

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

DISSERTATION

Epidemiologie von sexuell übertragbaren Krankheiten, bakterieller
Vaginose und Kandidiasis sowie Häufigkeit genitaler Bilharziose bei
Frauen im ländlichen Nordostbrasilien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabiola Araujo Sales de Oliveira

aus Fortaleza

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Prof. h. c. H. Feldmeier
2. Prof. Dr. med. G. Harms-Zwingenberger
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Richter

Datum der Promotion: 19. März 2010

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
Einleitung.....	6
Zielstellung.....	7
Methodik.....	8
Ergebnisse.....	10
Diskussion.....	13
Anteilerklärung.....	15
Ausgewählte Publikationen.....	16
Lebenslauf.....	17
Komplette Publikationsliste.....	18
Selbständigkeitserklärung.....	25
Danksagung.....	26

Zusammenfassung

Epidemiologie von sexuell übertragbaren Krankheiten, bakterieller Vaginose und Kandidiasis sowie Häufigkeit genitaler Bilharziose bei Frauen im ländlichen Nordostbrasilien

von

Fabiola Araujo Sales de Oliveira

Abstract

Aufgrund biologischer, kultureller und Gender-spezifischer Besonderheiten sind Frauen im gebärfähigen Alter besonders gefährdet, an einer sexuell übertragbaren Erkrankung (*Sexually Transmitted Disease* - STD) zu erkranken. Zudem erhöhen STD, die mit Geschwürsbildung im Genitaltrakt einhergehen, das Risiko, sich mit HIV zu infizieren. Auch die genitale Bilharziose, eine Sonderform dieser parasitären Erkrankung, erhöht das Risiko für eine HIV-Infektion. Die vorliegende Dissertation hatte zum Ziel, die Epidemiologie wichtiger STD (Syphilis, Gonorrhö, Trichomoniasis, genitale Chlamydieninfektion und HPV) sowie anderer Infektionen des Genitaltraktes (bakterielle Vaginose und Kandidiasis) bei Frauen im ländlichen Brasilien zu beschreiben und das Vorkommen von genitaler Bilharziose in dieser Bevölkerungsgruppe zu untersuchen. Es wurde eine Transversalstudie in einem ländlichen Bezirk im Bundesstaat Ceará in Nordostbrasilien durchgeführt (Frauen/Mädchen von 12-49 Jahren). Nach einem Fragebogen-gestützten Interview wurden Infektionen durch klinische und Laboruntersuchungen diagnostiziert. Von den 734 Studienteilnehmerinnen hatten 592 (80,7%) bereits Geschlechtsverkehr gehabt und wurden in die Analyse aufgenommen. Mindestens eine STD wurde bei 112 (19,6%; 95%-Vertrauensbereich: 16,5%-23,2%) diagnostiziert und mindestens eine Infektion des Genitaltraktes bei 255 (44,8%; 40,7%-49,0%). Die Prävalenzen der STD waren: HPV 11,7% (9,3%-14,7%), Chlamydieninfektion 4,5% (3,0%-6,6%), Trichomoniasis 4,1% (2,7%-6,1%), Syphilis 0,2% (0,0%-1,1%) und Gonorrhö (1,2%; 0,5%-2,6%). Bakterielle Vaginose kam bei 20,0% (16,9%-23,6%) und Kandidiasis bei 12,5% (10,0%-15,5%) der Studienteilnehmerinnen vor. In keinem Falle war der HIV-Test positiv. Die häufigsten gynäkologischen Beschwerden waren abnormaler vaginaler Ausfluss bei Gonorrhö (85,7%) und Unterbauchschmerzen bei Trichomoniasis (75,0%). Unabhängige Risikofaktoren für STD waren: Unwissen darüber, ob der Partner eine andere Sexualpartnerin hatte (adjustierte *odds ratio*: 3,56; 95%-Vertrauensbereich: 1,09-11,62; $p=0,04$), drei oder mehr Sexualpartner im Leben (2,35; 1,32-4,17; $p=0,004$) und eine erste Schwangerschaft mit weniger als 16 Jahren (2,28; 1,09-4,78; $p=0,03$). Eine vorherige gynäkologische Krebsvorsorgeuntersuchung war protektiv (0,26; 0,12-0,57; $p=0,001$). Es gab keine klinischen Hinweise auf eine genitale Bilharziose: In 401 Biopsien und 981 Pap-Abstrichen wurden keine Schistosomeneier identifiziert. Die Studie zeigt, dass Infektionen des Genitaltraktes bei Frauen im ländlichen Bereich häufig vorkommen und mit unterschiedlichen Risikofaktoren assoziiert sind. Die Abwesenheit von genitaler Bilharziose bei fast 1000 untersuchten Frauen und Mädchen aus zwei Endemiegebieten kann durch die geringe Intensität dieser parasitären Erkrankungen in der Bevölkerung erklärt werden.

Einleitung

Sexuell übertragbare Krankheiten

Sexuell übertragbare Krankheiten (*Sexually Transmitted Diseases* – STD) kommen in allen Regionen der Welt vor und sind besonders häufig in den sogenannten Entwicklungsländern. Aufgrund biologischer, kultureller und Gender-spezifischer Besonderheiten sind Frauen im gebärfähigen Alter besonders gefährdet, an einer STD wie der Syphilis, Gonorrhö, Trichomoniasis, genitalen Chlamydieninfektion und HPV-Infektion zu erkranken. Falls unbehandelt, können STD bei Frauen unter anderem zu entzündlichen Beckenerkrankungen, ektopischer Schwangerschaft und Infertilität führen. Etwa 15% der sexuell aktiven Erwachsenen sind mit genitalen humanen Papillomviren (HPV) infiziert, die Mehrzahl mit onkogenen Hochrisiko-Typen, die mit dem Zervixkarzinom assoziiert sind. Zudem erhöhen STD, die mit Geschwürsbildung im Genitaltrakt einhergehen (z.B. Herpes genitalis und Syphilis), das Risiko sich mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) zu infizieren. Es gibt so gut wie keine verlässlichen epidemiologischen Daten über STD und andere Infektionen des Genitaltraktes bei Frauen und Mädchen im ländlichen Brasilien.

