

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
(Department) Tübingen  
Abteilung Innere Medizin VII Tropenmedizin  
(Schwerpunkt: Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin,  
Humanparasitologie)**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. G. Kremsner**

**Sektion Humanparasitologie**

**Leiter: Professor Dr. P. G. Kremsner**

**Observierte vs. nicht-observierte Therapie  
der unkomplizierten Malaria tropica  
mit Artesunat und Amodiaquin  
bei Kleinkindern in Lambaréné, Gabun**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Marc Ulrich Pötschke**

**aus**

**Kösching**

**2009**

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. P. Grobusch  
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. T. Bock



## Abkürzungsverzeichnis

ACPR = adequate clinical and parasitological response  
ACTs = artemisinin-combination-therapies  
AE = adverse Ereignisse  
AG = Aktiengesellschaft  
AIDS = acquired immunodeficiency syndrome  
ALT = Alaninaminotransferase  
AM/LF = Artemether-Lumefantrin  
AP = Atovaquon-Proguanil  
AQ = Amodiaquin  
AQUAMAT = African Quinine and Artesunate Malaria Trial  
ARDS = adult respiratory distress syndrome  
AS = Artesunat  
ATP = according-to-protocol  
BRD = Bundesrepublik Deutschland  
CD = cluster of differentiation  
CH = Chinin  
CPG-DDS = Chlorproguanil-Dapson  
CQ = Chloroquin  
CSP = circumsporozoite protein  
CT = Computertomographie  
DDT = Dichlordiphenyltrichlormethylmethan  
DHFR = Dihydrofolatreduktase  
DHPS = Dihydropteroatsynthase  
DNA = Desoxyribonukleinsäure  
DNDi = Drugs for Neglected Diseases initiative  
dNTPs = Dinukleotriphosphate  
DTG = Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit  
DTP = Diphtherie-Tetanus-Poliomyelitis-Schutzimpfung  
EDTA = Ethylendiamintetraessigsäure  
EEG = Elektroenzephalogramm  
EIR = entomological inoculation rate  
EKG = Elektrokardiogramm  
EPI = Expanded Programme of Immunisation  
ETF = early treatment failure  
EUQUAMAT = European Quinine and Artesunate Malaria Trial  
FFPs = fresh frozen plasma-Konzentrate  
FP-IX = Ferriprotoporphyrin IX  
G-6PDH = Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase  
GSK = GlaxoSmithKline  
H<sub>2</sub>O = Wasser  
HAS = Hôpital Albert-Schweitzer  
Hb = Hämoglobin  
HbF = fetales Hämoglobin  
HbSS = Sichelzellohämoglobin  
HF = Halofantrin  
HIV = humanes Immunodefizienz-Virus

HRP-2 = histidine-rich-protein 2  
IFAT = immunofluorescent antibody test  
IFN- $\gamma$  = Interferon-Gamma  
IG = Interessen-Gemeinschaft  
IgM = Immunglobulin M  
IPT = intermittent preventive treatment  
IPT(i) = intermittent preventive treatment (in infants)  
IPT(p) = intermittent preventive treatment (in pregnancy)  
IRS = indoor residual spraying  
ITN = insecticide-treated nets  
ITT = intention-to-treat  
KG = Körpergewicht  
LCF = late clinical failure  
LDH = Laktatdehydrogenase  
LLIN = long-lasting impregnated nets  
LPF = late parasitological failure  
LTF = late treatment failure  
m = männlich  
MB = Methylenblau  
MCH = mean corpuscular haemoglobin  
MCHC = mean corpuscular haemoglobin concentration  
MCV = mean corpuscular volume  
MMV = Medicines for Malaria Venture  
MPV = mean platelet volume  
MQ = Mefloquin  
MRT = Magnetresonanztomographie  
MSA = merozoite surface antigen  
MVI = Malaria Vaccine Initiative  
NGO = Nichtregierungsorganisation  
NO = Stickstoffmonoxid  
obs = observierte Gruppe  
*P.* = *Plasmodium*  
PCR = polymerase chain reaction  
PCT = parasite clearance time  
RBC = red blood cell count  
RBM = Roll Back Malaria  
RDTs = rapid detection tests  
RDW = red cell distribution width  
SAE = schweres adverses Ereignis  
SEAQUAMAT = South East Asian Quinine and Artesunate Malaria Trial  
SERCA = sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase  
SP = Sulfadoxin-Pyrimethamin  
STDs = sexually transmitted diseases  
UK = United Kingdom  
uno = nichtobservierte Gruppe  
US(A) = United States (of America)  
UTL = useful therapeutic life  
w = weiblich

WHO = World Health Organization  
WRAIR = Walter Reed Army Institute of Research  
ZNS = zentrales Nervensystem  
ZVD = zentralvenöser Druck

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	7
1 Motti.....	9
2 Einleitung.....	11
2.1 Problemstellung.....	11
2.2 Malaria.....	16
2.2.1 Biologie & Entwicklungszyklus.....	16
2.2.2 Diagnostik.....	20
2.2.3 Klinik & Pathophysiologie.....	24
2.2.4 Therapie.....	33
2.2.4.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen.....	33
2.2.4.2 Einzelportraits wichtiger plasmodienwirksamer Medikamente....	35
2.2.4.3 Synopsis aktueller Therapieoptionen.....	50
2.2.5 Prophylaxe & Kontrolle.....	54
2.2.5.1 IPT (intermittent preventive treatment).....	54
2.2.5.2 Chemoprophylaxe in der Reisemedizin.....	59
2.2.5.3 ITNs (insecticide treated bed nets).....	61
2.2.5.4 Weitere Maßnahmen gegen adulte Moskitos.....	63
2.2.5.5 Maßnahmen gegen Moskitolarven und –brutstätten.....	64
2.2.5.6 Impfstoffentwicklung und –anwendung.....	65
2.2.6 Epidemiologie.....	69
2.2.7 Geschichte.....	74
3 Patienten, Materialien und Methoden.....	86
3.1 Studienort.....	86
3.1.1 Allgemeines & Medizinisches.....	86
3.1.2 Lokale Epidemiologie.....	89
3.1.3 Wirksamkeit der wichtigsten Medikamente & Resistenzsituation....	90
3.2 Studienkonzept.....	91
3.2.1 Hintergrund & Endpunkte & Studienziel.....	91
3.2.2 Einschlusskriterien.....	94

3.2.3	Ausschlusskriterien.....	95
3.2.4	Medikamentengabe & Rescue Treatment.....	97
3.2.5	Follow-up.....	97
3.2.6	Anamnese & Untersuchung.....	98
3.2.7	Labordiagnostik.....	99
3.2.7.1	Malariadiagnostik.....	99
3.2.7.2	Differentialblutbild.....	99
3.2.7.3	PCR-Genotypisierung.....	101
3.2.7.4	Biochemische Untersuchungen.....	103
3.2.8	Datenanalyse.....	103
4	Resultate.....	105
4.1	Patientendaten & Studienverlauf.....	105
4.2	Analyse der Heilungsraten.....	110
4.3	Analyse wichtiger Charakteristika der Therapieversager.....	113
4.4	Analyse der Blutbildparameter.....	114
4.4.1	Hämoglobinwerte.....	114
4.4.2	Leukozytenzahl.....	115
4.4.3	Thrombozytenzahl.....	116
4.5	Adverse Ereignisse.....	117
5	Diskussion & Ausblick.....	120
6	Zusammenfassung.....	132
	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	133
	Literaturverzeichnis.....	134
	Danksagung.....	158
	Lebenslauf.....	159

## 1 Motti

"Hoffentlich verspätet sich Tarrou nicht", murmelte Rieux.

Er sah sehr müde aus.

"Macht die Epidemie zu rasche Fortschritte?", erkundigte sich Rambert.

Rieux sagte, das sei es nicht, die statistische Kurve steige sogar langsamer an. Nur gebe es einfach nicht genug Mittel, um gegen die Pest zu kämpfen.

(aus Albert Camus, Die „Pest“)

Das Elend hinderte mich, zu glauben, dass alles unter der Sonne und in der Geschichte gut sei; die Sonne lehrte mich, dass die Geschichte nicht alles ist.

(aus Albert Camus, Vorwort zu „L’Envers et l’Endroit“)

„The bark is distinctly better than the bite.“

(Dr. C.E. Caspari, St Louis College of Pharmacy, Rede zur “Celebration of the Three Hundredth Anniversary of the First Recognized Use of Cinchona”, St Louis, Missouri, 31.Oktober-1.November 1930)

Goethals: “Do you know that every mosquito you kill costs the United States government ten dollars ?”

Gorgas: “But just think one of those ten-dollar mosquitoes might bite you, and what a loss that would be to the country.”

(Gespräch zwischen Colonel George W. Goethals, oberster militärischer Leiter der US-Armee beim Bau des Panamakanals, mit William C. Gorgas, dem obersten Sanitätsoffizier desselben Projekts, um 1903, zitiert in Fiametta Rocco, „The miraculous fever tree“)

Das erste Signal eines bevorstehenden Malariaanfalles ist eine innere Unruhe, die uns plötzlich und ohne ersichtlichen Grund befällt. Etwas ist mit uns geschehen, etwas Schlimmes. Wenn wir an Geister glauben, wissen wir, was das ist. Ein böser Dämon ist in uns gefahren, weil jemand einen Zauber gegen uns gesprochen hat. Dieser Dämon hat uns überwältigt und gefesselt. Wenig später überkommt uns dann auch schon eine Stumpfheit, Lähmung, Trägheit. Gleichzeitig geht uns alles auf die Nerven. Vor allem das Licht stört uns, das Licht hassen wir. Und die anderen Menschen stören uns – ihre lauten Stimmen, ihr abstoßender Geruch, ihre rauhe Berührung. Doch wir haben nicht viel Zeit für unseren Abscheu und Ekel. Denn wenig später, manchmal ganz plötzlich, ohne jede Vorwarnung, packt uns der Anfall. Es ist eine plötzliche, gewaltsame Attacke von Kälte. Subpolarer, arktischer Kälte. Da hat uns jemand, nackt und

eben noch in der Hölle des Sahels oder der Sahara schmorend, gepackt und mit einemmal in die eisigen Höhen Grönlands und Spitzbergens geschleudert, mitten in den Schnee hinein, in Eisstürme und Wächten. Was für ein Schlag ! Was für ein Schock !...

Ein Malariaanfall bedeutet nicht nur Schmerzen, sondern er ist, wie jeder Schmerz, auch ein mystisches Erlebnis. Wir betreten eine Welt, von der wir noch vor einem Moment nichts wußten, dabei stellt sich jetzt heraus, dass sie gleich neben uns existierte, bis sie uns schließlich übermannte und wir zu einem Teil ihrer selbst wurden. Wir entdecken in unserem Inneren eisige Täler, Spalten und Abgründe, deren Existenz uns mit Leid und Schrecken erfüllt. Doch dieser Moment der Erkenntnis geht vorüber, die Dämonen verlassen uns, machen sich wieder davon und verschwinden, was aber zurückbleibt, unter diesem Gebirge der seltsamsten Entdeckungen, ist wirklich erbarmungswürdig. Ein Mensch unmittelbar nach einem starken Malariaanfall ist ein körperliches Wrack. Er liegt in einer Pfütze von Schweiß, immer noch fiebernd, kann weder Arme noch Beine rühren. Alles tut ihm weh, er verspürt ein Schwindelgefühl und Übelkeit. Er ist erschöpft, schwach und schlaff. Wenn man so einen Menschen auf Händen trägt, hat man den Eindruck, er besäße keine Knochen oder Muskeln. Und es vergehen viele Tage, ehe er wieder auf die Beine kommt. Jahr für Jahr leiden in Afrika viele Millionen Menschen an Malaria, und dort, wo sie am häufigsten vorkommt –in niedrig gelegenen, feuchten Gebieten, in Sumpfreionen- stirbt jedes dritte Kind daran. Es gibt verschiedene Arten von Malaria, manche, die harmloseren, macht man wie eine Grippe durch. Aber sogar diese zerstören jeden, der ihnen zum Opfer fällt. Zum einen, weil einem in diesem mörderischem Klima noch das kleinste Unwohlsein schwer zu schaffen macht, und zum anderen, weil die Afrikaner oft schlecht ernährt und geschwächt sind und dauernd Hunger leiden. Es geschieht oft, dass wir hier Menschen begegnen, die schläfrig wirken, apathisch, wie betäubt. Sie sitzen oder liegen stundenlang an Straßen und Wegen herum, ohne etwas zu tun. Wir sprechen sie an, doch sie hören uns nicht, wir schauen sie an, doch wir haben den Eindruck, dass sie uns nicht sehen. Wir wissen nicht, ob sie uns einfach nicht beachten, ob sie Faulpelze oder Nichtstuer sind, die nur herumlungern, oder ob sie gerade ein Anfall von Malaria gepackt hat und fertigmacht. Wir wissen nicht, was wir davon halten sollen, was wir tun sollen.

(aus Ryszard Kapuściński, „Afrikanisches Fieber“)

## 2 Einleitung

### 2.1 Problemstellung

Malaria gehört neben Atemwegsinfektionen, Durchfallerkrankungen, perinatalen Komplikationen und Unterernährung zu den führenden Todesursachen von Kindern in tropischen Ländern [1].

Während die anderen Probleme etwas gleichmäßiger über den Globus und auch die tropischen Zonen verteilt sind, bleibt die Malaria vor allem eine afrikanische Krankheit: Etwa 60 % der Morbidität und 90 % der Mortalität entfallen auf diesen Kontinent; vorwiegend Kinder unter 5 Jahren sind betroffen [2]. Weltweit geht man nach verbesserten Schätzungen von gut 500 Millionen Malariaepisoden jährlich aus, von denen annähernd 1 Million tödlich verlaufen [3,4,5,6]. In den 30 Jahren nach der Kolonialherrschaft (1960-1989) auch in Afrika erreichte Verbesserungen sind in den letzten Jahren nicht nur wieder verloren gegangen, die Situation scheint sich sogar im Vergleich zur Zeit vor 1960 leicht verschlimmert zu haben, obwohl die Gesamtmortalität ungefähr stabil geblieben ist [7].

Wiederholte Malariaepisoden führen oft zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Anämie, die ihrerseits schwere Verläufe anderer häufiger Infektionskrankheiten (v.a. respiratorisch und gastrointestinal) bedingt [8]. Malaria während der Schwangerschaft geht einher mit mütterlichen Anämien, erhöhtem Risiko für Frühgeburten und geringem Geburtsgewicht [9].

Die zurzeit favorisierte Strategie der WHO - genannt RBM (Roll Back Malaria) - zielt darauf ab, die Morbidität und Mortalität der Malaria bis zum Jahr 2010 zu halbieren.

Sie ruht auf vier Pfeilern [10]:

- 1) Schnelle Behandlung mit wirksamen Medikamenten:  
Dies beinhaltet die Ausbildung von „health workers“ wie auch von Laien im Erkennen klinischer Symptome der Malaria sowie die ständige Überwachung der Resistenzentwicklung und gegebenenfalls die Anregung von Änderungen staatlich vorgeschlagener Standardtherapien und von Projekten zur Medikamentenentwicklung.
- 2) ITNs (insecticide-treated bed nets):  
Wichtige Ziele sind die flächendeckende Verteilung zu erforderlichen Preisen und die Sicherstellung der Imprägnierung.
- 3) Prävention und Kontrolle der Malaria bei den Hochrisikogruppen:  
Um die bereits weiter oben erwähnten Komplikationen zu verhindern, spielen der konsequente Einsatz von ITNs und auch die Verteilung von effektiven Malariamedikamenten als IPT (intermittent preventive

treatment) an Kleinkinder und Schwangere neben der regelmäßigen Untersuchung aller Schwangeren in „antenatal clinics“ zum rechtzeitigen Erkennen von Problemen eine wichtige Rolle.

- 4) Voraussage und Verhinderung und falls nicht möglich Erfassung und Eindämmen von Malariaepidemien und Reduzierung der Malariamorbidity und -mortality in Katastrophensituationen.

Um den ersten Pfeiler zu stabilisieren, ist es dringend erforderlich, Malariaattacken schnell, effektiv und auch kostengünstig zu behandeln. Zudem müssen die Medikamente sicher und gut verträglich für Kleinkinder und Schwangere sein.

Ein Hauptgrund für die steigende Malariamorbidity und -mortality ist die sich rapide ausbreitende Resistenz von *Plasmodium falciparum*, des gefährlichsten und in Afrika mit Abstand vorherrschenden Erregers, gegen bis Ende der 80er Jahre noch wirksame Monotherapien mit Chloroquin (CQ), Amodiaquin (AQ) oder Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) bei gleichzeitig fehlender flächendeckender Implementierung effektiver Maßnahmen zur Kontrolle des Vektors der Erkrankung, des Anophelesmoskitos. In Südostasien und Südamerika sind alle diese drei Medikamente als Monotherapeutika bereits obsolet. Auch in Afrika wurde in den letzten beiden Jahrzehnten ein signifikanter Rückgang der Heilungsraten der obengenannten Regime beobachtet, der sich von Osten nach Westen ausbreitet [11,12,13].

Um diesem Prozess entgegenzuwirken, kam man auf die Idee, mehrere Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (in der Regel zwei) zu kombinieren und so das UTL (useful therapeutic life) des einzelnen Wirkstoffes zu verlängern. Aufgrund der Synergie in der Pharmakodynamik ist es auch möglich, den Behandlungszyklus kürzer zu halten, um so die Compliance der Patienten sicherzustellen (z.B. Artesunat + Mefloquin für nur 3 Tage im Vergleich zu Artesunat allein für 5 bis 7 Tage) [11,12,14].

Seit einiger Zeit empfiehlt die WHO, unkomplizierte Malaria in allen Regionen mit zunehmender Resistenzentwicklung mit ACTs (artemisinin-based combination therapies) zu behandeln. Folgende Kombinationen erscheinen vielsprechend [15]:

- 1) Artemether/Lumefantrine: bis 2007 einzig verfügbare fixe Kombination, leider teuer
- 2) Artesunat/Amodiaquin: in Gegenden mit niedriger Amodiaquin-Resistenz (Therapieversager bei AQ-Monotherapie  $\leq 20\%$ ), seit 2007 als patentfreies Kombinationspräparat auf dem Markt
- 3) Artesunat/Sulfadoxin-Pyrimethamin: entsprechend wie unter 2), SP als Einmaldosis, mittlerweile auch als Kombinationspräparat erhältlich

- 4) Artesunat/Mefloquin: in Regionen mit niedriger bis mittlerer Transmission, in denen vor allem auch ältere Kinder und Erwachsene betroffen sind, z.B. Thailand; für afrikanische Länder bisher zu teuer, zudem bisher kein ausreichender Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit in Afrika erbracht; seit 2008 als patentfreies Kombinationspräparat auf dem Markt
- 5) Amodiaquin/Sulfadoxin-Pyrimethamin: eine Kombination ohne Artemisininderivat als Übergangslösung für Länder, in denen die Resistenzsituation für beide Wirkstoffe nicht so drastisch ist und in denen es vor allem aus finanziellen Gründen nicht möglich ist, unmittelbar auf ACTs umzusteigen, z.B. in West- und Zentralafrika; möglicher Vorteil gegenüber ACTs: lange Halbwertszeit beider Komponenten verhindert Neuinfektionen effektiver und für einen längeren Zeitraum [16].

Ansonsten gibt es einige gute Gründe, Artemisinine als Basiswirkstoff für eine Kombinationstherapie zu wählen:

- 1) Es gibt bisher in vivo beim Menschen keinen einzigen gut belegten Fall einer Resistenz selbst bei Anwendung als Monotherapie; wenn diese lang genug durchgeführt wird (5-7 Tage), werden Heilungsraten von über 90 % erreicht [17].
- 2) Ihre sehr kurze Halbwertszeit und damit ihr rapides Verschwinden aus der Zirkulation hält den Selektionsdruck auf Parasitenseite gering.
- 3) Sie eliminieren sehr schnell sehr viele Parasiten, so dass das andere Medikament, das noch in hoher Konzentration vorhanden ist, die relativ wenigen Überlebenden töten kann.
- 4) Im Gegensatz zu anderen Malariamedikamenten wirken Artemisinine auch auf Gametozyten, so dass die Retransmission der Parasiten vom Menschen auf die Mücke prinzipiell reduziert werden kann [18,19].
- 5) Zumindest beim Menschen und bei oraler Einnahme scheint es sich um eine außergewöhnlich sichere und gut verträgliche Wirkstoffgruppe zu handeln. Dies beweist neben modernen klinischen Studien auch die Tatsache, dass Artemisinine in China schon seit Jahrhunderten zur Behandlung von Malaria und anderen fieberhaften Erkrankungen verwendet werden [20].

Um die Wirksamkeit einer Malariatherapie zu beurteilen, werden generell die 2002 von der WHO überarbeiteten Richtlinien herangezogen [21]:

Sie sprechen von ETF (early treatment failure), wenn an den Tagen 0-3 nach Beginn der Therapie folgende Ereignisse eintreten:

- Schwere Malaria oder andere klinische Gefahrenzeichen zusammen mit Parasitämie
- höhere Parasitämie an Tag 2 als an Tag 0 unabhängig von der Temperatur
- Parasitämie an Tag 3 mit axillärer Temperatur  $\geq 37.5$  °C
- Parasitämie an Tag 3  $\geq 25\%$  als an Tag 0

LCF (late clinical failure) bedeutet das Auftreten folgender Phänomene an den Tagen 4-14 bzw. -28 (je nach Studienprotokoll):

- Schwere Malaria oder andere klinische Gefahrenzeichen nach Tag 3 zusammen mit Parasitämie, ohne dass zuvor die Kriterien für ETF erfüllt waren.
- Axilläre Temperatur  $\geq 37.5$  °C oder anamnestische Fieberepisode in den letzten 24 Stunden an den Tagen 4-14 oder -28 zusammen mit Parasitämie, ohne dass zuvor die Kriterien für ETF erfüllt waren.

Von LPF (late parasitological failure) spricht man, wenn an den Tagen 7-14 oder -28 Folgendes beobachtet wird:

- Auftreten einer Parasitämie an irgendeinem Tag von Tag 7-14 oder 28 zusammen mit einer Temperatur  $\geq 37.5$  °C, ohne dass zuvor die Kriterien für ETF oder LCF erfüllt wurden.

Schließlich ist die ACPR (adequate clinical and parasitological response) definiert als die:

- Abwesenheit von Parasitämie an Tag 14 oder Tag 28 unabhängig von der Temperatur, ohne dass zuvor die Kriterien für ETF, LCF oder LPF erfüllt waren.

Im Allgemeinen wird mittlerweile meist eine Follow-up-Periode von 28 gegenüber 14 Tage bevorzugt, da bei zu kurzer Nachsorge die Gefahr besteht, den Erfolg einer Behandlung zu überschätzen, besonders bei kurzen Therapien mit Medikamenten mit langer Halbwertszeit wie z.B. Amodiaquin, Mefloquin oder SP. Allerdings wird es bei einem Follow-up von 14 Tagen oder mehr notwendig, zwischen einer Neuinfektion einerseits und einer Rekrudescenz andererseits zu unterscheiden. Dies erfordert das relativ teure und aufwendige molekulargenetische Verfahren der PCR, auf das ich später noch im Detail eingehen werde [21,22].

Um die landesweit gültigen Strategien zur Malariabekämpfung auf einem akzeptablen Niveau zu halten, empfiehlt die WHO anhand der klinischen Versagensquote vier Phasen zu unterscheiden [23]: In der "grace period" (5% oder weniger Therapieversager) geht es im Wesentlichen darum, die - meist neuen - effektiven Behandlungsmethoden in großem Maßstab zur Anwendung zu bringen und weiterhin Daten zu sammeln. Während der "alert period" (6-15%) soll man alle verfügbaren Informationen auswerten, um Auswege zu diskutieren. In der "action period" (16-24%) wird es ernster und konkreter: Der

Zusammenhang zwischen der abnehmenden Wirksamkeit der Therapie und der zunehmenden Mortalität sollte klar herausgestellt und verfügbare Alternativen einer Kosten-Nutzen-Analyse unterworfen werden. Die "period of change" (>25%) beinhaltet die schnellstmögliche Umstellung der Therapie anhand der in den vorangegangenen zwei Phasen erarbeiteten Resultate. Die festgelegten Prozentwerte sind natürlich willkürlich und vorläufig, da nicht immer hinreichend geklärt ist, welches Ausmaß des Versagens sich z.B. in einer signifikant höheren Mortalität niederschlägt. In einer Novelle der WHO wurde diese Schwelle zur Therapieumstellung mittlerweile gar von 25 auf 10% gesenkt, so dass ab jetzt früher reagiert werden sollte, wohl um eine Situation wie die „Chloroquinkatastrophe“ zu vermeiden [15,21].

Es gab im Laufe der letzten 5 Jahre vor allem auch in Afrika einige Studien, die Kombinationstherapien untereinander oder mit Monotherapien verglichen und die obengenannten Richtlinien zur Beurteilung des Behandlungserfolgs heranzogen: Sie konnten alle zeigen, dass keines der bisher gängigen Medikamente - weder SP noch Chloroquin und auch nicht Amodiaquin – alleine gegeben noch akzeptable Resultate liefert [13,24,25,26,27].

Daraus entstand die Idee, zwei dieser althergebrachten Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, d.h. SP mit Chloroquin oder Amodiaquin, um so zumindest mittelfristig eine Option mit günstigem Kosten-Nutzen-Verhältnis anzubieten. Die Gesundheitsbehörden in Uganda (Zentralafrika) etwa erließen 2001 die Empfehlung, unkomplizierte Malaria mit CQ + SP zu behandeln. Eine 2002 in einer westlichen Provinz des Landes durchgeführte Studie ermittelte aber u.a. eine Versagensquote von 22,8 % für die erst im Vorjahr gegebene Neuregelung [24]. Die Kombination von SP mit Amodiaquin scheint in Westafrika noch effektiv zu wirken, wie eine 2002 in Nordghana durchgeführte observierte Studie aufzeigte [25]. Für den Osten des Kontinents hingegen, wo die Resistenzen gegenüber den drei konventionellen Medikamenten generell ausgeprägter sind und auch zuerst beschrieben wurden, trifft dies nicht oder nicht mehr zu: Eine große, nichtobservierte Studie aus Tansania mit mehr als 400 Kindern in jedem Arm beschrieb nur eine Heilungsrate von 65,5 % an Tag 28 für die mit AQ + SP behandelte Gruppe [26]. Bisher klinisch getestete Kombinationen mit Artemisininderivaten, wie z.B. Artesunat + SP in Ghana und Angola oder Artesunat + AQ in Angola und Tansania oder vor allem Artemether-Lumefantrin in Tansania, erzielten mit um die 90 % und mehr gute Erfolge, was erklärt, dass die WHO für diese Therapieoptionen eine Empfehlung herausgab und dass bereits mehrere afrikanische Länder - zumindest offiziell – dieser Empfehlung folgten und meist Artesunat + AQ als "first-line"- Therapie übernahmen [25,26,27].

Das größte Hindernis bei der Umsetzung der neuen Richtlinien sind jedoch die hohen Kosten für die Regierungen der teilweise ärmsten Länder der Welt und deren vorwiegend staatliche und chronisch unterfinanzierte Gesundheitssysteme. Besonders die bisher besonders in ländlichen Regionen übliche empirische Diagnose febriler Erkrankungen ohne Bestätigung durch Labormethoden führt zu einer schwer zu quantifizierenden und unnötigen Überbehandlung von Fieber als Malaria. Wenn dies ungefähr so weiterginge

wie bisher und auch die Medikamente nicht billiger würden, kämen auf die betroffenen Regionen in Afrika jährliche Ausgaben in der Höhe zwischen 1,6 und 3,4 Milliarden US- Dollar zu, wie in einem Artikel errechnet wurde. Im Moment fehlt ein langfristig angelegtes, konkretes Programm zur Deckung dieser Kosten [28].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse der Wirksamkeit einer im Moment allgemein empfohlenen und akzeptierten Therapie der unkomplizierten Malaria tropica, nämlich der 3-Tage-Kombination von Artesunat mit Amodiaquin. Die Arbeit adressiert zwei Besonderheiten, die in bisherigen Studien kaum berücksichtigt worden sind: Bei den Patienten handelt es sich um sehr junge Kinder (< 30 Monate) in einem hyperendemischen Gebiet; außerdem wird die "efficacy" (= observierte Gruppe) der "effectiveness" (= nichtobservierte Gruppe) gegenübergestellt.

## 2.2 Malaria

### 2.2.1 Biologie & Entwicklungszyklus

Malaria beim Menschen – es gibt auch zahlreiche Parasiten, die verschiedene Klassen von Wirbeltieren wie etwa Säugetiere (z.B. Affen), Vögel (z.B. Spatzen und Pinguine) und sogar Reptilien (z.B. Eidechsen) befallen [29] - wird hervorgerufen durch im wesentlichen vier Arten des Protozoon *Plasmodium*: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* (beide verursachen die sogenannte Malaria tertiana), *Plasmodium malariae* (Malaria quartana) und das für die gefährliche Malaria tropica verantwortliche *Plasmodium falciparum*. Die seltsam anmutenden Namen erklären sich oft aus der Morphologie der Parasiten bzw. der befallenen Erythrozyten im Blutaussstrich: Vivax („lebendig“) wegen der amoebenartigen, dynamischen Struktur, ovale („eiförmig“) wegen der teilweise eierschalenförmig ausgefransten Rändern der asexuellen Formen und falciparum („sichelförmig“) aufgrund des eigentlich eher bananenhaften Aussehens der sexuellen Formen. Die vierte Art sieht verhältnismäßig unscheinbar aus, so dass sie nicht zuletzt deswegen die biedere Bezeichnung *Plasmodium malariae* erhielt. Diese Charakteristika sind zwar sehr typisch, aber nicht eben häufig und deshalb für die mikroskopische Diagnostik nicht so entscheidend. Grundsätzlich sind Mischinfektionen, d.h. simultane Infektionen mit mindestens zwei der vier humanpathogenen Arten, möglich. Kürzlich wurde der in umschriebenen Regionen Südasiens beheimatete Makakenparasit *Plasmodium knowlesi* als ebenfalls humanpathogen und zu teilweise lebensbedrohlichen Infektionen führend erkannt, so dass mittlerweile also von mindestens fünf für den Menschen pathogenen Parasitenarten auszugehen ist [30].

Wie kommt nun der Parasit zum Menschen und vom Menschen unters Mikroskop?

Generell werden alle Formen durch den Stich weiblicher, mit Plasmodien infizierter Moskitos der Gattung *Anopheles* übertragen. Diese benötigen Nährstoffe aus dem menschlichen Blut, um die Reifung ihrer Eier sicherzustellen. Weltweit gibt es etwa 60 *Anopheles*- Arten, die Malaria übertragen können, von denen 30 größere epidemiologische Bedeutung haben. Die effizienteste und in Afrika am weitesten verbreitete Spezies ist *Anopheles gambiae*.

Je nach Art zeigen die Stechmücken unterschiedliche Präferenzen in ihrem Verhalten: Manche bevorzugen menschliches Blut, andere tierisches (anthropophil/zoophil), manche halten sich tagsüber in Gebäuden auf, andere draußen (endophil/exophil), manche stechen auch drinnen, andere wiederum außerhalb von Behausungen (endophag/exophag). Gemeinsam ist ihnen, dass sie zwischen Abend- und Morgendämmerung zustechen und dass sie ihre Eier lieber in stehende bis langsam fließende Gewässer mit hohem Sauerstoffgehalt als in organisch verseuchten bzw. schnell fließenden Wasseransammlungen ablegen.

Bei der Blutmahlzeit punktiert das Moskitoweibchen mit seinem Stechrüssel Kapillaren und nimmt darüber Blut auf. Dabei sezerniert die Mücke Speichel auf die mikroskopisch kleine Wunde, der vor allem der Lubrifizierung dient. Über diesen Speichel gelangen die in den Speicheldrüsen konzentrierten Malariaparasiten als sogenannte Sporozoiten direkt oder nach einer kurzen Wanderung durch das Unterhautgewebe in die menschliche Blutbahn. Dort zirkulieren sie für etwa 30- 45 Minuten. Dann dringen sie in Leberzellen ein (präerythrozytärer Zyklus): Die nun intrazellulären Sporozoiten verwandeln sich in Gewebeschizonten, die sich teilen und so viele Merozoiten produzieren. Nach 6-30 Tagen (je nach Subspezies, bei *P. falciparum* meist um 10 Tage) rupturiert die Leberzelle und setzt die Merozoiten frei. Diese verbringen allenfalls wenige Minuten frei in der Blutbahn und versuchen dann, in ein rotes Blutkörperchen einzudringen (Beginn des erythrozytären Zyklus) [11,31, 32].

Auf der nächsten Seite findet sich eine graphische Darstellung des Lebenszyklus der Plasmodien, die aus Lucas A.O., Gilles H.M.: „Short Textbook of Public Health Medicine for the Tropics“, Seite 200 [32] entnommen wurde:

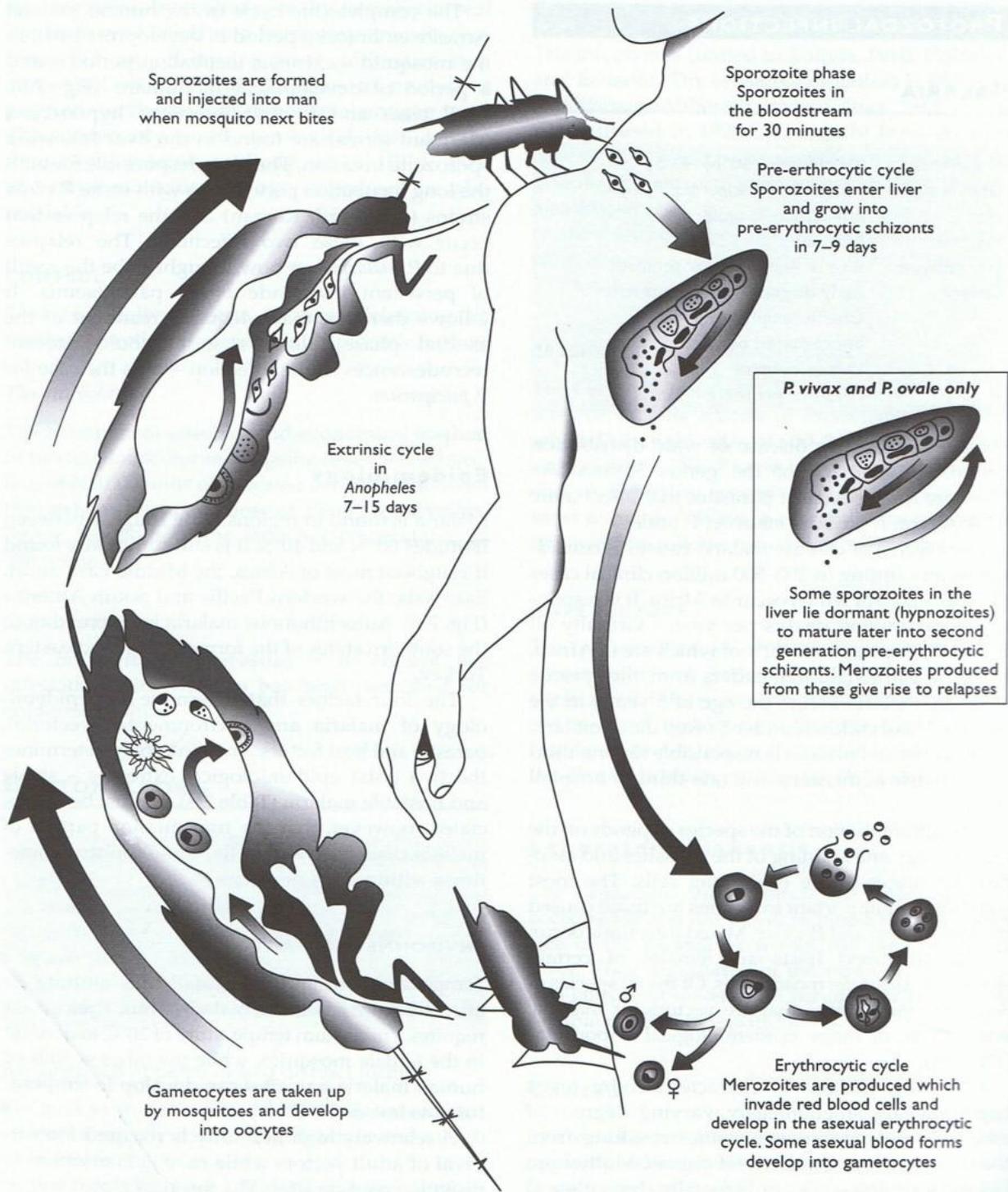


Figure 7.5: Life cycles of *Plasmodium* spp.

Abbildung 1: Lebenszyklus der Plasmodien

Bei *Plasmodium vivax* und *ovale* ergibt sich eine Besonderheit:

Einige Lebersporoziten reifen zunächst nicht weiter, sondern verwandeln sich in Hypnozoiten, „schlafen“ also für einen unbestimmten Zeitraum (einige Monate bis zu 5 Jahre). Ein nicht genau bekanntes Signal kann sie „aufwecken“ und der oben beschriebene Zyklus geht weiter. Dieses Konzept kann das Phänomen der Rückfälle bei *Plasmodium vivax* und *ovale* erklären, die bis zu einigen Jahren nach der Primärinfektion auftreten können [33].

Nachdem der Merozoit in einen Erythrozyten eingedrungen ist, beginnt er, sich vom Hämoglobin des letzteren zu ernähren und wird so zum Trophozoiten. Dabei kommt es zur Ausbildung der typischen Ringformen: Der randständige Zellkern und ein mehr oder weniger feiner Zytoplasmasaum umschließen die Nahrungsvakuole, in der die Verdauung des Hämoglobins stattfindet. Der Trophozoit reift durch Teilung zum Schizonten heran. Ist dieser Vorgang abgeschlossen, lysiert der Erythrozyt und es werden wieder Merozoiten freigesetzt, die nun ihrerseits wieder rote Blutzellen infizieren können. Dabei gelangt pyrogenes Material in die freie Blutbahn und es erfolgt die typische Fieberantwort des Erkrankten. Dieser einfache erythrozytäre Zyklus, auch asexuelle Schizogonie genannt, synchronisiert sich im Laufe der Infektion und dauert dann etwa 48 Stunden bei *P. falciparum* (in der Frühphase der klinischen Infektion bei Nichtimmunen eher selten), *P. vivax* und *P. ovale* und 72 Stunden bei *P. malariae* und wiederholt sich weiter, falls keine wirksame Therapie gegeben wird und/oder keine signifikante Immunität besteht. Die Parasitämie (= Anteil der infizierten Erythrozyten an deren Gesamtzahl) steigt nicht so steil an, wie es der rasante Anstieg der Merozoiten vermuten lässt. Dies deutet darauf hin, dass nicht jeder Merozoit es schafft, eine Zelle zu infizieren oder nicht alle Schizonten erfolgreich rupturieren. Im Falle von *P. falciparum* findet die asexuelle Schizogonie aufgrund der dafür benötigten reduzierten Sauerstoffspannung normalerweise vorwiegend in Kapillaren tief im Gewebe innerer Organe (z.B. im Gehirn) statt (Phänomen der Sequestration). Nur bei schweren Infektionen mit sehr hoher Parasitämie oder bei Zustand nach Splenektomie trifft man neben Ringformen (= Trophozoiten) auch Schizonten von *P. falciparum* im peripheren Blut an. Bei den anderen drei Arten kann man häufig Schizonten im Blutaussstrich finden, ohne dass dies mit einer schlechten Prognose zusammenhängt.

Wie schließt sich nun der Kreis, d.h. wie und in welcher Form gelangen die Parasiten wieder zurück in den Moskito?

Einige der intrazellulären Merozoiten entwickeln sich nicht über Trophozoiten zu Schizonten (asexuelle Vermehrung), sondern schlagen einen anderen Weg ein: Sie treten in den sexuellen Zyklus ein und reifen langsam zu weiblichen oder männlichen Gametozyten heran. Diese zerstören ihren Erythrozyten nicht unmittelbar, sondern können sich wochenlang im Blutkreislauf aufhalten, bis sie von einem weiblichen Moskito bei einer Blutmahlzeit aufgenommen werden. Geschieht dies, so verwandelt sich der weibliche Gametozyt im Mitteldarm des Moskitos in einen eizellähnlichen Makrogameten, der männliche Gametozyt in einen Mikrogameten, der eine Spermatozoenäquivalente bildet. Diese beiden vereinigen sich dort zur Ookinete, einer beweglichen Zygote, die die

Magenwand durchdringt und auf der lumenabgewandten Seite zur Oozyste auswächst, die schließlich Tausende von Sporozoiten enthalten wird. Vollständig gereift, rupturiert sie und die freigesetzten Sporozoiten migrieren zu den Speicheldrüsen des Moskitos. Von dort aus können sie bei der nächsten Blutmahlzeit des Moskitos wieder in einen Menschen bzw. ein anderes Wirbeltier eindringen. Die Zeit von der Aufnahme der Gametozyten in die Mücke bis zur Ankunft der Sporozoiten in den Speicheldrüsen wird auch als extrinsische Inkubationszeit bezeichnet und dauert - abhängig von Umweltfaktoren - mindestens 7 und bis zu 20 Tage. Die Mindesttemperatur für die Entwicklung der Parasiten im Moskito beträgt für *P. falciparum* 20°C, bei den anderen drei Arten lediglich 16°C. Generell ist auch eine relativ hohe Luftfeuchtigkeit mit reichlich Regen für die erwachsenen Mücken und vor allem für die Sicherstellung ihrer Brutplätze erforderlich. Größere Wasseransammlungen (z.B. Teiche oder Seen) sind dafür nicht nötig, der mit frischem Regenwasser gefüllte Hufabdruck eines Tieres o.ä. kann genügen [11,31, 32].

Abgesehen von der gerade beschriebenen, sozusagen regulären Methode der Übertragung sind im Laufe der Zeit in Einzelfällen auch andere Formen vorgekommen:

Über Bluttransfusionen, kongenital, über gemeinsam benutzte Nadeln bei Drogenabhängigen, als Arbeitsunfall bei Beschäftigten des Gesundheitswesens und bei Plasmapheresen und Organtransplantationen.

Auch Moskitos, die es schaffen, die Reise von einem Malariaendemiegebiet in ein eigentlich malariafreies Gebiet zu überleben, können vom jeweiligen Zielflughafen aus als Vektoren aktiv werden. In einem Koffer oder Taxi als blinder Passagier mitfahrend, kann eine Mücke sogar Malaria weit weg von den üblichen Fernreiserouten übertragen [31,32].

### 2.2.2 Diagnostik

Die am meisten verbreitete und verlässlichste Methode basiert auf dem direkten Nachweis der Parasiten im Blutaussstrich. In den Händen und Augen eines erfahrenen Mikroskopisten besitzt dieses Verfahren eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität und ist deswegen immer noch der Goldstandard der Malariadiagnostik. Dazu benötigt man nur wenige Mikroliter kapilläres oder venöses Blut, das im Prinzip auf einem Objektträger ausgestrichen bzw. getropft und verrührt (Dicker Tropfen), getrocknet und dann gefärbt (meist nach Giemsa, einer weit verbreiteten Färbung) und wieder getrocknet wird [31, 32].

Anschließend erfolgt die Untersuchung am Mikroskop bei einer starken Vergrößerung unter Verwendung von Immersionsöl:

Der Blutaussstrich (engl. „thin film“) zeigt die exakte Morphologie der Parasiten in intakten Erythrozyten. Nachteilig ist seine geringere Sensitivität, da die Parasitendichte niedriger ist als im dicken Tropfen und daher eine zeitraubende Suche (mehr als eine halbe Stunde) notwendig wird, um z.B. ein positives Ergebnis sicher auszuschließen. Allerdings gelingt die klare Differenzierung der vier verschiedenen Arten einfacher.

Im Dicken Tropfen (engl. „thick film“) liegen 10-20 Zellschichten übereinander,

zudem werden die roten Zellen durch die Färbung lysiert, so dass zum einen Zelldetritus die Sicht erschwert und zum anderen die Parasiten selbst oft deformiert zur Darstellung kommen. Damit erfordert die Begutachtung eines dicken Tropfens zwar weniger Zeit (nur 5-10 Minuten), da die Parasiten konzentrierter sind, aber noch mehr Erfahrung wegen des unruhigen Bildes und der erschwerten Beurteilbarkeit der Morphologie.

Normalerweise wird empfohlen, zuerst einen dicken Tropfen anzufertigen, um die Frage zu beantworten, ob der Patient Malaria hat und dann einen dünnen Film zur genauen Speziesbestimmung zu examinieren. Dieses Vorgehen ist jedoch zeitaufwendig und eher in der Reisesprechstunde in einem Nichtendemiegebiet angebracht. Ansonsten muss meist ein Dicker Tropfen genügen, um in der üblichen Alltagssituation (Zeitdruck in einer überfüllten ambulanten Sprechstunde oder Notaufnahme in Afrika) zu einer klaren Aussage zu kommen.

Generell erfordert die Färbung und Untersuchung ziemlich viel Zeit und gut ausgebildetes und langfristig motiviertes Personal [34]. Allerdings: Bei welcher anderen Infektionskrankheit kann man schon mit leicht erlernbarem, minimal invasivem Vorgehen (d.h. Punktion von Kapillaren einer Fingerbeere) und einer weit verbreiteten Färbung das infektiöse Agens mit hoher Wahrscheinlichkeit mit eigenen Augen erblicken? Bei Tuberkulose oder Meningitis z.B. ist derlei nicht so leicht möglich.

Einige Stolpersteine, die der korrekten Diagnose mit Hilfe des Mikroskops im Wege liegen können, sind:

Ein einziger negativer Ausstrich genügt streng genommen niemals zum Ausschluss einer Malaria, dazu sind nach gängiger Vereinbarung mehrere zu verschiedenen Zeitpunkten angefertigte Ausstriche nötig und selbst das ist natürlich nur eine menschliche Übereinkunft.

Andererseits beweist ein positiver Film nicht unbedingt, dass der Patient an Malaria erkrankt ist, da es besonders bei Jugendlichen und Erwachsenen in Endemiegebieten wegen der aufgrund der ständigen Exposition entwickelten Semiimmunität zu asymptomatischen Parasitämien chronischer Natur kommen kann. Berichtete Symptome wie Fieber, Husten oder Bewusstseinsstörungen oder körperliche Untersuchungsbefunde wie Hepatosplenomegalie können also auch in zeitlichem Zusammenhang mit einem positiven Ausstrich auf eine andere schwere Erkrankung hindeuten, wie z.B. Tuberkulose, Pneumonie, Meningitis oder Leishmaniose. Die Korrelation zwischen der Höhe der Parasitämie und der Schwere der Erkrankung ist insgesamt eher schwach, obwohl natürlich bei Patienten mit höherer Parasitendichte ein schwerer Verlauf wahrscheinlicher ist. Umgekehrt bedeutet das nicht, dass eine niedrige Parasitämie eine gute Prognose hat, besonders nicht bei Personen mit gering ausgeprägter Immunität wie Kleinkindern in Endemiegebieten oder zuvor nie an Malaria erkrankten Reisenden.

In den letzten Jahren wurden einige immunochromatographische Tests (RDTs = rapid detection tests) entwickelt, die mit Hilfe von fixierten Antikörpern Antigene von *P. falciparum* (bzw. anderer Arten) aus einem Tropfen Kapillarblut des Patienten nachweisen:

Einmal das HRP-2 (histidine-rich protein 2) (z.B. ParaSight F<sup>®</sup> und Malaquick<sup>®</sup>) oder die Kombination HRP-2/Aldolase (Now ICT P.f./P.v.<sup>®</sup>) und zum anderen die speziesspezifische LDH (Laktatdehydrogenase) der Parasiten (OptiMAL<sup>®</sup>).

Prinzipiell funktionieren diese Tests wie herkömmliche Schwangerschaftstests mit einer positiven (bzw. negativen) und einer Kontrollbande. Ursprünglich zielten die ersten Tests nur auf den Nachweis von *P. falciparum* ab. Dabei erreicht ihre Sensitivität und Spezifität (jeweils über 90%) mittlerweile etwa die der korrekt durchgeführten Mikroskopie, überschreitet sie jedoch nicht grundsätzlich. Was *P. vivax* und besonders *P. ovale* und *malariae* angeht, so liegt die Sensitivität deutlich niedriger. Außerdem erlaubt kein Test die Quantifizierung einer Parasitämie, mehr noch: Meist besteht eine wenn auch niedrige Schwelle, unterhalb derer der Test nicht anspricht, d.h. falsch-negativ ausfällt [35,36,37,38]. Desweiteren besteht das Risiko falsch-positiver Tests [39], das naturgemäß als weniger dramatisch einzuschätzen ist.

Generell soll diese Methode in einem Umfeld mit geringer professioneller Erfahrung von Nutzen sein, also etwa in Krankenhäusern ohne tropenmedizinisch geschultes Laborpersonal oder bei fiebernden Touristen in abgelegenen Weltregionen zur Selbstdiagnose. Letztere sollten dann aber natürlich auch eine lokal wirksame Stand-by-Therapie dabei haben, um auf die eingetretene Gefahr schnell und angemessen reagieren zu können. Außerdem müssen sich alle, die solche Tests einsetzen - egal ob Labormitarbeiter oder Reisende - über die Nachweisschwelle und die nicht perfekte Sensitivität im Klaren sein - besonders ein einmalig negativer Test bedeutet keine Entwarnung in Bezug auf die Diagnose Malaria und keinen Ersatz für mikroskopische Diagnostik und Training [35,36,37,38]. Ein weiterer Nachteil dieser Tests ist ihre gelegentliche Unzuverlässigkeit im tropischen Klima [40]. Genau wie bei der mikroskopischen Diagnostik besteht gerade bei Nachweis von Plasmodien im Endemiegebiet die Gefahr, dass andere Krankheiten als Ursache für Fieber oder andere Symptome fälschlicherweise übersehen und folglich nicht adäquat behandelt werden [41].

Der serologische Nachweis von Antikörpern gegen die verschiedenen Spezies ist möglich, hat aber nur Bedeutung in der Epidemiologie, um rückblickend eine Aussage über die Exposition einer Bevölkerung zu treffen. Die gebräuchlichste Methode basiert auf einer IFAT (indirect fluorescent antibody test) – Technik [31].

Auch PCR-Tests sind verfügbar, allerdings sind sie zu langsam, zu teuer und zu aufwendig für die klinische Routinediagnostik besonders in den afrikanischen Malariaregionen, und daher meist auf die klinische und epidemiologische Forschung beschränkt, obwohl die PCR natürlich die Methode sowohl mit der höchsten Sensitivität wie auch Spezifität darstellt [38,42]. Die klinische Entscheidung, ob ein Patient in einem Endemiegebiet mit Malaria-DNA im Blut an Malaria erkrankt ist oder bei asymptomatischer Parasitämie an einer ganz anderen Krankheit leidet, wird einem dadurch aber nicht erleichtert [43].

Eine weitere Möglichkeit der Malariadiagnostik ist der Nachweis hämozoinhaltiger (Hämozoin = „Malariapigment“) Monozyten in bestimmten automatisierten Blutbildauswertern (Cell-Dyn, Abbott Santa Clara, USA), von denen ein Modell (Cell Dyn 3000®) auch bei uns im Forschungslabor im Einsatz war. Grundlage ist das unterschiedliche Verhalten pigmentierter Monozyten im Vergleich zu pigmentfreien und anderen weißen Blutkörpern bei der durchflußzytometrischen Passage in polarisiertem Licht. Das durch deren Granularität und Lobularität determinierte spezifische Signal der pigmentierten Monozyten wird - vereinfacht gesprochen - in einer nur für sie charakteristischen Ecke des Bildschirms im sogenannten Granularitäts-Lobularitäts-Scattergramm abgebildet. Auch die Sensitivität dieser Methode zeigte in einigen Studien passable Resultate. Für den flächendeckenden Einsatz in Endemieeregionen sind die Maschine und deren Wartung aber zu teuer und aufwendig. Für Notaufnahmen in unseren Breitengraden, in denen viele Patienten mit Fieber bzw. Tropenrückkehrer gesehen werden, könnte sich der Einsatz der Maschine unter Umständen lohnen, da ein Blutbild ohnehin durchgeführt wird. Allerdings bedarf es einer gewissen Schulung, das Signal zu erkennen und zu interpretieren und dann die doch noch notwendige weitere Malariadiagnostik einzuleiten [38].

Weitere diagnostische Methoden, die meist entweder auf einem automatisierten Antigennachweis oder auf durchflußzytometrischen Verfahren beruhen, befinden sich im experimentiellen Stadium und werden aufgrund der schlechten Gewinnaussichten kaum flächendeckend realisiert [38].

Alles in allem muss man sagen, dass zumindest im Moment im klinischen Alltag und auch in der klinischen Forschung kein Weg am Blutaussstrich vorbeiführt. Der besonders in ländlichen Gesundheitsposten in den Endemiegebieten weit verbreiteten Methode, Malaria ausschließlich klinisch ohne jede Bestätigung durch eine Labormethode zu diagnostizieren, sollte Einhalt geboten werden, da es wohl niemals einen dafür funktionierenden Algorithmus ( z.B. Fieber + Anämie + Splenomegalie = Malaria) geben wird, obgleich Phänomene wie Hepatosplenomegalie, Anämie und Thrombozytopenie vor allem in Kombination und bei Kindern in Endemiegebieten zu einem signifikanten Anteil auf Malaria zurückzuführen sein können [44]. Dies hilft aber nicht unbedingt bei der Einschätzung des Zustandes des einzelnen Patienten. Ein solcher recht sensitiver, aber nicht sehr spezifischer Ansatz führt einerseits zu einer Überdiagnose der Malaria mit den Konsequenzen der erleichterten Resistenzentwicklung bisher wirksamer Medikamente und der Fälschung epidemiologischer Statistiken einschließlich einer möglichen inadäquaten Verteilung der ohnehin knappen Ressourcen. Die Gleichsetzung von Fieber alleine oder in Kombination mit anderen Symptomen mit Malaria bedingt andererseits auch eine Unterdiagnose und auch -therapie bzw. verspäteter Therapie potentiell letaler Erkrankungen, wie z.B. Atemwegsinfektionen, Meningitis oder Leishmaniose, um nur drei zu nennen, mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen für die Patienten [51].

### 2.2.3 Klinik & Pathophysiologie

Eine Malariaattacke beginnt oft mit harmlosen, unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen wie Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Husten sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können erschwerend hinzukommen, aber auch komplett fehlen.

Bald kommt es zu Fieber (Temperatur bis zu 41°C), das aber nicht andauern muss. Die momentane Abwesenheit von Fieber spricht also nicht gegen die Diagnose. Im Laufe einer Attacke durchläuft der Erkrankte möglicherweise folgende drei Stadien:

- ein Kaltes mit Zittern und steilem Temperaturanstieg;
- ein Heißes, das gekennzeichnet ist durch Tachykardie, vollen Puls mit guter peripherer Durchblutung und eine über Stunden konstant hohe Temperatur;
- eine Phase, in der der Patient stark schwitzt und das Fieber schnell abfällt.

Dann beginnt der Zyklus von vorn. Dieser Ablauf erfolgt aber nicht zwingend in dieser Form. Eine Infektion mit *Plasmodium vivax* zeigt am häufigsten diese charakteristischen Stadien. Selten gibt es sogar afebrile Verläufe einer schweren *Malaria tropica*, aber auch welche mit Hyperpyrexie (Temperaturen > 41 °C) sind möglich. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, so soll es zur Ausbildung einer mehr oder weniger festen Fieberrhythmik kommen: Fieberschübe alle 48 Stunden bei *Malaria tertiana* (am 1. und am 3. Tag, daher der Name; bei *P. falciparum*, *P. vivax* und *P. ovale*) oder alle 72 Stunden bei *Malaria quartana* (am 1. und am 4. Tag, bei *P. malariae*). Besonders bei der *Malaria tropica* dauert es jedoch einige Tage, bis die typische Periodik erkennbar wird, so dass ein Abwarten lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann. Grund für die Periodizität der Fieberattacken könnte eine Synchronisierung des erythrozytären Wachstumszyklus der Parasiten und damit der Hämolyse und Ausschüttung von Zytokinen sein.

Bei der körperlichen Untersuchung ist auf Zeichen einer Dehydratation und auf eine Reduktion der Menge und eine dunkle Verfärbung des Urins zu achten, um eine Niereninsuffizienz möglichst früh zu erkennen bzw. zu verhindern. Ansonsten fällt häufig eine Splenomegalie, seltener eine Hepatomegalie auf. Lymphadenopathien oder Effloreszenzen sind nicht typisch für eine Malaria und deuten auf eine andere Erkrankung hin, die ausschließlich oder in Kombination mit der Malaria vorliegt. Thorakale Symptome wie Husten, Auswurf, Dyspnoe und Brustschmerzen können eine Infektion der oberen oder unteren Atemwege als gleichzeitige Zweiterkrankung anzeigen, aber auch eine Form des ARDS (= adult respiratory distress syndrome) als Komplikation der Malaria selbst. Prompt und adäquat behandelt kommt es auch beim nicht immunen Patienten innerhalb weniger Tage normalerweise zu einer kompletten Heilung. Erfolgt jedoch keine oder eine nicht effektive Behandlung kann es meist nach drei bis fünf Tagen (manchmal früher) zum schleichenden oder auch plötzlichen Übergang in eine komplizierte Malaria kommen. Beim bereits Semiimmunen dauert dies länger oder findet noch häufiger überhaupt nicht mehr statt. Mittel- oder gar langfristige Folgeschäden sind bei unkompliziertem Verlauf nicht zu erwarten [31,45,46].

Die *Malaria tertiana* und die *Malaria quartana* unterscheiden sich klinisch nicht wesentlich von der unkomplizierten *Malaria tropica*. Wie schon an den Bezeichnungen erkennbar ist, tritt die Fieberrhythmik nach 48 bzw. 72 Stunden

zuverlässiger auf als bei der Falciparum-Malaria. Vor allem im Bereich der Reisemedizin (einschließlich Migranten) ist es wichtig, daran zu denken, dass eine Infektion mit *Pl. vivax*, *ovale* oder *malariae* nicht unbedingt in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit einem Aufenthalt in einem Malariagebiet stehen muss, da bei den ersten beiden die bereits erwähnten Hypnozoiten in der Leber gebildet werden, welche zu einem erneuten Aufflammen oder sogar zu einer verspäteten Ersterkrankung führen können [47]. Im Falle der Malaria quartana sind die späten Attacken durch auf niedrigem Niveau persistierenden, meist asymptomatischen Parasitämien bedingt, die sich in gelegentlichen Rekrudescenzen entladen. Es gibt meist retrospektiv dokumentierte Fälle, bei denen *Pl. malariae* ohne erneute Malariaexposition über Jahrzehnte im Körper persistierte [48].

Komplizierte Verläufe analog zur Malaria tropica treten bei der Malaria tertiana seltenst, bei der Malaria quartana soweit bekannt nie auf. Beschreibungen von letalen Ausgängen der Malaria tertiana geben meist eine atraumatische Milzruptur auf dem Boden einer infektionsbedingten Splenomegalie als Todesursache an [46,49].

Es muß allerdings betont werden, daß auch die Nicht-Falciparum-Malaria zum Tod führen kann. Exemplarisch hierfür ist die *P. malariae*-Immunonephropathie bei Kleinkindern in Endemiegebieten zu nennen, die sich klinisch als nephrotisches Syndrom mit fast immer chronisch-progredientem Verlauf bis hin zur Dialysepflichtigkeit zeigt. Pathophysiologisch handelt es sich wahrscheinlich um eine durch Ablagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen hervorgerufene Glomerulonephritis, die durch entweder subklinisch-persistierende oder rezidivierende Infektionen in Gang gehalten wird. Betroffen sind meist unterernährte Kinder im Alter von fünf bis sieben Jahren in Endemiegebieten, die schon einige Malariaattacken hinter sich haben, aber noch keine definitive Semiimmunität entwickeln konnten. Im Laufe weniger Wochen kommt es zu deutlichen generalisierten peripheren Ödemen, Pleuraergüssen und Aszites mit Hepatosplenomegalie. Oft besteht eine massive, unselektive Proteinurie bei ausgeprägter Hypoproteinämie aufgrund des ohnehin häufig schon schlechten Ernährungszustands. Letzterer bedingt auch eine geringere Hypercholesterinämie als sonst beim nephrotischen Syndrom zu erwarten. Eine Spontanremission darf als Rarität gelten; vor jedem Therapieversuch mit Immunsuppressiva hat eine adäquate Behandlung aller Malariaformen und ein weitgehender Ausschluss einer Tuberkulose zu erfolgen. Generell besteht eine sehr geringe Aussicht auf einen Erfolg; bleiben Steroide (am besten hochdosiert Prednisolon für bis zu 6 Wochen) ohne wesentlichen Effekt, kann man noch z.B. Cyclophosphamid einsetzen. Man muss aber anmerken, dass die Malaria-Nephrose relativ rasch zum Tod in der Urämie führen kann, falls vor Ort keine entsprechenden Medikamente oder eine langfristige Dialysemöglichkeiten vorhanden sind [46].

Wie äußert sich nun eine komplizierte (= schwere) Malaria tropica?

