

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
(Department) Tübingen

Abteilung Innere Medizin VII Tropenmedizin
(Schwerpunkt: Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin,
Humanarasitologie)

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. G. Kremsner

Sektion Humanparasitologie

Leiter: Professor Dr. P.G. Kremsner

**Effektivität von Sulfadoxin-Pyrimethamin zur Behandlung
symptomatischer, unkomplizierter *Plasmodium falciparum*-
Malaria bei Kindern im Alter zwischen 6-59 Monaten in
Lambaréné, Gabun**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Katja Carolin Greutélaers, geb. Szywon

aus

Freiburg im Breisgau

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. P. Grobusch

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bialek

Für Martin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Einführung in die Malaria	3
1.2. Grundlagen	4
1.2.1. Klassifikation der Malaria	4
1.2.2. Transmission und Lebenszyklus der Malaria-Parasiten	6
1.2.3. Epidemiologie der Malaria	9
1.2.4. Immunitätslage des Menschen	11
1.2.5. Krankheitsbild	12
1.2.6. Pathophysiologie der Malaria	15
1.3. Therapeutische Ansätze	17
1.3.1. Kombinationstherapie	17
1.3.2. Behandlung	18
1.3.3. Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP)	20
1.3.4. Resistenzen	22
1.4. Präventive Maßnahmen	25
1.4.1 Die „Roll Back Malaria“ –Initiative	25
1.4.2. Intermittent Preventive Treatment (IPT)	26
1.5. Fragestellung und Zielsetzung	28
2. Material und Methodik	30
2.1. Studienort	30
2.1.1. Gabun: Geographie, Klima und Population	30
2.1.2. Medizinisches Forschungslabor Lambaréné	32
2.2. Studienaufbau	33
2.2.1 Studiendesign	33
2.2.2. Studienpopulation	33
2.3. Studienablauf	34
2.3.1. Screening	34
2.3.2. Blutentnahme und Laboruntersuchungen	36

2.3.3.	Malariadiagnostik	37
2.3.4.	Medikamentengabe	38
2.3.5.	Beobachtungszeitraum	39
2.3.6.	Behandlungsergebnis und Ausschlusskriterien	41
2.4.	Auswertung PCR	43
2.5.	Statistik	43
 3. Resultate		 45
3.1.	Studienverlauf und Grunddaten	45
3.2.	Laborresultate	48
3.3.	Temperaturkurve und Verlauf der Vitalparameter	50
3.4.	Vorerkrankungen und AEs	53
3.5.	Ergebnisse der dicken Tropfen	55
3.6.	Behandlungsergebnisse	58
 4. Diskussion		 60
4.1.	Klinische Beobachtungen	60
4.2.	Malariapigment	62
4.3.	Effektivität von SP	63
4.4.	Zukunft der Malaria­therapie in Gabun	66
4.5.	Einfluss auf das IPTi	67
4.6.	Einfluss von IPTi auf SP	67
4.7.	Schlussfolgerungen	68
 5. Zusammenfassung		 70
 6. Anhang		 73
6.1.	Abbildungen, Tabellen und Figuren	73
6.2.	Abkürzungsverzeichnis	75
6.3.	Literaturverzeichnis	77
6.4.	Danksagungen	87
6.5.	Lebenslauf	88

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Malaria

Malaria, auch Wechselfieber oder Sumpffieber genannt, ist die häufigste Tropenkrankheit, an der nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO jährlich 500 Millionen Menschen erkranken. Ca. 40% der Weltbevölkerung ist von Malaria bedroht. Die meisten Fälle treten im südlich der Sahara gelegenen Teil Afrikas auf, aber auch Asien und Südamerika sind betroffen. Diese lebensgefährliche Infektionskrankheit fordert jedes Jahr über eine Millionen Todesopfer. Darunter befinden sich vor allem Kinder und schwangere Frauen. Statistisch gesehen stirbt alle 30 Sekunden ein Kind an den Folgen einer Malariainfektion (WHO Fact Sheet 2007).

Schon in den alten chinesischen, indischen und assyrischen Texten wird von intermittierendem saisonalem Fieber berichtet. Allerdings wurden die Fieberschübe vor allem als eine Bestrafung Gottes oder als Rache böser Geister angesehen. Hippokrates dagegen stellte im fünften Jahrhundert vor Christus als erster einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Krankheit und der jahreszeitlichen Saison fest. Er war auch der erste, der das klinische Bild der Malariaerkrankung und einige ihrer Komplikationen beschrieben hat (Gilles 2002).

Im Jahre 1880 entdeckte der französische Armeechirurg Charles Luise Alphonse Laveran die Malariaparasiten in menschlichen Erythrozyten und kurze Zeit später entwickelte Romanowsky die heute als Romanowsky-Färbung bekannte Mischung aus Eosin, Methylenblau und Methanol zum Anfärben von Blutaussstrichen und Nachweisen von Malariaerregern. Wie die eigentliche Übertragung stattfand blieb allerdings im Dunklen, bis im Jahre 1897 Ronald Ross die Mücke als Vektor der Malaria identifizieren konnte (White 2003). Es

folgten weitere Entdeckungen wie der Lebenszyklus der Parasiten im Menschen sowie die verschiedenen Plasmodien-Spezies.

Als Therapie der Malariaerkrankung diente lange Zeit natürliches Chinin aus *Cinchona*-Rinde. Durch einen Mangel zu Zeiten des ersten und zweiten Weltkrieges wurde nach Alternativen geforscht und synthetische Antimalariamedikamente entwickelt wie zum Beispiel Pamaquin, Chloroquin, Proguanil und Pyrimethamin.

Während der sechziger Jahre wurde ebenfalls der Wert von Sulfonamiden als Medikament im Kampf gegen die Malaria wiederentdeckt (Gilles 2002).

Trotz massiver Bestrebungen die Malaria sowohl therapeutisch, präventiv als auch auf Vektorebene zu bekämpfen, bleiben die Zahlen von Morbidität und Mortalität besorgniserregend.

1.2. Grundlagen

1.2.1. Klassifikation der Malaria

Malaria ist eine Erkrankung, die durch Plasmodien verursacht wird. Plasmodien sind einzellige Parasiten, die vor allem Säugetiere und Zweiflügler befallen. Sie besitzen keine Zellwand, aber im Gegensatz zu den Bakterien einen Zellkern. Plasmodien gehören der Klasse der Sporozoen an. Humanpathogen sind von über 120 Plasmodienarten allerdings nur vier: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* und *Plasmodium falciparum* (Sinden et al. 2002).

Plasmodium vivax und *Plasmodium ovale* sind die Erreger der sogenannten Malaria tertiana. Die Parasitämie ist oft trotz klinisch manifestem Bild recht gering. Morphologisch sehen sich die beiden Plasmodien recht ähnlich, wobei die befallenen Erythrozyten bei einem Befall mit *Plasmodium ovale* kaum vergrößert sind und eine leicht ovale Form annehmen, während bei dem Befall mit *Plasmodium vivax* die Erythrozyten deutlich vergrößert und abgeblasst sind.

Bei beiden kann man die als Schüffner-Tüpfelung bezeichneten rosa Punkte in den roten Blutkörperchen feststellen.

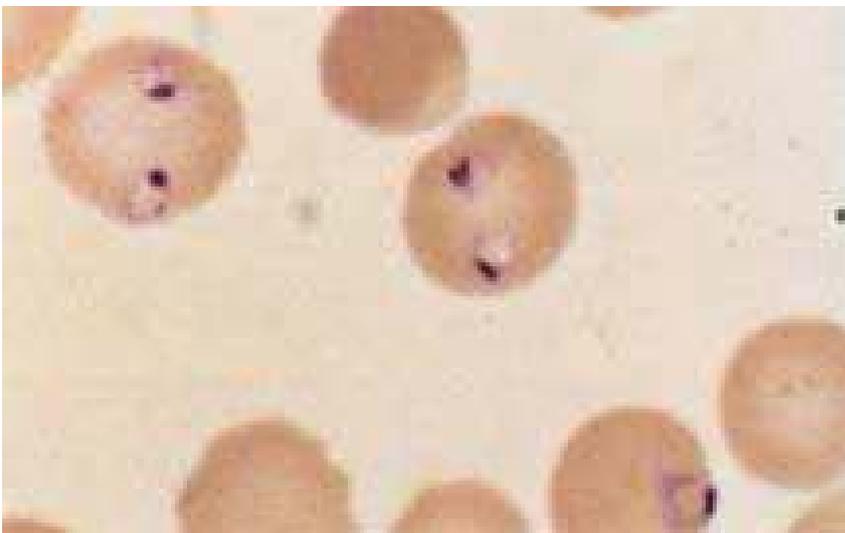
Plasmodium malariae ist der Erreger der so genannten Malaria quartana. Die Trophozoiten sind stets einkernig, was sie von den *Plasmodium falciparum* Trophozoiten unterscheidet.

Der gefährlichste Malariaparasit ist *Plasmodium falciparum*, der Erreger der Malaria tropica bzw. Falciparum-Malaria. Er ist für die meisten Todesfälle verantwortlich. Im Blutausstrich zeigen sich die Trophozoiten ein- bis zweikernig. Die Erythrozyten behalten ihre Form bei, können aber auch mehrfach befallen sein, wie in Abbildung 1 zu sehen ist (Lang 2002).

Abbildung 1: Parasitämie

Die Abbildung zeigt den Mehrfachbefall der Erythrozyten mit *Plasmodium falciparum*

(entnommen aus Lang W., In: Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 3. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart 2002, Seite 25)



1.2.2. Transmission und Lebenszyklus des Malaria-Parasiten

Alle Malariaparasiten benötigen zwei Wirte, um sich zu vermehren. Die Mücke der Gattung *Anopheles* dient als Hauptwirt. Sie gehört zusammen mit den Stechmücken der Gattungen *Aedes* und *Culex* zu den verbreitetsten Mosquitoarten. Von ca. 360 verschiedenen *Anopheles* Arten können um die 45 Arten Malaria verbreiten. Die *Anopheles*-Mücke kann gut identifiziert werden. Vor allem die Sitzposition ist typisch: Der Körper der Mücke steht im 45° Winkel zur Unterfläche im Gegensatz zur parallel zur Wand sitzenden *Culex*-Mücke. Die Flügel sind meist gefleckt und die 1mm langen Eier werden einzeln und nicht zusammenhängend abgelegt. Mögliche Brutplätze sind stehende Gewässer wie Sümpfe und Seen, aber auch Behälter, in denen sich Wasser angesammelt hat. Das Stechen des Wirtes und somit die Übertragung von Malaria findet während der Dämmerung und nachts statt.

Im Lebenszyklus des Malariaparasiten unterscheidet man zwei Phasen. In der *Anopheles*-Mücke findet die Sporogonie, die sexuelle Phase des Lebenszyklus statt. Im Menschen, dem Zwischenwirt, findet die asexuelle Vermehrung statt, die so genannte Schizogonie.

Beim Stich einer weiblichen *Anopheles*-Mücke werden Sporozoiten aus den Speicheldrüsen in die menschliche Blutbahn gebracht. Meist handelt es sich nur um die Anzahl von 8-15 Sporozoiten, es können aber auch bis 100 zeitgleich injiziert werden. Die Sporozoiten verbleiben nur bis zu 45 Minuten in der Blutbahn und dringen von dort aus in die Leberzellen ein, wo die asexuelle Reproduktion beginnt. Die entstehenden exoerythrozytären Schizonten werden auch Leberschizonten genannt.

Die Vermehrung in den Leberzellen nimmt je nach Plasmodienart unterschiedlich viel Zeit in Anspruch. Während bei einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* schon nach ca. 5-6 Tagen die Leberschizonten rupturieren und mehrere tausend Merozoiten in die Blutbahn freigegeben werden, dauert es bei *Plasmodium malariae* bis zu 15 Tagen. Bei *Plasmodium ovale* und *vivax* können sogar sogenannte Hypnozoiten entstehen, die sich nicht

weiterentwickeln und Wochen bis Monate in den Leberzellen ruhen und so zu verspäteten Krankheitsausbrüchen führen können.

Der hepatozytären Phase schließt sich die erythrozytäre Phase an. Die freien Merozoiten dringen innerhalb von ca. 15 Minuten in die Erythrozyten ein und entwickeln sich zu Ringformen, den Trophozoiten. Die Parasiten wachsen innerhalb des Erythrozyten heran und ernähren sich vor allem vom Hämoglobin. Durch Proteolyse wird das Hämoglobin in Aminosäuren und Häm gespalten. Während die Aminosäuren für die Proteinsynthese der Parasiten verwendet werden, stellt das Häm ein Problem dar, da es in seiner freien Form oxidiert wird und toxisch wirkt. Durch Dimerisierung in eine inaktive kristalline Form entsteht Hämozoin, welches als bräunlich dunkles Pigment sichtbar wird (White 2003). Unter dem Mikroskop zeigt sich das Malariapigment oftmals in den Monozyten oder Granulozyten, die pigmenthaltige Trophozoiten phagozytiert haben. Es steht in Verdacht, den Immunabwehrprozess zu beeinflussen, in dem es die Funktion der Makrophagen negativ beeinflusst (Scorza et al. 1999, Schwarzer et al. 2003).

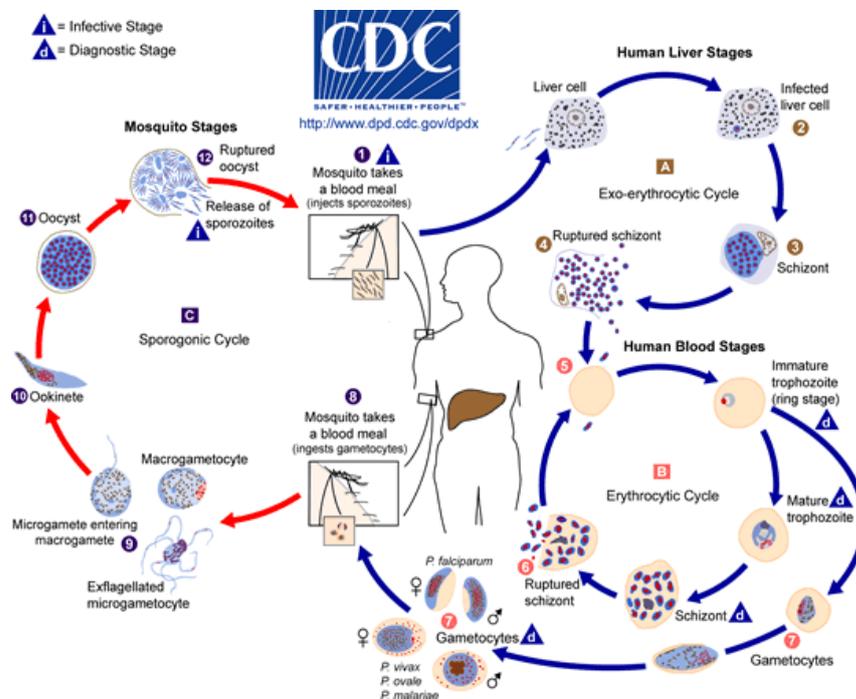
Die letzte erythrozytäre Entwicklungsstufe ist der Schizont. Er enthält meist zwischen 8-12 Merozoiten, im Fall von *Plasmodium falciparum* sogar bis zu 32 Merozoiten. Der reife Schizont platzt und die Merozoiten gelangen in die Blutbahn, wo sie neue Erythrozyten befallen können und den erythrozytären Zyklus weiter fortsetzen können. Einige Parasiten entwickeln sich stattdessen zu geschlechtlichen Formen, den Gametozyten. Die Gametogonie dauert bei *Plasmodium falciparum* zwischen 7-12 Tagen, bei anderen Plasmodienarten kürzer. Die Verteilung von männlichen zu weiblichen Gametozyten beträgt 1:4. Die Lebensdauer der Gametozyten beträgt bei *Plasmodium falciparum* 2,5 - 22 Tage. Während dieser Zeit müssen sie erneut von einer *Anopheles*-Mücke aufgenommen werden, um eine Infektion weiter zu tragen (Sinden et al. 2002, White 2003).

Wenn eine Mücke gametozytenhaltiges Blut aufnimmt, folgt die Sporogonie. Im Magen der Mücke entwickeln sich aus den männlichen Gametozyten durch Exflagellation reife Mikrogameten. Diese können die weiblichen Makrogameten befruchten und damit zur Zygote verschmelzen. Nach ca. 24h penetriert die

mittlerweile zur beweglichen Ookinete gereifte Zygote das Mageneithel der Mücke und wandelt sich zum Oozysten um, in dessen Inneren massenhaft Sporozoiten heranwachsen. Diese wiederum gelangen in die Speicheldrüsen der *Anopheles*-Mücke und können von dort aus bei einem Stich auf den Menschen übertragen werden, wie in Abbildung 2 zu sehen ist. Der Zyklus innerhalb der Mücke dauert je nach Außentemperatur zwischen 8 - 16 Tagen (Lang 2002).

Abbildung 2: Lebenszyklus des Malariaparasiten

(entnommen aus <http://www.cbu.edu/~seisen/ParasitesOnParade.htm>)



1.2.3. Epidemiologie der Malaria

Die Malariatransmission hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen ist die Außentemperatur wichtig, da von ihr die Dauer der Sporogonie abhängt. Die Bevölkerungsdichte, deren Immunitätslage und die verwendete Antimalariatherapie spielen aber ebenfalls eine Rolle. Dazu kommt die Verbreitung der *Anopheles*-Mücke, ihre Lebenserwartung, Brutmöglichkeiten und ihr Stechverhalten.

Mögliche Parameter zur Erfassung der Ausbreitung der Malaria in endemischem Gebiet ist die von der WHO 1950 eingeführte Milzvergrößerungsrate. Wenn bei Kindern zwischen 2 - 9 Jahren nur in 10% eine vergrößerte Milz festzustellen ist, so bezeichnet man diese Gebiete als hypoendemisch, bei Raten von 11 - 50% als mesoendemisch und bei Raten über 50% bei Kindern und über 25% bei Erwachsenen als hyperendemisch. Kommt eine vergrößerte Milz bei 75% der Kinder zwischen 2 - 9 Jahren vor, aber selten bei Erwachsenen, dann gilt das Gebiet als holoendemisch. Metselaar und Thiel haben die Milzvergrößerung in Relation mit der Parasitenrate, den positiven Blutausstrichen in der Bevölkerung gesetzt, der als weiterer Parameter der Malariaverbreitung dient (Snow et al. 2002).

Ebenfalls kann die entomologische Inokulationsrate herangezogen werden, bei der die Anzahl der Moskitostiche in Relation mit den malariapositiven *Anopheles*-Mücken gesetzt wird und so auf die Wahrscheinlichkeit eines krankheitserregenden Stiches rückgeschlossen werden kann (Beier et al. 1999).

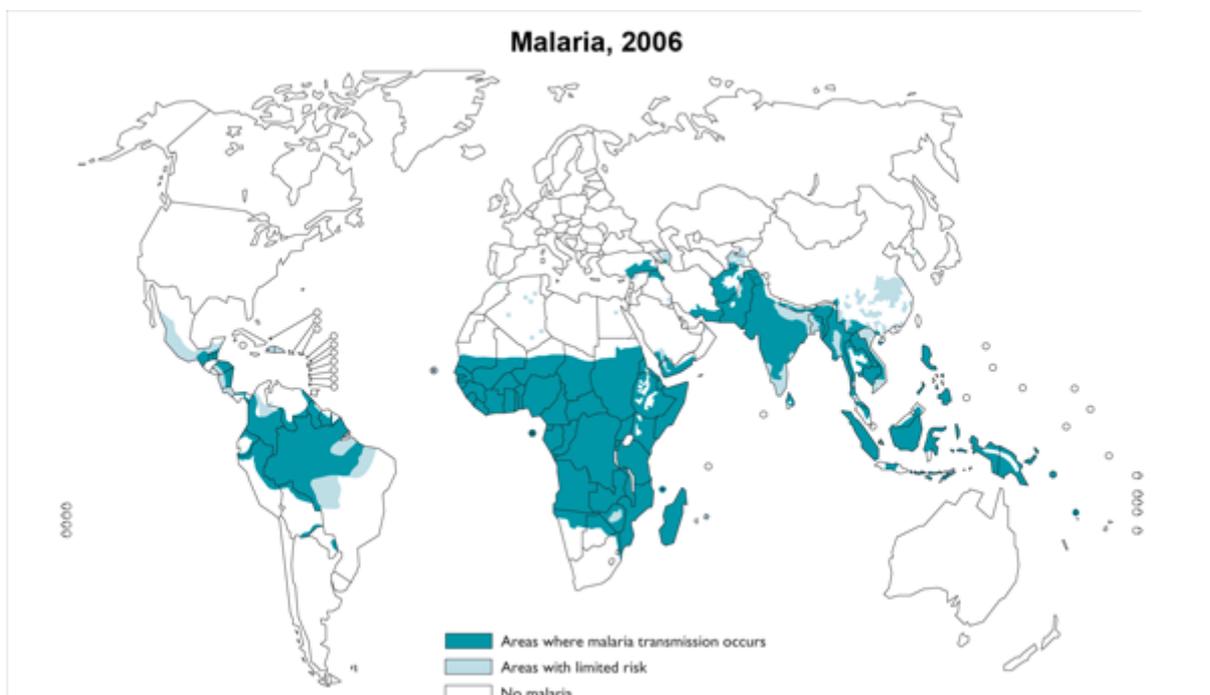
Man unterscheidet zwischen stabiler und instabiler Malaria. Stabile Malaria tritt ganzjährig auf und die Rate an Neuinfektionen bleibt weitgehend konstant. Es kann zwar zu leichten saisonalen Schwankungen kommen, aber die Transmissionsrate bleibt über Jahre gesehen ähnlich hoch. Die Durchseuchungsrate ist groß und es entwickelt sich ein hoher Grad von Immunität. Vor allem Kinder und Schwangere sind von einer Infektion bedroht. Diese Gebiete entsprechen der oben genannten Einteilung in holo- und

hyperendemisch. Bei instabiler Malariatransmission unterliegen die Gebiete saisonalen Schwankungen oder haben eine niedrige Übertragungsrate. Die Moskitos brüten nicht ganzjährig, sondern nur zu bestimmten Zeiten. Es wechseln sich Perioden mit hoher und niedriger Malariainzidenz ab. In diesen Gegenden können alle Altersgruppen von der Krankheit betroffen sein, da die Immunitätslage relativ schlecht ist. Man bezeichnet diese Gebiete als hypo- bis mesoendemisch (Lang 2002, Pasvol 2005a).