Genitale Bilharziose bei Frauen

In einigen Gebieten Nordostbrasilien ist die Darmbilharziose, die durch *Schistosoma mansoni* verursacht wird, endemisch. Die genitale Form der Bilharziose wird durch ektopisch platzierte Eier des Parasiten und den daraus resultierenden Granulomen verursacht. In praktisch jedem Land, in dem die Bilharziose endemisch ist, wurde durch Schistosomeneier verursachte Pathologie des weiblichen Genitaltraktes beobachtet, die von der Vulva bis zu den Ovarien reichen kann. Der Erreger der Blasenbilharziose, *Schistosoma haematobium*, verursacht genitale Läsionen bei 50%-80% der infizierten Frauen und Mädchen. Eine genitale Bilharziose wird auch bei der Darmbilharziose beobachtet. Die Häufigkeit genitaler Pathologie bei brasilianischen Frauen, die in *S. mansoni*-endemischen Gebieten wohnen, ist allerdings nicht bekannt.

Zielstellung

Die vorliegende Dissertation hatte folgende Ziele:

1. Beschreibung der Epidemiologie von STD, HIV-Infektion, bakterieller Vaginose und Kandidiasis bei Frauen im ländlichen Nordosten Brasiliens.
2. Bestimmung der Risikofaktoren für die fünf wichtigsten STD (Syphilis, Gonorrhö, Trichomoniasis, genitale Chlamydieninfektion, HPV) bei Frauen im gebärfähigen Alter in einem ländlichen Dorf im Nordosten Brasiliens.
3. Bestimmung der Häufigkeit von genitaler Bilharziose bei Frauen, die in zwei *S. mansoni*-endemischen Gebieten in den brasilianischen Bundesstaaten Ceará und Alagoas leben.

Methodik

Die STD-Studie wurde in dem Bezirk Pacoti durchgeführt. Dieser Bezirk liegt etwa 100 km südwestlich von Fortaleza, der Hauptstadt des Bundesstaates Ceará im Nordosten Brasiliens. In Pacoti leben etwa 11.500 Einwohner, 77% von ihnen in kleinen Siedlungen außerhalb der eigentlichen Gemeinde. Der Bezirk befindet sich in einem Mittelgebirge, das mit Atlantischem Regenwald bewachsen ist. In der Umgebung der Gemeinde und in den Weilern werden Obst und Gemüse angebaut.

Als Studienpopulation wurden alle Mädchen und Frauen im Alter von 12-49 Jahren definiert, die in der Gemeinde Pacoti und sieben Weilern des Bezirkes, in denen die Darmbilharziose vorkommt, leben (910 Individuen). Aus ethischen Gründen wurden allerdings nur Personen gynäkologisch untersucht und in die Datenanalyse aufgenommen, die bereits Geschlechtsverkehr hatten.

Es wurde eine Transversalstudie durchgeführt. In einem ersten Schritt wurden soziodemographische Merkmale und gynäkologische Beschwerden mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens erhoben. Danach wurden eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt und Proben (Vaginalabstrich, Vaginallavage mit Natriumchloridlösung, Zervixabstrich, peripheres Blut) entnommen. Die gynäkologische Untersuchung bestand aus: Kolposkopische Inspektion der Vulva und des perianalen Bereiches; Bestimmung des vaginalen pH und *whiff test* (nach Aufbringen von 10% KOH entsteht bei bakterieller Vaginose alkalischer Fluor mit fischartigem Geruch); bimanuelle Tastuntersuchung; Kolposkopie des Gebärmutterhalses. Falls auffällige Zervikalläsionen vorhanden waren, wurde eine Biopsie zur histopathologischen Begutachtung durchgeführt. Nativpräparate wurden im Labor vor Ort auf *Candida* spp., Schlüsselzellen (zur Diagnose von bakterieller Vaginose) und *Trichomonas vaginalis* untersucht. Zervix- und Vaginalabstriche wurden nach Gram gefärbt (Bestimmung von *T. vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* und bakterieller Vaginose) und für die Papanicolaou-Zytologie (Pap) fixiert. Weitere Laboruntersuchungen bestanden in der Durchführung der Polymerasekettenreaktion (PCR) zur Diagnose von HPV-Infektionen (mit Genotypisierung) und Ligasekettenreaktion (LCR) der Vaginallavage zum Nachweis von *Chlamydia trachomatis* und *N. gonorrhoeae*. Die Analyse der Ergebnisse dieser Laboruntersuchungen (PCR und LCR) ist Bestandteil einer anderen Dissertation. Zum Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern bzw. Antikörpern gegen *Treponema pallidum* wurden ELISA, der *Venereal Disease Research Laboratory*-Test (VDRL-Test) und der Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest (FTA-Abs-Test) durchgeführt.

Die Häufigkeit genitaler Bilharziose bei Frauen wurde sowohl in der Studienbevölkerung in Pacoti als auch in einem zweiten Endemiegebiet im brasilianischen Bundesstaat Alagoas (Bezirk União dos Palmares) bestimmt.

