

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
(Department) Tübingen  
Sektion Humanparasitologie  
Abteilung VII, Tropenmedizin  
Leiter: Professor Dr.P.G. Kremsner

Wirksamkeit einer oralen Artesunat-5-Tage-Therapie der  
Malaria tropica in Lambaréné, Gabun

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Handan Brinkmann, geb. Altun  
aus  
Göppingen  
2008

Dekan: Professor Dr.I.B. Autenrieth

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

2.Berichterstatter: Professor Dr.H. Oßwald

Meinem Mann Martin Brinkmann gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Zur Geschichte der Malaria . . . . .	8
1.2	Problemstellung . . . . .	10
1.3	Parasitologie . . . . .	11
1.3.1	Definition der Malaria und Klassifizierung der Erreger . . . . .	11
1.3.2	Entwicklungszyklus des Parasiten . . . . .	11
1.3.2.1	Der ungeschlechtliche Zyklus . . . . .	11
1.3.2.2	Der geschlechtliche Zyklus . . . . .	13
1.3.3	Epidemiologie . . . . .	13
1.3.4	Klinik der Malaria . . . . .	14
1.3.4.1	Pathogenese von <i>P. falciparum</i> . . . . .	15
1.3.4.2	Komplikationen der <i>P. falciparum</i> -Infektion . . . . .	16
1.3.4.2.1	Laktatazidose . . . . .	16
1.3.4.2.2	Hypoglykämie . . . . .	16
1.3.4.2.3	Anämie . . . . .	16
1.3.4.2.4	Akutes Nierenversagen . . . . .	16
1.3.4.2.5	Zerebrale Malaria . . . . .	16
1.3.4.2.6	WHO-Klassifikation des Schweregrades der Malaria . . . . .	17
1.4	Diagnostik . . . . .	17
1.5	Therapie der Malaria . . . . .	18
1.5.1	Angriffspunkte im Zyklus des Parasiten . . . . .	18
1.5.2	Standardmedikamente zur Therapie der Malaria . . . . .	19
1.5.2.1	Antibiotika bei der Therapie der Malaria . . . . .	20
1.5.3	Moderne Therapieansätze . . . . .	22
1.5.3.1	Neuer Kombinationsansatz mit Antibiotika . . . . .	22
1.5.3.2	Neue Kombinationsansätze mit Artemisininderivaten	22
1.5.3.3	Die Therapie mit Artemisininderivaten . . . . .	23

1.5.3.3.1	Eigenschaften und Wirkmechanismen der Artemisinine . . . . .	23
1.5.3.3.2	Vorteile der Therapie mit Artemisininderivaten . . . . .	24
1.5.3.3.3	Nachteile der Therapie mit Artemisininderivaten . . . . .	25
1.5.3.3.4	Beispiele zu Kombinationstherapien mit Artemisininen . . . . .	26
1.5.3.3.5	Beispiele zu Monotherapien mit Artemisininen . . . . .	27
1.6	Entscheidung für die 5-Tage-Monotherapie mit Artesunat . . . . .	28
1.7	Zielsetzung . . . . .	29
<b>2</b>	<b>Patienten, Materialien und Methoden</b>	<b>31</b>
2.1	Studienkonzept . . . . .	31
2.1.1	Die SP-Studie . . . . .	31
2.1.1.1	Hintergründe . . . . .	31
2.1.1.2	Die SP-Studie in Lambaréné, Gabun . . . . .	32
2.1.1.3	Die 5-Tage-Monotherapie-Studie mit Artesunat . . . . .	35
2.1.2	Studienort . . . . .	36
2.2	Aufnahmekriterien und Ausschlusskriterien . . . . .	39
2.3	Medikamentendosierung . . . . .	40
2.4	Ablauf der Untersuchungstage 0, 4 und 28 . . . . .	40
2.5	Diagnostik . . . . .	42
2.5.1	Diagnostik der Malaria und Bestimmung der Parasitämie . . . . .	42
2.5.2	Biochemische Untersuchung . . . . .	42
2.5.3	Differentialblutbild . . . . .	43
2.5.4	PCR-Genotypisierung . . . . .	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1	Patientendaten . . . . .	45
3.1.1	Von der Auswertung ausgeschlossene Fälle . . . . .	46
3.2	Parasitämie am Tag 4 und Tag 28, Heilungsrate . . . . .	46
3.3	Demographie . . . . .	48
3.3.1	Population . . . . .	48
3.3.2	Alter der Kinder mit Parasitämie . . . . .	48
3.3.3	Verlauf der Parasitämie . . . . .	48
3.3.4	Verlauf der Temperatur . . . . .	49

3.4	Hämatologische Werte im Verlauf der Studie . . . . .	50
3.4.1	Hämoglobinkonzentration im Verlauf . . . . .	51
3.4.2	Hämatokrit-Werte im Verlauf . . . . .	52
3.4.3	MCV im Verlauf . . . . .	53
3.4.4	Leukozyten im Verlauf . . . . .	54
3.4.5	Thrombozyten im Verlauf . . . . .	55
3.5	Biochemische Parameter im Verlauf der Studie . . . . .	56
3.5.1	Alanin-Amino-Transferase (ALAT) im Verlauf . . . . .	56
3.5.2	Kreatinin im Verlauf . . . . .	57
3.6	Symptome bei Vorstellung und am Kontrolltag, Verträglichkeit der Studienmedikation . . . . .	58
3.6.1	Symptome am Diagnosetag . . . . .	58
3.6.2	Symptome an folgenden Kontrollterminen . . . . .	59
3.6.3	Verträglichkeit der Studienmedikation . . . . .	59
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
4.1	Diskussion der Fragestellung/Effektivität einer 5-Tage-Monotherapie unter Alltagsbedingungen . . . . .	60
4.1.1	Allgemeines zur Malariatherapie . . . . .	60
4.1.2	Vor- und Nachteile verschiedener Behandlungsstrategien mit Artesunat . . . . .	60
4.2	Diskussion der Methodik . . . . .	61
4.3	Diskussion der Ergebnisse . . . . .	62
4.3.1	Diskussion der Parasitämie . . . . .	63
4.3.2	Diskussion des Temperaturverlaufs . . . . .	64
4.3.3	Diskussion der Anämie bei Malaria . . . . .	64
4.3.4	Diskussion der Leukozytopenie bei Malaria . . . . .	66
4.3.5	Diskussion der Thrombozytopenie bei Malaria . . . . .	66
4.3.6	Diskussion der Biochemischen Parameter bei Malaria . . . . .	67
4.3.6.1	Diskussion der ALAT-Werte . . . . .	67
4.3.6.2	Diskussion der Kreatininwerte . . . . .	68
4.3.7	Diskussion der Therapieverträglichkeit . . . . .	69
4.3.8	Diskussion der Effektivität und Schlussfolgerung . . . . .	70
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>74</b>
6.1	Laborparameter . . . . .	74

## *Inhaltsverzeichnis*

---

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>Publikation</b>	<b>100</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>102</b>

# 1 Einleitung

Malaria ist einer der häufigsten Erkrankungen in den Tropen. Nicht selten verläuft die Malaria tropica tödlich. Das größte Problem bei der Behandlung der Malaria ist die schnelle Resistenzbildung der Parasiten gegenüber Medikamenten, darum sind Optimierung der Therapieschemata sowie die Entwicklung neuer Therapieansätze notwendig. Ziel dieser Studie ist die Beurteilung der Effektivität einer oralen Artesunat-5-Tage-Therapie der Malaria tropica in Lambaréné, Gabun.

## 1.1 Zur Geschichte der Malaria

Das Wort Malaria (*mala aria*) stammt aus dem Italienischen und bedeutet „schlechte Luft“. Die französische Bezeichnung lautet *paludisme*, abgeleitet von lat. *palus*, Sumpf [61].

Schon der griechische Arzt Hippocrates beschrieb um 400 v. Chr. ein intermittierendes Fieber und dessen Ansteckbarkeit, das dem Krankheitsbild der Malaria entspricht [38]. Er vermutete die Übertragung durch Luft, Wasser und Umgebung [61].

1879 berichteten Edwin Klebs und Corado Tomassi-Crudelli von der Identifikation des „Bacillus malariae“, danach löste die Aussage des französischen Militärchirurgen Laveran, Malaria sei von einem Parasiten verursacht, zunächst Skepsis aus [13].

Charles Louis Alphonse Laveran beobachtete 1880 während des Algerienkrieges Gametozyten unter dem Mikroskop. Diese beschrieb er als sich bewegende Körper im Blut an Malaria erkrankter Soldaten [62]. Zu diesem Zeitpunkt war der Übertragungsweg von Plasmodien noch unklar. Im Jahre 1907 erhielt er für diese Beschreibung den Nobelpreis für Medizin.



1897 betrachtete Ronald Ross, ein schottischer Mediziner, die Möglichkeit der Malariaübertragung durch Moskitos nach der Idee seines Vorläufers Manson [62]. Manson forschte in China an der Übertragung von Filiarieen durch Moskitos und vermutete einen ähnlichen Übertragungsweg für Plasmodien [35]. Es gelang Ross während eines Forschungsaufenthaltes in Kalkutta, den vollständigen Lebenszyklus des Parasiten zu beschreiben. Ross demonstrierte die Übertragung von Malaria auf gesunde Vögel durch den Stich infizierter Moskitos [73]. Ronald Ross erhielt im Jahre 1902 den Nobelpreis für seine Entdeckung.

Zwischen 1888 und 1917 beobachtete der Wiener Psychiater Julius Wagner-Jauregg eine vorübergehende Besserung von Neurosyphilis-Patienten nach fieberhaften Erkrankungen [157]. 1917 begann er mit der Therapie der Neurosyphilis durch die Inokulation mit Plasmodien-infiziertem Blut [63]. Zwischen 1928 und 1950 wurde diese Entdeckung zur gängigen Therapiemethode der „progressiven Paralyse“ [27] und 1927 erhielt Wagner-Jauregg dafür den Nobelpreis für Medizin.

Bis in das späte 19. Jahrhundert kam Malaria auch in Europa vor [69]. Heute verbleibt sie (siehe hierzu Abbildung 1.1) in den meisten tropischen und subtropischen Ländern endemisch [132].

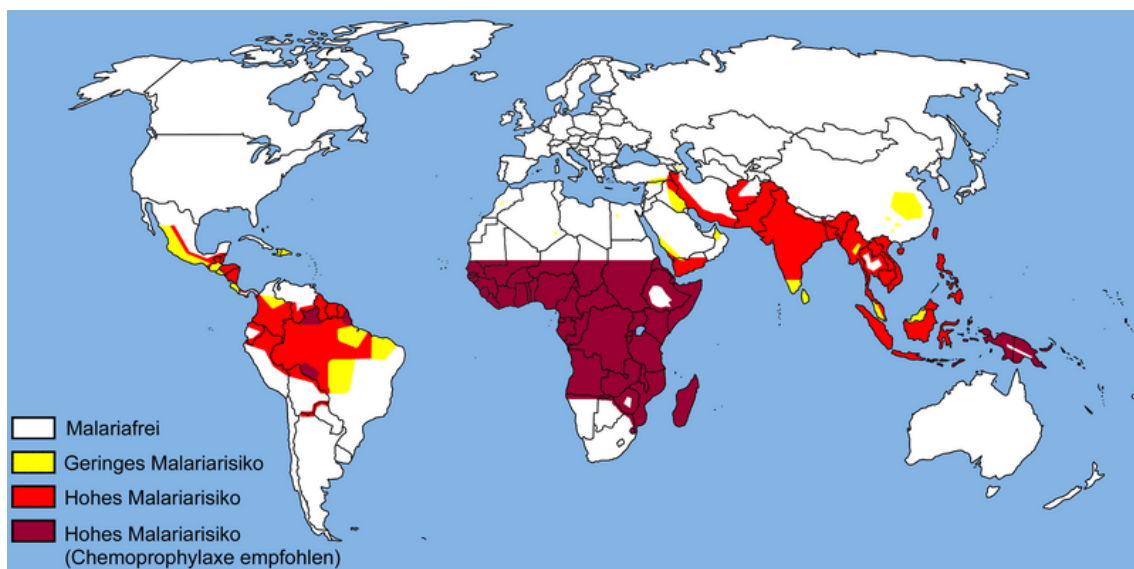


Abbildung 1.1: Malariaendemiegebiete [166]

## 1.2 Problemstellung

Die Malariatherapie in Afrika basierte lange auf der Anwendung von Chloroquin als preisgünstigem Standardmedikament. Nachdem in Brasilien und Süd-Ost-Asien resistente Stämme identifiziert wurden, erschienen sie erstmals 1978 auch in Ostafrika und erreichten 1988 die Westküste. Heute sind alle Länder des tropischen Afrikas vom Problem der Chloroquinresistenz betroffen. Dies wird unter anderem als Ursache des Versagens der gegenwärtigen Malariakontrollstrategie gesehen [39]. Vor allem, die Mortalität und Morbidität stieg bei afrikanischen Kindern stark an [147]. Als günstige und weit verbreitete Alternative begann vor 5-10 Jahren in Afrika zunehmend die Nutzung von Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) als Mittel erster Wahl, wobei die Resistenzentwicklung gegen SP weltweit ebenfalls zunimmt [22]. Der Bedarf an neuen, wirksamen und kostengünstigen Medikamenten ist somit hoch.

Unter Anwendung von Kombinationstherapien sollte die Entstehung und Ausbreitung von resistenten Stämmen verzögert oder verhindert werden, vergleichbar den Therapiekonzepten gegen HIV und Tuberkulose [74].

Für die Therapie der Malaria empfiehlt die WHO Artemisinine in Kombination mit anderen Malariamedikamenten einzusetzen (ACT, Artemisinine Combination Treatment) [162], wobei es bisher an einem idealen Kombinationspartner mangelte. Eine ideale Kombination sollte effektiv gegen alle Entwicklungsstadien des Parasiten wirken, möglichst nebenwirkungsfrei bleiben, in einer Rezeptur oral, rektal und parenteral applizierbar sein, zusätzlich sich nicht anfällig für parasitäre Resistenzentwicklung zeigen und niedrige Herstellungskosten haben [82]. Weiterhin besteht die Schwierigkeit, Medikamente zu kombinieren, deren Halbwertszeiten inkompatibel sind. Außerdem sollte man besondere Vorsicht walten lassen in Bezug auf pharmakokinetische Interaktionen der Kombinationspartner, da es zu Erzeugung unvorhersehbarer Risiken und Potenzierung eventueller Nebenwirkungen kommen kann [54]. Deshalb ist es ratsam, die Vor- und Nachteile einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie abzuwägen.

Als Monotherapie werden Artemisininderivate in Afrika bereits häufig eingesetzt. Asiatischen Studien zufolge ist eine Monotherapie von 5-7 Tagen mit Artesunat für die Ausheilung der Malaria ausreichend. Für Afrika jedoch ist die kurative Behandlungsdauer noch nicht evaluiert worden. Zudem gibt es kaum Studien über die Effektivität (Wirkung unter Alltagsbedingungen) einer Monotherapie.

## 1.3 Parasitologie

### 1.3.1 Definition der Malaria und Klassifizierung der Erreger

Malaria ist eine parasitäre Infektionskrankheit, ausgelöst durch einzellige, obligat intrazelluläre Protozoen, die der Gattung *Plasmodium* angehören. Innerhalb des Stammes *Apikomplexa*, der Klasse der *Sporozoa*, Unterklasse *Coccidia*, gehört die Gattung *Plasmodium* zur Unterordnung der *Haemosporina* [144].

Im Wesentlichen sind vier Spezies humanpathogen: *P. falciparum*, Erreger der Malaria tropica, *P. vivax* und *P. ovale*, Erreger der Malaria tertiana, und *P. malariae*, Erreger der Malaria quartana. Bei den humanpathogenen Plasmodien werden im englischen Sprachraum drei „benigne“ Formen (*P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*) und eine „maligne“ Form (*P. falciparum*) unterschieden. Die meisten Infektionen und nahezu alle Todesfälle werden durch *P. falciparum* verursacht.

### 1.3.2 Entwicklungszyklus des Parasiten

Die Entwicklung aller Malariaparasiten unterteilt sich in zwei Zyklen. Der geschlechtliche Zyklus findet in der Anophelesmücke statt, der ungeschlechtliche im Menschen (siehe hierzu auch Abbildung 1.2). Den Wechsel zwischen geschlechtlichem und ungeschlechtlichem Zyklus nennt man Generationswechsel.

#### 1.3.2.1 Der ungeschlechtliche Zyklus

Über den Speichel einer infizierten Anophelesmücke gelangen während der Blutmahlzeit Sporozoit in den Blutstrom des Menschen. Binnen Minuten werden Leberparenchymzellen penetriert. Dort beginnt die asexuelle Teilung (Gewebschizogonie) in präerythrozytäre Schizonten unter Zerstörung der Leberzellen. Bei *P. vivax* und *P. ovale* können die Parasiten als Hypnozoiten ungeteilt im Lebergewebe verbleiben. In diesem Ruhezustand überdauern sie Monate bis Jahre. Durch einen unbekanntem Stimulus reifen sie erneut zu Schizonten heran, was zu charakteristischen Rückfällen der Malaria tertiana führt.

Beim Zerfall der Schizonten werden Merozoiten in die Blutbahn freigesetzt, welche Erythrozyten befallen. Die Inkubationszeit beträgt circa 10 Tage bis mehrere Monate. Aus Endemiegebieten zurückkehrende Reisende erkranken in überwiegender Zahl binnen eines Monats [137].

Die Merozoiten beginnen innerhalb der Erythrozyten in Vakuolen zu wachsen. Beim

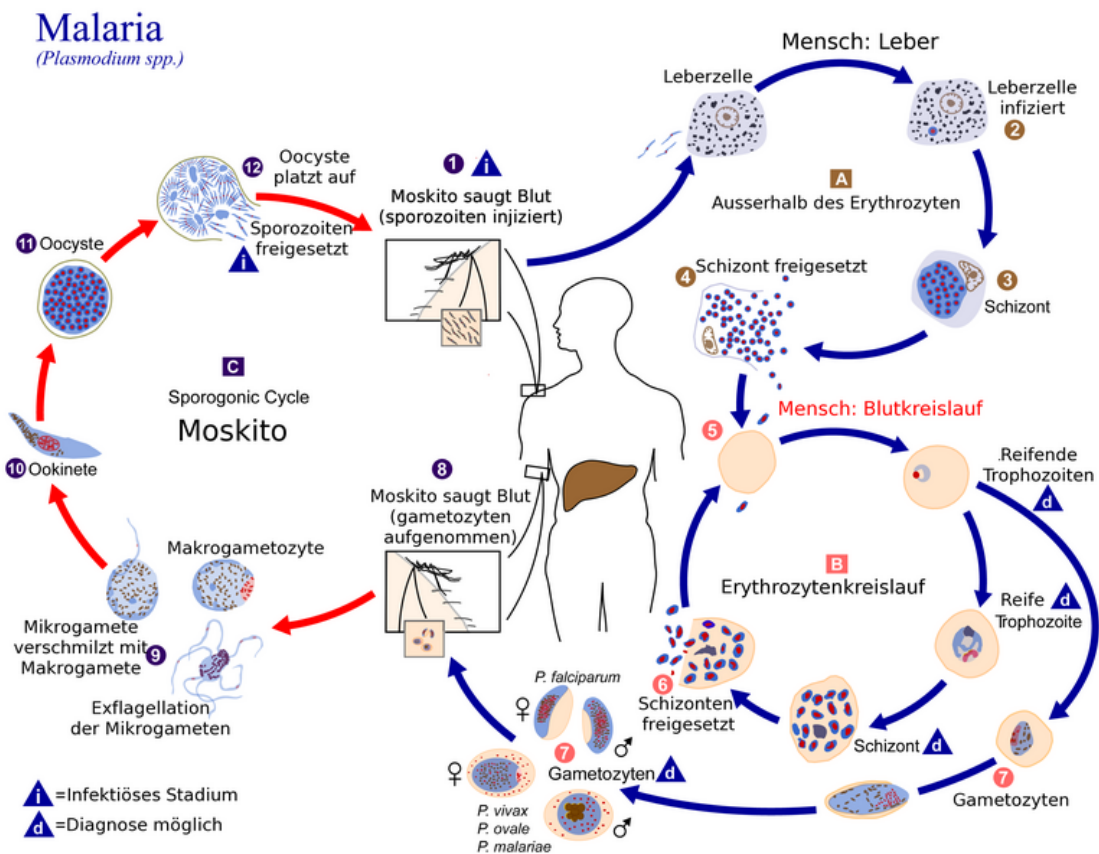


Abbildung 1.2: Entwicklungszyklus des Parasiten [166]

Zerfall der Erythrozyten werden Merozoiten in die Blutbahn freigesetzt, die wieder in Erythrozyten eindringen und so den Reproduktionsprozess fortsetzen. Der erythrozytäre Zyklus wird mehrmals durchlaufen und dauert bei *P. falciparum* etwa 48 Stunden. Die Anzahl der Merozoiten in einem Schizonten ist abhängig von der Plasmodienart und ist bei *P. falciparum* mit 8-32 Merozoiten pro Schizont am höchsten. Manche Merozoiten bilden frühe, sichelförmige Trophozoiten mit einem Zellkern. Ausgereifte Trophozoiten sind von einem Zytoplasmasaum umgeben. Darin enthalten ist eine Verdauungsvakuole. Die Trophozoiten entwickeln sich weiter zu Gametozyten. Weibliche Gametozyten werden als Makrogametozyten bezeichnet, männliche als Mikrogametozyten. Die Gametozyten sind Ausgangspunkt des geschlechtlichen Zyklus in der Mücke. Die Geschlechtsformen (Gametozyten) können sich im Menschen nicht weiterentwickeln und gelangen bei erneutem Stich wieder in die Mücke (Transmission), in ihr folgt die geschlechtliche Vermehrung.

### 1.3.2.2 Der geschlechtliche Zyklus

Gelangen die Gametozyten durch Stich und Blutsaugen in den Mitteldarm der Anophelesmücke, beginnt die geschlechtliche Vermehrung (Sporogonie). Hier reifen die weiblichen und männlichen Gametozyten zu Gameten heran und vereinigen sich zur Zygote. Daraus entwickelt sich ein Ookinet, der die Mitteldarmwand durchdringt. Auf der dem Lumen abgewandten Seite beginnt die Einkapselung und Entwicklung zur Oozyste. In ihr entstehen bis zu 1000 neue Sporozoiten. Nach Ihrer Freisetzung wandern sie in die Speicheldrüse der Mücke und gelangen bei erneutem Stich mit dem Speichel in die Blutbahn des menschlichen Wirtsorganismus. Die geschlechtliche Fortpflanzung in der Mücke benötigt, abhängig von der Umgebungstemperatur, 8-16 Tage. Unter 15 Grad kommt die Komplettierung des Zyklus nicht mehr zustande.

### 1.3.3 Epidemiologie

Malaria ist die häufigste parasitäre Erkrankung des Menschen, weltweit erkranken jährlich schätzungsweise 300 bis 500 Millionen Menschen [158]. Bei 1-2 Millionen Menschen pro Jahr verläuft die Malariainfektion tödlich. Insgesamt leben etwa 40% der Weltbevölkerung in Malariaendemiegebieten [12] [158], 3,2 Milliarden Menschen, die sich in 107 Ländern oder Territorien aufhalten, vor allem in Afrika südlich der Sahara [118], ferner in Asien, Ozeanien, Zentral- und Südamerika und in der Karibik [161].

Neben dem Hauptübertragungsweg durch die *Anopheles*-Mücke [12], welche vor allem in der Dämmerung und nachts aktiv ist, sind Infektionen durch Blutkonserven (Transfusionsmalaria) [108], Organtransplantation [52], über infizierte Kanülen [67] und kongenital [168] möglich.

Voraussetzungen für die Komplettierung des Zyklus sind ein hohes epidemiologisch relevantes Erregerreservoir in der Bevölkerung und das Vorhandensein geeigneter Vektoren (*Anopheles*-Mücke und Mensch) [80]. Für die vektorielle Übertragung der Malaria sind hohe Luftfeuchtigkeit (z.B. in der Regenzeit) und Temperaturen von 20-30°C (anhaltende Mindesttemperaturen von 16-18°C) erforderlich [69].

Bei Höhen über 1500 m besteht in der Regel kein Malaria-Risiko, dennoch wurden immer wieder vereinzelte Epidemien auch in über 2000 m Höhe beschrieben [84].

In einigen Ländern wurde Malaria durch Roden der Wälder und Veränderungen der Agrikultur importiert (z.B. durch Fischzucht und Reisanbau).

In industrialisierten Ländern kommen die meisten Malariafälle unter Reisenden vor, dabei werden die meisten Infektionen aus West-Afrika importiert. Allein im Jahre 2001 gab es 1040 Malaria-Fälle in Deutschland, 70% verursacht durch *P. falciparum*, gefolgt von *P. vivax* mit 16% [125]. Auch unter Immigranten und Militärpersonal ist sie anzutreffen [79].

Als sogenannte „Flughafen-Malaria“ wurden zwischen 1977 und 2000 ca. 75 Fälle in West Europa gemeldet [101]. Die Hauptursache war auch hier *P. falciparum*, ohne daß die Infizierten sich in Endemiegebieten aufgehalten hatten. Betroffen sind meist Gebiete um Großflughäfen in Mitteleuropa, Nordamerika und Australien.

### 1.3.4 Klinik der Malaria

Klinische Symptome der Malaria treten vor allem durch das Freiwerden von Zytokinen bei der Freisetzung von Schizonten und Ruptur der Erythrozyten auf [104]. Sie können schleichend oder fulminant verlaufen. Die Erscheinung ist häufig unspezifisch und ähnelt einer viralen Infektion, was zu verspäteter Diagnosestellung führen kann.

Am häufigsten treten Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost und Schweißneigung in Erscheinung. Limitierte Leberschäden sind nach Ausheilung der Erkrankung voll reversibel. Auch die Funktion der Nieren ist häufiger beeinträchtigt als vermutet [58]. Das Fieber, welches bei über 90% der Infizierten auftritt, kommt durch Ruptur roter Blutkörperchen zustande [71]. Durch die dabei freiwerdenden Phospholipide (Toxine) werden Zytokine aktiviert, insbesondere  $\text{TNF}\alpha$  und  $\text{IFN}\gamma$  [66]. Charakteristisch für die Malaria tropica ist das Fehlen einer Fieberperiodizität. Bei der semi-immunen, erwachsenen Bevölkerung sind sub- oder afebrile Verläufe in den ersten Krankheitstagen möglich. Eine Periodizität ist hingegen bei der Malaria tertiana mit dem Erscheinen von Fieber am ersten und dritten Krankheitstag im Abstand von 48 Stunden zu beobachten. Im Abstand von 72 Stunden (erster und vierter Tag) kann eine Periodizität auch bei der Malaria quartana beobachtet werden.

Andere Allgemeinsymptome sind Schwindel, Unwohlsein, Myalgie, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und trockener Husten. Als klinische Befunde außer Fieber sind Tachykardie, Ikterus, Blässe, orthostatische Hypotension, Hepatomegalie und Splenomegalie feststellbar.

Im Differentialblutbild zeigt sich häufig eine Panzytopenie. Auch Leukozytosen [129]

sind insbesondere bei hoher Parasitämie im Verlauf der Erkrankung anzutreffen. Letztere sind vermutlich durch bakterielle Superinfektionen bedingt [68]. Vorerst erscheinende Lymphozytopenien basieren vermutlich auf apoptotischen Vorgängen, die sich schnell regenerieren [70]. Weiterhin kommt es häufig zur Monozytose und milder Neutrophilie [3]. Auf die anfängliche Eosinopenie folgt Wochen nach der Infektion eine Eosinophilie [2].

Der Schweregrad der klinischen Verläufe ist zum einen von der *Plasmodien*-Art und zum anderen von der Immunität eines Menschen abhängig. Klinisch schwere Verläufe der Malaria werden meistens durch *P. falciparum* verursacht. Die Mehrzahl der Todesfälle ist auf die Malaria tropica zurückzuführen [109]. Den höchsten Immunitätsgrad besitzen Erwachsene, die in einem holo- bis hyperendemischen Malariagebiet aufgewachsen sind, es besteht jedoch nur eine Teilimmunität [114]. Nicht-immune Menschen erkranken ohne rechtzeitige Malariamedikation schwer.

### 1.3.4.1 Pathogenese von *P. falciparum*

Das Grundprinzip der Pathogenese von *P. falciparum* lässt sich durch Zytoadhärenz, Rosettenbildung und Sequestrierung erklären. Im Gegensatz zu anderen Plasmodienarten findet die Schizontogenese des *P. falciparum* in der kapillären Endstrombahn statt. Die durch Trophozoiten infizierten Erythrozyten produzieren Oberflächenproteine wie das PfEMP1 (*Plasmodium-falciparum* -erythrocyte-membrane-protein-1), die sogenannten „knobs“ [152], wodurch sie an Oberflächen anhaften können (Zytoadhärenz). Die infizierten Erythrozyten können einerseits an nichtinfizierte Erythrozyten binden und sich dadurch rosettenförmig anordnen (Rosettenbildung) [37], andererseits können sie über die „knobs“ an die Endothelmembran der Gefäße anhaften (Sequestrierung) [163]; dadurch wird die Passage und der Abbau infizierter Erythrozyten durch die Milz verhindert. Zusätzlich zur Rosettenbildung und Sequestrierung führt die verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten zur Verlegung der kapillären Endstrombahn und somit zur Störung der Mikrozirkulation. Dieser Vorgang behindert die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung verschiedener Organe und kann zu Komplikationen wie dem Multiorganversagen führen. Ferner können partiell verstopfte Kapillaren und Hämorrhagien als Folge von Gefäßwandschädigungen nachgewiesen werden und auch Nekroseherde sind durch entzündliche Prozesse an obturierten Gefäßen vorzufinden [45].

Weiterhin spielen die Parasitendichte und die Virulenz eine bedeutende Rolle. Bei Malariainfektionen durch andere Plasmodienarten findet man aufgrund der fehlen-

den Sequestrierung nur selten eine Störung der Mikrozirkulation. Diese weisen daher eine geringere Pathogenität auf.

### 1.3.4.2 Komplikationen der *P. falciparum*-Infektion

**1.3.4.2.1 Laktatazidose** Komplikationen bei schwer verlaufender Malaria können in unterschiedlichen Formen auftreten und den gesamten Organismus betreffen. Die prognoserelevante Laktatazidose ist nicht nur eine Folge von Sauerstoffmangel aufgrund der Mikrozirkulationsstörung, sondern auch eine Folge des parasitären Stoffwechsels [6]. Sie kann bei Kindern und Erwachsenen zum Tode führen.