Geographisch gesehen findet sich die Malaria in den tropischen und subtropischen Gebieten. Die *Anopheles*-Mücke kommt in Höhen von über 1500m, bzw. 2500m in Äquatornähe nicht mehr vor. *Plasmodium falciparum* ist vor allem im tropischen Afrika weit verbreitet (Lang 2002). Abbildung 3 zeigt die Gebiete, in denen Malaria zu finden ist.

Abbildung 3: Risikogebiete der Malaria

(entnommen aus <http://2.1.1.2/malaria.whi.intt/images/malariaandtravellers/malaria2006-WHO.png>)



1.2.4. Immunitätslage des Menschen

Die Schwere der Malariaerkrankung hängt von verschiedenen Faktoren ab. So besteht bei einigen Menschen durch genetische Veränderungen ein Schutz gegen schwere Infektionen. Durch erythrozytäre Anomalien wird zwar nicht die Infektion selbst, aber die Intensität des klinischen Bildes beeinflusst.

Am bekanntesten ist der Zusammenhang zwischen Sichelzellanämie und einer Infektion mit *Plasmodium falciparum*. Personen, denen die Sichelzellanämie heterozygot vererbt wurde und die somit nicht unter den Nachteilen einer homozygoten Vererbung leiden, sind vor schweren Falciparum-Infektionen geschützt. Ursache kann einmal der schnellere reticuloendotheliale Abbau von malariainfizierten Sichelzellen sein, aber auch das inhibierte Wachstum der Parasiten aufgrund von niedrigerer Sauerstoffspannung des Hämoglobin S (HbS). Sichelzellanämie wird gehäuft in malariaendemischen Gebieten gefunden und heterozygote HbS Träger machen zum Teil über 20% der Bevölkerung in manchen afrikanischen Regionen aus.

Partiellen Schutz gegen schwere Formen der Falciparum-Malaria bieten neben der Sichelzellanämie auch die β -Thalassämie, der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel und die Ovalozytose (Marsh 2002).

Beim Mangel von Duffy-Faktor kann *Plasmodium vivax*, dessen Merozoiten dieses Antigen als Rezeptor verwenden, nicht in die Erythrozyten eindringen und das Individuum ist komplett vor einer Infektion mit *P. vivax* geschützt (Pasvol 2005a).

Neben dem natürlichen Schutz gibt es ebenfalls die erworbene Immunität. Sie kommt in hyper- und holoendemischen Regionen vor. Eine effektive Immunitätslage ist erst nach mehrfachen Infektionen mit oftmals verschiedenen Malariastämmen möglich (Aponte et al. 2007).

Die Immunität bleibt nicht stabil, sondern ist von weiteren Infektionen abhängig. So kann eine Person, die sich längerfristig außerhalb eines Malariaendemiegebietes aufgehalten hat, bei Einreise erneut an schwerer Malaria erkranken (Marsh 2002).

Die körpereigenen Antikörper richten sich gegen jede Entwicklungsstufe des Parasiten. So können unter anderem Antikörper gegen das Sporoziten-Oberflächenprotein (CSP), wie auch gegen das Merozoiten-Oberflächenantigen (MSP-1 und MSP-2) oder das Oberflächenantigen des befallenen Erythrozyten (PfEMP-1) gebildet werden (Marsh 2002).

Beim ersten Antigenkontakt werden vor allem IgM Antikörper gebildet, in Folge vermehrt IgG und IgE. Der Prozess wird zusätzlich von T-Helferzellen unterstützt. Zytotoxische T-Lymphozyten (CTLs), aktivierte Makrophagen und Granulozyten, aber auch Effektormoleküle wie Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukine wirken zusammen gegen die Parasiten.

Neugeborene sind für ungefähr 3 Monate gegen Malaria geschützt. Zwar finden sich sogar im Nabelschnurblut gelegentlich Parasiten, aber diese führen in endemischen Gebieten gewöhnlich nicht zu einer Erkrankung des Kindes. Die dreimonatige Protektion des Kindes kommt durch maternale Antikörper zustande. Zusätzlich bietet das fetale Hämoglobin F, dass das Parasitenwachstum verzögert, einen weiteren Schutz gegen schwere Krankheitszustände. So sind die Neugeborenen zwar nicht komplett gegen die Malaria immun, aber meist präsentiert sich die Erkrankung nur als Fieber ohne schwerwiegende Symptome. Nach dem Abklingen des mütterlichen Schutzes sind die Kinder durch fehlende eigene Semiimmunität gefährdet an schwerer Malaria zu erkranken. Erst nach einiger Zeit und durch das Durchlaufen mehrerer Infektionen wird eine Teilimmunität erlangt (Lang 2002).

1.2.5. Krankheitsbild

Das bekannteste Symptom der Malariaerkrankung ist das Fieber (Grobusch et al. 2005). Nach der Inkubationszeit, bei *Plasmodium falciparum* zwischen 7 - 14 Tagen, kommt es zu ersten Symptomen. Meist beginnt es mit nur leicht erhöhten Temperaturen, kann sich dann aber schnell zu einem Bild mit Schüttelfrost und Fieber über 38,5°C entwickeln. Im Gegensatz zu Infektionen

mit *Plasmodium vivax* treten die Fieberschübe bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum* oftmals unperiodisch auf. Besonders bei Kindern können Temperaturen über 39,5°C auftreten, die auf einen schweren Verlauf deuten.

Allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, wie auch Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind zusätzliche unspezifische Krankheitssymptome. Je nach Parasitenspezies, der Immunitätslage des Erkrankten, aber auch anderen Faktoren wie dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Ernährungszustand und Einnahme einer Chemoprophylaxe kann der Krankheitsverlauf unterschiedlich verlaufen.

Während Infektionen mit *Plasmodium vivax*, *ovale* oder *malariae* meist unkompliziert verlaufen, können Infektion mit *Plasmodium falciparum* zu dramatischen Krankheitsbildern führen und sind fast für die gesamte Malariamortalität verantwortlich. Anämien sind üblich, verbunden mit einem Anstieg des indirekten Bilirubins im Serum und einer Hämoglobinurie. Die normozytäre Anämie beruht auf der direkten Schädigung der Erythrozyten durch die Parasiten, aber auch auf einer verminderten Synthese im Knochenmark durch vermehrte Zytokinausschüttung und Abbau unbefallener Erythrozyten in der Milz. Schwere Anämien mit einem Hämatokrit unter 15%, bzw. einem Hb < 5 g/dl sind meist bei Kindern oder Menschen ohne immunologischen Schutz zu beobachten (Pasvol 2005a).

Zerebrale Malaria ist die wichtigste Komplikation der Falciparum-Malaria und hat eine Mortalität von fast 20%. Sie kann sehr rasch auftreten und sich in Bewusstseinsveränderungen, fokalen oder oftmals generalisierten Krämpfen bis zum Koma manifestieren. Die Patienten haben die Augen meist offen, ohne jedoch etwas wahrzunehmen, bewegen den Kopf hin und her, knirschen mit den Zähnen und können muskuläre Spasmen aufweisen. Vor allem bei Kindern ist der Muskeltonus vermindert, Veränderungen des Augenhintergrundes und Nystagmus sind häufig. Gleichzeitige Hypoglykämie von unter 40 mg/dl ist prognostisch ungünstig und sollte schnellstmöglich behandelt werden. Die meisten Todesfälle treten schon innerhalb der ersten 24 Stunden auf. Bei Kindern, die noch nicht die Fähigkeit entwickelt haben zu sprechen, kann der Blantyre Coma Scale zur Einteilung des Komas bei zerebraler Malaria

herangezogen werden. Dabei handelt es sich um eine Modifikation der Glasgow Coma Scale (Taylor et al. 2002, Warrell 2002a).

Tabelle 1: Skala nach Blantyre

Der Gesamtscore setzt sich aus der Summe der einzelnen Punktwerte in den drei Kategorien zusammen. Ein Score von ≤ 2 definiert ein nicht erweckbares Koma.

(modifiziert nach Molyneux et al. 1989)

		Score
Motorische Reaktion	lokalisiert Schmerzreize	2
	gezielte Abwehr auf Schmerzreize	1
	ungezielte Abwehrreaktion oder keine Reaktion auf Schmerzreize	0
verbale Reaktion	adäquates Weinen	2
	wimmern oder inadäquates Weinen	1
	keine Reaktion	0
Augenbewegungen	gerichtet (folgt z.B. einem Objekt)	1
	ungerichtet	0

Ca. 13% der Kinder behalten Spätfolgen der zerebralen Malaria wie Ataxie, Hemiplegie, Blindheit oder Sprachstörungen.

Weitere Symptome der Malaria sind renale Dysfunktionen bis zur Niereninsuffizienz, hämorrhagische Diathesen bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung, Laktatazidose, respiratorische Symptome bis zum Lungenödem, Milzvergrößerung und Kreislaufversagen. Um milde von schwerer Malaria zu differenzieren, können die WHO Kriterien, wie in der folgenden Tabelle zu sehen, herangezogen werden.

Tabelle 2: WHO Kriterien für schwere Malaria

(entnommen aus dem Oxford Handbook of Tropical Medicine, Pasvol 2005b)

- Zerebrale Malaria
- Lungeninsuffizienz
- Schwere normozytäre Anämie
- Nierenversagen
- Hyperparasitämie
- Lungenödem
- Hypoglykämie
- Kreislaufschock
- Spontanblutungen, disseminierte intravasale Gerinnung
- Wiederholte generalisierte Krämpfe
- Azidose
- Hämoglobinurie

Andere Manifestationen einschließlich:

- Bewusstseinsstörungen ohne Koma
- Erschöpfung, extreme Schwäche
- Ikterus
- Hyperpyrexie

1.2.6. Pathophysiologie der Malaria

Die Pathophysiologie der Malaria ergibt sich durch die Destruktion der Erythrozyten, die Freilassung der Parasiten in die Blutstrombahn und die Reaktion der Körpers auf diese Vorgänge.

Die von Parasiten stimulierten Monozyten, Makrophagen und T-Zellen bewirken eine vermehrte Freisetzung von endogenen Zytokinen. Vor allem Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-1 (IL-1) und Gamma Interferon sind für viele Krankheitssymptome verantwortlich wie zum Beispiel das Fieber. Sie

induzieren weiterhin die Freisetzung von „pro-inflammatorischen“ Zytokinen wie IL-8, IL-12 und IL-18, wie auch von „anti-inflammatorischen“ Zytokinen wie IL-6 und IL-10 (White 2003).

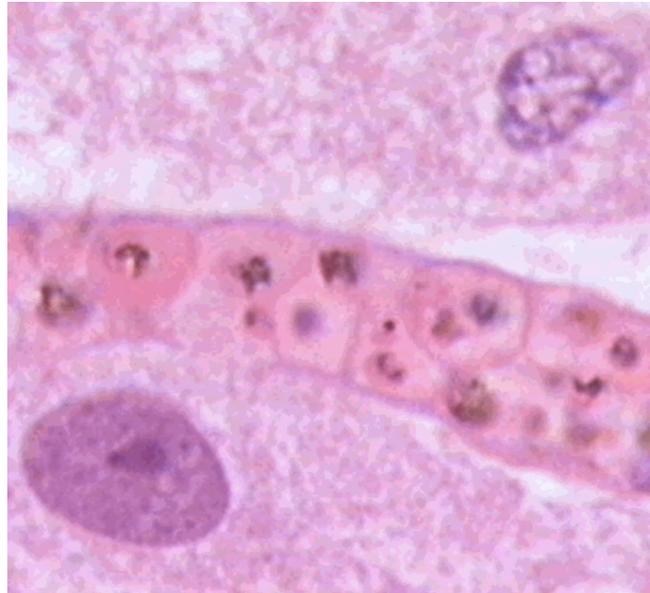
Nur bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum* kommt es zur sogenannten Sequestration. Erythrozyten mit reifen Parasiten haften dem mikrovaskulären Endothel an bis sie rupturieren und die Merozoiten in den Blutstrom entlassen. Die Sequestration findet vor allem im Gehirn, aber auch im Herzen, den Augen, Lunge, Leber, Niere und Interstitium statt. Abbildung 4 zeigt die Sequestration im Gehirn. Zusammen mit dem Rosetting, dem Anheften von parasitenbefallenen Erythrozyten an unbefallene rote Blutkörperchen, führen diese Vorgänge zur Obstruktion kleiner Blutgefäße und in Folge zu vermehrter anaerober Glykolyse, Laktatazidose und Zellschäden durch Ischämie. Für die Parasiten selbst hat die Zytoadhärenz den Vorteil, sich dem Erythrozytenabbau in der Milz zu entziehen und sich ungestört zu vervielfältigen. Vermittelt wird die Zytoadhärenz durch Liganden.

Plasmodium falciparum Erythrozytenmembranprotein-1 (PfEMP-1) bildet kleine knopfartige Ausstülpungen (knobs) auf der Erythrozytenoberfläche und kann sich an verschiedene Endothelrezeptoren binden. Aber auch Erythrozyten ohne solche Protrusionen können an Gefäßwänden anheften. Wichtige Proteine auf der Endotheloberfläche sind zum Beispiel CD36, das in vielen Blutgefäßen, aber auch an Monozyten und Makrophagen vorkommt. Das interzelluläre Adhäsionsmolekül ICAM-1 ist stattdessen vor allem für die Adhäsion im Gehirn verantwortlich.

Zusätzlich zur Zytoadhärenz kommt es im Verlauf der Malariainfektion bei infizierten Erythrozyten zu einer Zunahme der Rigidität und einer Abnahme der Verformbarkeit. Dadurch wird der Blutfluß in den kleinen Gefäßen negativ beeinflusst. Auch bei nichtinfizierten Zellen kann man dieses Phänomen in schwächerer Form feststellen (White 2003).

Abbildung 4: Sequestration von Parasiten und Obstruktion eines Hirngefäßes

(entnommen von der Brown University, http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects1999/malaria/cermal.html)



1.3. Therapeutische Ansätze

1.3.1. Kombinationstherapie

Dem Ansatz mehrere Medikamente mit unterschiedlichem Wirkungsprofil gegen Malaria zu kombinieren liegen verschiedene Überlegungen zugrunde: Zum einen ist die Kombination zweier Medikamente oft effektiver und zum anderen ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Parasiten gegen beide Medikamente resistent sind kleiner. Selbst wenn eines der Präparate nicht wirken sollte, so kann die Erkrankung mit Hilfe des zweiten Wirkstoffes bekämpft werden. Außerdem kann die Kombination mehrerer Präparate die Therapiedauer

verringern und so zu einer höheren Patientencompliance führen (Kremsner et al. 2004).

Die Artemisinin-basierten Kombinationstherapien (ACTs) sind eine schnellwirkende und sehr effektive Medikation gegen Malaria. Sie sind zumeist gut verträglich und anaphylaktische Reaktionen sind selten (1:3000). Sie sind entweder über 3 Tage anzuwenden, wenn es sich um eine Kombination mit langsam eliminierten Antimalariamedikamenten handelt oder über 7 Tage im Fall von der Kombination mit Tetracyclinen oder Clindamycin (Treatment Guidelines WHO 2006, Kremsner et al. 2004).

Die Kombination von Nichtartemisininen (non-ACTs) ist nicht so effektiv wie die ACTs. Non-ACTs beinhalten die Kombination aus SP mit Cloroquin (SP+CQ) oder mit Amodaquin (SP+AQ) (Treatment Guidelines WHO 2006).

1.3.2. Behandlung

Bei der Behandlung der Malaria müssen verschiedene Aspekte beachtet werden: die unterschiedliche Resistenzlage der Malariaparasiten je nach Region, die Malariaspezies, die Schwere der Erkrankung, der Immunstatus des Patienten, die Nebenwirkungen der Medikamente im Vergleich zu ihrem Benefit, spezifische Kontraindikationen, die Behandlungskosten, wie aber auch die Anwenderfreundlichkeit.

In dieser Arbeit soll nur kurzgefasst auf die vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten eingegangen werden.

Chloroquin, das 1934 das erste Mal synthetisiert wurde, galt über lange Zeit als bewährtes Antimalariamedikament. In vielen Ländern galt es lange als Mittel der ersten Wahl. Mittlerweile liegen bei *Plasmodium falciparum* zu viele Resistenzen gegen dieses 4-Aminoquinolin vor, so dass es nur noch in Zentralafrika als Therapie gegen Falciparum-Malaria eingesetzt werden kann, wo die Resistenzlage gering ausgeprägt ist. An unserem Studienort Gabun

wurden von den ersten Resistenzen im Jahre 1984 berichtet. Seit dem hat sich die Resistenzlage dramatisch verändert und es fand sich eine in vitro Resistenzlage von 100% und eine in vivo Resistenzlage von 90% (Lell et al. 1998).

Chloroquin hat sich aber noch immer als Therapeutikum gegen *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* und zum Teil gegen *Plasmodium vivax* bewährt. Zugleich kann es als Malariaprophylaxe in Chloroquin-sensiblen Regionen angewandt werden (Warrell et al. 2002b, Kabanywany et al. 2007).

Primaquin, ein 8-Aminoquinolin, wirkt gegen alle intrahepatischen Parasitenformen. Es wird als Radikalkur bei Infektionen mit *Plasmodium vivax* oder *ovale* eingesetzt, um die hypnoiden Formen in der Leber abzutöten. Außerdem wirkt es gegen die sexuellen Parasitenformen der Falciparum-Malaria. Primaquin kann auch als Prophylaxe in chloroquin-resistenten Gebieten eingesetzt werden.

Atovaquon wird nur in Kombination mit Proguanil eingesetzt (Malarone®). Es soll wenn möglich mit Nahrung aufgenommen werden, da es fettlöslich ist. Es kann sowohl als Prophylaxe, wie auch als Therapie gegen multiresistente Falciparum-Malaria eingesetzt werden, ist allerdings sehr teuer und deshalb für die breite Therapie in den Tropen ungeeignet (Kremsner et al. 2004).

Artemisinine, die 1972 von chinesischen Wissenschaftlern aus der *Artemisia annua* Pflanze isoliert wurden, sind heute die wichtigsten Therapeutika im Kampf gegen die Malaria. Vor allem die Derivate Artemether, Artesunat und Dihydroartemisinin sind im klinischen Gebrauch. Die Nebenwirkungen sind gering ausgeprägt, die therapeutische Effektivität dagegen hoch (Kabanywany et al. 2007).

Nach den aktuellen Richtlinien der WHO von 2006 sind sie als Kombinationspräparate zur Behandlung der unkomplizierten Falciparum-

Malaria zu bevorzugen. Es werden folgende Kombinationspräparate zur oralen Einnahme empfohlen:

- Artemether-Lumefantrin (CoArtem®)
- Artesunat und Amodiaquin (Arsucam®)
- Artesunat und Mefloquin
- Artesunat und Sulfadoxin-Pyrimethamin

Chinin ist ein Alkaloid aus der Rinde des *Cinchona*-Baumes, ebenfalls ein 4-Aminoquinolin. Es ist eines der ältesten Malariamedikamente. Es hemmt den Hämoglobinmetabolismus des Parasiten und wirkt vor allem gegen die reifen Trophozoitenformen der verschiedenen Plasmodienspezies. Es tötet ebenfalls die Gametozyten von *Plasmodium vivax*, *ovale* und *malariae*.

Chinin kann in Kombination mit Antibiotika wie Clindamycin oder Tetracyclin als orale Therapie der unkomplizierten, Chloroquin-resistenten Malaria eingesetzt werden. Hauptsächlich wird es aber als intravenöse Therapie bei schwerer Malaria eingesetzt. Chinin hat ein schweres Nebenwirkungsprofil und kann zum sogenannten Cinchonismus führen. Dabei handelt es sich um das Auftreten von Tinnitus, Schwerhörigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Sehstörungen.

Neben Chinin können als Therapie bei schwerer Malaria auch Artemisininderivate eingesetzt werden. Dafür kommt die Gabe von Artesunat i.v. oder i.m. oder Artemether i.m. in Frage. Studien über die einfachste und gleichzeitig effektive Dosierung laufen zurzeit bei an Falciparum-Malaria erkrankten hospitalisierten Kindern (Warrell et al. 2002, Kremsner et al. 2004, Dondorp et al. 2005, Treatment Guidelines WHO 2006).