União dos Palmares liegt etwa 80 km westlich von Maceió, der Hauptstadt des Bundesstaates. Es handelt sich um ein typisches ländliches Gebiet inmitten von Zuckerrohrplantagen.

In União dos Palmares wurden Frauen aus vier Weilern mit insgesamt 341 Teilnehmerinnen im Alter von 15-70 Jahren und in Pacoti 640 Frauen im Alter von 12-49 Jahren auf genitale Bilharziose untersucht. Beide Studiengebiete sind endemisch für Darmbilharziose, verursacht durch *S. mansoni*.

Die Untersuchung auf genitale Bilharziose bestand in der Inspektion von Vulva und perianaler Region und anschließender kolposkopischer Untersuchung der Vagina und Zervix. In Pacoti wurde nur dann eine Zervixbiopsie entnommen, falls Auffälligkeiten des Epithels vorhanden waren. In União dos Palmares wurden Zervixbiopsien bei allen Frauen durchgeführt, die der Gewebeentnahme zustimmten. Die Biopsien wurden mit Hilfe der *quantitative compressed biopsy technique* (QCBT) auf Schistosomeneier untersucht. Diese Methode besteht darin, dass natives Gewebe zwischen zwei Objektträgern gepresst und unter dem Mikroskop auf Eier untersucht wird. Auch die Pap-Abstriche wurden mikroskopisch auf Schistosomeneier untersucht.

Ergebnisse

Sexuell übertragbare Krankheiten

Von den 550 Frauen des Dorfes Pacoti nahmen 412 (75%) und von den 360 Frauen der ländlichen Siedlungen des Bezirkes nahmen 322 (90%) an der Studie teil. Von diesen 734 Frauen und Mädchen hatten zu dem Zeitpunkt der Studie 592 (80,7%) bereits Geschlechtsverkehr gehabt und wurden in die Datenanalyse aufgenommen.

Der Altersmedian der Frauen betrug 31 Jahre (Interquartilbereich [IQB]: 24-38 Jahre). Im Mittel (Median) hatten die Frauen zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Sexualpartner im Leben gehabt (IQB: 1-2). Der Median der Anzahl der Partner in den letzten 12 Monaten betrug ebenfalls 1 (IQB: 1-1). Der Altersmedian zum Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs betrug 18 Jahre (IQB: 15-21 Jahre) und der Median des Alters der ersten Schwangerschaft 20 Jahre (IQB: 17-23 Jahre).

Bei 112 Studienteilnehmerinnen (19,6%; 95%-Vertrauensbereich: 16,5%-23,2%) wurde mindestens eine STD diagnostiziert. Mindestens eine Infektion des Genitaltraktes (STD, bakterielle Vaginose oder Kandidiasis) kam bei 255 Frauen (44,8%; 40,7%-49,0%) vor.

Die häufigste STD war eine Infektion mit HPV (11,7%; 9,3%-14,7%), gefolgt von genitaler Chlamydieninfektion (4,5%; 3,0%-6,6%), Trichomoniasis (4,1%; 2,7%-6,1%) und Gonorrhö (1,2%; 0,5%-2,6%). Bei nur einer Patientin (0,2%; 0,0%-1,1%) ließen sich Antikörper im VDRL-Test nachweisen. Da auch der FTA-Abs-Test positiv war, wurde eine aktive Infektion mit *T. pallidum* diagnostiziert. In keinem einzigen Falle war der HIV-Test positiv. Bakterielle Vaginose kam bei 20,0% (16,9%-23,6%) und Kandidiasis bei 12,5% (10,0%-15,5%) der Studienteilnehmerinnen vor. Fast 10% der Frauen hatten multiple Genitalinfektionen. Dabei war eine Assoziation von HPV und bakterieller Vaginose am häufigsten.

Die Prävalenz von STD war im Dorf Pacoti und den Weilern nicht signifikant unterschiedlich, mit der Ausnahme von Chlamydieninfektionen, die in den Siedlungen häufiger vorkamen als im Dorf (7,3% gegenüber 2,6%, $p=0,01$).

Die Prävalenzen der STD, bakteriellen Vaginose und Kandidiasis sind in Abbildung 1 nach Altersgruppen dargestellt.

Die häufigsten gynäkologischen Beschwerden waren abnormaler vaginaler Ausfluss bei Gonorrhö (85,7%) und Unterbauchschmerzen bei Trichomoniasis (75,0%). Nur 17,2% der Frauen gaben zum Zeitpunkt der Untersuchung an, keine gynäkologischen Beschwerden zu haben.

