

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger

Multicenterstudie über die Therapieoptionen bei Infektion mit  
*Giardia lamblia*

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Soumaya Poursanidis  
2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dott. Univ. Pisa Joachim Richter

Zweitgutachter: Prof. Dr. Colin R. MacKenzie

Meinem Vater, Dr. med. Faycal Abid,  
meinem Mann und meinen wundervollen Kindern,  
meiner Familie,  
meinen Freunden, die sich erkennen werden,  
PD Dr. med. Pablo Verde, für die ideenreiche Unterstützung.

## Zusammenfassung

Die Lambliasis, *syn. Giardiasis* ist eine Infektion des menschlichen Dünndarms mit dem Protozoon *Giardia lamblia*. Es handelt sich um eine weltweit übertragene Infektionskrankheit. Die Analyse der geläufigen Therapievorgehensweisen aus vier tropenmedizinischen Zentren (TMZ), soll ermöglichen, Therapiekonzepte der unkomplizierten, aber auch der multipharmakoresistenten Lambliasis zu optimieren.

An der Studie beteiligten sich vier deutsche Zentren, Düsseldorf (D), Berlin (B), München (M) und Tübingen (Tü). Die retrospektive Datenbank umfasste 629 Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $36,6 \pm 14,6$  J. (min. 1 bis max. 74 Jahre). Die Datensammlung wurde im Zeitraum von 2007 bis 2012 nach standardisiertem Formular erbracht. Anamnese und spezielle Informationen zum Therapiekonzept und -Erfolg wurden erfasst. Die Diagnostik durch mikroskopische Untersuchung von angereicherten Stuhlproben und/oder molekularbiologischer Tests, erfolgte in allen Zentren einheitlich. Die Datenerhebung erfolgte mittels MS-Access-Datenbank. Die statistische Datenauswertung wurde mittels „MS-Excel“ und dem freien statistischen Programm „R“ (*The R Foundation for Statistical Computing*), Version 2.14.2 (2012-02-29), realisiert. Die grafischen Darstellungen wurden durch das Programm „R“, MS-Excel und MS-PowerPoint generiert.

Die Geschlechterverteilung des Kollektivs war vergleichbar. Patienten zwischen dem 20.-30. Lebensjahr waren am häufigsten von der Lambliasis betroffen. Die Reiseländerverteilung, in der die Infektion erworben wurde, war nicht homogen: am häufigsten wurde die Infektion im indischen Subkontinent, gefolgt von Afrika und Südamerika, erworben. Die Erstwahl der Substanzgruppe zeigte sich bei allen TMZ als vergleichbar: hier wurde die Gruppe der 5-Nitroimidazole (NI), vorrangig Metronidazol und Tinidazol, gegenüber Zweitlinien-Medikamenten (ZM) favorisiert. In den Zentren D, B und Tü wurde Tinidazol als Ersttherapeutikum eingesetzt, in M. Metronidazol. ZM umfassten die Benzimidazole Albendazol und Mebendazol, Paromomycin, Nitazoxanid und Chloroquin als Einzelsubstanztherapie oder in Kombination untereinander oder mit NI. Nur 49,60% des Gesamtkollektivs waren bei Therapie 1 nach Einnahme von NI. beschwerdefrei (BF). D, B und Tü setzten bei erforderlichen Folgetherapien zunächst erneut NI ein. M. wählte andere Therapiestrategien. Keine der ZM zeigten als Einzelsubstanz einen überzeugenden Therapieerfolg. Bei den Folgetherapien 2-3 waren Therapieversager häufiger als bei nach Therapie beschwerdefreien Patienten. Ab Dritttherapie wurden mehr Patienten mit ZM als mit NI behandelt da NI allein offensichtlich nicht ausreichend wirksam waren. Ab Therapie 4 wurden die ZM signifikant häufiger als NI gewählt und zeigten dann die besseren Therapieerfolge. Erst ab Therapie 4 überstieg die Zahl der geheilten Patienten die der weiterhin Infizierten.

In Deutschland gibt es bis dato keine evidenzbasierten Leitlinien. Diese Studie kann dazu beitragen, retrospektiv fundierte Daten zu erfassen, die als Grundlage für eine Leitlinienerstellung dienen können. Vor allem bei multiresistenter Lambliasis werden empirische Therapien gewählt, die auf Erfahrungen einzelner Zentren basieren. Die vorliegende Studie ermöglicht die Erfahrungen einzelner Zentren, insbesondere bei der Behandlung der resistenten Lambliasis, systematisch zu erfassen, zwischen den Zentren auszutauschen und zu vereinheitlichen. Sie bestätigt die Beobachtung, dass die Lambliasis zunehmend schwieriger zu behandeln ist, wenn sie auch, nach verschiedenen Therapieversuchen letztendlich ausheilbar bleibt. Auch in Anbetracht der Dynamik der Resistenzentwicklung bei der Lambliasis ist weitere Forschung notwendig, um klare Behandlungsstrategien, vor allem für multiresistente Fälle, zu entwickeln und zu vereinheitlichen.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb. = Abbildung	EC = Ecuador
AF = Afghanistan	EE = Estonia
Alb. = Albendazol	EG = Egypt
AM = Armenia	ES = Spain
AO = Angola	ET = Ethiopia
AR = Argentina	ETA = Ethacridinlaktat
B = Berlin	et al. = et alia
BA = Bosnia	E.U. = Europäische Union
Benzi. = Benzimidazol	FR = France
BF = Beschwerdefreiheit	G. = <i>Giardia</i>
BFA = Burkina Faso	GB = United Kingdom
BJ = Benin	GE = Georgia
BO = Bolivia	Ges. = gesamt
BR = Brasil	GF = French Guyana
BT = Begleittherapie	GH = Ghana
ca. = circa	GM = Gambia
CDC = Center for Disease aControl	GN = Guinea
Chloro = Chloroquin	h = Stunde
CM = Cameroon	HAT = Haiti
CN = China	IfSG = Infektionsschutzgesetz
CO = Colombia	IgA = Immunglobulin A
CR = Costa Rica	IgG = Immunglobulin G
CV = Cape Verde	IgM = Immunglobulin M
CVID = Common variable immunodeficiency	IN = Indien
CU = Cuba	IT = Italy
D = Düsseldorf	J. = Jahre
DE = Germany	JO = Jordan
DFA = direct immunofluorescence assay	KE = Kenya
DO = Dominican Republic	KH = Cambodia
DZ = Algeria	KT = Kombinationstherapie
	KR = Südkorea
	KZ = Kazachstan

LA = Laos  
 LK = Sri Lanka  
 LR = Liberia  
 M = Metronidazol  
 M = München  
 Meb. = Mebendazol  
 MG = Madagascars  
 MIFC = Merthiolat-Iodine-Formaline-Concentration-Technique  
 ML = Mali  
 MM = Myanmar  
 MS = Microsoft  
 MW = Malawi  
 MX = Mexico  
 MY = Malaysia  
 MZ = Mozambique  
 n = Anzahl Patienten  
 NA = Namibia  
 nBF = nicht beschwerdefrei  
 NE = Niger  
 NG = Nigeria  
 NI = Nicaragua  
 Nita. = Nitazoxanid  
 Nitro. = Nitroimidazole  
 NP = Nepal  
 n.s. = nicht signifikant  
 O = Ornidazol  
 o.ä. = oder ähnliches  
 o.g. = oben genannt  
 Paro. = Paromomycin  
 PCR = Polymerasekettenreaktion  
 PE = Peru  
 PFOR = Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase  
 PH = Philippinen  
 PK = Pakistan  
 QA = Qatar  
 RKI = Robert Koch-Institut  
 RU = Russia  
 RW = Rwanda  
 s. = signifikant  
 SD = Sudan  
 Secni. = Secnidazol  
 SEA = South East Asia  
 SN = Senegal  
 spp. = Spezies  
 SR = Serbia  
 sRNA = small RNA  
 (Ribonukleinsäure)  
 s.u. = siehe unten  
 SY = Syria  
 Syn. = synonym  
 T1-4 = Therapie 1-4  
 T = Tinidazol  
 Tab. = Tabelle  
 TD = Chad  
 TG = Togo  
 TH = Thailand  
 TMZ = Tropenmedizinisches Zentrum  
 TN = Tunisia  
 TT = Trinidad and Tobago  
 TR = Türkei  
 Tü = Tübingen  
 TZ = Tanzania  
 UG = Uganda  
 Unbek. = unbekannte Therapie  
 Unb. = unbekannt  
 u./o. = und/oder  
 u. U. = unter Umständen  
 VE = Venezuela  
 VN = Vietnam

vs. = versus

YE = Yemen

ZA = South Africa

z.B. = zum Beispiel

ZR = Zaire (Congo)

1. Einleitung .....	1
1.1. Definition der Lambliasis/ Giardiasis .....	1
1.2. Biologie des Parasiten .....	2
1.3. Lebenszyklus des Parasiten .....	6
1.4. Pathogenität.....	8
1.5. Epidemiologische Daten .....	9
1.6. Genotypisierung.....	11
1.7. Klinik der Lambliasis/ Giardiasis.....	13
1.8. Diagnose und Nachweis .....	14
1.8.1. Mikroskopischer Nachweis im Stuhl .....	14
1.8.2. Immunoassays .....	15
1.8.3. Polymerasekettenreaktion (PCR) .....	15
1.8.4. Serologie .....	16
1.8.5. Duodenalbiopsie.....	16
1.9. Therapie der Lambliasis/ Giardiasis .....	17
1.9.1 Wirkungsweise der gängigen Medikamente .....	17
1.9.2. Fehlschlagen der Therapie .....	24
1.9.3. Management der Therapieresistenten Lambliasis .....	24
1.10. Prävention .....	25
1.10.1. Allgemeine Hygienemaßnahmen:.....	25
1.10.2. Trinkwasserhygiene.....	26
1.10.3. Ausbruchskontrolle .....	26
1.11. Zielsetzung der Arbeit .....	27
2. Patienten und Methoden .....	28
3. Ergebnisse .....	31
3.1. Analyse aller TMZ .....	31
3.1.1. Analyse des Gesamtkollektivs .....	31
3.1.1.1. Geschlecht.....	31
3.1.1.2. Alter .....	31
3.1.1.3. Reiseländer.....	33
3.1.2. Ersttherapieverfahren und -Ausgänge .....	37
3.1.2.1. Nitroimidazole und „andere“ <i>Giardia</i> -Medikamente .....	38
3.1.2.2. Nitroimidazol-Gruppe .....	41
3.1.2.3. „andere“ <i>Giardia</i> -Medikamente .....	43



3.1.3. Folgetherapieverfahren und -Ausgänge.....	47
3.1.3.1. Nitroimidazole und „andere“ <i>Giardia</i> -Medikamente .....	49
3.1.3.2. Nitroimidazol-Gruppe .....	51
3.1.3.3. „andere“ <i>Giardia</i> -Medikamente .....	56
3.2. Analyse pro TMZ .....	60
3.2.1. Analyse der Kollektivs pro TMZ .....	60
3.2.1.1. Geschlecht.....	60
3.2.1.2. Alter .....	60
3.2.1.3. Reiseländer.....	61
3.2.2. Ersttherapieverfahren und – Ausgänge .....	63
3.2.2.1. Nitroimidazole und „andere“ <i>Giardia</i> -Medikamente .....	63
3.2.2.2. Nitroimidazol-Gruppe .....	66
3.2.2.3. „andere“ <i>Giardia</i> -Medikamente .....	68
3.2.3. Folgetherapieverfahren und –ausgänge .....	72
3.2.3.1. Nitroimidazole und „andere“ <i>Giardia</i> -Medikamente .....	73
3.2.3.2. Nitroimidazol-Gruppe .....	81
3.2.3.3. „andere“ <i>Giardia</i> -Medikamente .....	90
4. Diskussion.....	100
5. Fazit .....	111
6. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	113
7. Anhang.....	123

# 1. Einleitung

## 1.1. Definition der Lambliasis/ Giardiasis

Die Lambliasis (*syn./ engl.: Giardiasis*) ist eine Infektion des menschlichen oberen Dünndarms mit dem Protozoon *Giardia lamblia* (*syn. Giardia duodenalis, Giardia intestinalis, Lamblia intestinalis*). Die Bezeichnungen Lambliasis und Giardiasis für den Befall beim Menschen haben sich in der Fachliteratur etabliert – letztere vor allem im frankophonen und anglophonen Schrifttum.

Im Jahre 1681 entdeckte Leeuwenhoek im eigenen diarrhöischen Stuhl zum ersten Mal Parasiten, deren Beschreibung ähnlich der heute als *Giardia lamblia* bezeichneten Parasiten ist. Detailliert beschrieben und klassifiziert wurden diese Parasiten erstmals von Lambl im Jahre 1859, von Blanchard 1888 und Stile 1915. Die Erkrankung und das ursächliche Agens wurden benannt zu Ehren des französischen Biologen und Parasitologen Alfred Giard (Salfelder, 1987), (Walochnik, 2002).

Die Infektion erfolgt fäkal-oral durch Schmierinfektion, kontaminiertes Wasser und kontaminierte Nahrungsmittel (Diesfeld, 1997), (Ortega, 1997). Auch sexuelle Übertragungswege via oral-analem Kontakt sind möglich (Escobedo, 2007), (Escobedo, 2014).

Die Lambliasis ist eine der häufigsten Parasitosen und verursacht endemische wie auch epidemische Diarrhoen (Schönfeld, 2010), (Nygard, 2006), (Steen, 2007).

Die klinischen Manifestationen erstrecken sich von asymptomatischen Verläufen bis hin zu einer fulminanter Diarrhoe (meist schaumig-wässrig) und Malabsorption. Bisweilen kommt es zu Steatorrhoe, Meteorismus, Hyperperistaltik und Erbrechen. Aus der Malabsorption resultiert u.U. ein Gewichtsverlust, der bis hin zur Anorexie führen kann (Robert Koch-Institut, 2011).

Der genaue Pathomechanismus, inwiefern *Giardia lamblia* Diarrhoe und Malabsorption generiert, bleibt weiterhin ungeklärt (Farthing, 1997), (Katelaris, 1992), (Leder, 2015).

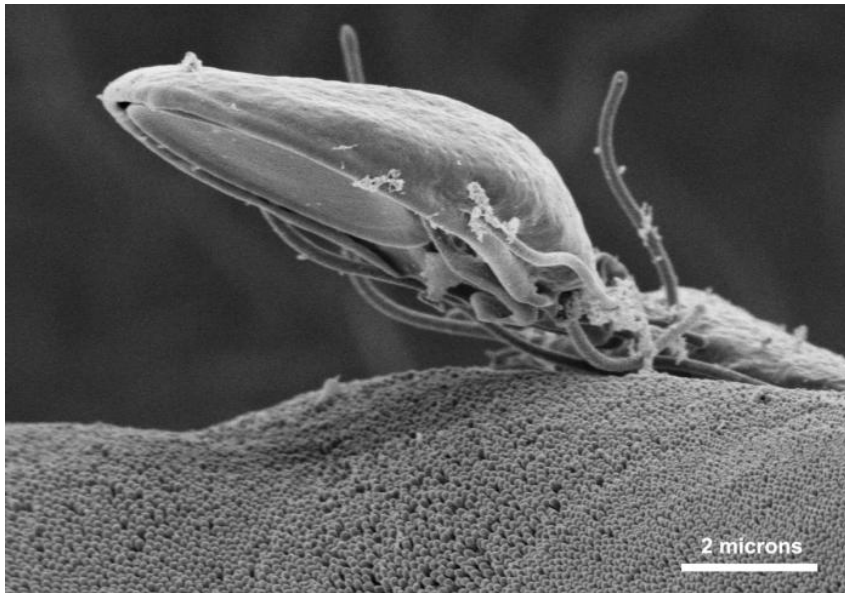
Es handelt sich um eine weltweit übertragene Infektionskrankheit mit einer Prävalenz von bis zu 20-30 % in den Entwicklungsländern und von 2-5 % in den Industrieländern. Am häufigsten sind Kinder, Jugendliche, immundefiziente Menschen und Reiserückkehrer betroffen (Farthing, 1996).

## **1.2. Biologie des Parasiten**

Bei den Mitgliedern der Protozoen der Gattung *Giardia lamblia* handelt es sich um Flagellaten (Geisseltierchen), die zur Klasse der Zoomastigophora und zur Ordnung der Diplomonadida (die alle Organelltypen mindestens zweifach besitzen) gehören (Thompson, 2004).

Die phylogenetischen Beziehungen der Lamblien werden seit Langem kontrovers diskutiert. Die intrazelluläre Organisation ist äußerst einfach und man vermutet, dass es sich bei den Lamblien um eine eukaryotische Zelllinie handelt, die sich in einem frühen Stadium, vor Erwerb der Mitochondrien, verzweigte (Simpson, 2002).

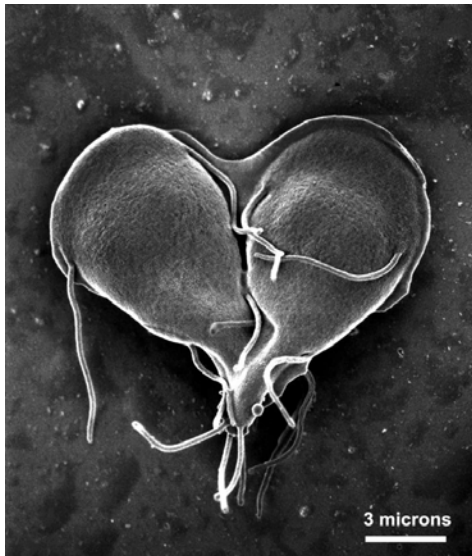
Somit wurden die Lamblien zu einem der Schlüsselorganismen bei den Versuchen, die Evolution der Eukaryoten zu enträtseln (Thompson, 2004), (Thompson, 2009).



**Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines *Giardia lamblia* Trophozoiten.**

Hier ist die ventrale Haftscheibe auf der Unterfläche des Trophozoiten gut sichtbar (CDC/PHIL).

*Giardia lamblia* existiert in zwei Lebensformen: als Trophozoit und als Zyste. Der Trophozoit, welcher den proximalen Dünndarm besiedelt und die klinische Symptomatik initiiert, hat unter dem Lichtmikroskop eine Länge von 12-15  $\mu\text{m}$  und eine Breite von 5-9  $\mu\text{m}$ . Er besitzt zwei Nuklei und vier, aus dem Basalkörper am anterioren Nuklei-Pol entspringende, symmetrische Geißeln. Der Trophozoit besitzt die Fähigkeit, sich durch Zelllängsteilung zu vermehren (**Abb.2**). Seine Oberflächenform ist nach dorsal konvex sowie nach ventral konkav. An dieser Stelle befindet sich die ventrale Haftscheibe, dessen maximale Tiefe 0,4  $\mu\text{m}$  beträgt und die Ventralfläche vollständig ausfüllt (**Abb.1**). Diese Organelle existiert nur bei diesem Einzeller und ist einzigartig für *Giardia lamblia*. Die ventrale Haftscheibe des Trophozoiten vereinfacht die Anheftung an die Schleimhaut des Duodenums oder Jejunums (**Abb. 4**) (Farthing, 1996), (Adam, 2001).



**Abb. 2:**Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines sich teilenden Trophozoiten.

Hier sieht man ein herzförmiges spätes Teilungsstadium von *Giardia lamblia* (CDC/PHIL).

Die Zyste stellt eine, mit einer Schutzhülle versehene, Dauerform dar, die außerhalb des Wirts existieren kann. Ihre Form ist oval bis elliptisch (**Abb.3**). Die Länge beträgt 8-12  $\mu\text{m}$ , die Breite 7-10  $\mu\text{m}$ . Die Zystenwand ist 0,3-0,5  $\mu\text{m}$  dick und hat eine fibrilläre Struktur. Jede Zyste besitzt zwei bis vier Nuklei, zusammen mit Axonema der Trophozoitengeißeln. Während Trophozoiten im Freien rasch zugrunde gehen sobald sie mit dem Stuhl ausgeschieden werden, sind die Zysten sehr umweltresistent und können in kühlem und feuchtem Milieu Wochen bis Monate überleben (Farthing, 1996).

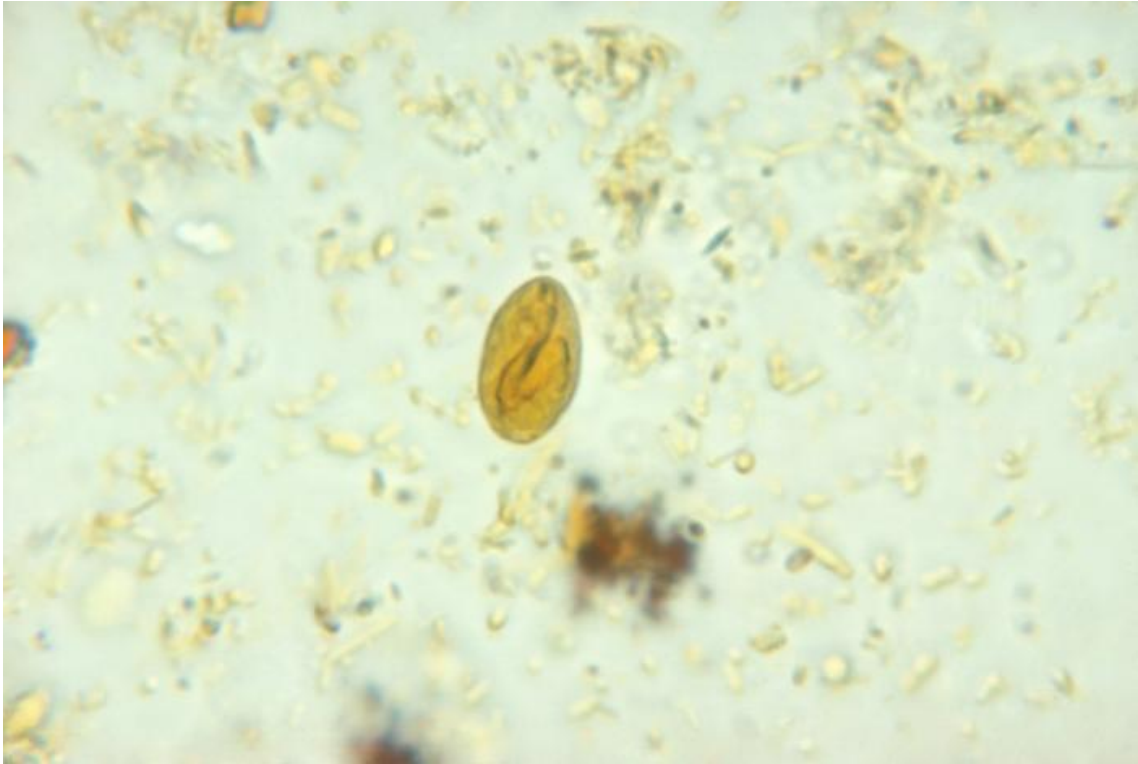


Abb. 3: *Giardia lamblia*-Zyste (Jod-Färbung) (CDC/ PHIL).



Abb. 4: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *Giardia* Trophoziten , die sich auf der intestinalen Schleimhautoberfläche gruppiert haben. Unmittelbar neben den Organismen findet man eine Vielzahl von charakteristischen runden Schleimhautläsionen, welche durch die starke Haftung der ventralen Haftscheibe erzeugt wurden (CDC/ PHIL).

### 1.3. Lebenszyklus des Parasiten

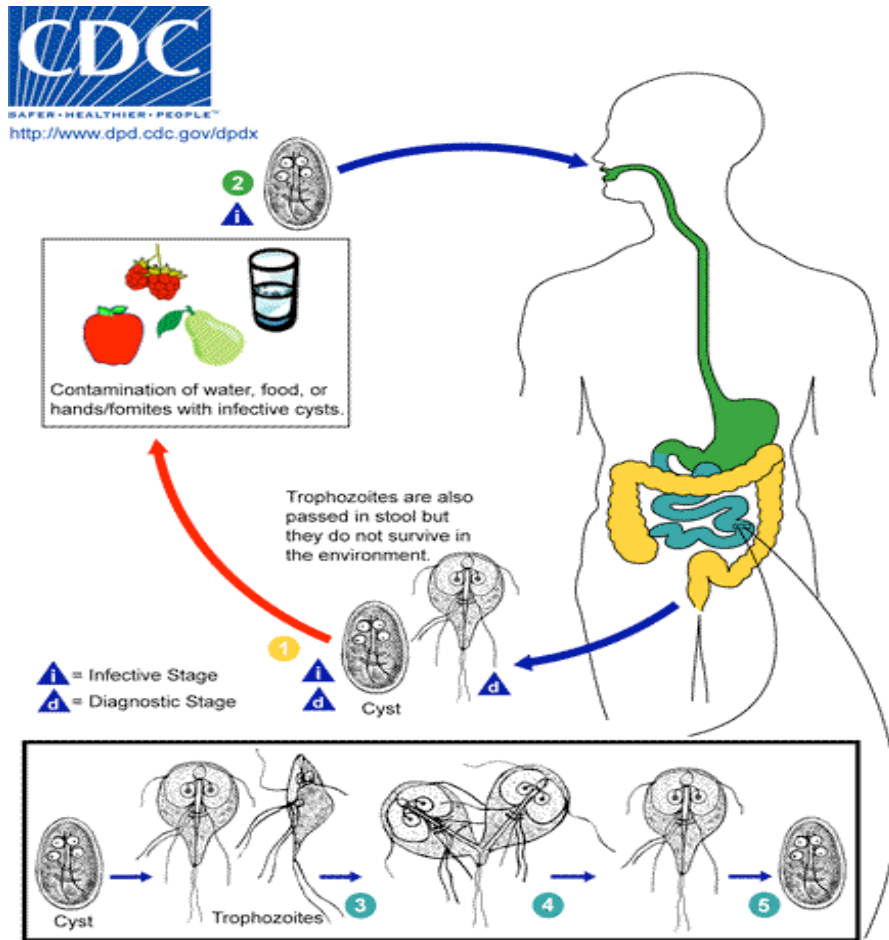
Der Lebenszyklus von *Giardia lamblia* (**Abb. 5**) ist sehr einfach und besteht aus zwei Stadien (Monis, 2003).

Die Zysten, als Dauerform, sind verantwortlich für die Übertragung der Lambliaasis. Sie sind sofort nach Exkretion mit den Fäzes infektiös (Rendtdorff, 1954), (Yoder, 2010).

In den Fäzes finden sich sowohl Zysten als auch Trophozoiten. Die Zysten werden mit dem Stuhl ausgeschieden und lösen bei Aufnahme durch einen anderen Wirt eine Infektion aus (Thompson, 2008).

Im Dünndarm exzystieren die Trophozoiten, wobei jede Zyste zwei Trophozoiten generiert. Dies wird durch die Exposition des sauren Milieus im Magen, gefolgt von der Exposition gegenüber konjugierten Gallensalzen, im proximalen Dünndarm stimuliert (Yoder, 2010), (Halliday, 1995), (Thompson, 2008).

Die Trophozoiten vermehren sich durch longitudinale ungeschlechtliche Zellteilung und verbleiben im Lumen des proximalen Dünndarms. Hier sind sie entweder frei oder via ventrale Haftscheibe an der Schleimhaut befestigt. In dieser vegetativen Form rufen sie die klinischen Symptome hervor. Während der Dünndarmpassage kommt es zur Enzystierung des Trophozoiten und die Zysten werden mit dem Stuhl ausgeschieden (Yoder, 2010), (Leder, 2015), (Adam, 2001), (Thompson, 2008) (**Abb.5**).



**Abb. 5: Lebenszyklus des Parasiten (CDC)**

**Legende**

- 1 Zysten sind Dauerformen und für die Übertragung der Lambliaosis verantwortlich. Zysten und Trophozoiten können im Stuhl nachweisbar sein.
- 2 Die Zysten sind robust und können über mehrere Monate in kaltem Wasser überleben. Die Infektion erfolgt durch die Einnahme von Zysten in verunreinigtem Wasser, Nahrung oder fäkal-oral.
- 3 Im Dünndarm werden Trophozoiten durch Exzystieren freigesetzt (jede Zyste produziert zwei Trophozoiten).
- 4 Trophozoiten vermehren sich durch longitudinal ungeschlechtliche Teilung und verbleiben im Lumen des proximalen Dünndarms wo sie frei oder durch eine ventrale Haftscheibe an der Schleimhaut haftend sein können.
- 5 Während des Transits des Parasiten in Richtung des Dickdarms kommt es zur Enzystierung des Trophozoiten. Die Zyste ist die Lebensform des Parasiten, welche am häufigsten in nicht-diarrhöischem Stuhl gefunden wird.



## 1.4. Pathogenität

Die Pathogenese der Lambliasis ist bisher nicht vollständig geklärt. Unser Wissen hierüber beschränkt sich zum Großteil auf experimentelle Infektionen (Thompson, 2008). Die Pathogenese beruht auf einem Zusammenspiel von Parasitenprodukten wie z.B. Proteinasen, welche die Epithelbarriere sowie die inflammatorischen und immunologischen Reaktionen des Wirts überwinden können (Thompson, 2008), (Scott, 2004), (Faubert, 2000).

Ältere Studien zeigten bei menschlichen Versuchspersonen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Infektionswahrscheinlichkeit und der Anzahl der aufgenommenen *Giardia lamblia*-Zysten. Die Ingestion von 10-25 Zysten führten demnach bereits 100 %-ig zum Vollbild der Lambliasis (Rendtorff, 1954, 1978).

Tiere, wie Primaten, Hunde, Katzen, Nutztiere, Nagetiere, Vögel und Amphibien, können als Reservoir für die Lamblien fungieren, die unter Umständen auf den Menschen überspringen können. Unter klinischen Gesichtspunkten ist die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch von größter Bedeutung. Diese kann indirekt, über Zysten in kontaminiertem Wasser, durch kontaminierte Nahrung oder in Umgebungen mit geringen Hygienestandards sowie direkt, in sozial benachteiligten Gemeinden, in denen eine hohe Übertragungshäufigkeit besteht oder Bedingungen vorliegen, welche die direkte Übertragung begünstigen, erfolgen (Thompson, 2004, 2008), (Monis, 2009).

## 1.5. Epidemiologische Daten

Die Lambliasis ist weltweit verbreitet, mit einer hohen Prävalenz von bis zu 20-30 % in den Entwicklungsländern. In den Industrieländern beträgt die Prävalenz 2-5 %.

Es handelt sich um die weltweit, bei Menschen und domestizierten Tieren, am häufigsten vorkommenden Darmprotozoen (Farthing, 1996), (Thompson, 2008), (Robert Koch-Institut, 2011).

In den Entwicklungsländern, vor allem in Asien, Afrika und Lateinamerika, leiden ungefähr 200 Millionen Menschen an einer symptomatischen Form der Lambliasis. Jährlich werden bis zu 500.000 Neuerkrankungen gemeldet, unter diesen sind hauptsächlich Kinder vertreten (Thompson, 2008), (WHO, 1996).

Die WHO beobachtet die Darmprotozoen bereits seit vielen Jahren, hat diese aber aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Krankheitsdynamik anfangs nicht in ihre Initiative zur Bekämpfung von „vernachlässigten Krankheiten“, die sogenannte „*Neglected Disease Initiative*“, eingeschlossen. Da diese Krankheit eng mit Armut zusammenhängt, ist man mittlerweile der Ansicht, diese auch global bekämpfen zu müssen. Im September 2004 wurde die Lambliasis daher in die WHO-Initiative zur Bekämpfung von vernachlässigten Krankheiten aufgenommen. Die große Hoffnung war, dass molekulare Methoden signifikante Einblicke in die Biologie, Epidemiologie und Parasit-Wirt-Beziehung von *Giardia* und *Cryptosporidium* generieren würden. (Thompson, 2008), (Savioli, 2006).

Krankheiten, welche durch Protozoen-verunreinigtes Wasser zustande kommen, zeigen eine weltweite Verteilung und sind sowohl in entwickelten Ländern als auch in Entwicklungsländern Gründe für epidemisches und endemisches menschliches Leid. Aufgrund der verbesserten Überwachung und Berichterstattung mittels Überwachungssysteme („*surveillance systems*“), in einigen Ländern und Kontinenten, lässt sich, laut Baldursson und Karanis et al. (2011), ein Anstieg der durch Trinkwasser verbreiteten Krankheitsausbrüche („*waterborne outbreaks*“) erkennen. Die Häufigkeit und Schwere der nicht-identifizierten Ausbrüche bleiben jedoch oft unaufgeklärt. Daten über die Länder,

die am Schlimmsten betroffen sind, fehlen. Die Einführung von standardisierten Überwachungssystemen in diesen Ländern wäre für die Erkennung solcher Erkrankungen hilfreich. Hieraus könnte die Bekämpfung der Parasiten und eine Verbesserung der Gesundheit in der Bevölkerung resultieren (Baldursson und Karanis, 2011).

Die Lambliasis ist die am häufigsten diagnostizierte Erkrankung, die durch kontaminiertes Wasser übertragen wird, und stellt gemeinsam mit der Cryptosporidiose das größte Problem der öffentlichen Gesundheit für die Wasserversorgung in Entwicklungsländern dar (Thompson, 2008), (Levine, 1990).

Von vereinzelt großen Ausbrüchen durch kontaminiertes Wasser wie zum Beispiel in, einem für Lamblien nicht endemischen Gebiet wie Bergen in Norwegen wird berichtet (Nygard, 2006).

In den Industrienationen treten Infektionen mit *Giardia lamblia* am häufigsten bei Kindern, zum Beispiel in Kindergärten und Kindertagesstätten auf. Eine deutsche Studie zeigte, dass die höchste Inzidenz (2001-2007, 11,5/100 000) bei den 1- bis 5-jährigen lag (Thompson, 2008), (Sagebiel, 2009).

Laut Lambliasis Überwachungs- („*Giardiasis Surveillance*“)-Bericht des „*Centers for Disease Control and Prevention*“ (CDC) wurden in den Vereinigten Staaten Amerikas in der Zeit von 2006 bis 2008 jährlich ca. 20 000 Lamblien-Fälle, in verschiedenen Altersklassen (1-9 J. und 35-44 J.) beschrieben. Die meisten Krankheitsfälle wurden im Frühsommer und -herbst beobachtet (Yoder, 2010).

In einer amerikanischen Studie mit 147 Kindern im Alter zwischen 2 und 11 Jahren nahm die Lambliasis, mit 15 % der Fälle, den zweiten Platz der nicht-dysenterischen Diarrhoen, nach der Rotavirenenteritis, ein (Caeiro, 1999).

Neben Kindern, Jugendlichen und international adoptierten Kindern zählen Reisende, immunkompromittierte Menschen sowie Patienten mit Hypochlorhydrie oder Zystischer Fibrose zu den Hoch-Risiko-Gruppen (Leder, 2015), (Roberts, 1988).

In Deutschland besteht bei direktem oder indirektem Erregernachweis, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen, gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 16 IfSG, die namentliche Meldepflicht (Infektionsschutzgesetz – IfSG, 3. Abschnitt § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern, 2000).

Die aktuelle Statistik der meldepflichtigen Krankheiten wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes durch das Robert Koch-Institut veröffentlicht. Demnach sind die Lambliasis-Fallzahlen für ganz Deutschland sowie für die einzelnen Bundesländer ersichtlich. Laut Datenstand vom 14.12.2011, entsprechend der 47. Kalenderwoche 2011, sind 3 835 Giardiasis-Fälle registriert worden. Im Jahr zuvor, 2010, wurden 3 666 Fälle registriert (Robert Koch-Institut, 2011).

## 1.6. Genotypisierung

**Tabelle 1: Spezies/Genotypen der Gattung *Giardia***

Spezies/Genotypen	Wirt
<i>G. duodenalis</i> /Genotyp A.	Menschen und andere Primaten, Hunde, Katzen, Nutztiere, Nagetiere und andere Wildsäugetiere
<i>G. duodenalis</i> /Genotyp B ( <i>G. enterica</i> )	Menschen und andere Primaten, Hunde
<i>G. agilis</i>	Amphibien
<i>G. muris</i>	Nagetiere
<i>G. psittaci</i>	Vögel
<i>G. ardeae</i>	Vögel
<i>G. duodenalis</i> /Genotyp C/D ( <i>G. canis</i> )	Hunde
<i>G. duodenalis</i> /Genotyp F ( <i>G. cati</i> )	Katzen
<i>G. duodenalis</i> /Genotyp E ( <i>G. bovis</i> )	Rinder und andere Hufnutztiere
<i>G. duodenalis</i> /Genotyp G ( <i>G. simondi</i> )	Ratten
<i>G. agilis</i>	Amphibien
<i>G. muris</i>	Nagetiere

(Thompson, 2008)

*Giardia intestinalis* umfasst sieben Genotypen (Assemblagen) (A-G) (Mohammed Mahdy, 2009).

Menschen können sich mit dem Genotyp A oder B anstecken (Caccio, 2005), (Feng, 2011).

Einige Spezies und Genotypen scheinen auf bestimmte Wirtsspezies oder -arten beschränkt zu sein, wohingegen andere Genotypen bei vielen verschiedenen Wirten, u.a. auch beim Menschen, auftreten und daher im Rahmen der Zoonosen von Bedeutung sind. So treten zum Beispiel die Lamblien des Genotyps C/D [*G. canis*] und E [*G. bovis*] nur bei Hunden bzw. Nutztieren auf. *G. duodenalis*, Genotypen A und B, sind die einzige Spezies, die auch beim Menschen vorkommt (Thompson, 2004), (Thompson, 2008), (Monis, 2009) (**Tabelle 1**).

Es wird vermutet, dass diese beiden Genotypen beim Menschen unterschiedliche Arten von Infektionen hervorrufen können. Dieser Umstand kann sich möglicherweise in der Dauer, Arzneimittelempfindlichkeit und Virulenz der Infektion widerspiegeln (Thompson, 2004).

In einigen Studien, Mohammed Mahdy et al., (2009), Traub et al., (2005), wird die Rolle der zoonotischen Übertragung von *Giardia spp.* untersucht. Bislang ist noch nicht geklärt, unter welchen Umständen es zu einer Interaktion der verschiedenen Übertragungszyklen kommen kann (Thompson, 2004), (Traub, 2005), (Mohammed Mahdy, 2009), (Traub, 2009), (Caccio, 2005).

## 1.7. Klinik der Lambliasis/ Giardiasis

Die Schwere der klinischen Manifestation der Lambliasis ist sehr unterschiedlich. Im Allgemeinen haben die Hälfte der exponierten Personen keine klinischen Symptome, ca. 5-15 % sind asymptomatische Zysten-Ausscheider und weitere 35-45 % haben eine symptomatische Infektion (Nash, 1987), (Ali, 2003).