1.3.3. Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP)

Sulfadoxin gehört zu der Gruppe der Sulfonamide. Es wurde in den 30er Jahren vor allem als Antibiotikum eingesetzt. Sulfadoxin wird sehr schnell im

Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht schon nach einer Stunde eine synergistische Konzentration. Die Eliminationshalbwertszeit von Sulfadoxin liegt bei ca. 120 Stunden bei enteraler Einnahme.

Sulfonamide sind strukturell der p-Aminobenzoessäure ähnlich. Sie sind kompetitive Inhibitoren der Dihydropteroatesynthase (DHPS), einem Enzym, das für die Aufnahme der p-Aminobenzoessäure bei der Synthese der Folsäure zuständig ist. Als Nebenwirkungen kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Appetitlosigkeit kommen. Allergische Reaktionen sind selten, können aber durch die langsame Elimination schwerwiegend sein (Treatment Guidelines WHO 2006, Warrell et al. 2002b, White N.J. 2003).

Bedeutsame Nebenwirkungen bei der Anwendung von Sulfonamiden sind kutane Reaktionen. Beim Erythema multiforme (EM) handelt es sich um eine entzündliche Hautreaktion, bei der es meist nur zur leichten Blasenbildung kommt und die normalerweise weniger als 10% der Hautoberfläche betrifft. Gravierendere Hautreaktionen sind das Steven-Johnson Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Beide gehen mit schweren Störungen des Allgemeinbefindens und Fieber einher. Läsionen des Respirationstraktes und Gastrointestinaltrakts können auftreten. Während beim SJS über 10% der Haut mit Blasen bedeckt sind, aber eine Dermolyse nur einen kleinen Teil betrifft, ist bei der TEN über 30% der Haut betroffen und eine Dermolyse über 30% vorhanden. Mischbilder der beiden Hautreaktionen werden oftmals als SJS/TEN-Overlap bezeichnet. In Nordamerikanischen Gesundheitszentren wurden Todesraten von 30% beim Auftreten von TEN berichtet.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen von Sulfadoxin differieren sehr. Bei prophylaktischer Einnahme wird von 0.01 - 20.4 Nebenwirkungen (Adverse Events) pro 100 000 Behandlungen berichtet. Es wird angenommen, dass eine regelmäßige, wiederholte Einnahme von SP zur Chemoprophylaxe das Risiko von Nebenwirkungen um das 40-fache im Vergleich zur einmaligen Einnahme erhöht. Allerdings muss auch bei der Gabe als Therapie Vorsicht bestehen, da es nicht klar ist, ob es bei mehrfacher Singeldose-Einnahme zur Behandlung auch zu einer Sensibilisierung der Person kommt und das Nebenwirkungsrisiko ansteigt (Gimnig et al. 2006).

Sulfadoxin wird in Kombination mit Pyrimethamin eingesetzt und ist unter dem Handelsnamen Fansidar® bekannt. Pyrimethamin ist ein selektiver kompetitiver Inhibitor der Dihydrofolat Reduktase (DHFR). Es wirkt gegen prä-erythrozytäre Parasitenformen und hemmt die Sporozitenentwicklung im Moskito. Nach oraler Einnahme erreicht Pyrimethamin seine Spitzenkonzentrationen nach 2 - 6 Stunden. 80-90% werden plasmagebunden und es kann sowohl die Blut-Hirn-Schranke überbrücken, wie auch in die Muttermilch übergehen. Nach der Metabolisierung in der Leber wird es von den Nieren langsam ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit von Pyrimethamin liegt bei ca. 4 Tagen. Es wird im Allgemeinen gut vertragen. In seltenen Fällen können Neutropenien, Thrombozytopenien und megaloblastische Anämien bei Patienten mit vorbestehendem Folsäuremangel auftreten (White 2003).

Die Raten kutaner Hautreaktionen bei Kindern belaufen sich auf 0,3 Fälle, bei Erwachsenen auf 4,9 Fälle pro 100 000 Anwendungen. Das Risiko kutaner Reaktionen ist für HIV-positive Erwachsene erhöht (Gimnig et al. 2006).

Die Kombination von Sulfadoxin mit Pyrimethamin ist relativ preiswert und war in unserem Studienort Gabun zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie noch immer verbreitet, obwohl im Juli 2003 das gabunesische Gesundheitsministerium aufgrund von Empfehlungen der WHO die Therapie der ersten und zweiten Wahl geändert hat. Nach den neuen Richtlinien sollen die ACTs Artesunat und Amodiaquin und Artemether-Lumefantrin anstelle von SP bei einer unkomplizierten Falciparum-Malaria eingesetzt werden (Nsimba et al. 2008).

1.3.4. Resistenzen

Eine Resistenz gegen ein Medikament liegt vor, wenn ein Krankheitserreger nicht mehr abgetötet wird, obwohl das Medikament in ausreichend hoher Dosierung eingenommen wurde und seine normale Wirkkonzentration im Blut

erreicht hat. Dies ist klar abzugrenzen von einem Behandlungsmisserfolg, der auf Fehler bei der Dosierung oder der Dauer der Einnahme beruht, durch Non-Compliance des Patienten, schlechter Medikamentenqualität, Interaktion durch andere Medikamente, schlechter Resorption oder einer Fehldiagnose.

Die Entstehung von Resistenzen gegen Malariamedikamente ist ein schwerwiegendes Problem. Medikamentenresistenzen wurden bis jetzt für zwei der vier Malariaspezies beschrieben: *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax*, wobei die klinische Relevanz bei der Falciparum-Malaria liegt. In einigen Gebieten, wie zum Beispiel Südostasien, kann eine Therapie mit Chloroquin oder SP nicht mehr empfohlen werden (WHO Drug Resistance in Malaria 2001).

Resistenzen entstehen durch Spontanmutationen, die eine verminderte Sensibilität der Parasiten auf das Medikament zur Folge haben. Bei manchen Medikamenten reicht eine einzelne Mutation aus, bei anderen müssen mehrere Mutationen zusammen kommen, um diesen Effekt zu erreichen. Das Medikament wirkt in Folge nur noch auf die medikamentensensiblen Plasmodien. Stämme mit Resistenzen können sich dagegen bei abnehmender Medikamentenkonzentration vermehren. Es kommt zu einer Selektion der unempfindlichen Parasiten, die durch Transmission weiter verbreitet werden. Sobald die Blutkonzentration so weit abgesunken ist, dass keine prophylaktische Wirkung mehr vorliegt und der Körper sich wieder mit medikamentensensiblen Plasmodien infizieren kann, kann es zusätzlich zu einer Kreuzung der beiden Stämmen kommen (O'Meara et al. 2005).

Eine mögliche Einteilung der Resistenzen kann wie in Tabelle 3 am Beispiel von Chloroquin erfolgen.

Tabelle 3: Einteilung der Resistenzgrade

(modifiziert nach Ranford-Cartwright et al. 1997)

Der weitverbreitete Anstieg von Resistenzen gegen Chloroquin hat viele Länder gezwungen, alternative Therapeutika vermehrt zu verwenden. Folsäureantagonisten wie SP wirken durch synergistische und sequentielle Blockade der zwei Hauptenzyme der Folsäuresynthese, der DHFR und der DHPS. Durch Punktmutationen des Parasitengenes für diese beiden Enzyme kann eine verminderte SP-Empfindlichkeit entstehen. Wenn mehrere Mutationen für beide Enzyme gleichzeitig vorliegen, kann es zu einem außerordentlich hohen Anstieg von Behandlungsmisserfolgen mit SP kommen (Mbugi et al. 2006). Aber auch schon das Vorliegen von Resistenz und der Verminderung der Effektivität eines Bestandteils des Medikamentes kann zu einer Verschlechterung der Gesamtwirkung führen, da Pyrimethamin und Sulfadoxin synergistisch wirken (Fernandes et al. 2007).

Die Resistenz gegen Pyrimethamin steht in Zusammenhang mit Mutationen im DHFR-Gen. Eine der wichtigsten Mutationen betrifft die Aminosäure 108N, wo durch eine Punktmutation Serin durch Asparagin ersetzt wird. Andere Mutationen betreffen die Positionen 51I, wo Asparagin durch Isoleucin ersetzt wird, Position 59R mit Austausch von Cystein durch Arginin und Position 164L mit Austausch von Isoleucin zu Leucin (Kun et al. 1999).

Mutationen innerhalb des Enzyms DHPS können zu Resistenzen gegen Sulfonamide wie Sulfadoxin führen. Mögliche Mutationen betreffen die

Positionen 436 (Alanin→Serin), 437G (Alanin→Glycin), 450 (Lysin→Glutaminsäure), 540E, 581G (Alanin→Glycin) und 613 (Alanin→Serin). Vor allem die Mutation, die die Aminosäuren in Position 437G betrifft, scheint dabei von Wichtigkeit zu sein, da sie die Affinität des Medikamentes zu seinem Angriffsziel, der DHPS, verändern kann (Triglia et al. 1997).

Allerdings spiegelt die in vitro Resistenzlage nicht genau die Situation in vivo wieder. So wurde in unserem Studienort Gabun im Jahr 2000 bei 75% der Isolate eine Resistenz gegen Pyrimethamin festgestellt, aber einen Behandlungsmisserfolg bei Kindern nur in 14% (Aubouy et al. 2003).

Dennoch lässt sich im Allgemeinen sagen, dass beim Zusammenkommen mehrerer Mutationen das Resistenzniveau des Parasiten ansteigt. So kann sowohl eine Dreifach-Mutation der Position 51, 59 und 108 der DHFR das Risiko eines Behandlungsmisserfolges von SP um das 10-fache erhöhen (Mockenhaupt et al. 2007a), wie auch eine Fünffach-Mutation beider Enzyme (DHFR-51, -59, -108, DHPS-437, -540) das klinische Resultat deutlich beeinflussen und ein guter Marker für die Rate erfolgloser Behandlungen darstellen (Alker et al. 2005, Fernades et al. 2007).

1.4. Präventive Maßnahmen

1.4.1. Die „Roll Back Malaria“-Initiative

Im Juli 1998 wurde von der WHO in Zusammenarbeit mit dem United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF), dem United Nations Development Programme (UNDP) und der Weltbank die Initiative „Roll Back Malaria“ gegründet. Die Grundidee war, Partnerschaften im Kampf gegen die Malaria zu finden, die Politik zu mobilisieren und die Malariaverbreitung auch durch Unterstützung effektiver Forschung einzudämmen. Seit dem Jahr 2000 wurde vor allem die Verbreitung von Insektizid behandelten Moskitonetzen

gefördert und das Indoorspraying zur Vektorbekämpfung wiederentdeckt (Grobusch et al. 2007b).

Neben nichtmedikamentösen Präventionsmaßnahmen gilt der Suche nach einem geeigneten Impfstoff gegen die Malaria und den IPT-Programmen besondere Aufmerksamkeit.

1.4.2. Intermittent Preventive Treatment (IPT)

Bei Erkrankung an Malaria während der Schwangerschaft kommt es zu einem deutlichen Anstieg mütterlicher Anämien, Aborte oder verringerten Geburtsgewicht der Neugeborenen. Vor mehreren Jahren wurde aus diesem Grund für Schwangere ein präventives Programm, das *Intermittent Preventive Treatment in pregnancy* (IPTp) eingeführt, dessen Wirksamkeit in verschiedenen Studien bewiesen wurde und das von der WHO für das subsaharische Afrika propagiert wird. Während bis Mitte der 90er Jahre Schwangere eine wöchentliche Chemoprophylaxe mit Chloroquin erhielten, werden im IPTp Programm bei Routinevisiten innerhalb von 6 Monaten während des zweiten und dritten Trimenon 2 - 4 Dosen SP gegeben. Die Gabe von SP wird im Allgemeinen gut vertragen. Eine erhöhte Gefahr der Teratogenese im Rahmen des IPTp liegt nicht vor (Peters et al. 2007).

Selbst in Gebieten mit erhöhter Resistenzentwicklung gegen SP und hohen Fehlerraten bei der Behandlung unkomplizierter Malaria mit diesem Medikament, hat die prophylaktische Gabe von SP einen Benefit für die Schwangeren (ter Kuile et al. 2007).

Neben schwangeren Frauen stellen Kinder unter 5 Jahren eine weitere Risikogruppe dar. Sie haben ein erhöhtes Risiko an schwerer Malaria zu erkranken. Malaria ist ebenfalls die Hauptursache für Anämien bei Kleinkindern im subsaharischen Afrika. Insgesamt sind zwischen 25 - 30% der Todesfälle

unter 5 Jahren auf die Ursache einer Malariainfektion zurück zu führen (Macete et al. 2006).

Um die Morbidität und Mortalität bei Kindern zu senken, wurde nach den Erfolgen des IPTp auch in dieser Risikogruppe nach Präventionsmaßnahmen gesucht und das *Intermittent Preventive Treatment in infants* (IPTi) evaluiert. Dabei wird im Rahmen des *Expanded Programme on Immunization* (EPI) unabhängig von einer Malariainfektion den Kindern zusammen mit den Routineimpfungen SP oral verabreicht. Diese haben im Gegensatz zur Gabe einer Chemoprophylaxe den Vorteil, dass es nicht zum Verlust oder verspätetem Aufbau einer bereits bestehenden Immunität kommt (Schellenberg et al. 2001).

Verschiedene Studien aus unterschiedlichen Ländern zeigen zum Teil positive Resultate auf. So wurde in der ersten Studie, die zwischen dem Jahr 1999 und 2000 in Tansania statt fand, eine Protektion gegen klinische Malaria im ersten Lebensjahr von 59% festgestellt. Gleichzeitig sank die Rate schwerer Anämien um 50% in der SP Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (Schellenberg et al. 2001).

Bei einer weiteren placebokontrollierten Studie, die 2002-2004 in Mozambique statt fand, wurde SP ebenfalls gut toleriert, und es kam zu keinen medikamentenassoziierten AEs. Der Impferfolg der EPI-Vakzine wurde nicht negativ beeinflusst. Die Malariainzidenz sank um 22% und die Rate der Krankenhauseinweisungen um 19%. Allerdings wurde die Inzidenz für schwere Anämie nicht verändert (Macete et al. 2006).

Weniger positive Ergebnisse wurden in Ghana gefunden. Bei drei Studien wurde zwar eine primäre Reduktion von Malariaepisoden festgestellt, die aber im zweiten Lebensjahr der Studienkinder wieder anstieg. Bis auf eine mittelschwere Hautreaktion wurde auch hier eine gute SP-Verträglichkeit festgestellt (Kobbe et al. 2007, Chandramohan et al. 2005, Mockenhaupt et al. 2007b).

Daten aus Gabun zeigen vor allem eine gute Wirksamkeit des IPTi Programms gegen Malaria bedingte Anämien. Der protektive Effekt gegen Malariaepisoden war geringer ausgeprägt (Grobusch et al. 2007a).

Insgesamt lässt sich sagen, dass SP als präventives Medikament geeignet ist und sich durch gute Verträglichkeit auszeichnet. Im Rahmen des IPTp hat es schon einen festen Stellenwert und auch im Bereich des IPTi scheint es ein gutes Hilfsmittel zur Malariakontrolle zu sein.

1.5. Fragestellung und Zielsetzung

SP war zum Zeitpunkt der IPTi-Studiendurchführung (2002 – 2007) in Gabun zur Malariatherapie weit verbreitet. Offiziell soll es seit Juli 2003 nicht mehr als Mittel der ersten und zweiten Wahl in Gabun angewendet werden, sondern durch ACTs ersetzt werden (Nsimba et al. 2008). Die WHO empfiehlt SP nur in der Kombination mit Amodiaquin, wenn keine ACTs zur Verfügung stehen (WHO Treatment Guidelines 2006).

Dennoch war es zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie in den Pharmazien preiswert zu erhalten. Durch die einfache Anwendung von SP und die im Allgemeinen gute Verträglichkeit wurde es noch immer von vielen Menschen käuflich erstanden oder in entlegenen Gesundheitszentren sogar verschrieben. Immer mehr gibt es allerdings Berichte und Anzeichen für ein dramatisches Absinken der Effektivität als Therapeutikum gegen Malaria. Die Resistenz gegen das Medikament scheint weiter anzusteigen (Allouche et al. 2004).

SP findet in Gabun zusätzlich Anwendung als präventives Medikament. Im Rahmen des IPTp wird es seit Jahren erfolgreich eingesetzt und soll eventuell auch bei Kindern zusammen mit den Routineimpfungen als IPTi angewendet werden. IPTi-SP zeigt in dieser Region eine protektive Effektivität von ca. 22% gegen Anämie und 17% gegen Malariaepisoden bei Kindern (Grobusch et al. 2007a).

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um Daten zur aktuellen Wirksamkeit von SP bei unkomplizierter Falciparum-Malaria zu erhalten.

Hintergrund dazu war die Notwendigkeit, die Resultate der bereits durchgeführten IPTi Studien in verschiedenen Ländern besser beurteilen zu können und mehr Informationen über die voraussichtliche Effektivität von IPTi zu erhalten.

Aus dieser Fragestellung ergeben sich die folgenden Zielsetzungen:

- 1) Die Bestimmung der klinischen und parasitologischen Effektivität von SP bei Patienten im Alter von 6 - 59 Monaten, die an unkomplizierter Falciparum-Malaria leiden, durch die Determinierung des Anteils der Patienten mit ETF, LCF, LPF oder ACPR nach WHO Protokoll.
- 2) Die Unterscheidung der Rekrudeszenzen von Neuinfektionen durch Polymerase-Kettenreaktions (PCR)- Analyse.

2. Material und Methodik

2.1. Studienort

2.1.1. Gabun: Geographie, Klima und Population

Gabun liegt auf der Höhe des Äquators in Zentralafrika. Westlich wird es auf einer Küstenlänge von 885 km vom Atlantischen Ozean begrenzt, nördlich von Kamerun und Äquatorialguinea, südlich und östlich von der Republik Kongo. Es erstreckt sich über insgesamt 267 667 km².

Der größte Teil Gabuns wird von Regenwald bedeckt. Nur in den Küstenregionen finden sich Mangrovenwälder und vor allem im Süden und Osten Savannevegetation. Abseits der Küste ist das Land hügelig und die höchsten Erhebungen liegen bei ca. 1000 m über dem Meeresspiegel.

Der größte Fluss des Landes ist der Ogooué. Er hat eine Länge von über 1200 km und zahlreiche Nebenarme. Das weit verzweigte Flussnetz mündet in Port Gentil in einem großen Delta in den Atlantischen Ozean. Der Ogooué ist für Schiffe bis zum 300 km entfernten Ndjolé befahrbar. Daneben ist Gabun reich an Lagunen, Seen und Teichen.

Das tropische Klima zeigt nur geringe Schwankungen. Es ist heiß und feucht. Die Temperaturen schwanken zwischen 20 - 32°C, die Luftfeuchtigkeit beträgt um die 85%. Man unterscheidet vier Jahreszeiten: die lange Regenzeit von Mitte März bis Mitte Juni, die kurze Regenzeit von Mitte September bis Mitte Dezember und zwei Trockenzeiten in den Monaten dazwischen. Die Niederschlagsmenge schwankt zwischen 1400 und 4000 mm pro Jahr.

Gabun hat eine geringe Bevölkerungsdichte. Es leben nur ca. 5 Einwohner auf einem km² bei einer Gesamtbevölkerung von 1 424 906 Einwohnern (Stand 2006). 60% der Bevölkerung sind Christen, davon wiederum 80% Katholiken.

Die restlichen 40% hängen Volksreligionen an und zu einem kleinen, aber wachsenden Teil dem Islam.

Gabun verfügt über viele Bodenschätze wie Erdöl, Uran und Mangan, exportiert aber auch Tropenhölzer. Mit einem Pro-Kopf-Einkommen (BIP) von 4 000 € ist es statistisch gesehen eines der reichsten Länder Schwarzafrikas. Soziale Indikatoren zeigen allerdings ein wesentlich schlechteres Bild auf.

Die Lebenserwartung für Frauen lag 2004 bei 59 Jahren, bei Männern bei 55 Jahren. Die Kindersterblichkeit von Kindern unter 5 Jahren betrug im Jahr 2004 9,1% (WHO Fact Sheet 2006, Informationsseite der gabunesischen Botschaft).

Abbildung 5: Karte Gabun

(entnommen aus <http://de.wikipedia.org/wiki/Gabun>)



2.1.2. Medizinisches Forschungslabor Lambaréné

In Lambaréné, der Hauptstadt der Provinz Moyen-Ogooué, wohnen knapp 30.000 Einwohner. Sie liegt südlich vom Äquator ca. 180 km von der Landeshauptstadt Libreville entfernt. Die Stadt wird durch den Fluss Ogooué in drei Teile geteilt: die Insel, den rechten und den linken Teil von Lambaréné. Im Rive Droite befindet sich das von Albert Schweitzer 1913 gegründete Krankenhaus mit verschiedenen Fachabteilungen, unter anderem der Pädiatrie. Dem Albert-Schweitzer Hospital angeschlossen ist das 1981 errichtete Forschungslabor unter der Leitung von Herrn Professor Peter Kremsner mit dem Forschungsschwerpunkt Malaria. Weitere Forschungsinteressen liegen im Bereich von Erkrankungen wie Schistosomiasis und Tuberkulose wie auch dem Mechanismus der Allergieentwicklung.