In endemischen Gebieten, wo Malaria vor allem eine Kindererkrankung ist, treten zwei tödliche Komplikationen gehäuft auf: Zerebrale Malaria dort, wo die Transmissionsintensität relativ niedrig ist bzw. eher bei „älteren“ Kindern ab dem 3. Lebensjahr und Erwachsenen und schwere Anämie (meist definiert als

Hb-Wert  $\leq 5$  g/dl) dort, wo die Transmissionsintensität hoch ist bzw. schon in den ersten beiden Lebensjahren. Bei Erwachsenen – besonders aus malariefreien Regionen – spielt die Anämie keine große Rolle. Neben der zerebralen Verlaufsform kommt es bei ihnen häufiger zum isolierten oder kombinierten Versagen von Organen, meist Niere und/oder Lunge [31,45,46,50].

Zerebrale Malaria ist definiert als ein Zustand tiefer Bewusstlosigkeit bei gleichzeitig vorliegender asexueller Parasitämie von *Pl. falciparum*. Andere Ursachen für Enzephalopathien - wie etwa bakterielle Meningitis oder virale Enzephalitis - sollten ausgeschlossen sein (wenn möglich durch eine Lumbalpunktion); Störungen, die an sich zu einer Bewusstseinsstrübung führen können, wie z.B. Hypoglykämie (auch bedingt oder verstärkt durch Chinintherapie) oder Hyponatriämie sollten behoben sein. Um die zerebrale Malaria von einem vorübergehenden postiktalen Koma zu unterscheiden, muss die Bewusstlosigkeit nach einem Krampfanfall für länger als 30 Minuten andauern. Zur Einschätzung des Bewusstseinszustandes dient bei kleineren Kindern die Blantyre Coma Scale, bei Größeren und bei Erwachsenen die Glasgow Coma Scale. Das Koma kann entweder sehr rasch eintreten oder sich im Laufe von Stunden oder Tagen über die Stadien einer Somnolenz und eines Sopors entwickeln. Das Erkennen und Beurteilen dieser Vorgänge ist stark abhängig von der Aufmerksamkeit und Schulung der Betrachter.

Der klinische Eindruck entspricht meist dem einer generalisierten, symmetrischen Enzephalopathie. Nackensteife oder andere Meningismuszeichen sind gar nicht vorhanden oder schwach ausgeprägt, die Pupillenreflexe intakt und fokale neurologische Zeichen (etwa Hemiparesen) fehlen in der Regel, ihr Vorhandensein schließt aber eine Malaria als Ursache der zerebralen Funktionsstörung keinesfalls aus. Auch Krampfanfälle sind meist generalisiert mit unspezifischen Veränderungen im EEG und nicht mit Fieber assoziiert. Seltener treten neuroophthalmologische Symptome (z.B. Nystagmus oder auch Lähmungen), verschiedene Arten von Störungen der Motorik (auch extrapyramidale etwa als Chorea) oder neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie (v.a. visuelle) Halluzinationen und Verhaltens- und Denkstörungen bis hin zur akuten Psychose auf. Die Ausprägung der Symptomatik reicht bis zur Enthirnungsstarre aufgrund der schwellungsbedingten Hirndruckerhöhung mit typischen Ausfällen auch der Hirnstammfunktion wie Kreislauf- und Atemregulationsstörungen (Erhöhung von Atemfrequenz, Blutdruck, Puls und Körpertemperatur bis hin zur Cheyne-Stokes-Atmung) und motorischen Phänomenen wie gesteigerten Muskelreflexen und –tonus und Auslösbarkeit von pathologischen Reflexen bei Streckhaltung bzw. –krämpfen des Rumpfes und Beugstellung der Arme. Die Prognose bei Eintreten der im letzten Satz beschriebenen Symptomatik ist sehr schlecht.

Eine Lumbalpunktion liefert oft erstaunlich unauffällige Resultate, die allerdings die Unterscheidung von einer bakteriellen Meningitis leicht machen. Einige Studien maßen bei Hirnstammsymptomatik erhöhte Liquordruckwerte, andere nicht. Ansonsten können sich wenige Lymphozyten und/oder ein gering erhöhter Eiweißgehalt finden. Bei Verwendung einer Hirndrucksonde korrelieren die erhöhten Werte besser mit der Klinik.

Im CT oder MRT zeigen sich oft Hinweise für ein Gehirnödem oder eine durch ein erhöhtes intrazerebrales Blutvolumen hervorgerufene Hirnschwellung, vereinzelt auch Infarkte (kortikal oder subkortikal) oder Myelinolyseareale (eher im Hirnstamm).

Falls die zerebrale Malaria überlebt wird, so lässt sich sagen, dass bei nicht-immunen Erwachsenen nur sehr selten wesentliche neurologische Störungen zurückbleiben. Bei bis zu 10% der betroffenen Kinder werden allerdings zumindest für einige Monate andauernde Folgeschäden beschrieben, neben motorischen Auffälligkeiten wie spastischen oder schlaffen Lähmungen vor allem Aphasien oder kognitive Störungen (z.B. Verlust der Konzentrations- und Merkfähigkeit), die sich vor allem in Kombination mit einer häufig ebenfalls bestehenden chronischen Anämie und der mit letzterer verbundenen leichteren Ermüdbarkeit im Alltag sehr negativ auswirken, da sie natürlich nicht immer mit der durchgemachten Krankheit in Verbindung gebracht werden – z.B. in der Schule durch die Lehrer oder bei der oft erwarteten und benötigten häuslichen Mitarbeit.

Erhöhter intrakranieller Druck könnte auch eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der zerebralen Malaria spielen und kommt zumindest bei Kindern regelhaft vor, jedoch nicht bei Erwachsenen.

Häufige Befunde bei Obduktionen sind neben einem Hirnödem petechiale Blutungen, Stauungen vor allem der arachnoidalen Gefäße und durch parasitierte Erythrozyten verstopfte postkapilläre Venolen mit ringförmigen Einblutungen und im Verlauf auch Entzündungsreaktionen bis hin zur Bildung von Granulomen paravaskulär. Letzteres tritt besonders in der weißen Substanz auf.

Insgesamt ist es nach wie vor unklar bzw. von Studie zu Studie verschieden, inwieweit und welche Korrelation zwischen dem klinischen Bild, der Prognose und - im Falle eines tödlichen Ausgangs - den Autopsiebefunden besteht.

Frühere Theorien, die die Bildung von Immunkomplexen oder eine disseminierte intravasale Gerinnung als vorrangige Mechanismen der Pathogenese betrachteten, wurden mittlerweile über Bord geworfen. Aktuell favorisierte Hypothesen stellen zum einen die Sequestrierung (nicht nur im Gehirn) von Erythrozyten, die Parasiten in fortgeschrittenen Stadien enthalten, in den Vordergrund, zum anderen eine Zytokinkaskade mit massiver Synthese von u.a. NO (Stickstoffmonoxid), die eine grundsätzlich verständliche, aber überschießende Antwort auf die bei der Ruptur der befallenen roten Zellen freigesetzten Toxine darstellt. Beide Vorgänge lassen sich auch gut miteinander in Einklang bringen: Zuerst sammeln bzw. „verstecken“ sich die Parasiten in der Mikrozirkulation eines Organs, in dem kaum Platz für zusätzliche Dinge (z.B. entzündliche Schwellung) vorhanden ist, und das zudem weit weg von den Zentren der Immunabwehr (Milz, Leber, Lymphknoten) liegt und auch noch zu jeder Zeit einen sehr hohen Nährstoffbedarf für sein korrektes Funktionieren benötigt. Dann provozieren die Erreger einen zumindest lokalen, evtl. auch systemischen Zytokinüberschuß, der möglicherweise über eine vermehrte Expression von Endothelrezeptoren die Sequestrierung noch verstärkt. Diese Vorgänge kosten dem Gehirn notwendige Nährstoffe, so dass es in jedem Fall auf lokaler Ebene zu Gewebhypoxie, Hypoglykämie und Azidose kommt – mit den entsprechenden neurologischen Problemen. Für diese Theorien sprechen

das Vorkommen dieser Phänomene nur bei Infektionen mit *P. falciparum* und der häufige Nachweis zahlreicher sequestrierter Erythrozyten bei Autopsien. Sowohl die komplette Rückbildung der neurologischen Ausfälle als auch die gelegentlich auftretenden bleibenden Residuen könnten damit in Einklang gebracht werden. Dennoch bleiben Zweifel: Die Sequestrierung tritt auch bei unkomplizierten Verläufen der Malaria tropica auf, in einigen obduzierten Gehirnen (d.h. bei letalen Verläufen) fand sich nur sehr wenig Sequestrierung und die Korrelation im Tiermodell zwischen der Sequestrierung und dem vorher beobachtetem klinischen Bild fällt oft gering aus. Zumindest die Sequestrierung allein reicht also anscheinend nicht aus, um das Krankheitsbild "zerebrale Malaria" zu erklären. Eine wesentliche ischämische Komponente erscheint aufgrund der geringen Rate an neurologischen Folgeschäden bei grundsätzlich hoher Empfindlichkeit von neuronalem Gewebe gegen Durchblutungsstörungen unwahrscheinlich [31,45,46,51,52,53].

Die Anämie ist normochrom und normozytär und besonders bei Kindern bis zum Alter von etwa 3 Jahren und bei Schwangeren eine verbreitete wie gefürchtete Komplikation. Bei Letzteren trägt sie in erheblichem Maße zur Störung des intrauterinen Wachstums bei. Bei der Entstehung und Ausprägung der Anämie kommen mehrere Vorgänge zusammen: Einerseits besteht eine starke hämolytische Komponente, sowohl im Rahmen der direkten Lyse parasitierter Erythrozyten durch den Zyklus der Plasmodien als auch mittels einer inflammatorisch-immunologischen Lyse aller Erythrozyten - einschließlich der unbefallenen [54]. Zudem liegt auch eine reversible Störung der Knochenmarksfunktion im Sinne einer reduzierten Erythropoese vor, die während einer Malariaattacke einen charakteristischen Verlauf nehmen kann (maximale Suppression um Tag 2-3 herum) und wohl vor allem auf ein reduziertes Ansprechen der Vorläuferzellen auf Erythropoetin zurückzuführen ist [55]. Zudem kommt es zu einem Pooling von Erythrozyten in der Milz [54], die auch besonders bei der schweren Anämie der Ort für die Erythrophagozytose durch Monozyten ist [56], ein Phänomen, das in Lambaréné ebenfalls näher untersucht wurde [57].

Außerdem scheint die schwere Anämie der Malaria mit non-typhi-Salmonelleninfektionen assoziiert zu sein – ähnlich wie bei Patienten mit Sichelzellanämie in der Sichelzellkrise, - wobei die zugrundeliegenden Vorgänge jeweils nicht geklärt sind [58].

Was die Thrombozytopenie angeht, so gilt ähnliches wie für die Anämie. Sie ist aber praktisch nie als Komplikation zu bewerten, da die vorhandenen Thrombozyten ihre Aufgabe gut erfüllen können, solange nicht das Bild eines septischen Schocks mit Verbrauchskoagulopathie vorliegt [31,45,46].

Die Leukozytenzahl kann erhöht oder erniedrigt sein oder auch im Normbereich bleiben. Gelegentlich wurde eine Leukopenie beschrieben, die aber niemals klinisch relevante Ausmaße wie z.B. während einer Chemotherapie erreicht; gefährlicher erscheint bei der Malaria eine Leukozytose, die besonders bei schweren Krankheitsverläufen auf eine bakterielle Koinfektion bis hin zur Sepsis deuten kann und dann mit einer schlechten Prognose verbunden ist [31,45,46,59].

Weitere Laborveränderungen, die allerdings keine schwerwiegende klinische Bedeutung haben, sind eine Erhöhung der LDH (Laktatdehydrogenase), eine gewisse Hyperkaliämie sowie eine Erniedrigung des Haptoglobins, allesamt Marker für eine Zerstörung von Zellen bzw. eine Freisetzung von Hämoglobin im Rahmen der Hämolyse.

Relevanter als sichere Anzeichen eines schweren Verlaufes sind eine metabolische Azidose als Ausdruck einer gestörten oxidativen Energiegewinnung im Schock oder eine Hypoglykämie. Letztere beruht neben einem natürlich erhöhten Verbrauch auf einer im Gegensatz zu anderen Krankheitsbildern mit kataboler Stoffwechsellage verminderten hepatischen Gluconeogenese. Eine Therapie mit Chinin kann zudem über eine verstärkte Insulinausschüttung eine Hypoglykämie weiter verstärken bzw. als "Nebenwirkung" erst hervorrufen.

Beide Phänomene - die Azidose und der niedrige Blutzuckerspiegel - sind typische Kennzeichen für den komplizierten Verlauf einer Malaria tropica bei Kindern und Schwangeren in Endemiegebieten [31,45,46,51,53].

Eine weitere Komplikation ist ein akutes Nierenversagen, das allerdings bei Kindern in Endemiegebieten selten auftritt und eher bei Erwachsenen (v.a. auch Touristen) im Rahmen eines schweren Verlaufs gefürchtet ist. Neben der prärenalen Komponente, die auf einer durch geringe Trinkmenge, starkes Schwitzen oder auch Erbrechen verursachten Hypovolämie mit erniedrigter renaler Perfusion beruht, kann es auch zu einer akuten tubulären Nekrose ischämischer Genese kommen. Insgesamt sind die Erkrankten meist oligurisch, nur selten polyurisch.

Je nach Ausprägung der Hämolyse kann auch das sogenannte Schwarzwasserfieber ("blackwater fever"), eine massive Hämoglobinurie, auftreten, das durch das Ausscheiden geringer Mengen dunklen Urins gekennzeichnet ist. Für diesen Zustand wird mittlerweile nicht nur eine malariabedingte Hämolyse als Ursache angesehen; vielmehr scheint die Hämolyse bei Patienten mit angeborenem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel unter der Einnahme oxidativ wirkender Malariamittel (Chinin und Verwandtes) extrem verstärkt zu werden. Allerdings kommt es nach Überstehen der akuten Erkrankung kaum zu bleibenden Nierenschäden [31,45,46,51,53,60].

Was die Lunge bzw. die Atmung angeht, so fallen bei vielen Malariapatienten vertiefte Atemexkursionen im Sinne einer Kussmaul-Atmung auf, die meist den Versuch darstellen, eine mehr oder weniger ausgeprägte metabolische Azidose respiratorisch zu kompensieren.

Bei Auftreten einer durchgehenden deutlichen Tachypnoe (man beachte die Altersabhängigkeit des Normbereichs der Atemfrequenz insbesondere bei Kleinkindern) muss man aber an ein Lungenödem denken. Dieses kann sich auf zweierlei Arten entwickeln: Erstens analog zum Linksherzversagen als Folge einer Flüssigkeitsüberladung bei unangemessener Infusionstherapie besonders bei gleichzeitigem akutem Nierenversagen mit reduzierter Ausscheidung, zweitens aber als eine Variante des ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome; an Malaria erkrankte Kinder bleiben soweit bekannt davon

verschont), das wegen seines Vorkommens auch bei Tropenrückkehrern bereits mit dem diagnostischen Arsenal der westlichen Medizin untersucht wurde: Radiologisch imponieren diffuse interstitielle Infiltrate, die sich ausdehnen und dann auch konfluieren. Bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung lassen sich fast immer normale Druckwerte im kleinen Kreislauf messen – im Gegensatz zum Ödem bei Herzinsuffizienz oder bei Hyperhydratation. Pathophysiologisch spielt eine abnorm erhöhte Durchlässigkeit der Alveolarkapillaren mit Ödembildung und entzündlichen, v.a. monozytären Infiltraten eine Rolle. Gelegentlich kommt es - wie im Gehirn - zur Sequestrierung von befallenen roten Zellen, eine Besiedlung mit Erregern (z.B. mit Aspergillen) konnte in einigen Fällen nachgewiesen werden. Viele der erwähnten Befunde wurden post mortem erhoben, was demonstriert, dass das ARDS oft zu einem tödlichen Ausgang beiträgt.

Während die erste Art des Lungenödems durch eine gute Bilanzierung ganz vermieden bzw. mit Diuretika gut behandelt werden kann, gibt es für das ARDS keine spezifische Prophylaxe oder Therapie, da nicht klar ist, wie die Kaskade in Gang gebracht und gehalten wird [31,45,46,51,53].

Die Leber, die bei allen humanen Malariaarten primär und bei *P. vivax*- und *P. ovale*-Infektionen persistierend von Hypnozoiten befallen wird, wird fast nie bleibend geschädigt.

Der meist geringe Ikterus ist häufig mehr Folge der Hämolyse als einer Leberaffektion. Eine direkte Leberschädigung größeren Ausmaßes bis hin zur Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie tritt meist nur bei schweren Verlaufsformen mit Koma und Multiorganversagen auf. Die Aufnahme des Ikterus (bzw. der Hyperbilirubinämie) an sich als Anzeichen für eine schwere Malaria und eine schlechte Prognose im entsprechenden WHO-Kriterienkatalog erscheint somit ungerechtfertigt. Der Ikterus bei Malaria ist auch weitaus schneller rückläufig (1-2 Wochen) als jener bei einer akuten viralen Hepatitis (6-8 Wochen) [61,62,63,64].

Pathophysiologisch scheint eine Durchblutungsstörung mit Stase im Vordergrund zu stehen. Laborchemisch findet sich eine Erhöhung der Leberenzyme, auch die Syntheseleistung kann gestört sein, was sich am einfachsten über eine erniedrigte Albuminkonzentration im Serum und eine Gerinnungsstörung mit erhöhter Prothrombinzeit festmachen lässt; alles fast immer passagere Phänomene, die weder therapiebedürftig sind noch sich letal auswirken [31,45,46,51,53].

Noch einige Anmerkungen zu typischen Erscheinungs- und Verlaufsformen der Malaria tropica in hyper- und holoendemischen Malariaregionen wie eben z.B. Gabun:

Die ersten 3(-6) Monate nach der Geburt besteht noch ein über maternale Antikörper vermittelter gewisser Immunschutz gegen Malaria. Auch das von den Plasmodien schlecht verwertbare HbF trägt dazu bei. Häufig in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres kommt es dann bei mittlerweile komplett fehlender Immunität zu den ersten Malariainfektionen. Die einzelne Attacke kann dabei grundsätzlich auch unbehandelt überlebt werden; die kleinen Kinder beginnen mit der Entwicklung einer Semiimmunität und einer je nach Ernährung

und Prävalenz anderer Infektionen mehr oder weniger ausgeprägten Anämie. Oft verläuft aber auch eine der ersten Attacken kompliziert und tödlich. Diese Gefahr ist in den ersten drei Lebensjahren am größten, danach nimmt die Letalität deutlich ab. Etwas schematisch und vereinfacht kann man sagen, dass sich die Semiimmunität in drei Schüben entwickelt: Zunächst tolerieren die Kinder die Malaria soweit, dass es nicht mehr zu schweren Verlaufsformen kommt, d.h. sie haben hohes Fieber und eine hohe Parasitämie, wirken aber insgesamt nicht schwer krank und müssen auch nicht wegen Komplikationen wie schwerer Anämie oder zerebraler Malaria stationär behandelt werden. Zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr wird die überschießende und für den eigenen Körper schädliche Immunantwort soweit adaptiert, dass es bei noch deutlicher Parasitämie kaum noch zu ausgeprägten Fieberschüben kommt. Schließlich kommt es zur vollen Ausprägung der Semiimmunität und auch die Parasitämie kann trotz und eben gerade wegen der ständigen Reinfektionen gering gehalten werden, verschwindet aber praktisch nie völlig, d.h. es besteht zu keinem Zeitpunkt eine komplette Immunität wie sie z.B. nach einer Masern- oder Hepatitis B-Impfung anzunehmen ist. Eine einzelne *P. falciparum*-Infektion kann bis zu etwa einem Jahr Rekrudeszenzen auslösen, nicht über Jahrzehnte hinweg wie *P. malariae* [31,32,43,45,46,50,51].

Es gibt einige Faktoren, die den Aufbau bzw. vor allem die Aufrechterhaltung der Semiimmunität stören können:

Zunächst ist hier der längere Aufenthalt einer semiimmunen Person in einem malariafreien Gebiet im Rahmen von Migration (z.B. Ghana→ Großbritannien) zu nennen. Meist wird eine Spanne von zwei Jahren als ausreichend angegeben, um die Semiimmunität entscheidend zu schwächen. Nach Rückkehr in eine Malariaregion erfolgt ihre Wiederherstellung allerdings deutlich schneller als nach der Geburt und schwere Krankheitsepisoden sind rar, so dass davon auszugehen ist, dass ein gewisses immunologisches Gedächtnis verblieben ist [46,51]. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass die Semiimmunität im Erwachsenenalter auch bei malarianativen Personen ohnehin schneller erworben wird [11].

Während der Schwangerschaft - insbesondere der ersten - ist die Immunabwehr im Allgemeinen und gegen Malaria im Besonderen passager geschwächt. Die Plazenta als „neues“, wenig immunkompetentes Organ bietet den Plasmodien eine gute Möglichkeit zur Sequestrierung mit den anderswo angedeuteten Problemen für Mutter und noch mehr für das zukünftige Kind [9,51,65].

Personen mit Z.n. nach Splenektomie sowie solche unter immunsuppressiver oder Steroidtherapie verlieren ebenfalls mehr oder weniger komplett ihre Semiimmunität.

Grundsätzlich scheint die ständige antigene Stimulation in einem Endemiegebiet für das Erreichen und Erhalten der Semiimmunität notwendig zu sein. Selbst wenn jemand in einem Gebiet mit regelmäßiger, aber nur streng saisonaler Transmission aufwächst, ist davon auszugehen, dass sie/er nicht sicher semiimmun wird bzw. ist [32,51].

In Malariaendemiegebieten tritt häufig das sogenannte tropische Splenomegaliesyndrom oder hyperreaktive Malaria-Splenomegaliesyndrom auf:

Neben einer chronischen, massiven und druckschmerzhaften Splenomegalie und geringerer Hepatomegalie ist es gekennzeichnet durch hohe Antikörpertiter gegen Plasmodien und unspezifisch erhöhte IgM-Titer. Eine Parasitämie muss dabei nicht vorliegen. Der Hypersplenismus kann neben einer Thrombozytopenie eine oft schwere Anämie verursachen, die zum extrem reduzierten Allgemeinzustand beiträgt.

Betroffen sind vor allem Jugendliche vor Erreichen der Semiimmunität, so dass es sich um eine fehlgeleitete Immunreaktion bei hoher Exposition gegen *P. falciparum* handeln könnte. Eine maligne Entartung in Richtung B-Zell-Lymphom kann vorkommen. Eine Langzeitprophylaxe z.B. mit Proguanil kann diesen Zustand im Laufe einiger Monate zum Abklingen bringen [31,45,46].

In Bezug auf Interaktionen der Malaria mit anderen Erkrankungen ist zu sagen, dass in vielen Malariaregionen (besonders in Ost- und Südostafrika) eine hohe HIV-Prävalenz besteht. Mittlerweile ist es etabliertes Lehrbuchwissen, dass die beiden Infektionen sich gegenseitig begünstigen, d.h. es erscheint gesichert, dass die HIV-Infektion zu einem höheren Risiko beiträgt, in irgendeiner Form an Malaria zu erkranken und auch dass Malariaschübe zumindest vorübergehend die Viruslast erhöhen können [66,67]. Die Wahrscheinlichkeit, bei in etwa gleicher Inzidenz von Malariaepisoden schwere Verläufe mit stationären Aufenthalten zu erleiden und in der Folgezeit zu versterben, ist für HIV-positive Kleinkinder höher [68,69]. Auch der Nutzen des IPT bei HIV-positiven Schwangeren scheint herabgesetzt zu sein, so dass z.B. SP einmal monatlich anstatt nur zweimal während der Schwangerschaft gegeben werden muss, um einen ähnlich protektiven Effekt zu erzielen. Außerdem führt die HIV-Infektion zusammen mit der Malaria zu einem niedrigeren Geburtsgewicht [70]. In den Tropen prävalente Wurminfektionen (z.B. mit *Ascaris lumbricoides* oder *Schistosoma haematobium*) könnten die Immunantwort so verändern, dass ein gewisser Schutz vor schwerer (auch zerebraler) Malaria besteht, allerdings konnte dieses Phänomen bei Mangel an multizentrischen Studien bisher nur regional begrenzt an relativ kleinen Stichproben nachgewiesen werden [71,72,73,74]. Frühere Arbeiten [75,76] fanden jedoch eine erhöhte Malariainzidenz bei Patienten, die gleichzeitig an Helminthosen litten. Insgesamt sind diese Interaktionen bzw. deren immunologisches Korrelat bisher nur unzureichend verstanden und bedürfen weiterer Abklärung [74].

Was die wechselseitigen Effekte der in den Tropen recht prävalenten Ko-Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* und Plasmodien angeht, so findet sich erstaunlich wenig Literatur. Bei an Tuberkulose erkrankten Mäusen gibt es Hinweise, dass eine zusätzliche Infektion mit Plasmodien die Wachstumsrate der Mykobakterien und auch die Mortalität erhöht [77].

## 2.2.4 Therapie

### 2.2.4.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen

Hierbei geht es zunächst um das frühzeitige Erkennen von Komplikationen und deren prompte und adäquate Behandlung.

Andauerndes Fieber über 39°C kann mit Paracetamol oder Ibuprofen gesenkt werden. Acetylsalicylsäure führt zu bzw. verstärkt die meist ohnehin schon malariabedingt mehr oder weniger ausgeprägte Thrombozytopenie und sollte daher nicht verabreicht werden. In Studien gibt es Hinweise, dass die Gabe von Antipyretika die PCT (parasite clearance time) verzögert [78]. Insgesamt ist das Erzwingen einer Normothermie somit als untergeordnetes, möglicherweise - durch eine Verlängerung der PCT - gar kontraproduktives Ziel zu betrachten.

Prinzipiell sollte jede komplizierte Malaria stationär behandelt werden, bei offensichtlich unkompliziertem Verlauf ist - zumindest in den Ländern des Südens - ein ambulantes Vorgehen vertretbar und aufgrund der eingeschränkten Ressourcen oft auch unumgänglich. Streng genommen ist bei unkomplizierter Malaria die korrekte Einnahme wirksamer Medikamente ohne weitere medikamentöse therapeutische Maßnahmen absolut ausreichend. Verlaufskontrollen wären wünschenswert, sind aber häufig nicht zuletzt aufgrund von Infrastruktur- und Complianceproblemen kaum regelhaft realisierbar. Im stationären Bereich richtet sich das Vorgehen nach der Kompetenz und Verfügbarkeit des Personals und nach der technischen Ausstattung:

Es sollten engmaschige Kontrollen der üblichen Vitalparameter (Temperatur, Atem- und Herzfrequenz sowie Blutdruck) erfolgen; falls möglich misst man den ZVD und erstellt eine Flüssigkeitsbilanz. Der Parasitenbefall sollte ein- bis zweimal täglich im Dicken Tropfen/Ausstrichpräparat bestimmt werden. Neben einer deutlich rückläufigen Parasitämie nach längstens 48 Stunden spricht

- natürlich neben der klinischen Besserung - eine Erhöhung der fast immer erniedrigten Thrombozyten und ein Abfall des erhöhten LDH-Wertes (Lyse von Erythrozyten) dafür, dass die Therapie adäquat anschlägt. Sofern verfügbar sollten neben einem Blutbild auch die Nierenwerte, Elektrolyte, die Blutgase und das EKG regelmäßig kontrolliert werden. Unerlässlich sollte ein häufiges Messen des Blutzuckers wegen der Gefahr von Hypoglykämien sein

- besonders unter Chinin und bei Schwangeren. Die Gabe von Glukoseinfusionen sollte insgesamt großzügig erfolgen [31,45,46,51]. Therapeutisch gibt es aktuell keinen etablierten spezifischen Ansatz zur Behandlung der zerebralen Malaria, der über die eigentliche antiparasitäre Therapie unter adäquater Infusionstherapie hinausgeht. Natürlich sollten Stoffwechselstörungen, die zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung des ZNS führen können, wie Hypoglykämie oder Hyponatriämie (Erniedrigung der Krampfschwelle), verhindert bzw. rasch und sicher erkannt und behandelt werden. Gegen Krampfanfälle können Benzodiazepine verabreicht werden

- jedoch nicht prophylaktisch, da dies nur die Einschätzung des Bewusstseinszustandes des Patienten unnötig erschweren würde [31,45,46].

Neben der viralen Hepatitis stellte sich die zerebrale Malaria als eine der wenigen Infektionskrankheiten heraus, bei denen die Gabe von

Kortikosteroiden etwa unter der Vorstellung einer Hirnödemtherapie nicht nur nicht hilfreich, sondern sogar eher schädlich ist [79].

Eine disseminierte intravasale Gerinnung mit Indikation zur Gabe von FFPs oder Thrombozytenkonzentraten ist zum Glück selten und in Afrika und anderen Malariaregionen auch kaum zu behandeln [46].

Die subkutane Applikation von Heparinen wie sonst üblich zur Thromboseprophylaxe ist nicht nötig, aber auch nicht schädlich [46]. Bei den meist sehr jungen Patienten in den Endemiegebieten ist eine Thromboseprophylaxe ohnehin nicht indiziert.

Bei den gelegentlich schweren bis lebensbedrohlichen Anämien sind Transfusionen von Vollblut bzw. von Erythrozytenkonzentraten zu empfehlen bzw. nicht zu umgehen, um die ohnehin durch Mikrozirkulationsstörungen gefährdete Sauerstoffversorgung vor allem des Gehirns zu verbessern. Es gibt aber keinen allgemein akzeptierten Cut-off-Point des Hämoglobinwertes, unter dem eine Transfusion zu erfolgen hat. Wichtig für die Entscheidung sind im Wesentlichen die Höhe des ursprünglichen Hb-Wertes, die Dynamik seines Abfalls sowie der aktuelle Flüssigkeitsstatus des Kranken [46]. In vielen Endemiegebieten muss man das Risiko der Gabe einer potentiell HIV-verseuchten Blutkonserve gegen das Risiko, an der Anämie oder anderen Komplikationen der Malaria zu versterben, abwägen [80].

Eine Blutaustauschtransfusion bei Hyperparasitämie ist nicht durch größere Studien abgesichert und somit eher experimentell, kann aber anscheinend manchmal zu einem erfolgreichen Ausgang beitragen [46,81]; für Malariaregionen besonders in Afrika spielt dieses Verfahren wegen mangelnder Verfügbarkeit und der HIV-Problematik keine Rolle.

Bei länger bestehender metabolischer Azidose, Lungenödem und Urämie kann man versuchen, die Nierenfunktion mit Schleifendiuretika und Katecholaminen zu unterstützen, wobei der häufig prärenale Volumenmangel nicht außer Acht gelassen werden darf. Bleibt dies erfolglos, so ist auch an Nierenersatzverfahren wie Hämofiltration oder Dialyse zu denken [46]. In den meisten Endemiegebieten stehen diese komplizierten Techniken allerdings selten zur Verfügung. Praktisch betrachtet geht man dort zunächst am besten von einer starken prärenalen Komponente (häufig späte Präsentationen mit nicht zuletzt fieberbedingter Dehydratation) aus und beginnt unter möglichst engmaschiger klinischer Kontrolle probatorisch mit Infusions- (v.a. Glukose) und antiparasitärer Therapie.

Eine andauernde bzw. sich verschlimmernde respiratorische Insuffizienz kann eine maschinelle Beatmung erfordern, für deren Indikation es keine harten bzw. malariaspezifischen Kriterien gibt. Die zunehmende Erschöpfung des Patienten bei respiratorischer bzw. kombinierter Azidose dürfte aber entscheidend sein. Zur Verhinderung eines durch Überwässerung verursachten Atemversagens sollte der Ziel-ZVD (falls meßbar) um die 5 cm H<sub>2</sub>O liegen [46].

Besteht der Verdacht auf einen septischen Schock, so könnte eine bakterielle Koinfektion eine Rolle spielen, so dass dann unbedingt Blutkulturen anzusetzen sind [46].

#### 2.2.4.2 Einzelportraits wichtiger plasmodienwirksamer Medikamente

##### Chloroquin (CQ, z.B. Resochin®)

Chloroquin ist ein komplett synthetisch hergestelltes 4-Aminoquinolin. Es wirkt prinzipiell schizontozid gegen alle vier Plasmodienarten, jedoch nicht gegen deren Leber- und Geschlechtsformen. Zudem hat es einen gewissen antiinflammatorischen Effekt und lindert so Symptome der Malaria wie z.B. Gliederschmerzen. Was die Pharmakodynamik betrifft, so geht man davon aus, dass es an FP-IX, einem für die Parasiten toxischen Hämoglobinabbauprodukt, bindet und so dessen Polymerisierung und damit "Entgiftung" verhindert. Dieser Vorgang findet in der sauren Nahrungsvakuole des Parasiten statt, wo sich das basische Chloroquinmolekül konzentriert. Bei resistenten Parasiten findet diese Anreicherung des Medikaments in den Vakuolen in geringerem Ausmaß statt. Der genaue Resistenzmechanismus ist nicht ganz klar; ein höherer pH-Wert intravakuolär und/oder ein mehr oder weniger effizientes Entfernen des Chloroquins aus der Vakuole über einen Pumpmechanismus mögen eine Rolle spielen. Insgesamt scheint die Resistenz über mehr als eine einzige Genmutation gesteuert zu werden.

Bemerkenswert ist noch, dass die Chloroquinresistenz in vitro durch die Gabe von mehreren Medikamenten wie z.B. Verapamil und Antihistaminika über eine Hemmung des Herauspumpens aufgehoben werden kann. Diese Interaktion hat keinen praktischen Nutzen im klinischen Alltag.

Zur Pharmakokinetik ist zu sagen, dass Chloroquin sowohl intravenös als auch - bei rascher und hoher gastrointestinaler Absorption - oral oder subkutan verabreicht werden kann. Es reichert sich besonders in befallenen Blutzellen an und weist eine eher geringe Bindung an Plasmaproteine auf. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal mit einer Halbwertszeit von drei bis fünf Tagen und ist also bei eingeschränkter Nierenfunktion verzögert. Die endgültige Eliminationshalbwertszeit ist wegen der Anreicherung im Gewebe mit ein bis zwei Monaten extrem hoch und trägt dazu bei, dass das Zeitfenster, in dem Parasiten auf geringe Konzentrationen des Medikaments treffen können, weit ist.

Therapeutisch kann Chloroquin heutzutage - neben der Behandlung von durch *P. vivax*, *ovale* und *malariae* verursachter Malaria - allenfalls noch bei der Therapie der unkomplizierten Malaria tropica bei bereits semiimmunen Patienten versucht werden, da die Resistenz weltweit in den letzten Jahrzehnten ständig zugenommen hat. Therapeutisch und auch prophylaktisch kann man Chloroquin nur noch für Mittelamerika (mit Ausnahme von Panama) empfehlen; sein Gebrauch im Rahmen von IPT-Programmen etwa bei schwangeren Frauen in Afrika ist obsolet. Aufgrund des geringen Preises (um die 10 US-cent pro Behandlungszyklus) und der einfachen Logistik (noch größere Bestände vorhanden) wird es aber trotz gesicherter Resistenzen von teilweise weit über 25% bis zum heutigen Tage weiter informell und entgegen der WHO-Richtlinien verwendet, besonders eben in afrikanischen Ländern [83]. Bei konsequenter Vermeidung der Anwendung können Resistenzen aber in erstaunlich kurzer Zeit zurückgedrängt werden, wie z.B. in Malawi [84]. Auch Fälle von Resistenzen von *Pl. vivax* gegen Chloroquin sind mittlerweile

sporadisch beschrieben, beschränken sich jedoch hauptsächlich auf Südostasien [85].

Kontraindikationen für die Chloroquingabe sind Epilepsie und andere neurologische Störungen, Psoriasis, Porphyrie und eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion; Nebenwirkungen eine Senkung der Krampfschwelle und Juckreiz (besonders bei dunkelhäutigen Personen), außerdem noch Störungen des Magen-Darmtraktes und eine möglicherweise irreversible Retinopathie in Kombination mit Ototoxizität und Myopathie bei hochdosierter Langzeittherapie, letztere nicht bei Malaria, sondern im Rahmen des Einsatzes von Chloroquin als Basistherapeutikum bei der rheumatoiden Arthritis (kaum mehr aktuell). Bei zu schnellem Anfluten bei intravenöser und auch hochdosierter intramuskulärer Gabe kann es zu schweren Kreislaufstörungen mit ausgeprägter Hypotonie bis hin zum Herz- und Atemstillstand kommen. Vorübergehende EKG-Auffälligkeiten wie T-Wellen-Veränderungen und eine gewisse QRS-Komplex-Verbreiterung sind aber meist harmlos. Patienten mit neurologischen oder hämatologischen Vorerkrankungen oder Leberschäden (z.B. Alkoholiker) sollten am besten überhaupt kein Chloroquin nehmen.

Obwohl nie klinische Studien nach westlichen Standards durchgeführt wurden, ist aufgrund der langjährigen Felderfahrung davon auszugehen, dass Chloroquin während Schwangerschaft und Stillzeit sowie für Säuglinge sicher ist.

In Kombination mit (Dehydro-)Emetin kann Chloroquin als Alternative (d.h. 2. Wahl) zu Metronidazol bei der Behandlung von Amöbeninfektionen der Leber eingesetzt werden [31,45,46,51,82].

#### Amodiaquin (AQ)

Hierbei handelt es sich chemisch um ein Derivat von Chloroquin, das bis in die 80er Jahre hinein als Prophylaktikum in der Reisemedizin verwendet wurde. Dann häuften sich Berichte über schwere, selten sogar tödliche Leber- und Knochenmarksschäden, vor allem fulminante Hepatitiden und Agranulozytosen, und das Medikament kam auch als Therapeutikum in Verruf, bevor es in den letzten Jahren als nur geringfügig teurere und gut verträgliche Alternative zu Chloroquin bei der Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica in Regionen mit Chloroquinresistenz wiederentdeckt wurde. Seine Popularität scheint im frankophonen Afrika höher zu sein als im anglophonen Sprachraum. Insgesamt ist aber festzustellen, dass die gravierenden Probleme bei der Chemoprophylaxe von Reisenden der nördlichen Länder beim therapeutischen Einsatz in Endemiegebieten auch bei Schwangeren und Kleinkindern soweit keine Rolle spielen. In den USA und Europa jedoch ist Amodiaquin nach wie vor nicht zugelassen [31,45,51].

#### Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP, z.B. Fansidar®)

Fansidar® stellt eine fixe Kombination aus zwei kompetitiven Hemmstoffen von Enzymen der parasitären Folsäuresynthese dar –ähnlich wie das bekanntere und u.a. zur Behandlung der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie bei HIV-

Patienten eingesetzte Antibiotikum Cotrimoxazol: Sulfadoxin, ein Sulfonamid, hemmt die Dihydropteroatsynthetase (DHPS), Pyrimethamin die Dihydrofolatreduktase (DHFR). Es liegt also eine synergistische Wirkung vor, ein Einsatz nur einer der beiden Wirkstoffe ist nicht sinnvoll. Im Endeffekt soll also über eine Störung der Folsäuresynthese eine für die Parasiten letztendlich tödliche Reduktion der DNA-Synthese erreicht werden. SP kann als Monotherapeutikum aber aufgrund seiner langsam einsetzenden Wirkung nur bei der unkomplizierten Malaria tropica verwendet werden, bei schweren Verläufen ist eine Kombination mit einem schneller wirksamen Medikament wie etwa Chinin nötig. Gegen die anderen drei humanpathogenen Plasmodiumarten ist es prinzipiell wohl weniger wirksam, gegen Leber- und Geschlechtsformen überhaupt nicht.

Die Halbwertszeit von Sulfadoxin beträgt etwa eine Woche, jene von Pyrimethamin um die vier Tage. Beide werden gastrointestinal schnell und gut resorbiert und vorwiegend renal ausgeschieden. Bei intramuskulärer Gabe geschieht die Aufnahme in den Körper langsamer und weniger vollständig; ein intravenöses Präparat gibt es nicht.

Die Resistenz gegen SP hat in den letzten Jahrzehnten größere Ausmaße angenommen und beruht im Wesentlichen auf teilweise detailliert beschriebenen Punktmutationen in den die jeweiligen Enzyme kodierenden Genomabschnitten. In den asiatischen Malariaregionen und auch in Südamerika (besonders im Amazonasgebiet) ging die Entwicklung so rasant vor sich, dass SP bereits wenige Jahre nach seiner Einführung als Alternative zu Chloroquin obsolet wurde und blieb. Für Afrika als ganzes ergibt sich kein so eindeutiges Bild; in den östlichen Landesteilen sind resistente Parasiten offensichtlich weiter verbreitet als in den westlichen und zentralen. Zumindest mittelfristig gilt SP dort aber als Hoffnungsträger im Rahmen des "Intermittent Preventive Treatment", da in mehreren groß angelegten Feldstudien in Endemiegebieten eine signifikante Reduzierung der Häufigkeit und Schwere von Malariaattacken sowie der Anämie bei Kleinkindern gezeigt werden konnte, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen in Kauf genommen werden mussten. Besonders in Regionen mit extremer Armut und schlechter Infrastruktur (= ein großer Teil Afrikas südlich der Sahara) zeichnet sich SP durch zwei unschätzbare Vorteile aus: erstens ist es sehr preiswert und muss zweitens auch bei therapeutischem Einsatz nur einmalig gegeben werden; letzteres unterscheidet es von allen anderen bisher etablierten Malariamedikamenten.

Nebenwirkungen sind insgesamt sehr selten, können aber schwerwiegend ausfallen und sind möglicherweise zum Teil allergischer Genese im Sinne einer Sulfonamidallergie: Das im Rahmen der reisemedizinischen Prophylaxe bei Menschen unserer Breitengrade verschriebene SP führte jedenfalls in einer solchen Frequenz zu einem Stevens-Johnson-Syndrom, einer potentiell tödlichen Allgemeinerkrankung mit generalisierter Epidermiolyse, dass es letztendlich in den Ländern des Nordens überhaupt nicht mehr verwendet wird. Darüber hinaus wird für den Pyrimethaminanteil eine dosisabhängige Myelotoxizität postuliert; auch ZNS-Störungen bis hin zu Krampfanfällen sind beschrieben worden. Sulfadoxin kann zudem eine Hämolyse und eine Methämoglobinämie verursachen. Bei Patienten mit vorbestehenden Leber-

oder Nierenschäden ist ebenfalls Vorsicht geboten, das gleiche gilt für solche mit hereditären Erythrozyten- und Hämoglobinfunktionsstörungen (v.a. GPDH-Mangel und Sichelzellanämie). Letztere kommen in der afrikanischen Bevölkerung nicht selten vor und könnten bei SP-Gabe ein höheres Hämolyse- und damit Anämierisiko bedingen. Schließlich ist bei Personen mit ausgeprägter Allergianamnese (v.a. bekannte Sulfonamidallergie) oder sehr schlechtem Ernährungsstatus mit wahrscheinlichem Folsäuremangel von der Gabe von SP dringend abzuraten, da Sulfadoxin und vor allem Pyrimethamin keine 100%ige Selektivität für die parasitären im Gegensatz zu den humanen Enzymen der Folsäuresynthese aufweist.

Somit sollte SP auch im ersten Schwangerschaftstrimenon (=Phase der Organogenese) nicht eingenommen werden, das Konzept des IPT für Schwangere sieht jedoch je eine SP-Gabe im 2. bzw. 3. Trimenon vor, wogegen sich bisher keine signifikanten Einwände ergaben [31,45,46,51,82].

### Chinin (CH)

Chinin ist das älteste bekannte Malariamittel und wird seit mindestens 350 Jahren zur Vorbeugung und Behandlung eingesetzt. Es handelt sich um ein aus der Rinde des Chinabaums gewonnenes (somit natürlich vorkommendes) Alkaloid (weiteres siehe auch im Abschnitt „Geschichte der Malaria“). Der genaue Wirkungsmechanismus ist nach wie vor unklar, möglicherweise stört es wie schon andere oben erwähnte Medikamente die Polymerisation des für die Parasiten giftigen Hämoglobinabbau-Produktes FP-IX. Neben seiner hohen Effektivität als Schizontozid zeigt es auch allgemeine anti-inflammatorische Wirkung.

Die Resistenzentwicklung scheint sich trotz des schon längeren Einsatzes in Grenzen zu halten. Hierzu existieren eher spärliche Berichte aus Thailand und Ostafrika, aber letztlich nicht von einer Tragweite, die an sich einen Grund für eine Limitierung seines Einsatzes darstellen. In jedem Fall ist die Resistenz kaum über distinkte isolierte Genpolymorphismen vermittelt wie bei SP oder anderen Aminoquinolinen. Experimentelle Versuche einer Resistenzinduktion schlugen bisher fehl.

Kurios ist außerdem, dass Chinin bis heute nicht in erforderlichem Maße industriell hergestellt werden kann, da die laborchemische Synthese des Moleküls - obwohl grundsätzlich möglich - zu aufwändig ist. Somit ist der Anbau des Chinabaums nach wie vor notwendig, um den Weltbedarf an Chinin zu decken. Plantagen gibt es in den (sub)tropischen Klimazonen Lateinamerikas, Afrikas und Asiens, u.a. auch in politisch nicht sehr stabilen Ländern wie den Philippinen, Burma und der Demokratischen Republik Kongo (dem früheren Zaïre), dort u.a. von einem deutschen Agraringenieur der Firma Boehringer-Mannheim mit aufgezogen und trotz des seit langem andauernden Bürgerkrieges bis auf kurze Unterbrechungen immer noch in Betrieb [29].

Chinin wirkt im Prinzip gegen alle vier humanpathogenen Plasmodienarten, jedoch nicht gegen Leberformen und Gametozyten.

Es kann oral, intramuskulär und intravenös verabreicht werden und wird daher vor allem zur Therapie der komplizierten Malaria tropica z.B. auch in

Deutschland eingesetzt. Es ist ein bitter schmeckendes, in Wasser nicht lösliches Kristallpulver. Dies macht zum einen die orale Einnahme unangenehm, zum anderen muss es mit Sulfaten (Tabletten) bzw. Hydrochloriden (Lösungen zur Injektion) in ein stabiles Salz umgewandelt werden. Es wird nach oraler Gabe schnell und vollständig aufgenommen und bindet bis zu 80% an Plasmaproteine. In den Erythrozyten beträgt die Konzentration 20%, im Liquor nur 7% des Plasmaspiegels. Nach wenigen Stunden wird die maximale Konzentration erreicht; die Halbwertszeit liegt bei 10 Stunden beim Gesunden und verlängert sich etwas beim Malariakranken in Relation zum Schweregrad. Chinin wird vorwiegend hepatisch metabolisiert und dann im Wesentlichen über den Urin ausgeschieden. Bei gestörter Leberfunktion verzögert sich dieser Prozess entsprechend; je saurer der Urin, desto schneller werden die Chininmetabolite eliminiert. Die intramuskuläre Applikation ist ähnlich zuverlässig wie die intravenöse Route, besonders bei häufigerer Gabe niedrigerer Dosen, kann aber zu lokalen Gewebeschäden führen. Falls keine schweren Durchfälle vorliegen, kann Chinin auch rektal verabreicht werden.

Die therapeutische Breite ist relativ gering (etwa 2µg/ml bis 7µg/ml). Über dieser Schwelle kommt es meist zur Entwicklung eines sogenannten Cinchonismus: Tinnitus, Übelkeit, Seh- und Hörstörungen sowie Dysphorien. Diese Symptomatik ist zwar passager und meist komplett reversibel, aber extrem abschreckend, so dass die Behandlung einer unkomplizierten Malaria möglichst mit anderen Medikamenten erfolgen sollte, sofern jene verfügbar sind und keine Kontraindikationen gegen sie vorliegen. Weitere schwerwiegende, aber glücklicherweise seltenere Nebenwirkungen sind: Hypoglykämie (Stimulation der Insulinsekretion des Pankreas, klinisch v.a. bei Schwangeren bedeutsam), Hypotonie (bei höheren Dosen und besonders bei zu schneller intravenöser Gabe), Hämolyse und Thrombozytopenie. Die tödliche Dosis liegt bei 8-15g; bis zu deren Erreichen kommt es zu Taubheit, Blindheit und Störungen des ZNS bis zum Koma. Die Rolle von Chinin beim „blackwater fever“ ist weiter oben beschrieben.

Außerdem vermag Chinin bereits in therapeutischen Dosen den schwangeren Uterus zu wenn auch geringen Kontraktionen anzuregen - besonders im dritten Trimester. Dies ist aber kein Grund, Chinin in der Schwangerschaft nicht kontrolliert zu verwenden, besonders wenn keine anderen ähnlich effektiven Medikamente zur Verfügung stehen, da die Heilung der Malaria – gerade während der Schwangerschaft - ein höheres Gut im Vergleich zum geringen Risiko einer Frühgeburt bzw. eines Aborts darstellt. Man muss aber auch erwähnen, dass eine Überdosis Chinin einer der nicht selten eingeschlagenen und manchmal „erfolgreichen“ Wege vor allem afrikanischer Frauen ist, unerwünschte Kinder abzutreiben. Falls keine Ausstoßung der Leibesfrucht erfolgt und die Schwangerschaft weiter ungestört verläuft, besteht neben den möglichen schädlichen Wirkungen einer Überdosis Chinin auf den mütterlichen Organismus auch ein erhöhtes Risiko angeborener Fehlbildungen, falls der Abtreibungsversuch vor Abschluss der Organogenese erfolgte. Typische Fehlbildungen sind eine Hypoplasie des Gehör- und Gleichgewichtsnervs und des Sehnervs sowie Anomalien der Gliedmaßen und der Eingeweide.

Chinin weist einige wichtige Interaktionen mit anderen Medikamenten auf, die in der Praxis bisher vor allem bei malariakranken Tropenrückkehrern mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bedeutsam waren: Es verstärkt die Wirkung von Marcumar, Flecainid (und anderen Klasse Ia-Antiarhythmika) und Digoxin, indem es deren Metabolisierung bzw. bei Digoxin dessen Ausscheidung hemmt.

Chinin spielt wegen seiner kurzen Halbwertszeit und nicht zuletzt seiner geringen therapeutischen Breite mit der hohen Wahrscheinlichkeit des Auftretens unangenehmer Nebenwirkungen keine Rolle bei der Prophylaxe oder Stand-by-Therapie, zur Behandlung der unkomplizierten wie der komplizierten Malaria kann es allein oder häufiger zusammen mit Antibiotika, die eine gesicherte Aktivität gegen Plasmodien zeigen, wie vor allem Doxycyclin oder Clindamycin, gegeben werden [31,45,46,51,82].

Mefloquin (MQ, z.B. Lariam<sup>®</sup>)

Als von der US-Armee entwickelter synthetischer 4-Aminoquinolin-Abkömmling des Methanols weist Mefloquin chemische Verwandtschaft mit Chinin auf. Genau wie dieses und auch wie Chloroquin scheint es mit der Polymerisierung von FP-IX zu interferieren. Proteaseinhibitoren, die dem Abbau von Hämoglobin entgegenwirken, reduzieren in vitro die Wirkung von Mefloquin. Die Resistenzentwicklung bei Gebrauch als Monotherapeutikum kann sehr rasch voranschreiten und es gibt bei Mefloquin auch das Phänomen der "natürlichen Resistenz", d.h. praktisch unmittelbar nach Einführen der Behandlung in Gegenden, in denen das Medikament vorher noch nie eingesetzt wurde, liegen bereits auch klinisch spürbare Resistenzen vor. Aktuell kommen vor allem in Teilen Südostasiens (thailändische Grenzregionen zu Burma und Kambodscha) mefloquinresistente Parasiten vor; durch Kombinationstherapien mit Artemisininderivaten wird dem Rechnung getragen. In Afrika und Lateinamerika sind kaum praktisch relevante Resistenzen bekannt.

Die Halbwertszeit beträgt um die 21 Tage; die Metabolisierung erfolgt also eher langsam und zwar über die Leber zu nicht mehr wirksamen Derivaten. Das Medikament wird sehr gut oral resorbiert, weist eine starke Bindung an Plasmaproteine auf und unterliegt auch dem enterohepatischen Kreislauf. Nachteilig ist, dass Mefloquin aufgrund ausgeprägter toxischer Lokalreaktionen (Methanolderivat!) nicht parenteral angewandt werden kann, sondern nur in Tablettenform verfügbar ist.

Ein weiterer limitierender Faktor – insbesondere für den Einsatz in den meisten afrikanischen Ländern - ist der hohe Preis.

Mefloquin wird offiziell nur zur Prophylaxe und Therapie der Malaria tropica eingesetzt, wirkt aber wohl auch gegen die Blutformen der anderen drei Plasmodienarten, nicht jedoch gegen die Leberformen von *P. vivax* und *ovale* oder gegen Gametozyten.

Nebenwirkungen sind dosisabhängig und somit bei den höheren therapeutischen Dosen wahrscheinlicher als unter prophylaktischer Einnahme, dann allerdings auch schwerer von den Symptomen einer akuten Malariaattacke abzugrenzen. Zunächst sind gastrointestinale Probleme zu nennen, besonders bei Kindern kommt es leider häufig zu Erbrechen.

Desweiteren kann es zu einer Vielzahl neuropsychiatrischer Störungen kommen, angefangen von eher harmlosen wie Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit bis hin zu schwerwiegenden wie Krampfanfällen und Psychosen. Daher ist Mefloquin bei Personen, die an Epilepsie und an Depressionen (oder anderen Psychosen) leiden bzw. litten, kontraindiziert. Auch Patienten mit schweren Lebererkrankungen sollten es nicht einnehmen, desgleichen Menschen mit bekannten Erregungsleitungsstörungen im EKG bzw. unter Einnahme von anderen Medikamenten, die die Leitfähigkeit von Myokardzellen beeinflussen können, vor allem  $\beta$ -Blockern, Calciumkanalantagonisten und natürlich Chinin selbst. Über eine Verlängerung der QT-Zeit könnte es zur Induktion von Tachyarrhythmien kommen, auch wenn – im Gegensatz zu den ZNS-Nebenwirkungen - kaum klinische Daten vorliegen. Von der gleichzeitigen Einnahme von Drogen (Urlaub!) - einschl. Alkohol und Haschisch - ist ebenfalls abzuraten. Personen, die eine ungestörte Feinmotorik und räumliche Orientierung benötigen (z.B. Piloten, Handwerker etc.), sollten sich für ein anderes Medikament entscheiden. Bei Patienten unter HIV- Therapie könnte Mefloquin über eine Enzyminduktion einen Abfall der Protease-Inhibitorenkonzentration bewirken; hier sind eingehendere Untersuchungen nötig.

Mangels kontrollierter klinischer Studien sollte es nicht bei Schwangeren eingesetzt werden, obgleich sich aus der bisherigen Feldarbeit kein Anhalt für eine Schädigung des Mutters oder des Fetus ergibt. Was die Gabe von Mefloquin bei Kleinkindern angeht, so werden aufgrund der häufig ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Literatur unterschiedliche, letztendlich aber willkürliche Untergrenzen für Gewicht bzw. Lebensalter angegeben (ab 5-15 kg bzw. ab 3-24 Monaten) [31,45,46,51,82].

#### Chlorproguanil-Dapson (CPG-DDS)

Hierbei handelt es sich um ein erst vor kurzem (etwa 2003) entwickeltes Kombinationspräparat, in das zunächst große Hoffnungen gesetzt wurden. An der Forschung und Entwicklung waren neben dem anglo-amerikanischen Pharmakonzern GSK (GlaxoSmithKline) die WHO, das UK Department for International Development sowie die Non-Profit-Organisation MMV (Medicines for Malaria Venture) beteiligt. Das Medikament ist eine Verbindung aus dem bisher vorwiegend in der Prophylaxe eingesetzten Proguanil (in Kombination mit Chloroquin, da alleine nicht genügend wirksam) und dem aus der Behandlung der Lepra bekannten Dapson [31,45,51,86].

Beide Komponenten greifen ähnlich wie SP in den Folsäurestoffwechsel der Parasiten ein, werden aber rascher eliminiert, so dass der Selektionsdruck auf die Erreger geringer gehalten wird [50]. In der Tat zeigte sich in der Praxis eine hohe Wirksamkeit nicht zuletzt gegen SP-resistente Organismen; in einer vor kurzem beendeten Studien erbrachte eine Kombination von Chlorproguanil-Dapson mit Artesunat eine Heilungsrate von 94% an Tag 28 [86].

Allerdings kam es bei einigen Studienteilnehmern (wohl vor allem Kindern) zu ausgeprägten Anämien bis hin zur Transfusionspflichtigkeit. Es stellte sich heraus, dass jene Patienten an dem unter der afrikanischen Bevölkerung recht verbreiteten (nach Schätzungen 10-25%), hereditären Enzymdefekt Glukose-6-

Phosphat-Dehydrogenasemangel litten. In einer noch aktuelleren Studie, die die Kombination mit Artesunat gegen Chlorproguanil-Dapson testete, kam es in beiden Studienarmen zu auffälligen Anämien. Somit war klar, dass die Problematik eindeutig auf das Chlorproguanil-Dapson und nicht - wie auch kaum zu erwarten - auf den Artemisininanteil zurückzuführen ist. Wegen der hohen Prävalenz des G-6-PDH-Mangels und der geringen Verfügbarkeit sicherer Bluttransfusionen in Afrika erwies sich das Medikament als ungeeignet und wurde daher Ende Februar 2008 vom Markt genommen bzw. was das Kombi-Präparat mit Artesunat angeht, wurde dessen weitere Entwicklung und Testung eingestellt [86,87,88]. Die Nebenwirkung einer bei Vorliegen eines G-6-PDH-Mangels häufiger auftretenden und schwerer verlaufenden hämolytischen Anämie nach Gabe von Dapson war schon aus der Behandlung der Lepra bekannt [31,45]. Es ist daher die Frage zu stellen, warum so hohe Erwartungen und soviel Geld und Einsatz in die Malariatherapie mit Dapson gesetzt bzw. gesteckt wurden, zumal die Malaria - im Gegensatz zu Lepra - an sich schon zu schweren Anämien führen kann.

#### Halofantrin (HF)

ist ein Malariamittel auf Methanolbasis, dessen genauer Wirkmechanismus unbekannt ist und das zuverlässig die asexuellen Formen von *P. falciparum* und *P. vivax* abtötet; gegen Leberformen und Gametozyten bleibt es unwirksam bei fraglicher Effektivität gegen *P. ovale* und *P. malariae* [82].

Definitive Resistenzen sind nicht sicher dokumentiert [51].

Halofantrin gibt es - genau wie Mefloquin, das andere Methanolderivat - nur in oraler Form. Es wird rasch, aber unvollständig aus dem GI-Trakt resorbiert, eine gleichzeitige Mahlzeit fördert die Aufnahme. Nach wenigen Stunden erreicht es seine maximale Plasmakonzentration, die Halbwertszeit beträgt ein bis zwei Tage bzw. drei bis fünf Tage für seinen ebenfalls wirksamen Hauptmetaboliten Desbutylhalofantrin. Die Ausscheidung beider erfolgt biliär über den Stuhl [51,82].

Es war einmal eine der großen Hoffnungen im Kampf gegen multiresistente Falciparum-Stämme. Nachteilig sind aber in jedem Fall der hohe Preis und das komplizierte Dosierungsschema (dreimal eine Tablette alle sechs Stunden an Tag 0, Wiederholung dieses Zyklus an Tag 7). Als zudem immer häufiger kardiotoxische Wirkungen auch bei Herzgesunden beobachtet wurden (Verlängerungen des QT-Intervalls und ventrikuläre Arrhythmien) kam Halofantrin endgültig in Verruf und wird heute praktisch nicht mehr empfohlen und eingesetzt [31,45,46,51,82].

Zudem erwies es sich in Tierversuchen als embryotoxisch und gilt daher als kontraindiziert während der Schwangerschaft [82], was seinen Einsatz in Afrika ohnehin entscheidend limitieren würde.

#### Atovaquon-Proguanil (AP, z.B. Malarone®)

ist eine Kombination zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica. Atovaquon stört den mitochondrialen Elektronentransport und beeinträchtigt so die Zellatmung; Proguanil bzw. eher seine aktiven Metaboliten Cycloguanil und

4-Chlorophenylbiguanid wirken als Inhibitoren der DHFR und stören so die Folsäuresynthese. Atovaquon tötet neben den Blutformen aller vier relevanten Arten (auch Leberschizonten) ab und eignet sich somit insbesondere zur reisemedizinischen Prophylaxe. Proguanil wirkt schizontozid, allerdings recht langsam, und verhindert zudem die Entwicklung von Gametozyten im Moskito [31,45,46,50,51].

Resistenzen sind zwar möglich, aber nicht definitiv gesichert, so dass es z.B. auch in Gebieten mit Mefloquinresistenzen (z.B. Grenzgebiete Thailands zu Kambodscha bzw. zu Burma) zur Prophylaxe und Therapie eingesetzt werden kann [46].

Die Eliminierung erfolgt hepatisch und fast das komplette Atovaquon wird unverändert im Stuhl ausgeschieden; ab einer mittelgradigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) sollte es aber wegen Akkumulationsgefahr nicht mehr gegeben werden. Außerdem unterliegt es dem enterohepatischen Kreislauf. Proguanil bzw. seine Metaboliten haben eine Halbwertszeit von nur 15-20 Stunden, Atovaquon eine von 50-85 Stunden. Auch beim Einsatz zur Prophylaxe ist diese Kombination bzw. Proguanil mit einem anderen Partner also täglich einzunehmen [46,51,82].