Die ersten Symptome der akuten Lambliasis zeigen sich nach einer Inkubationszeit von 3 bis 20 (im Durchschnitt 7) Tagen. Das Hauptsymptom ist die Diarrhoe, initial wässrig mit anschließender Steatorrhoe. Weitere beschriebene Symptome sind krampfartige Bauchschmerzen, Flatulenz, Übelkeit, Gewichtsverlust, Erbrechen und Fieber. Die Beschwerdedauer beträgt 2-4 Wochen. Die Lambliasis ist bei den meisten gesunden immunkompetenten Menschen selbstlimitierend, trotzdem kann es in 30-50 % der Fälle zu persistierenden Diarrhoen, häufig mit Steatorrhoe, kommen (Farthing, 1996), (Leder, 2015).

Die chronische Lambliasis kann nach einer akuten Infektion oder in Abwesenheit einer akuten Symptomatik entstehen (Leder, 2015), (Rendtorff, 1954), (Caeiro, 1999).

Die Hauptsymptome hierbei sind dünne Stühle (keine Diarrhoe), Steatorrhoe, 10-20 % Gewichtsverlust, Malabsorption, Müdigkeit, Depression, Bauchkrämpfe und Flatulenz. Bei diesen Patienten wurden Mangelercheinungen wie Vitamin-A-, Vitamin-B12-, Folsäure-Mangel und Hypalbuminämie beobachtet (Ortega, 1997), (Naess, 2012), (Morch, 2013), (Hanevik, 2014).

Der Laktase-Mangel ist mit 20-40 % der Fälle eine der häufigsten Mangelercheinungen nach Infektion mit *Giardia lamblia* (Hill, 1993), (Singh, 2000).

Auch seltene extraintestinale Manifestationen an Schleimhäuten, Haut und Gelenken werden in der Literatur beschrieben (Hill, 1993), (Jokipii, 1974) (Halliez, 2013).

Bei Diagnosestellung einer Anorexia nervosa sollte differentialdiagnostisch auch an die chronische Form der Lambliasis gedacht werden (Thomas, 2014).

Die Rekonvaleszenz dauert auch nach Eradikation des Parasiten einige Wochen (Leder, 2015).

## 1.8. Diagnose und Nachweis

Anamnestisch geben Patienten eine typische Krankheitshistorie an, welche meist einen zurückliegenden Auslandsaufenthalt beinhaltet mit Symptomen wie ein „Grummeln im Bauch“ beschrieben wird. Differentialdiagnostisch sind andere Malabsorptionsstörungen wie die Zöliakie und die tropische Sprue zu bedenken. Ebenso sollten andere infektiöse Ursachen der persistenten Diarrhoe, wie z.B. Cryptosporidiose, Strongyloidiasis, Mikrosporidiose und Cyclosporidiose, in Erwägung gezogen werden (Farthing, 1996).

### 1.8.1. Mikroskopischer Nachweis im Stuhl

Die Stuhlmikroskopie mittels Lichtmikroskop bleibt Goldstandard und wird in der Regel initial zur Diagnostik genutzt. Die Mikroskopie ist eine unspezifische Untersuchung, die auch die Entdeckung anderer Parasiten ermöglicht. Dieser Test ist sensitiv und spezifisch zur Detektion von *Giardia lamblia* und anderer Parasiten. Die Stuhlproben werden, entweder nativ durch Formalin fixiert und durch Laborfachkräfte untersucht oder nach laborchemischer Aufbereitung, wie zum Beispiel mittels Zentrifugation nach Anreicherung mit Zinksulfat-Lösung, oder Formalinethylacetat zur Zystenextraktion. Die Ausscheidung der Lamblien-Zysten erfolgt intermittierend durch den Wirt. Die Untersuchung von drei Stuhlproben über einen Zeitraum von mehreren Tagen erhöht deutlich die Sensitivität des Tests. Demnach werden *Giardia lamblia*-Lebensformen in 90 % der Fälle, nach dreifacher Stuhlprobe, in 50 bis 70 % der Fälle nach einer einzelnen Stuhlprobe detektiert. Trophozoiten können am ehesten in frischem wässrigem Stuhl, sowie in Duodenalflüssigkeit nachgewiesen werden (Leder, 2015), (Thompson, 2008), (Farthing, 1996), (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005).

### **1.8.2. Immunoassays**

Als weitere diagnostische Methode existieren Immunoassays welche Antikörper gegen Lamblen-Zysten oder über den Stuhl ausgeschiedene Antigene (Koproantigene) detektieren. Die am weitesten verbreiteten Methoden zur *Giardia*-Antigen-Erkennung sind der „*direct immunofluorescence assay (DFA)*“ welcher intakte Organismen, sowie der enzymgekoppelte Immunadsorptionstest (*ELISA*), welcher gelöste Stuhlantigene, detektiert. Die Sensitivität liegt bei diesen Tests bei 96-100 %. Auch der „*rapid assay*“, d.h. die schnelle Immunchromatographie auf einem Kartenträger, wurde mit einer Sensitivität von >97 % und einer Spezifität von 100 % beschrieben (Johnston, 2003), (Thompson, 2008), (Leder, 2015).

Die Immunoassays ersetzen nicht die routinemäßige Stuhluntersuchung via Lichtmikroskop, können jedoch zur Bestätigung einer Lambleninfektion hinzugezogen werden (Garcia, 1997).

### **1.8.3. Polymerasekettenreaktion (PCR)**

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) kommt aufgrund der hohen Kosten in erster Linie als Hilfsmittel im Rahmen epidemiologischer Studien und im Rahmen der Forschung zum Einsatz. Diese Methode ist eine verlässliche und schnelle Detektionsmethode der *Giardia lamblia*. Die PCR kann zur Subtypisierung von *Giardia lamblia* dienen und bereits kleinste Mengen an genetischem Material detektieren. Ebenso könnte diese Methode zur Analyse von Wasserproben herangezogen werden (Mayer, 1996), (Ghosh, 2000), (Leder, 2015).



#### **1.8.4. Serologie**

Serologische Tests spielen in der Diagnostik der akuten Lambliasis eine untergeordnete Rolle. IgG und IgM persistieren nach einer Lamblieninfektion und können daher bei einer epidemiologischen Fragestellung hinzugezogen werden (Leder, 2015), (Gilman, 1985).

#### **1.8.5. Duodenalbiopsie**

Die Duodenalbiopsie oder Untersuchung des Duodenalsaftspirats kann in Fällen hinzugezogen werden, in denen eine nicht-invasive Diagnostik zu keinem definitiven Ergebnis führt. Bei der Lambliasis findet man eine zumindest mäßiggradige lymphozytäre Schleimhautinfiltration. Eine ausgeprägte Zottenatrophie hingegen deutet auf eine Zöliakie oder tropische Sprue hin. Im Vergleich zur *DFA*-Methode ist diese Untersuchung, laut Wahnschaffe et al. (2007), weniger sensitiv für die Diagnosestellung einer Lambliasis (Leder, 2015), (Wahnschaffe, 2007) (Löscher, 2010).

## 1.9. Therapie der Lambliasis/ Giardiasis

Obwohl die meisten Lamblieninfektionen selbstlimitierend verlaufen, sollte aus epidemiologischen Gründen immer medizinisch behandelt werden. Neben supportiven Maßnahmen, wie Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, werden zur Behandlung der Lambliasis beim Menschen verschiedene Arzneimittel eingesetzt. Hierzu gehören die Gruppe der 5-Nitroimidazol-Derivate und Benzimidazol-Derivate. Alternative Therapieoptionen stehen mit Paromomycin und Nitazoxanid zur Verfügung. Auch Chloroquin ist wirksam, obwohl es in der Therapie der Giardiasis wenig untersucht und eingesetzt wurde. Die Nitroimidazole sind derzeit bei der Behandlung der Lambliasis die Arzneimittel der ersten Wahl (Escobedo, 2007), (Granados, 2012), (Munoz, 2015), (Leder, 2015), (Thompson, 2008), (Robert Koch-Institut, 2011), (Löscher, 2010).

Präparate wie das Ethacridinlaktat oder das Fumagillin, zeigten unter experimentellen Bedingungen und im Tiermodell Wirksamkeit gegenüber *Giardia lamblia* (Escobedo, 2007), (Kulakova, 2014), (Bruchhausen, 2013).

### 1.9.1. Wirkungsweise der gängigen Medikamente

#### Nitroimidazole

Diese Substanzgruppe beinhaltet Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol und Secnidazol.

Metronidazol wurde nach der Entdeckung in den 50er Jahren zunächst als Arzneimittel gegen *Trichomonas vaginalis* und *Entamoeba histolytica* verwendet. Im Jahre 1962 wurde erstmals die Wirksamkeit gegen Lamblien entdeckt und beschrieben. 1980 zeigte eine Studie, dass sowohl Metronidazol als auch Tinidazol wirksam gegen *Giardia lamblia* sind (Jokipii, 1980). Seitdem haben Metronidazol und die Nitroimidazol-Derivate Quinacrin, das bis dato einziges Medikament gegen Lamblien, abgelöst und werden hauptsächlich in der Therapie der Lambliasis eingesetzt. Sie werden heute weltweit am häufigsten zur medikamentösen Therapie verwendet und gelten als Therapeutika der ersten Wahl (Löscher, 2010), (Gardner, 2001), (The Medical Letter, 2004).

## Metronidazol

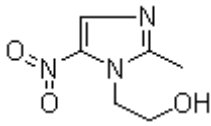


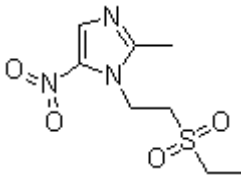
Abb. 6: Metronidazol Molekülstruktur ([www.chemblink.com](http://www.chemblink.com))

**Metronidazol (Abb.6)** ist ein Prodrug. Nicht ionisiertes Metronidazol ist selektiv für Anaerobier, da diese die Fähigkeit besitzen, Metronidazol intrazellulär in die aktive Form zu reduzieren. Bei *Giardia lamblia* wird dieser anaerobe Stoffwechselweg, bei fehlenden Mitochondrien, genutzt. Nach Eindringen des Pharmazeutikums in den Trophozoiten und Aktivierung des Prodrugs durch Reduktion der 5-Nitro-Gruppe des Imidazolringes, durch u.a. dem Elektronendonator Ferredoxin, entstehen toxische Radikale. Ferredoxin wird im nächsten Schritt selbst durch das membranständige Enzym Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase (*PFOR*) reduziert. Das aktivierte Metronidazol bindet an die DNA und generiert auf diesem Weg den Zelltod. Man vermutet, dass die zystische Lebensform der *Giardien* durch Nitroimidazole weniger angegriffen werden kann, aufgrund der schützenden Zystenwand (Escobedo, 2007), (Gardner, 2001), ([www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca), 2015), (Tejman-Yarden, 2011), (Liu, 2000).

In den letzten Jahren wird zunehmend über ein therapeutisches Versagen der Therapie mit Nitroimidazolen berichtet (Löscher, 2010).

Zudem sind Resistenzen gegenüber Metronidazol und Nitroimidazol-Derivaten beschrieben worden. Ein Fehlschlagen der Behandlung kann durch fehlende Compliance seitens der Patienten sowie auf Grund von dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, metallischem Geschmack, Übelkeit, peripherer Neuropathie und Schwindel verursacht sein. Auch die Arzneimittelempfindlichkeit der einzelnen Lamblien-Stämme ist variabel. Die Sensitivität zu Nitroimidazolen kann sich zwischen den verschiedenen in Studien verwendeten Lamblien-Stämmen unterscheiden (Thompson, 2008), (Savioli, 2006), (Gardner, 2001), (Escobedo, 2007).

## Tinidazol und andere 5-Nitroimidazole



**Abb. 7: Tinidazol Molekülstruktur (www.chemblink.com)**

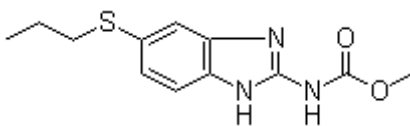
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden bei **Tinidazol (Abb. 7)** als seltener und in geringerer Ausprägung als bei Metronidazol beschrieben. Ebenfalls besteht hier eine bessere Compliance aufgrund der kürzeren Einnahmedauer und Darreichungsform als „*single dose*“.

In gleichem Maße wurden diese Eigenschaften bei Ornidazol und Secnidazol beschrieben (Gardner, 2001), (The Medical Letter, 2004).

Die Serumhalbwertszeit ist bei Tinidazol (ca. 12-13 h), Ornidazol (ca. 10,9 h) und Secnidazol (ca. 17-29 h) deutlich höher als bei Metronidazol (ca. 6-8h). Dies erlaubt andere Darreichungsformen und kürzere Einnahmedauer (Escobedo, 2007).

Eine Zulassung für die Indikation Lambliasis besitzen in Deutschland zum aktuellen Zeitpunkt nur die Nitroimidazol-Präparate (Löscher, 2010).

## Benzimidazole



**Abb. 8: Albendazol Molekülstruktur (www.chemblink.com)**

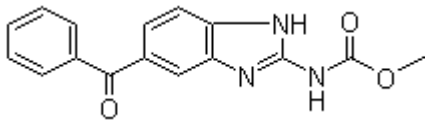


Abb. 9: Mebendazol Molekülstruktur ([www.chemblink.com](http://www.chemblink.com))

Zwei Vertreter dieser Substanzgruppe, **Albendazol (Abb. 8)** und **Mebendazol (Abb. 9)**, welche zu den Antihelminthika gehören, sind wirksam bei der Therapie der Lambliasis. Der inhibitorische Effekt der Benzimidazole besteht hauptsächlich aus dem Eingreifen in die Tubulin-Polymerisation, welche ein Verlust der zytoplasmatischen Mikrotubuli nach sich zieht. Sie binden an das *Giardia*- $\beta$ -Tubulin-Zytoskelett und üben auf diesem Weg einen toxischen Effekt auf die Lamblien aus (Gardner, 2001), (Escobedo, 2007).

Elektronenmikroskopisch können groteske Veränderungen der Zellstruktur sowie ein Abbau der ventralen Haftscheibe beobachtet werden (Chavez, 1992).

Die Benzimidazole inhibieren auf diesem Weg die Haftungsfähigkeit der Lamblien in niedrigerer Konzentration, als dies Metronidazol tut, jedoch scheinen sie in der inhibitorischen Potenz dem Metronidazol weiterhin unterlegen zu sein (Katelaris, 1994).

Albendazol und Mebendazol werden minimal intestinal absorbiert und werden relativ gut toleriert. Albendazol erreicht eine 15-49-mal höhere Plasmakonzentration als Mebendazol (Escobedo, 2007), (De Silva, 1997).

Studien zeigten eine hohe *in vitro*-Wirksamkeit von Mebendazol gegenüber Lamblien. Jedoch korrelieren die *in vitro*-Ergebnisse nicht adäquat mit dem klinischen Ergebnis.

Auch Albendazol zeigt *in vitro* eine gute Wirksamkeit gegen Lamblien. Frühere Studien zeigten *in vitro* eine höhere Wirksamkeit gegen Lamblien als Metronidazol oder Tinidazol. In einer neueren klinischen Studie fand man heraus, dass Albendazol bei einer Kohorte von erwachsenen Patienten eine ähnliche Wirksamkeit wie Metronidazol aufweist. Albendazol könnte daher eine wirksame Lamblien-Therapie in Gebieten mit häufigen Ko-Infektionen durch Helminthen darstellen (Canete, 2011). Klinisch divergieren auch hier die verschiedenen Studienergebnisse bezüglich effektiver Therapiedauer und Dosierung. Beide Benzimidazol-Präparate weisen relativ wenig unerwünschte

Arzneimittelwirkungen auf (Escobedo, 2007), (Morgan, 1993), (Edlind, 1990), (MacDonald, 2004) (Solaymani-Mohammadi, 2010).

Laut Granados et al. (2012) scheint eine Einzeldosis („*single dose*“) Albendazol genauso effektiv wie die drei-mal tägliche Einnahme von Metronidazol in der Therapie der Lambliasis bei Erwachsenen und Kindern zu sein (Granados, 2012).

## Alternative *Giardia*-Therapie

### Paromomycin

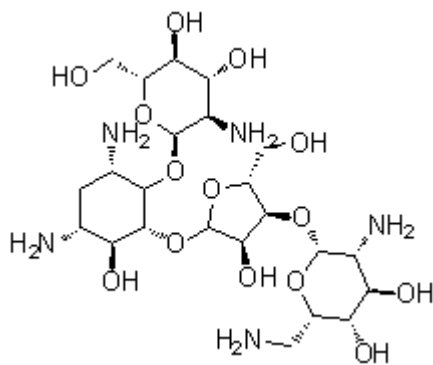


Abb. 10: Paromomycin Molekülstruktur (www.chemblink.com)

**Paromomycin (Abb. 10)** wurde 1956 erstmals aus Kulturen von *Streptomyces rimosus* isoliert. Es handelt sich hierbei um ein Aminoglykosid-Antibiotikum mit einem relativ breiten Wirkspektrum. Eine Verwandtschaft besteht zu Neomycin und Kanamycin. Die Wirksamkeit besteht gegen viele Protozoen, Helminthen und einigen Bakterien.

Der Wirkmechanismus setzt sich zusammen aus der Synthese inhibitorischer Proteine nach Bindung an der *Giardia*-sRNA. Nach oraler Einnahme gelangt nur ein kleiner Teil in den systemischen Kreislauf. Paromomycin erreicht daher hohe Konzentrationen im Gastrointestinaltrakt. Die klinische Wirksamkeit wird als geringer im Vergleich zu anderen *antigiardia*-Therapeutika beschrieben. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind gering, jedoch kann Paromomycin, wie andere Aminoglykoside, ototoxisch und nephrotoxisch wirken. In der Schwangerschaft kommt am ehesten Paromomycin in Betracht (Gardner, 2001), (Escobedo, 2007), (Löscher, 2010), (Canete, 2006).

## Nitazoxanid

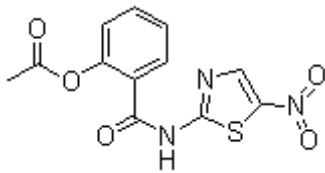


Abb. 11: Nitazoxanid Molekülstruktur ([www.chemblink.com](http://www.chemblink.com))

**Nitazoxanid (Abb.11)** ist ein Nitrothiazolyl-Derivat mit sehr breitem Wirkspektrum. Sowohl *In vitro*- als auch klinische Studien zeigten eine gute Wirksamkeit gegen Lamblien. Der Wirkmechanismus besteht in der Wechselwirkung mit dem für Lamblien lebenswichtigen Enzym Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase (*PFOR*), welches essenziell für den anaeroben Energiemetabolismus der Lamblien ist.

Die überwiegend gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind meist gering ausgeprägt. Nitazoxanid wird generell gut vertragen (Escobedo, 2007).

Nitazoxanid ist gegenwärtig in Deutschland nicht zugelassen, aber über internationale Apotheken zu beziehen (Löscher, 2010).

## Chloroquin

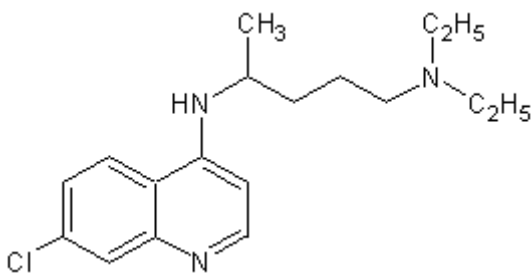


Abb. 12: Chloroquin Molekülstruktur (Fachschaft Pharmazie, Universität Mainz)

**Chloroquin (Abb.12)** ist ein synthetisches 4-Aminoquinolin-Medikament, welches hauptsächlich in der Malariatherapie eingesetzt wird. Auch bei Lamblien wirkt Chloroquin, indem es dessen Haftfähigkeit reduziert, was folglich die Möglichkeit der Kolonisierung herabsetzt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind bitterer Geschmack, Übelkeit und abdominelle Schmerzen. In Kuba zeigten

sowohl *in vitro* als auch klinische Studienergebnisse zur Chloroquin-Therapie bei Lambliasis, dass, in einer bestimmten Dosierung bei pädiatrischen Patienten, gleichwertige Ergebnisse zu Metronidazol und Tinidazol erreicht werden konnten. Trotz der tendenziell positiven Ergebnisse ist die aktuelle Datenlage begrenzt und die Wirksamkeit in der Therapie der Lambliasis weiterhin wenig untersucht und eingesetzt. Chloroquin gilt momentan als Reservemedikament (Escobedo, 2007), (Löscher, 2010), (Canete, 2006), (Escobedo, 2003).

Seit Jahrzehnten wurden auch **Furazolidon**, ein Nitrofuran-Derivat, sowie **Quinacrin**, ein Acridin-Derivat, zur Therapie der Lambliasis eingesetzt. Beide Medikamente sollten auf Grund besser verträglicher und wirksamerer Alternativen als obsolet gelten. In den USA und Deutschland sind diese Therapieoptionen nicht mehr verfügbar. Allenfalls ist Quinacrin über internationale Apotheken noch erhältlich (Leder, 2015), (Escobedo, 2007), (Löscher, 2010).

### Ethacridinlaktat

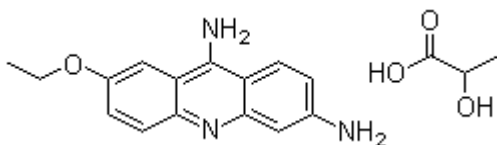


Abb. 13: Ethacridinlaktat Molekülstruktur ([www.chemblink.com](http://www.chemblink.com))

**Ethacridinlaktat (Abb.13)** (z.B.: Metifex®) ist ein Wund- und Darmantiseptikum. Seine mikrobiostatische Wirksamkeit richtet sich neben Bakterien auch gegen Protozoen (Bruchhausen, 2013).



### **1.9.2. Fehlschlagen der Therapie**

Zur Effektivität der einzelnen Therapeutika liegen zahlreiche Studien mit zum Teil divergierenden Ergebnissen vor. In Einzelfällen vermag erst eine wiederholte Therapie oder sequenzielle Anwendung unterschiedlicher Therapeutika eine Infektion mit *Giardia lamblia* zu sanieren. Auch die Kombination unterschiedlicher Substanzklassen erscheint in einem gesichert therapierefraktären Fall denkbar. Für eine Sicherung des Versagens der Therapie müssen verschiedene Situationen in Betracht gezogen werden. Demnach sollte eine Non-Compliance seitens des Patienten, eine Reinfektion vor allem in hochendemischen Gebieten oder eine Koinfektion mit anderen enteritischen Pathogenen ausgeschlossen werden (Escobedo, 2007), (Löscher, 2010).

### **1.9.3. Management der Therapieresistenten Lambliasis**

Therapieversagen kann folgende Ursachen haben: Anwendungsfehler seitens der Patienten, inadäquate Medikamentenkonzentration, Reinfektion, vor allem in hochendemischen Gebieten, post-infektiöses Reizdarmsyndrom („*irritable Bowel Syndrome*“), Sequestration des Parasiten in der Gallenblase oder den Pankreasgängen und unbekannte Gründe (Nash, 2001), (Robertson, 2010).

Nach Ausschluss dieser Gründe für das Therapieversagen sowie die Bestätigung durch Lamblien-positive Stuhlproben nach mehr als einer Woche nach Therapiebeendigung sollte eine Therapieresistenz in Betracht gezogen werden. Bei Eintreten dieses Falles sollte der Wechsel auf eine andere Substanzklasse erfolgen. Zudem besteht die Möglichkeit, einen erneuten Therapiezyklus mit demselben Therapeutikum, über einen längeren Zeitraum oder in einer höheren Dosierung, durchzuführen. Auch eine Kombinationstherapie von Präparaten unterschiedlicher Substanzklassen erscheint in einem gesichert therapierefraktären Fall eine Option zu sein, doch liegen dazu weiterhin nur limitierte Erfahrungen vor (Löscher, 2010), (Robertson, 2010), (Farthing, 1996), (Upcroft, 2001), (Morch, 2008).

## **1.10. Prävention**

Präventive Maßnahmen beinhalten Expositionsprophylaxe mit den entsprechenden hygienischen Maßnahmen, Trinkwasserhygiene und Ausbruchskontrolle.

### **1.10.1. Allgemeine Hygienemaßnahmen**

Die Beachtung der Hygienegrundregeln, wie Händewaschen nach Benutzung der Toilette und vor Mahlzeiten oder der Zubereitung von Speisen, ist essenziell und notwendig, um die Mensch-zu-Mensch-Übertragung zu vermeiden. Gleichmaßen sollten Lebensmittel, die kontaminiert sein könnten (z.B. kopfgedüngte Salate, ungewaschenes Obst), sowie das Trinken von Wasser aus unsicheren Quellen, z.B. bei Reisen in tropische Länder, vermieden werden (Yoder, 2010, Centers for Disease Control), (Leder, 2015), (Robert Koch-Institut, 2011), (Löscher, 2010).

Die gängigen Mittel zur Händedesinfektion sind gegen ausgeschiedene Trophozoiten, jedoch nicht gegen Zysten, wirksam (Leder, 2015).

Auch sollte auf eine ausreichende Sexualhygiene geachtet werden und der Kontakt mit Fäzes während des Geschlechtsverkehrs, v.a. oral-anal, vermieden werden (Yoder, CDC, 2010).

### **1.10.2. Trinkwasserhygiene**

Das Erhitzen von Wasser auf 60-70°C für 10 Minuten oder alternativ das Kochen von Wasser für ca. 3 Minuten inaktiviert Lamblien-Zysten. Die Chlorung von Wasser, welche zur Inaktivierung von *E.coli* verwendet wird, reicht nicht aus, um Lamblien-Zysten zu inaktivieren (Ongerth, 1989), (Ministry of Health NZ, 2001). Das physikalische Entfernen mittels Filtration von Lamblien-Zysten ist erst ab einer Porengröße von unter 1 µm effektiv. Auch bei der Aufbereitung von Oberflächenwasser für die öffentliche Trinkwasserversorgung ist zu berücksichtigen, dass nur Filterverfahren einen Schutz gegenüber Protozoenzysten bieten (Löscher, 2010).

### **1.10.3. Ausbruchskontrolle**

Erkrankte dürfen nicht in Lebensmittelbetrieben oder Trinkwasserversorgungsanlagen tätig sein. Kinder unter sechs Jahren dürfen Schulen und andere Gemeinschaftseinrichtungen erst wieder betreten, wenn eine Weiterverbreitung der Infektion nach ärztlichem Urteil nicht mehr zu befürchten ist (Robert Koch-Institut, 2011).

## 1.11. Zielsetzung der Arbeit

Die Lambliasis ist eine weltweit auftretende Infektionskrankheit.

Es handelt sich um die häufigste Protozoenerkrankung in den Industrienationen mit einer Prävalenz von 2-5 %.

Die Prävalenz bei Kindern in Entwicklungsländern liegt bei 20-30 %.

In vielen Studien werden zunehmend Resistenzentwicklungen gegenüber den üblichen *Giardia*-Medikamenten beschrieben. Auch Patienten mit Grunderkrankungen wie CVID, Hypogammaglobulinämie oder IgA-Mangel haben ein höheres Risiko für das Auftreten einer multiresistenten Lambliasis.

Einige gut wirksame Medikamente sind in Deutschland nicht zugelassen und nur über internationale Apotheken erhältlich.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in verschiedenen Tropenmedizinischen Zentren in Deutschland, insbesondere Düsseldorf, Berlin, München und Tübingen, eine Datenerhebung durchzuführen, um zu erfahren, inwiefern sich die Lambliasis bei Reiserückkehrern und Immigranten manifestiert. B

Diese Studie trägt die, im Bearbeitungszeitraum, gesammelten Erfahrungen der Therapie der Lambliasis zusammen und soll dazu dienen, diese zu vereinheitlichen.

Die Analyse und Hinterfragung der geläufigen Therapieverfahren in den spezialisierten Zentren sollen es ermöglichen, optimale bzw. effektive Therapieoptionen der unkomplizierten, aber auch der pharmakologisch multiresistenten Lambliasis zu finden.

Außerdem soll auf das Fehlen eines einheitlichen Therapieschemas in Form von standardisierten Leitlinien in der Therapie der Lambliasis aufmerksam gemacht werden.

## 2. Patienten und Methoden

Die Studienleitung und die Studienkoordination waren in Düsseldorf angesiedelt. An der Studie beteiligten sich vier Tropenmedizinische Zentren der Bundesrepublik Deutschland. Hierbei handelte es sich um die tropenmedizinischen Abteilungen der Universitätskliniken Düsseldorf, Berlin, München und Tübingen.

Die quantitative Analyse wurde anhand von Patienten durchgeführt, die sich in den oben genannten spezialisierten Zentren vorstellten.

Die Grundlage der Untersuchungen bildete eine retrospektive Datenbank von insgesamt 629 Patienten, im Alter von 0-74 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei  $36,6 \pm 14,6$  J. (min. 1 bis max. 74 Jahre).

Die Datensammlung wurde im Zeitraum von 2007 bis 2012 erbracht.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf (Studiennummer: 4796) genehmigt.

Bei Vorstellung in einem der spezialisierten Zentren erhielten die Patienten einen Eigenanamnesebogen zur Dokumentation der Krankheitsgeschichte (s. Anhang).

Die Datenbank erfasste anschließend nach standardisiertem Formular die vorhandenen allgemeinen Informationen über das Patientengut (Geschlecht, Alter, Reiseland) und spezielle Fragestellungen zur Therapiestrategie sowie zum Therapieerfolg.

Die Datenerhebung wurde mit Hilfe einer MS-Access-Datenbank in allen Zentren einheitlich durchgeführt.

Alle erhobenen Daten wurden vertraulich behandelt.

Die Diagnostik der Lambliasis erfolgte in allen Tropenmedizinischen Zentren einheitlich mittels mikroskopischer Untersuchung von Stuhlproben und/oder molekularbiologischer Tests.

Die laborchemische Analyse durch geschultes Laborpersonal umfasste die Stuhlprobenaufbearbeitung mittels MIFC-Methode (= Merthiolat-Iodine-Formaline-Concentration-Technique) und den direkten mikroskopischen Nachweis in der frischen (Eosin-Lösung-) gefärbten Stuhlprobe.

Die molekularbiologische Analyse erfolgte zum qualitativen Nachweis von *Giardia lamblia* im Stuhl mittels PCR.

Analog bewies das Fehlen von Zysten u./o. Trophozoiten in der dreifachen Stuhlprobe nach Therapie mittels oben genannter Verfahren die Lamblienfreiheit.

Die Therapieverfahren der jeweiligen an dieser Studie teilnehmenden Tropenmedizinischen Zentren wurden zum einen zusammenfassend, für das gesamte Patientenkollektiv, und zum anderen gesondert, pro TMZ, dargestellt.

Die pharmakologische Therapie bei Patientenerstkontakt wurde untersucht und beschrieben.

Der Therapieverlauf, Folgetherapieverfahren und -ausgänge wurden ausführlich analysiert.

In dieser Studie wurden die *Giardia*-Medikamente zunächst allgemein in Substanzgruppen unterteilt analysiert. In einem weiteren Schritt wurden dann detailliert die als Standardtherapie (= Erstlinien-Therapie) geltenden 5-Nitroimidazole und die Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente, sprich der Zweitlinien-Therapie (ZW), untersucht.

Die Zweitlinien-Therapie, schloss Medikamente, welche nicht standardmäßig in der *Giardia*-Therapie eingesetzt wurden: Nicht-Standardmonotherapien, Kombinationstherapien, „unbekannte“ (= dem Patienten nicht erinnerliche-, im Ausland erworbene-) Therapien, „keine“ Therapie (= keine Vorbehandlung bei Erstkontakt erhalten, Einnahme durch den Patienten ist nicht erfolgt) sowie Begleittherapien, ein.

Die Begleittherapie schloss unbekannte antibiotische Therapie sowie Therapie mit Ciprofloxacin, Cotrimoxazol oder Doxycyclin, aufgrund von Begleiterkrankungen unbekannter Genese, ein. Sie wurde bei Patientenvorstellung in der Datenbank mitberücksichtigt, jedoch nicht weiter dargestellt.

Nach Patientenerstkontakt wurden die Patienten bei Wiedervorstellung in dem jeweiligen Tropenmedizinischen Zentrum aufgrund von Sistieren der klinischen Symptome und/oder negativer Stuhlergebnisse als „beschwerdefrei“ definiert.

Ebenso wurden die Patienten, die weiterhin Beschwerden und/oder positive Stuhlergebnisse aufwiesen, als „nicht beschwerdefrei“ definiert.

Die Bezeichnung „unbekannt“ erhielten jene Patienten mit unbekanntem Therapieausgang aufgrund von Ausbleiben der Wiedervorstellung und/oder des Fehlens von *Follow-up*-Daten während des Datenerhebungszeitraums.

Ab einer Anzahl von zwei Wiedervorstellungen, Versagen der Therapie und Ausschluss anderer Kriterien für ein Therapieversagen wurden die Patienten als „therapieresistent“ oder „multiresistent“ gegenüber den üblichen *Giardia*-Medikamente neu definiert.

Die Folgetherapiedaten wurden bis zum vierten Therapiezeitpunkt (T2-T4) untersucht.

Die Ergebnisse wurden tabellarisch und durch schematische Abbildungen beschrieben.

Die statistische Datenauswertung wurde mittels „MS Excel“ und dem freien statistischen Programm „R“ (*The R Foundation for Statistical Computing*), Version 2.14.2 (2012-02-29), realisiert.

Die Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen wurde durch *p*-Werte dargestellt, welche mittels *Fisher's Exact Test* oder dem *Chi Quadrat Test* berechnet wurden. Für jede Analyse wurde ein *p*-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen.

Bei, in Tabellen vorkommenden, Werten von < 5 wurden die *p*-Werte durch Computersimulation mit 2000 Simulationen kalkuliert (*this is calculated with the function chisq.test() from „R“*).

Die grafischen Darstellungen wurden durch das Programm „R“, MS Excel und MS PowerPoint generiert.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Analyse aller TMZ**

#### **3.1.1. Analyse des Gesamtkollektivs**

Während des Datenerhebungszeitraumes von 2007 bis 2012 wurden allgemeine Eigenschaften des Patientengutes wie Geschlecht, Geschlechterverteilung, Alter, Altersverteilung und die Reiseländer, in denen die Lambliasis erworben wurde, untersucht.

##### Patientenkollektiv

In dieser Multicenterstudie wurden insgesamt n=**629** Patienten statistisch erfasst.

##### **3.1.1.1. Geschlecht**

###### Geschlechterverteilung

Insgesamt waren n=313 (49,7 %) Patienten männlich und n=316 (50,2 %) weiblich.

##### **3.1.1.2. Alter**

Das Durchschnittsalter lag bei  $36,6 \pm 14,6$  Jahren (min. 1 bis max. 74 Jahre).

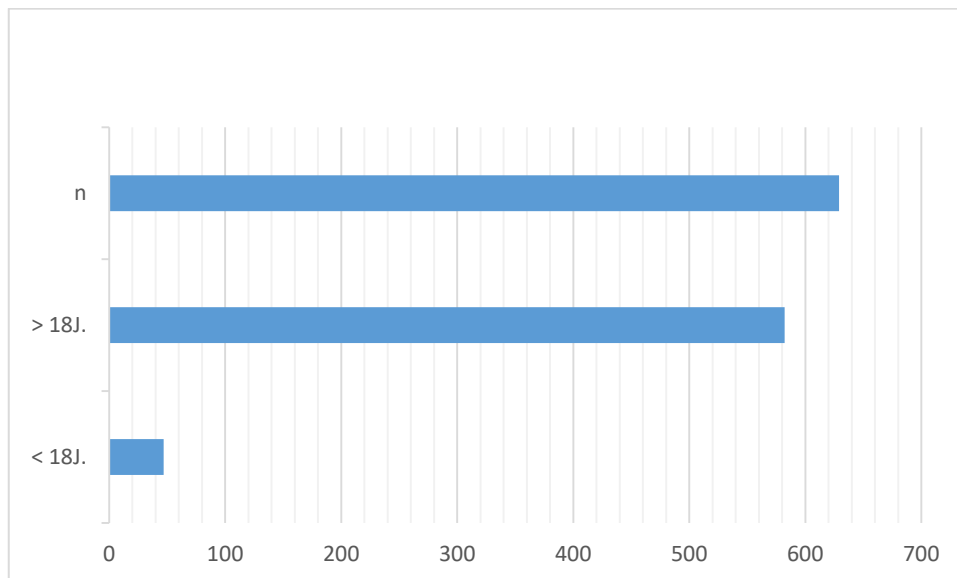
Die erfassten Patienten wurden bezüglich des Alters in zwei Gruppen, „Kinder“ und „Erwachsene“, eingeteilt und quantifiziert.

Die Bezeichnung „Kinder“ erhielten die Patienten, die sich vor dem 18. Lebensjahr vorstellten. Im gleichen Sinne erhielten Patienten über dem 18. Lebensjahr die Bezeichnung „Erwachsene“.



**Tabelle 2: Verteilung „Kinder“ und „Erwachsene“ in allen TMZ**

	n
<b>Kinder &lt; 18J.</b>	47
<b>Erwachsene &gt; 18J.</b>	582
<b>N Ges.</b>	629



**Abb. 14: Altersverteilung aller TMZ (Gesamtkollektiv)**

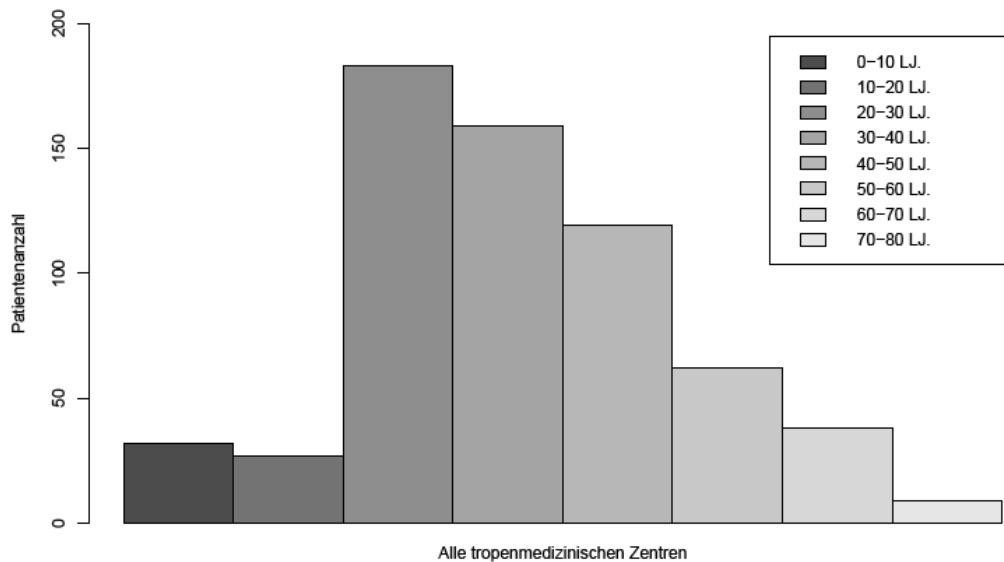
Legende

- n Anzahl Patienten
- > 18J. Erwachsene (über 18. Lebensjahr)
- < 18J. Kinder und Jugendliche (unter 18. Lebensjahr)

Es stellten sich zusammenfassend in allen Tropenmedizinischen Zentren insgesamt n=47 (7,4 %) „Kinder“ und n=582 (92,5 %) „Erwachsene“ vor.

