

Summary

The thesis assessed antischistosomal treatment effects, and explored the possibilities of integrating morbidity control of schistosomiasis within the regular health services of Ghana.

Chapter 1 introduces the schistosomiasis problem, available drugs and treatment effects, control strategies and the research questions addressed in this thesis. Schistosomiasis is a parasitic worm infection of the tropics, characterized by a complex transmission cycle, involving a fresh water snail as intermediate host. In Africa, there is urinary (by *Schistosoma haematobium* worms) and intestinal (by *S. mansoni*) schistosomiasis, and both can be treated by praziquantel, the only widely available drug. Schistosomiasis can present as acute, but mostly as chronic disease. An estimated 780 million people are at risk and more than 200 million are infected with annual burden due to schistosomiasis estimated at 4.5 million disability-adjusted life years (DALYs) of which over 85% is confined to sub-Saharan Africa. Recent reviews however suggest disability weights might be underestimated up to 15 times as previous studies did not consider cause-specific mortality and 'subtle' morbidity in their calculations. The disease is largely related to poverty but efforts to alleviate poverty by creating water-related development projects tend to introduce the disease to new areas or increase transmission of the infection and hence exacerbate the disease burden. Four main control strategies, health education, water supply and sanitation, control of the intermediate host snail and morbidity control have been implemented in the past with mixed successes. The current objective of control is to reduce or eliminate illness through community-based treatment with the standard 40 mg/kg of praziquantel, the only drug currently on the WHO Model List of Essential Medicines for treating all the forms of schistosomiasis. The coverage and distribution of praziquantel have increased enormously following the policy adopted at the 54th World Health Assembly to treat at least 75% of school-aged children and other high-risk groups living in areas with high burden of the disease by 2010. Also new effort made by the Schistosomiasis Control Initiative (SCI) to treat millions of school-aged children in selected countries of Africa has led to a sudden increase of drug pressure on praziquantel. Although speculations about resistance against praziquantel were high, no study provided quantitative evidence or interpretation of the data to distinguish between normal and abnormal treatment effects of praziquantel.

The vertical approach, organized and co-ordinated separately from the regular health service delivery, has been difficult to sustain operationally and financially. This

led to the consideration of integration of control within the regular health services – ‘the horizontal approach’ – as a more viable option. The World Health Organization Expert Committee and programme managers from endemic countries met in the early 1990 and emphasized that any viable strategy to control schistosomiasis should aim at integrating adequate clinical care for patients consulting the health facility with schistosomiasis-related symptoms (i.e. passive case finding and clinical management). Then, in 2001 the horizontal approach was endorsed by the Joint Meeting of the Expert Committees on the Control of Schistosomiasis and Soil-transmitted Helminths whilst acknowledging the shortfalls of the vertical approach. They called for a comprehensive access to treatment for schistosomiasis cases within the regular health service. However, there was hardly any evidence on whether patients suffering from schistosomiasis-related symptoms visit health facilities and which factors influence their decision to seek health care.

The thesis is made up of two parts. Part I looks at analysis of existing research data to identify knowledge gaps in drug treatment of schistosomiasis with emphasis on praziquantel, and seeks to explore potential alternatives or second-line treatments to praziquantel. Part II involves investigations into determinants of health seeking behaviour for schistosomiasis-related symptoms through field studies in Ghana to determine the potential for integrating control within the regular health service. Related to Part I the following research questions are addressed: (1) Is there evidence of resistance against praziquantel for *S. mansoni* infection; (2) What are the knowledge gaps in the treatment of schistosomiasis; (3) What is the potential of antischistosomal drugs other than praziquantel. Part II addresses the questions: (4) What are the determinants for health care seeking behaviour for schistosomiasis-related symptoms in Ghana; and (5) What are the strengths and weaknesses of integrating morbidity control of schistosomiasis within the regular health services in Ghana?

Chapter 2 focuses on praziquantel for treating *S. mansoni* infections and praziquantel resistance. Selective treatment of *S. mansoni* infections in various endemic countries usually presents cure rates of >70% when using the standard single 40 mg/kg dose. However, unusually low cure rates (18–38%) were reported from Senegal in West Africa, raising fears for emergence of resistance (or tolerance) to praziquantel. Subsequent trials in the same focus also showed cure rates lower than normal, and more worryingly, a normal cure rate with oxamniquine, the alternative drug for *S. mansoni* infection. Although other reports suggested that the low *S. mansoni* cure rates in Senegal could be explained by the high initial intensities of infection, they could not quantify this assumption. A major problem was the precise

quantitative interpretation of cure rates to allow the distinction between drug failure and normal drug performance.

