A., Richardson K., Balajo B., Dunyo S., Shulman C., Milligan P., Greenwood B., Walraven G. 2006b. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine in Gambian multigravidae. *Trop Med Int Health.* 11(7):992-1002.

Mbonye A.K., Bygbjerg I.C., Magnussen P. 2008. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: a new delivery system and its effect on maternal health and pregnancy outcomes in Uganda. *Bull World Health Organ.* 86(2):93-100.

Mbonye A.K., Bygbjerg I.C., Magnussen P. 2007. A community-based delivery system of intermittent preventive treatment of malaria and its effect on use of essential maternity care at health units in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 101(11):1088-95.

McCollum A.M., Poe A.C., Hamel M., Huber C., Zhou Z., Shi Y.P., Ouma P., Vulule J., Bloland P., Slutsker L., Barnwell J.W., Udhayakumar V., Escalante A.A. 2006. Antifolate resistance in *Plasmodium falciparum*: multiple origins and identification of novel dhfr alleles. *J Infect Dis.* 194:189-97.

McCormick M.C. 1985. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med.* 312(2):82-90.

McGregor I.A. 1984. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 33(4):517-25.

Menendez C., Ordi J., Ismail M.R., Ventura P.J., Aponte J.J., Kahigwa E., Font F., Alonso P.L. 2000. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Inf Dis.* 181:1740-5.

Menendez C. 1995. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today.* 11(5):178-83.

Miller K.D., Lobel H.O., Satriale R.F., Kuritsky J.N., Stern R., Campbell C.C. 1986. Severe cutaneous reactions among American travellers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar®) for malaria prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg.* 35(3):451-458.

Ministère de Santé, Libreville, Gabon. 2005. *Traitement intermittent Préventif contre le paludisme chez la femme enceinte.* Programme nationale pour la lutte contre le paludisme.

Miotti P.G., Delabatta G., Ndovi E., liomba G., Saah A.J., Chipangwi J. 1990. HIV-1 and pregnant women: associated factors, prevalence, estimate of incidence and role of fetal wastage in central Africa. *AIDS.* 4:733-736.

Mumbyazi G.M., Gonzalez-Block M.A. 2005. Research influence on antimalarial drug policy change in Tanzania: case study of replacing chloroquine with sulfadoxine-pyrimethamine as the first line drug. *Malar J.* 4:51.

Najera J.A., Hempel J. 1996. The burden of malaria. Roll Back Malaria Initiative CTD/MAL/96.10. Letzter Zugriff 22.06.2008.

Newman R.D., Paris M.E., Slutsjer L., Nahlen B., Steketee R.W. 2003. Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health.* 8(6):488-506.

Newton C.R., Taylor T.E., Whitten R.O. 1998. Pathophysiology of fatal falciparum malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg.* 58(5):673-83.

Nsimba B., Guiyedi V., Mabika-Mafoumbi M., Mourou-Mbina J.R., Nqounqou E., Bouou-Akotet M., Loembet R., Durand R., Le Bras J., Kombila M. 2008. Sulfadoxine/pyrimethamine versus amodiaquine for treating uncomplicated childhood malaria in Gabon: a randomized trial to guide national policy. *Malar J.* 7:31.

O'Donnell A., Weatherall D.J., Taylor A.M., Reeder J.C., Allen S.J. 2006. Muscle cell injury, haemolysis and dark urine in children with falciparum malaria in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 100(9):817-25.

Okome-Nkoumou M., Okome-Miame F., Kendjo E., Obiang G.P., Kouna P., Essola-Biba O., Boguikouma B.J., Mboussou M., Clevenbergh P. 2005. Delay between first HIV-related symptoms and diagnosis of HIV infection in patients attending the internal medicine department of the Fondation Jeanne Ebori (FJE), Libreville, Gabon. *HIV Clin Trials*. 6(1):38-42.

Ouma P.O., Van Eijk A.M., Hamel M.J., Sikuku E., Odhiambo F., Munguti K., Ayisi J.G., Kager P.A., Slutsker L. 2007. The effect of health care worker training on the use of intermittent preventive treatment for malaria in pregnancy in rural western Kenya. *Trop Med Int Health*. 12(8):953-61.

Ouma P., Parise M.E., Hamel M.J., ter Kuile F.O., Otieno K., Ayisi J.G., Kager P.A., Steketee R.W., Slutsker L., van Eijk A.M. 2006. A randomized controlled trial of folate supplementation when treating malaria in pregnancy with sulfadoxine-pyrimethamine. *PLoS Clin Trials*. 1(6):e28.