Die untersuchten Tropenmedizinischen Zentren zeigten einen signifikanten Unterschied in der Aufteilung „Kinder“ und „Erwachsene“ (**p-Wert=0,0039**) (**Tabelle 2, Abb. 14**).

Neben der Aufteilung der Patienten in die o.g. zwei Gruppen wurde zusätzlich eine detaillierte Analyse der Altersverteilung in Lebensjahrzehnte durchgeführt. Die folgende Abbildung stellt die Altersklassenverteilung zusammenfassend für alle Tropenmedizinischen Zentren dar (**Abb. 15**).



**Abb. 15: Altersverteilung in Altersklassen aller TMZ (Gesamtkollektiv)**

Die Altersklassenverteilung aller Tropenmedizinischen Zentren unterschied sich signifikant (**p-Wert = 0.00049**).

Unter dem Patientengut war zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Altersklasse zwischen dem 20.-30. Lebensjahr quantitativ am häufigsten von der Lambliasis betroffen.

### 3.1.1.3. Reiseländer

Die Reiseländer wurden bei Vorstellung in einem der spezialisierten Zentren bei jedem Patienten anamnestisch erfasst und anschließend in fünf verschiedene Zonen „A“ bis „E“ eingeteilt (**Abb. 16**).

Die Abkürzung der Länder erfolgte nach internationaler ISO-Norm.

Die Reisezone „A“ implizierte die Länder Indien, Sri Lanka, Pakistan, Nepal, China, Süd-Ost-Asien und Australien.

Die Reisezone „B“ umfasste die Länder des afrikanischen Kontinentes und der arabischen Halbinsel.

Die Reisezone „C“ umfasste Mittel- und Südamerika und das karibische Gebiet.

Die Reisezone „D“ umfasste Europa und Russland.

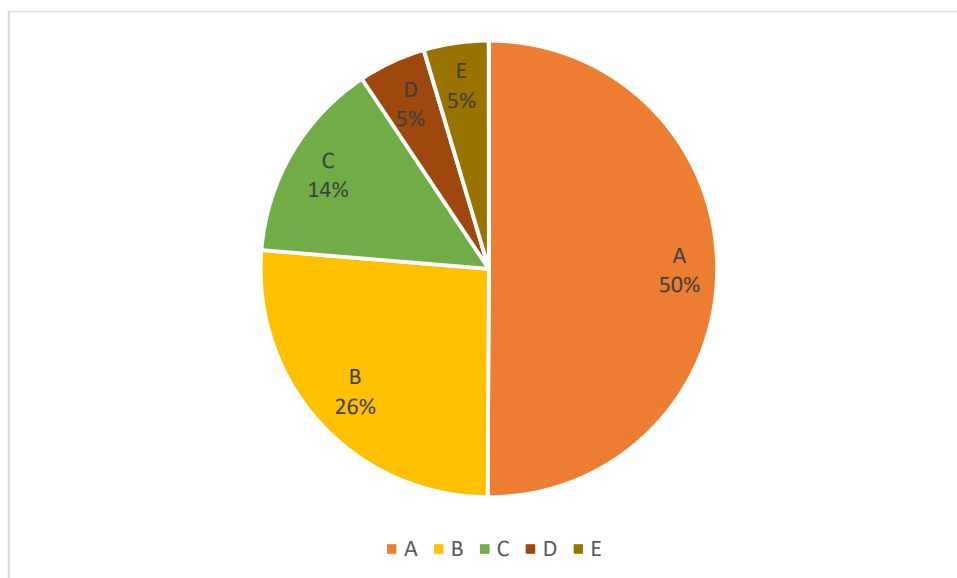
Die Reisezone „E“ enthielt die Patienten, die bei Datenerhebung „keine Angaben“ in der Reiseanamnese erbrachten oder weltweite Reisende, z.B. Flugbegleiter.

Die folgende Tabelle (**Tabelle 3**) zeigt die Anzahl der Patienten in Zuordnung zu der jeweiligen Reisezone.

**Tabelle 3: Reiseländerverteilung in Zonen A-E aller TMZ**

	n	%
<b>A</b>	315	50,0
<b>B</b>	165	26,3
<b>C</b>	90	14,3
<b>D</b>	30	4,7
<b>E</b>	29	4,6

Die Reiseländerverteilung unterschied sich höchst signifikant (**p-Wert = 0,00049**).



**Abb. 16 : Reiseländerverteilung in Zonen A-E aller TMZ**

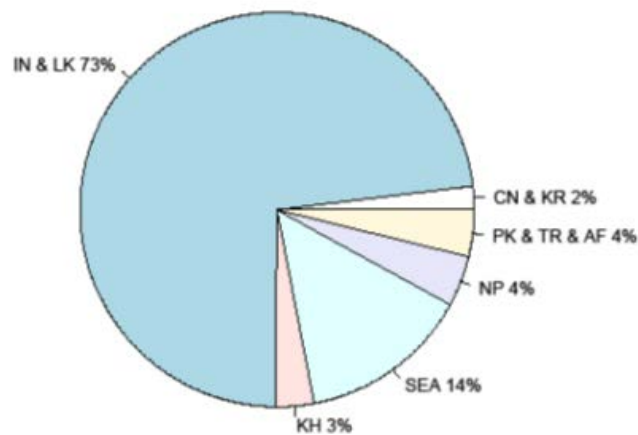
### Reisezone A:

Insgesamt betrachtet waren n=315 (50,0 %) des Gesamtkollektivs Reiserückkehrer aus dem asiatischen Raum.

Die Analyse zeigte, dass die Reisezone „A“ in allen vier Tropenmedizinischen Zentren am häufigsten vertreten war (**Abb. 17**).

Die folgende Abbildung verdeutlicht, dass 73 % der Reiserückkehrer aus Reisezone A eine Lamblieninfektion in Indien (IN) und Sri Lanka (LK) erworben hatten.

An zweiter Stelle wurde der Südostasiatische Raum (SEA: South-East-Asia) mit 14 % der registrierten Lambliasis-Fälle festgestellt.



**Abb. 17: Schematische Darstellung der Reisezone A aller TMZ**

#### Legende

SEA South East Asia (subsummiert LA: Laos, MM: Myanmar, MY: Malaysia, PH: Philippines, TH: Thailand, VN: Vietnam und SEA ohne weitere Angabe des Patienten)

IN India

AF Afghanistan

LK Sri Lanka

PK Pakistan

KH Cambodia

TR Turkey

CN China

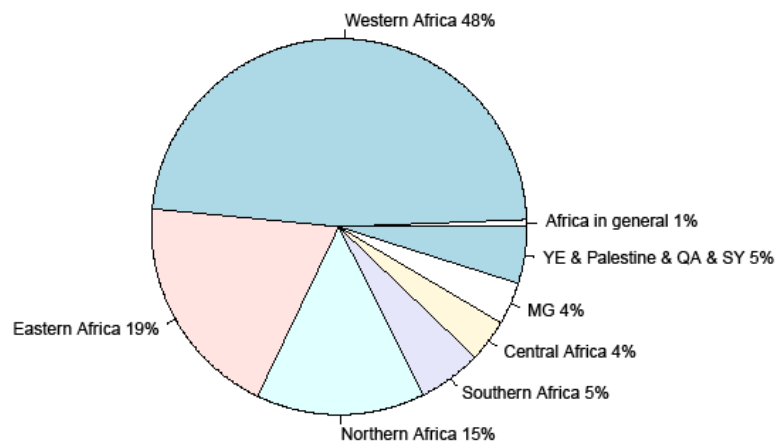
NP Nepal

KR South Korea

### Reisezone B:

165 Patienten (26,2 %) waren aus der Reisezone „B“, dem afrikanischen Raum, hauptsächlich aus Westafrika (48 % der Reisezone B-Rückkehrer), mit Symptomen einer Lambliasis zurückgekehrt.

Die folgende Abbildung (**Abb. 18**) verdeutlicht die einzelnen Länder der Reisezone B, in der die Lambliasis erworben wurde. Zur besseren Übersicht wurden einzelne Länder nach geographischer Verteilung in Regionen zusammengefasst.



**Abb. 18: Schematische Darstellung der Reisezone B aller TMZ**

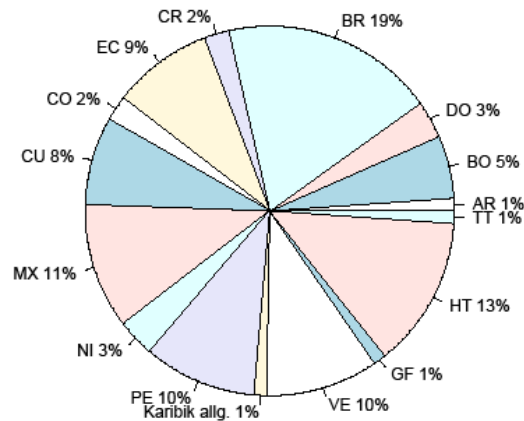
#### Legende

Western Africa	BJ: Benin, BFA: Burkina Faso, CM: Cameroun, CV: Cape Verde, GH: Ghana, GM: Gambia, GN: Guinea, LR: Liberia, ML: Mali, NE: Niger, NG: Nigeria, SN: Senegal, TG: Togo
Eastern Africa	ET: Ethiopia, KE: Kenya, TZ: Tanzania, UG: Uganda
Northern Africa	DZ: Algeria, EG: Egypt, SD: Sudan, TN: Tunisia
Southern Africa	AO: Angola, MW: Malawi, MZ: Mozambique, NA: Namibia, ZA: Southafrica
Central Africa	TD: Chad, RW: Rwanda, ZR: Zaire (Congo)
MG	Madagascar
YE	Yemen
SY	Syria
QA	Qatar

### Reisezone C:

90 Patienten (14,3 %) hatten Länder der Reisezone C als letztes Reiseziel anamnestisch angegeben. Die meisten Lambliasis-Fälle kamen aus Brasilien (19 %), Haiti (13 %) oder Mexiko (11 %).

Die folgende Abbildung (**Abb. 19**) stellt die einzelnen Länder in denen die Lambliasis erworben wurde schematisch dar.



**Abb. 19: Länderverteilung der Reisezone C aller TMZ**

#### Legende

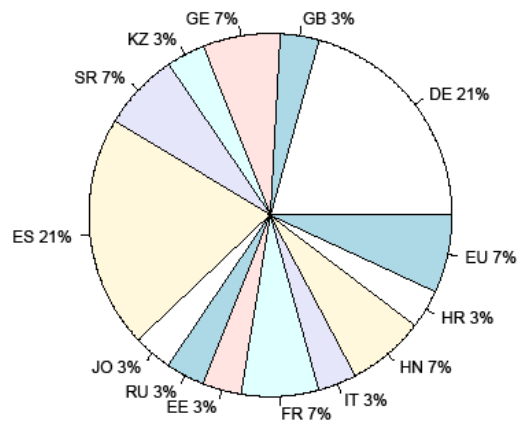
AR	Argentina	GF	French Guyana
BO	Bolivia	HT	Haiti
BR	Brasil	MX	Mexico
CO	Colombia	NI	Nicaragua
CR	Costa Rica	PE	Peru
CU	Cuba	TT	Trinidad and Tobago
DO	Dominican Republic	VE	Venezuela
EC	Ecuador	Karibik allg.	ohne nähere Angabe

### Reisezone D:

30 Patienten (4,7 %) gaben Länder der Reisezone D, Europa, als letztes Reiseziel bei Vorstellung in den Tropenmedizinischen Zentren an.

Die meisten Fälle kamen hier aus Deutschland (21 %) und Spanien (21 %).

Die nachstehende Abbildung (**Abb. 20**) zeigt die Aufteilung der Länder der Reisezone D, in denen anamnestisch die Lambliasis erworben wurde.



**Abb. 20: Länderverteilung der Reisezone D aller TMZ**

#### Legende

AM	Armenia	GB	United Kingdom
BA	Bosnia	GE	Georgia
DE	Germany	IT	Italy
EE	Estonia	JO	Jordan
EU	Europa ohne nähere Angabe	KZ	Kazachstan
ES	Spain	SR	Serbia
FR	France	RU	Russia

Eine unbekannte Reiseanamnese oder weltweit Reisende, z.B.: Flugbegleiter, wurden der Kategorie Reisezone „D“ zugeordnet.

Insgesamt wurden in allen Tropenmedizinischen Zentren 29 Patienten (4,61 %) aus dieser Kategorie erfasst.

### 3.1.2. Ersttherapieverfahren und -Ausgänge

Im Folgenden wurden die Substanzgruppen, welche in der Ersttherapie der Lambliasis eingesetzt wurden und deren Therapieergebnisse untersucht.

Zu den analysierten Substanzgruppen zählten die 5-Nitroimidazole (Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol), sowie die Zweitlinien-Therapie, hier als „andere“ *Giardia*-Therapie bezeichneten, von den 5-Nitroimidazolen abweichenden Einzelsubstanztherapien, Kombinationstherapien, Begleittherapien, unbekannte und „keine“ Therapien.

In einem ersten Schritt wurden die 5-Nitroimidazole den Zweitlinien-Medikamenten gegenübergestellt.

Anschließend wurden die einzelnen Nitroimidazole, als auch die einzelnen „anderen“ *Giardia*-Medikamente, welche bei Ersttherapie Verwendung fanden gesondert dargestellt.

Die statistische Signifikanz zwischen zwei Merkmalen wurde durch *p*-Werte beschrieben.

Zur Erfassung des Therapieausganges wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit gesicherter Beschwerdefreiheit (BF),
- Patienten, welche nicht beschwerdefrei waren (nBF),
- Patienten mit unbekanntem Therapieerfolg (unbek.).

N= 312 aller untersuchten Patienten ( $\approx 49,60$  % des Gesamtkollektivs) waren nach Ersttherapie beschwerdefrei.

Weiter bestehende Beschwerden wurden bei n=156 ( $\approx 24,80$  % des Gesamtkollektivs) und ein unbekannter Therapieerfolg bei n=161 ( $\approx 25,29$  % des Gesamtkollektivs), registriert (**Tabelle 4**).



**Tabelle 4: Therapieausgang nach Ersttherapie (Gesamtkollektiv)**

n. Ges.=629	BF	nBF	unbekannt
n	312	156	161
%	49,60	24,80	25,59
<i>p-Wert</i>	0,00049		

Die Therapieausgänge innerhalb des Gesamtkollektivs unterschieden sich allgemein betrachtet signifikant.

### 3.1.2.1. Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente

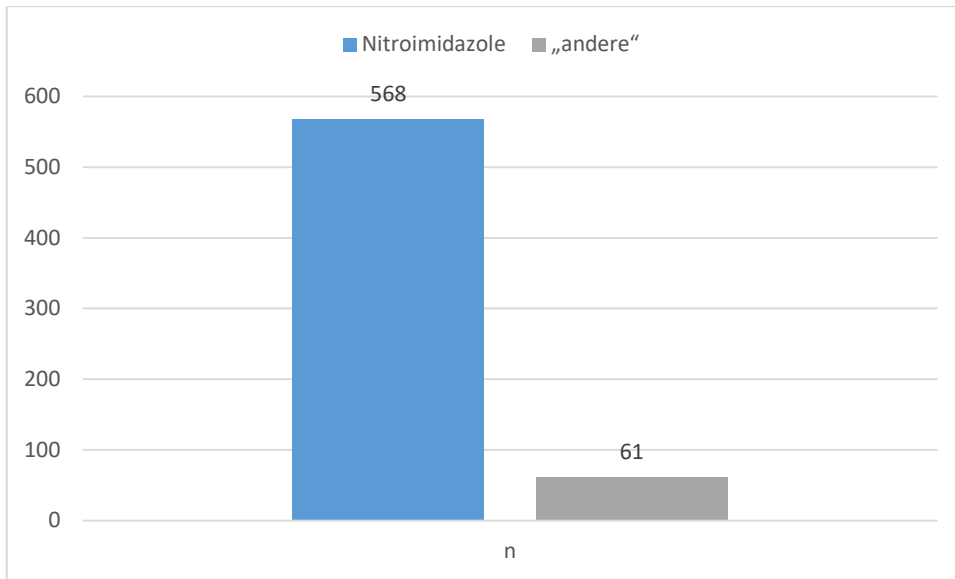
Die folgende Tabelle (**Tabelle 5**) stellt die Medikamente der 1. Wahl, die Nitroimidazole, den „anderen“, Zweitlinien-Therapieoptionen gegenüber.

**Tabelle 5: Vergleich der Substanzgruppen, Nitroimidazole und „andere“ *Giardia* Medikamente bei Ersttherapie (Gesamtkollektiv)**

n Ges.=629	n	%	<i>p-Wert</i>
Nitroimidazole	568	90,30	0,00049
„andere“	61	9,69	

Bei Patientenerstkontakt wurden bei n=568 Patienten (90,30 %) Medikamente aus der Gruppe der Nitroimidazole eingesetzt.

Die „anderen“ Therapieoptionen wurden bei n=61 Patienten (9,69 %) herangezogen (**Abb. 21**).



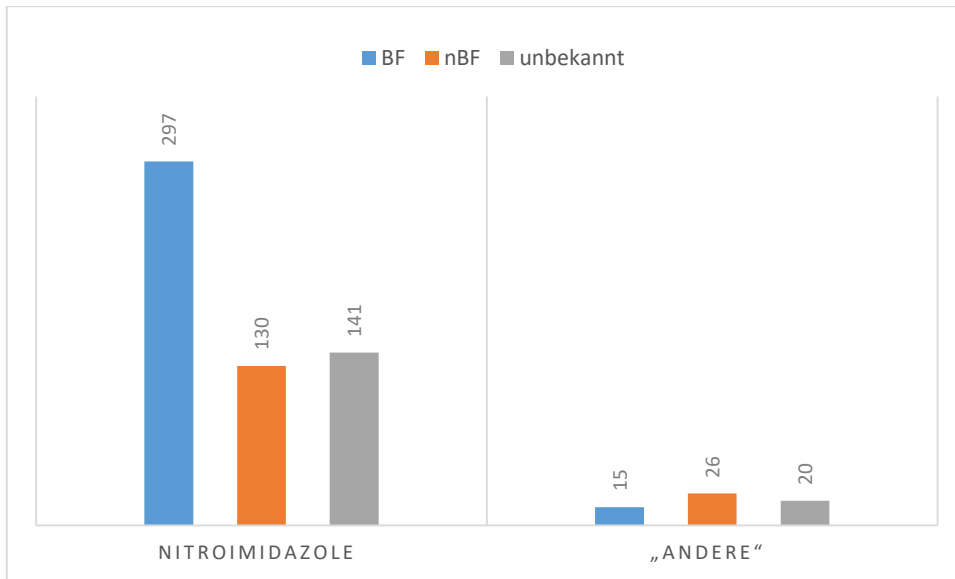
**Abb. 21: Ersttherapie aller TMZ nach Substanzgruppen**

Nach Ersttherapie mit einem Medikament aus der Gruppe der Nitroimidazole waren 52,28 % von n= 568 Patienten beschwerdefrei sowie 22,88 % der Patienten nicht beschwerdefrei.

Nach Ersttherapie mit einer „anderen“ *Giardia*-Therapie waren 24,59 % von n=61 Patienten beschwerdefrei sowie 42,62 % der Patienten nicht beschwerdefrei (**Tabelle 6**).

**Tabelle 6: Vergleich des Ersttherapieausgangs in den Substanzgruppen Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente (Gesamtkollektiv).**

n Ges. = 629							Σ	p-Wert
	BF (%)	%	nBF (%)	%	Unbekannt (%)	%		
Nitroimidazole	297 (95,19)	52,28	130 (83,33)	22,88	141 (87,57)	24,82	568	0,00049
„andere“	15 (4,80)	24,59	26 (16,66)	42,62	20 (12,42)	32,78	61	0,2489



**Abb. 22: Ersttherapieausgang alle TMZ nach Substanzklassen**

Quantitativ wurden in der Gruppe der Patienten, welche mit Nitroimidazolen behandelt wurden mehr beschwerdefreie Fälle nach Ersttherapie registriert.

Bei der „anderen“ *Giardia*-Therapie wurden quantitativ gesehen mehr nicht beschwerdefreie Fälle dokumentiert (**Tabelle 6, Abb. 22**).

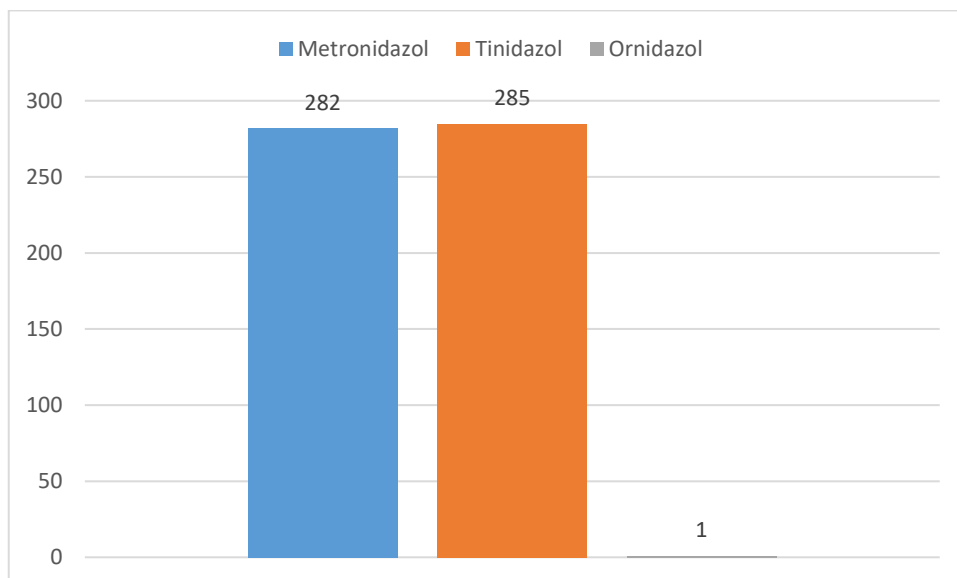
### 3.1.2.2. Nitroimidazol-Gruppe

Hier sollte die Medikation der Ersten Wahl, die Nitroimidazole, näher betrachtet werden und die Ergebnisse innerhalb dieser Gruppe verglichen werden.

**Tabelle 7: Ersttherapie mit Nitroimidazolen (Gesamtkollektiv)**

nGes. = 568	n	%	p-Wert
<b>Metronidazol</b>	282	49,64	0,00049
<b>Tinidazol</b>	285	50,17	
<b>Ornidazol</b>	1	0,17	

Es wurde ersichtlich, dass die Standard-Nitroimidazole in der Therapie der Lambliasis, Metronidazol und Tinidazol, vorrangig und zu einem annähernd gleichen prozentualen Anteil als „Erstlinien (*Firstline*)-Therapie“ verwendet wurden (**Tabelle 7, Abb. 23**).



**Abb. 23: Ersttherapie Nitroimidazol-Gruppen Vergleich (Gesamtkollektiv)**

Im allgemeinen Therapieausgangvergleich zeigte sich in punkto Beschwerdefreiheit ein annähernd gleicher prozentualer Anteil für Tinidazol und Metronidazol (**Tabelle 8**).

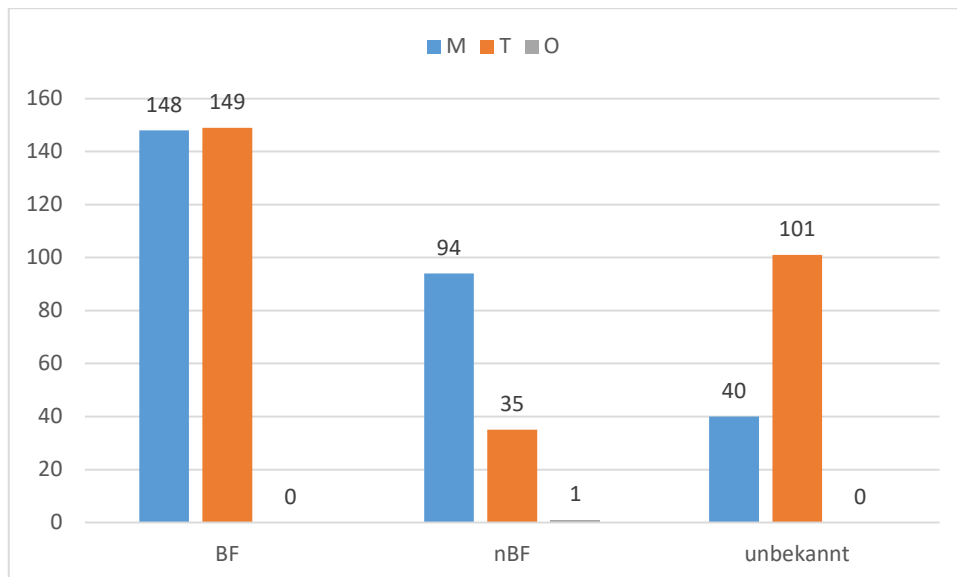
Ornidazol wurde bei Ersttherapie einmalig eingesetzt und führte nicht zu einem Sistieren der Beschwerden.

Die meisten Patienten waren nach Therapie mit Metronidazol nicht beschwerdefrei.

Der höchste Anteil des unbekanntes Therapieausganges wurde nach Therapie mit Tinidazol verzeichnet (**Abb. 24**).

**Tabelle 8: Ersttherapieausgang innerhalb der Nitroimidazol Gruppe (Gesamtkollektiv)**

n Ges.=629							Σ
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
M	148	49,83	94	72,30	40	28,36	282
T	149	50,16	35	26,92	101	71,63	285
O	0	0	1	0,76	0	0	1
Σ	297		130		141		568
<i>p-Wert</i>	<i>0,00049</i>		<i>0,00049</i>		<i>0,00049</i>		



**Abb. 24: Ersttherapieausgang in der Nitroimidazol Gruppe (Gesamtkollektiv)**

### 3.1.2.3. „andere“ *Giardia*-Medikamente

Im Folgenden wurden die Vertreter der Gruppe der „anderen“ *Giardia* Medikamente detektiert und verglichen (**Tabelle 9**).

**Tabelle 9: Aufstellung der „anderen“ *Giardia* Medikamente bei Ersttherapie (Gesamtkollektiv)**

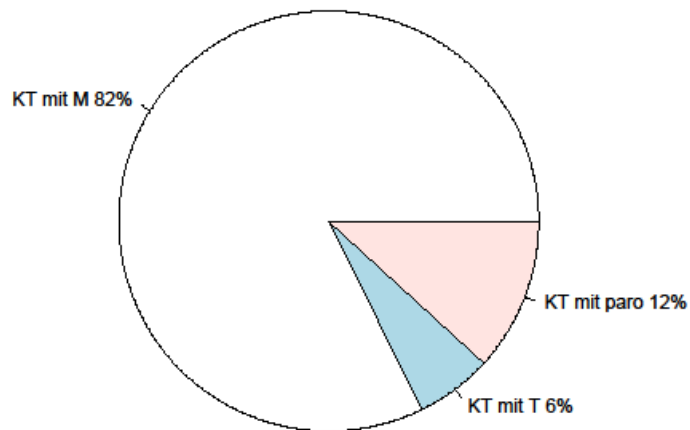
<b>N Ges.=61</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p-Wert</b>
KT	17	27,86	0,00049
Benzimidazole	1	1,63	
Paromomycin	0	0	
Nitazoxanid	1	1,63	
Chloroquin	0	0	
Ethacridinlaktat	0	0	
BT	20	32,78	
Unbek.	16	26,22	
Keine	6	9,83	

Die „anderen“ *Giardia*-Medikamente wurden nach Substanzgruppen dargestellt.

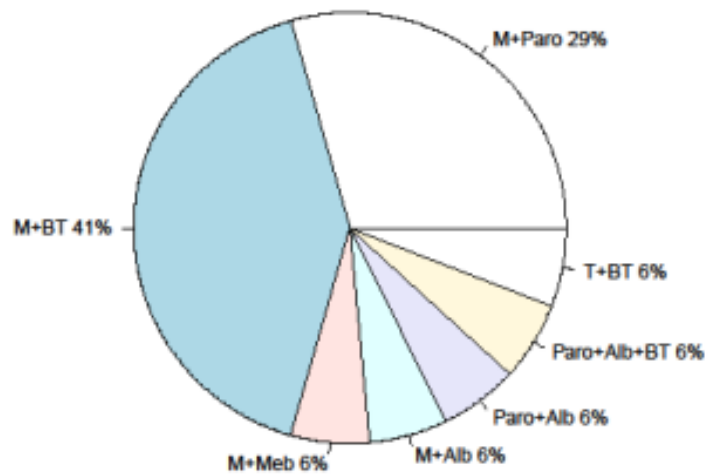
Die Kombinationstherapie (KT) stellte sich, unter den therapierelevanten „anderen“ *Giardia*-Medikamenten, als die am häufigsten verwendete Therapieoption heraus.

Der prozentual größte Anteil lag bei den als nicht therapierelevant erfassten Medikamenten (Begleittherapie (BT), unbekannte und keine Therapie).

Die folgenden Abbildungen (**Abb. 25-26**) verdeutlichen die verschiedenen Kombinationstherapien welche bei Ersttherapie Verwendung fanden.



**Abb. 25: Zusammenfassung der verwendeten Kombinationstherapien bei Ersttherapie in allen TMZ**



**Abb. 26: Kombinationstherapie als Ersttherapie in allen TMZ (n=17)**

Den überwiegenden Anteil nimmt die Kombinationsmöglichkeit mit Metronidazol ein (**Abb. 25**).

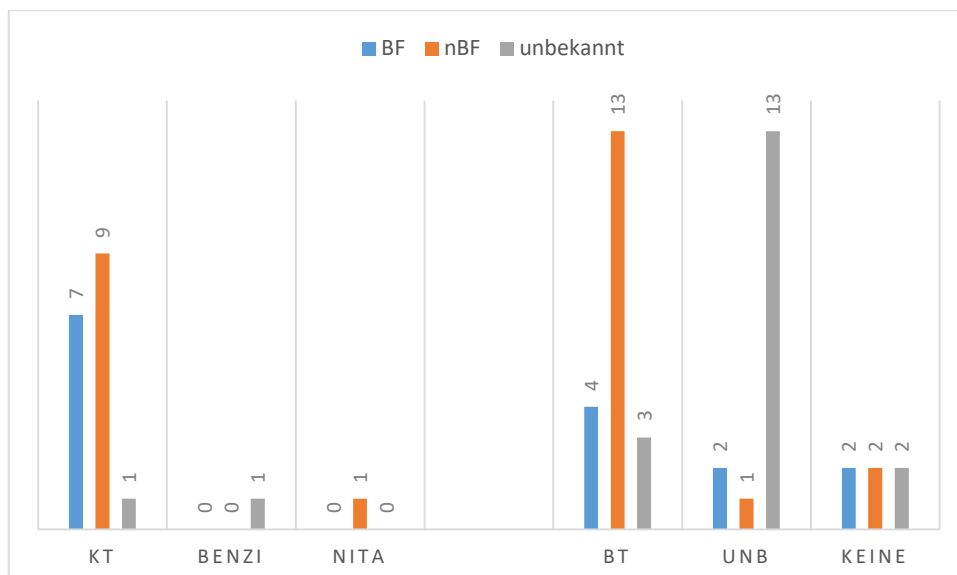
Am häufigsten stellte sich hier die Kombination aus Metronidazol und einer Begleittherapie, welche hier als Kombinationstherapie statistisch miterfasst wurde, dar.

Die bei Ersttherapie am häufigsten eingesetzte relevante Kombinationstherapie stellte sich als Kombination aus Metronidazol und Paromomycin heraus (**Abb. 26**).

Im Folgenden wird der Ersttherapieausgang nach Therapie mit Medikamenten der Kategorie „andere“ *Giardia*-Medikamente dargestellt.

**Tabelle 10: Ersttherapieausgang mit „anderen“ *Giardia* Medikamenten**

	n Ges.						Σ
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
KT	7	46,66	9	34,61	1	5	17
Benzi	0	0	0	0	1	5	1
Nita	0	0	1	3,84	0	0	1
BT	4		13		3		20
unb	2	53,33	1	61,53	13	90	16
keine	2		2		2		6
Σ	15		26		20		61
p-Wert	0,00199		0,00049		0,00049		



**Abb. 27: Ersttherapieausgang mit „anderen“ *Giardia* Medikamenten in allen TMZ**



Nach Analyse des Therapieausganges zeigt sich unter den therapielevanten Optionen und der quantitativ am häufigsten eingesetzten Kombinationstherapie bei den Patienten größtenteils kein Sistieren der Beschwerden (**Tabelle 10, Abb. 27**).

Weder die Benzimidazole noch das eingesetzte Nitazoxanid brachte den untersuchten Patienten Beschwerdefreiheit.

### 3.1.3. Folgetherapieverfahren und -Ausgänge

Die Therapieverlaufsanalyse untersucht die nach stattgefundenem Patientenerstkontakt weitergeführte Therapiestrategie.

Die Bezeichnung „Therapie 2 bis 4“ (= T2-T4) spiegelt die verwendeten *Giardia*-Medikamente zu den verschiedenen Patientenvorstellungszeitpunkten wider.

Therapie 2 wurde bei Wiedervorstellung des Patienten aufgrund von Resistenz gegenüber der Ersttherapie durchgeführt.

Bei Multiresistenz gegenüber der Erst- und Zweittherapie wurde Therapie 3 gefolgt von Therapie 4 initiiert.

In einem ersten Schritt wurden die Nitroimidazole den „anderen“ Therapieoptionen gegenübergestellt.

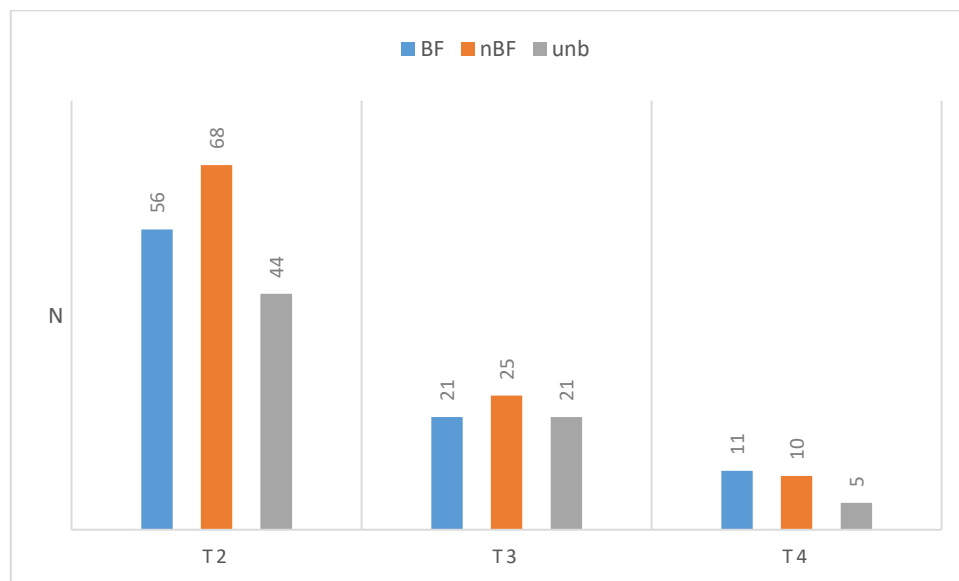
Anschließend erfolgte die gesonderte Darstellung der einzelnen Nitroimidazole, welche zu den verschiedenen Therapiezeitpunkten Verwendung fanden.

In einem weiteren Schritt wurden die „anderen“ *Giardia*-Medikamente detailliert analysiert, sowie die jeweiligen Therapieausgänge dargestellt.

Die statistische Signifikanz zwischen zwei Merkmalen wurde durch *p*-Werte beschrieben.

**Tabelle 11: Folgetherapieausgang T2-T4**

T2	BF	nBF	unbekannt
<b>n=168</b>			
$\Sigma$	56	68	44
%	33,33	40,47	26,19
<i>p-Wert</i>	0,0869		
T3	BF	nBF	unbekannt
<b>n=67</b>			
$\Sigma$	21	25	21
%	31,34	37,31	31,34
<i>p-Wert</i>	0,8016		
T4	BF	nBF	unbekannt
<b>n=26</b>			
$\Sigma$	11	10	5
%	42,30	38,46	19,23
<i>p-Wert</i>	0,3253		



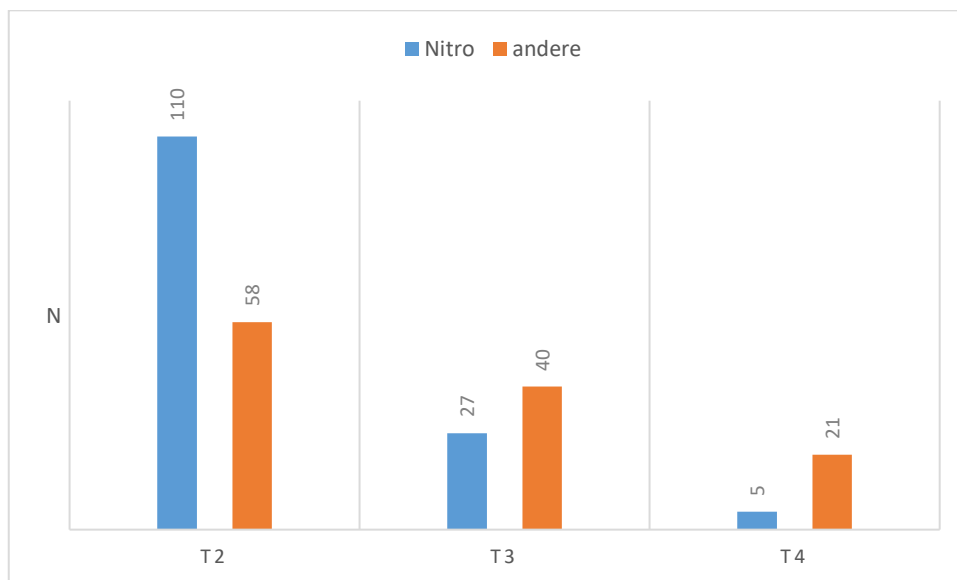
**Abb. 28: Folgetherapieausgang in allen TMZ**

Bei näherer Betrachtung des Therapieausganges ohne Berücksichtigung der verabreichten Therapie sind die meisten Patienten nach Therapie 2 und Therapie 3 nicht beschwerdefrei. Auch der Therapieausgang des vierten Therapiezyklus unterscheidet sich nicht signifikant (**Tabelle 11, Abb. 28**).

