

Aus dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische und epidemiologische Untersuchungen über kutane Larva migrans und Skabies in Feliz Deserto,
Nordostbrasilien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Keyzers, geb. Jackson

aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Prof. h. c. H. Feldmeier
 2. Prof. Dr. R. Ignatius
 3. PD Dr. med. J. Richter

Datum der Promotion: 20.11.2009

Den Bewohnern von Feliz Deserto

Aos habitantes de Feliz Deserto

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	S. 5
2. Anteilserklärung	S. 16
3. Ausgewählte Publikationen	S. 17
3.1 A study in a community in Brazil in which cutaneous larva migrans is endemic. Jackson A, Heukelbach J, Calheiros CM, Soares Vde L, Harms G, Feldmeier H. Clin Infect Dis. 2006 Jul 15;43(2):e13-8. Epub 2006 Jun 8	S. 18
3.2 Clinical features and associated morbidity of scabies in a rural community in Alagoas, Brazil. Jackson A, Heukelbach J, Filho AF, Júnior Ede B, Feldmeier H. Trop Med Int Health. 2007 Apr;12(4):493-502	S. 24
3.3 Prevalence and risk factors of hookworm-related cutaneous larva migrans in a rural community in Brazil. Heukelbach J, Jackson A, Ariza L, Feldmeier H. Ann Trop Med Parasitol. 2008 Jan;102(1):53-61	S. 34
3.4 The epidemiology of scabies in an impoverished community in rural Brazil: presence and severity of disease are associated with poor living conditions and illiteracy. Feldmeier H, Jackson A, Ariza L, Calheiros CM, Soares Vde L, Oliveira FA, Hengge UR, Heukelbach J. J Am Acad Dermatol. 2009 Mar;60(3):436-43. Epub 2008 Dec 6	S. 43
4. Lebenslauf	S. 51
5. Komplette Publikationsliste	S. 52
6. Selbständigkeitserklärung	S. 54
7. Danksagung	S. 55

Zusammenfassung

Klinische und epidemiologische Untersuchungen über kutane Larva migrans und Skabies in Feliz Deserto, Nordostbrasilien

Autor: Anne Keyzers

Abstract

Ektoparasitäre Erkrankungen wie Skabies und kutane Larva migrans (CLM) sind in Entwicklungsländern häufig. Ihre epidemiologischen und klinischen Charakteristika sind allerdings nur rudimentär bekannt. Um einen Beitrag zur Schließung dieser Wissenslücken zu leisten, wurde in einer ländlichen Gemeinde im Nordosten Brasiliens eine populationsbasierte Studie durchgeführt, in der die Bevölkerung auf Skabies und kutane Larva migrans untersucht und epidemiologische und klinische Schlüsselinformationen erfasst wurden. Die Untersuchung erfolgte einmal in der Regen- und einmal in der Trockenzeit. In der ersten Reihenuntersuchung wurden 1015 Personen examiniert werden, in der zweiten 990.

Die durchschnittliche Prävalenz für Skabies betrug 9,8% (95% CI 8,5–11,2%) ohne eine signifikante jahreszeitliche Schwankung. Kinder <4 Jahre waren am häufigsten infestiert (18,2%). Unabhängige Risikofaktoren für das Vorliegen und die Schwere einer Infestation mit *S. scabiei* waren junges Alter (<15 Jahre), Analphabetismus, das gemeinsame Benutzen von Kleidung und ein Aufenthalt im Studiengebiet von mehr als sechs Monaten. In der bivariaten Analyse waren außerdem ein kinderreicher Haushalt, geringes Familieneinkommen, ärmliche Wohnverhältnisse und unregelmäßiges Duschen signifikante Risikofaktoren. Die klinische Präsentation, die Prädilektionsstellen, die Anzahl der betroffenen Hautareale und der Anteil superinfizierter Läsionen waren altersabhängig. Altersunabhängige Prädilektionsstellen waren das Abdomen und der/die Inguinalbereich/Innenseite der Oberschenkel. Die Anzahl der von Skabies betroffenen Hautareale und der Anteil der superinfizierten Läsionen korrelierten invers mit dem Lebensalter der Patienten ($\rho = -0,22$; $p = 0,002$ bzw. $\rho = -0,358$; $p < 0,05$). 64% der Patienten hatten drei oder mehr verschiedene Effloreszenztypen. 37% der Patienten hatten Superinfektionen und 55% eine lokale Lymphadenopathie. Die Anzahl der von Skabies betroffenen Areale, der Anteil der superinfizierten Areale und das Vorhandensein einer Superinfektion waren statistisch signifikante Prädiktoren für die Präsenz einer lokalen Lymphadenopathie. 93% der Patienten klagten über Juckreiz und 72% über Schlafstörungen.

62 Personen waren an kutaner Larva migrans erkrankt. Die Patienten hatten insgesamt 75 Larvengänge; es gab maximal drei Gänge pro Person. Kinder <9 Jahre waren signifikant öfters infestiert als andere Altersgruppen ($p < 0,0001$). Sie wiesen vorwiegend Larvengänge am Gesäß, dem Genitalbereich und den Händen auf, wohingegen bei älteren Patienten die Läsionen hauptsächlich an den Füßen lokalisiert waren. Eine bakterielle Superinfektion der Gänge fand sich bei 24% der Patienten. Alle bis auf einen Patienten klagten über Juckreiz und 84% über Schlafstörungen. 40% der Patienten hatten bereits mindestens einmal versucht, ihre kutane Larva migrans zu behandeln. Die Larven wanderten durchschnittlich 2,7mm pro Tag. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Infestation und der Länge des Larvengangs ($\rho = 0,53$; $p < 0,0001$).

Unabhängige Risikofaktoren für eine bestehende oder in den vorangegangenen sechs Monaten stattgehabte Infestation waren Alter<15Jahre (OR=0,96; 95% CI=0,94-0,98), das Fehlen eines zementierten oder gefliesten Fußbodens im Haus (OR=1,99; 95% CI=1,22-3,23) und barfuß laufen (OR=1,77; 95% CI=1,12-2,80).

1. Einleitung und Zielstellung

Weltweit leiden etwa eine Milliarde Menschen an parasitären Hauterkrankungen wie Skabies, kutaner Larva migrans, Tungiasis oder Pedikulose. Diese Infestationen sind in Entwicklungsländern besonders häufig und stellen dort ein Problem der öffentlichen Gesundheit dar. Sie sind vernachlässigte Krankheiten von marginalisierten Bevölkerungsgruppen.