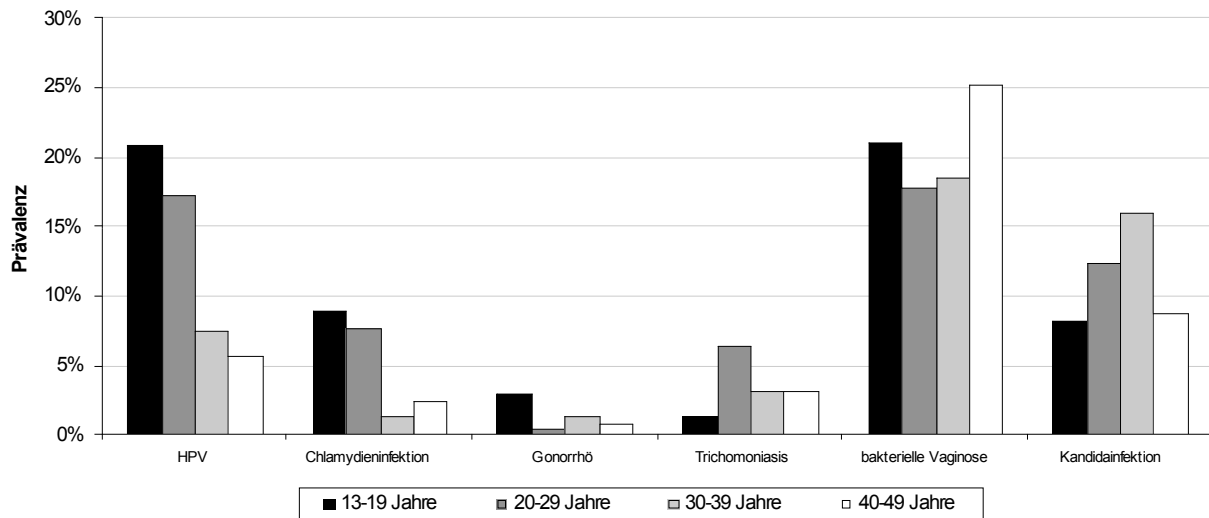


Abbildung 1: Altersabhängige Prävalenzen von STD, bakterieller Vaginose und Kandidiasis bei Frauen aus dem ländlichen Nordostbrasilien.

In der bivariaten Datenanalyse waren die folgenden Variablen signifikant mit einer STD assoziiert: mehr als ein Sexualpartner in den letzten 12 Monaten (*odds ratio*: 3,01; 95%-Vertrauensbereich: 1,36-6,68; $p < 0,01$), Unwissen darüber, ob der Partner eine andere Sexualpartnerin hat (2,81; 0,96-10,07; $p = 0,05$), drei oder mehr Sexualpartner im Leben (2,79; 1,78-4,39; $p < 0,001$), erste Schwangerschaft mit weniger als 16 Jahren (2,14; 1,13-4,06; $p = 0,02$), erster Geschlechtsverkehr mit weniger als 16 Jahren (1,99; 1,28-3,12; $p < 0,01$), Alter 19 Jahre oder jünger (1,9; 1,08-3,36; $p = 0,03$) und alleinlebende Frauen (1,73; 1,1-2,7; $p = 0,02$). Eine vorherige gynäkologische Krebsvorsorgeuntersuchung mit Durchführung eines Pap-Abstriches zeigte einen protektiven Effekt gegen STD (0,36; 0,21-0,62; $p < 0,001$).

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigten sich folgende Faktoren als unabhängig mit einer STD assoziiert: Unwissen darüber, ob der Partner eine andere Sexualpartnerin hat (adjustierte *odds ratio*: 3,56; 95%-Vertrauensbereich: 1,09-11,62; $p = 0,04$), drei oder mehr Sexualpartner im Leben (2,35; 1,32-4,17; $p = 0,004$) und erste Schwangerschaft mit weniger als 16 Jahren (2,28; 1,09-4,78; $p = 0,03$). Die vorherige Krebsvorsorgeuntersuchung blieb auch nach Kontrolle durch Störvariablen ein signifikanter protektiver Faktor gegen STD (0,26; 0,12-0,57; $p = 0,001$).

Genitale Bilharziose bei Frauen

Es wurden insgesamt 981 Frauen klinisch auf Anzeichen einer genitalen Bilharziose untersucht. *Sandy patches* (Granulome, die wie kleine Sandkörner imponieren), die das einzige pathognomonische Zeichen für eine zervikale Bilharziose sind, wurden bei keiner Frau beobachtet. Es wurden auch keine Tumoren oder Wucherungen der Vulva oder Vagina beobachtet, die sich aus einem Granulom entwickelt haben könnten. In den 401 Biopsien und 981 Pap-Abstrichen wurden keine Schistosomeneier identifiziert.

Die demographischen, gynäkologischen und parasitologischen Befunde der beiden Studienpopulationen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Demographische, gynäkologische und parasitologische Charakteristiken von Frauen aus zwei Bilharziose-endemischen Gebieten in Nordostbrasilien.

	Studiengebiet	
	União dos Palmares	Pacoti
Prävalenz von <i>S. mansoni</i> -Infektionen in 2001 (%) ¹		
Schulkinder	58	unbekannt
Gesamtpopulation	52	1-20
Anzahl an untersuchten Frauen und Mädchen	341	640
Altersmedian (Interquartilbereich) in Jahren	33 (15-70)	31 (13-49)
Alterationen der Zervix, die auf eine Genitalbilharziose hinweisen können:		
<i>Sandy patches</i>	0	0
Entzündung	19	0
Polypoide Läsionen	2	3
Zervixbiopsien:		
Untersucht mit QCBT ²	341	60
Positiv auf Schistosomeneier	0	0
Pap-Abstriche:		
Entnommen	341	640
Positiv auf Schistosomeneier	0	0

¹ Daten der staatlichen Bilharziose-Kontrollprogramme

² *quantitative compressed biopsy technique*

Diskussion

Sexuell übertragbare Krankheiten

In den meisten sogenannten Entwicklungs- und Schwellenländern basieren Schätzungen der Prävalenz von STD auf Studien, die in speziellen Sprechstunden durchgeführt wurden. Diese Patientengruppen sind allerdings nicht repräsentativ für die weibliche Bevölkerung in einem Land. Zuverlässige bevölkerungsbasierte Daten zur Epidemiologie von STD sind selten und fehlen für das ländliche Brasilien nahezu vollständig.