AP ist allgemein gut verträglich und sicher, seine Nebenwirkungen leicht, passager und rar. Diese sind v.a. gastrointestinaler Art; Hautausschläge, orale Ulzera und Haarausfall sind ebenfalls dokumentiert [31,45,46,51].

AP gibt es nur als orales Präparat und ist zudem sehr teuer; die Atovaquon-Komponente sollte in der Schwangerschaft wegen fehlender Erfahrungen nur als ultima ratio eingesetzt werden, bei Kindern ab gut 10 kg KG kann AP gewichtsadaptiert gegeben werden [46].

Praktische Anwendung findet es - neben der Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica auch als Stand-by-Therapie für unterwegs - in der reisemedizinischen Prophylaxe der reicheren Länder, insbesondere dann, wenn Mefloquin wegen der Gefahr der Resistenz oder aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht indiziert ist. In Afrika spielt es nicht zuletzt wegen des hohen Preises so gut wie keine Rolle [45,46,51].

## Artemisininine

Diese Wirkstoffe stammen von den Blättern und Zweigen der Pflanze Artemisia annua (benannt nach Artemis, der griechischen Göttin des Lichts; im englischen auch als „sweet wormwood“ bekannt), einer Art Strauch, der bis zu zwei Meter hoch wächst und kleine gelbe Blüten trägt. Er ist mittlerweile weltweit verbreitet, war aber ursprünglich im südchinesischen Raum beheimatet und wird dort als „Quinghao“ und seine Wirkstoffe als „Quinghaosu“ bezeichnet. Letztere wurden in der traditionellen chinesischen Medizin bereits seit dem 2.Jhd. n. Chr. unter anderem zur erfolgreichen Behandlung intermittierender Fieberzustände, die wahrscheinlich zum Teil Malariaattacken entsprachen, eingesetzt. Mao Tse Dong ordnete im Rahmen der sogenannten Kulturrevolution (1966-1976) ein Screening zahlreicher traditioneller Heilpflanzen an, bei dem 1971/72 unter anderem festgestellt wurde, dass Artemisininine eine ausgeprägte Wirkung auf Malariaparasiten haben. Wichtige „Ersttester“ in der Neuzeit außerhalb Chinas waren dann die dem kommunistischen China politisch nahestehenden Truppen

des Vietkong unter Führung von Ho Chi Minh im Vietnamkrieg gegen die US-Armee, denen damit ein doppelter Erfolg beschieden war – erstens bei der Bekämpfung der Malaria und zweitens was den Verlauf des Dschungelkrieges anging. Das amerikanische Militär „konterte“ kurz darauf mit der Entwicklung des Mefloquin. In den nächsten Jahrzehnten wurden dann Pflanzungen mit *Artemisia annua* in größerem Stil angelegt, zunächst z.B. in Vietnam und in letzter Zeit auch in Afrika wie etwa in Tansania. Grundsätzlich handelt es sich bei Artemisia um eine recht anspruchslose Pflanze, die in (sub)tropischen Gefilden ohne weiteres auf Ödland wie z.B. in Hinterhöfen und an Dorfrändern gedeihen könnte. Somit besteht theoretisch - nach Abklärung einer geeigneten Präparation des Pflanzenextrakts und entsprechender Anleitung - die Möglichkeit der dezentralisierten Selbstversorgung [89], obgleich Pflanzungen außerhalb Asiens bisher nur im östlichen und südlichen Afrika etabliert sind [90] und auch geringere Wirkstoffmengen liefern. Aktuell wird nach einfachen biotechnologischen Methoden gesucht, um die hitzeempfindlichen und relativ instabilen Artemisinine semisynthetisch in großem Umfang zu gewinnen, um den hohen Preis dieser Präparate und damit auch von ACTs zu drücken, so dass ACTs auch für afrikanische Länder eine realistisch verfügbare Alternative zu bisherigen Therapien werden [89,91,92]. Pflanzungen von *Artemisia annua* bleiben aber soweit vorsehbar unabdingbar, um die Versorgung mit Artemisinen für ACTs sicherzustellen [90].

Erste Studien in den 90er Jahren lieferten sehr gute Resultate mit Heilungsraten um die 95% auch bei der Behandlung der vor allem in Südostasien multiresistenten Stämme von *P. falciparum* [17]. Klinisch relevante Artemisinine sind neben Artesunat Artemisinin (bzw. das im Körper mittels Hydrolyse entstehende Dihydroartemisinin) sowie Artemether (bzw. Arteether). Letzteres gibt es schon seit ein paar Jahren als fix erhältliche orale Kombination Co-artem<sup>®</sup> (= Arthemether + Lumefantrin), seit 2007 ist auch Artesunat zusammen mit Amodiaquin in einer Tablette erhältlich, seit 2008 zusammen mit Mefloquin. Für die kostengünstige und patentfreie Entwicklung der beiden letztgenannten, eben auch von der WHO aktuell empfohlenen Kombinationen, die sich zudem durch ein übersichtliches Einnahmeschema auszeichnen, ist eine Kooperation unter der Schirmherrschaft der DNDi (= Drugs for Neglected Diseases initiative) verantwortlich. Die Kosten pro Behandlungszyklus liegen so nur noch bei 50 US-Cent für ein Kind bzw. 1 US-Dollar für einen Erwachsenen [45,51,93].

Artemisinine wirken prinzipiell auf die asexuellen Blutformen aller vier relevanten Plasmodienarten. Sie töten ebenfalls frühe Gametozytenstadien ab [94], so dass ein gewisser suppressiver Effekt auf die Transmission der Parasiten vom Menschen zurück auf die Moskitos in Richtung auf eine Unterbrechung des Lebenszyklus nicht ausgeschlossen erscheint, der bei flächendeckender Anwendung auch in hyper- oder holoendemischen Gegenden relevant sein könnte. Leberstadien werden nicht angegriffen [18,19,82].

Artemisinine gehören chemisch betrachtet zu den Sesquiterpenlactonen und unterscheiden sich hinsichtlich Biochemie und Wirkungsweise deutlich von allen anderen bisher bekannten Malariamitteln [31,82]. In der Nähe der Parasiten mit ihren eisenhaltigen Hämoglobinabbauprodukten kommt es einer Theorie nach zum Aufbrechen einer Peroxidbrücke der Artemisinine, was über eine örtlich

und zeitlich limitierte Bildung freier Radikale zu einer Alkylierung von Membranproteinen der Parasiten und so zum Zelltod führt [51,95]. Besonders wichtig scheint die Beeinträchtigung des Transportproteins SERCA zu sein, aber auch die Mitochondrienfunktion scheint durch die Gabe von Artemisininen gestört zu werden [96]. Insgesamt ist der Wirkmechanismus nicht definitiv geklärt und bleibt zurzeit Gegenstand weiterer Erforschung [50]. Proteine von Menschen und anderen Säugern zeigen sich weniger empfindlich [51], jedoch demonstrierten etliche Experimente eine hohe Aktivität von Artemisininen gegen Tumorzellen (vor allem Leukämie- und Kolonkarzinomzelllinien), einschließlich solcher, die gegen Bestrahlung und herkömmliche Chemotherapeutika resistent sind. Neben einem antiangiogenetischem Effekt könnte das bereits erwähnte Eisen wieder eine Rolle spielen, da Krebszellen mehr Transferrinrezeptoren in ihren Membranen exprimieren als benigne Zellen und so auch mehr Eisen aufnehmen [95,96,97].

Definitive Resistenzen gegen Artemisinine im Einsatz gegen Malaria beim Menschen sind bis heute nicht bekannt, obgleich in China und Vietnam, der Heimat der Artemisinine, ein gewisser in vitro-Rückgang der Empfindlichkeit der Plasmodien festzustellen ist [98] und es mittlerweile auch gelang, in vivo resistente Parasiten zu züchten, allerdings solche die Nagetiere befallen (*P. chabaudi*) [50,99].

Alle wichtigen Artemisinine gibt es als Tabletten zur oralen und als Suppositorien zur rektalen Anwendung; das wasserlösliche Artesunat auch in Pulverform zur Herstellung eines intravenösen Präparates und das lipidlösliche Arte(m)ether auch zur intramuskulären Injektion, dessen Absorption bei schwer kranken Patienten mit azidotischer Stoffwechsellage allerdings nicht sichergestellt ist [45,51].

Ansonsten eignen sich alle Artemisinine prinzipiell auch zur Behandlung schwerer Verlaufsformen der Malaria tropica. Sollte aufgrund von persistierendem Erbrechen oder von Bewußtseinsstörungen keine orale Gabe von Medikamenten und mangels kompetenter Gesundheitsstrukturen vor allem in abgelegenen Regionen keine intravenöse Therapie mit z.B. Chinin oder eben Artesunat möglich sein, so scheint die hochdosierte rektale Gabe insbesondere von Artemisinin oder Artesunat ein einfaches, effektives und sicheres Mittel zu sein, um Zeit zu gewinnen, bis ein Gesundheitsposten erreicht wird [45,100].

Die extrem hohe und schnelle Parasitenclearance ist der Vorteil, der die Artemisinine als Gruppe vor allen anderen Malariamitteln auszeichnet [17,18,19, weiteres siehe bereits in der Einleitung].

Allerdings müssen die meist in Tablettenform verabreichten Artemisinine auch sehr rasch wirken: Nach einer zwar nicht vollständigen, aber schnellen und für das Erreichen wirksamer Spiegel ausreichenden Resorption erreichen die Präparate bereits nach einer Stunde ihre Spitzenkonzentration im Plasma, um dann zügig und komplett mittels Hydrolyse (= Spaltung mit Hilfe von Wasser) in das eigentlich wirksame Dihydroartemisinin metabolisiert zu werden. Beide Moleküle erreichen eine Vielzahl von Geweben einschließlich des Gehirns und unterliegen einer Halbwertszeit von nur zwei bis vier Stunden, so dass sie innerhalb von weniger als 24 Stunden praktisch nicht mehr vorhanden sind. Dies erklärt auch, warum Artemisinine niemals einen Platz in der Chemoprophylaxe haben werden - weder in der Reisemedizin noch im Rahmen

des IPT. Außerdem dürfte das rasche Auswaschen ein entscheidender Grund für die lange Behandlungsdauer (mindestens fünf Tage) beim Einsatz als Monotherapie sein; nur in Kombination mit meist „älteren“, länger wirksamen Wirkstoffen kann unter Erhalt der Effektivität auf drei Tage heruntergegangen werden [17,18,19,45,51,82].

Im Tierversuch erwiesen sich die Artemisinine als embryotoxisch bei Ratten [101]; in sehr hoher Dosierung sind auch neurologische Schäden beschrieben, besonders im Stammhirnbereich [102]. Nach einer bereits relativ ausgedehnten Anwendung bei Menschen verschiedenster Herkunft einschließlich Schwangerer und Kinder in den letzten 10 Jahren existieren bis jetzt keine Berichte über embryo-, neurotoxische oder andere relevante Schäden am Menschen, wobei wegen der erst kurzen Einsatzzeit ein abschließendes Urteil noch nicht möglich ist. Selbst im Beipackzettel von Artesunat etwa ist lediglich die Rede von asymptomatischen und passageren laborchemischen Phänomenen wie einer Erniedrigung der Retikulozytenzahl oder einer geringen Erhöhung der Transaminasen [103], so dass man die Artemisinine immer noch als eine der sichersten und verträglichsten Malariamedikamente betrachten muss, da sie zudem im Gegensatz zum bitteren Chinin oder Amodiaquin geschmacksneutral sind [eigene Erfahrung]. Größtes Problem ist bislang der hohe Preis der Präparate gewesen, der den Einsatz von Artemisininderivaten und ACTs vor allem in Afrika limitiert hat [51].

Im Einsatz gegen Malaria (tropica) etablierte Antibiotika

Hier wären im Wesentlichen zwei von Bedeutung zu nennen: Clindamycin und Doxycyclin. Beide sind ursprünglich Breitspektrumantibiotika; ersteres wirkt erwiesenermaßen auch gegen Protozoen wie Babesia-, Toxoplasma- und Pneumocystispezies [104]. Hinsichtlich der Plasmodien scheint der prinzipielle Angriffspunkt der Antibiotika die Hemmung der Proteinbiosynthese (Translation) im Apicoplasten, ein dem Chloroplasten der Pflanzenzellen ähnliches Zellorganell, zu sein. Somit sterben die Plasmodien nicht sofort ab, sondern die Entwicklung lebensfähiger Nachkommen wird verhindert [50]. Der auch klinisch verzögerte Wirkeintritt schließt einen Einsatz dieser Substanzen als Monotherapie besonders bei nichtimmunen Personen, relativ hohen Parasitämien und schwerem Verlauf kategorisch aus [51,104,105].

Neben einigen anderen sind Azithromycin und Clarithromycin weitere plasmodienwirksame Antibiotika mit entsprechender Pharmakodynamik, deren Einsatz bei Malaria allerdings noch nicht Teil von Standardregimen ist [106,107].

Über Resistenzen ist insgesamt wenig bekannt.

Zunächst zu Clindamycin:

Es handelt sich um ein semisynthetisches Derivat des von der Pilzart *Streptomyces lincolnensis* produzierten Antibiotikums Lincomycin. Bereits seit einigen Jahrzehnten wird es vor allem zur Behandlung von Weichteilinfektionen mit Anaerobierbeteiligung eingesetzt, da es auch gut knochengängig ist. Wichtig für die Behandlung der Malaria ist, dass Clindamycin kaum die Blut-Hirn-Schranke penetriert und somit keine Option bei zerebraler Verlaufsform ist. Die Absorption erfolgt vollständig und rasch mit Erreichen der

Spitzenkonzentration im Plasma nach weniger als einer Stunde. Die Halbwertszeit liegt im Bereich von zwei bis vier Stunden; die Ausscheidung findet hauptsächlich hepatobiliär statt, so dass eine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen, jedoch nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich wird [82,104].

Clindamycin wird nur im Rahmen einer Kombinationstherapie mit einem schneller wirksamen Partner zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica und in den „Ländern der ersten Welt“ unter stationärer Überwachung zusammen mit Chinin auch für schwere Verläufe eingesetzt [46,104]. In Endemiegebieten mit teilweise hoher Transmissionsrate wie eben Gabun erwiesen sich sowohl Chinin als auch Artesunat als akzeptable, wenn auch nicht überragende Partner [104,108]. Die Kombination Chloroquin-Clindamycin kommt insbesondere für nichtimmune Personen nicht in Frage. Clindamycin scheint praktisch überhaupt nicht wirksam gegen *P. vivax* zu sein; was *P. ovale* und *malariae* angeht, so liegen kaum Daten vor [104].

Clindamycin kann intravenös, intramuskulär und natürlich oral (auch als Sirup) verabreicht werden. Die Substanz wird insgesamt als sicher für Schwangere, Stillende und Kleinkinder erachtet [104], obgleich sie in Deutschland etwa während Schwangerschaft und Stillzeit offiziell kontraindiziert ist [109], wahrscheinlich aufgrund der für eine Zulassung unzureichenden Datenlage wegen mangelnden Bedarfs. Am gefürchtetsten sind gastrointestinale Nebenwirkungen bis hin zur *Clostridium difficile*-assoziierten Kolitis. Die kurzzeitige (möglichst nur 3 Tage) ambulante Behandlung der Malaria hält dieses Risiko aber sehr gering [82,104]. Überhaupt scheinen die regelhaft gegen Clindamycin resistenten Clostridien in den Endemiegebieten auch im Hospitalbereich eine geringere Rolle zu spielen als in unseren Breitengraden [110].

Preislich rangiert es zwischen den Polen SP und AP [104]. Da es aber nicht primär als Malariamedikament auf dem Markt ist, ist es fraglich, ob es als solches in einer stark verbilligten Version lizenziert werden kann und sollte.

Doxyzyklin ist ein semisynthetisches Tetrazyklinderivat. Tetrazykline wurden ursprünglich bereits bald nach dem 2. Weltkrieg aus Pilzen der Gattung *Streptomyces* isoliert und waren bis zur Entwicklung von Resistenzen klassische Breitspektrumantibiotika. Sie verteilen sich relativ gleichmäßig über alle Gewebe, dringen aber kaum durch die Blut-Hirn-Schranke. Im Unterschied zu einigen anderen Tetrazyklinen wird Doxyzyklin fast komplett aus dem GI-Trakt resorbiert, besser noch ohne gleichzeitige Einnahme einer Mahlzeit, da Tetrazykline in Anwesenheit zweiwertiger Kationen (z.B.  $\text{Ca}^{2+}$  aus Milch) Chelatkomplexe bilden, die nicht vom Darm aufgenommen werden können. Die Halbwertszeit von Doxycyclin beträgt 12-24 Stunden, es liegt vorwiegend an Plasmaproteine gebunden vor. Die recht langsame Ausscheidung erfolgt zum Großteil biliär, es unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf, so dass es bei regelmäßiger Einnahme zu langfristig gleichmäßigen Serumspiegeln kommt. Eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz ist im Wesentlichen nicht erforderlich [82,109].

Doxyzyklin wird zusammen mit Chinin bei der Behandlung der komplizierten und der unkomplizierten Malaria tropica im Prinzip weltweit eingesetzt,

allerdings nur bei nichtschwangeren Personen im Alter von mindestens 8 Jahren. Tetracycline können nämlich aufgrund ihrer Affinität zu Kalzium in neugebildetem Knochen bzw. Zähnen abgelagert werden. Dies kann sowohl beim Ungeborenen als auch in den ersten Lebensjahren zu Wachstumsstörungen und Fehlbildungen dieser Strukturen führen, so dass Tetracycline während der Schwangerschaft und Stillzeit (sie gehen in die Muttermilch über) und bis zum Alter von mindestens 8 Jahren absolut kontraindiziert sind.

Aufgrund dieser Einschränkung spielt Doxzyklin natürlich keine Rolle in den meisten afrikanischen Malariaregionen. Eine gewisse Bedeutung hat es noch in der reisemedizinischen Prophylaxe für Gegenden mit multiresistenten Falciparum-Stämmen (siehe weiter unten) [46,82,109].

Weitere Nebenwirkungen sind einerseits auf eine direkte Toxizität zurückzuführen (häufig sind gastrointestinale Irritationen bei niedrigem pH-Wert im Magen bei unzureichender Flüssigkeitsaufnahme, viel seltener Leberschäden), andererseits auf eine Beeinträchtigung der natürlichen mikrobiellen Flora bei längerer Einnahme (resultierend z.B. in vaginaler Candidiasis oder pseudomembranöser Kolitis). Im Gegensatz zu anderen Tetracyclinen ist die Nephrotoxizität von Doxzyklin gering. Gemeinsam ist den Tetracyclinen aber die Provokation phototoxischer Exantheme bei hellhäutigen Personen unter Einwirkung von Sonnenlicht. Von einer intramuskulären oder gar intravenösen Gabe ist wegen der Gewebetoxizität abzuraten [46,82,109]. Der Preis von Doxycyclin ist moderat.

## Primaquin

spielt keine Rolle bei der medikamentösen Prophylaxe und Therapie der Falciparum-Malaria. Es gehört wie Chloroquin und Amodiaquin zu den synthetischen 8-Aminoquinolinen, wirkt aber - zumindest in nichttoxischen Dosen - kaum auf Blutformen der Malariaparasiten, sondern vor allem gegen die Hypnozoiten, die persistierenden Leberformen, von *P. vivax* und *ovale*.

Zudem tötet es in niedriger Dosis Gametozyten aller Arten, ein Effekt, der aber in der Praxis keine sinnvolle Anwendung findet, da man in den Endemiegebieten sowieso nicht wüßte, wem man es zu einem gegebenen Zeitpunkt verabreichen müßte und der einzelne Patient ohnehin keinen direkten Nutzen davon hätte. Nachdem es früher zusammen mit Chloroquin auch zur Prophylaxe der Malaria (tertiana) gegeben wurde, bleibt mittlerweile als einzige Indikation die Nachbehandlung (= Eradikation der Leberformen) zur Rezidivprophylaxe von Malaria tertiana-Patienten, wünschenswert und sinnvoll nur dann, wenn eine Rückkehr in ein Endemiegebiet, d.h. eine Reinfektion, in absehbarer Zeit ausgeschlossen erscheint.

Bei Menschen mit dem in vielen Malariaregionen recht prävalenten G6PD-Mangel ist Vorsicht geboten, da die Gabe von Primaquin in üblicher Dosis ein gewisses Risiko von schweren hämolytischen Anämien mit gelegentlich tödlichen Verläufen in sich trägt. Solche Ereignisse sind auch nach einmaliger Einnahme nicht ausgeschlossen, so dass man bei Verdacht auf G6PD-Mangel diesen unbedingt ausschliessen sollte und bei Bestätigung der Diagnose nach Möglichkeit auf Primaquin verzichten sollte. Entscheidet man sich doch für eine

Eradikationsbehandlung, so wendet man beim G6PD-Mangel-Patienten einen längeren Behandlungszyklus mit niedrigeren Einzeldosen an.

Der genaue Wirkmechanismus von Primaquin ist nicht bekannt; Resistenzen bzw. eher eine reduzierte Sensitivität vor allem einiger Vivax-Stämme aus Asien/Ozeanien können eine höhere Dosierung notwendig machen.

Neben harmlosen gastrointestinalen Irritationen kann Primaquin auch bei Personen mit normalen Erythrozyten eine gewisse Hämolyse oder Methämoglobinbildung bewirken, aber kaum in relevantem Maße wie bei Vorliegen eines G6PD-Mangel oder anderer Stoffwechselstörungen. Allerdings kann Primaquin selten eine Leukopenie bis hin zur Agranulozytose auslösen, weswegen es bei Patienten mit einer entsprechenden Vorgeschichte (einschließlich autoimmunologischer Erkrankungen mit Neigung zur Leukopenie wie z.B. Lupus erythematodes) kontraindiziert ist genau wie während der Schwangerschaft und im ersten Lebensjahr, da bei Feten und Säuglingen ein passagerer relativer G6PD-Mangel manifest werden kann.

In Deutschland ist Primaquin nicht zugelassen, kann aber über die Internationale Apotheke bestellt werden. Aus dem erwähnten wird deutlich, dass es in Afrika mit seiner vorherrschenden Falciparum-Malaria bei Kleinkindern und Schwangeren und der hohen Prävalenz des G6PD-Mangels mehr Schaden als Nutzen bewirken würde [31,45,46,51,82].

#### Kurzer Ausblick auf andere bzw. neue Medikamente

Hierbei werden mehrere Wege besprochen: Zum einen wird versucht, im Labor auf synthetischem Wege Wirkstoffe mit neuen Angriffspunkten zu kreieren wie etwa die Falcipaininhibitoren, die Cysteinproteasen in der Nahrungsvakuole der Plasmodien ausschalten sollen, die am überlebenswichtigen, weil detoxifizierenden Hämoglobinabbau mitwirken [50,111]. Auch andere für den Lebenszyklus der Parasiten entscheidenden Prozesse wie z.B. die Freisetzung der Merozoiten oder die Gametozytenentwicklung könnten von diesen oder anderen Proteaseinhibitoren gestört werden [111,112].

Ein ganz anderer Ansatz besteht in der Suche nach natürlich vorkommenden, meist pflanzlichen Substanzen mit hoher Aktivität gegen Plasmodien auch in Afrika selbst im Bereich der Ethnopharmakologie. Schließlich kamen die zwei mit am erfolgreichsten Medikamente zur Malariatherapie aus der indianischen Medizin Südamerikas (Chinin) und aus der traditionellen Medizin Chinas (Artemisinin) [113].

Im Gegensatz zu den beiden gerade erwähnten Strategien befinden sich die folgenden bereits im Stadium der klinischen Erprobung am Menschen:

Eine besteht kurz gesagt darin, bekannte, teilweise aufgrund der Resistenzentwicklung wertlos gewordene Malariamedikamente mittels Einbau einer kovalent gebundenen, metallhaltigen Komponente soweit zu verändern, dass sie wieder eine akzeptable antiparasitäre Wirkung (etwa den Artemisininen vergleichbar) zeigen. Ein vielversprechender Kandidat ist das Ferroquin, eine - wie der Name schon sagt - eisenhaltige Verbindung auf der Basis des einst so wirkungsvollen Chloroquins. Was die in vitro-Kreuzresistenz mit letztgenanntem angeht, so gibt es in verschiedenen Studien etwas

widersprüchliche Angaben [114,115,116]. Die klinische Evaluation begann 2005 u. a. mit einer Phase I-Studie in Lambaréné.

Die letzte hier genannte Möglichkeit liegt im „Wiederentdecken“ von Substanzen, die zwar eine bekannte oder neu beschriebene plasmodizide Wirkung aufweisen, aber deren bisheriges Einsatzgebiet woanders lag oder von untergeordneter Bedeutung ist: z.B. Methylenblau (MB), ein in wässriger Lösung dunkelblauer Farbstoff, der Teil verschiedener Färbemethoden ist und bei Vergiftungen mit Methämoglobinbildnern als Antidot gegeben werden kann [117]. Er stört aber auch wie viele andere Malaria-Mittel den Hämoglobinabbau der Parasiten und führt zudem über eine Hemmung der Glutathionreduktase der Plasmodien zu einer Glutathionverarmung, die die Erreger u.a. anfälliger für Chloroquin macht [118]. In einer vergleichenden Therapiestudie erwies sich die orale Kombination von Methylenblau mit Amodiaquin der Standardtherapie mit AS/AQ sowie der Kombination MB/AS überlegen, wenngleich die Einnahme von MB mit einer höheren Rate an Erbrechen und Dysurie verbunden zu sein scheint [119].

Bei Fosmidomycin handelt es sich um ein Fosfomycinderivat, das dem Ursprungspräparat nicht überlegen war und deshalb erst später wieder wegen seines ausgeprägten plasmodiziden Effekts auffiel. In Thailand kommen aber anscheinend *P. falciparum*-Stämme vor, die ziemlich unempfindlich gegen Fosmidomycin sind [120]. Fosmidomycin ist ein synthetisches Antibiotikum auf der Basis von Phosphorsäure. Es wirkt gegen eine Vielzahl von grampositiven und -negativen Keimen und kann somit theoretisch bei zahlreichen Infektionen (einschl. des ZNS) eingesetzt werden, vor allem bei Harnwegsinfektionen. Die gastrointestinale Resorption ist gut, die Halbwertszeit liegt bei nur 2 Stunden. Im Gegensatz zu Clindamycin bindet Fosmidomycin kaum an Plasmaproteine und wird vorwiegend renal ausgeschieden [109,120,121].

Es wurde bisher in Tablettenform zusammen mit Clindamycin zur Therapie der unkomplizierten Falciparum-Malaria getestet und erbrachte in Kombination gute Resultate bei verschiedenen Altersgruppen [120,122], während es alleine z.B. nur eine Heilungsrate von 22% am Tag 28 in einer Studie mit erwachsenen Patienten hatte [120]. Selbst die Kombinationstherapie schnitt in der wichtigen Subpopulation der ein- bis zweijährigen mit 62% mangelhaft ab [122].

Die Wirkung gegenüber anderen Plasmodienspezies wurde bislang nicht systematisch untersucht; aufgrund des Wirkmechanismus (ebenfalls Hemmung der Translation im Apicoplasten) ist eine solche aber anzunehmen.

In Schwangerschaft und Stillzeit ist es nicht kontraindiziert [109].

#### 2.2.4.3 Synopsis aktueller Therapieoptionen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Behandlung unkomplizierter oder gar komplizierter Malariafälle mit herkömmlichen Monotherapeutika wie CQ, AQ oder SP aufgrund der verbreiteten Resistenzen zurzeit in fast allen Malariaregionen nicht empfehlenswert, da zu riskant. Im Notfall kann aber ein Rückgriff auf eine Kombination resistenzkompromittierter Substanzen (z.B. CQ + SP) immer noch zum therapeutischen Erfolg führen.

Auch gegenüber den mittlerweile favorisierten ACTs gibt es bereits eine klinisch relevante und mit molekularbiologischen Methoden faßbare Resistenzentwicklung [50], die soweit bekannt nicht den Artemisininanteil, sondern die jeweils andere, meist etwas „ältere“, d.h. schon länger gegen Malaria eingesetzte Komponente betrifft, z.B. neben AQ und SP auch bereits Mefloquin [123] und Lumefantrin [124]. Die weitere, die Einführung neuer Therapieansätze möglichst lückenlos begleitende Erforschung von Medikamentenresistenzen bei Wildstämmen der Plasmodien auch auf Gen- und Proteinebene ist aufgrund der in den letzten Jahrzehnten erzielten Fortschritten im Bereich der Molekulargenetik prinzipiell sogar in Endemiegebieten gut möglich [125,126] und wegen möglicherweise stark ausgeprägter geographischer Unterschiede in Ausprägung und Mechanismus auch wünschenswert [50,127], um eine schleichende Katastrophe wie im Falle von Chloroquin zu vermeiden. Es gibt bereits Anzeichen dafür, dass Resistenzentwicklungen nichts Endgültiges bzw. Irreversibles sind und selbst Chloroquin nicht für immer und überall verbannt bleiben muss [84].

Nachteilig besonders für den weitverbreiteten Einsatz der ACTs in den armen Ländern Afrikas ist der im Vergleich zu den herkömmlichen Monotherapeutika bisher recht hohe Preis, der im Alltag häufig unerwünschte Konsequenzen hat: Die von vielen Regierungen Afrikas bereits als nationale Richtlinie verabschiedete Behandlung mit ACTs kann nicht flächendeckend umgesetzt werden [15], da entweder überhaupt nicht genügend ACTs eingekauft werden können oder die Bevölkerung nicht über die nötigen Mittel verfügt, um sie sich zu leisten. Hinzu kommt das Problem des starken informellen Gesundheitssektors, eines „Schwarzmarktes“ mit billigeren, aber leider oft wirkungslosen, gelegentlich auch toxischen Imitaten (counterfeit drugs) [128,129].

Die häufig unzureichende Selbstmedikation mit Chloroquin oder SP für irgendwie von irgendwem als Malaria eingestufte Erkrankungen dürfte ein nicht zu unterschätzendes Phänomen bleiben, falls es den jeweiligen Regierungen oder anderen zuständigen Institutionen nicht gelingt, dezentral, innovativ und vor allem kostengünstig genug zu agieren, um auch die ärmsten Bevölkerungsschichten zu erreichen [83,130].

Mittlerweile werden Forderungen laut, die grundsätzliche Einführung von ACTs in Afrika noch einmal zu überdenken und stattdessen auf die Kombination Amodiaquin + Sulfadoxin/Pyrimethamin (3 Tage AQ + eine Dosis SP) zurückzugreifen. Zum einen beruht diese Überlegung natürlich auf realistischem finanziellem Kalkül, zum anderen scheint in Gegenden mit sehr hoher Transmissionsintensität und damit rascher und anhaltender Immunitätsentwicklung der Lokalbevölkerung die ACT AS/AQ der Therapie mit AQ/SP keinesfalls überlegen bzw. sogar leicht unterlegen zu sein, da vor allem Neuinfektionen schon im Zeitrahmen von 28 Tagen häufiger auftraten, was sich wohl mit der im Vergleich zu SP deutlich kürzeren Halbwertszeit von AS erklären lässt [16,83].

Das nach Elimination des AS alleine verbleibende AQ stellt als Monotherapie keine effektive Möglichkeit der Behandlung der umkomplizierten Malaria tropica bei Kleinkindern dar, auch nicht in Westafrika, wo man bisher im Vergleich zum Osten des Kontinents eine höhere Empfindlichkeit der Parasiten gegenüber AQ

annahm [13]. Der letzte Cochrane Review über AQ liefert keine eindeutige Aussage und ist auch nicht sehr aktuell (2003), räumt aber ein, dass selbst SP als Monotherapie zumindest an Tag 28 signifikant besser abschneidet, immer gemessen an den ihn der Einleitung dargelegten Kriterien [131]. In zwei weiteren größeren Übersichtsarbeiten wird darauf hingewiesen, dass die Kombination von AQ mit SP nicht nur besser als Monotherapien mit AQ bzw. SP oder CQ/SP abschneidet, sondern auch an den absoluten Standards (ACPR an Tag 28  $\geq 90\%$ ) gemessen akzeptable Resultate liefert bei bisher besserem Preis-Leistungsverhältnis in Vergleich zu ACTs [132,133]. Auch der therapeutischen Gegenüberstellung mit einigen ACTs hält AQ/SP gut stand: Es schneidet besser ab als AS/SP, ist AS/AQ in etwa ebenbürtig und nur Artemether-Lumefantrin klar unterlegen [134,135]. Eine der letztgenannten vergleichenden Artikel bezieht sich spezifisch auf Afrika. Interessant ist, dass das relativ teure und bisher auch nicht in subventionierter Form von der WHO vertriebene Artemether-Lumefantrine im Cochrane Review von Mitte 2007 im Wirksamkeitsvergleich schlechter abschnitt (Regime mit 4 Dosen) als eine Monotherapie mit Mefloquin bzw. als die Kombination AS/MQ (AM/LF jetzt sogar in 6 Dosen, statistische Kraft geringer) [136]. In Gegenden mit relativ niedriger Transmissionsrate (Südostasien und Amazonasbecken) scheint die Kombination AS/MQ einen klaren Fortschritt gegenüber Mefloquin alleine zu bringen [137]. Über Mefloquin gibt es wenige Daten aus Afrika wegen seines an sich schon recht hohen Preises und der Befürchtungen hinsichtlich seiner schlechten Verträglichkeit bei Kleinkindern. Atovaquon-Proguanil schneidet sicher deutlich besser ab Monotherapien mit CQ, AQ oder auch MQ; für standfeste Vergleiche v.a. mit SP oder AS/MQ reicht die Datenlage nicht [138]. Es ist ohnehin sehr teuer und gehört daher auch nicht zum engeren Kreis der von der WHO insbesondere für Afrika favorisierten Regime.

Was die Sicherheit aller in diesem Abschnitt erwähnten Medikamente und ihrer Kombinationen angeht, so ergaben sich in keiner Übersichtsarbeit ein Anhalt für eine auffällige Häufung von Nebenwirkungen bzw. (schweren) adversen Ereignissen oder gar etwas qualitativ Neues bei dem einen oder anderen Regime, so dass auf der Basis der Toxizitätsevaluation keinem Medikament bzw. keiner Kombination ein eindeutiger Vorzug zu geben ist [131-139]. In vielen Studien werden jedoch Patienten (in Afrika v.a. Kinder) mit chronischen Erkrankungen, d.h. besonders HIV-positive, entweder von vornherein ausgeschlossen oder nicht als spezifische Untergruppe berücksichtigt und ausgewertet, da z.B. der HIV-Status in vielen Fällen gar nicht bekannt sein dürfte. Auf die mögliche Interaktion der HIV-Infektion mit dem Verlauf von Malariaattacken und umgekehrt bin ich weiter oben schon kurz eingegangen. Eine kleinere Studie aus Uganda beschreibt zudem mögliche Wechselwirkungen einer Malariatherapie in Abhängigkeit vom HIV-Status: Die bisher als recht unschädlich bekannte und auch im Rahmen dieser Dissertation benutzte ACT AS/AQ war an Tag 14 mit häufigeren und schwereren Neutropenien bei den HIV-positiven Kindern assoziiert, insbesondere bei denen unter antiretroviraler Therapie (v.a. Zidovudin) plus Trimethoprim-Sulfamethaxol-Prophylaxe [140]. Aufgrund des anscheinend verzögerten Auftretens und den stark differierenden Halbwertszeiten (AS: sehr kurz, AQ: lang) sowie dem bereits bei HIV-negativen Personen bekannten

Nebenwirkungsprofil möchte man die Neutropenien eher Amodiaquin zuschreiben, wobei man sich natürlich nicht sicher kann. Es sind dringend weitere Feldstudien nötig, die sich mit den Interaktionen von Malariamitteln und antiretroviralen Medikamenten vor allem bei Schwangeren und Kleinkindern beschäftigen und auch die WHO ist sich dieses Problems bewußt und räumt ihm eine gewisse Priorität ein [141].

Noch ein paar Bemerkungen zur Therapie der komplizierten Malaria:

Während sich lange kein eindeutiger Vorteil zugunsten der Artemisinine im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Chinin in bezug auf die Mortalität schwerer Verlaufsformen abzeichnete [45], wurde in den aktuellen Reviews [142,143,144] neben einer kürzeren Parasite Clearance Time und einer geringeren Inzidenz von Hypoglykämien erstmals auch eine signifikant niedrige Letalität beim Einsatz von intravenösem Artesunat beschrieben. Keine Unterschiede zwischen Artesunat und Chinin ergaben sich in Hinblick auf neurologische Folgeschäden, die Aufwachzeit aus dem Koma, die Zeit bis zur Fieberfreiheit, die Gesamtdauer des stationären Aufenthalts sowie auf Nebenwirkungen abgesehen von Hypoglykämien. Wegen der in Tierversuchen mit allerdings deutlich höheren Dosen aufgetretenen Neurotoxizität [102] gab es immer wieder Befürchtungen, besonders was die intravenöse Gabe von Artemisininderivaten anging, und in frühere Reviews [53] gingen Informationen ein, die nahelegten, dass Artemisinine das Aufwachen aus dem Koma verzögern könnten oder mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Krampfanfällen einhergehen könnten. Diese möglichen Nachteile gegenüber Chinin bestätigten sich zuletzt nicht, insbesondere nicht in der größten Studie, dem „South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial“ (SEAQUAMAT) [144] und auch nicht, wenn man nur die Patienten mit zerebraler Malaria aller relevanten Studien betrachtet [143]. Aussagen über die Therapie der komplizierten Malaria bei Kindern in Afrika sind aber bisher nicht möglich, da alle diese Studien in Asien durchgeführt wurden und über 85% der knapp 2000 Probanden Erwachsene waren und eine Extrapolation unzulässig ist, so dass in Afrika weiterhin Klärungsbedarf auch in dieser Frage besteht [142,143,144]. Entsprechende AQUAMAT- und EUQUAMAT-Studien werden derzeit in Afrika und Europa durchgeführt (Prof. M. Grobusch, persönliche Mitteilung).

Zum Schluß dieses Kapitels folgt noch eine kurze Vorstellung der Therapie der Malaria tertiana und quartana:

Für beide ist nach wie vor Chloroquin das Mittel der ersten Wahl; im Falle von Chloroquinresistenzen (v.a. bei Infektionen mit *P. vivax* in bzw. aus Südostasien oder Ozeanien) kann Mefloquin oder Atovaquon-Proguanil zum Einsatz kommen. Für die Eradikation der Leberformen von *P. vivax* und *P. ovale* steht für Patienten aus Nichtendemiegebieten und fehlenden Kontraindikationen das oben bereits beschriebene Primaquin zur Verfügung. Es gibt keine schlüssig dokumentierten Chloroquinresistenzen und keine Bildung von Hypnozoiten bei *P. malariae*, so dass die Einnahme von Chloroquin effektiv und ausreichend ist [31,45,46].

## 2.2.5 Prophylaxe & Kontrolle

### 2.2.5.1 IPT (intermittent preventive treatment)

Dieser Ansatz soll die beiden vulnerabelsten Personengruppen in Endemiegebieten, Schwangere (einschließlich ihrer ungeborenen Kindern) und Kleinkinder, vor der Malaria schützen, d.h. in diesem Fall vor allem Attacken der Malaria tropica und deren Komplikationen und Folgen verhindern bzw. wenigstens mildern. Konkret bedeutet das, dass übliche therapeutische Dosen mutmaßlich wirksamer, etablierter Malariamedikamente zu definierten Zeitpunkten während der Schwangerschaft oder der (mehr oder weniger) frühen Kindheit verabreicht werden und zwar unabhängig davon, ob die Patienten zu diesen bestimmten Zeitpunkten Parasiten im Blut haben oder nicht. Bei entsprechenden Studien zur Evaluierung dieser Strategie wird eine Malariadiagnostik durchgeführt und der symptomatische Patient mit Parasiten erhält dann statt des IPT eine Malariatherapie nach den jeweiligen Standards (z.B. eine ACT), die asymptomatischen bekommen das IPT, falls keine Kontraindikationen bestehen. Sollte das IPT-Konzept flächendeckend umgesetzt werden, so entfällt aus praktischen Gründen die Routinediagnostik für alle und der Dicke Tropfen bleibt den als krank erkannten Kindern oder Schwangeren vorbehalten.

Es stellen sich einige entscheidende Fragen:

Welche Medikamente eignen sich am besten für IPT und wie funktioniert es?

Bis weit in die 90er Jahre hinein gab es praktisch nur für Schwangere IPT. Sie erhielten meist einmal wöchentlich Chloroquin im 2. und 3. Trimesester im Sinne einer Chemoprophylaxe wie sie auch in der Reisemedizin angewandt wurde. Diese Strategie war in vielen Regionen Afrikas recht fest in der Gesellschaft verankert [145]. Als die Chloroquinresistenz sich in Afrika explosionsartig ausbreitete, wurde auf die Gabe von SP einmal zu Beginn des 2. bzw. 3. Trimesters umgestellt [146]. Hauptziele waren und sind neben der Verhinderung mütterlicher Anämien vor allem die Reduzierung der Parasitenlast in der Plazenta, die (besonders) während der (ersten) Schwangerschaft wegen der fehlenden Immunantwort ein bevorzugter Replikationsort der Plasmodien ist. Der Plazentabefall wird als wesentliche Ursache für eine intrauterine Wachstumsretardierung mit folglich niedrigem Geburtsgewicht und erhöhter Krankheitsanfälligkeit der Neugeborenen betrachtet [9,65]. Studien, die IPT mit SP für Schwangere in Hochendemiegebieten testeten, zeigten akzeptable Resultate, vor allem was die Reduktion der Parasitenlast in der Plazenta und die Verhinderung schwerer Anämien anging [147,148]. Zwei große Metastudien bestätigen dies und beschreiben zudem einen positiven Effekt von IPT (meist mit SP) auf das Geburtsgewicht [149,150]. Der Benefit ist während den ersten beiden Schwangerschaften ausgeprägter [149] und auch in Gegenden mit einer durchschnittlichen SP-Resistenz von um die 25% (gemessen am Therapieversagen einer SP-Monotherapie an Tag 14 bei an Malaria erkrankten Kindern) im Vergleich zu Placebo oder Behandlung nur bei symptomatischer Erkrankung deutlich signifikant [150]. HIV-positive Schwangere, die keine Prophylaxe mit Cotrimoxazol betreiben, benötigen bei

ähnlicher Resistenzlage einmal monatlich SP, um entsprechend vom IPT zu profitieren; diese häufigere Gabe bringt bei HIV-negativen keinen zusätzlichen Nutzen [70,150]. Es gibt zwar Hinweise, dass die konsequente Benutzung von ITNs den Schutzeffekt der IPT-Intervention mindern könnte [150], das bisher beste Ergebnis einer IPTi-Studie kommt aber aus einer Region in Tansania mit einer hohen ITN-Benutzerrate [151].

Bei wöchentlicher Einnahme von SP zur Chemoprophylaxe im Rahmen der Reisemedizin kam es wie weiter oben erwähnt, wenn auch selten, zu schweren, auch tödlichen Hautreaktionen. Die bis zu knapp einmal monatliche Gabe über 6 Monate (den letzten zwei Dritteln der Schwangerschaft) stellt in dieser Hinsicht jedoch offensichtlich kein Risiko dar [152]. Auch ergeben sich keinerlei Bedenken hinsichtlich einer möglichen Teratogenität oder einer erhöhten Häufigkeit eines Kernikterus. Eine tägliche Standarddosis Folsäure scheint optimal vor Neuralrohrdefekten zu schützen, ohne die Wirkung von SP auf den parasitären Folsäurestoffwechsel zu beeinträchtigen [152]. SP sollte aber möglichst nicht an HIV-positive Frauen unter Cotrimoxazol-Prophylaxe verabreicht werden, da aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus (Folsäurestoffwechsel) ein Synergismus bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen zu befürchten ist [152].

Um die nicht zuletzt wegen der Chloroquinresistenz teilweise massiv ansteigende Malariamorbidity und –mortality bei Kleinkindern vor Erreichen der Semiimmunität zu reduzieren, kam man auf die Idee, das IPT mit SP als IPTi (i= infants, d.h. Kinder im 1.Lebensjahr oder wenig darüber hinaus) als Teil einer Malariakontrollstrategie neben prompter Therapie und Verteilung von ITNs zu testen. SP sollte während des ersten Lebensjahres dreimal jeweils an regulären EPI-Terminen verabreicht werden. Die häufigere Gabe von SP im Sinne einer herkömmlichen Chemoprophylaxe ist analog zu Schwangeren wegen des höheren Risikos unerwünschter Wirkungen und des logistischen und finanziellen Mehraufwandes nicht wünschenswert bzw. möglich [146,152].

Erste Pilotstudien, die die Wirkung von SP mit oder ohne Eisensubstitution untersuchten, lieferten vielversprechende Ergebnisse in bezug auf die Reduktion von Malariaattacken oder wenigstens von (schweren) Anämien [151,153]. Daher wurden nicht zuletzt auf Bestreben des dann ins Leben gerufenen IPTi-Consortiums und mit dem Geld der Bill & Melinda Gates Foundation fünf multizentrische Studien in mehreren afrikanischen Staaten (3 in Ghana, je eine in Gabun und Mosambik) mit Regionen unterschiedlicher Endemie im Zeitraum zwischen 2000-2005 initiiert, um einen klareren und differenzierteren Eindruck vom Wert der IPTi-Intervention zu bekommen und so einer Entscheidung für oder gegen eine flächendeckende Implementierung von IPTi näherzukommen [154]. Dabei wurde trotz der bekanntermaßen zunehmenden Resistenz, aber wegen seines bisher guten Kosten-Nutzen-Verhältnis [146,155], SP alleine als Medikament eingesetzt und in 3 oder 4 Einzeldosen (Lebensmonate 3/4/9/12, 3/4/9 oder 3/9/15) meist zusammen mit den Impfungen des EPI (Expanded Programme of Immunization) gegeben. In der ursprünglich so aufsehenerregenden Studie aus Tansania [151] stimmten alle Termine noch komplett mit dem EPI überein (Lebensmonate 2/3/9). Die Verlängerung der Zeitintervalle sollte den protektiven Effekt verlängern. Alle Studien waren randomisiert und doppelt verblindet mit einer

Placebokontrollgruppe. In einer gemeinsamen Auswertung der genannten fünf Studien plus der aus Tansania zeigte sich - jeweils bezogen auf das erste Lebensjahr - eine Reduktion der Malariaattacken um 30%, der stationären Behandlungen aufgrund von Malaria um 37%, der Krankenhausaufenthalte überhaupt um 24% sowie von Anämien (definiert als  $Hb \leq 8g/dl$ ) um 15% im Vergleich zur Placebogruppe [156]. Der entsprechende Cochrane Review bestätigte dies [157]. Die schützende Wirkung gegen die gerade genannten Ereignisse (einschl. schwere Malaria) war in den ersten vier bis sechs Wochen nach der jeweiligen IPTi-Dosis am ausgeprägtesten und nahm danach rasch ab. Somit nimmt man an, dass SP (oder auch andere mögliche IPTi-Kandidaten) neben dem Abtöten von im Rahmen subklinischer Infektionen am Tag der Verabreichung präsenten Plasmodien vor allem prophylaktisch wirkt und über einige Wochen das „Angehen“ von Infektionen von der Leber her verhindert oder sie zumindest im subklinischen Bereich hält und so dem Immunsystem zu mehr Zeit verhilft, eine effektive Abwehr aufzubauen. Letztere Komponente gilt nicht als gesichert. Dagegen spricht das recht rasche Nachlassen des Schutzes in Abhängigkeit von der immer geringer werdenden Konzentration des SP, das nicht in Einklang mit der Theorie einer nachhaltigen immunologischen Schulung zu bringen ist [146,156,158].

Betrachtet man die einzelnen Studien genauer, so fallen mehrere Details auf: Besonders in den drei Studien, bei denen die dritte Dosis erst an Monat 15 verabreicht wurde, zeigte sich kein wesentlich über Monat 16 hinausgehender protektiver Effekt ins weitere zweite Lebensjahr hinein [159,160,161]. In einer dieser Arbeiten (Südghana, ganzjährige Übertragung) liefern nur die ersten beiden Dosen, vor allem die erste an Monat 3, einen signifikanten Schutz gegen Malariaepisoden oder Anämien, die dritte überhaupt nicht mehr (obwohl zur selben Jahreszeit gegeben) [159]. An einem anderen Studienort mit ausgeprägt saisonalem Transmissionsmuster in Nordghana nahm der protektive Effekt unmittelbar nach den Dosen von IPTi-1 bis IPTi-3 eher zu, besonders was die Reduktion von schweren Anämien anging. Allerdings kam es dort nach Beendigung der Interventionsphase zu einer gewissen Zunahme von schweren Malariaepisoden (vor allem mit schweren Anämien) unter den Kindern, die das Verum SP erhalten hatten [160]. Auch an zwei weiteren Studienzentren wurde ein partieller Rebound-Effekt und zwar ebenfalls in Bezug auf (schwere) Anämien [159,162] und auf Malariaattacken mit hoher Parasitendichte [162] festgestellt. In Gabun hingegen war der Schutz gegen Anämien ausgeprägter als der im Vergleich zu den Parallelstudien eher unterdurchschnittliche Effekt auf die Häufigkeit von Malariaepisoden [161]. Aus Mosambik wie auch in der ersten Studie aus Tansania wurde keinerlei Rebound vermeldet [151,163].

Ein genereller, durchgängig signifikanter Rebound-Effekt, d.h. eine allgemein definitiv erhöhte Inzidenz von (schwerer) Malaria, (schweren) Anämien etc. in den Monaten nach Beendigung der IPTi-Phase, trat in der Synopsis jedoch nicht auf, so dass man zunächst davon ausgeht, dass die Intervention die Ausbildung der Semiimmunität zumindest nicht stört und auch nicht zusätzlich zu Morbidität und Mortalität beiträgt [156].

Drei der sechs Projekte konnten zudem nachweisen, dass sich die Gabe von SP als IPTi zusammen mit Impfungen des EPI-Programmes nicht negativ auf

die Bildung der jeweiligen Impftiter (DTP, Polio, Hepatitis B, Masern, Gelbfieber) auswirkt [152,162,163].

Was die Verträglichkeit und die Sicherheit angeht, so schnitt SP als IPTi insgesamt sehr gut ab; es wurde keine Häufung von adverse effects im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt; es traten überhaupt keine Todesfälle auf, die einen Zusammenhang mit der Einnahme von SP nahelegen [152,156,159-163]. Auch Unverträglichkeitsreaktionen, d.h. vor allem Erbrechen, waren sehr selten. Insgesamt kam es bei zwei Kindern mit HbSS nach Gabe von SP zu deutlichen Hämoglobinabfällen im Sinne von schweren Anämien [161]. Bisher war nicht bekannt, dass HbSS einen spezifischen Risikofaktor für hämatologische Reaktionen auf SP darstellt [139]. Bei drei Kindern kam es zu Hautreaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit einer SP-Dosis [159,160], bei zweien im Sinne eines möglichen Stevens-Johnson-Syndroms [159] nach der dritten Dosis, das andere Kind wurde aus der Studie genommen, da das Ereignis bereits nach IPTi-1 aufgetreten war [160]. Alle fünf erholten sich wieder vollständig [159-161]. Zwischenzeitlich konnte durch dermatologische Fachanalyse von Befundfotos ein Stevens-Johnson-Syndrom bei fehlender Beteiligung der Schleimhäute ausgeschlossen werden [Prof. M. Grobusch, persönliche Mitteilung]. Wenn man bedenkt, dass fast 8000 Kinder an den Studien teilnahmen und die Hälfte davon SP erhielt, scheint es sich bei SP um ein recht sicheres Medikament zu handeln.

Ein anderes Problem ist die zunehmende Verbreitung gegen SP resistenter Plasmodien. Es besteht ein breiter Konsens darüber, dass SP als Monotherapie auch in Afrika generell obsolet ist. Dies scheint nicht für seine Verwendung im Rahmen von IPT bei Kleinkindern und Schwangeren zu gelten. Es stellte sich sogar heraus, dass in der Gegend mit der höchsten SP-Resistenz (Ifakara, Tansania, [151], gut 30% LCF/LPF an Tag 14) der Nutzen von IPTi mit SP am größten war, während an zwei Orten in Ghana [159,160] mit nur knapp 15% LTF/LPF an Tag 14 der Benefit deutlich geringer ausfiel [156]. Da der Einsatz von SP zur Behandlung der unkomplizierten Malaria abnimmt, würde der Selektionsdruck auf die Parasiten, gegen Folsäureantagonisten resistente Mutanten zu entwickeln, zunächst abnehmen. Ob bzw. inwieweit der flächendeckende Einsatz von SP-IPTi der Resistenzsituation neue Dynamik verleiht, ist aktuell Gegenstand einer groß angelegten Studie des IPTi Consortiums in Tansania [156].

Die Ergebnisse aller erwähnten bzw. überhaupt durchgeführten Studien zum IPTi sind alles in allem schwer miteinander zu vergleichen bzw. zusammenzufassen, da wesentliche Unterschiede zwischen den Studienorten bestehen, die als verzerrende Störgrößen („confounders“) in die eine oder andere Richtung wirken können. Wesentliche wären etwa die unterschiedliche Verbreitung von Bettnetzen mit oder ohne Imprägnierung, die deutlich differierenden EIRs pro Jahr (= entomological inoculation rate, ein Maß für die Transmissionsintensität) und die verschiedenen Behandlungsschemata [156]. Vielleicht beruht der auffällige tansanianische Erfolg auf der Kombination von hoher Benutzung von ITNs, niedriger EIR bei gleichmäßiger Transmission übers Jahr und engem Terminplan oder zumindest auf einem oder zwei dieser Faktoren?

Während die WHO IPTi-SP skeptisch gegenüber steht, hat das Institute of Medicine of the National Academies der USA in einem umfassenden, kürzlich veröffentlichtem Bericht IPTi-SP hohe Wichtigkeit als Malariakontrollinstrument zuerkannt und eine rasche Implementierung befürwortet [164].

Allerdings erscheint es angesichts der Resistenzsituation fraglich, ob die IPTi-Strategie alleine mit SP mittel- und langfristig fortgesetzt werden kann bzw. überhaupt erst in vielen afrikanischen Endemiegebieten eingeführt werden soll. Daher wurden und werden in vorausschauender Weise schon Alternativen ausprobiert, die aber ihre ganz eigenen Probleme aufwerfen. SP wird abgesehen von der allerdings nicht zu ignorierenden Resistenzentwicklung aus bereits vorher dargelegten Gründen als nahezu ideales IPTi-Medikament betrachtet. Kein anderer Wirkstoff erfüllt diese Kriterien in gleicher Weise. Mefloquin ist z.B. deutlich teurer und weniger verträglich (v.a. Erbrechen), wenn es auch den Anforderungen bezüglich der langen Halbwertszeit und der einmaligen Gabe gerecht wird. Bei Amodiaquin liegt der Fall anders: Es ist zwar billig genug, müsste dafür aber mehrmals (an drei aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich) gegeben werden, zumindest wenn man vom Prinzip der Verabreichung therapeutisch wirksamer Dosen nicht abweichen will. Oral verabreichte Artemisinine werden zwar im Gegensatz zu den gerade genannten besser toleriert, sind jedoch teuer und haben eine sehr kurze Halbwertszeit, die sie a priori ungeeignet für IPT erscheinen lassen. Trotz der offensichtlichen Nachteile wurden und vor allem werden alle diese Substanzen alleine oder in Kombinationen (z.B. SP/AQ oder SP/AS in Anlehnung an das ACT-Konzept zur Therapie) auch als IPTi-Schemen getestet. Die Anwendung von AQ anstatt von SP im ersten Lebensjahr in einer Gegend mit holoendemischer Übertragung und hoher SP-Resistenz demonstrierte bereits 2003 ermutigende Resultate [165]. Aktuell laufen Studien in mehreren afrikanischen Ländern und in Papua-Neuguinea, die verschiedene IPTi-Regime mit SP oder untereinander vergleichen [156].

Regionen mit ausgeprägt saisonalem Übertragungsmuster (v.a. das Landesinnere Westafrikas in Richtung Sahelzone) werfen zusätzlich zur Art der Medikation noch die Frage nach dem besten Zeitpunkt für die IPTi-Intervention auf [166,167]. Dort erscheint es angemessener, am Anfang der Malariahochzeit zu beginnen und z.B. einmal monatlich für drei Monate IPT zu verabreichen und so von den EPI-Terminen abzuweichen. Dann würden nicht nur Säuglinge versorgt, sondern auch ältere Kinder (z.B. bis zum Alter von 5-10 Jahren), die wegen der insgesamt niedrigeren Transmissionsintensität länger bis zur Entwicklung einer soliden Semiimmunität brauchen und daher auch in „höherem“ Alter noch häufiger an Malariaattacken leiden und auch sterben können [166,167]. Ein Problem beim saisonalen IPT ist seine logistische Durchführung ohne fixe Termine wie Impfungen oder Schwangerschaftskontrolluntersuchungen als Aufhänger, so dass erst außerhalb von Studien sichergestellt werden muss, in welchem Maße die Bevölkerung erreicht werden kann. Zudem könnte - falls die Maßnahme sehr effektiv ist - die Ausbildung der natürlichen Immunität behindert werden, da die Hauptübertragungszeit zunehmend wegfällt. Andererseits bestünde die Chance zusammen mit ITNs und anderen Kontrollstrategien, die die Übertragung unterbrechen, die Malaria überhaupt zurückzudrängen bzw. gar zu eradizieren

[156,166,167]. Eine große, in der Sahelzone des Senegals durchgeführte Studie verglich vier verschiedene IPTi-Therapieregime ohne Placebogruppe (SP/1AS, SP/3AS, 3AQ/3AS, SP/3AQ) bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren während der Transmissionszeit. Alle Schemata zeigten wie erwartet absolut betrachtet eine gute Wirksamkeit, weshalb auch eine Placebogruppe als ethisch nicht vertretbar erachtet wurde; jene, die Artesunat enthielten, erwiesen sich aber gegenüber SP/3AQ als unterlegen. Dies legt nahe, dass Artemisinine am besten für die Therapie akuter Malariaattacken reserviert bleiben sollten, was nicht zuletzt aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit und der noch fehlenden Resistenzen keine Überraschung ist [167]. Es gibt zumindest theoretisch auch keinen Grund anzunehmen, dass dies in Gebieten mit ganzjähriger Übertragung grundsätzlich anders sein dürfte, sofern dort nicht in einem Maße Resistenzen gegen SP und AQ bestehen, die deren Einsatz auch als IPTi-Medikamente gefährden. Viele Länder übernehmen gerade offiziell 3AQ/3AS als Therapieempfehlung für die unkomplizierte Malaria [15]. Am Beispiel besonders des Amodiaquins wird klar, dass noch nicht eindeutig geklärt ist, ob Wirkstoffe, die im Akutfall gegeben werden, auch zur selben Zeit am selben Ort für das IPTi übernommen werden sollen. Wahrscheinlich wäre wegen der Problematik der Resistenzentwicklung und –ausbreitung eine strikte Trennung beider Bereiche wünschenswert, wie auch Modellrechnungen erahnen lassen [168]. Finanziell ist es für die Gesundheitssysteme der meisten afrikanischen Staaten aber schwer möglich, flächendeckend IPTi- und akute Therapieregime anzubieten, die sowohl auf SP als auch auf Amodiaquin verzichten, wie z.B. Mefloquin für IPTi und Artemether-Lumefantrin für akute Malaria. Zumindes die soziale Akzeptanz von IPTi in Verbindung mit dem EPI schien nach anfänglichen Problemen, die aber zum Teil nur lokaler Natur bzw. auf die Studiensituation (subjektiv zu häufige Blutentnahmen) zurückzuführen waren, hoch zu sein, ohne sich negativ auf die Compliance mit dem EPI auszuwirken, wie ein Artikel über Mosambik demonstrieren konnte [169].

#### 2.2.5.2 Chemoprophylaxe in der Reisemedizin

Hier ist vorzuschicken, dass ein Medikament andere, auch strengere Voraussetzungen erfüllen muss, um sich für die Verwendung als Prophylaktikum in der Reisemedizin zu eignen.

Erstens darf es viel teurer sein als ein Regime, das zum IPT oder zur flächendeckenden Behandlung in den Endemiegebieten eingesetzt wird, da die Kaufkraft der Menschen aus den reicheren Ländern, die in Malariagebiete einreisen, im Schnitt um ein Vielfaches über der des durchschnittlichen Bewohners der (sub)tropischen Zonen liegt bzw. Kosten für Reisemedikamente ohnehin manchmal ganz oder teilweise von den jeweiligen staatlichen Gesundheitssystemen bzw. Krankenversicherungen oder den entsendenden Arbeitgebern übernommen werden.

