

Arzneimittlempfindlichkeit von Plasmodium falciparum und Plasmodium vivax in Südostasien und Westozeanien

W. H. Wernsdorfer^{1,2}, G. Wernsdorfer²

Einleitung

Die Chinarinde hat zwischen dem 17. und 19. Jahrhundert die Therapie fieberhafter Erkrankungen, vor allem der als Malaria geltenden, dominiert. Sie wurde noch in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts von dem aus ihr gewonnenen Chinin abgelöst, welches sich nach der Entdeckung der Malariaerreger tatsächlich als blutschizontozides Spezifikum erwies. Obgleich schon 1910 die ersten Fälle relativer Chininresistenz aufgetreten waren (9, 10), leistete das Medikament klinisch weiterhin ausgezeichnete Dienste. Der Grund für die Suche nach synthetischen Malariamitteln war daher zunächst nur in den durch den 1. Weltkrieg bedingten Beschaffungsschwierigkeiten aus den tropischen Ursprungsländern zu sehen. Es war daher nicht verwunderlich, daß das erste synthetisch gewonnene Malariamittel Chinin selbst war. Allerdings ist die Synthese bis heute höchst unwirtschaftlich geblieben.

Das erste neuartige synthetische Malariamittel, Pamaquin (Plasmochin), ein 8-Aminochinolin wurde in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts entwickelt. Jedoch wußte man zunächst nicht viel mit diesem Medikament anzufangen, da es nur geringe blutschizontozide Wirkung besitzt. Seine Wirksamkeit in der Antirelapstherapie der Vivax-Malaria wurde erst später erkannt. Das zweite Medikament der „ersten Generation“ der Synthetika war Mepacrin (Atebrin), ein Aminocridin mit ausgeprägter blutschizontozider Wirkung. Es kam kurz vor dem 2. Weltkrieg auf den Markt. Obgleich weniger toxisch, war es ebenso umständlich in der therapeutischen Anwendung wie Chinin. Zudem war die Mittel- und Langzeitprophylaxe mit Mepacrin von einer auffälligen Gelbfärbung der Haut begleitet. In der parenteralen Therapie der schweren oder komplizierten Falciparum-Malaria blieb Chinin bis in die jüngste Zeit das Mittel der Wahl.

Während des 2. Weltkriegs wurde auf beiden Seiten an neuen synthetischen Malariamitteln gearbeitet, wobei die Suche nach besser verträglichen und einfacher verwendbaren Medikamenten im Vordergrund stand. Bis dahin waren nämlich keine nennenswerten Resistenzprobleme aufgetreten. Das Resultat der intensiven Forschungsarbeiten war überraschend reichhaltig: die „zweite Generation“ der Synthetika umfaßte die für die Kurzbehandlung geeigneten 4-Aminochinoline Chloroquin und Amodiaquin, das im Vergleich zu Pamaquin wesentlich besser verträgliche 8-Aminochinolin Primaquin, und die Folsynthesehemmer Pyrimethamin und Proguanil. Diese Präparate wurden noch in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eingeführt.

Die schon kurz nach der breiteren Anwendung von Pyrimethamin beobachtete Resistenz bei *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax* fand zunächst noch wenig Beachtung, da Chloroquin in der Therapie und der Prophylaxe sich weiterhin voll wirksam zeigte. Bei *P. falciparum* traten jedoch 1959 die ersten Fälle von Resistenz auf (6, 8). Dies war das Signal für eine Reaktivierung der Suche nach alternativen Chemotherapeutika.