Die durchgeführte Studie zeigt, dass STD, bakterielle Vaginose und Kandidiasis in einem ländlichen Bezirk in Nordostbrasilien endemisch sind und dass 45% der Frauen an mindestens einer Infektion des Genitaltraktes leiden. Die in Pacoti beobachtete Häufigkeit ist anderen Studien ähnlich, bei denen Frauen untersucht wurden, die an einem Schwangerenvorsorgeprogramm teilgenommen haben. Die hier präsentierten Daten unterstützen daher die These, dass die Prävalenz von STD bei Pränataluntersuchungen als Schätzung für die Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung einer Region herangezogen werden kann.

Die STD-Studie zeigt eine charakteristische Altersverteilung der unterschiedlichen Infektionen. Eine rückläufige Prävalenz von HPV- und Chlamydieninfektionen mit zunehmendem Alter kann auf die erhöhte Empfänglichkeit jüngerer Frauen zurückgeführt werden, beispielsweise durch Zervikalektopen oder einen reduzierten vaginalen pH. Weitere Erklärungen sind die Entwicklung einer protektiven Immunantwort im Laufe des Lebens (z.B. gegen HPV) und ein riskanteres Sexualverhalten bei jüngeren Frauen. Riskanteres Sexualverhalten (mehr Partner, erster Sexualverkehr in jüngerem Alter, ungeschützter Geschlechtsverkehr) ist vermutlich auch die Ursache der höheren Prävalenz von Gonorrhö bei jüngeren Frauen.

Die Studie gibt Anlass zu der Befürchtung, dass aufgrund der hohen Prävalenz von STD Frauen aus ländlichen Gebieten Brasiliens ein erhöhtes Risiko haben, sich mit HIV zu infizieren und dass dieses Risiko parallel mit der Ausbreitung von HIV in ländliche Gegenden einhergehen kann.

Die Risikofaktorenanalyse zeigt, dass eine höhere Anzahl an Sexualpartnern im Leben, früher erster Geschlechtsverkehr und Unwissen darüber, ob der Partner andere Sexualpartner hat, mit einer STD assoziiert sind. Diese Ergebnisse bestätigen andere Studien aus sogenannten Entwicklungsländern und auch aus Industrieländern. Zudem zeigt die Studie, dass ein Pap-Abstrich, der im ländlichen Brasilien normalerweise von einer Krankenschwester oder einer Hilfskrankenschwester durchgeführt wird, eine wichtige Gelegenheit ist, eine Syphilis,

Gonorrhö, Chlamydieninfektion oder Trichomoniasis mithilfe einer syndrom-orientierten Therapie zu behandeln.

Da es sich um eine Transversalstudie handelt, können kausale Zusammenhänge zwischen den Expositionsvariablen und einer STD bei dieser Studie nicht bewiesen werden.

Die Studie erlaubt die Schlussfolgerung, dass es wichtig ist, Kontrollmaßnahmen gegen STD in ländlichen Gegenden Brasiliens auszuweiten. Gesundheitsfördernde Maßnahmen sollten auf Mädchen und junge Frauen fokussiert werden und darauf abzielen, Symptome früh zu erkennen und Frauen zu befähigen, gegenüber ihrem Sexualpartner mehr Entscheidungsfreiheit zu bekommen.

Genitale Bilharziose bei Frauen

In dieser Studie wurde bei fast 1000 untersuchten Frauen und Mädchen aus zwei endemischen Gebieten im Nordosten Brasiliens in keinem einzigen Fall eine genitale Bilharziose diagnostiziert. Dieser Befund steht im Kontrast zu einigen historischen Berichten aus den 1930er, 1940er und 1950er Jahren, aus denen hervorgeht, dass die genitale Bilharziose bei brasilianischen Frauen zu dieser Zeit relativ häufig war.

Das Vorkommen ektopisch platzierter Eier und genitaler Läsionen ist mit der Anzahl der adulten Würmer, die ein Individuum beherbergt, assoziiert. Daher kann die Abwesenheit genitaler Bilharziose durch die geringere parasitäre Beladung in der heutigen Bevölkerung der endemischen Gebiete erklärt werden. Das nationale Programm Brasiliens zur Reduzierung der Bilharziose, welches sich hauptsächlich auf Massenbehandlung mit Oxamniquin (und später Praziquantel) stützt, begann erst im Jahre 1977. Die intermittierende Massentherapie reduzierte die Prävalenz nur mäßig, führte allerdings zu einer relativ geringen Intensität der Infektion.

Auch in jüngster Zeit wurden einzelne Fälle genitaler Manifestationen der *S. mansoni*-Bilharziose bei brasilianischen Frauen diagnostiziert. Die genitale Bilharziose sollte deshalb immer als Differentialdiagnose bei Frauen aus endemischen Gebieten mit gynäkologischen Beschwerden Berücksichtigung finden.

Anteilerklärung

Fabiola Araujo Sales de Oliveira hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Oliveira FAS, Soares VL, Dacal R, Gazzaneo F, Mesquita A, Fraga F, Lang K, Feldmeier H. Absence of cervical schistosomiasis among women from two areas of north-eastern Brazil with endemic *Schistosoma mansoni*. *Ann Trop Med Parasitol* 2006; 100: 49-54.

60 Prozent

Beitrag im Einzelnen: klinische Untersuchung eines großen Teils der Studienteilnehmerinnen, Teil der Laboruntersuchungen, Datenanalyse, Schreiben des Manuskripts.