Schätzungsweise sind 300 Millionen Personen weltweit mit Skabies infestiert. In einzelnen Endemiegebieten in den Tropen beträgt die Prävalenz bis zu 29% der Gesamtbevölkerung. Populationsbasierte, epidemiologische und klinische Daten für die einzelnen Altersgruppen im ländlichen Brasilien liegen nicht vor.

Verlässliche Daten über die Epidemiologie und Klinik der CLM in endemischen Gebieten existieren ebenfalls nicht. In Kasuistiken und kleinen Fallserien wurde bislang über CLM bei bestimmten Personengruppen berichtet. Dazu zählen Urlauber an tropischen Stränden, herumziehende Fotografen und Handwerker. Diese Personen sind nicht für die Bevölkerung eines Endemiegebietes repräsentativ.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, klinische und grundlegende epidemiologischen Charakteristika von Skabies und CLM in einem Endemiegebiet in Nordostbrasilien zu bestimmen. Des Weiteren sollte die mit diesen Erkrankungen assoziierte Morbidität untersucht werden.

Das Dissertationsvorhaben fand im Rahmen einer bevölkerungsbasierten Studie in dem Fischerdorf Feliz Deserto, Bundesstaat Alagoas, Nordostbrasilien statt, in die weitere Ektoparasitosen sowie intestinale Helminthiasen eingeschlossen waren. Wichtige demografische und sozioökonomische Daten und verhaltensbedingte Risikofaktoren der Studienteilnehmer wurden erfasst.

Alle Patienten wurden im Anschluss an die Studie mit Ivermectin behandelt und Nebenwirkungen dieser Behandlung wurden dokumentiert. Ziel der übergeordneten Studie war, umfassende Daten zu Epidemiologie, Klinik, Morbidität und der Bedeutung von Tierreservoirs zu erheben, um Präventionsmaßnahmen erarbeiten zu können.

Die für die kumulative Dissertation verwendeten Daten beschränken sich auf die Ergebnisse der epidemiologischen und klinischen Untersuchungen bei Skabies und CLM. Bezüglich der in der kumulativen Dissertation benutzten, jedoch anderweitig veröffentlichten Daten wird auf die Publikationsliste verwiesen.

2. Methodik

2.1. Studiengebiet

Studiengebiet war die Landgemeinde Feliz Deserto, die 130km südlich von Maceió, der Hauptstadt des Bundesstaates Alagoas, an der brasilianischen Atlantikküste liegt. In ihr leben etwa 3850 Einwohner, von denen drei Viertel im Ortskern angesiedelt sind, der Rest lebt in kleinen Weilern. Die Infrastruktur besteht aus Kindergärten, Schulen, einer Gesundheitsstation, kleinen Supermärkten, einem Sportverein und der Gemeindeverwaltung mit Telefonzelle, Kopierer und Faxgerät. Die kostenlose medizinische Grundversorgung

wird durch die Gesundheitsstation („posto de saúde“) gesichert, die stets mit einer Krankenschwester und einem Fahrer besetzt ist. Eine Allgemeinärztin arbeitet dort vier Tage pro Woche. Zusätzlich gibt es Gesundheitshelfer („agentes de saúde“), die die Bewohner direkt zu Hause besuchen und Ansprechpartner für gesundheitliche und soziale Fragen sind. Das Studiengebiet umfasste den Weiler Areião und die zwei ärmsten Viertel des Kerns von Feliz Deserto, in denen zusammen etwa 1200 Personen lebten.

Das Klima ist tropisch mit Durchschnittstemperaturen von 25,1°C in der Regen- und 26,6°C in der Trockenzeit. Die Niederschlagsmenge liegt bei 2000mm pro Jahr, 70% davon fallen in der Regenzeit von April bis August.

2.2. Studiendesign

2.2.1 Vorstudie

Laut Aussagen der Mitarbeiter des Gesundheitspostens traten die zu untersuchenden Ektoparasitosen in drei Ortsteilen am häufigsten auf. Um das zu verifizieren und die Stichprobengröße abschätzen zu können, wurde eine Vorstudie durchgeführt. Dazu wurde im gesamten Ort jeder zweite Haushalt befragt, ob eine dort lebende Person unter den für die beiden Ektoparasitosen typischen Symptomen leide bzw. im letzten Jahr litt. Eine klinische Untersuchung wurde nur an den bekannten Prädilektionsstellen durchgeführt. Es ergab sich für die drei Ortsteile eine geschätzte Prävalenz von 1,9% für CLM und 4,4% für Skabies.

2.2.2 Studie

Die Studie wurde als prospektive Studie über einen Zeitraum von sechs Monaten als Tür-zu-Tür-Survey durchgeführt und bestand aus zwei Querschnittsstudien, von denen eine in der Regen- (Juni/Juli 2003), die andere in der Trockenzeit (Oktober/November 2003) stattfand. Die Prävalenzen von Skabies und CLM, klinische Daten sowie die assoziierte Morbidität wurden zu beiden Zeitpunkten bestimmt. Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war, dass die jeweilige Person ihren Hauptwohnsitz im Studiengebiet hatte und mindestens vier Nächte pro Woche in einem Haus im Studiengebiet verbrachte. Zog ein Teilnehmer der Studie aus dem Studiengebiet weg, führte das zum Ausschluss aus der Studie. Personen, die nach Studienbeginn in das Studiengebiet zogen, wurden nachregistriert und nur im zweiten Survey untersucht. Sofort nach Diagnosestellung wurden alle Patienten entsprechend den Richtlinien des brasilianischen Gesundheitsministeriums behandelt: Skabies topisch mit 2%iger Deltamethrinlotion und CLM topisch mit 5%iger Thiabendazolsalbe. Superinfektionen wurden oral mit Roxythromycin 150mg Tabletten zwei Mal täglich über fünf Tage therapiert.

2.3. Untersuchungsmethoden

Bei vorliegendem schriftlichem Einverständnis wurde der gesamte Körper in einem Raum des Hauses mit ausreichend Tageslicht untersucht, der aber nicht von außen einsehbar war. Kinder < 10 Jahre wurden nur im Beisein Fürsorgeberechtigter untersucht. Die Ergebnisse wurden anhand standardisierter Frage- und Untersuchungsbögen notiert. Die Erhebung der sozioökonomischen Daten und der individuellen Verhaltensweisen erfolgte zusammen mit der ersten Untersuchung.