Die synergistischen Kombinationen von Sulfonamiden und Pyrimethamin waren die ersten Ersatzmedikamente zur Behandlung chloroquinresistenter Falciparum-Malaria, jedoch trat in mehreren Endemiegebieten nach einiger Zeit Resistenz gegen diese Folatsynthesehemmer auf. Nun kam Chinin wieder als Mittel zur oralen Routinebehandlung der Falciparum-Malaria zu Ehren, allerdings in Kombination mit Tetrazyklin oder Doxyzyklin, da mit Chinin allein in den wenigsten Fällen eine völlige Ausheilung der Infektion erreicht werden konnte. Die Behandlung mit Chinin und Tetrazyklinen stellte wegen des umständlichen Therapieschemas und unangenehmer Nebenwirkungen hohe Anforderung an die Compliance der Patienten. Daher bedeutete die Einführung von Mefloquin, einem dem Chinin verwandten 4-Chinolinmethanol, eine willkommene Vereinfachung der Medikation. Hingegen war Halofantrin, einem 9-Phenanthrenmethanol mit einer dem Mefloquin ähnlichen Wirkung, wegen zwar seltener, aber schwerer Kardiotoxizität weniger Erfolg beschieden. In Teilen Südostasiens ist bei *P. falciparum* zu Anfang dieses Jahrzehnts Resistenz gegen Mefloquin aufgetreten und mittlerweile zu einem ernstem Problem geworden. Gegenwärtig sprechen die mefloquinresistenten Infektionen noch immer zufriedenstellend auf die kombinierte Behandlung mit Artemether oder Artesunat mit Mefloquin an. Allerdings ist damit die für die betroffenen Länder wirtschaftlich leistbare Grenze erreicht. Die restlichen Alternativmedikamente dürften aus Kostengründen der Touristikmedizin vorbehalten bleiben. Daher ist die Suche nach neuen, preislich vertretbaren Malariamitteln weiterhin eine Notwendigkeit.

Arzneimittelresistenz von Malariaerregern in Südostasien und Westozeanien

Das als Südostasien und Westozeanien bezeichnete Gebiet umfaßt die auf dem asiatischen Kontinent gelegenen Länder östlich von Pakistan und südlich der GUS und der Mongolei unter Ausschluß der beiden koreanischen Staaten, Das Gebiet schließt auch die Inselstaaten Sri Lanka, Indonesien, Philippinen, Papua-Neuguinea, Salomonen und Vanuatu ein sowie die auf der Insel Borneo gelegenen Teile Malaysiens. Die Ryukyu-Inseln Japans, Taiwan, Brunei, Singapur und die Maldiven sind malariafrei geworden.

Geschichte

Die ersten Fälle von Chloroquinresistenz bei *P. falciparum* wurden 1959 in Thailand beobachtet (6). Es handelte sich um sogenannte „sentinel cases“, welche die Infektion aus dem benachbarten Kambodscha mitgebracht hatten. Bis 1969 griff die Chloroquinresistenz auf Malaysien, Myanmar und Vietnam über. Zwischen 1970 und 1979 kamen Bangladesch, China, Indien, Indonesien, Laos, Papua-Neuguinea und die Philippinen hinzu. Zwischen 1980 und 1989 dehnte sich die Chloroquinresistenz auf Bhutan, Nepal, die Salomonen, Sri Lanka und Vanuatu aus, womit seit 1989 praktisch die gesamte Region von dem Phänomen betroffen ist.

Die ersten Fälle von Resistenz gegen Kombinationen von Sulfonamiden und Pyrimethamin bei *P. falciparum* wurden 1980 ebenfalls im Grenzgebiet zwischen Thailand und Kambodscha beobachtet (7). Seither ist Resistenz gegen diese Medikamente auch in Myanmar, Laos, Viet Nam, Indonesien, Papua-Neuguinea und Teilen Malaysiens aufgetreten.

Resistenz von *P. falciparum* gegenüber Chinin hat es in der Region in Einzelfällen zweifellos seit fünf Jahrzehnten gegeben, aber erst 1980 manifestierte sie sich deutlich in Thailand (19). Seither ist ein weiterer Verfall der Chininempfindlichkeit in Thailand, Kambodscha und Viet Nam eingetreten, wo etwa 80 - 90% aller Patienten Rezidive nach Monotherapie mit Chinin zeigen (5, 19). Allerdings läßt sich durch gut überwachte sequentielle oder simultane Behandlung mit Tetrazyklin oder Doxyzyklin weiterhin eine sehr hohe Heilungsquote (nahezu 100%) erzielen.