Parise M.E., Ayisi J.G., Nahlen B.L., Schultz L.J., Roberts J.M., Misore A., Muga R., Oloo A.J., Steketee R.W. 1998. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 59(5):813-822.

Peters P.J., Thigpen M.C., Parise M.E., Newman R.D. 2007. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug Saf*. 30(6):481-501.

Plagemann A., Harder T., Rake A., Melchior K., Rohde W., Dorner G. 1999. Increased number of galanin-neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus of neonatally overfed weanling rats. *Brain Res*. 818:160–163.

Planche T., Krishna S., Kombila M., Engel K., Faucher J.F., Ngou-Milama E., Kreamsner P.G. 2001. Comparison of methods for the laboratory assessment of children with malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 65(5):599-602.

Ramharter M., Grobusch M.P., Kiessling G., Adegnika A.A., Möller U., Agnandji S.T., Kramer M., Schwarz N., Kun J.F., Oyakhirome S., Issifou S., Borrmann S., Lell B., Mordmüller B., Kreamsner P.G. 2005. Clinical and parasitological characteristics of puerperal malaria. *J Infect Dis*. 191:1005-9.

Ramharter M., Wernsdorfer W.H., Kreamsner P.G. 2004. In vitro activity of quinolines against *Plasmodium falciparum* in Gabon. *Acta Trop*. 90:55-60.

Rebholz C.E., Michel A.J., Maselli A.J., Saipphudin K., Wyss K. 2006. Frequency of malaria and glucose-6-phosphate deficiency in Tadjikistan. *Malar J*. 5:51.

Rieckmann K.H. 2006. The chequered history of malaria control: are new and better tools the ultimate answer? *Ann Trop Med Parasitol.* 100(8):647-62.

Rogerson S.J., Chaluluka E., Kanjala M., Mkundika P., Mhango C., Molyneux M.E. 2000. Intermittent sulfadoxine-pyrimethamine in pregnancy: effectiveness against malaria morbidity in Blantyre, Malawi, in 1997-1999. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 94:549-553.

RollBackMalaria Partnership 2004. RBM Brochure, Geneva. www.rollbackmalaria.org
Letzter Zugriff 04.03.2008.

Rukaria-Kaumbutho R.M., Ojwang S.B., Oyieke J.B. 1996. Resistance to chloroquine therapy in pregnant women with malaria parasitemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 53:235-41.

Sadasivaiah S., Tozan Y., Breman J.G. 2007. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) for indoor residual spraying in Africa: how can it be used for malaria control? *Am J Trop Med Hyg.* 77(6 suppl):249-63.

Sartelet H., Milko-Sartelet I., Garraud O., Picot S. 1997. *Plasmodium falciparum* persists in the placenta after three days' treatment with quinine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 91(4):431.

Satpathy S.K., Mohanty N., Nanda P., Samal G. 2004. Severe falciparum malaria. *Indian J Pediatr.* 71(2):133-5.

Schlembach D. 2007. [Fetal growth in multiple pregnancy]. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch.* 47(2):57-63.

Schultz L.J., Steketee R.W., Macheso A., Kazembe P., Chitsulo L., Wirima J.J. 1994. The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental *Plasmodium falciparum* infection among pregnant women in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 51(5):515-522.

Shulman C.E., Marshall T., Dorman E.K., Bulmer J.N., Cutts F., Peshu N., Marsh K. 2001. Malaria in pregnancy: adverse effects on hemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health.* 6(10):770-8.

Shulman C.E., Dorman E.K., Cutts F., Kawuondo K., Bulmer J.N., Peshu N., Marsh K. 1999. Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to treat severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 353:632-36.

Sirima S.B., Cotte A.H., Konaté A., Moran A.C., Asamoah K., Bougouma E.C., Diarra A., Ouédraogo A., Parise M.E., Newman R.D. 2006. Malaria prevention during pregnancy: assessing the disease burden one year after implementing a program of intermittent preventive treatment in Koupéla district, Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg.* 75(2):205-211.

Smith D.L., McKenzie F.E. 2004. Statics and dynamics of malaria infection in anopheles mosquitoes. *Malar J.* 4:3-13.