We analysed research data from various locations and the factors that could determine the outcome of population treatment quantified by a meta-analysis. Following a step-wise search of appropriate databases, textbooks and references for published articles, 11 studies (from 1983 to 1999) were suitable for inclusion in the analysis. The objective was to interpret the low cure rates from Senegal on the basis of trends from other studies to determine the true meaning of the reported low cure rate. A combination of models demonstrated that the high pre-treatment levels of infection partly explained the consistently observed low cure rates. We established that even at 95% efficacy, a sufficient number of surviving schistosomes would remain to cause sustained egg excretion in most of the subjects who received treatment given the initial intensity of infection in Senegal, where mean egg-loads were extremely high. We also showed that the relatively sensitive diagnosis applied in Senegal contributed to the seemingly low cure rates. However, after correction for initial intensity and sensitivity of diagnosis, Senegal still showed a slight but statistically significant lower cure rate. We concluded that there is a small likelihood of resistance to praziquantel.

In **Chapter 3** we assessed drugs for treating urinary schistosomiasis. Praziquantel is virtually the only drug currently available for clinical management and control of urinary schistosomiasis. We systematically reviewed metrifonate and other antischistosomal compounds as a second-line drug should resistance to praziquantel develop. We searched all relevant databases and reference lists of articles and we also contacted experts in schistosomiasis research. One author extracted data, and assessed eligibility and methodological quality, which was cross-checked by a second person. Dichotomous outcomes were combined using relative risk (RR) and weighted mean difference (WMD) for continuous data, both with 95% confidence intervals (CI).

Twenty-four trials (6315 participants) met the inclusion criteria. Compared with placebo, participants receiving metrifonate had fewer parasitological failures at one to three months' follow-up and at three to 12 months. Egg reduction rate was over 90%, and no adverse events were reported. One metrifonate dose was inferior to three doses given fortnightly (both used 10 mg/kg). Praziquantel (standard single 40 mg/kg oral dose) was more effective than placebo at reducing parasitological failure up to 12 months follow-up. Egg reduction rates were improved with praziquantel (over 95% versus 5.3% to 64% with placebo). Mild to moderate adverse events were recorded in two trials. A comparison of metrifonate (10 mg/kg x 3, once every 4 months for one year) with praziquantel (standard dose) showed little difference in

parasitological failure. For praziquantel, there was no difference in effect between 20 mg/kg x 2, 30 mg/kg x 1, and 20 mg/kg x 1, and the standard dose in all outcomes. One small trial of artesunate showed no obvious benefit compared with placebo and artesunate-praziquantel combination was similar to praziquantel alone.

The systematic review showed that praziquantel and metrifonate are effective treatments for urinary schistosomiasis and have few adverse events. Metrifonate requires multiple administrations and is therefore operationally less convenient in community-based control programmes. Evidence on the artemisinin derivatives or combination therapies need further research. Based on the findings, we suggested that metrifonate should be considered for re-inclusion in the WHO Model List of Essential Medicines.

In **Chapter 4**, we highlighted implications for public health of the findings in chapter 3 and discussed methodological issues and research needs. A major observation was that most studies included in the systematic review were insufficiently powered, lacked standardization in assessing and reporting outcomes, and had other methodological limitations. The majority of trials had no proper sample size calculation and ended up being underpowered. Generation of allocation sequence was adequate in less than half of the trials and only four out of the 24 trials adequately concealed allocation and described the methods used. Also we observed that all the trials conducted in the early 1990s and before did not conceal allocation except one trial although lack of concealment of allocation overestimates effect size by more than 40%. Considerable proportions of patients were lost during follow-up, particularly in trials with repeated dosing and long follow-up periods. For instance, 17 trials registered losses of <10% for short follow-up periods (1-3 months), but losses increased considerably (in some trials approaching 50%), when follow-up lasted longer than 3 months further compromise the statistical power of already underpowered trials. Suboptimal quality resulted in few studies meeting our inclusion criteria. The criteria for diagnosis and hence sensitivity, and classification of infection intensity varied greatly between different trials. There was considerable variation in the timing of post-treatment assessments. Finally, there was confusion about how to express treatment outcomes. In this review the primary outcomes were (i) parasitological failure and (ii) egg reduction rate, but these two measures were variably reported as cure rate, failure rate, cumulative failure rate or prevalence for parasitological failure, and as a median, arithmetic mean or geometric mean for egg reduction rate. Even the calculation of geometric mean varied; some investigators considered only the positive individuals, whilst others included the negatives and introduced a correction factor of plus 1. The latter becomes problematic after treatment when most of the remaining infections are light, as it may overestimate egg count values.