**1.3.4.2.2 Hypoglykämie** Eine weitere metabolische Komplikation der Malaria tropica ist die Hypoglykämieeigung. Dieser liegt ein Hyperinsulinismus zugrunde, deren Produktion durch parasitäre Produkte stimuliert wird [48]. Der plasmagluco-senkende Einfluss von  $\text{TNF}\alpha$ , das bei schwerer Malaria in erhöhter Konzentration vorliegt, ist umstritten [91]. Zusätzlich kann sie durch Chinin induziert werden.

**1.3.4.2.3 Anämie** Die schwere Anämie bei der Malaria tropica ist multifaktoriell bedingt. Einerseits werden viele befallene Erythrozyten lysiert, andererseits wird das Knochenmark durch das Zytokin  $\text{TNF}\alpha$  supprimiert [109]. Weiterhin werden befallene Erythrozyten aufgrund verminderter Verformbarkeit vermehrt in der Milz abgebaut. Eine hohe Parasitenlast ist daher mit einer schweren Anämie verbunden. Die Malaria-Anämie ist die häufigste Erscheinungsform einer schweren Malaria bei Kindern unter 18 Monaten [46] und führt unbehandelt zu einer hohen Sterblichkeit.

**1.3.4.2.4 Akutes Nierenversagen** Eine weitere lebensbedrohliche Komplikation, die durch die Mikrozirkulationsstörung ausgelöst wird, ist das akute Nierenversagen (AN) [78]. AN kommt als Symptom bei älteren Kindern und nichtimmunen Erwachsenen häufiger vor als bei jüngeren Kindern ( $\leq 5$  Jahre).

**1.3.4.2.5 Zerebrale Malaria** Die schwerste Verlaufsform der Malaria tropica stellt die zerebrale Malaria dar, welche fast ausschließlich durch *P. falciparum* verursacht wird. Sie ist die häufigste tödlich verlaufende Form [65], bei jüngeren Kindern sind Konvulsionen charakteristisch [122]. Darüber hinaus können neurologische Funktionsstörungen bei Kindern und nichtimmunen Erwachsenen verbleiben [150].



**1.3.4.2.6 WHO-Klassifikation des Schweregrades der Malaria** Um die schwer verlaufende Malaria von einer milden Form zu unterscheiden sowie standardisierte Kriterien für Studien- und Therapieansätze zu gewährleisten, hat die WHO eine Klassifikation definiert.

Von der WHO werden Laborbefunde wie schwere normozytäre Anämie (Hämoglobin  $\leq 5 \text{ g/dl}$ ; Hämatokrit  $\leq 15\%$ ), akutes Nierenversagen (Kreatinin  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  bzw.  $\geq 3 \text{ mg/dl}$ ), schwere metabolische Azidose (pH arteriell  $\leq 7,25$  oder Plasmabikarbonat  $\leq 15 \text{ mmol/l}$ ) oder Hyperlaktazidämie (Laktat  $\geq 5 \text{ mmol/l}$ ), Hyperparasitämie ( $\geq 5\%$  infizierte Erythrozyten oder  $\geq 100000$  Parasiten/ $\mu\text{mol/l}$ ), Serum-Bilirubin  $\geq 50 \mu\text{mol/l}$ , Transaminasen im Serum mehr als 3fach erhöht und Hypoglykämie (BZ  $\leq 40 \text{ mg/dl}$ ) als Kriterien für das Vorliegen einer schweren Malaria genannt. Alle diese Kriterien erfüllen bei Vorhandensein von asexuellen Plasmodienformen im Blut für sich allein bereits die Definition einer schweren Malaria [158].

Zusätzlich werden klinische Befunde wie Bewußtseinstörung, Ikterus, wiederholte zerebrale Krampfanfälle ( $\geq 3/24\text{h}$ ), respiratorische Insuffizienz, DIC (disseminierte intravasale Gerinnung), Kreislaufchock (systolischer Blutdruck  $\leq 70 \text{ mmHg}$ ), Hyperpyrexie von  $\geq 40^\circ\text{C}$ , Niereninsuffizienz ( $\leq 400 \text{ ml/24h}$ ) und Makrohämaturie klassifiziert [158].

Als Indikatoren für eine schlechte Prognose werden gesehen: Koma, Hyperparasitämien von  $\geq 500000$  Parasiten/l, hohe Herz- ( $\geq 150/\text{min}$ ) und Atemfrequenz ( $\geq 50/\text{min}$ ) [151], Hypoglykämie ( $\leq 2,2 \text{ mmol/l}$ ), Ikterus [92], Hyperlaktazidämie ( $\geq 5 \text{ mmol/l}$ ) [6] und malariapigmenthaltige Leukozyten ( $\geq 5\%$ ) [87] [81].

## 1.4 Diagnostik

Als Dicken Tropfen bezeichnet man ein von Ronald Ross 1903 eingeführtes mikroskopisches Verfahren zum Nachweis von Krankheitserregern im Blut. Es findet vor allem Anwendung bei der Diagnose von parasitären Infektionskrankheiten.

Beim Dicken Tropfen werden etwa 5-10  $\mu\text{l}$  Nativblut aus Vene oder Kapillare als etwa 1  $\text{cm}$  im Durchmesser großer Fleck auf einem Objektträger eingetrocknet, wodurch die Erreger 10-20fach angereichert werden können. Nach Lyse der Erythrozyten wird der Tropfen mit der Giemsa-Färbung zur mikroskopischen Betrachtung aufbereitet. Während der Nachweis von Plasmodien im Blutausschlag das Vorliegen einer Malaria sichert, schließt ein negatives Untersuchungsergebnis diese Erkrankung nicht unbedingt aus. Zu Beginn einer Malaria kann die Anzahl der Parasiten noch zu

gering sein, so dass sie im Blutaussstrich nicht nachgewiesen werden können. Das diagnostische Minimum liegt bei 10-50 Trophozoiten/ $\mu$ l Blut [146]. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Malaria sollten deshalb alle 6-12 Stunden erneut Kontrollen durchgeführt werden.

## 1.5 Therapie der Malaria

### 1.5.1 Angriffspunkte im Zyklus des Parasiten

Durch den vielschichtigen Zyklus des Parasiten sind sowohl Therapie als auch Prophylaxe erschwert. Bisher gibt es kein Medikament, das auf alle Entwicklungsstufen gleichzeitig einwirken kann. In Tabelle 1.1 werden Angriffspunkte im Zyklus des Parasiten dargestellt.

Angriffspunkte im Parasitenzyklus	Medikamente
Gewebsschizonten	Primaquin, Proguanil
Hypnozoiten	Primaquin
Blutschizonten	Chinin, Artemisinin, Chloroquin
Gametozyten	Primaquin, Chloroquin, Artemisinin
Sporozoiten	Pyrimethamin, Primaquin, Chinin

Tabelle 1.1: Angriffspunkte im Parasitenzyklus

Bei der Malariaprophylaxe handelt es sich um eine suppressive Therapie. Dabei wird eine kausale Prophylaxe mit gewebsschizontozider von einer suppressiven Prophylaxe mit blutschizontozider Wirkung unterschieden. Die gewebsschizontoziden Stoffe hemmen die präerythrozytären Entwicklungsstadien [139]. Bevor der Parasit den Erythrozyten befällt, kann er bereits beeinflusst werden. So können z.B. Primaquin und Proguanil den Befall von Erythrozyten verhindern [94]. Für die für Rückfälle verantwortlichen Ruheformen in der Leber sind hypnozoitotoxide Wirkstoffe von Bedeutung. Dazu zählt in erster Linie Primaquin [4]. Um einen Rückfall bei *P. vivax* und *P. ovale* zu verhindern, sollte daher nach blutschizontozider Therapie eine Rezidivprophylaxe gegen Hypnozoiten in der Leber erfolgen [153]. Blutschizontozide wie z.B. Chinin und Artemisinin wirken auf erythrozytäre Entwicklungsstadien [89]. Die Präsenz von Gametozyten verbleibt zwar klinisch stumm, ist jedoch für die Transmission des Parasiten auf die *Anopheles*-Mücke von Bedeutung. Dieser Übertragungsweg kann durch Primaquin, Chloroquin und am potentesten durch Artemisinininderivate unterbrochen werden [138].

Die sporoziden Medikamente Pyrimethamin und Primaquin sind bereits in niedriger

Dosierung wirksam gegen Sporozoiten. Dagegen ist Chinin nur in hoher Dosis sporozid. Tafenoquin, ein Primaquin-Analogon, ist einer der neueren effektiven Wirkstoffe gegen Sporozoiten [111].

### 1.5.2 Standardmedikamente zur Therapie der Malaria

Die Therapie der Malaria richtet sich einerseits nach der Form (Malaria tropica, Malaria tertiana oder Malaria quartana) und dem Infektionsgebiet (Resistenzen), andererseits nach einer eventuellen medikamentösen Prophylaxe und dem Schweregrad der Erkrankung (unkompliziert oder kompliziert).

Chloroquin, Mefloquin und Primaquin sind kationisch-amphiphile Verbindungen, die sich vom Chinin ableiten lassen und gegen Blutschizonten wirken. Chinolin stammt ursprünglich aus der Rinde des Chinchoca-Baumes (peruanisch: kina kina=Rinde der Rinden), das den Europäern erstmalig durch die Eroberung Südamerikas im 17. Jh. bekannt wurde [1]. Schon damals wurde Chinin als Antipyretikum und Analgetikum eingesetzt. Diese Antimalariamittel reichern sich aufgrund des hohen pH-Gradienten über der Membran in der sauren Verdauungsvakuole der Schizonten an und hemmen die Häm-Polymerase. In den Vakuolen werden die Eiweiße der Wirtszelle verdaut. Im Falle des Erythrozyten wird Hämoglobin zum Malaria-pigment Hämozin polymerisiert [105]. Durch die medikamentöse Hemmung bleibt Häm als unverdauliches Spaltprodukt übrig, dies führt zum Tod des Parasiten.

Primaquin kommt als einziges Therapeutikum gegen Hypnozoiten auch zur Prophylaxe bei *P. vivax* und *P. ovale* zum Einsatz. Durch die gametozide Wirkung wird die Transmission von *P. falciparum* verringert. Ausser der gewebsschizontoziden Wirkung hat es auch eine geringfügige Wirkung gegen Blutschizonten. Kontraindiziert ist es bei Glucose-6-P-Dehydrogenasemangel und während der Schwangerschaft [33].

Proguanil und Pyrimethamin sind Dihydrofolsäurereduktase-Hemmer und beeinflussen gemeinsam mit Sulfonamiden (Folsäureantagonisten) den Folsäurestoffwechsel. Diese Medikamente wirken blutschizontozid. Sie werden sehr gut vertragen. Pyrimethamin wird in Kombination mit Sulfonamiden wie dem Sulfadoxin (SP) eingesetzt, weil es aufgrund Resistenzentwicklungen zur Monotherapie ungeeignet ist. Dabei steigt zunehmend auch die Resistenz gegenüber SP. Sulfonamide sind Dihydropteroatsynthase-Hemmer (DHPS) und können schwere allergische Hautreak-

tionen verursachen, z.B. das Stevens-Johnson-Syndrom [135]. Während der Schwangerschaft kann SP verabreicht werden und weist einen prophylaktischen Effekt gegen Malaria-Anämie auf [115].

Proguanil (Paludrine<sup>TM</sup>) ist lediglich eine Wirkstoffvorstufe, das in der Leber zum aktiveren Metaboliten Cycloguanil metabolisiert wird. Als Kombinationspräparat mit Chloroquin kam es bisher als Prophylaxe zum Einsatz. In Kombination mit Atovaquon (Malarone<sup>TM</sup>) ist es eines der sichersten und effektivsten aber auch teuersten Antimalariamittel, das gleichzeitig sehr gut toleriert wird [85]. Atovaquon ist ein Naphtochinonderivat und wirkt als Inhibitor des mitochondrialen Elektronentransportsystems blutschizontozid [18]. Es ist für Kinder genauso gut geeignet wie für Erwachsene. Bei schwangeren Frauen sind die Auswirkungen der Anwendung auf das ungeborene Kind noch nicht ausreichend evaluiert worden, weshalb sie hier nicht zum Einsatz kommen sollte [86]. Atovaquon in Kombination mit Proguanil kann sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie eingesetzt werden.

Mefloquin (Lariam<sup>TM</sup>) bewirkt häufig Dysphorie. Es kann zu neuropsychiatrischen Reaktionen wie depressive Psychosen, Koordinationsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Tremor, Verwirrtheit und Krämpfen führen [117] [119].

### 1.5.2.1 Antibiotika bei der Therapie der Malaria

Als weitere Standardmedikamente zur Therapie der Malaria werden prokaryontisch wirksame Antibiotika wie Doxycyclin und Clindamycin eingesetzt. Die blutschizontozide Wirkung dieser Antibiotika wird durch die Hemmung des endosymbiotischen Apikoplasten im Parasiten erzielt [34]. Diese kombiniert man bevorzugt mit gängigen Standardmedikamenten. Dabei kann Clindamycin im Gegensatz zu Doxycyclin auch bei Kindern und Schwangeren eingesetzt werden.

## 1 Einleitung

Die folgende Tabelle 1.2 stellt eine Übersicht der Standardmedikamente zur Therapie der Malaria dar.

Medikament	Wirkungsmechanismus	Indikation	Nebenwirkung	Kontraindikation
Chinin	Hemmung der Häm-Polymerase	komplizierte Malaria tropica	Herzrhythmusstörungen, neurotoxische Störungen (Erblindung und Taubheit, selten in therapeutischer Dosis) häufig $\beta$ -Zellstimulation (hyperinsulinämische Hypoglykämie), Blutbildveränderungen und Schwarzwasserfieber	Glucose-6-P-Dehydrogenasemangel und Sichelzellanämie
Chloroquin	Hemmung der Häm-Polymerase	alle Malariaformen	meist gering, eventuell Übelkeit und Erbrechen, sehr selten neuropsychiatrische Symptome oder zerebelläre Dysfunktion	Psoriasis, Porphyrie
Primaquin	Hemmung der Häm-Polymerase	Malaria tertiana (Hypnozoiten)	Übelkeit, Erbrechen, hämolytische Anämie bei Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Schwangerschaft und Kinder $\leq 1$ Jahr
Mefloquin	Hemmung der Häm-Polymerase	unkomplizierte Malaria tropica bei Chloroquin-Resistenz	häufig Erbrechen, selten bradykarde Herzrhythmusstörungen und zentralnervöse Nebenwirkungen: Koordinationsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Tremor, Verwirrtheit, Psychosen, Krämpfe	Krampfanfälle, psychische Störungen in der Anamnese
Atovaquon-Proguanil	Atovaquon: Inhibitor des mitochondrialen Elektronentransportsystems, Proguanil: Hemmer der Dihydrofolsäure-Reduktase	<i>P. falciparum</i>	Gastrointestinale Symptome, Husten, reversibler Transaminasen-Anstieg	Kreatinin-Clearance $\leq 30$ ml/min, Schwangerschaft
Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP)	Hemmung der Dihydropterotsynthase und der Dihydrofolsäure-Reduktase	alle Malariaformen	Husten, Atemnot, Hautrötungen, Gastrointestinale Beschwerden, selten: Fieber, Schwindel, Leberschädigung, allergische Hautreaktionen bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom	Überempfindlichkeit auf Sulfonamide, Vorerkrankungen der Nieren, Leber und Blut

Tabelle 1.2: Standardmedikamente zur Therapie der Malaria

### 1.5.3 Moderne Therapieansätze

#### 1.5.3.1 Neuer Kombinationsansatz mit Antibiotika

Fosmidomycin-Clindamycin (FC) ist eine neue erfolgversprechende Kombination: Fosmidomycin interagiert am parasitären Apikoplasten und inhibiert das hier lokalisierte Enzym DOXP-Reduktoisomerase (1-Deoxy-D-Xylulose-5-Phosphat) [83]. Dieses Enzym ist für die Synthese von Isopentenylpyrophosphat und Dimethylallyl-Pyrophosphat zuständig. Aus diesen Vorstufen werden dann für den Parasiten lebenswichtige Proteine wie Hormone, Bestandteile der Zellmembran, Cholesterin etc. hergestellt. Fosmidomycin (F) wird als Monotherapie sehr gut toleriert, jedoch sollte es für eine effektive Therapie dreimal täglich für mindestens 4 Tage verabreicht werden [23]. In einer Studie in Gabun ließ sich nachweisen, dass eine Monotherapie mit F zwar zur schnellen Parasiteneliminierung führt, aber die Heilungsrate in Kombination mit C effektiver ist [23] [26].

#### 1.5.3.2 Neue Kombinationsansätze mit Artemisininderivaten

Vorteile von Kombinationstherapien können in der höheren Effizienz, der kürzeren Therapiedauer verbunden mit verbesserter Compliance und im geringeren Risiko der Resistenzbildung gesehen werden [82].

Artemisinin und seine Derivate besitzen eine sehr kurze Halbwertszeit (HWZ). Bisher wurden keine Resistenzen gegenüber Artemisininderivaten gefunden [155]. Sie führen daher auch bei multiresistenten Keimen zu einer schnellen Reduktion der Parasitenanzahl. Daher eignen sie sich besonders zu einer Kombinationstherapie.

Als fixe Kombination sind Artemether und Lumefantrin unter dem Handelsnamen Riamet<sup>TM</sup>/Coartem<sup>TM</sup> erhältlich. Es ist sehr effektiv gegenüber multiresistenten *P. falciparum*-Stämmen und wird gut toleriert [110]. Diese Kombination ist relativ frei von Nebenwirkungen. Bedenken über Toxizität konnten durch sorgfältige Studien widerlegt werden [130]. Leider gibt es keine Erfahrungen mit schwangeren Frauen, und es sollte daher im Falle einer Schwangerschaft nicht eingesetzt werden [102].

Ein weiterer möglicher Kombinationspartner von Artesunat ist Pyronaridin, eine dem Amodiaquin verwandte Struktur. Es ist in vitro effektiv gegen multiresistente Stämme [167]. Ähnlich wie Pyronaridin ist auch Piperaquin für den klinischen Gebrauch in Entwicklung.

Des Weiteren sind Kombinationen von Artemisininderivaten mit herkömmlichen Medikamenten möglich. In zahlreichen Studien haben sich Kombinationspräparate auf der Basis von Artemisinin und seinen Derivaten, verglichen mit herkömmlichen Kombinationspräparaten, in Hinsicht auf Fieber- und Parasitenclearance als effektiver erwiesen [82]. Einige Beispiele sind Kombinationen mit Amodiaquin und Mefloquin, die bereits häufig eingesetzt werden.

### 1.5.3.3 Die Therapie mit Artemisininderivaten

#### 1.5.3.3.1 Eigenschaften und Wirkmechanismen der Artemisinine

*Artemisia annua*, auch genannt Einjähriger Beifuß (chinesisch: Quinghao), ist seit über 2000 Jahren als Antipyretikum bekannt. In der chinesischen Heilkunde wurde es bereits 168 v. Chr. beschrieben [165]. Auch aus dem 16. Jahrhundert gibt es Berichte über antipyretische Effekte des Beifußes. Extrahiert wurde Artemisinin als Wirkstoff durch Kristallisation erstmals im Jahre 1971 in China aus den Blättern und Blüten des Einjährigen Beifußes. Chemisch besteht es aus einer Sesquiterpen-Lacton-Peroxid-Struktur [76] (siehe hierzu auch Abbildung 1.3). Eine Menge semi-synthetischer Derivate wie Dihydroartemisinin (DHA), Arteether, Artemether und Artesunat (Artemisinininsäure) wurden entwickelt, um die pharmakologischen Eigenschaften und die Potenz zu verbessern [76]. Die Wasser- oder Fettlöslichkeit der Substanzen steuert die Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Absorption. Artemisinin, Dihydroartemisinin und Arteether sind wasserlöslich und haben somit eine langsame und unvollständige Absorption. Unter den Derivaten besitzt Artesunat durch die Hemisuccinat-Gruppe das beste pharmakologische Profil. Artesunat und Artemether werden, ähnlich verwandten Wirkstoffen, sehr schnell in Dihydroartemisinin (das 10fach aktivere Metabolit) hydrolysiert [42]. Artemisinine haben eine sehr kurze Halbwertszeit und wirken über verschiedene Mechanismen antiparasitär. Die Hauptwirkung wird durch die Produktion von freien Radikalen durch Endoperoxide in den befallenen Erythrozyten erzielt [19]. Dabei werden Schlüsselproteine, wie Oberflächenproteine einschließlich der Membrantransportproteine des Parasiten beeinflusst [47]. Weiterhin führt die DNA-Methylierung des Parasiten durch Kohlenstoff-Radikale zu einem antiparasitären Effekt. Dieser Effekt zeigt zudem auch Antitumorzellaktivität [112].

Bisher sind Artemisinine in Europa für therapeutische Zwecke nicht zugelassen.

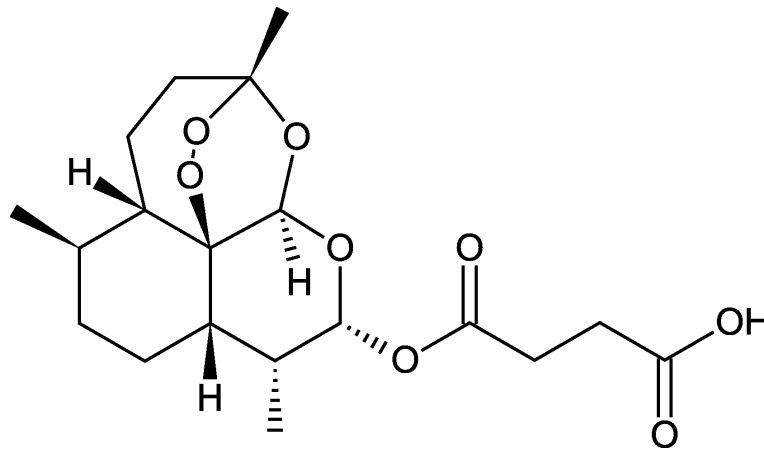


Abbildung 1.3: Chemische Struktur von Artesunat

Die folgende Tabelle 1.3 stellt eine Übersicht der Artemisinin-Derivate zur Therapie der Malaria dar.

Substrat	Löslichkeit	Verabreichbar	Aktiver Metabolit	Halbwertszeit
Artemisinin	wasserlöslich	oral, rectal	-	2-5 Stunden
Artesunat	wasserlöslich	oral, rectal, i.v.	Dihydroartemisinin	2-5 Minuten
Artemether	fettlöslich	oral, i.m.	Dihydroartemisinin	3-7 Stunden
Arteether	wasserlöslich, fettlöslich	oral, i.m., rectal	-	12-30 Stunden
DHA	wasserlöslich	oral, rectal	-	40-60 Minuten

Tabelle 1.3: Artemisinin-derivate zur Therapie der Malaria

### 1.5.3.3.2 Vorteile der Therapie mit Artemisinin-derivaten

- Jedes Artemisinin-derivat ist hoch wirksam gegenüber asexuellen Formen aller Spezies der *Plasmodien*, die Menschen infizieren. Am aktivsten wirken sie gegen asexuelle Stadien wie frühe Ringformen, reife Ringformen und auch Schizonten [131]. Artemisinine interferieren nicht mit hepatischen Formen der Parasitenentwicklung, daher haben sie keinen kausalen prophylaktischen Wert.
- Die initiale Reduktion der Parasitämie ist die schnellste aller erhältlichen Antimalariamittel [149].
- Bei einer 10000-fachen Reduktion der Biomasse des Parasiten pro asexuellem Zyklus trägt es außerdem durch Gametozyteneliminierung zur Transmissionsminderung bei [156] [57] und verhindert gleichzeitig die Ausbreitung resistenter Stämme.
- Der parasitäre Metabolismus wird schneller inhibiert als bei herkömmlichen Medikamenten [55]. Außerdem können rote Blutkörperchen nach Parasiteneliminierung erneut in den Blutkreislauf gelangen, das sogenannte „pitting“ [103].



- Trotz Polymorphismen im Gen für *pfATPase6* gibt es weltweit keine dokumentierten Fälle von Parasitenresistenz gegenüber Artemisininen [50].
- Artemisinine können für die Behandlung sowohl der unkomplizierten als auch der komplizierten *Malaria tropica* eingesetzt werden. Für Kinder sind sie gut geeignet [93].
- Durch Enzyminduktion von CYP2B6 beschleunigen Artemisinine ihren Abbau [31]. Dadurch haben alle Substanzen dieser Familie eine sehr kurze Halbwertszeit und erschweren dem Parasiten die Resistenzbildung. Zudem ist die kurze HWZ präventiv gegen Akkumulation und Neurotoxizität [7].
- Artemisinine sind gut verträglich, bisher wurden kaum spezifische Nebenwirkungen beschrieben. Die meisten beschriebenen Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Kopfschmerzen und Schwindel sind Symptome, die von der Malariainfektion selbst herrühren können. Im Allgemeinen kommen neurologische Nebenwirkungen von Artemisininen aufgrund der geringen Durchgängigkeit der Blut-Hirn-Schranke [41] und der kurzen HWZ selten vor [7]. Neurotoxizität in Form von Hirnstammkernläsionen wurde bisher an Tieren beobachtet, denen Artemisinine über lange Zeit in hohen Dosen verabreicht wurden [148]. Beim Menschen wurden in seltenen Fällen Ataxie, verwaschene Sprache und Hörverlust beobachtet [145]. Zudem traten leichte, reversible hämatologische Veränderungen wie periphere Retikulozytopenie auf [32].

### 1.5.3.3 Nachteile der Therapie mit Artemisininderivaten

- Durch die kurze Wirkdauer können Artemisininderivate eine schlechte Heilungsrate nach sich ziehen [31]. Um eine akzeptable Recrudescenz (Rückfallrate) zu erreichen, sollte bei einer Monotherapie eine Therapiedauer von 5-7 Tagen eingehalten werden [113]. Eine lange Therapiezeit erhöht jedoch das Risiko des vorzeitigen Abbruchs seitens des Patienten (Incompliance) und gefährdet somit den Therapieerfolg [7]. Die optimale Therapiedauer der *Malaria* insbesondere in Afrika ist noch undefiniert. Weiterhin bereitet die kurze HWZ Schwierigkeiten bei der optimalen Dosierung [11]. Gegen Ende der Therapie wird eine sinkende Konzentration der Artemisinine aufgrund der Autoinduktion von CYP2B6 vermutet. Somit ist nicht klar, ob eine höhere Startdosierung oder eine Dosissteigerung bei niedriger Anfangsdosierung effektiver ist [55].

- Um die Therapiedauer zu verkürzen, die Heilungsrate zu erhöhen und das Resistenzrisiko zu senken, sollten Artemisinin-derivate mit herkömmlichen Antimalariamitteln kombiniert werden. Der optimale Kombinationspartner ist aber noch nicht bekannt. Einerseits sind die Halbwertszeiten meist nicht kompatibel (siehe dazu auch Kapitel 1.6 „Entscheidung für die 5-Tage-Monotherapie mit Artesunat“), andererseits erhöht sich die Gefahr der Nebenwirkungen durch die Kombinationspartner. Die HWZ von Artesunat beträgt 2-5 Minuten, die HWZ von Amodiaquin dagegen 7-21 Tage und von SP 3-8 Tage. Ideal wären Kombinationspartner mit ähnlicher HWZ, Verträglichkeit und Wirksamkeit.
- Das Medikament wird durch aufwendige Verfahren aus dem Einjährigen Beifuß extrahiert und ist dadurch erheblich teurer als Monotherapien mit herkömmlichen Medikamenten. So wird, bei mehreren Erkrankungen im Jahr, die Therapie der Malaria für eine afrikanische Familie unbezahlbar. Dies kann durch Medikamentenaufteilung innerhalb der Familie indirekt zu einer Effektivitätsminderung führen.

### 1.5.3.3.4 Beispiele zu Kombinationstherapien mit Artemisininen

- In Malawi wurde eine Vergleichsstudie zur Wirksamkeit zwischen einer Einzeldosis Artesunat ( $10 \text{ mg/kg}$  KG rektal), gefolgt von einer Einzeldosis SP ( $10 \text{ mg/kg}$  KG oral), versus einer Einzeldosis von Chinin ( $20 \text{ mg/kg}$  KG intra-muskulär), gefolgt von einer Einzeldosis SP ( $10 \text{ mg/kg}$  KG oral), durchgeführt. Am Tag 28 hatten 39 von 58 Kindern (67%) aus der Artesunatgruppe einen positiven Dicken Tropfen und 5 von 12 Kindern (42%) aus der Chinin-Gruppe. In dieser Studie wurde nicht zwischen Rekrudescenz und Reinfektion unterschieden. Das Ergebnis dieser Studie zeigt vor allem, dass eine Einzeldosis von Artesunat, gefolgt von einer Einzeldosis SP, für eine sichere Heilung nicht ausreicht [17].
- In einer placebokontrollierten Studie in Gambia wurde Kindern, die an akuter unkomplizierter Malaria tropica erkrankten, SP mit Placebo, SP gefolgt von einer Einzeldosis Artesunat ( $4 \text{ mg/kg}$  KG) und SP gefolgt von Artesunat über 3 Tage ( $4 \text{ mg/kg}$  KG) verabreicht. Gruppe 1 erreichte am Tag 14 eine HR von 97%, für Gruppe 2 und 3 betrug sie 96% und 98%. In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der einmaligen und dreimaligen Zugabe von Artesunat festgestellt werden. Allerdings konnte in der letzten

Gruppe ein schnellerer Rückgang der Symptome und eine geringere Transmission, verursacht durch die gametozide Wirkung von Artesunat, beobachtet werden [128].

- In einer Kombinationsstudie mit Artesunat-Amodiaquin über 3 Tage in Gabun wurde die Heilungsrate unter kontrollierter und unkontrollierter Gabe beurteilt. Eine kontrollierte Medikamenteneinnahme erbrachte eine Heilungsrate von 86%, eine unkontrollierte Medikamenteneinnahme eine Heilungsrate von 63%. Diese Studie zeigt, dass nicht nur die Kombination für den Therapieerfolg von Bedeutung ist, sondern auch die Behandlungsbedingungen [107].
- In einer früheren, multizentrisch durchgeführten Kombinationsstudie der Behandlung von unkomplizierter Malaria tropica mit Amodiaquin-Artesunat versus Amodiaquin-Placebo in Kenya, Sénégal und Gabun ergaben sich folgende Daten für Gabun: Am Tag 28 ergab sich für die Amodiaquin-Artesunat-Gruppe eine Heilungsrate von 85%, für die Amodiaquin-Placebo-Gruppe von 71% [5]. Hier wurde durch die Kombination mit Artesunat eine deutlich bessere Heilungsrate erzielt.
- In einer Artesunat-Fosmidomycin-Kombinationsstudie in Gabun ergab die 3-Tage-Therapie der unkomplizierten Malaria tropica am Tag 28 eine Heilungsrate von 100% [25]. Die Kombination dieser Medikamente, die eine ähnlich kurze Halbwertszeit besitzen (die HWZ von Fosmidomycin beträgt etwa 1,9 Stunden) zeigt selbst mit einer kurzen Therapiedauer eine sehr gute Heilungsrate. Nachteilig wurde in dieser Studie eine vorübergehende Neutropenie beobachtet.