Bei der Untersuchung auf CLM wurden die gewundenen, rötlichen, stark juckenden Migrationswege der Larve als pathognomonisch betrachtet. Die Anzahl der Gänge, ihre Lokalisation und Länge, die Sichtbarkeit der Eintrittspforte der Larve und Superinfektionen wurden dokumentiert. Patienten wurden nach Dauer der Erkrankung und früheren Behandlungsversuchen und -mitteln gefragt.

Eine Infestation mit Skabies wurde vermutet, wenn eine juckende, papulöse, papulo-krustöse oder vesikuläre Effloreszenz an den typischen Prädilektionsstellen (Interdigitalräume, Handgelenksbeugen, Ellbogenstreckseiten, Axillae, Brustwarzen und -hof, Periumbilikalbereich, Penis, Skrotum, Gesäß) vorhanden war. Die Diagnose galt als bestätigt, mindestens zwei der folgenden Merkmale vorlagen: sich nachts verstärkender Juckreiz, Vorhandensein der Effloreszenzen >2 Wochen und/oder ein anderes Familienmitglied mit ähnlichen Hautläsionen. Effloreszenzen wurden in Primär- (Papel, Papel mit Kruste, Macula, Vesikel) und Sekundäreffloreszenzen (Exkoration, Pustel, Abszess, Suppuration) unterteilt. Für die topographische Diagnostik wurde der Körper virtuell in seiner Mediansagittalebene halbiert und jede Körperhälfte in 16 Regionen unterteilt: Interdigitalräume, Hand, Handgelenk, Arm, Ellbogen, Axilla, Bein (außer Oberschenkelinnenseite), Fuß, Bauch, Vorderseite des Brustkorbs, Brustwarze und -hof, Rücken, Gesäß, Genitalbereich, Inguinalbereich/Innenseite der Oberschenkel und Gesicht/Kopfhaut/Hals. Effloreszenztyp, Superinfektion, sichtbare Kratzspuren auf gesunder Haut und Lymphknotenschwellungen wurden notiert.

2.4. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden zweimal in das Datenverarbeitungsprogramm EpiInfo (Version 6.04d, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, U.S.A.) eingegeben und auf Eingabefehler überprüft. Mit Hilfe des Programmes wurden die 95%-Konfidenzintervalle der Punktprävalenzen bestimmt. Die weiterführende Datenanalyse wurde sowohl mit EpiInfo Version 6.04 als auch mit dem Statistikprogramm SigmaStat (Version 3.1, Systat software Incorporation, Richmond, CA, U.S.A.) durchgeführt. Relative Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat Test bzw. dem Fisher Exact Test verglichen. Ordinalvariablen wurden mit dem Mann-Whitney Rangsummentest auf Signifikanz verglichen. Die Korrelation zwischen Ordinalvariablen wurde mit dem Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten überprüft. Risikofaktoren wurden in einer bivariaten und, in einem zweiten Schritt, in einer multivariaten Regressionsanalyse quantifiziert.

3. Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der ersten Querschnittsuntersuchung lebten im Studiengebiet 1255 Personen in 265 Haushalten, von denen 1146 die Einschlusskriterien erfüllten. Zum Zeitpunkt der zweiten Querschnittsuntersuchung war das Studiengebiet von 1169 Personen in 261 Haushalten bewohnt, von denen 1087 die Einschlusskriterien erfüllten. In der ersten Erhebung wurden 1015 Personen (88,6%) der Studienbevölkerung, in der zweiten 990 Personen (91,1%) untersucht und befragt. Die Familiengröße variierte zwischen einer und 13 Personen (Median 4,5). 87,8% der Haushalte waren an das Stromnetz und alle Haushalte an die öffentliche Wasserversorgung angeschlossen. Die Hälfte der Häuser waren aus gebrannten Tonziegeln gebaut, der Rest aus Lehm, Holz oder Restmaterialien. 86% der Häuser hatten einen zementierten oder gefliesten Boden, in den übrigen bestand der Boden aus festgetretenem Lehm oder losem Sand. Durchschnittlich hatte ein Haus drei Zimmer; 97% der

Häuser hatten einen Garten. In 86% der Haushalte lag das Durchschnittseinkommen unter dem offiziellen Mindestlohn (umgerechnet 110€). 65% der Haushalte hielten Haustiere, vor allem Hunde und Katzen. Obwohl es eine öffentliche Müllabfuhr gibt, lag viel Müll verstreut auf den Straßen, zwischen den Häusern und in den Gärten. 46% der Haushalte gaben an, dass Ratten regelmäßig gesichtet wurden. Von der >14 jährigen Bevölkerung waren 43,2% Analphabeten und 96,3% hatten keinen Schulabschluss.

Insgesamt gab es acht Personen, die sowohl eine Skabies als auch eine CLM hatten. Diese waren Kinder unter elf Jahren. Alle stammten aus Haushalten, in denen keine Person einen Schulabschluss hatte und die ein niedriges Durchschnittseinkommen hatten. Drei der polyparasitären Kinder waren Geschwister.

3.1. kutane Larva migrans

Die Prävalenz für die kutane Larva migrans betrug 4,4% in der Regenzeit und 1,7% in der Trockenzeit ($p=0,001$). Die Prävalenz war in den Altersgruppen <4 Jahre und 15-19 Jahre besonders hoch. Unter Berücksichtigung einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von etwa sechs Wochen ergaben sich Inzidenzen von 385/1000 Einwohner/Jahr für die Regenzeit bzw. 149/1000 Einwohner/Jahr für die Trockenzeit. Insgesamt wurden 62 Personen mit insgesamt 75 Larvengängen identifiziert, davon 45 in der Regen- und 17 in der Trockenzeit. 82,3% der Patienten hatten einen Larvengang, 14,5% zwei und 3,2% wiesen drei Gänge auf. Kinder <9 Jahre hatten mehr Larvengänge als Erwachsene und waren für 77,4% der Infestationen verantwortlich ($p<0,001$). Männer und Frauen waren ähnlich häufig betroffen.

Die topographische Verteilung der Läsionen war zu beiden Untersuchungszeitpunkten gleich: 55 der 75 Larvengänge waren an den Füßen lokalisiert, elf am Gesäß. Die übrigen Gänge fanden sich im Genital- und Inguinalbereich (6) sowie an den Beinen (2) und Händen (1). Es bestand eine signifikante Dichotomie zwischen Alter und topographischer Verteilung ($p<0,001$) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Alter der Patienten, topographische Verteilung der Larvengänge und bakterielle Superinfektion (n=75)

Alter (Median, Interquartilbereich)	Lokalisation der Gänge	Anzahl der Gänge (%)	Superinfektion (%)
8 (3-12)	Füße, Beine	57 (76,0%)	12 (21,1%)
1 (1-2,5)	Genital-, Inguinalbereich, Gesäß, Hände	18 (24,0%)	6 (33,3%)

24% der Larvengänge waren superinfiziert; eine Superinfektion fand sich bei Kindern häufiger als bei Adulten, allerdings war dies nicht signifikant. 61 der 62 Patienten litten unter Juckreiz; 37 klassifizierten diesen als schwer, 17 als mittelschwer und sieben als leicht. Durchschlafstörungen waren signifikant häufiger als Einschlafstörungen (80,6% versus 30,8%; $p<0,001$).