We concluded that new schistosomiasis trials must be conducted to contemporary standards of clinical research paying particular attention to quality issues and adopt agreed criteria.

Chapter 5 investigates health-seeking behaviour for schistosomiasis-related symptoms in the context of integrating schistosomiasis control within the regular health services in Ghana. Such integration may be potentially sustainable and cost-effective. We conducted a questionnaire-based field study in a Ghanaian village endemic for both urinary and intestinal schistosomiasis to determine whether infected individuals self-reported to health centres or clinics and to identify factors that influenced their decision to seek health care. A total of 317 subjects were interviewed about having signs and symptoms suggestive of schistosomiasis: blood in urine, painful urination, blood in stool/bloody diarrhoea, abdominal pain, diarrhoea, swollen abdomen and fatigue within 1 month of the day of the interview. Fever (for malaria) was included as a disease of high debility for comparison.

Around 70% with blood in urine or painful urination did not seek health care, whilst diarrhoea, blood in stool, abdominal pain and fever usually led to action (mainly self-medication, with allopathic drugs being used four to five times more often than herbal treatment). On average 20% of schistosomiasis-related signs and symptoms were reported to health facilities either as the first option or second and third alternative by some of those that self-medicated. A few of those who visited a clinic or health centre as first option still self-medicated afterwards. Children under 10 years and adults were more likely to seek health care than teenagers. Also, females were more likely to visit a health facility than males of the same age groups. Socio-economic status and duration of symptoms did not appear to affect health-seeking behaviour. 'Do not have the money' (43%) and 'Not serious enough' (41%) were the commonest reasons for not visiting a clinic. We concluded that the regular health service shows some potential in passive control of schistosomiasis as 20-30% of people visited a health facility as first or second option although the proportion was somewhat small.

In **Chapter 6** we investigated health seeking behaviour from increased sample size over our earlier study (Chapter 5) to improve statistical power and to learn whether patterns of health seeking behaviour are consistent across other parts of Ghana to get better insight into regional characteristics that may influence health seeking behaviour for schistosomiasis-related symptoms.

The study confirmed earlier results which showed three main health care seeking practices namely, "Doing nothing", "Self-medicating" and "Visiting a health facility". For schistosomiasis-related symptoms or fever, many people tried self-medication (usually with allopathic drugs) and a reasonable number did not health seek health care. Overall, about 20% of all urinary and intestinal schistosomiasis-related

symptoms were reported to a health facility, which was lower than the 30% for fever. Strikingly, patients with urinary symptoms show very low tendency to seek care compared to fever and to a lesser extent, intestinal symptoms. The rate of health care seeking is lowest for symptoms with chronic characteristics, but when patients take action, they are slightly more likely to report to a health facility. In a multivariate logistic regression analysis, perceived severity consistently showed to be the most important predictor of both health care seeking in general and visiting a health facility for those that take action.

Chapter 7 evaluates quantitatively integrated schistosomiasis control from passive case finding studies in Ghana. Passive case finding based on adequate diagnosis and treatment of symptomatic individuals with praziquantel by the health care facilities is a minimum requirement for integrated schistosomiasis control. Two field studies were conducted in Ghana to obtain quantifications about the steps in this process: (1) a study of health-seeking behaviour, in chapter 5, through interview of individuals with reported schistosomiasis-related symptoms; (2) a study of the performance of the Ghanaian health system with regard to schistosomiasis case management by presenting clinical scenarios to health workers and collecting information about availability of praziquantel. It appeared that cases of blood in urine (the most typical symptom of *S. haematobium*) and blood in stool (the most typical symptom of *S. mansoni*) have a very small probability of receiving praziquantel (4.4% and 1.4%, respectively) from health facilities. Programmes aimed at making the drug available at all levels of the health care delivery system and encouraging health-seeking behaviour through health education are not likely to increase these probabilities beyond 30%. This is because many cases with blood in urine do not consider it serious enough to seek health care, and blood in stool usually requires (imperfect) diagnostic testing and referral. We therefore conclude that additional control activities, especially for high-risk groups, will remain necessary.