Zweitens sollte es neben der nachgewiesenen hohen Wirksamkeit extrem sicher, nebenwirkungsarm und verträglich sein, weil es häufig - während eines zwei bis vier Wochen dauernden Aufenthalts etwa - niemals mit einem Parasiten konfrontiert wird und sich dessen Einnahme somit allenfalls über

Nebenwirkungen bemerkbar machen kann. Außerdem ist es durchaus realistisch zu erwarten, dass medikamentenbedingte Schäden bei Einwohnern der „Ersten Welt“ eine Art öffentlichen Skandal verursachen, während sie in der „Dritten Welt“ vielleicht nicht so leicht publik würden, weil es um die Bürgerrechte, das öffentliche Gesundheitswesen (Dokumentation) und die generelle Lebenserwartung schlechter bestellt ist. Für letzteres sind meines Erachtens nach bezüglich der Malaria in der „Dritten Welt“ aber keine Beispiele bekannt geworden; die Wirkstoffe Sulfadoxin-Pyrimethamin und Amodiaquin wurden aber wegen schwerer Schäden (Stevens-Johnson-Syndrom bzw. schwere Neutropenien und Hepatitiden) aus dem Inventar der Reiseapotheke verbannt [139].

Aktuell werden zur Prophylaxe nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) von 2005 je nach Resistenzsituation Mefloquin, Atovaquon-Proguanil oder Doxzyklin empfohlen. Letzteres ist für diese Indikation nicht offiziell zugelassen (sogenannter „off-label-use“), daher übernehmen die Hersteller auch keine Haftung für Schäden, die bei seinem Gebrauch zur Malariaprophylaxe auftreten. Zur selbstständigen Notfallbehandlung stehen ebenfalls Mefloquin und Atovaquon-Proguanil sowie Artemether-Lumefantrin zur Verfügung. Hier hat auch das Chloroquin noch einen streng limitierten Platz als Stand-by-Medikation für die Malariaregionen Mittelamerikas und der Karibik [46,170]. In der alltäglichen Praxis der Reiseberatung ist unter möglichst genauer

Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten und des mutmaßlichen Verhaltens des Reisenden das Infektionsrisiko gegen das Nebenwirkungsrisiko abzuwägen und so z.B. bei wahrscheinlich geringer Exposition insbesondere gegen *P. falciparum* auf eine Empfehlung zur Chemoprophylaxe zu verzichten und stattdessen eine Stand-by-Notfalltherapie nahelegen, oder falls der Reisende sich voraussichtlich außer Reichweite medizinischer Zentren aufhält, zusätzlich zur Chemoprophylaxe eine Stand-by-Therapie mit auf den Weg zu geben. Natürlich muss eine eingehende Aufklärung hinsichtlich des Wertes und der Risiken einer Selbstbehandlung einschließlich des Problems der Diagnosestellung ohne Laboruntersuchungen bzw. mit Schnelltests erfolgen. Beide Ansätze - Prophylaxe und Notfalltherapie - sind weder austauschbar noch schließen sie sich in jedem Fall gegenseitig aus. Je nach Art der Reise kann für dasselbe Land eventuell auf beides verzichtet werden (z.B. Strandurlaub in Thailand) oder gar beides sinnvoll sein (z.B. Dschungeltour in Thailand) [46,170].

Die Malariachemoprophylaxeempfehlungen der DGT werden den wechselnden Anforderungen entsprechend ständig angepaßt. Zum einen hat im Lauf der Jahre ein genereller Trend weg von der früher ausschließlich empfohlenen Chemoprophylaxe hin zur Stand-by-Therapie stattgefunden. Der Rat zur ersteren gilt noch für Gebiete mit relativ hoher Transmissionsintensität wie z.B. Teile des Amazonasbeckens, alle Malariaregionen Afrikas und die Provinzen an der Grenze Thailand/Burma bzw. Thailand/Kambodscha. Bei Reisen in viele andere Malariagebiete wird der Stand-by-Therapie mittlerweile im Allgemeinen (d.h. nicht in jedem Einzelfall) der Vorzug gegeben; im Unterschied zur Empfehlung von 2002 fällt 2005 etwa Indien wegen der eher niedrigen Transmissionsintensität und der Prädominanz von *P. vivax* über *P. falciparum* in

diese Kategorie. Weiterhin führten die Berichte über zunehmende Resistenzen von *P. falciparum* gegen Mefloquin dazu, dass dieser Wirkstoff bei Reisen in viele südostasiatischen Malariaregionen nicht mehr empfohlen wird - weder zur Prophylaxe noch zur Therapie [46,170]. Nach einer größeren Metastudie scheint Mefloquine in der Reiseprophylaxe, was den Schutz vor Malaria betrifft, zwar gut abzuschneiden; zahlreiche Fallbeispiele über unerwünschte und gelegentlich schwere Nebenwirkungen (einschließlich von vier Todesfällen) bei seinem Einsatz als Prophylaktikum werfen aber ein schlechtes Licht auf diesen Wirkstoff [171].

#### 2.2.5.3 ITNs (insecticide-treated bed nets: mit einem Insektizid imprägnierte Bettnetze bzw. Vorhänge)

Historisch betrachtet ist die Benutzung von Moskitonetzen (natürlich ohne Insektizid) zum Schutz vor nachtaktiven Kleintieren bereits im alten Ägypten und China bekannt [172]. ITNs stellten sich in den letzten 15 Jahren als relativ wirksame Intervention zur Malariabekämpfung heraus. Laut einem aktuellen Cochrane Review trägt ihr konsequenter Einsatz zu einer Reduktion der Kindermortalität um 20% und der Malariaattacken um 50% in Malariagebieten bei. Besonders relevant ist der Unterschied im Vergleich zum fehlendem oder auch zum nichtimprägniertem Netz in den holo- und hyperendemischen Regionen von *P. falciparum* [173].

Cochrane Reviews werden von der Cochrane Collaboration initiiert, die es sich unter anderem zur Aufgabe gesetzt hat, Metareviews zu wichtigen medizinischen Fragestellungen zu erstellen, um möglichst empirisch fundierte Antworten mit praktischen Konsequenzen (v.a. hinsichtlich der Implementierung oder des Verwerfens von diagnostischen, prophylaktischen oder therapeutischen Maßnahmen mit Betonung der Public Health-Ebene) zu geben. In diese Reviews gehen bereits publizierte Ergebnisse zum jeweiligen Thema relevanter und nach vergleichbaren Kriterien ausgewählter Studien ein, die dann zusammenschauend beurteilt werden [174].

Zusätzlich zum Cochrane Review zu den ITNs gibt es auch größere Einzelstudien aus dem ländlichen Afrika (z.B. Gambia 1995, Tansania 2001 und Kenia 2007), die zu unterschiedlichen Zeiten einen signifikanten Effekt von ITNs besonders auf die Kindersterblichkeit an Malaria und auch auf die Gesamtmortalität belegen, insbesondere wenn die Einführung von ITNs entsprechend subventioniert und forciert wird und so eine hohe Compliance der Bevölkerung erzielt wird [175,176,177]. Auch Schwangere vor allem in Afrika profitieren von der Benutzung von ITNs (im Vergleich zu gar keinem Netz), besonders was Aborte und Totgeburten betrifft [178], wenn auch die positiven Auswirkungen auf die Parasitenlast in der Plazenta, das Geburtsgewicht und mütterliche Anämien nicht ganz so ausgeprägt und teilweise geringer als durch IPT waren [149,150].

Ein wichtiges Phänomen, das bei weitgehender, aber natürlich niemals hundertprozentiger Abdeckung mit ITNs auftritt, ist der sogenannte „community effect“, was bedeutet, dass auch die Gemeindemitglieder in einem gewissen Umkreis, die nicht unter einem imprägnierten oder ganz ohne Netz schlafen, an der protektiven Wirkung teilhaben [179] analog etwa zu einem 100%igen

Schutz vor einer Masernepidemie bei einer 80%igen Durchimpfung der Kinder einer Population. Dieser Effekt ist unter anderem auf eine geringere durchschnittliche Lebenserwartung des einzelnen Moskitos und der folglich reduzierten Transmissionsintensität zurückzuführen. Normalerweise überschreitet die Lebensdauer einer weiblichen Anophelesmücke kaum einen Monat ; etwa alle drei bis vier Tage ist zur erfolgreichen Reifung der Eier eine Blutmahlzeit nötig, d.h. eine mögliche Exposition gegenüber dem Insektizid beim Annäherungsversuch an den unter dem ITN schlafenden Menschen findet statt. Das Gift kumuliert im Körper der Mücke und führt zu einem vorzeitigen Tod, z.B. schon nach 12 oder 19 anstatt nach 27 Tagen. Da die Malariaparasiten im Mosquito bei tropischen Temperaturen meist 10-12 Tage zur Reifung brauchen, wird die Anzahl der Gelegenheiten für die Mücke, die Krankheit zu übertragen, deutlich reduziert, auch wenn sie sich selbst schon bei ihrem ersten Saugakt mit Plasmodien angesteckt hätte. Die sogenannte Überlebenswahrscheinlichkeit für einen Tag geht neben anderen Faktoren dann in die relativ komplizierte Formel zur Berechnung der Vektorkapazität ein, die praktisch ein Maß dafür ist, wie erfolgreich die jeweilige Moskitopopulation darin ist, möglichst oft (nicht möglichst viele, da kaum bestimmbar) Geschlechtsformen der Parasiten aus der jeweiligen menschlichen Bevölkerung aufzunehmen und in den Infektionszyklus zu bringen [51].

Das konsequente Schlafen unter einem Netz verhindert natürlich nicht nur Anophelesstiche, sondern hält auch andere unerwünschte Vektoren und Ektoparasiten fern, was die Akzeptanz generell erhöht (z.B. *Culex*-Moskitos, die Filariosen übertragen).

Ein nicht zu unterschätzendes Problem ist allerdings die vielerorts nachweisbare Vernachlässigung der für die Erhaltung der hohen Effektivität im Schnitt etwa alle sechs Monate notwendigen Re-Imprägnierung der Netze. Der Preis dürfte in diesem Fall häufig nicht das einzige bzw. entscheidende Hindernis sein, da die Kosten nur bei etwa 1 US-Dollar pro Jahr liegen. Insgesamt wäre daher die Einführung von prinzipiell bereits entwickelten Netzen mit Langzeitimprägnierung (sogenannte LLINs) wünschenswert [50,51]. Eine Studie an unserem Zentrum zeigte, dass die Bettnetze der wohlhabenderen Haushalte in besserem Zustand waren als die der ärmeren; aber je reicher (nach bestimmten Indikatoren bestimmt, wie z.B. Wohnen in einem Stein- anstatt in einem Holzhaus) eine Familie war, desto geringer wurde die Wahrscheinlichkeit, dass überhaupt Bettnetze benutzt wurden, da man sich aufgrund der komfortableren Wohnsituation - zum Teil zu Unrecht - sicher vor Moskitostichen wähnte. Dies verdeutlicht, dass ständig Anstrengungen in Sachen Malariaaufklärung nötig sind - auch für bessergestellte und dann ja meist auch gebildete Teile der Bevölkerung [180].

Aktuell werden die Netze vorwiegend mit Insektiziden aus der Gruppe der Pyrethroide behandelt, die verglichen mit dem althergebrachten DDT, einem Organochlorid, eine wesentlich geringere Toxizität aufweisen und wie das DDT einen für die Signalübertragung im Nervensystem wichtigen spannungsabhängigen Natriumkanal im Mosquito blockieren [50]. Berichte über zunehmende Resistenzen von Anophelesarten gegenüber Pyrethroiden aus dem westlichen und südlichen Afrika, die sich zum Teil negativ auf die Malariakontrolle auswirken, sind alarmierend [181,182,183,184] und

unterstreichen die Notwendigkeit der Testung alternativer Stoffe und in der Tat befinden sich welche aus den Gruppen der Organophosphate und der Carbamate im Entwicklungsstadium, die aber teurer sein dürften [50,51].

#### 2.2.5.4 Weitere Maßnahmen gegen adulte Moskitos

Hier ist vor allem das Besprühen von Wänden und Decken von Gebäuden mit Insektiziden zu nennen, auf Englisch „indoor residual spraying“ (IRS). Es kommen prinzipiell dieselben Substanzen in Frage wie bei den ITNs, momentan also die Pyrethroide und auch noch DDT. Dieser Ansatz ist nur dann überhaupt sinnvoll, wenn gesichert ist, dass sich die lokalen Anophelesarten endophag oder besser sogar endophil verhalten, da die Mücken sonst nicht mit dem Gift in Kontakt kommen; letzteres gilt im Wesentlichen auch für den Gebrauch von ITNs. Ein wichtiger, meist positiv empfundener, weil deutlich sichtbarer Nebeneffekt ist das Abtöten von Fliegen, Kakerlaken, Wanzen etc. [31,45,51]. Insgesamt ist das notwendige regelmäßige (z.B. alle sechs Monate) Besprühen der Flächen organisatorisch aufwendiger und teurer als der Einsatz von ITNs und wird daher eher von den reicheren, politisch stabileren Staaten Asiens als in Afrika praktiziert. Die teilweise außerhalb Afrikas erfolgreiche, aber für die globale Malariabekämpfung eher unbefriedigende Geschichte des DDTs gehört hierher [185, siehe auch Abschnitt 2.2.7 Geschichte]. Da für das IRS wesentlich größere Mengen an Insektizid als für ITNs erforderlich sind, erhöht sich der Selektionsdruck auf die Moskitos, gegen das für das IRS gewählte Insektizid Resistenzen zu bilden stark, so dass es bereits Überlegungen gibt, Pyrethroide nur für ITNs zu verwenden, um deren UTL angesichts der bereits erwähnten Resistenzen soweit wie möglich zu verlängern und für das IRS stattdessen wieder DDT oder ein anderes Insektizid mit einem anderen Wirkungsmechanismus einzusetzen [50].

In Gegenden mit Vektoren, die neben Menschen auch Haus- und Nutztiere wie vor allem Rinder befallen, kann es eine effektive und finanziell vertretbare Maßnahme sein, die Tiere mit Insektiziden zu bestreichen, was von ihnen anscheinend ohne größere gesundheitliche Probleme toleriert wird. Diese Zoophagie (= (Teil-)Präferenz der Moskitos für Tiere) kann in gewissen Situationen die Moskitopopulation erhöhen und so die Malariaübertragung anheizen, andererseits die Mücken auch vom Menschen ablenken. Eine genaue Analyse des Vektorverhaltens bzw. des Verlaufs der Mückenzahl ist jedenfalls unabdingbar für die Entscheidung für bzw. gegen diese Taktik [32,51].

Eine naheliegendere, aber letztendlich auch nicht überall einfach umzusetzende Maßnahme umfaßt die verbesserte Konstruktion von Häusern z.B. mit lückenloser Abdichtung der Dächer, Wände, Türen und Fenster, um den Moskitos den Zugang zu erschweren [32,51].

Nicht zu vergessen sind auch im Bereich der Reisemedizin empfohlene Basismaßnahmen wie die Reduktion der Stichfläche z.B. durch Tragen langärmeliger Kleidung in den Abendstunden oder dem Auftragen von Insektensprays oder-cremes auf unbedeckte Haut und das Abbrennen von Moskitospiralen im Hause. Bei längerem oder gar ständigem Aufenthalt in tropischen Gefilden werden die letztgenannten, ohnehin nicht besonders

effektiven Methoden aber nur von wenigen Menschen konsequent praktiziert [31,45,46,51].

#### 2.2.5.5 Methoden im Kampf gegen Moskitolarven und Brutstätten

Eine fast überall zu kostspielige und aufwändige ist das Einbringen von Insektiziden (oder von Bakterien, die für Anopheleslarven tödliche Toxine sezernieren, wie z.B. *Bacillus thuringiensis israelensis*, [186]) in die Brutstätten mit der Gefahr der Akkumulation in der Nahrungskette oder des Sickers ins Grundwasser. Möglichst unschädliche (selbst im Trinkwasser) und abbaubare Stoffe sind erforderlich, die regelmäßig erneuert werden müssen. Erfolge dieser Taktik werden allenfalls aus trockenen und/oder geordnet urbanisierten Regionen im Mittleren Osten und in Südasien gemeldet, wo Wasseransammlungen erfassbar und zahlenmäßig überschaubar sind und z.B. nur in Form von Wasserspeichern für den menschlichen Gebrauch vorkommen. Diese Gegenden zählen schon aufgrund ihrer Ökologie nicht zu den ausgeprägten Malariaregionen. Für Afrika ist diese Methode z.B. weder in Lagos/Nigeria (unkontrollierte Urbanisation) noch im Kongobecken (unzählige schattige Tümpel) realistisch und finanzierbar [32,51].

Generell positiver zu beurteilen (da weniger umwelt- und gesundheitsschädlich) sind Methoden, die Moskitolarven ohne Einsatz von Insektiziden vom Brüten abhalten. Meist sind sie aber auch sehr aufwändig, da sie eine Art langfristig stabiler politischer Struktur mit einer gewissen Nachhaltigkeit erfordern. Dazu gehören die weitgehende Beseitigung bzw. Vermeidung von stehenden oder langsam fließenden Wasseransammlungen (gerade bei Bau- und Entwicklungsprojekten wie z.B. Staudamm- und Bewässerungsanlagen) mittels Auffüllen mit Erde, Abdeckeln, Drainierung oder gelegentlichem Fluten (= zu hohe Fließgeschwindigkeit, die Larven werden weggeschwemmt und sterben ab), das konsequente Entfernen von Vegetation im Uferbereich (die Larven mögen gerne geschützte, schattige Plätze) oder das Einsetzen von Pflanzen, die insektizid, larvizid oder drainierend wirken. Auch Fischarten, die sich von Moskitolarven ernähren, sind bekannt und für die Bekämpfung von Malarialarven in permanenten Gewässern geeignet [11,51].

Modernere molekularbiologische oder genetische Ansätze befinden sich ebenfalls im Stadium der Abklärung:

Einerseits wird versucht herauszufinden, welche olfaktorischen Reize auf welchem Weg (bis auf Rezeptorebene) Stechmücken dazu bewegen, ihren jeweiligen Wirt zu finden [187]. Dies könnte zur Entwicklung chemischer Stoffe führen, die die Moskitos davon abhalten, Menschen zu stechen bzw. sie dazu bringen, anderen Objekten bzw. Reizen zu folgen und sie so z.B. in eine Falle zu locken.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz könnte die Züchtung und erfolgreiche Auswilderung transgener Anophelesarten sein, die gegen eine Malariainfektion resistent gemacht worden sind. Dies erfordert einige wesentliche, aufeinanderfolgende Schritte, die zum Teil schon erfolgreich begangen wurden. Zunächst müssen Mechanismen auf Gen- und Proteinebene identifiziert und außer Kraft gesetzt werden, die über viele Subspezies der Mücken konserviert und unabdingbar für den Lebenszyklus der Plasmodien sind [188]. Dann

müssen Moskitos, in die diese bestimmten Genmutationen eingebracht werden, erfolgreich gezüchtet werden; mehr noch: diese müssen unter Beweis stellen, dass sie mindestens so gut, wenn nicht sogar besser darin sind, Blut - nicht zuletzt von Lebewesen mit Plasmodien in der Zirkulation - zu saugen, um sich so ihr Überleben bzw. sogar einen Überlebensvorteil gegenüber den natürlichen Moskitopopulationen zu sichern [189]. Letzter Schritt wäre dann noch die erfolgreiche Übertragung der Mutationen auf die Moskitos in der Wildbahn, so dass letztere durch die Mutanten komplett ersetzt werden und das am besten langfristig. Ähnliches konnte prinzipiell z.B. bei der für biologische Experimente beliebten Fliegengattung *Drosophila* gezeigt werden [190,191]. Feldversuche in größerem Rahmen wurden bisher noch nicht durchgeführt, so dass der Erfolg dieser Strategie nicht gesichert ist. Aufgrund des relativ beachtlichen genetischen Repertoires der Plasmodien und der zahlreichen Anophelesspezies besteht immer die Gefahr der Entwicklung von Gegenmutationen, so dass es fraglich bleibt, ob transgene Moskitos auch langfristig eine zuverlässige Waffe gegen die Malaria darstellen können. Außerdem darf man den weitverbreiteten Widerstand gegen die Ausbringung gentechnisch veränderter Lebewesen in die Wildbahn - unabhängig von der jeweiligen Absicht - nicht unterschätzen.

#### 2.2.5.6 Impfstoffentwicklung und -anwendung

Die Entwicklung von Impfstoffen gegen die Erreger von Malaria, AIDS und Tuberkulose gilt heutzutage als eine der größten Herausforderungen der biomedizinischen Forschung.

Was die Malaria angeht, sehen sich Wissenschaft und Pharmaindustrie bereits im Vorfeld mit bestimmten grundsätzlichen Problemen konfrontiert:

Bisher gelang es noch nie, einen Impfstoff gegen Protozoen wie Plasmodien zu entwickeln, da diese Organismen, was ihre genetische Ausstattung und ihren Lebenszyklus angeht, deutlicher komplexer sind als Bakterien und Viren. Zudem sind die immunologischen Mechanismen und damit die Entwicklung der Semiimmunität besonders der Falciparum-Malaria vielschichtig und immer noch unzureichend verstanden, so dass sich zunächst keine eindeutigen Impfstoffkandidaten aufdrängen.

Somit sind nach der üblichen Laborarbeit zeitaufwendige klinische Feldversuche ohne Erfolgsgarantie unumgänglich, die ein hohes finanzielles Risiko für die involvierten Organisationen beinhalten [11,192].

Übliche Phasen einer Impfstoffentwicklung analog zur Medikamentenentwicklung sind:

- Präklinische Forschung und Entwicklung:  
Immunogene Antigene identifizieren, Zusammensetzung des Impfstoffes auch in Hinblick auf seine industrielle Produzierbarkeit klären, Testung in Zellkulturen oder in Tierversuchen.
- Phase 1-Studien:  
Prüfung der Sicherheit und Immunantwort bei Personengruppen ohne Malariaexposition.
- Phase 2-Studien:

Bestimmung der Wirksamkeit zur Verhinderung der Malariainfektion bzw. der Erkrankung und ihrer Folgen sowie Herausfinden eines optimalen und praktikablen Impfschemas mit möglichst immunogener und sicherer Dosierung und Zeitintervallen.

- Phase 3-Studien:  
Basieren auf Phase 2-Prinzipien, vor allem größerer Maßstab, letzte Anpassungen vor der
- Vorlage zur Zulassung bei der jeweiligen zuständigen Behörde:  
falls erfolgreich
- Einführung bzw. Einfuhr in die entsprechenden Märkte
- Phase 4-Studien:  
Ähnlich wie Phase 3, zusätzlich sollte zumindest stichprobenartig die Dauer des Impfschutzes und die Akzeptanz der Impfung bei der Bevölkerung erfasst werden [192].

Zurzeit befinden sich mehr als 40 Impfstoffkandidaten in Entwicklung, 16 davon in einer der klinischen Phasen [192].

Aussichtsreichster in Hinblick auf eine baldige Zulassung ist der sich seit 2008 bereits in Phase 3 befindende Impfstoff RTS,S. Ursprünglich war dieser schon 1987 von dem belgischen Pharmakonzern GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) in Zusammenarbeit mit dem US-amerikanischen Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) entwickelt worden. 1992 wurden erste klinische Tests an Erwachsenen in Belgien und den USA durchgeführt, 2001 schließlich in Gambia. Im selben Jahr stieg dann die internationale Nonprofit-Organisation PATH mit ihrem Malaria Vaccine Initiative (MVI)-Programm mit ein, was durch finanzielle Unterstützung der Bill & Melinda Gates Foundation erleichtert wurde. Zielgruppe sind Babies und Kleinkinder im tropischen Afrika. RTS,S ist ein gentechnisch hergestelltes Protein aus im Wesentlichen zwei Bestandteilen: Zum einen das bekannte Hepatitis B-surface (Oberflächen)-Antigen, so dass gleichzeitig ein Impfschutz gegen die in den Tropen prävalente Hepatitis B zu erwarten ist, zum anderen ein Teil des CSP (circumsporozoite protein), eines Oberflächenproteins der Sporozoiten von *P. falciparum*. Letzteres ist zusammen mit anderen Proteinen wichtig für die Motilität der Sporozoiten und für deren Fähigkeit, in Zellen wie Hepatozyten oder Kupffer'sche Sternzellen, den speziellen Makrophagen der Lebersinusoide, einzudringen. In letzteren hilft es mit, die übliche Immunantwort der Kupfferzellen auf das Eindringen bzw. Aufnehmen von fremden Zellen (Zerstörung des Erregers im Phago lysosom, Präsentation von Antigenen in der Zellmembran, Freisetzung von Zytokinen) zu unterdrücken [193,194,195,196]. Die impfbedingte Wirtreaktion soll dazu führen, dass die Sporozoiten entweder - bereits von Antikörpern opsoniert - kurz nach dem Moskitostich in der Haut steckenbleiben [197] oder es ihnen wenigstens verwehrt wird, das Leberstadium der Infektion zu etablieren, falls sie es schaffen, in den Blutkreislauf einzudringen (manchmal punktieren Moskitos direkt Blutgefäße). Die Ergebnisse der bis jetzt abgeschlossenen Studien werden insgesamt als ermutigend bzw. als gut genug interpretiert, um auf die Zulassung für den Impfstoff hinzuarbeiten, obgleich die Effektivität im Vergleich zur medikamentösen Therapie oder zu Impfungen gegen andere Krankheiten eher mäßig ist. In der ersten größeren Erprobung an afrikanischen Kleinkindern

in einer hyperendemischen Region im südlichen Mozambique (Beginn 2004) zeigte sich nach drei Dosen in monatlichen Abständen eine Reduktion der symptomatischen Malariaattacken um 35% und der schweren Verlaufsformen um 49% im Vergleich zur Placebogruppe zunächst über einen Zeitraum von 18 Monaten, möglicherweise auch länger bis zu mindestens vier Jahren bei nachgewiesener Sicherheit und Verträglichkeit [192,198,199]. Diese relativ detaillierte Darstellung der Geschichte von RTS,S illustriert zentrale Probleme der Impfstoffentwicklung:

Erstens sind genaue Kenntnisse der pathophysiologischen und immunologischen Vorgänge notwendig, aber nicht unbedingt ausreichend für den Erfolg. Dieses Wissen wird vorwiegend an akademischen, gelegentlich auch militärischen Forschungszentren mit hoher Expertise erarbeitet, wo aber aufgrund manchmal fehlender mittel- und langfristiger Planung in bezug auf Stellen, Projekte und deren Finanzierung ein Impfstoff nicht bis zur Produktreife weiterentwickelt werden kann.

Zudem kann man an dem langen Zeitraum (mehr als 20 Jahre mittlerweile) die verzögernde Wirkung von Finanzlöchern ablesen. Zu letzteren kam es häufig in der Vergangenheit, weil kommerzielle Pharmakonzerne alleine ohne Unterstützung öffentlicher Institutionen oder privater Spender kaum gewillt waren, die notwendigen Investitionen zu tätigen, da der afrikanische Markt mit Kleinkindern als Hauptzielgruppe nicht lukrativ erschien [192].

Abgesehen von RTS,S gibt es noch einige andere interessante Projekte und Ideen für Malariaimpfstoffe:

Bereits in den 60er und 70er Jahren gelang es, Mäuse und Menschen durch eine Impfung mit durch Bestrahlung attenuierten Sporozoiten (= der ganze Parasit in abgeschwächter Form mit einer Vielzahl von Antigenen) erfolgreich zu immunisieren [200,201]. Dieser Ansatzpunkt wurde vom Pharmaunternehmen Sanaria in Zusammenarbeit mit der PATH MVI und anderen Institutionen (zum Teil des US-Militärs) wieder aufgegriffen. Ein bisher großes Hindernis, das seit Jahrzehnten die Weiterentwicklung eines Sporozoitenimpfstoffs behindert hatte, nämlich die Gewinnung attenuierter Parasiten aus bestrahlten Moskitos in industriell nutzbarem Maßstab, konnte mittlerweile aus dem Weg geräumt werden. Studien der Phasen 1 und 2 sollen ab 2008 in den USA u.a. an Marinesoldaten durchgeführt werden [192]. Als Alternative zu bestrahlten kommen auch genetisch veränderte Plasmodien in Frage. Hierbei werden gezielt Deletionen an Genen vorgenommen, die Proteine kodieren, die essentiell für die Entwicklung der Parasiten innerhalb der Leberzelle sind, so dass die Impfsporozoiten praktisch in den Hepatozyten arretiert bleiben und dort absterben, ohne sich in Merozoiten verwandeln zu können [202,203,204]. Organisatorisch sind die Versuche mit den gentechnisch veränderten Plasmodien noch nicht so weit wie jene mit den bestrahlten [50]. Die Immunantwort scheint jeweils aus einer Kombination humoraler und zellulärer Prozesse zu bestehen. Eine tragende Rolle spielen wohl zytotoxische CD8+-T-Zellen, die direkt oder über Zytokine wie IFN- $\gamma$  befallene Hepatozyten attackieren, da nicht alle Parasiten vor dem Eindringen in Leberzellen von Antikörpern abgefangen werden können, weil das Zeitfenster zu kurz sein dürfte [50,205,206].

Ein weiterer interessanter Ansatz könnte das Einbringen eines gentechnisch

veränderten, nicht mehr virulenten Adenovirus, eines sogenannten Adenovektors sein. Dieser enthält Gene für bis zu fünf Antigene von *P. falciparum*, drei des präerythrozytären Stadiums, zwei des erythrozytären, die im Tierversuch bei Mäusen und Kaninchen eine vielversprechende zellvermittelte bzw. humorale Immunantwort auslösen konnten. Praktisch betrachtet wird eine Lösung mit dem Vektor injiziert, im Körper des Menschen bzw. Versuchstiers erfolgt dann erst die Replikation des harmlosen Virus und damit auch die Translation der als Antigene fungierenden Proteine. Derzeit wird mit verschiedenen Genkombinationen für die fünf Antigene experimentiert, um herauszufinden, welche beim Menschen eine möglichst prompte und beständige Immunität bewirken [192].

Im Allgemeinen wird die Entwicklung von Impfstoffen zur Verhinderung der Invasion der Erythrozyten, die damit nicht die Infektion an sich, sondern die Krankheit verhindern sollen, im Vergleich zu Sporozitenimpfstoffen skeptischer beurteilt, da die Merozoiten beim Andocken und Eindringen in die roten Blutzellen ein sehr kompliziertes Repertoire molekularer Mechanismen einsetzen, bei dem nicht ganz klar ist, welche Schritte essentiell bzw. entscheidender als andere sind [207].

Ein anderer Angriffspunkt könnten auf der Erythrozytenmembran exprimierte Parasitenproteine sein, die wichtig für die Sequestrierung der Plasmodien in bestimmte Organe sind, indem sie die Verbindung zu den jeweiligen Gefäßendothelien herstellen. Das am besten studierte Organ ist in diesem Zusammenhang die Plazenta, die sich als natürliches Modell eignet, da sie in Endemiegebieten sowohl leicht als auch häufig zu gewinnen ist. Ein entsprechender Impfstoff würde weder die Infektion noch die Krankheit, sondern lediglich deren Organkomplikationen verhindern [64,208,209].

Eine weitere Möglichkeit könnte die Entwicklung einer Impfung sein, die die durch Parasitentoxine hervorgerufene Entzündungskaskade unterdrückt, welche in ihrer überschießenden Form mit schweren Verlaufsformen assoziiert ist [210,211].

An einem sogenannten altruistischen Impfstoff, der gegen die Geschlechtsformen von *P. falciparum* (oder auch *P. vivax*) wirkt, wird ebenfalls gearbeitet; altruistisch deswegen, weil der Geimpfte keinen direkten Nutzen, d.h. unmittelbaren Schutz vor Infektion oder Erkrankung, hat. Bei guter Durchimpfung einer Population könnte aber über eine signifikante Unterbrechung der Mensch auf Mosquito-Transmission eine Reduktion der Malariaprävalenz und -inzidenz bis hin zur Eradikation der Erkrankung erreicht werden, vor allem in Verbindung mit anderen Maßnahmen zur effektiven Vektorkontrolle [212].

Auf Initiative und unter der Schirmherrschaft des indischen Staates und indischer Biotechnologieunternehmen wurde eine Partnerschaft ins Leben gerufen, deren Ziel die Entwicklung eines Impfstoffs speziell gegen die Vivax-Malaria ist. Obwohl diese Form der auf dem indischen Subkontinent vorherrschenden Malaria selten tödlich ist, verursacht sie dort, gerade weil auch viele Erwachsene an ihr erkranken, deutliche Einbußen der wirtschaftlichen Produktivität und damit Schwierigkeiten vor allem bei der Entwicklung ländlicher Räume. Die Merozoiten von *P. vivax* benötigen zur Bindung an menschliche

Erythrozyten unbedingt das Duffy-Antigen auf deren Zellmembran. Diese Tatsache macht man sich hier zunutze: Der Impfstoff auf der Basis des Parasitenproteins, das mit dem Duffy-Antigen ligiert, soll die Produktion von Antikörpern gegen ersteres anregen und so das Andocken unmöglich machen, so dass zwar noch eine Infektion der Leber stattfindet, aber der erythrozytäre Zyklus nicht eingeleitet werden kann und die Krankheitssymptome ausbleiben. Afrika wird von diesem Projekt kaum profitieren, da bei einem Großteil der Bevölkerung das Duffy-Antigen von Geburt an fehlt und er somit ohnehin geschützt ist. Diese Geschichte zeigt aber beispielhaft auch, was ein früheres sogenanntes Entwicklungsland wie Indien durch Eigeninitiative und Besinnen auf eigene Kräfte auf die Beine stellen kann. Erste klinische Studien sollen Ende 2007 beginnen [192,213,214].

Ein nicht zu vernachlässigendes Problem aller Impfstoffe könnte die im Vorfeld nicht zu klärende Interaktion einer Impfung bzw. der Immunantwort mit der teilweise recht hohen Prävalenz der HIV-Infektion ohne oder unter retroviraler Therapie sein.

#### 2.2.6 Epidemiologie

Malaria kommt in den letzten Jahrzehnten praktisch nur noch in Regionen vor, die zwischen dem 60. nördlichen Breitengrad und dem 40. südlichen Breitengrad liegen, ist also aktuell vor allem eine Krankheit der Tropen und Subtropen. Fast ganz Australien und die nordafrikanischen Wüstenregionen sind jedoch malariefrei, da ausreichende Niederschläge bzw. eine genügend hohe Luftfeuchtigkeit eine unerlässliche Voraussetzung dafür sind, dass die Anophelesmoskitos (zumindest temporär) brüten und überleben können. Außerdem bevorzugen sie Wasser mit hohem Sauerstoffgehalt für ihre Larven im Gegensatz zu Moskitos der Gattung *Culex*, die gerne in mit organischem Material belasteten Gewässern brüten.

Die klassischen Malariagebiete (vor allem für *P. falciparum*) liegen deutlich näher am Äquator als die genannten Extremgrenzen. *P. falciparum* benötigt nämlich durchgehend eine minimale Außentemperatur von 20°C für die Entwicklung im Moskito, während für die anderen drei Spezies schon 16°C ausreichend sind. Ab ungefähr 2500 m Höhe ist in Äquatornähe die Transmission beeinträchtigt, bei zunehmender Entfernung vom Äquator schon in niedrigeren Höhen (~ 1500 m).

*Plasmodium falciparum* ist also besonders verbreitet im gesamten tropischen Afrika, aber auch im Amazonasbecken und in den Regenwäldern Südostasiens und Papua-Neuguineas, *Plasmodium vivax* spielt eher eine Rolle in den subtropischen Gefilden Mittelamerikas und Asiens (v.a. Indien), *Plasmodium ovale* ist im Wesentlichen auf Westafrika beschränkt, während *Plasmodium malariae* überall im Hintergrund bleibt und außerhalb Afrikas selten vorkommt [32,46,51].

Auf Afrika entfällt dabei die Hauptlast der Erkrankung (weitere Zahlen siehe Einleitung):

66% der Bevölkerung leben in einem Gebiet mit Malariarisiko und erleiden

60% aller Malariafälle und vor allem 74% der Falciparum-Fälle. Zum Vergleich: In Asien sind 49% exponiert und tragen zu 38% der Malariafälle und nur 25% der Falciparum-Fälle bei. Der kleine Rest entfällt auf Mittel- und Südamerika (einschließlich der bis auf die Insel Hispaniola (= Haïti und Dominikanische Republik) malariafreien Karibik), wo immer noch knapp jeder siebte in einer Malariaregion lebt [2].

Normalerweise unterscheidet man nach klassischem Ansatz zwei Hauptübertragungsmuster: Stabile im Gegensatz zu instabiler Malaria.

Erstere ist charakterisiert durch Übertragung das ganze Jahr über, die nicht unbedingt immer gleich intensiv sein muss, aber deren Ablauf sich zumindest von Jahr zu Jahr auf ähnliche Weise wiederholt. Erwachsene (in diesem Fall praktisch alle nichtschwangeren Personen über 10 Jahren), die dort aufgewachsen sind und sich ständig dort aufgehalten haben, haben eine solide Semiimmunität entwickelt, was vor allem bedeutet, dass schwere Verläufe fast nur bei Kleinkindern unter 5 Jahren und bei Schwangeren auftreten. Die stabile Malaria auszurotten, gilt als schwer möglich, da sie in Gegenden vorkommt, deren Ökologie mit einer sehr hohen Vektordichte und optimalen Bedingungen für den Infektionszyklus verbunden ist.

Bei der instabilen Malaria findet die Übertragung meist nur zu einer bestimmten Jahreszeit - häufig der Regenzeit - statt und auch das nicht jedes Jahr mit der gleichen Intensität. Da die dort ansässige Bevölkerung somit nur eine geringe Immunität entwickeln konnte, kann es während der Malariahochsaison zu dramatischen Epidemien mit vielen Todesopfern aus allen Altersgruppen kommen. Dies kann schwerwiegende Folgen für das soziale Leben und die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit einer Region haben. Allerdings besteht dort die Chance, die Malaria auszurotten bzw. wenigstens Epidemien effektiv zu verhindern, falls die richtige Kombination aus Maßnahmen auf Abruf bereit ist und dann auch umgesetzt und durchgehalten wird.

Bei der Bekämpfung der stabilen Malaria ergibt sich die Möglichkeit, sie auf ihre instabile Form herunterzustufen. Dies birgt die Gefahr in sich, dass die Bevölkerung mittelfristig ihre Immunität verliert und - falls es z.B. zu Problemen bei der Versorgung mit Medikamenten kommt - keinen Vorteil hat, weil sie mit den vorher erwähnten Ausbrüchen der Erkrankungen und deren Auswirkungen auf das Gemeinwesen fertig werden muss.

Gute Beispiele für Regionen mit stabilem Transmissionsmodus sind das in dieser Arbeit erwähnte Gabun oder das Zentrum des Amazonasbeckens in Brasilien. In Afghanistan und in tropischen Hochländern wie z.B. in Teilen Kenias, Tansanias oder Papua-Neuguineas herrscht die instabile Form der Krankheit vor [31,32,45,51].

Alternativ zum einfacheren, aber dabei auch vereinfachenden klassischen Ansatz gibt es einen ökologischen Ansatz zur Einteilung der Epidemiologie der Malaria, der zwar nicht so übersichtlich ist, dafür aber versucht, die jeweilige Situation so darzustellen, dass sich die spezifischen im Vordergrund stehenden Probleme klar hervorheben und daraus die wichtigsten Handlungsanweisungen zur Malariakontrolle abgeleitet werden könnten. Essentiell bei diesem Ansatz ist, dass das menschliche Element in die Betrachtung eingeht. Hier folgen - grob skizziert - die acht Kategorien und ihre wichtigsten Charakteristika [32,51]:

- 1) Malaria der afrikanischen Savanne:  
 „typisch afrikanische“ Form, Hauptanteil auch weltweit, gehört meist zur stabilen Form mit Entwicklung der Semiimmunität in der frühen Kindheit und Kleinkinder und Schwangere als vorwiegend Betroffene;  
 Problem: zunehmende Resistenz der Medikamente bzw. Insektizide;  
 Gefahr: mögliche Verzögerung der Immunitätsentwicklung mit Krankheitsmanifestationen im späteren Lebensalter gerade aufgrund effektiver Kontrollmaßnahmen wie prompte medikamentöse Behandlung und ITNs;
- 2) Malaria der Ebenen und Täler außerhalb Afrikas (häufig mit traditioneller Landwirtschaft):  
 Je nach vorherrschendem Klima Spektrum von stabil zu instabil möglich; im Vergleich zu 1) höher entwickelte staatliche Gesundheitsinfrastruktur, daher bessere (auch Vektor-)Kontrolle und geringere Endemizität, Malaria noch relativ häufig bei ärmeren Schichten in ländlichen Regionen;
- 3) Malaria der Wälder und Waldränder:  
 Höhere Bedeutung wegen zunehmender menschlicher Aktivität dort (Abholzung für Holzindustrie und Landwirtschaft, Minen (Gold, andere Metalle, Diamanten etc.); in abgeholzten Abschnitten scheint *P. vivax* zu dominieren, im Wald *P. falciparum*; (auch regelmäßig wiederkehrende) Migration von Arbeitskräften von und in (zum Teil malariafreie) Städte und Gegenden; für das Erstauftreten der Chloroquinresistenz bekannte Gegenden gehören dazu (Grenze Kolumbien/Venezuela und Thailand/Kambodscha);
- 4) Malaria am Rand von Wüsten oder Hochländern:  
 Geringe Transmissionsintensität, typischerweise instabiles Muster mit erhöhter Wahrscheinlichkeit von Epidemien bei (starker) Regenzeit oder wegen neuer Bewässerungspraktiken; wichtiger Unterschied: Hochlandrand mit eher hoher Bevölkerungsdichte und häufige Migration der Bevölkerung in die Täler (= Gegend mit höherer Malariatransmission), Wüstenrand mit geringer Bevölkerungsdichte und seltener Migration in die Wüste (= malariafreie Region);
- 5) Malaria an Küsten und Marschen:  
 Global betrachtet von geringer Bedeutung, kommt vor allem in Südostasien und einigen Inseln im Pazifik in größerem Umfang vor; spezielle Anophelesarten, die in Brackwasser brüten, sind entscheidend;
- 6) Malaria in städtischen Slums:  
 Folge unkontrollierter Urbanisierung ohne adäquate sanitäre Anlagen und Verkehrsanbindung, besonders in Süd(ost)asien (z. B. Djakarta/Indonesien) mit z.B. *Anopheles stephensi* als adaptiertem Vektor;
- 7) Malaria in Zusammenhang mit landwirtschaftlicher Entwicklung:  
 Zwei wichtige Komponenten: einerseits Urbarmachung von Dschungel wie schon in 3) bzw. Installation von Bewässerungsanlagen und –kanälen (= Neuschaffung von Brutplätzen für Moskitos) zum großflächigem Anbau von z.B. Reis, Zucker und Baumwolle, andererseits Rekrutierung einer großen Anzahl von zum Teil

- nichtimmunen Arbeitskräften, die oft - ähnlich wie bei 6) - unter unhygienischen Umständen leben, die wiederum das Brüten von Moskitos begünstigen;
- 8) Malaria als Folge sozialen Aufruhrs (Hungersnöte, Naturkatastrophen, kriegerische Auseinandersetzungen etc.): Zentral sind flüchtende oder irgendwie abgeschottete Bevölkerungsgruppen und das Wegfallen öffentlicher Dienstleitungen einschließlich des Gesundheitswesens und von Vektorkontrollmaßnahmen mit dem Risiko von Epidemien (u.a. Malaria), aktuell v.a. chronisch in Afrika durch Kriege oder akut in Burma als Folge des Taifuns 2008.

Generell wurden im Laufe der Zeit entscheidende Risikofaktoren ermittelt, die das Aufflammen von Malariaepidemien begünstigen und die zum großen Teil auch bereits Erwähnung in der gerade skizzierten Einteilung der Malaria fanden:

Gemeinsamer Nenner ist praktisch immer, dass Menschen, Moskitos und Parasiten an einem bestimmten Ort in einem Maße aufeinandertreffen, wie es vorher nicht bzw. viel weniger möglich war.

Eine wichtige Rolle spielt meist eine Explosion der Moskitopopulation, die zum einen durch meteorologische Veränderungen wie etwa die globale Erwärmung, eine Verlängerung der Regenzeit oder größere Überflutungen bedingt sein kann, zum anderen aber durch in den Punkten 1) bis 8) bereits angedeuteten menschlichen, meist wirtschaftlichen Aktivitäten, die als Endstrecke eine unkontrollierte Zunahme der Brutstätten haben.

Ein weiterer Mechanismus, der Epidemien ermöglichen kann, ist die Neuexposition vieler nichtimmuner Personen aufgrund von Arbeitsmigration oder Flucht vor Katastrophen. Ein bisher seltener Fall wäre das Eindringen parasitärischer (nicht unbedingt symptomatischer) Personen in malariafreie Gebiete, in denen aber sowohl genügend Vektoren als auch die sonstigen Rahmenbedingungen für die Übertragung der Krankheit existieren [32], was wegen des Zuzugs von Personen aus ländlichen Malariaregionen in chaotische urbane Gebilde, in denen auch viele nie oder zumindest kaum malariaexponierte Leute leben, eher häufiger wird [11].

Auch eine zunehmende Resistenzentwicklung der Parasiten gegenüber den regional verfügbaren Medikamenten bzw. der Moskitos gegenüber den gebräuchlichen Insektiziden kann bei Fehlen von Alternativen eine Epidemie auslösen. So kam es im Zuge der Ausbreitung der Chloroquinresistenz von *Plasmodium falciparum* und der DDT-Resistenz vieler Anophelesarten zu einem Wiederaufflammen der Malaria tropica mit vielen Todesopfern nicht zuletzt in Gebieten, in denen man die Malaria schon unter Kontrolle oder sogar besiegt glaubte, wie z.B. bei Epidemien Ende der 60er Jahre in Sri Lanka und Ende der 80er Jahre in Madagaskar [171].

Zum Schluß dieses Kapitels noch einige Bemerkungen zur Bestimmung der Endemizität, der Morbidität und Mortalität der Malaria in einer Bevölkerung mit stabiler Malaria wie z.B. an unserem Studienzentrum in Lambaréné:

Zunächst gibt es zwei traditionelle Methoden zur Erfassung der Endemizität, nämlich die Milzrate, d.h. der prozentuale Anteil der Personen einer bestimmten Altersgruppe (nach WHO alle Kinder im Alter zwischen 2 und 9 Jahren) mit einer tastbaren Splenomegalie, oder die Parasitenrate (analoges Vorgehen, relativer Anteil der Kinder mit positivem Dickentröpfchen unabhängig von der genauen Höhe der Parasitämie); beides jeweils zu einem bestimmten Zeitpunkt in Querschnittuntersuchungen bestimmt. Was die Milzrate angeht, so muss man, um sie als repräsentativ ansehen zu können, davon ausgehen, dass in dem untersuchten Gebiet und in der untersuchten Altersgruppe eine Splenomegalie zum allergrößten Teil durch Malariainfektionen und nicht durch andere Ursachen (z.B. Leishmaniose, Schistosomiasis, HIV) hervorgerufen wird, was im Großen und Ganzen auch häufig zutreffen mag, aber eben keinesfalls unter allen Umständen. Die Parasitenrate hingegen unterliegt gewissen Schwankungen – abhängig z.B. von der Moskitozahl, der aktuellen Immunlage oder der teilweise ja probatorischen Einnahme von Malariamedikamenten - und kann so einen falschen Eindruck vermitteln.

Ein genaueres Abbild der Malariaexposition einer Bevölkerung könnte durch nach Altersgruppen gestaffelte serologische Untersuchungen (z.B. Bestimmung von Antikörpern gegen Sporozoitenantigene und Antigene des erythrozytären Zyklus) erreicht werden, was aber deutlich aufwändiger wäre [31,45,46,51].

Sporozoitenantigene lassen sich z.B. zudem oft erst etwa ab dem 10. Lebensjahr nachweisen [215].

Alles in allem werden Regionen, in denen die Milz- bzw. die Parasitenrate  $\leq 10\%$  ist, als hypoendemisch, solche mit 11 bis 50% als mesoendemisch, solche mit 50 bis 75% als hyperendemisch und schließlich solche mit über 75% als holoendemisch bezeichnet [31,51].

Eine noch akkuratere und kompliziertere Form, eine Aussage über die Endemizität zu treffen, läuft über die Ermittlung der EIR (= entomological inoculation rate), welche die Anzahl sporozoitenhaltiger Anopheles-Stiche pro Person pro Jahr im gewählten Areal angibt. Im Vergleich zur Milzpalpation ist diese Methode deutlich aufwändiger: Man muss repräsentative Zeiträume wählen, Probanden gewinnen, die sich nachts in Hütten legen, dort die „stichbereiten“ Anophelesmoskitos abfangen, sezieren und deren Speicheldrüsen auf Sporozoitenmaterial untersuchen (heutzutage meist mit PCR) und dann das Ergebnis mit biomathematischen Methoden aufs ganze Jahr hochrechnen; insgesamt eine Aufgabe, die den durchschnittlichen Health Worker, Labortechniker und Arzt überfordert und Fachpersonal mit eingehender biologischer Vorbildung erfordert, das außerhalb von wenigen Studienzentren kaum verfügbar ist. Die ermittelten Werte für die EIR liegen in Afrika meist zwischen 10 und 500 [46,51,156,216].

Insgesamt korrelieren die epidemiologischen Parameter einer Region nicht einfach durchweg positiv mit der dortigen Morbidität und Mortalität, d.h. eine höhere Transmission übersetzt sich nicht über ihre ganze Bandbreite in eine erhöhte Krankheitsbelastung der Bevölkerung. Bei einer EIR zwischen 10 und 50 kommt es z.B. zu einer gewissen Plateaubildung und die Morbidität steigt erst darüber wieder an, um bei über 500 sogar wieder abzufallen. Das erklärt, dass Maßnahmen zur Vektorkontrolle, die die EIR erfolgreich senken (z.B. auch

ITNs), je nach Ausgangslage auch zu einer Erhöhung der Malariaerkrankungen beitragen können.

Die Art der Präsentation und der Zeitpunkt schwerer Verläufe scheinen ebenfalls abhängig von der EIR, d.h. der Transmissionsintensität zu sein: Bei hohen EIRs über 100 überwiegen schwere Anämien in den ersten beiden Lebensjahren, bei niedrigen unter 15 dominiert die zerebrale Verlaufsform im Alter zwischen zwei und fünf Jahren [11,46,217].

### 2.2.7 Geschichte

Wenn man die Geschichte der Malaria betrachtet, fällt einem zunächst auf, dass es sich lange Zeit um zwei voneinander weitgehend unabhängige Handlungsstränge handelt:

In einem geht es um die Suche nach einer wirksamen Therapie bzw. anderen Maßnahmen gegen diese unheimliche Krankheit; im anderen um die Krankheitstheorie bzw. später dann um die Erforschung des Übertragungsweges und der Erreger.

Ersterer fängt, jedenfalls was die westliche Welt angeht, in der ersten Hälfte des 17. Jahrhunderts an und nimmt uns mit über den Atlantik in das vom katholischen Spanien eroberte Südamerika; letzterer beginnt - zumindest mit den Methoden der modernen Parasitologie - erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, wobei unter anderem das von Frankreich kolonisierte Algerien und die britische Kronkolonie Indien wichtige Schauplätze werden [46].

Zunächst bedarf einmal der Name der Krankheit einer Erklärung: "Ma`aria" kommt aus dem Italienischen und bedeutet schlicht "schlechte Luft". Dies hängt damit zusammen, dass man früher und zum Teil sicherlich bis ins 19. Jahrhundert hinein glaubte, die Erkrankung werde direkt durch das Einatmen übelriechender Ausdünstungen von Sümpfen hervorgerufen, letztere waren damals unter anderem in der Maremma, der Sumpfreion zwischen Rom und seinem Mittelmeerhafen Ostia verbreitet. Alternativ finden sich schon seit dem Altertum Theorien, die wie auch immer geartete, von Insekten übertragene Kleinstlebewesen für die Krankheit verantwortlich machen. Aufgrund des offensichtlich epidemischen Charakters des „Sumpffiebers“ greift z.B. der italienische Arzt Fracastoro im 16. Jhd. auf diese Ansicht zurück [46].

Ursprünglich war die Malaria wohl eine Zoonose der Regenwälder Afrikas und Asiens. Periodische Fieber beim Menschen und deren Auftreten in der Nähe von Feuchtgebieten sind allerdings schon seit dem dritten Jahrtausend vor Christus in den alten Schriften vieler Hochkulturen erwähnt. Neben heute obskur anmutenden Therapien wie z.B. der Beischlaf bei Beginn der Menstruation oder Aderlass und forciertes Erbrechen bzw. Abführen im Rahmen der mittelalterlichen Säftelehre existierten schon lange sinnvolle, auch heute noch gültige prophylaktische Maßnahmen, wie das Trockenlegen von Sümpfen (römische Versuche in der Camargue im Mündungsgebiet der Rhône) oder der Aufenthalt in malariafreien Höhenlagen. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Malaria sich im Laufe des 17. bis zum frühen 19. Jahrhundert auch in ihrer schweren Verlaufsform praktisch über ganz Europa sogar bis nach

Skandinavien ausbreitet und auch nach Amerika eingeschleppt wird. Dies erhöht zusammen mit den wirtschaftlichen und machtpolitischen Interessen der westeuropäischen Kolonialmächte Spanien, Portugal, Frankreich, Holland und Großbritannien, deren Soldaten und Händler in großer Zahl lokalen Infektionskrankheiten zum Opfer fielen, den Druck auf die Autoritäten jener Zeit, eine effektive Strategie zur Malariabekämpfung zu finden [46,218,219].

Der erste wichtige Schritt wird von Jesuiten und Mönchen anderer Orden im heutigen Peru, damals ein zu Spanien gehöriges Vizekönigreich, getan: Sie erkennen oder lernen von den indianischen Ureinwohnern die heilende Kraft pulverisierter Rinde des Chinabaums (*Cinchona officinalis*) bei Fieberattacken kennen und exportieren nach spektakulären Behandlungserfolgen nicht zuletzt beim lokalen Adel und der höheren Beamtschaft die „Software“ und die „Hardware“ (d.h. das „Wissen“ und das pharmakologische Substrat, die „Chinarinde“) in die katholisch geprägten Länder Südeuropas, das spätere Italien mit dem päpstlichen, aber nichtsdestotrotz malariaverseuchten Rom und nach Spanien und Portugal.

Der Name der Pflanze leitet sich aus einer indianischen Bezeichnung für gute Rinde, „Kina-kina“, ab. Eine Verbindung zu China oder der traditionellen chinesischen Medizin besteht also nicht. Man muss aus heutiger Sicht davon ausgehen, dass ein signifikanter Anteil der beschriebenen Fälle im südamerikanischen Tiefland und in Europa an Malaria litt, obwohl natürlich damals keine parasitologische Theorie und Diagnostik vorhanden waren und die Westhänge der Anden, wo der Chinabaum wuchs bzw. gefunden wurde, und wahrscheinlich ganz Amerika ursprünglich malariafrei sind bzw. waren, so dass es fraglich erscheint, ob die indianischen Ureinwohner selbst die Rinde gegen Malaria einsetzten [46,220].

Diese Vorgänge datieren zurück in die erste Hälfte des 17. Jahrhunderts. Wegen des beginnenden Konfessionsgegensatzes und anderer Unstimmigkeiten verbreitet sich der Gebrauch der Chinarinde als Malariamittel aber nicht so, wie wir uns das aus heutiger Sicht vielleicht vorstellen. Dazu trug auch bei, dass die Spanier ihre kolonialen Ansprüche im Wesentlichen auf Lateinamerika beschränkten und kaum in Afrika oder Asien auftraten, während die Sache bei den Briten und Franzosen umgekehrt lag, so dass wenig geographische Berührungspunkte bestanden, die einen Erfahrungsaustausch bei der Behandlung der Malaria erleichtert hätten. Mehr noch: Die Chinarinde wurde im protestantisch geprägten Großbritannien zunächst wegen ihrer jesuitischen Herkunft kaum akzeptiert und stieß auch im katholischen Frankreich auf Misstrauen, so dass es letztendlich bis ins 19. Jhd. hinein dauerte, bis sie sich in flüssiger oder fester Form zubereitet und oral verabreicht in großem Stil als Mittel zur Behandlung der Malaria in der gesamten westlichen Welt durchsetzte - nicht zuletzt bei Feldzügen und Expeditionen [221].

In Frankreich gelang es in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts, das Alkaloid Chinin aus der Rinde zu isolieren sowie dessen antiparasitäre Wirkung nachzuweisen. Da es aber unmöglich war, Chinin synthetisch herzustellen, war man zur Sicherstellung des weltweit steigenden Bedarfs auf den Import von Chinarinde über die Spanier bzw. die Südamerikaner angewiesen, deren

Interesse an diesem Geschäftszweig nicht sehr groß war, weil mittlerweile in Lateinamerika nahezu flächendeckend Unabhängigkeitskriege tobten [46,222]. Nachdem mehrere botanische Raubexpeditionen unter englischer Führung bereits daran gescheitert waren, gut erhaltene Samen hochwertiger Cinchonabäume aus den Ländern des nordwestlichen Südamerikas zu finden, zu sammeln und auf illegalem Wege herauszuschuggeln, gelang dies in den 60er Jahren des 19. Jhd. dem englischen Abenteurer Charles Ledger mit der aufopferungsvollen Hilfe eines bolivianischen Indios mit dem Namen Manuel Incra Mamani. Aufgrund von Verzögerungen auf englischer Seite nach Ankunft der noch pflanzungsfähigen Samen in London entschloß sich jedoch George Ledger, Charles' Bruder, über Vermittlung des holländischen Generalkonsuls in London, den Holländern den Zuschlag für das erste Pfund Samen zu geben. Letzteres wurden nach Java/Indonesien gebracht, ging auf und begründete Plantagen mit Chinabäumen, deren Rinde außergewöhnlich viel Chinin enthielt, so dass die Holländer nun selbst zu Monopolisten bei der Deckung des hohen Weltbedarfs wurden. Die verspätet von den Engländern nach Indien verschickten Samen waren nicht so erfolgreich, obgleich auch dort im Laufe der Zeit Pflanzungen mit langfristigem Bestand angelegt werden konnten. Die aus Bolivien stammende Chinabaumart *Cinchona calisaya* wurde zu Ehren von Charles Ledger in *Cinchona ledgeriana* umbenannt, der Indio starb kurz darauf als Folge von Polizeifolter - er war beim Sammeln von Samen für Ledger erwischt worden, verriet ihn aber nicht - und geriet in Vergessenheit [223].

Im Laufe des 19. Jahrhunderts breitete sich die Malaria dann weltweit in bisher unbekanntem Maße aus und erreichte temporär sogar Skandinavien. Unter anderem in Deutschland ließ sich aber immer mehr eine Abmilderung der Krankheitsverläufe erkennen, die wahrscheinlich darauf zurückzuführen war, dass *P. falciparum* zugunsten der anderen Spezies in den Hintergrund tritt [46]. Für letztere genügt ja eine etwas niedrigere Temperatur zur Vollendung des Lebenszyklus im Mosquito und in der Tat kam es in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts zu einer vorübergehenden weiteren Abkühlung des Klimas in Europa, dem Klimapessimum der sogenannten „Kleinen Eiszeit“, die Mitte des 16. Jhd. einsetzte und bis Ende des 19. Jhd. andauerte, um dann in die Phase der bis heute messbaren Erwärmung zu übergehen [224].

Zurück in die Tropen und nach Amerika:

Neben der schon bekannten Wirksamkeit als Therapeutikum tritt spätestens seit 1854 die erfolgreiche Verwendung des Chinins als Chemoprophylaxe in kleinem Maßstab auf den Plan, als die Mitglieder einer von dem schottischen Arzt Dr. Baikie geleiteten britischen Expedition zur Erforschung des Verlaufs des Nigers täglich eine Dosis Chinin zu sich nehmen und kaum Krankheitsfälle und nur zwei nicht durch Malaria bedingte Todesfälle (ein Teilnehmer wurde ermordet, ein anderer erkrankte) auftreten. Dieser Erfolg ebnete den Weg für die Erkundung und Ausbeutung des Inneren des afrikanischen Kontinents durch die Kolonialmächte [46,219].

