

Aus der Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektionskrankheiten.

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Häussinger

**Wirksamkeit von Amodiaquin in der Behandlung von
Falciparum Malaria in einem Gebiet mit hohem Niveau
von Chloroquinresistenz in Nigeria**

Dissertation

zur Erlangung des Grade eines Doktors
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich Heine Universität
Düsseldorf

Vorgelegt von

Jens Graupner

2008

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

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med Dr. rer. nat. Nürnberg, Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Richter

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. MacKenzie

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	5
1.1	Fragestellung	5
1.2	Definition der Malaria und Klassifizierung der Erreger	7
1.3	Entwicklungszyklus des Parasiten	8
1.4	Epidemiologische Daten	11
1.5	Klinik der Malaria	12
1.5.1	Unkomplizierte Malaria	14
1.5.2	Komplizierte Malaria	14
1.5.2.1	Zerebrale Malaria	14
1.5.2.2	Anämie	15
1.5.2.3	Hypoglykämie	15
1.5.2.4	Azidose	16
1.5.2.5	Andere Symptome und Komplikationen	16
1.5.2.6	Malaria und Schwangerschaft	17
1.5.2.7	Indikatoren der komplizierten Malaria	17
1.6	Therapie der Malaria	18
1.6.1	Medikamentöse Angriffspunkte im Zyklus des Parasiten	18
1.6.2	Wirkungsweise der gängigen Medikamente	20
1.6.3	Die Therapie mit Chloroquin / Amodiaquin	23
1.7	Zielsetzung	27

2	PATIENTEN UND METHODEN	28
2.1	Studienort	28
2.2	Studienkonzept	31
2.3	Aufnahme- und Ausschlusskriterien	32
2.3.1	Aufnahmekriterien	33
2.3.2	Ausschlusskriterien	33
2.4	Rekrutierung	35
2.5	Medikamentendosierung	35
2.6	Kontrolluntersuchungen	36
2.7	Diagnostik	37
2.7.1	Diagnostik der Malaria und Bestimmung der Parasitämie	37
2.7.2	Hämoglobinbestimmung	39
2.7.3	Körperliche Untersuchung und Anamnese	39
3	ERGEBNISSE	40
4	DISKUSSION	49
5	LITERATUR	55
6	DANKSAGUNGEN	66
7	LEBENS LAUF	67

1 EINLEITUNG

1.1 Fragestellung

Weltweit erkranken jährlich mehr als 300 Millionen Menschen an Malaria, 90 % davon in Afrika. Sie ist damit die am weitesten verbreitete Protozoen-Infektionskrankheit und die zweithäufigste Todesursache unter allen Infektionskrankheiten [1]. Es wird geschätzt, dass allein in Afrika jährlich 1 Million Menschen an Malaria versterben [2].

Die zunehmende, in den 60er Jahren erstmals beschriebene Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Chloroquin, dem weiterhin am häufigsten eingesetzten Medikament wird als wesentliche Ursache des Versagens der gegenwärtigen Malariakontrollstrategien gesehen. Die Morbidität und Mortalität, vor allem bei Kindern, ist, nach Rückgang in den 60er Jahren in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. [2, 3, 4, 5]

Erste Fälle von Chloroquinresistenz wurde schon Ende der fünfziger Jahre in Asien beobachtet [6]. Die Verbreitung der Chloroquinresistenz in Afrika entwickelte sich von kasuistische Beobachtungen 1985 [7] bis hin zu einem Resistenzniveau von bis zu 50% im Jahre 2002 [8]. Daraufhin haben einige afrikanische Staaten Sulfadoxin/Pyrimethamin als Standardbehandlung eingeführt [9, 10].

Gegen Sulfadoxin/Pyrimethamin werden innerhalb der letzten zwanzig Jahre zunehmend Resistenzentwicklungen beobachtet [11, 12].

Es besteht somit ein großer Bedarf an neuen, sicheren und erschwinglichen Alternativen zu Chloroquin und Sulfadoxin/Pyrimethamin.

Dieses ideale Antimalaricum sollte vier Eigenschaften besitzen [13]. Es sollte

- effektiv
- nebenwirkungsfrei
- einmalig einzunehmen und
- preiswert

sein.

Leider erfüllen die meisten Zweit- oder Drittwahlmedikamente diese Forderungen nur unzureichend. So hat Halofantrin ausgeprägte kardiale Nebenwirkungen bis hin zu akut lebensbedrohlichen Torsade de pointes-Tachykardien. Chinin oder Benflumetol erfordern ein kompliziertes Dosierungsschema und Mefloquin oder Atovaquon sind vergleichsweise teuer [14, 15].

Amodiaquin ist wie Chloroquin ein 4-Aminochinolon mit ähnlichem Wirkmechanismus. Trotzdem zeigt sich Amodiaquin dem Chloroquin hinsichtlich Wirksamkeit überlegen [16, 17].

Nach Gebrauch zur Malariaprophylaxe traten jedoch schwere Nebenwirkungen, vor allem toxische Hepatitis und Granulozytopenie [18, 19] auf, sodass Amodiaquin nicht mehr als Prophylaktikum empfohlen wurde.

In der Akuttherapie in der Dosierung von 30 mg/kg über drei Tage erwies sich Amodiaquin jedoch als wirksame und sichere Therapieoption [20].

In mehreren Studien konnte die Wirksamkeit von Amodiaquin in Gebieten mit hoher Chloroquinresistenz trotz bekannter Kreuzresistenz belegt werden [21, 22, 23].

Trotzdem wird Amodiaquin von einigen Autoren nicht als adäquater Ersatz für Chloroquin angesehen. Als Gründe dafür werden zum einen die unzureichende klinische Erfahrung mit Amodiaquin in Gebieten mit hoher Chloroquinresistenz genannt; zum anderen konnte in einigen Studien in Sambia und Westafrika die wesentlich bessere Wirksamkeit von Amodiaquin gegenüber Chloroquin nicht bestätigt werden [24, 25].

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Amodiaquin in einem Gebiet mit weit verbreiteter Chloroquinresistenz zu evaluieren.

1.2 Definition der Malaria und Klassifikation der Erreger

Malaria ist eine Infektionskrankheit, die durch verschiedene Arten von Plasmodien verursacht wird. Innerhalb des Systems der Protozoen, des Stammes der *Sporozoa*, Unterklasse *Coccidia*, gehört die Gattung der Plasmodien zur Hauptunterordnung der *Haemosporina* (Sporozoen in Erythrozyten). Die humanpathogenen Arten sind vor ungefähr 129 Millionen Jahren aus der Gattung *Plasmodia* hervorgegangen, während einige Autoren die Ansicht

vertreten, dass *Plasmodium falciparum* erst vor 5.000 bis 10.000 Jahren durch Wirtswechsel als eigene Art entstand [26].

Die primär humanpathogenen Arten sind *Plasmodium falciparum*, Erreger der Malaria tropica, *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*, Erreger der Malaria tertiana, und *Plasmodium malariae*, Erreger der Malaria quartana. Erst kürzlich wurde *Plasmodium knowlesi* als mögliche humanpathogene Art identifiziert [27]. Die weitaus meisten Fälle von Malaria in Afrika südlich der Sahara (ca. 90%) werden durch *Plasmodium falciparum* verursacht.

Die Erreger werden durch die blutsaugende weibliche *Anopheles* Stechmücke übertragen, die vor allem in den Abend- und Nachtstunden aktiv ist.

1.3 Entwicklungszyklus des Parasiten

A: Eingeschlechtliche Vermehrung im Zwischenwirt (Mensch)

Die Plasmodien werden als Sporozoiten während einer Blutmahlzeit von der weiblichen Anophelesmücke aus ihren Speicheldrüsen in die Blutbahn des Menschen übertragen. In weniger als zwanzig Minuten dringen sie in die Parenchymzellen der Leber ein. Dort vermehren sie sich durch asexuelle Teilung (Schizogonie) und bilden präerythrozytäre Schizonten. Beim Zerfall dieser Schizonten werden Merozoiten in die Blutbahn freigesetzt, welche in die Erythrozyten eindringen. Die präerythrozytäre Entwicklung vom Sporozoiten zum Merozoiten dauert bei *Plasmodium falciparum* ungefähr zehn, mindestens aber fünf Tage.

Bei *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* können sich ein Teil der Sporozoiten außerdem zu Ruheformen (Hypnozoiten) entwickeln, die im Lebergewebe verbleiben und noch nach Monaten und Jahren zu Rückfällen führen können. Diese Hypnozoitenbildung wird bei *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium malariae* nicht beobachtet.

Die intraerythrozytären Merozoiten beginnen, innerhalb einer parasitophoren Vakuole, zu wachsen und bilden so genannte Ringformen mit Zellkern und Zytoplasmasaum, der eine Verdauungsvakuole umschließt. Diese Trophozoiten vermehren sich durch Zellteilung und bilden Schizonten die wiederum rupturieren und Merozoiten in die Blutbahn entlassen. Die Anzahl der Merozoiten in einem Schizonten ist abhängig von der Plasmodienart und bei *Plasmodium falciparum* mit 8-32 Merozoiten pro Schizont am höchsten. Die Merozoiten dringen wieder in Erythrozyten ein und damit schließt sich der erythrozytäre Zyklus, der bei *Plasmodium falciparum* etwa 48 Stunden dauert.

B: sexuelle Vermehrung im Hauptwirt (*Anopheles* spp.)

Ein Teil der intraerythrozytären Merozoiten entwickelt sich nicht zu asexuellen Trophozoiten sondern differenziert sich zu (männlichen) Mikrogametozyten oder (weiblichen) Makrogametozyten. Der hier zugrunde liegende Signalmechanismus ist noch nicht geklärt. Diese Gametozyten können sich nicht weiter im Menschen vermehren und verursachen keinerlei Krankheitserscheinungen. Sie werden bei einer Blutmahlzeit von der Mücke aufgenommen in der die geschlechtliche Vermehrung (Sporogonie) folgt. Im Magen der infizierten Mücke reifen die männlichen und weiblichen Gametozyten zu Gameten und vereinigen sich. Aus der hieraus entstandenen

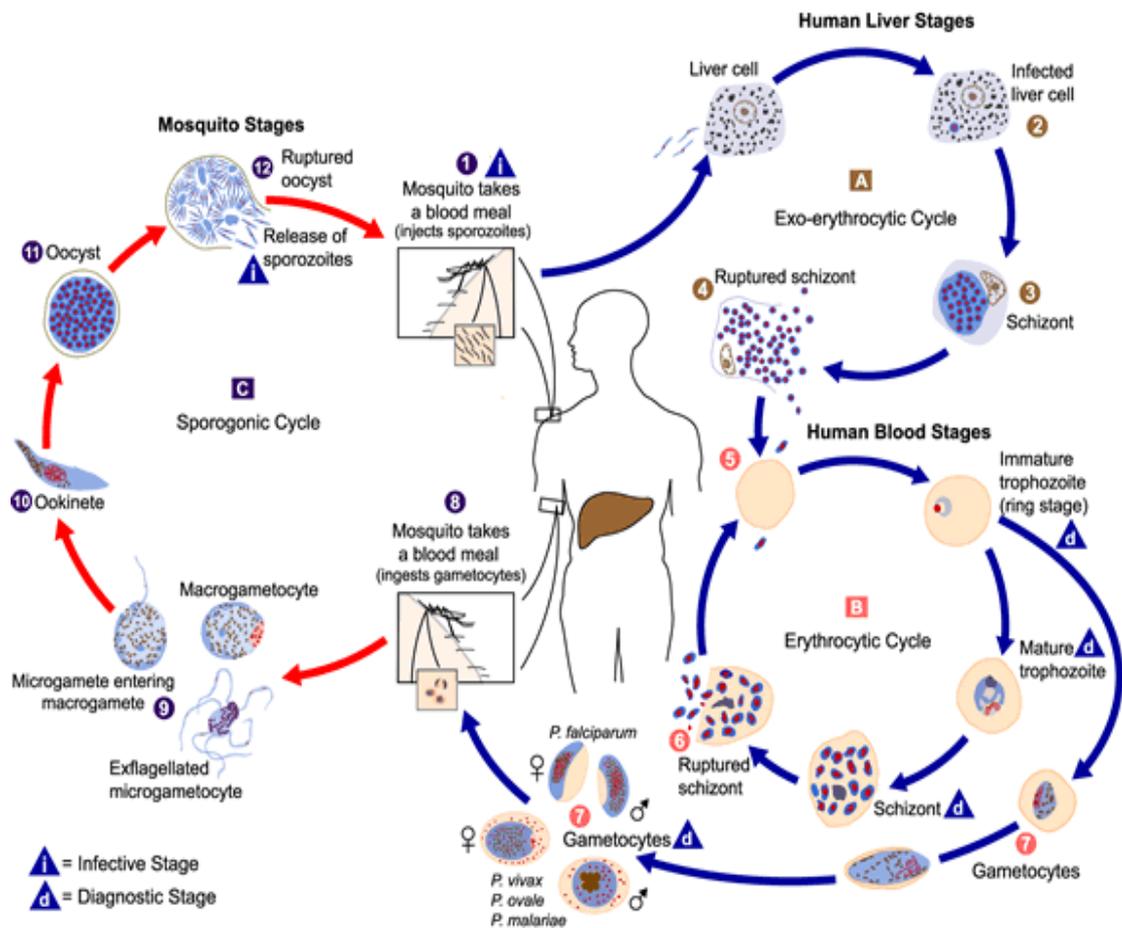


Abbildung 1: Entwicklungszyklus von *Plasmodium falciparum* im Menschen und in der Mücke aus: [Center for disease control, www.dpd.cdc.gov]

Zygote entwickelt sich ein Ookinet, welcher die Magen-, bzw. Darmwand durchdringt, sich einkapselt und damit zur Oozyste wird. In dieser entwickeln sich ca. 1000 bis 10.000 Sporozoiten, die nach Ruptur der Oozyste in die Speicheldrüse der Mücke wandern um bei der nächsten Blutmahlzeit in den menschlichen Wirtsorganismus injiziert zu werden [28, 29].