### 1.5.3.3.5 Beispiele zu Monotherapien mit Artemisininen

- In einer thailändischen Studie wurden Patienten mit Malaria tropica retrospektiv analysiert, die über 3 Tage mit mit einer Gesamtdosis von 600 mg Artesunat behandelt worden waren. Dabei konnte eine Heilungsrate von 71% und eine Recrudescenzrate von 29% errechnet werden. Es wurde jedoch vermutet, dass für die Recrudescenzrate die hohe Parasitendichte zu Beginn der Therapie und weniger die Medikamentenresistenz von bedeutend war. Weiterhin vermutete man, Reinfektionen ohne PCR-Nachweis (Polymerase-Chain-Reaction) als Rückfälle gedeutet zu haben [72].

- In einer weiteren Studie in Thailand wurde Artemether ( $4\text{ mg/kg KG}$  für die ersten 5 Tage, gefolgt von  $2\text{ mg/kg KG}$  für weitere 2 Tage) versus Artesunat ( $2\text{ mg/kg KG}$  für die ersten 5 Tage und  $1\text{ mg/kg KG}$  für weitere 2 Tage) über 7 Tage als Monotherapie bei multiresistenter *Malaria tropica* verabreicht. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Wirkung beider Medikamente hinsichtlich der Parasitenclearance (94% nach 48 Stunden) und der Fieberclearance (93% nach 48 Stunden) gleich war. Die Heilungsrate am Tag 28 betrug für Artemether 92,2%, für Artesunat 95,4%. Die Rückfallrate einer 7-Tage-Therapie mit Artesunat war zufriedenstellend [113].
- In einer 3-Tage-Monotherapie-Studie der unkomplizierten *Malaria tropica* mit Artesunat ( $4\text{ mg/kg KG}$  einmal täglich oral) in Gabun kam man zum Ergebnis, dass damit keine zufriedenstellende Heilungsrate zu erzielen ist. Binnen 72 Stunden waren alle Dicken Tropfen parasitenfrei. Am Tag 14 jedoch betrug die PCR-korrigierte Heilungsrate 92%, am Tag 28 nur 72% [24].
- In Bangui, Zentralafrikanische Republik, wurde eine 7-Tage-Monotherapie der unkomplizierten *Malaria tropica* mit Artesunat (einmal täglich am ersten Tag  $4\text{ mg/kg KG}$  und für weitere 6 Tage  $2\text{ mg/kg KG}$ ) durchgeführt. Die Heilungsrate für die Tage 14, 28 und 42 betrug 100%, 95% und 85% [96]. Dabei zeigte sich bei größer werdendem zeitlichen Abstand zur Therapie eine Verschlechterung der Heilungsrate.
- In Tansania wurde bei einer 5-Tage-Artesunat-Monotherapie die orale mit der intravenösen Gabe verglichen. Es konnte bei einer Heilungsrate von 80% und 84% kein signifikanter Unterschied erkannt werden [9].

### 1.6 Entscheidung für die 5-Tage-Monotherapie mit Artesunat

Betrachtet man die oben genannten Beispiele so fällt auf, dass die Rückfallrate bei Artesunat-Monotherapien mit kurzer Therapiedauer und niedriger Therapiedosis am höchsten ist. Zusätzlich zeigt sich, dass mit Kombinationstherapien nicht in jedem Falle eine höhere Heilungsrate zu erzielen ist. Der Therapieerfolg hängt sowohl von der Effektivität der einzelnen Kombinationspartner im Hinblick auf die Resistenzlage der Erreger, als auch von Therapiedauer und Konzentration der einzelnen Komponenten ab. Die optimale Therapiedauer und der optimale Therapiepartner für Artesunat ist jedoch für Afrika noch nicht bekannt. Ein Problem stellen

dabei die stark unterschiedlichen Halbwertszeiten der Artemisinine und der empfohlenen Kombinationspartner dar. Die HWZ für Artesunat beträgt 2-5 Minuten, für Amodiaquin 7-21 Tage, für Mefloquin 21 Tage und für SP 3-8 Tage. Sobald das Medikament mit geringer HWZ eliminiert worden ist, sind die Parasiten möglicherweise einer suboptimalen Konzentration des länger wirksamen Medikamentes ausgesetzt. Das bedeutet, dass lange Halbwertszeiten den Selektionsdruck auf Parasiten erhöhen können [154]. Durch die Wahl von Medikamenten mit ähnlicher HWZ erhöht sich bei der Kombination beider Medikamente die Wahrscheinlichkeit, dass eine Elimination aller Parasiten erreicht wird, bevor eine Resistenz gegenüber beiden Medikamenten erfolgen kann.

Entgegen den WHO-Empfehlungen [162], Artemisinin nur in Kombination (Artemisinine-Combination-Treatments, ACTs) als erste Wahl zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica einzusetzen, haben wir uns aus den oben genannten Gründen für die 5-Tage-Monotherapie entschieden. Die Wirksamkeit einer 5-Tage-Monotherapie der unkomplizierten Malaria tropica wurde in Lambaréné, Gabun, bisher noch nicht erforscht. Eine Besonderheit dieser Studie ist zudem die semi-observierte Therapie.

Um die optimale Therapiestrategie für eine Region zu finden, sind immer wieder Studien notwendig, die einerseits die Resistenzbedingungen und andererseits die Effektivität unterschiedlicher Monotherapien und Kombinationsansätzen erforschen. Zusätzlich ist die Variation der Therapiedosis und -dauer notwendig. Die Entscheidung, ob eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit Artesunat gewählt wird, sollte immer wieder neu abgewogen werden. Gerade weil sich die Resistenzlage ändern kann, sollte die Therapiestrategie weder vereinheitlicht noch festen Schemata unterworfen sein.

## 1.7 Zielsetzung

In Afrika südlich der Sahara stellen Resistenzentwicklungen der *P. falciparum*-Stämme gegenüber herkömmlichen Medikamenten ein großes Problem dar. Insbesondere in den Endemiegebieten sind betroffene Menschen abhängig von erschwinglichen und effektiven Medikamenten.

Diese Arbeit dokumentiert eine semi-observierte Monotherapie-Studie mit Artesunat, die über 5 Tage bei unkomplizierter Malaria tropica an 50 gabunesische Kinder zwischen dem 2. und 18. Lebensmonat verabreicht wurde.

Trotz Empfehlungen der WHO, Artemisinin und seine Derivate als ACT (Artemisi-

nine Combination Treatment) einzusetzen [162], werden diese in vielen afrikanischen Ländern gegen multiresistente *P. falciparum*-Stämme als Monotherapie bereits eingesetzt. Daher besteht die Notwendigkeit Applizierbarkeit, Effektivität und Verträglichkeit von täglich angewandten Antimalariamitteln in betroffenen Endemiegebieten zu erforschen. Die Wirksamkeit einer 5-Tage-Artesunat-Monotherapie wurde in Lambaréné, Gabun, bisher noch nicht evaluiert. Außerdem sind die Bedingungen, unter denen eine Therapie durchgeführt wird, von entscheidender Bedeutung. Dabei spielt die Observation einer Therapie eine wichtige Rolle (observiert, semi-observiert oder nicht-observiert). In unserer Therapie der unkomplizierten Malaria tropica wurde die erste Dosis am Tag der Diagnose (Tag 0) im Studienzentrum durch Studienmitarbeiter verabreicht (observierte Einnahme der Medikation). An den weiteren 4 Tagen (Tag 2 bis Tag 5) wurde die Medikation den Begleitpersonen der Kinder mitgegeben. Somit bestanden nicht-observierte Bedingungen für die Einnahme der Medikation. Dadurch konnten wir Informationen über die Effektivität einer semi-observierten 5-Tage-Therapie mit Artesunat erhalten.

Ziel dieser Studie war es daher, die Sicherheit, Verträglichkeit und die antiparasitäre Effektivität unter Alltagsbedingungen (realen Therapiebedingungen) einer 5-Tage-Artesunat-Monotherapie in Lambaréné, Gabun, zu evaluieren.

# 2 Patienten, Materialien und Methoden

## 2.1 Studienkonzept

### 2.1.1 Die SP-Studie

#### 2.1.1.1 Hintergründe

Bei Kindern stellt die Malariaanämie ein besonderes Problem dar. Bereits frühere Studien in Malawi [51] und Kenia [106] zeigten, dass durch die intermittierende Gabe von SP an schwangere Frauen eine Reduktion der Malariaanämie, Frühgeburtlichkeit und niedrigen Geburtsgewichts erreicht wurde, genannt „Intermittent-Preventive-Treatment-in-Pregnancy (IPT in pregnancy, IPTp)“. Neuere Studien in Gabun konnten dies bestätigen [115]. Das IPTp ist mittlerweile eine offiziell empfohlene Strategie der WHO [159], Schwangere in Endemiegebieten vor der Malariaanämie zu schützen. Um die malariaanämiebedingte Kindersterblichkeit zu reduzieren, wurde ein ähnliches internationales Programm durch die WHO initiiert. Dabei wird versucht, Kinder multizentrisch präventiv zu therapieren (IPTi-Programm, Intermittent-Preventive-Treatment-of-Infants).

Die Sulfadoxin-Pyrimethamin-Studie (SP-Studie) in Lambaréné, Gabun, ist eine randomisierte, plazebo-kontrollierte und doppel-blinde Studie. Mit ihr sollte der Effekt einer intermittierenden präventiven Therapie auf die Malariaanfälligkeit und die Malariaanämie erfasst werden.

Im Rahmen des IPTi-Programms wurde SP an gabunesische Kinder im Alter von 3, 9 und 15 Monaten verabreicht. Um Informationen über das IPTi-Prinzip zu sammeln, wurde im Jahre 2003 ein IPTi-Konsortium mit der finanziellen Unterstützung der Bill and Melinda-Gates-Foundation gegründet. Das IPTi-Konsortium koordiniert ein Programm zwischen mehreren Ländern [90], die multizentrische Studien meistens mit SP [88], Amodiaquin [120] oder Pyrimethamin-Dapson [97] durchführen. Das Konsortium hat das Ziel, in Afrika durch Studien mit unterschiedlichen epidemiologischen Hintergründen Informationen über Sicherheit, Interaktion, Effektivität,

Anwendung und Eignung der eingesetzten Medikamente zu sammeln, um die WHO bei der Entwicklung der IPTi-Politik zu unterstützen. Daran beteiligte Länder sind Gabun (Lambaréné), Deutschland (Tübingen), die USA, Tansania, Kenia, Mosambique, Spanien, Sénégal, Großbritannien, Papua-Neuguinea, die Schweiz, Dänemark, Australien und Organisationen wie die WHO und das United Nations Children's Fund (UNICEF). IPTi verfolgt die Strategie, Kindern im ersten Lebensjahr dreimal (mit 3, 9 und 15 Monaten) zu Zeiten der Routineimpfungen im Rahmen der EPI-Empfehlungen (Expanded Programme on Immunization of WHO) [160], Antimalariamittel zu verabreichen, um die Wirkung auf Anämieentwicklung und Malariaanfälligkeit ab dem 3. Lebensmonat zu beurteilen. Bei Säuglingen bis zum 3. Lebensmonat ist das Vorkommen von Parasitämie und symptomatischer Malaria selten [77].

Eine IPTi-Studie in Tansania zeigte, dass das Vorkommen von Malaria und schwerer Anämie bei der Behandlung mit SP signifikant gesunken ist [124]. In Ghana zeigte der Einsatz von SP ebenfalls eine Reduktion der Malaria und der schweren Anämie und damit auch der Morbidität [100]. Eine weitere IPTi-Studie mit SP in Mosambique wies Besserungen in der Inzidenz von Malaria und der Hospitalisation auf. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zum Vorkommen schwerer Malaria festgestellt werden [88]. In der SP-Studie in Lambaréné, Gabun, konnte eine reduzierende Wirkung von IPTi mit SP auf die Anämieentwicklung beobachtet werden. Auf die Erkrankung mit Malaria nahm es jedoch nur einen geringen Einfluss [59].

Das IPTi-Verfahren besitzt die Potenz, zur Hauptstrategie der Malariakontrolle zu werden [123]. Unterstützend wirken dabei in Afrika die bereits etablierten Hauptimpfungen der EPI, die eine der bestfunktionierenden Kontaktgelegenheiten zu afrikanischen Kindern bieten, um gesundheitliche Kontrollen durchzuführen. Das Konsortium erstellt über die IPTi ein Konzept, das zur Beurteilung durch die WHO ansteht. Hierbei sollten einige Nachteile der IPTi bedacht werden. Erstens der „post-therapie-rebound“ mit schwerer Malariaanämie und hoher Parasitämie, insbesondere bei Kindern, die IPTi erhielten. Zweitens die steigende Resistenzbildung und Beeinflussung der natürlichen Immunitätsentwicklung [97].

#### **2.1.1.2 Die SP-Studie in Lambaréné, Gabun**

Die Sulfadoxin-Pyrimethamin-Studie (SP-Studie) in Lambaréné, Gabun, ist eine randomisierte, plazebo-kontrollierte und doppel-blinde Studie zur Erfassung der



Wirksamkeit und der Sicherheit von SP. An der Studie nahmen 1189 Kinder teil, die entweder Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP, 250 mg/12,5 mg) oder ein Placebo im 3., 9. und 15. Lebensmonat erhielten. Die Kinder wurden monatlich bis zum 18. Lebensmonat aktiv zu Hause visitiert. Ziel war es, die Auswirkungen einer intermittierenden präventiven Therapie der Kinder (IPTi) mit SP, unabhängig vom Vorkommen von Parasitämie oder Symptomen, auf die Malariaanfälligkeit und Malariaanämie zu erforschen.

Primäre Ziele der SP-Studie:

- Erstes Ziel der Studie war es, die Effektivität der präventiven Therapie mit SP zu erfassen. Das Auftreten einer Anämie oder eine Malariainfektion zwischen 3. und 18. Lebensmonat wurde als Therapieversagen interpretiert.
- Zweites Ziel war es, die Verträglichkeit von SP zu überprüfen. Dies wurde am Anteil der Kinder, die mindestens eine Nebenwirkung (adverse event, AE) zeigten, bemessen.
- Zusätzlich war es das Ziel, Rückfälle zu erfassen. Eine zwischen dem 18. und dem 30. Lebensmonat auftretenden Anämie oder eine Malariainfektion wurden als Rückfälle gedeutet.

Sekundäre Ziele der SP-Studie:

- Erfassung des Anteils der Kinder mit mindestens einer Episode schwerer Anämie.
- Erfassung des Anteils der hospitalisierten Kinder mit Anämie.
- Erfassung des Anteils der hospitalisierten Kinder mit Malaria.
- Erfassung des Anteils der hospitalisierten Kinder, die anderweitig erkrankten.

Um die Effektivität und die Rückfälle zu beurteilen, wurden monatlich aktive Kontrollvisiten (follow-ups) bei allen rekrutierten Kindern durchgeführt. Bei den monatlichen Kontrollvisiten wurden die Kinder zu Hause aufgesucht, klinisch untersucht und mittels eines Dicken Tropfen auf die Infektion mit *P. falciparum* untersucht. Zusätzlich wurden die Eltern der Studienkinder vom Studienpersonal dazu angehalten, im Falle einer Erkrankung des Kindes mit Fieber, Durchfall, allergischen Hauterscheinungen, Husten oder sonstigen Änderungen des Allgemeinzustandes, auch an nicht eingeplanten Studientagen, das Studienzentrum im Albert-Schweitzer-Hospital (Hôpital Albert-Schweitzer, HAS) aufzusuchen. Bei Verdacht auf eine Malariainfektion erfolgten Kontrolluntersuchungen mit einem Dicken Tropfen. In diesem Rahmen

erfolgten passive Kontrollen. Sie wurden für Sicherheit und Effektivität der Studienmedikation während der gesamten Studienzeitdauer durchgeführt.

Um die Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation zu beurteilen wurden die Studienkinder während und nach der medikamentösen Behandlung an einheitlich definierten Studientagen klinisch und laborchemisch über 28 Tage hinweg untersucht. Dafür erfolgten aktive Kontrollvisiten an den Tagen 0, 7 und 28.

Laboruntersuchungen wurden an den Therapietagen und an Tagen der Folgevisiten durchgeführt. Diese beinhalteten hämatologische Werte der roten sowie der weißen Zellreihe mit einem Differentialblutbild. Zusätzlich wurden Biochemieparameter (ALAT und Kreatinin) zur Leber- und Nierenfunktionskontrolle untersucht.

Die Studienmedikation (inklusive Placebo) wurde von der Roche AG, Basel, Schweiz, bereitgestellt. Die Medikamente wurden in versiegelten Aluminium-Blister-Verpackungen (Bläschenverpackung) geliefert und in einem Kühlraum gelagert. Jede Packung enthielt zwei Tabletten, eine für die Verabreichung und eine als Ersatz im Falle von Erbrechen. Wurde auch die zweite Tablette nicht vertragen, wurde das Kind aus der Studie ausgeschlossen. Den Kindern wurde jeweils eine halbe Tablette von SP (mit einer Konzentration von 250 mg/12,5 mg) oder das Placebo mit dem Löffel oral verabreicht. Dazu wurde die Medikation gemörsert und mit Wasser und Zucker vermischt. Die zweite Tablettenhälfte wurde konserviert.

Rekrutiert wurden die Kinder in den Wöchnerinnenabteilungen des HAS und des Hôpital Regional (städtische Klinik in Lambaréné).

Randomisiert wurde in Blocks mit jeweils 10 Kindern, das bedeutet die Zuordnung zu der Behandlungsgruppe mit SP oder Placebo erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Die Therapieeinteilung für 1200 Probanden wurde von der Roche AG durch ein Computerprogramm erstellt. Die Medikamenten- und Placeboverpackungen wurden mit der Studiennummer des Patienten beschriftet. Sowohl SP als auch Placebo waren von identischer Größe und Farbe.

Nach dem doppel-blind Verfahren wurden weder der Studienteilnehmer noch die Studienmitarbeiter darüber informiert, welche der jeweiligen Studienmedikationen der Studienteilnehmer erhielt. Für den Fall eines Notfalles konnte die verborgene Codenummer durch Aufkratzen aufgedeckt werden. Es existierten zwei Kopien, die nur für den Hauptverantwortlichen oder einen Delegierten zugänglich waren.

### 2.1.1.3 Die 5-Tage-Monotherapie-Studie mit Artesunat

In dieser Studie geht es um die Therapie der Probanden, die während ihrer Teilnahme an der oben beschriebenen IPTi-Studie mit SP rekrutiert wurden und an unkomplizierter Malaria tropica erkrankten. Für den Zeitraum von Dezember 2002 bis Mitte August 2004 wurde für die Therapie der unkomplizierten Malaria Artesunat einmal täglich als Monotherapie über 5 Tage verabreicht. Dabei erhielten die Patienten initial eine Dosis von 4 mg/kg KG durch die Studienmitarbeiter (observiert). Für die nächsten 4 Tage wurde die tägliche Medikation mit einer Dosis von 2 mg/kg KG in Folienspäckchen verschweißt und der begleitenden Aufsichtsperson mitgegeben. An diesen Tagen stand die Medikamentengabe nicht mehr unter Aufsicht der Studienmitarbeiter (nicht observiert). Bei der Monotherapie mit Artesunat handelte es sich darum nicht um eine randomisierte, doppelt-blinde oder placebo-kontrollierte Studie.

Die in die Artesunat-Therapie einbegriffenen Probanden wurden somit ebenfalls an Wöchnerinnenabteilungen des HAS und dem Hôpital Regional im Rahmen der oben beschriebenen SP-Studie rekrutiert.

Primäre Ziele der Studie der 5-Tage-Artesunat-Monotherapie:

- Als ein primäres Ziel wurde vor Studienbeginn die Wirksamkeit der Therapie, belegt durch komplette Parasiteneliminierung und klinische Heilung am Tag 28 nach Beginn der Behandlung, definiert.
- Weiterhin wurde die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie beurteilt, d.h. leichte und schwere Nebenwirkungen durch Anamnese, klinische Untersuchung und Kontrolle relevanter Laborparameter im Verlauf der Studie erfasst.

Sekundäre Ziele der Studie der 5-Tage-Artesunat-Monotherapie:

- Als ein sekundäres Ziel der Studie wurde die klinische Besserung der Patienten erfasst, d.h. die Anzahl der Patienten, die am Tag 4 nach der Therapie mit Artesunat fieberfrei, parasitenfrei und klinisch unauffällig waren.
- Weiterhin wurde der Verlauf des Blutbildes, ALAT- und Kreatininwertes (zur Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion), kontrolliert.

In den Fällen, bei denen erneut asexuelle Plasmodien-Parasiten im Blutausschrieb zwischen dem Zeitraum von Tag 4 bis Tag 28 festgestellt worden waren, wurden die Erregerstämme mittels PCR-Genotypisierung näher bestimmt, um Neuinfektionen

von Reinfektionen unterscheiden zu können.

Als Neuinfektion wurden die Fälle gewertet, in denen ein anderer oder mehrere andere Genotypen des Parasiten festgestellt wurden. Als Reinfektion oder Therapieversagen wurde der erneute Nachweis desselben Erregers gewertet.

Als Rückfall wurde definiert:

- Präsentation des Kindes zwischen der ersten Therapiedosis und Tag 4 mit einer höheren Parasitämie
- das Vorhandensein von asexuellen Parasiten am Tag 4
- asexuelle Parasiten zwischen Tag 4 und 28

Die Durchführung der Studie wurde vom Ethikkomitee der internationalen Stiftung des HAS überprüft und genehmigt. Die schriftlich oder mündlich bezugte Einverständniserklärung der Eltern oder der jeweiligen Erziehungsberechtigten wurde im Rahmen der SP-Studie erhalten.

### **2.1.2 Studienort**

Die Studie mit Artesunat als Monotherapie wurde am HAS in Lambaréné, Gabun, zwischen Dezember 2002 und August 2004 im Rahmen der SP-Studie durchgeführt. Gabun wurde erstmals im Jahre 1472 von den Portugiesen erschlossen. Diese führen in die Mündung des Como-Flusses und nannten ihn „Rio de Gabao“ (Fluß von Gabun), wonach später das Land benannt wurde. Es liegt im Westen Zentralafrikas auf Höhe des Äquators. Im Norden wird es durch Kamerun und Äquatorial-Guinea, im Osten und Süden durch den Kongo und im Westen durch den Atlantischen Ozean begrenzt. Das Land umfasst eine Gesamtfläche von 270000 Quadratkilometern und ist in 9 Provinzen aufgeteilt (siehe hierzu Abbildung 2.1). Die Einwohneranzahl wird auf ungefähr 1 300 000 geschätzt, wobei die Bevölkerungsdichte 5 Personen/Quadratkilometer beträgt. Die Landesfläche ist bis zu 75% von primärem Regenwald bedeckt, kleinere Anteile wurden gerodet und in landwirtschaftliche Nutzfläche umgewandelt. Überwiegend besteht ein feuchtes, tropisches Klima mit Niederschlagsmaxima in den Küstenregionen und abnehmender Niederschlagsintensität in Richtung Osten und Süden.

Es liegen ein Jahresmittel von 3 000 mm Niederschlag und eine Jahresdurchschnittstemperatur von  $25^{\circ}\text{C}$  sowie eine Luftfeuchtigkeit von 90% vor. Dabei sind 4 Perioden mit unterschiedlichem Regenverhalten zu beobachten.

Aufgrund der besonderen Bodenschätze wie Erdöl, Gold, Mangan und Uran zählt Gabun zu den reichsten Ländern Afrikas. Davon profitieren jedoch einige Provinzstädte nur geringfügig, zu denen auch der Studienort Lambaréné zählt. Lambaréné (Provinz Moyen-Ogooué) ist etwa 50 km südlich des Äquators und etwa 250 km südöstlich von Libreville, der Hauptstadt Gabuns, gelegen. Mit etwa 20 000 Einwohnern ist Lambaréné die siebtgrößte Stadt Gabuns. Es liegt mit einem Drittel seiner Fläche auf einer Insel des Flusses Ogooué, der auf dieser Höhe ungefähr 800 m breit ist. Der Fluss Ogooué trägt mit seinem Fischreichtum zur Ernährung der Bevölkerung bei und mündet bei Port-Gentil in den Atlantischen Ozean.

Am HAS wurde von 1924 an, nur wenige Kilometer vom Stadtzentrum entfernt, gebaut. Es umfasst neben dem Forschungslabor Abteilungen für Chirurgie (36 Betten), Innere Medizin (28 Betten), Pädiatrie (30 Betten und 10 Ersatzbetten), Frauenheilkunde (27 Betten), Zahnheilkunde, die PMI (Protection Maternelle et Infantile) sowie ein Informationsbüro für HIV-Infizierte. In Lambaréné und Umgebung, woher die rekrutierten Patienten stammen, wird Malaria ganzjährig übertragen [49]. Es handelt sich um ein für *P. falciparum*-Malaria hyperendemisches Gebiet [140]. Dabei ist in etwa 95% der Fälle *P. falciparum* für die Malariaepisoden verantwortlich. Die übrigen Malariafälle sind durch *P. malariae* und *P. ovale* bedingt. Da *P. vivax* nur „Duffy“-positive Blutkörperchen befällt, diese aber in West-Afrika nicht vorkommen, zählt es nicht zum Erregerspektrum in Lambaréné [99]. Die Hauptvektoren sind *Anopheles gambiae* und *Anopheles moucheti* [141].

Die Transmissionsrate schwankt regional und saisonal. Während in der kurzen Regenperiode von Oktober bis Dezember die höchste Transmissionsrate zu beobachten ist, werden in der langen Regenperiode und den Trockenperioden eher geringe Transmissionsraten registriert [164]. Die EIR (Entomological Inoculation Rate, infektiöse Mückenstiche/Person/Jahr) ist in Gabun je nach Region unterschiedlich. Sie ist für den Campus des HAS aufgrund besserer hygienischer Verhältnisse mit einem Wert von 23 niedriger als in umgebenden Orten wie Tchad (EIR=61) und Bellevue (EIR=53). Im Schnitt liegt die EIR in Lambaréné bei 50 [140]. Nach weitläufigen Chloroquinresistenzen werden zunehmend auch Resistenzen gegen SP beobachtet [142].



Abbildung 2.1: Karte von Gabun [75]

## 2.2 Aufnahmekriterien und Ausschlusskriterien

In die Artesunat-Studie aufgenommen wurden Kinder, die bereits für die SP-Longitudinalstudie rekrutiert wurden und während dieser im Zeitraum von Dezember 2002 bis Mitte August 2004 an einer unkomplizierten Malaria tropica erkrankten [59]. In diesem Zeitraum erkrankte Studienkinder wurden mit einer Artesunat-5-Tage-Monotherapie behandelt. Voraussetzung für alle teilnehmenden Kinder war die Einverständniserklärung der Eltern bzw. der Sorgeberechtigten.

In die Analyse einbezogen wurden nur Kinder, von denen eine Nachuntersuchung mit einem Dicken Tropfen am Tag 28 vorlag. Bei den meisten Kindern sind auch Nachuntersuchungen am Tag 4 erfolgt.

Ausschlusskriterien waren Zeichen einer schweren Malaria [158] mit Hospitalisation, d.h.:

- schwere Anämie mit einem Hämatokrit  $\leq 15\%$  oder einem Hb  $\leq 5 \text{ g/dl}$  [109]
- akutes Nierenversagen mit einem Kreatinin  $\geq 3 \text{ mg/dl}$  [78]
- Hypoglykämie mit Blutzucker  $\leq 40 \text{ mg/dl}$  [48]
- metabolische Azidose pH  $\leq 7,25$  [6]
- Ikterus mit Serumbilirubin  $\geq 3 \text{ mg/dl}$  [92]
- Lungenödem [122]
- zerebrale Malaria mit wiederholten Krampfanfällen [65]
- zirkulatorischer Schock
- signifikante Elektrolytverschiebungen
- DIC (disseminierte intravasale Gerinnung) mit spontanen Blutungen [53]
- Makrohämaturie

Weitere Ausschlussgründe waren:

- Verabreichung von anderen malariawirksamen Medikamenten durch Eltern, medizinische Einrichtungen wie „dispensaires“ (lokale Ambulanz), Hôpital Régional und HAS
- Gabe der Studienmedikation SP am selben Tag vor der Artesunatgabe

Dabei wurde die Fremdmedikation vor Präsentation im Studienzentrum und auch während der nachfolgenden 28 Tage, soweit anamnestisch eruiert, berücksichtigt.

Ebenfalls ein Ausschlussgrund nach bereits begonnener Therapie war das Auftreten einer Nebenwirkung der Studienmedikation (adverse event, (AE)), welche zum Therapieabbruch führte. Evaluiert wurden die AEs an Kontrollterminen der jeweiligen Malariaattacke. Als AE wurde ein neu auftretendes Symptom oder Zeichen, eine neu hinzukommende Krankheit oder das Auftreten von pathologischen Laborwerten, welche mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehen oder im Zusammenhang gesehen werden, definiert. Dabei werden als Nebenwirkungen Erscheinungen, welche am Tag 0 noch nicht vorhanden waren, sich jedoch im Laufe der Nachkontrollen entwickelten, oder aber am Tag 0 vorhanden waren, sich jedoch im Verlauf der Nachuntersuchungen verschlimmerten, gewertet.

Als schwere Nebenwirkung wurde ein Ereignis definiert, welches tödlich oder lebensbedrohlich verlief oder zu einer stationären Krankenhausaufnahme führte.

## 2.3 Medikamentendosierung

Bei der oralen 5-Tage-Therapie mit Artesunat der unkomplizierten Malaria tropica mit *P. f.* wurde die erste Dosis bei Vorstellung und Diagnosesicherung im Studienlabor durch den Untersucher verabreicht (kontrollierte Gabe) und bei Erbrechen einmalig wiederholt. Weiteres Erbrechen führte zum Studienausschluss und Wechsel der Behandlung. Bereitgestellt wurde das Medikament (Arsumax<sup>TM</sup>) von Sanofi-Synthélabo, Gentilly, Frankreich. Die applizierte Dosis betrug initial 4 mg/kg KG Artesunat. Für die nächsten vier Tage wurden Tabletten in einer Dosierung von 2 mg/kg KG in verschweißten Folienspäckchen für die einmal tägliche Medikation der begleitenden Aufsichtsperson des Kindes mitgegeben. Dadurch stand die Medikamentenverabreichung an den folgenden 4 Tagen nicht mehr unter Beobachtung des Untersuchers.