Als unabhängige Risikofaktoren für eine bestehende oder in den vorangegangenen sechs Monaten stattgehabte Infestation konnten junges Alter (OR=0,96; $p<0,001$), das Fehlen eines zementierten oder gefliesten Fußbodens im Haus (OR=1,99; $p=0,005$) und barfuss laufen (OR=1,77; $p=0,014$) identifiziert werden. Weitere statistisch signifikante Risikofaktoren der bivariaten Analyse waren ein geringes Familieneinkommen sowie das Fehlen einer Toilette im Haushalt (OR=1,71 bzw. 1,58; $p=0,01$ bzw. 0,035).

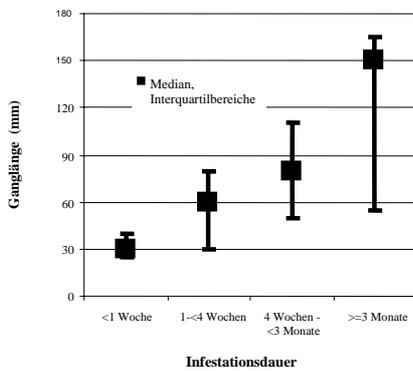


Abb.1: Zusammenhang zwischen Infestationsdauer und Ganglänge

3.2. Skabies

Die Prävalenz für Skabies betrug 10,0% (95% CI 8,3-12,1%) in der Regenzeit und in der Trockenzeit 9,5% (95% CI 7,8-11,5%). Der Unterschied zwischen Regen- und Trockenzeit war nicht signifikant. Ebenso waren die Häufigkeit schwerer Infestationen sowie der Anteil von superinfizierten Arealen saisonunabhängig, so dass für die weitere Auswertung die Daten beider Surveys kombiniert wurden. Die Jahresinzidenz lag bei 195,8 (95% CI 146,9-587,4)/1000 Personen, wobei der Berechnung eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt wurde. Weder Prävalenz noch Inzidenz waren signifikant geschlechtsabhängig. Sowohl in der Regen- als auch in der Trockenzeit hatten geschlechtsunabhängig Babys, Kleinkinder und Kinder die höchsten Prävalenzen (15,5% für Kinder<15 Jahre). Für die Regenzeit ergab sich geschlechtsunabhängig ein Prävalenzminimum in den Altersgruppen 15-40 Jahre, wobei Frauen bis auf die Altersgruppe der >60-jährigen durchgehend häufiger betroffen waren (sh. Abb. 2).

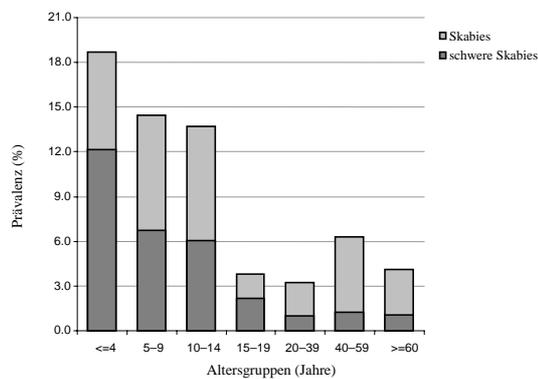


Abb.2: Zusammenhang zwischen Alter und Prävalenz

In der multivariaten Analyse zeigten sich ein Alter< 15 Jahre, eine hohe Kinderanzahl, das gemeinsame Tragen von Kleidung, ein Aufenthalt im Studiengebiet von mehr als sechs Monaten und Analphabetismus als Risikofaktoren.

Abdomen und Inguinalbereich/Innenseite der Oberschenkel waren in allen Altersgruppen gleich häufig betroffen. Hände, Füße, Genitalbereich, Kopfhaut/Hals/Gesicht waren dagegen signifikant häufiger bei Kindern infestiert ($p=0,001$). Brustwarzen und -höfe waren signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern befallen

40% der Patienten hatten bereits versucht, ihre kutane Larva migrans zu behandeln: 59,7% hatten hierfür Thiabendazolsalbe 5% verwendet. Andere topisch verwendete Mittel waren Zahnpasta (9,6%), heißes Kerzenwachs (4,8%), Eis (3,6%), heiße Asche (1,6%) oder Putzmittel (1,6%). Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der geschätzten Infestationsdauer und der Länge des Ganges ($\rho=0,53$; $p<0,0001$) (Abb. 1). Die Larven bewegten sich im Durchschnitt täglich 2,7mm vorwärts.

In der bivariaten Risikofaktorenanalyse stellten sich ein Alter <15 Jahre, ein Aufenthalt im Studiengebiet von mehr als sechs Monaten, Analphabetismus, geringes Familieneinkommen, ärmliche Wohnverhältnisse, das gemeinsame Tragen von Kleidungsstücken sowie unregelmäßiges Duschen als signifikante Faktoren sowohl für die Präsenz einer Skabies als auch für die Schwere der Erkrankung heraus.

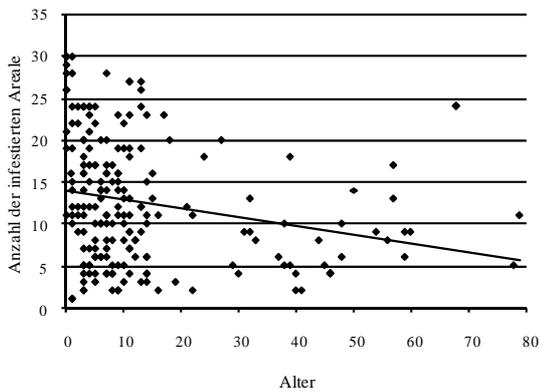


Abb.3: Zusammenhang zwischen Alter und Anzahl der infestierten Areale

(40,2% versus 15,5%; $p=0,008$). 54,6% der Patienten hatten Skabiesläsionen gleichzeitig an mehr als zwölf topographischen Arealen, 6,6% an mehr als 24. Die Anzahl der befallenen Areale korrelierte indirekt mit dem Alter der Patienten ($\rho=-0,22$; $p=0,002$) (Abb. 3).