1.4 Epidemiologische Daten

Malaria ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Außer in Australien kommt sie in allen tropischen und subtropischen Regionen der Welt vor. Nach Angaben der WHO leben 2,4 Milliarden Menschen in über 90 Ländern in malariagefährdeten Gebieten. Dies entspricht ca. 40% der Weltbevölkerung. Die WHO schätzt die Inzidenz weltweit auf 300 bis 500 Millionen Fälle pro Jahr [1]. Die Mortalität wird auf über 1 Million Tote pro Jahr geschätzt. Malaria wird als Hauptursache für Mortalität von Kindern jünger als 5 Jahre in Endemiegebieten angesehen, in einigen Schätzungen bis zu 50% [30, 31]. Unter den Infektions- und parasitären Erkrankungen, welche in Entwicklungsländern die hauptsächliche Todesursache darstellt (43 % gegenüber 1,2 % in Deutschland) ist Malaria die zweithäufigste Todesursache [32].

In Afrika südlich der Sahara leben ungefähr 74% von den geschätzten 571 Millionen Einwohnern in hochendemischen Gebieten mit ganzjähriger intensiver Transmission von *Plasmodium falciparum*. Es wird angenommen, dass etwa 90% aller Malariafälle und die große Mehrheit der durch Malaria verursachten Todesfälle im tropischen Afrika auftreten. Besonders gefährdet sind Kleinkinder [33] und schwangere Frauen [34] aus ländlichen Gebieten mit schlechter medizinischer Versorgung.

Plasmodium falciparum ist der Erreger der schwer, häufig auch fulminant verlaufenden Malaria tropica und die vorherrschende Art von Plasmodien im tropischen Afrika, Südostasien und im Amazonasgebiet.

1.5 Klinik der Malaria

Alle klinischen Symptome werden durch die asexuelle erythrozytäre Phase des Erregers im Plasmodium-Zyklus verursacht [35] und treten demnach nach Befall der Erythrozyten auf. Der klinische Verlauf der Krankheit hängt entscheidend vom Immunitätsgrad der erkrankten Person ab. Den höchsten Grad an Immunität besitzen Erwachsene, die in einem hyper- bis holoendemischen Malariagebiet aufgewachsen sind. Dabei besteht jedoch keine vollständige sondern nur eine Teil- bzw. Semi- (konkomitierende) Immunität [36]. Neugeborene von Müttern, die in einem Endemiegebiet leben erhalten intrauterin und durch die Muttermilch eine passive Leihimmunität welche ungefähr drei Monate relativen Schutz bietet [37]. Außerdem haben auch heterozygote Hämoglobinopathien oder Enzymdefekte (z.B. G6PDH-Mangel) einen protektiven Einfluss [38]. Personen ohne Immunität (Kleinkinder, Reisende die außerhalb eines Malariaendemiegebiets aufgewachsen sind) erkranken ohne rechtzeitige antiparasitäre Therapie schwer. Eine eventuell vorhandene Teilimmunität beeinflusst auch die Effektivität einer medikamentösen Therapie. In nicht immunen Individuen wird in einem Prozent der Infektionen eine oder mehrere Komplikationen beobachtet [39].

Plasmodium falciparum ist der einzige humanpathogene Parasit, der eine schwere, potenziell tödliche Malaria verursacht (In Ausnahmen kann auch eine Infektion mit *Plasmodium malariae* durch die Entwicklung und Komplikationen einer Nephritis tödlich verlaufen [40]). Für ihn ist eine ausgeprägte Parasitämie und das Adhäsionsphänomen, d.h. die Anheftung parasitierter Erythrozyten, die sich mittels rezeptortragender Vorstülpungen der Membran, sog. Knobs, an die Endothelzellen der

postkapillären Venolen von inneren Organen, wie z.B. Niere, Plazenta, Gehirn und Herz anlagern, charakteristisch. Dieser Mechanismus ermöglicht es dem Parasit, der Entfernung in der Milz zu entgehen [41].

1.5.1 Unkomplizierte Malaria

Die ersten Anzeichen der unkomplizierten Malaria tropica sind unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, gelegentlich Übelkeit sowie subfebrile Temperaturen. Nach kurzer Zeit steigt das Fieber an. Bei der Malaria tropica ist, im Gegensatz zu den anderen Malariaformen, keine ausgeprägte Synchronisierung der Fieberschübe zu erkennen. Im Falle einer erworbenen Semi-Immunität verläuft die Malaria tropica meistens ohne schwere klinische Symptome.

1.5.2 Komplizierte Malaria

Die wichtigsten Komplikationen sind zerebrale Malaria, Anämie, Lactatazidose, Hypoglykämie, Lungenödem und das akute Nierenversagen, das in der Hälfte der Fälle bis zur Dialysepflichtigkeit führt [42]. Letzteres wird vor allem bei nicht immunen Erwachsenen häufig beobachtet.

1.5.2.1 Zerebrale Malaria

Die zerebrale Malaria stellt die schwerste und häufigste Form der komplizierten Malaria tropica dar. Auch bei rasch einsetzender intensiver Therapie verläuft ein großer Teil der Fälle tödlich. In einer Studie aus Nigeria war die zerebrale Malaria für

fast 50% der tödlichen Verläufe verantwortlich [43]. Während auch die unkomplizierte Malaria häufig mit Kopfschmerzen einhergeht sieht man bei zerebraler Malaria Symptome wie Bewusstseinstörung bis hin zum Koma (objektivierbar durch den Blantyre Koma Scale für Kinder [44] oder Glasgow Koma Scale für Erwachsene [45]) oder wiederholte zerebrale Krampfanfälle (im Gegensatz zum einmaligen unkomplizierten Fieberkrampf).

1.5.2.2 Anämie

Eine der Hauptursachen der Anämie ist die Hämolyse durch rupturierende, infizierte Erythrozyten. Deswegen ist eine ausgeprägte Parasitämie in der Regel mit einer schweren Anämie assoziiert [46]. Allgemeine Hämolysezeichen wie erhöhte LDH- oder (bei ausgeprägter Hämolyse) Bilirubinwerte und Verminderung des Haptoglobins sind regelmäßig laborchemisch nachweisbar.

Andere Blutbildveränderungen stellen sowohl eine im Verlauf auftretende Leukozytopenie als auch eine Leukozytose, besonders bei höherer Parasitenlast, dar. Letztere kann ein Hinweis auf einen durch eine bakterielle Co- oder Superinfektion erschwerten Verlauf sein. Dies ist wahrscheinlich jedoch sehr selten.

Außerdem finden sich eine Eosinopenie und eine mässiggradige Monozytose. Meist besteht eine deutliche Thrombozytopenie [47].

1.5.2.3 Hypoglykämie

Eine bekannte Ursache der Hypoglykämie bei Malaria ist die Wirkung von sekretorischen Phospholipidantigenen, welche die Glukoseaufnahme in die Gewebszellen erhöhen. Eine weitere Ursache wird der blutzuckersenkende Wirkung

von Tumornekrosefaktor Alpha zugeschrieben, welcher bei schwerer und komplizierter Malaria in hohen Konzentrationen im Blut gemessen werden kann [48].

Die Hypoglykämie ist eine Komplikation des Kleinkindes und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Auch während der Therapie mit Chinin kann eine lebensbedrohliche Hypoglykämie, hervorgerufen durch direkte Stimulation des Pankreas, auftreten.

1.5.2.4 Azidose

Eine häufige Komplikation ist die Azidose, überwiegend verursacht durch hohe Laktatspiegel. Bis zu 50% von Kindern mit komplizierter Malaria sind bei Aufnahme azidotisch [49]. Klinisch weist eine tiefe Atmung (Kussmaul) auf eine Azidose hin [50]. Sie ist häufig mit Hypoglykämie kombiniert und mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [51].

1.5.2.5 Andere Symptome und Komplikationen

Durch den Zerfall von infizierten Erythrozyten wird das retikulohistiozytäre System aktiviert. Ein Zeichen dafür ist die im Verlauf der Erkrankung auftretende Splenomegalie und häufig auch eine mässiggradige Hepatomegalie [47].

In den inneren Organen können Veränderungen durch die oben beschriebenen Mikrozirkulationsstörungen auftreten. Man findet durch infizierte Erythrozyten partiell verstopfte Kapillaren, Hämorrhagien als Folge von Gefäßwandschädigungen sowie Nekroseherde an obturierten Gefässen [52, 53]. Von besonderer klinischer Bedeutung sind dabei Funktionsstörungen von Gehirn, Nieren und Plazenta.

1.5.2.6 Malaria und Schwangerschaft

Die Malariainfektion schwangerer Frauen stellt ein besonderes Problem dar. Bei nicht immunen Frauen wird ein schwerer klinischer Verlauf beobachtet mit häufiger auftretenden Komplikationen [54]. Semi-immune schwangere Frauen weisen eine höhere Malariaprävalenz auf, wobei klinisch sowohl die akute Komplikation (insbesondere das Lungenödem) als auch die Entwicklung einer schweren Anämie eine Rolle spielt [55].

Malaria während der Schwangerschaft stellt auch eine Gefährdung des Feten dar [56]. Selbst bei negativen Blutaussstrichen lässt sich häufig eine Infektion der Plazenta nachweisen [57]. Diese Infektion der Plazenta verursacht histologisch nachweisbare Veränderungen in der Plazenta [58], welche zu intrauterinen Fruchttod [55] oder Untergewicht des Feten bei Geburt führen können [59]. Die negativen Auswirkungen der placentaren Malariainfektion wird durch eine Anämie der Mutter noch verstärkt. So wird geschätzt, dass 18% der Fälle von intrauterinen Fruchttod in holoendemischen Gebieten auf eine Malariainfektion der Mutter zurückzuführen sind [60]. Daher wird von der WHO eine prophylaktische Malariatherapie für Schwangere in diesen Gebieten empfohlen [61].

1.5.2.7 Indikatoren der komplizierten Malaria

Es wurde versucht prognostische Faktoren für einen komplizierten Verlauf bei Malaria zu finden und Kriterien zur Unterscheidung von milden und schweren Verlaufsformen zu definieren, um einerseits die Vergleichbarkeit von Studien zu gewährleisten und andererseits um Therapieentscheidungen zu optimieren.

Von der WHO werden zerebrale Symptomatik, schwere normozytäre Anämie (Hämoglobin < 5 g/dl; Hämatokrit < 15%), akutes Nierenversagen (Kreatinin > 265 µmol/l bzw. > 3 mg/dl), respiratorische Insuffizienz, Hypoglykämie (Glukose < 2,2 mmol/l), Kreislaufchock (systolischer Blutdruck <70 mmHg), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), wiederholte zerebrale Krampfanfälle (>3/24Std), schwere metabolische Azidose (pH arterielle BGA <7,25; Bikarbonat <15 mmol/l) oder Hyperlaktatämie (Laktat >5 mmol/l) und Makrohämaturie als Kriterien für das Vorliegen einer komplizierten Malaria genannt. Jedes der genannten Kriterien erfüllt in Anwesenheit von asexuellen Plasmodienformen im Blut für sich allein bereits die Definition einer komplizierten Malaria.

Zusätzlich können die folgenden Zustände bei schweren Verlaufsformen auftreten: Hyperparasitämie (> 20 % der Erythrozyten sind infiziert), klinisch feststellbar durch Ikterus oder Serum-Bilirubin >50 µmol/l sowie Hyperpyrexie von >39,5°C und Bewusstseinstörung [62, 63].

In Deutschland ist jede Parasitämie > 2% oder Zeichen einer renalen, cerebralen oder pulmonalen Komplikation Indikation für eine intensivmedizinische Behandlung [64].

1.6 Therapie der Malaria

1.6.1 Medikamentöse Angriffspunkte im Zyklus des Parasiten

Der komplexe Malariazyklus stellt eine besondere Herausforderung für eine medikamentöse Therapie bzw. eine medikamentöse Prophylaxe dar. Es gibt bisher keine Medikament, das auf alle Entwicklungsstufen des Parasiten einwirkt.