## 2.4 Ablauf der Untersuchungstage 0, 4 und 28

Die Studiendauer erstreckte sich je Patient insgesamt über einen Zeitraum von 28 Tagen. Untersuchungen wurden jeweils zusätzlich zum Diagnosetag 0 an den Tagen 4 und 28 durchgeführt. Bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder auch Neuerkrankung wurden zwischenzeitlich zusätzliche Kontrolluntersuchun-



gen veranlasst. Zu den Untersuchungen des Patienten gehörten eine ausführliche Anamnese und eine komplette körperliche Untersuchung. Diese beinhaltete vor allem das Abhören der Lungen, des Herzens und des Abdomens, Tasten des Abdomens, Untersuchung der Haut, der Konjunktiven, der Ohren, der Mundhöhle, der Genitalregion, das Abtasten des Halses und gegebenenfalls Meningismuszeichen. Die Körpertemperatur wurde mit einem digitalen Thermometer gemessen, Temperaturerhöhungen in den letzten 48 Stunden sowie Vormedikationen und Konvulsionen erfragt. Klinische Symptome wie Diarrhoe, Hämaturie, Erbrechen, äußerliche Blutungszeichen, Hepatosplenomegalie und Ikterus wurden erfragt und untersucht. Der allgemeine Ernährungs- und Wachstumszustand wurde anhand von pädiatrischen Perzentilenkurven vom Untersucher erfasst und beurteilt. Außerdem wurden sehr häufige Nebendiagnosen wie z.B. Staphyloдерmie, Skabies, Abszesse, Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege, Otitis media, Erkrankungen des Urogenitaltraktes und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes eruiert und, wenn erforderlich, therapiert. Bei Durchfall oder Dehydratationszeichen stand das Körpergewicht bis zur Genesung unter Beobachtung.

An definierten standardisierten Kontrolltagen 0, 4 und 28 wurden Laborparameter wie die Anzahl der weißen Blutkörperchen, der Hämoglobinwert (Hb), der Hämatokritwert (HK), das Mittlere-Korpuskuläre-Volumen (MCV, Mean Corpuscular Volume) und die Anzahl der Thrombozyten bestimmt. Leberfunktion und Nierenfunktion wurden durch Bestimmung von Alanin-Amino-Transferase (ALAT) und Kreatinin im Plasma kontrolliert.

Zusätzlich wurde ein Dicker Tropfen entnommen und auf Parasiten untersucht. Blut wurde auf Filterpapier zur Genotypisierung mittels PCR konserviert.

Begleitpersonen wurden angeregt, besonders auf den Gesundheits- und Ernährungszustand des Kindes zu achten. Bei jeglichen Zwischenfällen, Verschlechterungen und Neuerkrankungen sollte das Studienzentrum aufgesucht werden.

Des Weiteren wurden Aufsichtspersonen anamnestisch auf das Aufsuchen von lokalen Ärzten, Kliniken oder Apotheken und nach häuslicher Selbstmedikation befragt.

## 2.5 Diagnostik

### 2.5.1 Diagnostik der Malaria und Bestimmung der Parasitämie

Die Bestimmung der Konzentration von asexuellen *P. falciparum*-Trophozoiten wurde von mikroskopisch erfahrenen Untersuchern nach der standardisierten Lambaréné-Methode vorgenommen. Bei der dabei angewandten Giemsa-Färbung (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland) wurde ein Blutausstrich aus dem Dicken Tropfen nach folgender Methode angefertigt und ausgewertet:

Nach gründlicher Säuberung, Desinfektion und Punktion der Fingerbeere wurde mit einer 10- $\mu$ l-Pipette (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland) Kapillarblut eingesogen und auf einen Objektträger bei Einhaltung einer Verteilungsfläche von 10 $\times$ 18 mm aufgetragen. Nachträglich erfolgte die Trocknung des Objektträgers im Wärmeschrank bei einer Temperatur von 37°C in horizontaler Stellung über mehrere Minuten. Der bereits gut getrocknete Blutausstrich wurde in einer Lösung bestehend aus der Giemsalösung und einem Phosphatpuffer (pH=7,2) über 20 Minuten gefärbt. Die Färbelösung wurde vom Laborpersonal alle 6 Stunden frisch in einem Verhältnis von 1:5 angefertigt und gefiltert. Nach der Färbung wurde die Giemsalösung mit Wasser vorsichtig vom Objektträger gewaschen und der Objektträger erneut für einige Minuten getrocknet.

Danach erfolgte die Auszählung der asexuellen und sexuellen Stadien des Parasiten durch ein Lichtmikroskop mit Ölimmersion bei 1000-facher Vergrößerung mittels einer manuell bedienbaren Zähluhr. Dabei wurden mindestens 100 Gesichtsfelder ausgezählt. Die derart ermittelte Parasitenzahl wird durch 100 dividiert und mit einem, für das Mikroskop ermittelten spezifischen Faktor, multipliziert, um somit die Parasitenzahl pro  $\mu$ l zu erhalten. Die hier beschriebene Lambaréné-Methode der quantitativen Beurteilung des Dicken Tropfens wurde von Kremsner et al. 1988 erstmals beschrieben.

### 2.5.2 Biochemische Untersuchung

Die biochemischen Parameter ALAT und Kreatinin wurden mit Hilfe des Trockenchemiegerätes DT60II<sup>TM</sup> (Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, NY, USA) zur Leber- und Nierenfunktionsbeurteilung bestimmt. Dazu wurde ein Röhrchen mit Heparin-Blut zentrifugiert, das Plasma nach der Nutzung zur Messung in dazu vorgesehenen Vorrichtungen pipettiert, beschriftet und eingefroren. Die festen Zellbestandteile wurden ebenfalls beschriftet und eingefroren.

### 2.5.3 Differentialblutbild

Mittels der Abbott Celldyn-3000<sup>TM</sup>-Maschine (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) wurden aus EDTA-Blut (EDTA, Ethylene-Diamine-Tetraacetic-Acid) der Hämoglobin-, der Hämatokrit-, der MCV-Wert, die Anzahl der weißen Blutkörperchen und die Thrombozytenzahl ermittelt.

### 2.5.4 PCR-Genotypisierung

Zur Differenzierung, ob es sich bei erneuter Parasitämie um eine Reinfektion mit einem neuen Erreger oder ein Therapieversagen handelte, wurden die Parasiten auf das *P.f.*-Merozoiten-Oberflächen-Antigen MSA1 (Merozoite-Surface-Antigene-1) mittels einer Polymerasekettenreaktion (PCR, Polymerase-Chain-Reaction) genotypisiert. Zur Zuordnung zu verschiedenen Allelen (RO33, MAD20 und K1) wurde eine verschachtelte PCR (nested-PCR) angeschlossen. Dazu wurden an den Kontrolltagen 0, 4 und 28 Bluttröpfchen auf Filterpapier pipettiert. Die Filterpapiere wurden mit Datum und Studienkennnummer versehen. Nach dem Trocknen wurden die Filterpapiere aufbewahrt und zur PCR-Analyse in das Labor des Tropeninstitutes, Sektion Humanparasitologie, Universität Tübingen, gebracht.

Folgende Schritte wurden zur MSA1-Genotypisierung durchgeführt:

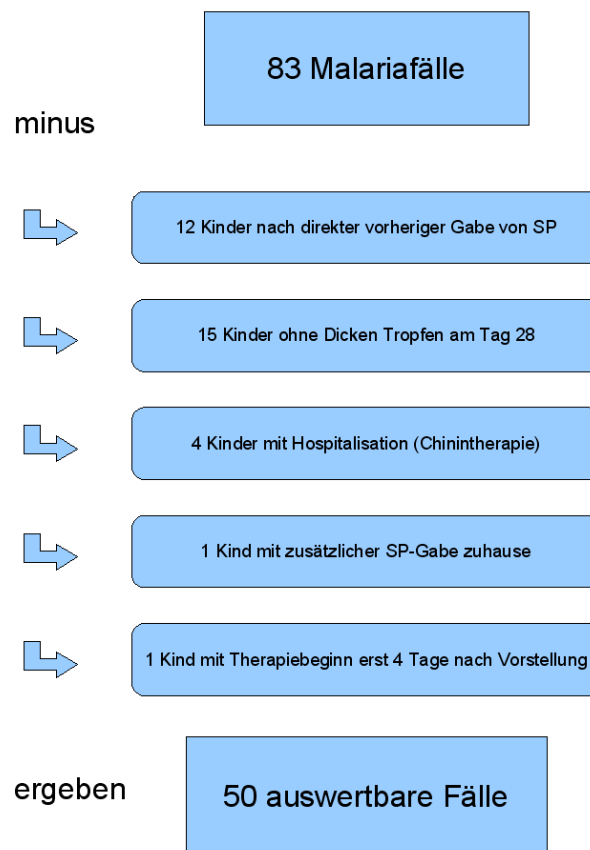
- DNA (Desoxyribonuclein Acid) wurde mit einem speziellen DNA-Reinigungssatz aus dem angetrockneten Blut der gesammelten Filterpapiere isoliert (Qiagen, Hilden, Germany).
- Die DNA wurde mittels GenomiPhi entsprechend der Lieferanten-Gebrauchsanweisung angereichert (Amersham, Freiburg, Germany).
- MSA1-Genotypisierung wurde durch einen PCR-Thermozykler (vollautomatische Durchführung verschiedener Temperaturabhängiger Reaktionen) gemäß den üblichen Methoden mit Primern (Startpunkt für die DNA-Polymerase) durchgeführt. Als Primer dienten Lisa-1 5'-ACATGAAAGTTATCAAGAACT-TGTC-3' und Lisa 5'-TACGTCTAATTCATTTGCACGAA-3'.
- DNA-Doppelstränge wurden zu Beginn der PCR bei 95°C 5 Minuten denaturiert. Die PCR beinhaltete 35 Zyklen, Denaturierungsphasen über 10 Sekunden und Synthetisierungsphasen bei 55°C für 45 Sekunden mit einer Verlängerung von 60 Sekunden bei 70°C.

- Um die unterschiedlichen Allele voneinander zu unterscheiden wurde anschließend eine sogenannte nested-PCR (verschachtelte PCR) durch einen „Rapid-Cycler<sup>TM</sup>“ (Idaho Technologies, Salt Lake City, UT, USA) mit 15 Zyklen durchgeführt. Die benutzten Primer liegen dabei innerhalb der in der ersten PCR amplifizierten DNA. Der „Rapid-Cycler“ ist ein Instrument, das durch Wärmeübertragung in Form von Heißluft sehr schnelle Zyklen durchläuft. Dabei wird eine hohe Spezifität der DNA-Amplifikation erreicht. Die Temperaturen waren  $94^{\circ}\text{C}$ ,  $53^{\circ}\text{C}$  und  $72^{\circ}\text{C}$ , dabei wurde die Zeit auf 0 gesetzt.
- Primer T22 5'-GTTGTTGCAAAGCCTGCAGGTGCT-3' oder T23 5'-ACA-AGTGGAACAGCTGTTACAA-3' wurde mit Lisa-2 für die Identifikation von RO33 oder MAD20 kombiniert.
- K1 wurde durch die Primer Lisa-1 und T24 5'-GCATCAGCTGGAGGGCTT-GCACCAGAT-3' identifiziert.
- Die PCR-Produkte wurden auf ein Agarosegel aufgetragen und im Spannungsfeld ihrer Größe nach aufgetrennt. Die DNA-Fragmente wurden durch „SYBR-Green-PCR-Kit“ (Biozym, Hessisch Oldendorf, Germany) angefärbt und mit einem „Dark Reader“ (Clare Chemical Research Inc., Dolores, CO, USA) durch Fluoreszenz visualisiert.
- Die Banden-Größe war das Hauptkriterium zur Differenzierung der verschiedenen Genotypen. Einzelne Infektionen mit derselben Banden-Größe wurden weiter durch DNA-Sequenzierung analysiert.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Patientendaten

Zwischen Dezember 2002 und August 2004 wurden 83 durch *P.f.* verursachte unkomplizierte Malariafälle bei den an der SP-Studie teilnehmenden Kindern diagnostiziert und 5 Tage mit Artesunat behandelt.



1

Abbildung 3.1: 83 Malariafälle zwischen Dez. 2002 und Aug. 2004, abzüglich den ausgeschlossenen Fällen.

### 3.1.1 Von der Auswertung ausgeschlossene Fälle

Von der Auswertung für die Effektivitätsbeurteilung (Wirkungsbestimmung unter durchschnittlichen Alltagsbedingungen) der 5-Tage-Therapie mit Artesunat, wurden folgende Fälle ausgeschlossen, siehe hierzu auch Abbildung 3.1:

- 12 Kinder, bei denen eine Parasitämie erst nach Gabe von SP diagnostiziert wurde,
- 15 Kinder, bei denen am Tag 28 ( $\pm 1$  Woche) entweder kein Dicker Tropfen vorlag oder die Folgeuntersuchung nicht stattgefunden hatte,
- 4 Kinder, die hospitalisiert wurden und das lokal gängige Chinin i.v. erhielten,
- 1 Kind, das zuhause zusätzlich zu Artesunat eine halbe Tablette SP erhalten hatte,
- 1 Kind, das am Tag der Vorstellung keine Symptome, aber eine geringe Anzahl an Gametozyten aufwies und erst nach 4 Tagen bei steigender Körpertemperatur mit Artesunat behandelt wurde.

Auf diese Weise verblieben 50 auswertbare Fälle für die Analyse der 5-Tage-Therapie mit Artesunat. Davon waren 24 Kinder männlichen und 26 Kinder weiblichen Geschlechts.

## 3.2 Parasitämie am Tag 4 und Tag 28, Heilungsrate

Von 50 Kindern nahmen 38 Kinder den Kontrolltermin am Tag 4 wahr. Im Dicken Tropfen konnte bei keinem Kind mehr Parasiten gesehen werden, sodass die Heilungsrate 100% betrug.

Am Tag 28 waren im Dicken Tropfen nur 38 Patienten von 50 parasitenfrei, d.h. 76% der Kinder blieben ohne Parasitennachweis. Eine erneute Erkrankung an Malaria mit *P.f.* wurde bei 12, d.h. 24% der Kinder beobachtet. Die Differenzierung der 12 erkrankten Kinder ergab:

- Bei 7 von 12 Kindern, die bis zum Tag 28 erneut eine Infektion erlitten hatten, zeigten PCR-Analysen Parasiten unterschiedlicher MSA1-Genotypen. Diese wurden als Reinfektionen betrachtet und somit als initial geheilt erfasst.

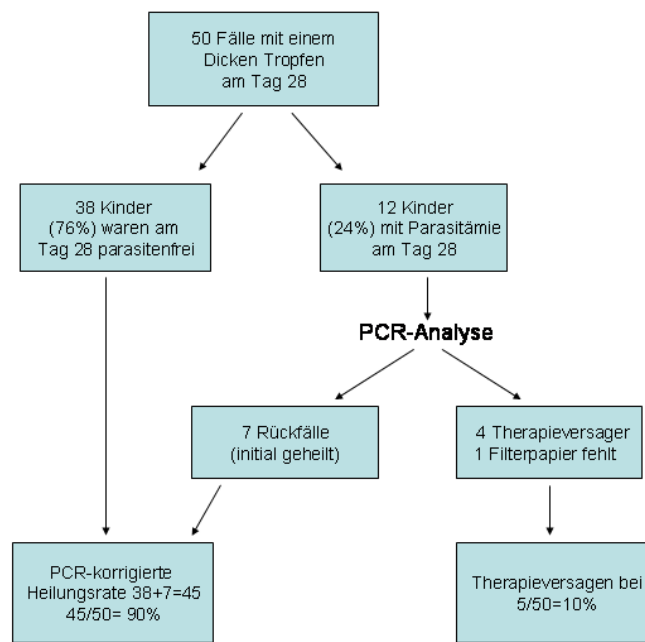


Abbildung 3.2: Wirkprofil der 5-Tage-Artesunat-Monotherapie von 50 Patienten mit PCR Korrektur

- Bei 4 von 12 Kindern zeigte die PCR-Analyse gleiche MSA1-Genotypen, was den Verdacht auf ein Therapieversagen nahelegte und so gedeutet wurde.
- Bei einem Fall wurde kein Filterpapier angelegt, dieser Fall wurde ebenfalls als Therapieversagen eingestuft.

Die PCR-korrigierte Heilungsrate am Tag 28 beträgt somit 90%, d.h. 45 von 50 Patienten können als initial geheilt betrachtet werden (siehe hierzu auch Abbildung 3.2 und Tabelle 3.1).

Aufgrund der beobachteten Rückfälle unter Therapie mit Artesunat wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 stellt die initial geheilte Gruppe dar (45 Patienten). Gruppe 2 beinhaltet Rückfälle, d.h. Individuen, bei denen am Tag 28 eine erneute Parasitämie mit demselben MSA1-Genotypen festgestellt wurde (5 Patienten).

Zeitpunkt nach Therapiebeginn	Heilungsrate
Tag 4	38/38 (100%)
Tag 28 (nicht PCR korrigiert)	38/50 (76%)
Tag 28 (PCR korrigiert)	45/50 (90%)

Tabelle 3.1: Heilungsrate der semi-observierten 5-Tage-Artesunat-Monotherapie

## 3.3 Demographie

### 3.3.1 Population

Den folgenden Berechnungen liegen die Daten derjenigen Patienten zu Grunde, bei denen ein Dicker Tropfen am 28. Kontrolltag vorlag (50 Patienten) und die nicht anderweitig aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Aufgrund technischer Schwierigkeiten gibt es Lücken bei den einzelnen Parametern, sowohl am Diagnosetag als auch an den jeweiligen Kontrolltagen 4 und 28. Dadurch ergeben sich für die einzelnen Parameter an den jeweiligen Kontrolltagen unterschiedliche Fallzahlen. Die Werte für Parasitenanzahl, Leukozyten, Thrombozyten, ALAT und Kreatinin wurden auf- oder abgerundet. Die Einzelwerte sind zusätzlich in Tabelle 6.1, 6.2 und 6.3 im Anhang aufgeführt.

### 3.3.2 Alter der Kinder mit Parasitämie

Das Alter der Kinder mit Parasitämie war sehr heterogen. Der jüngste Patient war 2 Monate und der älteste 13 Monate alt. Das durchschnittliche (DS) Alter der Kinder mit Parasitämie lag bei 7,7 Monaten ( $\pm 3,3$ ;  $n=50$ ). Die Gruppe 1 der initial geheilten Kinder ( $n=45$ ) zeigte ein durchschnittliches Alter von 7,5 ( $\pm 3,2$ ) Monaten, die Gruppe 2 der Rückfälle ( $n=5$ ) ein durchschnittliches Alter von 9,7 ( $\pm 3,0$ ) Monaten.

### 3.3.3 Verlauf der Parasitämie

Mit dem Dicken Tropfen wurde die Parasitenanzahl im Blut bestimmt. Dabei zeigte sich eine hohe Variabilität der Parasitenanzahl, sowohl am Diagnosetag als auch am Kontrolltag 28. Der Median der 50 Fälle lag bei 11 600 Parasiten pro  $\mu l$  Blut am Tag 0 und bei 0 Parasiten pro  $\mu l$  Blut am Tag 28. So wurden als Minimal- und Maximalwert am Tag 0 bei einem Kind nur 24 Parasiten pro  $\mu l$  Blut gefunden, ein anderes Kind hingegen zeigte eine massive Parasitämie von etwa 180 000 Parasiten pro  $\mu l$  Blut. Am Tag 28 wurden bei den Kindern mit erneuter Parasitämie als Minimal- und Maximalwert 300-316 000 Parasiten pro  $\mu l$  Blut gezählt. Am Tag 4 waren alle Dicken Tropfen in 38 Malariafällen parasitenfrei.

In der Gruppe der initial geheilten Kinder ( $n=45$ ) betrug am Tag 0 der Median 11 200 (24-180 000) Parasiten pro  $\mu l$  Blut, am 28. Tag 0 (0-100 000) Parasiten pro  $\mu l$  Blut.

In der Rückfallgruppe ( $n=5$ ) betrug der Median am Tag 0 31 000 (2 190-90 000) Parasiten pro  $\mu l$  Blut und am 28. Tag 52 000 (1 070-316 000) Parasiten pro  $\mu l$



Blut (siehe dazu Tabelle 3.2). Eine erneute Parasitämie unter den initial geheilten Probanden wurde frühestens 14 Tage und spätestens 35 Tage nach der Therapie diagnostiziert. Unter den Rückfällen fand sie zwischen dem 16. und dem 32. Tag nach der Therapie statt. Bei allen erneuten Parasitämien handelte es sich um Infekte mit *P.f.*

	Tag 0	Tag 4	Tag 28
Gesamt	11 600 (24-180 000)	0	0 (0-316 000)
Gruppe 1	11 200 (24-180 000)	0	0 (0-100 000)
Gruppe 2	31 000 (2 190-90 000)	0	52 000 (1 070-316 000)

Tabelle 3.2: Der Median der Parasiten/ $\mu\text{l}$  Blut mit Minimal- und Maximalwerten

### 3.3.4 Verlauf der Temperatur

Bei Vorstellung der Patienten fiel auch bei der Körpertemperatur eine hohe Variabilität auf. Manche Patienten mit Parasitämie wurden mit hohem Fieber  $\geq 40^\circ\text{C}$  in der Ambulanz vorgestellt, wogegen andere Kinder fieberfrei waren. Die niedrigste gemessene Temperatur am Diagnosetag betrug  $36,5^\circ\text{C}$ , die höchste  $40,5^\circ\text{C}$ . Die durchschnittliche Körpertemperatur für den Diagnosetag betrug insgesamt  $38,8^\circ\text{C}$  ( $\pm 1,1$ ;  $n=49$ ), in Gruppe 1  $38,7^\circ\text{C}$  ( $\pm 1,1$ ;  $n=45$ ), in Gruppe 2 der späteren Rückfälle  $40,0^\circ\text{C}$  ( $\pm 1,3$ ;  $n=4$ ). Am Tag 4 betrug sie nach der Therapie mit Artesunat im Durchschnitt  $37,0^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,6$ ;  $n=39$ ), in Gruppe 1  $37,0^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,6$ ;  $n=35$ ), in Gruppe 2  $37,2^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,3$ ;  $n=4$ ). In Gruppe 1 hatte ein Kind aufgrund einer Otitis media Fieber entwickelt, das mit einem Antibiotikum therapiert wurde. Für den 28. Kontrolltag betrug die durchschnittliche Körpertemperatur  $37,3^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,7$ ;  $n=49$ ), in Gruppe 1  $37,2^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5$ ;  $n=45$ ), in Gruppe 2  $38,9^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,7$ ;  $n=4$ ). Unter den 12 Fällen mit erneuter Parasitämie am Tag 28 hatten nur 6 Kindern erneut Fieber entwickelt. Die durchschnittliche Körpertemperatur an den Tagen 0, 4 und 28, aufgeteilt in Gruppe 1 und Gruppe 2 mit der jeweiligen Standardabweichung ist zusätzlich in Abbildung 3.3 einzusehen.

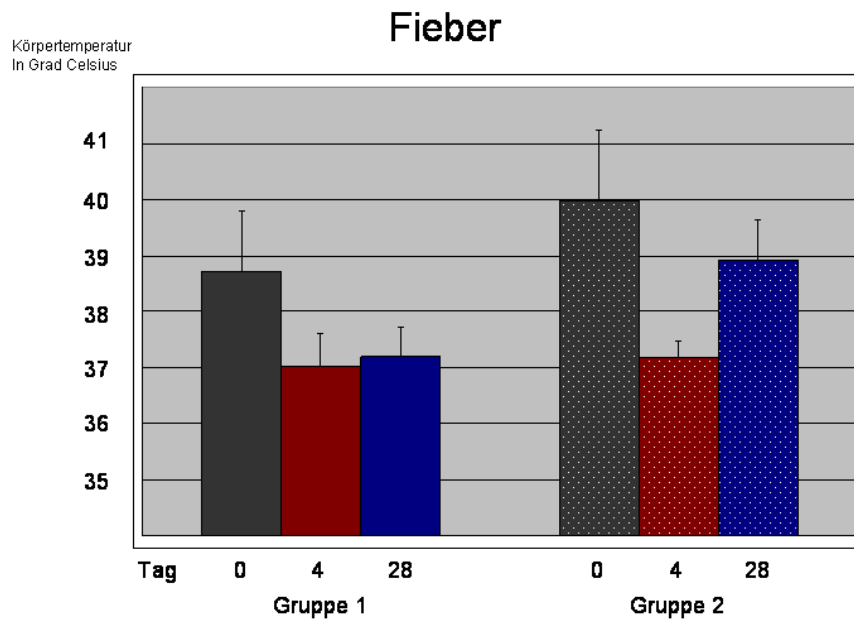


Abbildung 3.3: Durchschnittliche Körpertemperatur der Gruppe 1 (initial geheilt) und der Gruppe 2 (Rezidive) mit den Daten des Diagnosetags 0 und der Kontrolltage 4 und 28. mit Standardabweichung. Einzelwerte siehe Text.

### 3.4 Hämatologische Werte im Verlauf der Studie

Um die Auswirkungen der Malaria-Erkrankung und den Einfluss der Malaria-Therapie auf das hämatologische System zu erfassen, wurden venöse Blutentnahmen am Diagnosetag 0 sowie an den Kontrolltagen 4 und 28 durchgeführt. Da es bei der maschinellen Auswertung des Blutmaterials in Einzelfällen zu technischen Schwierigkeiten kam, sind nicht von allen Patienten alle Parameter vorhanden, sodass auch in den folgenden Abschnitten mit unterschiedlichen Fallzahlen gerechnet wurde.

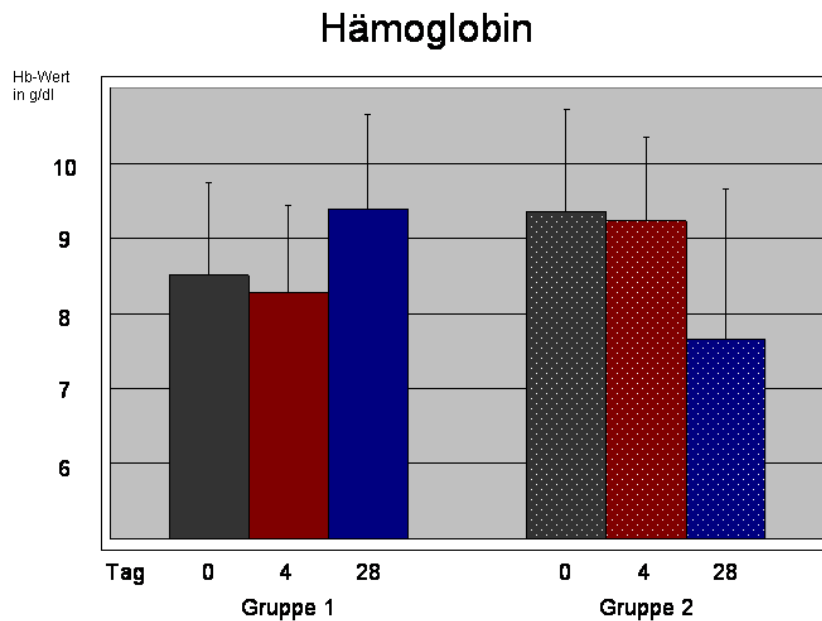


Abbildung 3.4: Durchschnittliche Hb-Werte der Gruppen 1 und 2 für die Tage 0, 4 und 28 mit Standardabweichung. Einzelwerte siehe Text.

### 3.4.1 Hämoglobinkonzentration im Verlauf

Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration (Hb) am Diagnosetag wurde von 48 Fällen ermittelt, sie betrug insgesamt  $8,6 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1,3$ ). Dabei fand sich in Gruppe 1 ein Durchschnitts-Hb-Wert von  $8,5 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1,2$ ;  $n=43$ ) und in Gruppe 2 ein Wert von  $9,4 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1,4$ ;  $n=5$ ). Am Tag 4 zeigten 37 Fälle durchschnittliche Hb-Werte von  $8,4 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1,2$ ), in Gruppe 1  $8,3 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1,2$ ;  $n=33$ ), in Gruppe 2  $9,2 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1,1$ ;  $n=4$ ). Am Tag 28 zeigten 47 Malariafälle Hb-Werte mit dem Durchschnitt von  $9,2 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1,4$ ). Durchschnittlich betrug der Hb-Wert am Tag 28 in Gruppe 1  $9,4 \text{ g/dl}$  ( $\pm 1,3$ ;  $n=43$ ), in Gruppe 2  $7,7 \text{ g/dl}$  ( $\pm 2,0$ ;  $n=4$ ). Die Durchschnittswerte für Gruppe 1 und 2 mit den jeweiligen Standardabweichungen für die Tage 0, 4 und 28 zeigt Abbildung 3.4.

### 3.4.2 Hämatokrit-Werte im Verlauf

Der durchschnittliche Hämatokritwert in beiden Gruppen betrug am Diagnosetag 25,8 % ( $\pm 4,0$ ), berechnet aus 48 Probandendaten, hier in Gruppe 1 25,6% ( $\pm 3,9$ ; n=43) und in Gruppe 2 27,6% ( $\pm 4,5$ ; n=5). Am Tag 4 betrug er durchschnittlich 24,9% ( $\pm 4,1$ ; n=36), in Gruppe 1 24,7% ( $\pm 4,1$ ; n=32), in Gruppe 2 27,1% ( $\pm 3,5$ ; n=4). Am Tag 28 betrug er insgesamt 28,1% ( $\pm 4,8$ ) in 47 Probandendaten, hier in Gruppe 1 28,1% ( $\pm 3,2$ ; n=43) und in Gruppe 2 28,2% ( $\pm 14,8$ ; n=4). Die Aufteilung in Gruppe 1 und 2 zeigt Abbildung 3.5.

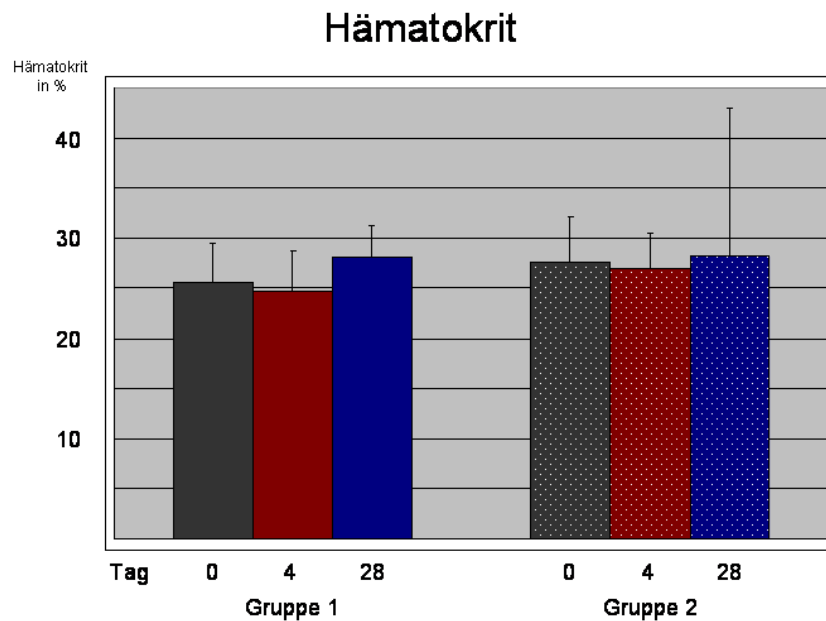


Abbildung 3.5: Hk-Durchschnittswerte für Gruppe 1 und 2 für die Tage 0, 4 und 28 mit den jeweiligen Standardabweichungen. Einzelwerte siehe Text.