Mefloquinresistenz von *P. falciparum* wurde erstmals 1982 aus Thailand beschrieben (2), jedoch handelte es sich damals noch um Einzelfälle. In den frühen 1990er Jahren ist es im Grenzgebiet zwi-

schen Thailand und Kambodscha zu einer explosiven Zunahme der Mefloquinresistenz gekommen (18), welche schließlich weitere Gebiete von Kambodscha und Thailand, sowie Myanmar und Vietnam erfaßte.

Im Gegensatz zu *P. falciparum* hat *P. vivax* eine sehr viel weniger ausgeprägte Tendenz zur Resistenzentwicklung gezeigt. Bei *P. vivax* muß zwischen dem Ansprechen asexueller erythrozytärer Formen auf Blutschizontozide und jenem der latenten Leberformen auf Hypnozoitozide unterschieden werden. An der therapeutischen Wirksamkeit des derzeit einzigen hypnozoitoiden Mittels, Primaquin, hat sich während der vergangenen fünf Jahrzehnte offenbar sehr wenig geändert. Dennoch gibt es geographische Unterschiede in der relativen Wirksamkeit (3), welche angepaßte Dosisschemata erfordert. So spricht der in Südwestoceanien beheimatete Chesson-Stamm von *P. vivax* ungleich weniger gut auf Primaquin an als die südasiatischen Parasitenpopulationen. Resistenz gegenüber Pyrimethamin als Blutschizontozid ist bei *P. vivax* schon kurz nach Einführung dieses Medikaments beobachtet worden. Die ersten Fälle von Chloroquinresistenz sind aus Papua-Neuguinea (12) und den Salomonen (17) beschrieben worden. Seither wurde das Phänomen auch in Teilen Indonesiens beobachtet, weist jedoch keine erhebliche Expansionstendenz auf. Seine geographische Verteilung zeigt große Ähnlichkeit mit jener des Chesson-Stamms.

Ursächliche Faktoren Die Arzneimittelresistenz ist ein genetisch determiniertes Phänomen. Natürliche oder induzierte Mutation spielt kaum eine Rolle (1). Somit sind Arzneimitteldruck und dadurch ausgelöste Selektion als wichtigste Faktoren in der Genese der Resistenz anzusehen (16).

Die Exposition von *P. falciparum* gegenüber subkurativen Konzentrationen kann auf verschiedene Weise erfolgen: Massentherapie oder -prophylaxe mit Malariaemitteln, nach Dosis und/oder Dauer unzureichende Behandlung von Infektionen, und Verwendung von Medikamenten mit langer residueller Halbwertszeit in Gebieten mit intensiver Malariaübertragung.

Die ersten Fälle von Chloroquinresistenz in Südostasien sind in der Nähe eines Gebiets aufgetreten, in welchem während mehrerer Jahre chloroquiniertes Kochsalz zur Malariabekämpfung verwendet wurde. Der ursächliche Zusammenhang wird durch das parallele Ereignis in Südamerika noch plausibler (11).

Die wichtige Rolle unzureichender Therapie wurde in Thailand am Beispiel der schwindenden Chininempfindlichkeit demonstriert (14). Hier kam es infolge mangelnder Compliance mit der kombinierten Therapie mit Chinin und Tetrazyklin zwischen 1982 und 1984 zu einer erheblichen Zahl zunächst unerkannter Rezidive, welche ein Reservoir für die Übertragung von Infektionen mit verminderter Chininsensibilität bildeten.

Das explosive Erscheinen der Mefloquinresistenz im Grenzgebiet zwischen Thailand und Kambodscha in den frühen 1990er Jahren ist auf posttherapeutischen Arzneimitteldruck zurückzuführen. Die meisten der damals auf thailändischem Gebiet behandelten Patienten kamen aus dem benachbarten Kambodscha und kehrten auch sehr bald dahin zurück. Unter der dort herrschenden intensiven Malariaübertragung kam es bei der langen Halbwertszeit des Medikaments häufig zur Konfrontation neuer Parasitenpopulationen mit unterschwelligen Wirkstoffkonzentrationen und damit zur Selektion resistenter Parasitenpopulationen (15).