### 3.1.3.1. Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente

**Tabelle 12: Folgetherapie mit Nitroimidazolen und „anderen“ *Giardia*-Medikamenten**

		n	%	p-Wert	Signifikanz
<b>T2</b>	Nitroimidazole	110	65,47	0,00049	s.
	Andere	58	34,52		
<b>T3</b>	Nitroimidazole	27	40,29	0,1444	n.s.
	Andere	40	59,70		
<b>T4</b>	Nitroimidazole	5	19,23	0,00349	s.
	Andere	21	80,76		



**Abb. 29: Folgetherapie aller TMZ in Substanzgruppen**

Bei Folgetherapie T2 wurden signifikant häufiger Medikamente aus der Gruppe der Nitroimidazole verabreicht.

Therapie 3 stellt einen Wechsel der Therapieverfahren dar.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den zwei Substanzgruppen. Ab hier werden die „anderen“ *Giardia*-Medikamente bevorzugt eingesetzt.

Ab dem vierten Vorstellungszeitpunkt liegt die Therapieauswahl signifikant auf Seiten der „anderen“ *Giardia*-Medikamente (**Tabelle 12, Abb. 29**).

**Tabelle 13: Folgetherapieausgang Nitroimidazole und „andere“ Giardia Medikamente**

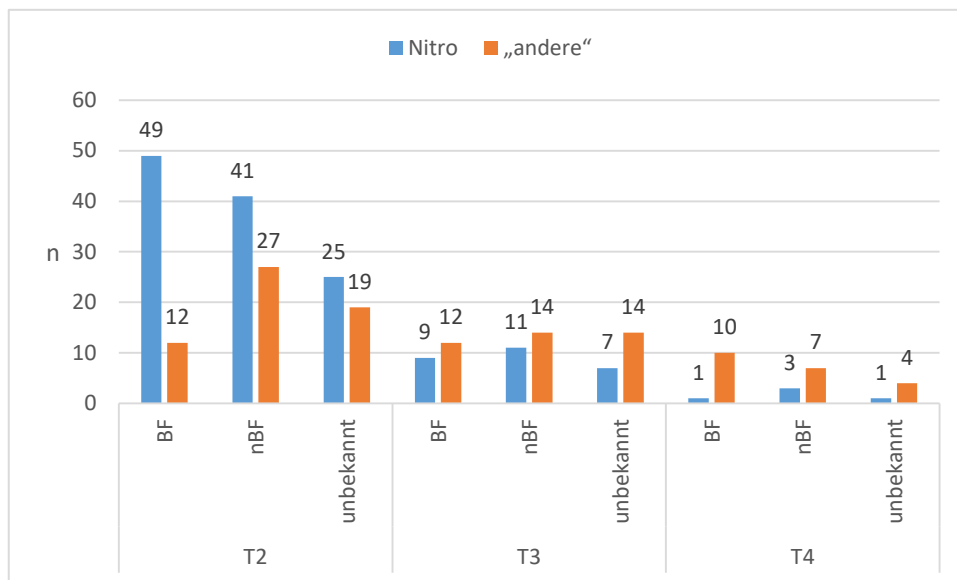
T2						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	49	80,32	41	60,29	25	56,81
„andere“	12	19,67	27	39,70	19	43,18
<i>p-Wert</i>	0,00049		0,1124		0,4633	

T3						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	9	42,85	11	44	7	33,33
„andere“	12	57,14	14	56	14	66,66
<i>p-Wert</i>	0,6712		0,6827		0,1909	

T4						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	1	9,09	3	30	1	20
„andere“	10	90,90	7	70	4	80
<i>p-Wert</i>	0,00999		0,3358		0,3838	



**Abb 30: Folgetherapieausgänge aller TMZ**

Die bei Therapie 2 favorisiert eingesetzten Nitroimidazole führten zu diesem Therapiezeitpunkt hauptsächlich und signifikant im Unterschied zu den „anderen“ Therapieoptionen zu einem Sistieren der Lamblien-typischen Symptome (**Abb. 30**).

Die meisten Patienten waren nach Therapie 2 mit „anderen“ Therapieoptionen als nicht beschwerdefrei („nBF“) registriert worden.

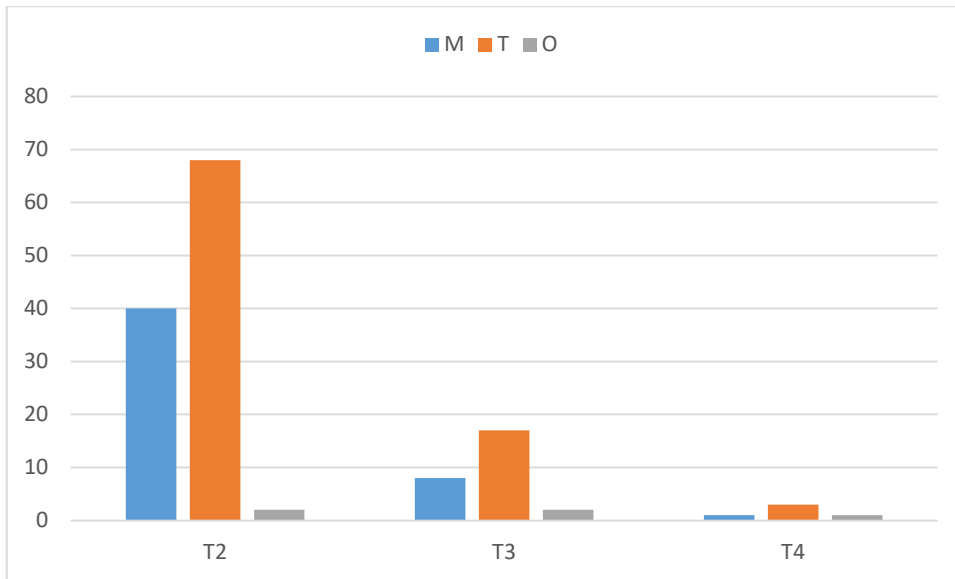
Der Unterschied zwischen den Substanzgruppen stellte sich in der Kategorie „nBF“ und „unbekannter Ausgang“ nach Therapie 2 als nicht signifikant heraus.

Analog der oben dargestellten Beobachtung des Wechsels der klassischen Therapieoptionen in Richtung „andere“ *Giardia*-Medikamente ab dem dritten Therapiezeitpunkt, zeigt diese Substanzgruppe im Vergleich zu den Nitroimidazolen vor allem bei Therapie 4 signifikant die besseren Therapieerfolge (**Tabelle 13, Abb. 30**).

### 3.1.3.2. Nitroimidazol-Gruppe

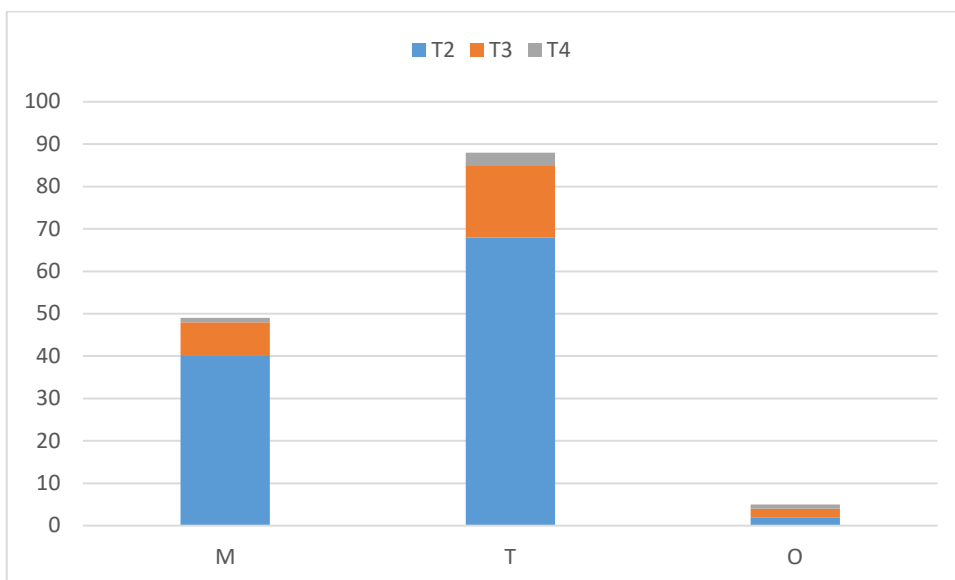
**Tabelle 14: Folgetherapie mit Nitroimidazolen**

		n	%	p-Wert	Signifikanz
T2	Metronidazol	40	36,36	0,00049	s.
	Tinidazol	68	61,81		
	Ornidazol	2	1,81		
T3	Metronidazol	8	29,62	0,00249	s.
	Tinidazol	17	62,96		
	Ornidazol	2	7,40		
T4	Metronidazol	1	20	0,6197	n.s.
	Tinidazol	3	60		
	Ornidazol	1	20		



**Abb. 31: Folgetherapie in der Nitroimidazol Gruppe alle TMZ**

Aus der Gruppe der Nitroimidazole wird das Tinidazol im weiteren Therapieverlauf T2-T4 insgesamt betrachtet bevorzugt (**Tabelle 14, Abb. 31, Abb. 32**).



**Abb. 32: Folgetherapie Nitroimidazol Gruppe alle TMZ als gestapeltes Säulendiagramm**

**Tabelle 15: Folgetherapieausgänge der einzelnen Nitroimidazole**

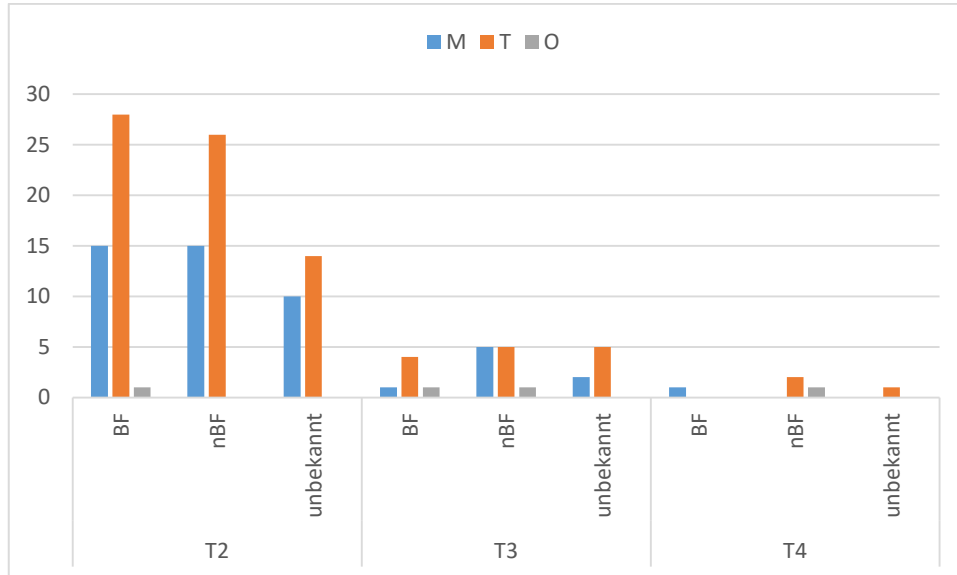
T2						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	15	34,09	15	36,58	10	41,66
T	28	63,63	26	63,41	14	58,33
O	1	2,27	0	0	0	0
<i>p-Wert</i>	<i>0,00049</i>		<i>0,00049</i>		<i>0,0024</i>	

T3						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	1	16,66	5	45,45	2	28,57
T	4	66,66	5	45,45	5	71,42
O	1	16,66	1	9,09	0	0
<i>p-Wert</i>	<i>0,3878</i>		<i>0,2374</i>		<i>0,0719</i>	

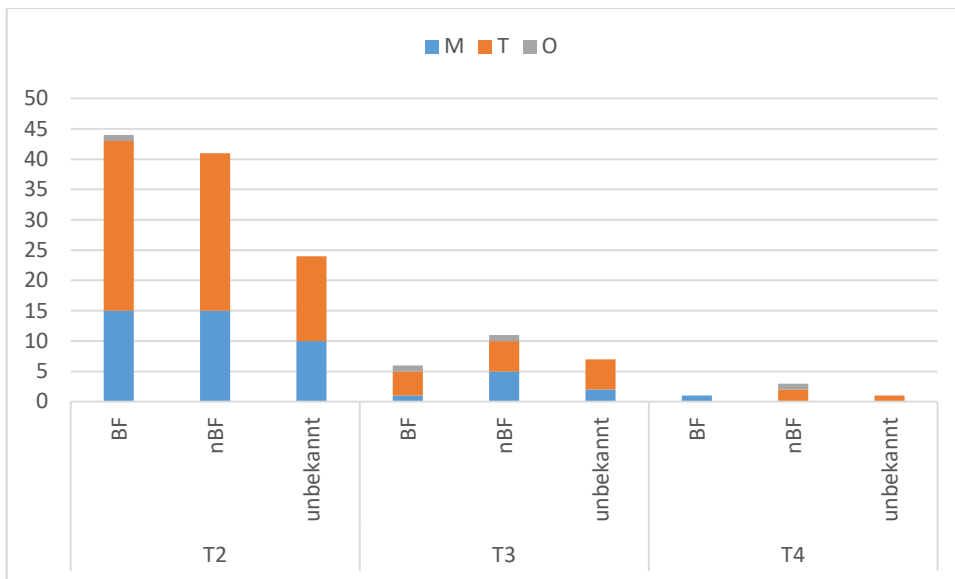
  

T4						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	1	100	0	0	0	0
T	0	0	2	66,66	1	100
O	0	0	1	33,33	0	0
<i>p-Wert</i>	<i>1</i>		<i>0,7946</i>		<i>1</i>	



**Abb. 33: Folgetherapieausgänge in der Nitroimidazol Gruppe aller TMZ**





**Abb. 34: Folgetherapieausgänge in der Nitroimidazol Gruppe aller TMZ als gestapeltes Säulendiagramm**

### **Metronidazol:**

Bei Therapie 2 sind die Therapieausgänge „BF“ und „nBF“ gleichermaßen dokumentiert worden.

Zum dritten Therapiezeitpunkt überwiegen die weiterbestehenden Beschwerden nach Therapie.

Nach Therapie 4 mit Metronidazol ist ein Patient als beschwerdefrei registriert worden (**Tabelle 15, Abb. 33, Abb. 34**).

### **Tinidazol:**

Bei Therapie 2 führte unter den untersuchten Nitroimidazolen das Tinidazol signifikant häufiger als Metronidazol oder Ornidazol zu einer Beschwerdefreiheit der Patienten.

Im gleichen Zuge wurde ebenfalls ein Versagen der Therapie mit Tinidazol signifikant häufiger registriert.

Nach Therapie 3 und 4 mit Tinidazol wurde bei den Patienten vorwiegend ein „nBF“ und „unbekannter“ Therapieausgang dokumentiert (**Tabelle 15, Abb. 33, Abb. 34**).

### **Ornidazol:**

Unter den Nitroimidazolen war dieses am wenigsten vertreten.

Die Fallzahlen waren niedrig.

Der bei Therapie 2 behandelte Patient wurde als beschwerdefrei dokumentiert.

Zum dritten Therapiezeitpunkt wurden die Therapieausgänge „BF“ und „nBF“ gleichermaßen registriert.

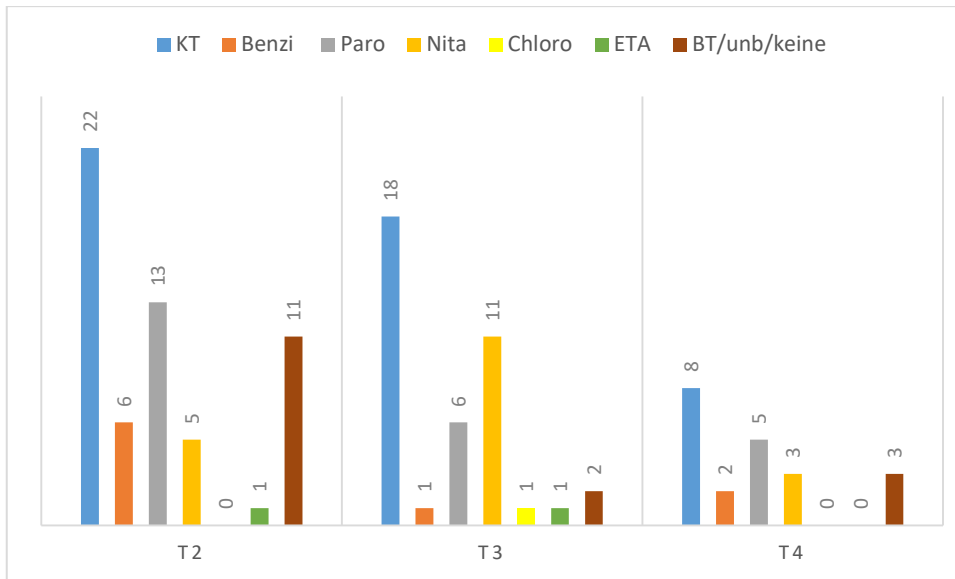
Bei Therapie 4 kam es bei einem registrierten Patienten zu keinem Sistieren der Beschwerden (**Tabelle 15, Abb. 33, Abb. 34**).

### 3.1.3.3. „andere“ *Giardia*-Medikamente

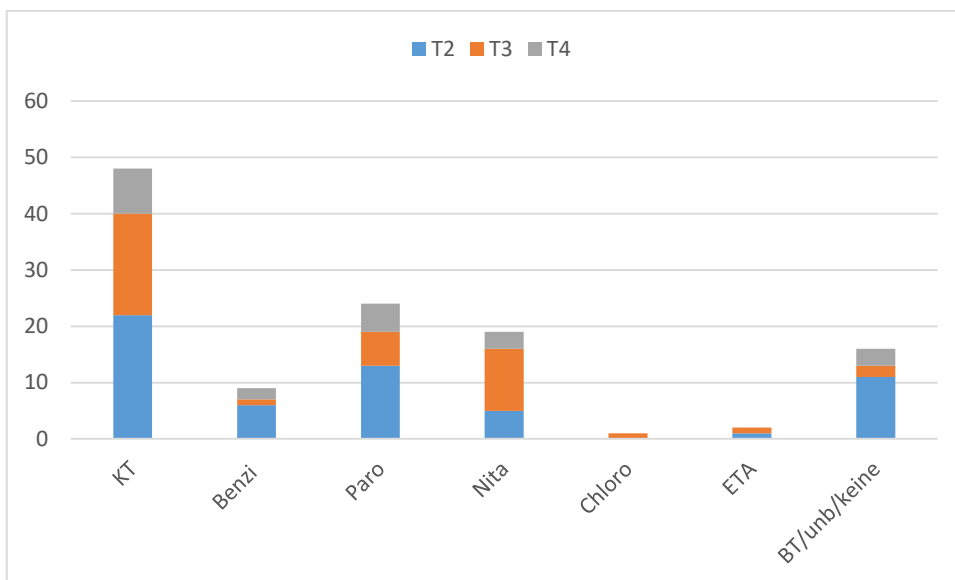
Die verwendeten „anderen“ *Giardia*-Medikamente unterschieden sich zu den Folgetherapiezeitpunkten T2 und T3 signifikant, bei T4 nicht signifikant (**Tabelle 16**).

**Tabelle 16: Folgetherapie mit „anderen“ *Giardia* Medikamenten**

T2	n	%	p-Wert
KT	22	37,93	0,00049
Benzimidazole	6	10,34	
Paromomycin	13	22,41	
Nitazoxanid	5	8,62	
Chloroquin	0	0	
Ethacridinlaktat	1	1,72	
BT	2	3,44	
Unbek.	6	10,34	
Keine	3	5,17	
<b>T3</b>			
KT	18	45	0,00049
Benzimidazole	1	2,5	
Paromomycin	6	15	
Nitazoxanid	11	27,5	
Chloroquin	1	2,5	
Ethacridinlaktat	1	2,5	
BT	0	0	
Unbek.	0	0	
Keine	2	5	
<b>T4</b>			
KT	8	38,09	0,00349
Benzimidazole	2	9,52	
Paromomycin	5	23,80	
Nitazoxanid	3	14,28	
Chloroquin	0	0	
Ethacridinlaktat	0	0	
BT	2	9,52	
Unbek.	1	4,76	
Keine	0	0	



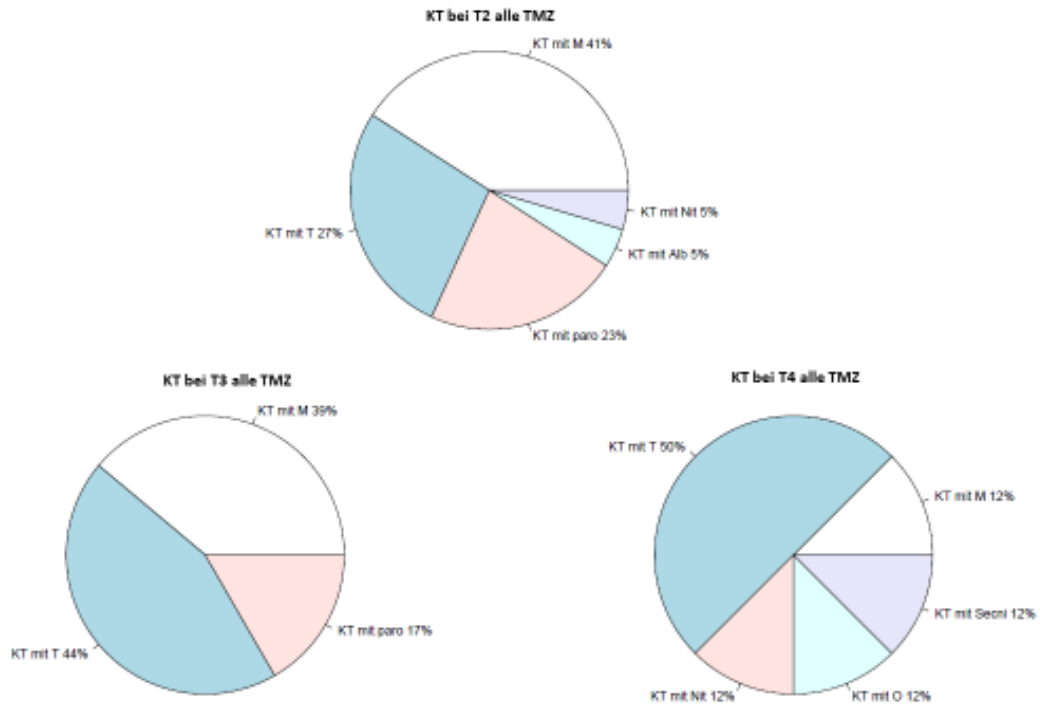
**Abb. 35: Folgetherapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten in allen TMZ**



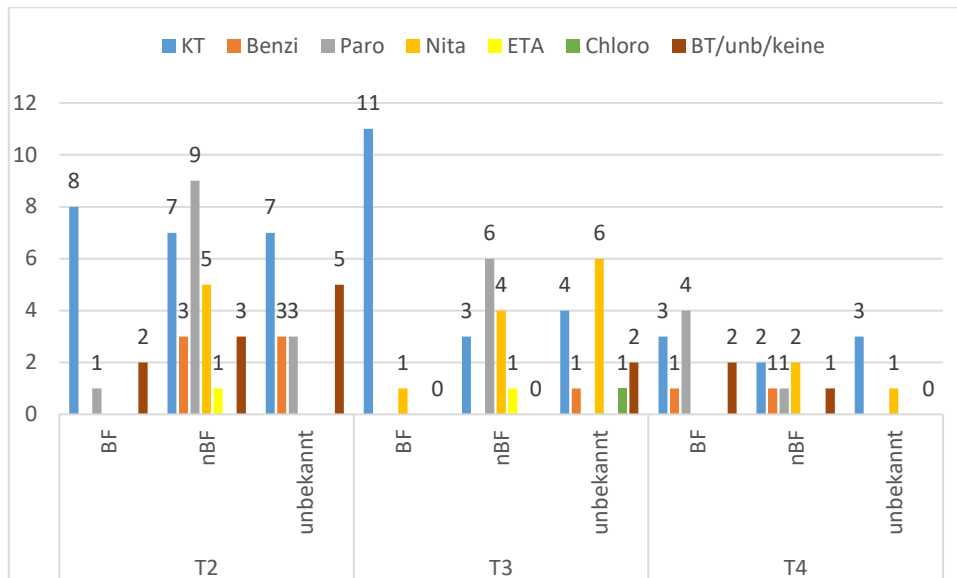
**Abb. 36: Folgetherapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten in allen TMZ als gestapeltes Säulendiagramm**

Unter der als „andere“ *Giardia*-Medikamente klassifizierten Substanzgruppe (**Tabelle 16, Abb. 35, Abb. 36**) wurde zu den Therapiezeitpunkten T2-T4 am häufigsten eine Kombinationstherapie eingesetzt.

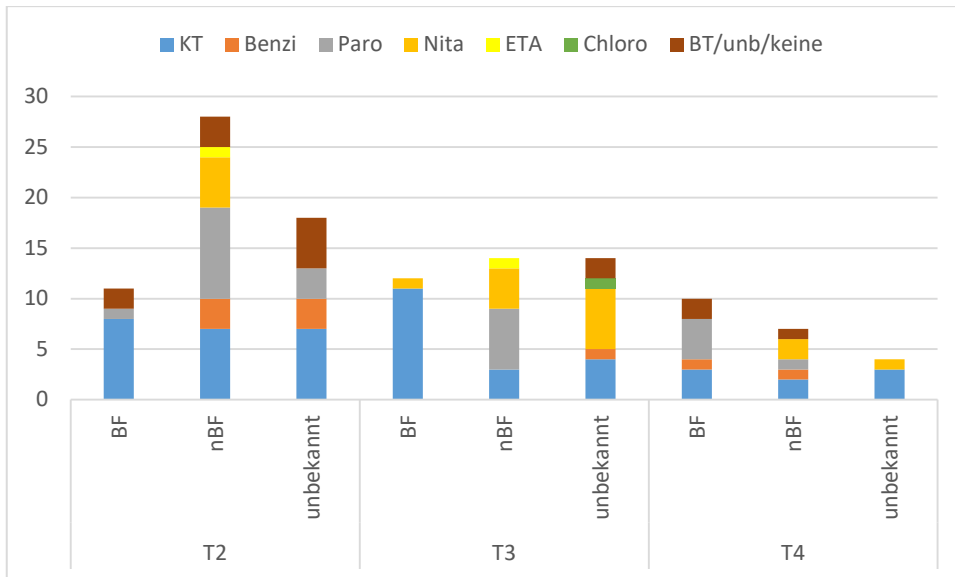
Zu dem Therapiezeitpunkt 2 wurde zusammenfassend für alle Tropenmedizinischen Zentren hauptsächlich Kombinationstherapien mit dem Nitroimidazol Metronidazol verwendet. Dieses Therapieverhalten ändert sich im Verlauf T3-T4 in Richtung des Tinidazol (**Abb. 37**).



**Abb. 37: Kombinationstherapie als Folgetherapie T2-T4**



**Abb. 38: Folgetherapieausgang nach Therapie mit „anderen“ Giardia-Medikamenten in allen TMZ**



**Abb. 39: Folgetherapieausgang nach Therapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten in allen TMZ als gestapeltes Säulendiagramm**

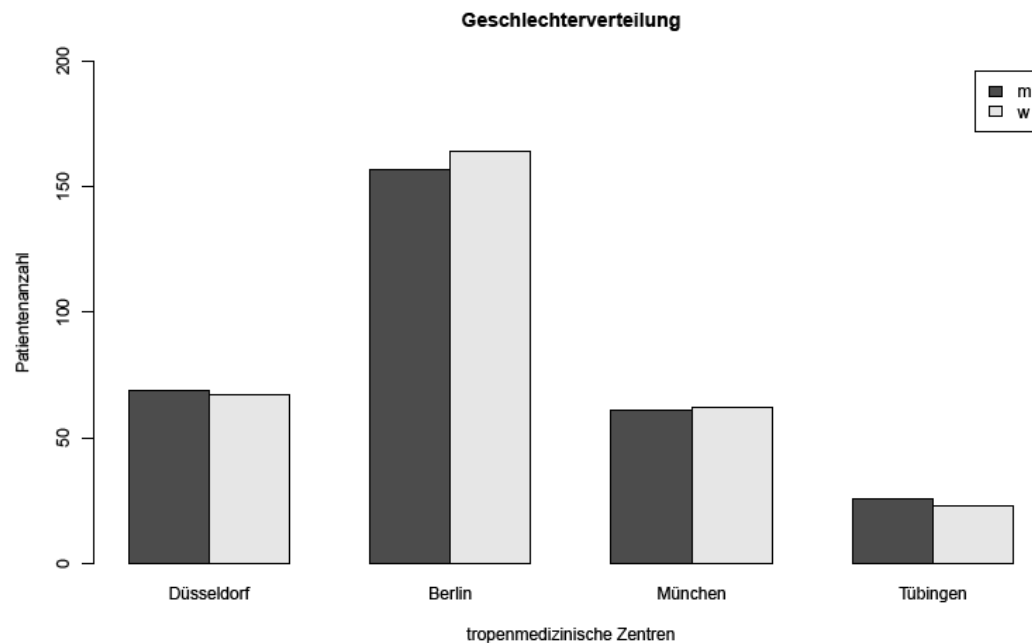
Insgesamt betrachtet waren nach Therapie 2 mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten die meisten Patienten als nicht beschwerdefrei registriert worden (**Abb. 39**). Am häufigsten war dies nach Nicht-Standardmonotherapie mit Paromomycin gefolgt von KT der Fall (**Abb. 38**). Die meisten beschwerdefreien und unbekannt Fälle wurden nach Einnahme von KT erfasst.

Auch nach Therapie 3 zeigten die meisten Patienten nach Einnahme von „anderen“ Medikamenten, vor allem von Paromomycin, keine Beschwerdefreiheit. Ein Sistieren der Beschwerden erbrachte zu diesem Therapiezeitpunkt vor allem die KT. Erst ab Therapie 4 sieht man in dieser Medikamenten Gruppe Therapieerfolge im Sinne von Sistieren der Lamblien-typischen Symptome vor allem unter Paromomycin- und KT (**Abb. 38, Abb. 39**).

## 3.2. Analyse pro TMZ

### 3.2.1. Analyse der Kollektivs pro TMZ

#### 3.2.1.1. Geschlecht

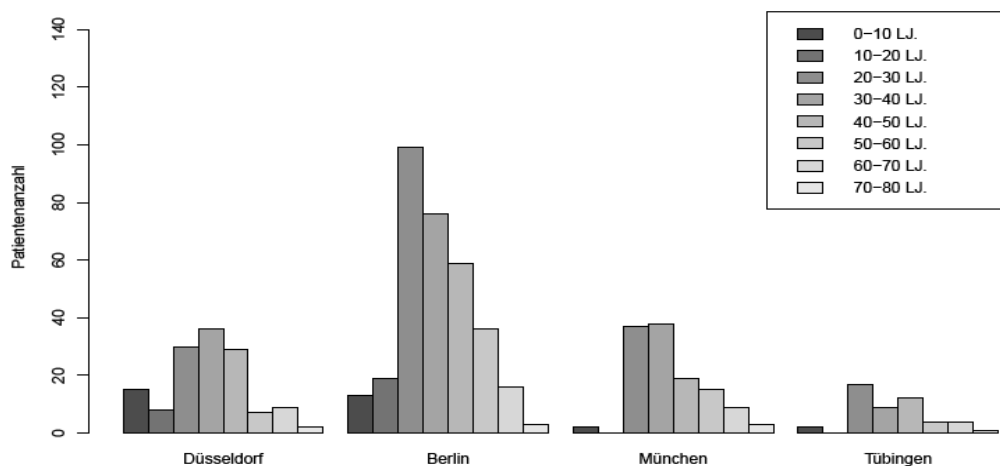


**Abb. 40: Geschlechterverteilung pro TMZ**

Die vier untersuchten Tropenmedizinischen Zentren unterschieden sich nicht signifikant in der Verteilung der Geschlechter (**Abb. 40**)(*p*- Wert= 0,9515).

#### 3.2.1.2. Alter

In Düsseldorf lag das Durchschnittsalter bei  $34,8 \pm 16,4$  Jahren (min.1 bis max. 71 Jahre). Das Zentrum Berlin wies ein durchschnittliches Alter von  $35,9 \pm 14,3$  Jahren (min.2 bis max. 74 Jahre) auf. In dem Zentrum München waren die Patienten im Mittel  $39,3 \pm 13,6$  Jahre (min. 6 bis max. 73 Jahre) alt. In Tübingen lag das Durchschnittsalter bei  $38,6 \pm 14,5$  Jahren (min. 5 bis max. 71 Jahre) (**Abb. 41**).



**Abb. 41: Altersverteilung in Altersklassen pro TMZ**

Die Altersklassenverteilung der einzelnen Tropenmedizinischen Zentren unterschied sich signifikant ( $p\text{-Wert} = 0.011$ ).

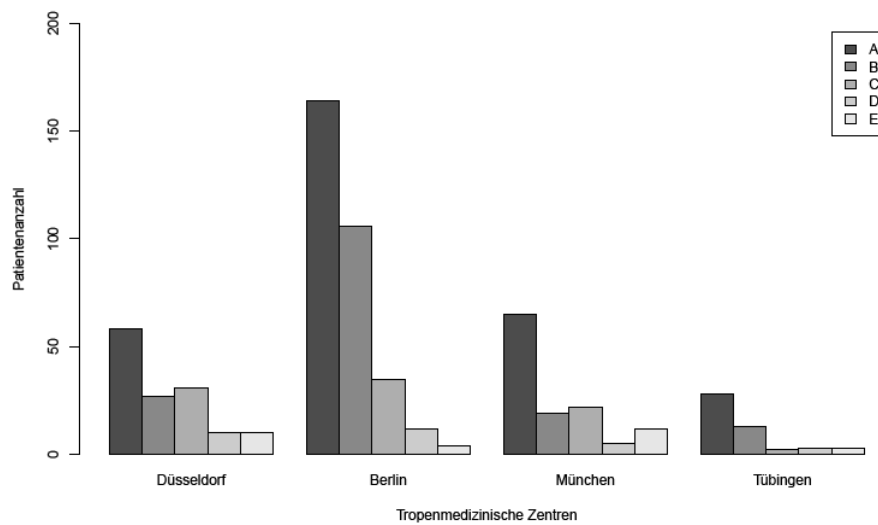
### 3.2.1.3. Reiseländer

Die Tabelle 17 stellt die Reiseländerverteilung nach Patientenanzahl in den Reisezonen A bis E für jedes an der Studie teilnehmendes TMZ dar.

**Tabelle 17: Reiseländerverteilung nach Patientenanzahl in den jeweiligen TMZ nach Reisezonen A-E**

	D	B	M	Tü
<b>A</b>	58	164	65	28
<b>B</b>	27	106	19	13
<b>C</b>	31	35	22	2
<b>D</b>	10	12	5	3
<b>E</b>	10	4	12	3
$\Sigma$	136	321	123	49





**Abb. 42: Reiseländerverteilung pro TMZ nach Reisezonen**

**Legende**

- A Asien**
- B Afrika**
- C Südamerika und Karibik**
- D Europa und Russland**
- E unbekannte Reiseanamnese und /oder weltweite Reisende, z.B. Flugbegleiter**

Die Reiseländerverteilung war zwischen den vier Tropenmedizinischen Zentren höchst signifikant verschieden (**p-Wert = 0,00049**).

Auch hier zeigte sich, dass die Reisezone „A“ in allen vier Tropenmedizinischen Zentren am häufigsten vertreten war (**Abb. 42**).

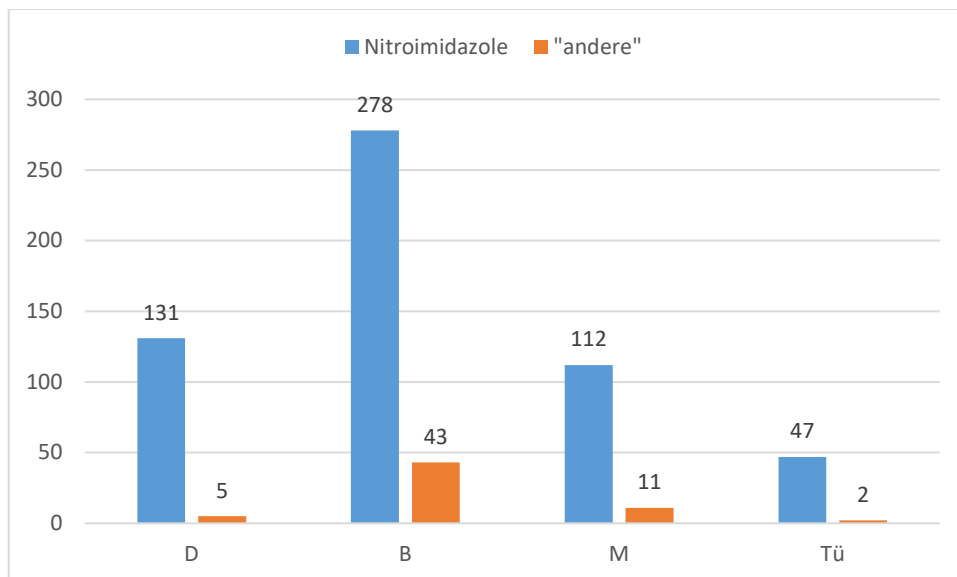
### 3.2.2. Ersttherapieverfahren und – Ausgänge

#### 3.2.2.1. Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente

Zunächst wurden die Ergebnisse nach Substanzgruppen, Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente unterteilt (**Tabelle 18**).