Allerdings gab es später noch erhebliche Rückschläge in großem Rahmen:

Bei den unter französischer Leitung von 1881 bis 1888 durchgeführten Versuchen, den Panamakanal zu errichten, wurde – vor allem aus finanziellem

Kalkül und genereller Ignoranz gegenüber medizinischen Problemen - auf Chemoprophylaxe mit Chinin und Maßnahmen zur Moskitobekämpfung verzichtet. Eine Rechnung, die nicht aufging: Es starben so viele Arbeiter (mehr als 5000) an Malaria, aber vor allem auch an Gelbfieber, dass das gesamte Vorhaben zunächst eingestellt werden musste. Der Kanal konnte erst unter der Ägide der US-Amerikaner, die diese Aufgabe 1903 offiziell von den Franzosen übernahmen, gegen 1913 fertiggestellt werden kann. Eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle von Gelbfieber und Malaria spielte dabei der aus Alabama stammende Militärarzt William Crawford Gorgas, der in den letzten beiden Jahrzehnten des 19. Jhd. zusammen mit Carlos Finlay, einem anderen Arzt, in aus heutiger Sicht riskanten und ethisch fragwürdigen Experimenten an Menschen auf Kuba u.a. herausgefunden hatte, dass Gelbfieber von Moskitos der Gattung *Aedes* übertragen wurde, eine Erkenntnis, die allerdings später vielen Menschen beim Bau des Kanals das Leben retten sollte. Gorgas wurde im März 1904 zum obersten Sanitätsoffizier der für den Bau des Panamakanals zuständigen Kommission ernannt. Obwohl die Moskitotheorie der Übertragung von Gelbfieber (und Malaria) bereits 1901 sogar amtlich vom „Army Medical Board“ bestätigt worden war, musste Gorgas ständig gegen Widerstände die Umsetzung der von ihm gewünschten Maßnahmen betreffend ankämpfen. Die Moskitotheorie wurde in vielen militärisch und bürokratisch wichtigen Kreisen immer noch als Unsinn betrachtet, zudem erschienen Maßnahmen zur Vektorkontrolle und auch die eigentlich allgemein als wirksam anerkannte Malariaprophylaxe mit Chinin als unangemessen teuer. Das Jahr 1905 brachte dann die Wende zugunsten von Gorgas' Vorstellungen: Zu Hilfe kam ihm eine wenn auch diesmal kleinere Gelbfieberepidemie im vorangegangenen Winter, der Rückhalt von höchster Stelle (US-Präsident Theodore Roosevelt) und die Einsetzung eines verständnisvolleren leitenden Ingenieurs, der die Maßnahmen nebst Geld und Personal dafür genehmigte. Zum einen zerstörte Gorgas' Team weitmöglichst die Brutstätten der *Aedes*- und *Anopheles*mücken, indem sie auch heute noch akzeptable Methoden praktizierten, wie z.B. das Abdecken von Wasserbehältern oder das einmal wöchentliche Auftragen von Petroleumöl auf offene Wasserflächen, um die Larven zu ersticken. Strenge Kontrollinspektionen mit Konsequenzen (einschließlich Strafen) erhöhten die Zwangspopularität der Maßnahmen. Als noch weniger beliebt, aber nicht weniger effektiv erwies sich das häusliche Ausräuchern der Moskitos mit Schwefel und Insektiziden auf Pyrethrum-Basis (analog den heutigen Pyrethroiden). Für das später übliche Besprühen fehlte die Technik. Außerdem konnten bzw. mussten die Arbeiter unter (natürlich nichtimprägnierten) Moskitonetzen schlafen und zweimal täglich prophylaktische Dosen von Chinin einnehmen. Insgesamt erwiesen sich die Aktionen als grandioser Erfolg: Ab 1907 wurden zumindest offiziell keine Gelbfieberekrankungen mehr registriert, 1906 wurden bei 82% der Arbeiter Malariaparasiten im Blut nachgewiesen, 1913 nur noch bei weniger als 10%. Die US-Amerikaner hatten damit demonstriert, wie wichtig biologisches und medizinisches Wissen sowie Vektorkontrollmaßnahmen und ihre konsequente Umsetzung für die Durchführung von Großprojekten in entsprechender Umgebung sein kann. Schon bei der Besiedlung des Westens hatten sie immer wieder erfolgreich auf Chinin zur Prophylaxe und Therapie zurückgegriffen (bekannt u.a. unter dem

Namen „Dr Sappington´s fever pills“), allerdings mehr auf individueller Ebene. Im Amerikanischen Bürgerkrieg (1861-1865) wurden dann aber auf beiden Seiten die Prävention von Seuchen wie Malaria, Gelbfieber und Typhus und die allgemeine Gesundheitsvorsorge (z.B. ausreichende Ernährung, Antisepsis in der Chirurgie) in einem Maße vernachlässigt, dass auf jeden Soldaten, der direkt an Kriegsverletzungen starb, zwei kamen, die an Krankheiten (häufig Infektionen einschließlich Wundinfektionen) ihr Leben verloren. Der Sezessionskrieg war auch der letzte „moderne“ Krieg, der in Unkenntnis wesentlicher mikrobiologisch-epidemiologischer Zusammenhänge geführt wurde, die ja erst in den folgenden Jahrzehnten von Größen wie z.B. Pasteur und Koch erarbeitet werden sollten [225].

Zur Geschichte der Erforschung der Ätiologie und Pathogenese der Malaria:

In den 70er Jahren des 19. Jahrhunderts gelang mehreren Forschern die Übertragung der Erkrankung auf einen Gesunden mittels Injektion des Blutes eines Kranken, so dass eine infektiöse Genese der Malaria immer wahrscheinlicher schien.

Die Erstbeschreibung der Malariaparasiten wurde dann dem in Algerien tätigen französischen Militärarzt Charles Louis Alphonse Laveran zuerkannt. Algerien war damals in mehr als einer Hinsicht ein ganz anderes Land als heute: Politisch und wirtschaftlich war es mehr als eine Kolonie Frankreichs, sondern geradezu ein Teil des französischen Mutterlandes, lediglich auf der anderen Seite des Meeres. Dies war jedenfalls die Überzeugung vieler Franzosen, besonders jener, die in Algerien geboren worden waren (sogenannte Schwarzfüße, „pieds noirs“), was später den Befreiungskampf der Algerier gegen die Franzosen so langwierig und blutig gestaltete. Es gab folglich eine massive permanente Präsenz französischer Zivil- und Militärpersonen in Algerien im Gegensatz zu anderen französischen Kolonien etwa in Zentralafrika. Deren Erkrankungen wurden natürlich auch vor Ort untersucht und behandelt. Hinzu kam, dass das heute malariefreie Algerien damals zu den Malariaendemiegebieten - wenn auch nicht mit besonders hoher Transmission - zählte. Es gab nicht nur Oasen als Brutplätze für die Moskitos, sondern vor allem in Küstennähe Bewässerungsanlagen für Farmen; außerdem ließen die Franzosen ab 1830 Reisfelder anlegen, wodurch sie das Moskito- und Malariaproblem noch unfreiwillig verschärften.

Ein allgemeines Problem der damaligen Zeit war das Fehlen leistungsstarker heutiger Mikroskope, insbesondere solcher für die Betrachtung bei starker Vergrößerung mit Ölimmersionstechnik, die erst ein paar Jahre später konstruiert werden sollten. Die damals und auch heute noch übliche Methode der Präparation und Färbung von meist im Rahmen einer Autopsie oder Operation gewonnenen Organen bzw. von Blutproben hatte, was die Diagnostik der Erreger der Malaria anging, wegen der erwähnten technischen Mängel bisher keine entscheidenden, allgemeinen anerkannten Erkenntnisse erbracht. Laveran begann daraufhin, frisches ungefärbtes Blut von Patienten unmittelbar nach Abnahme unter dem Mikroskop zu betrachten.

Der Durchbruch gelang ihm - der „Legende“ nach - am 06.11.1880, als er den Ausstrich eines an Malaria erkrankten französischen Soldaten untersuchte, der vor drei Wochen zwar Chinin erhalten hatte, aber nun erneut einen Fieberschub

durchmachte. Zunächst beschrieb er Gametozyten von *P. falciparum*, auch Mikrogameten im Stadium der Exflagellation, da diese größer und auffälliger sind, bevor er dann auch die Ringformen in den Erythrozyten entdeckte. Es muss ein beeindruckendes Erlebnis gewesen sein, da er Lebendpräparate vor sich hatte und die Mikrogameten sich bewegten. Nicht so beeindruckt reagierte die damalige wissenschaftliche Öffentlichkeit auf die Veröffentlichung seiner Erkenntnisse. Sie strafte ihn vielmehr zunächst mit Ignoranz und Verachtung, weil er als französischer Militärarzt in Algerien ein unbeschriebenes Blatt fern universitärer Zentren und anderer Forschungseinrichtungen war („a no one from Bône“). Außerdem wurde es von vielen auch bedeutenden Autoritäten zunächst für unglaublich gehalten, dass ein und derselbe Parasit mehrere Erscheinungen annimmt und in dieser Vielgestaltigkeit im Blut zu finden ist. Durch zähe Überzeugungsarbeit setzten sich Laverans Anschauungen im Laufe von knapp fünf Jahren langsam durch, da sie von anderen Wissenschaftlern praktisch nachvollzogen werden konnten. Laveran wurde 1907 zu Lebzeiten der Nobelpreis für Medizin verliehen [226].

Der Lebenszyklus der Parasiten bzw. ob es überhaupt einen solchen gab war um 1880 aber nicht bekannt. Hier übernehmen nun die Briten eine wichtige Rolle in Gestalt des in der Kronkolonie Indien geborenen und tätigen Militärarztes Sir Ronald Ross. Zunächst gab ihm Sir Patrick Manson, Erstautor des heute noch eminenten Lehrbuchs „Manson's Tropical Diseases“ und ein väterlicher Freund, einige grundlegende Anstöße:

Zum einen zeigte er ihm die richtige Mikroskopiertechnik, so dass Ross mit einer Verspätung von knapp 10 Jahren die Erkenntnisse Laverans anerkannte, die er vorher angezweifelt hatte.

Zum anderen brachte er ihn aufgrund eigener Arbeitshypothesen was die Filariose, eine andere von Moskitos übertragene Tropenerkrankung anging, auf die Idee, sich damit zu beschäftigen, wie die mögliche Interaktion zwischen Malariaparasiten und den entsprechenden Moskitos aussah.

Erschwerend für dieses Vorhaben wirkte sich aus, dass Ross als Mediziner keine entomologische Vorbildung hatte, in Indien in einem wissenschaftlichem Vakuum arbeiten musste und zudem keiner war, der - abgesehen von der Korrespondenz mit dem von ihm akzeptierten Manson - gerne andere um Rat fragte. In jedem Fall brachte er die Leidenschaft und die Ausdauer für die anstehende Aufgabe mit, die ja nicht Teil seiner eigentlichen, von ihm als öde empfundenen Berufstätigkeit war und die somit von seinen Vorgesetzten zunächst kaum gefördert wurde. Im Gegenteil wurde er sogar einmal aus seinen Forschungsarbeiten heraus in eine malariafreie Region Indiens versetzt. Manson selbst hing bisher heute seltsam anmutenden Theorien über die Übertragung der Parasiten und die Rolle der Moskitos dabei an:

Menschen würden sich durch Trinken von Wasser anstecken, das mit Überresten nach der Eiablage verstorbener Mückenweibchen, die ihrerseits lebendige Parasiten enthielten, kontaminiert wäre.

Italienische Wissenschaftler waren näher an der späteren Wahrheit dran, da sie davon ausgingen, dass die Stechmücken beim Blutsaugen die Plasmodien auf den Menschen übertragen. Aber auch ihnen war nicht klar, dass der Moskito beim Stechen genauso Erreger vom Menschen aufnahm wie abgab, sondern

alle hielten es für das Plausibelste, dass die Plasmodien irgendwo in der Natur, d.h. außerhalb von Mensch oder Mücke, lebensfähig waren.

Wie kam Ross nun in Indien zugange?

Er verschwendete anfangs viel Zeit, da er aufgrund seiner Unkenntnis praktisch ausschließlich Moskitos der Gattungen *Aedes* und *Culex* untersuchte.

Eine eigene Malariaattacke auf einer Dienstreise, die er erfolgreich mit Chinin behandelte, verhalf ihm zu einer grundsätzlichen Einsicht: Auf dem Weg von einer Gegend mit niedriger Transmissionsintensität zu einer ebensolchen anderen hatte er auf der Suche nach dem richtigen Moskito, der von ihm einfach als brauner Moskito (= *Anopheles*) bezeichnet wurde im Gegensatz zum gestreiften (= *Aedes*) und zum grauen (= *Culex*), einen Zwischenstopp in einem Feuchtgebiet eingelegt und sich aller Wahrscheinlichkeit dort angesteckt, fragte sich aber wie. Ross verwarf sowohl die Möglichkeit eines gastrointestinalen Infektionsweges, da er sehr auf adäquate Hygiene bei seiner Ernährung achtete, als auch die einer Infektion über die Atemwege, denn er konnte sich nicht vorstellen, dass sich die Parasiten in signifikanter Anzahl in der Luft (z.B. in einem Hustenstoß) aufhielten. Im tiefgelegenen, immer feucht-warmen Dschungel mit seinen Moskitos, zahlreichen Wasseransammlungen und einer Bevölkerung, von denen viele zu jedem Zeitpunkt Malariaerreger im Blut trugen, begann er es für möglich zu halten, dass die Moskitos Formen der Parasiten beim Blutmahl sowohl aufnahmen als auch von Mensch zu Mensch übertragen konnten.

Ein erster Durchbruch ereignete sich am 20.08.1897, als ihm der Nachweis pigmentierter (= Abbauprodukte von menschlichem Hämoglobin enthaltender) Geschlechtsformen der Plasmodien in der Darmwand „brauner Moskitos“, die vorher Blut von Malariapatienten aufgenommen hatten, gelang. Zu diesem Zeitpunkt erkannte er aber noch nicht die volle Bedeutung dieser Beobachtung, da er sich fragte, wie denn das Pigment in die Mücke komme, wo doch letztere gar kein Hämoglobin hätte. Über Umwege hörte er von der Arbeit des kanadischen Medizinstudenten MacCullum, der sich mit einer Parasitose bei Vögeln wie Krähen beschäftigte und dem im Rahmen einer Epidemie der Nachweis einer sexuellen Reproduktion des Erregers *Halteridium* in Mücken gelang. Dies inspirierte Ross zu der Annahme, dass auch die Plasmodien nicht zufällig in die Moskitos gelangten, sondern in ihnen einen wie auch immer gearteten Reifungs- oder Reproduktionsprozess durchmachten, der in Zusammenhang mit der Transmission zurück auf den Menschen bzw. auf andere Tiere stehen könnte. Nach einer weiteren Durststrecke mit - wie von ihm beklagten - miserablen Arbeitsbedingungen hatte sein Vorgesetzter schließlich ein Einsehen und wies ihm ein eigenes Forschungslabor in Kalkutta zu. Dort arbeitete er an einem Vogelmodell, d.h. er hielt Spatzen, die mit dem mittlerweile als *Plasmodium relictum* bekannten Protozoon infiziert waren und seziierte die dazugehörigen Moskitos. Anfang Juli 1898 hatte Ronald Ross es geschafft, den Halbkreis zu schließen: Alle wesentlichen Lebensstadien eines Plasmodiums im Moskito waren beschrieben - von den weiblichen und männlichen Gametozysten im Darm über die Oozyste, die in den Kreislauf der Mücke eintritt bis hin zu den in den Speicheldrüsen konzentrierten und für die Spatzen infektiösen Sporoziten.

Entscheidend war neben dem Einsatz der mittlerweile verfügbaren Mikroskopie mit Immersionsöl die Aufgabe der Fokussierung auf das Abdomen der Moskitos. Ross arbeitete sich nämlich über den Blutkreislauf und den Thorax hoch bis zum Kopf der Moskitos, wo mit Sporozoiten gefüllte und von ihm im Laufe der Zeit korrekt als Speicheldrüsen identifizierte Organe in sein Blickfeld gerieten.

Es war dann Manson, der den hohen Wert dieser Erkenntnisse in regem Briefwechsel mit Ross erkannte, und sie zum ersten Mal anlässlich einer Tagung der British Medical Association in Edinburgh der Öffentlichkeit präsentierte und dabei fairerweise betonte, dass dies alles das Verdienst eines einzigen Mannes, nämlich Ross, sei. Letzterer weilte dabei noch in Indien. Am 24.09.1898 erfolgte die Publikation im British Medical Journal unter dem Titel „The Mosquito and the Malaria Parasite“.

Daraufhin machte sich der italienische Zoologieprofessor Giovanni Battista Grassi unter Verwendung wesentlicher, von Ross etablierter Techniken daran, klarzustellen, welche Moskitos in Italien Malaria übertrugen und ob die humanpathogenen Plasmodien einen ähnlichen Zyklus im Mosquito durchliefen. Nach wenigen Monaten war ihm beides gelungen, als Vektoren identifizierte er verschiedene Arten der Gattung *Anopheles*. In seiner Veröffentlichung erwähnte er Ross allerdings nur in einer unbedeutenden Randnotiz, vielleicht weil er als Wissenschaftler von Weltruf glaubte, es sich erlauben zu können, die Pionierarbeiten eines Nobodys ohne universitären Hintergrund unter den Tisch fallen zu lassen. Da Ross aber zuerst dran war, auch wenn er den Zyklus nur im Spatz beschrieb, hatte Grassi seinen guten Ruf in der wissenschaftlichen Welt verspielt. Dies trug dazu bei, dass Ross den Nobelpreis für Medizin 1902 alleine erhielt und ihn sich nicht, wie sonst und vor allem heutzutage üblich, mit Grassi teilte [46,226].

#### Malaria im 20. Jahrhundert

Nach dem ersten Weltkrieg wurden auf Initiative der Liga der Rotkreuzgesellschaften hin verschiedene, sowohl gegen erwachsene Anophelesmücken wie auch gegen deren Larven gerichtete Vektorkontrollmaßnahmen (ähnlich wie beim Bau des Panamakanals) in Ländern wie z.B. den USA, Spanien und Italien mit einigem Erfolg durchgeführt, so dass 1927 etwa zumindest die nordamerikanischen Städte für malariafrei erklärt wurden [46].

In den späten 30er Jahren gelang die Aufklärung des noch fehlenden exoerythrozytären Teils des Malariazyklus im Menschen [46].

Ein wesentlicher Beitrag zur Geschichte der Malaria stand aber weniger in Zusammenhang mit planvoller wissenschaftlicher Tätigkeit, sondern mehr mit den Kriegen des 20. Jhd., deren Kampfhandlungen zum Teil in Malariagebieten stattfanden, insbesondere während der beiden Weltkriege und des Vietnamkrieges.

Was den ersten Weltkrieg betraf, so waren die Kriegsschauplätze am Balkan und natürlich in Afrika (vor allem Tansania, das ehemalige Deutsch-Ostafrika) malariaverseucht und Chinin erwies sich als probates Mittel zur Therapie der Soldaten, wenn auch aufgrund von Organisationsmängeln, Nebenwirkungen vor allem bei längerer Anwendung und der Prädominanz von *P. vivax* (Rückfälle

aus der Leber) zumindest in Südosteuropa kein prophylaktischer Gebrauch möglich bzw. sinnvoll war [227].

In der Zwischenkriegszeit passierte einiges in bezug auf die medikamentöse Therapie der Malaria: Chinin kann endlich 1929 vom deutschen Chemiker Rabe synthetisiert werden, aber das lange in vergeblichen Experimenten zahlreicher Wissenschaftler mehrerer Länder gesuchte Verfahren erweist sich als zu kompliziert, um Chinin in industriell nutzbarem Umfang herzustellen. Wegen dieser Problematik hatte die IG Farben, ein Teil der deutschen Bayer AG mit einer Tochterfirma in den USA (Winthrop Stearns), ausgehend vom Chininmolekül bereits 1911 mit der Suche nach synthetischen Alternativen zum Chinin begonnen, auch um die Abhängigkeit von den Chinabaumplantagen im niederländischen Indonesien zu reduzieren. Ergebnis dieser Arbeiten ist das 1934 entwickelte und bis heute bekannte Chloroquin, nachdem sich Plasmochin (1926) als zu toxisch und Atebrin (1930) als mit zu unangenehmen Nebenwirkungen (Durchfall, Erbrechen, Gelbfärbung der Haut) behaftet herausstellten [46,227].

Der zweite Weltkrieg setzte schließlich der weiteren geordneten Erforschung neuer Malariatherapeutika mit unbeschränktem internationalem Austausch ein Ende: Erst besetzte Deutschland 1940 die Niederlande mit Amsterdam, wo das „Kinabureau“, die Zentrale des Chininhandels mit Indonesien, seinen Sitz hatte; 1942 nahmen die Japaner Java ein und hielten damit die immer noch quantitativ und qualitativ weltweit wichtigste Pflanzung, bald darauf gelang ihnen auch die Invasion der Philippinen, wo es dem amerikanischen Forstingenieur und Militärangehörigen Arthur Fischer 1927 gelungen war, mit von einem englischen Kapitän aus Java eingeschmuggeltem Saatgut auf der Insel Mindanao eine Plantage aufzuziehen, deren Chinarinde gleich lokal in der philippinischen Hauptstadt Manila zu Chinin verarbeitet wurde. An den südostasiatischen und pazifischen Kriegsschauplätzen starben viele amerikanische und japanische Soldaten an Malaria tropica, da die Angehörigen beider Armeen im großen und ganzen keinerlei Immunität aufwiesen, die Vorräte an Chinin wegen des fehlenden Nachschubs zur Neige gingen und auf beiden Seiten ein schneller Sieg, der nicht erreicht wurde, für erstrebenswerter erachtet wurde als eine gute medizinische Versorgung der Kampftruppen. Die Amerikaner hingen im Laufe des Krieges von Chininspenden aus der Heimat sowie von Plantagen im Kongo und in Indien ab, die aber nicht soviel Chinin abwarfen wie die von den Japanern okkupierten. Der gerade erwähnte Arthur Fischer schaffte es 1942 noch, unter akuter Lebensgefahr und schwer krank (Malariaattacken und beginnende Blutvergiftung ausgehend von einer Wunde am Arm) mit dem letzten Flug vor der japanischen Invasion einige Cinchonasamen von Mindanao nach Australien auszufliegen, die dann nach Costa Rica und Ecuador verbracht wurden, wo Chinin aber erst nach Ende des Krieges gewonnen werden konnte. Im Mai 1943 empfahlen französische Ärzte in Nordafrika aufgrund eigener positiver Erfahrungen den amerikanischen Militärs Sontochin, eine chloroquinähnliche Substanz, als Alternative zum Chinin und zum unbeliebten Atebrin auszuprobieren. Bald fiel Wissenschaftlern in den USA auf, dass bei Winthrop Stearns vor dem Krieg Proben sowohl von Sontochin als auch von Chloroquin und die jeweiligen Synthesemethoden hinterlegt worden waren, die die damals noch nicht verfeindete IG Farben

zugeschickt hatte, deren Testung und Weiterentwicklung jedoch vernachlässigt worden war [227,228,229]. Diese Einsicht kam zu spät, um noch Bedeutung für die alliierten Soldaten zu haben, die einen nicht niedrigen Preis dafür zahlen mussten. Die Deutschen selbst bemühten sich während der Kriegsjahre auch nicht weiter um die Entwicklung von Malariamedikamenten, da sie andere Prioritäten hatten und ihre eigenen Soldaten auch weniger mit Malaria und vor allem kaum mit *P. falciparum* konfrontiert waren. Sie ließen sich das nötige Chinin auf teilweise abenteuerlichen Wegen von den Japanern aus Südostasien liefern. Nach dem Krieg wurden Colonel Arthur Fischer zwei Orden verliehen: der „United States Order of Merit“ für seinen Einsatz im Krieg und der „Distinguished Star of the Philippines“ wohl auch zum Teil für seine friedensstiftende und menschenfreundliche Idee, Chinabaumplantagen und die Verarbeitung zu Chinin in einem unterentwickelten und malariageplagten Land zu etablieren [227].

In der Nachkriegszeit wurden dann Chloroquin und Amodiaquin sowie andere synthetische Malariamittel wie Pyrimethamin, Proguanil, Primaquin und später auch Sulfadoxin entwickelt und zur Prophylaxe und Therapie angewandt. Insbesondere die US-Amerikaner wollten nach ihren bisherigen Erfahrungen nicht mehr von einer Pflanze abhängig sein, die zudem auf ihrem Heimatteritorium nicht gedeiht.

Desweiteren gelang es vor allem mittels Drainage der Sümpfe in Mittel- und Süditalien endlich, die Malaria aus Italien zu vertreiben und dabei auch noch fruchtbares Ackerland zu gewinnen.

Aufgrund der teilweise spektakulären Erfolge bei der Ausrottung der Malaria in einigen nichttropischen bis subtropischen Gebieten rief die WHO 1957 eine malariafreie Welt als realistisch erreichbares Ziel für 1963 aus. Die zwei Hauptwaffen der Eradikationskampagne waren das billige, verträgliche, einfach zu dosierende Chloroquin zur Behandlung der Bevölkerung und das DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan) zur weitgehenden Vernichtung der Moskitopopulation, welches nicht nur zum IRS verwendet, sondern z.B. auch per Flugzeug über die Landschaft verstreut werden sollte bzw. wurde.

Vor allem der den Einsatz des Insektizides betreffende Teil des Programms war rückblickend mehr oder weniger von vornherein zum Scheitern verurteilt, da die mögliche schädliche Wirkung von DDT auf Umwelt und Mensch besonders bei Einbringen in den Naturkreislauf im großen Maßstab zu Recht immer mehr Gegenstand einer lebhaften internationalen Diskussion wurde.

Die afrikanischen Staaten machten bei der Kampagne ohnehin kaum mit, nicht zuletzt weil der Zeitpunkt ungünstig war, da es im Rahmen der zwar meist unblutigen Entkolonisierung (1960 erreichten alleine 17 Staaten die Unabhängigkeit) zu Instabilitäten nicht zuletzt in der Verwaltung und im Gesundheitswesen kam, soweit diese Institutionen überhaupt vorher unabhängig von der jeweiligen Kolonialmacht etabliert waren. In den folgenden Jahrzehnten kam es in vielen Staaten zu chronischen, bürgerkriegsähnlichen Konflikten, so dass dort staatliche oder anderweitig zentral gesteuerte Malariaprogramme überhaupt nicht durchzuführen waren, da die organisatorische Basis von oben und aufgrund fehlender Aufklärung die Unterstützung der Bevölkerung von unten fehlte (z.B. in Angola, wo es auch ein

beträchtliches Problem mit der afrikanischen Schlafkrankheit gab und gibt oder im Kongo und in Mosambik). Selbst in grundsätzlich kooperativen und besser funktionierenden Staatswesen wie Brasilien, Indien und Thailand wurde der logistische Aufwand und die Überzeugungsarbeit unterschätzt, vor allem was das IRS über einen längeren Zeitraum hin anging. Das verständliche Mißtrauen von Teilen der Bevölkerung bezüglich des wiederholten Eindringens in die Privatsphäre konnte oft nicht überwunden werden. Die zentrale technische Problematik, die die Kampagne endgültig scheitern ließ, war die beginnende Resistenzentwicklung - die der erwachsenen Anophelesmoskitos gegen DDT und die der Plasmodien (hier insbesondere *P. falciparum*, in geringem Umfang auch *P. vivax*) gegen Chloroquin. Bereits 1961 bemerkten Ärzte unabhängig voneinander in den Dschungelgebieten Südamerikas und Südostasiens, dass Chloroquin nicht mehr so wirkte wie noch vor ein paar Jahren. 1963 wurde die Finanzierung des 1955 ins Leben gerufenen „Global Malaria Eradication Programme“ weitgehend eingestellt, 1972 erklärte die WHO das Ziel der weltweiten Eradikation offiziell für aufgegeben [31,45,46,50,227].

Der Vietnamkrieg brachte dann die Entwicklung von Mefloquin auf amerikanischer Seite (Erstzulassung 1985) [46] und die Anwendung der wiederentdeckten Artemisinine auf vietnamesischer Seite [91]. Ansonsten gab es in den 70er und 80er Jahren keine wesentlichen Verbesserungen. Es kamen auch kaum positive Impulse von der Pharmaindustrie in bezug auf neue Medikamente oder einen Impfstoff. Resistenzen gegen SP breiteten sich – anscheinend ausgehend von Südostasien, wo es auch entsprechende Probleme mit Mefloquin bereits kurz nach dessen Einführung gab - über den Globus aus und erreichten Afrika von Osten her; Chloroquin wirkte und wirkt nur noch in Mittelamerika gegen die dort ohnehin nicht mehr sehr prävalente *Malaria tropica* [11,31,45,46,50]. Weltweit allerdings stieg die Inzidenz der *Malaria* (v.a. der *tropica*) deutlich an [11,50], was nicht nur am Versagen der WHO (Aufgabe ihrer bisherigen Strategie und Fehlen einer neuen) lag, sondern auch an den fehlenden Bemühungen der zahlreichen, im Großen und Ganzen gescheiterten Staaten des „Malariagürtels“ vor allem in Afrika. Selten war es vorwiegend die Resistenz gegen DDT und Medikamente alleine, die das Wiederaufflammen der *Malaria* begünstigte, wie vielleicht in Sri Lanka und Madagaskar [185]. Eine wichtige Rolle spielt(e) oft die unkontrollierte Erschließung malariaverseuchter Räume wie z.B. im Amazonasgebiet und andere im Kapitel „Epidemiologie“ geschilderte Phänomene [11]. Nur in wenigen Ländern setzte sich der in den 50er Jahren sich zunächst abzeichnende positive Trend fort, wie beispielsweise in Thailand, wo es trotz der dort besonders relevanten Medikamentenresistenzen aufgrund einer gewissen wirtschaftlichen Entwicklung in Frieden gelang, Vektorkontrollmaßnahmen durchzuführen sowie das Gesundheitswesen und die allgemeine Infrastruktur auszubauen [50,230].

Im Laufe der 90er Jahre beschließt die WHO zu handeln, da die Situation in Richtung Katastrophe zu eskalieren droht, insbesondere was die Mortalität von Kindern unter fünf Jahren an *Falciparum*-*Malaria* in Afrika angeht [11,50]. Somit wird 1998 unter anderem auf Initiative der neuen WHO-Generaldirektorin Gro Harlem Brundtland, einer norwegischen Ärztin, die in der Einleitung bereits erläuterte Strategie „Roll Back *Malaria*“ ins Leben gerufen, nachdem bereits im

Vorjahr bei einem Treffen in Harare führende afrikanische Staatsmänner erklärt hatten, der Bekämpfung der Malaria eine gewisse Priorität einzuräumen, auch um die wirtschaftliche Entwicklung zu erleichtern [32]. Wichtige Unterschiede von RBM zum Programm der 50er Jahre sind neben anderen Mitteln die Fokussierung auf Afrika und auf Kleinkinder und Schwangere, die stärkere Einbeziehung von Nichtregierungsorganisationen (NGOs) und eine wesentliche Teilfinanzierung aus dem privaten Sektor wie z.B. durch die Bill & Melinda Gates Foundation. Auch außerhalb der WHO gibt es internationale Bewegung und es formierten sich Organisationen, die sich mit vielversprechenden Aspekten der Malariaforschung beschäftigen, wie etwa der Sequenzierung des Genoms von *P. falciparum* („Malaria Genome Sequencing Consortium“) mit dem Ziel, Angriffspunkte für neue Medikamente bzw. Impfstoffe zu identifizieren [11], der Impfstoffentwicklung („Malaria Vaccine Initiative“) [192] und dem „intermittent preventive treatment“ für Kleinkinder („IPTi Consortium“) [154]. Die Pharmaindustrie ist auch wieder beteiligt, mal mit Pech im Falle von GlaxoSmithKline mit der im Feldversuch an Nebenwirkungen gescheiterten Kombination Chlorproguanil-Dapson [86-88], mal erfolgreicher in Gestalt von Sanofi-Aventis, die u.a. Artesunat herstellen und vertreiben, um nur zwei Beispiele zu nennen. Generell ist die Phase der abwartenden Resignation vorbei.

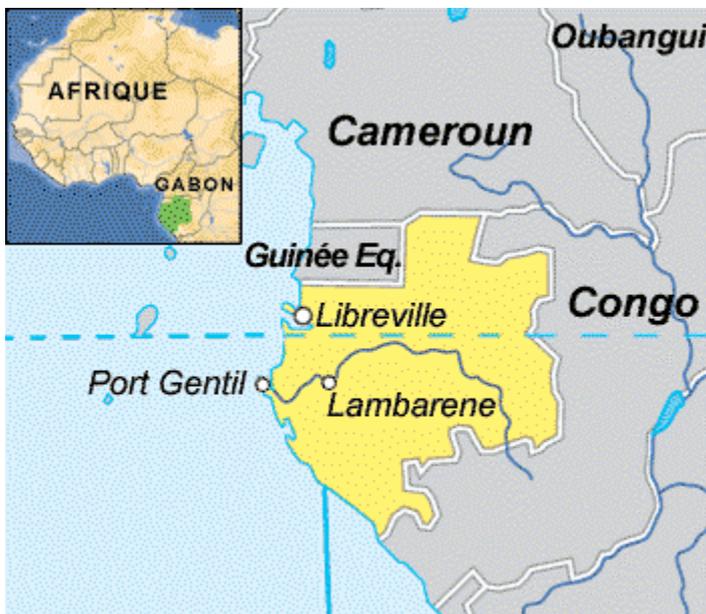
Auch wenn einzelne Personen heutzutage aufgrund der fortschreitenden weltweiten Vernetzung und der komplizierter gewordenen Wissenschaft nicht mehr so leicht eine wichtige Rolle spielen können, habe ich einigen von ihnen (natürlich auf Kosten anderer) in diesem Kapitel recht viel Raum eingeräumt um anzudeuten,

- dass Offenheit für andere Kulturen trotz scheinbarer, weithin anerkannter Überlegenheit der eigenen, Früchte tragen kann (die katholischen Mönche bei der Eroberung Südamerikas).
- dass man aber auch gerade wegen seiner Zugehörigkeit zu einer als minderwertig angesehenen Kultur trotz offensichtlicher Verdienste und in Kaufnahme von Risiko für Leib und Leben vergessen wird (Manuel Inca Mamani).
- dass man jedoch, wenn man auf der „richtigen“ Seite steht, gute Ideen hat und in die Tat umsetzt, zäh ist und nicht vor der Gefahr flieht, geehrt wird, obwohl eine entscheidende Aktion nicht mehr zur rechten Zeit Erfolg bringt (Arthur Fisher).
- dass man in der Vergangenheit, als Glück, Intuition und Zähigkeit im wissenschaftlichen Bereich wichtiger waren als eine technisch hochwertige Ausrüstung auch als Nobody den Durchbruch schaffen konnte (Laveran, Ross und Gorgas).

### 3 Patienten, Materialien und Methoden

#### 3.1 Studienort

##### 3.1.1 Allgemeines & Medizinisches



**Abbildung 2: Die geographische Lage Gabuns (aus [www.asnom/image/153\\_aef/gabon.gif](http://www.asnom/image/153_aef/gabon.gif))**

Gabun liegt im Westen Zentralafrikas auf der Höhe des Äquators. Im Norden grenzt es an Äquatorial-Guinea und Kamerun, im Osten und Süden an Kongo-Brazzaville, den ehemals von Frankreich kolonialisierten Teil des Kongos, und im Westen an die Atlantikküste. Amtssprache ist Französisch, die Hauptstadt heißt Libreville. Es gehörte zum französischen Kolonialreich und erlangte wie fast alle dessen Teile 1960 die Unabhängigkeit. Formal ist es eine Demokratie, die seit 1967 durchgehend von Omar Bongo als Staatspräsident regiert wird, der sich mehrmals wiederwählen ließ, zuletzt im Dezember 2005. Seine Partei bildet alleinig die Regierung.

Das Klima ist geprägt von tropischem Regenwald mit einer Luftfeuchtigkeit von über 80% im Jahresdurchschnitt und einem von Westen nach Osten abnehmenden Niederschlagsmittel von etwa 3000 mm. Ungefähr 3/4 der Fläche Gabuns sind noch von Regenwald bedeckt; die restlichen 25% entfallen auf Feuchtsavannen und – in geringerem Ausmaß - auf Agrarflächen (vorwiegend Subsistenzlandwirtschaft). Es gibt eine große Regenzeit von Oktober bis Dezember und eine ausgeprägte Trockenperiode von Juni bis September; die erste Jahreshälfte ist ebenfalls mehr oder weniger feucht (monatliche Niederschlagsmengen um knapp 300 mm).

Die beschriebenen Studien wurden am Forschungslabor des Albert-Schweitzer-Hospitals (HAS) in Lambaréné durchgeführt. Lambaréné liegt etwas südlich des Äquators und knapp 200 km östlich der Atlantikküste und von Libreville und ist die Hauptstadt der Provinz Moyen-Ogooué und somit - obwohl es wohl weniger als 20.000 Einwohner zählt - ein Oberzentrum Gabuns. Die Stadt wird von zwei Flussarmen des Ogooué in drei Hauptteile gegliedert. Das Krankenhausgelände liegt ufernah nördlich des Flusses in der Nähe der großen Strasse, die nordwestlich in die Hauptstadt Libreville führt, die neben ihrer Verwaltungs- und Kontrollfunktion (Regierungssitz, ausländische Botschaften und Stützpunkte der gabunesischen und der regulären französischen Armee sowie der französischen Fremdenlegion) auch wichtige Hafenanlagen u.a. zur Verschiffung von im Land geschlagenen Tropenhölzern hat; Richtung Süden geht es bis zur Grenze mit Kongo-Brazzaville. Für Fahrten entlang der Ost-Westachse steht der Wasserweg (Ogooué) zur Verfügung u.a. mit regelmäßigen Bootsverbindungen in die Hafenstadt Port-Gentil, wo die Off-shore-Erdölförderung als wichtigster Wirtschaftszweig des Landes hinzukommt. Im Südosten liegt das sowohl über eine Landstrasse als auch per Schiff über den Ogooué und mit der Eisenbahn (ein Prestigeprojekt des Präsidenten für seine Heimatprovinz) von Libreville aus erreichbare Franceville, wo sich u.a. ein biomedizinisches Forschungszentrum befindet (Primatenforschung). In dieser Region gibt es auch gewisse Mangan- und Uranvorkommen. Ansonsten sind große Teile des Landes noch kaum erschlossen und besiedelt, in den östlichen Regenwäldern leben Pygmäen. Sollten die Ölvorkommen zur Neige gehen, könnte die Abholzung in größerem Maßstab als bisher fortgesetzt werden, eine Tätigkeit, die zum größten Teil in ausländischen Händen liegt (u.a. Unternehmen aus Malaysia und Indien). Obgleich das Bruttonationaleinkommen Gabuns statistisch deutlich über dem der meisten anderen afrikanischen Staaten liegt, lebt die große Mehrheit der Bevölkerung trotz ihrer geringen Zahl (um die 1,2 Millionen Einwohner auf der Fläche der ehemaligen BRD) in Armut, da die durch die Ausbeutung der Bodenschätze erzielten Devisen entweder außer Landes gelangen oder unter der kleinen, im Land ansässigen multinationalen Elite aufgeteilt werden. Tourismus spielt insgesamt eine geringe Rolle. Größere Agrarmonokulturen für z.B. Bananen, Reis, Kaffee oder Tee sind bisher nicht angelegt worden, obwohl die klimatischen Voraussetzungen dafür günstig sind, wenn man von einigen Palmölplantagen absieht, von denen zwei auch ganz in der Nähe von Lambaréné liegen. Der Bildungsstand und das Ausbildungsniveau der Bevölkerung sind insgesamt niedrig. Das Schulsystem basiert auf dem französischen, arbeitet aber nicht sehr effektiv und entlässt wenige Abgänger mit Hochschulreife, von denen viele aufgrund der eingeschränkten Ausbildungs- und Karrieremöglichkeiten in die Polizei oder Armee eintreten. Es gibt nur eine nach europäischen Standards schlecht ausgestattete Universität in Libreville (einschließlich einer medizinischen Fakultät). Viele Gabunesen träumen davon, nach Europa oder Nordamerika zu emigrieren. Aufgrund der oft auch bei Abiturienten und Akademikern mangelhaften Englischkenntnisse spielt Frankreich als mögliches Zielland immer noch eine wichtige Rolle. Fast alle Gabunesen sprechen neben einer oder mehrerer Bantusprachen Französisch, eine Verständigung mit Englisch ist häufig kaum möglich, außer man trifft auf Einwanderer aus dem anglophonen

Afrika. Das Gesundheitssystem ist zentral ausgerichtet und erreicht nur in Libreville und in Port-Gentil weitgehend westliches Niveau, besonders was apparative Untersuchungen und ein breites chirurgisches Spektrum angeht. Nur in Libreville gibt es ein etabliertes Programm zur HIV-Therapie für die mutmaßlich bis zu 10% (möglicherweise auch weniger) HIV-positive Bevölkerung [231,232].

Es gibt kein Krankenversicherungswesen und keine Gesundheitssteuer. Grundsätzlich sind alle medizinischen Maßnahmen und Medikamente vom Patienten bzw. von seinen Angehörigen zu bezahlen, was oft gewisse Schwierigkeiten mit sich bringt, da nur wenige einer geregelten Lohnarbeit nachgehen. Entlang der Flüsse und auf dem Land gibt es praktisch keine Krankenhäuser, allenfalls Gesundheitszentren bzw. Treffpunkte, die nach einem bestimmten Turnus von Teams regionaler Krankenhäuser (z.B. eben durch das HAS) für ambulante Sprechstunden (Gesundheitsaufklärung, Durchführung des EPI etc.) besucht werden. Hinzu kommen „dispensaires“, Läden, die Medikamente, Verbandsmaterial etc. verkaufen und deren Personal meist über einen gewissen medizinischen Hintergrund oder zumindest ausreichend Erfahrung verfügt, auch wenn deren Ausbildung sicher nicht einem deutschen Pharmaziestudium entspricht.

Im Albert-Schweitzer-Krankenhaus sind neben dem Forschungslabor klinische Abteilungen für Innere Medizin, Chirurgie (mit einem Operationssaal)

Gynäkologie/Geburtshilfe, Pädiatrie und Zahnheilkunde sowie ein Labor für Routineuntersuchungen („labo d'exame“ im Gegensatz zum „labo de recherche“) vertreten. Es gibt Röntgenuntersuchungen (vor allem Thorax und Skelettsystem), grundsätzlich auch Sonographie, jedoch keine Endoskopie. Schwerpunkte der chirurgischen Tätigkeit sind septische und traumatologische Eingriffe; die Gynäkologie wird von den Chirurgen mitversorgt, die Geburtshilfe meist von den Hebammen. Es gibt keine Anästhesisten, dafür Anästhesiepfleger mit langjähriger Erfahrung bei der Steuerung von Inhalationsnarkosen ohne Intubation.

In der Pädiatrie spielt Mangelernährung aufgrund des stabilen Klimas und der fruchtbaren Landschaft kaum eine Rolle, HIV-Infektionen und auch Tuberkulose sind im Vergleich zu vielen Ländern im Osten und Süden Afrikas weniger prävalent, die Malariainzidenz geht eher zurück, Meningitiden insbesondere in epidemischem Ausmaße kommen kaum vor, es dominieren Atemwegs-, Haut- und gastrointestinale Infektionen (einschließlich Helminthosen) sowie chronische, multifaktorielle Anämien.

Es gibt ein Spezialprogramm für Patienten mit Sichelzellanämie, für HIV-positive soll eines eingerichtet werden.

Bluttransfusionen werden regelmäßig in kleinerem Umfang verabreicht, das Blut stammt meist von Angehörigen, seltener von Freiwilligen und wird auf HIV getestet.

Der Großteil der Laboruntersuchungen entfällt auf die Infektionsdiagnostik (nicht zuletzt Serologien für HIV und andere STDs) und die Blutbildbestimmung (einschließlich Anämiediagnostik mittels Hämoglobinelektrophorese).

Bei der Erwachsenenmedizin beginnt sich eine allmähliche Verschiebung weg von armutsbedingten Infektionserkrankungen hin zu den sogenannten Zivilisationskrankheiten wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus im Sinne des Konzepts „health in transition“ abzuzeichnen. Die zu Albert Schweitzers' Zeiten noch verheerend wütende Lepra und auch die afrikanische Schlafkrankheit scheinen stetig im Rückzug begriffen, von den klassischen Tropenkrankheiten hat allenfalls noch die Blasenbilharziose (Erreger: *Schistosoma haematobium*, ein Trematode) vor allem bei Kindern und Jugendlichen noch eine gewisse Bedeutung.

In Lambaréné gibt es schon seit längerem ein zweites Krankenhaus gibt, das staatliche „Hôpital General“, das - zentraler auf dem Inselteil der Stadt gelegen - ein ähnliches medizinisches Spektrum wie das HAS anbietet.

### 3.1.2 Lokale Epidemiologie

Lambaréné und Umgebung sind wie fast ganz Gabun ein hyperendemisches Malariagebiet mit stabiler, ganzjähriger Übertragung und geringen, regelmäßigen jahreszeitlichen Schwankungen [148,233].

Die Transmissionsrate (gemessen an der Parasitenrate und der Höhe der Parasitämie) ist in der kurzen Zeit der starken Regenfälle von Oktober bis Dezember (wegen ihrer Niederschlagsintensität auch die große Regenzeit genannt) etwas höher, gefolgt von der in der Regel von Juni bis September andauernden Trockenzeit; am niedrigsten ist sie während der langen Zeit der schwächeren Regenfälle, die von etwa Februar bis Mai auf eine nicht sehr ausgeprägte und daher schwer abgrenzbare Trockenzeit um den Januar herum folgt [233].

Die EIR liegt um die 50 [216], d.h. man kann mit einem infektiösen Moskitostich pro Woche rechnen.

Um die 90% aller Infektionen werden von *P. falciparum* verursacht, die restlichen entfallen auf *P. ovale* und *P. malariae* [231]. *P. vivax* kommt nicht vor, da den Erythrozyten der lokalen afrikanischen Bevölkerung die Eintrittspforte (Duffy-Antigen) dafür fehlt [214]. Unterschiedliche Genotypen von *P. falciparum* bei aufeinanderfolgenden symptomatischen Attacken einer im Rahmen einer Longitudinalstudie beobachteten Gruppe von Kindern sprechen für eine ausgeprägte lokale genetische Diversität, ein auch anderswo bekanntes Phänomen [234].

Als wichtigste lokale Vektoren fungieren neueren Arbeiten nach *Anopheles gambiae*, der einzige Vektor während der Trockenzeit und *Anopheles moucheti*, der in der Regenzeit auftritt, dann auch quantitativ wichtiger als *A. gambiae* und bereits als wichtiger Vektor entwaldeter Flächen, wie z.B. dem Stadtgebiet von Lambaréné, vorbeschrieben ist [216,235,236], während in einer älteren Studie [233] noch *A. funestus* neben *A. gambiae* als Hauptvektor erwähnt wird.

Die jährliche Inzidenz klinisch manifester Malariaattacken pro Kind der Placebogruppe der lokalen IPTi-Studienpopulation, auf der diese Substudie basiert, lag nur bei 0,22, einer Zahl aus den Jahren 2003-2006, die wegen einiger mit dem HAS und unserem Forschungslabor konkurrierender Angebote auf dem Gebiet der Gesundheitsversorgung eher falsch niedrig sein dürfte [161].

Um die 80% unserer Studienpopulation benutzten Bettnetze, von denen aber nur 70% in akzeptablem Zustand waren; lediglich 5% schliefen unter einem mit einem ITN [161,180]. Es gibt für ITNs keine staatlichen oder anderen Sponsoringprogramme.

### 3.1.3 Wirksamkeit der wichtigsten Medikamente & Resistenzsituation

Chloroquin ist in Lambaréné nach wie vor obsolet zur Therapie der Malaria tropica, nachdem man 2000 vorübergehend mit Hilfe von wohl abgelaufenen Routinetests der WHO fälschlicherweise eine gewisse Rückkehr der in vitro Sensitivität von *P. falciparum* festgestellt hatte (nur noch 45% resistent im Gegensatz zu 100% 1992) [237]. Eine 2001 daraufhin durchgeführte Kontrollstudie bestätigte aber wieder eine hochgradige Resistenz der dortigen Parasiten gegenüber diesem Medikament in vivo, die auch perfekt mit den Resultaten der mit frischen Agarplatten wiederholten in vitro Testung korrelierte: 100% Therapieversagen an Tag 28 bei 26 Patienten im Alter von 4-15 Jahren [238].

Mit der Kombination Fosmidomycin/Clindamycin (FOS/CLIN) wurde 2002-2004 in zweien der ersten Phase 2-Studien gezeigt, dass bereits eine 3-Tages-Therapie mit allerdings zwei Dosen pro Tag eine Heilungsrate an Tag 28 von knapp 90% bewirkt. Die Probanden der zweiten Studie waren zwischen 1 und 14 Jahren alt, für die Untergruppe der Kinder unter 3 Jahren ergab sich allerdings eine bedenkliche „Therapielücke“ mit einer Heilungsrate von nur 62% an Tag 28 [105,113]. In einer aktuellen Vergleichsstudie mit einer Einzeldosis SP von 2005/2006 zeigte sich gar eine Heilungsrate an Tag 28 von FOS/CLIN (Regime wie oben) von 94%. Dabei muss man allerdings anmerken, dass die „kritische“ Gruppe der unter 3-jährigen von vorn herein nicht berücksichtigt wurde (Alter 3-14 Jahre). Hoch war aber die Heilungsrate von SP, die ebenfalls bei 94% lag [239], ganz im Gegensatz zur eher negativen Erwartungshaltung, die allerdings auf den Resultaten einer Vielzahl akzeptabler Studien aus verschiedenen Regionen Afrikas beruhte [u.a. 24,25,27], die bei bis zu 40% der Fälle ein Behandlungsversagen im Sinne eines LTF feststellten.

1999 wurde u.a. in Lambaréné eine multizentrische Studie mit Kindern im Alter von 6 Monaten bis 10 Jahren durchgeführt, die die 3-tägige observierte Gabe von Amodiaquin/Placebo einerseits und Amodiaquin/Artesunat andererseits verglich [240]: Die lokalen Heilungsraten an Tag 14 waren jeweils 98 bzw. 100%, an Tag 28 und PCR-korrigiert 85 bzw. 94%. Der doch deutlichere Rückgang des Therapieerfolges der Monotherapiegruppe von Tag 14 auf Tag 28 könnte auf eine beginnende Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Amodiaquin schließen lassen.

Eine nichtobservierte 5-Tage-Artesunatmonotherapie zeigte mit etwa 90% (PCR-korrigiert) eine noch akzeptable Ansprechrate an Tag 28 bei unserer IPTi-Studienpopulation in den Jahren 2003/2004, besonders wenn man die wahrscheinlich fragliche Compliance bezüglich der Therapiedauer mitbedenkt [241]. Reduziert man die Dauer dieses Regimes auf drei Tage, so fällt die Heilungsrate (an Tag 28 und PCR-korrigiert) auf alarmierende 72% ab, wie eine 2001 durchgeführte Studie an Kindern im Alter von 4 bis 15 Jahren mit beobachteter Medikamentengabe ergab [242].

Außerdem konnte im Hôpital Central in Libreville gezeigt werden, dass die intramuskuläre Verabreichung von Artesunat, was die Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit betrifft, auch bei schwerer Malaria tropica der intravenösen Gabe gleichkommt und somit eine echte Alternative zur letzteren oder zur Behandlung mit Chinin i.m. oder i.v. darstellt [243].

Eine weitere Studie konnte zudem – wohl zum ersten Mal - die starke Wirksamkeit von oralem Artesunat auch auf *P. malariae* nachweisen [244].

Die Kombination von Chinin mit dem Antibiotikum Clindamycin, dessen Einsatz als Malariamittel ebenfalls ein Arbeitsschwerpunkt der Lambaréné Gruppe ist, zeigte in mehreren Studien gute Ergebnisse mit Heilungsraten um die 90% bei einer Therapiedauer von drei oder vier Tagen. Eine im Jahre 2004 mit Kindern im Alter von 3-12 Jahren durchgeführte, observierte Vergleichsstudie erbrachte eine PCR-korrigierte Heilungsrate an Tag 28 von 87% für die Artesunat/Clindamycin-Gruppe und von 94% für die Chinin/Clindamycin-Gruppe, so dass eine Unterlegenheit des chininhaltigen Regimes bzw. eine klinisch wirksame Resistenz gegen Chinin nicht nachgewiesen werden konnte. Die Therapiedauer betrug jeweils 3 Tage; beide Kombinationen wurden zweimal pro Tag verabreicht [108].

Die Standardtherapie zum Studienzeitpunkt im HAS und auch im staatlichen Hôpital General in Lambaréné für komplizierte Malaria war Chinin (falls möglich für 7 Tage) und eine Einmaldosis SP; für unkomplizierte Malaria wurde nur SP oder in letzter Zeit (etwa seit Beginn des Jahres 2005) Amodiaquin alleine oder in Kombination mit einer Dosis SP für 3 Tage verschrieben. Die von Gabun ebenfalls offiziell adaptierte ACT Artesunat und Amodiaquin für 3 Tage [15], die auch Gegenstand dieser Arbeit ist, war bis Ende 2005 noch nicht in Lambaréné implementiert.

## 3.2 Studienkonzept

### 3.2.1 Hintergrund & Endpunkte & Studienziel

Die vorliegende Studie wurde von August 2004 bis Juni 2005 durchgeführt und war eingebettet in eine größere, sogenannte IPTi-Studie (IPTi = intermittent preventive treatment in infants). Das Konzept und die Geschichte des IPTi und des IPT überhaupt wurden bereits im Kapitel 2.2.5.1 besprochen.

Bei unserem IPTi-Projekt [161] handelte es sich um eine prospektive, longitudinale, randomisierte, doppelgeblindete und placebo-kontrollierte Studie, die mit ähnlichem Protokoll und ungefähr zur selben Zeit an mehreren Forschungszentren in Afrika durchgeführt wurde [159,160,162,163]:

Im Alter von 3, 9 und 15 Monaten (bzw. bis zu jeweils zwei Monate später) erhielt jedes Studienkind entweder eine halbe Tablette Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP, Fansidar<sup>®</sup>) oder eine halbe Tablette Placebo ohne Gewichtsadaption für ältere bzw. schwerere Kinder.

Babys wurden unmittelbar nach der Geburt oder im Laufe der ersten drei Lebensmonate rekrutiert und bis zum Alter von 30 Monaten einmal monatlich zu Hause untersucht. Außerdem konnten die Studienkinder und deren Geschwister im Falle einer Erkrankung jederzeit ins Forschungslabor kommen,

wurden dort kostenlos untersucht und behandelt und, wenn nötig, in der Pädiatrie des Albert-Schweitzer-Krankenhauses vorgestellt und gegebenenfalls dort stationär aufgenommen.

Primäres Studienziel waren die Häufigkeit und Schwere von Malariaattacken und die Inzidenz und die Ausprägung von Anämien im Vergleich zwischen den zwei Gruppen sowie natürlich die Sicherheit und Verträglichkeit der Intervention.

Die SP-Studie begann im Dezember 2002 und dauerte bis zum April 2007, als die jüngsten Kinder das Alter von 30 Monaten und damit das Ende der Follow-up-Periode erreichten.

Falls ein Kind an unkomplizierter Malaria erkrankte, wurde es vom Beginn der Studie bis zum August 2004 5 Tage lang mit Artesunat behandelt (Monotherapie; Dosis: Tag 0: 4 mg/kg, Tag 1-4: 2 mg/kg). Die Medikamentengabe fand an den Tagen 1 bis 4 zu Hause, d.h. vom Studienteam unbeobachtet, statt. Unsere Ergebnisse und Erfahrungen mit dieser Monotherapie wurden bereits veröffentlicht [241].

Komplizierte Malaria wurde – falls die Vorstellung über uns erfolgte - im Albert-Schweitzer-Hospitals mit Chinin i.v. nach Möglichkeit „SP-frei“ behandelt, da die zusätzliche Gabe von SP außerhalb der IPTi-Intervention für deren beide Gruppen eine Interferenz mit möglicher Verfälschung des Outcome bedeutet hätte.

Im Laufe des Jahres 2004 wurde die Bill & Melinda Gates Foundation zum Hauptsponsor der IPTi-Studie. Sie wünschte die aktuellen Empfehlungen der WHO umgesetzt zu sehen, und somit wurde die Therapie der unkomplizierten Malaria ab August 2004 auf eine ACT umgestellt:

Studienteilnehmer mit unkomplizierter Malaria erhielten nun 3 Tage lang Artesunat und Amodiaquin (Kombinationstherapie; Dosis: Tag 0-2: je Artesunat 4 mg/kg und Amodiaquin 10 mg/kg).

Zunächst – bis Ende November 2004 – wurde nur die Medikamentengabe an Tag 0 observiert, die ohnehin im Labor stattfand, die anderen beiden Dosen jedoch mit entsprechender Aufklärung über deren Wichtigkeit und die Möglichkeit bzw. Notwendigkeit einer sofortigen Wiedervorstellung bei Problemen (wie z.B. Erbrechen der Tabletten) nach Hause mitgegeben.

Wegen der offensichtlich unbefriedigenden Ergebnisse bei unserer Studienpopulation (subjektiv zu viele LTFs auch ohne genaue Auswertung) entschieden wir uns, die Therapie ab Anfang Dezember 2004 an allen drei Behandlungstagen im Labor oder zu Hause von uns beobachtet durchzuführen, falls die Eltern mit ihrem Kind nicht ins Labor kamen bzw. von vornherein klar war, dass sie nicht kommen konnten.

Die Patienten wurden an festgelegten Studientagen nach Diagnose der Malariaepisode an Tag 0 klinisch, parasitologisch und laborchemisch nachuntersucht: die nichtobservierten an Tag 4, die observierten bereits an Tag 2 und alle einheitlich an Tag 28. Im Falle einer klinischen Verschlechterung oder anderer unvorgesehener Ereignisse konnten die Eltern ihr Kind natürlich jederzeit vorstellen. Dies galt grundsätzlich für die gesamte Follow-up-Periode der SP-Studie.

Die beiden Studienarme waren also nicht randomisiert und nicht verblindet, letzteres war aufgrund der Natur der Fragestellung nicht möglich. Die

Therapieversuche fanden auch nicht im selben Zeitraum statt, sondern in zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden, aber sich nicht überlappenden. Ersterer (Anfang August bis Ende November 2004) beinhaltet die zweite Hälfte der Trockenzeit (etwa Mitte Juni bis Mitte September) und einen guten Teil der großen Regenzeit (etwa Mitte September bis Mitte Dezember), also Zeiten mit höherer Transmissionsintensität (siehe Kapitel 3.1.2); letzterer (Anfang Dezember 2004 bis Juni 2005) das letzte Drittel der großen Regenzeit und die mehr oder weniger feuchte erste Jahreshälfte von Januar bis Juni.

Primäre Studienendpunkte waren die klinische Heilung der Malaria tropica bei gleichzeitiger vollständiger Parasitenelimination (= ACPR), d.h. es durften am Tag 28 nach Beginn der Behandlung keine asexuellen Formen von *Plasmodium falciparum* im Dicken Tropfen zu finden sein.

In der Broschüre der WHO "Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria" [21] gilt dies als Behandlungsendpunkt für Regionen mit niedriger bis moderater Transmission; für Gegenden mit intensiver Übertragung wie Gabun bzw. Lambaréné ist eigentlich nur eine Follow-up-Periode von 14 Tagen mit Bestimmung der ACPR an Tag 14 vorgeschlagen. Außerdem wird in letzteren die klinische Heilung oft für wichtiger gehalten als die komplette Parasitenelimination, d.h. asymptomatische Parasitämien, die zwischen den Tagen 14 bis 28 häufiger auftreten als in den Tagen 0 bis 14, werden nicht mehr behandelt bzw. bei kürzerem Follow-up gar nicht erfasst, da man davon ausgeht, dass die Bevölkerung dort - einschließlich schon der Kinder im Vorschulalter - aufgrund der ständigen und häufigen Exposition bereits eine gewisse Semiimmunität erworben und sowie quasi permanent Parasiten im Blut hat. Trotzdem entschieden wir uns aus zwei Gründen für das Konzept der ACPR mit einem Follow-up von 28 Tagen:

Erstens handelt es sich bei den Studienteilnehmern um sehr junge Kinder (einige Monate bis etwa zwei Jahre), so dass man eine Semiimmunität noch nicht voraussetzen kann, d.h. dass jede Parasitämie als symptomatisch zu bewerten ist. Somit muss sie auch entdeckt und behandelt werden.

Zweitens hat zwar Artesunat eine Halbwertszeit von nur wenigen Stunden, Amodiaquin jedoch eine von einer bis drei Wochen. Ab Tag 3 verbleibt also Amodiaquin als einziges Medikament, dessen Plasmakonzentration langsam über Wochen abfällt. Um also Aussagen über eine mangelnde Wirkung (z.B. aufgrund schlechter Compliance oder zunehmender Resistenz) machen zu können, sind mindestens 28 Tage Follow-up erstrebenswert.

Auf das Auftreten von Anämien und anderer Blutbildveränderungen wurde ebenfalls geachtet und gegebenenfalls z.B. eine orale Eisentherapie eingeleitet. Generell wurden adverse Ereignisse dokumentiert, um Aussagen über die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie machen zu können (= sekundäre Studienendpunkte).

Bei allen Kindern, die an oder vor Tag 28 wieder einen positiven Dicken Tropfen, d.h. asexuelle Formen von *P. falciparum* aufwiesen, wurde der Parasitenstamm mit Hilfe einer PCR genotypisiert.

Falls derselbe Erreger wie an Tag 0 gefunden wurde, wurde dies als Versagen der Therapie im Sinne einer Rekrudescenz gewertet.

Eine Infektion mit einem oder mehreren anderen Genotypen wurde jedoch als Therapieerfolg, d.h. als Heilung von dem an Tag 0 gefundenen Parasitenstamm, gewertet. Die Reinfektion mit dem anderen Stamm wurde dann natürlich genauso wie alle anderen Malariafälle behandelt, da das Ergebnis der PCR nicht zeitnah verfügbar und somit zunächst unbekannt war.

Das Studienprotokoll sowohl für die IPTi-Studie als auch für diese Artesunat-Amodiaquin-Substudie wurde vom Ethikkomitee der internationalen Stiftung des Albert-Schweitzer-Hospitals geprüft und genehmigt.