Die häufigsten Läsionstypen waren Papeln (67,3%) und Papeln mit Kruste (66,8%). 52% der Patienten wiesen Kratzspuren an gesunder Haut auf, 43% Maculae und 41% Exkorationen. Vesikel fanden sich signifikant öfters bei Kinder < 7 Jahre (35,5% vs. 26,0%; $p=0,04$). Eine simultane Präsenz von mindestens zwei unterschiedlichen Effloreszenztypen fand sich bei 84% der Patienten, bei 41% von Primär- und Sekundäreffloreszenzen. Kinder zeigten eine größere Diversität der Effloreszenztypen als Erwachsene.

36,7% der Patienten hatten superinfizierte Läsionen und 10,4% aller infestierten Areale waren superinfiziert. Der Anteil der superinfizierten Areale korrelierte negativ mit dem Alter der Patienten ($\rho=-0,36$; $p<0,05$) (Abb. 4) und positiv mit der Anzahl der infestierten Areale ($\rho=0,408$; $p<0,05$) (Abb. 5). Suppurationen und Pusteln waren die häufigsten Formen von Superinfektionen; in fünf Fällen hatten sich Abszesse entwickelt.

54,6% der Patienten hatten geschwollene Lymphknoten (44,4% inguinal, 26,5% axillär und 16,8% zervikal). Junges Alter, eine distal des geschwollenen Lymphknotens lokalisierte Superinfektion, die Anzahl der mit Skabies infizierten Areale und der Anteil der superinfizierten Areale konnten als signifikante Prädiktoren für eine Lymphadenopathie identifiziert werden (OR=4,4; 2,3; 5,2; 2,2; p zwischen $<0,001$ und 0,04).

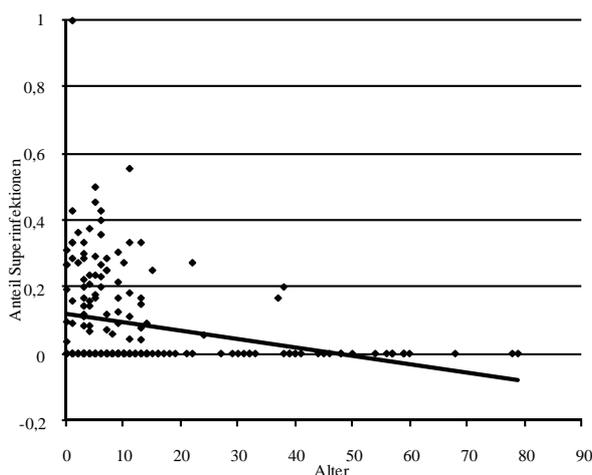


Abb. 4: Zusammenhang zwischen Alter und Anteil der superinfizierten Areale

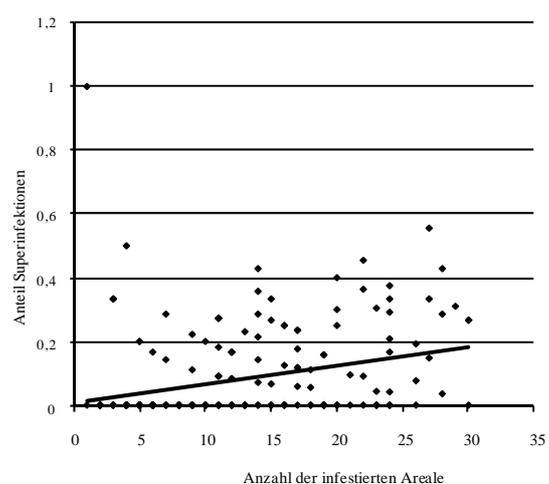


Abb. 5: Zusammenhang zwischen Anzahl der infestierten und Anteil der superinfizierten Areale

93,4% der Patienten klagten über Juckreiz. Dieser wurde von 39,3% als schwer und 29,5% als mittelschwer klassifiziert. 70,9% der Patienten litten unter Durchschlafstörungen und 16,3% unter Einschlafstörungen, größtenteils bedingt durch Juckreiz in der Nacht.

4. Diskussion

Obgleich im ländlichen Brasilien ein Problem der öffentlichen Gesundheit, sind die beiden Ektoparasitosen Skabies und kutane Larva migrans vernachlässigte Krankheiten. So gibt es bis heute keine aussagefähige Studie über die klinische Symptomatik und die assoziierte Morbidität. Epidemiologische Basisparameter wurden bislang nur selten untersucht. Diese Lücken sollten mit dieser Doktorarbeit geschlossen werden.

4.1. kutane Larva migrans

62 Patienten waren mit insgesamt 75 Larvengängen infestiert. Kinder waren signifikant häufiger betroffen als Erwachsene und hatten mehr Larvengänge, Männer waren häufiger betroffen als Frauen. 73% der Gänge waren an den Füßen lokalisiert und 15% am Gesäß. Zu ähnlichen Lokalisationsverteilungen kommen Studien an heimkehrenden Touristen. Im Gegensatz hierzu ergab eine Studie in einem Slum in Nordostbrasilien eine Häufung der Larvengänge an Rumpf und Beinen, hier wurden keine Larvengänge an den Füßen diagnostiziert. Dies lässt auf ähnliche Verhaltensweise der Einwohner von Feliz Deserto und Touristen schließen. Beide Personengruppen laufen viel Zeit in offenen Schuhen und sitzen häufig am Strand. Insbesondere zur Regenzeit bieten die offenen Sandalen keinen ausreichenden Schutz, da viele Straßen und Wege sehr schlammig werden. Möglicherweise schützen die Bewohner der städtischen Slums ihre Füße besser, weil sie sich vor einer Verletzung durch Glasscherben und anderen Müll fürchten. Die Lokalisationsverteilung war allerdings altersabhängig. Bei Kindern dominierten Infestationen an Händen, Gesäß, Genital- und Inguinalbereich, was sich durch altersabhängige Verhaltensweisen erklären lässt: im ländlichen Brasilien sitzen, spielen und krabbeln Kinder im Haus wie draußen weitgehend unbekleidet den Großteil des Tages auf dem Boden, so dass über einen langen Zeitraum zahlreiche Körperareale Hakenwurmlarven gegenüber exponiert sind. Ältere Personen sitzen vorwiegend auf Stühlen und Bänken oder erledigen Haushaltsarbeiten im Stehen im Hausinneren, so dass vorwiegend die Füße mit dem Boden Kontakt haben.