Staedtke S.G., Sendagire H., Lamola S., Kanya M.R., Dorsey G., Rosenthal P.J. 2004. Relationship between age, molecular markers, and response to sulfadoxine-pyrimethamine treatment in Kampala, Uganda. *Trop Med Int Health.* 9:624-29.

Stein A.D., Thompson A.M., Waters A. 2005. Childhood growth and chronic disease: evidence from countries undergoing the nutrition transition. *Matern Child Nutr.* 1: 177–184.

Steketee R.W., Nahlen B.L., Parise M.E., Menendez C. 2001. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 64(1-2 Suppl):28-35.

Steketee R.W., Wirima J.J., Bloland P.B., Chilima B., Mermin J.H., Chitsula L., Breman J.G. 1996. Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg* 55(suppl 1):42-49.

Stiftung des Albert-Schweitzer Krankenhauses Lambaréné: www.schweitzer.lambarene.net
Letzter Zugriff 25.03.2008.

Sylla E.H., Kun J.F., Kremsner P.G. 2000. Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria endemic areas in Gabon. *Trans R Trop Med Hyg.* 94(6):652-6.

Tamaru T., Picciano M.F. 2006. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr.* 83:993-1016.

Ter Kuile F.O., van Eijk A.M., Filler S.J. 2007. Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy : a systematic review. *JAMA.* 297(23):2603-16.

Ter Kuile F., Parise M., Verhoeff F., Hudhayakumar V., Newman R., van Eijk A., Rogerson S., Steketee R. 2004. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 71:41-54.

Tseng L.F., Chang W.C., Ferreira M.C., Wu C.H., Rampão H.S., Lien J.C. 2008. Rapid control of malaria by means of indoor residual spraying of alpha-cypermethrin in The Democratic Republic of São Tomé and Príncipe. *Am J Trop Med Hyg.* 78(2):248-50.

Van Eijk A.M., Ayisi J.G., ter Kuile F.O., Otieno J.A., Misore A., Odondi J.O., Rosen D., Kager P.H., Steketee R.W., Nahlen B.L. 2004a. Effectiveness of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in western Kenya: a hospital-based study. *Trop Med Int Health.* 9:351-360.

Van Eijk A.M., Ayisi J.G., ter Kuile F.O., Slutsker L., Otieno J.A., Misore A.O., Odondi J.O., Rosen D.H., Kager P.H., Steketee R.W., Nahlen B.L. 2004b. Implementation of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for control of malaria in pregnancy in Kisumu, western Kenya. *Trop Med Int Health.* 9(5):630-7.

Van Qeertruyden J.P., D'Alessandro U. 2007. Malaria and HIV: a silent alliance. *Trends Parasitol.* 23(10):465-7.

Verhoeff F.H., Brabin B.J., Hart C.A., Chimsuku L., Kazembe P., Broadhead R.L. 1999. Increased prevalence of malaria in HIV-infected pregnant women and its implications for malaria control. *Trop Med Int Health.* 4:5-12.

Verhoeff F.H., Brabin B.J., Chimsuku L., Kazembe P., Russell W.B., Broadhead R.L. 1998. An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxine-pyrimethamine treatment in pregnancy on parasite clearance and risk of low birthweight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 92(2):141-150.

Walter P.R., Garin Y., Blot P. 1982. Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study. *Am J Pathol.* 109(3):330-42.

Watkins W.M., Sixsmith D.G., Chulay J.D., Spencer H.C. 1985. Antagonism of sulfadoxine and pyrimethamine antimalarial activity in vitro by p-aminobenzoic acid, p-aminobenzoylglutamic acid and folic acid. *Mol Biochem Parasitol.* 14:55-61.

White N.J. 2008. *Plasmodium knowlesi*: The fifth human malaria parasite. *Clin Inf Dis.* 46:172-73.

White N.J. 2005. Intermittent presumptive treatment for malaria. *PLoS Med.* 2:e3.

White N.J. 2002. Malaria. *Manson's Tropical Diseases*, ed. by Cook G.C., Zumla I.A. 21st Edition, Saunders. 1205-95.

Wildling E., Winkler S., Kremsner P.G., Brandts C., Jenne L., Wernsdorfer W.H., 1995. Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogoov, Gabon. *Trop Med Parasitol.* 46(2):77-82.

Williams T.N. 2006. Human red blood cell polymorphisms and malaria. *Curr Opin Microbiol.* 9(4):388-94.