Publikation 2:

Oliveira FAS, Pfleger V, Lang K, Heukelbach J, Miralles I, Fraga F, Sousa AQ, Kerr-Pontes LRS, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, Feldmeier H. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in rural women of reproductive age in northeast Brazil: a population-based study. *Mem I Oswaldo Cruz* 2007; 102: 751-756.

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Studienplanung, klinische Untersuchung aller Studienteilnehmerinnen, Teil der Laboruntersuchungen, statistische Datenauswertung, Schreiben des Manuskripts.

Publikation 3:

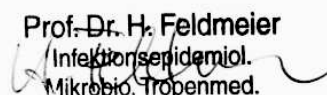
Oliveira FAS, Lang K, Ehrig V, Heukelbach J, Fraga F, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, Kerr LRS, Feldmeier H. Risk factors for sexually transmitted infections in women in rural Northeast Brazil. *J Inf Developing Countries* 2008; 2: 211-217.

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Studienplanung, klinische Untersuchung aller Studienteilnehmerinnen, Durchführung der Interviews, Teil der Laboruntersuchungen, Statistik, Schreiben des Manuskripts.



Prof. Dr. H. Feldmeier
Infektions-epidemiol.
Mikrobiol. Tropenmed.



Ausgewählte Publikationen

1. **Oliveira FA**, Soares VL, Dacal R, Gazzaneo F, Mesquita A, Fraga F, Lang K, Feldmeier H. Absence of cervical schistosomiasis among women from two areas of north-eastern Brazil with endemic *Schistosoma mansoni*. *Ann Trop Med Parasitol* 2006; 100: 49-54.
Impact Factor: 1,35
2. **Oliveira FA**, Pflieger V, Lang K, Heukelbach J, Miralles I, Fraga F, Sousa AQ, Kerr-Pontes LRS, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, Feldmeier H. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in rural women of reproductive age in northeast Brazil: a population-based study. *Mem I Oswaldo Cruz* 2007; 102: 751-756.
Impact Factor: 1,23
3. **Oliveira FA**, Lang K, Ehrig V, Heukelbach J, Fraga F, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, Kerr LRS, Feldmeier H. Risk factors for sexually transmitted infections in women in rural Northeast Brazil. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 211-217.
Impact Factor: noch nicht vergeben

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

PUBLIKATIONEN IN WISSENSCHAFTLICHEN FACHZEITSCHRIFTEN

1. Pilger D, Heukelbach J, Khakban A, **Oliveira FA**, Fengler G, Feldmeier H. Household-wide ivermectin treatment for head lice in an impoverished community: randomized observer-blinded controlled trial. *Bull World Health Organ* 2010; in press.
Impact Factor: 4,02
2. **Oliveira FA**, Ehrig V, Lang K, Vasconcelos W, Heukelbach J, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, Hengge UR, Feldmeier H. HPV genotype distribution and risk factors for infection in women from a small municipality in Northeast Brazil. *Int J STD Aids* 2010; in press.
Impact Factor: 1,30
3. Asenov A, **Oliveira FA**, Speare R, Liesenfeld O, Hengge UR, Heukelbach J. *In vitro* efficacy of chemical and botanical over-the-counter pediculicides available in Brazil, and off-label treatments, against head lice. *Int J Dermatol* 2010; in press.
Impact Factor: 1,13
4. Heukelbach J, Asenov A, Liesenfeld O, Mirmohammadsadegh A, **Oliveira FA**. A new two-phase dimeticone pediculicide shows high efficacy in a comparative bioassay. *BMC Dermatol* 2009; 9: 12.
Impact Factor: noch nicht vergeben
5. Feldmeier H, Jackson A, Ariza L, Calheiros CML, Lima Soares V, **Oliveira FA**, Hengge UR, Heukelbach J. The epidemiology of scabies in an impoverished community in rural Brazil: Presence and severity of disease is associated with poor living conditions and illiteracy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 436-443.
Impact Factor: 2,90

6. Winter B, **Oliveira FA**, Wilcke T, Heukelbach J, Feldmeier H. Tungiasis-related knowledge and treatment practices in two endemic communities in Northeast Brazil. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 458-466.
Impact Factor: noch nicht vergeben
7. **Oliveira FA**, Lang K, Ehrig V, Heukelbach J, Fraga F, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, Kerr LRS, Feldmeier H. Risk factors for sexually transmitted infections in women in rural Northeast Brazil. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 211-217.
Impact Factor: noch nicht vergeben
8. Heukelbach J, Canyon D, **Oliveira FA**, Müller R, Speare R. *In vitro* efficacy of over the counter botanical pediculicides against the head louse *Pediculus humanus var capitis* based on a stringent standard for mortality assessment. *Med Vet Entomol* 2008; 22: 264-272.
Impact Factor: 1,46
9. Heukelbach J, Pilger D, **Oliveira FA**, Khakban A, Ariza L, Feldmeier H. A highly efficacious pediculicide based on dimeticone: randomized observer-blinded comparative trial. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 115.
Impact Factor: 2,02
10. **Oliveira FA**, Pflieger V, Lang K, Heukelbach J, Miralles I, Fraga F, Sousa AQ, Kerr-Pontes LRS, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, Feldmeier H. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in rural women of reproductive age in northeast Brazil: a population-based study. *Mem I Oswaldo Cruz* 2007; 102: 751-756.
Impact Factor: 1,23
11. **Oliveira FA**, Kerr-Pontes LRS, Frota AS, Nóbrega AA, Bruno ZV, Silva TMJ, Kendall C, Galvão MT. HIV women in northeast Brazil: tubal sterilization, medical recommendation and reproductive rights. *AIDS Care* 2007; 19: 1258-1265.
Impact Factor: 1,86