Chapter 8 reviews the research questions and the results of our studies in the context of literature and describes the implications for schistosomiasis control. We discussed the importance of tools to monitor praziquantel resistance, the impact of population treatment on transmission of the infection and prospects of passive case-finding for schistosomiasis-related symptoms within the regular health care delivery in Ghana. The conclusions that follow from the research of this thesis are as follows: (1) Current evidence indicates that resistance against praziquantel in Senegal is unlikely, but its possibility cannot be ruled out; (2) Both praziquantel and metrifonate are safe and efficacious in the treatment of urinary schistosomiasis; (3) Most schistosomiasis trials are insufficiently powered, lack standardization in assessing and reporting outcomes, and also have other methodological limitations; and (4) The

health services in Ghana show potential in diagnosing and treating schistosomiasis, but the number of patients visiting a health facility is low. The recommendations are: (1) Metrifonate should be reincluded in the WHO model list of essential medicines; (2) New schistosomiasis trials must keep to contemporary standards of clinical research; and (3) Passive case finding remains potentially the most effective and sustainable schistosomiasis control strategy in Ghana, but it should be supplemented with additional control options such as school health programme and community directed treatment.

Samenvatting

Dit proefschrift richt zich op het vaststellen van de behandelresultaten van geneesmiddelen tegen schistosomiasis en op de mogelijkheden om de ziektebestrijding van schistosomiasis te integreren in de reguliere gezondheidszorg van Ghana.

Hoofdstuk 1 introduceert het schistosomiasisprobleem, de beschikbare geneesmiddelen, bestrijdingsstrategieën en de onderzoeksvragen die in dit proefschrift aan de orde komen. Schistosomiasis is een tropische parasitaire worminfectie die gekenmerkt wordt door een complexe transmissie waarin een zoetwaterslak als tussengastheer dient. Er is een urinaire (door *Schistosoma haematobium* wormen) en een intestinale (*S. mansoni*) vorm, en voor beide is praziquantel het gebruikelijke geneesmiddel. Schistosomiasis kan een acute aandoening zijn, maar meestal is het chronisch. Naar schatting 780 miljoen mensen lopen er kans op, en meer dan 200 miljoen zijn geïnfecteerd. Dit leidt tot een geschatte ziektelast van 4,5 miljoen DALY's (ziektegecorrigeerde levensjaren) door schistosomiasis per jaar, waarvan 85% is geconcentreerd in Afrika beneden de Sahara. Recente studies suggereren echter dat de last nog veel groter kan zijn, omdat er in de berekeningen geen rekening is gehouden met ziektespecifieke sterfte en met lichte ziekteklachten. Schistosomiasis is gerelateerd aan armoede, maar ook watergerelateerde ontwikkelingen zoals stuwdammen vergroten de kansen op overdracht, en maken daarmee de ziektelast groter. Tot nu toe zijn er vier belangrijke bestrijdingsstrategieën toegepast met wisselende resultaten: gezondheidseducatie, schoonwatervoorziening, slakkenbestrijding en behandeling. De huidige aanpak is door de gemeenschap georganiseerde behandeling met een standaarddosis van 40 mg/kg praziquantel. Het gebruik van praziquantel is enorm toegenomen als gevolg van het streven van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) om tegen het jaar 2010 minstens 75% van de kinderen op lagere schoolleeftijd en andere risicogroepen in hoogendemische gebieden te behandelen. Dit beleid wordt onder meer uitgevoerd door het *Schistosomiasis Control Initiative (SCI)* via de behandeling van miljoenen schoolkinderen in een aantal landen. Hoewel er zorgen zijn om resistentie tegen praziquantel, is dat tot op heden niet aangetoond.