Die Malariatransmission im Umkreis von Lambaréné ist moderat und ganzjährig mit saisonalen Schwankungen. Die Einwohner sind einer entomologischen Inokulationsrate von ca. 50 infektiösen Stichen pro Jahr ausgesetzt. Etwa 90% der Malariaerkrankungen sind auf Infektionen mit *Plasmodium falciparum* zurück zu führen. Die zweithäufigste Plasmodienspezies ist *Plasmodium malariae*. 1999 wurde eine in vitro Resistenzlage von 50% für Pyrimethamin und 30% für Sulfadoxin verzeichnet (Kun et al. 1999). Der Gebrauch von Moskitonetzen ist weit verbreitet und beträgt um die 80%, allerdings waren 2004/2005 davon nur ca. 5% mit Insektiziden behandelt (Oyakhrome et al. 2007, www.uni-tuebingen.de/delta, Grobusch et al. 2007a).

2.2. Studienaufbau

2.2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde zwischen März und Juli 2007 am Forschungslabor des Albert-Schweitzer Krankenhauses in Lambaréné durchgeführt. Nach Protokoll sollten insgesamt 139 Partizipanten eingeschlossen werden.

Es handelt sich um eine offene (nicht-verblindete) nicht-randomisierte klinische Studie. Sie wurde vom regionalen unabhängigen Ethikkomitee in Lambaréné (CERIL) genehmigt und von der Bill and Melinda Gates Foundation finanziert.

2.2.2. Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus Kindern im Alter von 6 - 59 Monaten mit symptomatischer unkomplizierter *Plasmodium falciparum*-Malaria. Die Kinder kamen alle aus Lambaréné oder den umliegenden Dörfern, die durch ausgebaute Straßen gut mit dem Albert-Schweitzer Krankenhaus verbunden sind.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer fand sowohl in Zusammenarbeit mit der pädiatrischen Abteilung des Albert-Schweitzer Krankenhauses, die Kinder mit möglicher Malariaerkrankung zur weiteren Diagnostik in die Ambulanz des Forschungslabor geschickt haben, der pädiatrischen Abteilung des Hopital Regional Lambaréné unter der Leitung von Frau Dr. Kouyate, wie auch durch aktives Screening in der Umgebung Lambaréné's statt.

2.3. Studienablauf

2.3.1. Screening

Bei Verdacht auf eine Malariaerkrankung und Fieber über 37.5°C oder anamnestischem Fieber innerhalb der letzten 48 Stunden, wurde mit Einverständnis der Eltern ein dicker Tropfen zur Malariadiagnostik genommen und auf Plasmodien analysiert.

Die Kinder wurden vom Studienarzt untersucht. Dabei fand neben einer ausführlichen Anamnese eine gründliche körperliche Untersuchung statt.

Bei positivem dicken Tropfen wurden die Kinder in die Studie eingeschlossen, wenn sie die Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 4, 5) erfüllten und das schriftliche Einverständnis der Eltern bzw. der Erziehungsberechtigten vorlag. Bei fehlender Zustimmung oder nicht erfüllten Einschlusskriterien wurden die Kinder mit Arsucam® (Artesunat, Amodiaquin) behandelt oder wenn nötig ins Albert-Schweitzer Krankenhaus überwiesen.

Tabelle 4: Einschlusskriterien

- Alter 6 - 59 Monate
- Gewicht von mindestens 7.5 kg
- Keine aktuelle Teilnahme in der IPTi-Studie oder einer anderen Studie
- Fähigkeit der oralen Medikamenteneinnahme
- Fehlen von Zeichen schwerer Unterernährung (IMCI Definition)
- Positiver Blutaussstrich mit *Plasmodium falciparum* Monoinfektion
- Parasitämie von 1 000 - 200 000 asexuellen Parasitenformen pro μ l
- Hämoglobin über 7g/dl
- Keine bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Studienmedikation

- Axilläre Temperatur über 37.5°C oder anamnestisches Fieber innerhalb der letzten 48 Stunde
- Möglichkeit an den vorgesehenen Follow-up Visiten teilzunehmen
- Einfacher Zugang zum Albert-Schweitzer Krankenhaus
- Einverständniserklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

- Alter unter 6 oder über 59 Monate
- Gewicht von unter 7.5 kg
- Aktuelle Teilnahme in der IPTi-Studie oder einer anderen Studie
- Bekannter Glukose-6-Phosphatdehydrogenase Mangel
- Zeichen schwerer Unterernährung (IMCI Definition)
- Vorhandensein allgemeiner Zeichen schwerer Malaria wie Unfähigkeit der oralen Nahrungsaufnahme, Erbrechen, vorhergegangene Krampfanfälle, Lethargie, Bewusstseinsstörungen, Unfähigkeit zu sitzen oder zu stehen oder andere Zeichen schwerer Malariaerkrankung nach WHO Definition (siehe Tab. 1)
- Negativer Blutaussstrich oder Mischinfektionen mit anderen Plasmodienspezies als *Plasmodium falciparum*
- Parasitämie unter 1 000 oder über 200 000 asexuellen Parasitenformen pro μ l
- Hämoglobin unter 7g/dl
- Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Studienmedikation oder bereits bekannte fehlende Wirkung der Studienmedikation
- Axilläre Temperatur unter 37.5°C und Fehlen von anamnestischem Fieber innerhalb der letzten 48 Stunden
- Keine Möglichkeit an den vorgesehenen Follow-up Visiten teilzunehmen
- Kein einfacher Zugang zum Albert-Schweitzer Krankenhaus
- Fehlendes Einverständnis der Eltern bzw. der Erziehungsberechtigten

- Vorhandensein von Fieber aufgrund anderer moderater bis schwerer Erkrankungen wie zum Beispiel Masern, Lungenentzündung, schwere Durchfälle mit Dehydration oder andere chronische oder schwere Erkrankungen wie zum Beispiel Erkrankungen des Herzens, der Niere, der Leber, HIV oder Aids

Für Kinder, die an der Studie teilnehmen konnten, wurde eine „Case Record Form“ (CRF) erstellt, in dem das Datum der Untersuchung und der Einverständniserklärung, die Adresse der Familie, der Vor- und Nachname, Initialen, Geschlecht, Geburtsdatum des Studienpartizipanten sowie der Namen der Mutter bzw. des Erziehungsberechtigten notiert wurde. Zur besseren Auffindung des Wohnortes wurde zusätzlich eine Karte gezeichnet, in der das Haus des Studienkindes markiert wurde. Zur Wahrung des Datenschutzes wurde außerdem jedem Partizipanten eine fortlaufende Studiennummer zugeteilt.

Das Körpergewicht, die Körpergröße, der Oberarmumfang des linken Armes, die axilläre Temperatur und die Vitalparameter wie Blutdruck, Puls und Atemfrequenz wurden gemessen und im CRF notiert. Danach wurde jedem Partizipanten knapp 4 ml venöses Blut entnommen.

2.3.2. Blutentnahme und Laboruntersuchungen

Zur Blutabnahme wurde mit Hilfe eines Stauschlauches am Oberarm das venöse Blut gestaut. Die Haut in der Ellenbeuge oder am Handrücken wurde gründlich desinfiziert. Die Blutabnahme erfolgte mit einer 23G Butterfly-Nadel. 1.2 ml Blut wurden in einer Kalium-EDTA S-Monovette[®] von Sarstedt, 2.6 ml in einem Serumröhrchen der gleichen Firma entnommen. Im Labor wurde das Hämoglobin, der Hämatokrit, das weiße Blutbild (Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile, Eosinophile und Basophile) und die Thrombozyten aus dem EDTA-

Röhrchen bestimmt (ABX Pentra 60[®] ABX Diagnostics). Aus dem gleichen Röhrchen wurden zuvor ebenfalls 15 µl Blut für einen Reserveobjektträger nach der Lambaréné Methode und für einen Blutausschrieb sowie 2 x 50 µl Blut für die Filterpapiere (FTA Classic Card, Whatman Inc, USA) zur späteren PCR Analyse entnommen. Vom Serumröhrchen wurde Kreatinin und Alaninaminotransferase (ALT bzw. GPT) bestimmt (ABX Mira Plus[®] ABX Diagnostics, Montpellier, Frankreich).

2.3.3. Malariadiagnostik

Die Diagnose der Malariaparasiten im Blut fand nach der sogenannten Lambaréné Methode statt. Dazu wurde für die Erstellung eines dicken Tropfens 10 µl Blut mit einer Pipette entnommen und mit Hilfe einer untergelegten Papierschablone auf einem Objektträger auf einer Fläche von 10 x 18 mm gleichmäßig verteilt. Entnommen wurde das Blut entweder aus dem oben genannten EDTA-Röhrchen oder direkt von der Fingerbeere mit Hilfe einer Lanzette nach gründlicher Desinfektion des Fingers.

Nachdem das Blut auf dem Objektträger eingetrocknet war, wurde der dicke Tropfen in 20% Giemsa-Färbung mit einem pH-Wert von 7.2 (Sigma Chemical, Sigma Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland) gefärbt. Nach 20 minütiger Färbedauer wurde er in einem Wasserbad von überschüssiger Färbung befreit und anschließend im Inkubator getrocknet.

Die Untersuchung mit einem Lichtmikroskop (Olympus CH30 bzw. Olympus CX31) erfolgte mit einem 100x Ölimmersionsobjektiv.

Nach den laborinternen SOPs werden bei einer Parasitämie von ≥ 50 Parasiten pro Gesichtsfeld mindestens 20 Gesichtsfelder gelesen, bei einer Parasitämie zwischen 5 und 50 Parasiten pro Feld mindestens 30 Gesichtsfelder und bei weniger als 5 Parasiten pro Gesichtsfeld 100 Felder. Um die Parasitenanzahl pro µl zu errechnen wird anschließend die Gesamtzahl der asexuellen Parasitenformen durch die Gesamtzahl der gelesenen Felder geteilt und dann

mit dem mikroskopspezifischem Umrechnungsfaktor multipliziert. Ebenfalls erfolgen eine Differenzierung der verschiedenen Plasmodienspezies, sowie die Auszählung der Gametozyten pro μl (Planche et al. 2001).

Die Auswertung der dicken Tropfen erfolgte durch zwei unabhängige Leser mit separaten Resultatlisten für die erste bzw. zweite Lesung. Bei einer Differenz der Ergebnisse um den Faktor 1.5 oder einer Diskrepanz zwischen positiv und negativ wurde ein unabhängiger Drittleser hinzugezogen. Als endgültiges Resultat wurde die jeweils höchste Parasitämie von zwei korrespondierenden Lesungen gezählt.

Für die Präparation des dünnen Tropfens wurden 5 μl Blut auf einem Objektträger ausgestrichen, drei Minuten in Methanol fixiert und dann wie der oben genannte dicke Tropfen gefärbt. Der Blutausrich diente in der vorliegenden Studie nur als Reservepräparat, um gegebenenfalls unklare Plasmodienspezies besser differenzieren zu können.

Malariapigment wurde zusätzlich bei allen Partizipanten an Tag 0, Tag 3, Tag 7 und Tag 28 bzw. Tag des Ausschlusses bestimmt. Dazu wurden im dicken Tropfen jeweils 200 Monozyten und 200 neutrophile Granulozyten auf Pigment untersucht. Hämozoin-positive Zellen wurden gezählt und deren Anteil in Prozent zu den pigmentnegativen Monozyten bzw. Neutrophilen berechnet, wie es die laborinternen SOPs vorschreiben.

2.3.4. Medikamentengabe

Sulfadoxin-Pyrimethamin (Maneesh Pharmaceuticals PVT LTD, Govandi, Mumbai, Indien) wurde aus der Apotheke des Albert-Schweitzer Krankenhauses bezogen. Eine Tablette enthält 500 mg Sulfadoxin und 25 mg Pyrimethamin. Die Gabe von SP erfolgte wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist gewichtsadaptiert als Einzeldosis am Tag 0.

Tabelle 6: Dosierung von SP

Die rechte Spalte zeigt die Menge an SP, die je nach Körpergewicht verabreicht wurde

Medikament	Gewicht und Dosierung
Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) (500mg+25mg) Einfachdosis	7.5 -15 kg = ½ Tablette 15 - 23 kg = 1 Tablette 23 - 30 kg = 1 ½ Tabletten

Zur Verabreichung wurde das Medikament zerkleinert und mit einer Zuckerlösung vermischt, um den bitteren Beigeschmack zu überdecken. Anschließend wurde das Medikament von Studienpartizipanten mit etwas Wasser eingenommen. Wurde das Medikament innerhalb von 30 Minuten erbrochen, wurde die Gabe von SP in gleicher Dosierung wiederholt. Wurde die zweite Gabe erneut innerhalb einer halben Stunde erbrochen, führte das automatisch zum Ausschluss des Partizipanten und es wurde entweder Co-Artem verabreicht oder das Kind im Albert-Schweitzer Krankenhaus zur intravenösen Medikamentengabe hospitalisiert.

2.3.5. Beobachtungszeitraum

Alle Studienteilnehmer wurden nach Medikamentengabe überwacht. 12 Stunden nach Tag des Einschlusses (Tag 0) wurden nach Protokoll die ersten 20 Partizipanten und danach alle Partizipanten mit einer Parasitämie über 50.000/µl vom Studienarzt zu Hause aufgesucht, um ihren klinischen Zustand zu beurteilen. Weitere Follow-up Visiten fanden am Tag 1, 2, 3, 7, 14, 21 und 28 statt. Jeder Studienteilnehmer wurde körperlich gründlich untersucht. Dabei wurde vor allem spezifisch auf Warnzeichen schwerer Malaria geachtet, wie zum Beispiel Unvermögen zu trinken, aufrecht zu sitzen oder zu stehen, Krämpfe, Lethargie und Bewusstlosigkeit. Zusätzlich wurde nach dem Auftreten

folgender Symptome gefragt: Schwäche, Kopfschmerzen, Myalgie, Schwindel, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Palpitationen, Schlafstörungen, Pruritus, Husten und Tinnitus. Die Vitalzeichen wie Temperatur, Puls, Blutdruck und Atemfrequenz wurden gemessen und notiert.

Die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten wurden aufgefordert ins Forschungslabor zu kommen, sollte sich der Zustand des Kindes verschlechtern oder es andere medizinische Probleme geben. Die Transportkosten wurden hierbei vom Labor übernommen. Zusätzlich wurden die Telefonnummern der Studienärzte für Notfälle ausgehändigt.

Sowohl bei jeder geplanten Visite, wie auch bei zusätzlichen Besuchen bei bestehendem Fieber oder Verschlechterung des klinischen Bildes, wurden dicke Tropfen genommen.

An den Tagen 3 und 28 bzw. Tag des Ausschlusses wurden ebenfalls 1.2 ml Blut in einer Kalium-EDTA S-Monovette von Sarstedt für das große Blutbild entnommen und am Tag 28 bzw. Tag des Ausschlusses zusätzlich 2.6 ml Blut zur Kontrolle von Kreatinin und ALT. Am Tag 14 fand eine Hämoglobinkontrolle mit Hilfe des HemoCue® AB (Hb 201 DM Ängelholm, Schweden) statt.

Die Filterpapiere für die PCR - Analyse wurden neben Tag 0 noch am Tag 28 bzw. Tag des Ausschlusses angefertigt.

Die folgende Tabelle zeigt die Prozeduren am jeweiligen Studientag.

Tabelle 7: Studienplan

Prozedere	T 0	T 1	T 2	T 3	T 7	T 14	T 21	T28 / Ausschluss	Zusatz- besuch
Anamnese	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Ein-/ Ausschlusskriterien	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Temperatur	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
RR, Puls, Atemfrequenz	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Dicker Tropfen	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
Hämozoin Count	X			X	X			X	(X)
FBC ¹	X			X		X		X	(X)
Biochemie	X							X	(X)
Blut für PCR	X							X	(X)
Notierung AEs		X	X	X	X	X	X	X	(X)
Notierung Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)
SP-Gabe	X								
Rescue Treatment		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)

¹An Tag 14 nur Hämoglobinbestimmung mittels HemoCue

2.3.6. Behandlungsergebnis und Ausschlusskriterien

Das Ergebnis der Behandlung mit SP wurde wie folgt nach den WHO Richtlinien eingeteilt (WHO 2003):

1. *Adequate clinical and parasitological response (ACPR)*
 - Keine Parasitämie unabhängig von der Körpertemperatur
 - Ausschluss eines ETF oder LTF
2. *Early Treatment Failure (ETF)*
 - Entwicklung von schwerer Malaria oder Gefahrzeichen an Tag 1, 2 oder 3 mit Parasitämie
 - Parasitämie an Tag 2 höher als an Tag 0 unabhängig von Fieber
 - Parasitämie an Tag 3 mit Temperatur $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$
 - Parasitämie an Tag 3 $\geq 25\%$ der Parasitämie von Tag 0

3. *Late Treatment failure (LTF)*

Entweder als *Late Clinical Failure (LCF)*

- Entwicklung von schwerer Malaria oder Gefahrzeichen nach Tag 3 mit Vorhandensein von Parasitämie
- Parasitämie und Temperatur über 37.5°C zwischen Tag 4 bis 28

Oder als *Late Parasitological Failure (LPF)*

- Parasitämie zwischen Tag 7 und Tag 28 mit Temperatur unter 37.5°C

Ausschlusskriterien der Studienpartizipanten waren jegliche Anzeichen einer schweren Malaria, anhaltendes Erbrechen, hospitalisierungspflichtige Nebeneffekte des Studienmedikamentes, Behandlungsmisserfolge (ETF oder LTF), Protokollverstöße oder das zurückgezogenes Einverständnis der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten.

In diesem Fall wurde das Kind altersadaptiert wie in Tabelle 8 zu sehen ist, mit Arsucam® (Artesunat 50mg + Amodiaquin HCL 200mg) als Rescue-Treatment für drei aufeinanderfolgende Tage behandelt

Tabelle 8: Dosierung von Arsucam®

Medikament	Alter und Dosierung
Arsucam®: Artesunat / Amodiaquin (50mg + 200mg) über 3 Tage	0 – 1 Jahre: je ½ Tablette 1 – 5 Jahre: je 1 Tablette

Sollte es der gesundheitliche Zustand des Kindes erfordern, wurde es in der pädiatrischen Abteilung des Albert-Schweitzer Krankenhauses hospitalisiert und nach den dortigen Richtlinien betreut.

Wurde ein Partizipant trotz intensiver Suche nicht mehr aufgefunden, so führte das zum Studienausschluss.

2.4. Auswertung PCR

Um eine Neuinfektion von einer Rekrudescenz zu unterscheiden, wurde bei jedem Studienteilnehmer eine PCR-Analyse des Blutes durchgeführt. Am Tag des Einschlusses, dem Tag 0 und am Ende der Follow-up Periode, dem Tag 28 oder am Tag des Studienausschlusses wurden jeweils 2x 50 µl Blut für die Filterpapiere zur weiteren Analyse entnommen. Die Filterpapiere wurden mit dem Datum, der Studiennummer des Partizipanten und dem Follow-up Tag beschriftet, getrocknet und einzeln verpackt. Via Luftpost wurden die Filterpapiere in einem versiegelten Umschlag an das Tropeninstitut Tübingen geschickt und von dort aus an Dr. Cally Roper von der London School of Tropical Medicine and Hygiene (LSTMH) in Großbritannien weitergeleitet und ausgewertet.

Es fand eine genotypische Analyse vom Merozoitenoberflächenprotein 1 (merozoite surface protein-1 / msp-1), Merozoitenoberflächenprotein 2 (merozoite surface protein-2 / msp-2) und dem Glutamate-rich Protein (Glurp) statt. Dabei wurde untersucht, ob es sich beim Wiederauftreten einer Parasitämie um eine Neuinfektion oder eine Rekrudescenz handelt, um so die Effektivität von SP beurteilen zu können. Ebenfalls wurden speziell Mutationen der Gene von DHFR und DHPS untersucht, um Resistenzmarker aufzuzeigen.

2.5. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der JMP Version 5.0 (SAS Institut, Cary, NC, USA) durchgeführt. Dabei wurden der Median, der arithmetische Mittelwert, Maximum und Minimum, prozentuale Anteile, Standardabweichungen, Konfidenzintervalle und Signifikanz berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ definiert.

Als die Gesamtpopulation galten alle Kinder, die in die Studie eingeschlossen wurden und eine Einmaldosis von SP erhalten haben. Die Grunddaten vor Medikamentengabe wurden sowohl für die Gesamtzahl der in der Studie eingeschlossenen Partizipanten, wie auch für die nach Protokoll korrekt eingeschlossenen Kinder berechnet. Vorerkrankungen und das Auftreten von AEs wurden für die Gesamtpopulation berechnet, um so alle Kinder in die Sicherheitsanalyse einzuschließen, die SP erhalten haben. Die Heilungsrate wurde dagegen nur für die Population nach Protokoll ausgewertet. Es wurden dabei einmal das klinische Bild beurteilt und danach in der zweiten Auswertung die Ergebnisse der PCR-Analyse hinzu gezogen.

Für die Berechnung des Fiebertverlaufes wurde die nach Protokoll festgesetzte Temperatur von 37,5°C festgelegt. Kinder mit einer axillären Temperatur von $\leq 37,5^\circ\text{C}$ wurden als fieberfrei angesehen.

Bei einem Partizipanten wurde statt am Tag 14 der Hb-Wert am Tag 16 gemessen, da er an dem geplanten Visitentag nicht zu Hause aufzufinden war. Das Ergebnis wurde zu den Ergebnissen der anderen Studienteilnehmer vom Tag 14 dazu gerechnet.