Gegenwärtige Resistenzlage Abbildung 1 gibt über die gegenwärtige Verbreitung der Arzneimittelresistenz von *P. falciparum* in Südostasien und Teilen Westoceanien Aufschluß. In den nicht gezeigten Salomonen und Vanuatu ist *P. falciparum* zumeist resistent gegen Chloroquin und zu <50% resistent gegen Kombinationen von Sulfonamiden und Pyrimethamin. Der in Abbildung 1 nicht gezeigte Grad der Resistenz weist in den einzelnen Gebieten erhebliche Unterschiede auf. Während in den von Multiresistenz betroffenen Ländern (Myanmar, Kambodscha und Grenzregionen Thailands mehr als 90% aller Parasitenisolate resistent gegen Chloroquin und Sulfadoxin/Pyrimethamin sind, und die überwiegende Zahl Nichtimmuner auf die Behandlung mit solchen Präparaten mit R-II oder R-III anspricht, sind in

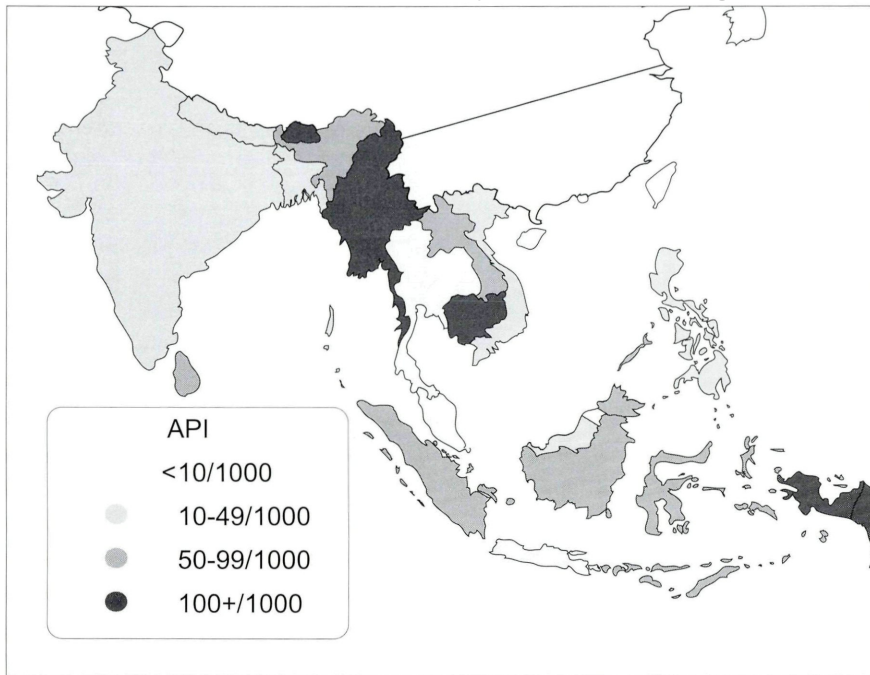


Abbildung 1:
Geographische Verteilung der Arzneimittelresistenz bei *Plasmodium falciparum* in Südostasien und Westozeanien. Status Mitte 1997.

Neben der als unabdingbar anzusehenden Expositionsprophylaxe richten sich die Empfehlungen für die Verhütung der Malaria bei Reisenden u. a. nach dem Infektionsrisiko in der Zielregion, der Resistenzlage der dort vorkommenden Parasiten, der individuellen Verträglichkeit einschlägiger Prophylaktika, dem Vorliegen individueller Kontraindikationen, und der Erreichbarkeit und Zuverlässigkeit diagnostischer und therapeutischer Hilfe in Ziel- und Heimatland.