**Tabelle 18: Ersttherapie pro TMZ**

	D		B		M		Tü	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nitroimidazole	131	96,32	278	86,60	112	91,05	47	95,91
„andere“	5	3,67	43	13,39	11	8,94	2	4,08
<i>p</i> -Wert	0,000049		0,00049		0,00049		0,00049	

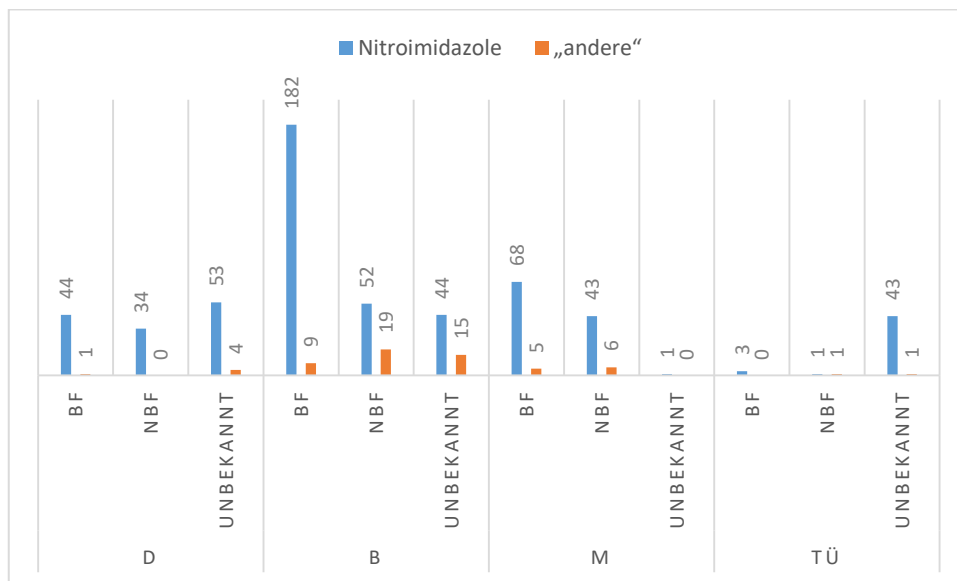


**Abb. 43: Wahl der Ersttherapie pro TMZ unterteilt in 2 Hauptsubstanzgruppen**

Bei Ersttherapie wurden in allen vier untersuchten Tropenmedizinischen Zentren die Nitroimidazole favorisiert und im Vergleich zu den „anderen“ *Giardia*-Medikamenten deutlich häufiger eingesetzt (**Abb. 43**).

**Tabelle 19: Ersttherapieausgang Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente pro TMZ**

D							Σ	p-Wert
Nitroimidazole	BF	%	nBF	%	unbekannt	%		
Nitroimidazole	44	33,58	34	25,95	53	40,45	131	0,1224
„andere“	1	20	0	0	4	80	5	0,1469
B							Σ	p-Wert
Nitroimidazole	BF	%	nBF	%	unbekannt	%		
Nitroimidazole	182	65,46	52	18,70	44	15,82	278	0,00049
„andere“	9	20,93	19	44,18	15	34,88	43	0,1789
M							Σ	p-Wert
Nitroimidazole	BF	%	nBF	%	unbekannt	%		
Nitroimidazole	68	60,71	43	38,39	1	0,89	112	0,00049
„andere“	5	45,45	6	54,54	0	0	11	0,0479
Tü							Σ	p-Wert
Nitroimidazole	BF	%	nBF	%	unbekannt	%		
Nitroimidazole	3	6,38	1	2,12	43	91,48	47	0,00049
„andere“	0	0	1	50	1	50	2	1



**Abb. 44: Ersttherapieausgang pro TMZ unterteilt in 2 Hauptsubstanzklassen**

Bei Ersttherapie führten die Nitroimidazole, die in den verschiedenen Zentren favorisiert eingesetzt wurden, zu unterschiedlichen Therapieausgängen (**Tabelle 19, Abb. 44**).

Außer in Düsseldorf unterschieden sich diese in Berlin, München und Tübingen signifikant.

Quantitativ gesehen waren die meisten Patienten in Berlin (65,46 %) sowie in München (60,71 %) nach Therapie mit einem Nitroimidazol beschwerdefrei.

In Düsseldorf und Tübingen wurden die meisten Patienten mit einem unbekanntem Therapieausgang nach Einnahme eines Nitroimidazols registriert.

In allen TMZ unterschied sich der Therapieausgang nach Ersttherapie mit einem „anderen“ *Giardia*-Medikament nicht signifikant.

In Düsseldorf wurden die meisten Patienten, die „andere“ *Giardia*-Medikamente erhalten hatten, mit einem unbekanntem Therapieausgang registriert.

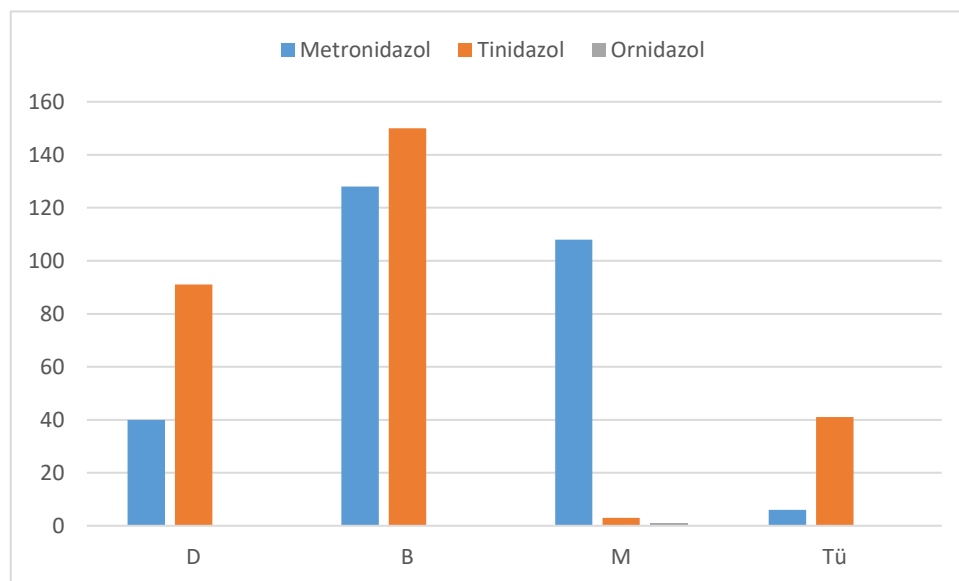
Quantitativ am häufigsten zeigten die Patienten in Berlin und München nach Therapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten weiter bestehende Beschwerden.

In Tübingen wurden 3 von 47 Patienten nach Behandlung mit Nitroimidazolen als gesichert beschwerdefrei registriert. Nach Ersttherapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten waren keine Patienten beschwerdefrei. Die Patientenzahl mit weiterbestehenden Beschwerden und mit unbekanntem Therapieausgang nach Therapie mit einem „anderen“ *Giardia*-Medikament war gleich (**Tabelle 19, Abb. 44**).

### 3.2.2.2. Nitroimidazol-Gruppe

**Tabelle 20: Ersttherapie mit Nitroimidazolen pro TMZ**

	D		B		M		Tü	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Metronidazol	40	30,53	128	46,04	108	96,42	6	12,76
Tinidazol	91	69,46	150	53,95	3	2,67	41	87,23
Ornidazol	0	0	0	0	1	0,89	0	0
	0,00049		0,00049		0,00049		0,00049	



**Abb. 45: Ersttherapievergleich innerhalb der Nitroimidazol-Gruppe pro TMZ**

Die drei Tropenmedizinischen Zentren Düsseldorf, Berlin und Tübingen, welche Tinidazol als Ersttherapeutikum vor Metronidazol einsetzten, zeigten ein einheitliches Therapieverhalten. Ein anderes Regime wies München mit der Verwendung von Metronidazol als Ersttherapeutikum auf. Das Nitroimidazol Ornidazol schien in der Ersttherapie aller Zentren eine untergeordnete Rolle als Einzelsubstanztherapie zu spielen (**Tabelle 20, Abb. 45**).

In den TMZ Düsseldorf, Berlin und Tübingen waren die meisten Patienten nach Ersttherapie mit Tinidazol, in München nach Therapie mit Metronidazol, beschwerdefrei. Gleichzeitig zeigten sich hier, sowie in den TMZ Düsseldorf und Berlin, die meisten Patienten nach Therapie mit Metronidazol mit weiterbestehenden klinischen Beschwerden und/oder positiven Stuhlbefunden. In Düsseldorf und Tübingen wurden die höchsten Patientenzahlen mit unbekanntem Therapieausgang nach Therapie mit Tinidazol registriert. Das Nitroimidazol Ornidazol kam ausschließlich in München als Ersttherapeutikum zur Anwendung und führte zu keiner Beschwerdefreiheit (**Tabelle 21, Abb. 46**).

**Tabelle 21: Ersttherapieausgang der Nitroimidazole pro TMZ**

D							Σ
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
M	11	25	20	58,82	9	16,98	40
T	33	75	14	41,17	44	83,01	91
O	0	0	0	0	0	0	0
<i>p-Wert</i>	0,00049		0,00049		0,00049		
B							Σ
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
M	71	39,01	32	61,53	25	56,81	128
T	111	60,98	20	38,46	19	43,18	150
O	0	0	0	0	0	0	0
<i>p-Wert</i>	0,00049		0,00049		0,00099		
München							Σ
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
M	66	97,05	41	95,34	1	100	108
T	2	2,94	1	2,32	0	0	3
O	0	0	1	2,32	0	0	1
<i>p-Wert</i>	0,00049		0,00049		1		
Tü							Σ
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
M	0	0	1	100	5	11,62	6
T	3	100	0	0	38	88,37	41
O	0	0	0	0	0	0	0
<i>p-Wert</i>	0,1229		1		0,00049		

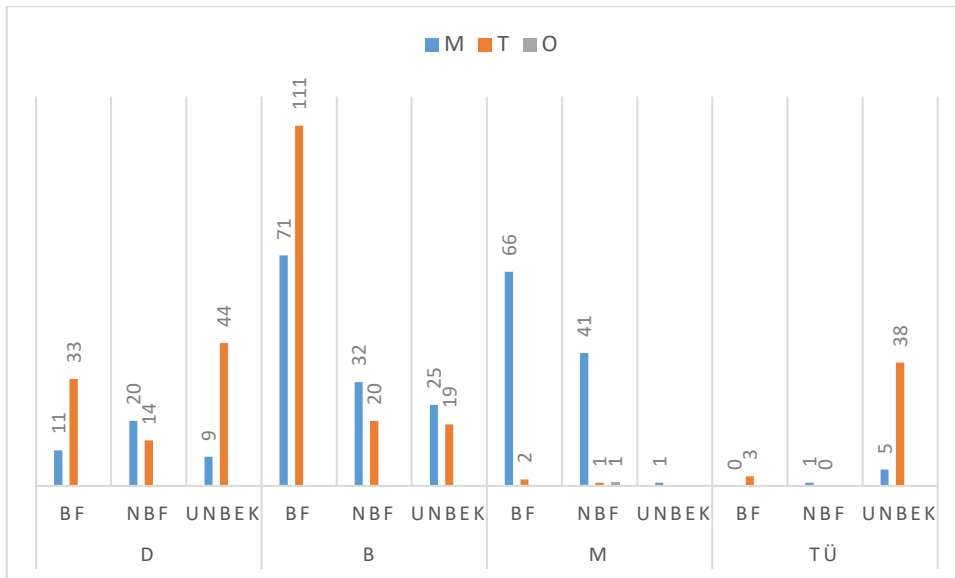


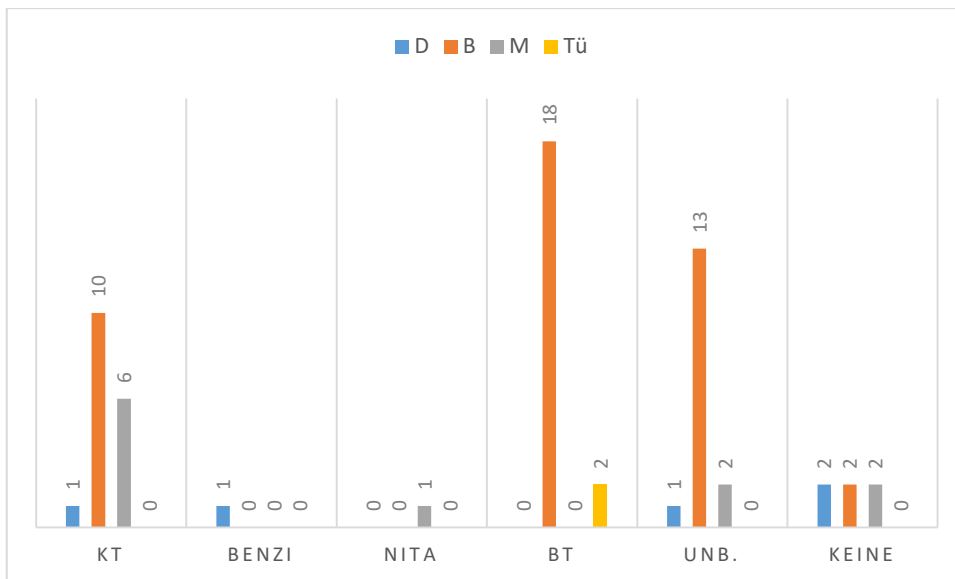
Abb. 46: Ersttherapieausgang in der Gruppe der Nitroimidazole pro TMZ

### 3.2.2.3. „andere“ *Giardia*-Medikamente

Im Folgenden werden die pro TMZ verwendeten „anderen“ Ersttherapieoptionen dargestellt.

Tabelle 22: Verwendete „andere“ *Giardia*-Medikamente pro TMZ

	D		B		M		Tü	
	n	%	n	%	n	%	n	%
KT	1	20	10	23,35	6	54,54	0	0
Benzimidazole	1	20	0	0	0	0	0	0
Nitazoxanid	0	0	0	0	1	9,09	0	0
BT	0	0	18	41,86	0	0	2	100
Unb.	1	20	13	30,23	2	18,18	0	0
Keine	2	40	2	4,65	2	18,18	0	0
<i>p</i> -Wert	0,911		0,00049		0,020		0,171	



**Abb. 47: Ersttherapievergleich der „anderen“ Giardia-Medikamente nach Substanzgruppen unterteilt pro TMZ**

Die hier dokumentierten „anderen“ *Giardia*-Medikamente wurden bei Ersttherapie in allen Zentren uneinheitlich verwendet.

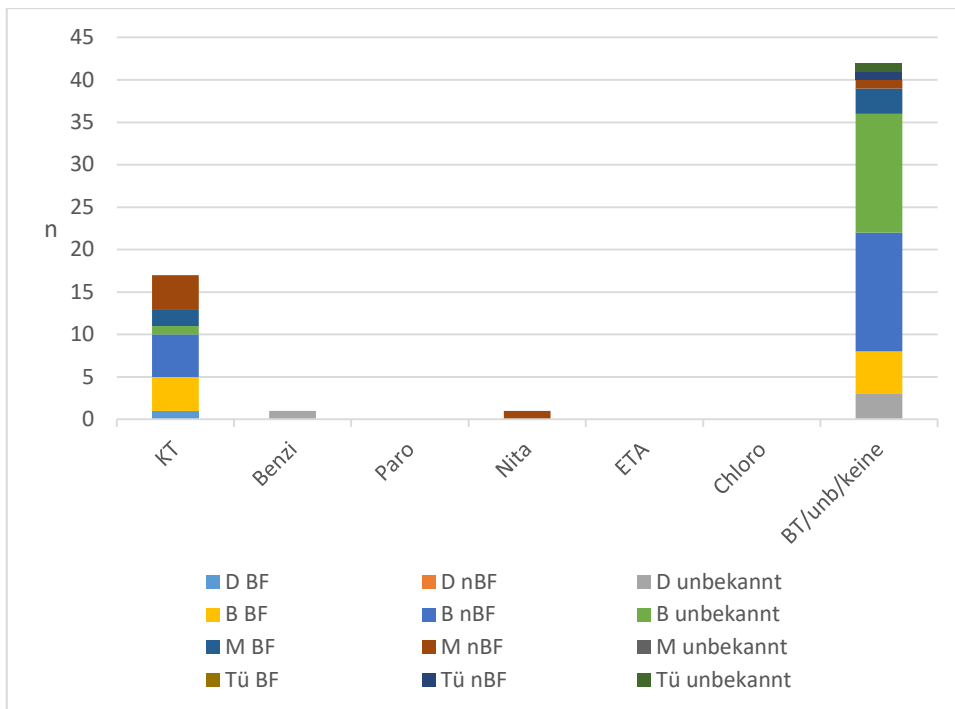
Unter den als relevant erfassten „anderen“ *Giardia*-Medikamenten schien die Kombinationstherapie die am häufigsten angewendete Therapieoption zu sein (**Tabelle 22, Abb. 47**).

Es ist auch hier anzumerken, dass die Begleittherapie, unbekannte und keine Therapie, welche statistisch miterfasst wurde, relevant vertreten war (s. **Abb. 48**).

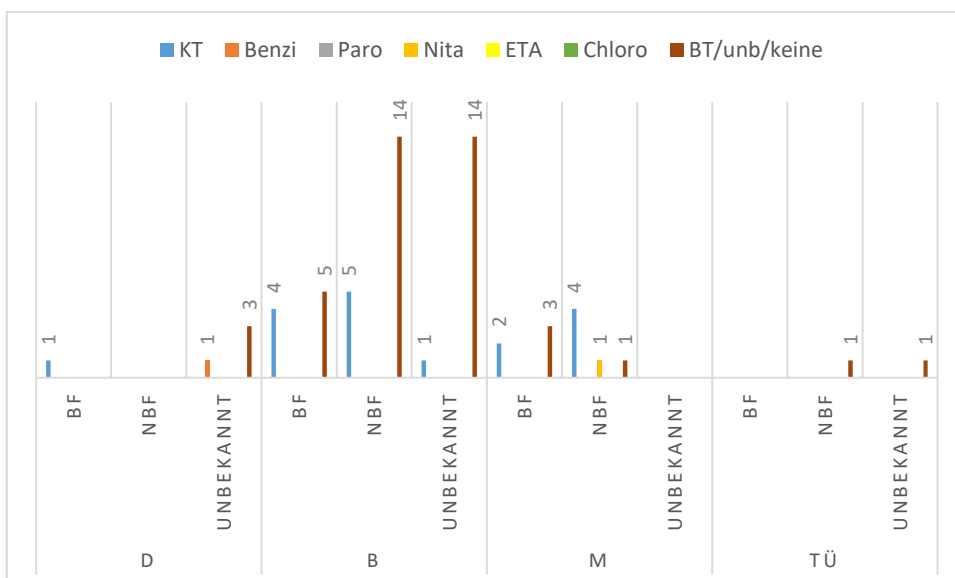
Insgesamt wurden die Kombinationstherapien häufiger als die Nicht-Standard Einzelsubstanztherapien appliziert.

Das Benzimidazol Thiabendazol kam in Düsseldorf mit als unbekannt erfasstem Therapieausgang zum Einsatz. Nitazoxanid führte in München zu keiner Beschwerdefreiheit (**Abb. 49**).





**Abb. 48: Ersttherapie mit „anderen“ Giardia-Medikamenten pro TMZ als gestapeltes Säulendiagramm**



**Abb. 49: Ersttherapieausgang mit „anderen“ Giardia-Medikamenten pro TMZ**

Bei näherer Betrachtung der bei Ersttherapie eingesetzten KT zeigten sich sowohl keine einheitlichen Kombinationsmöglichkeiten in den TMZ, als auch unterschiedliche Therapieausgänge mit den jeweiligen KT.

**Tabelle 23: Detailansicht KT bei Therapie 1 pro TMZ**

	Ges. n	D	B	M	Tü
BF	7	M+Paro	Paro+Alb Paro+Alb+BT M+BT M+BT	M+BT	-
nBF	9	-	M+Paro M+Paro M+Meb. M+Alb. T+ BT	M+Paro M+BT M+BT M+BT	-
unbek	1	-	M+Paro	-	-

Legende

Alb	Albendazol
BT	Begleittherapie
Chloro	Chloroquin
M	Metronidazol
Nit	Nitazoxanid
Paro	Paromomycin
T	Tinidazol

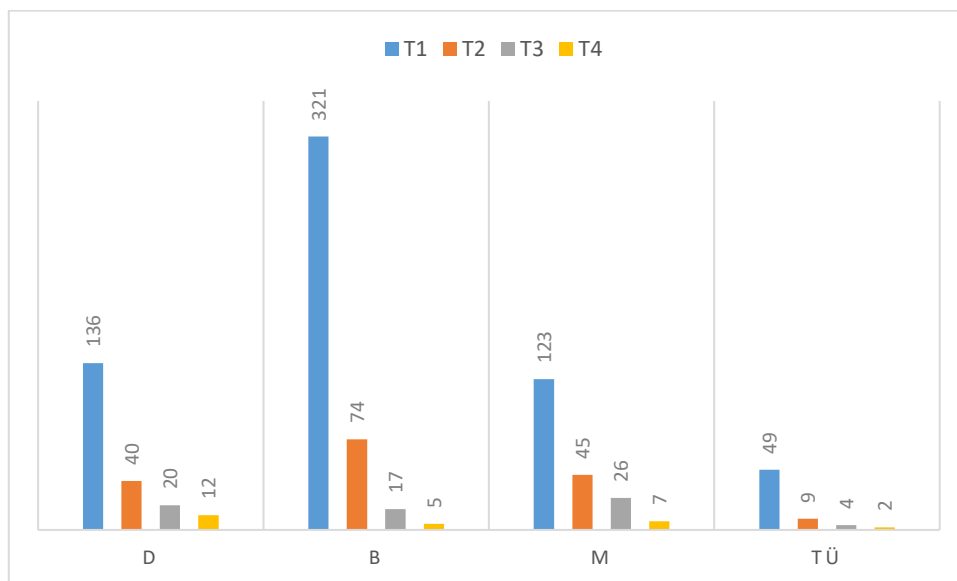
In Düsseldorf wurde erfolgreich die KT aus Metronidazol und Paromomycin (M+Paro) bei Ersttherapie eingesetzt. In Berlin führte die KT aus Paromomycin und Albendazol (Paro + Alb), Paro + Alb + BT, sowie die statistisch als KT miterfasste Verbindung aus Metronidazol und BT die Patienten in die Beschwerdefreiheit. Quantitativ gesehen, wurde in diesem TMZ jedoch am häufigsten keine Beschwerdefreiheit nach KT (M + Paro/ M + Meb/ M+Alb und T +BT) dokumentiert. In München war die als KT miterfasste Verbindung aus Metronidazol und BT erfolgreich. Ohne Therapieerfolg blieb die Anwendung von M + Paro und der als KT miterfasste Verbindung aus M + BT. In Tübingen wurde keine KT zu diesem Therapiezeitpunkt verabreicht (**Tabelle 23**).

### 3.2.3. Folgetherapieverfahren und –Ausgänge

Die folgende Tabelle und Abbildung (**Tabelle 24**), (**Abb. 50**) zeigen den Verlauf der Patientenzahlen an den vier verschiedenen Therapiezeitpunkten.

**Tabelle 24: Zusammenfassung der zu den verschiedenen Therapiezeitpunkten erfassten Patienten pro Zentrum. D: Düsseldorf, B, Berlin, M: München, Tü.: Tübingen**

	D	B	M	Tü
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Therapie 1	136 (100)	321 (100)	123 (100)	49 (100)
Therapie 2	40 (29,41)	74 (23,05)	45 (36,58)	9 (18,36)
Therapie 3	20 (14,70)	17 (5,29)	26 (21,13)	4 (8,16)
Therapie 4	12 (8,82)	5 (1,55)	7 (5,69)	2 (4,08)



**Abb. 50: Patientenanzahl im Verlauf pro TMZ**

### 3.2.3.1. Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente

Tabelle 25: Folgetherapie mit Nitroimidazolen pro TMZ

		D		B		M		Tü	
		n	%	n	%	n	%	n	%
T2	Nitro.	37	92,5	54	72,97	11	24,44	8	88,88
	„andere“	3	7,5	20	27,02	34	75,55	1	11,11
	<i>p</i> -Wert	0,00049		0,00049		0,00099		0,0394	
T3	Nitro.	14	70	6	35,29	5	19,23	2	50
	„andere“	6	30	11	64,70	21	80,76	2	50
	<i>p</i> -Wert	0,119		0,343		0,0024		1	
T4	Nitro.	4	33,33	0	0	1	14,28	0	0
	„andere“	8	66,66	5	100	6	85,71	2	100
	<i>p</i> -Wert	0,380		0,059		0,123		0,512	

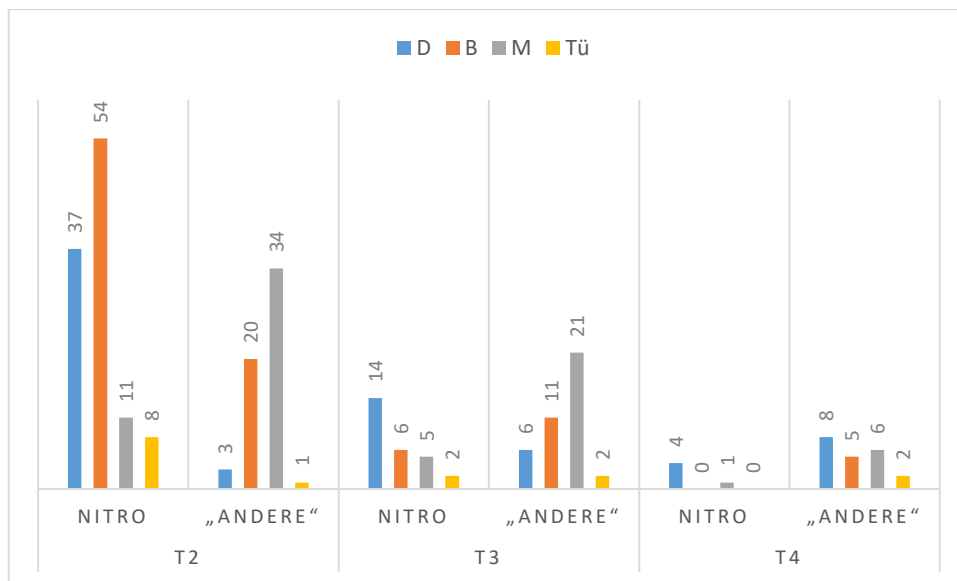


Abb. 51: Folgetherapie nach Substanzgruppen pro TMZ

### **Therapie 2:**

Düsseldorf, Berlin und Tübingen wählten ein vergleichbares Therapievorgehen bei Zweittherapie: nach Ersttherapie mit einem Nitroimidazol wählten diese spezialisierten Zentren signifikant häufiger erneut die Substanzgruppe der Nitroimidazole aus. München wählte als einziges Zentrum ein hierzu entgegengesetztes Therapievorgehen. Die Wahl des Zweittherapeutikums fiel auf die Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente. Diese wurden von dem zweiten bis zum vierten Therapiezeitpunkt bevorzugt eingesetzt (**Tabelle 25, Abb. 51**).

### **Therapie 3:**

Bei Patientendrittkontakt wurde in Düsseldorf, Berlin und Tübingen kein signifikanter Unterschied in der Wahl der Substanzgruppe registriert. Prozentual gesehen wurden in Düsseldorf die Nitroimidazole analog der Ersttherapie weiter vorrangig eingesetzt. Hier wurden die Patienten erst ab dem vierten Therapiezeitpunkt hauptsächlich mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten behandelt. In Berlin wurde, prozentual gesehen, den „anderen“ *Giardia*-Medikamenten Vorrang gegeben. In Tübingen wurden zu diesem Zeitpunkt beide Substanzgruppen gleich verabreicht (**Tabelle 25, Abb. 51**).

### **Therapie 4:**

Alle vier Tropenmedizinischen Zentren setzten bei Patientenviertkontakt in erster Linie die Substanzgruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente ein.

Berlin und Tübingen verwendeten zu diesem Zeitpunkt keine Nitroimidazole mehr. (**Tabelle 25, Abb. 51**).

## Düsseldorf:

Tabelle 26: Therapieausgänge Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente in D

T2						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	12	92,30	20	95,23	5	83,33
„andere“	1	7,69	1	4,76	1	16,66
<i>p</i> -Wert	0,0039		0,00049		0,2189	

T3						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	3	75	7	58,33	4	100
„andere“	1	25	5	41,66	0	0
<i>p</i> -Wert	0,6297		0,7676		0,1129	

T4						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	0	0	3	42,85	1	100
„andere“	4	100	4	57,14	0	0
<i>p</i> -Wert	0,1284		1		1	

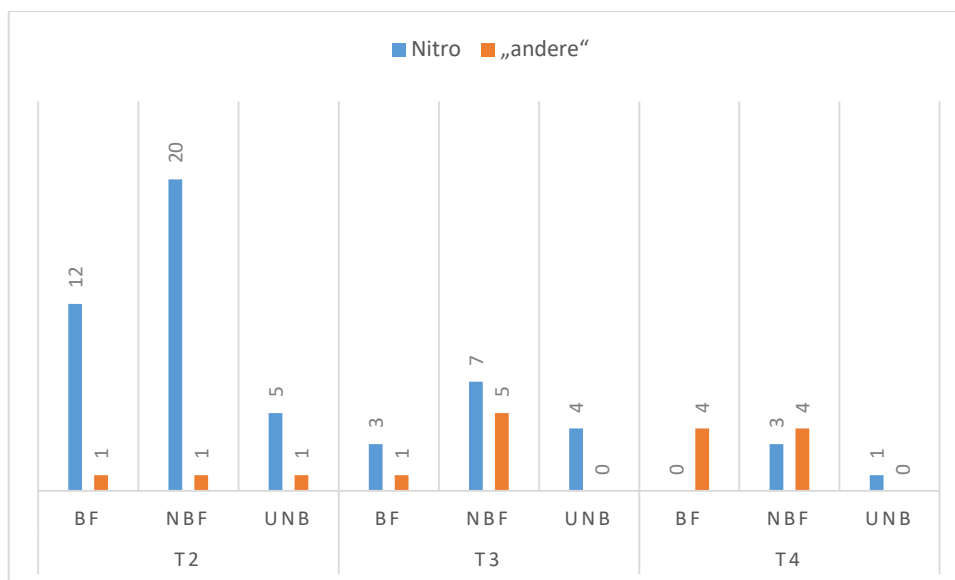


Abb. 52: Therapieausgang nach Substanzgruppen in Düsseldorf

In Düsseldorf wurden bei Therapie 2 die Nitroimidazole erneut favorisiert eingesetzt. Die Therapieausgangsanalyse zeigte, dass zum Therapiezeitpunkt 2 diese Substanzgruppe zu keinem Sistieren der Beschwerden bei den Patienten führte. Auch bei Dritttherapie wurden die Nitroimidazole häufiger als die „anderen“ *Giardia*-Medikamente verabreicht. Beide Substanzgruppen gingen am häufigsten mit keiner Beschwerdefreiheit einher. Der in Therapie 4 vollzogene Substanzgruppenwechsel in Richtung der Zweitlinien Medikamente aus der Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente, zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Therapieausganges. Es wurden gleiche

Patientenzahlen für das Sistieren und das Weiterbestehen der Beschwerden registriert (**Tabelle 26, Abb. 52**).

**Berlin:**

**Tabelle 27: Therapieausgänge Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente in B**

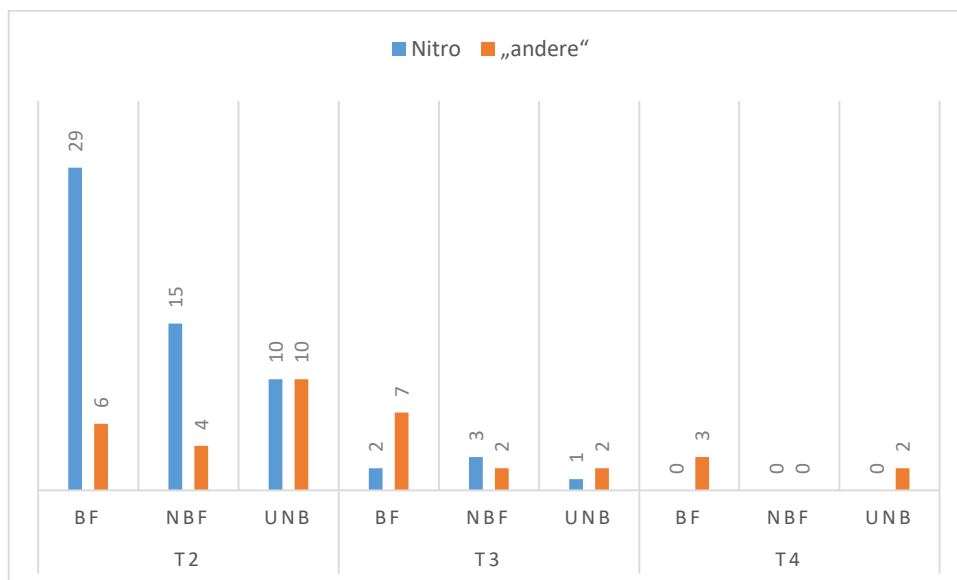
<b>T2</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	29	82,85	15	78,94	10	50
„andere“	6	17,14	4	21,05	10	50
<i>p</i> -Wert	0,00099		0,0199		1	

<b>T3</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	2	22,22	3	60	1	33,33
„andere“	7	77,77	2	40	2	66,66
<i>p</i> -Wert	0,1804		1		1	

<b>T4</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	0	0	0		0	0
„andere“	3	100	0		2	100
<i>p</i> -Wert	0,2429				0,5057	



**Abb. 53: Therapieausgang nach Substanzgruppen in Berlin**

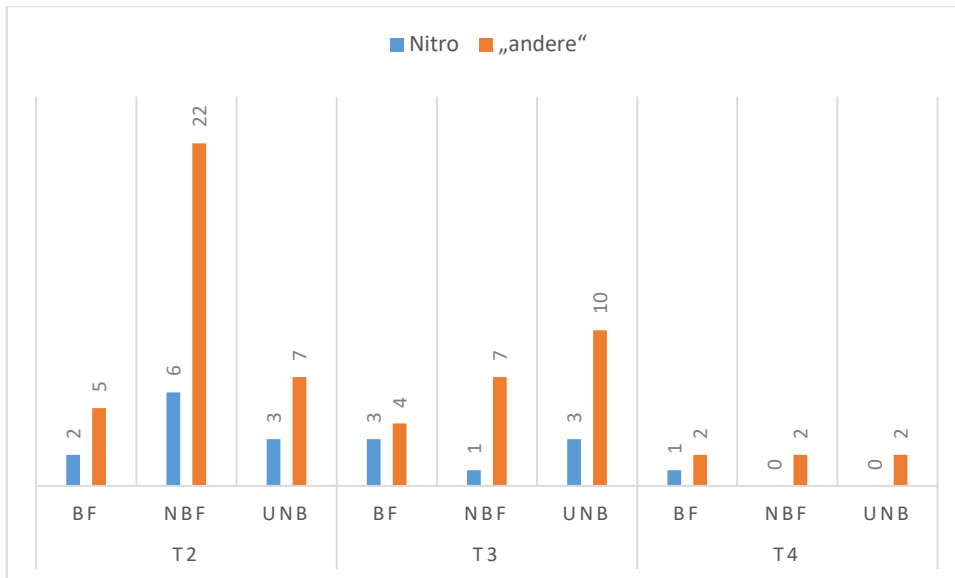
Auch in Berlin (**Tabelle 27, Abb. 53**) wurden die Nitroimidazole bei Therapie 2 signifikant häufiger als die Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente verwendet. Die meisten Patienten waren nach Therapie 2 mit Nitroimidazolen beschwerdefrei. Ab Therapie 3 fand in Berlin ein Wechsel des Therapieschemas in Richtung „andere“ *Giardia*-Medikamente statt. Ab Therapie 4 kamen die Nitroimidazole nicht mehr zum Einsatz. Der überwiegende Teil der Patienten wurde nach Therapie 3 und Therapie 4 nach Verabreichung „anderer“ *Giardia*-Medikamente als beschwerdefrei registriert.

### München:

**Tabelle 28: Therapieausgänge Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente in M**

<b>T2</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	2	28,57	6	21,42	3	30
„andere“	5	71,42	22	78,57	7	70
<i>p</i> -Wert	0,4598		0,0039		0,3463	
<b>T3</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	3	42,85	1	12,5	3	23,07
„andere“	4	57,14	7	87,5	10	76,92
<i>p</i> -Wert	1		0,0774		0,0859	
<b>T4</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	1	33,33	0	0	0	0
„andere“	2	66,66	2	100	2	100
<i>p</i> -Wert	1		0,5027		0,4993	





**Abb. 54: Therapieausgang nach Substanzgruppen in München**

Ab Therapie 2 wurde in dem Tropenmedizinischen Zentrum **München** ein zu den anderen Zentren entgegengesetztes Therapieverfahren durchgeführt.

Hier wurde hauptsächlich die Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente mit signifikantem Unterschied zu den Nitroimidazolen favorisiert eingesetzt.

Nach Einsatz von „anderen“ *Giardia*-Medikamenten bei Therapie 2 gab der überwiegende Anteil der Patienten weiterhin Beschwerden an. Nach Therapie 3 wurden vor allem unbekannte und nicht beschwerdefreie Therapieausgänge verzeichnet. Bei Therapie 4 wurden alle 3 möglichen Therapieausgänge registriert (**Tabelle 28, Abb. 54**).