De zogenaamde 'verticale benadering', d.w.z. bestrijding naast de reguliere gezondheidszorg, bleek moeilijk vol te houden, zowel wat betreft de uitvoering als de kosten. Integratie in de bestaande gezondheidszorgstructuren, de 'horizontale benadering', lijkt een meer levensvatbare optie. De hoeksteen is deugdelijke klinische zorg voor patiënten die zich melden bij een gezondheidspost met schistosomiasisgerelateerde

klachten. In 2001 werd deze horizontale benadering onderschreven door een groep experts op een bijeenkomst op de WHO. Echter, er was toen nog nauwelijks kennis over hoeveel patiënten met schistosomiasisgerelateerde klachten daadwerkelijk gezondheidsposten bezoeken en welke factoren een rol spelen bij de beslissing om zorg te zoeken.

Dit proefschrift bestaat uit twee delen. Deel I richt zich op de analyse van bestaande gegevens om verdere kennis over behandeling van schistosomiasis te verkrijgen, met nadruk op praziquantel. Ook worden alternatieven voor praziquantel onderzocht. Deel II beschrijft veldstudies in Ghana naar determinanten van hulpzoekgedrag voor schistosomiasisgerelateerde symptomen, om daarmee de haalbaarheid van geïntegreerde bestrijding te bepalen. Voor Deel I zijn de volgende onderzoeksvragen geformuleerd: (1) Is er bewijs voor resistentie tegen praziquantel bij de behandeling van *S. mansoni* infectie; (2) Wat zijn de leemtes in onze kennis over de behandeling van schistosomiasis; (3) Wat zijn de mogelijkheden van andere geneesmiddelen tegen schistosomiasis dan praziquantel. En voor Deel II: (4) Wat zijn de determinanten voor hulpzoekgedrag bij schistosomiasisgerelateerde klachten in Ghana; en (5) Wat zijn de sterke en zwakke kanten van geïntegreerde ziektebestrijding van schistosomiasis in de reguliere gezondheidszorg in Ghana?

Hoofdstuk 2 richt zich op praziquantel voor de behandeling van infecties met *S. mansoni* en resistentieontwikkeling. De behandeling van *S. mansoni* infecties met de standaarddosis van 40 mg/kg praziquantel geeft meestal bij meer dan 70% van de patiënten genezing (d.w.z. geen *Schistosoma* eieren in de ontlasting). Echter, in Senegal werden ongebruikelijk lage genezingspercentages van 18% tot 38% gemeld, wat aanleiding gaf tot vermoedens over resistentie tegen praziquantel. Nieuwe studies in hetzelfde gebied gaven wederom lage genezingscijfers, terwijl de uitkomsten wel normaal waren voor oxamniquine, een alternatief geneesmiddel voor *S. mansoni*.

Wij hebben een meta-analyse uitgevoerd van onderzoeksgegevens uit verschillende locaties om factoren te identificeren die verband houden met de uitkomst van behandeling van bevolkingen met praziquantel. Op basis van een systematisch literatuuronderzoek hebben we 11 studies (uit de periode 1983 tot 1999) geschikt bevonden voor deze analyse. Het bleek dat de hoge intensiteiten van infectie voor behandeling de lage genezingscijfers in Senegal voor een deel konden verklaren. Zelfs een medicijn dat 95% van de wormen doodt zou in Senegal nog steeds veel mensen geven met genoeg overlevende wormen om de infectie te detecteren. De erg gevoelige diagnostiek die in Senegal werd gebruikt heeft verder bijgedragen aan de slechte genezingscijfers. Echter, na correctie voor deze factoren bleek Senegal

nog steeds een bescheiden maar statistisch significante lagere genezingskans te geven, zodat resistentie niet geheel kan worden uitgesloten.

Hoofdstuk 3 gaat over de behandeling van urinaire schistosomiasis. Praziquantel is feitelijk het enige geneesmiddel dat nu beschikbaar is voor behandeling en bestrijding van urinaire schistosomiasis. Wij hebben een systematisch literatuuronderzoek gedaan naar metrifonate en andere anti-schistosomiasis bestanddelen die een alternatief zouden kunnen zijn mocht er resistentie tegen praziquantel ontstaan. In totaal 24 studies (met 6315 deelnemers) voldeden aan de inclusiecriteria. Deelnemers die metrifonate ontvingen hadden in vergelijking met placebo's minstens tot een jaar na behandeling minder vaak parasieten. De reductie in eiproductie was meer dan 90% en er werden geen bijwerkingen gerapporteerd. Het gebruik van één dosis metrifonate was beduidend minder effectief dan drie doses elke twee weken (beiden bij 10 mg/kg). Een kleine studie naar artesunate liet geen duidelijk voordeel zien in vergelijking met de placebo, en de combinatie artesunate en praziquantel had een vergelijkbaar effect als alleen praziquantel.