Die Gametozytenrate wurde jeweils prozentual auf die noch zu diesem Zeitpunkt in der Studie vorhandenen Partizipanten errechnet. Während am Tag 0 die Population nach Protokoll 26 eingeschlossene Kinder beinhaltete, reduzierte sich die Partizipantenzahl im Laufe des Beobachtungszeitraumes auf 18 Kinder.

3. Resultate

3.1. Studienverlauf und Grunddaten

Insgesamt wurden zwischen April und Juni 2007 530 Kinder zwischen 6 und 59 Monaten mit Fieber oder Fieberanamnese innerhalb der letzten 48 Stunden auf Malaria untersucht. Von 107 gescreenten Kindern mit positiven dicken Tropfen wurden 29 in die Studie eingeschlossen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Die nach Protokoll geplante Partizipantenanzahl von 139 Kindern wurde nicht erfüllt. Grund dafür war die Entscheidung der Investigatoren in Rücksprache mit dem DSMB nach einer im Protokoll vorgesehenen Zwischenanalyse. Aufgrund des Auftretens eines ETF, der zur weiteren Behandlung hospitalisiert werden musste, wurde sich gegen das Fortführen der Studie entschieden.

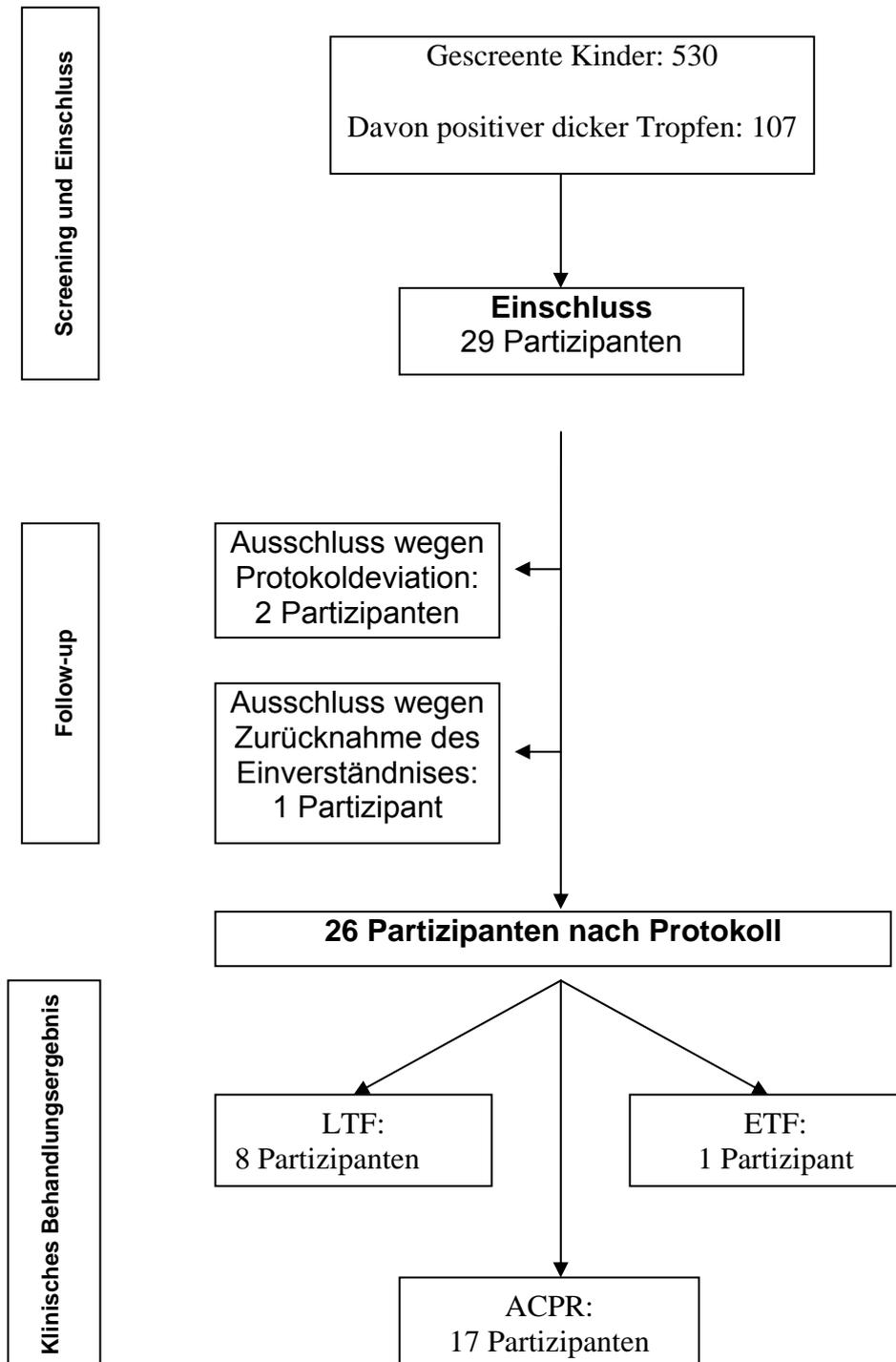
Von den in der Studie eingeschlossenen 29 Kindern wurden 2 wegen der Diagnose einer Mischinfektion im dicken Tropfen am Tag 1 ausgeschlossen. Eines davon entsprach zusätzlich nicht den Alterskriterien, sondern war über 5 Jahre alt. Ein weiteres Kind wurde am Tag 28 wegen dem Entzug des Einverständnisses der Eltern ausgeschlossen. Alle 3 Kinder erhielten Arsucam® (Artesunat, Amodiaquin) über 3 Tage bei Studienausschluss, wurden aber innerhalb des 28-Tage-Überwachungszeitraumes weiterhin zu Hause aufgesucht, um den Krankheitsverlauf zu beobachten und hatten ebenfalls die Möglichkeit, bei Verschlechterung des Gesundheitszustandes zum Forschungslabor zu kommen.

Zu einem zusätzlichen Verlust von Studienkindern durch Umzug oder Urlaub der Familie kam es nicht.

Durch den Ausschluss der 3 Kinder reduzierte sich die Population nach Protokoll (per-protocol-Population) auf 26 Partizipanten, während primär

insgesamt 29 Partizipanten eingeschlossen worden sind (Intention-to-Treat-Population), wie im folgenden Flussdiagramm zu sehen ist.

Figur 1: Flussdiagramm



Alle Kinder wurden vor der Medikamentengabe gewogen, ihre Größe bestimmt, der Oberarmumfang, Fieber, Puls, Blutdruck und die Atemfrequenz gemessen und die Daten notiert.

Folgende Grunddaten, wie in Tabelle 9 zu sehen, ergaben sich für die Anzahl aller Kinder. Von den 29 Kindern waren 19 männlichen und 10 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter entsprach 35 Monaten.

Tabelle 9: Grunddaten der Intention-to-Treat-Population

(N = Anzahl, 1 = Arithmetisches Mittel mit Standardabweichung, 2 = Median mit 25%- und 75%-Quartile)

Geschlecht	Männlich N (%)	19 (65%)
	Weiblich N (%)	10 (34%)
Alter	Min	7
	Max	68
	Mean (SD) ¹	35 (16)
Gewicht in kg	Mean (SD) ¹	13 (2,5)
OAU in cm	Mean (SD) ¹	15 (1,3)
Größe in cm	Mean (SD) ¹	88 (10)
RR s D0	Mean (SD) ¹	87 (15)
RR d D0	Mean (SD) ¹	50 (10)
Puls pro min D0	Mean (SD) ¹	115 (19)
Atemfrequenz pro min D0	Mean (SD) ¹	38 (11)
Temp D0	Mean (SD) ¹	37,1 (1)
Parasitämie D0	Median (25/75) ²	14280 (5200-32850)
	Min	1200
	Max	155400

Im Näheren soll hier allerdings nur auf die Population nach Protokoll eingegangen werden. Von den 26 Kindern waren 18 männlichen Geschlechts, was 69% entspricht. 8 (31%) waren weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 33 Monaten, wobei das jüngste Kind 7 Monate, das älteste 59 Monate alt war. Das Durchschnittsgewicht lag bei 12 kg.

Bei der Untersuchung am Tag 0 vor Medikamentengabe hatten 9 Kinder (34%) Fieber $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Die restlichen 66% hatten anamnestisch Fieber innerhalb der letzten 48 Stunden. Das arithmetische Mittel der Temperaturen an Tag 0 lag bei $37,2^{\circ}\text{C}$.

Die niedrigste Parasitämie, die gemessen wurde, lag bei 1 200 Pf/ μl . Die höchste bei 155 400 Pf/ μl , der Median bei 15 330 Pf/ μl .

Die folgende Tabelle zeigt die Grunddaten der Population nach Protokoll.

Tabelle 10: Grunddaten der Population nach Protokoll

(N = Anzahl, 1 = Arithmetisches Mittel mit Standardabweichung, 2 = Median mit 25%- und 75%-Quartile)

Geschlecht	Männlich N (%)	18 (69%)
	Weiblich N (%)	8 (31%)
Alter	Min	7
	Max	59
	Mean (SD) ¹	33 (15)
Gewicht in kg	Mean (SD) ¹	12 (2)
OAU in cm	Mean (SD) ¹	15 (1,4)
Größe in cm	Mean (SD) ¹	87 (9,6)
RR s D0	Mean (SD) ¹	37,2 (1)
RR d D0	Mean (SD) ¹	87 (16)
Puls pro min D0	Mean (SD) ¹	51 (10)
Atemfrequenz pro min D0	Mean (SD) ¹	117 (18)
Temperatur D0	Mean (SD) ¹	39 (11)
Parasitämie D0	Median (25/75) ²	15330 (5550-34200)
	Min	1200
	Max	155400

3.2. Laborresultate

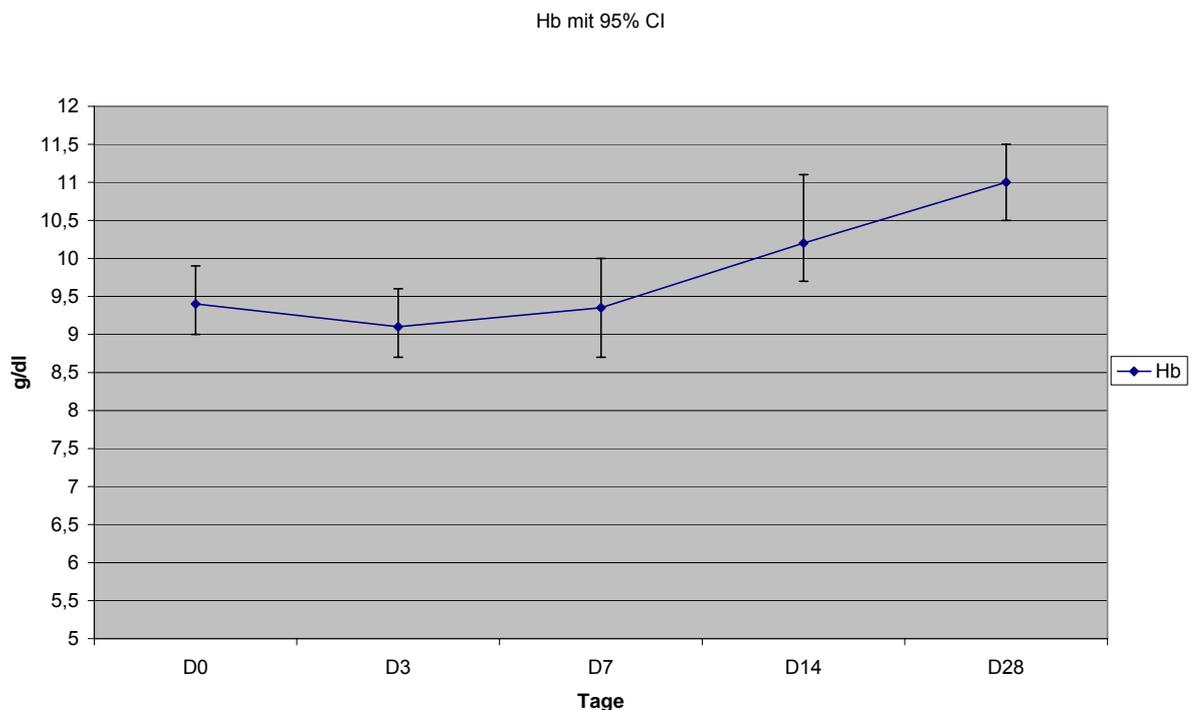
An den Tagen 0, 3 und 28 wurde bei den Studienpartizipanten, wie bereits ausführlich beschrieben, Blut für ein großes Blutbild entnommen. Am Tag 14 fand nur eine Untersuchung des Hämoglobinwertes mit Hilfe des HemoCue[®] statt.

Die Laborresultate der Population nach Protokoll an Tag 0 entsprachen dem Bild von malariapositiven Kindern. Der Mittelwert des Hämoglobins war erniedrigt mit einem Wert von 9,5 g/dl, der Hämatokrit lag mit 29% unter der Norm, die Blutplättchen lagen bei 186 000 / μ l. Kreatinin und GPT lagen im Normbereich.

Der Verlauf des Mittelwertes des Hämoglobins war wie folgt: am Tag 3 9,1 g/dl, am Tag 7 9,35 g/dl, am Tag 14 10,2 g/dl und am Tag 28 11 g/dl. Der niedrigste Wert mit 6,8 g/dl wurde bei einem Kind an Tag 3 festgestellt, der höchste mit 14,3 g/dl bei einem Kind an Tag 14.

Während der Hb-Anstieg von Tag 0 verglichen mit Tag 3 und 7 noch nicht signifikant verändert war ($p=0,17$ und $p=0,56$), war der Anstieg an Tag 14 und Tag 28 signifikant erhöht ($p=0,01$ und $p=0,00001$). Abbildung 6 zeigt den Hb-Verlauf an den zwischen Tag 0 bis 28 mit dem Konfidenzintervall von 95% bei allen Kindern der Population nach Protokoll, bei denen an Tag 28 Blut abgenommen wurde.

Abbildung 6: Hb-Verlauf an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28 mit signifikantem Anstieg ab Tag 14



Betrachtet man nur die Partizipanten, die nach PCR-Analyse einen ACPR hatten, so ist der Hb-Mittelwert an Tag 0 8,9 g/dl (SD 0,6) und der Mittelwert von Tag 28 10,7 g/dl (SD 0,6). Der Anstieg ist signifikant ($p=0,0002$).

Die Thrombozyten stiegen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ebenfalls, wenn auch nicht signifikant, an. Am Tag 3 betrug der Mittelwert 211 000/ μ l, am Tag 28 stiegen die Blutplättchen bis auf 282 000/ μ l an.

Das Serum-GPT stieg signifikant ($p=0,03$) von Tag 0 von 20,5 U/l auf 27,1 U/l an Tag 28. Das Kreatinin veränderte sich dagegen nicht signifikant, sondern blieb weitgehend konstant. Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte inklusive Standardabweichung des Blutbildes und der Biochemie der Gesamtpopulation nach Protokoll.

Tabelle 11: Mittelwerte (mit Standardabweichung) der Blutwerte an den Tagen 0, 3 und 28

	D0	D3	D28
Hämoglobin (g/dl)	9,5 (1,1)	9,1 (1,1)	11 (1)
Hämatokrit (%)	29 (3)	27,1 (2,6)	33 (2,2)
Weiße Blutkörperchen (T/ μ l)	10,7 (3,1)	12,7 (3,6)	13,1 (3,4)
Neutrophile (%)	35,1 (14,8)	20,4 (10,6)	20,5 (6,4)
Lymphozyten(%)	43,6 (12,5)	53,8 (11,9)	52,8 (7,7)
Monozyten (%)	13,2 (4,8)	13,2 (4,8)	8,5 (1,8)
Eosinophile (%)	7,2 (5,2)	6,6 (4,2)	12,6 (5,6)
Basophile (%)	1,6 (0,9)	2 (1,3)	2,2 (1,9)
Thrombozyten (T/ μ l)	186 (139)	211 (140)	282 (182)
SGPT (U/l)	20,5 (9,6)		27,1 (17,3)
Kreatinin (μ mol/l)	28,8 (9,5)		27,2 (10,6)

3.3. Temperaturkurve und Verlauf der Vitalparameter

Insgesamt wurde bei allen Visiten der 26 Kinder in 8% eine Temperatur über 37,5°C festgestellt. Die höchste axilläre Temperatur betrug 39,4°C, die niedrigste 34,9°C. Die Fieberfreiheit (<37,5°C) wurde im Mittel nach 22 Stunden erreicht (CI 95%: 14 – 30 Stunden).

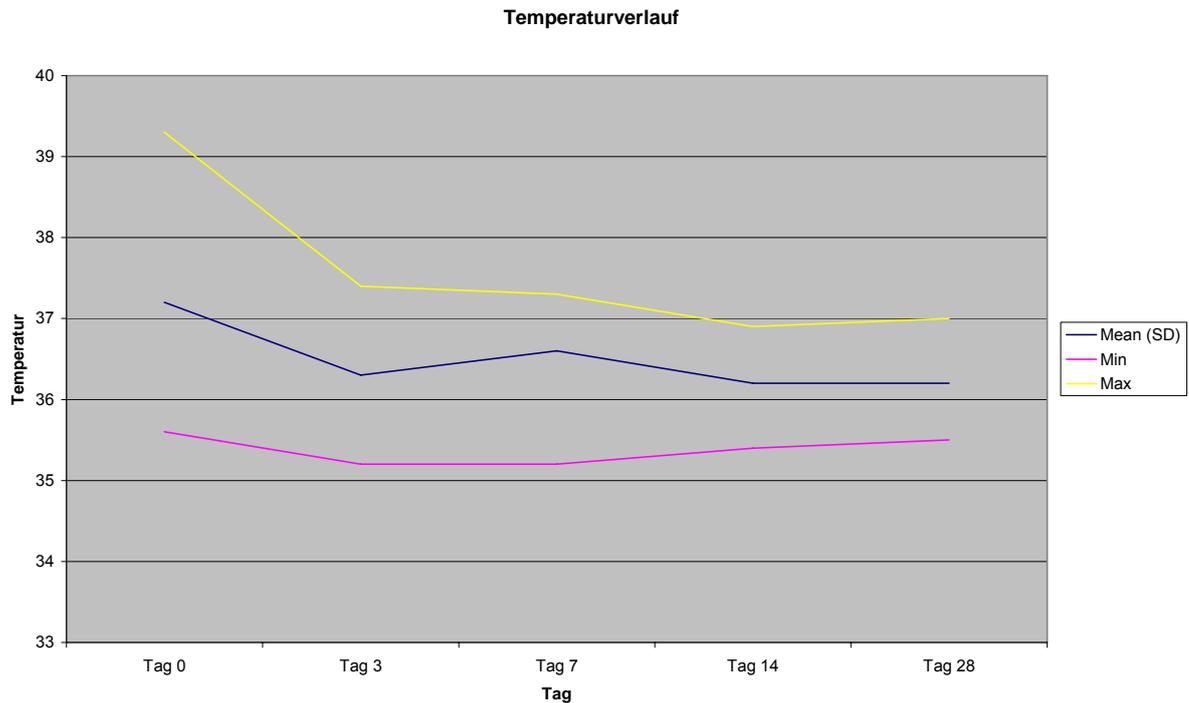
Tabelle 12 und Abbildung 7 zeigen den Verlauf der Temperatur der Population nach Protokoll. Schon am Tag nach der SP-Einnahme sank die Durchschnittstemperatur signifikant ab (Mittelwert Temperatur Tag 0 zu Temperatur Tag 1, $p=0,004$). Ab Tag 3 wurden keine Temperaturen mehr über $37,5^{\circ}\text{C}$ gemessen mit einer Ausnahme einer Messung von $37,7^{\circ}\text{C}$ an Tag 21 bei einem Kind.

Tabelle 12: Verlauf der axillär gemessenen Temperatur

(1 = Arithmetisches Mittel mit Standardabweichung, p-Wert im Vergleich zu Tag 0)

Tag 0	Mean (SD) ¹	37,2 (1)	
	Min	35,6	
	Max	39,3	
Tag 3	Mean (SD) ¹	36,3 (0,5)	P= 0,0003
	Min	35,2	
	Max	37,4	
Tag 7	Mean (SD) ¹	36,6 (0,5)	P= 0,002
	Min	35,2	
	Max	37,3	
Tag 14	Mean (SD) ¹	36,2 (0,4)	P= 0,0006
	Min	35,4	
	Max	36,9	
Tag 28	Mean (SD) ¹	36,2 (0,4)	P= 0,0009
	Min	35,5	
	Max	37	

Abbildung 7: graphische Darstellung des Temperaturverlaufs



Die Mittelwerte von systolischem und diastolischem Blutdruck lagen bei 89 bzw. 53 mmHg (SD 13 bzw. 9) und entsprechen somit den Normalwerten von Kindern in diesem Altersdurchschnitt. Das arithmetische Mittel der Atemfrequenz lag bei 37 (SD 11) Atemzügen pro Minute, die Pulsrate bei 111 (SD 22) Schlägen pro Minute.

Der Blutdruck blieb im Verlauf des Beobachtungszeitraumes weitgehend konstant, ebenso die Atemfrequenz. Bei der Pulsfrequenz konnten jedoch signifikante Veränderungen festgestellt werden. So war der Puls im Vergleich zur Messung an Tag 0 an den Tagen 3, 14 und 28 signifikant erniedrigt. An den Tagen 7 und 21 war er ebenfalls niedriger als an Tag 0, der p-Wert lag aber über 0,05 wie in Tabelle 13 zu sehen ist.