### 3.4.3 MCV im Verlauf

Die Entwicklung des MCV stellte sich wie folgt dar: am Diagnosetag lagen 48 Daten vor, der durchschnittliche MCV-Wert betrug  $64,9 \text{ fl}$  ( $\pm 6,8$ ), in Gruppe 1  $64,8 \text{ fl}$  ( $\pm 7,0$ ;  $n=43$ ) und in Gruppe 2  $64,5 \text{ fl}$  ( $\pm 5,3$ ;  $n=5$ ). Am Tag 4 lagen 38 Daten vor, der durchschnittliche MCV-Wert betrug  $63,7 \text{ fl}$  ( $\pm 5,7$ ;  $n=38$ ), in Gruppe 1  $63,6 \text{ fl}$  ( $\pm 6,0$ ;  $n=32$ ), in Gruppe 2  $64,2 \text{ fl}$  ( $\pm 4,3$ ;  $n=5$ ). Am Tag 28 lagen 47 Daten mit einem Durchschnittswert von  $63,4 \text{ fl}$  ( $\pm 5,9$ ) vor, in Gruppe 1  $62,7 \text{ fl}$  ( $\pm 5,9$ ;  $n=43$ ), in Gruppe 2  $68,7 \text{ fl}$  ( $\pm 4,0$ ;  $n=4$ ). Siehe hierzu ebenfalls Abbildung 3.6.

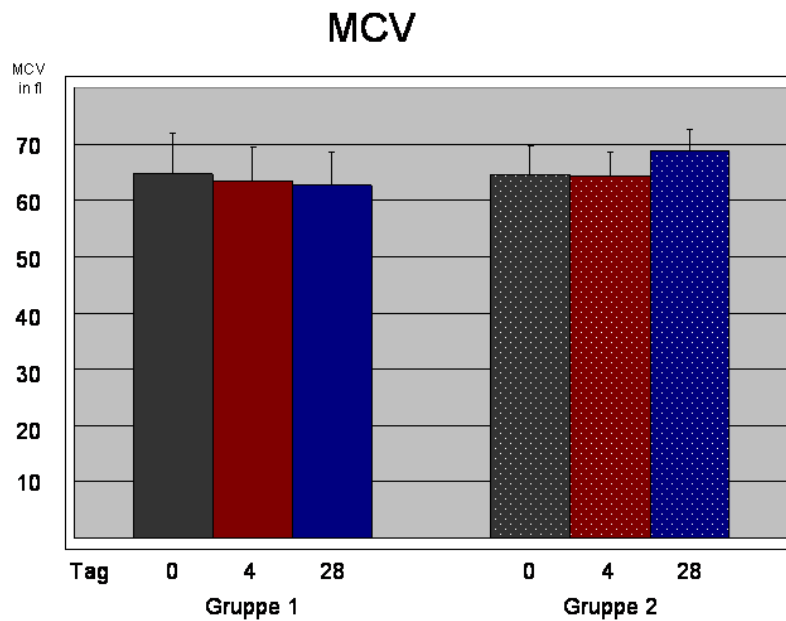


Abbildung 3.6: Durchschnittswerte des MCV für die Gruppen 1 und 2 an den Tagen 0, 4 und 28 mit der jeweiligen Standardabweichung. Einzelwerte siehe Text.

### 3.4.4 Leukozyten im Verlauf

Da sich im Rahmen der Malaria eine Panzytopenie entwickeln kann, wurden als zentraler Bestandteil des Immunsystems die Anzahl der Leukozyten erfasst. Die durchschnittliche Anzahl der 48 Malariafälle am Diagnosetag betrug  $10\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ ), dabei in Gruppe 1  $10\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 3$ ;  $n=43$ ), in Gruppe 2  $8\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ ;  $n=5$ ). Am Tag 4 betrug sie  $11\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ ;  $n=38$ ), in Gruppe 1  $11\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ ;  $n=33$ ), in Gruppe 2  $7\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 3$ ;  $n=5$ ). Am Tag 28 betrug sie  $10\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ ) in ebenfalls 48 Probandendaten, in Gruppe 1  $10\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ ;  $n=44$ ), in Gruppe 2  $7\text{ K}/\mu\text{l}$  ( $\pm 2$ ;  $n=4$ ). 3 Kinder zeigten am Tag 0 Leukozytopenien  $\leq 6\text{ K}/\mu\text{l}$ , die ausgeprägteste Leukozytose zeigte ein Kind mit  $19\text{ K}/\mu\text{l}$ . Siehe dazu auch Abbildung 3.7.

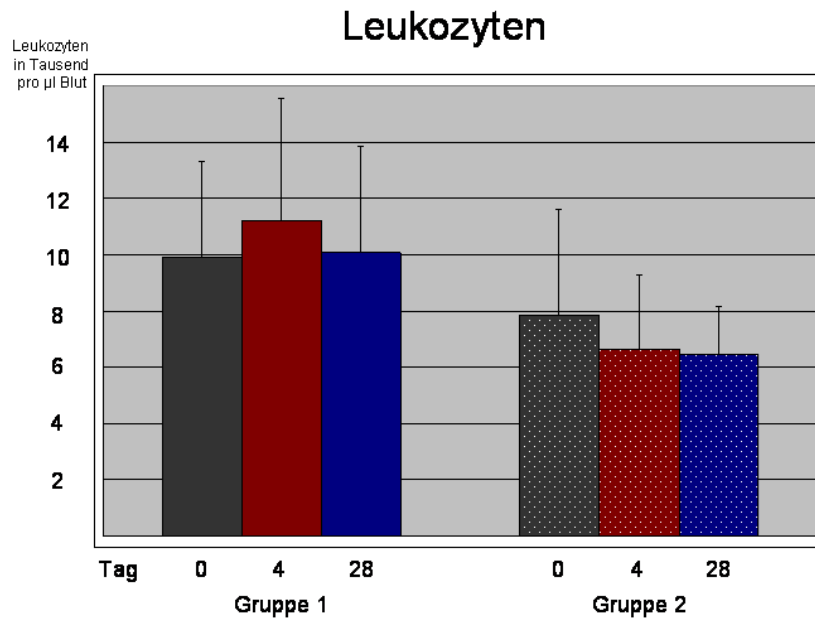


Abbildung 3.7: Durchschnittliche Leukozytenanzahl für die Gruppen 1 und 2 an den Tagen 0, 4 und 28 mit der jeweiligen Standardabweichung. Einzelwerte siehe Text.

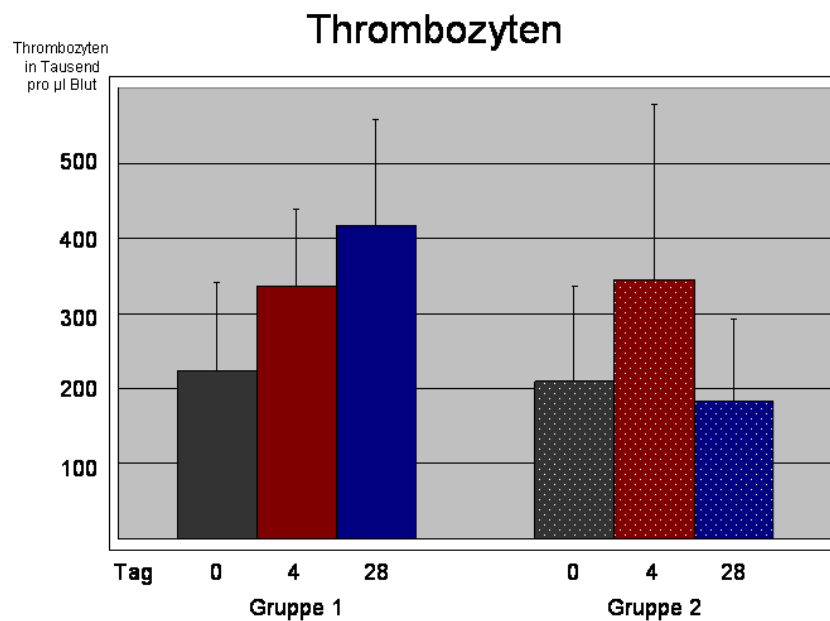


Abbildung 3.8: Durchschnittliche Anzahl der Thrombozyten in  $K/\mu l$  für Gruppe 1 und 2 an den Tagen 0, 4 und 28 mit der jeweiligen Standardabweichung. Einzelwerte siehe Text.

### 3.4.5 Thrombozyten im Verlauf

Im Rahmen einer möglichen Panzytopenie können auch die Thrombozyten, als wesentlicher Bestandteil der Blutgerinnung, von der Malariainfektion betroffen werden. Die durchschnittliche Thrombozytenanzahl für 48 Malariafälle lag am Diagnosetag bei  $221 K/\mu l$  ( $\pm 120$ ), in Gruppe 1  $224 K/\mu l$  ( $\pm 118$ ,  $n=43$ ), in Gruppe 2  $210 K/\mu l$  ( $\pm 127$ ;  $n=5$ ). Für den 4. Kontrolltag betrug sie  $339 K/\mu l$  ( $\pm 122$ ;  $n=37$ ), in Gruppe 1  $337 K/\mu l$  ( $\pm 101$ ;  $n=32$ ), in Gruppe 2  $345 K/\mu l$  ( $\pm 233$ ;  $n=5$ ). Für den Kontrolltag 28 betrug sie  $397 K/\mu l$  ( $\pm 153$ ) mit 47 Fällen, in Gruppe 1  $417 K/\mu l$  ( $\pm 141$ ;  $n=43$ ), in Gruppe 2  $183 K/\mu l$  ( $\pm 110$ ;  $n=4$ ). Am Aufnahmetag zeigten vier der Kinder ausgeprägte Thrombozytopenien  $\leq 100 K/\mu l$  mit einem Minimalwert von  $65 K/\mu l$ . In allen vier Fällen normalisierte sich die Thrombozytenzahl unter der Therapie. Die Aufteilung in Gruppe 1 und 2 ist zusätzlich in Abbildung 3.8 dargestellt.

## 3.5 Biochemische Parameter im Verlauf der Studie

Um im Verlauf der Studie die Leber- und Nierenfunktion zu beurteilen, wurden die biochemischen Parameter Alanin-Amino-Transferase (ALAT) und Kreatinin aus dem gewonnenen Plasma ermittelt.

### 3.5.1 Alanin-Amino-Transferase (ALAT) im Verlauf

Als erster biochemischer Parameter wurde zur Beurteilung der Leberfunktion der ALAT-Wert bestimmt. Der durchschnittliche ALAT-Wert betrug für den Diagnose-tag in 26 Malariafällen  $40 \text{ U/l}$  ( $\pm 20$ ), in Gruppe 1  $40 \text{ U/l}$  ( $\pm 20$ ;  $n=23$ ), in Gruppe 2  $44 \text{ U/l}$  ( $\pm 21$ ;  $n=3$ ). Am Tag 4 betrug er  $46 \text{ U/l}$  ( $\pm 44$ ;  $n=22$ ), in Gruppe 1  $45 \text{ U/l}$  ( $\pm 47$ ;  $n=18$ ), in Gruppe 2  $53 \text{ U/l}$  ( $\pm 23$ ;  $n=4$ ). Am Tag 28 betrug er in 25 Malariafällen  $36 \text{ U/l}$  ( $\pm 20$ ), in Gruppe 1  $37 \text{ U/l}$  ( $\pm 20$ ;  $n=23$ ), in Gruppe 2  $25 \text{ U/l}$  ( $\pm 11$ ;  $n=2$ ). Ein Kind zeigte eine Transaminasenerhöhung von  $70 \text{ U/l}$  am Aufnahmetag auf  $225 \text{ U/l}$  am Tag 4. Am Tag 28 sank der ALAT-Spiegel etwas auf  $107 \text{ U/l}$ . Untersuchungen bei diesem Kind wiesen eine Sichelzellanämie nach. Siehe hierzu Abbildung 3.9.

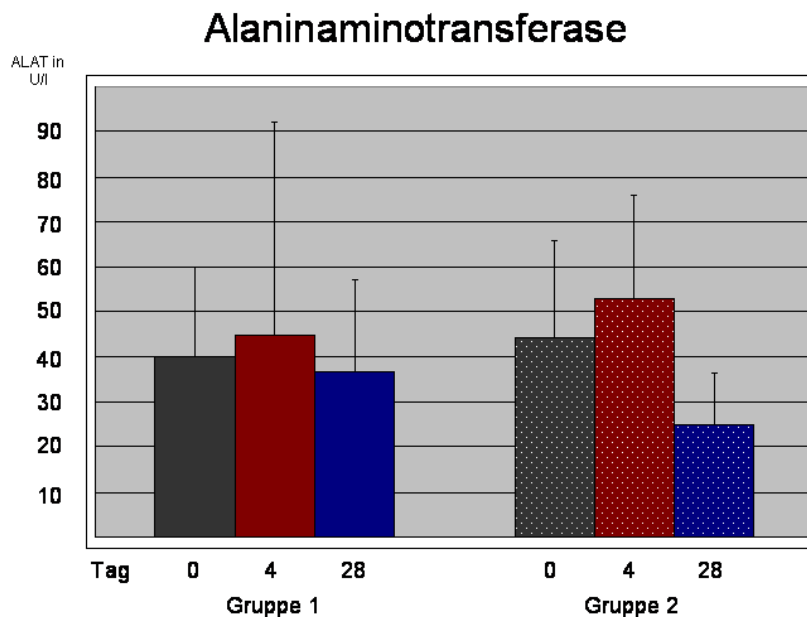


Abbildung 3.9: ALAT-Mittelwerte für Gruppe 1 und 2 an den Tagen 0, 4 und 28 mit den jeweiligen Standardabweichungen. Einzelwerte siehe Text.



### 3.5.2 Kreatinin im Verlauf

Als weiterer biochemischer Parameter wurde der Kreatininwert zur Beurteilung der Nierenfunktion bestimmt. Der durchschnittliche Kreatininwert am Diagnosetag betrug  $39 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 7$ ) in 42 Malariafällen, in Gruppe 1  $38 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 7$ ;  $n=37$ ), in Gruppe 2  $43 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 10$ ;  $n=5$ ). Am 4. Kontrolltag betrug er  $37 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 5$ ;  $n=30$ ), in Gruppe 1  $37 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 5$ ;  $n=26$ ), in Gruppe 2  $40 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 4$ ;  $n=4$ ). Am 28. Kontrolltag betrug er  $36 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 5$ ) in 37 Probandendaten, in Gruppe 1  $35 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 5$ ;  $n=34$ ), in Gruppe 2  $40 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 6$ ;  $n=3$ ). Es fanden sich keine ausgeprägten Kreatininerhöhungen. Siehe hierzu auch Abbildung 3.10

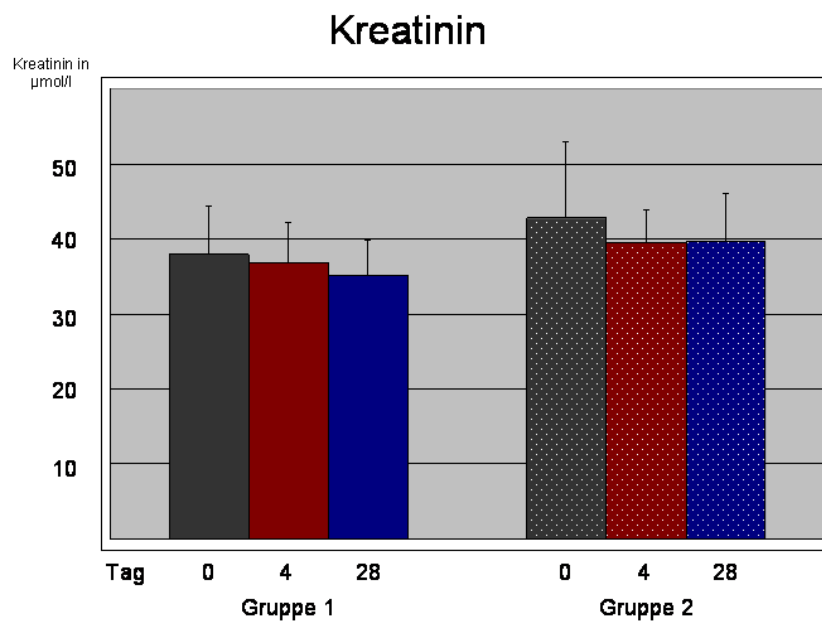


Abbildung 3.10: Kreatinin-Durchschnittswerte für die Gruppen 1 und 2 an den Tagen 0, 4 und 28 mit den jeweiligen Standardabweichungen. Einzelwerte siehe Text.

## 3.6 Symptome bei Vorstellung und am Kontrolltag, Verträglichkeit der Studienmedikation

### 3.6.1 Symptome am Diagnosetag

Am Diagnosetag 0 wurden Kinder mit unterschiedlichen Symptomen im Studienzentrum vorgestellt. Die Symptome im Einzelnen und ihre Häufigkeit sind in folgender Tabelle 3.3 dargestellt.

Symptome bei Vorstellung	Patientenanzahl von n=50
Fieber	37
Durchfall	16
Splenomegalie	16
Erbrechen	13
Infektion der oberen Luftwege (Erkältung)	9
Abgeschlagenheit	6
Lungenentzündung	3
Erhöhte Atmungsfrequenz	3
Klinische Anämiezeichen	3
Appetitverlust	2
Staphyloдерmie	2
Hautmykose	1
Hepatomegalie	1
Untergewicht	1
Hämaturie	1
Scabies	1
Tachykardie	1
Blutungszeichen	0
Ikterus	0
Konvulsionen	0

Tabelle 3.3: Symptome, die am Diagnosetag bestanden.

Die häufigsten Symptome der Probanden waren malarientypisch: Fieber, Durchfall, Splenomegalie, gefolgt von Erbrechen und allgemeinen Infektzeichen wie Erkältung, Abgeschlagenheit und vermindertem Appetit. Einige mitbehandelte, für gabunesische Kinder typische Symptome sind z.B. die Staphyloдерmie (Hautinfektion mit Staphylokokken), die Hautmykose und der Scabies. Weiterhin kamen vereinzelte Fälle von Untergewicht vor. In diesen Fällen wurde eine Ernährungsberatung mit monatlichen Gewichtskontrollen während der häuslichen Visiten durch den Untersucher vorgenommen. Symptome wie Hepatomegalie und Hämaturie kamen vereinzelt vor. Zeichen einer schweren Malaria wie Blutungen oder Konvulsionen kamen nicht vor.

### 3.6.2 Symptome an folgenden Kontrollterminen

An den nachfolgenden Kontrollterminen wurden bei 27 Kindern klinische Erscheinungen, ähnlich denen des Diagnosetages beobachtet. Darstellung 3.4 gibt einen Überblick, welche Symptome im Nachuntersuchungszeitraum (Tag 4 und 28) dokumentiert wurden:

Symptome an Folgeterminen	Patientenzahl von n=50
Infektion der oberen Luftwege (Erkältung)	13
Durchfall	6
Staphylodermie	6
Skabies	6
Trockener Husten	4
Fieber	4
Appetitverlust	3
Otitis media	2
Hautmykose	2
Erbrechen	1
Splenomegalie	1
Bronchitis	1
Hepatosplenomegalie	1

Tabelle 3.4: Klinische Erscheinungen, die an den folgenden Kontrollterminen (Tag 4 und 28) beobachtet wurden.

### 3.6.3 Verträglichkeit der Studienmedikation

Die Behandlung mit Artesunat wurde von den Kindern gut vertragen, das Medikament wurde weder ausgespuckt, noch konnte Übelkeit oder Erbrechen im unmittelbarem Zusammenhang zur Therapie beobachtet werden. Eine spezifisch durch Artesunat hervorgerufene Nebenwirkung oder Folgeerkrankung, sowie schwere, lebensbedrohliche Komplikationen durch die Medikation, wurden ebenfalls nicht beobachtet. Auch allergische Reaktionen wurden nicht festgestellt.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Fragestellung/Effektivität einer 5-Tage-Monotherapie unter Alltagsbedingungen**

#### **4.1.1 Allgemeines zur Malariatherapie**

Malaria ist die häufigste parasitäre Infektionskrankheit des Menschen. Eine Impfung gegen Malaria konnte bisher noch nicht entwickelt werden [40]. Da sich eine zunehmende Resistenz gegenüber herkömmlichen Antimalariamitteln zeigt, ist es notwendig, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Die Entwicklung neuer Medikamente ist langwierig und teuer. Gleichzeitig sind für die meisten Entwicklungsländer bereits erhältliche Medikamente nicht bezahlbar. So profitieren von neuen und wirksamen Medikamenten in erster Linie Immigranten oder Touristen aus Industrieländern.

Für die Bevölkerung in Endemiegebieten wie in weiten Teilen Afrikas sind daher hochpotente und günstige Malariamedikamente erforderlich. Die Wirkung eines Medikamentes sollte rasch eintreten und die Heilungsrate so hoch wie möglich sein. Weiterhin ist die einfache Applizierbarkeit und Verträglichkeit von Bedeutung [82], welche die Compliance der Patienten positiv beeinflusst. Um neben der Therapie auch die Transmission von Malaria positiv zu beeinflussen, sollte eine effektive Wirkung auf Gametozyten [57] vorhanden sein.

#### **4.1.2 Vor- und Nachteile verschiedener Behandlungsstrategien mit Artesunat**

In der Medizin hat sich die Kombination aus mehreren Medikamenten zur Behandlung verschiedenster Krankheiten etabliert. Vorteile werden z.B. in kürzerer Therapiedauer, niedrigeren Medikamentenspiegeln und damit teils niedrigerer Nebenwirkungsrate und höherer Effektivität gesehen. Insgesamt kann damit eine Verbesserung

der Compliance bewirkt werden. Die Wahrscheinlichkeit der Resistenzentwicklung wird als niedriger eingestuft. Nachteilig können sich die Medikamente gegenseitig hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate beeinflussen [54]. So müssen Kombinationspräparate sorgfältig evaluiert werden. Monotherapien sind dagegen meist in ihren Wirkungen und Nebenwirkungen besser beurteilbar und die Medikamentendosierung ist leichter zu finden.

Artemisinine werden aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts, der guten Verträglichkeit und der hohen Effizienz in Kombinationspräparaten [55], aber auch als Monotherapie eingesetzt. Bisher zeigten sich keine Resistenzen gegenüber dieser Substanzgruppe. Studien konnten keine nachteilige Wirkungen von ACTs gegenüber einer Artesunat-Monotherapie belegen. Im Tierversuch zeigte sich jedoch eine potentielle Neurotoxizität [148], welche in einer Medikamentenkombination verstärkt hervortreten könnte. Unterschiedliche Halbwertszeiten der Kombinationspartner führen zur Diskussion, ob die Resistenzentwicklung gegenüber dem Medikament mit der längeren Halbwertszeit nicht noch gefördert wird [82]. Insgesamt wurde in Studien versucht, die Therapiedauer mittels einer Kombinationstherapie zu verkürzen. So lag die Behandlungsdauer in den Studien in Malawi, Gambia, Kenia und Gabun nicht über 3 Tagen. Die erzielten Heilungsraten reichten am Tag 28 von 33% bis 100%. Studien mit Artesunat als Monotherapie wurden über einen Behandlungszeitraum von 3-7 Tagen geführt. Hier zeigten sich Heilungsraten am Tag 28 zwischen 72% und 95,4%. Die optimale Therapiedauer sowohl für die Monotherapie als auch für Kombinationstherapien ist somit weiterhin nicht bekannt. In Thailand und China wird für die Artesunatmonotherapie eine Behandlungsdauer von 5-7 Tagen empfohlen [29].

Die Studie dieser Arbeit liegt mit 5 Tagen Behandlungsdauer im Rahmen der empfohlenen Behandlungszeit. Mit 90% Heilungsrate wurde auch im Vergleich eine annehmbare Effektivität erzielt.

## 4.2 Diskussion der Methodik

Trotz Medikamenten hoher Effizienz (Wirksamkeit unter optimalen Bedingungen) wird die Behandlung der Malaria durch eine geringe Effektivität (Wirkung unter durchschnittlichen Alltagsbedingungen) erschwert. Es gibt Diskrepanzen zwischen offiziellen Empfehlungen und tatsächlicher Anwendungen von Antimalariamitteln [44]. Dazu gibt es örtliche Naturheilverfahren mit pflanzlichen Wirkstoffen, die mit der offiziellen Gesundheitspolitik konkurrieren.

Die meisten pharmakologischen Studien beurteilen nur die Effizienz eines Medika-

ments. Dabei werden Studienmedikamente unter Beobachtung durch das Studienpersonal verabreicht. Der Erfolg einer Therapie hängt jedoch nicht nur von der Effizienz, sondern auch von der Effektivität ab. Kenntnisse über die Effektivität täglich angewendeter Medikamente sind daher von großer Bedeutung.

Bei pädiatrischen Patienten ist die Effektivität insbesondere von der elterlichen Mitwirkung abhängig, vor allem in nicht-/oder semi-observierten Studien. In unserer Studie wurde nur die erste Therapiedosis im Studienzentrum vom Studienpersonal verabreicht. Insbesondere unter den semiobservierten Bedingungen erfreut die hohe Heilungsrate von 90%.

Weitere Bemühungen sind notwendig, um mehr Informationen über die Effektivität gängiger Medikamente zu erhalten.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Patientendaten wurden entsprechend den vor dem Studienbeginn definierten Zielen ausgewertet. Als primäres Ziel der Artesunattherapie wurde vor Studienbeginn die Wirksamkeit durch komplette Parasiteneliminierung und klinische Heilung am Tag 28 nach Beginn der Behandlung definiert. Weiterhin wurden als primäre Ziele die Beurteilung der Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie, d.h. die Erfassung von leichten und schweren Nebenwirkungen durch Anamnese, klinische Untersuchung und Kontrolle relevanter Laborparameter im Verlauf der Studie festgelegt.

Als sekundäres Ziel der Studie wurde die Anzahl der Patienten erfasst, die im Verlauf der ersten 72 Stunden (Tag 4) unter Artesunat fieberfrei, parasitenfrei und klinisch unauffällig waren. Weiterhin wurden der Verlauf des Blutbildes, der ALAT- und Kreatininwerte (zur Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion) im Verlauf der Studie beobachtet.

Zwischen Dezember 2002 und August 2004 wurden 83 unkomplizierte Malariafälle, verursacht durch *P. falciparum*, in der SP-Studie diagnostiziert und 5 Tage mit Artesunat behandelt. Die initiale Dosis betrug  $4 \text{ mg/kg KG}$ , für weitere 4 Tage wurden einmal täglich  $2 \text{ mg/kg KG}$  verabreicht. Dabei wurde die initiale Dosis unter Aufsicht, die folgenden unbeaufsichtigt eingenommen.

Nach dem Ausschluss von 33 Patienten (siehe hierzu Kapitel Ergebnisse) verblieben 50 auswertbare Fälle für die Analyse der 5-Tage-Therapie mit Artesunat.

### 4.3.1 Diskussion der Parasitämie

Bei der Auszählung des Dicken Tropfens am Tag 0 fiel auf, dass die Probanden eine große Spannweite der Parasitämie (24-180 000 Parasiten/ $\mu$ l Blut) zeigten. Von 50 behandelten Kindern, die in diese Studie integriert wurden, konnten 38 Kinder bei der Nachkontrolle am 4. Tag nach Beginn der Therapie untersucht werden. Alle 38 Dicke Tropfen, darunter 4 Kinder mit späterem Rückfall, waren negativ. Dies zeigt, dass ein negativer Dicker Tropfen eine bestehende Restparasitämie nicht ausschließen kann, insofern ist die Heilungsrate von 100% am Tag 4 relativ zu betrachten. Eine genaue Errechnung der Parasiteneliminationszeit (PCT, Parasite Clearance Time) fand in dieser Studie nicht statt. Die PCT für Artesunat in einer vergleichbaren Studie lag zwischen 20-40 Stunden [28]. Die PCT für Chloroquin dahingegen liegt bei 3 Tagen, die für Amodiaquin bei 2,6 Tagen [134].

In unserer Studie hatte die initial geheilte Gruppe (Gruppe 1) am Tag 0 den Median von 11 200/  $\mu$ l Blut (24-180 000, mit 45 Probanden), für den Kontrolltag 28 betrug der Median 0 Parasiten/ $\mu$ l Blut (300-100 000, mit 45 Probanden). Die Gruppe der Rückfälle (Gruppe 2) hat am Tag 0 den Median von 31 000/  $\mu$ l Blut (2 190-90 000, mit 5 Probanden), für den Kontrolltag 28 betrug der Median 52 000 Parasiten/ $\mu$ l Blut (1 070-316 000, mit 5 Probanden).

Bereits in einer thailändischen Studie wurde vermutet, dass die initiale Parasitenlast den Therapieerfolg beeinflussen kann [72]. Leider lässt die geringe Fallzahl der Rückfallgruppe Signifikanzberechnungen nicht zu. Auch in dieser Studie fällt die höhere mittlere Parasitämie der späteren Rückfälle zu Beginn der Therapie auf. Der Zeitpunkt der erneuten Parasitämie scheint keinen Hinweis zu geben, ob es sich um eine Reinfektion oder einen Rückfall handelt (Reinfektionen zwischen dem 14. und 35. Tag, Rückfälle zwischen dem 16. und 32. Tag).

In einer Studie mit einer 5-Tage-Artesunat-Monotherapie in Tanzania kamen Rückfälle bei oraler Medikamentengabe zwischen dem 21. und dem 28. Tag in 25% der Fälle, bei i.v. Gabe von Artesunat in 16% der Fälle vor [9]. In einer Metaanalyse lag die Rekrudescenz unter der Artesunattherapie zwischen dem 16. und dem 30. Tag bei 10%, mit Chloroquin und Amodiaquin lag sie zwischen dem 14. und 21. Tag bei 12-17% [98]. Daraus lässt sich beobachten, dass die Rekrudescenz bei herkömmlichen Medikamenten mit längerer HWZ sogar eher früher auftreten als bei Artesunat, wobei die Höhe je nach Studienzentrum variiert.