Nach ihren Angriffspunkten im Entwicklungszyklus des Parasiten werden die Medikamente in folgende Gruppen eingeteilt: Gewebeschizontozide, Hypnoitozide, Blutschizontozide und Gametozide.

Es kann auch eine suppressive Prophylaxe mit Blutschizontoziden, die das Auftreten von Symptomen verhindert, von einer kausalen Prophylaxe mit Gewebeschizontoziden unterschieden werden.

Bei den gewebeschizontoziden Stoffen wird die Entwicklung der präerythrozytären Gewebeschizonten in der Leber gehemmt. Der Parasit wird bereits in einem frühen Entwicklungsstadium getroffen, d.h. bevor er die Erythrozyten befallen kann. Es handelt sich daher um eine echte prophylaktische Wirkung. Primaquin und Proguanil sind Beispiele für Substanzen mit gewebeschizontozider Wirkung.

Blutschizontozide unterdrücken die Vermehrung der Plasmodien in den Erythrozyten. Die klassischen Malariamedikamente wie Chloroquin, Mefloquin, Chinin und Halofantrin sind Beispiele für Blutschizontozide.

Die gametoziden Substanzen wirken auf die Geschlechtsformen und verhindern somit eine Übertragung vom Menschen auf den Vektor. Das ist unter Malariakontrollaspekten von Bedeutung. Dabei ist interessant, dass Plasmodien unter Einwirkung von Blutschizontozide ohne gametozide Wirkung vermehrt Gametozyten im Blut ausbilden um so die Chance, eine Mücke zu infizieren erhöhen [65]. Primaquin und Artemisinin wirken auch gametozid [66].

Die hypnozoitoiden Substanzen wirken auf die Ruheformen von *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* in der Leber und verhindern somit Rezidive. Primaquin ist ein Beispiel für eine hypnozoitoiden Substanz.

Es muss auch zwischen der Behandlung der akuten Erkrankung und der Vorbeugung von Rezidiven durch Hypnozoiten (nur *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*) unterschieden werden. Die medikamentöse Therapie der Malaria wirkt nur auf die erythrozytären Formen während die Rezidivprophylaxe die Hypnozoiten in der Leber angreift und nach der erfolgten Malariabehandlung angeschlossen wird [67].

1.6.2. Wirkungsweise der gängigen Medikamente

Sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe werden heute hauptsächlich sieben Substanzgruppen verwendet:

- an C-4 substituierte Chinoline: z.B. Chloroquin, Mefloquin, Chinin oder Amodiaquin
- Phenantrenderivate: z.B. Halofantrin und Lumefantrin
- An C-8 substituierte Chinoline: z.B. Primaquin
- Folsäureantagonisten: z.B. Sulfonamide, Proguanil und Pyrimethamin
- Naphtochinonderivate: Atovaquon
- Artemisinin und Derivate
- Antibiotika: z.B. Doxycyclin, Clindamycin, Gyrasehemmer

C-4 substituierte Chinoline waren die ersten synthetischen Malariatherapeutika. Sie wirken in der erythrozytären Phase auf die Blutschizonten. Der Wirkmechanismus ist hier eine Hemmung der Polymerisierung von toxischem Hem zu Hemozoin.

Phenantrenderivate sind Abkömmlinge der 4-Aminoquinoline. Ihr erster Vertreter, Halofantrin, wird nur zur Therapie und nicht zur Prophylaxe eingesetzt. Wegen schwerer kardialer Nebenwirkungen (QT-Verlängerung, tachykarde Herzrhythmusstörungen) wird es nur noch in Ausnahmefällen verwendet [68].

Eine Weiterentwicklung, das Lumefantrin (Benflumetol) scheint deutlich weniger kardiale Nebenwirkungen zu haben und ist in fixer Kombination mit Artesunate im Handel (Riamet®) [69].

C-8 substituierte Chinoline Primaquin wirkt als einziges Mittel auch gegen Hypnozoiten von *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*. Ferner hat es einen gewebeschizontoziden und einen gametoziden Effekt. Da es weniger effektiv auf Blutschizonten wirkt, wird es nicht zur Therapie der akuten Malaria eingesetzt [70].

Tafenoquin, ein Abkömmling des Primaquin, hat eine 5 bis 15-fach höhere blutschizontozide Aktivität und kann auch als effektives Prophylaktikum eingesetzt werden. Vor dem Gebrauch von Primaquin und Tafenoquin muss ein

Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel ausgeschlossen werden, da beide Medikamente sonst schwere Hämolysen verursachen können [28].

Folsäureantagonisten wirken blutschizontozid und kaum gegen Gewebeschizonten. Sie sind wegen schneller Resistenzentwicklung zur Monotherapie ungeeignet und werden in Kombination mit anderen Malariamedikamenten eingesetzt so zB. Pyrimethamin mit Sulfonamiden (Fansidar®) oder Proguanil mit Chloroquin (nicht als fixe Kombination erhältlich) oder Atovaquon (Malarone®). Embryotoxische Effekte wurden bisher nicht beobachtet, sodass Proguanil in Kombination mit Chloroquin auch in der Schwangerschaft gegeben werden kann.

Aufgrund möglicher schwerwiegender sulfonamidassoziierter Nebenwirkungen (Lyell-Syndrom) wird Sulfadoxin/Pyrimethamin (Fansidar®) nicht mehr zur Prophylaxe eingesetzt [71].

Atovaquon ist ein Naphtochinonderivat ohne Strukturverwandschaft mit anderen Malariamitteln und wirkt als Inhibitor des mitochondrialen Elektronentransportsystems blutschizontozid. Es wird ausschließlich mit Cycloproguanil in Kombination eingesetzt (Malarone®) und ist wegen seiner guten Verträglichkeit und Effektivität derzeit das Prophylaktikum der Wahl [72]. Leider ist es für den Gebrauch in afrikanischen Ländern bisher zu teuer.

Artemisinin: Dessen wichtigster Vertreter, das Artesunat, ist ein Derivat des Artemisinin welches aus *Artemisia annua*, einer Beifussart, extrahiert wird. Verschiedene Artemisininderivate können intramuskulär (Artemeter, Artesunate),

intravenös (Artesunate), oral (Artesunate) oder rektal (Atremisinin, Artemether) appliziert werden. Artemisinin wirkt vermutlich, indem es die Produktion von freien Radikalen in den befallenen Erythrozyten anregt und eine Alkylierung der Parasitenproteine bewirkt [73]. Artemisinin ist hocheffektiv und führt zu einer sehr schnellen Reduktion der Parasitämie. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit wird es als Therapeutikum immer mit einem anderen Malariamedikament kombiniert. Zur Prophylaxe wird es aus diesem Grund nicht verwendet.

Antibiotika Doxyzyklin, Clindamycin, Gyrasehemmer und andere prokaryotisch aktive Substanzen wirken ebenfalls blutschizontozid. Der Wirkungsmechanismus dieser Substanzgruppe geht höchstwahrscheinlich auf die Hemmung des sekundär endosymbiotischen Apicoplasten zurück [74]. Während Doxyzyklin als Prophylaktikum gebraucht wird ist Clindamycin eine Alternative zur Behandlung schwangerer Frauen.

1.6.3 Die Therapie mit Chloroquin / Amodiaquin

Chloroquin wurde in den vierziger Jahren als Weiterentwicklung des ersten synthetischen Malariamittels Primaquin auf den Markt gebracht. Seine gute Wirksamkeit und geringe Toxizität ließen es schnell zum meistgebrauchten Malariamittel zur Therapie und Prophylaxe avancieren. Auch in der Schwangerschaft kann Chloroquin eingesetzt werden. Chloroquin ist nur gegen die erythrozythären, metabolisch aktiven Plasmodiumstadien effektiv.

Chloroquin wird gut resorbiert, die Spitzenplasmakonzentration von ca. 250 µg/l wird in zwei Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 70 – 75 % mit einer Eiweissbindung von 55%. Die Hälfte des Chloroquins wird unverändert renal ausgeschieden, während der Rest in der Leber zu Desethyl-chloroquin und Bidesethyl-Chloroquin abgebaut wird. Chloroquin zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus. Die wichtigsten Nebenwirkungen, vor allem bei einem Plasmaspiegel von über 250 µg/ml sind Übelkeit, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Bei einer kumulativen Dosis von mehr als 100 Gramm muss mit einer irreversiblen Retinopathie und Myopathie gerechnet werden [67]. Im Falle einer akuten Überdosierung (über 20 mg/kg) können außerdem schwerwiegende Komplikationen wie Koma, Epilepsie, Atemstillstand und ventrikuläre Tachykardien auftreten. Patienten mit Serumspiegeln von mehr als 7 µmol/l bedürfen der intensivmedizinischen Betreuung [75].

Chloroquin, wie alle 4-Aminoquinoline, wirkt schizontozid. Beim Abbau des erythrozytären Hämoglobins durch den Parasiten entsteht toxisches Häm (Ferriprotoporphyrin IX). Dieses wird in die sog. Verdauungsvakuole sezerniert, um dort zum nicht toxischen Hämozoin (Malariapigment) polymerisiert zu werden. Dieser Polymerisierungsprozess wird durch Chloroquin verhindert, wahrscheinlich durch Anlagerung an das Ferriprotoporphyrin IX [76, 77]. Die toxische Wirkung des nicht polymerisierten Häm bewirkt dann das Absterben des Parasiten.

Für eine gute Wirksamkeit ist es von Bedeutung, dass Chloroquin in ausreichender Konzentration in die Verdauungsvakuole gelangt.

Untersuchungen zum Mechanismus der Chloroquinresistenz haben gezeigt, dass die Anreicherung von Chloroquin in der Verdauungsvakuole gestört scheint [78, 79]. Dementsprechend können Medikamente, die auf diese Störung Einfluss nehmen (Verapamil [80], Chlorpheniramin [81]) die Wirksamkeit von Chloroquin gegen chloroquinresistente Parasiten verbessern.

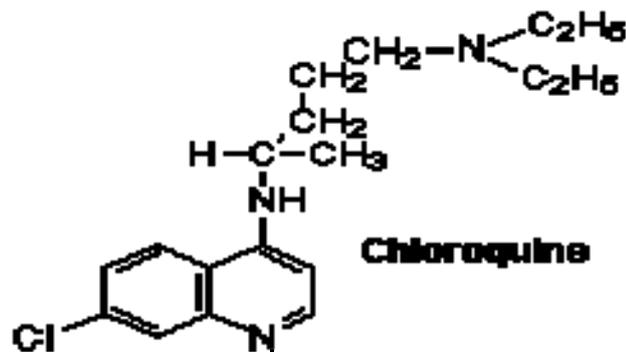
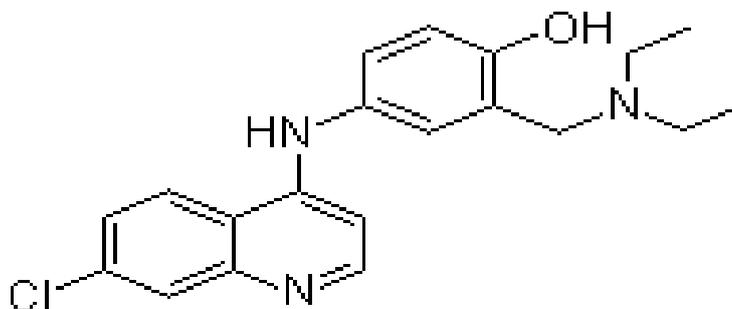


Abbildung 2: Chloroquinmolekül aus: www.traveldoctor.co.uk



Amodiaquin

Abbildung 3: Amodiaquinmolekül aus: [online informational database of chemicals](http://online.informational.database.of.chemicals), www.chemblink.com

Amodiaquin wurde entwickelt, nachdem erste Fälle von Chloroquinresistenz bekannt wurden. Obwohl es dem Chloroquin chemisch nahe verwandt ist, ist es effektiver und auch bei chloroquinresistenten Stämmen wirksam [82]. Dies scheint auf einer besseren Akkumulation des Amodiaquins in der Verdauungsvakuole zu beruhen [83]. Auch Amodiaquin wirkt, wie Chloroquin, über die Inhibierung des Ferriprotoporphyrin IX zu Hämozoin. [84].

Die bessere Wirksamkeit des Amodiaquins gegenüber dem Chloroquin konnte in Studien sowohl in-vitro als auch in-vivo belegt werden [17, 85, 86, 87, 88].

In den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen, vor allem Neutropenie [18] und Hepatitis [19], bei Gebrauch von Amodiaquin zur Malariaphylaxe beschrieben, sodass die WHO den Gebrauch von Amodiaquin nicht mehr empfohlen hat [89]. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die oben genannten Nebenwirkungen allein beim Gebrauch als Malariaphylaxe auftraten, während für Amodiaquin als Therapeutikum keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beschrieben wurden [20]. Daher hat die WHO ihre Empfehlungen für Amodiaquin zur Malariatherapie im Jahr 1996 geändert [90].