Tabelle 13: Verlauf der Pulsfrequenz pro Minute

(1 = Arithmetisches Mittel mit Standardabweichung, p-Wert im Vergleich zu Tag 0, Population nach Protokoll)

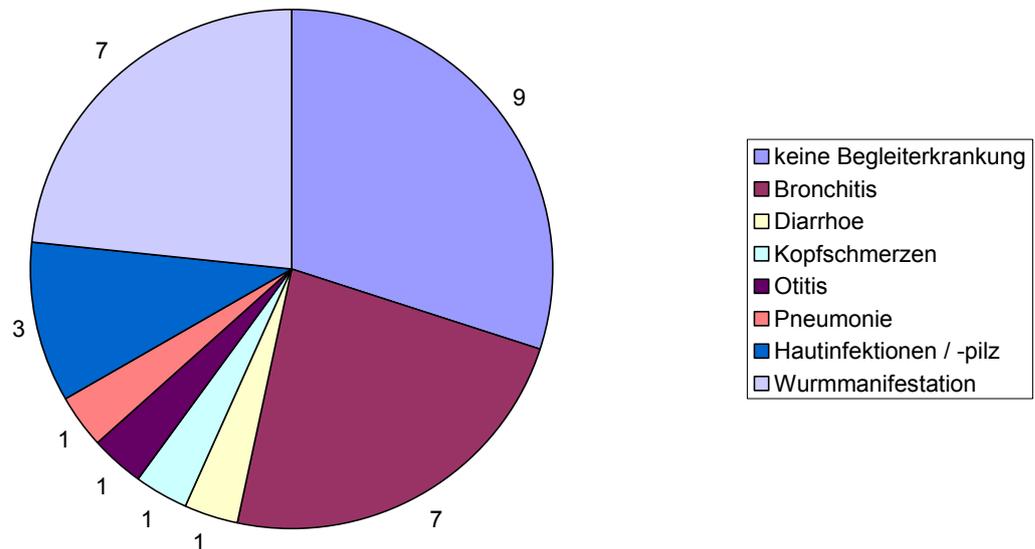
	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Puls /min Mean (SD) ¹	117 (18)	103 (23)	106 (27)	108 (17)	113 (19)	102 (18)
p-Wert		0,01	0,1	0,047	0,65	0,04

3.4. Vorerkrankungen und AEs

Von den 29 in der Studie eingeschlossenen Kindern, hatten 20 Kinder Begleiterkrankungen am Tag 0. Nur 9 Kinder (31%) hatten neben der Malariainfektion keine weiteren Erkrankungen am Tag des Einschlusses. Die häufigsten Erkrankungen waren Wurmmanifestationen und Bronchitiden mit jeweils 24%. Danach folgten Hautinfektionen, inklusive Pilzerkrankungen mit 10%. Ein Kind (3%) litt an Pneumonie, eines hatte eine Otitis media, eines Kopfschmerzen und eines Diarrhö. Die graphische Darstellung der Vorerkrankungen aller in die Studie eingeschlossenen Kinder ist in Abbildung 8 zu sehen.

Abbildung 8: Darstellung der Vorerkrankungen bei Einschluss

Intention-to-Treat-Population (Beschriftung am Kreis entspricht den Fallzahlen)

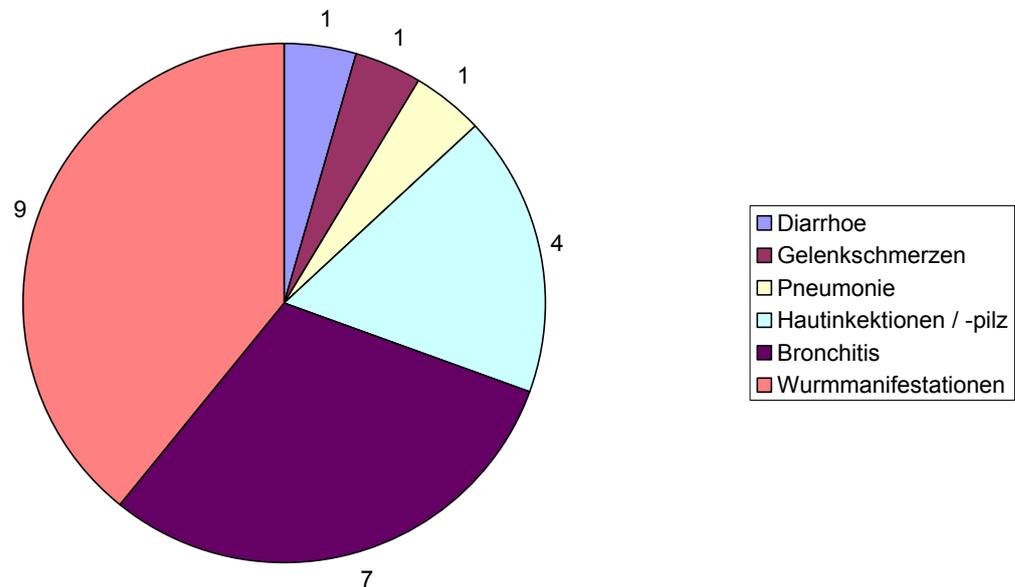


Von den 29 eingeschlossenen Kindern, kam es bei 13 Kindern nicht zum Auftreten von AEs. Bei den restlichen 16 traten zwischen einem und maximal drei AEs auf. Alle AEs waren mild bis moderat und standen nicht im Zusammenhang mit der Gabe von SP. Am häufigsten waren Wurmmanifestationen (39%), Bronchitis (30%), Hautinfektionen einschließlich Pilzkrankungen (17%), Pneumonie (4%), Gelenkschmerzen (4%) und Diarrhö (4%) wie in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

10 Kinder (31%) hatten nur einen AE, 5 Kinder (17%) 2 AEs und ein Kind (3%) 3 AEs während des Beobachtungszeitraumes.

Abbildung 9: Darstellung der Verteilung der AEs

Intention-to-Treat-Population (Beschriftung am Kreis entspricht den Fallzahlen)



3.5. Ergebnisse der dicken Tropfen

Bei jedem Studienpartizipanten wurde wie im Abschnitt Material und Methodik beschrieben, dicke Tropfen abgenommen und auf Plasmodien untersucht. Am Tag des Einschlusses lag die Parasitämie bei der Population nach Protokoll im Median bei 15 330 Pf/μl (25% bzw. 75% Quartile 5 550 – 34 200 Pf/μl). Sie reduzierte sich signifikant ($p= 0,049$) nach SP-Gabe am Tag 1 auf 1 188 Pf/μl (129 - 6 010 Pf/μl). Am Tag 3 nach Medikamentengabe konnte bei den 26 Kindern nur noch in 7 Fällen (27%) Parasiten entdeckt werden. Die Parasitämie lag im Median bei 0 mit den Quartilen von 0 - 27 Pf/μl. Dies entspricht einer hochsignifikanten Reduktion ($p= 0,005$). Die höchste Parasitenzahl, die je bei der Studie in einem dicken Tropfen gemessen wurde

lag bei 237 600 Pf/µl und konnte an Tag 1 nach SP-Gabe bei einem Kind gemessen werden, bei dem es in Folge zum ETF kam.

Die Parasitenclearance dauerte im Mittel 71 Stunden (CI 95% 50-92 Stunden). Tabelle 14 zeigt den Verlauf der Parasitämie über den Studienzeitraum.

Tabelle 14: Verlauf der Parasitämie über den Studienzeitraum

(1 = Median mit 25%- und 75%-Quartile, 2 = Mittelwert in Stunden mit 95% Konfidenzintervall, Population nach Protokoll)

Parasitämie			P-Wert
Tag 0	Min	1 200	
	Max	155 400	
	Median (Quartile) ¹	15 330 (5 550-34 200)	
Tag 1	Min	0	
	Max	237 600	
	Median (Quartile) ¹	1 188 (129-6 010)	0,049
Tag 3	Min	0	
	Max	200 000	
	Median (Quartile) ¹	0 (0-27)	0,005
Tag 14	Min	0	
	Max	3 510	
	Median (Quartile) ¹	0 (0-0)	0,001
Tag 28	Min	0	
	Max	4	
	Median (Quartile) ¹	0 (0-0)	0,008
Parasitenclearance in Stunden ²		71 (50-92)	

Die Gametozyten wurden neben den asexuellen Parasitenformen bei jedem dicken Tropfen gezählt.

Insgesamt traten bei 23 von 26 Partizipanten (88%) Gametozyten im Studienverlauf auf. Dabei war bei 2 Kindern (8%) schon vor der Behandlung mit SP Gametozyten nachzuweisen. Bei einem dieser Kinder wurde im Studienverlauf nach der SP-Gabe mikroskopisch keine Gametozyten mehr gefunden. Bei dem anderen Kind wurden ab Tag 3 nach Behandlung keine Gametozyten mehr festgestellt. 21 Partizipanten (81%) hatten erst nach SP-Gabe eine Gametozytämie entwickelt. Bei den meisten Partizipanten ließen

sich am Tag 7 Gametozyten nachweisen. Die Rate sank am Tag 14 leicht ab um sich an Tag 21 und 28 weiterhin deutlich zu reduzieren. Tabelle 15 zeigt die Raten an Partizipanten mit Gametozytennachweis an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28.

Tabelle 15: Rate der Gametozyten positiven dicken Tropfen zum Zeitpunkt vor* und nach SP-Gabe

(N= Anzahl, Population nach Protokoll)

Zeitpunkt	N	%
Tag 0*	2	8%
Tag 7	12	48%
Tag 14	10	43%
Tag 21	4	20%
Tag 28	2	11%

Auf Hämozoin (Malariapigment) wurden in den dicken Tropfen sowohl in die Monozyten, wie auch die Neutrophilen untersucht. 51% der dicken Tropfen zeigten Monozyten, in denen Pigment sichtbar war. Nur in 7% fanden sich dagegen in neutrophilen Granulozyten Pigment wieder. Auch der Anteil von Hämozoin war bei den Monozyten signifikant erhöht ($p=0,001$). Über den Beobachtungszeitraum befanden sich im Mittelwert in 0,04% Pigment in den Neutrophilen und in 0,9% in den Monozyten. Bei reiner Betrachtung der pigmentpositiver Monozyten lag der Prozentsatz bei 1,2% (SD 2) und bei den pigmentpositiven Neutrophilen 0,07% (SD 1,2).

Im Vergleich von Tag 0 mit Tag 3, 7 und 28 bzw. Tag des Ausschlusses gab es weder beim Anteil hämozoinhaltigen Monozyten noch bei den Neutrophilen signifikante Unterschiede. Tabelle 16 zeigt die Mittelwerte der Prozentanteile von hämozoinhaltigen Monozyten auf je 200 Monozyten bzw. hämozoinhaltigen Neutrophilen auf je 200 neutrophilen Granulozyten.

Tabelle 16: Anteil in % von Pigment positiven Monozyten bzw. Neutrophilen auf je 200 Monozyten bzw. Neutrophile pro dickem Tropfen
(1= Arithmetisches Mittel mit Standardabweichung, Population nach Protokoll)

		D0	D3	D7	D28 / out
Monozyten	Min	0	0	0	0
	Max	8,5	13	3,5	9
	Mean (SD) ¹	1,1 (1,8)	1,5 (2,8)	0,6 (0,9)	0,5 (1,8)
Neutrophile	Min	0	0	0	0
	Max	0,5	0,5	1	0,5
	Mean (SD) ¹	0,04 (0,1)	0,02 (0,1)	0,08 (0,2)	0,02 (0,1)

3.6. Behandlungsergebnisse

Nach klinischem Bild kam es bei der Population nach Protokoll in 17 Fällen zur Heilung durch SP Gabe. Parasiten konnten am Tag 28 nicht mehr im dicken Tropfen nachgewiesen werden und die Kinder hatten keine erhöhten Temperaturen. In 8 Fällen wurde ein LPF festgestellt und ein Kind hatte einen ETF. Dies entspricht einer Heilungsrate von 65% (CI 95%: 46-81%).

Nach PCR-Analyse ergibt sich ein anderes Bild. Nur 12 Kinder hatten eine ACPR, wobei bei zwei Kindern davon eine Neuinfektion festgestellt worden ist. 8 Kinder hatten dagegen einen LTF, wobei in einem Fall sowohl eine Neuinfektion wie auch eine Rekrudescenz gleichzeitig festzustellen war. In 5 Fällen war das PCR Ergebnis nicht eindeutig, aber es konnte eine mögliche Rekrudescenz nicht ausgeschlossen werden. Ein Kind hatte einen ETF. Dies entspricht einer Heilungsrate von 46% bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 29-65%.

Die Tabellen 17a und 17b zeigen die Behandlungsergebnisse vor und nach PCR-Analyse.

Tabelle 17a: Behandlungsergebnisse vor PCR-Analyse

(N= Anzahl, TF= Behandlungsfehler= Rekrudeszenz, NI= Neuinfektion, Population nach Protokoll)

Behandlungsergebnis vor PCR-Analyse		
	N	%
ACPR	17	65
ETF	1	4
LTF	8	31

Tabelle 17b: Behandlungsergebnisse nach PCR-Analyse

Behandlungsergebnis nach PCR-Analyse		
	N	%
ACPR (davon 2 NI)	12	46
LPF, TF	7	27
LPF, TF+NI	1	4
Möglicher TF	5	19
ETF, TF	1	4

4. Diskussion

Malaria ist eine der führenden Erkrankungs- und Todesursachen weltweit. 94% der Todesfälle davon treten in Afrika auf (Snow et al. 2005, Bryce et al. 2005). Ein Problem stellt dabei die Resistenz der Plasmodien gegen die Behandlung dar (Greenwood et al. 2005). Ein Faktor, der dazu beiträgt, ist der andauernde Gebrauch von nicht mehr wirksamen Medikamenten, zum Teil bedingt durch die erschwerte Feststellung ihrer Effektivität in vivo (Gutmann et al. 2006).

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Malaria in ungefähr 20% der Fälle die Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren im subsaharischen Afrika ist. Kinder sind vor allem durch ihre noch gering ausgeprägte erworbene Immunität gegen die Parasiten gefährdet (Becher et al. 2008).

SP ist in Gabun als Malariamedikament wegen seines geringen Preises und seiner einfachen Anwendung weit verbreitet. Zusätzlich wird es als Prävention im Rahmen von IPTp seit Jahren angewendet und ist das bevorzugte Medikament bei einem möglichen Einsatz von IPTi. Allerdings scheint die Wirksamkeit von SP in diesem Land abzunehmen und die aktuelle Effektivitätssituation ist nicht eindeutig (Winkler et al. 1994, Lell et al. 1998, Deloron et al. 2000, Oyakhirome et al. 2007).

Um die aktuelle in-vivo-Resistenzlage von SP in vivo in Gabun zu eruieren und so auch mehr Informationen in Hinblick auf die Einführung von IPTi zu erhalten wurde die vorliegende Studie durchgeführt.

4.1. Klinische Beobachtungen

Alle 29 Partizipanten, die SP erhalten haben, haben das Medikament gut vertragen. Die AEs, die während des Überwachungszeitraumes aufgetreten

sind, waren alle nicht durch SP hervorgerufen worden und sprachen auf eine Therapie gut an.

Im Labor zeigte sich ein konstanter Verlauf der Nierenwerte. Die Leberwerte stiegen zwar signifikant gegen Tag 28 an, lagen aber noch immer im Normbereich.

Der Hämoglobinverlauf war mit anderen Studien vergleichbar. Beim Vergleich der Hb-Werte aller Partizipanten, bei denen ein Wert an Tag 28 bestimmt wurde, zeigt sich folgendes Bild: Bei niedrigem Ausgangswert (Mittelwert Hb 9,4 g/dl), fiel der Wert an Tag 3 und Tag 7 leicht ab (Hb 9,1 g/dl bzw. 9,35 g/dl) um dann wieder im Vergleich zu Tag 0 signifikant anzusteigen. Wenn man nur die Partizipanten mit einer ACPR laut PCR betrachtet, zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Hb-Anstieg.

Insgesamt bestätigen sich die Ergebnisse anderer Studien, dass SP im Allgemeinen gut verträglich ist und einen positiven Einfluss auf den Anstieg der Erythrozytenzahl im Blut hat (Abacassamo et al. 2004)

In mehreren Studien wird eine langsamere Fieberreduktion von SP im Vergleich zu anderen Medikamenten oder in Kombinationen beschrieben (Basco et al. 2002, Koram et al. 2005, Sowunmi et al. 2006).

In der vorliegenden Studie wurde schon einen Tag nach SP-Gabe eine signifikante Temperaturreduktion festgestellt. An Tag 3 nach Medikamentengabe wurde bei allen Kindern eine Temperatur unter 37,5°C gemessen. Das Wiederauftreten von Fieber bei einem Studienpartizipanten an Tag 21 ist auf eine in der PCR-Analyse bestätigte Neuinfektion mit *Plasmodium falciparum* zurück zu führen. Kritisch ist anzumerken, dass die Temperaturmessung bei allen Studienteilnehmern axillär erfolgt ist. Die Genauigkeit der axillären Temperaturmessung ist umstritten (Nimah et al. 2006) und es sollte überlegt werden, in Folgestudien statt dessen genauere Meßmethoden wie rektale oder tympanische Messungen anzuwenden.

4.2. Malariapigment

In der vorliegenden Studie wurden die dicken Tropfen neben den sexuellen und asexuellen Parasitenformen auf Malariapigment untersucht. Als Hämozoin wird das nicht-toxische Abbauprodukt des Hämoglobins aus der Wirtszelle bezeichnet. Während der Entwicklung der Plasmodien im Erythrozyten wird ein Großteil des Hämoglobins in der „food“ Vakuole des Parasiten abgebaut, wobei Häm freigesetzt wird, das für den Parasiten schädlich ist. Aus diesem Grund wird das Häm in ein unlösliches Biokristall, das Hämozoin, umgewandelt und verliert dadurch seine Toxizität (Goldberg et al. 1992, Slater et al. 1992, Hänscheid et al. 2007).

Im Immunabwehrprozess wird durch Phagozytose der Trophozoiten das Hämozoin von den Granulozyten und Monozyten mit aufgenommen und lässt sich mikroskopisch darstellen.

Es wurde in 51% der dicken Tropfen in den Monozyten und in 7% der dicken Tropfen in den neutrophilen Granulozyten Hämozoin gefunden. Auch der Anteil pigmenthaltiger Zellen bei positivem Befund war eher gering ausgeprägt. Im Mittel fand sich nur in einem Prozent der Monozyten Malariapigment und in deutlich weniger neutrophilen Granulozyten.

Der Anteil pigmenthaltiger Neutrophiler zeigt für gewöhnlich einen signifikanten Unterschied bei zunehmender Schwere der Malariaerkrankung und kann somit auch als Marker einer schweren Malariainfektion dienen. Auch in den Monozyten lässt sich bei zerebraler Malaria mehr Pigment nachweisen (Nguyen et al. 1995, Amodu et al. 1998). Der geringe Anteil an Hämozoin ist dadurch erklärbar, dass in unserer Studie nur Kinder mit unkomplizierter Malariainfektion eingeschlossen wurden.

4.3. Effektivität von SP

Durch einen Resistenzanstieg gegen Chloroquin in mehreren afrikanischen Ländern in den 90iger Jahren, wurde es in vielen Regionen als Mittel der ersten Wahl zur Malariatherapie ersetzt. Stattdessen wurde SP als first-line therapy eingeführt. Es ist relativ preiswert, im Allgemeinen gut verträglich und war damals leicht erhältlich.

Während SP in Südostasien und Südamerika schon 1995 Behandlungsmisserfolge von 90% zu verzeichnen hatte, wurde es seinerzeit als voll effektiv für Afrika angesehen (Metzger et al. 1995). Schon bald wurden allerdings die Befürchtungen geäußert, dass sich auch in Afrika die Resistenzlage schnell verschlechtern und die Effektivität nachlassen könnte. Dies wurde vor allem wegen der langen Halbwertszeit von Sulfadoxin und Pyrimethamin von durchschnittlich 180 Stunden bzw. 95 Stunden befürchtet. Schon innerhalb von weniger als fünf Jahren vermehrten Gebrauchs wurden Resistenzanstiege von SP verzeichnet (Schellenberg et al. 2002, Obonyo et al. 2003).

Verschiedene Studien haben inzwischen die klinische und parasitologische Effektivität von SP in unterschiedlichen Ländern untersucht oder die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Antimalariamedikamenten erforscht. Die Ergebnisse waren unterschiedlich.

Mitte der 90iger Jahre wurde eine Studie aus Tansania veröffentlicht, in der asymptotische Schulkinder mit einer *Plasmodium falciparum*-Infektion eine Heilungsrate von 100% hatten, nachdem sie ein Viertel der normalen SP Dosis erhalten hatten (Hellgren et al. 1990). Auch eine 1999 in Tansania stattgefundene Studie bei Kindern zwischen 6 - 59 Monaten mit normaler SP Dosis zeigte eine gute klinische Effektivität. Die klinische Heilungsrate betrug 94%, allerdings wurde ein deutlicher Anstieg der Resistenzen verzeichnet (Schellenberg et al. 2002). Trotzdem änderte sich im Laufe des nächsten Jahres der Behandlungserfolg mit SP in dieser Region nicht wesentlich.