Das relative Infektionsrisiko in Südostasien und Westozeanien ist in Abbildung 2 anhand der jährlichen Malaria-Inzidenz (API = annual parasite incidence) in Fällen pro tausend Bevölkerung dargestellt. Die API Zahlen beziehen sich auf sämtliche Malariafälle, wobei Infektionen mit *P. falciparum* in Bhutan, Indien östlich von Bangladesh, Myanmar, Laos, Kambodscha, im südlichen Vietnam, Palawan (Philippinen), Sabah (Malaysien), Indonesien (außer Java und Bali), Papua-Neuguinea und Salomonen die Mehrzahl stellen. In allen übrigen Gebieten herrscht *P. vivax* vor. Hierzu gehören vor allem China, Malaysien (außer Sabah), Indien, Nepal, Bangladesh, die Philippinen (außer Palawan) und seit 1996 auch Thailand. Weiterhin spielt auch die innerstaatliche Verteilung der Malaria eine wichtige Rolle. So ist im Festlandteil Malaysiens und in China und Thailand kaum mit einer nennenswerten Exposition bei dem üblichen Ferientouristen zu rechnen. Zudem gibt es in Thailand und Malaysien gute und leicht erreichbare (staatliche) diagnostische und therapeutische Einrichtungen. Die meisten der in Südostasien gelegenen Gegenden mit erheblichem Infektionsrisiko durch *P. falciparum* sind Konfliktgebiete und daher für Touristen nicht zugänglich.

Generell richtet sich die medikamentöse Prophylaxe in Gebieten mit nennenswertem Risiko einer *P. falciparum*-Infektion nach den Resistenzverhältnissen: bei Resistenz gegen Chloroquin ist Mefloquin das Mittel der Wahl, bei Resistenz gegen Mefloquin ist Doxzyklin indiziert (caveat Kontraindikationen). Freilich wird man damit bei *P. vivax* im allgemeinen nur den Primäranfall kupieren, nicht aber die nach Absetzen der Prophylaxe von Hypnozoiten ausgehenden Rückfälle, welche zusätzliche Therapie mit Primaquin erfordern. In Hinsicht auf Gebiete mit geringer Inzidenz von *P. falciparum* und Vorwiegen von *P. vivax* (z. B. im westlichen und südlichen Indien und im nördlichen Viet Nam) wird sich daher die Frage stellen, ob man hier nicht mit Chloroquin auskommt und zur Sicherheit ein geeignetes Stand-by Medikament mitgibt.

den Randgebieten der Chloroquinresistenz (Indien und Philippinen) vorwiegend R-I Fälle zu beobachten. In Indien ist zudem eine regional sehr unterschiedliche Häufigkeit der Chloroquinresistenz zu beobachten (4, 13), wobei die Frequenz generell von Ost nach West abnimmt.

Die klinische Wirksamkeit von Malariaemitteln bei Nichtimmunen wird weitgehend durch die spezifische Sensibilität der *P. falciparum*-Population bestimmt. Hingegen wird sie bei Semi-Immunen, z. B. Erwachsenen in Gebieten mit intensiver Malariaübertragung, vom Grad der Immunität mitbestimmt. So können in Teilen Myanmars und Neu-Guineas in der einheimischen Bevölkerung noch durchaus zufriedenstellende Behandlungsergebnisse mit Arzneimitteln erzielt werden, deren Anwendung bei Nichtimmunen nicht mehr in Frage kommt.