1.7 Zielsetzung

Die Resistenzentwicklung der *Plasmodium falciparum* Stämme gegen die erschwinglichen Malariamedikamente ist ein großes gesundheitspolitisches Problem in Afrika. Vor allem in den betroffenen Endemiegebieten sind die Menschen auf effektive und erschwingliche Medikamente angewiesen. In vielen Studien ist als Folge der fortschreitenden Resistenzentwicklung eine zunehmende Morbidität und Mortalität dokumentiert [91, 92].

Ärzte ohne Grenzen (Medecins Sans Frontieres, MSF) hat 2001 im Rahmen eines „Malaria Response Projects“ in Nigeria eine Studie durchgeführt, bei der die Effektivität von Chloroquin mit Sulfadoxin/Pyrimethamin verglichen wurde. Wie erwartet konnte eine weit verbreitete Chloroquinresistenz nachgewiesen werden (Behandlungsversagen in 38,7%). Allerdings war aber auch die Resistenz gegen Sulfadoxin/Pyrimethamin weit verbreitet (Behandlungsversagen in 43,6%) [93].

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität von Amodiaquin, einer preiswerten Alternative zu Chloroquin, in einem Gebiet mit verbreiteter Chloroquinresistenz zu untersuchen. Die Ergebnisse sollten dem Gesundheitsministerium in Bayelsa State vorgelegt werden um gegebenenfalls eine Anpassung der Richtlinien einzuleiten. Außerdem sollte die Rolle von Amodiaquin als möglicher Partner für Artesunate in der Kombinationstherapie evaluiert werden.

Die vorliegende Studie wurde als Erweiterung der Arbeit von Hardwick et al. [93] geplant und durchgeführt. Studiengebiet und Studienteam waren mit ihr identisch. Auch die Anzahl der untersuchten Patienten war ähnlich. Eine Kontrollgruppe war aus ethischen Erwägungen nicht vorgesehen, da sie die Studiendauer unter den gegebenen schwierigen Umständen deutlich verlängert hätte und die gewonnenen Daten mit denen aus der Hardwick-Studie verglichen werden konnten.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Studienort

Die Studie wurde im Rahmen des “Malaria Response Projektes“ von Ärzten ohne Grenzen (Médecins sans frontières [MSF]) in Bayelsa State / Nigeria zwischen Juni und Juli 2002 durchgeführt.

Bayelsa State entstand vor wenigen Jahren als administrative Einheit durch die Teilung von River State. Es ist mit 21.100 km² in der Größe vergleichbar mit Hessen.

Die medizinischen Einrichtungen in Bayelsa State sind unzureichend. Das einzige Krankenhaus befindet sich in der Hauptstadt Yenagoa. Die meisten Menschen haben keinen Zugang zu moderner medizinischer Versorgung. Es gibt praktisch keine Straßen, das Haupttransportmittel stellt das Kanu oder das motorisierte Schnellboot dar. Die wenigen peripheren Health Centres sind meistens unzureichend ausgerüstet und oft unzureichend personell besetzt. Die Reisezeit von den im Delta gelegenen Dörfern nach Yenagoa per Kanu beträgt drei bis acht Stunden. Aufgrund der schlechten medizinischen Versorgung in Bayelsa State wird im Krankheitsfall meistens ein traditionelle Heiler aufgesucht oder es werden Medikamente ohne Rezept auf dem lokalen Markt gekauft [94].

Im Niger Delta herrscht ein feuchtes, tropisches Klima mit durchschnittlichen Regenmengen von 2.000 bis 4.000 mm in der Regenzeit (März bis November) vor. In dieser Zeit beträgt die Luftfeuchtigkeit 80%. Die Temperatur liegt konstant zwischen 26°C und 30°C [95]. Die Vegetation besteht hauptsächlich aus Mangrovenwald. Es bestehen ideale Brutbedingungen für Moskitos, im Falle Bayelsas ist *Anopheles gambiae* der wichtigste Vektor [96].

Dementsprechend ist die Malaria ganzjährig hyperendemisch, dh. während des ganzen Jahres liegt die Malariaprävalenz bei über 50% [97]. In einer Untersuchung von Schulkindern zwischen 6 -10 Jahren in Bayelsa State konnten wir eine Malariaprävalenz von 60.3% dokumentieren [98]. Die Prävalenz bei Kindern unter 5 Jahren lag zwischen 70 - 80%.

Mehr als 99% der Malariafälle in Bayelsa State werden durch *Plasmodium falciparum* verursacht.

Ein wichtiger Teil des “Malaria Response Projektes” bestand darin, Dörfer in regelmäßigen Abständen per Boot aufzusuchen um Kinder unter 5 Jahren sowie schwangere Frauen auf Malaria zu untersuchen. Bei positivem Ergebnis wurde nach den nationalen Richtlinien mit Chloroquin behandelt. Eine stationäre Behandlung der komplizierten Malaria war im Rahmen dieses Projektes nicht möglich, aber der Transport in das Krankenhaus in Yenagoa wurde durch MSF gewährleistet.

Eine zunehmende Resistenz gegen Chloroquin in Nigeria ist vielfach dokumentiert [99, 100]. In einer durch MSF durchgeführten Studie lag der Anteil der Behandlungsversager für Chloroquin in Bayelsa State bei 38,7% und für Sulfadoxin/Pyrimethamin bei 43,6% [93].



Abbildung 4: Karte Nigeria aus: www.geographic.org.
Bayelsa State siehe Markierung

2.2 Studienkonzept.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Ergänzung zu einer im Jahre 2001 durchgeführten Studie von Hardwick et al. [93]. Aufgrund der schwierigen Bedingungen war keine direkte Kontrollgruppe vorgesehen, da die Studiendauer dadurch deutlich verlängert worden wäre. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Studien betrug etwa ein Jahr. Die vorliegende Untersuchung wurde allerdings in demselben Gebiet unter weitestgehend denselben Bedingungen durchgeführt, sodass die Ergebnisse sicher vergleichbar sind.

Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Kinder wurden während der mobilen Malaria Kliniken rekrutiert und dann im weiteren durch ein eigenes Studienteam versorgt.

Die Studienteilnehmer wurden während und nach der medikamentösen Behandlung an einheitlich definierten Studientagen klinisch und laborchemisch über 14 Tage hinweg untersucht. Die Nachfolgeuntersuchungen wurden an den Studientagen 3, 7 und 14 durchgeführt. Die Möglichkeit der PCR, Voraussetzung für ein follow-up von 28 Tagen stand nicht zur Verfügung.

Außerdem wurden die Eltern aufgefordert, im Falle von unvorhergesehenen Änderungen des Allgemeinzustandes der Kinder, auch an nicht eingeplanten Studientagen das Studienteam aufzusuchen.

Als primäres Studienziel wurde die komplette Parasitenelimination und klinische Heilung am Tag 14 definiert. Zusätzlich wurde das Ansprechen einer Anämie durch die Therapie untersucht.

Die subjektive Verträglichkeit der Therapie wurde per Fragebogen beurteilt, der obligat an jedem Studientag beantwortet werden musste. (Die Möglichkeit laborchemischer Kontrollen, insbesondere zur Erfassung von Leukopenien oder therapieinduzierter Hepatitiden bestand nicht.)

Das Studienprotokoll folgte den Richtlinien der WHO zur Ermittlung der therapeutische Effektivität von Medikamenten zur Behandlung der Malaria, außerdem wurde die Studie durch ein Ethikkommission des Gesundheitsministeriums von Bayelsa State geprüft und genehmigt [101].

Das Studienkonzept wurde den Eltern der Kinder durch nigerianische Mitarbeiter erklärt. Ein Kind konnte erst in die Studie aufgenommen werden, nachdem die Eltern ihr Einverständnis nach Aufklärung in der Lokalsprache Ijaw oder auf englisch schriftlich niedergelegt hatten.

2.3 Aufnahme- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Kinder aus drei verschiedenen Gemeinden von Bayelsa State, die wir aktiv aufsuchten, aufgenommen (Gemeinden Agudama, Kaiama und

Sagbama). Dabei wurde Wert darauf gelegt, dass aus jeder Gemeinde die gleiche Anzahl, etwa. 40 Kinder in die Studie eingeschlossen wurde.

2.3.1 Aufnahmekriterien

Vorraussetzungen für die Aufnahme in die Studie waren ein Lebensalter zwischen sechs und 59 Monaten und eine Mono-Infektion mit *Plasmodium falciparum* mit einer Parasitendichte zwischen 2.000 und 200.000 / μ l.

Die Körpertemperatur wurde axillär gemessen und es wurde nach einer Fieberepisode in den letzten 24 Stunden gefragt. Fieber $>40^{\circ}\text{C}$ führten zum Ausschluss aus der Studie, ebenso der Nachweis einer anderen mit Fieber einhergehenden Erkrankung. Alle Kinder wurden körperlich auf Zeichen von Atemwegs- oder Hautinfektionen und per Urinstix auf das eventuelle Vorliegen einer Harnwegsinfektion untersucht.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren außerdem das Vorliegen klinischer Zeichen einer schweren Malaria dh. einer zerebralen Malaria, einer schweren Anämie mit einem Hb <5 mg/dL, Lungenödem, Schock mit systolischem Blutdruck unter 70 mmHg, spontane Blutungen als Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung, wiederholte zerebrale Krampfanfälle in den letzte 24 Stunden, kussmaulsche Atmung als Zeichen der Azidose, Makrohämaturie oder Ikterus.

Alle klinischen Gefahrenzeichen, wie persistierendes Erbrechen, die Unfähigkeit zu trinken, zu sitzen oder zu stehen, Lethargie oder Bewusstseinsbeschränkung führten ebenfalls zum Studienausschluss, ebenso wie andere ernstzunehmende Grunderkrankungen renaler, kardialer oder hepatischer Art, schwerer Unterernährung oder bekannte Allergien auf die einzelnen Komponenten der Studienmedikation.

Die Anwendung einer anderen, wirksamen Malariatherapie war ebenfalls ein Grund für den Ausschluss aus der Studie.

Kriterien, einen bereits in die Studie aufgenommenen Patienten auszuschließen waren Therapieversagen und das Auftreten eines "adverse event".

Als Therapieversagen wurde das Auftreten von oben beschriebenen Gefahrenzeichen nach Beginn der Therapie oder Anzeichen einer schweren Malaria definiert. Außerdem war eine Parasitämie die 48 Stunden nach Therapiebeginn noch 25% oder mehr der initialen Parasitämie betrug ein Ausschlusskriterium. Ebenso jede Parasitämie mit Fieber nach Abschluss der Therapie, dh. ab Studientag 3.

Eine Parasitämie ohne Fieber am Tag 14 wurde auch nach vorheriger Parasitenfreiheit als parasitologisches Therapieversagen gewertet.

Eine Nebenwirkung wurde definiert als neu aufgetretenes Symptom oder eine neu hinzugekommene Krankheit, welche bei Studienbeginn noch nicht vorhanden waren, sich im Laufe der Nachkontrolle entwickelten oder aber bei Studienbeginn vorhanden waren und sich im Studienverlauf verschlimmerten.

Vor jeder Nachfolgeuntersuchung wurden die Eltern standardisiert per Fragebogen nach Nebenwirkungen der Therapie oder sonstigen Krankheitszeichen gefragt.

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

2.4 Rekrutierung

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden während der Aktivitäten des Malaria Response Projects rekrutiert. Kinder mit einer Parasitämie von 2000 / μ l oder höher wurden an ein separat arbeitendes Studienteam weitergeleitet.

Die vorliegende Studie wurde als Erweiterung einer Studie von 2001, in der MSF die Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegen Chloroquin und Sulfadoxin / Pyrimethamin untersucht hat gesehen [93]. Diese "historische" Gruppe wurde als Kontrollgruppe herangezogen.

2.5 Medikamentendosierung

Amodiaquin wurde in Tagesdosen von 10 mg/kg, (Gesamtdosis 30 mg/kg) auf die viertel Tablette auf- oder abgerundet über die ersten drei Tage hinweg kontrolliert

durch das Studienpersonal verabreicht. War es einem Kind nicht möglich, die Tabletten zu schlucken (Mindestalter 6 Monate), so wurden die Tabletten pulverisiert, in Wasser aufgelöst und mit einem Löffel zugeführt. Wenn ein Kind die Studienmedikation innerhalb einer Stunde wieder ausspuckte oder erbrach, so wurde die gesamte Dosis erneut appliziert. Bei erneutem Erbrechen oder ausspucken wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen und im weiteren wie alle anderen Patienten im Malaria Response Project weiterbehandelt.

Auf eine Begleitmedikation wurde ausdrücklich verzichtet. Für den Fall, dass ein Patient bei Einschluss in die Studie eine Körpertemperatur von $>38,5^{\circ}\text{C}$ aufwies wurde einmalig zur Studienmedikation Paracetamol verabreicht und den Eltern eine Abenddosis mit nach Hause gegeben um eventuellen Fieberkrämpfen vorzubeugen.

2.6 Kontrolluntersuchungen

Jeder Studienteilnehmer wurde über einen Zeitraum von 14 Tagen kontrolliert. An den Tagen 0, 1, 2, 3, 7 und 14 fand routinemäßig eine Kontrolluntersuchung statt, bei der die Patienten immer befragt (standardisiert per Fragebogen) und klinisch untersucht wurden.