Wesentliches Ziel dieser Observationsstudie war der Nachweis bzw. Ausschluss eines signifikanten Unterschiedes zwischen einer beobachteten (kontrollierten) und einer nicht beobachteten Medikamentengabe bzw. -einnahme, d.h. zwischen den englischen, aus der Gesundheitsforschung stammenden Begriffen „effectivity“ (= beobachtete Gabe) und „effectiveness“ (= nicht beobachtete Einnahme) in bezug auf eine von der WHO empfohlene ACT der unkomplizierten Malaria bei sehr jungen Kindern sowie auch das Sammeln von Informationen über die Verträglichkeit der gemeinsamen Verabreichung von Artesunat und Amodiaquin.

### 3.2.2 Einschlußkriterien

In die vorliegende Substudie aufgenommen wurden Kinder, die bereits an der oben skizzierten SP-Studie teilnahmen und die unserem Team somit mehr oder weniger gut bekannt waren. Dies beinhaltete auch die Möglichkeit, die Familien zu Hause aufzusuchen, da in die Akte eines jeden Studienkindes ein Plan mit der aktuellen Adresse gezeichnet war. Bei Problemen mit der Compliance (Medikamentengaben bzw. Follow-up-Termine) spielte dies eine Rolle.

Die Patienten waren (theoretisch) zwischen 0 und 30 Monate alt, umfaßten also alle Alterstufen von eben erst rekrutiert bis zum Ende der Follow-up-Periode der IPTi-Studie, die bereits im Dezember 2002 begonnen hatte und deren Rekrutierungsprozess bis zum Oktober 2004 andauerte.

Weiterhin mussten sie an einer *Plasmodium falciparum*- Monoinfektion mit einer mittels eines Dicken Tropfen festgestellten Parasitämie  $\leq$  etwa 200.000/ $\mu$ l erkrankt sein. Es wurde keine untere Grenze festgelegt.

Die rektal gemessene Temperatur musste über 38,3 °C sein oder es musste in den letzten 48 Stunden eine Fieberepisode in der Anamnese aufgetreten sein.

Für Gegenden mit hoher Transmission werden von der WHO für solche Studien normalerweise eine Untergrenze von 2.000/ $\mu$ l (bei der von uns übernommenen Obergrenze von 200.000/ $\mu$ l) und eine objektive nachvollziehbare aktuelle Temperaturerhöhung (axillär  $\geq$  37,5 °C oder rektal/aural  $\geq$  38,0°C) im Gegensatz zur nur anamnestischen als Einschlusskriterien empfohlen [21].

Da wir jedoch davon ausgingen, dass es bei unserer Altersgruppe - wie bereits oben erwähnt - praktisch keine asymptomatischen Parasitämien gibt, betrachteten wir auch geringe oder momentan nicht febrile Parasitämien als Malaria, besonders wenn Anamnese und Untersuchung keinen Hinweis auf eine andere Krankheit ergaben, die das Fieber verursachen hätte können. Außerdem hätte es sonst auch zu lange gedauert, bis wir genug Patienten zusammen gehabt hätten, da sich das Gebiet um Lambaréné herum immer mehr wie eine Region mit moderater (anstatt wie früher hoher) Transmission verhält [160, sowie die langjährige Erfahrung von Mitarbeitern vor Ort]. Für letztere ist es auch nach den gültigen WHO-Richtlinien akzeptabel, die Fieberanamnese einzubeziehen [21].

Die rektale Temperaturmessung wurde anderen Methoden vorgezogen, da sie eher der wirklichen Körperkerntemperatur entspricht und außerdem bei Kleinkindern noch einigermaßen unproblematisch durchzuführen ist [245,246].

Allergische Reaktionen gegen die Studienmedikamente Artesunat und Amodiaquin in der Vorgeschichte mussten ausgeschlossen sein, obgleich sie aber ohnehin sehr selten auftreten.

Die Einwilligung der Eltern/eines Elternteils/anderer maßgeblicher Angehöriger nach angemessener Aufklärung durch Mitglieder des Studienteams musste vorliegen und zwar für die Behandlung der unkomplizierten Malaria mit Artesunat und Amodiaquin lediglich in oraler Form, da es sich nur um eine Substudie der IPTi-Studie mit SP handelte. Die schriftliche Zustimmung zu letzterer beinhaltete bereits prinzipiell die kostenlose Behandlung klinischer Malariaepisodes (einschließlich der Datenauswertung) nach den jeweiligen Standards, was von den Familien im Allgemeinen als sehr positiv empfunden wurde, aber natürlich auch jederzeit verweigert werden konnte.

### 3.2.3 Ausschlusskriterien

Kinder mit Verdacht auf eine schwere Malaria waren von der Studie ausgeschlossen. Hinweise darauf lieferten folgende (v.a. klinische) Gefahrenzeichen in Anlehnung an die Definition der WHO von 2000 [63]:

- persistierendes Erbrechen (als durchgehendes Symptom und nicht im Zusammenhang mit der Gabe von Tabletten z.B.)
- Unfähigkeit zu trinken (auch Muttermilch)
- Unfähigkeit zu sitzen oder zu stehen (je nach Alter und Entwicklung)
- Symptome eines möglichen zerebralen Geschehens wie
  - Lethargie
  - Bewusstseinsveränderung bis zur Bewußtlosigkeit
  - Krampfanfälle (anamnestisch oder vom Team beobachtet)
  - fokale neurologische Veränderungen (z.B. Paresen)
- klinische Blutungszeichen (z.B. Petechien) als Hinweis z.B. auf eine DIC (disseminierte intravasale Gerinnung)
- respiratorische Befunde (klinisch), die entweder auf eine schwere Azidose oder auf eine andere Beeinträchtigung der Atemfunktion und des

- Gasaustausches (z.B. Lungenödem) schließen ließen
- Kreislaufkollaps/Schockzustand
- Hämät- bzw. Hämoglobinurie (makroskopisch)
- Ikterus (klinisch), da bei Kindern zwar selten, aber gerade bei Kleinkindern prähepatisch als möglicher Hinweis auf eine
- schwere Anämie (definiert als Hb  $\leq$  5.0 g/dl) als einziger Laborparameter neben der schon angedeuteten
- Hyperparasitämie (definiert als  $\geq$  200.000 Ringformen/ $\mu$ l)

Patienten mit Mischinfektionen (*P. f.* + *P. ov.* oder *P. f.* + *P. m.*) oder Monoinfektionen mit *P. malariae* bzw. *ovale* wurden zwar genauso behandelt wie Monoinfektionen mit *Plasmodium falciparum*, jedoch von der Auswertung in dieser Arbeit von vorn herein ausgeschlossen.

Die Diagnose einer schweren Unterernährung oder einer anderen schweren chronischen Erkrankung (z.B. Tuberkulose oder AIDS) führte ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

Ein absolutes Gewichts- oder Altersminimum war nicht festgelegt.

Falls an Tag 0 abgesehen von einer Malaria tropica bzw. einer Parasitämie mit *P. falciparum* eine Erkrankung festgestellt wurde, die eine wesentliche Ursache für das Fieber hätte sein können, war das Kind ebenfalls ausgeschlossen. Sowohl die Malaria als auch die andere Erkrankung wurden von uns entsprechend behandelt.

Ausgeschlossen aus der Studie waren Kinder, die bereits anamnestisch eine Malariatherapie im Laufe einer Woche vor der betreffenden Krankheitsepisode erhalten hatten. Die Gabe von Chloroquin war kein Ausschlussgrund, da die Resistenz gegen dieses Medikament unter den Erregern der Malaria tropica in Gabun mittlerweile so verbreitet ist, dass es nicht mehr als wirksam gelten kann [238].

Es gibt Bedenken gegen dieses Ausschlusskriterium [21]: Erstens könnten die anamnestischen Angaben unzuverlässig sein und zweitens ist eine Vorbehandlung im häuslichen Rahmen in einigen Gegenden recht üblich, so dass ein Ausschluss dieser Kinder bzw. Patienten ein unrealistisches Bild der untersuchten Population zeichnen könnte oder es zu lange dauern würde, bis man genug Patienten für eine Studie zusammen hätte. Hierzu ist zu sagen, dass im Laufe der Zeit die vertrauliche Anbindung an die IPTi-Studie die Zuverlässigkeit anamnestischer Angaben eher erhöhte und dass die allgemeine Armut zusammen mit der Tatsache, dass Medikamente außerhalb unseres Forschungslabor nicht kostenlos zu haben waren, dazu führte, dass es kaum vorkam, dass vor der Präsentation bei uns bereits zu Hause vorbehandelt worden war.

Aufgrund der gleichzeitigen Teilnahme an der IPTi-Studie ergab sich in diesem Zusammenhang eine Besonderheit:

Die regulären Behandlungen der IPTi-Studie wurden im Alter von 3, 9 und 15 Monaten durchgeführt bzw. bis zu jeweils zwei Monate später. Präsentierte sich

nun ein Kind zu diesem Termin oder bis zu sieben Tage danach mit Malaria, erhielt das Kind die IPTi-Medikation (eine halbe Tablette SP oder Placebo) und die entsprechende Therapie mit Artesunat und Amodiaquin, blieb jedoch von der Auswertung ausgeschlossen, da erstens SP auf dem gegenwärtigen Resistenzniveau als wirksames Medikament zu gelten hat und zweitens – falls das Kind doch nur das Placebo erhalten hätte - eine vorzeitige Entblindung der übergeordneten IPTi-Studie zur Verifizierung nicht möglich gewesen wäre.

#### 3.2.4 Medikamentengabe und Rescue Treatment

Die für die Studie verwendeten Medikamente (Artesunat 50 mg + Amodiaquin 200 mg) wurden von Sanofi-Synthélabo, Frankreich, zur Verfügung gestellt.

Artesunat wurde in einer Dosis von 4 mg/kg, Amodiaquin in einer Dosis von 10 mg/kg jeweils einmal täglich über drei Tage verabreicht.

In der ersten Phase von August bis Ende November 2004 wurde nur die erste Dosis im Labor unter Aufsicht eingenommen, die anderen beiden für Tag 1 und Tag 2 den Eltern bzw. den anderen Erziehungsberechtigten mit nach Hause gegeben. Später wurden alle drei Dosen entweder im Labor oder - falls die Eltern nicht zum Termin erschienen waren - zu Hause verabreicht. Bei Ausspucken oder Erbrechen einer beobachteten Gabe innerhalb einer halben Stunde wurde noch einmal die volle Dosis verabreicht. Falls auch der zweite Versuch erfolglos blieb, begann man normalerweise mit der rescue therapy: Artesunat alleine für 5 Tage (Tag 0: 4 mg/kg, Tage 1-4: 2 mg/kg). Diese Monotherapie hatte sich bereits vorher durch eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei unserer Studienpopulation ausgezeichnet [241].

Grundsätzlich wurden alle Tabletten im Labor mit einer Art Mörser zerstampft, unter Zugabe von etwas Zucker in Wasser angerührt, so auf eine 10ml-Spritze aufgezogen und wegen des geringen Alters der Kinder auch meist aus der Spritze, seltener aus einem Becher verabreicht.

Schlug die Gabe von AS/AQ wegen Erbrechens zweimal fehl, wurde dies als ETF gewertet, egal ob der Versuch einer AS-Monotherapie erfolgreich war oder – wie im Verlauf geschehen - übersprungen wurde und der Patient gleich im Albert-Schweitzer-Krankenhaus mit Chinin i.v. behandelt wurde. In jedem Fall kam der Patient in die ITT-, jedoch nicht in die ATP-Auswertung.

#### 3.2.5 Follow-up

Die Studie erstreckte sich für den einzelnen Patienten über einen Zeitraum von 28 Tagen. Für beide Gruppen fanden jeweils zwei Kontrolltermine statt:

Die nichtobservierte hatte ein erstes Follow-up an Tag 4, genau wie die Kinder, die im Zeitraum von Beginn der SP-Studie bis zum August 2004 fünf Tage lang nur mit Artesunat behandelt worden waren. Tag 4 war für letztere nämlich der letzte Tag der Medikamentengabe und auch bei der Kombinationstherapie ein guter Zeitpunkt, um relativ früh Probleme zu erkennen, wie z.B. eine schwere Anämie oder andere Komplikationen oder ein ETF.

Die erste Nachkontrolle für die observierte Gruppe wurde schon für Tag 2, dem dann dritten und somit letzten Tag der Malariatherapie, angesetzt. Tag 4 wurde praktisch durch Tag 2 ersetzt. Dies geschah deshalb, um die Compliance der

Eltern nicht zu überstrapazieren, da diese schon nach Tag 0 auch an Tag 1 zur beobachteten Medikamentenadministration erscheinen sollten.

Aus demselben Grund erfolgte auch keine sonst bei ähnlichen Studien übliche Kontrolle z.B. an Tag 14 oder gar an Tag 7 oder Tag 21. Die IPTi-Studie selbst beinhaltete ja schon neun Termine im Labor: Drei zur Gabe der Studienmedikation und jeweils zwei zur Nachuntersuchung an Tag 7 und an Tag 28 nach jeder Verabreichung.

Für beide Gruppen fand ein Follow-up an Tag 28 statt, um zu diesem Zeitpunkt den Erfolg der Therapie, Nebenwirkungen etc. abschließend zu beurteilen.

Bei Verschlimmerung des Gesundheitszustandes oder sonstigen besonderen Vorkommnissen zwischen den Terminen wurde eine zusätzliche Kontrolle durchgeführt.

Alle Follow-up-Termine beinhalteten Anamnese und klinische Untersuchung einschließlich der Messung der rektalen Temperatur.

Außerdem erfolgte eine Entnahme von venösem Blut zur Anfertigung eines Dicken Tropfens zur Bestimmung der Parasitämie und eines Differentialblutbildes vor allem zur Detektion einer Anämie. Ein Teil der Blutprobe wurde bei Diagnose einer Malaria auf Filterpapier aufgetragen und konserviert, um später mit Hilfe der PCR eine Genotypisierung zur Differenzierung der Parasitenstämme durchzuführen.

### 3.2.6 Anamnese & Untersuchung

Bei der Anamnese an Tag 0 wurde besonders nach dem Auftreten von Durchfall, Erbrechen, Hämaturie, Krampfanfällen und Fieber in den letzten 48 Stunden gefragt.

Anlässlich der Nachkontrollen wurde vor allem auch Wert darauf gelegt, Besuche bei anderen Anbietern von Gesundheitsdienstleistungen (Krankenhäusern, Apotheken etc.) und die dort gegebene Medikation durch gezieltes Fragen bzw. durch einen Blick in den "carnet de santé" (= Gesundheits- und Impfpass) zu erfassen.

Bei der körperlichen Untersuchung achtete man im Besonderen auf Ikterus, Anämie, Blutungszeichen und das Vorhandensein sowie die Ausprägung einer Splenomegalie (geschätzt in Zentimetern unter dem Rippenbogen).

Auch wurde versucht, andere Erkrankungen, die fieberhaft verlaufen, nicht zu übersehen, z.B. schwere Infektionen der Atemwege. Hier spielte neben der natürlich nicht immer eindeutigen Anamnese das Erfassen einer - besonders im Verhältnis zur Temperatur - erhöhten Atemfrequenz bzw. von Zeichen einer Dyspnoe (z.B. interkostale Einziehungen durch Gebrauch der Atemhilfsmuskulatur) und die Auskultation von pathologischen Atemgeräuschen eine wichtige Rolle.

Die Temperatur wurde rektal mit einem batteriebetriebenen Thermometer gemessen.

### 3.2.7 Labordiagnostik

#### 3.2.7.1 Malariadiagnostik

Zum Auffinden und Bestimmen einer Parasitämie wurde ein Dicker Tropfen nach der sogenannten Lambaréné-Methode angefertigt [247]:

Die Fingerbeere des Patienten wird mit einer Lanzette punktiert, mit einer Pipette 10 µl Kapillarblut entnommen und auf einem Objektträger auf einer Fläche von 10x18 mm mit der Pipettenspitze ausgestrichen. Letzteres wird durch eine dem Objektträger unterlegte Schablone erreicht.

Dann wurde der Dicke Tropfen im Wärmeschrank für etwa 10 Minuten in horizontaler Stellung bei 45 °C getrocknet. Es folgte die Färbung des Objektträgers mit Giemsalösung über 20 Minuten. Danach wurde der dicke Tropfen für ein bis zwei Sekunden in ein lauwarmes Wasserbad gehalten, um überschüssige Hintergrundfarbe zu entfernen. Schließlich wurde der Objektträger zum Trocknen für fünf bis zehn Minuten in den Wärmeschrank gestellt.

Die Untersuchung des Dicken Tropfens erfolgte am Mikroskop bei 100-facher Vergrößerung unter Verwendung von Immersionsöl:

Es wurden generell 100 Gesichtsfelder angeschaut und die asexuellen Parasitenformen ausgezählt.

Mit Hilfe der oben erwähnten Lambaréné-Methode ist es relativ einfach möglich, die Parasitendichte pro µl ziemlich genau anzugeben:

Bei unseren Mikroskopen entspricht ein Gesichtsfeld bei 100-facher Vergrößerung einer Fläche von 0,03 mm<sup>2</sup>, der Gesamtausstrich eine Fläche von 10x18 mm= 180 mm<sup>2</sup>. Daraus folgt, dass ein so ausgestrichener dicker Tropfen 6000 Gesichtsfelder enthält (180 mm<sup>2</sup> ÷ 0,03 mm<sup>2</sup>), die zusammen einem Blutvolumen von 10 µl entsprechen. 100 Gesichtsfelder entsprechen also einem Blutvolumen von einem Sechstel eines µl. Man muss somit nur die Anzahl der in 100 Gesichtsfeldern gesehenen asexuellen Parasitenformen mit sechs multiplizieren, um die Parasitämie pro µl zu bestimmen. Alle Ausstriche im Labor - auch jene, die mit dieser Studie nichts zu tun hatten - wurden routinemäßig von zwei erfahrenen Mikroskopisten gelesen und man einigte sich - bei stark divergierenden Ergebnissen nach einer Kontrolllesung durch eine dritte Person- auf eine durchschnittliche Parasitämie.

#### 3.2.7.2 Differentialblutbild

Dies wurde aus einer Probe EDTA-Blut im sogenannten Cell-Dyn 3000, einer relativ komplexen und wartungsaufwändigen Maschine, bestimmt.

Sie ist mit einem Auswertungscomputer und einem Bildschirm verbunden und besteht im Wesentlichen aus drei voneinander unabhängigen Messkanälen:

Einen für Hämoglobin, einen für die Bestimmung der Anzahl der Erythrozyten und Thrombozyten und schließlich einen dritten zur Auszählung der weißen Blutkörperchen und deren Verteilung.

Die Hämoglobinkonzentration wird photometrisch bestimmt und in der Einheit Gramm Hämoglobin pro Deziliter Vollblut angegeben:

Vor der Messung wird die angesaugte Blutprobe in einer Mischkammer verdünnt, die roten Blutkörperchen lysiert und das Hämoglobin zu Cyanmethämoglobin transformiert. Diese Lösung fließt dann durch eine Küvette, in der die eigentliche Messung stattfindet. So können Luft und Schaum entweichen und stören den Messvorgang nicht mehr. Eine Leuchtdiode schießt Lichtstrahlen durch die Küvette mit der Lösung und einem nachgeschalteten 540 nm-Filter, die auf einen Fotodetektor treffen. Die Hämoglobinkonzentration ist direkt proportional zur Extinktion der Probe bei einer Wellenlänge von 540 nm. Jede Probe wird insgesamt fünfmal separat gemessen und der Mittelwert berechnet. Unmittelbar danach wird die Küvette gespült und es erfolgen ebenfalls fünf Leerwertmessungen mit Bildung eines Durchschnittswertes als Referenz. Dann wird der Mittelwert der Blutprobe mit dem Referenzwert verglichen. Das so ermittelte Ergebnis zählt und wird auf dem Bildschirm als Hämoglobinkonzentration angezeigt.

Die Zahl und die Größe der Erythrozyten und Thrombozyten werden mit Hilfe des Prinzips der Widerstandsmessung ermittelt:

Die Probe wird verdünnt, lysiert und passiert eine Messstrecke. Durch die kleine Messöffnung fließt ein Partikelstrom - die Blutzellen - und ein elektrischer Strom mit einer Elektrode auf jeder Seite der Pforte. Blutzellen sind elektrische Nichtleiter. Befindet sich nun eine Zelle in der Messöffnung, erhöht sich der elektrische Widerstand. Dies löst einen messbaren elektrischen Impuls aus. Die Amplitude dieses Impulses ist proportional zum Volumen des Partikels. Die Anzahl der Impulse entspricht der Anzahl der durch die Öffnung getretenen Zellen. Überschreitet ein einzelner Impuls die den Blutplättchen zugeordnete untere Schwelle von 1 fl, aber nicht ein Volumen von knapp 35 fl, wird das impulserzeugende Partikel als Thrombozyt betrachtet. Entsprechendes gilt für einen Erythrozyten, dessen untere Registrierungsschwelle eben bei 35 fl liegt. Der Eintritt bzw. Austritt des Flüssigkeitsmeniskus der Probe am Start- bzw. Stoppdetektor löst den Beginn bzw. das Ende der Zählung aus. Das Volumen im Messkanal zwischen Start- und Stoppdetektor beträgt 100µl. Um die absolute Zellzahl zu bestimmen, ist ein konstantes und bekanntes Messvolumen erforderlich.

Somit können die Anzahl der Erythro- und Thrombozyten pro µl Vollblut und deren durchschnittliches Volumen (MCV und MPV) vom Computer errechnet werden.

Die Größenverteilungskurve der beiden Zellarten wird ebenfalls auf dem Monitor dargestellt, wobei auf der x-Achse die Zellgröße und auf der y-Achse die relative Zellzahl abgebildet wird. Die Verteilungsbreite der roten Blutzellen (RDW) ist ein Maß für die Heterogenität der Erythrozytenpopulation. Sie kann aus der Größenverteilungskurve erschlossen werden: Zunächst wird die Summe aller unter der 20. und über der 80. Volumenperzentile gelegenen roten Blutkörperchen bestimmt. Diese Zahl wird ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Erys gesetzt, so dass sich der Prozentanteil der besonders kleinen bzw. großen roten Zellen ergibt. Hämatokrit, MCH und MCHC werden aus RBC, MCV und Hämoglobin nach den üblichen Formeln berechnet [248].

Die Messung der Anzahl der weißen Blutkörperchen und deren Differenzierung

basiert auf einem wesentlich komplizierteren durchflußzytometrischen Verfahren, das im Kapitel 2.2.2 Diagnostik angedeutet und in [248] und [249] genauer dargestellt wird.

### 3.2.7.3 PCR (polymerase chain reaction) zur Genotypisierung

Das Prinzip einer PCR ist die selektive Vervielfältigung eines bekannten Abschnitts der DNA eines Lebewesens in großer Menge und kurzer Zeit. Diese Technik wurde in den 80er Jahren erfunden und etabliert und revolutionierte die molekularbiologische Forschung, da ihre Durchführung sowohl einfach als auch schnell ist und im Gegensatz zu der seit den 70er Jahren bekannten DNA-Klonierung weder Restriktionsenzyme noch Vektoren oder gar Wirtszellen in Kulturen benötigt.

Die PCR ähnelt – salopp ausgedrückt - einem Schnellkochtopfgericht. Unerlässlich für das „Rezept“ sind zunächst die richtigen Primer, zwei kurze Oligonukleotide (je eines pro DNA-Strang) mit der richtigen Basensequenz zum kompletten Andocken (Hybridisieren) an den Beginn des zu vervielfältigenden DNA-Abschnitts. Sind die Primer zu kurz, so sinkt deren Spezifität und sie hybridisieren auch an unerwünschten Abschnitten, die dann ebenfalls vermehrt werden und das Ergebnis verfälschen; sind sie zu lang, gelingt die Hybridisierung im PCR-Zyklus bei gleicher Interaktionszeit mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit und führt so zu einer niedrigeren Ausbeute. Übliche Primerlängen sind je nach Lebewesen und Größe der Erbsubstanz bzw. Fragestellung 10-30 Nucleotide.

Wie funktioniert nun ein PCR-Zyklus?

Als erstes wird die Ausgangs-DNA für etwa eine Minute einer Temperatur von um die 94°C ausgesetzt und so denaturiert, d.h. sie spaltet sich in ihre zwei Einzelstränge auf. Dann läßt man das Gemisch auf ungefähr 50-55°C abkühlen, so dass (wieder für eine Minute) die Hybridisierung mit den jetzt hinzugegebenen Primern erfolgen kann. Bei zu hoher Hybridisierungstemperatur findet die Verbindung zwischen Primer und DNA-Matrize zu selten statt mit folglich geringerer Ausbeute; bei zu niedrigen Gradzahlen bleiben auch fehlgepaarte Hybride stabil, bei denen aufgrund fehlender Übereinstimmung gar nicht alle Basenpaare überbrückt wurden, so dass die Zahl der Hybridisierungsstellen zunimmt und damit eine Vermehrung unerwünschter DNA-Abschnitte stattfindet. Generell gilt: je länger der Primer und je höher die Anzahl der G- und C-Nucleotide, desto heißer muss bzw. darf es sein; je kürzer der Primer und je weniger G- und C-Nucleotide, desto geringer die Temperatur.

Nach der Hybridisierung wird die Temperatur für etwa zwei Minuten auf etwa 75°C aufgeheizt und eine DNA-Polymerase sowie dNTPs (Dinucleotriphosphate) hinzugegeben. Jetzt kann ausgehend von den Stellen mit den gebundenen Primern die DNA-Synthese der gewünschten Abschnitte stattfinden. Die verwendete DNA-Polymerase ist meist eine Taq-Polymerase, die von der Bakterienart *Thermus aquaticus* stammt, die in heißen Quellen lebt und deren Proteine daher hitzestabil sind und bei der Synthesetemperatur nicht denaturieren. Dann kann der Zyklus aus Denaturieren, Hybridisieren und

Synthetisieren (meist 20-30mal) wiederholt werden. In Abhängigkeit des Abstandes der beiden Primer auf der DNA-Leiter und der genauen Synthesezeit entstehen nach wenigen Zyklen Doppelstränge von praktisch gleicher Länge, deren Zahl weiterhin exponentiell zunimmt, d.h. aus 2 werden 4, aus 4 16, aus 16 256 usw., so dass nach 30 Zyklen der zu untersuchende DNA-Abschnitt in 268.435.456 Kopien vorliegt.

Nach erfolgreicher Amplifikation mittels PCR können die gewonnen DNA-Abschnitte mittels bestimmter Techniken weiteruntersucht werden. Häufig wird eine Agarosegelelektrophorese durchgeführt, bei der eine Differenzierung der DNA-Banden nach Größe erfolgt. Die längeren Abschnitte wandern im elektrischen Feld weiter als die kürzeren. Genügt einem das nicht, weil z.B. der zu erwartende Größenunterschied zu gering sein könnte, so kann man entweder direkt oder nach Klonierung in einem Vektor eine DNA-Sequenzierung vornehmen [250,251].

Bei unserer Studie ging es darum, bei erneutem Auftreten einer asexuellen Parasitämie im Laufe der 28 Tage des Follow-ups eine Reinfektion mit einem „neuen“ Parasitenstamm von einer Rekrudescenz des „alten“ Stammes von Tag 0 zu unterscheiden.

Dazu erfolgte eine Genotypisierung der Genregionen für die Oberflächenantigene der Merozoiten MSA-1 sowie MSA-2 in all ihren Allelen. Zunächst wurde eine PCR mit anschließender Agarosegelelektrophorese durchgeführt.

Bei Vorliegen gleicher Banden folgte eine direkte DNA-Sequenzierung zur Absicherung, die aber in keinem Fall zugunsten einer Reinfektion den Ausschlag gab.

Als erstes wurden in Lambaréné an Tag 0 bzw. am Tag der jeweiligen Neuerkrankung etwa 100µl Vollblut auf Filter aufgetragen (Glasfaserfilter: Schleicher & Schuell MicroScience, Kassel, Deutschland). Danach wurden in Tübingen in der Abteilung für Humanparasitologie des Instituts für Tropenmedizin die oben genannten Untersuchungen durchgeführt.

Ein prinzipielles Problem der Genotypisierung zur Differenzierung zwischen Reinfektion und Rekrudescenz betrifft die Definitionen der beiden. Wählt man einen sehr spezifischen Ansatz, d.h. fordert man für die Rekrudescenz, dass alle zum Zeitpunkt der erneuten Malariaattacke nachgewiesenen Allele auch an Tag 0 präsent waren, so unterschätzt man möglicherweise die Anzahl der Rekrudescenzen, da dann alle Erkrankungen mit nicht kompletter Übereinstimmung ausschließlich als Reinfektionen gelten. Entscheidet man sich für eine sensitivitätsbetonte Definition (irgendein Allel kann an Tag 0 als auch an Tag X auftreten), so misst man eher zu viele Rekrudescenzen.

Zur standardisierten wissenschaftlichen Beurteilung der Medikamentenwirksamkeit, die Aussagen über mögliche Mechanismen eines Therapieversagens treffen muss, bleibt eine möglichst akkurate Unterscheidung aber unabdingbar, da z.B. eine Therapie mit Wirkstoffen mit kurzer Halbwertszeit (Artemisinin) das Auftreten von Reinfektionen begünstigen könnte - besonders in Gebieten mit hoher Transmissionsintensität [16].

### 3.2.7.4 Biochemische Untersuchungen

Normalerweise sollten sowohl im Rahmen der regulären Termine der IPTi-Studie als auch bei Malariaepisoden und deren Follow-up-Untersuchungen die Parameter Bilirubin (total), ALT (Alaninaminotransferase) und Kreatinin bestimmt werden.

Hierzu standen Trockenchemiemaschinen zur Verfügung (DT60II bzw. DTSCII, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, New York, USA), die aber aufgrund technischer Probleme ausrangiert werden mussten. Die im Folgenden erwähnten biochemischen Parameter wurden zutreffend bestimmt; für eine grundsätzliche Auswertung war die Quantität korrekter Daten aber zu gering.

### 3.2.8 Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Office Excel 2007 und dem kostenfrei und legal aus dem Internet verfügbaren Statistikprogramm „OpenEpi“, Version 2.2.1 (“Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health”) sowie - was die Student’s paired und unpaired t-tests betrifft - mit der Statistikwebsite einer amerikanischen Universität [252].

In die According to Protocol (ATP)-Analyse gingen alle Patienten ein, die (zumindest mutmaßlich) alle drei Dosen AS/AQ erhalten hatten und entweder an ihrem Follow-up-Termin an Tag 28 eine ACPR zeigten oder bei denen irgendwann im Zeitraum von Tag 3 (d.h. nach Abschluss des Therapiezyklus) bis Tag 28 ein Behandlungsversagen auftrat.

Der erste Follow-up-Termin an Tag 2 (observierte Gruppe) bzw. an Tag 4 (nichtobservierte Gruppe) wurde als nicht essentiell erachtet, da seine Rolle in den beiden Gruppen nicht gleichwertig war: Der Anreiz zu uns zu kommen, war an Tag 2 ungleich größer, da eine Therapie gegeben wurde, während an Tag 4 nur eine ambulante Nachkontrolle durchgeführt wurde.

Auch das etwaige Fehlen einer Laboruntersuchung (z.B. Hb an Tag 28) – bei zu geringer entnommener Blutmenge oder temporär defektem Analysegerät - führte nicht zum Ausschluss aus der ATP-Analyse, solange wenigstens die Dicken Tropfen an Tag 0 und an Tag 28 bzw. vorher angefertigt werden konnten.

In die ITT-Analyse gingen zusätzlich einige Patienten ein, die vor Abschluss des Therapiezyklus, d.h. an den Tagen 0 bis einschließlich 2, die Medikation wiederholt erbrachen und entweder unser orales rescue treatment benötigten oder ins HAS aufgenommen mussten, um dort Chinin i.v. zu erhalten. Alle diese Patienten, also auch jene, bei denen sich solches bereits an Tag 0 ereignete, wurden als ETF gewertet und nicht etwa komplett aus der Studie bzw. Auswertung ausgeschlossen, da dieses Vorgehen ein realistischeres Bild der Wirksamkeit ergibt, die in diesem Fall eben vor allem mit der Verträglichkeit einhergeht. Ansonsten kamen noch Fälle dazu, bei denen nachweislich Dosen von AS/AQ nicht gegeben worden waren, die aber ein Follow-up an Tag 28 hatten bzw. bei denen es bis dahin zum Therapieversagen gekommen war.

Allen statistischen Tests wurde ein 95%-Konfidenzintervall und ein p-Wert  $\leq 0,05$  als Maß für die Signifikanz bzw. „Nicht-Zufälligkeit“ der jeweiligen Verteilung zu Grunde gelegt.

Nichtparametrische Daten, d.h. die Heilungsraten, wurden mit dem Chi-Square-Test und Fisher's exaktem Test analysiert; parametrische Daten, d.h. die Laborwerte, wurden mit Student's paired und unpaired t-tests untersucht, der paired t-test wurde für den Vergleich der Ergebnisse gleicher Stichproben zu zwei verschiedenen Zeitpunkten herangezogen, der unpaired t-test für den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Stichproben zum gleichen Zeitpunkt. Die Teststärke wurde im Nachhinein mit den üblichen Tests (OpenEpi) ermittelt und wie üblich eine Teststärke von  $\geq 80\%$  als angemessen erachtet.

Die Aufzählung der adversen Ereignisse beruht auf der engeren ITT-Population zusammen mit einigen Kindern, die zwar nicht an Tag 28 gesehen wurden, aber an einem oder mehreren Zeitpunkten nach Tag 0 im Laufe der Follow-up-Periode.

## 4 Resultate

### 4.1 Patientendaten & Studienverlauf

Die Kernaussagen der hier im Detail ausgeführten Analyse wurden an anderem Orte von unserer Arbeitsgruppe veröffentlicht [253].

Die Daten von 65 der insgesamt 107 im Zeitraum von August 2004 bis Juni 2005 aufgetretenen und dokumentierten Malariafälle - nicht von 65, sondern nur von 52 Kindern, denn manche hatten im Untersuchungszeitraum mehr als eine Attacke - gingen in die ITT-Auswertung ein, 54 konnten in die ATP-Auswertung aufgenommen werden; 42 mussten von beidem ausgeschlossen werden, davon 27 gleich an Tag 0, 15 im Laufe der Follow-up-Periode von 28 Tagen. Zunächst eine Tabelle mit den wesentlichen Charakteristika der Studienpopulation:

Charakteristikum	Artesunat/ Amodiaquin total ATP (n=54)/ ITT (n=65)	Artesunat/ Amodiaquin uno ATP (n=27)/ ITT (n=37)	Artesunat/ Amodiaquin obs ATP (n=27)/ ITT (n=28)
Alter (in Monaten)	14,0/13,2	12,8/11,6	15,3/15,1
Geschlecht (m:w)	34:20/43:22	19:8/27:10	15:12/16:12
Temperatur (in °C)	38,6/38,6	38,7/38,7	38,5/38,5
Parasiten/ $\mu$ l (Mittelwert; Median)	29.402; 6.000/ 35.517; 7.250	35.737; 7.500/ 45.392; 7.500	22.824; 5.400/ 21.986; 4.800
Hämoglobin (in g/dl)	8,6/8,6	8,2/8,4	9,0/8,9
Leukozyten ( $\times 10^9/l$ )	9,1/9,5	10,9/10,8	7,3/7,6
Thrombozyten ( $\times 10^9/l$ )	248/241	219/217	279/276

Abkürzungen: ATP = according to protocol, ITT = intention to treat, m = männlich, w = weiblich, obs = observierte Therapie, uno = nichtobservierte Therapie

#### **Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienpopulation**

Das etwas höhere Alter der observierten Gruppe ist dadurch zu erklären, dass die beiden Studienarme nicht gleichzeitig und randomisiert stattfanden, sondern der nichtobservierte dem observierten vorausging und die Mitglieder beider Gruppen aus dem Längsschnittkollektiv der zeitlich voranschreitenden IPTi-Studie stammten.

Warum der Anteil männlicher Kinder in der nichtobservierten Gruppe so hoch ist (gute 70%), ist nicht wirklich verständlich und beruht möglicherweise auf Zufall.

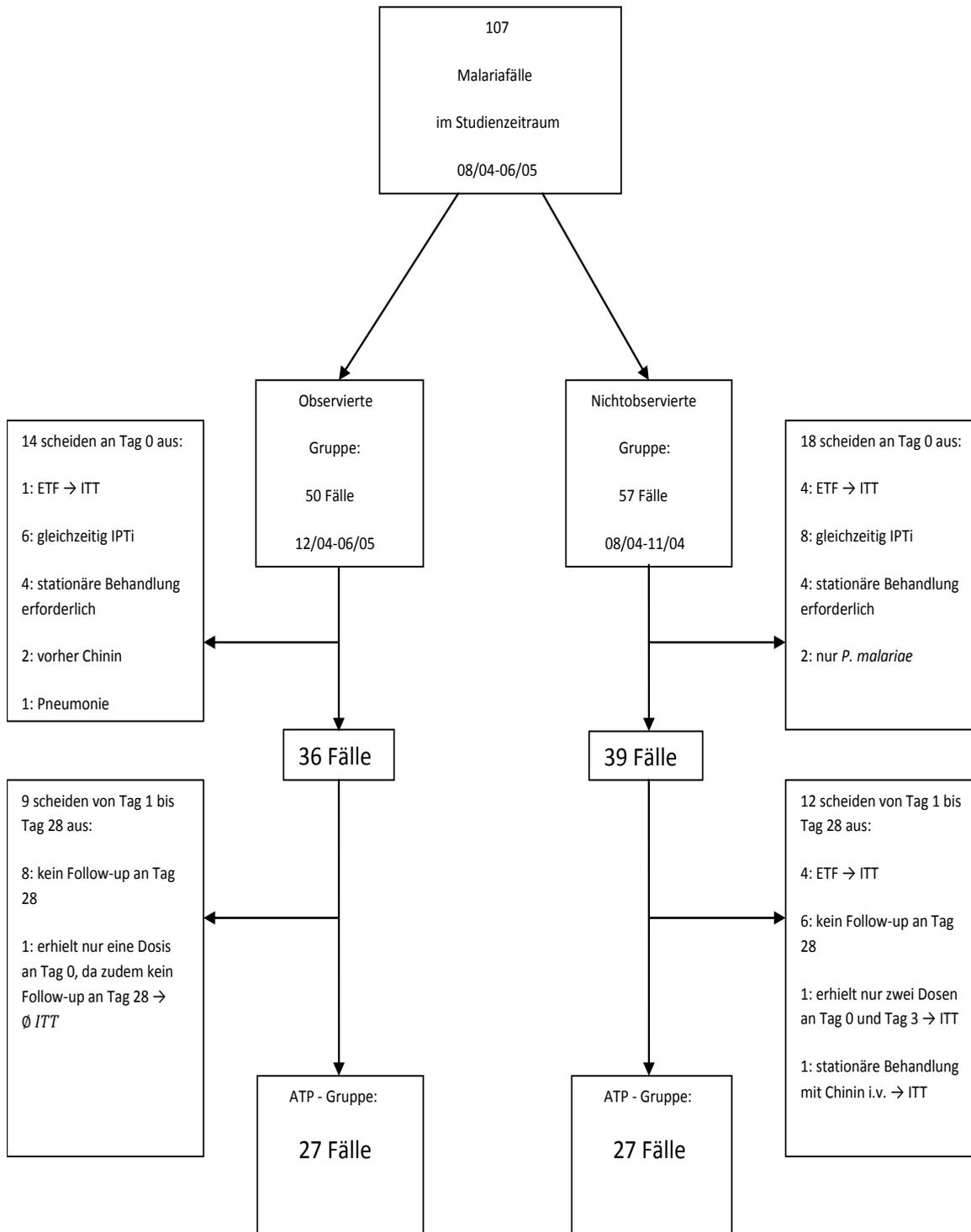
Es ist auch nicht bekannt, dass die Malaria eine generelle Geschlechterpräferenz zeigt.

Die fast identisch hohen Temperaturen weisen hingegen wieder auf die gute Vergleichbarkeit bzw. Gleichheit der Behandlungsgruppen hin.

Die Parasitämie der nichtobservierten Gruppe liegt höher, was vor allem den Mittelwert und weniger den Median betrifft. Dies ist auf einige wenige Ausreißer nach oben zurückzuführen.

Die zentralen Blutbildparameter offenbaren auf den ersten Blick keine gravierenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, eine genauere Analyse folgt weiter unten.

Die nächste Seite zeigt das Studienprofil graphisch unter Angabe der wesentlichen Auffälligkeiten unterteilt nach den beiden Studienarmen:



Abkürzungen: ATP = according to protocol-Auswertung, ETF = early treatment failure, IPTi = intermittent preventive treatment in infants, ITT = intention to treat-Auswertung

**Tabelle 2: Flow-chart der Studie**

Es folgen zwei Tabellen, die die Gründe für den kompletten Ausschluss aus der Studie, d.h. sowohl aus der ATP- wie auch aus der ITT-Auswertung an Tag 0 (Tabelle 3) bzw. im Verlauf bis Tag 28 (Tabelle 4) darstellen:

Gründe für den Ausschluß an Tag 0	Anzahl der Kinder
stationäre Aufnahmen wegen	<b>8</b>
- persistierendem Erbrechen	2
- Lethargie	1
- Krampfanfall	1
- schwere Anämie	1
- Hyperparasitämie	1
- Lymphknotentuberkulose bei V.a. HIV-Infektion	1
- schwere bakterielle Infektion	1
Monoinfektion mit <i>P. malariae</i>	<b>2</b>
Vorbehandlung mit Chinin	<b>2</b>
andere fieberhafte Erkrankung an Tag 0	<b>1</b>
Überschneidung mit einem IPTi-Termin	<b>14</b>
<b>total:</b>	<b>27</b>

Abkürzungen: HIV = human immunodeficiency virus, IPTi = intermittent preventive treatment in infants, *P. malariae* = Plasmodium malariae

**Tabelle 3: Gründe für den Ausschluss an Tag 0**

Gründe für den Ausschluß nach Tag 0 bis Tag 28	Anzahl der Kinder
inkomplette Einnahme der Studienmedikation und fehlendes Follow-up an Tag 28	<b>1</b>
fehlendes Follow-up an Tag 28	<b>14</b>
<b>total:</b>	<b>15</b>

**Tabelle 4: Gründe für den Ausschluss nach Tag 0 bis Tag 28**

Die Drop-out-Rate liegt mit 18,75% (15 von 80 in die Studie eingeschlossenen Fällen) im höheren Bereich.

Noch höher ist der Anteil der Patienten, der wegen Erfüllen eines Ausschlusskriteriums erst gar nicht aufgenommen werden konnte, nämlich 27 von 107 (25,2%), wobei gut die Hälfte davon (14) aufgrund von Überschneidungen mit den Behandlungsterminen der übergeordneten IPTi-Studie nicht berücksichtigt werden konnten.

In die ATP-Analyse gingen alle Kinder ein, die drei Tage observiert oder nicht-observiert (zumindest mit hoher Wahrscheinlichkeit) Artesunat und Amodiaquin erhalten hatten und an denen entweder an Tag 28 (Toleranzbereich  $\pm 5$  Tage, wobei de facto niemand zu früh erschien) die Nachuntersuchung durchgeführt wurde oder die sich im Laufe der 28 Tage mit einer erneuten Malaria tropica bzw. einer Parasitämie mit *P. falciparum* vorstellten; der erste Kontrolltermin nach zwei bzw. vier Tagen durfte also versäumt werden, da er für das festgelegte Outcome letztendlich eine untergeordnete Rolle spielte und ohnehin für beide Gruppen nicht zum exakt selben Zeitpunkt stattfinden sollte.

Für die ITT-Analyse kamen insgesamt elf Malariafälle hinzu, von denen neun unter die Kategorie ETF fielen:

Vier davon tolerierten am Tag 0 die Medikamentenkombination nicht, d. h. sie wurde zweimal innerhalb einer guten halben Stunde erbrochen, ohne dass diese Kinder eines der Kriterien einer komplizierten Malaria erfüllten, insbesondere war prinzipiell eine orale Nahrungsaufnahme möglich. In allen Fällen stiegen wir auf das rescue treatment (5 Tage AS nichtobserviert) um und verabreichten die erste Dosis im Labor. Ein zum betreffenden Zeitraum mit vier bis sechs Monaten relativ junges Kind machte drei dieser vier Attacken durch. Dieser Junge stellte sich zweimal (jeweils nach etwa 28 Tagen) erneut mit einer unkomplizierten Malaria tropica vor, so dass wir nach zwei erfolglosen Therapieversuchen einer Artesunat-Monotherapie zu einer stationären Aufnahme mit der Verabreichung von Chinin i.v. rieten. Der andere Junge im Alter von sechs Monaten war bei der Kontrolle an Tag 28 dann symptom- und parasitenfrei – geheilt allerdings durch die Artesunat-Monotherapie.

Bei einem anderen Studienteilnehmer trat ein völlig anderes Problem auf: Als er mit Malaria an Tag 0 bei uns eintraf, war kein Amodiaquin auffindbar, so dass der Fall als eine besondere Art von ETF bewertet und in die ITT-Auswertung mitaufgenommen wurde. Der Patient wurde dann erfolgreich mit Artesunat für fünf Tage behandelt.

Weitere vier Kinder fielen erst an Tag 1 unter die Kategorie ETF, da sie die Medikation nicht bei sich behalten konnten, wie ihre Mütter dann berichteten. Drei davon wurden noch an Tag 1 bzw. 2 stationär aufgenommen und mit Chinin behandelt. Eines hatte im Auftrag des Krankenhauses an Tag 1 bei uns angefertigten Dicken Tropfen auch eine sehr hohe, im Vergleich zu Tag 0 deutlich angestiegene Parasitenzahl von 500.000/ $\mu$ l. Dessen Mutter hatte sich ohne Rücksprache mit uns für eine stationäre Behandlung entschieden; bei den anderen beiden erfolgte die Krankenhausbehandlung nicht zuletzt auf Wunsch der Mütter, ohne dass die Kinder an komplizierter Malaria im üblichen Sinne der Definition litten. Bei einem der beiden erschien uns das Risiko einer mangelnden Compliance aufgrund des jugendlichen Alters des Babies und seiner Mutter (4 Monate bzw. 17 Jahre) sowieso zu hoch, um eine Monotherapie mit Artesunat für fünf Tage zu probieren. Alle drei waren am Tag 28 frei von Malariaparasiten und auch sonst im Wesentlichen gesund. Bei einem vierten Kind, das die Medikation AS/AQ erbrach und außerdem an Durchfällen litt, wurde auf fünf Tage AS umgestellt mit gutem anfänglichem Erfolg: Nach einer Woche war das Mädchen beim monatlichen ambulanten

Routinebesuch der IPTi-Studie gesund und parasitenfrei. Eine Kontrolle um Tag 28 herum fand nicht statt.

Alle bisher geschilderten Fälle wurden als Therapieversagen in bezug auf die 3-Tagestherapie mit Artesunat und Amodiaquin gewertet; acht gehören der nicht-observierten Gruppe an, nur einer der observierten.

Ein weiterer Patient erhielt nur jeweils eine Dosis an Tag 0 und an Tag 3, da es der Mutter bzw. anderen Familienmitgliedern an Tag 1 und Tag 2 nicht gelungen war, ihm die Medikamente zu verabreichen, da er sie nicht bei sich behalten wollte. Dies wurde anlässlich eines Hausbesuchs in der Nachbarschaft an Tag 3 offenbar, so dass dann zuhause wenigstens noch eine zweite Dosis erfolgreich mit etwas Geduld gegeben werden konnte. Die Kontrolle an Tag 28 wurde durchgeführt und fand einen gesunden Jungen ohne Parasiten im Blut vor, der auch keine weiteren Medikamente erhalten hatte.

Der letzte Fall der ITT-Gruppe wurde an Tag 15 ohne dokumentierten Nachweis einer Malariadiagnostik mit einer fieberhaften Erkrankung stationär im HAS aufgenommen und für einige Tage unter anderem mit Chinin i.v. behandelt. Bei unserer Kontrolluntersuchung an Tag 28 wurde erneut eine Malaria diagnostiziert – laut PCR aber eine Infektion mit einer anderen Subspezies von *P. falciparum* als an Tag 0, so dass wir diese Episode als Therapieerfolg werteten, da kein genetisches Material der Parasiten von Tag 0 nachweisbar war, genau wie die Malariaattacke des Jungen mit den zwei Dosen an den Tagen 0 und 3. Beide gehörten der nicht-observierten Gruppe an.

#### 4.2 Analyse der Heilungsraten

Die Auswertung der Heilungsraten der ATP-Population an Tag 28 offenbarte einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wie folgende Tabelle illustriert:

ATP-Analyse	Therapie erfolgreich an Tag 28 (=ACPR) ohne//mit PCR-Korrektur	Therapie gescheitert an Tag 28 (=ACPR) ohne//mit PCR-Korrektur	Summe der jeweiligen Gruppe
AS/AQ für 3 Tage observiert	26/27 (96,3%)// 26/27 (96,3%)	1/27 (3,7%)// 1/27 (3,7%)	27
AS/AQ für 3 Tage nichtobserviert	17/27 (63,0%)// 18/27 (66,7%)	10/27 (37,0%)// 9/27 (33,3%)	27
Summe des jeweiligen Therapieausgangs	43/54 (79,6%)// 44/54 (81,5%)	11/54 (20,4%)// 10/54 (18,5%)	54

Abkürzungen: ACPR = adequate clinical and parasitological response, AQ = Amodiaquin, AS = Artesunat, ATP = according to protocol-Auswertung, PCR = polymerase chain reaction

## Tabelle 5: Heilungsraten der ATP-Population

Die nicht PCR-korrigierte ATP-Analyse zeigte, dass nur 63% (17 von 27) der Fälle der nichtobservierten Gruppe klinisch und parasitologisch geheilt waren, hingegen 96% (26 von 27) der Kinder, die Artesunat/Amodiaquin observiert erhalten hatten.

Die PCR bestätigte lediglich bei einem Kind der nichtobservierten Gruppe an Tag 28 eine Infektion mit einem anderen und nur mit einem anderen Parasitenstamm, so dass sich für diesen Studienarm PCR-korrigiert nun eine Heilungsrate von 67% (18 von 27) ergab.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant bis sogar hoch signifikant, was sich an p-Werten von unter 0,01 in den gängigen statistischen Testverfahren ablesen lässt. Da ein Ereignis (Therapieversagen an Tag 28 bei observierter Gabe) in der 4-Felder-Tafel nur fünf bis sechsmal zu erwarten ist (d.h. falls kein Unterschied zwischen den Therapieregimen besteht), kann man auch den exakten Test nach Fisher anwenden, den man bei einer erwarteten Häufigkeit eines Ereignisses von  $\leq 5$  ohnehin einsetzen muss. Selbst dieser Test liefert in seiner zweiseitigen Version, d.h. man nimmt an, dass die observierte Gabe das Outcome nicht nur verbessern, sondern auch verschlechtern könnte, immer noch einen p-Wert von 0,005, was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass das Ergebnis auf einer zufälligen Verteilung beruht, um 0,5% liegt. Beim ebenfalls noch zulässigen Chi<sup>2</sup>-Test ergibt sich entsprechend ein p-Wert von 0,0023. Alle p-Werte liegen deutlich unter den üblicherweise vereinbarten 5%, d.h. sie sind kleiner als 0,05, so dass die Nullhypothese („Es gibt keinen Unterschied zwischen der nichtobservierten und der observierten Therapie“ bzw. „Die nichtobservierte Therapie ist der observierten ebenbürtig“) fallen gelassen werden muss und stattdessen die Alternativhypothese anzunehmen ist („Es existiert ein Unterschied“ bzw. „Die nichtobservierte Therapie ist der observierten unterlegen“).

Die observierte Gabe von Artesunat und Amodiaquin erhöht die Heilungschancen im Vergleich zur nichtobservierten Einnahme um etwa 33% (95% - Konfidenzintervall: 13,8% - 52,9%) bei einer Risk Ratio von gut 1,5 (95% - KI: 1,1 - 2,1) und einer recht hohen Odds Ratio als einfachem Orientierungsparameter von 15,29.

Die Teststärke beträgt 88%.

Nimmt man die PCR-korrigierte Version der ATP-Auswertung, so ergibt sich ein ähnlich deutliches Bild, da dadurch nur ein Therapieversagen in einen Erfolg umgewandelt werden konnte:

Der p-Wert liegt nach dem exakten Test von Fisher dann bei 0,011, der Chi<sup>2</sup>-Test liefert einen von 0,005. Die Odds Ratio beträgt 13, die Risk Ratio 1,44 (95 - KI: 1,09 - 1,90), die Erfolgchancen der observierten Therapie sind knapp 30% (95 - KI: 10,48% - 48,78%) besser als die der nichtobservierten.

Die Teststärke liegt dann bei 82%.

Die Analyse der ITT-Daten vergrößert noch den Unterschied zuungunsten des nichtobservierten Studienarmes, da fast alle ETFs im ersten, nichtobservierten Zeitraum stattfanden, wie folgende Tabelle zeigt:

ITT-Analyse	Therapie erfolgreich an Tag 28 (=ACPR) ohne//mit PCR-Korrektur	Therapie gescheitert an Tag 28 (=ACPR) ohne//mit PCR-Korrektur	Summe der jeweiligen Gruppe
AS/AQ für 3 Tage observiert	26/28 (92,9%)// 26/28 (92,9%)	2/28 (7,1%)// 2/28 (7,1%)	28
AS/AQ für 3 Tage nichtobserviert	18/37 (48,6%)// 20/37 (54,1%)	19/37 (51,4%)// 17/37 (45,9%)	37
Summe des jeweiligen Therapieausgangs	44/65 (67,7%)// 46/65 (70,8%)	21/65 (32,3%)// 19/65 (29,2%)	65

Abkürzungen: ACPR = adequate clinical and parasitological response, AQ = Amodiaquin, AS = Artesunat, ITT = intention to treat-Auswertung, PCR = polymerase chain reaction

### **Tabelle 6: Heilungsraten der ITT-Population**

Ohne PCR-Korrektur liegt die Heilungsrate der nichtobservierten Gruppe sogar nur bei knapp unter 50% (48,6%, 18 von 37 Fällen) im Gegensatz zur fast unverändert hohen ACPR von über 90% (92,9%, 26 von 28 Fällen) der observierten Gruppe.

Die PCR konnte lediglich in zwei Fällen der nichtobservierten Gruppe eine Infektion mit einem anderen Parasitenstamm nachweisen, was das schlechte Ergebnis etwas auf 54,1% (jetzt 20 aus 37) verbessert.

Die statistische Auswertung bestätigt die Erkenntnisse aus der ATP-Analyse und ist noch etwas deutlicher mit einem p-Wert von 0,00016 (Chi<sup>2</sup>-Test) bzw. 0,00024 (exakter Test nach Fisher) für die ACPR ohne PCR-Korrektur.

Die Odds Ratio beträgt 13,72 (geringer als bei der ATP-Auswertung, da der zweite Therapieversager des observierten Studienarmes in der Formel stärker zu Buche schlägt), die Risk Ratio 1,91 (95% - KI: 1,35 - 2,70), die Heilungschancen der observierten Therapie stehen um 44,2% (95% - KI: 25,5% - 62,9%) besser als bei der nichtobservierten.

Die Teststärke beträgt 98%.

Die PCR-Korrektur mildert den Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur gering ab. Der p-Wert beträgt dann 0,00066 für den Chi<sup>2</sup>-Test und 0,00105 beim exakten Test nach Fisher, die Odds Ratio fällt etwas auf 11,05, die Risk ratio auf 1,72 (95% - KI: 1,26 - 2,35) bei Erhöhung der Chance auf eine ACPR um 38,8% (95% - KI: 20,1% - 57,5%).

Die Teststärke liegt dann bei 94%.

Insgesamt findet sich bei allen vier Auswertungen (ATP- bzw. ITT-Analyse jeweils mit/ohne PCR-Korrektur) ein hoch signifikanter Unterschied zugunsten der observierten Behandlung bei genügender Teststärke.

#### 4.3 Analyse wichtiger Charakteristika der Therapieversager

Es gibt zwei Gruppen von Therapieversagern: Zunächst die Kinder, deren ETF eine Änderung der Behandlung erforderlich machte, und dann jene, die nach Ablauf von mindestens einer Woche unter die Kategorien LCF und/oder LPF fielen, wobei LPF ohne LCF nicht vorkam, da die Eltern bzw. Angehörigen ihre Kinder ohne Fieber oder andere Symptome nicht wieder vorgestellt hätten.

Zunächst zu den Kindern mit ETF:

Es handelte sich um acht Fälle bei sechs Kindern, ein Junge stellte sich dreimal hintereinander im Abstand von jeweils knapp 4 Wochen mit Malaria vor. Alle Fälle gehörten zur nichtobservierten Gruppe, was allerdings nicht zwangsläufig so sein hätte müssen.

Auffällig war die Geschlechtsverteilung von 7:1 zugunsten des männlichen Geschlechts, wenn man die Fälle, bzw. 5:1, wenn man die Kinder zählte, eine Verteilung, die noch extremer war als die von 2-3:1 bei der gesamten nichtobservierten Gruppe; hierbei dürfte es sich um ein auf die niedrige Fallzahl zurückzuführendes, zufälliges Phänomen handeln. Unsere IPTi-Gesamtpopulation umfasste sogar etwas mehr Mädchen [161] und auch die Malaria im Allgemeinen zeigt keine Geschlechterpräferenz.

Das Alter der ETF-Fälle lag deutlich unter dem der nichtobservierten ITT-Gruppe. Der Mittelwert betrug nur 7,1 und der Median nur 5,5 Monate (bzw. 7,7 und 5,5 nach Entfernen der Zahlen für den Jungen, der dreimal hintereinander an Malaria litt) im Vergleich zu um die 12 Monate (Mittelwert und Median).

Dieser Unterschied erweist sich im t-test als signifikant (p-Wert der „equal variance“: 0,004), wenn man das Durchschnittsalter der ETF-Kinder mit dem aller anderen Kinder der nichtobservierten ITT-Population vergleicht.

Die Durchschnittstemperatur entspricht mit 38,5°C ziemlich genau der des nichtobservierten Studienarmes.

Die Parasitämie liegt mit einem Mittelwert von 78.700 und einem Median von 17.000/µl wieder auffällig höher als die in der nichtobservierten ITT-Gruppe (45.392/7.500). Eine statistische Absicherung etwa mit Hilfe eines t-tests erscheint aber vor allem aufgrund der großen Streuung der Daten und der Fraglichkeit einer Normal- oder wenigstens symmetrischen Verteilung nicht besonders sinnvoll.

Nun zu den Kindern mit LCF/LPF (= LTF):

Hier geht es um elf Fälle bei neun Kindern, zehn bzw. acht aus der nichtobservierten Gruppe, einer aus der observierten. Zwei der Kinder (ein Junge und ein Mädchen) kamen zur Kontrolle um Tag 28 herum zweimal hintereinander mit Falciparum-Malaria.

Die Geschlechtspräferenz liegt wohl aus Gründen des Zufalls wieder deutlich bei den Jungen, 8:3 bei den Fällen, 7:2 bei den Kindern.

Altersverteilung und -durchschnitt entsprechen mit einem Mittelwert von 12,7 Monaten ziemlich genau dem der nichtobservierten ATP-Gruppe (12,8), aus der fast alle dieser Kinder stammen.

Auch die Durchschnittstemperatur bei der ursprünglichen Attacke (38,6°C) und bei der Diagnose der erneuten Erkrankung (38,3°C) erscheinen unauffällig.

Der Mittelwert der Parasitämie der Ausgangsepisode liegt mit 36.000/µl praktisch genauso hoch wie die 35.000/µl der nichtobservierten ATP-Gruppe

(Median 13.500 vs. 7.500/ $\mu$ l). Bei den Wiedervorstellungen findet sich ein deutlich niedrigerer Durchschnittswert von knapp 15.000/ $\mu$ l (Median nach wie vor 13.500/ $\mu$ l).

Das Fieber kam – soweit anamnestisch zuverlässig eruierbar - nach durchschnittlich 23,3 (Median 23) Tagen wieder, die asexuelle Parasitämie wurde von uns nach durchschnittlich 24 (Median 25) Tagen diagnostiziert (Bandbreite 8 bis 34 Tage).

#### 4.4. Analyse der Blutbildparameter

##### 4.4.1 Hämoglobin

Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration stieg bei beiden Gruppen zusammen von 8,7 an Tag 0 auf 9,4 g/dl an Tag 28 ( $p = 0,005$ , Teststärke = 78,8%,  $n = 30$ ), bei den observierten Kindern von 9,0 auf 9,5 g/dl ( $p = 0,048$ , Teststärke = 32,7%,  $n = 19$ ), bei den nichtobservierten von 8,3 auf 9,1 g/dl ( $p = 0,061$ , Teststärke = 59,3%,  $n = 11$ ). In diesen Teil der Hämoglobinanalyse (Vergleich zwischen den Werten an Tag 0 und Tag 28) gingen natürlich nur Werte von Kindern ein, die an Tag 0 und an Tag 28 jeweils zuverlässig bestimmt werden konnten; zudem musste der Dicke Tropfen an Tag 28 frei von Plasmodien sein. Letztendlich erfüllten nur 19 observierte und 11 nichtobservierte Fälle diese Kriterien, so dass die statistische Kraft dieses Teils der Untersuchung besonders für die beiden Einzelgruppen niedriger ist als beim Kern der Studie, dem Therapievergleich. Wählt man wie üblich  $p \leq 0,05$  als Kriterium für einen signifikanten Unterschied, so bestätigt sich letzterer im Sinne eines statistisch auffälligen Hämoglobinanstiegs strenggenommen nur für den observierten Studienarm und noch mehr für die Gesamtgruppe, jedoch nicht für den nichtobservierten.