Dit systematische literatuuronderzoek toonde aan dat praziquantel en metrifonate beide effectieve geneesmiddelen zijn voor urinaire schistosomiasis, zonder veel bijwerkingen. Bij metrifonate moeten er wel meerdere doses worden toegediend en daarom is het in de praktijk minder handig in bestrijdingsprogramma's. Om het nut van artemisinine-derivaten of combinatietherapieën te bewijzen is meer onderzoek nodig. Gebaseerd op onze bevindingen stellen wij voor om te overwegen metrifonate opnieuw op te nemen in de WHO-lijst van essentiële medicijnen.

In **Hoofdstuk 4** geven we een kritische analyse van de methodologische aspecten van de geneesmiddelenstudies in hoofdstuk 3. De meeste studies in het literatuuronderzoek hadden vooraf geen berekening over de studieomvang gedaan en waren daardoor onvoldoende groot. En veel patiënten haalden het eind van de studies niet, soms bijna 50%, vooral bij studies naar herhaalde behandeling met lange tussenpozen. Bij slechts vier van de 24 studies was de toekenning van patiënten aan de studiearmen blind uitgevoerd, waardoor het effect met minstens 40% werd overschat. Uiteindelijk was maar een gering aantal studies goed genoeg om deel uit te maken van onze overzichtsstudie. Die studies werden verder nog gekenmerkt door een grote variatie in gebruikte diagnostiek. De belangrijkste maten voor behandelresultaten waren (i) de fractie mensen die nog parasieten heeft en (ii) de gemiddelde eiproductie, maar deze twee maten werden onder verschillende benamingen gerapporteerd, en de eiproductie werd ook nog eens op verschillende manieren berekend. Met name het al dan niet meenemen van nulmetingen geeft heel verschillende uitkomsten bij het berekenen van het geometrisch gemiddelde, vooral als (door de behandeling) de intensiteit van infectie laag is. We concluderen dat

nieuwe schistosomiasisstudies naar het effect van medicijnen moeten voldoen aan hedendaagse standaarden voor klinisch onderzoek, waaronder kwaliteitsaspecten en het gebruik van standaard uitkomstmaten.

In **Hoofdstuk 5** onderzoeken we het hulpzoekgedrag van mensen met schistosomiasisgerelateerde symptomen binnen gezondheidszorgvoorzieningen in een Ghanees dorp waar zowel urinaire als intestinale schistosomiasis voorkomt. In totaal 317 proefpersonen zijn geïnterviewd over het hebben van klachten en symptomen die indicatief zijn voor schistosomiasis: bloed in de urine, pijn bij het plassen, bloed in de ontlasting/bloederige diarree, buikpijn, diarree, opgeblazen gevoel en vermoeidheid in de periode tot een maand voor het moment van interview. Ter vergelijking werd ook koorts (door malaria) meegenomen.

Ongeveer 70% van degenen met bloed in de urine en pijn bij het plassen bleek niet hulp te zoeken. Mensen met diarree, bloed in de ontlasting, buikpijn en koorts gingen meestal wel, voornamelijk om medicijnen te halen (waarbij reguliere geneesmiddelen vier tot vijf keer vaker werden gebruikt dan kruiden). Gemiddeld werd 20% van de schistosomiasisgerelateerde klachten gemeld bij een gezondheidspost. Sommigen die eerst een gezondheidspost of kliniek hadden bezocht gingen daarna elders medicijnen kopen. Kinderen onder de 10 jaar en volwassenen zochten vaker hulp dan tieners, en vrouwen vaker dan mannen. Sociaal-economische status en duur van de klachten bleek geen effect te hebben op het hulpzoekgedrag. “Ik heb het geld niet” (43%) en “Het is niet belangrijk genoeg” (41%) werden het vaakst gemeld als reden voor het niet bezoeken van een kliniek. We concluderen dat de reguliere gezondheidszorg nuttig kan zijn voor de bestrijding van schistosomiasis aangezien 20% tot 30% van de mensen met klachten zich meldt bij een gezondheidspost. Maar deze fractie is tamelijk laag.