Auch bei Anzeichen einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder erneuter Erkrankung zwischen den festgelegten Studientagen wurde eine zusätzliche Kontrolluntersuchung durchgeführt.

An den Tagen 0, 3, 7 und 14 wurde außerdem ein peripherer Blutaussstrich auf Parasiten untersucht.

Schließlich wurde, obwohl im WHO Protokoll nicht ausdrücklich gefordert, an den Tage 0 und 14 eine Hb Bestimmung mittels Lovibond® comparator durchgeführt.

Die Eltern oder Erziehungsberechtigten wurden an Untersuchungstagen neben Befindlichkeit und möglicher Nebenwirkungen auch routinemäßig über die Einnahme anderer Medikamente oder über das Aufsuchen von Apotheken oder traditioneller Heiler befragt.

Es wurde besonders darauf hingewiesen, auf das Wohlbefinden des Kindes zwischen den Kontrolluntersuchungen zu achten und bei Bedarf auch außerhalb der Kontrolltage das Studienteam aufzusuchen. Patienten, bei denen durch die Studienmedikation keine Besserung der Erkrankung erreicht werden konnte oder gar eine Verschlechterung eintrat, wurden entsprechend der Schwere des klinischen Zustandes gemäß den nationalen Behandlungsrichtlinien therapiert.

2.7 Diagnostik

2.7.1 Diagnostik der Malaria und Bestimmung der Parasitämie

Nach Bestätigung einer Mono-infektion mit *Plasmodium falciparum* wurde die Parasitämie als Konzentration von asexuellen *Plasmodium falciparum* - Formen

von mikroskopisch erfahrenen Untersuchern bestimmt. Dafür wurde eine standardisierte Methode zur Färbung und Auszählung verwendet.

Für die Färbung der Blutausstriche wurde die von der WHO empfohlene Methode angewendet, bei der ein nach Giemsa gefärbter Blutausstrich, der so genannte „Dicke Tropfen“, nach folgender Methode angefertigt und ausgewertet wird [101]:

Nach Punktion der Fingerbeere werden zwei bis drei Tropfen Blut direkt auf einem Objektträger aufgetragen und auf einer Fläche von 10 mm² gleichmäßig verteilt. Anschließend wird das Präparat auf einer angewärmten Glasplatte luftgetrocknet. Nachdem das Blut vollständig getrocknet ist, wird der Objektträger für 15 Minuten mit 10 %-iger Giemsalösung bedeckt und die Färbelösung danach vorsichtig abgewaschen und erneut auf einer angewärmten Glasplatte getrocknet. Die Giemsa Lösung wurde jeden Tag aus einer konzentrierten Stammlösung und Phosphatpuffer (pH 7,2) hergestellt. Es wurden immer zwei „dicke Tropfen“ und ein konventioneller Ausstrich angefertigt.

Durch ein Mikroskop werden bei 1000-facher Vergrößerung mit Öl 100 Gesichtsfelder untersucht und die asexuellen und sexuellen Parasiten ausgezählt. Gleichzeitig wurde die Anzahl von Leukozyten in denselben Gesichtsfeldern bestimmt und in Verhältnis zur Parasitenzahl gesetzt um so die Parasiten nach der Formel:

Parasitämie (per μ l) = Anzahl der Parasiten x 8000 / Anzahl der Leukozyten zu quantifizieren [101, 102].

Neben dem “dicken Tropfen“ wurde auch der Ausstrich beurteilt, um eine Ko-Infektion mit einer anderen Plasmodienart ausschließen zu können.

Zur Qualitätskontrolle wurden 10% der Ausstriche nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und durch einen zweiten Untersucher erneut bewertet.

2.7.2 Hämoglobin Bestimmung

An den Tagen 0 und 14 wurde eine Hb-Bestimmung durchgeführt. Zum einen gehörte ein Hb unter 5 g/dl zu den Ausschlusskriterien, zum anderen wollten wir das Ansprechen einer Anämie auf eine effektive Therapie untersuchen.

Zur Bestimmung des Hb wurde die kolorimetrische Methode mit dem Lovibond-Comparator® verwendet. Dabei wird etwas unverdünntes Kapillarblut des Patienten (ca. 0,03 ml) in einer genau definierten Schichtdicke zwischen zwei Plexiglasscheiben gebracht und die Farbintensität mit Referenzröten (Scheibe 5/8A und B) verglichen. Diese Methode ist auf 0,8 g/dl genau und wurde vor allem für den Gebrauch in ressourcenarmen Ländern entwickelt [103].

2.7.3 Körperliche Untersuchung und Anamnese

An jedem Studientag wurde neben der körperlichen Untersuchung Puls und Blutdruck gemessen. Unter Verwendung eines Alkoholthermometers wurde

außerdem die Körpertemperatur axillär gemessen. Per Fragebogen wurde routinemäßig nach Fieber, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Essstörung, Durchfall, Juckreiz, eventuell anderer, außerhalb der Studie eingenommener Medikamente gefragt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientendaten

In Juni und Juli 2002 wurden im Rahmen des „Malaria response projects“ 972 Kinder auf Malaria untersucht. 532 (55%) wurden positiv auf Malaria getestet. Von diesen erfüllten 114 (21%) die Einschlusskriterien und wurden dementsprechend in die Studie aufgenommen. Da keine direkte Kontrollgruppe vorgesehen war erfolgte keine Randomisierung. Es wurde allerdings vor Studienbeginn festgelegt, dass ca. 40 Kinder aus drei verschiedenen Gemeinden eingeschlossen werden sollten.

In Tabelle 1 sind die Daten der in die Studie eingeschlossenen Kinder aufgelistet:

Anzahl aller Kinder	114
Gemeinde Agudama	35
Gemeinde Kaiama	45
Gemeinde Sagbama	34
männlich / weiblich	51 / 63
Alter (in Monaten)	30 (6 - 58)
Fieber bei Aufnahme >37,4°C	47 (41,2%)
Hb bei Aufnahme in g/dl	9,6 (5 - 13)
Parasitenzahl / µl (mean)	22299

Tabelle 1

3.2 Studienausschlüsse

Insgesamt haben 105 Patienten die Studie abgeschlossen, deren Daten ausgewertet werden konnten. Wenn ein Patient an einem Studientag nicht erschien, so wurde die Familie durch ein Mitglied des Studienteams aufgesucht, um sie an den Studientag zu erinnern. Auf diese Weise konnte die Ausfall-Rate klein gehalten werden. Neun Patienten mussten trotzdem ausgeschlossen werden, nachdem sie trotz aller Versuche einen der Studientage versäumten. Dies entspricht einer Ausfallsquote von 7,9% und liegt deutlich innerhalb der maximal akzeptierten 10% [104].

Die Gründe, die im einzelnen zum Ausschluss von der per protocol-Analyse führten waren:

- alternative Behandlung durch einen traditionellen Heiler an Tag 0 = 1
- Versäumen eines Behandlungstages Tag 2 – 3 = 2
- Versäumen eines Studientages Tag 4 – 14 = 6

Kein Patient musste wegen klinischer Komplikationen oder Nebenwirkungen ausgeschlossen werden und kein Patient verstarb während der Studie.

3.3 Per protocol-Analyse

Bis 1996 wurde eine Heilung als Parasitenfreiheit am Tag 14 angesehen und eine Resistenz als unterschiedlich ausgeprägte Reduktion der Parasitämie, die aber am Tag 14 nicht zur Parasitenfreiheit führte. Die Resistenzen wurden nach Kriterien der WHO in drei Schweregrade, RI, RII und RIII eingeteilt [105].

Diese Definition berücksichtigt jedoch nicht den klinischen Zustand des Patienten. In Studien konnte mehrfach gezeigt werden, dass trotz Parasitenpersistenz bereits der Rückgang der Parasitämie zu einer klinischen Besserung führen kann [106]. Daher wurde eine Bewertung gefordert, die sowohl parasitologische als auch klinische Aspekte der Malariatherapie berücksichtigt [107]. Dieser Forderung wurde schließlich mit einer neuen Definition von Therapieversagen Rechnung getragen [101].

Sowohl die alte als auch die neue Definition von Therapieversagen sind hier gegenübergestellt:

Die alte Definition von Sensitivität und Resistenz [105]:

S Reduktion der Parasitämie auf $\leq 25\%$ des Ausgangswertes an Tag 3, Parasitenfreiheit an den Tagen 7 und 14

R I Reduktion der Parasitämie auf $\leq 25\%$ des Ausgangswertes an Tag 3, Parasitenfreiheit an Tag 7 mit erneuter Parasitämie an Tag 14 (Recrudescence)

R II Reduktion der Parasitämie auf $\leq 25\%$ des Ausgangswertes an Tag 3 aber zu keinem Zeitpunkt vollständige Parasitenfreiheit.

R III Die Parasitämie an Tag 3 ist $> 25\%$ des Ausgangswertes. Dies entspricht einem unzureichenden Ansprechen auf die Therapie sodass eine alternative Therapie angezeigt ist.

Die heute gültige Definition von Sensitivität und Resistenz gemäß WHO von 1996 [101]:

ACPR Adequate Clinical and Parasitological Reaction, gekennzeichnet durch Parasitenfreiheit an Tag 14 (oder Tag 28; in diesem Fall ist eine PCR zum Ausschluss der Re-Infektion erforderlich) ohne vorherige Behandlungsversager.

ETF Early Treatment Failure, gekennzeichnet durch die Entwicklung von Gefahrenzeichen an den Tag 1, 2 oder 3 in Anwesenheit von Parasitämie **oder** Parasitämie mit Fieber an Tag 3 **oder** Parasitämie von > 25% des Ausgangswertes.

LTF Late Treatment Failure, gekennzeichnet durch die Entwicklung von Gefahrenzeichen ab Tag 4 in Anwesenheit von Parasitämie **oder** Parasitämie mit Fieber ab Tag 4.

LPF Late Parasitological Failure, gekennzeichnet durch eine Parasitämie an Tag 14 ohne Fieber und ohne vorherige ETF und LTF.

In Tabelle 2 sind Resultate zusammengefasst:

Anzahl der Patienten n = 105			
		#	%
ACPR		94	89,5
ETF		2	1,9
LTF		1	1,0
LPF		8	7,6
<hr/>			
S		94	89,5
R I		8	7,6
R II		2	1,9
R III		1	1,0

Tabelle 2

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit älteren Studie vergleichen zu können wurde sowohl die alte wie auch die neue Nomenklatur verwendet.

Zwei Patienten (Nr. 37 und 40) wurden als ETF gewertet. Beide hatte Fieber $>37,4^{\circ}\text{C}$ in Anwesenheit von Parasitämie an Tag 3, wobei ein Patient (Nr. 37) eine Parasitämie von mehr als 25% des Ausgangswertes aufwies.

Ein Patient (Nr. 4) wurde als LTF gewertet. Er hatte Fieber $>37,4^{\circ}\text{C}$ in Anwesenheit von Parasitämie $< 25\%$ an Tag 4.

Acht Patienten (Nr. 3, 7, 13, 79, 80, 88, 93, 108) wurden schließlich als LPF gewertet. Mit Ausnahme eines Patienten waren alle anderen an Tag 7 parasitenfrei.

Zum Vergleich die Resultate der Chloroquin Resistance Study von 2001 [93]

	Chloroquin 2001 [93]	Amodiaquin
ACPR	27,1 %	89,5 %
ETF	24,0 %	1,9 %
LTF	14,7 %	1,0 %
PTF	34,2 %	7,6 %

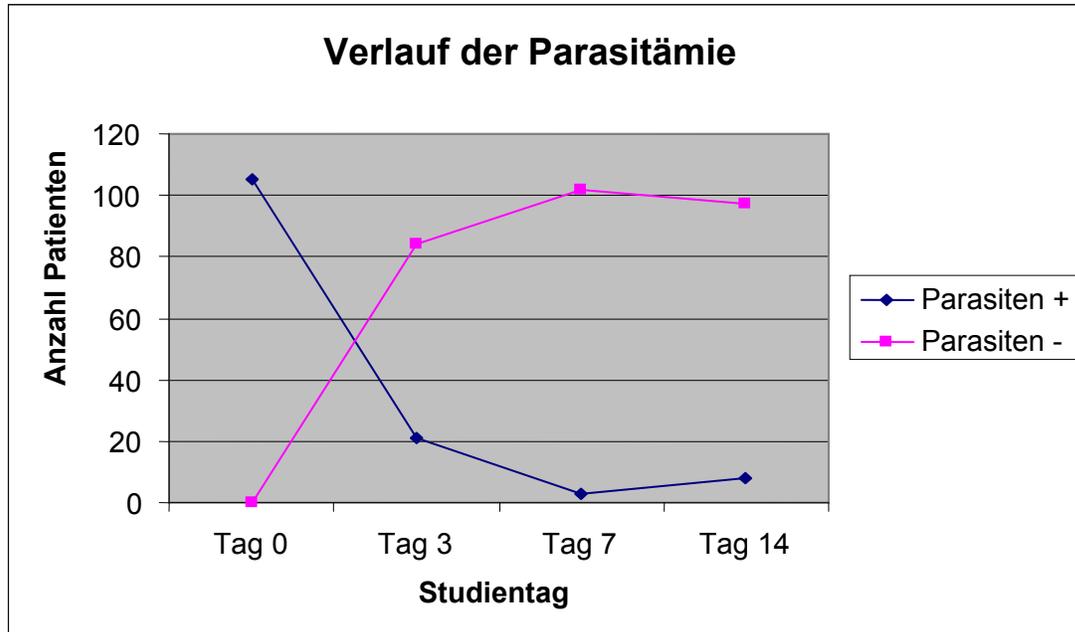
Tabelle 3

Im direkten Vergleich zeigte sich Amodiaquin dem Chloroquin deutlich überlegen.