Diese Studie bestätigt die pharmakodynamischen Eigenschaften der Artemisinin-derivate. Bezüglich der Parasiteneliminierung waren alle Kinder am Tag 4 im Dicken Tropfen parasitenfrei (Heilungsrate von 100%). Am Tag 28 wurden 12 Kinder mit erneuter Parasitämie registriert (Heilungsrate von 76%). Davon sind nach PCR-

Korrektur 7 Fälle als Neuinfektionen und 5 als Therapieversagen zu werten. Somit errechnet sich für den Tag 28 eine PCR-korrigierte Heilungsrate von 90%.

### 4.3.2 Diskussion des Temperaturverlaufs

Entsprechend der schnellen Parasitenelimination ist auch ein rascher Rückgang der Temperatur festzustellen. Diesbezüglich bestätigte sich Artesunat ebenfalls als ergiebig. Bei Vorstellung der Patienten fiel eine hohe Variabilität der Körpertemperatur auf. Die niedrigste Temperatur, die am Diagnosetag gemessen wurde, lag bei  $36,5^{\circ}\text{C}$ , die höchste bei  $40,5^{\circ}\text{C}$ . Betrachtet man den Temperaturverlauf für beide Gruppen, so fällt in der Rückfallgruppe entsprechend der Parasitämie eine höhere durchschnittliche Temperatur am Diagnosetag auf ( $40,0^{\circ}\text{C}$  in Gruppe 2 im Vergleich zu  $38,7^{\circ}\text{C}$  in Gruppe 1). Am Tag 4 zeigten beide Gruppen eine annähernd normale Körpertemperatur, woran eine schnelle Entfieberung zu ersehen ist. Am Tag 28 zeigte die Rückfallgruppe eine hohe Durchschnittstemperatur ( $38,9^{\circ}\text{C}$ ), welche mit der erneuten Malariainfektion einhergeht. Obwohl sich innerhalb der initial geheilten Gruppe ebenfalls Patienten mit erneuter Parasitämie befanden, errechnet sich im Mittel eine annähernd normale Körpertemperatur ( $37,2^{\circ}\text{C}$ ). Auch hier wurde der genaue Entfieberungszeitpunkt (FCT, Fever Clearance Time) in der Studie nicht gemessen. In einer 7-Tages-Artesunat-Monotherapie-Studie (mit einer Gesamtdosis von  $600\text{ mg}$ ) wurde eine FCT von 20-40 Stunden beobachtet [30]. Für Chloroquin/SP betrug sie in einer Kombinationsstudie 33,5 Stunden, für die Kombination von Chloroquin/SP/Amodiaquin beträgt sie 24 Stunden [133]. So sind selbst mittels Medikamentenkombinationen keine deutlich kürzeren Entfieberungszeiten im Vergleich zur Artesunat-Monotherapie zu erzielen.

### 4.3.3 Diskussion der Anämie bei Malaria

Die schwere Anämie bei der Malaria tropica ist multifaktoriell bedingt. Einerseits werden viele befallene Erythrozyten lysiert, andererseits wird das Knochenmark durch das Zytokin  $\text{TNF}\alpha$  supprimiert [109]. Weiterhin werden befallene Erythrozyten aufgrund verminderter Verformbarkeit vermehrt in der Milz abgebaut. Eine hohe Parasitenlast ist daher mit einer schweren Anämie assoziiert. Zusätzlich kann es unter medikamentöser Therapie, bei Vorliegen von Glucose-6-P-Dehydrogenasemangel und der Sichelzellanämie, zu hämolytischen Krisen kommen [14]. Aus diesem Grunde sollte auch Primaquin und Chloroquin bei einem Vorliegen von Glucose-6-P-Dehydrogenasemangel vermieden werden [16]. Andererseits kann Chloroquin durch



eine intermittierende Therapie präventiv gegen Malariaanämie bei Schwangeren wirken [121]. Auch eine intermittierende Therapie mit SP wirkt präventiv gegen Malariaanämie bei Schwangeren und Kindern [115] [59]. Mit Artesunat ist bisher durch eine i.v. Therapie, im Vergleich zur oralen Therapie, eine leichte Reduktion der Erythrozytenanzahl und des Hb-Wertes beobachtet worden, die sich aber binnen der Normwerte hielten [9]. Das Vorkommen einer Anämie unter der Therapie mit Artesunat, selbst bei Vorbestehen eines Glucose-6-P-Dehydrogenasemangels oder einer Sichelzellanämie, wurde bisher nicht beschrieben. Weiterhin sind keine Hk- und MCV-Verläufe außerhalb der Normwerte registriert worden.

Im Allgemeinen unterliegen die Hb-Normwerte bei Säuglingen und Kleinkindern ohnehin großen Schwankungen. Den europäischen Richtlinien nach liegt der Hb-Wert mit 3 Monaten zwischen 9,6-12,8 *g/dl*, mit 2 Jahren zwischen 10,8-14,3 *g/dl*. Die Hk-Normwerte verhalten sich relativ konstant (Hk-Werte mit 3 Monaten bis 2 Jahren befinden sich zwischen 31 und 43%). Der Normwert für MCV beträgt mit 3 Monaten 77-103 *fl*, bis zum 2. Lebensjahr 74-102 *fl*.

In dieser Studie zeigt sich weder eine Verbesserung noch eine deutliche Verschlechterung der Hb-Werte am Tag 4 im Vergleich zum Tag 0 in beiden Gruppen. Insgesamt scheint der Hb-Wert minimal abzufallen. Am Tag 28 jedoch steigt der Hb-Mittelwert in Gruppe 1 im Vergleich zum Diagnosetag an (8,5 *g/dl* am Diagnosetag, 9,4 *g/dl* am Tag 28). In Gruppe 2 fällt der Hb-Wert im Zuge der Rückfälle noch weiter ab (9,4 *g/dl* am Diagnosetag, 7,7 *g/dl* am Tag 28). Diese Ergebnisse zeigen den positiven Einfluss von Artesunat auf die Hb-Entwicklung.

MCV-Werte und Hämotokritwerte zeigen sich relativ konstant in beiden Gruppen an allen Tagen.

Auffallend ist, dass alle durchschnittlichen Werte für das Hb, den Hk und das MCV vor und nach der Therapie unterhalb der Normwerte liegen. Im Vergleich zu europäischen Richtlinien sind bei Kindern in Lambaréné, trotz fehlender Malariainfektion, generell niedrigere Hb-, Hk-, und MCV-Werte durch das Studienpersonal beobachtet worden. Als Ursache können unausgewogene Ernährung (chronischer Eisenmangel führt zur mikrozytären Anämie mit niedrigem MCV-Wert) und laufende parasitäre Infektionen vermutet werden. Es wird speziell bei malariainfizierten Individuen die Zellteilung im Knochenmark der roten sowie auch der weißen Zellreihe gehemmt [109]. Dadurch können bei den Studienkindern niedrige Anfangswerte der Hb- und Hk-Werte, der Thrombozyten und der Leukozyten erklärt werden.

#### 4.3.4 Diskussion der Leukozytopenie bei Malaria

Während einer Malariainfektion wird das Knochenmark durch das Zytokin  $\text{TNF}\alpha$  supprimiert [109], daher ist im Differentialblutbild häufig eine Leukozytopenie feststellbar [43]. Teils sind aber auch Leukozytosen [129], insbesondere bei hoher Parasitämie im Verlauf der Erkrankung anzutreffen. Letztere sind vermutlich durch bakterielle Superinfektionen bedingt [68].

Häufig kann das hämatologische System unter medikamentösem Einfluss durch eine immunologisch-allergische Reaktion beeinträchtigt werden. So führt z.B. Chinin durch die Induktion von Immunglobulin-G (IgG) [64], welche gegen Granulozyten gerichtet sind (einer Untergruppe der Leukozyten), zu Leukozytopenien. Auch Amodiaquin [36], Chloroquin und Pyrimethamin [136] führen auf dem Weg der IgG-Induktion zu Leukozytopenien. Unter der Artesunattherapie wurde in einer Studie eine leichte Senkung der Leukozyten festgestellt [29]. Schwere Agranulozytosen als Nebenwirkung, wie bei den oben genannten Medikamenten, kamen unter der Therapie mit Artesunat bisher nicht vor.

Nach dem europäischen Standard befinden sich die Normwerte der Leukozyten für Säuglinge zwischen 9-15  $K/\mu\text{l}$ , für Kinder zwischen 8-12  $K/\mu\text{l}$ .

Der Verlauf der Leukozyten in dieser Studie zeigt insgesamt für alle Kontrolltermine in der Rückfallgruppe (Tag 0: 8  $K/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ ); Tag 4: 7  $K/\mu\text{l}$  ( $\pm 3$ ); Tag 28: 7  $K/\mu\text{l}$  ( $\pm 2$ )) niedrigere Durchschnittswerte als in Gruppe 1 (Tag 0: 10  $K/\mu\text{l}$  ( $\pm 3$ ); Tag 4: 11  $K/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ ); Tag 28: 10  $K/\mu\text{l}$  ( $\pm 4$ )). Während in Gruppe 2 eine weitere Senkung der Leukozytenzahl an den Kontrollterminen nach der Therapie auftritt, bleibt sie in Gruppe 1 insgesamt konstant. Anhand dieser Ergebnisse kann keine eindeutige Beeinflussung der Leukozytenzahl durch Artesunat beobachtet werden.

#### 4.3.5 Diskussion der Thrombozytopenie bei Malaria

Die Supprimierung des Knochenmarkes während einer Malariainfektion durch das Zytokin  $\text{TNF}\alpha$  [109] kann auch zu einer Thrombozytopenie führen [43]. Zusätzlich spielen hier medikamentös bedingte immunologisch-allergische Reaktionen (Induktion von IgG, die an Thrombozyten binden) während der Malariatherapie eine große Rolle. Dadurch kommt es unter der Therapie mit z.B. Chinin entsprechend der Leukozytopenien zu Thrombozytopenien [64]. Ebenso unter der Therapie von Amodiaquin [36], Chloroquin und Pyrimethamin [136] entstandenes Immunglobulin-G führt durch die Bindungsfähigkeit an Thrombozyten zu Thrombozytopenien.

In vorherigen Studien mit Artesunat ist eine Beeinflussung der Thrombozyten bisher nicht beobachtet worden.

Unter Normalbedingungen unterliegen die Thrombozytennormwerte für Kinder (200-350  $K/\mu l$ ) großen Schwankungen.

In Gruppe 1 dieser Studie ist nach Therapie der Malaria eine sprunghafte Zunahme der Thrombozyten an den folgenden Kontrolltagen zu beobachten. In Gruppe 2 steigt zwar die Thrombozytenproduktion am Tag 4 an, fällt aber am Tag 28 durch den Rückfall wieder deutlich ab. Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, dass sich die Thrombozytenwerte nach Therapie sehr schnell normalisieren. Das bedeutet, dass Artesunat keinen negativen Einfluss auf die Thrombozytenproduktion zu haben scheint. Teilweise befinden sich die Werte mit einem Höchstwert von 676  $K/\mu l$  weit über den Normwerten. Ob Artesunat sogar einen stimulierenden Effekt auf die Thrombozytenproduktion ausübt, sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

### 4.3.6 Diskussion der Biochemischen Parameter bei Malaria

#### 4.3.6.1 Diskussion der ALAT-Werte

Während einer schweren Malariaerkrankung findet man in biochemischen Untersuchungen, multifaktoriell bedingt, erhöhte ALAT-Werte. Pathophysiologisch liegt eine Mikrozirkulationsstörung vor [21], die durch eine sichelzellanämische Krise hervorgerufen werden kann. Die dadurch entstandenen hypoxischen Bedingungen im Gewebe führen in der Leber zu Leberzellschäden. Ein Korrelat für das Ausmaß des Leberzellschadens stellen die ALAT-Werte dar. Weiterhin können durch die Malariainfektion, mit und ohne bakterielle Superinfektion, freigesetzte Endotoxine zu einer akuten Malaria-Hepatitis führen [15]. Zusätzlich induziert eine schwere Malariainfektion die Leberzell-Apoptose und die Produktion von OH-Radikalen (Hydroxyl-Radikale) in der Leber, die dort zu oxidativem Stress führen und den Leberzellschaden vergrößern [60].

Außer den pathophysiologischen Vorgängen führen einige Malariamedikamente zu Leberzell-Funktionsstörungen. So kann z.B. Amodiaquin, abhängig von der Applikationsdauer und -dosis, zu einer fulminanten Hepatitis führen [20]. Nach wochenlanger Applikation können Mefloquin [56] und SP [95] ebenfalls zu einer akuten Erhöhung der Lebertransaminasen führen. Dahingegen können sich Malaria-bedingte Leberzell-Enzym-Erhöhungen nach der Therapie mit Artesunat in einigen Wochen wieder normalisieren [143].

Die ALAT-Normwerte für Säuglinge sind ebenfalls variabel, so können sie bis zu einem Monat zwischen 4-32  $U/l$ , von 2-12 Monaten zwischen 6-36  $U/l$  und bei Kindern über einem Jahr zwischen 5-21  $U/l$  betragen.

Die Ergebnisse in Gruppe 1 zeigen einen relativ konstanten Verlauf an allen Kontrolltagen. In Gruppe 2 steigen sie zunächst 4 Tage nach Therapie leicht an und sind am Tag 28 wieder im Normbereich. Auffallend ist, dass sich die ALAT-Werte am Tag 28 in beiden Gruppen wieder normalisieren. So kann diese Studie den positiven Effekt von Artesunat auf die Leberzell-Enzym-Entwicklung bestätigen. Ein Kind aus Gruppe 1 zeigte eine Transaminasenerhöhung von 70  $U/l$  am Aufnahmetag auf 225  $U/l$  am Tag 4. Am Tag 28 sank der ALAT-Spiegel etwas auf 107  $U/l$ . Die Untersuchungen auf eine Sichelzellanämie waren bei diesem Patienten positiv, so dass von einer sichelzellanämischen Krise ausgegangen wurde.

### 4.3.6.2 Diskussion der Kreatininwerte

Malaria tropica kann aufgrund der Mikrozirkulationsstörung (wie in der Einleitung beschrieben) hypoxische Bedingungen im Gewebe verursachen und dadurch zu Multiorganversagen führen. In der Niere können hypoxische Bedingungen zu Tubulonekrosen führen und dadurch ein akutes Nierenversagen auslösen [78]. Kontrollen der Kreatininwerte sind daher unumgänglich. Die Normwerte für Kreatinin bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr werden mit  $\leq 44 \mu\text{mol}/l$  angegeben. Entsprechend der ALAT-Werte können auch die Kreatininwerte medikamentös beeinflusst werden. So kann das Serumkreatinin unter der Therapie folgender Medikamente steigen: Unter der Chinin-Therapie kann es zu schweren Nebenwirkungen wie dem Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) kommen, so dass im Extremfall eine Nierentransplantation nötig wird [64]. Pyrimethamin kann die Kreatininausscheidung im proximalen Tubulus, ohne dass die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beeinflusst wird, hemmen [10]. Weiterhin können Sulfonamide durch Tubulotoxizität und akute interstitielle Nephritis zu einer Erhöhung des Kreatininwertes führen [126]. Dahingegen wird unter der Therapie mit Chloroquin eine erhöhte Urinausscheidung beobachtet, bedingt durch die Stimulation der Vasopressinproduktion und somit der GFR [8].

Mit Artesunat wurde im Tierversuch eine positive Beeinflussung der Nierenfunktion beobachtet. Im Nephrotischen Syndrom scheint es einerseits die Proteinurie zu limitieren und andererseits die Progression der glomerulären Läsionen zu unterdrücken [116]. Weiterhin kann das Nierenversagen durch den diuretischen Effekt von Natrium-Artesunat verhindert werden [127].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen insgesamt einen relativ konstanten Verlauf der Kreatininwerte für beide Gruppen. Dabei ist an den Kontrolltagen der Gruppe 1 eine stärkere Senkung als in der Rückfallgruppe zu beobachten. Insgesamt aber befinden sich die durchschnittlichen Kreatininwerte vor und nach Artesunattherapie innerhalb der Normwerte, sodass eine medikamentöse Einflussnahme nicht vermutet wird.

### 4.3.7 Diskussion der Therapieverträglichkeit

Das Nebenwirkungsspektrum der empfohlenen Kombinationspartner für Artesunat lässt sich im Einzelnen wie folgt zusammenfassen: bei der Anwendung von Amodiaquin kommen, neben Übelkeit und Erbrechen, Leukozytopenien, Thrombozytopenien [36] und Hepatotoxizität [20] vor. Mit Mefloquin wurden neben einer akuten Hepatitis [56] häufig zentralnervöse Nebenwirkungen wie Koordinationsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Tremor, Verwirrtheit, Psychosen und Krämpfe [117] [119] beschrieben. Die Anwendung von Pyrimethamin kann ebenfalls zu Leukozytopenien, Thrombozytopenien [136] sowie zu einer reduzierten Kreatininausscheidung [10] führen. Unter den Sulfonamiden kann es häufig zu Husten, Atemnot, Hautrötungen und gastrointestinalen Beschwerden kommen, in seltenen Fällen können Fieber, Schwindel, Leberzellschädigung, allergische Hautreaktionen bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom [135] und Tubulotoxizität [126] auftreten. Die beschriebenen Erscheinungen unter einer Monotherapie sind auch in Kombination mit Artesunat oder anderen Medikamenten zu erwarten.

Dagegen sind Artemisinine im Allgemeinen gut verträglich. Neurologische Nebenwirkungen von Artemisinen kommen aufgrund der geringen Durchgängigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke [41] und der kurzen HWZ selten vor [7]. Neurotoxizität in Form von Hirnstammkernläsionen wurde bisher an Tieren beobachtet, denen Artemisinine über eine lange Zeit in hohen Dosen verabreicht wurde [148]. Beim Menschen wurden in seltenen Fällen Ataxie, verwaschene Sprache und Hörverlust beobachtet [145]. Zudem kamen leichte reversible hämatologische Veränderungen wie periphere Retikulozytopenien [32] und Leukozytopenien [29] vor.

In unserer Studie wurde Artesunat von den Studienkindern gut vertragen. Die klinischen Erscheinungen am Tag 28 ähneln im Allgemeinen denen des Diagnostages. So kommen z.B. Erkältung, Husten, Fieber, Durchfall, Erbrechen, Otitis media, Appetitverlust, Bronchitis und Abgeschlagenheit an beiden Tagen vor. Diese Erscheinungen können einerseits den allgemeinen Infektzeichen der Malaria ent-

sprechen und andererseits bei gewöhnlichen viralen und bakteriellen Infektionen auftreten. Eine Anämie und Hämaturie am Diagnosetag lassen sich jedoch auf Malaria zurückführen, wobei erstere auch infolge von Mangelernährung auftreten kann. Die Spleno- und Hepatomegalie am Diagnosetag ist einerseits durch die aktuelle, andererseits durch vorangegangene Malariaerkrankungen in Endemiegebieten zu erklären. Dagegen sind Diagnosen wie Staphyloдерmie, Skabies und Hautmykose bei Kindern in Lambaréné, Gabun, typische Erkrankungen. Schwere, lebensbedrohliche Komplikationen kamen nicht vor. Eine spezifisch durch Artesunat hervorgerufene klinische Erscheinung oder Folgeerkrankung konnte nicht beobachtet werden. Dabei stellt sich die Frage, ob Nebenwirkungen von Artesunat der Klinik der Malaria bzw. den allgemeinen Infektzeichen so sehr ähneln, dass sie unerkant bzw. unbeschrieben bleiben, oder ob Artesunat tatsächlich zu einer der nebenwirkungärmeren Medikamente gehört.

### 4.3.8 Diskussion der Effektivität und Schlussfolgerung

Eine 5-Tage-Therapie mit Artesunat wird in Afrika bereits häufig eingesetzt. Ziel unserer Studie war es, die Effektivität (Wirkung unter Alltagsbedingungen) einer derartigen Behandlung zu beurteilen. Trotz Empfehlungen der WHO, Kombinationspräparate anzuwenden, zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass die Monotherapie mit Artesunat eine ebenfalls gute Therapiestrategie sein kann. In Hinsicht auf Effektivität und Tolerabilität, selbst unter semi-observierten Bedingungen, stellt sie mit einer PCR-korrigierten Heilungsrate von 90% eine adäquate Malariatherapie dar. Hierbei spielt die Mitwirkung des Patienten eine wichtige Rolle. Bei Kindern ist allerdings die Mitarbeit der Eltern bzw. der Aufsichtspersonen von größerer Bedeutung. Wir vermuten, dass durch die schnelle Symptombesserung die Motivation der Begleitpersonen zum Einhalten der Therapiedauer nachgelassen hat. Eine gezieltere Aufklärung der Begleitpersonen über die Eigenschaften von Artesunat hätte das zu frühe Absetzen der Therapie eventuell vermeiden können. Auf diese Weise könnten nähere Informationen über die Effektivität einer 5-Tage-Therapie mit Artesunat erhalten werden. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor der semi-observierten Therapie besteht darin, dass gleichzeitig an Malaria erkrankte Familienmitglieder die Medikamente aus Kostengründen unter sich aufteilen könnten. Auch dies würde zu einem vorzeitigen Therapieabbruch mit Erhöhung des Rezidivrisikos und Entwicklung von resistenten Stämmen führen.

Bei der Entscheidung ob und welche Kombinationen oder Monotherapien angewandt werden, sollten die Richtlinien der WHO nicht unbeachtet bleiben. Dennoch sollten

die aktuelle Resistenzlage der jeweiligen Endemiegebiete und die Behandlungskosten bei der Wahl einer Malariatherapie berücksichtigt werden.

Um Informationen über die Effizienz (Behandlung unter optimalen Bedingungen) einer 5-Tage-Artesunat-Monotherapie bei Kindern, in Lambaréné zu erhalten, müssten in Zukunft voll-observierte Studien durchgeführt werden. Bisher wurde eine kontrollierte Artesunat-5-Tage-Monotherapie in Lambaréné noch nicht durchgeführt.

## 5 Zusammenfassung

Malaria ist eine der häufigsten Erkrankungen in den Tropen. Bei 1-2 Millionen Menschen pro Jahr verläuft sie tödlich. Die Chemotherapie der Malaria wird durch weltweit zunehmende Resistenz der Erreger erschwert. Darum sind Optimierung der Therapieschemata sowie die Entwicklung neuer Therapieansätze immer wieder notwendig. Ziel dieser Studie ist die Beurteilung der Effektivität einer oralen Artesunat-5-Tage-Therapie der Malaria tropica in Lambaréné, Gabun.

Für den Zeitraum von Dezember 2002 bis Mitte August 2004 wurde für die Therapie der unkomplizierten Malaria den Patienten Artesunat unter semi-observierten Bedingungen einmal täglich als Monotherapie über 5 Tage verabreicht.

Von 50 bis zum 28. Tag begleiteten Patienten blieben 38 von 50 Kindern frei von Parasiten (HR von 76%). Die PCR-korrigierte Heilungsrate, welche Neuinfektionen von Rückfällen unterschied, betrug am Tag 28 90% (45/50). Artesunat senkt in kurzer Zeit die Parasitenlast. Bereits am 4. Kontrolltag waren alle Dicken Tropfen negativ. Ebenso schnell besserten sich klinische Symptome. Am Tag 4 lagen 39 Fiebermessungen vor, in denen 38 Kinder fieberfrei waren. Die Behandlung mit Artesunat wirkte sich im Verlauf auf die Hb- und Thrombozytenzahlen positiv aus. Die HK-, MCV- und Leukozytenwerte blieben im Verlauf konstant. Eine negative Einflussnahme durch Artesunat konnte auf keine der Laborparameter beobachtet werden. Ebenso wurde der ALAT-Wert positiv beeinflusst. Es zeigte sich ein normalisierender Effekt auf diesen Parameter. Die Kreatininwerte blieben binnen der Normwerte konstant.

Die Therapie wurde gut vertragen. Alle klinischen Erscheinungen an den folgenden Kontrolltagen ähnelten denen des Diagnosetages. Artesunat-spezifische leichte oder schwere Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden.

Die Studie zeigt, dass die 5-Tage-Artesunat-Monotherapie eine effektive und sichere Strategie in der Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica ist.



Artesunat ist bei der Behandlung der unkomplizierten Malaria ein effektives, schnell wirksames und gut verträgliches Medikament. Unter der Therapie trägt es zur schnellen Parasitenreduktion und zur klinischen Heilung der Symptome bei. Zudem ist die Gefahr der Resistenzbildung durch seine kurze HWZ sehr gering. Außerdem trägt es durch die Gametozyteneliminierung zur Transmissionssenkung bei. Dies sind Eigenschaften, die in Zukunft weiter genutzt werden sollten. Mit den empfohlenen ACTs wurden nicht immer bessere Heilungsraten erzielt, zudem sind die Kombinationspartner häufig mit Nebenwirkungen assoziiert und werden schlechter vertragen. Entgegen den WHO-Empfehlungen, Artemisinininderivate nur in Form von ACTs einzusetzen, wird Artesunat in Afrika häufig als Monotherapie eingesetzt. Diese Studie zeigt, dass die 5-Tage-Artesunat-Monotherapie, selbst unter semi-observierten Bedingungen, in Hinsicht auf Effektivität und Tolerabilität eine adäquate Behandlung der unkomplizierten Malaria darstellt.

# 6 Anhang

## 6.1 Laborparameter

	Parasiten/ $\mu$ l Blut (Min.-Max.; n)	Temperatur in $^{\circ}C$ ( $\pm$ ; n)	Hämoglobin in $g/dl$ ( $\pm$ ; n)
Gesamt			
Tag 0	11 600 (24-180 000; 50)	38,8 (1,1; 49)	8,6 (1,3; 48)
Tag 4	0	37,0 (0,6; 39)	8,4 (1,2; 37)
Tag 28	0 (0-316 000;50)	37,3 (0,7; 49)	9,2 (1,4; 47)
Gruppe 1			
Tag 0	11 200 (24-180 000; 45)	38,7 (1,1; 45)	8,5 (1,2; 43)
Tag 4	0	37,0 (0,6; 35)	8,3 (1,2; 33)
Tag 28	0 (0-100 000; 45)	37,2 (0,5; 45)	9,4 (1,3; 43)
Gruppe 2			
Tag 0	31 000 (2 190-90 000; 5)	40,0 (1,3; 4)	9,4 (1,4; 5)
Tag 4	0	37,2 (0,3; 4)	9,2 (1,1; 4)
Tag 28	52 000 (1 070-316 000; 5)	38,9 (0,7; 4)	7,7 (2,0; 4)

Tabelle 6.1: Laborparameter (Parasiten [Median]; Temperatur, Hb [arithmetisches Mittel])

	Hämatokrit in % ( $\pm$ ; n)	MCV in $fl$ ( $\pm$ ; n)	Leukozyten in $K/\mu$ l ( $\pm$ ; n)
Gesamt			
Tag 0	25,8 (4,0; 48)	64,9 (6,8; 48)	10 (4; 48)
Tag 4	24,9 (4,1; 36)	63,7 (5,7; 38)	11 (4; 38)
Tag 28	28,1 (4,8; 47)	63,4 (5,9; 47)	10 (4; 48)
Gruppe 1			
Tag 0	25,6 (3,9; 43)	64,8 (7,0; 43)	10 (3; 43)
Tag 4	24,7 (4,1; 32)	63,6 (6,0; 32)	11 (4; 33)
Tag 28	28,1 (3,2; 43)	62,7 (5,9; 43)	10 (4; 44)
Gruppe 2			
Tag 0	27,6 (4,5; 5)	64,5 (5,3; 5)	8 (4; 5)
Tag 4	27,1 (3,5; 4)	64,2 (4,3; 5)	7 (3; 5)
Tag 28	28,2 (14,8; 4)	68,7 (4,0; 4)	7 (2; 4)

Tabelle 6.2: Laborparameter (Hämatokrit, MCV, Leukozyten [arithmetisches Mittel])

## 6 Anhang

---

	Thrombozyten in $K/\mu l$ ( $\pm$ ; n)	ALAT in $U/l$ ( $\pm$ ; n)	Kreatinin in $\mu mol/l$ ( $\pm$ ; n)
Gesamt			
Tag 0	221 (120; 48)	40 (20; 26)	39 (7; 42)
Tag 4	339 (122; 37)	46 (44; 22)	37 (5; 30)
Tag 28	397 (153; 47)	36 (20; 25)	36 (5; 37)
Gruppe 1			
Tag 0	224 (118; 43)	40 (20; 23)	38 (7; 37)
Tag 4	337 (101; 32)	45 (47; 18)	37 (5; 26)
Tag 28	417 (141; 43)	37 (20; 23)	35 (5; 34)
Gruppe 2			
Tag 0	210 (127; 5)	44 (21; 3)	43 (10; 5)
Tag 4	345 (233; 5)	53 (23; 4)	40 (4; 4)
Tag 28	183 (110; 4)	25 (11; 2)	40 (6; 3)

Tabelle 6.3: Laborparameter (Thrombozyten, ALAT, Kreatinin [arithmetisches Mittel])

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] [www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2001-18/titel.htm](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2001-18/titel.htm). (09.08.2005)
- [2] ABDALLA, S. H.: Peripheral blood and bone marrow leucocytes in Gambian children with malaria: numerical changes and evaluation of phagocytosis. In: *Ann Trop Paediatr* 8 (1988), Nr. 4, S. 250–8. – 0272-4936 Journal Article
- [3] ABDALLA, S. H.: Hematopoiesis in human malaria. In: *Blood Cells* 16 (1990), Nr. 2-3, S. 401–16; discussion 417–9. – 0340-4684 Journal Article
- [4] ADAK, T. ; VALECHA, N. ; SHARMA, V. P.: Plasmodium vivax polymorphism in a clinical drug trial. In: *Clin Diagn Lab Immunol* 8 (2001), Nr. 5, S. 891–4. – 1071-412x Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [5] ADJUIK, M. ; AGNAMEY, P. ; BABIKER, A. ; BORRMANN, S. ; BRASSEUR, P. ; CISSE, M. ; COBELENS, F. ; DIALLO, S. ; FAUCHER, J. F. ; GARNER, P. ; GIKUNDA, S. ; KREMSNER, P. G. ; KRISHNA, S. ; LELL, B. ; LOOLPAPIT, M. ; MATSIEGUI, P. B. ; MISSINOU, M. A. ; MWANZA, J. ; NTOUMI, F. ; OLLIARO, P. ; OSIMBO, P. ; REZBACH, P. ; SOME, E. ; TAYLOR, W. R.: Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in African children: a randomised, multicentre trial. In: *Lancet* 359 (2002), Nr. 9315, S. 1365–72. – 0140-6736 Clinical Trial Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial
- [6] AGBENYEGA, T. ; ANGUS, B. J. ; BEDU-ADDO, G. ; BAFFOE-BONNIE, B. ; GUYTON, T. ; STACPOOLE, P. W. ; KRISHNA, S. : Glucose and lactate kinetics in children with severe malaria. In: *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000), Nr. 4, S. 1569–76. – 0021-972x Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [7] VAN AGTMAEL, M. A. ; CHENG-QI, S. ; QING, J. X. ; MULL, R. ; VAN BOXTEL, C. J.: Multiple dose pharmacokinetics of artemether in Chinese patients with uncomplicated falciparum malaria. In: *Int J Antimicrob Agents* 12 (1999), Nr. 2, S. 151–8. – 0924-8579 (Print) Clinical Trial Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial

- [8] AHMED, M. H. ; ASHTON, N. ; BALMENT, R. J.: The effect of chloroquine on renal function and vasopressin secretion: a nitric oxide-dependent effect. In: *J Pharmacol Exp Ther* 304 (2003), Nr. 1, S. 156–61. – 0022-3565 (Print) Journal Article
- [9] ALIN, M. H. ; KIHAMIA, C. M. ; BJORKMAN, A. ; BWIJO, B. A. ; PREMJI, Z. ; MTEY, G. J. ; ASHTON, M. : Efficacy of oral and intravenous artesunate in male Tanzanian adults with *Plasmodium falciparum* malaria and in vitro susceptibility to artemisinin, chloroquine, and mefloquine. In: *Am J Trop Med Hyg* 53 (1995), Nr. 6, S. 639–45. – 0002-9637 (Print) Clinical Trial Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't
- [10] ANDREEV, E. ; KOOPMAN, M. ; ARISZ, L. : A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? In: *J Intern Med* 246 (1999), Nr. 3, S. 247–52. – 0954-6820 (Print) Journal Article Review
- [11] ANGUS, B. J. ; THAIAPORN, I. ; CHANTHAPADITH, K. ; SUPUTTAMONGKOL, Y. ; WHITE, N. J.: Oral artesunate dose-response relationship in acute *falciparum* malaria. In: *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002), Nr. 3, S. 778–82. – 0066-4804 (Print) Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't
- [12] ANYANWU, E. C. ; EHIRI, J. E. ; KANU, I. ; MORAD, M. ; VENTEGODT, S. ; MERRICK, J. : Assessing the health effects of long-term exposure to insecticide-treated mosquito nets in the control of malaria in endemic regions. In: *ScientificWorldJournal* 4 (2004), S. 978–88. – 1537-744x Journal Article
- [13] ASCENZI, A. : Malaria diseases and parasites. In: *Parassitologia* 41 (1999), Nr. 1-3, S. 33–8. – 0048-2951 Historical Article Journal Article
- [14] ASVADI, P. ; AHMADI, Z. ; CHONG, B. H.: Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIX-specific quinine-dependent antibodies. In: *Blood* 102 (2003), Nr. 5, S. 1670–7. – 0006-4971 Journal Article
- [15] AUNG KYAW, Z. ; KHIN MAUNG, U. ; MYO, T. : Endotoxaemia in complicated *falciparum* malaria. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82 (1988), Nr. 4, S. 513–4. – 0035-9203 (Print) Journal Article
- [16] BAIRD, J. K. ; FRYAUFF, D. J. ; HOFFMAN, S. L.: Primaquine for prevention of malaria in travelers. In: *Clin Infect Dis* 37 (2003), Nr. 12, S. 1659–67. – 1537-6591 Journal Article

- [17] BARNES, K. I. ; MWENECHANYA, J. ; TEMBO, M. ; MCILLERON, H. ; FOLB, P. I. ; RIBEIRO, I. ; LITTLE, F. ; GOMES, M. ; MOLYNEUX, M. E.: Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomised study. In: *Lancet* 363 (2004), Nr. 9421, S. 1598–605. – 1474-547X (Electronic) Clinical Trial Comparative Study Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't
- [18] BASCO, L. K.: Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. XVII. Baseline monitoring of atovaquone-resistant *Plasmodium falciparum* by in vitro drug assays and cytochrome b gene sequence analysis. In: *Am J Trop Med Hyg* 69 (2003), Nr. 2, S. 179–83. – 0002-9637 Journal Article
- [19] BENOIT-VICAL, F. ; ROBERT, A. ; MEUNIER, B. : In vitro and in vivo potentiation of artemisinin and synthetic endoperoxide antimalarial drugs by metalloporphyrins. In: *Antimicrob Agents Chemother* 44 (2000), Nr. 10, S. 2836–41. – 0066-4804 Journal Article
- [20] BERNUAU, J. ; LARREY, D. ; CAMPILLO, B. ; DEGOTT, C. ; VERDIER, F. ; RUEFF, B. ; PESSAYRE, D. ; BENHAMOU, J. P.: Amodiaquine-induced fulminant hepatitis. In: *J Hepatol* 6 (1988), Nr. 1, S. 109–12. – 0168-8278 (Print) Case Reports Journal Article
- [21] BHALLA, A. ; SURI, V. ; SINGH, V. : Malarial hepatopathy. In: *J Postgrad Med* 52 (2006), Nr. 4, S. 315–20. – 0022-3859 (Print) Journal Article Review
- [22] BIJL, H. M. ; KAGER, J. ; KOETSIER, D. W. ; VAN DER WERF, T. S.: Chloroquine- and sulfadoxine-pyrimethamine-resistant *Falciparum* malaria in vivo - a pilot study in rural Zambia. In: *Trop Med Int Health* 5 (2000), Nr. 10, S. 692–5. – 1360-2276 (Print) Journal Article
- [23] BORRMANN, S. ; ADEGNIKA, A. A. ; MATSIEGUI, P. B. ; ISSIFOU, S. ; SCHINDLER, A. ; MAWILI-MBOUMBA, D. P. ; BARANEK, T. ; WIESNER, J. ; JOMAA, H. ; KREMSNER, P. G.: Fosmidomycin-clindamycin for *Plasmodium falciparum* Infections in African children. In: *J Infect Dis* 189 (2004a), Nr. 5, S. 901–8. – 0022-1899 Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [24] BORRMANN, S. ; ADEGNIKA, A. A. ; MISSINOU, M. A. ; BINDER, R. K. ; ISSIFOU, S. ; SCHINDLER, A. ; MATSIEGUI, P. B. ; KUN, J. F. ; KRISHNA, S. ; LELL, B. ; KREMSNER, P. G.: Short-course artesunate treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Gabon. In: *Antimicrob Agents*

- Chemother* 47 (2003), Nr. 3, S. 901–4. – 0066-4804 (Print) Journal Article  
Research Support, Non-U.S. Gov't
- [25] BORRMANN, S. ; ADEGNIKA, A. A. ; MOUSSAVOU, F. ; OYAKHIROME, S. ;  
ESSER, G. ; MATSIEGUI, P. B. ; RAMHARTER, M. ; LUNDGREN, I. ; KOMBILA,  
M. ; ISSIFOU, S. ; HUTCHINSON, D. ; WIESNER, J. ; JOMAA, H. ; KREMS-  
NER, P. G.: Short-course regimens of artesunate-fosmidomycin in treatment of  
uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. In: *Antimicrob Agents Che-  
mother* 49 (2005), Nr. 9, S. 3749–54. – 0066-4804 (Print) Clinical Trial Journal  
Article Research Support, Non-U.S. Gov't
- [26] BORRMANN, S. ; ISSIFOU, S. ; ESSER, G. ; ADEGNIKA, A. A. ; RAMHARTER,  
M. ; MATSIEGUI, P. B. ; OYAKHIROME, S. ; MAWILI-MBOUMBA, D. P. ;  
MISSINOU, M. A. ; KUN, J. F. ; JOMAA, H. ; KREMSNER, P. G.: Fosmidomycin-  
clindamycin for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. In: *J Infect  
Dis* 190 (2004b), Nr. 9, S. 1534–40. – 0022-1899 Clinical Trial Journal Article
- [27] BRASLOW, J. T.: Effect of therapeutic innovation on perception of disease and  
the doctor-patient relationship: a history of general paralysis of the insane and  
malaria fever therapy, 1910-1950. In: *Am J Psychiatry* 152 (1995), Nr. 5, S.  
660–5. – 0002-953x Historical Article Journal Article
- [28] BUNNAG, D. ; VIRAVAN, C. ; LOOAREESUWAN, S. ; KARBWANG, J. ; HARI-  
NASUTA, T. : Double blind randomised clinical trial of oral artesunate at once  
or twice daily dose in falciparum malaria. In: *Southeast Asian J Trop Med  
Public Health* 22 (1991), Nr. 4, S. 539–43. – 0125-1562 (Print) Clinical Tri-  
al Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial Research  
Support, Non-U.S. Gov't
- [29] BUNNAG, D. ; VIRAVAN, C. ; LOOAREESUWAN, S. ; KARBWANG, J. ; HARINA-  
SUTA, T. : Clinical trial of artesunate and artemether on multidrug resistant  
falciparum malaria in Thailand. A preliminary report. In: *Southeast Asian J  
Trop Med Public Health* 22 (1991a), Nr. 3, S. 380–5. – 0125-1562 Clinical Trial  
Journal Article Randomized Controlled Trial
- [30] BUNNAG, D. ; VIRAVAN, C. ; LOOAREESUWAN, S. ; KARBWANG, J. ; HARINA-  
SUTA, T. : Double blind randomised clinical trial of two different regimens of  
oral artesunate in falciparum malaria. In: *Southeast Asian J Trop Med Public  
Health* 22 (1991b), Nr. 4, S. 534–8. – 0125-1562 Clinical Trial Journal Article  
Randomized Controlled Trial

- [31] BURK, O. ; ARNOLD, K. A. ; NUSSLER, A. K. ; SCHAEFFELER, E. ; EFIMOVA, E. ; AVERY, B. A. ; AVERY, M. A. ; FROMM, M. F. ; EICHELBAUM, M. : Antimalarial artemisinin drugs induce cytochrome P450 and MDR1 expression by activation of xenosensors pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. In: *Mol Pharmacol* 67 (2005), Nr. 6, S. 1954–65. – 0026-895x Journal Article
- [32] CAO, X. T. ; BETHELL, D. B. ; PHAM, T. P. ; TA, T. T. ; TRAN, T. N. ; NGUYEN, T. T. ; PHAM, T. T. ; NGUYEN, T. T. ; DAY, N. P. ; WHITE, N. J.: Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91 (1997), Nr. 3, S. 335–42. – 0035-9203 (Print) Clinical Trial Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't
- [33] CARR, J. ; FANDRE, M. N. ; ODUWA, F. O.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in two returning Operation Iraqi Freedom soldiers who developed hemolytic anemia while receiving primaquine prophylaxis for malaria. In: *Mil Med* 170 (2005), Nr. 4, S. 273–6. – 0026-4075 Journal Article
- [34] CHAUBEY, S. ; KUMAR, A. ; SINGH, D. ; HABIB, S. : The apicoplast of *Plasmodium falciparum* is translationally active. In: *Mol Microbiol* 56 (2005), Nr. 1, S. 81–9. – 0950-382x Journal Article
- [35] CHERNIN, E. : Sir Ronald Ross, malaria, and the rewards of research. In: *Med Hist* 32 (1988), Nr. 2, S. 119–41. – 0025-7273 Biography Historical Article Journal Article
- [36] CLARKE, J. B. ; NEFTEL, K. ; KITTERINGHAM, N. R. ; PARK, B. K.: Detection of antidrug IgG antibodies in patients with adverse drug reactions to amodiaquine. In: *Int Arch Allergy Appl Immunol* 95 (1991), Nr. 4, S. 369–75. – 0020-5915 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't
- [37] COCKBURN, I. A. ; MACKINNON, M. J. ; O'DONNELL, A. ; ALLEN, S. J. ; MOULDS, J. M. ; BAISOR, M. ; BOCKARIE, M. ; REEDER, J. C. ; ROWE, J. A.: A human complement receptor 1 polymorphism that reduces *Plasmodium falciparum* rosetting confers protection against severe malaria. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (2004), Nr. 1, S. 272–7. – 0027-8424 Journal Article
- [38] COOK, G. C. ; WEBB, A. J.: Perceptions of malaria transmission before Ross'



- discovery in 1897. In: *Postgrad Med J* 76 (2000), Nr. 901, S. 738–40. – 0032-5473 Biography Historical Article Journal Article
- [39] D’ALESSANDRO, U. ; BUTTIENS, H. : History and importance of antimalarial drug resistance. In: *Trop Med Int Health* 6 (2001), Nr. 11, S. 845–8. – 1360-2276 Historical Article Journal Article
- [40] DARKO, C. A. ; ANGOV, E. ; COLLINS, W. E. ; BERGMANN-LEITNER, E. S. ; GIROUARD, A. S. ; HITT, S. L. ; MCBRIDE, J. S. ; DIGGS, C. L. ; HOLDER, A. A. ; LONG, C. A. ; BARNWELL, J. W. ; LYON, J. A.: The clinical-grade 42-kilodalton fragment of merozoite surface protein 1 of *Plasmodium falciparum* strain FVO expressed in *Escherichia coli* protects *Aotus nancymai* against challenge with homologous erythrocytic-stage parasites. In: *Infect Immun* 73 (2005), Nr. 1, S. 287–97. – 0019-9567 Journal Article
- [41] DAVIS, T. M. ; BINH, T. Q. ; ILETT, K. F. ; BATTY, K. T. ; PHUONG, H. L. ; CHISWELL, G. M. ; PHUONG, V. D. ; AGUS, C. : Penetration of dihydroartemisinin into cerebrospinal fluid after administration of intravenous artesunate in severe *falciparum* malaria. In: *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003), Nr. 1, S. 368–70. – 0066-4804 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov’t
- [42] DAVIS, T. M. ; PHUONG, H. L. ; ILETT, K. F. ; HUNG, N. C. ; BATTY, K. T. ; PHUONG, V. D. ; POWELL, S. M. ; THIEN, H. V. ; BINH, T. Q.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous artesunate in severe *falciparum* malaria. In: *Antimicrob Agents Chemother* 45 (2001), Nr. 1, S. 181–6. – 0066-4804 (Print) Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov’t
- [43] DAVISON, B. B. ; KAACK, M. B. ; ROGERS, L. B. ; RASMUSSEN, K. K. ; RASMUSSEN, T. ; HENSON, E. W. ; MONTENEGRO, S. ; HENSON, M. C. ; MZWAEEK, F. ; KROGSTAD, D. J.: Alterations in the profile of blood cell types during malaria in previously unexposed primigravid monkeys. In: *J Infect Dis* 191 (2005), Nr. 11, S. 1940–52. – 0022-1899 Journal Article
- [44] DJIMDE, A. ; PLOWE, C. V. ; DIOP, S. ; DICKO, A. ; WELLEMS, T. E. ; DOUMBO, O. : Use of antimalarial drugs in Mali: policy versus reality. In: *Am J Trop Med Hyg* 59 (1998), Nr. 3, S. 376–9. – 0002-9637 Journal Article
- [45] DUVIC, C. ; RABAR, D. ; DIDELOT, F. ; NEDELEC, G. : [Acute renal failure during severe malaria: physiopathology and therapeutic management. Apropos

- of 2 cases]. In: *Med Trop (Mars)* 60 (2000), Nr. 3, S. 267–70. – 0025-682x  
Case Reports Journal Article
- [46] DZEING-ELLA, A. ; NZE OBIANG, P. C. ; TCHOUA, R. ; PLANCHE, T. ;  
MBOZA, B. ; MBOUNJA, M. ; MULLER-ROEMER, U. ; JARVIS, J. ; KENDJO,  
E. ; NGOU-MILAMA, E. ; KREMSNER, P. G. ; KRISHNA, S. ; KOMBILA, M.  
: Severe falciparum malaria in Gabonese children: clinical and laboratory  
features. In: *Malar J* 4 (2005), Nr. 1, S. 1. – 1475-2875 Journal Article
- [47] ECKSTEIN-LUDWIG, U. ; WEBB, R. J. ; VAN GOETHEM, I. D. ; EAST, J. M.  
; LEE, A. G. ; KIMURA, M. ; O’NEILL, P. M. ; BRAY, P. G. ; WARD, S. A.  
; KRISHNA, S. : Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falciparum.  
In: *Nature* 424 (2003), Nr. 6951, S. 957–61. – 1476-4687 (Electronic) Journal  
Article Research Support, Non-U.S. Gov’t
- [48] ELASED, K. M. ; TAVERNE, J. ; PLAYFAIR, J. H.: Malaria, blood glucose, and  
the role of tumour necrosis factor (TNF) in mice. In: *Clin Exp Immunol* 105  
(1996), Nr. 3, S. 443–9. – 0009-9104 Journal Article
- [49] ELISSA, N. ; MIGOT-NABIAS, F. ; LUTY, A. ; RENAUT, A. ; TOURE, F. ;  
VAILLANT, M. ; LAWOKO, M. ; YANGARI, P. ; MAYOMBO, J. ; LEKOULOU, F.  
; TSHIPAMBA, P. ; MOUKAGNI, R. ; MILLET, P. ; DELORON, P. : Relationship  
between entomological inoculation rate, Plasmodium falciparum prevalence  
rate, and incidence of malaria attack in rural Gabon. In: *Acta Trop* 85 (2003),  
Nr. 3, S. 355–61. – 0001-706x Journal Article
- [50] FERREIRA, I. D. ; LOPES, D. ; MARTINELLI, A. ; FERREIRA, C. ; DO RO-  
SARIO, V. E. ; CRAVO, P. : In vitro assessment of artesunate, artemether  
and amodiaquine susceptibility and molecular analysis of putative resistance-  
associated mutations of Plasmodium falciparum from Sao Tome and Principe.  
In: *Trop Med Int Health* 12 (2007), Nr. 3, S. 353–62. – 1360-2276 (Print)  
Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov’t
- [51] FILLER, S. J. ; KAZEMBE, P. ; THIGPEN, M. ; MACHESO, A. ; PARISE, M. E.  
; NEWMAN, R. D. ; STEKETEE, R. W. ; HAMEL, M. : Randomized Trial of  
2-Dose versus Monthly Sulfadoxine-Pyrimethamine Intermittent Preventive  
Treatment for Malaria in HIV-Positive and HIV-Negative Pregnant Women  
in Malawi. In: *J Infect Dis* 194 (2006), Nr. 3, S. 286–93. – 0022-1899 (Print)  
Journal Article

- [52] FISCHER, L. ; STERNECK, M. ; CLAUS, M. ; COSTARD-JACKLE, A. ; FLEISCHER, B. ; HERBST, H. ; ROGIERS, X. ; BROELSCH, C. E.: Transmission of malaria tertiana by multi-organ donation. In: *Clin Transplant* 13 (1999), Nr. 6, S. 491–5. – 0902-0063 Case Reports Journal Article Review Review of Reported Cases
- [53] GERARDIN, P. ; ROGIER, C. ; KA, A. S. ; JOUVENCEL, P. ; BROUSSE, V. ; IMBERT, P. : Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. In: *Am J Trop Med Hyg* 66 (2002), Nr. 6, S. 686–91. – 0002-9637 Journal Article
- [54] GIAO, P. T. ; DE VRIES, P. J.: Pharmacokinetic interactions of antimalarial agents. In: *Clin Pharmacokinet* 40 (2001), Nr. 5, S. 343–73. – 0312-5963 Journal Article Review Review, Tutorial
- [55] GORDI, T. ; HUONG, D. X. ; HAI, T. N. ; NIEU, N. T. ; ASHTON, M. : Artemisinin pharmacokinetics and efficacy in uncomplicated-malaria patients treated with two different dosage regimens. In: *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002), Nr. 4, S. 1026–31. – 0066-4804 Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [56] GOTSMAN, I. ; AZAZ-LIVSHITS, T. ; FRIDLENDER, Z. ; MUSZKAT, M. ; BENCHETRIT, E. : Mefloquine-induced acute hepatitis. In: *Pharmacotherapy* 20 (2000), Nr. 12, S. 1517–9. – 0277-0008 (Print) Case Reports Journal Article
- [57] GROBUSCH, M. P. ; BORRMANN, S. ; OMVA, J. ; ISSIFOU, S. ; KREMSNER, P. G.: Severe malaria in a splenectomised Gabonese woman. In: *Wien Klin Wochenschr* 115 (2003), Nr. 1-2, S. 63–5. – 0043-5325 Case Reports Journal Article
- [58] GROBUSCH, M. P. ; KREMSNER, P. G.: Uncomplicated malaria. In: *Curr Top Microbiol Immunol* 295 (2005), S. 83–104. – 0070-217X (Print) Journal Article Review
- [59] GROBUSCH, P. D. m. M. P.: Intermittent preventive treatment in infants against malaria in Gabon-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (2007)
- [60] GUHA, M. ; KUMAR, S. ; CHOUBEY, V. ; MAITY, P. ; BANDYOPADHYAY, U. : Apoptosis in liver during malaria: role of oxidative stress and implication of mitochondrial pathway. In: *Faseb J* 20 (2006), Nr. 8, S. 1224–6. – 1530-6860 (Electronic) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't

- [61] GUILLEMIN, J. : Miasma, malaria, and method. In: *Mol Interv* 1 (2001), Nr. 5, S. 246–9. – 1534-0384 Historical Article Journal Article
- [62] GUILLEMIN, J. : Choosing scientific patrimony: Sir Ronald Ross, Alphonse Laveran, and the mosquito-vector hypothesis for malaria. In: *J Hist Med Allied Sci* 57 (2002), Nr. 4, S. 385–409. – 0022-5045 Biography Historical Article Journal Article
- [63] HAAS, L. F.: Julius Wagner-Jauregg (1857-1940). In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72 (2002), Nr. 1, S. 105. – 0022-3050 Biography Historical Article Journal Article
- [64] HALFDANARSON, T. R. ; SIGFUSSON, A. ; HARALDSDOTTIR, V. ; THORNORSTEINSSON, S. B. ; PALSSON, R. : [Severe adverse effects of quinine: Report of seven cases.]. In: *Laeknabladid* 88 (2002), Nr. 10, S. 717–722. – 0023-7213 (Print) Journal article
- [65] HAMANN, G. ; SCHIMRIGK, K. : [Neurologic complications of malaria infection]. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 61 (1993), Nr. 2, S. 46–54. – 0720-4299 Journal Article Review Review, Tutorial
- [66] HENSMANN, M. ; KWIATKOWSKI, D. : Cellular basis of early cytokine response to Plasmodium falciparum. In: *Infect Immun* 69 (2001), Nr. 4, S. 2364–71. – 0019-9567 Journal Article
- [67] HERWALDT, B. L.: Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. In: *Clin Microbiol Rev* 14 (2001), Nr. 4, S. 659–88. – 0893-8512 Journal Article Review
- [68] HOVETTE, P. ; CAMARA, P. ; BURGEL, P. R. ; MBAYE, P. S. ; SANE, M. ; KLOTZ, F. : [Pulmonary manifestations associated with malaria]. In: *Rev Pneumol Clin* 54 (1998), Nr. 6, S. 340–5. – 0761-8417 Journal Article
- [69] HULDEN, L. ; HULDEN, L. ; HELIOVAARA, K. : Endemic malaria: an 'indoor' disease in northern Europe. Historical data analysed. In: *Malar J* 4 (2005), Nr. 1, S. 19. – 1475-2875 Journal Article
- [70] HVIID, L. ; KURTZHALS, J. A. ; GOKA, B. Q. ; OLIVER-COMMEY, J. O. ; NKUMAH, F. K. ; THEANDER, T. G.: Rapid reemergence of T cells into peripheral circulation following treatment of severe and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. In: *Infect Immun* 65 (1997), Nr. 10, S. 4090–3. – 0019-9567 Journal Article

- [71] IDRO, R. ; BITARAKWATE, E. ; TUMWESIGIRE, S. ; JOHN, C. C.: Clinical manifestations of severe malaria in the highlands of southwestern Uganda. In: *Am J Trop Med Hyg* 72 (2005), Nr. 5, S. 561–7. – 0002-9637 Journal Article
- [72] ITTARAT, W. ; PICKARD, A. L. ; RATTANASINGANCHAN, P. ; WILAIRATANA, P. ; LOOAREESUWAN, S. ; EMERY, K. ; LOW, J. ; UDOMSANGPETCH, R. ; MESHNICK, S. R.: Recrudescence in artesunate-treated patients with falciparum malaria is dependent on parasite burden not on parasite factors. In: *Am J Trop Med Hyg* 68 (2003), Nr. 2, S. 147–52. – 0002-9637 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- [73] JANSSENS, P. G.: [Ronald Ross: a century of the transfer of malaria by mosquitoes]. In: *Verh K Acad Geneeskd Belg* 60 (1998), Nr. 5, S. 387–440. – 0302-6469 Biography Historical Article Journal Article
- [74] JAWAHAR, M. S.: Current trends in chemotherapy of tuberculosis. In: *Indian J Med Res* 120 (2004), Nr. 4, S. 398–417. – 0971-5916 Journal Article Review Review, Tutorial
- [75] WWW.ATLAS.BESTPRICETRAVEL.DE/GABUN KARTE.PHP.:
- [76] KLAYMAN, D. L.: Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. In: *Science* 228 (1985), Nr. 4703, S. 1049–55. – 0036-8075 (Print) Journal Article Review
- [77] KLEIN KLOUWENBERG, P. M. ; OYAKHIROME, S. ; SCHWARZ, N. G. ; GLASER, B. ; ISSIFOU, S. ; KIESSLING, G. ; KLOPFER, A. ; KREMSNER, P. G. ; LANGIN, M. ; LASSMANN, B. ; NECEK, M. ; POTSCHKE, M. ; RITZ, A. ; GROBUSCH, M. P.: Malaria and asymptomatic parasitaemia in Gabonese infants under the age of 3 months. In: *Acta Trop* 95 (2005), Nr. 2, S. 81–5. – 0001-706X (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't
- [78] KOH, K. H. ; CHEW, P. H. ; KIYU, A. : A retrospective study of malaria infections in an intensive care unit of a general hospital in Malaysia. In: *Singapore Med J* 45 (2004), Nr. 1, S. 28–36. – 0037-5675 Journal Article
- [79] KOTWAL, R. S. ; WENZEL, R. B. ; STERLING, R. A. ; PORTER, W. D. ; JORDAN, N. N. ; PETRUCCELLI, B. P.: An outbreak of malaria in US Army Rangers returning from Afghanistan. In: *Jama* 293 (2005), Nr. 2, S. 212–6. – 1538-3598 Journal Article

- [80] KOVATS, R. S. ; CAMPBELL-LENDRUM, D. H. ; MCMICHAEL, A. J. ; WOODWARD, A. ; COX, J. S.: Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne disease? In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356 (2001), Nr. 1411, S. 1057–68. – 0962-8436 Journal Article Review Review, Tutorial
- [81] KRAMER, B. ; GROBUSCH, M. P. ; SUTTORP, N. ; NEUKAMMER, J. ; RINNEBERG, H. : Relative frequency of malaria pigment-carrying monocytes of nonimmune and semi-immune patients from flow cytometric depolarized side scatter. In: *Cytometry* 45 (2001), Nr. 2, S. 133–40. – 0196-4763 (Print) Evaluation Studies Journal Article
- [82] KREMSNER, P. G. ; KRISHNA, S. : Antimalarial combinations. In: *Lancet* 364 (2004), Nr. 9430, S. 285–94. – 1474-547x Journal Article
- [83] LELL, B. ; RUANGWEERAYUT, R. ; WIESNER, J. ; MISSINOU, M. A. ; SCHINDLER, A. ; BARANEK, T. ; HINTZ, M. ; HUTCHINSON, D. ; JOMAA, H. ; KREMSNER, P. G.: Fosmidomycin, a novel chemotherapeutic agent for malaria. In: *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003), Nr. 2, S. 735–8. – 0066-4804 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't
- [84] LINDBLADE, K. A. ; WALKER, E. D. ; ONAPA, A. W. ; KATUNGU, J. ; WILSON, M. L.: Highland malaria in Uganda: prospective analysis of an epidemic associated with El Nino. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93 (1999), Nr. 5, S. 480–7. – 0035-9203 Journal Article
- [85] LOOAREESUWAN, S. ; CHULAY, J. D. ; CANFIELD, C. J. ; HUTCHINSON, D. B.: Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. Malarone Clinical Trials Study Group. In: *Am J Trop Med Hyg* 60 (1999), Nr. 4, S. 533–41. – 0002-9637 Journal Article Review Review, Tutorial
- [86] LOOAREESUWAN, S. ; WILAIRATANA, P. ; CHALERMARUT, K. ; RATTANAPONG, Y. ; CANFIELD, C. J. ; HUTCHINSON, D. B.: Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. In: *Am J Trop Med Hyg* 60 (1999), Nr. 4, S. 526–32. – 0002-9637 Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [87] LYKE, K. E. ; DIALLO, D. A. ; DICKO, A. ; KONE, A. ; COULIBALY, D. ; GUINDO, A. ; CISSOKO, Y. ; SANGARE, L. ; COULIBALY, S. ; DAKOUBO, B. ;

- TAYLOR, T. E. ; DOUMBO, O. K. ; PLOWE, C. V.: Association of intraleukocytic Plasmodium falciparum malaria pigment with disease severity, clinical manifestations, and prognosis in severe malaria. In: *Am J Trop Med Hyg* 69 (2003), Nr. 3, S. 253–9. – 0002-9637 Journal Article Validation Studies
- [88] MACETE, E. ; AIDE, P. ; APONTE, J. J. ; SANZ, S. ; MANDOMANDO, I. ; ESPASA, M. ; SIGAUQUE, B. ; DOBANO, C. ; MABUNDA, S. ; DGEDGE, M. ; ALONSO, P. ; MENENDEZ, C. : Intermittent preventive treatment for malaria control administered at the time of routine vaccinations in mozambican infants: a randomized, placebo-controlled trial. In: *J Infect Dis* 194 (2006), Nr. 3, S. 276–85. – 0022-1899 (Print) Journal Article
- [89] MAHMOUDI, N. ; CICERON, L. ; FRANETICH, J. F. ; FARHATI, K. ; SILVIE, O. ; ELING, W. ; SAUERWEIN, R. ; DANIS, M. ; MAZIER, D. ; DEROUIN, F. : In vitro activities of 25 quinolones and fluoroquinolones against liver and blood stage Plasmodium spp. In: *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003), Nr. 8, S. 2636–9. – 0066-4804 Journal Article
- [90] WWW.IPTI.MALARIA.ORG: (14.09.2007)
- [91] MANISH, R. ; TRIPATHY, R. ; DAS, B. K.: Plasma glucose and tumour necrosis factor-alpha in adult patients with severe falciparum malaria. In: *Trop Med Int Health* 8 (2003), Nr. 2, S. 125–8. – 1360-2276 Journal Article
- [92] MARSH, K. ; FORSTER, D. ; WARUIRU, C. ; MWANGI, I. ; WINSTANLEY, M. ; MARSH, V. ; NEWTON, C. ; WINSTANLEY, P. ; WARN, P. ; PESHU, N. ; ET AL.: Indicators of life-threatening malaria in African children. In: *N Engl J Med* 332 (1995), Nr. 21, S. 1399–404. – 0028-4793 Journal Article
- [93] MCGREADY, R. ; NOSTEN, F. : The Thai-Burmese border: drug studies of Plasmodium falciparum in pregnancy. In: *Ann Trop Med Parasitol* 93 Suppl. 1 (1999), S. 19–23. – 0003-4983 Journal Article
- [94] MCKEAGE, K. ; SCOTT, L. : Atovaquone/proguanil: a review of its use for the prophylaxis of Plasmodium falciparum malaria. In: *Drugs* 63 (2003), Nr. 6, S. 597–623. – 0012-6667 Journal Article Review Review, Tutorial
- [95] MEIER, P. ; SCHMID, M. ; STAUBLI, M. : [Acute hepatitis following administration of fansidar]. In: *Schweiz Med Wochenschr* 120 (1990), Nr. 7, S. 221–5. – 0036-7672 (Print) Case Reports English Abstract Journal Article