12. Nóbrega AA, **Oliveira FA**, Galvão MT, Mota RS, Barbosa R, Dourado I, Kendall C, Kerr-Pontes LRS. Desire for a child among women living with HIV/AIDS in Northeast Brazil. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21: 261-267.
Impact Factor: 2,40
13. **Oliveira FA**, Speare R, Heukelbach J. High in vitro efficacy of Nyda[®] L, a pediculicide containing dimeticone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1325-1329.
Impact Factor: 1,44
14. **Oliveira FA**, Heukelbach J, Gomide M, Sabóia Moura RC. Impact of large dams on public health: II. Effects downstream [Portuguese]. *Cadernos Saúde Coletiva* 2007; 15: 9-26.
Impact Factor: nicht vergeben
15. **Oliveira FA**, Soares VL, Dacal R, Gazzaneo F, Mesquita A, Fraga F, Lang K, Feldmeier H. Absence of cervical schistosomiasis among women from two areas of north-eastern Brazil with endemic *Schistosoma mansoni*. *Ann Trop Med Parasitol* 2006; 100: 49-54.
Impact Factor: 1,35
16. **Oliveira FA**, Heukelbach J, Sabóia Moura RC, Ariza L, Ramos Jr. AN, Gomide M. Impact of large dams on public health: I. Effects upstream [Portuguese]. *Cadernos Saúde Coletiva* 2006; 14: 575-596.
Impact Factor: nicht vergeben
17. Heukelbach J, **Oliveira FA**, Speare R. A new shampoo based on neem (*Azadirachta indica*) is highly effective against head lice *in vitro*. *Parasitol Res* 2006; 99: 353-356.
Impact Factor: 1,51
18. Harms G, Fraga F, **Oliveira FA**, Batroff B, Feldmeier H. Cutaneous leishmaniasis associated with extensive lymphadenopathy during an epidemic in Ceará State, northeast Brazil. *Acta Trop* 2005; 93: 303-310.
Impact Factor: 2,00

19. Heukelbach J, Winter B, Wilcke T, Muehlen M, Albrecht S, **Oliveira FA**, Feldmeier H. Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiases and parasitic skin diseases in a severely affected population. *Bull World Health Organ* 2004; 82:563-571.
Impact Factor: 4,02

20. Heukelbach J, Wilcke T, Winter B, **Oliveira FA**, Saboia Moura RC, Harms G, Feldmeier H. Efficacy of ivermectin in a patient population concomitantly infected with intestinal helminths and ectoparasites. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 2004; 54:416-421.
Impact Factor: 0,69

21. Heukelbach J, **Oliveira FA**, Feldmeier H. Ectoparasitoses and public health in Brazil: challenges for control [Portuguese]. *Cad Saude Publica* 2003;19:1535-1540.
Impact Factor: 0,73

22. Heukelbach J, **Oliveira FA**, Kerr-Pontes LR, Feldmeier H. Risk factors associated with an outbreak of dengue fever in a favela in Fortaleza, north-east Brazil. *Trop Med Int Health* 2001; 6:635-642.
Impact Factor: 2,47

23. Heukelbach J, **Oliveira FA**, Hesse G, Feldmeier H. Tungiasis: a neglected health problem of poor communities. *Trop Med Int Health* 2001; 6:267-72.
Impact Factor: 2,47

24. Kerr-Pontes LRS, **Oliveira FA**, Freire CAM. Tuberculosis associated with AIDS: the situation in a northeastern region of Brazil [Portuguese]. *Rev Saude Publica* 1997; 31: 323-329.
Impact Factor: 0,71

1. Heukelbach J, Sonnberg S, Becher H, Mello I, Speare R. **Oliveira FA**. High ovicidal efficacy of dimeticone: new era of head lice treatment. Submitted 2009.
2. Sroka S, Bartelheimer N, Winter A, Heukelbach J, Ariza L, Ribeiro H, **Oliveira FA**, Queiroz JA, Alencar Jr. CA, Lucena FE, Liesenfeld O. Prevalence and risk factors of toxoplasmosis among pregnant women in Fortaleza, northeast Brazil. Submitted 2009.
3. Bessa AR, Barbosa Costa RK, Muniz Luna GL, Queiroz DT, **Oliveira FA**, Heukelbach J. Knowledge and practices of male adolescents about teenage pregnancy: experience of a health education group [Portuguese]. Submitted 2009.