**Tübingen:**

**Tabelle 29: Therapieausgänge Nitroimidazole und „andere“ *Giardia*-Medikamente in Tü**

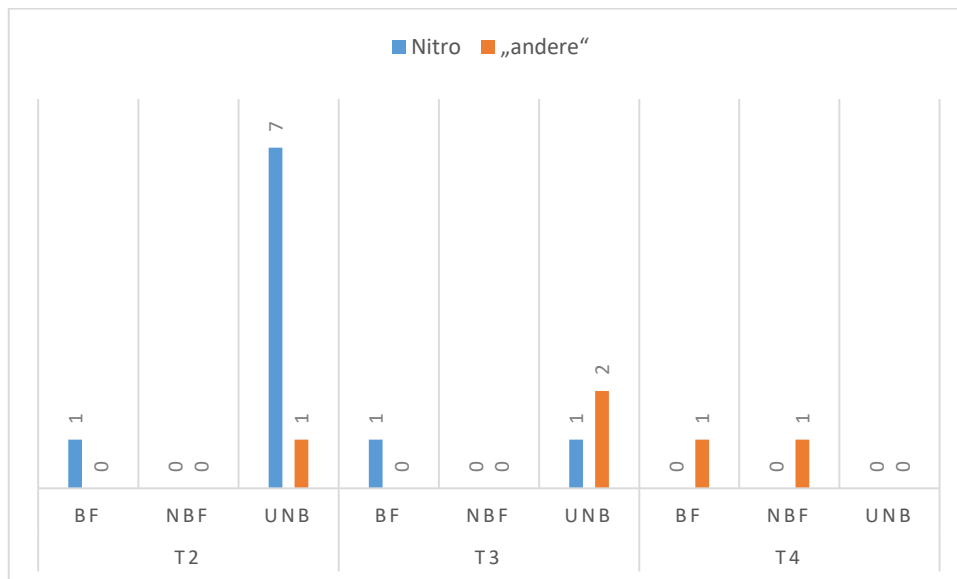
T2						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	1	100	0		7	87,5
„andere“	0	0	0		1	12,5
<i>p</i> -Wert	1				0,0679	

T3						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	1	100	0		1	33,33
„andere“	0	0	0		2	66,66
<i>p</i> -Wert	1				1	

T4						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
Nitroimidazole	0	0	0	0	0	
„andere“	1	100	1	100	0	
<i>p</i> -Wert	1		1			



**Abb. 55: Therapieausgang nach Substanzgruppen in Tübingen**

In Tübingen wurden, wie in Düsseldorf und Berlin, ebenfalls die Nitroimidazole als Folgetherapieoption favorisiert (**Tabelle 29**). Mit dieser Behandlungsoption wurden die meisten unbekanntesten Therapieausgänge dokumentiert. Nicht beschwerdefreie Fälle wurden nicht registriert (**Abb. 55**).

Zum dritten Therapiezeitpunkt wurden die zwei hier untersuchten Substanzgruppen im gleichen Verhältnis verabreicht. Die meisten Therapieausgänge wurden als unbekannt registriert. Es wurden keine „nBF“ Fälle dokumentiert. Ab Therapie 4 wurden keine Nitroimidazole mehr eingesetzt. Beschwerdefrei und nicht beschwerdefreie Fälle waren hier gleichermaßen vorhanden (**Tabelle 29, Abb. 55**).

### 3.2.3.2. Nitroimidazol-Gruppe

Tabelle 30: Folgetherapie mit Nitroimidazolen pro TMZ

		D		B		M		Tü	
		n	%	n	%	n	%	n	%
T2	M	10	27,02	22	40,74	6	54,54	2	25
	T	26	70,27	32	59,25	4	36,36	6	75
	O	1	2,70	0	0	1	9,09	0	0
<i>p-Wert</i>		0,00049		0,00049		0,2149		0,03948	
T3	M	4	28,57	1	16,66	3	60	0	0
	T	9	64,28	5	83,33	1	20	2	100
	O	1	7,14	0	0	1	20	0	0
<i>p-Wert</i>		0,0344		0,04898		0,6407		0,3443	
T4	M	0	0	0	0	1	100	0	0
	T	3	75	0	0	0	0	0	0
	O	1	25	0	0	0	0	0	0
<i>p-Wert</i>		0,3368		0		1		0	

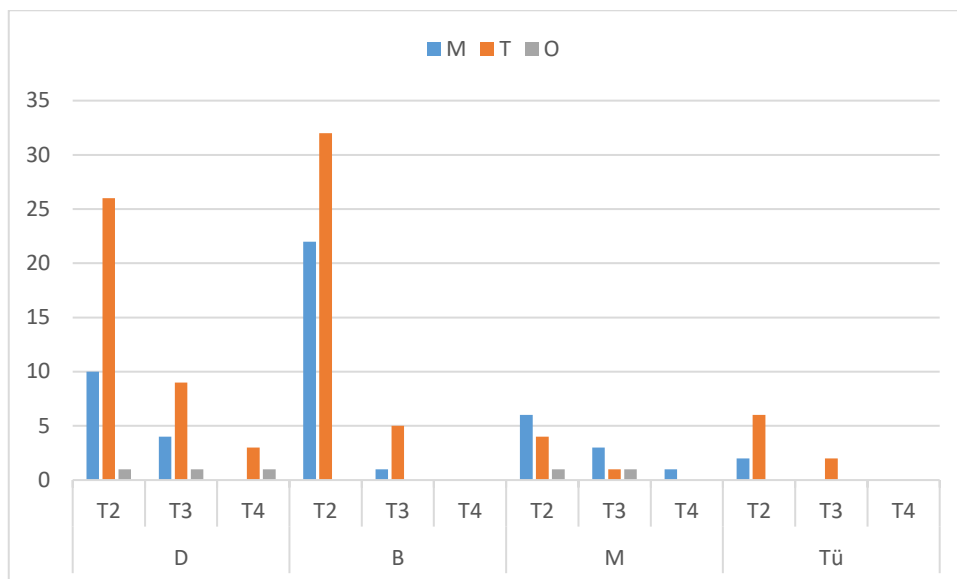


Abb. 56: Folgetherapie mit der Nitroimidazol Gruppe pro TMZ

In Düsseldorf, Berlin und Tübingen wurde hauptsächlich bei T2 und T3 Tinidazol eingesetzt. In Berlin und Tübingen wurden ab T4 keine Nitroimidazole mehr verabreicht. In Düsseldorf wurde bei T4 das Tinidazol aus der Gruppe der Nitroimidazolen favorisiert. In München, welches ein entgegengesetztes Therapieschema durchführt, wurde unter den Nitroimidazolen vor allem das Metronidazol eingesetzt. Auch bei T4 wird dieses favorisiert (**Tabelle 30, Abb. 56**).

Die Therapieausgänge in den einzelnen TMZ zeigten sich wie folgt:

Düsseldorf :

**Tabelle 31: Folgetherapieausgang mit Nitroimidazolen in Düsseldorf**

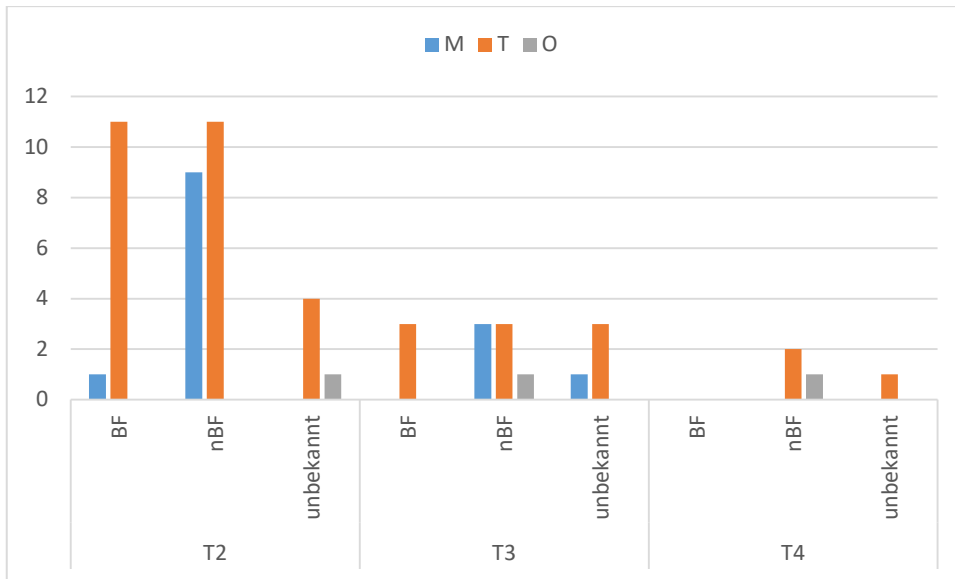
<b>T2</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	1	8,33	9	45	0	0
T	11	91,66	11	55	4	80
O	0	0	0	0	1	20
<i>p-Wert</i>	<i>0,00049</i>		<i>0,0044</i>		<i>0,1519</i>	

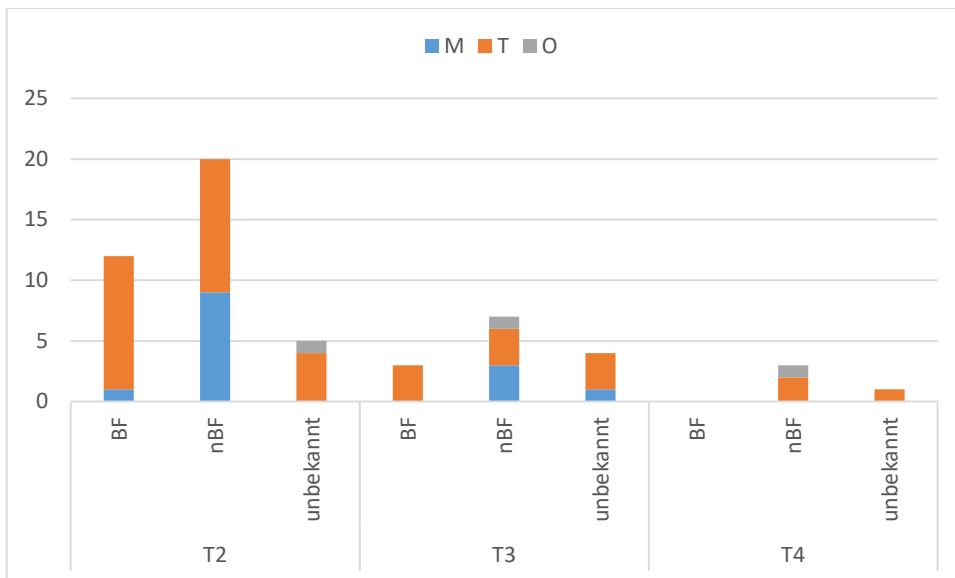
<b>T3</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	0	0	3	42,85	1	25
T	3	100	3	42,85	3	75
O	0	0	1	14,28	0	0
<i>p-Wert</i>	<i>0,1034</i>		<i>0,7171</i>		<i>0,3208</i>	

<b>T4</b>						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	0		0	0	0	0
T	0		2	66,66	1	100
O	0		1	33,33	0	0
<i>p-Wert</i>			<i>0,7826</i>		<i>1</i>	



**Abb. 57: Folgetherapieausgang in der Nitroimidazol Gruppe in Düsseldorf**



**Abb. 58: Folgetherapieausgang innerhalb der Nitroimidazol Gruppe in Düsseldorf als gestapeltes Säulendiagramm**

Therapie 2: Insgesamt betrachten wurden die meisten Patienten nach Therapie 2 als nicht beschwerdefrei dokumentiert (**Abb. 58**). Die meisten beschwerdefreien Patienten wurden mit Tinidazol behandelt. Die nichtbeschwerdefreien Patienten wurden ebenfalls hauptsächlich mit Tinidazol, gefolgt von Metronidazol, therapiert (**Abb. 57**). Therapie 3 bot ein ähnliches Bild wie unter Therapie 2. Therapiezeitpunkt 4 zeigte kein Sistieren der Beschwerden nach Therapie mit Tinidazol. Metronidazol kam hier nicht mehr zum Einsatz (**Tabelle 31, Abb. 57, 58**).

Berlin :

**Tabelle 32: Folgetherapieausgang in der Nitroimidazol Gruppe in Berlin**

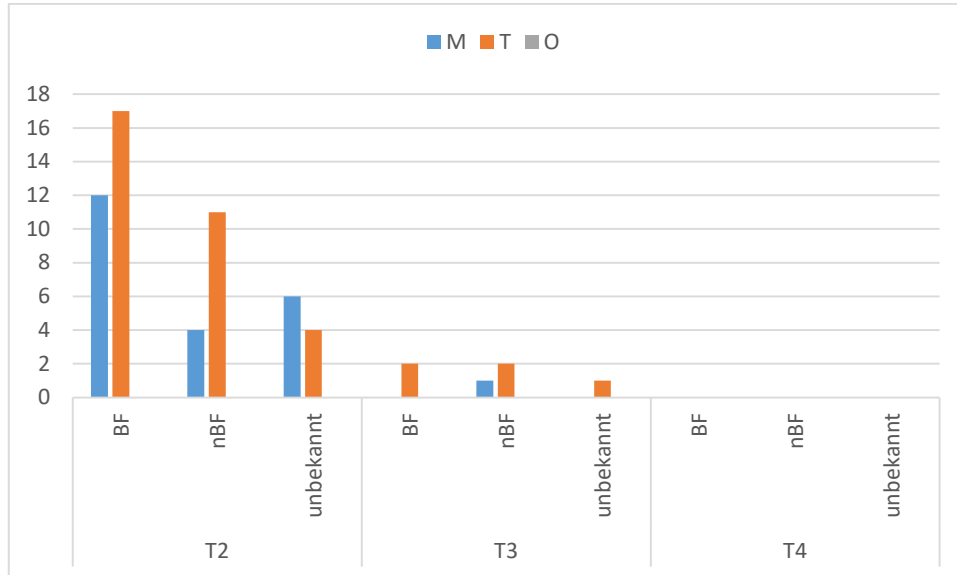
<b>T2</b>							
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
M	12	41,37	4	26,66	6	60	
T	17	58,62	11	73,33	4	40	
O	0	0	0	0	0	0	
<i>p-Wert</i>	0,00049		0,0019		0,0904		

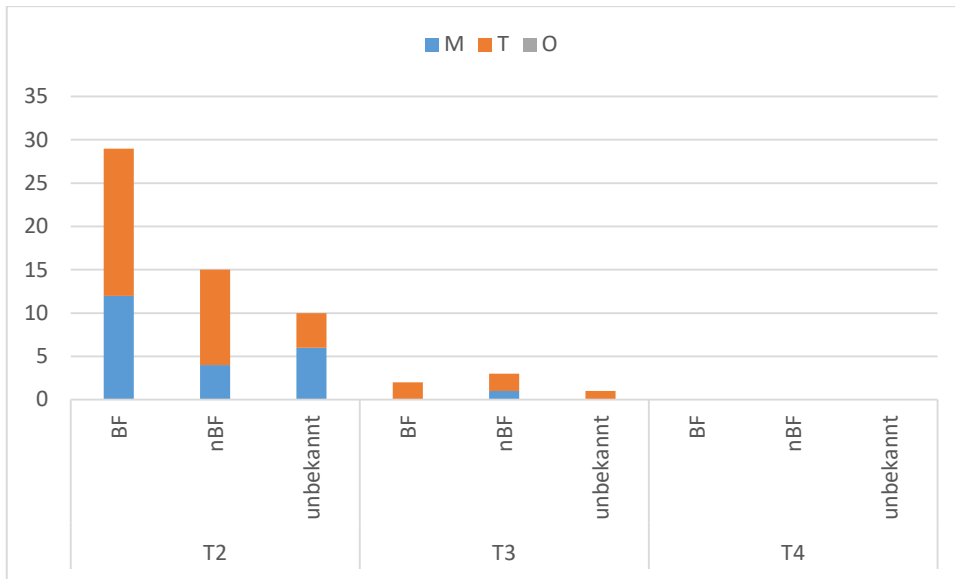
<b>T3</b>							
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
M	0	0	1	33,33	0	0	
T	2	100	2	66,66	1	100	
O	0	0	0	0	0	0	
<i>p-Wert</i>	0,3473		0,7826		1		

<b>T4</b>							
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%	
M	0		0		0		
T	0		0		0		
O	0		0		0		
<i>p-Wert</i>							



**Abb. 59: Folgetherapieausgang in der Nitroimidazol Gruppe in Berlin**



**Abb. 60: Folgetherapieausgang in der Nitroimidazol Gruppe in Berlin als gestapeltes Säulendiagramm**

Insgesamt betrachtet waren in Berlin die meisten Patienten nach dem zweiten Therapiezyklus, hauptsächlich nach Therapie mit Tinidazol, beschwerdefrei (**Abb. 60**).

Nach Therapie mit Tinidazol waren die meisten Patienten nicht beschwerdefrei (**Abb. 59**).

Zusammenfassend waren die meisten Patienten nach Therapie 3 mit Nitroimidazolen nicht beschwerdefrei. Die Therapieausgänge „BF“ und „nBF“ nach Therapie mit Tinidazol wurden zu diesem Zeitpunkt gleichhäufig angetroffen. Ab Therapie 4 wurde in Berlin kein Nitroimidazol mehr eingesetzt. Ornidazol kam als Einzelsubstanz nicht vor (**Tabelle 32, Abb. 59, 60**).



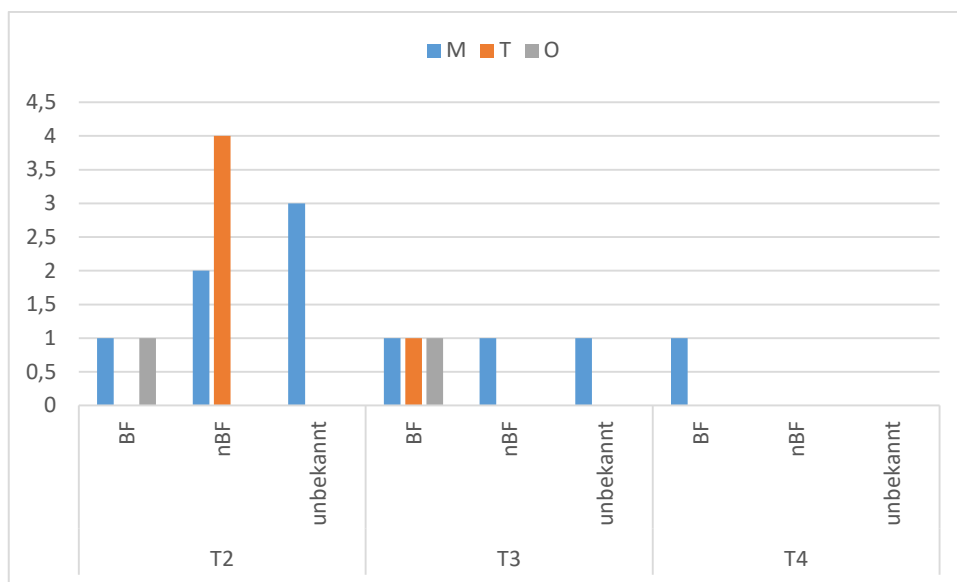
München:

**Tabelle 33: Folgetherapieausgang mit Nitroimidazolen in München**

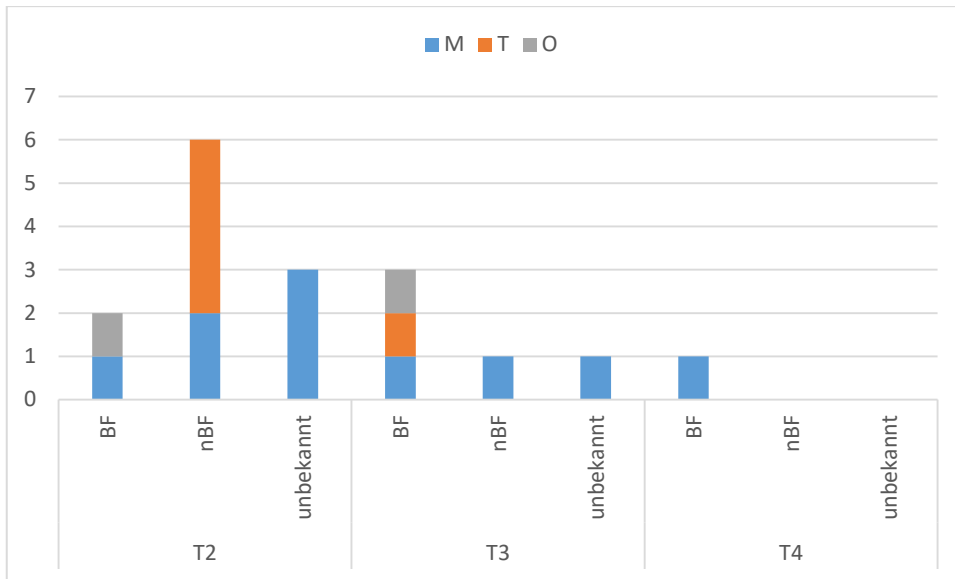
T2						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	1	50	2	33,33	3	100
T	0	0	4	66,66	0	0
O	1	50	0	0	0	0
<i>p-Wert</i>	1		0,1679		0,1084	

T3						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	1	33,33	1	100	1	100
T	1	33,33	0	0	0	0
O	1	33,33	0	0	0	0
<i>p-Wert</i>	1		1		1	

T4						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	1	100	0		0	
T	0	0	0		0	
O	0	0	0		0	
<i>p-Wert</i>	1					



**Abb. 61: Folgetherapieausgang innerhalb der Nitroimidazol Gruppe in München**



**Abb. 62: Folgetherapieausgang innerhalb der Nitroimidazol Gruppe in München als gestapeltes Säulendiagramm**

Insgesamt betrachtet waren bei Therapie 2 die meisten Patienten in München, vor allem nach Therapie mit Tinidazol, nicht beschwerdefrei (**Abb. 62**).

Die meisten mit Metronidazol behandelten Patienten wurden mit einem unbekanntem Therapieausgang dokumentiert (**Abb. 61**).

Bei Therapie 3 kamen alle drei untersuchten Nitroimidazole zu einem für den Patienten positiven Therapieausgang (= „BF“).

Alle drei möglichen Therapieausgänge wurden unter Metronidazol bei Therapie 3 beobachtet. Ab Therapie 4 kamen Tinidazol oder Ornidazol in München nicht mehr zum Einsatz. Insgesamt betrachtet, fielen bei Verwendung von Nitroimidazolen ab T2 geringere Fallzahlen auf (**Tabelle 33, Abb. 61, 62**).

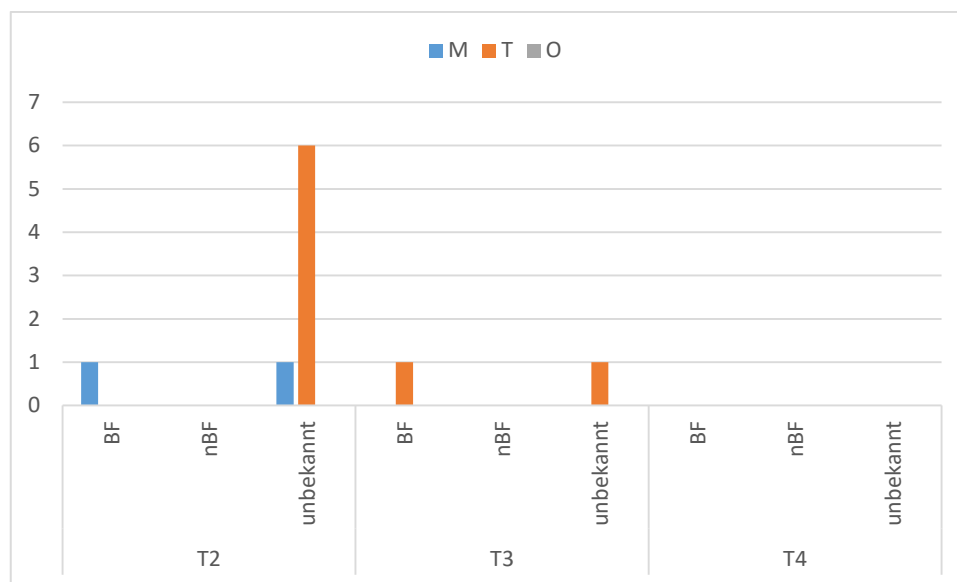
Tübingen:

**Tabelle 34: Folgetherapieausgang mit Nitroimidazolen in Tübingen**

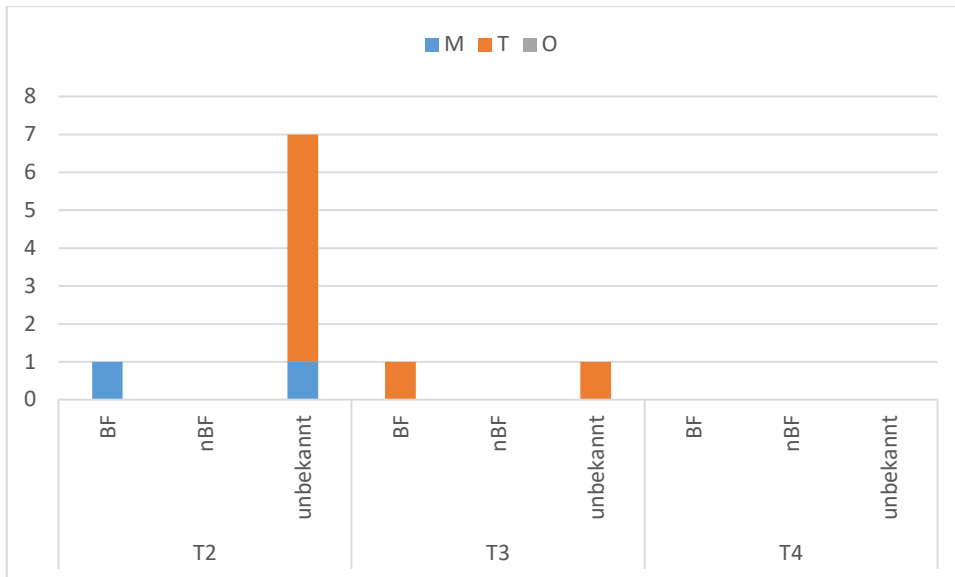
T2						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	1	100	0		1	14,28
T	0	0	0		6	85,71
O	0	0	0		0	0
<i>p-Wert</i>	1				0,0184	

T3						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	0	0	0		0	0
T	1	100	0		1	100
O	0	0	0		0	0
<i>p-Wert</i>	1				1	

T4						
	BF	%	nBF	%	unbekannt	%
M	0		0		0	
T	0		0		0	
O	0		0		0	
<i>p-Wert</i>						



**Abb. 63: Folgetherapieausgang innerhalb der Nitroimidazol Gruppe in Tübingen**



**Abb. 64: Folgetherapieausgang innerhalb der Nitroimidazol Gruppe in Tübingen als gestapeltes Säulendiagramm**

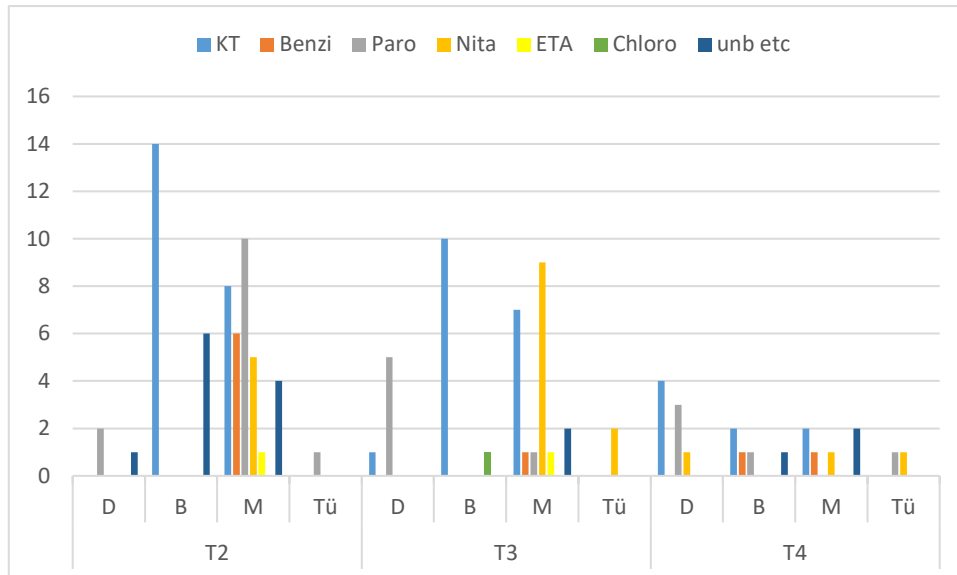
Insgesamt fielen hier die geringen Fallzahlen auf.

Nach Folgetherapie T2-T4 mit Medikamenten aus der Nitroimidazol-Gruppe wurden keine nicht-beschwerdefreien Therapieausgänge registriert. Die meisten, der mit Tinidazol therapierten Patienten, wurden bei Therapie 2 mit einem unbekanntem Therapieausgang registriert (**Abb. 63**).

Ab Therapie 3 wurde ausschließlich Tinidazol mit teils gutem teils unbekanntem Therapieausgang dokumentiert. Bei Therapie 4 kamen in Tübingen keine Nitroimidazole mehr zum Einsatz (**Tabelle 34, Abb. 63, 64**).

### 3.2.3.3. „andere“ *Giardia*-Medikamente

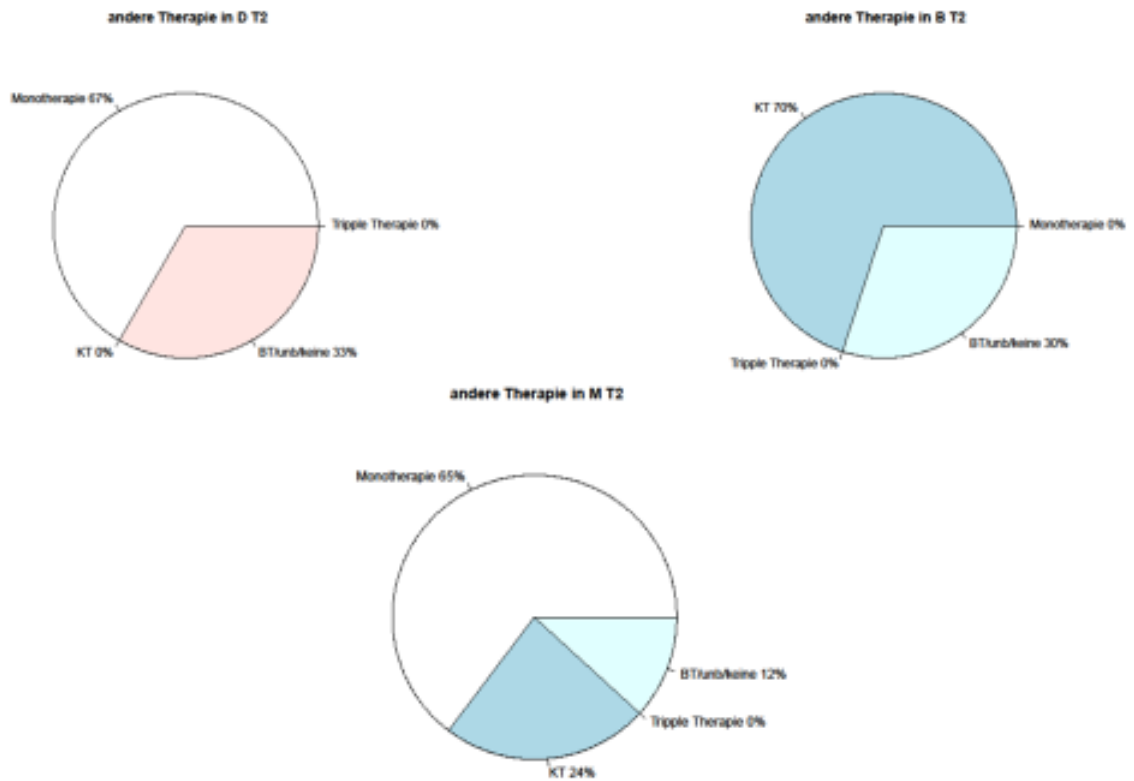
#### Therapie 2:



**Abb. 65: Folgetherapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamente pro TMZ**

In Düsseldorf, München und Tübingen lag, bei Wahl eines „anderen“ *Giardia*-Medikamentes, der Fokus auf der Verwendung einer Einzelsubstanztherapie bei Patientenzweitkontakt. In Düsseldorf und in Tübingen wurde zu diesem Therapiezeitpunkt keine Kombinations- oder Tripple-Therapie eingesetzt (**Abb. 66**).

Zum Therapiezeitpunkt 2 wurde in Düsseldorf, bei Auswahl der Kategorie „andere“ *Giardia*-Medikamente, keine Kombinationstherapie verwendet (**Abb. 66, Tabelle 35**). Aus der Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente kam ausschließlich die Einzelsubstanztherapie mit Paromomycin zum Einsatz (**Abb. 67**). Bei zwei erfassten Patienten wurden zum einen kein Sistieren der Beschwerden und zum anderen ein unbekannter Therapieausgang verbucht. Ein Patient, der aus der Kategorie der Begleittherapien behandelt wurde, wurde als beschwerdefrei dokumentiert (**Abb. 68**).



**Abb. 66: Darstellung der verwendeten Mono-, Kombi-, Tripple- oder unbekannt-, Begleit- oder Keine Therapie bei Patientenzweitkontakt pro TMZ**

In Berlin wurden mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten hauptsächlich unbekannte Therapieausgänge dokumentiert. In diesem TMZ erhielten die Patienten bei Resistenz zur Ersttherapie in 70 % der Fälle eine Kombinationstherapie (**Abb.66**), welche hauptsächlich mit Metronidazol durchgeführt wurde. Die meisten Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten, waren nach Therapie beschwerdefrei (**Abb. 68**). Einen positiven Therapieausgang zeigten die KT aus einem Nitroimidazol (Tinidazol und Metronidazol gleichermaßen) und dem Benzimidazol Albendazol (M+Alb, T+Alb). Auch die KT aus Paromomycin und Chloroquin führten zu positiven Ergebnissen (**Tabelle 35**).

Nach KT mit Metronidazol und Albendazol sowie nach KT mit Paromomycin und Chloroquin wurden, zwar in geringerem Ausmaß, jedoch ebenfalls Patienten als nBF und mit unbekanntem Therapieausgang verbucht (**Abb. 67, Tabelle 35**).

In München wurden die meisten Patienten nach Therapie 2 mit „anderen“ Medikamenten als nicht beschwerdefrei registriert (**Abb. 68**). Hier wurden 24 % der Patienten nach Versagen der Ersttherapie mit einer KT behandelt (**Abb. 65,**

66). Erfolgreich war zu diesem Therapiezeitpunkt die statistisch miterfasste KT aus Tinidazol und Begleittherapie. Die meisten Patienten waren nach Nicht-Standardmonotherapie mit Paromomycin sowie Nitazoxanid nicht beschwerdefrei (**Abb. 67, Tabelle 35**).

In Tübingen kamen bei Therapie 2 die „anderen“ *Giardia*-Therapeutika nur bei einem Patienten zum Einsatz. Es wurde bei Patientenzweitkontakt lediglich ein Patient mit unbekanntem Therapieausgang mit Paromomycin als Monotherapie aus der Substanzgruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente behandelt. Daher entfällt für dieses Zentrum zu diesem Therapiezeitpunkt die Darstellung als Schaubild (**Abb. 67, 68, Tabelle 35**).