- [96] MENARD, D. ; MATSIKA-CLAQUIN, M. D. ; DJALLE, D. ; YAPOU, F. ; MANIRAKIZA, A. ; DOLMAZON, V. ; SARDA, J. ; TALARMIN, A. : Association of failures of seven-day courses of artesunate in a non-immune population in Bangui, Central African Republic with decreased sensitivity of *Plasmodium falciparum*. In: *Am J Trop Med Hyg* 73 (2005), Nr. 3, S. 616–21. – 0002-9637 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't
- [97] MENENDEZ, C. ; KAHIGWA, E. ; HIRT, R. ; VOUNATSOU, P. ; APONTE, J. J. ; FONT, F. ; ACOSTA, C. J. ; SCHELLENBERG, D. M. ; GALINDO, C. M. ; KIMARIO, J. ; URASSA, H. ; BRABIN, B. ; SMITH, T. A. ; KITUA, A. Y. ; TANNER, M. ; ALONSO, P. L.: Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. In: *Lancet* 350 (1997), Nr. 9081, S. 844–50. – 0140-6736 Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [98] MENGESHA, T. ; MAKONNEN, E. : Comparative efficacy and safety of chloroquine and alternative antimalarial drugs: a meta-analysis from six African countries. In: *East Afr Med J* 76 (1999), Nr. 6, S. 314–9. – 0012-835X (Print) Comparative Study Journal Article Meta-Analysis
- [99] MILLER, L. H. ; MASON, S. J. ; CLYDE, D. F. ; MCGINNISS, M. H.: The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. In: *N Engl J Med* 295 (1976), Nr. 6, S. 302–4. – 0028-4793 Journal Article
- [100] MOCKENHAUPT, F. P. ; REITHER, K. ; ZANGER, P. ; ROEPCKE, F. ; DANQUAH, I. ; SAAD, E. ; ZINIEL, P. ; DZISI, S. Y. ; FREMPONG, M. ; AGANANSIIRE, P. ; AMOO-SAKYI, F. ; OTCHWEMAH, R. ; CRAMER, J. P. ; ANEMANA, S. D. ; DIETZ, E. ; BIENZLE, U. : Intermittent preventive treatment in infants as a means of malaria control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in northern Ghana. In: *Antimicrob Agents Chemother* 51 (2007), Nr. 9, S. 3273–81. – 0066-4804 (Print) Journal Article
- [101] MOUCHET, J. : Airport malaria: a rare disease still poorly understood. In: *Euro Surveill* 5 (2000), Nr. 7, S. 75–76. – 1560-7917 Journal article
- [102] NEWMAN, R. D. ; PARISE, M. E. ; SLUTSKER, L. ; NAHLEN, B. ; STEKETEE, R. W.: Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial



- drugs during pregnancy: implications for prevention programmes in Plasmodium falciparum-endemic sub-Saharan Africa. In: *Trop Med Int Health* 8 (2003), Nr. 6, S. 488–506. – 1360-2276 Journal Article Review
- [103] NEWTON, P. N. ; CHOTIVANICH, K. ; CHIERAKUL, W. ; RUANGVEERAYUTH, R. ; TEERAPONG, P. ; SILAMUT, K. ; LOOAREESUWAN, S. ; WHITE, N. J.: A comparison of the in vivo kinetics of Plasmodium falciparum ring-infected erythrocyte surface antigen-positive and -negative erythrocytes. In: *Blood* 98 (2001), Nr. 2, S. 450–7. – 0006-4971 Journal Article
- [104] O'DEA, K. P. ; PASVOL, G. : Optimal tumor necrosis factor induction by Plasmodium falciparum requires the highly localized release of parasite products. In: *Infect Immun* 71 (2003), Nr. 6, S. 3155–64. – 0019-9567 Journal Article
- [105] ORJIH, A. U.: On the mechanism of hemozoin production in malaria parasites: activated erythrocyte membranes promote beta-hematin synthesis. In: *Exp Biol Med (Maywood)* 226 (2001), Nr. 8, S. 746–52. – 1535-3702 Journal Article
- [106] OUMA, P. O. ; VAN EIJK, A. M. ; HAMEL, M. J. ; SIKUKU, E. ; ODHIAMBO, F. ; MUNGUTI, K. ; AYISI, J. G. ; KAGER, P. A. ; SLUTSKER, L. : The effect of health care worker training on the use of intermittent preventive treatment for malaria in pregnancy in rural western Kenya. In: *Trop Med Int Health* 12 (2007), Nr. 8, S. 953–61. – 1360-2276 (Print) Journal Article Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- [107] OYAKHIROME, S. ; POTSCHKE, M. ; SCHWARZ, N. G. ; DORNEMANN, J. ; LAENGIN, M. ; SALAZAR, C. O. ; LELL, B. ; KUN, J. F. ; KREMSNER, P. G. ; GROBUSCH, M. P.: Artesunate–amodiaquine combination therapy for falciparum malaria in young Gabonese children. In: *Malar J* 6 (2007), S. 29. – 1475-2875 (Electronic) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't
- [108] OZKURT, Z. ; EROL, S. ; KADANALI, A. ; ALTOPARLAK, U. ; TASYARAN, M. A.: [A transfusion-transmitted malaria case]. In: *Mikrobiyol Bul* 39 (2005), Nr. 1, S. 101–5. – 0374-9096 Journal Article
- [109] PASVOL, G. : Cell-cell interaction in the pathogenesis of severe falciparum malaria. In: *Clin Med* 1 (2001), Nr. 6, S. 495–500. – 1470-2118 Lectures

- [110] PIOLA, P. ; FOGG, C. ; BAJUNIRWE, F. ; BIRARO, S. ; GRANDESSO, F. ; RUZAGIRA, E. ; BABIGUMIRA, J. ; KIGOZI, I. ; KIGULI, J. ; KYOMUHENDO, J. ; FERRADINI, L. ; TAYLOR, W. ; CHECCHI, F. ; GUTHMANN, J. P.: Supervised versus unsupervised intake of six-dose artemether-lumefantrine for treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Mbarara, Uganda: a randomised trial. In: *Lancet* 365 (2005), Nr. 9469, S. 1467–73. – 1474-547x Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [111] PONSAN, N. ; SATTABONGKOT, J. ; KITTAYAPONG, P. ; EIKARAT, N. ; COLEMAN, R. E.: Transmission-blocking activity of tafenoquine (WR-238605) and artelinic acid against naturally circulating strains of *Plasmodium vivax* in Thailand. In: *Am J Trop Med Hyg* 69 (2003), Nr. 5, S. 542–7. – 0002-9637 Evaluation Studies Journal Article
- [112] POSNER, G. H. ; PLOYPRADITH, P. ; PARKER, M. H. ; O'DOWD, H. ; WOO, S. H. ; NORTHROP, J. ; KRASAVIN, M. ; DOLAN, P. ; KENSLER, T. W. ; XIE, S. ; SHAPIRO, T. A.: Antimalarial, antiproliferative, and antitumor activities of artemisinin-derived, chemically robust, trioxane dimers. In: *J Med Chem* 42 (1999), Nr. 21, S. 4275–80. – 0022-2623 Journal Article
- [113] PRICE, R. ; VAN VUGT, M. ; NOSTEN, F. ; LUXEMBURGER, C. ; BROCKMAN, A. ; PHAIPUN, L. ; CHONGSUPHAJASIDDHI, T. ; WHITE, N. : Artesunate versus artemether for the treatment of recrudescence multidrug-resistant *falciparum* malaria. In: *Am J Trop Med Hyg* 59 (1998), Nr. 6, S. 883–8. – 0002-9637 (Print) Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't
- [114] RAMHARTER, M. ; GROBUSCH, M. P. ; KIESSLING, G. ; ADEGNIKA, A. A. ; MOLLER, U. ; AGNANDJI, S. T. ; KRAMER, M. ; SCHWARZ, N. ; KUN, J. F. ; OYAKHIROME, S. ; ISSIFOU, S. ; BORRMANN, S. ; LELL, B. ; MORDMULLER, B. ; KREMSNER, P. G.: Clinical and parasitological characteristics of puerperal malaria. In: *J Infect Dis* 191 (2005), Nr. 6, S. 1005–9. – 0022-1899 Journal Article
- [115] RAMHARTER, M. ; SCHUSTER, K. ; BOUYOU-AKOTET, M. K. ; ADEGNIKA, A. A. ; SCHMITS, K. ; MOMBO-NGOMA, G. ; AGNANDJI, S. T. ; NEMETH, J. ; AFENE, S. N. ; ISSIFOU, S. ; ONNAS, I. N. ; KOMBILA, M. ; KREMSNER, P. G.: Malaria in Pregnancy Before and After the Implementation of a National IPTp Program in Gabon. In: *Am J Trop Med Hyg* 77 (2007), Nr. 3, S. 418–422. – 0002-9637 (Print) Journal article

- [116] RAZAVI, A. ; NOURI, H. R. ; MEHRABIAN, F. ; MIRSHAFIEY, A. : Treatment of experimental nephrotic syndrome with artesunate. In: *Int J Toxicol* 26 (2007), Nr. 4, S. 373–80. – 1091-5818 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't
- [117] VAN RIEMSDIJK, M. M. ; DITTERS, J. M. ; STURKENBOOM, M. C. ; TULEN, J. H. ; LIGTHELM, R. J. ; OVERBOSCH, D. ; STRICKER, B. H.: Neuropsychiatric events during prophylactic use of mefloquine before travelling. In: *Eur J Clin Pharmacol* 58 (2002), Nr. 6, S. 441–5. – 0031-6970 Journal Article
- [118] ROBERT, V. ; MACINTYRE, K. ; KEATING, J. ; TRAPE, J. F. ; DUCHEMIN, J. B. ; WARREN, M. ; BEIER, J. C.: Malaria transmission in urban sub-Saharan Africa. In: *Am J Trop Med Hyg* 68 (2003), Nr. 2, S. 169–76. – 0002-9637 Meta-Analysis
- [119] RONN, A. M. ; BYGBJERG, I. C.: [Acute brain syndrome after mefloquine treatment]. In: *Ugeskr Laeger* 156 (1994), Nr. 41, S. 6044–5. – 0041-5782 Case Reports Journal Article
- [120] ROSEN, J. B. ; BREMAN, J. G.: Malaria intermittent preventive treatment in infants, chemoprophylaxis, and childhood vaccinations. In: *Lancet* 363 (2004), Nr. 9418, S. 1386–8. – 1474-547X (Electronic) Journal Article Review
- [121] SALIHU, H. M. ; NAIK, E. G. ; TCHUINGUEM, G. ; BOSNY, J. P. ; DAGNE, G. : Weekly chloroquine prophylaxis and the effect on maternal haemoglobin status at delivery. In: *Trop Med Int Health* 7 (2002), Nr. 1, S. 29–34. – 1360-2276 (Print) Journal Article
- [122] SATPATHY, S. K. ; MOHANTY, N. ; NANDA, P. ; SAMAL, G. : Severe falciparum malaria. In: *Indian J Pediatr* 71 (2004), Nr. 2, S. 133–5. – 0019-5456 Journal Article
- [123] SCHELLENBERG, D. ; CISSE, B. ; MENENDEZ, C. : The IPTi Consortium: research for policy and action. In: *Trends Parasitol* 22 (2006), Nr. 7, S. 296–300. – 1471-4922 (Print) Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review
- [124] SCHELLENBERG, D. ; MENENDEZ, C. ; KAHIGWA, E. ; APONTE, J. ; VIDAL, J. ; TANNER, M. ; MSHINDA, H. ; ALONSO, P. : Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. In: *Lancet* 357 (2001), Nr. 9267,

- S. 1471–7. – 0140-6736 Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [125] SCHONEBERG, I. ; STARK, K. ; ALTMANN, D. ; KRAUSE, G. : [Malaria in Germany 1993 to 2003. Data from the Robert Koch Institute on affected groups of people, countries traveled to and treatment]. In: *Dtsch Med Wochenschr* 130 (2005), Nr. 15, S. 937–41. – 0012-0472 Journal Article
- [126] SCHWARZ, A. ; PEREZ-CANTO, A. : Nephrotoxicity of antiinfective drugs. In: *Int J Clin Pharmacol Ther* 36 (1998), Nr. 3, S. 164–7. – 0946-1965 (Print) Case Reports Journal Article Review
- [127] SEGURO, A. C. ; CAMPOS, S. B.: Diuretic effect of sodium artesunate in patients with malaria. In: *Am J Trop Med Hyg* 67 (2002), Nr. 5, S. 473–4. – 0002-9637 (Print) Case Reports Journal Article
- [128] VON SEIDLEIN, L. ; MILLIGAN, P. ; PINDER, M. ; BOJANG, K. ; ANYALEBECHI, C. ; GOSLING, R. ; COLEMAN, R. ; UDE, J. I. ; SADIQ, A. ; DURAISINGH, M. ; WARHURST, D. ; ALLOUECHE, A. ; TARGETT, G. ; MCADAM, K. ; GREENWOOD, B. ; WALRAVEN, G. ; OLLIARO, P. ; DOHERTY, T. : Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. In: *Lancet* 355 (2000), Nr. 9201, S. 352–7. – 0140-6736 (Print) Clinical Trial Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't
- [129] EL SHOURA, S. M.: Falciparum malaria in naturally infected human patients: IV–Ultrastructural changes in peripheral white blood cells. In: *Ann Parasitol Hum Comp* 68 (1993), Nr. 4, S. 169–75. – 0003-4150 Journal Article
- [130] SKELTON-STROUD, P. ; MULL, R. : Positioning, labelling, and medical information control of co-artemether tablets (CPG 56697): a fixed novel combination of artemether and benflumetol. Novartis Co-Artemether International Development Team. In: *Med Trop (Mars)* 58 (1998), Nr. 3 Suppl., S. 77–81. – 0025-682x Journal Article Review Review, Tutorial
- [131] SKINNER, T. S. ; MANNING, L. S. ; JOHNSTON, W. A. ; DAVIS, T. M.: In vitro stage-specific sensitivity of Plasmodium falciparum to quinine and artemisinin drugs. In: *Int J Parasitol* 26 (1996), Nr. 5, S. 519–25. – 0020-7519 Journal Article

- [132] SOGUNRO, R. : Malaria. In: *Sante Salud* (1993), Nr. 2, S. 5–6. – 1028-9801 Journal Article
- [133] SOWUNMI, A. : A randomized comparison of chloroquine, amodiaquine and their combination with pyrimethamine-sulfadoxine in the treatment of acute, uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria in children. In: *Ann Trop Med Parasitol* 96 (2002), Nr. 3, S. 227–38. – 0003-4983 (Print) Clinical Trial Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't
- [134] SOWUNMI, A. ; AYEDE, A. I. ; FALADE, A. G. ; NDIKUM, V. N. ; SOWUNMI, C. O. ; ADEDEJI, A. A. ; FALADE, C. O. ; HAPPI, T. C. ; ODUOLA, A. M.: Randomized comparison of chloroquine and amodiaquine in the treatment of acute, uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria in children. In: *Ann Trop Med Parasitol* 95 (2001), Nr. 6, S. 549–58. – 0003-4983 (Print) Clinical Trial Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't
- [135] STURCHLER, D. ; MITTELHOLZER, M. L. ; KERR, L. : How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to Fansidar? In: *Drug Saf* 8 (1993), Nr. 2, S. 160–8. – 0114-5916 Journal Article
- [136] STURCHLER, D. ; SCHAR, M. ; GYR, N. : Leucopenia and abnormal liver function in travellers on malaria chemoprophylaxis. In: *J Trop Med Hyg* 90 (1987), Nr. 5, S. 239–43. – 0022-5304 (Print) Journal Article
- [137] SUH, K. N. ; KAIN, K. C. ; KEYSTONE, J. S.: Malaria. In: *Cmaj* 170 (2004), Nr. 11, S. 1693–702. – 0820-3946 Journal Article Review
- [138] SUTHERLAND, C. J. ; ORD, R. ; DUNYO, S. ; JAWARA, M. ; DRAKELEY, C. J. ; ALEXANDER, N. ; COLEMAN, R. ; PINDER, M. ; WALRAVEN, G. ; TARGETT, G. A.: Reduction of malaria transmission to anopheles mosquitoes with a six-dose regimen of co-artemether. In: *PLoS Med* 2 (2005), Nr. 4, S. 92. – 1549-1676 Journal Article
- [139] SWEENEY, A. W. ; BLACKBURN, C. R. ; RIECKMANN, K. H.: Short report: the activity of pamaquine, an 8-aminoquinoline drug, against sporozoite-induced infections of Plasmodium vivax (New Guinea strains). In: *Am J Trop Med Hyg* 71 (2004), Nr. 2, S. 187–9. – 0002-9637 Historical Article Journal Article
- [140] SYLLA, E. H. ; KUN, J. F. ; KREMSNER, P. G.: Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon. In:

- Trans R Soc Trop Med Hyg* 94 (2000), Nr. 6, S. 652–6. – 0035-9203 Journal Article
- [141] SYLLA, E. H. ; LELL, B. ; KUN, J. F. ; KREMSNER, P. G.: Plasmodium falciparum transmission intensity and infection rates in children in Gabon. In: *Parasitol Res* 87 (2001), Nr. 7, S. 530–3. – 0932-0113 Journal Article
- [142] TALISUNA, A. O. ; BLOLAND, P. ; D’ALESSANDRO, U. : History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance. In: *Clin Microbiol Rev* 17 (2004), Nr. 1, S. 235–54. – 0893-8512 Journal Article Review
- [143] TANGPUKDEE, N. ; THANACHARTWET, V. ; KRUDSOOD, S. ; LUPLERTLOP, N. ; PORNPININWORAKIJ, K. ; CHALERMRUT, K. ; PHOKHAM, S. ; KANO, S. ; LOOAREESUWAN, S. ; WILAIRATANA, P. : Minor liver profile dysfunctions in Plasmodium vivax, P. malaria and P. ovale patients and normalization after treatment. In: *Korean J Parasitol* 44 (2006), Nr. 4, S. 295–302. – 0023-4001 (Print) Clinical Trial Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov’t
- [144] TEMPLETON, T. J. ; IYER, L. M. ; ANANTHARAMAN, V. ; ENOMOTO, S. ; ABRAHANTE, J. E. ; SUBRAMANIAN, G. M. ; HOFFMAN, S. L. ; ABRAHAMSEN, M. S. ; ARAVIND, L. : Comparative analysis of apicomplexa and genomic diversity in eukaryotes. In: *Genome Res* 14 (2004), Nr. 9, S. 1686–95. – 1088-9051 Journal Article
- [145] TOOVEY, S. : Effects of weight, age, and time on artemether-lumefantrine associated ototoxicity and evidence of irreversibility. In: *Travel Med Infect Dis* 4 (2006), Nr. 2, S. 71–6. – 1477-8939 (Print) Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial
- [146] TRAMPUZ, A. ; JEREB, M. ; MUZLOVIC, I. ; PRABHU, R. M.: Clinical review: Severe malaria. In: *Crit Care* 7 (2003), Nr. 4, S. 315–23. – 1364-8535 Journal Article Review Review, Tutorial
- [147] TRAPE, J. F.: The public health impact of chloroquine resistance in Africa. In: *Am J Trop Med Hyg* 64 (2001), Nr. 1-2 Suppl., S. 12–7. – 0002-9637 Journal Article Review Review, Tutorial
- [148] VAN VUGT, M. ; ANGUS, B. J. ; PRICE, R. N. ; MANN, C. ; SIMPSON, J. A. ; POLETTI, C. ; HTOO, S. E. ; LOOAREESUWAN, S. ; WHITE, N. J. ; NOSTEN, F. : A case-control auditory evaluation of patients treated with artemisinin derivatives for multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria. In: *Am J*

- Trop Med Hyg* 62 (2000), Nr. 1, S. 65–9. – 0002-9637 (Print) Journal Article  
Research Support, Non-U.S. Gov't
- [149] DE VRIES, P. J. ; DIEN, T. K.: Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. In: *Drugs* 52 (1996), Nr. 6, S. 818–36. – 0012-6667 (Print) Journal Article Review
- [150] VAN DER WAL, G. ; VERHAGEN, W. I. ; DOFFERHOFF, A. S.: Neurological complications following Plasmodium falciparum infection. In: *Neth J Med* 63 (2005), Nr. 5, S. 180–3. – 0300-2977 Case Reports Journal Article
- [151] WALLER, D. ; KRISHNA, S. ; CRAWLEY, J. ; MILLER, K. ; NOSTEN, F. ; CHAPMAN, D. ; TER KUILE, F. O. ; CRADDOCK, C. ; BERRY, C. ; HOLLOWAY, P. A. ; ET AL.: Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. In: *Clin Infect Dis* 21 (1995), Nr. 3, S. 577–87. – 1058-4838 Journal Article
- [152] WALLER, K. L. ; COOKE, B. M. ; NUNOMURA, W. ; MOHANDAS, N. ; COPPEL, R. L.: Mapping the binding domains involved in the interaction between the Plasmodium falciparum knob-associated histidine-rich protein (KAHRP) and the cytoadherence ligand P. falciparum erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1). In: *J Biol Chem* 274 (1999), Nr. 34, S. 23808–13. – 0021-9258 Journal Article
- [153] WALSH, D. S. ; WILAIRATANA, P. ; TANG, D. B. ; HEPPNER, J. ; BREWER, T. G. ; KRUDSOOD, S. ; SILACHAMROON, U. ; PHUMRATANAPRAPIN, W. ; SIRIYANONDA, D. ; LOOAREESUWAN, S. : Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing Plasmodium vivax malaria relapse. In: *Clin Infect Dis* 39 (2004), Nr. 8, S. 1095–103. – 1537-6591 Journal Article
- [154] WATKINS, W. M. ; MOSOBO, M. : Treatment of Plasmodium falciparum malaria with pyrimethamine-sulfadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87 (1993), Nr. 1, S. 75–8. – 0035-9203 (Print) Journal Article
- [155] WHITE, N. J.: Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy. In: *Parassitologia* 41 (1999), Nr. 1-3, S. 301–8. – 0048-2951 Journal Article Review Review, Tutorial

- [156] WHITE, N. : Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354 (1999), Nr. 1384, S. 739–49. – 0962-8436 Journal Article
- [157] WHITROW, M. : Wagner-Jauregg and fever therapy. In: *Med Hist* 34 (1990), Nr. 3, S. 294–310. – 0025-7273 Biography Historical Article Journal Article
- [158] WHO: severe falciparum malaria. World Health Organisation, Communicable Disease Cluster. In: *Trans R Soc Trop. Med. Hyg.* 2000 Apr; 94 Suppl., Nr. 1:, S. 1–90
- [159] WHO: A strategie framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African Region. Report AFR/MAL/04/01 (2004),. Brazzaville: WHO Regional Office for Africa (<http://www.who.int>), S. 10–12
- [160] WHO: EPI The immunological basis for immunization. [www.who.int/vaccines-documents/DoxTrng/h4tibi.4tm](http://www.who.int/vaccines-documents/DoxTrng/h4tibi.4tm) (1993)
- [161] WHO: Fact Sheet No. 94. (2005)
- [162] WHO: Artemisinin-based Combination Therapies. [www.rbm.who.int/cmc\\_upload/0/000/015/364/RBMInfosheet9.htm](http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/364/RBMInfosheet9.htm) (2006)
- [163] WICKHAM, M. E. ; RUG, M. ; RALPH, S. A. ; KLONIS, N. ; MCFADDEN, G. I. ; TILLEY, L. ; COWMAN, A. F.: Trafficking and assembly of the cytoadherence complex in Plasmodium falciparum-infected human erythrocytes. In: *Embo J* 20 (2001), Nr. 20, S. 5636–49. – 0261-4189 Journal Article
- [164] WILDLING, E. ; WINKLER, S. ; KREMSNER, P. G. ; BRANDTS, C. ; JENNE, L. ; WERNSDORFER, W. H.: Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogoov, Gabon. In: *Trop Med Parasitol* 46 (1995), Nr. 2, S. 77–82. – 0177-2392 Journal Article
- [165] WOODROW, C. J. ; HAYNES, R. K. ; KRISHNA, S. : Artemisinins. In: *Postgrad Med J* 81 (2005), Nr. 952, S. 71–8. – 0032-5473 Journal Article Review Review, Tutorial
- [166] [WWW.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/MALARIA](http://WWW.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/MALARIA):
- [167] YANG, H. L. ; GAO, B. H. ; HUANG, K. G.: [Effect of pyronaridine, mefloquine and quinine on artesunate-sensitive and artesunate-resistant Plasmodium falciparum]. In: *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 18 (2000), Nr. 1, S. 5–7. – 1000-7423 Journal Article



- [168] ZENZ, W. ; TROP, M. ; KOLLARITSCH, H. ; REINTHALER, F. : [Congenital malaria due to Plasmodium falciparum and Plasmodium malariae]. In: *Wien Klin Wochenschr* 112 (2000), Nr. 10, S. 459–61. – 0043-5325 Case Reports  
Journal Article

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AA	Artesunat/Amodiaquin
AE	Adverse event
ACT	Artemisinin-Combination-Treatment
ACTs	Artemisinin-Combination-Treatments
AL	Artesunat/Lumefantrin
ALAT	Alanin-Amino-Transferase
AM	Artesunat/Mefloquin
AN	Akutes Nierenversagen
AP	Amodiaquin/Placebo
ASP	Artesunat/SP
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
C	Clindamycin
CYP	Cytochrom P
DDT	Dichlorodiphenyltrichloroethane
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DS	Durchschnitt
DHA	Dihydroartemisinin
DNA	Desoxyribonucleic Acid
EDTA	Ethylene-Diamine-Tetraacetic-Acid
EIR	Entomological Inoculation Rate
EPI	Expanded Programme on Immunization of WHO
F	Fosmidomycin
FC	Fosmidomycin-Clindamycin
FCT	Feaver Clearance Time/Entfieberungszeitpunkt
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAS	Hôpital Albert Schweitzer = Albert Schweitzer Hospital
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hk	Hämatokrit
HR	Heilungsrate

HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
HWZ	Halbwertszeit
IFN	Interferon- $\gamma$
IgG	Immunglobulin-G
IPTi	Intermittent Preventive Treatment of Infants
IPTp	Intermittent Preventive Treatment in Pregnancy
i.v.	intra-venös
i.m.	intra-muskulär
KG	Körpergewicht
KI	Kontraindikation
Krea	Kreatinin
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MCV	Mean Corpuscular Volume
Min.	Minimum
Max.	Maximum
MSA1	Merozoite-Surface-Antigen-1
NW	Nebenwirkung
OH-Radikale	Hydroxyl-Radikale
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PCT	Parasite Clearance Time/Parasiteneliminationszeit
<i>P.</i>	<i>Plasmodium</i>
<i>P.f.</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>PfEMP1</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> Erythrocyte-Membrane-Protein-1
<i>PfATPase6</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> Adenosin-Triphosphatase-6
PMI	Protection Maternelle et Infantile
SA	Standardabweichung
SP	Sulfadoxin-Pyrimethamin
TNF $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
UNICEF	United Nations Children 's Fund
WHO	World Health Organisation

## 9 Publikation

Aus dieser Arbeit hervorgegangene Veröffentlichung:

Schwarz, N.G.; Oyakhirom, S.; Pötschke, M.; Gläser, B.; Klouwenberg, P.K.; Altun, H.; Adegnika, A.A.; Issifou, S.; Kun, J.F.; Kremsner, P.G.; Grobusch, M.P.: 5-day nonobserved artesunate monotherapy for treating uncomplicated *Falciparum* malaria in young Gabonese children. In: *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Oct; 73(4): 705-9.

## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter. G. Kremsner für die Möglichkeit, diese Dissertation bei ihm zu schreiben, und für die Betreuung der Arbeit.

Ebenfalls besonderen Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Martin Grobusch für die Betreuung und Unterstützung während und nach der Zeit in Gabun.

Ich danke all meinen Kollegen und Freunden in Lambaréné für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die fachliche Unterstützung, insbesondere Anna Klöpfer, Daniela Schütte, Norbert Schwarz, Marc Pötschke, Benjamin Gläser, Sunny Oyakhrom, Dr. Sadou, Andrea Kreidenweiss, Rolf Fendel und allen Laborassistenten.

Ein besonderer Dank den Kindern aus Lambaréné und deren Eltern, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Ich danke meiner Schwester Elveda Altun für die finanzielle Unterstützung während meiner Doktorarbeit.

Meinem Mann Martin Brinkmann danke ich für die seelische Unterstützung.

# 11 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Handan Brinkmann (geb. Altun)

Geburtstag: 03.10.1973

Geburtsort: Göppingen

## Schulbildung

John-F.-Kennedy-Schule in Esslingen, Abitur 1994

## Soziales Jahr

Soziales Jahr bei der DKMS (Deutsche Knochenmark Spenderdatei in Tübingen), März 1995 - Aug. 1995. Soziales Jahr am Uniklinikum Tübingen im urologischen Wachzimmer, Sept. 1995 - Febr. 1996.

## Studium

WS 1994, Studium der Soziologie und Philosophie, Tübingen

WS 1996 - WS 2004, Studium der Medizin in Rostock und Tübingen

Frühjahr 2000, Ärztliche Vorprüfung

Frühjahr 2002, Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Frühjahr 2003, Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10.Mai 2005, Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Praktisches Jahr**

2003 - 2004, Praktisches Jahr, erster Teil in Reutlingen (Chirurgie), Deutschland, zweiter Teil in Lambaréné (Innere Medizin), Gabun, dritter Teil in Lambaréné (Pädiatrie), Gabun

### **Nach dem Studium, Beruf**

Mai 2006, Geburt des ersten Kindes

Okt. 2006 - Sept. 2007, Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Marienberg

Dez. 2007, Geburt des zweiten Kindes