An Tag 0 litten 57% dieser Kinder an leichter bzw. moderater Anämie (definiert als Hb zwischen 5,0 und 9,0 g/dl), an Tag 28 nur noch 27%.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen an Tag 0 war nicht signifikant ( $p = 0,12$  bei Hb-Mittelwert von 8,9 g/dl und  $n = 31$  für die observierten und einem Hb-Mittelwert von 8,4 g/dl und  $n = 25$  für die nicht observierten, Teststärke = 33,4%). Die Mittelwerte sind bei diesem Teil der Analyse etwas anders, da für den Vergleich an Tag 0 mehr Fälle berücksichtigt werden, da Therapieversager und Kinder, die die Kontrolle an Tag 28 verpassten ebenfalls berücksichtigt werden konnten.

Für den Vergleich an Tag 28 ergab sich mit den eingangs schon benutzten Zahlen ein p-Wert von 0,15, der ebenfalls nicht für eine signifikante Differenz spricht (Hb-Mittelwert von 9,5 g/dl und  $n = 19$  für die observierte Gruppe und von 9,1 g/dl und  $n = 11$  für die nichtobservierte, Teststärke = 38%).

Insgesamt zeigt sich ein gewisser Hb-Anstieg im Laufe der Follow-up-Periode, der sich mit einer erfolgreichen Behandlung der Malaria vereinbaren lässt.

Ein ernsthafter Hinweis für eine durch die Einnahme von Artesunat oder Amodiaquin bedingte Anämie - sei es im Sinne einer Bildungsstörung der Erythrozyten oder einer Hämolyse - konnte bei auch völligem Fehlen von Anämien als adversen Ereignissen (siehe weiter unten) nicht gefunden werden.

#### 4.4.2 Leukozyten

Die durchschnittliche Leukozytenzahl in der Gesamtgruppe stieg von  $8,3 \times 10^9/l$  an Tag 0 auf  $10,8 \times 10^9/l$  an Tag 28 ( $n = 24$ ,  $p = 0,121$ , Teststärke = 34,7%), im observierten Schenkel von 7,3 auf 10,4 ( $n = 14$ ,  $p = 0,246$ , Teststärke 21,1%), im nichtobservierten von 9,7 auf 11,3 ( $n = 10$ ,  $p = 0,183$ , Teststärke = 17,8%).

Im observierten Studienarm gab es eine Patientin mit einer Leukozytose von 38,4 an Tag 28, die klinisch allerdings unauffällig und frei von Malariaparasiten war. Bei dem geringen Umfang der Stichprobe führte ein solch extremer Wert bereits zu einer deutlichen Auslenkung des Durchschnittswertes (von 8,3 auf  $10,4 \times 10^9/l$ ), ohne den Median entsprechend stark zu verändern, der nur von 7,8 auf  $8,0 \times 10^9/l$  anstieg.

Bei Nichtberücksichtigung dieses Falles in der Analyse, der aller Wahrscheinlichkeit nach auf einem Meßfehler beruhte, ergab sich nur noch ein Anstieg des Durchschnittswertes von 8,5 auf 9,6 bei allen zusammen ( $n = 23$ ,  $p = 0,161$ , Teststärke = 13,5%) und von 7,5 auf 8,3 für die observierte Gruppe ( $n = 13$ ,  $p = 0,505$ , Teststärke = 7,2%). Mit oder ohne dieses Ereignis ergab sich bei p-Werten von weit über 0,05 keine statistisch signifikante Dynamik bezüglich der Leukozytenzahl bei zudem geringer Teststärke.

Eine signifikante Differenz fand sich lediglich beim Vergleich der beiden Gruppen zum Ausgangszeitpunkt an Tag 0 unter Einbeziehung der Fälle, deren Behandlung nicht erfolgreich verlief oder die nicht zum Follow-up an Tag 28 erschienen: Die observierten hatten bei einem  $n = 22$  nur einen Mittelwert von 7,6, während die nichtobservierten bei einem  $n = 30$  eine durchschnittliche Leukozytenzahl von 10,8 hatten. Der p-Wert von 0,0017 lag klar unter 0,05, es gab diesmal auch keine Ausreißer, wie vor allem die ähnlichen Standardabweichungen von 3,6 (observierte Gruppe) und 3,3 (nichtobservierte Gruppe) zeigen, selbst die Teststärke ist mit 90,7% sehr hoch. Der Vergleich an Tag 28 (dann ohne Therapieversager), ergab ein ruhigeres Bild: Ein p-Wert von 0,84 bei  $n = 10$  und einem Mittelwert von 11,3 im nichtobservierten Studienarm und einem  $n = 14$  und einem Durchschnitt von 10,8 im observierten (Teststärke = 3,5%). Allerdings führte die schon erwähnte Patientin mit der ausgeprägten Leukozytose zu einem großen Unterschied der Standardabweichungen: Nur 3,6 bei den nicht observierten, aber 7,0 für die observierten.

Strich man diesen Fall auch aus diesem Analyseteil, so zeichnete sich wieder ein signifikanter Unterschied ab: Der p-Wert lag dann bei knapp unter 0,05, die Standardabweichungen glichen sich an (3,6 bzw. 3,5), der Mittelwert der observierten Gruppe fiel von 10,8 auf 8,2, die Teststärke stieg etwas auf 54,5%. Bei der Gesamtinterpretation muss man vorausschicken, dass der teilweise sehr geringe Umfang der Stichproben die Aussagekraft der Daten generell schwächt.

In jedem Fall kann man daraus keinen durchgängigen Effekt der Wirkstoffe Artesunat und Amodiaquin auf die Leukozytenzahl ableiten. Es kam nicht zu klinisch wirksamen Leukopenien (niedrigster Wert überhaupt 2,2 bei einem Kind an Tag 2, nächstniedrigere Werte bereits 3,5 und 4,3) und auch bis auf den einen Gipfelwert an Tag 28 (38,4) kaum zu ausgeprägten Leukozytosen (nächsthöhere Werte waren einige um die 16-18). Die meisten Messungen lagen absolut betrachtet im für Kinder dieses Alters etwas höheren

Normbereich; eine über die Länge der Follow-up-Periode sich konstant reproduzierende und signifikante Veränderung zeigte sich nicht.

Die Tatsache, dass die nichtobservierten Kinder eher höhere Werte als die observierten hatten, könnte ein auf ihr etwas jüngeres Alter zurückzuführendes und daher normales Phänomen sein und weniger mit der Schwere der Malaria oder anderen Faktoren in Verbindung stehen, insbesondere wenn man miteinbezieht, dass nach Entfernen des Ausreißers auch der Mittelwert an Tag 28 noch signifikant höher ist als bei der observierten Gruppe.

Die einigen niedrig normalen bis zu niedrigen Werte könnten auf eine bereits Vielfach beschriebene [z.B. 46] passagere Malaria-bzw. zytokininduzierte Leukopenie zurückzuführen sein; die bei uns gemessenen Leukozytosen waren nicht mit komplizierten, septischen Verläufen assoziiert wie etwa in [59] erwähnt.

#### 4.4.3 Thrombozyten

Im Laufe des Follow-ups ergab sich ein Anstieg des Mittelwertes von  $223 \times 10^9/l$  an Tag 0 auf  $389 \times 10^9/l$  an Tag 28 für beide Gruppen zusammen ( $n = 22$ ,  $p = 0,000$ , Teststärke = 99,6%), von 268 auf 382 beim observierten Studienarm ( $n = 12$ ,  $p = 0,003$ , Teststärke = 50,7%) sowie von 169 auf 397 beim nichtobservierten ( $n = 10$ ,  $p = 0,000$ , Teststärke = 100%). Der Unterschied war somit bei allen drei Untersuchungen hoch signifikant bei recht hoher Teststärke. Der Eingangsvergleich zwischen beiden Gruppen an Tag 0 lieferte keine wesentliche Differenz mit einem  $p = 0,15$  bei einem  $n = 29$  und einem Durchschnitt von 217 für die nichtobservierte und einem  $n = 19$  und einem Mittelwert von 276 für die observierte Gruppe (Teststärke = 30,2%). An Tag 28 war praktisch kein Unterschied mehr nachweisbar:  $p = 0,77$  bei  $n(\text{uno}) = 10$ , Mittelwert(uno) = 397,  $n(\text{obs}) = 12$ , Mittelwert(obs) = 382, Teststärke = 4,5%.

Der mit  $56 \times 10^9$  niedrigste Wert wurde bei einem Kind der nichtobservierten Gruppe anlässlich der Kontrolle an Tag 28 bei gleichzeitiger Diagnose einer erneuten Malaria gemessen, der nächstniedrige Wert lag bereits bei 81 (observiert, Tag 0), alle anderen über 100; der Maximalwert von 697 fand sich bei einem Kind der nichtobservierten Gruppe an Tag 0, ansonsten wurden nur noch fünfmal (davon dreimal beim selben Kind an Tag 0, 2 und 28) überhaupt Werte über 500 festgestellt.

Insgesamt ergab sich – ähnlich wie beim Hämoglobin - ein für Malariaepisoden häufig vorbeschriebener und typischer Verlauf [45] mit einer gewissen Thrombopenie am Anfang, die aber bei unkomplizierten Verläufen keine klinisch relevanten Ausmaße erreichte und auch passager bzw. vollkommen reversibel war. Eine Auswirkung der Studienmedikation auf dieses Phänomen konnte nicht nachgewiesen werden.

#### 4.5 Nebenwirkungen (Adverse Events; AE)

Zunächst folgt eine Übersichtstabelle, die nach der totalen Häufigkeit von oben nach unten angeordnet alle AEs auflistet. In Klammern sind die Ereignisse genannt, die wahrscheinlich auf die Einnahme der Studienmedikation zurückzuführen sind.

Nebenwirkung/ Adverse Event	Inzidenz in der nichtobservierten Gruppe (n=43)	Inzidenz in der observierten Gruppe (n=37)	Inzidenz total (n=80)
Husten	10 (0)	13 (0)	23 (0)
Fieber (anamnestisch oder gemessen)	13 (11)	5 (1)	18 (12)
Durchfall	9 (0)	6 (0)	15 (0)
Erbrechen	10 (8)	3 (0)	13 (8)
Parasitämie im Sinne eines LCF/LPF	11 (11)	1 (1)	12 (12)
Appetitverlust	6 (0)	2 (0)	8 (0)
Schnupfen	2 (0)	3 (0)	5 (0)
Splenomegalie	3 (0)	1 (0)	4 (0)
Auffälliger Abdominalbefund (z.B. Druckschmerz, Meteorismus)	2 (0)	2 (0)	4 (0)
pathologische Befunde bei der Auskultation der Lunge	1 (0)	2 (0)	3 (0)
eitrige Otitis	1 (0)	0	1 (0)
Exanthem	1 (0)	0	1 (0)
Hepatomegalie	0	1 (0)	1 (0)
dunkler Urin	0	1 (0)	1 (0)
ALT-Erhöhung	0	1 (0)	1 (0)
Konjunktivitis	0	1 (0)	1 (0)
Summe der adversen Ereignisse	69 (30)	42 (2)	111 (32)

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase, LCF = late clinical failure, LPF = late parasitological failure

**Tabelle 7: Nebenwirkungen/Adverse Events**

Alles in allem kam es zu 111 adversen Ereignissen, 42 in der observierten sowie 69 in der nichtobservierten Gruppe. Der Auszählung wurde eine erweiterte ITT-Population zugrundegelegt: Alle Fälle, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, auch wenn sie an Tag 28 nicht gesehen wurden, wurden dafür berücksichtigt, da sie immer noch vorher im Laufe der vier Wochen des Follow-ups über ein adverses Ereignis berichten konnten (107 abzüglich von 27, die Ausschlusskriterien erfüllten = 80 Fälle).

Am häufigsten traten Husten, Fieber und Durchfall auf, die zusammen ziemlich genau 50% der Ereignisse ausmachen. Die Mehrzahl (71%) konnte man kaum mit der Einnahme von Artesunat oder Amodiaquin in Verbindung bringen, am ehesten dürften Infektionen (einschließlich Helminthosen) für die meist respiratorischen und gastrointestinalen Symptome verantwortlich sein.

Die Malariaattacken im Laufe der Follow-up-Periode mit ihren anamnestischen oder objektivierten Fieberschüben tauchen hier als adverse Ereignisse in Zusammenhang mit der in diesen Fällen eben unzureichenden Wirkung von AS/AQ auf. Von uns selbst wurden elf dieser zwölf Episoden gesehen, die zwölfte stellt ein uns berichtetes schweres adverses Ereignis (stationäre Aufnahme) dar, über das weiter unten genauer berichtet wird.

Bei acht von zehn Patienten der nichtobservierten Gruppe, die die Studienmedikation erbrachen, stand das Vomitieren in klarer Verbindung zur Einnahme der Malariamedikation, bei sieben von ihnen machte es eine alternative Behandlung notwendig, so dass diese als ETF klassifiziert wurden. Ob bei denen, die im Laufe der vier Wochen erneut an Malaria litten, ein Erbrechen der Tabletten in den ersten Tagen eine wichtige Rolle spielte, lässt sich schwer genau eruieren, nur bei drei der elf Fälle (bzw. zwei Kindern) finden sich Hinweise darauf.

Zwei Fälle kann man als schwere adverse Ereignisse (SAE) betrachten:

Ein Mädchen aus der nichtobservierten Gruppe wurde – wie im Nachhinein von uns ermittelt - an Tag 15 wegen einer nicht zuverlässig als Malaria diagnostizierten fieberhaften Erkrankung stationär aufgenommen und dort u.a. mit Chinin i.v. behandelt. Diese Episode steht wohl nicht zuletzt wegen ihres relativ späten Auftretens nach zwei Wochen kaum in Zusammenhang mit einer Nebenwirkung der Medikamente im engeren Sinn, allenfalls eben mit einer fehlenden Wirkung. Da aber per definitionem jede stationäre Aufnahme und jeder Todesfall als SAE zu betrachten sind und nicht beweisbar ist, dass das Kind nicht an schwerer Malaria erkrankt war, obgleich es nicht mal sicher ist, ob es überhaupt an Malaria und nicht z.B. an einer Pneumonie litt, muss der Fall so eingeordnet werden, der übrigens recht typisch ist (probatorische Therapie ohne entsprechende Diagnostik), da in vielen Regionen der Welt jeder diagnostische Baustein (Dicker Tropfen, Röntgenthorax etc.) zusätzlich zur stationären Behandlung berechnet und somit von den Patienten bzw. den Angehörigen aus Kostengründen abgelehnt wird.

Noch mehr Schwierigkeiten bereitet ein zweiter Fall, wo ein Junge von 19 Monaten aus der observierten Gruppe an Tag 28 mit hohem Fieber, Hepatomegalie, dunklem Urin und ALT-Erhöpfung vorgefunden wurde. Außerdem ergab sich klinisch der Verdacht auf einen Infekt der unteren Atemwege. Sein Blut war frei von Malariaerregern. Die Erkrankung konnte man aufgrund ihrer Schwere durchaus als schweres adverses Ereignis einzuordnen,

auch wenn keine stationäre Aufnahme erfolgte, die von der Mutter aus finanziellen und persönlichen Gründen nicht akzeptiert wurde. Fraglich ist allerdings die Stärke des Zusammenhangs mit der Einnahme von Artesunat bzw. wohl eher Amodiaquin (bereits beschriebene Leberschäden) aufgrund der erst Wochen nach Beendigung der Medikamentenexposition aufgetretenen Symptome, die differentialdiagnostisch am ehestens an eine Hepatitis A denken lassen. Eine weitere Abklärung war aus technisch-finanziellen Gründen nicht möglich (Hepatitis-Serologie vor Ort nicht verfügbar), der Junge wurde mit einem oralen Antibiotikum und symptomatischer Medikation nach Hause entlassen; auch der Verlauf der Erkrankung entzog sich unserer Kenntnis, da die Familie bald nicht mehr auffindbar war, weil sie sich aller Wahrscheinlichkeit nach entschloss, aus Lambaréné wegzuziehen.

Alles in allem ist zu sagen, dass im Laufe unserer Studie kein SAE (= tatsächlich erfolgte bzw. medizinisch indizierte stationäre Aufnahme oder Todesfall) auftrat, der in möglichem oder gar wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Artesunat oder Amodiaquin steht.

Es ergab sich auch kein Anhalt für grundsätzliche Bedenken die Sicherheit dieser ACT betreffend. Wenn man von den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsproblemen absieht, die sich vor allem in der nichtobservierten Gruppe ereigneten, erkennt man, dass es bei dann fast gleicher Anzahl der adversen Ereignisse in beiden Studienarmen keine gravierenden Unterschiede zwischen beiden gibt (39 aus n=43 bei den nichtobservierten und 40 aus n=37 bei den observierten), was bei der (eigentlich) identischen Medikation auch nicht zu erwarten war.

Eine genauere statistische Analyse der AEs - gerade auch im Gruppenvergleich von Einzelereignissen – erscheint nicht sinnvoll, da die Daten eher auf anamnestischen Angaben und seltener aus eigener Beobachtung beruhen, so dass die einzelnen Episoden von z.B. Husten nicht als gleichwertig zu betrachten und damit nicht miteinander vergleichbar sind und zudem deren Anzahl bei dem kleinen Stichprobenumfang zu gering ist, um statistisch fundierte Aussagen ableiten zu können.

## 5 Diskussion & Ausblick

Eine hochwirksame Therapie und möglichst sinnvolle und effektive begleitende Kontrollmaßnahmen für die Malaria besonders in Afrika sind dringend nötig, da das epidemiologische Gewicht dieser Erkrankung sich im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte nicht verringert, im Gegenteil eher wieder erhöht hat.

Zusammen mit der HIV/AIDS-Pandemie und der mit dieser einhergehenden Erhöhung der Tuberkulosemorbidität und -mortalität ist die Malaria das grösste gesundheitliche Hindernis Afrikas auf dem Weg in eine bessere Zukunft. Andere, mindestens ebenso gewichtige Probleme, wie z.B. Bürgerkriege und soziale Unruhen im Zusammenhang mit ethnischen Konflikten und/oder dem Kampf um Arbeitsplätze, Bodenschätze und vielleicht bald auch um einfache natürliche Ressourcen wie Wasser oder Nahrung (z.B. Fische), eine für die allermeisten desolate wirtschaftliche Situation ohne Perspektive, folglich starke Migrationsbewegungen innerhalb Afrikas und in Richtung Europa und ungünstige, direkt oder indirekt durch menschliches Handeln verursachte ökologische Veränderungen in verschiedenen Maßstäben (z.B. Desertifikation in der Sahelzone) nicht zuletzt im Rahmen der globalen Klimaerwärmung, tragen noch zur weiteren Verschlechterung schon gravierender medizinischen Probleme bei.

Wie kann man nun die Malaria so in den Griff bekommen, dass sie ihren Schrecken verliert? In Afrika bedeutet dies zunächst vor allem, neben der Mortalität und der Letalität vor allem auch die Morbidität der Erkrankung bei Kindern im Vorschulalter drastisch zu reduzieren.

Wie sind in diesem Zusammenhang nun die Ergebnisse der vorliegenden Evaluation einzuschätzen?

Zunächst einmal muss man einräumen, dass die Studie gewisse formale Mängel aufweist:

Ein erster Makel ist die nicht erfolgte und wegen des sequentiellen Ablaufes auch gar nicht mögliche Randomisierung der Studienteilnehmer bei der Verteilung auf die beiden Gruppen, was sich nicht zuletzt im etwas unterschiedlichem Durchschnittsalter zeigt (um die 12 Monate für die nichtobservierte, gut 15 für die observierte Gruppe). Abgesehen von der deutlichen Präferenz für das männliche Geschlecht im nichtobservierten Studienarm, die aber zufällig auftrat und somit letztlich bedeutungslos ist, sind beide Gruppen ansonsten gut vergleichbar, gerade auch was das Alter angeht. In jedem Fall handelt sich um Kleinkinder aus einer hyperendemischen Region mit ähnlichen Lebensbedingungen (Behausung, Nahrung etc.), die ihre ersten Erfahrungen mit Malaria nach dem Verschwinden der maternalen Antikörper ab dem Alter von vier bis sechs Monaten machen.

Als nicht ganz korrekt - nach den üblichen Standards - fällt auch auf, dass beide Gruppen nicht zeitgleich behandelt wurden, sondern in zwei aufeinanderfolgenden Zeiträumen, die sich in der Länge (nur 3½ Monate für die erste, nichtobservierte Gruppe, jedoch gute 6 Monate für die zweite, observierte) doch deutlich unterscheiden. Dazu ist zu sagen, dass im ersten, kürzeren Zeitraum (Mitte August bis Ende November) ein großer Teil der etwa

Mitte September für drei Monate einsetzenden großen Regenzeit liegt (= höhere Malariainzidenz), was sicher dazu beitrug, dass die "kürzere" Gruppe mit 57 Fällen sogar noch stärker ist als die "längere" (50 Fälle); die ATP-Population ist mit jeweils genau 27 Fälle pro Gruppe sogar genau gleich groß, was die Vergleichbarkeit beider Gruppen gewährleistet.

Das dritte und letzte größere Problem ist der geringe Umfang der Stichproben. Dieser beruht auf der lokal rückläufigen Malariainzidenz [persönliche Erfahrung von Kollegen,161], war aber zum Teil wohl dadurch bedingt, dass einige Eltern ihre an Malaria erkrankten Studienkinder bei anderen Anbietern von Gesundheitsdienstleistungen vorstellten. Die recht hohe Drop-Out-Rate, die vor allem auf die Mobilität der Bevölkerung zurückzuführen ist, sowie die häufige Überschneidung mit den Routineterminen der übergeordneten IPTi-Studie reduzierten die Zahl der für die Auswertung bzw. die Studie überhaupt geeigneten Kinder weiter.

Insgesamt erscheinen die wesentlichen Aussagen der AS/AQ-Studie aber aus der Sicht der üblicherweise anzuwendenden statistischen Tests signifikant und aufgrund des vielleicht unerwartet großen Unterschieds der Heilungsraten zwischen den Gruppen sogar in ihrer Teststärke („power“) annehmbar. Die bei einigen Parametern teilweise sehr niedrigen Teststärken (z.B. beim Vergleich der Thrombozytenzahl beider Gruppen an Tag 28) sind vor allem auch darauf zurückzuführen, dass es in „Wirklichkeit“, d.h. bei der unbekanntes Gesamtpopulation, keinen bzw. nur einen minimalen Unterschied der Parameter beim Therapievergleich gäbe. Um diesen sicher nachzuweisen bzw. eher auszuschließen, wären natürlich riesige Stichproben notwendig, die uns nicht zur Verfügung standen.

Die sehr gute Heilungsrate von deutlich über 90% an Tag 28 mit nur einem Therapieversagen bei 27 Fällen der ATP-Population bei observierter Gabe über drei Tage erfüllt in jedem Fall die gängigen WHO-Standards für eine wirksame first-line Malariatherapie [21,23], weswegen die ACT Artesunat + Amodiaquin auch in Gabun und vielen anderen, meist afrikanischen Ländern offiziell als "national policy" übernommen wurde, die bisher jedoch vor allem aus finanziellen und organisatorischen Gründen noch nicht flächendeckend umgesetzt wurde, was auch aus der gängigen Praxis (keine Artemisinine verfügbar) der beiden Krankenhäuser in Lambaréné hervorgeht, Institutionen, die gerade im Vergleich zu anderen Spitälern oder Gesundheitsposten in Afrika noch gut ausgestattet sind. Es findet sich bei einer ACPR von um die 95% kein Anhalt für eine klinisch relevante Resistenz der lokalen Plasmodienstämme gegen Artesunat und vor allem auch nicht gegen Amodiaquin, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt messbare Resistenzen gegen ACTs als Indikator für die Resistenzentwicklung gegen den Nichtartemisininbestandteil gelten [z.B. 123,124]. Vergleicht man die Heilungsrate der observierten AS/AQ-Gruppe mit der einer kurz vorher am selben Kollektiv ebenfalls an unserem Zentrum durchgeführten Studie, die den Erfolg einer nichtobservierten 5-täglichen Gabe von Artesunat an Tag 28 auf genau 90% veranschlagte, so zeigt sich im Vergleich observierter Kombinationstherapie vs. nichtobservierter Monotherapie eine angemessen höhere Effektivität der ersteren.

Die „efficacy“ der 3-Tages-Therapie mit Artesunat + Amodiaquin ist somit gesichert. Ein synergistischer Effekt beider Wirkstoffe, der zur Reduktion der Therapiedauer beiträgt, bestätigt sich ebenfalls, insbesondere wenn man die recht niedrige ACPR von 72% einer 3-Tages-Artesunat-Monotherapie an unserem Studienzentrum gegenüberstellt [242].

Unsere Ergebnisse stehen soweit in Übereinstimmung mit der großen Metaanalyse zu AS/AQ, die neben der Sicherheit die „efficacy“, jedoch nicht die „effectiveness“ prüfte [254].

Doch wie sieht es nun mit der letzteren aus?

Die ACPR von um die 65% bei nichtobservierter Therapie ist ein nicht akzeptables Resultat, das isoliert betrachtet dazu führen müsste, die ACT AS/AQ zu verwerfen und einem anderen Regime den Vorzug zu geben.

Worauf ist nun die deutliche Diskrepanz im Behandlungserfolg zwischen der observierten und der nichtobservierten Methode zurückzuführen ?

Gerade im Vergleich zur unmittelbar vorher an derselben Population praktizierten Monotherapie mit Artesunat, die von den Studienkindern fast immer klaglos aufgenommen worden war [241], wurde bald klar, dass die sich nach der Umstellung auf AS/AQ häufenden Probleme (Würgen, Brechreiz bis zum Erbrechen bzw. meist eher Ausspucken) auf eine Unverträglichkeit gegenüber dem Amodiaquin zurückzuführen waren, dessen bitterer Geruch und Geschmack auch von Erwachsenen als unangenehm empfunden wurde, wie etwa von Mitgliedern unseres Studienteams bei der Zubereitung der Medikation. Die Verabreichung wurde zusätzlich dadurch kompliziert, dass beide Wirkstoffe nicht in Form eines Sirups oder wenigstens einer einzigen Tablette, sondern getrennt voneinander in Tablettenform vorlagen und erst mit Wasser und Zucker zerdrückt und angerührt werden mussten, um eine halbwegs verträgliche Mixtur zu erhalten. Diese aufwendige Methode wurde wohl von vielen Studienmüttern zu Hause vor allem aufgrund von Zeitmangel (viele Kinder, Arbeit) nicht korrekt praktiziert, z.B. indem der Zucker weggelassen wurde oder die Tabletten unzureichend zerkleinert wurden. Selbst die genaue Einhaltung der Zubereitungsvorschriften im Labor reichte nicht immer aus, um die Verträglichkeit der Kombination bei Kleinkindern zu sichern, wie einige wenige Fälle von ETF zeigten. Es ist anzunehmen, dass bei vielen Kindern mit LPF/LCF und selbst bei einigen mit ACPR aus dem nichtobservierten Studienarm ein (teilweise) Erbrechen oder Ausspucken einer oder aller beider häuslicher Dosen erfolgte. Möglicherweise unterblieben die Therapieversuche zu Hause nach initialer Besserung (z.B. Verschwinden des Fiebers) aber auch ganz und die Tabletten wurden für spätere Krankheitsepisoden aufgehoben. Die Gewöhnung der Menschen und insbesondere der Mütter an die hohe Prävalenz fieberhafter Erkrankungen (Malaria und andere) besonders im Kindesalter trug zu diesem Vorgehen bei und verzögerte auch eine in unseren Breitengraden sicher übliche sofortige Wiedervorstellung der Kinder nach Erbrechen der Medikation.

Nur die komplette Observierung der Therapie kann alle diese ansonsten schwierig anzugehenden, weil auch sozialmedizinischen Probleme umgehen und ist somit der wichtigste Erfolgsfaktor der Behandlung.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die beiden Medikamente Artesunat und Amodiaquin, falls sie Gelegenheit haben, über drei Tage mit Plasmodien zu interagieren, eine hocheffektive Therapie der Malaria tropica sind und zwar gerade auch bei noch nicht semiimmunen Kindern im Alter bis zu zwei Jahren in einem hyperendemischen Gebiet.

Im Besonderen für die gerade genannte Zielgruppe als völlig ungeeignet erwies sich aber die Darreichungsform, mit der wir arbeiten mussten. Die der nichtobservierten Gabe entsprechende ambulante Behandlung unkomplizierter Malariaepisoden in dieser Altersgruppe in Afrika unter realistischen Bedingungen wird so erschwert und deren Erfolgchancen empfindlich verringert. Eine gefährliche Folge für das einzelne Kind ist die Rekrudescenz einer Malaria tropica mit dem erneuten Risiko der Entwicklung eines komplizierten Verlaufs; dieses Risiko wird im Rahmen einer Rekrudescenz von einigen Autoren als höher als sonst eingeschätzt [255], eine Beobachtung, die an unserem Zentrum und auch von einer wesentlich umfassenderen Studie in Uganda [16] allerdings so nicht bestätigt werden konnte. Betrachtet man nicht mehr nur den einzelnen Patienten, sondern die Gesamtbevölkerung, so könnte die beschriebene Art des Therapieversagens auch die Resistenzentwicklung anheizen, da der Selektionsdruck auf resistente Plasmodienexemplare erhöht wird, die ja mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer ungenügenden Dosis ausgesetzt sind und überleben. Aus demselben Grunde ist es auch nicht möglich, die Therapiedauer von drei Tagen weiter zu reduzieren und so die Compliance zu erhöhen und Probleme mit der Verträglichkeit zu minimieren.

Es gibt nur wenige Studien, die ein und dasselbe Therapieregime in observierter und nichtobservierter Form miteinander verglichen. Was z.B. Artemether-Lumefantrine betrifft, so konnte eine Arbeit aus Uganda mit sehr viel mehr Patienten keinen Unterschied zwischen der „efficacy“ und der „effectiveness“ nachweisen – beide waren mit einer ACPR von um die 98% extrem hoch. Einschränkend ist zu sagen, dass dabei eine Gewichtsuntergrenze von 10 kg galt, so dass kaum Kleinkinder im ersten Lebensjahr einbezogen wurden. Allerdings war das Dosierungsschema mit jeweils zwei Dosen täglich über drei Tage praktisch doppelt so kompliziert wie das von uns gewählte, was darauf hindeutet, dass solches die Compliance nicht einschränken muss [256].

Falls man also an Artesunat und Amodiaquin als oraler Kombinationstherapie für die unkomplizierte Malaria tropica insbesondere in Afrika festhalten will, so besteht dringend die Notwendigkeit, ein preisgünstiges und deutlich besser verträgliches, möglichst schon fixes Präparat auf den Markt zu bringen. Eine Wirkstoffkombination bzw. eine Darreichungsform mit einer wie auch immer gearteten therapeutischen Lücke bei Kindern unter drei Jahren, die vor allem in Afrika einen großen Teil der Malariakranken ausmachen und lebensbedrohliche Anämien als typische Komplikation bei schweren Verläufen zeigen, ist in jedem Fall ungeeignet. Viele Organisationen erkannten dieses Problem, so dass seit 2007 ein vereinfachtes, subventioniertes und vor allem patentfreies AS/AQ-Kombinationspräparat in Tablettenform für Erwachsene bzw. ältere Kinder und zudem als wasserlöslicher Sirup für Kleinkinder zur Verfügung steht, das vor allem auf Drängen der internationalen DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) in Zusammenarbeit mit dem französischen Pharmakonsortium

Sanofi/Aventis entwickelt wurde [257,258] und auch von der WHO offiziell akzeptiert und auf deren Website als adäquates Therapeutikum für die unkomplizierte Malaria (tropica) aufgelistet ist [259].

Was die Sicherheit von Artesunat und Amodiaquin betrifft, konnten wir in unserer Studie keine bedenklichen Ereignisse dokumentieren. Insbesondere hämatologische Störungen bis hin zur Agranulozytose, die für die prophylaktische Anwendung von Amodiaquin beschrieben sind und diese beendeten, traten sicher nicht auf. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen des großen AS/AQ-Reviews, der ebenfalls keine wesentlichen Sicherheitsbedenken äußerte [254]. Die von uns gemessenen Blutbildveränderungen – passagere moderate Anämien und Thrombopenien bei insgesamt nicht eindeutiger Tendenz der Leukozyten - sind typisch für den Verlauf unkomplizierter Episoden einer Malaria tropica, kaum behandlungsbedürftig (allenfalls Eisen- und Vitaminsubstitution, keine Indikation für Bluttransfusionen) und als unabhängig von der jeweiligen Therapie an vielen Stellen der Literatur geschildert [z.B. 45,46]. Die anamnestisch erhobenen Symptome zeigten keine auffälligen Häufungen, waren in den allermeisten Fällen schwach ausgeprägt und praktisch immer auf (auch Bagatell-) Infektionen in einer nicht gerade keimfreien Umgebung zurückzuführen. Dies liegt auch daran, dass die HIV-Epidemie Gabun (noch?) nicht in dem Maße erreicht hat wie viele andere Länder des südlichen Afrikas [231,232].

Somit steht zu hoffen, dass die oben erwähnte, neu und speziell für Afrika entwickelte und auch dort (in Marokko) hergestellte Form der ACT Artesunat und Amodiaquin [258], vor Ort ankommt und in jeder Hinsicht an- bzw. aufgenommen wird. So könnte zumindest mittelfristig eine adäquate Lösung für das Problem der Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica gefunden werden, solange bis zunehmende Resistenzen oder andere Prozesse (möglicherweise auch politisch-wirtschaftliche die langfristige Finanzierung betreffend) eine erneute Umstellung notwendig machen könnten.

Was könnten brauchbare Alternativen zu AS/AQ sein, wo doch besonders gegen Amodiaquin wegen der bekannten Resistenzdynamik nach wie vor Bedenken angebracht sind?

Eine zweite ACT, nämlich Artesunat + Mefloquin, wurde dieses Jahr (2008) in einer patentfreien Version auf den Markt gebracht, gleichfalls im Rahmen der von der DNDi initiierten Kampagne [257,260]. Diese in Brasilien (gleichzeitig einer der potentiellen Hauptabnehmer) produzierte Kombination wurde aber vorwiegend für die lateinamerikanischen und südostasiatischen Malariaregionen, nicht primär für Afrika konzipiert und zwar vor allem aus zwei Gründen: Erstens ist Mefloquin in Afrika - abgesehen von wenigen Studienzentren - bisher praktisch nicht erprobt worden, weil dieses Medikament bereits alleine (ohne Artemisininkomponente) zu teuer war. Somit wäre für Afrika eine gewisse Testphase für Mefloquin im Vorfeld erforderlich. Zweitens hat es immer Bedenken bezüglich gastrointestinaler Irritationen (v.a. Erbrechen) bei der Anwendung von Mefloquin bei Kleinkindern gegeben, noch mehr als bei Amodiaquin, so dass z.B. eine etwas willkürliche

Gewichtsuntergrenze von 5 kg und komplizierte gewichts- bzw. altersadaptierte Dosierungsschemata existieren [46,170]. Wie die Studie zeigt, die Gegenstand dieser Arbeit ist, ist aber in Afrika aufgrund der Epidemiologie die Verträglichkeit einer Malariamedikation für Kinder in den ersten Lebensjahren entscheidend für die „effectiveness“ und letztendlich auch für die allgemeine Akzeptanz.

Die ACT Artemether-Lumefantrin war die erste fixe ACT überhaupt, allerdings wurde sie in dieser Form primär von einem Pharmakonzern entwickelt und nicht wie die anderen ACTs nachträglich aus zwei bekannten und voneinander pharmakologisch und ökonomisch unabhängigen Komponenten zusammengesetzt. Somit erscheint es fraglich, ob diese relativ teure Kombination jemals in eine subventionierte, patentfreie Form überführt wird. Möglicherweise genügt dem Konzern der Umsatz aus dem weitverbreiteten Einsatz des Medikaments in der Reisemedizin.

Die vierte und vorläufig letzte der empfohlenen ACTs ist Artesunat + SP; eine von der WHO in bestimmten Fällen noch akzeptierte Alternative zu den ACTs ist Amodiaquin + SP. Dabei ist man mit zwei größeren, miteinander verknüpften Problemen konfrontiert:

Erstens muss man sich fragen, ob und vor allem wo die Entwicklung von Resistenzen den Gebrauch von Sulfadoxin-Pyrimethamin und auch von Amodiaquin einschränken könnte.

Zweitens ist während der letzten Dekade neben der schon lange praktizierten Behandlung klinisch manifester Malariaattacken das in der Einleitung schon relativ ausführlich geschilderte Konzept des IPTi entwickelt worden, dessen großflächige Umsetzung vielleicht bald bevorsteht. Ein schwierig im Voraus zu klärender Punkt dabei ist, zu entscheiden, welche Medikamente man für die eigentliche Therapie reserviert und welche man für das IPTi zulässt bzw. ob man einem Wirkstoff (z.B. SP oder eher noch Amodiaquin) eine Doppelrolle zubilligen will. Letztere könnte die Entwicklung von Resistenzen befördern [168] und so mit nur geringer zeitlicher Verzögerung zu einer sich schleichend verschlechternden ACPR mit einer erneut – wie vorher bei Chloroquin - steigenden Morbidität und Mortalität führen, auch wenn die aktuell hohe Wirksamkeit der Artemisinine dies im Moment kaum vorstellbar erscheinen lässt.

Eine eindeutige für alle oder zumindest für viele Malariagebiete Afrikas geltende Antwort auf diese Fragen kann nicht so einfach gegeben werden:

In Therapiestudien aus z.B. Ghana und Uganda und in zwei Metaanalysen erwies sich die Kombination Amodiaquin + SP den „afrikanischen“ (= billigeren) ACTs (d.h. AS/AQ bzw. AS/SP) im Wesentlichen als ebenbürtig mit den Vorteilen des bisher niedrigeren Preises und geringerer Reinfektionsraten bis Tag 28 [16,25,134,135]; eine größere Studie aus Tansania zeigte aber absolut und im Vergleich zu den getesteten ACTs (hier AS/AQ bzw. Artemether-Lumefantrin) eine ungenügende und deutlich schlechtere ACPR von AQ/SP [26]. Letztere ist eine der wenigen Arbeiten, die die Therapie komplett nichtobserviert durchführte, d.h. die nur die „effectiveness“ und nicht die „efficacy“ maß. In Gebieten mit bekannten ausgeprägteren Resistenzen gegen SP und auch Amodiaquin wie eben Ostafrika scheint also die Therapie mit ACTs kaum zu umgehen sein, während in West- und Zentralafrika möglicherweise noch effektiv mit AQ/SP gearbeitet werden kann. Führt man

aber ein IPTi-Programm in irgendeiner Form ein – entweder ganzjährig ans EPI geknüpft oder saisonal zur Zeit der höchsten Transmissionsintensität - so muss man für dieses ein Medikament bzw. sogar eine Kombination festlegen. Bisher galt SP aus schon hinreichend erwähnten Gründen als der IPT-Wirkstoff schlechthin. Selbst eine zunehmende auch in vivo-Resistenz gegen SP scheint kaum mit einem schlechteren protektiven Effekt im Rahmen von IPTi zu korrelieren. Beschränkt man sich beim IPTi also auf SP, so könnte AS/AQ für die Therapie symptomatischer Episoden reserviert bleiben und es käme nicht zu Überschneidungen, was die Resistenzentwicklung gegenüber AS/AQ verhindern bzw. wenigstens verlangsamen könnte. Therapiert man aber mit AQ/SP und/oder setzt man AQ/SP für IPTi ein, so schafft man eine gefährliche Schnittmenge bzw. beide Regime werden sogar identisch. Artemisinine werden wohl davor bewahrt bleiben, als IPTi benutzt zu werden, da sie sich weder aufgrund theoretischer Überlegungen (schnelle, hohe Wirksamkeit, sehr kurze Halbwertszeit, häufige Einnahme nötig, noch keine Resistenzen) [161] noch aufgrund experimentieller Resultate [167] für einen wie auch immer gearteten prophylaktischen Einsatz eignen, so dass ihr Gebrauch auf die Akuttherapie beschränkt bleibt.

Der Gebrauch der Kombination AQ/SP für IPTi könnte auch mit einer Artemisininmonotherapie zur Behandlung einhergehen. Allerdings braucht es angesichts der aufgrund der Gefahr bzw. der Sorge um Resistenzentwicklungen die Kombinationstherapien propagierenden Richtlinien einigen Mut, eine Monotherapie als akzeptable Möglichkeit überhaupt noch zur Diskussion zu stellen, obgleich aus pharmakokinetischen und -dynamischen die Entwicklung einer Resistenz gegen Artemisinine zumindest theoretisch unwahrscheinlich erscheint, jedoch aufgrund von schlechten Erfahrungen mit den bisherigen Malariamedikamenten und von Laborexperimenten [99] praktisch erwartet wird. Ein nicht zu unterschätzendes Problem ist zudem die geringere Compliance wegen der längeren Behandlungsdauer. Aller Erfahrung nach ist es besonders in Afrika üblich, sich in einer outpatient clinic Malariatabletten für fünf Tage mitgeben zu lassen und die eigene Behandlung bzw. die des Kindes dann nach bereits drei Tagen bei Abwesenheit von Fieber verfrüht zu beenden und die übrigen zwei Pillen für den nächsten Krankheitsfall in der Familie aufzuheben, da ein erneuter Besuch beim Arzt oder Apotheker nicht zuletzt aufgrund von Infrastrukturproblemen und Gebühren zu aufwendig und teuer ist. Letztere Taktik ist ein entscheidender, wenn auch nicht streng wissenschaftlicher Grund für die Bevorzugung von Kombinationstherapien zur Reduzierung der Behandlungsdauer.

Das ideale Malariaregime sollte sowohl schnell als auch nachhaltig wirken und zudem rasch aus der Zirkulation verschwinden, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu minimieren und dabei sicher und gut verträglich für alle betroffenen Personengruppen sein. Eine einzige Gabe pro Krankheitsepisode sollte außerdem genügen. Niemals gab es einen einzelnen Wirkstoff, der alle diese Forderungen erfüllte – am ehesten SP, aber auch nur sehr vorübergehend. Die nachhaltige Wirkung zur Verhinderung von Reinfektionen, die eine lange Halbwertszeit (Tage bis Wochen) des Wirkstoffs voraussetzt, scheint ohnehin kaum vereinbar mit dem schnellen Abbau bzw. Ausscheiden (am besten innerhalb weniger Stunden) eines Präparats, welche

eine sehr kurze Halbwertszeit erfordern. Eine Zyklusdauer von drei Tagen dürfte aktuell auch bei Kombinationstherapien nicht zu unterschreiten sein.

Worauf beruhen diese hohen Ansprüche an eine Therapie?

Wenn es um andere akuten Infektionskrankheiten wie z.B. Pneumonien oder gar um chronische Gesundheitsprobleme wie etwa arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder maligne Erkrankungen geht, erwartet man im allgemeinen auch nicht eine sofortige und anhaltende Heilung durch eine Art Wunderdroge. Die Gründe hierfür liegen dann auch weniger bei der Krankheit Malaria selbst als vielmehr an den sozialen und gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen in den allermeisten Malariaregionen und den mit ihnen verbundenen Einstellungen der Bevölkerung. Die oft miserable Infrastruktur (große Entfernungen, Fehlen von preiswerten privaten und öffentlichen Verkehrsmittel) und die geringen finanziellen Mittel der meisten Haushalte bei gleichzeitig häufig kostenpflichtigem staatlichem Gesundheitssystem ohne Konzept einer allgemeinen Krankenversicherung machen einen Besuch beim Arzt oder bei anderen Mitarbeitern des Gesundheitswesens zu einer kostspieligen Strapaze. Man erwartet dann wenigstens, dass das Fieber eines Kindes möglichst schnell und unkompliziert verschwindet, wie man es von den Zeiten des Chloroquins gewöhnt war.

Außerdem ist aufgrund der bisher wenigstens sehr niedrigen Prävalenz sogenannter Zivilisationskrankheiten das Konzept einer chronisch-rezidivierenden Erkrankung mit Folgeschäden und der Notwendigkeit langfristiger und manchmal auch unangenehmer Therapien im Unterschied zur - wenn rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt - eigentlich fast harmlos wirkenden Malaria noch kaum bekannt, so dass selbst die Einnahme einer Medikation für wenige Tage bei mittlerweile fehlender offensichtlicher Symptomatik als unnötige Verschwendung angesehen wird.

Die direkten finanziellen Ausgaben für die Gesundheitsprodukte spielen natürlich auch eine große Rolle für die (oft mangelhafte) Akzeptanz von Maßnahmen zur Krankheitsbekämpfung. Ohne langfristig angelegte Subventionen dürfte der Einführung der ACTs oder anderer Maßnahmen (z.B. ITNs) wenig Erfolg beschieden sein, wie eine Arbeit aus Tansania zeigte [261], die auf Studie [26] basierte.

Was gibt es außerhalb der aktuellen WHO-Empfehlung AS/AQ für drei Tage, die zurzeit wohl zu Recht favorisierte Lösung für Afrika zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica?

Prinzipiell ist dort der Einsatz von Chinin in oraler Form bei unkomplizierter Malaria nicht durch Resistenzen limitiert. Als Monotherapie erscheint es aufgrund seiner mäßigen Verträglichkeit und der häufig auftretenden unangenehmen Nebenwirkungen bei einer notwendigen Behandlungsdauer von sieben Tagen besonders für Kinder aber ungeeignet. Die Kombination mit einem für Kinder zugelassenen Antibiotikum (Synergie mit Chinin durch anderen Wirkmechanismus im Gegensatz zu den chemisch und pharmakodynamisch ähnlichen Wirkstoffen CQ, AQ oder MQ) kann den Therapiezyklus auf drei Tage reduzieren, damit die Chinin-assoziierten Probleme reduzieren und so eine realistische Alternative zu ACTs darstellen, wie wir für die Kombination Chinin-Clindamycin zeigen konnten [108]. Allerdings

fehlt bisher eine notwendige Kooperation zur Entwicklung eines billigen, patentfreien Präparates (einschließlich eines Sirups für Kinder), wohl nicht zuletzt wegen des schlechten Images von Chinin.

Andere Wirkstoffkombinationen sind noch nicht etabliert und teilweise noch in frühen Stadien der Erforschung wie z.B. Fosmidomycin/Clindamycin oder in ihrer heutigen Vertriebsform zu teuer wie z.B. Atovaquon-Proguanil.

Wie sieht es aus mit der medikamentösen Prophylaxe?

Für Touristen oder Geschäftsleute, die sich nur für einige Wochen in einem Malariagebiet aufhalten und sich die vor allem für sie zugelassenen und recht teuren Medikamente leisten können, sicherlich eine probate Lösung.

Aber auch für die Einheimischen? Die frühere wöchentliche Gabe von Chloroquin an Schwangere, die mittlerweile wegen der zunehmenden Resistenz gegenüber diesem Wirkstoff in einigen Ländern durch die Verabreichung von SP (jeweils einmalig im zweiten und dritten Trimester oder z.B. bei HIV-positiven Frauen auch häufiger) abgelöst worden ist, scheint grundsätzlich signifikante protektive Effekte zu haben.

Ob die Ausdehnung dieses Konzepts des IPT auf Kleinkinder langfristig ähnlich positive Ergebnisse liefert, kann niemand voraussagen. Neben den schon erwähnten Problemen der Wahl des Medikaments bzw. sogar der Medikamente in Hinblick auf Wirksamkeit und Resistenzdynamik ist vor allem der logistische Aufwand der Maßnahme nicht zu unterschätzen, der ungleich größer ist als beim IPTp für die kurze Zeit von zwei Schwangerschaftstrimestern und für die zu einem gegebenen Zeitpunkt im Vergleich zu den Kindern geringen Anzahl von Schwangeren. In einer Region, deren Transmissionsmuster eine grundsätzliche Terminabweichung vom EPI erfordert, sind noch größere Anstrengungen erforderlich, um eine genügend hohe Zahl der betreffenden Kindern an einem Ort zusammenzubringen und ihnen die Medikamente zu verabreichen, obwohl die meisten von ihnen aktuell nicht krank sind und auch keine Impfung als zusätzlicher Anreiz dazukommt.

Die Ergebnisse der letzthin durchgeführten großen Studien deuten nicht darauf hin, dass mit IPTi ein langfristig wirksamer Durchbruch bei der Bekämpfung der Malaria zu erzielen wäre [159-163].

Alles in allem ist IPTi eine noch nicht zum etablierten Repertoire gehörende Malariakontrollstrategie, auf die man sich gegenwärtig und möglicherweise auch zukünftig nicht voll verlassen kann. Der effektiven und schnellen Therapie akuter Episoden käme auch nach Einführung wirksamer IPTi-Maßnahmen nach wie vor überragende Bedeutung bei der Schulterung der Krankheitslast der Malaria zu.

Wie sind die nichtmedikamentösen Wege der Malariakontrolle pragmatisch einzuschätzen?

Viele dieser Wege, die in der Vergangenheit bereits beschritten wurden, erscheinen heute zweifelhaft und vor allem in den Tropen und noch mehr in Afrika langfristig schwer durchführbar und sind daher mit einem hohen Risiko des Scheiterns verbunden: Dies trifft besonders auf alle mit massivem Einsatz von Menschen, Materialien und finanziellen Mitteln unternommenen Versuche zu, Moskitos und ihre Brutplätze nachhaltig auszurotten bzw. zu zerstören.

Die in dieser Arbeit in den Kapiteln 2.2.5.4 und 2.2.5.5 Versuche sind bis auf das IRS allesamt entweder nicht über das experimentielle Stadium hinaus und/oder meist kompliziert und teuer in ihrer Durchführung, weshalb sie auch in den aktuellen Programmen und Kooperationen – z.B. bei RBM - keine wesentliche Rolle spielen. Ein multidisziplinäres, internationales Team unter Führung von aus den ehemaligen Kolonialmächten stammenden Mitarbeitern, das z.B. im Kongo versucht, Anopheleslarven in den zahllosen Tümpeln abzutöten, während die Bevölkerung um sie herum mit dem üblichen alltäglichen Chaos fertigwerden muss, das auch durch das wirtschaftliche Interesse reicher Ländern am Abbau von Bodenschätzen mitgeschaffen worden ist, ist eine unrealistische bis absurde Vorstellung. Wenn dieses Bild auch etwas übertrieben erscheint, so stellt sich doch die Frage nach dem Verhältnis von Maßnahmen zur Krankheitsbekämpfung oder anderen Entwicklungshilfeprojekten, die häufig von Organisationen der reichen Länder des Nordens mitinitiiert werden, zum Vorgehen von Unternehmen derselben Länder im Bereich der Wirtschaft.

Insgesamt sollte man sich auch in Hinblick auf Afrika vergegenwärtigen (gerade bei Betrachtung der Geschichte Europas seit dem Anfang des 19. Jhd.), dass allgemeiner Wohlstand und höhere Lebenserwartung weniger durch biomedizinischen Fortschritt im engeren Sinne als vielmehr durch politisch-wirtschaftliche Entwicklungen und die Umsetzung grundlegender Ideen der Hygiene auf den Weg gebracht wurden.

Sinnvoll wären Gedanken und Maßnahmen zur Vektor- und Malariakontrolle besonders bei der Planung von Vorhaben, wie sie in Kapitel 2.2.6 erwähnt werden und die zu einer relativ plötzlich erhöhten Malariainzidenz führen könnten (z.B. Städtewachstum, Forstwirtschaft etc.). Deren Umsetzung bleibt aber fraglich: Da viele dieser Aktionen unkontrolliert aus einer gewissen individuellen Not heraus oder von nichteinheimischen, international agierenden Konzernen ausgeführt werden, die aufgrund des großen Reservoirs an Arbeitskräften kein Interesse haben, Zeit und Geld in Arbeitsschutz zu investieren, dürfte der Malariakontrolle häufig keine hohe Priorität eingeräumt werden. Auch staatliche Organe in vielen Ländern des Südens sind ebenfalls wenig präsent oder schlecht ausgestattet oder – wenn auch seltener - noch ignoranter als manche Wirtschaftsunternehmen.

Eine effektivere und einfacher großflächig durchzuführende Kontrollstrategie stellt das Schlafen unter einem ITN dar. Zur Sicherstellung und langfristigen Aufrechterhaltung einer hohen Compliance ist neben angemessener Aufklärung auch eine ausreichende langfristige Finanzierung notwendig, die die konstant geringen Mittel großer Teile der Bevölkerung in Betracht zieht. Deshalb gehört das Verteilen imprägnierter Bettnetze (einschließlich des Organisierens der Reimprägnerung) sowie das Propagieren ihrer Benutzung zu Recht zu den heutigen Hauptstrategien der WHO im Kampf gegen Malaria. Allerdings gibt es auch hier Bedenken: Aufgrund der reduzierten Exposition könnte das Intervall bis zum Erreichen einer soliden Semiimmunität verlängert werden [50]. Studien in dieser Richtung scheinen entsprechende Befürchtungen eher zu zerstreuen, ein abschließendes Urteil ist noch nicht möglich [173]. Solange die Malariamorbidität und –mortalität insgesamt gesenkt wird, ist dies

aber mehr als ein Pyrrhussieg, selbst wenn für den Einzelnen mehr Zeit bis zum Aufbau der Semiimmunität verstreichen würde.

Außerdem wird es aufgrund der Resistenzentwicklung im Bereich der Insektizide genau wie bei den Medikamenten erforderlich sein, ständig die entsprechenden finanziellen Mittel zur Erforschung und Anwendung akzeptabler Ersatzkandidaten für die aktuell eingesetzten Pyrethroide zu Verfügung zu stellen.

Versuche über die Erforschung der Immunologie der Malaria (tropica) einen weithin zuverlässigen und sicheren Impfstoff zu finden, waren bis vor kurzer Zeit gescheitert. Zuletzt wurden die vermehrten Anstrengungen in dieser Richtung erfolgreicher – wie bereits dargestellt auch auf der Ebene klinischer Studien mit mehr oder weniger aussichtsreichen Kandidaten [192].

Es bleiben in jedem Fall grundlegende Bedenken:

Zum einen müsste ein Impfstoff, der eine Infektion oder zumindest eine symptomatische Erkrankung verhindern soll, in der Lage sein, langfristig eine bessere Immunantwort hervorzurufen als die jahrhundertlange natürliche Exposition [11]. Es ist kaum eine Krankheit bekannt, auf die solches zutrifft. Gegen Masern und Hepatitis A, B und selbst C (bisher keine Impfung) hat der menschliche Körper es schon viele Male geschafft, eine einer effektiven Impfung entsprechende Immunreaktion zu zeigen.

Zum anderen tragen immunologische Vorgänge zu pathologischen Prozessen vor allem bei schweren Verlaufsformen bei [11] – ein Impfstoff sollte auf keinen Fall diese Reaktionen in Gang setzen, was vor Tests am Menschen (oder einigen wenigen Affen) schwer auszuschließen ist.

Die erste Zulassung eines Impfstoffs (RTS,S) wird im Laufe der nächsten Jahre erwartet, andere Vakzine werden sicher nicht vor 2015 lizenziert [192], so dass man zumindest aktuell nicht auf eine Impfung setzen kann und daher eine solche auch noch nicht bei der Planung großer Programme wie „Roll Back Malaria“ berücksichtigt wurde.

Gewisse Erwartungen verknüpfen sich auch mit der mittlerweile einfacher möglichen Analyse des Genoms sowohl der Plasmodien als auch der Anophelesmoskitos [50]. Auch hier ist eine gesunde Skepsis angebracht, denn Organismen bzw. Vorgänge verstehen und im Labor zu manipulieren heißt noch nicht, sie langfristig in freier Wildbahn zu kontrollieren. Chinin wirkte jahrhundertlang und wirkt im Wesentlichen immer noch, obwohl lange Zeit nicht klar war, dass Malaria überhaupt zu den Infektionskrankheiten im heutigen Sinn zählt, geschweige denn was ein Genom oder eine Basensequenz ist.

Wenn man das Malariaproblem umfassender betrachtet, fällt auf, dass in jüngster Zeit wieder Stimmen laut werden, die eine weltweite (= einschließlich Afrika) Eradikation nicht nur für wünschenswert, sondern auch für machbar halten [50]. Diese Einstellung stützt sich nicht zuletzt auf in den letzten Jahren erzielte Erfolge bei der Malariabekämpfung in einigen afrikanischen Regionen wie der Provinz KwaZulu-Natal (Südafrika) [262], Eritrea [263] und Sansibar [264]. Die Kombination mehrerer Strategien, insbesondere von ACTs zur Akuttherapie und der Einsatz von ITNs, waren dabei entscheidend. Man darf

aber nicht außer Acht lassen, dass die drei erwähnten Gegenden kleine Randgebiete der Malariaübertragung darstellen (Sansibar ist sogar eine Insel) und politisch im Wesentlichen stabil sind (relativ gut funktionierender Staat, keine unkontrollierten Kampfhandlungen etc.). Es ist äußerst fraglich, ob etwa in den zentralafrikanischen Ländern solche Programme zur Stunde überhaupt durchgeführt werden könnten bzw. ob sie falls ja ähnlich erfolgreich wären.

Man kann die Malariabekämpfung jedenfalls nicht isoliert von anderen Gesundheitsproblemen und nicht abgekoppelt von den jeweiligen geographischen, ökologischen, politischen, sozialen und wirtschaftlichen Rahmenbedingungen betrachten, da man sonst Gefahr läuft, sich unrealistische Ziele zu setzen.

Aktuell findet die Malaria als eminentes globales Gesundheitsproblem viel Aufmerksamkeit und public private partnerships, an denen sich neben der WHO z.B. die Bill & Melinda Gates Foundation und pharmazeutische Unternehmen beteiligen, erarbeiten Kontrollkonzepte, nicht immer ohne Richtungskämpfe [265].

Es wäre in hohem Maße wünschenswert, wenn eine Kindheit in Afrika (oder in anderen Malariaregionen) künftig etwas weniger einer riskanten Abenteuerreise mit jederzeit möglichem tödlichem Ausgang gliche. Es ist hoffentlich klar geworden, dass dazu zwar viel mehr als nur effektivere Methoden zur Malariabekämpfung nötig sind, ohne letztere dieses Ziel aber nicht erreicht werden kann. Ich hoffe, dass diese und andere Studien in Lambaréné dazu haben beitragen können.

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Substudie zur oralen Therapie unkomplizierter Episoden einer Falciparum-Malaria bei gabunesischen Kleinkindern im Alter von wenigen Monaten bis zu 2½ Jahren, die gleichzeitig an einer übergeordneten IPTi-Studie teilnahmen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Behandlungsstudien auf diesem Gebiet wurden nicht verschiedene Medikamente bzw. Wirkstoffkombinationen miteinander verglichen, sondern beide Gruppen erhielten dasselbe, u.a. von der WHO empfohlene ACT(artesanat combination therapy)-Regime, nämlich Artesunat und Amodiaquin für drei Tage, die eine zur nichtobservierten Therapie mit nach Hause und die andere jeden Tag vom Studienteam observiert verabreicht. Zudem waren die Studienkinder im Vergleich zu anderen Studien sehr jung, gehörten damit aber zu der Altersgruppe, die in den hyper- und holoendemischen Malariaregionen Afrikas am Schwersten von der Malaria (einschl. ihrer schweren Verlaufsformen) betroffen ist.

Es konnte gezeigt werden, dass nach den üblichen Kriterien die „effectivity“ (= Heilungsrate der observierten Gruppe) von Artesunat und Amodiaquin zwar sehr hoch (um die 95%) war, jedoch die „effectiveness“ (= Heilungsrate der nichtobservierten Gruppe) mit um die 65% signifikant niedriger lag und nicht mehr akzeptabel war. Neben den bekannten Complianceproblemen ist das schlechte Ergebnis der nichtobservierten Gruppe vor allem auf die geringe Verträglichkeit der Medikation für Kleinkinder und die komplizierte Zubereitung zurückzuführen. Dies betrifft besonders das Amodiaquin wegen seines bitteren Geschmacks. Beide Wirkstoffe erwiesen sich ansonsten aber als sicher und nebenwirkungsarm.

Hintergrund dieser oder ähnlicher Studien zur Therapie unkomplizierter Attacken der Malaria tropica ist die hohe und spätestens seit den 90er Jahren aufgrund von Resistenzen gegen bisher eingesetzte Monotherapien zunehmende Morbidität, Mortalität und Letalität dieser Erkrankung bei Kleinkindern und Schwangeren auf dem afrikanischen Kontinent. Als Reaktion auf diese Entwicklung kam es in den letzten zwei Dekaden zur Gründung zahlreicher „Public-Private Partnerships“, die verschiedene Ansätze zur Bekämpfung der Malaria verfolgen. Ein zentraler Angriffspunkt neben ITNs ist die Entwicklung und flächendeckende Verbreitung wirksamer, aber auch kostengünstiger und einfach zu verabreichender Kombinationstherapien, wie eben die letztes Jahr (2007) patentfrei lizenzierte fixe ACT Artesunat + Amodiaquin, die zum Studienzeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand.