**Tabelle 35: Detailansicht KT bei Therapie 2 pro TMZ**

	Ges. n	D	B	M	Tü
BF	8	-	M + Alb M + Alb T + Alb T + Alb Paro + Chloro Paro + Chloro	T+BT	-
nBF	7	-	M + Alb M + Alb Paro + Chloro	M + Paro M + BT Alb + BT Nit + Nit	-
unbek	7	-	M + Alb M + Alb M + Paro Paro + Chloro Paro + Chloro	T + Nit T + BT	-

Legende

Alb	Albendazol
BT	Begleittherapie
Chloro	Chloroquin
M	Metronidazol
Nit	Nitazoxanid
Paro	Paromomycin
T	Tinidazol

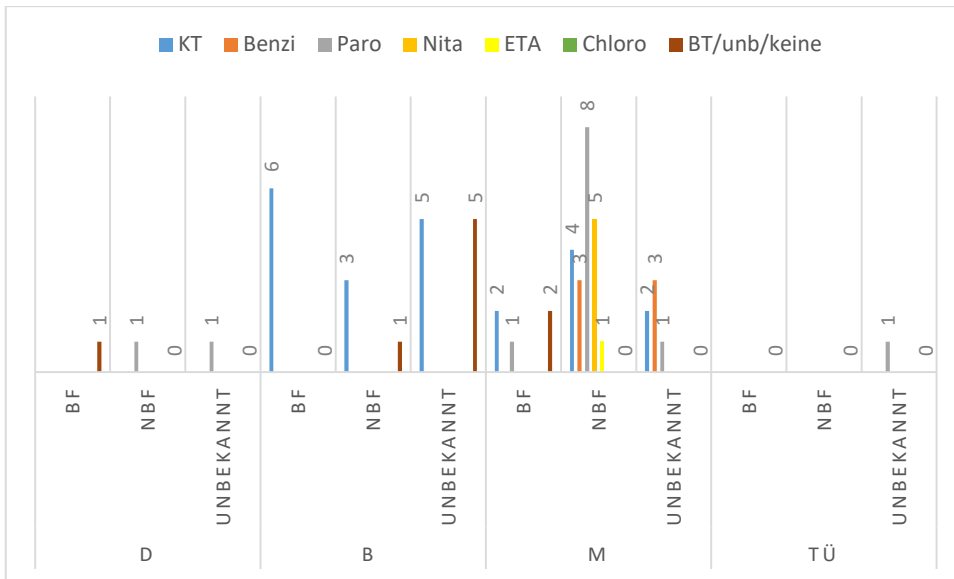


Abb. 67: Folgetherapieausgang nach Therapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten pro TMZ

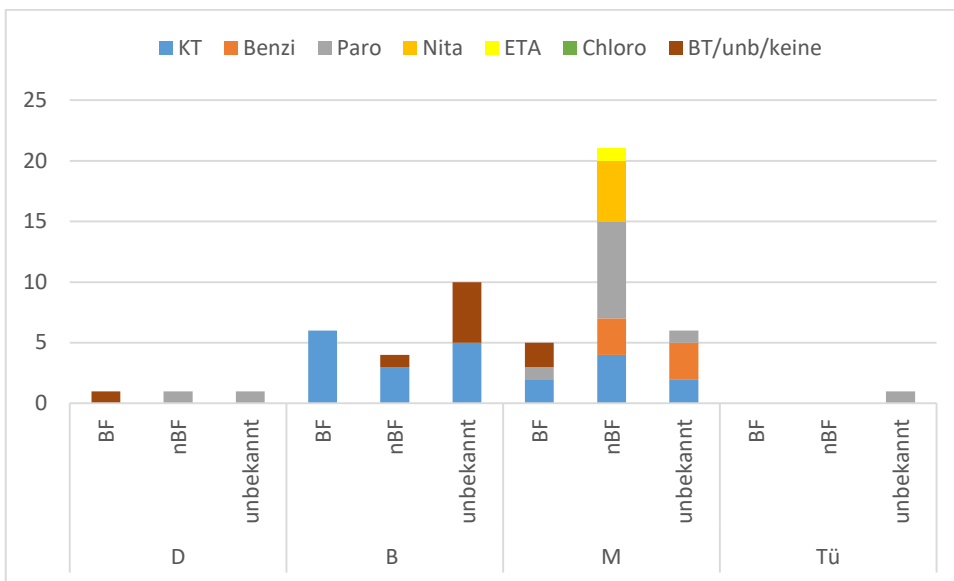
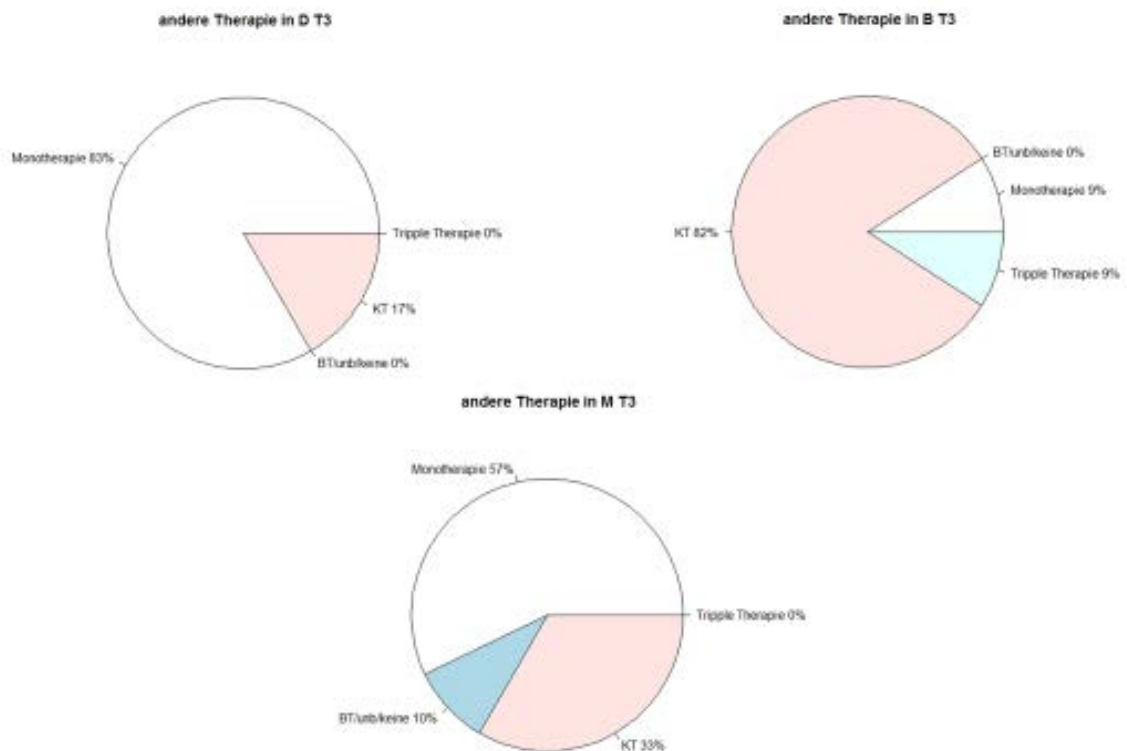


Abb. 68: Folgetherapieausgang nach Therapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten pro TMZ als gestapeltes Säulendiagramm



### Therapie 3:



**Abb. 69: Darstellung der verwendeten Mono-, Kombi-, Tripple- oder unbekannten-, Begleit- oder Keine Therapie bei drittem Patientenkontakt pro TMZ**

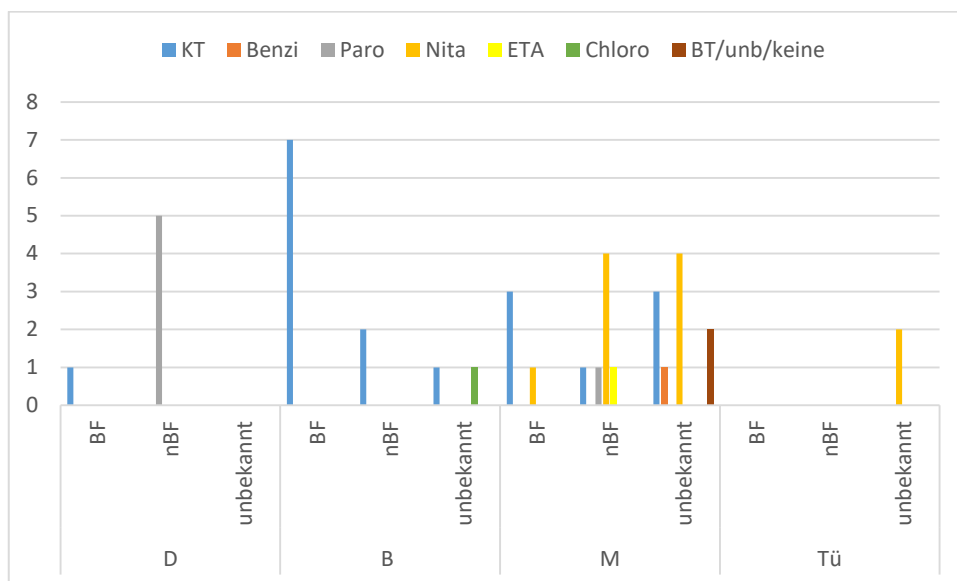
In Düsseldorf wurde bei Therapie 3 am häufigsten die Einzelsubstanztherapie mit Paromomycin, ohne Therapieerfolg, durchgeführt. Es wurde keine Tripple-Therapie eingesetzt (**Abb. 69, 70, 71**). Die KT (aus Metronidazol und Paromomycin) hingegen wurde als erfolgreich dokumentiert (**Tabelle 36**).

In Berlin waren die meisten Patienten nach Therapie 3 beschwerdefrei. Es wurden hauptsächlich die KT angewendet (**Abb. 69, 70, 71**). Hiermit wurden eindeutig positive Ergebnisse erzielt. Die KT aus einem Nitroimidazol und Paromomycin (M+Paro), Nitroimidazol und Benzimidazol (T+Alb), Paromomycin und Chloroquin sowie die Tripple-KT aus einem Nitroimidazol, Benzimidazol und Paromomycin (M+Alb+Paro) erbrachten ein Sistieren der Beschwerden (**Tabelle 36**).

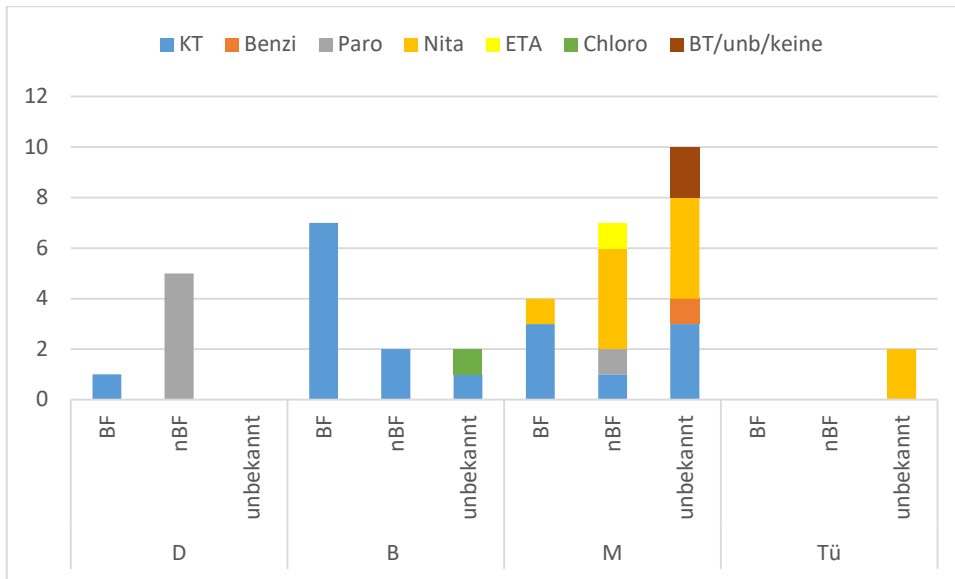
In München wurde bei Therapie 3 hauptsächlich eine Monotherapie eingesetzt. In diesem TMZ wurden die meisten Fälle mit unbekanntem, gefolgt von nicht beschwerdefreiem Therapieausgang, nach Nitazoxanid, registriert (**Abb. 70, 71**). Es wurde keine Tripple-Therapie erfasst (**Abb. 69**). Die erfolgreichste Therapie wurde nach KT aus einem Nitroimidazol und Paromomycin (T+Paro) sowie der statistisch miterfassten KT aus einem Nitroimidazol und einer BT (T+BT) beobachtet (**Tabelle 36**).

In Tübingen wurden bei Patientendrittkontakt lediglich zwei Patienten mit unbekanntem Therapieausgang nach Nitazoxanid Therapie erfasst (**Abb. 70, 71**).

Daher entfällt für dieses Zentrum zu diesem Therapiezeitpunkt die Darstellung als Schaubild.



**Abb. 70: Folgetherapieausgang mit „anderen“ Giardia-Medikamenten nach Patientendrittkontakt pro TMZ**



**Abb. 71: Folgetherapieausgang mit „anderen“ Giardia-Medikamenten nach Patientendrittkontakt pro TMZ als gestapeltes Säulendiagramm**

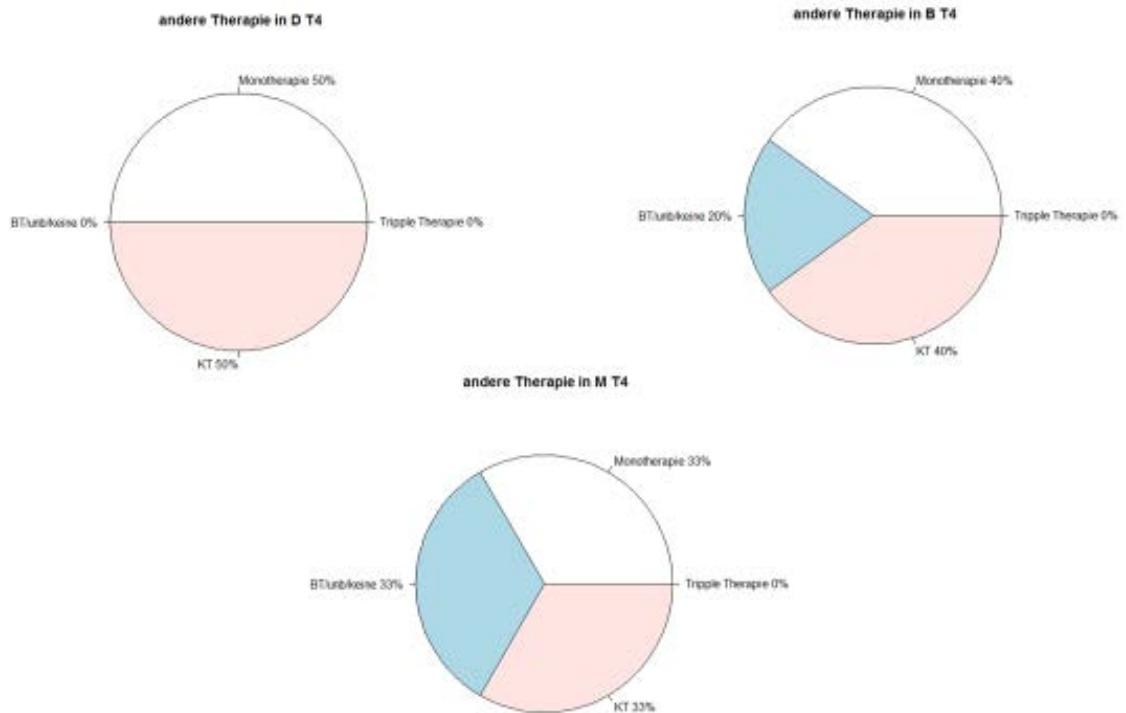
**Tabelle 36: Detailansicht KT bei Therapie 3 pro TMZ**

	Ges. n	D	B	M	Tü
BF	11	M+Paro	T+Alb T+Alb M+Paro M+Paro. M+Paro. M+Alb+Paro Paro+Chloro	T+Paro T+Paro. T+BT	-
nBF	3	-	T+Alb. Paro.+Chloro	M+Paro	-
unbek	4	-	M+Alb	T+Paro. T+BT Paro.+Nit	-

Legende

Alb	Albendazol
BT	Begleittherapie
Chloro	Chloroquin
M	Metronidazol
Nit	Nitazoxanid
Paro	Paromomycin
T	Tinidazol

## Therapie 4



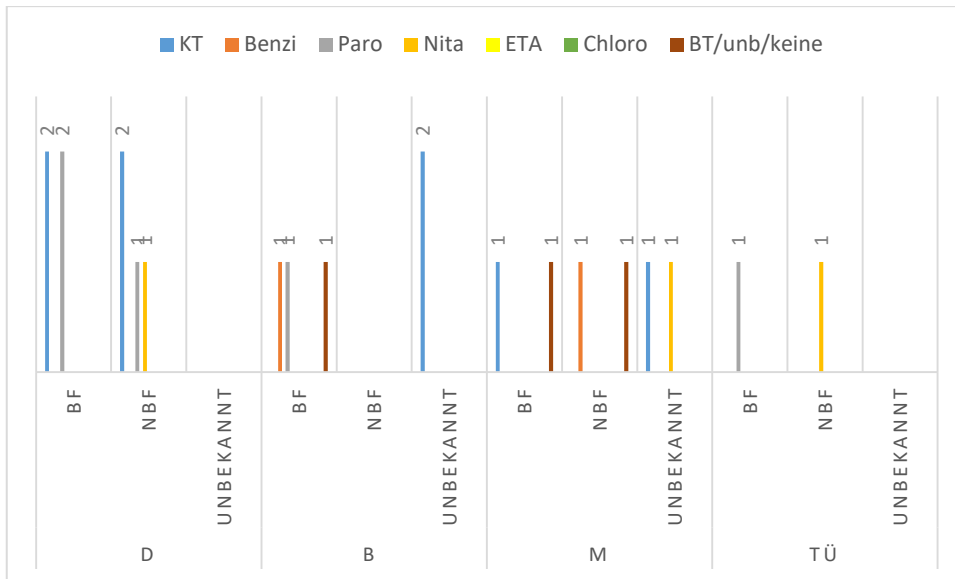
**Abb. 72: Darstellung der verwendeten Mono-, Kombi-, Tripple- oder unbekanntenen-, Begleit- oder Keine Therapie bei viertem Patientenkontakt pro TMZ**

**Tabelle 37: Detailansicht KT bei Therapie 4 pro TMZ**

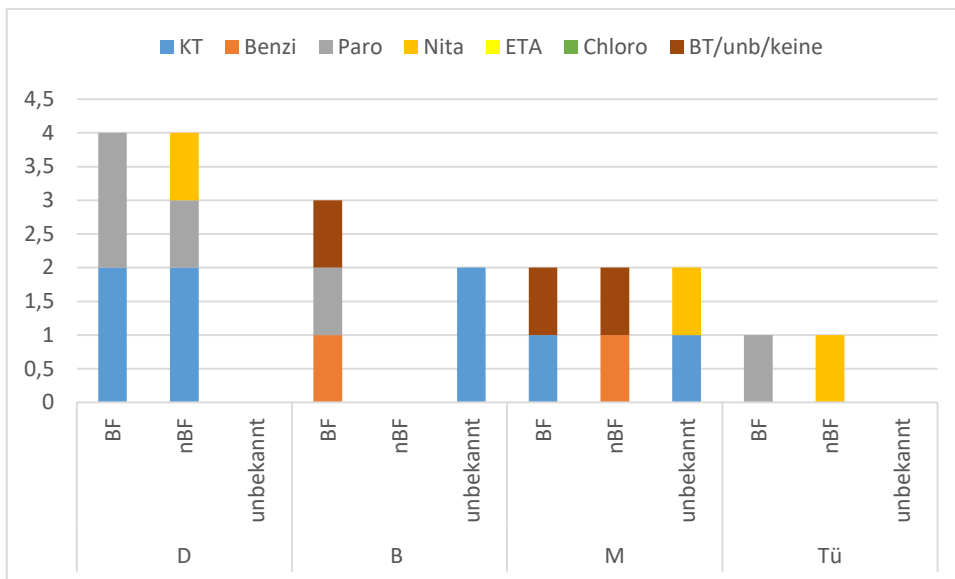
	Ges. n	D	B	M	Tü
BF	3	T+Paro. Orni.+Paro	-	T+Nit	-
nBF	2	Nit.+Alb. Secni.+Alb	-	-	-
unbek	3	-	M+Alb T+Alb	T+Paro	-

### Legende

Alb	Albendazol
BT	Begleittherapie
Chloro	Chloroquin
M	Metronidazol
Nit	Nitazoxanid
Paro	Paromomycin
T	Tinidazol



**Abb. 73: Folgetherapieausgang mit „anderen“ Giardia-Medikamenten bei Patientenviertkontakt pro TMZ**



**Abb. 74: Folgetherapieausgang mit „anderen“ Giardia-Medikamenten bei Patientenviertkontakt pro TMZ als gestapeltes Säulendiagramm**

In Düsseldorf wurden bei Therapie 4 zu 50 % Nicht-Standard Monotherapeutika sowie in 50 % der Fälle Kombinationstherapie eingesetzt (**Abb. 72**). Allgemein gesehen wurden in diesem TMZ gleich viele Patienten als BF und nBF registriert. Es wurde kein unbekannter Therapieausgang verzeichnet. Die KT aus einem Nitroimidazol und Paromomycin (T + Paro, O +Paro) führten zu einem erfolgreichen Therapieergebnis. Beim Einsatz von KT konnten beide Therapieausgänge, BF und nBF, verzeichnet werden. Unter den Monotherapeutika hatte das Paromomycin die meisten beschwerdefreien Patienten hervorgebracht (**Abb. 73, 74, Tabelle 37**).

In Berlin wurden die meisten Patienten nach Therapie 4 als beschwerdefrei registriert. Es gab kein Therapieversagen in dieser Substanzgruppe (**Abb. 73, 74**). Hier wurden die Patienten zu gleichen Anteilen entweder mit Nicht-Standard Monotherapeutika oder mit Kombinationstherapie therapiert (**Abb. 72**). Nach Einzelsubstanztherapie mit Paromomycin und dem Benzimidazol Albendazol waren die Patienten beschwerdefrei. Nach KT aus Nitroimidazolen und Benzimidazolen (T + Alb, M + Alb) wurden unbekannte Therapieausgänge dokumentiert (**Abb. 73, 74, Tabelle 37**).

In München wurde die KT und Monotherapie gleichermaßen eingesetzt. Es waren alle drei möglichen Therapieausgänge anzahlmäßig gleichermaßen vertreten. Die KT aus Tinidazol mit Nitazoxanid führte hier zu einer gesicherten Beschwerdefreiheit der Patienten (**Tabelle 37**). Die KT aus Tinidazol und Paromomycin sowie die Monotherapie mit Nitazoxanid wurden mit unbekanntem Therapieausgang registriert (**Abb. 72, 73, 74, Tabelle 37**).

In Tübingen wurden bei Patientenviertkontakt lediglich zwei Patienten dokumentiert. Ein Sistieren der Lamblien-typischen Beschwerden wurde in diesem TMZ mit Paromomycin erzielt. Weiterbestehende Beschwerden hingegen wurden nach Einnahme von Nitazoxanid erfasst. Zu diesem Therapiezeitpunkt wurde keine KT verwendet. Es wurde kein unbekannter Therapieausgang registriert (**Abb. 72, 73, 74**).

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden Daten von insgesamt 629 Patienten aus vier verschiedenen Tropenmedizinischen Zentren in Deutschland, insbesondere Düsseldorf, Berlin, München und Tübingen, zwischen 2007-2012, zusammengetragen. Das gesamte Patientenkollektiv, welches über klinische Symptome einer Lambliasis klagte, laborchemisch positiv getestet wurde u./o. anamnestisch eine Lamblien-typische Krankheitsgeschichte angab, wurde vor Analyse der Therapieverfahren, auf allgemeine Merkmale wie Geschlecht, Alter und Reiseland untersucht.

Epidemiologisch gesehen handelt es sich bei der Lambliasis um eine weltweit übertragene Infektionskrankheit mit einer Prävalenz von bis zu 20-30 % in den Entwicklungsländern und von 2-5 % in den Industrieländern. Am häufigsten sind Kinder, Jugendliche, immundefiziente Menschen und Reiserückkehrer betroffen (Farthing, 1996), (Marshall, 1997).

Laut European Centre for Disease, Prevention and Control (ECDC) war die Melderate 2012 bei 5,43 Fällen pro 100 000 Einwohner der EU / des EWR. Die Rate der gemeldeten und bestätigten Giardiasis-Fälle in der EU- und in EWR-Ländern blieb laut Epidemiologischen Jahresberichts des ECDC in den letzten fünf Jahren relativ konstant. Die Giardiasis wurde demnach am häufigsten bei Kindern unter fünf Jahren diagnostiziert. Die männlichen Patienten zwischen 0-4 Jahren waren am häufigsten vertreten, gefolgt von der Gruppe der 25-44-jährigen (ECDC, 2014). In unserer Studie war die Geschlechterverteilung des Kollektivs nicht signifikant verschieden. Das Durchschnittsalter lag bei  $36,6 \pm 14,6$  Jahren (min. 1 bis max. 74 Jahre). Das untersuchte Kollektiv umfasste in unserer Studie insgesamt 582 Erwachsene und 47 Kinder/Jugendliche, wobei die Gruppe der 20-40-jährigen, wie auch von dem ECDC beschrieben, am häufigsten von der Giardiasis betroffen waren. Eine höhere Fallzahl an Kindern im Vergleich zu Erwachsenen konnte in dieser Studie nicht demonstriert werden.

Die Reiseländerverteilung, in der die Lambliasis erworben wurde, unterschied sich in dieser Arbeit signifikant. In Deutschland ist die Giardiasis die häufigste Protozoeninfektion bei Tropenrückkehren, relevante Infektionsländer sind insbesondere Indien, Türkei, Ägypten, Spanien und Italien. Allerdings wurden etwa zwei Drittel der in Deutschland diagnostizierten *Giardia*-Infektionen wahrscheinlich in Deutschland erworben (Robert Koch-Institut, 2011). Eine 2010 veröffentlichte Studie analysierte durch Tourismus und Migration erworbene Krankheitsbilder in Europa. Hier zeigten sich bei 33 % der untersuchten Patienten nach Reiserückkehr gastrointestinale Symptome. Das zweithäufigste Pathogen für akute Diarrhoe nach *Shigella spp.* war *Giardia intestinalis*. Die meisten Lambliasis-Fälle hatten zuvor an erster Stelle Süd-/Zentral-Asien, gefolgt von Afrika bereist (Field, 2010), (Schlagenhauf, 2015). Auch in unserer Studie hatten die meisten Patienten die Lambliasis im asiatischen Raum (genauer auf dem indischen Subkontinent) erworben, gefolgt von Afrika und Südamerika, erworben. Herbinger et al. (2012) zeigten, dass auch bei reisenden Kindern das Risiko an einer infektiösen Krankheit zu erkranken, zwischen dem Alter sowie dem Reiseland stark korreliert. Von den zehn meist diagnostizierten infektiösen Krankheiten kam die Lambliasis am häufigsten vor. Die Reiseländer, in denen eine infektiöse Erkrankung erworben wurde, waren in dieser Studie Afrika, Süd-Amerika und Süd-/Südostasien (Herbinger, 2012). Auch bei minderjährigen Flüchtlingen aus dem subsaharischen Afrika, Afghanistan und dem mittleren Osten wird die Lambliasis als häufigste Infektionskrankheit festgestellt (Theuring, 2016).

Die Diagnostik der Lambliasis war in den vier spezialisierten Instituten vergleichbar.

Die *Follow-up*-Daten waren in den Tropenmedizinischen Zentren Düsseldorf, Berlin und Tübingen vergleichbar, während in München nicht standardmäßig posttherapeutische Stuhlkontrollen vorgenommen wurden.

Bislang wurden Berichte über die Therapie der Lambliasis erstellt und veröffentlicht, jedoch fehlen bis dato eindeutig evidenzbasierte Leitlinien (Gardner, 2001), (Escobedo, 2007), (Zaat, 1997), (Granados, 2012).



Patienten mit Grunderkrankungen wie CVID, Hypogammaglobulinämie und IgA-Mangel haben ein höheres Risiko für das Auftreten einer multiresistenten Lambliasis (Escobedo, 2007), (Sawatzki, 2007), (Daniel, 1993), (Onbasi, 2005).

In vielen Studien werden zunehmend Resistenzentwicklungen gegenüber den üblichen *Giardia*-Medikamenten beschrieben (Ansell, 2015), (Robertson, 2010), (Upcroft, 1990).

Der Ergebnisaufbau setzt einerseits den Schwerpunkt auf die Ersttherapie und andererseits auf die, bei Folgetherapie, verwendeten *Giardia*-Medikamente. Die Ergebnisse wurden im Folgenden zum einen zusammenfassend und zum anderen für jedes einzelne Tropenmedizinische Zentrum erörtert.

### **Ersttherapieverfahren**

Die Erstauswahl der Substanzgruppe zeigte sich bei allen Tropenmedizinischen Zentren als gleich. Wie an verschiedenen Stellen in der Literatur empfohlen (Granados, 2012), (Escobedo, 2007), (Gardner, 2001), (Farthing, 1996), wurden bei Ersttherapie signifikant häufiger Medikamente aus der Nitroimidazol-Gruppe, im Vergleich zu „anderen“, Zweitlinien-*Giardia*-Medikamenten, eingesetzt.

Nach Ersttherapie mit Medikamenten aus der Nitroimidazol-Gruppe waren 49,60 %, d.h. knapp die Hälfte des Gesamtkollektivs, beschwerdefrei. Fast  $\frac{1}{4}$  der Patienten wurde nicht beschwerdefrei oder mit einem unbekanntem Therapieausgang registriert. Unter den Nitroimidazolen wurden drei Medikamente näher betrachtet: Metronidazol, Tinidazol und Ornidazol. Secnidazol kam als Einzelsubstanztherapie nicht vor. Metronidazol und Tinidazol wurden gleichermaßen häufig bei Ersttherapie verabreicht und führten auch in etwa gleichen prozentualen Anteil zur Beschwerdefreiheit. Ornidazol kam hier nur bei n= 1 Patient, in München, zum Einsatz und führte zu keinem Therapieerfolg.

Nach Einsatz von „anderen“ *Giardia*-Medikamenten im Rahmen der Ersttherapie waren die meisten Patienten nicht beschwerdefrei (42,62%). Insgesamt wurde diese Substanzgruppe bei dem Gesamtkollektiv bei Ersttherapie seltener als die Nitroimidazol-Gruppe verwendet. Zudem wurden sie in allen Zentren

unterschiedlich häufig und auch uneinheitlich verwendet. Statistisch miterfasst wurden die hier als nicht-therapierelevant-erfassten Medikamente (Begleittherapie, unbekannte und keine Therapie), welche in dieser inhomogenen Gruppe einen großen Anteil ausmachten. Die Kombinationstherapie wurde unter den therapierelevanten Medikamenten dieser Substanzgruppe am häufigsten, jedoch für die Patienten meist ohne Therapieerfolg, eingesetzt. Die häufigste eingesetzte Kombinationstherapie war die KT aus Metronidazol und Paromomycin, welche am häufigsten zum Nicht-Sistieren der Beschwerden geführt hatte. Ein klares Favorisieren einer bestimmten Kombinationstherapie oder Nicht-Standard- Monotherapeutikums war hier nicht ersichtlich.

Aufgrund der hohen Anzahl an Patienten mit unbekannt registriertem Ersttherapieausgang, wäre es interessant gewesen zu wissen, ob sich die Patienten, die sich nicht wiedervorstellten, subjektiv gesund fühlten oder ob die Therapie an anderer Stelle weitergeführt wurde, z.B. beim Hausarzt oder ähnlichen.

In Düsseldorf und Tübingen wurden die meisten Patienten mit einem unbekanntem Therapieausgang nach Ersttherapie mit Nitroimidazolen registriert. In Berlin und München waren die meisten Patienten nach Nitroimidazol-Therapie beschwerdefrei.

Düsseldorf, Berlin und Tübingen, welche Tinidazol als Ersttherapeutikum bevorzugten, zeigten bei der Wahl innerhalb der Nitroimidazol-Gruppe ein einheitliches Therapieverhalten. München wies mit der Erstverwendung von Metronidazol ein anderes Therapieregime auf.

In Düsseldorf, Berlin und Tübingen waren im Nitroimidazol-Vergleich die meisten Patienten nach Tinidazol-Therapie beschwerdefrei. In München erzielte dieses positive Ergebnis nach Ersttherapie das Metronidazol.

Die Tropenmedizinischen Zentren Berlin, gefolgt von München, zeigten, bezogen auf das Gesamtkollektiv, die höchste Anzahl an mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten behandelten Patienten bei Ersttherapie und wendeten zu diesem Therapiezeitpunkt verschiedener Kombinationsmöglichkeiten an. In Tübingen fand keine KT Anwendung. Unter den als therapierelevanten und erfolgreichen

KT, war die KT aus Paromomycin und Albendazol in Berlin sowie die KT aus Metronidazol und Paromomycin in Düsseldorf.

### **Folgetherapieverfahren**

Mehrfach wird bereits seit Jahren in der Literatur über eine Resistenzentwicklung der Standard-*Giardia*-Medikamente, allen voran Metronidazol, berichtet (Upcroft, 1990), (Liu, 2000), (Escobedo, 2007), (Dunn, 2010), (Leitsch, 2011), (Ansell, 2015), (Granados, 2012). Klinisch hat es sich als sinnvoll erwiesen, einen zweiten Therapiezyklus desselben initial verabreichten Medikamentes, über den gleichen oder längeren Zeitraum oder aber auch in höherer Dosierung, anzuschließen. Ebenso ist es sinnvoll auf ein Medikament mit anderem Wirkspektrum umzuschwenken. Beim Versagen dieser Strategie könnte eine Kombinationstherapie eingeleitet werden (Escobedo, 2007).

Nach Misserfolg der Ersttherapie wurde bei Wiedervorstellung des Patienten, in allen Tropenmedizinischen Zentren, eine Folgetherapie eingeleitet.

Verschiedene *in-vitro*-Studien wie von Boreham et al. (1988) und Upcroft et al. (1990) zeigten in den 80/90er-Jahren, dass eine Resistenzentwicklung nach Verabreichung von Metronidazol in subletaler Dosis an wachsenden Trophozoiten beobachtet werden konnte (Boreham, 1988), (Upcroft, 1990). In gleicher Weise konnte zu dieser Zeit wie auch heute eine Kreuzresistenz zwischen Metronidazol und den Nitroimidazol-Derivaten bei Metronidazol-resistenten Stämmen vermerkt werden (Boreham, 1988), (Tejman-Yarden, 2011).

Trotz der hauptsächlich guten Wirksamkeit der Nitroimidazol-Präparate kommt es, in 10-20 % der Fälle, zu einer Resistenzentwicklung gegenüber Metronidazol. Neuere Studien belegen, dass die Gründe für eine Resistenzentwicklung gegen Metronidazol multifaktoriell sein können und müssen (Leitsch, 2011), (Tejman-Yarden, 2011). Einerseits fand man heraus, dass in manchen (nicht allen) Metronidazol-resistenten Lamblien-Stämmen eine niedrige Enzymaktivität von reduktiven Stoffwechselprozessen, wie die der PFOR und des Ferredoxin, in der Resistenzentwicklung involviert sind. Andererseits konnte bei anderen Metronidazol-resistenten Stämmen normale o.g. Enzymaktivität beobachtet werden. Es ist daher wahrscheinlich, dass weitere Mechanismen und

Stoffwechselwege bei der Resistenzentstehung eine Rolle spielen (Upcroft, 1990), (Argüello-Garcia, 2009), (Townson, 1996), (Tejman-Yarden, 2011), (Dunn, 2010). Eine österreichische Studie zeigte, dass die Downregulation des PFOR/Ferredoxin-Systems nicht der einzige, in der Resistenzentstehung, involvierte Stoffwechselweg zu sein scheint. Sie behauptet, dass ein weiteres Enzym, die *Giardia*-Thioredoxinreduktase, Nitroreduktase-Eigenschaft aufweist und dass NADPH als mögliche Quelle für eine Effektivitätsminderung von Metronidazol und Tinidazol in Betracht zu ziehen sei (Leitsch, 2011), (Dunn, 2010).

Eine *in-vitro*-Studie zeigte, auch wenngleich nicht auf alle Lamblien-Stämme übertragbar, dass die Metronidazol-Resistenzentwicklung der Lamblien eine geringere Infektiositäts- und Haftfähigkeit nach sich ziehe. Zusammenfassend bekräftigen die hier erzielten Ergebnisse die These der Entstehungsmöglichkeit von klinisch relevanter Metronidazol-Resistenz, Kreuzresistenz unter Nitroimidazolen sowie zu einem geringen Teil auch der Kreuzresistenz zu Nitazoxanid (Tejman-Yarden, 2011), (Dunn, 2010), (Upcroft, 1999).

In gleicher Weise wurde über die Albendazol-Resistenz *in vitro* berichtet (Upcroft, 2001), (Upcroft, 1996), (Lindquist, 1996).

Diese Erkenntnisse resultieren aus aktiver Forschung über neue *Giardia*-Medikamente (Leder, 2015), (Minenoa, 2003), (Dunn, 2007).

Bei allgemeiner Betrachtung des Therapieausganges zeigte sich, dass die meisten Patienten unter Therapie 2 und 3 generell nicht beschwerdefrei waren.

## **Therapie 2**

In Anlehnung an die vorherrschende Expertenmeinung, wurde ein zweiter Therapiezyklus desselben initial verabreichten Medikamentes angeschlossen. Nach erfolgloser Ersttherapie wurden bei Folgetherapie (Therapie 2) in dieser Studie signifikant häufiger Medikamente aus der Nitroimidazol-Gruppe verabreicht.

Es wurden dezent mehr beschwerdefreie Patienten nach Therapie mit Medikamenten aus der Nitroimidazol-Gruppe als nach Therapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten registriert. Aus der Nitroimidazol-Gruppe wurde bei

Zweittherapie Tinidazol häufiger als Metronidazol verwendet. Weder das eine noch das andere Medikament erbrachte den besseren Therapieausgang.

Der Anteil an Patienten mit unbekanntem Therapieausgang war relevant. Es stellte sich die Frage, ob sich die Patienten wegen Sistieren der Beschwerden oder anderen Gründen, nicht mehr vorstellten. Diese Informationen fehlten hier.

Wenn zu diesem Therapiezeitpunkt ein „anderes“ *Giardia*-Medikament zum Einsatz kam, war dies hauptsächlich eine Kombinationstherapie mit Metronidazol. Am häufigsten waren die Patienten nach Nicht-Standard-Einzelsubstanztherapie mit Paromomycin gefolgt von einer Kombinationstherapie, nicht beschwerdefrei.

Wie bereits bei Ersttherapie wählten die Tropenmedizinischen Zentren Düsseldorf, Berlin und Tübingen, auch während der Folgetherapie ein vergleichbares Therapieverfahren. München wählte als einziges Zentrum hierzu andere Therapieoptionen. Die TMZ Düsseldorf, Berlin und Tübingen setzten vorrangig erneut ein Medikament aus der Nitroimidazol-Gruppe, hauptsächlich Tinidazol, ein, wo hingegen das Münchener Zentrum Metronidazol favorisierte oder bereits auf die Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente wechselte.

Der Therapieausgang war in allen untersuchten Zentren deutlich verschieden. Auch die drei vergleichbaren Zentren (D, B, Tü) hatten verschiedene Ergebnisse verzeichnet.

Nach Nitroimidazol-Therapie wurden in Berlin die meisten beschwerdefreien Patienten dokumentiert. Düsseldorf und München verzeichneten hauptsächlich keinen Therapieerfolg. Tübingen wies die meisten erfassten Patienten mit unbekanntem Therapieausgang auf.

Auch innerhalb der Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente trafen die untersuchten Zentren keine einheitliche, sondern eine deutlich unterschiedliche Medikamentenauswahl. Düsseldorf und Tübingen wählten bevorzugt eine Nicht-Standard-Einzelsubstanztherapie, hingegen wählten Berlin und München bevorzugt eine Kombinationstherapie mit Nitroimidazolen und Albendazol oder Paromomycin. Auch die Kombination aus Paromomycin und Chloroquin sowie

die Tripple-Therapie aus Metronidazol, Albendazol und Paromomycin kamen hier zum ersten Mal, allerdings ohne wegweisendes Ergebnis, zum Einsatz.

### **Therapie 3**

Ab hier wurden die Patienten als multiresistent definiert. Dieser Therapiezeitpunkt stellte einen Wechsel der Therapiestrategie dar. Nach Escobedo et al. (2007) und Löscher (2010) ist es im weiteren Therapieverlauf sinnvoll auf ein Medikament mit anderem Wirkspektrum als die Nitroimidazole umzuschwenken. Auch eine Kombination von Präparaten unterschiedlicher Substanzgruppen erscheint in einem gesichert Therapierefraktären Einzelfällen denkbar (Escobedo, 2007), (Löscher, 2010).

In dieser Studie zeigte sich, dass die meisten Patienten unter Therapie 3 (analog Therapie 2) nicht beschwerdefrei waren.

Dieser Therapiezeitpunkt, stellte eine Veränderung der Therapieverfahren dar. Ab hier wurden mehr Patienten mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten, sprich den Zweitlinien-Medikamenten, als mit der Standardmonotherapie, den Nitroimidazolen, behandelt. An erster Stelle wurde eine Kombinationstherapie zumeist mit Nitroimidazolen zum Einsatz gebracht, gefolgt von der Einzelsubstanztherapie mit Nitazoxanid. Ein Sistieren der Beschwerden zeigte sich hauptsächlich nach Kombinationstherapie mit Metronidazol und Paromomycin. Der größte Teil der Patienten waren nach Dritttherapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten allerdings als nicht beschwerdefrei oder mit unbekanntem Therapieausgang erfasst.

Wenn die Nitroimidazole zum Einsatz kamen, wurde Tinidazol häufiger eingesetzt als Metronidazol. Ein eindeutiger Therapieerfolg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Ebenso wenig bei Ornidazol, welches mit nur geringen Fallzahlen vertreten war.

Der Einsatz von Metronidazol bei Multiresistenz zeigte in dieser Arbeit keinen Therapieerfolg nach Therapie 3.