Folgerungen für die Malariaverhütung bei Reisenden

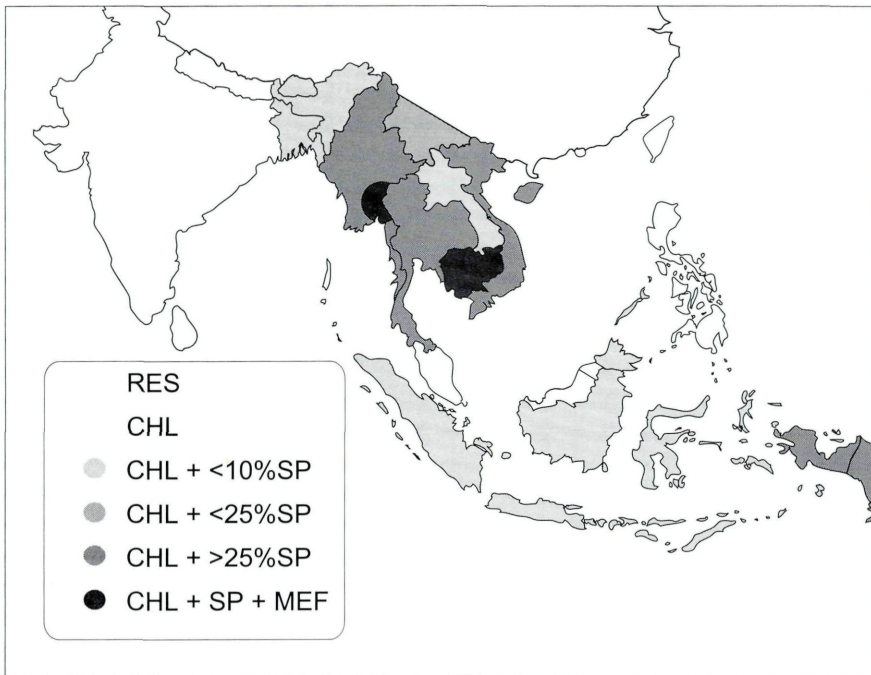


Abbildung 2:
Mittlere jährliche Inzidenz von Malariainfektionen pro tausend Einwohner in Ländern Südostasiens und Westozeaniens. Status 1996.

von Chloroquinresistenz gerechnet werden. Relative Häufigkeit und Grad der Chloroquinresistenz sind am höchsten zwischen Myanmar und Vietnam und nehmen von dort aus zentrifugal ab. In dieser Region ist *P. falciparum* nahezu universell und hochgradig resistent gegen Antifolate. Multi-resistenz, d. h. Resistenz gegen 4-Amino-chinoline, Antifolate und 4-Chinoline wie Chinin und Mefloquin beschränkt sich derzeit auf Myanmar, westliche und östliche Grenzgebiete Thailands, Kambodscha und Vietnam. Chloroquinresistenz bei *Plasmodium vivax* wird zunehmend im südlichen Teil Westozeaniens beobachtet. Die Resistenzlage erschwert die Gestaltung der medikamentösen Malariaphylaxe, bei welcher auch das relative Infektionsrisiko berücksichtigt werden sollte.

Schlüsselwörter *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, Ostasien, Arzneimittelresistenz, Infektionsrisiko, Malariaphylaxe.

Summary *Drug sensitivity of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax in Southeast Asia and western Oceania*

Resistance to chloroquine occurs in all areas of Southeast Asia and western Oceania where *Plasmodium falciparum* is endemic. Relative frequency and degree of resistance to chloroquine are the highest between Myanmar and Viet Nam from where they decrease centrifugally. This is also the region with a nearly universal resistance to antifolates such as combinations of pyrimethamine and sulfonamides. Multi-resistance, i.e. resistance to 4-aminoquinolines, antifolates and 4-quinoline-methanols such as quinine and mefloquine is currently limited to Myanmar, Cambodia, Vietnam, and western and eastern border areas of Thailand. Resistance to chloroquine in *Plasmodium vivax* occurs increasingly in the southern part of western Oceania. Parasite resistance is the most difficult problem in prescribing effective and safe drug prophylaxis of malaria. In this context it would be appropriate to consider also the relative risk of infection.

Key words *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, East Asia, drug resistance, risk of infection, malaria prophylaxis.

Besonders schwierig sind Prophylaxeempfehlungen bei Personen mit Kontraindikationen gegen gewisse gebietsspezifische Medikamente. Zu dieser Kategorie zählen hinsichtlich Mefloquin Personen mit Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel und (noch immer) Frauen in gebärfähigem Alter ohne zuverlässige Konzeptionsverhütung, sowie Schwangere im ersten Trimenon. Für Doxzyklin erweitert sich der Kreis auf Schwangere gleich welchen Trimenons, Kinder unter 8 Jahren und Personen mit signifikanter Sonnenexposition. Hier ist in Abwägung des Infektionsrisikos entweder von der Reise in das beabsichtigte Zielgebiet abzuraten oder, bei Vorliegen dringender Reisegründe, diagnostische Hilfe (Schnelltest) und geeignete Stand by-Medikation zu empfehlen.