- *In vitro*-Wirksamkeit von fünf gängigen Kopflausprodukten. 104. Jahrestreffen der Deutschen Pädiatrischen Gesellschaft, 2008, München.
- Ovicide Wirksamkeit von over-the-counter Kopflausprodukten. 104. Jahrestreffen der Deutschen Pädiatrischen Gesellschaft, 2008, München.
- *Pediculus humanus capitis*: development of eggs under laboratory conditions [Portuguese]. XLIV Congress of the Brazilian Society of Tropical Medicine, 2008, Porto Alegre, Brasilien.
- *Pediculus humanus capitis*: in vitro efficacy of nine chemical and natural pediculicidal products on the Brazilian market [Portuguese]. XLIV Congress of the Brazilian Society of Tropical Medicine, 2008, Porto Alegre, Brasilien.
- Incidence of pediculosis in an area of high transmission is dependent on pediculicidal treatment of family members: an experimental study. 5th European Congress on Tropical Medicine and International Health, 2007, Amsterdam, Niederlande.
- High efficacy of a pediculicide based on dimeticone in a population with a high intensity of infestation: a randomized controlled trial. 5th European Congress on Tropical Medicine and International Health, 2007, Amsterdam, Niederlande.
- Tubal sterilization in women with HIV/AIDS in Northeast Brazil [Portuguese]. 11th World Congress in Public Health, 2006, Rio de Janeiro, Brasilien.
- Risk behavior of women with HIV/AIDS attending HIV clinic in Fortaleza, Brazil [Portuguese]. 11th World Congress in Public Health, 2006, Rio de Janeiro, Brasilien.
- Absence of cervical schistosomiasis among women from two areas of north-eastern Brazil with endemic *Schistosoma mansoni* [Portuguese]. XLI Congress of the Brazilian Society of Tropical Medicine, 2005, Florianópolis, Brasilien.
- Sexually Transmitted Diseases in women of reproductive age from a rural municipality in Ceará State, Brazil [Portuguese]. VI Brazilian Congress of Epidemiology, 2004, Recife, Brasilien.
- *Human Papilloma Virus* (HPV) infection in women of reproductive age from a rural municipality in Northeast Brazil: prevalence and risk factors [Portuguese]. V Congress of the Brazilian Society of Sexually Transmitted Diseases - DST5, 2004, Recife, Brasilien.
- High vulnerability to HIV infection in a rural municipality in Northeast Brazil [Portuguese]. V Congress of the Brazilian Society of Sexually Transmitted Diseases - DST5, 2004, Recife, Brasilien.

- Knowledge, attitudes and practices of male sex workers in Ceará State [Portuguese]. V Congress of the Brazilian Society of Sexually Transmitted Diseases - DST5, 2004, Recife, Brasilien.
- Sexually transmitted diseases in Pacoti, Ceará: an urgent need for health education [Portuguese]. XXVI Ceará State Congress of Gynecology and Obstetrics, 2003, Fortaleza, Brasilien.
- Low sensibility of Papanicolaou cytology for the diagnosis of bacterial vaginosis in women of reproductive age [Portuguese]. XXVI Ceará State Kongress of Gynecology and Obstetrics, 2003, Fortaleza, Brasilien.
- Papanicolaou cytology – an adequate screening method? [Portuguese]. XXVI Ceará State Kongress of Gynecology and Obstetrics, 2003, Fortaleza, Brasilien.
- Clinical criteria vs. Gram cytology as diagnostic tools for bacterial vaginosis [Portuguese]. XXVI Ceará State Kongress of Gynecology and Obstetrics, 2003, Fortaleza, Brasilien.
- Risk factors associated with an outbreak of dengue fever. XV International Congress for Tropical Medicine and Malaria, 2002, Cartagena. Kolumbien.
- Die Arbeit als Frauenärztin in Nordostbrasilien und in Deutschland. II. Bundesweiter Kongress Theorie und Praxis der humanitären Hilfe “Humanitäre Hilflosigkeit?”, 1998, Berlin.
- Uterus miomatosus: clinical-histopathological correlation [Portuguese]. XIX Ceará State Kongress of Gynaecology and Obstetrics, 1996, Fortaleza, Brasilien.
- AIDS-associated tuberculosis in Ceará State [Portuguese]. IV Brazilian Congress of Public Health, 1994, Recife, Brasilien.
- Ovarian tumors in early age and in the elderly [Portuguese]. X Medical October Congress, 1994, Fortaleza, Brasilien.
- Pelvic mass: patient age and pathology findings [Portuguese]. X Medical October Congress, 1994, Fortaleza, Brasilien.
- Carbohydrate metabolism in the polycystic ovary syndrome [Portuguese]. XVII Ceará State Gynecology and Obstetrics Congress, 1994, Fortaleza, Brasilien.
- Cholera in Ceará State, 1992: epidemiological aspects [Portuguese]. XXIX Congress of the Brazilian Society of Tropical Medicine, 1993, Fortaleza, Brasilien.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Fabiola Araujo Sales de Oliveira, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Epidemiologie von sexuell übertragbaren Krankheiten, bakterieller Vaginose und Kandidiasis sowie Häufigkeit genitaler Bilharziose bei Frauen im ländlichen 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.

Köln, den 13. Mai 2009

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Hermann Feldmeier für die Überlassung des Themas und ganz besonders für die stete Bereitschaft zu Diskussionen, die zu einer jahrelangen exzellenten und produktiven Kooperation geführt hat.

Dr. Viola Ehrig, Prof. Ralf Ignatius und Prof. Marina Stoffler-Meilicke aus Berlin danke ich für die Laboruntersuchungen des Materials (PCR/LCR).

Dr. Estefânia Mota und Dr. Iracema Miralles aus Fortaleza haben mich freundlicherweise in mikroskopische Methoden eingearbeitet und die Pap-Abstriche aufgearbeitet.

Weiterhin danke ich Dr. Valquíria de Lima Soares aus Maceió für die Bereitstellung der Daten aus Alagoas.

Dr. Anastácio Queiroz und Dr. Marilac Barbosa vom Gesundheitsministerium des Staates Ceará haben die Studie finanziell und logistisch unterstützt.

Katrin Lang danke ich für die gute Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Ein ganz besonderer Dank gilt den Frauen aus Pacoti, den *Community Health Workers*, Dr. Francisco Fraga, Direktor des Krankenhauses in Pacoti, und Herrn Edson Leite, damaliger Bürgermeister.

Ohne die Unterstützung durch meine Eltern Rutênio und Mary, meinen Ehemann Jörg und meine Kinder Nick und Lena wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.