Alle vier Zentren verfolgten bei der Wahl innerhalb der Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente unterschiedliche Therapieverfahren. In den Zentren Berlin und München ergab die vorrangige Verwendung von „anderen“ *Giardia*-

Medikamenten unterschiedliche Therapieausgänge: Berlin hatte gute Therapieerfolge zu berichten, hingegen zeigte sich in München eher ein Versagen der Therapie. Hier wurden ebenfalls viele behandelte Patienten mit unbekanntem Therapieausgang registriert. Düsseldorf, München und Tübingen verwendeten zumeist eine Nicht-Standard-Einzeltherapie, hingegen wurde in Berlin die Kombinationstherapie am häufigsten genutzt. Hier kam es ab Therapie 3 auch zur Anwendung einer Tripple-Therapie. Die besten Ergebnisse wurden mit der Kombinations- und Tripple-Therapie, aus Nitroimidazolen und Benzimidazolen und/oder Paromomycin, sowie aus Paromomycin und Chloroquin, erzielt.

In Düsseldorf wurden weiterhin bevorzugt die Nitroimidazole bei Dritttherapie verwendet, jedoch ohne deutlichen Therapieerfolg. In Tübingen wurden die verschiedenen Substanzgruppen gleichermaßen verabreicht und zu diesem Therapiezeitpunkt kein Therapiemisserfolg dokumentiert. In Düsseldorf, Berlin und Tübingen wurde Tinidazol bei Therapie 3 bevorzugt eingesetzt. München favorisierte weiterhin Metronidazol. Düsseldorf und Berlin verzeichneten nach Therapie 3 mit Nitroimidazolen weitgehend keinen Therapieerfolg. Hingegen zeigten sich in München und Tübingen hiermit gute Therapieerfolge.

#### **Therapie 4**

Ab Therapie 4 wurden die „anderen“ *Giardia*-Medikamente in allen vier teilnehmenden TMZ signifikant häufiger als die Medikamente der Nitroimidazol-Gruppe ausgewählt.

Diese hier bevorzugte Substanzgruppe zeigte, im Vergleich zu den Nitroimidazolen, welche lediglich in zwei der untersuchten Zentren noch eingesetzt wurden, die besseren Therapieerfolge.

In der Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente kam die Kombinationstherapie favorisiert zum Einsatz. Erstmals wurde der Großteil der Patienten nach Therapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten als beschwerdefrei dokumentiert. Vor allem führte die Kombinationstherapie, aus einem Nitroimidazol (Tinidazol oder Ornidazol) und Paromomycin oder Nitazoxanid sowie die Einzelsubstanztherapie mit Paromomycin zum Therapieerfolg.

Alle vier Zentren verfolgten bei der Wahl innerhalb der Gruppe der „anderen“ *Giardia*-Medikamente uneinheitliche Therapieverfahren. Es zeigte sich, auch Institutsintern, ein „buntes Bild“. Zudem waren die Fallzahlen ab Therapie 4 sehr niedrig.

In Berlin und Tübingen wurden zu diesem Therapiezeitpunkt keine Nitroimidazole mehr verwendet. In Berlin waren die meisten Patienten nach Therapie 4 mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten beschwerdefrei. In Tübingen war der Therapieausgang mit dieser Substanzgruppe nicht eindeutig.

Ebenso war der Therapieausgang in Düsseldorf und München nach Therapie mit „anderen“ *Giardia*-Medikamenten nicht wegweisend.

Bei Therapie 4 fanden die Nitroimidazole ausschließliche Verwendung in Düsseldorf und München. In Düsseldorf mit Tinidazol und Ornidazol und in München mit Metronidazol. In Düsseldorf verbuchte überwiegend mit Tinidazol keinen Erfolg, hingegen kam es in München mit Metronidazol zu einem positiven Therapieerfolg für die Patienten. Der Einsatz von Ornidazol bei einem Patienten führte zu keinem Sistieren der Beschwerden.

Nach Robertson et al. (2010) sollten zwei Komponenten der Wirt-Parasit-Beziehung für das Auftreten von Resistenzen gegenüber der üblichen Therapie und der Chronifizierung der Lambliasis in Betracht gezogen werden.

Zum einen die Wirtsfaktoren, welche verschiedene Variablen wie Alter, Immunstatus, Expositionshistorie, Ernährung und Darmflora des Wirts beinhalten. Zum anderen die Parasitenfaktoren, welche mit den verschiedenen Genotypen der *Giardia spp.* zusammenhängen können. Diese beinhalten die Multiplikationsrate, die Variabilität von Oberflächenantigenstrukturen, die Resistenz gegen Pharmazeutika sowie die Fähigkeit, der Immunantwort zu entgehen. Diese Wirt-Parasit-Beziehung stellte sich nach dem Lambliasis-Ausbruch 2004 in Bergen heraus. Obwohl die von verschiedenen Patienten isolierten *Giardia lamblia*, zum Zeitpunkt des Höhepunktes des Ausbruchs genetisch heterogen waren, waren sie bei Patienten mit refraktärer Lambliasis letztendlich identisch (Robertson, 2010), (Roxström-Lindquist, 2006), (Morch, 2008).



Verschiedene Symptomausprägungen sind wahrscheinlich mit verschiedenen Genotypen assoziiert. So kann es nach Erstkontakt mit einem neuen Genotyp oder durch Synergismus zwischen zwei Genotypen in hochendemischen Regionen zu schwereren Krankheitsverläufen kommen. Hier ist anzumerken, dass dies nicht die Regel sein muss (Monis, 2009), (Robertson, 2010).

Auf der Seite des Wirts scheinen kompromittierte Abwehrmechanismen, aufgrund von Unterernährung, Medikamenteneinnahme, Postgastrektomie und geringe Magenazidität die Infektionswahrscheinlichkeit und -frequenz mit Lamblien zu begünstigen (Escobedo, 2007), (Chandra, 1984), (Farthing, 1993).

Auch die humorale Immunantwort kann hierbei eine wichtige Rolle spielen. Beispielsweise kann ein IgA-Mangel oder eine IgA-Defizienz zu einem längeren Krankheitsverlauf führen. In Studien und „*case reports*“ weisen immundefiziente Patienten, zum Beispiel aufgrund von „*Common Variable Immunodeficiency Disease (CVID)*“, Nephrotischem Syndrom, Proteinmangelernährung oder Lymphomen, häufiger und mit signifikant höherer Prävalenz, Lamblieninfektionen als die Kontrollgruppen auf. Ebenso ist die Sanierung der Infektion mit Lamblien, beispielsweise bei der Hypogammaglobulinämie, deutlich schwieriger und von längerer Dauer (Escobedo, 2007), (Robertson, 2010), (Sawatzki, 2007), (Upcroft, 1990), (Daniel, 1993), (Onbasi, 2005), (Noureldin, 1999).

Seitens der Parasiten, besitzt *Giardia lamblia* die Fähigkeit, Resistenzen gegen verschiedene Substanzgruppen zu entwickeln. Die ersten Beobachtungen diesbezüglich zeigten *in vitro*, dass sowohl verschiedene Lamblien-Stämme als auch einzelne Klone innerhalb eines Lamblien-Stammes verschiedene Sensitivitäten gegenüber *Giardia*-Medikamenten aufweisen können (Upcroft, 1990), (Boreham, 1984).

## **Einschränkungen der Studie**

Einige Einschränkungen müssen erwähnt werden. Eine Schwäche der hier vorliegenden Studie waren sicherlich die *Follow-up*-Daten, welche nicht in allen teilnehmenden Zentren vergleichbar waren. Düsseldorf, Berlin und Tübingen waren vergleichbar, während in München nicht standardmäßig

posttherapeutische Stuhlkontrollen vorgenommen wurden. Hiermit wurde die Wirksamkeit der Therapie nicht systematisch erfasst. Tendenziell würde man mit einer Überschätzung des Therapieerfolges rechnen. Eine relevante Anzahl an Patienten wurde mit einem unbekanntem Therapieausgang erfasst, deren weiterer Verlauf blieb unbeachtet und hätte sicherlich für die Studie interessant sein können. Zudem entfiel die separate Darstellung der Patienten mit hohen Risikofaktoren für die Entwicklung einer multipharmakoresistenten Lambliasis wegen zu geringer Fallzahlen. In der Tat erschwerte die geringe Anzahl an Patienten, vor allem ab Therapie 3 und 4 eine Verallgemeinerung der Daten.

## 5. Fazit

In Deutschland werden aktuell circa 4000 Lambliasis-Fälle pro Jahr registriert (Robert Koch-Institut, 2013/2014).

Aus der Literatur sowie aus institutsinternen Fallbeobachtungen geht hervor, dass die im Ausland erworbenen Lamblieninfektionen in den letzten Jahren zunehmend Resistenzen gegenüber der Standardmedikation aufwiesen.

49,60 % der n= 629 an dieser Studie teilnehmenden Patienten waren nach Ersttherapie beschwerdefrei. Dies bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Patienten weiterer Therapie bedurfte. Auch bei den Folgetherapien T2-T3 waren die Therapieversager häufiger als die nach Therapie beschwerdefreien Patienten anzutreffen. Erst ab vierter Therapie war der Therapieerfolg größer als der Therapiemisserfolg.

Für Patienten mit multiresistenter Lambliasis besteht dringender Handlungsbedarf. Hier sollte die internationale Entwicklung von Therapeutika intensiviert werden damit nicht eines Tages vollständig therapieresistente Lamblien-Fälle auftreten. Dies ist zunächst bei Patienten mit IgA-Mangel und Immundefizienz, wie *CVID* zu befürchten.

Die Zunahme chronischer Folgeerscheinungen der Lambliasis ist zu befürchten, welche die Gesundheitssysteme belasten.

Die Mehrzahl der wirksamen Medikamente sind in Deutschland nicht oder in anderen Indikationen zugelassen und nur über eine ausländische Apotheke zu beziehen.

In Deutschland gibt es bis dato keine evidenzbasierten Leitlinien. Eine Vereinheitlichung der Therapiekonzepte im Sinne einer Leitlinie wäre wünschenswert. Die Ergebnisse der hier präsentierten Studie können dazu beitragen, retrospektiv Daten bereitzustellen, die eine fundierte Leitlinienerstellung ermöglichen.

Vor allem bei multiresistenter Lambliasis können empirische Therapiestrategien berücksichtigt werden, die von einzelnen Zentren eingesetzt werden.

Die Studie bestätigt die Beobachtung, dass die Lambliasis zunehmend schwieriger therapierbar ist, auch wenn sie nach verschiedenen Therapieversuchen letztendlich eradizierbar bleibt.

Viele Variablen müssen bei dem Therapiemanagement der Lambliasis für den Patienten in Betracht gezogen werden: die Prävalenz in seinem Umfeld, das Alter, die Symptomausprägung und eigene Ko-Morbidität, die Verfügbarkeit und Einnahmeart der Medikamente, eine Schwangerschaft, die Ko-Infektion mit anderen Darmparasiten, die klinische und antiparasitäre Wirksamkeit sowie das Nebenwirkungsprofil der Medikamente (Escobedo, 2007).

In Anbetracht der Dynamik der Resistenzentwicklung bei der Lambliasis ist weitere Forschung notwendig, um klare Behandlungsstrategien, vor allem für multiresistente Fälle, zu entwickeln und zu vereinheitlichen.

## 6. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adam, R.D. (2001) Biology of *Giardia lamblia*. *Clinical Microbiology Reviews*. 14 (3), 447–475.
- Ali, S.A. & Hill, D.R. (2003) *Giardia intestinalis*. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 16 (5), 453–460.
- Ansell BRE, et al, Drug resistance in *Giardia duodenalis*, *Biotechnol Adv* (2015).
- Baldursson, S. & Karanis, P. (2011) Waterborne transmission of protozoan parasites: Review of worldwide outbreaks – An update 2004–2010. *Water Research*.
- Boreham, P.F.L., Phillips, R.E. & Shepherd, R.W. (1984) The sensitivity of *Giardia intestinalis* to drugs in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
- Bruchhausen, F. v, Dannhardt, G., Ebel, S., Frahm, A.W., et al. (2013) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis: Band 8: Stoffe E-O. Springer-Verlag, 100-101.
- Cacciò, S.M., Thompson, R.C.A., McLauchlin, J. & Smith, H.V. (2005) Unravelling *Cryptosporidium* and *Giardia* epidemiology. *Trends in Parasitology*. 21 (9), 430–437.
- Caeiro, J.P., Mathewson, J.J., Smith, M.A., Jiang, Z.D., et al. (1999) Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: a multicenter study in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 18 (2), 94–97.
- Cañete, R., Escobedo, A.A., Elena González, M., Almirall, P., et al. (2006) A randomized, controlled, open-label trial of a single day of mebendazole versus a single dose of tinidazole in the treatment of giardiasis in children. *Current Medical Research & Opinion*. 22 (11), 2131–2136.
- Cañete, R., Rodríguez, P., Mesa, L., Brito, K., et al. (2011) Albendazole versus metronidazole in the treatment of adult giardiasis: a randomized, double-blind, clinical trial. *Current Medical Research & Opinion*. 28 (1), 149–154.
- CDC-Centers for Disease Control and Prevention- [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (2016) *Giardia* life cycle. - [Online]. 25 August 2016. online zu finden unter: <http://www.cdc.gov/parasites/giardia/pathogen.html>
- CDC/ PHIL-Centers for Disease Control and Prevention- Public Health Image Library (PHIL), online zu finden unter: <https://phil.cdc.gov/phil/quicksearch.asp>, (selected Keywords: *Giardia*, cyst), August 2016.

- Chandra, R.K. (1984) Parasitic infection, nutrition, and immune response. *Federation Proceedings*. 43 (2), 251–255.
- Chavez, B., Cedillo-Rivera, R. & Martinez-Palomo, A. (1992) *Giardia lamblia*: ultrastructural study of the in vitro effect of benzimidazoles. *The Journal of Protozoology*. 39 (4), 510–515.
- chemBlink.com (2016). *Albendazole*. Online zu finden unter: <http://www.chemblink.com/products/54965-21-8.htm>, 25 August 2016.
- chemBlink.com (2016). *Ethacridine lactate*. Online zu finden unter: <http://www.chemblink.com/products/1837-57-6.htm>, 25 August 2016.
- chemBlink.com (2016). *Mebendazole*. Online zu finden unter: <http://www.chemblink.com/products/31431-39-7.htm>, 25 August 2016.
- chemBlink.com (2016). *Metronidazole*. Online zu finden unter: <http://www.chemblink.com/products/443-48-1.htm>, 25 August 2016.
- chemBlink.com (2016). *Nitazoxamide*. Online zu finden unter: <http://www.chemblink.com/products/55981-09-4.htm>, 25 August 2016.
- chemBlink.com (2016). *Paromomycine*. Online zu finden unter: <http://www.chemblink.com/products/7542-37-2.htm>, 25 August 2016.
- chemBlink.com (2016). *Tinidazole*. Online zu finden unter: <http://www.chemblink.com/products/19387-91-8.htm>, 25 August 2016.
- Daniel, R., Debonne, J.M. & Klotz, F. (1993) [Common variable hypogammaglobulinemia. A rare cause of chronic diarrhea. A case]. *Presse Médicale* (Paris, France: 1983). 22 (33), 1696–1698.
- Gary L. Davis, Francis A. Farraye, Ralph A. Giannella, Juan-R. Malagelada, et al. (eds.) (2006) *Therapy of Digestive Disorders (Second Edition)*- Wolfe, M. Michael. In: *Therapy of Digestive Disorders (Second Edition)*. Edinburgh, W.B. Saunders.
- Diesfeld et al., *Praktische Tropen- und Reisemedizin*. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2003 268 S. , 21 Abb. , PDF ISBN: 9783131555229. Thieme, S. 125 -127.
- Dunn, L.A., Andrews, K.T., McCarthy, J.S., Wright, J.M., et al. (2007) The activity of protease inhibitors against *Giardia duodenalis* and metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 29 (1), 98–102.
- Dunn, L.A., Burgess, A.G., Krauer, K.G., Eckmann, L., et al. (2010) A new-generation 5-nitroimidazole can induce highly metronidazole-resistant *Giardia lamblia* in vitro. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 36 (1), 37–42.

- Edlind, T.D., Hang, T.L. & Chakraborty, P.R. (1990) Activity of the Anthelmintic Benzimidazoles against *Giardia lamblia* In Vitro. *Journal of Infectious Diseases*. 162 (6), 1408–1411.
- Escobedo, A.A., Almirall, P., Alfonso, M., Cimerman, S., et al. (2014) Sexual transmission of giardiasis: A neglected route of spread? *Acta Tropica*. 132106–111.
- Escobedo, A.A. & Cimerman, S. (2007) Giardiasis: a pharmacotherapy review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 8 (12), 1885–1902.
- Escobedo, A.A., Núñez, F.A., Moreira, I., Vega, E., et al. (2003) Comparison of chloroquine, albendazole and tinidazole in the treatment of children with giardiasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 97 (4), 367–371.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – food- and waterborne diseases and zoonoses. Stockholm: ECDC; 2014; online zu finden unter: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/food-waterborne-diseases-annual-epidemiological-report-2014.pdf>, August 2016.
- Fachschaft Pharmazie, Johannes Gutenberg Universität Mainz. Chloroquin (2016) [www.pharmazie.uni-mainz.de](http://www.pharmazie.uni-mainz.de), (29. Chloroquin) Online zu finden unter: <http://www.pharmazie.uni-mainz.de/Fachschaft/8sem/arzneistoffe.html>, 25 August 2016.
- Farthing, M.J. (1996) Giardiasis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 25 (3), 493–515.
- Farthing MJ, Cevallos AM, Kelly P (1996) Intestinal protozoa. 20th ed. In: Manson's Tropical Diseases. Cook, G. C. London: W.B. Saunders
- Faubert, G. (2000) Immune Response to *Giardia duodenalis*. *Clinical Microbiology Reviews*. 13 (1), 35–54.
- Feng, Y. & Xiao, L. (2011) Zoonotic Potential and Molecular Epidemiology of *Giardia* Species and Giardiasis. *Clinical Microbiology Reviews*.
- Field, V., Gautret, P., Schlagenhauf, P., Burchard, G.-D., et al. (2010) Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe, 2008. *BMC Infectious Diseases*. 10330.
- Garcia, L.S. & Shimizu, R.Y. (1997) Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 35 (6), 1526–1529.
- Gardner, T.B. & Hill, D.R. (2001) Treatment of Giardiasis. *Clinical Microbiology Reviews*. 14 (1), 114–128.

- Ghosh, S., Debnath, A., Sil, A., De, S., et al. (2000) PCR detection of *Giardia lamblia* in stool: targeting intergenic spacer region of multicopy rRNA gene. *Molecular and Cellular Probes*. 14 (3), 181–189.
- Gilman, R.H., Brown, K.H., Visvesvara, G.S., Mondal, G., et al. (1985) Epidemiology and serology of *Giardia lamblia* in a developing country: Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 79 (4), 469–473.
- Granados, C.E., Reveiz, L., Uribe, L.G. & Criollo, C.P. (1996) Drugs for treating giardiasis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Granados, C.E., Reveiz, L., Uribe, L.G. & Criollo, C.P. (2012) Drugs for treating giardiasis. In: *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Halliday, C.E.W., Inge, P.M.G. & Farthing, M.J.G. (1995) Characterization of bile salt uptake by *Giardia lamblia*. *International Journal for Parasitology*. 25 (9), 1089–1097.
- Halliez, M.C. & Buret, A.G. (2013) Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 19 (47), 8974–8985.
- Hanevik, K., Wensaas, K.-A., Rortveit, G., Eide, G.E., et al. (2014) Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue 6 Years After *Giardia* Infection: A Controlled Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 59 (10), 1394–1400.
- Herbinger, K.-H., Drerup, L., Alberer, M., Nothdurft, H.-D., et al. (2012) Spectrum of Imported Infectious Diseases Among Children and Adolescents Returning From the Tropics and Subtropics. *Journal of Travel Medicine*. 19 (3), 150–157.
- Hill, D.R. (1993) Giardiasis. Issues in diagnosis and management. *Infectious Disease Clinics of North America*. 7 (3), 503–525.
- Johnston, S.P., Ballard, M.M., Beach, M.J., Causer, L., et al. (2003) Evaluation of Three Commercial Assays for Detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* Organisms in Fecal Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 41 (2), 623–626.
- Jokipii, L. & Jokipii, A.M.M. (1974) Giardiasis in Travelers: A Prospective Study. *Journal of Infectious Diseases*. 130 (3), 295–299.
- Jokipii, L. & Jokipii, A.M.M. (1980) In Vitro Susceptibility of *Giardia lamblia* Trophozoites to Metronidazole and Tinidazole. *Journal of Infectious Diseases*. 141 (3), 317–325.
- Karanis, P., Kourenti, C. & Smith, H. (2007) Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *Journal of Water and Health*. 5 (1), 1–38.

- Katellaris, P.H. & Farthing, M.J. (1992) Diarrhoea and malabsorption in giardiasis: a multifactorial process? *Gut*. 33 (3), 295–297.
- Kulakova, L., Galkin, A., Chen, C.Z., Southall, N., et al. (2014) Discovery of Novel Anti-giardiasis Drug Candidates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 58 (12), 7303–7311.
- LeChevallier, M.W. & Au, K.-K. (2004) Water Treatment and Pathogen Control: Process Efficiency in Achieving Safe Drinking-Water. London, *World Health Orgn.*
- Leder, K. & Peter F Weller (n.d.) *Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of giardiasis*. <http://www.uptodate.com/>. Online zu finden unter: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-giardiasis> [Accessed: 25 August 2016].
- Leitsch, D., Burgess, A.G., Dunn, L.A., Krauer, K.G., et al. (2011) Pyruvate:ferredoxin oxidoreductase and thioredoxin reductase are involved in 5-nitroimidazole activation while flavin metabolism is linked to 5-nitroimidazole resistance in *Giardia lamblia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 66 (8), 1756–1765.
- Levine, W.C., Stephenson, W.T. & Craun, G.F. (1990) Waterborne disease outbreaks, 1986-1988. MMWR. CDC surveillance summaries: Morbidity and mortality weekly report. CDC surveillance summaries / Centers for Disease Control. 39 (1), 1–13.
- Liu, S.M., Brown, D.M., O'Donoghue, P., Upcroft, P., et al. (2000) Ferredoxin involvement in metronidazole resistance of *Giardia duodenalis*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 108 (1), 137–140.
- Löscher, T., Lang, W. & Bendick, C. (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis: mit Reise- und Migrationsmedizin; 287 Tabellen; [mit Online-Zusatzmaterial]. 4., komplett überarb. und erw. Aufl. Stuttgart ua, Thieme.
- MacDonald, L.M., Armson, A., Andrew Thompson, R.C. & Reynoldson, J.A. (2004) Characterisation of benzimidazole binding with recombinant tubulin from *Giardia duodenalis*, *Encephalitozoon intestinalis*, and *Cryptosporidium parvum*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 138 (1), 89–96.
- Marshall, M.M., Naumovitz, D., Ortega, Y. & Sterling, C.R. (1997) Waterborne protozoan pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 10 (1), 67–85.
- Mayer, C.L. & Palmer, C.J. (1996) Evaluation of PCR, nested PCR, and fluorescent antibodies for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* species in wastewater. *Applied and Environmental Microbiology*. 62 (6), 2081–2085.
- Minenoa, T. & Avery, M.A. (2003) Giardiasis: recent progress in chemotherapy and drug development. *Current Pharmaceutical Design*. 9 (11), 841–855.



- Mohammed Mahdy, A.K., Surin, J., Wan, K.L., Mohd-Adnan, A., et al. (2009) *Giardia intestinalis* genotypes: Risk factors and correlation with clinical symptoms. *Acta Tropica*. 112 (1), 67–70.
- Monis, P.T., Caccio, S.M. & Thompson, R.C.A. (2009) Variation in *Giardia*: towards a taxonomic revision of the genus. *Trends in Parasitology*. 25 (2), 93–100.
- Monis, P.T. & Thompson, R.C.A. (2003) *Cryptosporidium* and *Giardia*-zoonoses: fact or fiction? *Infection, Genetics and Evolution*. 3 (4), 233–244.
- Mørch, K., Hanevik, K., Rivenes, A.C., Bødtker, J.E., et al. (2013) Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterology*. 1328.
- Mørch, K., Hanevik, K., Robertson, L.J., Strand, E.A., et al. (2008) Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway. *Journal of Infection*. 56 (4), 268–273.
- Morgan, U.M., Reynoldson, J.A. & Thompson, R.C. (1993) Activities of several benzimidazoles and tubulin inhibitors against *Giardia spp.* in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 37 (2), 328–331.
- Munoz, F.M. Treatment and prevention of giardiasis. <http://www.uptodate.com/>. Online zu finden unter: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-giardiasis?source=search\\_result&search=giardiasis&selectedTitle=1%7E82](http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-giardiasis?source=search_result&search=giardiasis&selectedTitle=1%7E82) [Accessed: 25 August 2016].
- Naess, H., Nyland, M., Hausken, T., Follestad, I., et al. (2012) Chronic fatigue syndrome after *Giardia* enteritis: clinical characteristics, disability and long-term sickness absence. *BMC gastroenterology*. 1213.
- Nash, T.E., Herrington, D.A., Losonsky, G.A. & Levine, M.M. (1987) Experimental Human Infections with *Giardia lamblia*. *Journal of Infectious Diseases*. 156 (6), 974–984.
- Nash, T.E., Ohl, C.A., Thomas, E., Subramanian, G., et al. (2001) Treatment of Patients with Refractory Giardiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 33 (1), 22–28.
- Noureldin, M.S., Shaltout, A.A., El Hamshary, E.M. & Ali, M.E. (1999) Opportunistic intestinal protozoal infections in immunocompromised children. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 29 (3), 951–961.
- Nygård, K., Schimmer, B., Søbstad, Ø., Walde, A., et al. (2006) A large community outbreak of waterborne giardiasis- delayed detection in a non-endemic urban area. *BMC Public Health*. 6141.

- Onbaşı, K., Günşar, F., Sin, A.Z., Ardeniz, O., et al. (2005) Common variable immunodeficiency (CVID) presenting with malabsorption due to giardiasis. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 16 (2), 111–113.
- Ongerth, J.E., Johnson, R.L., Macdonald, S.C., Frost, F., et al. (1989) Back-country water treatment to prevent giardiasis. *American Journal of Public Health*. 79 (12), 1633–1637.
- Ortega, Y.R. & Adam, R.D. (1997) *Giardia*: Overview and Update. *Clinical Infectious Diseases*. 25 (3), 545–550.
- Painter, J.E., Gargano, J.W., Collier, S.A. & Yoder, J.S. (2015) Giardiasis surveillance - United States, 2011-2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries* (Washington, D.C.: 2002). 64 Suppl 315–25.
- Rendtorff, R. C. (1978) The experimental transmission of *Giardia lamblia* among volunteer subjects, p. 64–81. In W. Jacobowski and J. C. Hoff (ed.), *Waterborne transmission of giardiasis 1978*. EPA 600/9-79-001. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.
- Rendtorff, R. C. (1954) The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. II. *Giardia lamblia* cysts given in capsules.
- Robert-Koch-Institut, (2011) Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten, *Robert-Koch-Institut*, Berlin 2011, 126-127.
- Roberts, D.M., Craft, J.C., Mather, F.J., Davis, S.H., et al. (1988) Prevalence of giardiasis in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. 112 (4), 555–559.
- Robertson, L.J., Hanevik, K., Escobedo, A.A., Mørch, K., et al. (2010) Giardiasis – why do the symptoms sometimes never stop? *Trends in Parasitology*. 26 (2), 75–82.
- Roxström-Lindquist, K., Palm, D., Reiner, D., Ringqvist, E., et al. (2006) *Giardia* immunity – an update. *Trends in Parasitology*. 22 (1), 26–31.
- Sagebiel, D., Weitzel, T., Stark, K. & Leitmeyer, K. (2009) Giardiasis in kindergartens: prevalence study in Berlin, Germany, 2006. *Parasitology Research*. 105 (3), 681–687.
- Salfelder, K. & Sauerteig, E. (1988) Protozoan infections in man: colour atlas. *Las protozoosis en el hombre <engl.>*. Stuttgart, Schwer, 65.
- Savioli, L., Smith, H. & Thompson, A. (2006) *Giardia* and *Cryptosporidium* join the ‘Neglected Diseases Initiative’. *Trends in Parasitology*. 22 (5), 203–208.

- Sawatzki, M., Peter, S. & Hess, C. (2007) Therapy-Resistant Diarrhea due to *Giardia lamblia* in a Patient with Common Variable Immunodeficiency Disease. *Digestion*. 75 (2-3), 101–102.
- Schlagenhauf, P., Weld, L., Goorhuis, A., Gautret, P., et al. (2015) Travel-associated infection presenting in Europe (2008–12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *The Lancet Infectious Diseases*. 15 (1), 55–64.
- Scott, K.G.-E., Yu, L.C.H. & Buret, A.G. (2004) Role of CD8+ and CD4+ T Lymphocytes in Jejunal Mucosal Injury during Murine Giardiasis. *Infection and Immunity*. 72 (6), 3536–3542.
- de Silva, N., Guyatt, H. & Bundy, D. (1997) Anthelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology. *Drugs*. 53 (5), 769–788.
- Simpson, A.G.B., Roger, A.J., Silberman, J.D., Leipe, D.D., et al. (2002) Evolutionary History of ‘Early-Diverging’ Eukaryotes: The Excavate Taxon *Carpediemonas* is a Close Relative of *Giardia*. *Molecular Biology and Evolution*. 19 (10), 1782–1791.
- Singh, K.D., Bhasin, D.K., Rana, S.V., Vaiphei, K., et al. (2000) Effect of *Giardia lamblia* on duodenal disaccharidase levels in humans. *Tropical Gastroenterology: Official Journal of the Digestive Diseases Foundation*. 21 (4), 174–176.
- Solaymani-Mohammadi, S., Genkinger, J.M., Loffredo, C.A. & Singer, S.M. (2010) A Meta-analysis of the Effectiveness of Albendazole Compared with Metronidazole as Treatments for Infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 4 (5), e682.
- Steen, K. & Damsgaard, E. (2007) [The *Giardia* epidemic in 2004 and out-of-hours service in Bergen]. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Række*. 127 (2), 187–189.
- Strand, E.A., Robertson, L.J., Hanevik, K., Alvsvåg, J.O., et al. (2008) Sensitivity of a *Giardia* antigen test in persistent giardiasis following an extensive outbreak. *Clinical Microbiology and Infection*. 14 (11), 1069–1071.
- Tejman-Yarden, N., Millman, M., Lauwaet, T., Davids, B.J., et al. (2011) Impaired parasite attachment as fitness cost of metronidazole resistance in *Giardia lamblia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 55 (10), 4643–4651.
- The Medical Letter, Drugs for parasitic infections, August 2004, [http://www.mimg.ucla.edu/faculty/campbell/drugs\\_for\\_parasites.pdf](http://www.mimg.ucla.edu/faculty/campbell/drugs_for_parasites.pdf), 25 August 2016.
- Theuring, S., Friedrich-Jänicke, B., Pörtner, K., Trebesch, I., et al. (2016) Screening for infectious diseases among unaccompanied minor refugees in Berlin, 2014-2015. *European Journal of Epidemiology*. 31 (7), 707–710.

- Thomas Iv, L.J., Zweig, A.P. & Tosh, A.K. (2014) An adolescent with chronic giardiasis mimicking anorexia nervosa. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 26 (2), 293–295
- Thompson, R.C.A. (1991) Giardiasis (Human parasitic diseases Vol. 3). *Parasitology Today*. 7 (5), 125–126.
- Thompson, R.C.A. & Monis, P.T. (2004) Variation in *Giardia*: implications for taxonomy and epidemiology. *Advances in Parasitology*. 5869–137.
- Thompson, R.C.A. (2008) Giardiasis – Moderne Strategien zur Behandlung und Kontrolle. *Annales Nestlé (Deutsche Ausg.)*. 66 (1), 24–30.
- Townson, S.M., Upcroft, J.A. & Upcroft, P. (1996) Characterisation and purification of pyruvate:ferredoxin oxidoreductase from *Giardia duodenalis*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 79 (2), 183–193.
- Traub, R.J., Inpankaew, T., Reid, S.A., Sutthikornchai, C., et al. (2009) Transmission cycles of *Giardia duodenalis* in dogs and humans in Temple communities in Bangkok—A critical evaluation of its prevalence using three diagnostic tests in the field in the absence of a gold standard. *Acta Tropica*. 111 (2), 125–132.
- Traub, R.J., Monis, P.T. & Robertson, I.D. (2005) Molecular epidemiology: A multidisciplinary approach to understanding parasitic zoonoses. *International Journal for Parasitology*. 35 (11–12), 1295–1307.
- Upcroft, J.A., Upcroft, P. & Boreham, P.F.L. (1990) Drug resistance in *Giardia intestinalis*. *International Journal for Parasitology*. 20 (4), 489–496.
- Upcroft, J., Mitchell, R., Chen, N. & Upcroft, P. (1996) Albendazole resistance in *Giardia* is correlated with cytoskeletal changes but not with a mutation at amino acid 200 in beta-tubulin. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*. 2 (3), 303–308.
- Upcroft, P. & Upcroft, J.A. (2001) Drug Targets and Mechanisms of Resistance in the Anaerobic Protozoa. *Clinical Microbiology Reviews*. 14 (1), 150–164.
- Wahnschaffe, U., Ignatius, R., Loddenkemper, C., Liesenfeld, O., et al. (2007) Diagnostic value of endoscopy for the diagnosis of giardiasis and other intestinal diseases in patients with persistent diarrhea from tropical or subtropical areas. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 42 (3), 391–396.
- Walochnik, J., Aspöck, H. (2002). *Giardia lamblia* - der häufigste parasitäre Erreger von Durchfallerkrankungen [Online]. Online zu finden unter: [http://www.zobodat.at/pdf/DENISIA\\_0006\\_0133-0143.pdf](http://www.zobodat.at/pdf/DENISIA_0006_0133-0143.pdf), [Accessed: 25 August 2016].

- Yoder, J.S., Harral, C., Beach, M.J., Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Giardiasis surveillance - United States, 2006-2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries* (Washington, D.C.: 2002). 59 (6), 15–25.
- Zaat, J., Mank, T. hG & Assendelft, W.J. (1996) Drugs for treating giardiasis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd.*
- Zaat, J.O., Mank, T.G. & Assendelft, W.J. (1997) A systematic review on the treatment of giardiasis. *Tropical medicine & international health: TM & IH.* 2 (1), 63–82.a

### **Weiterführende Literatur**

- MEHLHORN H. & G. PIEKARSKI (1998): *Grundriss der Parasitenkunde.* 5. Auflage. — Gustav Fischer Verlag, Stuttgart: 1 - 516.
- MEYER E.A. (Ed.; 1990): *Giardiasis. Human Parasitic Diseases.* Vol 3. — Elsevier, New York: 1-368.
- THOMPSON R.C.A., REYNOLDSON J.A. & A.J. LYMBERY (Eds.; 1994): *Giardia. From Molecules to Disease.*-CAB International, Wallingford: 1-394.
- Lloyd, D. & Harris, J.C. (2002) *Giardia*: highly evolved parasite or early branching eukaryote? *Trends in Microbiology.* 10 (3), 122–127.

## 7. Anhang



### *Universitätsklinikum Düsseldorf*

Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie · Direktor: Univ.-Prof. Dr. D. Häussinger

Tropenmedizinische Ambulanz und Gelbfieberimpfstelle

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Anstalt des öffentlichen Rechts, Postfach 101007 D-40001 Düsseldorf

Hausanschrift:

Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf

Telefon: +49-2 11-81-00

direct: +49-211-81-16800

Telefon: +49-2 11-81-00

direct: +49-211-8-16800

Patient surname,

first name

date of birth

---

Patients' address and phone number, if patient agrees to be interviewed

Infection acquired in

---

Exposure to surface water (optional)

---

Animal contact (optional)

dog            cat            beaver others

---

Risk factors

Acid-antiseecretory therapy            IgA deficiency Common variable immunodeficiency

Hypo-/agammaglobulinemia HIV            HTLV

Treatment (single drug- or combined drug treatment)

<b>therapy 1</b>	<b>daily dose</b>	<b>duration (days)</b>	<b>adverse events</b>	
			Not recorded	No
			yes, but not serious	
			serious	
			CNS    cardiovascular    skin	
pulmonary				
others			Gastrointestinal	

Metronidazole  
Tinidazole  
Secnidazole  
Ornidazole  
Nimorazole  
Albendazole  
Paromomycine  
Nitazoxanide  
Iodoquinol  
Mepacrine  
Others

therapy 2	daily dose	duration (days)	adverse events	No
			Not recorded	
			yes, but not serious	
			serious	
			CNS cardiovascular skin	
pulmonary				
			Gastrointestinal	
others				
Metronidazole				
Tinidazole				
Secnidazole				
Ornidazole				
Nimorazole				
Albendazole				
Paromomycine				
Nitazoxanide				
Iodoquinol				
Mepacrine				
others				

therapy 3	daily dose	duration (days)	adverse events	No
			Not recorded	
			yes, but not serious	
			serious	
			CNS cardiovascular skin	
pulmonary				
			Gastrointestinal	
others				
Metronidazole				
Tinidazole				
Secnidazole				
Ornidazole				
Nimorazole				
Albendazole				
Paromomycine				
Nitazoxanide				
Iodoquinol				
Mepacrine				
others				



<b>therapy 4</b>	<b>daily dose</b>	<b>duration (days)</b>	<b>adverse events</b>	
			Not recorded	No
			yes, but not serious	
			serious	
			CNS	cardiovascular skin
pulmonary				
			Gastrointestinal	
others				
Metronidazole				
Tinidazole				
Secnidazole				
Ornidazole				
Nimorazole				
Albendazole				
Paromomycine				
Nitazoxanide				
Iodoquinol				
Mepacrine				
others				

<b>therapy 5</b>	<b>daily dose</b>	<b>duration (days)</b>	<b>adverse events</b>	
			Not recorded	No
			yes, but not serious	
			serious	
			CNS	cardiovascular skin
pulmonary				
			Gastrointestinal	
others				
Metronidazole				
Tinidazole				
Secnidazole				
Ornidazole				
Nimorazole				
Albendazole				
Paromomycine				
Nitazoxanide				
Iodoquinol				
Mepacrine				
others				

therapy 6	daily dose	duration (days)	adverse events	
			Not recorded	No
			yes, but not serious	
			serious	
			CNS	cardiovascular skin
	pulmonary			
	others		Gastrointestinal	
Metronidazole				
Tinidazole				
Secnidazole				
Ornidazole				
Nimorazole				
Albendazole				
Paromomycine				
Nitazoxanide				
Iodoquinol				
Mepacrine				
others				

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

23.08.2016, Soumaya Poursanidis