3.4 Parasitenelimination

Die Parasitämie wurde an den Tagen 0, 3, 7 und 14 beurteilt.

Am Tag 3 waren 84 Patienten (77,1%) parasitenfrei, am Tag 7 102 (95,3%). Von den Patienten, die am Tag 3 noch parasitämisch waren (n=24) wurden 20 im weiteren Verlauf parasitenfrei, 4 blieben parasitämisch. Demgegenüber stehen 6 Patienten, die am Tag 3 negativ waren und im Verlauf erneut eine Parasitämie entwickelten.



3.5 Fieberverlauf

An allen Studientagen wurde bei allen Kindern die Körpertemperatur gemessen. Bei Studieneinschluss hatten 47 Kinder (41,2%) eine Körpertemperatur $>37,4^{\circ}\text{C}$. (Alle anderen Kinder hatten nach Angaben der Begleitperson eine Fieberepisode in den letzten 24 Stunden).

Von diesen 47 Kindern hatten 4 am Tag 1, 3 Kinder am Tag 2 und ein Kind am Tag 3 eine erhöhte Körpertemperatur.

Zum Vergleich: 67 Kinder hatten eine normale Körpertemperatur zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, von denen im Verlauf 2 an Tag 1, 2 an Tag 2 und ein Kind an Tag 3 Fieber entwickelten.

Eine erhöhte Körpertemperatur zum Aufnahmezeitpunkt korrelierte deutlich mit dem Ausmaß der Parasitämie. Die Kinder mit Fieber zum Zeitpunkt des

Studienbeginns hatten eine durchschnittliche Parasitämie von 29687 / μ l, während die fieberfreien Kinder eine durchschnittliche Parasitämie von 17116 / μ l aufwiesen.

3.6 Hämoglobinkonzentration im Verlauf

Die Hämoglobinkonzentration wurde bei allen Kindern an den Tage 0 und 14 mit dem Lovibond-Comparator® bestimmt. Der durchschnittliche Hb bei Studienbeginn lag bei 9,6 g/dl mit Werten zwischen 5,0 und 13 g/dl.

Bei Studienende wurde ein durchschnittlicher Hb von 10,9 g/dl gemessen, was einem Anstieg um 1,3 g/dl innerhalb von 14 Tagen entspricht.

Noch deutlicher war dieser Effekt in einer Subgruppenanalyse:

Bei Kindern mit einem Hb bei Aufnahme von > 10 g/dl lag der Hb-Anstieg bei durchschnittlich 0,5 g/dl. Bei Kindern, die bei Aufnahme anämisch waren (Hb < 10 mg/dl), war der Hb-Anstieg mit durchschnittlich 1,8 g/dl deutlicher ausgeprägt.

3.7 Verträglichkeit der Studienmedikation

Die Begleitpersonen wurden an jedem Studientag routinemäßig per Fragebogen über das Befinden und spezifische Symptome der Kinder befragt. In nur fünf Fällen wurden Symptome wie Juckreiz (n = 2), Übelkeit (n = 2) und Bauchschmerzen (n = 1) angegeben.

Auch wenn hier möglicherweise zu wenig Nebenwirkungen angegeben wurden werteten wir die subjektive Verträglichkeit als gut. Kein Kind musste die Studie wegen ernster Nebenwirkungen abbrechen.

4. DISKUSSION

Da eine Impfung gegen Malariaerreger noch nicht in greifbarer Nähe ist und sich gegen die gängigen Antimalariamedikamente in zunehmenden Maße Resistenzen entwickeln, muss nach anderen, geeigneten Mitteln zur Behandlung der Malaria gesucht werden.

In den letzten Jahren wurden neue Medikamente entwickelt, die allein oder in Kombinationen effektiv zur Prophylaxe und Therapie eingesetzt werden können.

Die immer neue Entwicklung von Malariamedikamenten ist jedoch mit einem großen finanziellen Aufwand verbunden und nur eine kleine privilegierte Gruppe in den betroffenen Ländern oder aber Touristen aus Industrienationen haben die Möglichkeit, diese relativ teuren Medikamente zu bezahlen.

Für eine effektive Malariabekämpfung in Afrika, die vor allem der dort lebenden Bevölkerung zu Gute kommen soll, sind wirksame und erschwingliche Medikamente nötig. Diese sollten über eine möglichst rasche Wirksamkeit verfügen und gut verträglich sein; dies auch im Sinne einer sich dadurch ergebenden verbesserten Therapie-Adhärenz. Neben einem einfachen Dosierungsschema ist auch ein erschwinglicher Preis von Bedeutung.

Diesen Forderungen wird Amodiaquin weitgehend gerecht.

Ein Hauptargument gegen den Einsatz von Amodiaquin in Gebieten mit hohem Niveau von Chloroquinresistenz ist die bekannte Kreuzresistenz des dem Chloroquin chemisch verwandten 4-Aminoquinolin.

In dieser Studie wurde die Effektivität von Amodiaquin in einem Gebiet mit hoher Chloroquinresistenz evaluiert. Wir folgten dabei dem von der WHO empfohlenen Protokoll zur „Evaluierung der therapeutischen Effektivität von Antimalariamedikamenten für unkomplizierte Malaria tropica in Gebieten mit hoher Malariaprävalenz“[101].

Primäres Ziel war die Untersuchung der Parasitenelimination am Endtag 14 der Studie und somit die erfolgreiche Behandlung der Patienten. Zusätzlich wurde die subjektive Verträglichkeit anhand von Anamnese und klinischen Befunden untersucht.

Als sekundäre Ziele sollte sowohl das Fieberverhalten als auch die Entwicklung der Anämie unter Therapie dokumentiert werden.

Die wichtigste Einschränkung dieser Studie ist die fehlende direkte Kontrollgruppe. Wir haben uns für eine „historische“ Kontrollgruppe entschieden, da eine Ausweitung der Patientenzahlen eine Verlängerung der Studiendauer zur Folge gehabt hätte. Dies schien uns hinsichtlich der schwierigen Arbeitsbedingungen und des humanitären Charakters der Arbeit von MSF nicht akzeptabel.

In der per protocol-Analyse konnte die Wirksamkeit des Amodiaquin dokumentiert werden. Die klinische und parasitologische Heilungsrate am Tag 14 lag mit 94 von 105 ausgewerteten Patienten bei 89.5%, verglichen mit 27.1% unter Chloroquin. Mit der Effektivität geht eine gute Parasitenelimination einher. An Tag 3 waren 77.1% (81 von 105 ausgewerteten Patienten) der Kinder frei von Malariaparasiten, an Tag 7 waren es 95.3% (100 von 105).

Die überlegene Wirksamkeit von Amodiaquin trotz der chemisch ähnlichen Struktur wie Chloroquin ist, auch in dieser Deutlichkeit, durch andere Studien belegt [17, 23, 85]. Die Wirksamkeit ist jedoch dosisabhängig [21, 108] sodass in einer zu niedrigen Gesamtdosis von 25 mg/kg eine mögliche Ursache für Therapieversager in anderen Studien zu sehen ist. In dieser Studie wurde eine Gesamtdosis von 30 mg/kg verabreicht.

Die gute klinische Wirksamkeit zeigt sich auch durch eine schnelle Entfieberung. An Tag 0 konnte bei 47 Kindern (41,2%) eine erhöhte Körpertemperatur gemessen werden, an Tag 1 waren es noch 4 Kinder (3,8%), 3 an Tag 2 (2,9%) und ein Kind

mit erhöhter Körpertemperatur an Tag 3 (1%). Das prompte klinische Ansprechen ist zum Teil Ausdruck der Effektivität des Amodiaquins, beruht jedoch auch auf den antiphlogistischen Eigenschaften des Medikaments [23, 109].

Eine wesentliche Ursache der Malariamortalität bei Kindern ist die Entwicklung einer schweren Anämie [46]. Durch zunehmende Resistenzentwicklung werden auch vermehrt anämiebedingte Komplikationen beobachtet [110]. Dementsprechend wurde gefordert bei der Beurteilung der Effektivität eines Malariamedikamentes auch dessen Wirkung auf eine eventuell bestehende Anämie zu berücksichtigen [107].

In dieser Studie konnte ein Anstieg des Hämoglobins um durchschnittlich 1,3 g/dl nach erfolgter Therapie dokumentiert werden. Dieser Effekt war noch ausgeprägter, wenn die Untergruppe der Kinder mit einem Hb von < 10 g/dl bei Studienbeginn gemessen wurde (n = 51). In dieser Gruppe betrug der durchschnittliche Hb-Anstieg 1,8 g/dl. In Kenntnis des klinischen und parasitologischen Verlaufs kann dies als indirektes Zeichen der Effektivität von Amodiaquin gewertet werden.

Die subjektive Verträglichkeit von Amodiaquin war gut. Es konnten nur 5 Meldungen über mögliche Nebenwirkungen, vor allem Juckreiz und gastro-intestinale Symptome, dokumentiert werden. Kein Kind musste wegen Nebenwirkungen die Studie vorzeitig beenden.

Die Nebenwirkungsrate von 4,8 % war niedriger als erwartet. In den meisten Studien lagen die Nebenwirkungen bei 10 – 15% [20, 111]. Eine mögliche

Erklärung für die niedrige Rate an gemeldeten Nebenwirkung ist das geringe Lebensalter der Studienpersonen (5 – 59 Monate) und darum nicht geäußerten subjektive Nebenwirkungen.

Zusammengefasst scheint Amodiaquin ein effektives, preisgünstiges und gut verträgliches Medikament zu sein, welches für den Einsatz in Gebieten mit hoher Chloroquinresistenz geeignet ist. Ohne Gegenmaßnahmen ist jedoch auch die Entwicklung einer Amodiaquinresistenz jedoch nur eine Frage der Zeit. So scheint es sinnvoll, die noch effektiven Malariamedikamente mit anderen zu kombinieren um die Effektivität zu erhalten [112]. Ein guter Ansatz scheinen Kombinationen mit Artemisinin zu sein. Artemisinin führt zu einer schnellen Parasitenreduktion während ein Medikament mit längerer Halbwertszeit einen kontinuierlich therapeutischen Spiegel gewährleistet [113]. Außerdem wirkt Artemisinin gametozid und hat somit einen Effekt auf die Übertragung der sexuellen Plasmodienformen [114]. In Süd- Ostasien wird Mefloquin wegen verbreiteter Mefloquinresistenz seit den 90-er Jahren mit Artemisinin kombiniert und auch fünf Jahre danach konnte eine gute Effektivität der Kombinationstherapie dokumentiert werden [115].

Auch die gute Wirksamkeit von Artemisinin in Kombination mit Amodiaquin wurde in Studien belegt [116]. Hier herrscht weiterer Untersuchungsbedarf um eine optimale Kombination, die sowohl pharmakologischen als auch patientenfreundlichen Ansprüchen genügt zu entwickeln.