Der Anteil der superinfizierten Läsionen betrug 24% und war bei Kindern höher als bei Erwachsenen. Ein vergleichbar hoher Wert wurde bisher erst einmal bei den Bewohnern eines städtischen Slums in Fortaleza, Nordostbrasilien beschrieben. Ursache ist vermutlich intensives und häufiges Kratzen aufgrund des starken Juckreizes, über den alle bis auf einen Patienten klagten, und der von der Mehrheit als schwer klassifiziert wurde. In anderen Studien wurde Juckreiz ebenfalls als Kardinalsymptom beschrieben. Wie bei der Skabies erklärt die geringe Juckreiztoleranz bei Kindern die hohe Superinfektionsrate in dieser Altersgruppe.

Die Prävalenz der kutanen Larva migrans war in der Regenzeit signifikant höher als in der Trockenzeit. Dies bestätigt den aktuellen Wissensstand und beruht auf einer besseren Überlebensfähigkeit der Hakenwurmlarven bei hoher Bodenfeuchtigkeit. Die in der Regenzeit besonders bei männlichen Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren ansteigenden Prävalenzraten lassen sich durch die alters- und geschlechtsabhängigen Verhaltensweisen erklären. Während sich Mädchen und Frauen vorwiegend innerhalb des Hauses oder in der Nähe aufhalten, sind

männliche Individuen, besonders Jungen, wesentlich mobiler. Sie halten sich vor allem draußen auf, rennen durch die Straßen und spielen auf öffentlichen Plätzen Fußball, mithin Orte, an denen Hunde und Katzen herumstreunen und das Infestationsrisiko groß ist.

Neben jungem Alter wurde auch barfuß laufen als unabhängiger Risikofaktor identifiziert. Zu diesem Ergebnis kamen auch drei Studien an Touristen, die tropische Badestrände frequentiert hatten. Von uns identifizierte Risikofaktoren wie fehlender Fußboden, Mangel an sanitären Anlagen oder ein geringes Einkommen sind als Indikatoren von Armut anzusehen und vermutlich nicht direkt für das gehäufte Auftreten der CLM im Studiengebiet verantwortlich. Ähnlich wie die Skabies ist auch die CLM in ein komplexes Netz von sozialen, wirtschaftlichen, Umwelt- und Verhaltensfaktoren eingebunden, die gemeinsam für die hohe Prävalenz und Inzidenz der Ektoparasitosen verantwortlich sind.

Bereits früher wurde vermutet, dass Patienten aus Endemiegebieten eine kutane Larva migrans als tägliches Übel und nicht als Krankheit wahrnehmen. Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse unterstützt. Alle Patienten kannten die Ursache der Hauterkrankung und fast alle konnten angeben, wie lange die Infestation bereits bestand. Nichts desto trotz hatte nur weniger als die Hälfte der Patienten einen Behandlungsversuch unternommen.

Bislang gibt es nur Schätzungen über die Geschwindigkeit, mit der Larven in der Epidermis wandern. Die lineare Regression von geschätzter Infestationsdauer und Länge des Larvenganges ergab eine durchschnittliche Fortbewegung der Larve von 2,7mm pro Tag. Mit dieser Konstanten wird es in Zukunft möglich sein, rückwirkend den Expositionszeitpunkt (und damit möglicherweise den Expositionsort) bei an kutaner Larva migrans erkrankten Touristen zu ermitteln. Das wiederum könnte helfen Risikoverhaltensweisen zu identifizieren.

4.2. Skabies

Die Prävalenz für Skabies betrug 9,8% (95% CI 8,5–11,2%) und war unabhängig von der Saison. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen anderer Studien aus den Tropen. Im Gegensatz dazu zeigten Studien in gemäßigten Klimazonen, dass dort die Prävalenz in der kalten Jahreszeit höher zu sein scheint als im Sommer. Das wurde auf vermehrten Körperkontakt im Winter und bessere Überlebensbedingungen der Milben bei niedrigeren Außentemperaturen zurückgeführt. Die Tatsache, dass im tropischen Brasilien die Prävalenz trotz der hohen Durchschnittstemperaturen deutlich höher ist als in gemäßigten Klimazonen, lässt sich gut mit einem verstärkten Körperkontakt aufgrund der geringen Bedeckung der Körperoberfläche durch Kleidung und unterschiedliche Verhaltensweisen erklären. Eine weitere Rolle könnten inerte Oberflächen wie Bettlaken spielen. Dafür spricht, dass in Feliz Deserto gemeinsam verwendete Kleidungsstücke und Handtücher signifikante Risikofaktoren für die Präsenz von Skabies und einer schweren Infestation waren.

In unserer Studie waren fast 30% der Skabiesfälle Kinder < 4 Jahre. Dies entspricht dem Ergebnis anderer Studien aus Entwicklungsländern. Gründe hierfür könnten die rudimentäre Kleidung und damit die prozentual große Körperoberfläche sein, die beim Spielen und Schlafen mit den Körpern anderer, möglicherweise infestierter Personen in Kontakt kommt. Noch dazu haben kleine Kinder durch die Tatsache, dass sie viel auf der Hüfte und

dem Arm getragen werden, zusätzlichen Körperkontakt mit älteren Personen, die typischerweise häufig im Bereich des Abdomens infestiert sind.

Kinder hatten andere Prädispositionsstellen als Adulte und eine signifikant höhere Anzahl betroffener topographischer Areale. Mögliche Ursachen für die altersabhängige topographische Verteilung sind die verhältnismäßig geringere Körperoberfläche von kleinen Kindern und Babies (so dass nach einer Erstinfestation, beispielsweise an den Fingern, andere Areale für die nächste Generation der Milben in „erreichbarer“ Entfernung liegen) und die weiche und kallusfreie Haut an Händen und Füßen, die ein Eindringen der Milben erleichtert. Kulturell bedingte Verhaltensweisen wie das Tragen weitgehend unbedeckter Kleinkinder auf dem Arm, auf den Hüften oder vor dem Bauch und das gemeinsame Schlafen mehrerer Kinder in einem Bett führen zu intensivem und lang andauernden Kontakt zwischen typischen Prädispositionsstellen wie dem Abdomen. Die inverse Korrelation zwischen Alter und Anzahl der infestierten Körperareale kann ebenfalls an der geringen Körpergröße bei Kleinkindern liegen, aber sie lässt sich auch durch eine sich vermutlich langsam entwickelnde protektive Immunität erklären, die im Erwachsenenalter zu niedrigeren Reinfestationsraten führt. Studien, die das belegen, gibt es aber bislang nicht.