Behandlungsmisserfolge wurden nur in 6% am Tag 14 nach SP Gabe festgestellt (Allouche et al. 2004). Wesentlich schlechtere Ergebnisse wurden 2003 gefunden. Zu dieser Zeit war SP seit zwei Jahren als Mittel der ersten Wahl bei unkomplizierter *Falciparum*-Malaria in Tansania in Gebrauch. Während am Tag 14 noch 85% der Studienkinder eine ACPR hatten, so sank die Rate auf nur 42% am Tag 28 ab. Es wurden Rekrudeszenzen von über 42% festgestellt. SP kann daher als Therapeutikum in Tansania nicht mehr empfohlen werden (Mugittu et al. 2005).

In Guinea-Bissau wurde im Vergleich mit Tansania keine deutliche Veränderung der klinischen und parasitologischen Effektivität von SP im Laufe der Zeit festgestellt. So war die ACPR auch mehr als sieben Jahre nach Einführung von SP als second-line therapy bei unkomplizierter Malaria mit über 90% gleichbleibend, auch wenn vermehrte Resistenzmarker in dieser Region festgestellt wurden (Kofoed et al. 2006).

Ebenfalls gute Behandlungserfolge mit SP wurden in Burkina Faso bei Kindern verzeichnet. Die ACPR betrug 91% (Zongo et al. 2005).

In vielen weiteren Ländern Afrikas allerdings sind die Daten besorgniserregend. Sowohl in Malawi, wie auch in Kenia, Nigeria und dem Chad ist die Sensitivität von *Plasmodium falciparum* auf SP so weit abgesunken, dass es nicht mehr als Therapie empfohlen werden kann und statt dessen nach Alternativen gesucht werden sollte (Grandesso et al. 2006, Dzinjalama et al. 2005, Obonyo et al. 2003, Sulo et al. 2002).

In unserem Studienort Gabun waren vor allem im westlichen Teil lange Zeit gute Therapieerfolge mit SP zu verzeichnen. Bei einer Studie in den Jahren 1993 / 94 wurde eine hohe Heilungsrate bei einer Einmalgabe SP festgestellt. 98% der Schulkinder sprachen auf die Therapie an (Metzger et al. 1995). Selbst bei deutlich reduzierter Dosierung des Medikaments wurde eine Effektivität von 75% festgestellt (Lell et al. 1998). Die schlechtesten Ergebnisse im Distrikt Moyen-Ogooué wurden im Jahr 2000 verzeichnet. Von 43 untersuchten Kindern war die Therapie nur bei 34 erfolgreich (Allouche et al. 2004). In einer späteren Studie von 2005 / 2006 in der gleichen Region wurde wiederum eine

sehr hohe Sensitivität der Parasiten auf SP von 94% gefunden (Oyakhrome et al. 2007).

Im südöstlichen Teil des Landes scheint *Plasmodium falciparum* weniger auf SP anzusprechen. 1999 wurde eine Heilungsrate von unter 70% festgestellt, im Jahre 2000 von 86% (Deloron et al. 2000, Aubouy et al. 2003).

In der vorliegenden Studie waren die Ergebnisse zur Effektivität von SP die schlechtesten, die bis jetzt in Gabun ermittelt wurden. Nach PCR-Analyse lag die ACPR bei nur 46%. Die WHO empfiehlt dagegen die Anwendung von Medikamenten mit mindestens 90%iger Heilungsrate am Tag 28 (WHO Treatmentguidelines 2006). Bei 50% LPF und 4% ETF kann SP als Therapie unkomplizierter Falciparum-Malaria für Kinder im Alter zwischen 6 - 59 Monaten nicht mehr in Gabun empfohlen werden. Allerdings muss erwähnt werden, dass die Partizipantenzahl nach Protokoll mit 26 eingeschlossenen Kindern sehr klein war und Effektivitätsstudien mit einer größeren Patientenzahl genauere Ergebnisse liefern können (Stepniewska et al. 2006).

Daneben ist auch vom Public Health-Blickwinkel die Behandlung mit SP nicht sinnvoll. Schon in anderen Studien wurde ein deutlicher Anstieg der Gametozyten im Blut nach SP Gabe festgestellt. Die Gametozytämie scheint den Therapieerfolg selbst zwar nicht zu beeinflussen, erhöht aber die Gefahr der Verbreitung durch Aufnahme der Geschlechtsformen durch den Vektor (Schellenberg et al. 2002, Burns et al. 2006, Sowunmi et al. 2006, Obonyo et al. 2003). Auch in der vorliegenden Studie wurde ein Anstieg der Gametozyten während der Follow-up-Periode festgestellt. 81% der Partizipanten haben erst nach SP-Gabe eine Gametozytämie entwickelt. Die Transmission wird somit auch in Gabun bei SP-Therapie gefördert.

4.4. Zukunft der Malariatherapie in Gabun

Nach den Behandlungsrichtlinien der WHO 2006 werden für die Therapie der unkomplizierten Falciparum-Malaria ACTs befürwortet. In Gabun waren die Artemisinine lange Zeit schlecht erhältlich und zusätzlich sehr teuer. Seitdem Mitte 2003 das gabunesische Gesundheitsministerium versucht, die Empfehlungen der WHO umzusetzen, ist vor allem Arsucam® (Artesunat + Amodiaquin) mehr und mehr verbreitet. Arsucam® gilt mittlerweile als Mittel der ersten Wahl, Co-Artem® (Artemether/Lumefantrin) als Mittel der zweiten Wahl bei unkomplizierter Falciparum-Malaria in diesem Land (Nsimba et al. 2008). Seit Mitte 2007 wird mit Unterstützung der WHO Arsucam® sogar kostenlos an malariainfizierte Kinder unter 5 Jahre in den Krankenhäusern abgeben.

SP ist zwar ein preiswertes Medikament und im Allgemeinen auch sehr gut verträglich, dennoch zeigt die vorliegende Studie, dass es als Therapeutikum in Gabun gänzlich ersetzt werden muss. Aufgrund des Anstiegs der Resistenzen sollte es auch in entlegenen Gesundheitszentren nicht mehr verwendet werden und die Bevölkerung über die neuen Therapierichtlinien aufgeklärt werden. Zurzeit hat SP in Gabun einen festen Stellenwert im Bereich des IPTp (Nsimba et al. 2008).

Die Datenerhebung dieser Studie sollte jedoch nicht nur der Bestätigung der zu erwartenden schlechten Effektivität von SP als Therapeutikum dienen. Vielmehr sollten neue Informationen im Hinblick auf die Einführung des IPTi erhalten werden, auf die in den kommenden Abschnitten näher eingegangen werden soll.

4.5. Einfluss auf das IPTi

SP ist das bevorzugte Medikament zur präventiven Gabe im Rahmen von IPTp und IPTi. Es hat keinen negativen Einfluss auf die serologische Immunantwort bei EPI-Impfstoffgabe bei Kinder und auch die Schwangerschaft wird nicht negativ beeinflusst (Schellenberg et al. 2001, Briand et al. 2007).

Fraglich ist allerdings, ob es auch bei einem Absinken seiner Effektivität und dem Anstieg der Resistenzen gegen SP als präventives Medikament im Rahmen des IPT geeignet ist. Durch vermehrte Mutationen des DHFR- und DHPS-Genes des Parasiten wird die Zeit des präventiven Effektes nach Medikamentengabe verkürzt. So haben zum Beispiel Parasiten mit einer Triple-DHFR-Mutation eine 1000-fache Reduktion der Empfindlichkeit auf Pyrimethamin, was die Präventionswirkung auf nur einen Monat verkürzt. Im Rahmen des IPTp können indessen bis zu 3 Monaten zwischen den SP-Gaben liegen. Eine häufigere Medikamenteneinnahme könnte eine Lösung bieten (ter Kuile et al. 2007).

Allerdings ist es bis jetzt noch nicht klar, in wie weit das Absinken der therapeutischen Effektivität wirklich Einfluss auf die präventive Wirkung von SP hat. Der Effekt scheint kleiner als erwartet zu sein. In Gebieten mit bis zu 31% klinischer und parasitologischer Fehlerrate als Therapeutikum scheint es keinen Zusammenhang zur Erfolgsrate im Rahmen des IPTi zu haben (Grobusch et al. 2007a).

4.6. Einfluss von IPTi auf SP

Nach Gabe eines Malariamedikamentes steigt dessen Konzentration im Blut rasch an und sinkt dann je nach Halbwertszeit langsam ab. Allerdings reagieren nicht alle Parasiten gleich empfindlich auf ein Medikament. So werden je nach Medikamentensensibilität vollresistente Parasiten überhaupt nicht beeinflusst,

partiell resistente Parasiten nur bei hoher Blutkonzentration des Medikamentes. Die Gefahr einer vermehrten Transmission resistenter Parasiten ist gegeben.

Die Einzelgabe von SP scheint eine Selektion von resistenten Parasiten zu bewirken. So wurde in einer Studie ein Anstieg in der Proportion der Kinder mit medikamentenresistent-assoziierten Mutationen drei Wochen nach Medikamentengabe festgestellt (Marks et al. 2005).

Im Rahmen von IPTi-Programmen besteht die Gefahr, dass medikamentensensible Parasiten abgetötet werden und resistente Parasiten überleben und sich so weiter verbreiten können. Allerdings scheint dieser Effekt kleiner als befürchtet zu sein. Dieses kommt einmal dadurch, dass die Gabe von SP im IPTi nur einen kleinen Anteil an der Gesamt-SP-Gabe ausmacht (Alexander et al. 2007). Zum anderen müssen durch den Benefit von IPTi weniger Kinder gegen Malaria behandelt werden, was den möglichen Resistenzdruck verringern würde. Zusätzlich wird eine Unterdosierung, die ebenfalls die Möglichkeit der Resistenzentwicklung fördert, von SP eher selten erfolgen, da die Abgabe im Rahmen des EPI unter Aufsicht erfolgt (Schellenberg et al. 2001).

Genauere Auswirkungen auf die Resistenzbildung von SP im Rahmen von IPTi können allerdings noch nicht beantwortet werden. Bis jetzt ist es in Afrika noch zu weit als Therapeutikum verbreitet, um den reinen IPTi Einfluss festzustellen (O'Meara et al. 2005).

4.7. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass SP trotz guter Verträglichkeit als Therapeutikum in Gabun durch einen Anstieg der Resistenzlage als Therapeutikum nicht mehr zu empfehlen ist. Satt dessen müssen Bemühungen SP durch ACTs zu ersetzen, weiter gefördert werden und die Bevölkerung über die schlechte Wirksamkeit von SP aufgeklärt werden.

In wie weit sich die Resistenzlage von SP durch Einführung von präventiven Programmen wie dem IPTi noch weiter verschlechtert, ist nicht klar vorzusehen, da es zur Zeit trotz geänderter Therapieempfehlungen noch zu weit als Therapeutikum verbreitet ist, um die Effekte zu unterscheiden und abschätzen zu können.

Die Befürchtungen, dass eine verminderte Wirksamkeit von SP seine positive Wirkung als Medikament im Rahmen von IPTi herabsetzen könnte, sind begründbar. Allerdings liegen dazu noch zu wenige Daten vor, um eine definitive Aussage treffen zu können. Der Einfluss der Resistenzlage von SP scheint einen wesentlich kleineren Einfluss auf die Wirksamkeit von IPTi zu nehmen als bisher erwartet wurde. Weitere Studien sind notwendig, um zu beurteilen, ob SP das Medikament der Wahl für IPTi ist oder ob es durch andere Medikamente ersetzt werden sollte.

5. Zusammenfassung

Malaria ist die wichtigste Tropenkrankheit der Erde. Ungefähr 40% der Weltbevölkerung sind von Infektionen bedroht. Die meisten davon leben im subsaharischen Afrika.

Kinder im Alter zwischen sechs Monaten und fünf Jahren und schwangere Frauen gehören zu der Hauptrisikogruppe. Um sie besser vor Malariainfektionen zu schützen, wurden verschiedene präventive Maßnahmen getroffen. So wurde im Rahmen der 1998 gegründeten „Roll Back Malaria“-Initiative die Verbreitung von insektizid behandelten Moskitonetzen gefördert und das Indoorspraying als Vektorbekämpfung wiederentdeckt. Nach den Erfolgen des *Intermittent Preventive Treatment in pregnancy* (IPTp), bei dem Schwangere mehrere Dosen Sulfadoxin-Pyrimethamin während des zweiten und dritten Trimenons erhalten, wurde ebenfalls nach ähnlichen medikamentösen Präventionsmaßnahmen für Kinder gesucht. Im Rahmen des Impfprogrammes (EPI) sollen Kindern routinemäßig Antimalariamedikamente verabreicht werden, um ihre Morbidität und Mortalität zu senken. Sulfadoxin-Pyrimethamin, das schon einen festen Stellenwert im IPTp hat, scheint sich durch seine gute Verträglichkeit auch für das *Intermittent Preventive Treatment in infants* (IPTi) gut zu eignen.

Die vorliegende SP-Effektivitätsstudie wurde durchgeführt, um mehr Informationen im Hinblick auf eine mögliche Einführung des IPTi in Gabun zu erhalten. Dazu wurde Kindern im Alter zwischen 6 und 59 Monaten mit unkomplizierter *Plasmodium falciparum*-Malaria eine Einzeldosis SP gewichtsadaptiert verabreicht und die klinische und parasitologische Effektivität von SP innerhalb der nächsten 28 Tag nach WHO Protokoll evaluiert. Rekrudeszenzen wurden von Neuinfektionen durch Polymerase-Kettenreaktions (PCR)- Analyse unterschieden.

Insgesamt wurden 530 Kinder zwischen 6 und 59 Monaten mit Fieber oder Fieberanamnese innerhalb der letzten 48 Stunden auf Malaria untersucht. 29

Kinder, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in der Studie aufgenommen. Die nach Protokoll geplante Partizipantenanzahl von 139 Kindern wurde nicht erfüllt, da sich aufgrund des Auftretens eines ETF, der zur weiteren Behandlung hospitalisiert werden musste, die Investigatoren in Rücksprache mit dem DSMB nach einer im Protokoll geplanten Zwischenanalyse gegen das Fortführen der Studie entschieden. Drei Kinder wurden zusätzlich im Verlauf der Studie ausgeschlossen.

SP wurde von allen Studienteilnehmern gut vertragen und es traten keine medikamentenassoziierte Nebenwirkungen auf. Vergleichbar mit anderen Studien, die einen positiven Effekt von SP auf die Erythrozytenzahl im Blut festgestellt haben, ließ sich bei der Population nach Protokoll ein signifikanter Anstieg des Hämoglobins ab Tag 14 nachweisen. Zusätzlich wurde schon einen Tag nach Einnahme von SP eine signifikante Fieberreduktion festgestellt. Malariapigment wurde in 51% der dicken Tropfen in den Monozyten und nur in 7% der dicken Tropfen in den neutrophilen Granulozyten gefunden. Bei 81% der Partizipanten wurde erst nach SP-Gabe Gametozyten im dicken Tropfen nachgewiesen.

Nach dem klinischen Bild konnte in der vorliegenden Studie ein Behandlungserfolg mit SP als Therapeutikum bei 65% der Kinder festgestellt werden. Nach PCR-Analyse reduzierte sich die Heilungsrate auf nur 46% bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 29 - 65%.

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass SP als Therapeutikum in Gabun nicht mehr geeignet ist und verstärkt auf die Umsetzung der im Jahre 2003 geänderten Therapierichtlinien geachtet werden muss, in denen ACTs bei unkomplizierter Falciparum-Malaria empfohlen werden. Nur so können auch bessere Aussagen über den Anstieg der Resistenzlage von SP durch Medikamentenverbreitung im Rahmen von präventiven Programmen getroffen werden.

In wie weit die schlechte Effektivität als Therapeutikum Einfluss auf die Wirksamkeit von SP als präventives Medikament im Rahmen des IPTi hat,

bleibt weiterhin offen. Der Einfluss scheint aber kleiner als erwartet zu sein. Weitere Studien sind notwendig, um diese Fragen näher zu untersuchen.

6. Anhang

6.1. Abbildungen, Tabellen und Figuren

Abbildungen

Abbildung 1	Parasitämie	5
Abbildung 2	Lebenszyklus des Malariaparasiten	8
Abbildung 3	Risikogebiete der Malaria	10
Abbildung 4	Sequestration von Parasiten und Obstruktion eines Hirngefäßes	17
Abbildung 5	Karte Gabun	31
Abbildung 6	Hb-Verlauf an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28	49
Abbildung 7	Graphische Darstellung des Temperaturverlaufs	52
Abbildung 8	Darstellung der Vorerkrankungen bei Einschluss	54
Abbildung 9	Darstellung der Verteilung der AEs	55

Tabellen

Tabelle 1	Skala nach Blantyre	14
Tabelle 2	WHO Kriterien für schwere Malaria	15
Tabelle 3	Einteilung der Resistenzgrade	24
Tabelle 4	Einschlusskriterien	34
Tabelle 5	Ausschlusskriterien	35
Tabelle 6	Dosierung von SP	39
Tabelle 7	Studienplan	41
Tabelle 8	Dosierung von Arsucam®	42

Tabelle 9	Grunddaten der Intention-to-Treat-Population	47
Tabelle 10	Grunddaten der Population nach Protokoll	48
Tabelle 11	Mittelwerte der Blutwerte an den Tagen 0, 3 und 28	50
Tabelle 12	Verlauf der axillär gemessenen Temperatur	51
Tabelle 13	Verlauf der Pulsfrequenz pro Minute	53
Tabelle 14	Verlauf der Parasitämie über den Studienzeitraum	56
Tabelle 15	Rate der Gametozyten-positiven dicken Tropfen zum Zeitpunkt vor und nach SP Gabe	57
Tabelle 16	Anteil in % von Pigment-positiven Monozyten bzw. Neutrophilen auf je 200 Monozyten bzw. Neutrophile pro dickem Tropfen	58
Tabelle 17a	Behandlungsergebnisse vor PCR-Analyse	59
Tabelle 17b	Behandlungsergebnisse nach PCR-Analyse	59

Figuren

Figur 1	Flussdiagramm	46
---------	---------------	----

6.2. Abkürzungen

ACPR	Adequate Clinical and Parasitological Response
ACT	Artemisinin-basierte Kombinationstherapie
AE	Adverse Events
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin Transaminase
AQ	Amodiaquin
BIP	Bruttoinlandsprodukt
CRF	Case Record Form
CSP	Circumsporozoite Protein
CTL	cytotoxic T-Lymphocyte
CQ	Chloroquin
DHFR	Dihydrofolat Reduktase
DHPS	Dihydropteroatesynthase
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
EDTA	Ethylenediamine Tetraacetic Acid
EM	Erythema multiforme
EPI	Expanded Programme on Immunization
ETF	Early Treatment Failure
FBC	Full blood count
Glurp	Glutamate-rich Protein
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immune Deficiency Virus
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMCI	Integrated Management of Childhood Illness
IPT	Intermittent Preventive Treatment
IPTi	Intermittent Preventive Treatment in infants
IPTp	Intermittent Preventive Treatment in pregnancy

LCF	Late Clinical Failure
LPF	Late Parasitological Failure
LTF	Late Treatment Failure
LSTMH	London School of Tropical Medicine and Hygiene
MSP	Merozoite Surface Protein
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PfEMP	<i>Plasmodium falciparum</i> infected erythrocyte membrane protein
SD	Standardabweichung
SJS	Steven-Johnson Syndrom
SOP	Standard Operating Procedure
SP	Sulfadoxin-Pyrimethamin
TEN	toxische epidermale Nekrolyse
TFN	Tumornekrosefaktor
UNDP	United Nations Development Programme
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
WHO	Weltgesundheitsorganisation

6.3. Literaturverzeichnis

Abacassamo F., Enosse S., Aponte J. J., Gómez-Olivé F. X., Quintó L., Mabunda S., Barreto A., Magnussen P., Ronn A. M., Thompson R., Alonso P.L. Efficacy of Chloroquine, Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyrimethamine and combination therapy with Artesunate in Mozambican children with non-complicated malaria
Tropical Medicine & International Health 2004, 9:200-208

Alexander N., Sutherland C., Roper C., Cissé B., Schellenberg D. Modelling the impact of intermittent preventive treatment for malaria on selection pressure for drug resistance
Malaria Journal 2007, 6:9

Alker A. P., Mwapasa V., Purfield A., Rogerson S. J., Molyneux M. E., Kamwendo D. D., Tadesse E., Chaluluka E., Meshnick S. R. Mutations associated with Sulfadoxine-Pyrimethamine and Chlorproguanil resistance in *Plasmodium falciparum* isolates from Blantyre, Malawi
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005, 49:3919-3921

Allouche A., Bailey W., Barton S., Bwika J., Chimpeni P., Falade C. O., Fehintola F. A., Horton J., Jaffar S., Kanyok T., Kremsner P. G., Kublin J. G., Lang T., Missinou M. A., Mkandala C., Oduola A. M., Premji Z., Robertson L., Sowunmi A., Ward S. A., Winstanley P. A. Comparison of Chlorproguanil-Dapsone with Sulfadoxine-Pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in young African children: double-blind randomized controlled trial
The Lancet 2004, 363:1843-48

Amodu O. K., Adeyemo A. A., Olumese P. E., Gbadegesin R. A. Intraleucocytic malaria pigment and clinical severity of malaria in children
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1998, 92:54-56

Aponte J. J., Menendez C., Schellenberg D., Kahigwa E., Mshinda H., Vountasou P., Tanner M., Alonso P. L. Age interactions in the development of naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum* and its clinical presentation
PLoS Medicine 2007, 4:1259-1267

Aubouy A., Bakary M., Keundjian A., Mbomat B., Makita J. R., Migot-Nabias F., Cot M., Le Bras J., Deloron P. Combination of drug level measurement and parasite genotyping data for improved assessment of Amiodaquine and Sulfadoxine-Pyrimethamine efficacies in treating *Plasmodium falciparum* malaria in Gabonese children
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003, 47:231-237

Basco L. K., Same-Ekobo A., Ngane V. F., Ndounga M., Metoh T., Ringwald P., Soula G.