5. LITERATUR

1. World Health Organisation 2005 Malaria, Fact sheet no. 94
2. Snow R.W., Craig M., Deichmann U., Marsh K.: Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. Bull. WHO 1999; 77: 624
3. Trape J.-F.: The public health impact of chloroquine resistance in Africa. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2001; 64 suppl. 12
4. Greenberg A.E., Ntumbanzondo M., Ntula N., Mawa L., Howell J., Davachi F.: Hospital-based surveillance of malaria-related paediatric morbidity and mortality in Kinshasa, Zaire. Bull. WHO 1989; 67: 189
5. Campbell C.C.: Challenges facing antimalarial therapy in Africa. J. Infect. Dis. 1991; 163: 1207
6. White N.: Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. Phil. Trans R. Soc. Lond. B. 1999; 354: 739
7. Ekanem O.J.: Plasmodium falciparum infection not responding to Chloroquine in Nigeria. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1985; 79: 141
8. Legros D., Johnson K., Houpijian P., Makanga M., Kabakyenga J.K., Talisuna A.O., Taylor W.R.J.: Clinical efficacy of chloroquine or sulfadoxine-pyrimethamine in children under five from south-western Uganda with uncomplicated falciparum malaria. Trans. Roy. Soc. Trop. Med Hyg. 2002; 96: 199
9. Shretta R., Omumbo J., Rapuoda B., Snow R. W.: Using evidence to change antimalarial drug policy in Kenya. Trop. Med. Int. Health 2000; 5: 755
10. Barat L.M., Himonga B., Nkunya S., Ettlign M., Ruebush T.K., Kapelwa W., Bloland P.B.: A systematic approach to the development of a rational malaria treatment policy in Zambia. Trop. Med. Int. Health 1998; 3: 535
11. Bijl H.M., Kager J., Koetsier D.W., vd Werf T.S.: Chloroquine- and sulfadoxine-pyrimethamine-resistant malaria in vivo – a pilot study in rural Zambia. Trop. Med. Int. Health 2000; 5: 692

12. Legros D., Johnson K., Houpijian P., Makanga M., Kabakyenga J.K., Talisuna A.O., Taylor W.R.J.: Clinical efficacy of chloroquine or sulfadoxine-pyrimethamine in children under five from south-western Uganda with uncomplicated falciparum malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2002; 96: 199
13. van Vugt M., White N. J.: The treatment of chloroquine-resistant malaria. *Tropical doctor* 1999; 29: 176
14. Winstanley P.A.: Chemotherapy for falciparum malaria: the armoury, the problems and the prospects. *Parasitol. Today* 2000; 16: 146
15. Nuwaha F.: The challenge of chloroquine-resistant malaria in sub-Saharan Africa. *Health Pol. Plan.* 2001; 16: 1
16. Pradines B., Tall A., Parzy D., Spiegel A., Fusai T., Hienne R., Trape J.F., Doury J.C.: In-vitro activity of pyronaridine and amodiaquine against African isolates (Senegal) of Plasmodium falciparum in comparison with standard antimalarial agents. *J. Antimicrob. Chemotherap.* 1998; 42: 333
17. Childs G.E., Boudreau E.F., Milhous W.K., Wimonwattrattee T., Pooyindee N., Pang L., Davidson D.E.: A comparison of the in vitro activities of amodiaquine and desethylamodiaquine against isolates of plasmosium falciparum. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989; 40: 7
18. Hatton C.S., Peto T.E., Bunch C., Pasvol G., Russel S., Singer C., Edwards G., Winstanley P.: Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet* 1986; i: 411
19. Neftel K., Woodly W., Schmidt R., Frich P., Fehr J.: Amodiaquine to induced agranulocytosis and liver damage. *BMJ* 1986; 292: 721
20. Olliaro P., Nevill C., LeBras J., Ringwald P., Mussano P., Garner P., Brasseur P.: Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet* 1996; 348: 1196
21. Brasseur P., Guiguemde R., Diallo S., Guiyedi V., Kombila M., Ringwald P., Olliaro P.: Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in West and Central Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; 93: 645
22. van Dillen J., Custers M., Wensink A., Wouters B., van Voorthuizen T., Voorn W., Khan B., Muller L., Nevill C.: A comparison of amodiaquine and sulfadoxine-pyrimethamine as first-line treatment of falciparum malaria in Kenya. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999; 93: 185

23. Staedke S.G., Kanya M.R., Dorsey G., Gasasira A., Ndeezi G., Charlebois E.D., Rosenthal P.J.: Amodiaquine, sulfadoxine/pyrimethamine, and combination therapy for treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 368
24. Lemnge M. M., Inambao A.W.: In vivo and in vitro sensitivity of Plasmodium falciparum to chloroquine at Lubwe and Kalene in Zambia: use of amodiaquine as an alternative antimalarial drug. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1988; 82: 194
25. Bloland P.B., Ruebush T.K.: Amodiaquine. *Lancet* 1996; 348: 1659
26. Ayala F.J., Escalante A.A., Lai A.A., Rich S.M.: Evolutionary relationship of human malaria parasites. In: Sherman I.W.(ed.): *Malaria. Parasite biology, Pathogenesis and Protection.* ASM press Washington D.C. 1998: p.285 – 300.
27. Singh B., Sung L.K., Matusop A., Radhakrishnan A., Shamsul S.S.G., Cox-Singh J., Thomas A., Conway D.J.: A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infection in human beings. *Lancet* 2004; 363: 1017
28. W. Lang: Malaria. In W. Lang (Hrsg.): *Tropenmedizin in Klinik und Praxis;* Thieme Verlag 1996: S. 7 – 33.
29. Malaria. In E. Markell (ed.): *Medical Parasitology;* W.B. Saunders 1999: p 90 – 122
30. Alonso P.L., Lindsay S.W., Armstrong-Schellenberg J.R.M., Gomez P., Hill A.G., David P.H., Fegan G., Cham K., Greenwood B.M.: A malaria control trial using insecticide treated bednets and targeted chemo-prophylaxis In a rural area of The Gambia, West Afrika 2. Mortality and morbidity from malaria in the study area. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993; 87 supp.2: 13
31. Nevill C. G., Some E.S., Mung'ala E.O., Mutemi W., New L., Marsh K., Lengeler C., Snow R.W.: Insecticide treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast. *Trop. Med. Int. Health* 1996; 1:139
32. Lebard G., Müntz R.: Mortalität, Lebenserwartung, Todesursachen. Berlin Institut für Weltbevölkerung und globale Entwicklung. Online Handbuch: www.berlin-institut.org
33. Greenwood B.M., Bradley A.K., Greenwood A.M., Byass P., Jammeh K., Marsh K., Tulloch S., Oldfield F.S.J., Hayes R.: Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia, West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987; 81: 478.

34. Ndyomugenyi R., Magnussen P.: Malaria morbidity, mortality and pregnancy outcome in areas with different levels of malaria transmission in Uganda: a hospital record-based study. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2001; 95: 463
35. Barnwell J.W., Galinski M.R. Invasion of vertebrate cells: Erythrocytes. in: Sherman I.W.(ed.): *Malaria: Parasite, Biology, Pathogenesis and Protection.* ASM Press Washington DC 1998: p 93 – 112
36. Mohan K., Stevenson M.M. Acquired immunity to asexual blood stages in: Sherman I.W.(ed.): *Malaria: Parasite biology, Pathogenesis and Protection.* ASM Press Washington DC 1998: p 467 – 493.
37. Marsh K.: Immunology of malaria. In: Warrell D.A., Gilles H.M.(ed.): *Essential Malariology.*, Arnold publishers 2002: p 252 – 267
38. Hill A.V.S., Weatherall D.J.: Host genetic factors in resistance to malaria. In: Sherman I.W.(ed.): *Malaria: Parasite biology, Pathogenesis and Protection.* ASM Press Washington DC 1998: p 445 - 455
39. Greenwood B.M., Marsh K., Snow R.: Why do some African children develop severe malaria? *Parasitology Today* 1991; 7: 277
40. Barsoum R.S.: Malarial nephropaties. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1588
41. Wahlgren M., Barragan A., Chen Q., Fernandez V., Hagblom P., Heddini A., Schlichtherle M., Scholander C., Sundström A., Treutiger C.J., von Euler A., Carlson J.: Rosetting of malaria-infected erythrocytes: Ligands, host receptors and the involvement of serum proteins. In: Sherman I.W.(ed.): *Malaria: Parasite, Biology, Pathogenesis and Protection.* ASM Press Washington DC 1998: p 387 – 398
42. Mehta K.S., Halankar A.R., Makawana P.D., Torane P.P., Satija P.S., Shav V.B.: Severe acute renal failure in malaria. *J. Postgrad.Med.* 2001; 47: 24
43. Elesha S.O., Adepoju F.B., Banjo A.A.: Rising incidence of cerebral malaria In Lagos, Nigeria: a postmortem study. *East Afr. Med. J.* 1993; 70: 302
44. Molyneux M.E., Taylor T.E., Wirima J.J., Harper G.: Clinic features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Quart. J. Med* 1989; 71: 441
45. Teasdale G., Jennet B.: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; i: 81
46. English M.: Life-threatening severe malarial anaemia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000; 94: 585

47. Warrell D.A., Turner G.D.H., Francis N.: Pathology and pathophysiology of human malaria. In Warell D.A., Gilles H.M. (ed.) Essential Malariology. Arnold publishers 2002; p.236 – 251
48. Grau G.E., Taylor T.E., Molyneux M.E., Wirima J.J., Vassalli P., Hommel M., Lambert P.H.: Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *New Engl. J. Med.* 1989; 320: 1586
49. Taylor T.E., Borgstein A., Molyneux : Acid-base status in paediatric Plasmodium falciparum malaria. *Quart. J. Med.* 1993; 86: 99
50. Crawley J., English M., Waruiru C., Mwangi I., Marsh K.,: Abnormal respiratory patterns in childhood cerebral malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1998; 92: 305
51. Davis T.M.E., Binh T.Q., Thu L.T.A., Long T.T.A., Johnston W., Robertson K., Barrett P.H.R.: Glucose and lactate turnover in adults with falciparum malaria: effect of complications and antimalarial therapy. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2002; 96: 411
52. Duvic C., Rabar D., Didelot F., Nedelec G.: Acute renal failure during severe malaria: physiopathology and therapeutic management. *Med. Trop.* 2000; 60: 267
53. Aikawa M.: Human cerebral malaria. *Am. J. Trop. Med Hyg.* 1988; 39: 3
54. Brabin B.J.: An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull. WHO* 1983; 61: 1005
55. Shulman C., Dorman E.: Clinical features of malaria in pregnancy. In: Warrell D.A., Gilles H.M. (ed.) Essential Malariology, Arnold publishers 2002: p.219 – 235
56. Anagnos D., Lanoie L.O., Palmeiri J.R., Ziefer A., Connor D.H.: Effects of placental malaria on mothers and neonates from Zaire. *Z. Parasitenkd.* 1986; 72: 57
57. McGregor I.A., Wilson M.E., Billewicz W.Z.: Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight. *Trans Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1983; 77: 232
58. Yamada M., Steketee R., Abramowsky C., Kida M., Wirima J.J., Heymann D.L., Rabbegge J., Breman J.G., Aikawa M.: Plasmodium falciparum associated placental pathology: a light and electron microscopic and immunohistological study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989; 41: 161

59. Steketee R., Wirima J.J., Hightower A.W., Slutsker L., Heymann D.L., Breman J.G.: The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; 55 (supp.1): 33
60. Guyatt H., Snow R.W.: Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2001; 95: 569
61. Steketee R.W., Wirima J.J., Campbell C.C.: Developing effective strategies for malaria prevention programs for pregnant African women. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; 55 (supp.1): 95
62. Imbert P., Gérardin P., Rogier C., Ka A. S., Jouvencel P., Brousse V., Guyon P.: Severe falciparum malaria in children: a comparative study of 1990 and 2000 WHO criteria for clinical presentation, prognosis and intensive care in Dakar, Senegal. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med Hyg.* 2002; 96: 278
63. WHO: Severe falciparum malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med Hyg.* 2000; 94 (supp.1): 1
64. Hatz C.F.R.: Prophylaxe und Therapie der Malaria in der Praxis. *Internist* 2004; 45: 677
65. Olliaro P.L., Bloland P.B.: Clinical and public health implications of antimalarial drug resistance. In: Rosenthal P.J.(ed.): *Antimalarial chemotherapy*. Humana press 2001, p 65 – 83
66. Price R.N., Nosten F., Luxemburger C., ter Kuile F.O., Paiphun L., Chongsuphajaisiddhi T., White N.J.: Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 1996; 347: 1654
67. Warrell D.A., Watkins W.M., Winstanley P.A.: Treatment and prevention of malaria. In: Warrell D.A., Gilles H.M. (ed.) *Essential Malariology*, Arnold publishers 2002: S.268 – 312
68. Karbwang J., Bangchang K.N., Bunnag D., Harinasuta T.: Cardiac effect of halofantrine. *Lancet* 1993; 342: 501
69. Hatz C., Abdulla S., Mull R., Schellenberg D., Gathmann I., Kibatala P., Beck H.P., Tanner M., Royce C.: Efficacy and safety of CGP 56697 (artemether and benflumetol) compared with chloroquine to treat acute falciparum malaria in Tanzanian children age 1-5 years. *Trop. Med. Int. Health* 1998; 3: 498
70. Brueckner R.P., Ohrt C., Baird J.K., Milhous W.K.: 8-Aminoquinolines. In: P.J. Rosenthal (ed.): *Antimalarial chemotherapy*. Humana press 2001, p123 – 152