Andere Strategien sind besonders für Afrika kaum realistisch umzusetzen (z.B. die Zerstörung von Brutstätten der Moskitolarven) oder in ihrer mittel- und langfristigen Wirkung bzw. Wirksamkeit noch nicht zuverlässig einzuschätzen (z.B. IPTi oder Impfstoffe). Somit bleibt die effektive, preiswerte, sichere und rechtzeitige Behandlung klinischer Malariaepisoden eine ständige Herausforderung höchster Priorität bei der Bekämpfung der Erkrankung.

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Lebenszyklus der Plasmodien.....	18
Abbildung 2: Die geographische Lage Gabuns.....	86
Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienpopulation.....	104
Tabelle 2: Flow-chart der Studie.....	106
Tabelle 3: Gründe für den Ausschluss an Tag 0.....	107
Tabelle 4: Gründe für den Ausschluss nach Tag 0 bis Tag 28.....	107
Tabelle 5: Heilungsraten der ATP-Population.....	109
Tabelle 6: Heilungsraten der ITT-Population.....	111
Tabelle 7: Nebenwirkungen/Adverse Events.....	117

## Literaturverzeichnis

- [1]: Bryce J., Boschi-Pinto C., Shibuya K., Black R.E.; WHO Child Health Epidemiology Reference Group: "WHO estimates of the causes of death in children", *Lancet*, 2005, 365(9465): 1114-1116
- [2]: WHO: "World Malaria Report 2005", <http://rbm.who.int>, 2005
- [3]: Snow R.W., Guerra C.A., Noor A.M., Myint H.Y., Hay S.I.: "The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria", *Nature*, 2005, 434: 214-217
- [4]: Hay S.I., Snow R.W.: "The Malaria Atlas Project: developing global maps of malaria risk", *PLoS Medicine*, 2006, 3:e473
- [5]: Guerra C.A., Snow R.W., Hay S.I.: "Mapping the global extent of malaria in 2005", *Trends in Parasitology*, 2006, 22: 353-358
- [6]: Rowe A.K., Rowe S.Y., Snow R.W., Korenromp E.L., Schellenberg J.R., Stein C., Nahlen B.L., Bryce J., Black R.E., Steketee R.W.: "The burden of malaria mortality among African children in the year 2000", *International Journal of Epidemiology*, 2006, 35: 691-704
- [7]: Snow R.W., Trape J.-F., Marsh K.: "The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa", *Trends in Parasitology*, 2001, 17(12): 593-597
- [8]: Molineaux L.: "Malaria and mortality: some epidemiological considerations", *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1997, 91(7): 811-825
- [9]: Steketee R.W., Nahlen B.L., Parise M.E., Menendez C.: "The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64(suppl. 1,2): 28-35
- [10]: Roll Back Malaria: "What is Roll Back Malaria?", 2003, <http://www.rbm.who.int>
- [11]: Phillips R. S.: "Current status of malaria and potential for control", *Clinical Microbiology Reviews*, 2001, 14(1): 208-226
- [12]: Talisuna A.O., Bloland P., D'Alessandro U.: "History, dynamics and public health importance of malaria parasite resistance", *Clinical Microbiology Reviews*, 2004, 17(1): 235-254

- [13]: Mandi G., Mockenhaupt F.P., Coulibaly B., Meissner P., Müller O.: „Efficacy of amodiaquine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young children of rural north-western Burkina Faso”, *Malaria Journal*, 2008, 7:58
- [14]: Kremsner P.G., Krishna S.: "Antimalarial combinations", *Lancet*, 2004, 364: 285-294
- [15]: Roll Back Malaria: "Facts on ACTs", <http://www.rbm.who.int>, 2005 + January 2006 Update
- [16]: Yeka A., Banek K., Bakyalta N., Staedke S.G., Kanya M.R., Talisuna A., Kironde F., Nsboya S.L., Kilian A., Slater M., Reingold A., Rosenthal P.J., Wabwire-Mangen F., Dorsey G.: "Artemisinin versus nonartemisinin combination therapy for uncomplicated malaria: Randomized clinical trials from four sites in Uganda", *PloS Medicine*, 2005, 2(7): 654-662
- [17]: Price R., van Vugt M., Nosten F., Luxemburger C., Brockman A., Phaipun L., Chongsuphajaisiddhi T., White N.J.: "Artesunate versus artemether for the treatment of recrudescence multidrug-resistant falciparum malaria", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59(6): 883-888
- [18]: Woodrow C.J., Haynes R.K., Krishna S.: "Artemisinins", *Postgraduate Medical Journal*, 2005, 81(952): 71-78
- [19]: van Agtmael M.A., Eggelte T.A., van Boxtel C.J.: "Artemisinin drugs in the therapy of malaria: from medicinal herb to registered medication", *Trends in Pharmacological Science*, 1999, 20(5): 199-205
- [20]: Price R., van Vugt M., Phaipun L., Luxemburger C., Simpson J., McGready R., ter Kuile F., Kham A., Chongsuphajaisiddhi T., White N.J., Nosten F.: "Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 60(4): 547-55
- [21]: Bloland P., Ringwald P., Snow R.W. (WHO): "Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria", [www.who.int](http://www.who.int), 2003
- [22]: White N.J.: "The assessment of antimalarial drug efficacy", *Trends in Parasitology*, 2002, 18(10): 458-464
- [23]: Robb A., Sukwa T., Walker O.: "Framework for developing, implementing and updating national antimalaria treatment policy", WHO Regional Office for Africa, Brazzaville, 2003

- [24]: Checci F., Piola P., Kosack C., Ardizzoni E., Klarkowski D., Kwezi E., Priotto G., Balkan S., Bakyaita N., Brockman A., Guthmann J.-P.: "Antimalarial efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and a combination of chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine in Bundi Bugyo, Western Uganda", *Tropical Medicine & International Health*, 2004, 9(4): 445-450
- [25]: Mockenhaupt F.P., Ehrhardt S., Dzisi S.Y., Teun Bousema J., Wassilew N., Schreiber J., Anemana S.D., Cramer J.P., Otchwemah R.N., Sauerwein R.W., Eggelte T.A., Bienzle U.: "A randomized, placebo-controlled, double-blind trial on sulfadoxine-pyrimethamine alone or combined with artesunate or amodiaquine in uncomplicated malaria", *Tropical Medicine & International Health*, 2005, 10(6): 512-520
- [26]: Mutabingwa T.K., Anthony D., Heller A., Hallett R., Ahmed J., Drakeley C., Greenwood B.M., Whitty C.J.: "Amodiaquine alone, amodiaquine + sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine + artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial", *Lancet*, 2005, 365(9469): 1474-1480
- [27]: Guthmann J.-P., Ampuero J., Fortes F., van Overmeir C., Gaboulaud V., Tobback S., Dunand J., Saraiva N., Gillet P., Franco J., Denoncin A., van Herp M., Balkan S., Dujardin J.C., D'Alessandro U., Legros D.: "Antimalarial efficacy of chloroquine, amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine, and the combinations of amodiaquine + artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine + artesunate in Huambo and Bié provinces, Central Angola", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005, 99(7): 485-492
- [28]: Snow R.W., Eckert E., Teklehaimanot A.: "Estimating the needs for artesunate-based combination therapy for malaria case-management in Africa", *Trends in Parasitology*, 2003, 19(8): 363-369
- [29]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, p.279
- [30]: Singh B., Kim Sung L., Matusop A., Radhakrishna A., Shamsul S.S., Cox-Singh J., Thomas A., Conway D.J.: "A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings", *Lancet*, 2004, 363: 1017-1024
- [31]: Bell D.R.(Herausgeber) et al.: "Lecture notes on tropical medicine", Chapter 1: "Malaria" by Molyneux M., 4<sup>th</sup> edition, Blackwell Science, 1995, pp. 3-37
- [32]: Lucas A.O., Gilles H.M.: "Short textbook of public health medicine for the tropics", 4th edition, Arnold Publishers, 2003, pp. 199-209
- [33]: Cogswell F.B.: "The hypnozoite and relapse in primate malaria", *Clinical Microbiology Reviews*, 1992, 5(1): 26-35

- [34]: Dini L., Freaan J.: "Quality assessment of malaria laboratory diagnosis in South Africa", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 97(6): 675-677
- [35]: Moody A.: "Rapid diagnostic tests for malaria parasites", *Clinical Microbiology Review*, 2002, 15: 66-78
- [36]: Grobusch M.P., Hänscheid T., Göbels K., Slevogt H., Zoller T., Rögler G., Teichmann D.: "Comparison of three antigen detection tests for diagnosis and follow-up of falciparum malaria in travellers returning to Berlin, Germany", *Parasitological Research*, 2003, 89: 354-357
- [37]: Marx A., Pewsner D., Egger M., Nüesch R., Bucher H.C., Genton B., Hatz C., Jüni P.: "Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas", *Annals of Internal Medicine*, 2005, 142(10): 836-846
- [38]: Hänscheid T.: "Current strategies to avoid misdiagnosis of malaria", *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2003, 9: 497-504
- [39]: Grobusch M.P., Alpermann U., Schwenke S., Jelinek T., Warhurst D.C.: "False-positive rapid tests for malaria in patients rheumatoid factor", *The Lancet*, 1999, 353: 297
- [40]: Jorgensen P., Chanthap L., Rebuena A., Tsuyuoka R., Bell D.: "Malaria rapid diagnostic tests in tropical climates: the need for a cool chain", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 74: 750-754
- [41]: Reyburn H., Mbakilwa H., Mwangi R., Mwerinde O., Olomi R., Drakeley C., Whitty C.J. : "Rapid diagnostic tests compared with malaria microscopy for guiding outpatient treatment of febrile illness in Tanzania", *British Medical Journal*, 2007, 334(7590): 403
- [42]: Hänscheid T., Grobusch M.P.: "How useful is PCR in the diagnosis of malaria?", *Trends in Parasitology*, 2002, 18(9): 395-398
- [43]: Dal-Bianco M.P., Köster K.B., Kombila U.D., Kun J.F., Grobusch M.P., Ngoma G.M., Matsiegui P.B., Supan C., Salazar C.L., Missinou M.A., Issifou S., Lell B., Kremsner P.: "High prevalence of asymptomatic Plasmodium falciparum infection in Gabonese adults", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 77(5): 939-942
- [44]: Grobusch M.P., Kremsner P.G.: "Uncomplicated malaria", *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2005, 295: 83-104
- [45]: Gill G.V., Beeching N.J.(Herausgeber) et al.: "Lecture notes on tropical medicine", Chapter 9: "Malaria" by Laloo D., Molyneux M., 5<sup>th</sup> edition, Blackwell Science, 2004, pp. 55-73

- [46]: Knobloch J. (Herausgeber) et al.: „Malaria – Grundlagen und klinische Praxis“, 1. Auflage, Uni-Med Verlag, 2003
- [47]: Grobusch M.P., Wiese A., Teichmann D.: „Delayed primary attack of vivax malaria“, *Journal of Travel Medicine*, 2000, 7: 104-105
- [48]: Vinetz J.M., Li J., McCutchan T.F., Kaslow D.C.: „Plasmodium malariae infection in an asymptomatic 74-year-old Greek woman with splenomegaly“, *New England Journal of Medicine*, 1998, 338: 367-371
- [49]: Islam N., Qamruddin K.: “Unusual complications in benign tertian malaria”, *Tropical and Geographical Medicine*, 1995, 47: 141-143
- [50]: Greenwood B.M., Fidock D.A., Kyle D.E., Kappe S.H.I., Alonso P.L., Collins F.H., Duffy P.E.: „Malaria: progress, perils, and prospects for eradication“, *Journal of Clinical Investigations*, 2008, 118:1266-1276
- [51]: Liverpool School of Tropical Medicine and Hygiene, sheets from the DTM&H (Diploma in Tropical Medicine & Hygiene) course, Spring 2003
- [52]: Newton C.R.J.C., Tinh Hien T., White N.: “Cerebral malaria”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2000, 69: 433-441
- [53]: Trampuz A., Jereb M., Muzlovic I., Prabh R.M.: “Clinical review: severe malaria”, *Critical Care*, 2003, 7(4): 315-323
- [54]: Menendez C., Fleming A.F., Alonso P.L.: “Malaria-related anaemia”, *Parasitology Today*, 2000, 16: 469-476
- [55]: Kurtzhals J.A., Rodrigues O., Addae M., Commey J.O., Nkrumah F.K., Hviid L.: „Reversible suppression of bone marrow response to erythropoietin in Plasmodium falciparum anaemia“, *British Journal of Haematology*, 1997, 97: 169-174
- [56]: Waitumbi J.N., Opollo M.O., Muga R.O., Misore A.O., Stoute J.A.: “Red cell surface changes and erythrophagocytosis in children with severe Plasmodium falciparum anaemia”, *Blood*, 2000, 95: 1481-1486
- [57]: Fendel R., Mordmüller B., Kreidenweiss A., Rudat A., Steur C., Ambrosch C., Kirstein M., Berdel W.E., Kremsner P.G., Brandts C.: „New method to quantify erythrophagocytosis by autologous monocytes“, *Cytometry*, 2007, 71A: 258-264
- [58]: Graham S.M.: „Nontyphoidal Salmonella infections of children in tropical Africa“, *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2000, 19: 1189-1196

- [59]: Berkley J., Mwarumba S., Bramham K., Lowe B., Marsh K.: "Bacteraemia complicating severe malaria in children", Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1999, 93: 283-286
- [60]: Peters W., Gilles H.M.: "Tropical Medicine and Parasitology", 4<sup>th</sup> edition, Harcourt Publishers Ltd., 1999, pp.24-36
- [61]: Anand A.C., Puri P.: "Jaundice in malaria", Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2005, 20(9): 1322-1332
- [62]: Kochar D.K., Agarwal P., Kochar S.K., Jain R., Rawat N., Pokharna R.K., Kachhawa S., Srivastava T. : „Hepatocyte dysfunction and hepatic encephalopathy in Plasmodium falciparum malaria", QJM, 2003, 96(7): 505-512
- [63]: World Health Organization: "Severe falciparum malaria", Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2000, 94(Suppl.1): 1-90
- [64]: Kochar D.K., Kaswan K., Kochar S.K., Sirohi P., Pal M., Kochar A., Agrawal R.P., Das A.: „A comparative study of regression of jaundice in patients of malaria and acute viral hepatitis", Journal of Vector-Borne Diseases, 2006, 43(3): 123-129
- [65]: Duffy P.E.: "*Plasmodium* in the placenta: parasites, parity, protection, prevention and possibly preeclampsia", Parasitology, 2007, 134: 1877-1881
- [66]: Korenromp E.L., Williams B.G., de Vlas S.J., Gouws E., Gilks C.F., Ghys P.D., Nahlen B.L.: "Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, sub-Saharan Africa", Emerging Infectious Diseases, 2005, 11: 1410-1419
- [67]: Kublin J.G., Patnaik P., Jere C.S., Miller W.C., Hoffmann I.F., Chimbiya N., Pendame R., Taylor T.E., Molyneux M.E., : „Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study", Lancet, 2005, 365: 233-240
- [68]: Kalyesubula I., Musoke-Mudido P., Marum L., Bagenda D., Aceng E., Ndugwa C., Olness K. : "Effects of malaria infection in human immunodeficiency virus type I-infected Ugandan children", Pediatric Infectious Diseases, 1997, 16: 876-881
- [69]: Malamba S., Hladik W., Reingold A., Banage F., McFarland W., Rutherford G., Mimbe D., Nzaro E., Downing R., Mermin J.: "The effect of HIV on morbidity and mortality in children with severe malarial anaemia", Malaria Journal, 2007, 6:143

- [70]: 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", *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 194: 286-293
- [71]: Hartgers F.C., Yazdanbakhsh M.: "Co-infection of helminths and malaria: modulation of the immune responses to malaria", *Parasite Immunology*, 2006, 28:497-506
- [72]: Brutus L., Watier L., Hanitrasoamampionona V., Razanatsoarilala H., Cot M.: "Confirmation of the protective effect of *Ascaris lumbricoides* on *Plasmodium falciparum* infection: results of a randomized trial in Madagascar", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 77(6), 1091-1095
- [73]: Briand V., Watier L., Le Hesran J.Y., Garcia A., Cot M.: "Coinfection with *Plasmodium falciparum* and *Schistosoma haematobium*: protective effect of schistosomiasis on malaria in Senegalese children", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005, 72(6): 702-707
- [74]: Basavaraju S.V., Schantz P.: "Soil-transmitted helminths and *Plasmodium falciparum*: epidemiology, clinical manifestations, and the role of nitric oxide in malaria and geohelminth co-infection. Do worms have a protective role in *P. falciparum* infection?", *Mount Sinai Journal of Medicine*, 2006, 73(8): 1098-1105
- [75]: Spiegel A., Tall A., Raphenon G., Trape J.F., Druilhe P.: "Increased frequency of malaria attacks in subjects coinfecting by intestinal worms and *Plasmodium falciparum* malaria", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 97: 198-199
- [76]: Sokhna C., Le Hesran J.Y., Mbaye P.A., Akiana J., Camara P., Diop M., Ly A., Druilhe P.: "Increase of malaria attacks among children presenting concomitant infection by *Schistosoma mansoni* in Senegal", *Malaria Journal*, 2004, 3:43
- [77]: Scott C.P., Kumar N., Bishai W.R., Manabe Y.C.: "Short report: Modulation of *Mycobacterium tuberculosis* infection by *Plasmodium* in the murine model", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 70(2): 144-148
- [78]: Brandts C.H., Ndjavé M., Graninger W., Kremsner P.G.: „Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria", *Lancet*, 1997, 350(9079): 704-709
- [79]: McGee S., Hirschmann J.: "Use of corticosteroids in treating infectious diseases", *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168(10): 1034-1046

- [80]: Obonyo C.O., Steyerberg E.W., Oloo A.J., Habbema J.D.: "Blood transfusions for severe malaria-related anaemia in Africa: a decision analysis", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59(5): 808-812
- [81]: Reichard U., Möller H., Eiffert H., Ramadori G., Schwörer H.: "Successful management of malaria tropica with 50% parasitaemia", *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2006, 131(37): 2010-2012
- [82]: Katzung B.G. (Herausgeber) et al.: „Basic & Clinical Pharmacology“, Chapter VIII, 54: "Antiprotozoal drugs" by Robert S. Goldsmith, 6<sup>th</sup> edition, Appleton & Lange, 1995, pp.780-792
- [83]: Pfeiffer K., Some F., Müller O., Sie A., Kouyaté B., Haefeli W.E., Zoungrana A., Gustafsson L.L., Tomson G., Sauerborn R: „Clinical diagnosis of malaria and the risk of chloroquine self-medication in rural health centers in Burkina Faso“, *Tropical Medicine and International Health*, 2008, 13(3): 418-426
- [84]: Laufer M.K., Thesing P.C., Eddington N.D., Masonga R., Dzinjalama F.K., Takala S.L., Taylor T.E., Plowe C.V.: "Return of chloroquine antimalarial efficacy in Malawi", *New England Journal of Medicine*, 2006, 355: 1959-1966
- [85]: Baird J.K.: "Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(11): 4075-4083
- [86]: GlaxoSmith Kline: "Update on GSK's malaria treatments: Dacart and Lapdap", <http://us.gsk.com>, 29 February 2008, London, UK; Geneva, Switzerland
- [87]: Bosley S., health editor, *The Guardian*: "Malaria drug off market over side-effect fears", [www.guardian.co.uk](http://www.guardian.co.uk), March 1, 2008
- [88]: Whalen J., *The Wall Street Journal Online*: "Glaxo halts malaria drugs", <http://online.wsj.com>, March 3, 2008, p. A4
- [89]: Hsu, E.: "Reflections on the "discovery" of the antimalarial qinghao", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2006, 61(6): 666-670
- [90]: Kindermans J.-M., Pilloy J., Olliaro P., Gomes M.: "Ensuring sustained ACT production and reliable artemisinin supply", *Malaria journal*, 2007, 6: 125
- [91]: Hinshelwood, C.: "Artemisinin: malaria's magic bullet?", [www.cpamedia.com/history/malaria\\_miracle\\_drug](http://www.cpamedia.com/history/malaria_miracle_drug)
- [92]: Hale V., Keasling J.D., Renninger N., Diagana T.T.: "Microbially derived artemisinin: a biotechnology solution in the global problem of access to affordable antimalarial drugs", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 77(6 suppl.): 198-202

- [93]: Schaaber, J.: "Noch ein patentfreies Malariamedikament", Pharma-Brief (Rundbrief der BUKO Pharma-Kampagne), April/Mai 2008, p. 1
- [94]: Kumar N., Zheng H.: „Stage-specific gametocytocidal effect in vitro of the antimalarial drug qinghaosu on *Plasmodium falciparum*“, Parasitological Research, 1990, 76: 214-218
- [95]: Nakase I., Lai H., Singh N.P., Sasaki T.: „Anticancer properties of artemisinin derivatives and their targeted delivery by transferrin conjugation“, International Journal of Pharmacology, 2008, 354(1-2): 28-33
- [96]: Golenser J., Waknine J.H., Krugliak M., Hunt N.H., Grau G.E.: "Current perspective on the mechanism of action of artemisinins", International Journal of Parasitology, 2006, 36(14): 1427-1441
- [97]: Efferth T., Dunstan H., Sauerbrey A., Miyachi H., Chitambar C.R.: "The anti-malarial artesunate is also active against cancer", International Journal of Oncology, 2001, 18(4): 767-773
- [98]: WHO: "Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs", Report on global monitoring 1996-2004, Geneva, World Health Organization, 2005
- [99]: Afonso A., Hunt P., Cheesman S., Alves A.C., Cunha C.V., do Rosário V., Cravo P.: "Malaria parasites can develop stable resistance to artemisinin but lack mutation in candidate genes *atp6* (encoding the sarcoplasmic and endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase)", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50: 480-489
- [100]: Gomes M., Ribeiro I., Warsame M., Karunajeewa H., Petzold M.: "Rectal artemisinins for malaria: a review of efficacy and safety from individual patient data in clinical studies", BioMed Central Infectious Diseases, 2008, 8:39
- [101]: Longo M., Zanoncelli S., Torre P.D., Riflettuto M., Cocco F., Pesenti M., Giusti A., Colombo P., Brughera M., Mazué G., Navaratman V., Gomes M., Olliaro P.: "In vivo and in vitro investigations of the effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) on rat embryos", Reproductive Toxicology, 2006, 22: 797-810
- [102]: Genovese R.F., Newman D.B., Gordon K.A., Brewer T.G.: "Acute high dose arteether toxicity in rats", Neurotoxicology, 1999, 20: 851-859
- [103]: Sanofi-Synthelabo, Beipackzettel für Arsumax (Artesunat) 50mg Tabletten, 2002
- [104]: Lell B., Kremsner P.G.: „Clindamycin as an antimalarial drug: review of clinical trials“, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46(8): 2315-2320

- [105]: 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", *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190: 1534-1540
- [106]: Pechère J.C.: "New perspectives on macrolide antibiotics", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 18 Suppl 1: 593-597
- [107]: Dahl E.L., Rosenthal P.J.: "Apicoplast translation, transcription and genome replication: targets for antimalarial antibiotics", *Trends in Parasitology*, 2008, 24(6): 279-284
- [108]: Ramharter M., Oyakhirome S., Klein-Klouwenberg P., Adegnika A.A., Agnandji S.T., Missinou M.A., Matsiegui P.B., Mordmüller B., Borrmann S., Kun J.F., Lell B., Krishna S., Graninger W., Issifou S., Kremsner P.G.: "Artesunate-clindamycin versus quinine-clindamycin in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized controlled trial", *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40: 1777-1784
- [109]: Ruß A., Enders S. (Herausgeber) et al.: „Arzneimittel pocket plus“, Kapitel 8: „Infektionen-Arzneimittel“ von Ruß A., p. 248-276
- [110]: Zulu I., Kelly P., Mwansa J., Veitch A., Farthing M.J.: „Contrasting incidence of *Clostridium difficile* and other enteropathogens in AIDS patients in London and Lusaka“, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94: 167-168
- [111]: Korde R., Bhardwaj A., Singh R., Srivastava A., Chauhan V.S., Bhatnagar R.K., Malhotra P.: "A prodomain peptide of *Plasmodium falciparum* cysteine protease (falcipain-2) inhibits malaria parasite development", *Journal of Medical Chemistry*, 2008, 51(11): 3116-3223
- [112]: Rupp I., Bosse R., Schirmeister T., Pradel G.: "Effect of protease inhibitors on exflagellation in *Plasmodium falciparum*", *Molecular Biochemistry & Parasitology*, 2008, 158(2): 208-212
- [113]: Soh P.N., Benoit-Vical F.: "Are West African plants a source of future antimalarial drugs?", *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 114(2): 130-140
- [114]: Blackie M.A.L., Chibale K.: "Metalocene antimalarials: the continuing quest", *Metal-Based Drugs*, 2008, Article ID 495123
- [115]: Kreidenweiss A., Kremsner P.G., Dietz K., Mordmüller B.: "In vitro activity of ferroquine (SAR97193) is independent of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 75(6): 1178-1181

- [116]: Atteke C., Ndong J.M., Aubouy A., Maciejewski L.A., Brocard J.S.: "In vitro susceptibility to a new antimalarial organometallic analogue, ferroquine, of *Plasmodium falciparum* isolates from the Haut-Ogooue region of Gabon", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 51: 1021-1024
- [117]: Hildebrandt Helmut (Leitung) et al.: „Pschyrembel Medizinisches Wörterbuch“, 257. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, 1993, Seite 969
- [118]: Schirmer R.H., Coulibaly B., Stich A., Scheiwein M., Merkle H., Eubel J., Becker K., Becher H., Müller O., Zich T., Schiek W., Kouyaté B.: „Methylene blue as an antimalarial agent“, *Redox Report*, 2003, 8(5): 272-275
- [119]: Zoungrana A., Coulibaly B., Sié A., Walter-Sack I., Mockenhaupt F.P., Kouyaté B., Schirmer R.H., Klose C., Mansmann U., Meissner P., Müller O.: "Safety and efficacy of methylene blue combined with artesunate or amodiaquine for uncomplicated falciparum malaria: a randomized controlled trial from Burkina Faso", *PLoS ONE*, 2008, 3(2): e1630
- [120]: Na-Bangchang K., Ruengweerayut R., Karbwang J., Chauemung A., Hutchinson D.: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosmidomycin monotherapy and combination therapy with clindamycin in the treatment of multidrug resistant falciparum malaria", *Malaria Journal*, 2007, 6: 70
- [121]: Lell B., Ruengweerayut R., Wiesner J., Missinou M.A., Schindler A., Baranek T., Hintz M., Hutchinson D.B., Jomaa H.: "Fosmidomycin, a novel chemotherapeutic agent for malaria", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47: 735-738
- [122]: Borrmann S., Lundgren I., Oyakhirome S., Impouma B., Matsiegui P.B., Adegnika A.A., Issifou S., Kun J.F., Hutchinson D., Wiesner J., Jomaa H., Kremsner P.G.: "Fosmidomycin plus clindamycin for treatment of pediatric patients aged 1 to 14 years with *Plasmodium falciparum* malaria", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50(8): 2713-2718
- [123]: Price R.N., Uhlemann A.C., Brockman A., McGready R., Ashley E., Phaipun L., Patel R., Laing K., Looareesuwan S., White N.J., Nosten F., Krishna S.: "Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* and increased *pfmdr1* gene copy number", *Lancet*, 2004, 364: 438-447
- [124]: Price R.N., Uhlemann A.C., van Vugt M., Brockman A., Hutagalung R., Nair S., Nash D., Singhasivanon P., Anderson T.J., Krishna S., White N.J., Nosten F.: "Molecular and pharmacological determinants of the therapeutic response to artemether-lumefantrine in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria", *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42: 1570-1577
- [125]: Eklund E.H., Fidock D.A.: „Advances in understanding the genetic basis of antimalarial drug resistance“, *Current Opinion in Microbiology*, 2007, 10(4): 363-370

- [126]: Djimbé A.A., Fofana B., Sagara I., Sidibe B., Toure S., Dembele D., Dama S., Ouologuem D., Dicko A., Doumbo O.K.: "Efficacy, safety and selection of molecular markers of drug resistance by two ACTs in Mali", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2008, 78(3): 455-461
- [127]: Basco L.K., Le Bras J., Rhoades Z., Wilson C.M.: "Analysis of *pfmdr1* and drug susceptibility in fresh isolates of *Plasmodium falciparum* from sub-Saharan Africa", *Molecular Biochemistry and Parasitology*, 1995, 74: 157-166
- [128]: Amin A.A., Kokwaro G.O.: "Antimalarial drug quality in Africa", *Journal of Clinical Pharmacology and Therapy*, 2007, 32(5): 429-440
- [129]: Caudron J.M., Ford N., Henkens M., Macé C., Kiddle-Monroe R., Pinel J.: "Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored", *Tropical Medicine and International Health*, 2008, 13(8): 1062-1072
- [130]: Mathanga D.P., Bowie C.: "Malaria control in Malawi: are the poor being served?", *International Journal of Inequity in Health*, 2007, 6:22
- [131]: Olliaro P., Mussano P.: "Amodiaquine for treating malaria", *Cochrane Database Systematic Review*, 2003, (2): CD000016
- [132]: McIntosh H.M., Jones K.L.: "Chloroquine or amodiaquin combined with sulfadoxine-pyrimethamine for treating uncomplicated malaria", *Cochrane Database Systematic Review*, 2005, (4): CD000386
- [133]: Hwang J., Bitarakwate E., Pai M., Reingold A., Rosenthal P.J., Dorsey G.: "Chloroquine or amodiaquine combined with sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated malaria: a systematic review", *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11(6): 789-799
- [134]: Bukirwa H., Critchley J.: "Sulfadoxine-pyrimethamine plus artesunate versus sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine for treating uncomplicated malaria", *Cochrane Database Systematic Review*, 2006, (1): CD004966
- [135]: Obonyo C.O., Juma E.A., Ogutu B.R., Vulule J.M., Lau J.: "Amodiaquine combined with sulfadoxine/pyrimethamine versus artemisinin-based combinations for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Africa: a meta-analysis", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101(2): 117-126
- [136]: Omari A. A., Gamble C., Garner P.: "Withdrawn: Artemether-lumefantrine for treating uncomplicated *falciparum* malaria", *Cochrane Database Systematic Review*, 2007, (2): CD003125
- [137]: Bukirwa H., Orton L.: "Artesunate plus mefloquine versus mefloquine for treating uncomplicated malaria", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2005, (4): CD004531

[138]: Osei-Akoto A., Orton L., Owusu-Ofori S.P.: "Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2005, (4): CD004529

[139]: Taylor W.R., White N.J.: "Antimalarial toxicity: a review", *Drug Safety*, 2004, 27(1): 25-61

[140]: Gasasira A.F., Kanya M.R., Achan J., Mebrahtu T., Kalyango J.N., Ruel T., Charlebois E., Staedke S.G., Kekitiinwa A., Rosenthal P.J., Havlir D., Dorsey G.: "High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda", *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(7): 985-991

[141]: WHO: "Malaria and HIV/AIDS interactions and implications: conclusions of a technical consultation convened by WHO, 23-25 June, 2004", World Health Organization, 2004, [www.who.int](http://www.who.int)

[142]: Jones K.L., Donegan S., Lalloo D.G.: "Artesunate versus quinine for treating severe malaria", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2007, (4), CD005967

[143]: Dheeraj S.: "Treating severe malaria: artesunate or quinine?", *Indian Pediatrics*, 2008, 45(1): 41-42, Kommentar zu [128]

[144]: Checkley A.M., Whitty C.J.: "Artesunate, artemether or quinine in severe *Plasmodium falciparum* malaria", *Expert Reviews in Anti-Infectious Therapy*, 2007, 5(2): 199-204

[145]: Greenwood B.M., Greenwood A.M., Snow R.W., Byass P., Bennett S., Hatib-N'Jie A.B.: "The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1989, 83: 589-594

[146]: White N.J.: "Intermittent presumptive treatment for malaria", *PLoS Medicine* 2(1): e3

[147]: Parise M.E., Ayisi J.G., Nahlen B.L., Schultz L.J., Roberts J.M., Misore A., Muga R., Oloo A.J., Steketee R.W.: "Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 59: 813-822

[148]: Shulman C.E., Dorman E.K., Cutts F., Kawuondo K., Bulmer J.N., Peshu N., Marsh K.: "Intermittent sulfadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: A randomized placebo-controlled trial", *Lancet*, 1999, 353: 632-636

[149]: Garner P., Gülmezoglu A.M.: "Drugs for preventing malaria in pregnant women", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2006, (4): CD000169

[150]: ter Kuile F.O., van Eijk A.M., Filler S.J.: „Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review”, *Journal of the American Medical Association*, 2007, 297(23): 2603-2616

[151]: 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 randomized, placebo-controlled trial", *Lancet*, 2001, 357: 1471-1477

[152]: Peters P.J., Thigpen M.C., Parise M.E., Newman R.D.: "Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment", *Drug Safety*, 2007, 30(6): 481-501

[153]: Verhoef H., West C.E., Nzyoku S.M., de Vogel S., van der Valk R., Wanga M.A., Kuijsten A., Veenemans J., Kok F.J.: "Intermittent administration of iron and sulfadoxine-pyrimethamine to control anaemia in Kenyan children: A randomized controlled trial", *Lancet*, 2002, 360: 908-914

[154]: Schellenberg D., Cissé B., Menendez C.: "The IPTi Consortium: research for policy and action", *Trends in Parasitology*, 2006, 22: 296-300

[155]: 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", *Tropical Medicine and International Health*, 2003, 8: 488-506

[156]: Grobusch M.P., Egan A., Gosling R.D., Newman R.D.: "Intermittent preventive therapy for malaria: progress and future directions", *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2007, 20(6): 613-620

[157]: Meremikwu M.M., Donegan S., Esu E.: "Chemoprophylaxis and intermittent treatment for preventing malaria in children", *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2008, (2): CD003756

[158]: Cairns M., Carneiro I., Milligan P., Owusu-Agyei S., Awine T., Gosling R., Greenwood B., Chandramohan D.: „Duration of protection against malaria and anaemia provided by intermittent preventive treatment in infants in Navrongo, Ghana", *PLoS Medicine*, 2008, 3(5): e2227

[159]: Kobbe R., Kreuzberg C., Adjei S., Thompson B., Langefeld I., Apia Thompson P., Hoffmann Abruquah H., Kreuels B., Ayim M., Busch W., Marks F., Amoah K., Opoku E., Meyer C.G., Adjei A., May J.: "A randomized controlled trial of extended intermittent preventive antimalarial treatment in infants", *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45: 16-25

[160]: Mockenhaupt F.P., Reither K., Zanger P., Roepcke F., Danquah I., Saad E., Ziniel P., Dzisi S.Y., Frempong M., Agana-Nsiire 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”, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51(9): 3273-3281

[161]: Grobusch M.P., Lell B., Schwarz N.G., Gabor J., Dörnemann J., Pötschke M., Oyakhrome S., Kiessling G.C., Necek M., Längin M.U., Klein-Klouwenberg P., Klöpfer A., Naumann B., Altun H., Agnandji S.T., Goesch J., Decker M., Ospina Salazar C.L., Supan C., Kombila D.U., Borchert L., Köster K.B., Pongratz P., Adegnika A.A., von Glasenapp I., Issifou S., Kremsner P.G.: „Intermittent preventive treatment against malaria in infants in Gabon – a randomized, double-blind, placebo controlled trial”, *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196: 1595-1602

[162]: Chandramohan D., Owusu-Agyei S., Carneiro I., Awine T., Amponsa-Achiano K., Mensah N., Jaffar S., Baiden R., Hodgson A., Binka F., Greenwood B.: "Cluster randomized trial of intermittent preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana", *British Medical Journal*, 2005, 331: 727-733

[163]: Macete E., Aide P., Aponte J.J., Sanz S., Mandomando I., Espasa M., Sigauque B., Dobaño 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", *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 194(3): 276-285

[164]: IOM (Institute of Medicine): „Assessment of the role of intermittent preventive treatment for malaria in infants”: Letter report. Washington, DC: The National Academies Press; The Lancet: "Preventing malaria in infants: a strategy that works", *The Lancet*, 2008; 372: 264

[165]: Massaga J.J., Kitua A.Y., Lemnge M.M., Akida J.A., Lincoln M.N., Rønn A.M., Theander T.G., Bygbjerg I.C.: „Effect of intermittent treatment with amodiaquine on anaemia and malarial fevers in infants in Tanzania: a randomized placebo-controlled trial", *Lancet*, 2003, 361: 1853-1860

[166]: Chandramohan D., Webster J., Smith L., Awine T., Owusu-Agyei S., Carneiro I.: "Is the Expanded Programme on Immunisation the most appropriate delivery system for intermittent preventive treatment of malaria in West Africa?", *Tropical Medicine & International Health*, 2007, 12(6): 743-750

[167]: Sokhna C., Cissé B., Bâ E.H., Milligan P., Hallett R., Sutherland C., Gaye O., Boulanger D., Simondon K., Simondon F., Targett G., Lines J., Greenwood B., Trape J.-F.: „A trial of efficacy, safety and impact on drug resistance of four drug regimens for seasonal intermittent preventive treatment for malaria in Senegalese children”, PLoS Medicine, 2008, 3(1): e1471

[168]: Prudhomme O’Meara W., Smith D.L., McKenzie E.: “Potential impact of intermittent preventive treatment (IPT) on spread of drug-resistant malaria”, PLoS Medicine, 2006, 3(5): e141

[169]: Pool R., Munguambe K., Macete E., Aide P., Juma G., Alonso P., Menendez C.: “Community response to intermittent preventive treatment delivered to infants (IPTi) through the EPI system in Manhica, Mozambique”, Tropical Medicine & International Health, 2006, 11(11): 1670-1678

[170]: Kretschmer H. et al.: „Reisemedizin – Beratung in der ärztlichen Praxis“, Urban & Fischer Verlag, 2.Auflage, 2005, pp. 412-415 und 606

[171]: Croft A.M., Garner P.: “Withdrawn: Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travelers”, Cochrane Database Systematic Reviews, 2008, (1): CD000138

[172]: Herodotus: “Histories II”, zitiert in [www.nefertiti.iwebland.com/timelines/topics/pests](http://www.nefertiti.iwebland.com/timelines/topics/pests)

[173]: Lengeler C.: „Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria“, Cochrane Database of Systematic Reviews, 1998, (3): CD000363

[174]: Cochrane Collaboration website: [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)

[175]: D’Alessandro U., Olaleye B.O., McGuire W., Langerock P., Bennett S., Aikins M.K., Thomson M.C., Cham M.K., Cham B.A., Greenwood B.M.: „Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme”, Lancet, 1995, 345: 479-483

[176]: Schellenberg J.R., Abdulla S., Nathan R., Mukasa O., Marchant T.J., Kikumbih N., Mushi A.K., Mponda H., Minja H., Mshinda H., Tanner M., Lengeler C.: „Effect of large scale social marketing of insecticide-treated nets on child survival in rural Tanzania”, Lancet, 2001, 357: 1241-1247

[177]: Fegan G.W., Noor A.M., Akhwale W.S., Cousens S., Snow R.W.: “Effect of expanded insecticide-treated bednet coverage on child survival in rural Kenya: a longitudinal study”, Lancet, 2007, 370: 1035-1039

[178]: Gamble C., Ekwaru J.P., ter Kuile F.O.: “Insecticide-treated nets for preventing malaria in pregnancy”, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006, (2): CD003755

[179]: Hawley W.A., Phillips-Howard P.A., ter Kuile F.O., Terlouw D.J., Vulule J.M., Ombok M., Nahlen B.L., Gimnig J.E., Karikuri S.K., Kolczak M.S., Hightower A.W.: "Community-wide effect of permethrin-treated bed nets on child mortality and malaria morbidity in Western Kenya", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 68(suppl. 4): 121-127

[180]: Goesch J.N., Schwarz N.G., Decker M.-L., Oyakhirome S., Borchert L.B., Kombila U.D., Pötschke M., Lell B., Issifou S., Kremsner P.G., Grobusch M.P.: „Socio-economic status is inversely related to bed net use in Gabon”, *Malaria Journal*, 2008, 7: 60

[181]: Casimiro S., Coleman M., Mohloai P., Hemingway J., Sharp B.: "Insecticide resistance in *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae) from Mozambique", *Journal of Medical Entomology*, 2006, 43: 267-275

[182]: N'Guessan R., Corbel V., Akogbeto M., Rowland M.: "Reduced efficacy of insecticide-treated nets and indoor residual spraying for malaria control in pyrethroid resistance area, Benin", *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13: 199-206

[183]: Girod R., Orlandi-Pradines E., Rogier C., Pages F.: "Malaria transmission and insecticide resistance of *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) in the French military camp of Port-Bouet, Abidjan (Côte d'Ivoire): implications for vector control", *Journal of Medical Entomology*, 2006, 43: 1082-1087

[184]: Tripet F., Wright J., Comel A., Fofana A., McAbee R., Meneses C., Reimer L., Slotman M., Thiemann T., Dolo G., Traoré S., Lanzaro G.: "Longitudinal survey of knock-down resistance to pyrethroid (kdr) in Mali, West Africa, and evidence of its emergence in the Bamako form of *Anopheles gambiae* s.s.", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 76: 81-87

[185]: Roberts D.R., Manguin S., Mouchet J.: "DDT house spraying and re-emerging malaria", *Lancet*, 2000, 356: 330-332

[186]: Hua G., Zhang R., Abdullah M.A., Adang M.J.: "Anopheles gambiae cadherin AgCad1 binds the Cry4Ba toxin of *Bacillus thuringiensis israelensis* and a fragment of AgCad1 synergizes toxicity", *Biochemistry*, 2008, 47(18): 5101-5110

[187]: Zwiebel L.J., Takken W.: „Olfactory regulations of mosquito-host interactions", *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2004, 34: 645-652

[188]: Dinglasan R.R., Kalume D.E., Kanzok S.M., Ghosh A.K., Muratova O., Pandey A., Jacobs-Lorena M.: "Disruption of *Plasmodium falciparum* development by antibodies against a conserved mosquito midgut antigen", *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.*, 2007, 104: 13461-13466

- [189]: Marrelli M.T., Li C., Rasgon J.L., Jacobs-Lorena M.: „Transgenic malaria-resistant mosquitoes have a fitness advantage when feeding on Plasmodium-infected blood”, *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.*, 2007, 104: 5580-5583
- [190]: Windbichler N., Papathanos P.A., Catteruccia F., Ranson H., Burt A. Crisanti A.: “Homing endonuclease mediated gene targeting in *Anopheles gambiae* cells and embryos”, *Nucleic Acids Research*, 2007, 35: 5922-5933
- [191]: Chen C.H., Huang H., Ward C.M., Su J.T., Schaeffer L.V., Guo M., Hay B.A.: „A synthetic maternal-effect selfish genetic element drives population replacement in *Drosophila*”, *Science*, 2007, 316: 597-600
- [192]: The PATH Malaria Vaccine Initiative: “Briefing Document for Malaria Vaccine Financing Strategy Meeting”, 13 February 2008; “Fact sheet: RTS,S Malaria Vaccine Clinical Trials”; “Fact sheet: Sanaria Pf SPZ Malaria Vaccine Candidate”; “Fact sheet: Development and Evaluation of an Adenovector-based Malaria Vaccine Candidate”; “Fact sheet: The PvRII Malaria Vaccine Candidate”, [www.malariavaccine.org](http://www.malariavaccine.org)
- [193]: Kappe S.H., Buscaglia C.A., Nussenzweig V.: „Plasmodium sporozoite molecular cell biology”, *Annual Review of Cellular and Developmental Biology*, 2004, 20:29-59
- [194]: Frevert U., Usynin I., Baer K., Klotz C.: “Nomadic or sessile: can Kupffer cells function as portals for malaria sporozoites to the liver?”, *Cellular Microbiology*, 2006, 8: 1537-1546
- [195]: Usynin I., Klotz C., Frevert U.: “Malaria circumsporozoite protein inhibits the respiratory burst in Kupffer cells”, *Cellular Microbiology*, 2007, 9: 2610-2628
- [196]: Steers N., Schwenk R., Bacon D.J., Berenzon D., Williams J., Krzych U.: “The immune status of Kupffer cells profoundly influences their response to infectious *Plasmodium berghei* sporozoites”, *European Journal of Immunology*, 2005, 35: 2335-2346
- [197]: Vanderberg J.P., Frevert U.: „Intravital microscopy demonstrating antibody-mediated immobilization of *Plasmodium berghei* sporozoites injected into skin by mosquitoes”, *International Journal of Parasitology*, 2004, 34: 991-996

[198]: Alonso P.L., Sacarlal J., Aponte J.J., Leach A., Macete E., Aide P., Sigauque B., Milman J., Mandomando I., Bassat Q., Guinovart C., Espasa M., Corachan S., Lievens M., Navia M.M., Dubois M.C., Menendez C., Dubovsky F., Cohen J., Thompson R., Ballou W.R.: "Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: single-blinded extended follow-up of a randomized controlled trial", *Lancet*, 2005, 366: 2012-2018

[199]: Aponte J.J., Aide P., Renom M., Mandomando I., Bassat Q., Sacarlal J., Manaca M.N., Lafuente S., Barbosa A., Leach A., Lievens M., Vekemans J., Sigauque B., Dubois M.C., Demoitié M.A., Sillman M., Savarese B., McNeil J.G., Macete E., Ballou W.R., Cohen J., Alonso P.L.: "Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants in a highly endemic area of Mocambique: a double-blind randomized controlled phase I/IIb trial", *Lancet*, 2007, 370: 1543-1551

[200]: Nussenzweig R.S., Vanderberg J., Most H., Orton C.: "Protective immunity produced by the injection of x-irradiated sporozoites of *Plasmodium berghei*", *Nature*, 1967, 216: 160-162

[201]: Clyde D.F.: "Immunization of man against falciparum and vivax malaria by use of attenuated sporozoites", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1975, 24: 397-401

[202]: Mikolajczak S.A., Kappe S.H.: "A clash to conquer: the malaria parasite liver infection", *Molecular Microbiology*, 2006, 62: 1499-1506

[203]: Labaied M., Harupa A., Dumpit R.F., Coppens I., Mikolajczak S.A., Kappe S.H.: "Plasmodium yoellii sporozoites with simultaneous deletion of P52 and P36 are completely attenuated and confer sterile immunity against infection", *Infectious Immunology*, 2007, 75: 3758-3768

[204]: Mueller A.K., Labaied M., Kappe S.H., Matuschewski K.: "Genetically modified Plasmodium parasites as a protective experimental malaria vaccine", *Nature*, 2005, 433: 164-167

[205]: Tarun A.S., Dumpit R.F., Camargo N., Labaied M., Liu P., Takagi A., Wang R., Kappe S.H.: "Protracted sterile protection with Plasmodium yoellii pre-erythrocytic genetically attenuated parasite malaria vaccines is independent of significant liver-stage persistence and is mediated by CD8+ T cells", *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196: 608-616

[206]: Doolan D.L., Hoffmann S.L.: "The complexity of protective immunity against liver stage malaria", *Journal of Immunology*, 2000, 165: 1453-1462

[207]: Baum J., Maier A.G., Good R.T., Simpson K.M., Cowman A.F.: "Invasion by P. falciparum merozoites suggests a hierarchy of molecular interactions", *PLoS Pathology*, 2005, 1:e37

- [208]: Fried M., Duffy P.E.: "Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta", *Science*, 1996, 272: 1502-1504
- [209]: Francis S.E., Malkov V.A., Oleinikov A.V., Rossnagle E., Wendler J.P., Mutabingwa T.K., Fried M., Duffy P.E.: "Six genes are preferentially transcribed by the circulating and sequestered forms of *Plasmodium falciparum* parasites that infect pregnant women", *Infectious Immunology*, 2007, 75: 4838-4850
- [210]: Schofield L., Vivas L., Hackett F., Gerold P., Schwarz R.T., Tachado S.: "Neutralizing monoclonal antibodies to glycosylphosphatidylinositol, the dominant TNF-alpha-inducing toxin of *Plasmodium falciparum*: prospects of the immunotherapy of severe malaria", *Annual of Tropical Medicine and Parasitology*, 1993, 87: 617-626
- [211]: Schofield L., Hewitt M.C., Evans K., Siomos M.A., Seeberger P.H.: "Synthetic GPI as a candidate anti-toxin vaccine in a model of malaria", *Nature*, 2002, 418: 785-789
- [212]: Carter R.: "Transmission blocking malaria vaccines", *Vaccine*, 2001, 19: 2309-2314
- [213]: Devi Y.S.: "Immunogenicity of *Plasmodium vivax* combination subunit vaccine formulated with human compatible adjuvants in mice", *Vaccine*, 2007, 25: 5166-5174
- [214]: Miller L.H.: "The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype FyFy", *New England Journal of Medicine*, 1976, 295: 302-304
- [215]: Nardin E.H., Nussenzweig R.S., McGregor I.A., Bryan J.H.: "Antibodies to sporozoites: their frequent occurrence in individuals living in an area of hyperendemic malaria", *Science*, 1979, 237: 597-599
- [216]: Sylla E.H.K., Lell B., Kun J.F.J., Kremsner P.G.: "Plasmodium falciparum transmission intensity and infection rates in children in Gabon", *Parasitological Research*, 2001, 87: 530-533
- [217]: Smith T., Leuenberger R., Lengeler C.: "Child mortality and malaria transmission intensity in Africa", *Trends in Parasitology*, 2001, 17: 145-149
- [218]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 2: "The tree required - Rome"
- [219]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 6: "To war and to explore - from Holland to West Africa"

- [220]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 3: "The tree discovered - Peru"
- [221]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 4: "The quarrel - England"
- [222]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 5: "The quest - South America"
- [223]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 8: "The seed - South America"
- [224]: Göbel P.: "Schnellkurs Wetter und Klima", 1. Auflage, DuMont Literatur und Kunst Verlag, 2004, Kapitel „Klima im Wandel“
- [225]: Rocco F.: „The miraculous fever tree“, 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 7: "To explore and to war – from America to Panama"
- [226]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 9: "The science – India, England and Italy"
- [227]: Rocco F.: "The miraculous fever tree", 1st edition, Harper Collins Publishers, 2003, chapter 10: The last forest – Congo
- [228]: Greenwood D.: "Conflicts of interest: the genesis of synthetic antimalarials agents in peace and war", Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1995, 36(5): 857-872
- [229]: "Malaria: Discovery by Committee", <http://www.uefap.com/vocab/exercise/awl/malaria.htm>
- [230]: Chareonviriyaphap T., Bangs M.J., Ratanatham S.: "Status of malaria in Thailand", Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 2000, 31: 225-237
- [231]: Nkoghe D., Toung Mve N., Nnegue S., Okome Nkoume M., Iba B.J., Hypolite J., Leonard P., Kendlo E.: "HIV seroprevalence among tuberculosis patients in Nkembo Hospital, Libreville, Gabon. Short note" (article in Franch), Bulletin de la Societé de Pathologie exotique, 2005, 98(2): 121-122
- [232]: Caron M., Makuwa M., Souquière S. Descamps D., Brun-Vézinet F., Kazanji M.: "Human immunodeficiency virus type I seroprevalence and antiretroviral drug resistance-associated mutations in miners in Gabon, Central Africa", AIDS Research and Human Retroviruses, 2008, 24(9): 1225-1228
- [233]: Wildling E., Winkler S., Kremsner P.G., Brandts C., Jenne L., Wernsdorfer W.H.: "Malaria epidemiology in the province of Moyen-Ogooué, Gabon", Tropical Medicine and Parasitology, 1995, 46: 77-82

[234]: Missinou M.A., Kun J.F.J., Lell B., Kremsner P.G.: "Change in *Plasmodium falciparum* genotype during successive malaria episodes in Gabonese children", *Parasitological Research*, 2001, 87: 1020-1023

[235]: Sylla E.H.K., Kun J.F.J., Kremsner P.G.: "Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, 94: 554-556

[236]: Manga L., Toto J.C., Carnevale P.: "Malaria vectors and transmission in an area deforested for a new international airport in Southern Cameroon", *Annuaire de la Société Belge de Médecine Tropical*, 1995, 75: 43-49

[237]: Schwenke A., Brandts C., Philipps J., Winkler S., Wernsdorfer W.H., Kremsner P.G.: "Declining chloroquine resistance of *Plasmodium falciparum* in Lambaréné, Gabon from 1992 to 1998", *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2001, 113(1-2): 63-64

[238]: Borrmann S., Binder R.K., Adegnika A.A., Missinou M.A., Issifou S., Ramharter M., Wernsdorfer W.H., Kremsner P.G.: "Reassessment of the resistance of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in Gabon: implications for the validity of tests in vitro vs. in vivo", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 96(6): 660-663

[239]: Oyakhirome S., Issifou S., Pongratz P., Barondi F., Ramharter M., Kun J.F., Missinou M.A., Lell B., Kremsner P.G.: "Randomized controlled trial of fosmidomycin-clindamycin versus sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51: 1869-1871

[240]: Adjuik M., Agnamey P., Babiker A., Borrmann S., Brasseur P., Cissé 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 randomized, multicentre trial", *Lancet*, 2002, 359: 1365-1372

[241]: Schwarz N.G., Oyakhirome S., Pötschke M., Gläser B., Klein-Klouwenberg P., Altun H., Adegnika A.A., Issifou S., Kun J.F.J., Kremsner P.G., Grobusch M.P.: "5-day nonobserved artesunate monotherapy for treating uncomplicated *falciparum* malaria in young Gabonese children", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005, 73(4): 705-709

[242]: Borrmann S., Adegnika A.A., Missinou M.A., Binder R.K., Issifou S., Schindler A., Matsiegui P.-B., Kun J.F.J., Krishna S., Lell B., Kremsner P.G.: „Short-course artesunate treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Gabon”, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47(3): 901-904

[243]: Nealon C., Dzeing A., Müller-Römer U., Planche T., Sinou V., Kombila M., Kremsner P.G., Parzy D., Krishna S.: “Intramuscular bioavailability and clinical efficacy of artesunate in Gabonese children with severe malaria”, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46(12): 3933-3939

[244]: Borrmann S., Szlezák N., Binder R.K., Missinou M.A., Lell B., Kremsner P.G.: “Evidence for the efficacy of artesunate in asymptomatic Plasmodium malariae infections”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 50: 751-754

[245]: Craig J.V., Lancaster G.A., Taylor S., Williamson P.R., Smyth R.L.: “Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review”, *Lancet*, 2002, 360(9333): 603-609

[246]: Craig J.V., Lancaster G.A., Williamson P.R., Smyth R.L.: “Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review”, *British Medical Journal*, 2000, 320(7243): 1174-1178

[247]: Planche T., Krishna S., Kombila M., Engel K., Faucher J.F., Ngou-Milama E., Kremsner P.G.: „Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria”, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 65(5): 599-602

[248]: Bedienungsanleitung CELL-DYN 3000 82-8841/R2-Juni 1996, pp. 3-5 bis 3-21 und 3-25, Abbott, Santa Clara, USA

[249]: Hänscheid T., Längin M., Lell B., Pötschke M., Oyakhirome S., Kremsner P.G., Grobusch M.P.: “Full blood count and haemozoin-containing leukocytes in children with malaria: diagnostic value and association with disease severity”, *Malaria Journal*, 2008, 7: 109

[250]: Brown T.A.: „Gentechnologie für Einsteiger“, Spektrum Akademischer Verlag, 2.Auflage 1996, pp. 253-275

[251]: Koolman J., Röhm K.-H.: „Taschenatlas für Biochemie“, Thieme Verlag, 1. Auflage 1994, pp. 236-237

[252]: [www.physics.csbsju.edu/cgi-bin/stats](http://www.physics.csbsju.edu/cgi-bin/stats)

[253]: Oyakhirome S., Pötschke M., Schwarz N.G., Dörnemann J., Laengin M., Salazar C.E., Lell B., Kun J.F.J., Kremsner P.G., Grobusch M.P.: “Artesunate-amodiaquine combination therapy for falciparum malaria in young Gabonese children”, *Malaria Journal*, 2007, 6:29

[254]: Olliaro P., Vaillant M., Phalkey R., Guthmann J., Dorsey G., Brasseur P.: "Artesunate + Amodiaquine (AS + AQ) for the treatment of uncomplicated falciparum malaria: an inventory of clinical studies and systematic review of safety and efficacy data", American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2006, 75(Supplement 5)

[255]: Attaran A.: „Rescuing malaria treatment, or not?“, Lancet, 2004, 364: 1922-1923

[256]: 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", Lancet, 2005, 365(9469): 1467-1473

[257]: [www.dndi.org](http://www.dndi.org)

[258]: [www.actwithasaq.org](http://www.actwithasaq.org)

[259]: [www.who.int/malaria](http://www.who.int/malaria) (aktuelle Version)

[260]: [www.actwithasmq.org](http://www.actwithasmq.org)

[261]: Wiseman V., Onwujekwe O., Matovu F., Mutabingwa T.K., Whitty C.J.: "Difference in willingness to pay for artemisinin-based combinations or monotherapy: experience from the United Republic of Tanzania", Bulletin of the World Health Organization, 2005, 83(11): 845-852

[262]: Barnes K.I., Durrheim D.N., Little F., Jackson A., Mehta U., Allen E., Dlamini S.S., Tsoka J., Bredenkamp B., Mthembu D.J., White N.J., Sharp B.L.: "Effect of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu-Natal, South Africa", PLoS Medicine, 2005, 2: e330

[263]: Nyarango P.M., Gebremeskel T., Mebrahtu G., Mufunda J., Abdulmumini U., Ogbamariam A., Kosia A., Gebremichael A., Gunawardena D., Ghebrat Y., Okbaldet Y.: "A steep decline of malaria morbidity and mortality trends in Eritrea between 2000 and 2004: the effect of combination of control methods", Malaria Journal, 2006, 5: 33

[264]: Bhattarai A., Ali K.S., Kachur S.P., Martensson A., Abbas A.K., Khatib R., Al-Mafazy A.W., Ramsan M., Rotllant G., Gerstenmaier J.F., Molteni F., Abdulla S., Montgomery S.M., Kaneko A., Björkman A.: "Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar", PLoS Medicine, 2007, 4: e309

[265]: McNeil Jr. D.G.: "Gates Foundation's influence criticized", The New York Times, 13.03.2008, [www.nytimes.com/2008/02/16/science/16malaria.html](http://www.nytimes.com/2008/02/16/science/16malaria.html)

## Danksagung

Mein größter Dank geht an die Studienkinder aus Lambaréné und deren Eltern für ihre geduldige Mitarbeit, besonders an Junior, der mir sofort nach der sowohl für ihn als auch für mich letzten Blutentnahme mit einem breiten Lächeln seinen Wasserbecher zum Trinken anbot.

Mein ebenfalls größter Dank gilt Prof. Martin P. Grobusch für die Ermöglichung und die sehr gute Betreuung der Dissertation und Prof. Peter G. Kremsner dafür, dass es doch noch geklappt hat.

Nicht vergessen möchte ich auch meine Kolleginnen und Kollegen aus den Lambarénéer Zeiten:

Insbesondere danke ich Dr. Norbert Schwarz für die Einführung in die IPTi-Studie und Tips, was die Statistik angeht und Dr. Jenny Dörnemann für die reibungslose Übernahme der IPTi-Studie ohne Verkehrsunfälle sowie Dr. Matthias Laengin dafür, dass er immer an den richtigen Stellen lachte. Dr. Britta Lassmann danke ich für ihren Wiener Charme und Julien Fortin für die deutsch-französische Freundschaft, seine Informatikkenntnisse und seine bevorzugte Arbeitskleidung (das kleine Schwarze).

## Lebenslauf

- Geburtstag: 03.06.1973
- Geburtsort: Kösching
- Schulbildung: Apian-Gymnasium Ingolstadt, Abitur 1992
- Zivildienst: 1992 – 1993 Intensivstation, Klinikum Ingolstadt
- Studium: 1993 – 1994 Anglistik, Katholische Universität Eichstätt  
1994 – 2001 Humanmedizin, Universität Würzburg  
1996 Ärztliche Vorprüfung  
1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2000 Zweier Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
29.05.2001 Abschluss des Medizinstudiums mit dem  
Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- AiP: August 2001 – Februar 2003: Junior House Officer in  
Großbritannien: 12 Monate Innere Medizin in Kilmarnock  
(Schottland), 6 Monate Chirurgie in Truro (England)  
März 2003: Vollapprobation zur Ausübung des ärztlichen  
Berufes
- Fortbildung: Februar – Mai 2003: DTM&H (Diploma in Tropical Medicine &  
Hygiene), Liverpool School of Tropical Medicine, University of  
Liverpool (England)
- Weiteres: August 2003 – August 2005: Studienarzt am Forschungslabor  
des Albert-Schweitzer-Hospitals in Lambaréné/Gabun  
Oktober 2005 – September 2006: Assistenzarzt an der  
Chirurgischen Abteilung, Klinik Kösching  
November 2006 – April 2008: Assistenzarzt an der  
Inneren Abteilung, Krankenhaus Peißenberg  
Seit Mai 2008: Fertigstellung der Dissertation  
Seit Oktober 2008: Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik,  
Westküstenklinikum Heide