Zusammenfassung

In sämtlichen Gebieten Südostasiens und Westozeaniens mit endemischem Vorkommen von *Plasmodium falciparum* muß mit dem Vorliegen

Literatur

1. BEALE, G. H. (1980):
The genetics of drug resistance in malaria parasites.
Bull. WHO 58, 799-804.
2. BOUDREAU, E. F., WEBSTER, H. K., PAVANAND, K., THOSINGHA, L. (1982):
Type II mefloquine resistance in Thailand.
Lancet 2, 1335.
3. BRUCE-CHWATT, L. J. et al. (1986):
Chemotherapy of malaria, 2nd Rev. Edn., WHO Monograph Series No. 27.
WHO, Genf.
4. DUA, V. K., KAR, P. K., GUPTA, N. C., KAR, I., SHARMA, V. P. (1997):
In-vivo and in-vitro sensitivity of Plasmodium falciparum to chloroquine in Chennai (Tamil Nadu), India.
Indian J. Malariol. 34, 1-7.
5. GIBODA, M., DENIS, M. B. (1988):
Response of Kampuchean strains of Plasmodium falciparum to antimalarials: in vivo assessment of quinine and quinine plus tetracycline; multiple drug resistance in vitro.
J. Trop. Med. Hyg. 91, 205-211.
6. HARINASUTA, T., MIGASEN, S., BOONAG, D. (1962):
Chloroquine resistance in Thailand.
UNESCO 1st Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasites, 143-153.
University of Singapore.
7. HURWITZ, E. S., JOHNSON, D., CAMPBELL, C. C. (1981):
Resistance of Plasmodium falciparum to sulfadoxine-pyrimethamine ('Fansidar') in a refugee camp in Thailand.
Lancet 1, 1068-1070.
8. MABERTI, S. (1960):
Desarrollo de resistencia a la pirimetamina. Presentacion de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela.
Archivos Venezolanos de Medicina Tropical y Parasitologia Medica 3, 239-259.
9. NEIVA, A. (1910):
Über die Bildung einer chininresistenten Rasse des Malariaparasiten.
Mem.Inst.Oswaldo Cruz 2, 131-140.
10. NOCHT, B., WERNER, H. (1910):
Beobachtungen über eine relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien.
Dtsch. Med. Wschr. 36, 1557-1560.
11. PAYNE, D. (1988):
Did medicated salt hasten the spread of chloroquine resistance in Plasmodium falciparum?
Parasitology Today 4, 112-115.
12. RIECKMANN, K. H., DAVIS, D. R., HUTTON, D. C. (1989):
Plasmodium vivax resistance to chloroquine.
Lancet 2, 1183-1184.
13. SATPATHY, S. K., JENA, R. C., SHARMA, R. S., SHARMA, R. C. (1997):
Status of Plasmodium falciparum resistance to chloroquine in Orissa.
J. Commun. Dis. 29, 145-151.
14. SUEBSAENG, L., WERNSDORFER, W. H., ROONEY, W. (1986):
Sensitivity to quinine and mefloquine of Plasmodium falciparum in Thailand.
Bull. WHO 64, 759-765.
15. WERNSDORFER, W. H. (1994):
Epidemiology of drug resistance in malaria.
Acta Tropica 56, 143-156.
16. WERNSDORFER, W. H., PAYNE, D. (1991):
The dynamics of drug resistance in Plasmodium falciparum.
Pharmac. Ther. 50, 95-121.
17. WHITBY, M. WOOD, G., VEENENDAAL, J. R., RIECKMANN, K. H. (1989):
Chloroquine-resistant Plasmodium vivax.
Lancet 2, 1395.
18. WONGSRICHANALAI, C. et al. (1992):
Emergence of multidrug-resistant Plasmodium falciparum in Thailand.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 47, 112-116.
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1984):
Advances in malaria chemotherapy.
WHO Tech. Rep. Ser. No. 711. WHO, Genf.

Korrespondenzadresse Prof. Dr. W. H. Wernsdorfer
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien · Austria

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1998

Band/Volume: [20](#)

Autor(en)/Author(s): Wernsdorfer Walther H., Wernsdorfer Gunther

Artikel/Article: [Arzneimittlempfindlichkeit von Plasmodium falciparum und Plasmodium vivax in Südostasien und Westozeanien. 205-212](#)