Wolfe E.B., Parise M.E., Haddix A.C., Nahlen B.L., Ayisi J.G., Misore A., Steketee R.W. 2001. Cost-effectiveness of sulfadoxine-pyrimethamine for the prevention of malaria-associated low birth weight. *Am J Trop Med Hyg.* 64(3-4):178-86.

WHO Regional Office for Europe. Updated in 2009
<http://www.euro.who.int/malaria/ctryinfo/ctryinfotop>
Letzter Zugriff: 26.01.2009.

WHO 2007. Insecticide-treated mosquito nets: a WHO Position Statement.
www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr43/en/
Letzter Zugriff: 22.03.2008.

WHO 2006a Epidemiological fact sheets on HIV/AIDS and sexually transmitted infections, Gabon, 2006
www.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2006/EFS_PDFs/EFS2006_GA.pdf
Letzter Zugriff: 12.12.2007.

WHO 2006 b. Regional Offices for Africa and Eastern Mediterranean 2006. The Africa Malaria Report 2006.
www.afro.who.int/malaria/publications/annual_reports
Letzter Zugriff: 04.03.2008.

WHO 2005a. Optimizing foetal growth and development. Report of a bi-regional meeting. www.searo.who.int
Letzter Zugriff: 25.05.2008.

WHO 2005b. Recommendations on the use of Sulfadoxine-Pyrimethamine (SP) for Intermittent Preventive Treatment during pregnancy (IPT) in areas of moderate to high resistance to SP in the African Region.
www.afro.who.int/malaria/publications/malaria_in_pregnancy_sulfadoxine.pdf
Letzter Zugriff: 29.03.2008.

WHO 2005c. Malaria control today. Current WHO recommendations. Working document. Geneva. http://www.who.int/malaria/docs/MCT_workingpaper.pdf
Letzter Zugriff: 25.05.2008.

WHO 2004. A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region. Geneva. World Health Organization:

http://www.who.int/malaria/rbm/Attachment/20041004/malaria_pregnancy_str_framework.pdf

Letzter Zugriff: 16.01.2009.

WHO 2003. African malaria report.

<http://www.who.int/malaria/amd2003/amr2003/ch1.htm>

Letzter Zugriff 30.05.2008.

WHO 2000. Expert Committee on Malaria, 20th Report. WHO Technical Report Series, no. 892, Geneva, ISBN 92-4-120892-9.

Yeom J.S., Kim T.S., Oh S., Sim J.B., Barn J.S., Kim H.J., Kim Y.A., Ahn S.Y., Shin M.Y., Yoo J.A., Park J.W. 2007. Plasmodium vivax malaria in the Republic of Korea during 2004-2005: changing pattern of infection. Am J Trop Med Hyg. 76(5):865-8.

7 Publikationshinweis

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Ramharter M., Schuster K., Bouyou-Akotet M.K., Adegnika A.A., Schmits K., Mombo-Ngoma G., Agnandji S.T., Nemeth J., Afène S.N., Issifou S., Onnas I.N., Kombila M., Kremsner P.G. 2007. Malaria in pregnancy before and after the implementation of a national IPTp program in Gabon. *Am J Trop Med Hyg.* 77(3):418-22.

8 Danksagung

Sehr herzlich möchte ich Herrn Prof. Dr. Peter G. Kremsner danken für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine freundliche Unterstützung sowie den überaus interessanten und lehrreichen Aufenthalt im Forschungslabor Lambaréné.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Michael Ramharter, der mit wissenschaftlicher Erfahrung, stetem Interesse und Anregungen über lange Zeit und viele Ländergrenzen hinweg dem Werdegang dieser Arbeit gefolgt ist. Danke dir für deine immense Geduld!

Ein großes Dankeschön an alle Kolleginnen und Kollegen im Hôpital Albert Schweizer, die zwischen Goutes épais, Oguooé und Poulet avec „Arôme Magie“ mit ihrer immerwährenden Unterstützung und Freundschaft zum Gelingen dieser Studie beigetragen haben.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei den Hebammen der Krankenhäuser Centre Hospitalier de Libreville, Hospital Regional Lambaréné und Hospital Albert Schweizer, sowie bei den vielen Frauen in Lambaréné und Libreville, Gabun, die mit ihrer Teilnahme, ihrem Engagement und Interesse diese Studie erst möglich gemacht haben.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie für ihre liebevolle Unterstützung.

Und last but not least: Ein riesiges Dankeschön an Renate, Sean, Bine, Lina und Matze!