Die geschlechts- und saisonabhängigen Infestationsraten lassen sich am ehesten durch altersspezifische, geschlechtsabhängige Verhaltensweisen im Studiengebiet erklären: In der Regenzeit verbringen nicht nur die Frauen, sondern auch die Männer mehr Zeit zu Hause und mit den Kindern. Die höheren Infestationsraten der Frauen lassen sich dadurch erklären, dass zwischen ihnen und den Kindern als auch unter den Frauen selbst mehr Körperkontakt besteht als mit oder zwischen Männern. In der Trockenzeit verbringen die männlichen Jugendlichen oder Männer mehr Zeit ohne ihre Familie, in dem sie tags auf den Feldern arbeiten oder den Abend mit Freunden verbringen. Im Gegensatz dazu ändert sich das Expositionsrisiko beim weiblichen Geschlecht nicht. Junge Mädchen und Frauen verbringen den Tag mit Haushaltsarbeiten und der Kinderbetreuung. Die Hypothese einer hohen Transmissionsrate in Feliz Deserto wird gut durch die Tatsache belegt, dass bei Personen, die länger als sechs Monate im Studiengebiet lebten, nicht Skabies nicht nur signifikant häufiger war (OR=3,6; p=0,003), sondern dass bei diesen das Risiko, an einer schweren Infestation zu leiden, ebenfalls deutlich erhöht war (OR=4,2; p=0,05).

Als Risikofaktoren für eine Skabiesinfestation und eine schwere Infestation fanden sich Analphabetismus, ein ungefließter bzw. -zementierter Boden oder individuelle Verhaltensweisen wie unregelmäßiges Duschen. Diese Faktoren sind am als Merkmale für den sozioökonomischen und Bildungsstand einer Familien anzusehen. Daraus ergibt sich, dass in Feliz Deserto die Skabies im Wesentlichen eine Erkrankung sehr armer Bevölkerungsschichten ist. Das entspricht den Ergebnissen anderer Studien, z. B. aus Indien.

Die häufigsten Effloreszenztypen waren - unabhängig vom Alter - Papeln, Papeln mit Kruste und Kratzspuren auf gesunder Haut. Das gleichzeitige Vorhandensein primärer und sekundärer Läsionen war häufig. Das beruht vermutlich darauf, dass durch eine meist erst spät gestellte Diagnose und verzögerte Behandlung multiple Infestationen innerhalb eines kurzen Zeitraums die Regel sind.

37% der Patienten hatten superinfizierte Läsionen. Kinder hatten signifikant häufiger Superinfektionen als Erwachsene. Der höchste Anteil der Superinfektionen lag bei Lokalisationen, die vornehmlich bei Kindern <7 Jahre infestiert waren. Ursächlich für die hohe Anzahl der Superinfektionen ist wahrscheinlich der zum Kratzen

führende Juckreiz. Die Kratzexkorationen sind dann Eintrittspforten für pathogene Mikroorganismen. Insbesondere Kinder mit Skabies kratzen bei starkem Juckreiz nahezu permanent, was die charakteristische Altersverteilung der Superinfektionen erklärt.

Zusammenfassend zeigt sich in unserer Studie, dass in Nordostbrasilien die Skabies in ein komplexes Ursachennetz eingebunden ist, dessen wesentliche Faktoren ein niedriger sozioökonomischer Stand und kulturell bedingte Verhaltensweisen sind. Außerdem ergab sich eine deutliche Altersabhängigkeit von klinischer Präsentation, Ausmaß der betroffenen Hautareale und topographischer Verteilung der Läsionen mit einer Dichotomie zwischen Kindern und älteren Patienten. Ähnliche Beobachtungen wurden in dieser Klarheit bisher noch nie gemacht.

Anteilerklärung

Anne Keyzers hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

PUBLIKATION 1: A study in a community in Brazil in which cutaneous larva migrans is endemic. Jackson A, Heukelbach J, Calheiros CM, Soares Vde L, Harms G, Feldmeier H. Clin Infect Dis. 2006 Jul 15;43(2):e13-8. Epub 2006 Jun 8

75 Prozent: Studiendesign, Feldarbeit, Dateneingabe, statistische Auswertung und Manuskriptanfertigung

PUBLIKATION 2: Clinical features and associated morbidity of scabies in a rural community in Alagoas, Brazil. Jackson A, Heukelbach J, Filho AF, Júnior Ede B, Feldmeier H. Trop Med Int Health 2007 Apr;12(4):493-502

75 Prozent: Studiendesign, Feldarbeit, Dateneingabe, statistische Auswertung und Manuskriptanfertigung

PUBLIKATION 3: Prevalence and risk factors of hookworm-related cutaneous larva migrans in a rural community in Brazil. Heukelbach J, Jackson A, Ariza L, Feldmeier H. Ann Trop Med Parasitol. 2008 Jan;102(1):53-61

70 Prozent: Studiendesign, Feldarbeit, Dateneingabe, statistische Auswertung und Manuskriptanfertigung

PUBLIKATION 4: The epidemiology of scabies in an impoverished community in rural Brazil: presence and severity of disease are associated with poor living conditions and illiteracy. Feldmeier H, Jackson A, Ariza L, Calheiros CM, Soares Vde L, Oliveira FA, Hengge UR, Heukelbach J. J Am Acad Dermatol. 2009 Mar;60(3):436-43. Epub 2008 Dec 6

60 Prozent: Studiendesign, Feldarbeit, Dateneingabe und statistische Auswertung

Ausgewählte Publikationen

PUBLIKATION 1: A study in a community in Brazil in which cutaneous larva migrans is endemic. Jackson A, Heukelbach J, Calheiros CM, Soares Vde L, Harms G, Feldmeier H. Clin Infect Dis. 2006 Jul 15;43(2):e13-8. Epub 2006 Jun 8

PUBLIKATION 2: Clinical features and associated morbidity of scabies in a rural community in Alagoas, Brazil. Jackson A, Heukelbach J, Filho AF, Júnior Ede B, Feldmeier H. Trop Med Int Health 2007 Apr;12(4):493-502

PUBLIKATION 3: Prevalence and risk factors of hookworm-related cutaneous larva migrans in a rural community in Brazil. Heukelbach J, Jackson A, Ariza L, Feldmeier H. Ann Trop Med Parasitol. 2008 Jan;102(1):53-61

PUBLIKATION 4: The epidemiology of scabies in an impoverished community in rural Brazil: presence and severity of disease are associated with poor living conditions and illiteracy. Feldmeier H, Jackson A, Ariza L, Calheiros CM, Soares Vde L, Oliveira FA, Hengge UR, Heukelbach J. J Am Acad Dermatol. 2009 Mar;60(3):436-43. Epub 2008 Dec 6

Lebenslauf

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

Vollständige Publikationsliste

Publikationen

Topical treatment of tungiasis: a randomized, controlled trial.