Hoofdstuk 6 beschrijft net als Hoofdstuk 5 het hulpzoekgedrag, maar nu in een veel grotere groep respondenten in verschillende delen van Ghana, zodat betere statistische analyses konden worden gedaan en we konden testen of de bevindingen algemeen geldend waren. De uitkomsten van hoofdstuk 5 werden bevestigd, zoals de belangrijke rol van zelfmedicatie (meestal met reguliere geneesmiddelen) en het grote aantal mensen met schistosomiasisgerelateerde symptomen dat geen bezoek brengt aan een gezondheidspost. De mensen met chronische symptomen gaan het minst vaak op zoek naar zorg, maar verkiezen wel vaker een gezondheidspost. Bij alle onderzochte symptomen en voor verschillende Ghanese regio's was de ervaren ernst van de ziekte de belangrijkste voorspeller van het zoeken van hulp en van de keuze voor een gezondheidspost.

In **Hoofdstuk 7** berekenen we de gevolgen van integratie van de bestrijding van schistosomiasis in de gezondheidszorg van Ghana. Adequate diagnose en behandeling met praziquantel van symptomatische individuen zijn daarbij de kerndoelstellingen. Twee veldstudies in Ghana werden uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de stappen van dit proces: (1) de studie beschreven in hoofdstukken 5 en 6 naar hulpzoekgedrag door schistosomiasispatiënten, en (2) een studie naar de kwaliteit van het Ghanese gezondheidszorgsysteem bij de behandeling van zulke patiënten. Dat laatste is gedaan door gezondheidswerkers te interviewen over wat ze zouden doen bij bepaalde klinische scenario's en over de beschikbaarheid van praziquantel. Het bleek dat patiënten met bloed in urine (het meest voorkomende symptoom van urinaire schistosomiasis) en bloed in de ontlasting (idem voor intestinale schistosomiasis) maar een paar procent kans hadden om praziquantel te krijgen. Initiatieven gericht op een betere beschikbaarheid van het medicijn en het verhogen van de neiging hulp te zoeken via gezondheidseducatie zullen deze kans hooguit kunnen verhogen tot zo'n 30%. Dit komt omdat te veel mensen met bloed in urine dit symptoom niet ernstig genoeg vinden, en omdat bloed in de ontlasting te weinig specifiek is en diagnostiek en verwijzing behoeft. We concluderen daarom dat aanvullende verticaal georganiseerde bestrijdingsactiviteiten nodig blijven, vooral voor risicogroepen.

Hoofdstuk 8 geeft een overzicht van de beantwoording van de onderzoeksvragen en van de belangrijkste bevindingen, vergelijkt deze met ander onderzoek, en bespreekt de betekenis voor de schistosomiasisbestrijding. De conclusies zijn als volgt: (1) De huidige gegevens laten zien dat resistentie tegen praziquantel in Senegal niet waarschijnlijk is, maar de mogelijkheid kan niet geheel worden uitgesloten; (2) Zowel praziquantel als metrifonate zijn veilig en effectief in de behandeling van urinaire schistosomiasis; (3) De meeste studies naar de werking van schistosomiasismedicijnen zijn te beperkt van omvang, missen standaardisatie in de vaststelling en rapportage van de bevindingen, en hebben ook andere methodologische beperkingen; en (4) De gezondheidsstructuren in Ghana zijn beloftevol wat betreft de diagnose en behandeling van schistosomiasis, maar het aantal patiënten dat een gezondheidspost bezoekt is nog te laag. De aanbevelingen zijn: (1) Metrifonate zou opnieuw deel uit moeten maken van de WHO-lijst met essentiële geneesmiddelen; (2) Nieuwe studies naar het effect van schistosomiasisbehandeling moeten voldoen aan de hedendaagse standaarden van klinisch onderzoek; en (3) Het behandelen van mensen die zich melden met klachten blijft op de lange termijn de meest effectieve schistosomiasisbestrijdingstrategie in Ghana, maar aanvullende maatregelen zoals behandeling via scholen en de gemeenschap zijn voorlopig ook nog nodig.