Therapeutic efficacy of Sulfadoxine-Pyrimethamine, Amodiaquine and the Sulfadoxine-Pyrimethamine-Amodiaquine combination against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in young children in Cameroon

Bulletin of the World Health Organisation 2002, 80:538-545

Becher H., Kynast-Wolf G., Sié A., Ndugwa R., Ramroth H., Kouyaté B., Müller O.

Patterns of malaria: Cause-specific and all-cause mortality in a malaria-endemic area of West-Africa

The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2008, 78:106-113

Beier J. C., Killeen G. F., Githure J. I.

Short report: entomologic inoculation rates and *Plasmodium falciparum* malaria prevalence in Africa

The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1999, 61:109-13

Botschaft Gabun

<http://www.botschaft-gabun.de/>

Briand V., Cottrell G., Massougbodji A., Cot M

Intermittent preventive treatment for the prevention of malaria during pregnancy in high transmission areas

Malaria Journal 2007, 6:160

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

The Lancet 2005, 365:1147-1152

Burns M., Baker J., Auliff A. M., Gatton M. L., Edstein M. D., Cheng Q.

Efficacy of Sulfadoxine-Pyrimethamine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in East Timor

The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2006, 74:361-366

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(7519):727-33

Deloron P., Mayombo J., Le Cardinal A., Mezui-Me-Ngong J., Bruzi-Baert C., Lekoulou F., Elissa N.

Sulfadoxine-Pyrimethamine for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Gabonese children

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2000, 94:188-190

Dondorp A., Nosten F., Stepniewska K., Day N., Whire N.; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group
Artesunate versus Quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomized trial
The Lancet 2005, 366:717-725

Dzinjalama F., Macheso A., Kublin J. G., Taylor T. E., Barnes K. I., Molyneux M. E., Plowe C. V., Smith P. J.
Association between the pharmacokinetics and the in vivo therapeutic efficacy of Sulfadoxine-Pyrimethamine in Malawian children
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005, 49:3601-3606

Fernandes N., Figueiredo P., do Rosário V. E., Cravo P.
Analysis of Sulphadoxine/Pyrimethamine resistance-conferring mutations of *Plasmodium falciparum* from Mosambique reveals the absence of the dihydrofolate reductase 164L mutant
Malaria Journal 2007, 6:35

Gilles H. M.
In: Essential Malariology, Hrsg.: Warrell D. A., Gilles H. M.
4. Auflage BookPower, 2002, 1-5

Gimnig J. E., MacArthur J. R., M'bang'ombe M., Kramer M. H., Chizani N., Stern R. S., Mkandala C., Newman R. D., Steketee R. W., Campbell C. H.
Severe cutaneous reactions to Sulfadoxine-Pyrimethamine and Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi
The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2006, 74:738-743

Goldberg D. E., Slater A. F.
The pathway of hemoglobin degradation in malaria parasites
Parasitology Today 1992, 8:280-283

Grandesso F., Bachy C., Donam I., Ntambi J., Habimana J., D'Alessandro U., Maikere J., Vanlerberghe V., Kerah C. H., Guthmann J.-P.
Efficacy of Chloroquine, Sulfadoxine-Pyrimethamine and Amodiaquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria among children under five in Bongor and Koumra, Chad
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2006, 100:419-426

Greenwood B. M., Bojang K., Whitty C. J., Targett G. A.
Malaria
The Lancet 2005, 365:1487-1498

Grobusch M. P., Kremsner P. G.
Uncomplicated malaria
Current topics in microbiology and immunology 2005, 295:83-104

Grobusch M. P., Lell B., Schwarz N. G., Gabor J., Dörnemann J., Pötschke M., Oyakhirome S., Kiessling G. C., Necek M., Längin M. U., Klouwenberg P. K., Klöpfer A., Naumann B., Altun H., Agnandji S. T., Goesch J., Decker M., Salazar C. L. O., 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

The Journal of Infectious Diseases Oktober 2007a, 196:1595-1602

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 2007b, 20:613-620

Guthmann J.-P., Pinoges L., Checchi F., Cousens S., Balkan S., van Herp M., Legros D., Olliaro P.

Methodical issues in the assessment of animalarial drug treatment: Analysis of 13 studies in eight African countries from 2001 to 2004

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006, 50:3774-3739

Hänscheid T., Egan T. J., Grobusch M. P.

Haemozoin: from melatonin pigment to drug target, diagnostic tool and immune modulator

The Lancet Infectious Diseases 2007, 7:675-85

Hellgren U., Kihamia C.M., Bergqvist Y., Lebbad M., Premji Z., Rombo L.

Standard and reduced doses of Sulfadoxine-Pyrimethamine for treatment of *Plasmodium falciparum* in Tanzania, with determination of drug concentrations and susceptibility in vitro

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1990, 84:469-472

Kabanywanyi A. M., Mwita A., Sumari D., Mandike R., Mugittu K., Abdulla S.

Efficacy and safety of Artemisinin-based antimalarial in the treatment of uncomplicated malaria in children in southern Tanzania

Malaria Journal 2007, 6:146

Kobbe R., Kreuzberg C., Adjei S., Thompson B., Langefeld I., Thompson P. A., Abruquah H. H., Kreuels B., Ayim M., Busch W., Marks F., Amoah K., Opoku E., Meyer C. G., Adjei O., May J.

A randomised controlled trial of extended intermittent preventive antimalarial treatment in infants

Clinical Infectious Diseases 2007, 45:16-25

Kofoed P.-E., Rodrigues A., Aaby P., Rombo L.

Continued efficacy of Sulfadoxine-Pyrimethamine as second line treatment for malaria in children in Guinea-Bissau

Acta Tropica 2006, 100:213-217

Koram K. A., Abuaku B., Duah N., Quashie N.
Comparative efficacy of antimalarial drugs including ACTs in the treatment of uncomplicated malaria among children under 5 years in Ghana
Acta Tropica 2005, 95:194-203

Kremsner P. G., Krishna S.
Antimalarial combinations
The Lancet 2004, 364:285-294

Kun J. F. J., Lehman L. G., Lell B., Schmidt-Ott R., Kremsner P. G.
Low-dose treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine combinations selects for drug-resistant *Plasmodium falciparum* strains
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999, 43:2205-2208

Lang W.
In: Tropenmedizin in Klinik und Praxis
3. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart 2002, 10-18

Lell B., Lehmann L. G., Schmidt-Ott J. R., Sturchler D., Handschin J., Kremsner P. G.
Malaria chemotherapy trial at a minimal effective dose of Mefloquine/Sulfadoxine/Pyrimethamine compared with equivalent doses of Sulfadoxine/Pyrimethamine or Mefloquine alone
The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1998, 58:619-624

Macete E., Aide P., Aponte J. J., Sanz S., Mandomando I., Espasa M., Sigauque B., Doban C., Mabunda S., DgeDge M., Alonso P., Menendez C.
Intermittent preventive treatment for malaria control administered at the time of routine vaccinations in Mosambican infants: A randomized, placebo-controlled trial
The Journal of Infectious Diseases 2006, 194:276-285

Marks F., von Kalckreuth V., Kobbe R., Adjei S., Adjei O., Horstmann R. D., Meyer C. G., May J.
Parasitological rebound effect and emergence of Pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* after single-dose Sulfadoxine-Pyrimethamine
The Journal of Infectious Diseases 2005, 192:1962-1965

Marsh K.
In: Essential Malariology, Hrsg.: Warrell D. A., Gilles H. M.
3. Auflage BookPower 2002, 253-258

Mbugi E. V., Mutayoba B. M., Malisa A. L., Balthazary S. T., Nyambo T. B., Mshinda H.
Drug resistance to Sulphadoxine-Pyrimethamine in *Plasmodium falciparum* malaria in Mlimba, Tanzania
Malaria Journal 2006, 5:94

Metzger W., Mordmüller B., Graninger W., Bienzle U., Kremsner P. G.
Sulfadoxine/Pyrimethamine or Chloroquine/Clindamycin treatment of Gabonese school children infected with Chloroquine resistant malaria
The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1995, 36:723-728

Mockenhaupt F. P., Bedu-Addo G., Junge C., Hommerich L., Eggelte T. A., Bienzle U.
Markers of Sulfadoxine-Pyrimethamine-resistant *Plasmodium falciparum* in placenta and circulation of pregnant women
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007a, 51:332-334

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: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Northern Ghana
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007b, 51:3273-3281

Molyneux M. E., Taylor T. E., Wirima J. J., Harper G.
Effect of rate of infusion of Quinine on insulin and glucose responses in Malawian children with falciparum malaria
British Medical Journal 1989, 299:602-603

Mugittu K., Abdulla S., Falk N., Masanja H., Felger I., Mshinda H., Beck H.-P., Genton B.
Efficacy of Sulfadoxine-Pyrimethamine in Tanzania after two years as first-line drug for uncomplicated malaria: assessment protocol and implication for treatment policy strategies
Malaria Journal 2005, 4:55

Nguyen P. H., Day N., Pram T.D., Ferguson D. J., White N. J.
Intraleucocytic malaria pigment and prognosis in severe malaria
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1995, 89:200-204

Nimah M. M., Bshesh K., Callahan J. D., Jacobs B. R.
Infrared tympanic thermometry in comparison with other temperature measurement techniques in febrile children
Pediatric Critical Care Medicine 2006, 7:48-55

Nsimba B., Guiyedi V., Mabika-Mamfoumbi M., Mourou-Mbina J. R., Ngoungou E., Bouyou-Akotet M., Loembet R., Durand R., Le Bras J., Kombila M.
Sulphadoxine/Pyrimethamine versus Amodiaquine for treating uncomplicated childhood malaria in Gabon: A randomized trial to guide national policy
Malaria Journal 2008, 7:31

Obonyo C. O., Ochieng F., Taylor W. R., Ochola S. A., Mugitu K., Olliaro P., ter Kuile F., Oloo A. J.

Artesunate plus Sulfadoxine-Pyrimethamine for uncomplicated malaria in Kenyan children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2003, 97:585-591

O'Meara W. P., Breman J. G., McKenzie F. E.

The promise and potential challenges of intermittent preventive treatment for malaria in infants (IPTi)
Malaria Journal 2005, 4:33

Oyakhrome 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

Pasvol G.

In: Oxford Handbook of Tropical Medicine
2. Auflage Oxford University Press 2005a, 11-12

Pasvol G.

In: Oxford Handbook of Tropical Medicine
2. Auflage Oxford University Press 2005b, Seite 17

Peters PJ., Thigpen MC., Parise ME., Newman RD.

Safety and toxicity of Sulfadoxine/Pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment
Drug Safety 2007, 30:481-501

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
The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2001, 65:599-602

Ranford-Cartwright L. C., Taylor J., Umasunthar T., Taylor L. H., Babiker H. A., Lell B., Schmidt-Ott J. R., Lehman L. G., Walliker D., Kremsner P. G.

Molecular analysis of recrudescence parasites in a *Plasmodium falciparum* drug efficacy trial in Gabon

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1997, 91:719-724

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
The Lancet 2001, 357:1471-1477

Schellenberg D., Kahigwa E., Darkeley C., Malende A., Wigayi J., Msokame C., Aponte J. J., Tanner M., Mshinda H., Menendez C., Alonso P. L.

The safety and efficacy of Sulfadoxine-Pyrimethamine, Amodiaquine and their combination in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria
The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2002, 67:17-23

Schwarzer E., Kühn H., Valente E., Arese P.

Malaria-parasitized erythrocytes and hemozoin nonenzymatically generate large amounts of hydroxy fatty acids that inhibit monocyte functions
Blood 2003, 101:722-728

Scorza T., Magez S., Brys L., de Baetselier P.

Hemozoin is a key factor in the induction of malaria-associated immunosuppression
Parasite Immunology 1999, 21:545-554

Sinden R. E., Gilles H. M.

In: Essential Malariology, Hrsg.: Warrell D. A., Gilles H. M.
4. Auflage BookPower 2002, 8-21

Slater A. F., Cerami A.

Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites
Nature 1992, 355:167-169

Snow R. W., Gilles H. M.

In: Essential Malariology, Hrsg.: Warrell D. A., Gilles H. M.
4. Auflage BookPower 2002, 88-89

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

Sowunmi A., Adedeji A. A., Gbotosho G. O., Fateye B. A., Happi T. C.

Effects of Pyrimethamine-Sulphadoxine, Chloroquine plus Chlorpheniramine and Amodiaquine plus Pyrimethamine-Sulphadoxine on gametocytes during and after treatment of acute, uncomplicated malaria in children
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 2006, 101:887-893

Stepniewska K., White N. J.
Some considerations in the design and interpretation of antimalarial drug trials
in uncomplicated falciparum malaria
Malaria Journal 2006, 5:127

Sulo J., Chimpeni P., Hatcher J., Kublin J. G., Plowe C. V., Molyneux M. E.,
Marsh K., Taylor T. E., Watkins W. M., Winstanley P. A.
Chlorproguanil-Dapsone versus Sulfadoxine-Pyrimethamine for sequential
episodes of uncomplicated falciparum malaria in Kenya and Malawi: a
randomized clinical trial
The Lancet 2002, 360:1136-1143

Taylor E. T., Molyneux M. E.
In: Essential Malariology, Hrsg.: Warrell D. A., Gilles H. M.
4. Auflage BookPower 2002, 206-216

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
The Journal of the American Medical Association 2007, 297:2603-2616

Triglia T., Menting J. G., Wilson C., Cowman A. F.
Mutations in dihydropteroate synthase are responsible for sulfone and
sulfonamide resistance in *Plasmodium falciparum*
Proceedings in the National Academy of Sciences of the United States of
America 1997, 94:13944-13949

Warrell D. A.
In: Essential Malariology, Hrsg.: Warrell D. A., Gilles H. M.
4. Auflage BookPower 2002a, 191-200

Warrell D. A., Watkins W., Winstanley P. A.
In: Essential Malariology, Hrsg.: Warrell D. A., Gilles H. M.
4. Auflage BookPower 2002b, 296-283

White N.J.
In: Manson's Tropical diseases
21. Auflage Elsevier Science, 2003, 1205-1219, 1255-1260

WHO, Drug resistance in malaria, Peter B. Bloland, 2001
http://www.who.int/drugresistance/publications/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_4/en/

WHO, Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment
of uncomplicated falciparum, 2003
<http://www.who.int/malaria/docs/ProtocolWHO.pdf>

WHO, Country Health System Fact Sheet, 2006
http://www.who.int/wormcontrol/databank/GABON_Last/en/

WHO, Malaria, Fact sheet N°94, May 2007
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html>

WHO Treatment guidelines 2006
<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>

Winkler S., Brandts C., Wernsdorfer W. H., Graninger W., Bienzle U., Kremsner P. G.
Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Gabon. Activity correlations between various antimalarials
Tropical Medicine and Parasitology 1994, 45:214-218

www.uni-tuebingen.de/delta/daten/foundation_f.html, 2007

Zongo I., Dorsey G., Rouamba N., Dokomajilar C., Lankoande M., Ouedraogo J. B., Rosenthal P. J.
Amodiaquine, Sulfadoxine-Pyrimethamine and combination therapy for uncomplicated falciparum malaria: a randomized controlled trial from Burkina Faso
The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2005, 73:826-832

6.4. Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr. Peter G. Kremsner ich für die Möglichkeit an der Medical Research Unit in Lambaréné zu arbeiten und die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit danken. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Martin P. Grobusch für die wissenschaftliche Betreuung und seine freundliche Unterstützung bei der Korrektur der Arbeit.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Forschungsstation, die zum Gelingen der Studie beigetragen haben. Besonders danke ich hierbei Julian, Sunny, Katharina und Benedikt, die bei der Erfassung der Daten mitgearbeitet haben und Herrn Dr. Bertrand Lell, der mich bei der statistischen Auswertung unterstützt hat. Selbstverständlich möchte ich mich ebenfalls bei den Eltern der Studienteilnehmer bedanken, ohne die die Umsetzung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich bei meinen Eltern und meiner Schwester Birgit bedanken, die mich auf meinem Weg unterstützt haben und die immer für mich da sind. Besonderer Dank gilt auch Gerlinde und Rainer. Ihr habt mir meine Studienzzeit sehr versüßt! Ich danke Euch für Eure Hilfe, die Gespräche und liebevollen „Care Pakete“.

Großer Dank gilt ebenfalls meinen Freunden. Selbst bei räumlicher Distanz seid Ihr für mich da und helft bei Fragen und Problemen. Vor allem möchte ich mich dabei auch bei Martin bedanken, der immer einen Platz in meinem Herzen behalten wird und dem ich, wie vor langer Zeit versprochen, diese Arbeit widme.

Zuletzt mein Dankeschön an Bene, der mir durch zahlreiche Diskussionen und Anregungen beim Erstellen dieser Arbeit geholfen hat und mich immer wieder liebevoll motiviert und unterstützt hat. Ich liebe Dich und bin glücklich, dass es uns gibt!

6.5. Lebenslauf

Perönliche Informationen:

Name: Katja Carolin Greutélaers, geb. Szywon
 Geburtsdatum: 22. November 1975
 Geburtsort: Freiburg im Breisgau
 Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

Juni 95 Allgemeine Hochschulreife / Abitur
 1986-1995 Albert-Schweitzer Gymnasium in Gundelfingen
 1982-1986 Johann-Peter-Hebel Grundschule in Gundelfingen

Studium:

23.04.2002 Drittes Staatsexamen
 1995 – 2002 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum

Arbeitserfahrung:

Seit Sept. 08 Assistenzärztin Anästhesie und Intensivmedizin in den DRK Kliniken Berlin Köpenick
 Feb. – Apr. 08 Assistenzärztin Intensivmedizin des Ku-Ring-Gai Hospitals Hornsby / Australien
 Jan. 06 - Jan. 07 Forschungsaufenthalt am Albert-Schweitzer Hospitals in Lambaréné / Gabun für das Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen
 Sept. 05 - Aug. 06 Assistenzärztin Anästhesie an der Universitätsklinik Freiburg
 Jan. - Aug. 05 Assisistenzärztin Anästhesie und Tätigkeit als Notärztin am St. Josef –Hospital in Bochum
 Aug. 02 - Juli 04 Assistenzärztin Anästhesie am Kantonsspital Liestal / Schweiz

Forschungsprojekte:

Mitarbeit als Investigator an folgenden Studien:

- Efficacy of Sulfadoxine-Pyrimethamine in the treatment of symptomatic, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria among 6-59 month old children in Lambaréné
- A Phase II randomized, double-blind bridging study of the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals candidate *Plasmodium falciparum* malaria vaccine RTS,S/AS01E (0.5 mL dose) to RTS,S/AS02D

- (0.5 mL dose) administered IM according to a 0, 1, 2-month vaccination schedule in children aged 18 months to 4 years living in Gabon
- Randomised controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of recombinant *lactococcus lactis* hybrid GMZ 2 [GLURP + MSP 3] blood stage malaria vaccine versus rabies vaccine in healthy Gabonese adult volunteers
 - Evaluation of a new method based on fluorescence microscopy to detect Plasmodium infection: A pilot study

Praktische Tätigkeiten und Weiterbildungen:

Nov. 07	Teilnahme am Kurs "Introduction to Clinical Epidemiology" der VSCR in Lambaréné / Gabun
Sept. 07	Teilnahme am "ICH-GCP Training" der VSCR in Lambaréné / Gabun
Dez. 06	Teilnahme an der GCP-Einführung in Erlangen
Nov.- Dez. 06	Kursus Tropenmedizin am Schweizer Tropeninstitut Basel / Schweiz
2001/2002	Praktisches Jahr im Rahmen des Studiums: <ul style="list-style-type: none"> - Vier Monate an der Abteilung Anästhesie des Kantonsspitals Liestal / Schweiz - Vier Monate an der Abteilung Chirurgie des King-Edwards Hospitals in Durban / Südafrika - Vier Monate an der Abteilung Innere Medizin der Augusta Krankenhaus in Bochum
Juli 00	einmonatiges praktisches Training an der Abteilung für Infektiologie und Allgemeinmedizin am Bombay Hospital in Mumbai / Indien
Juli 99	einmonatiges praktisches Training an der Abteilung für Innere Medizin am Gilbert-Bain Hospital in Lerwick, Shetlands / GB
Sept. 98	einmonatiges praktisches Training an der Abteilung für Chirurgie in der Praxisklinik Stühlinger in Freiburg
Feb. 98	einmonatiges praktisches Training an der Abteilung für Anästhesie der Ostsee-Klinik in Damp

Zusatzqualifikationen:

Fachkunde Notfallmedizin
Sprachkenntnisse in Englisch und Französisch

Auslandsaufenthalte/ Reisen:

Mai – Juli 08	Australien
Okt. – Nov. 04	Australien
Mai – Juni 02	Bolivien / Peru
1998 / 99	Thailand / Indonesien