Heukelbach J, Eisele M, Jackson A, Feldmeier H.

Ann Trop Med Parasitol. 2003 Oct;97(7):743-9

A study in a community in Brazil in which cutaneous larva migrans is endemic.

Jackson A, Heukelbach J, Calheiros CM, Soares Vde L, Harms G, Feldmeier H.

Clin Infect Dis. 2006 Jul 15;43(2):e13-8. Epub 2006 Jun 8

Epidemiology and clinical aspects of tungiasis (sand flea infestation) in Alagoas State, Brazil

Heukelbach J, Jackson A, Ariza L, Calheiros CM, Soares Vde L, Feldmeier H

J Infect Developing Countries 2007; 1(2):202-209

Clinical features and associated morbidity of scabies in a rural community in Alagoas, Brazil.

Jackson A, Heukelbach J, Filho AF, Júnior Ede B, Feldmeier H.

Trop Med Int Health. 2007 Apr;12(4):493-502

Transmission of scabies in a rural community.

Jackson A, Heukelbach J, Feldmeier H.

Braz J Infect Dis. 2007 Aug;11(4):386-7

Prevalence and risk factors of hookworm-related cutaneous larva migrans in a rural community in Brazil.

Heukelbach J, Jackson A, Ariza L, Feldmeier H.

Ann Trop Med Parasitol. 2008 Jan;102(1):53-61

The epidemiology of scabies in an impoverished community in rural Brazil: presence and severity of disease are associated with poor living conditions and illiteracy.

Feldmeier H, Jackson A, Ariza L, Calheiros CM, Soares Vde L, Oliveira FA, Hengge UR, Heukelbach J.

J Am Acad Dermatol. 2009 Mar;60(3):436-43. Epub 2008 Dec 6

Anemia, leukocytosis and eosinophilia in a resource-poor population with helmintho-ectoparasitic coinfection

Pilger D, Heukelbach J, Diederichs A, Schlosser B, Keysers A, Liesenfeld O, Feldmeier H

Acta tropica, eingereicht

Abstracts, Poster und Vorträge

[Human tungiasis in an endemic area in Alagoas State: prevalence and localization of lesions].

o Campelo-Júnior E, Jackson A, Santos RB, Soares VL, Calheiros CM, Heukelbach J, Feldmeier H.
19th Brazilian Congress of Parasitology, Porto Alegre, Brasilien, 2005.

A rapid assessment method for estimating the prevalence and severity of tungiasis in endemic communities in Brazil.

Ariza L, Heukelbach J, Jackson A, Wilcke T, Gomide M, Feldmeier H.
5th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Amsterdam, Niederlande, 2007.

[Cutaneous larva migrans in a rural community: a public health problem].

Heukelbach J, Jackson A, Ariza L, Feldmeier H.
20th Brazilian Congress of Parasitology, Recife, Brasilien, 2007.

[Epidemiology of tungiasis in Feliz Deserto, Alagoas, Brazil].

Heukelbach J, Jackson A, Ariza L, Calheiros CML, Lima Soares V, Feldmeier H.
20th Brazilian Congress of Parasitology, Recife, Brasilien, 2007.

Skabies: alte Plage – neue Erkenntnisse.

Keysers A, Feldmeier H.
3. Symposium für Tropendermatologie und Reisemedizin, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin,
Hamburg, Deutschland, 2008

[Rapid assessment method estimating prevalence and severity of tungiasis in endemic communities in Brazil and Nigeria].

Ariza L, Feldmeier H, Wilcke T, Jackson A, Gomide M, Ugbomoiko US, Heukelbach J.
45th Congress of the Brazilian Society of Tropical Medicine, Recife, Brasilien, 2009.

Erklärung

„Ich, Anne Keysers, geb. Jackson, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische und epidemiologische Untersuchungen über kutane Larva migrans und Skabies in Feliz Deserto, Nordostbrasilien selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

09.07.2009

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den Bewohnern von Feliz Deserto für die Teilnahme an der Studie sowie die Aufnahme in ihre Dorfgemeinschaft und die damit verbundenen Einblicke, die ich in ihr Leben und ihre Familien gewinnen durfte. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Des Weiteren bin ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. H. Feldmeier sowie meinem Betreuer Herr Prof. J. Heukelbach sehr verbunden. Sie haben mich in allen Phasen dieser Arbeit mit großer Unterstützung konstruktiv und ermutigend betreut. A. Furtuoso, M. Feldmeier, den lokalen Gesundheitsbeauftragten, V. Soares, C. Calheiros, A. Ferreira da Silva Filho, E. de Barros Campelo Jr. und L. Ariza danke ich für die Hilfe vor Ort und bei der Datenauswertung. Für die finanzielle Unterstützung und das kostenfreie Überlassen von Roxithromycin möchte ich mich bei der Deutschen Akademie für Luft- und Reisemedizin, beim Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) Programa PROBRAL de intercâmbio acadêmico Brasil-Alemanha sowie Solvay Farma (São Paulo, Brasilien) bedanken.

Agradecimento

Meu agradecimento especial é dirigido aos habitantes de Feliz Deserto pela participação no estudo, pelo acolhimento em sua comunidade e pela oportunidade de inserção no seu cotidiano e na vida de suas famílias. Sem eles esse trabalho não teria sido possível. Meu agradecimento a meu orientador Prof. Dr. H. Feldmeier e a meu co-orientador local Prof. Dr. Jörg Heukelbach. Ambos me apoiaram de forma construtiva e encorajadora em todas as fases do estudo. A. Furtuoso, M. Feldmeier, o pessoal responsável local pela Saúde, V. Soares, C. Calheiros, A. Ferreira da Silva Filho, E. de Barros Campelo Jr. und L. Ariza meu agradecimento pela ajuda no trabalho de campo e na análise dos dados. Pelo apoio financeiro e pelo fornecimento livre de custos de roxitromicina, meus agradecimentos à *Deutsche Akademie für Luft- und Reisemedizin*, ao *Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)* - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) Programa PROBRAL de intercâmbio acadêmico Brasil-Alemanha, como também à Solvay Farma (São Paulo, Brasil).