71. Plowe C.V.: Folate antagonists and mechanisms of resistance In: P.J. Rosenthal (ed.): Antimalarial chemotherapy. Humana press 2001, p 173 – 190
72. Overbosch D., Schilthuis H., Bienzle U., Behrens R.H., Kain K.C., Clarke P.D., Toovey S., Knobloch J., Nothdurft H.D., Shaw D., Roskell N.S., Chulay J.D.: Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1015
73. Meshnik S.R.: Artemisinin and its derivatives. In: P.J. Rosenthal (ed.): Antimalarial chemotherapy. Humana press 2001, p 191 – 202
74. Clough B., Wilson R.J.M.: Antibiotics and the plasmodial plastid organelle. In: P.J. Rosenthal (ed.): Antimalarial chemotherapy. Humana press 2001, p. 265 – 286
75. Riou B., Barriott P., Rimailho A.: Treatment of severe chloroquine poisoning. *New Engl. J. Med.* 1988; 318: 1
76. Fitch C.D.: Antimalarial schizonticides: ferriprotoporphyrin IX intercalation hypothesis. *Parasitol. Today* 1986; 2: 330
77. Egan T.J., Ross D.C., Adams P.A.: Quinoline anti-malarial drugs inhibit spontaneous formation of beta-haematin (malaria pigment). *FEBS letters* 1994: 54
78. Verdier F., LeBras J., Clavier F., Hatin I., Blayo M.C.: Chloroquine uptake by *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes during in vitro culture and its relationship to chloroquine resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985; 27: 561
79. Krogstad D.J., Gluzman I.Y., Kyle D.E., Oduola A.M., Martin S.K., Milhous E.K.: Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum*: mechanism of chloroquine resistance. *Science* 1987; 238: 1283
80. Martin S.K., Oduola A.M., Milhous W.K.: Reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* by Verapamil. *Science* 1987; 235: 899
81. Sowunmi A., Oduola A.M.J.: Comparative efficacy of chloroquine/chlorpheniramine combination and mefloquine for treatment of chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Nigerian children. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997; 91: 689
82. Ekweozor C., Aderounmu A.F., Sodeinde O.: Comparison of the relative in-vitro activity of chloroquine and amodiaquine against chloroquine sensitive strains of *Plasmodium falciparum*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1987; 81: 95

83. Hawley S., Bray P., Park K., Ward S.: Amodiaquine accumulation in *Plasmodium falciparum* as a possible explanation for its superior antimalarial activity over chloroquine. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1996; 80: 15
84. Mungthin M., Bray P.G., Ward S.A.: Central role of haemoglobin degradation in mechanisms of action of 4-aminoquinolines, quinoline methanols and phenantrene methanols. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 2973
85. Ringwald P., Bickii J., Basco L.K.: Amodiaquine as the first-line treatment of malaria in Yaoundé, Cameroon: presumptive evidence from activity in vitro and cross-resistance patterns. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1998; 92: 212
86. vd Broek I.V.F., Gatkoï T., Lowoko B., Nzila A., Ochong E., Keus K.: Chloroquine, sulfadoxine-pyrimethamine and amodiaquine efficacy for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Upper Nile, South Sudan. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2003; 97: 229
87. Checci F., Piola P., Kosack C., Ardizzoni E., Klarkowski D., Kwezi E., Priotto G., Balkan S., Bakyaïta N., Brockmann A., Guthmann J.-P.: Antimalarial efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and a combination of chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine in Bundi Bugyo, western Uganda. *Trop. Med. Int. Health* 2004; 9: 445
88. Menard D., Madji N., Manirakiza A., Djalle D., Koula M.R., Talarmin A.: Efficacy of chloroquine, amodiaquine, sulfadoxine-pyrimethamine, chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine combination and amodiaquine-sulfadoxine-pyrimethamine combination in central African children with noncomplicated malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 72: 581
89. WHO: Practical chemotherapy of malaria. World Health Organization 1990; Technical report series, no. 805
90. WHO: Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travelers. World Health Organization 1996 WHO/MAL/96; 1075: 19
91. Asindi A.A., Ekanem E.E., Ibia E.O., Nwangwa M.A.: Upsurge of malaria-related convulsions in a paediatric emergency room in Nigeria. *Trop. Geogr. Med.* 1993; 45: 110
92. Trape J.F., Pison G., Preziosi M.P., Enel C.: Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C. R. Acad. Sci. Paris Serie III* 1998; 321: 689
93. Hardwick R., Wazome J., Graupner J.: Chloroquine and Sulphadoxine/Pyrimethamine resistance in the rural delta region of Southern Nigeria. Not published.

94. Ejezie G.C., Ezedinachi E.N.U., Usanga E.A., Gemade E.I.I., Ikpatt N.W., Alaribe A.A.A.: Malaria and its treatment in rural villages of Aboh Mbaise, Imo State, Nigeria. *Acta Trop.* 1991; 48: 17
95. Oyegun C.U.: Climate, relief and drainage. In: Alagoa E.J.(ed): *The land and people of Bayelsa State.* Onyoma research publications 1999; p. 31 – 44
96. Onyabe D.Y., Conn J.E.: The distribution of two major malaria vectors, *Anopheles gambiae* and *Anopheles arabiensis* in Nigeria. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2001; 96: 1081
97. Snow R.W., Gilles H.M.: The epidemiology of malaria. In: Warell D.A., Gilles H.M.(ed): *Essential Malariology.* Arnold publishers 2002; p.85 – 106
98. Graupner J.: Malaria prevalence in Bayelsa state, Nigeria. Not published
99. Antia-Obong O.E., Alaribe A.A.A., Young M.U., Etim B.V.: Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* among children in Calabar, South Eastern Nigeria. *Trop. Doctor* 1997; 27: 246
100. Ezedinachi E.N.U., Ekanem O.J., Chukwuani C.M., Meremikwu M.M., Ojar E.A., Alaribe A.A.A., Umotong A.B., Haller L.: Efficacy and tolerability of a low-dose mefloquine-sulfadoxine-pyrimethamine combination compared with chloroquine in the treatment of acute malaria infection in a population with multiple drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; 61: 114
101. WHO: Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated *falciparum* malaria in areas with intense transmission. World Health Organization 1996; WHO/MAL/96.1077
102. Hommel M.: Diagnostic methods in malaria. In; Warrell D.A., Gilles H.M.: *Essential Malariology.* 2002 Arnold publishers; p 35 – 58
103. van Lerberghe W., Keegels G., Cornelis G., Ancona C., Mangelschots E., van Balen H.: Haemoglobin measurement: the reliability of some simple techniques for use in a primary health care setting. *Bull. WHO* 1983; 61: 957
104. WHO: A practical handbook for antimalarial drug therapeutic efficacy testing for district health worker. 1999; WHO Regional office for Africa
105. Rieckmann K.H.: Monitoring the response of malaria infections to treatment. *Bull. WHO* 1990; 68: 759

106. Brandling-Bennett A.D., Oloo A.J., Watkins W., Boriga D.A., Kariuki D.M., Collins W.E.: Chloroquine treatment of falciparum malaria in an area of Kenya of intermediate chloroquine resistance. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1988; 82: 833
107. Bloland P.B., Lackritz E.M., Kazembe P.N., Were J. B. O., Steketee R., Campbell C.C.: Beyond chloroquine: implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa. *J. Infect. Dis.* 1993; 167: 932
108. Gorissen E., Ashruf G., Lamboo M., Bennebroek J., Gikunda S., Mbaruku G., Kager P.A.: In vivo efficacy study of amodiaquine and sulfadoxine / pyrimethamine in Kibwezi, Kenya and Kigoma, Tanzania. *Trop. Med. Int. Health* 2000; 5: 459
109. Müller O., van Hensbroek M., Jaffar S., Drakeley C., Okorie C., Joof D., Pinder M., Greenwood B.: A randomized trial of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamine-sulphadoxine in Gambian children with uncomplicated malaria. *Trop. Med. Int. Health* 1996; 1: 124
110. Ekvall H., Premji Z., Björkman A.: Chloroquine treatment for uncomplicated childhood malaria in an area with drug resistance: early treatment failure aggravates anaemia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1998; 92: 556
111. Brasseur P., Agnamey P., Ekobo A.S., Samba G., Favennec L., Kouamouo J.: Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to amodiaquine and chloroquine in central Africa: a comparative study in vivo and in vitro. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995; 89: 528
112. WHO: Antimalarial drug combination therapy. WHO/CDS/RBM/2001.35
113. Bloland P.B., Ettlign M., Meek S.: Combination therapy for malaria in Africa: hype or hope? *Bull. WHO* 2000; 78: 1378
114. Price R.N., Nosten F., Luxemburger C., ter Kuile F.O., Paiphun L., Chongsuphajaisiddhi T., White N.J.: Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 1996; 347: 1654
115. Brockman A., Price R.N., van Vugt M., Heppner D.G., Walsh D., Sookto P., Wimonwattrawatee T., Looareesuwan S., White N.J., Nosten F.: *Plasmodium falciparum* antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive use of artesunate-mefloquine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000; 94: 537

116. Adjuk M., Agnamey P., Babiker A., Borrmann S., Brasseur P., Cisse M., Cobelens F., Diallo S., Faucher J.F., Garner P., Gikunda S., Kremsner P.G., Krishna S., Lell B., Loolpapit M., Matsiegui P.-B., Missinou M.A., Mwanza J., Ntoumi F., Olliaro P., Osimbo P., Rezbach P., Some E., Taylor W.R.J.: Amodiaquine-artesunate versus Amodiaquine for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in African children: a randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1365

Danksagung

Mein Dank gilt als erstes Herrn Prof. Dr. D. Häussinger und Herrn PD. Dr. med. (Univ. Pisa) Richter für die Ermöglichung der Dissertation und die sehr gute Betreuung. Ebenfalls bedanke ich mich bei Dr. Anja Lund von Médecins sans frontières-Holland für die Betreuung und Unterstützung während der Zeit in Nigeria. Ich danke all meinen Kollegen, „expats“ und „national staff“ in Yenagoa für ihre gute Zusammenarbeit und Unterstützung. Ohne all diese Menschen wäre diese Arbeit sicher nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Vorname und Name Jens Graupner
Geburtsdatum 12.04.1963 in Wolfsburg

Beruflicher Werdegang

Seit März 2006 Assistenzarzt im „Sint Franciscus Gasthuis“ te Rotterdam

Jul. 2004 – Jun. 2005 Assistenzarzt im „Rode Kruis Ziekenhuis“ Den Haag

Okt. 2002 – Mai 2004 Assistenzarzt im Marienkrankenhaus Soest, Beginn der Weiterbildung in Gastro-Enterologie

Feb. 1999 – Aug. 2002 Ärztliche Tätigkeit bei „Ärzten ohne Grenzen“ in verschiedenen Projekten im Sudan, Iran und Nigeria

April 1997 Facharztprüfung Innere Medizin

Jun. 1993 – Jan. 1999 Assistenzarzt im Krankenhaus Wermelskirchen

Okt. 1989 – Jun. 1993 AiP und Assistenzarzt im Evangelischen Krankenhaus Bergisch Gladbach

Schule und Studium

Mai 1989 Medizinisches Staatsexamen

Okt. 1984 – Mai 1989 Klinisches Studium an der Universität zu Köln

Okt 1982 – Jul 1984 Vorklinisches Studium an der Ruhr Universität Bochum

Mai 1982 Abitur, Gymnasium Kreuzheide / Wolfsburg

Spezielle Weiterbildung

April 2002 Diploma in Tropical Medicine and Hygiene Liverpool

Zusammenfassung

Malaria ist eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten weltweit. Allein in Afrika versterben über eine Million Menschen jährlich an Malaria. Eine der wichtigsten Ursachen für die steigende Malaria-Morbidität und -Mortalität ist die zunehmende Chloroquinresistenz bei *Plasmodium falciparum*. Ärzte ohne Grenzen (Médecins sans frontières [MSF]) untersuchte im Rahmen eines „Malaria Response Projektes“ die Rolle von Amodiaquin als Alternative zu Chloroquin in Bayelsa State/Nigeria, einem Gebiet mit ausgeprägter Chloroquinresistenz.

Ziel dieser Studie war die Wirksamkeit von Amodiaquin bei Kindern unter fünf Jahren mit Malaria tropica zu untersuchen. Klinische und parasitologische Untersuchungen erfolgten über einen Zeitraum von 14 Tagen. Endpunkt der Studie war das parasitologische Ansprechen am Tag 14. Insgesamt wurden 114 Kinder aus drei Gemeinden in die Studie eingeschlossen, von denen 105 Kindern die Studie abgeschlossen haben. Am Tag 7 waren 102 Kinder (95,3 %) im parasitenfrei, am Tag 14 waren es noch 94 (89,5%). Ein „early treatment failure“ (ETF) wurde in 2 Fällen (1,9 %) beobachtet, ein „late treatment failure“ (LTF) in einem weiteren Fall (1,0 %). Dem stand eine adäquates parasitologisches und klinisches Ansprechen von nur 27,1 % bei Chloroquin-Behandlung gegenüber. Das Hämoglobin stieg unter Therapie um durchschnittlich 1,3 g/dl innerhalb von 14 Tagen an; dieser Effekt war noch ausgeprägter wenn am Beginn der Studie eine Anämie von < 10 g/dl vorlag. Dies wurde als indirektes Zeichen der Effektivität von Amodiaquin gewertet.

Es wurden nur wenige Nebenwirkungen, hauptsächlich Juckreiz und Übelkeit beschrieben.

Es konnte gezeigt werden, dass Amodiaquin eine effektive, sichere und ökonomische Alternative zu Chloroquin bei der Behandlung der Malaria tropica in einem Gebiet mit verbreiteter Chloroquinresistenz sein darstellt.