

Über den Umgang mit Malariamitteln

W. H. Wernsdorfer

Einleitung

Eine wirksame medikamentöse Therapie der Malaria gab es schon seit über zwei Jahrhunderten vor der Entdeckung des Malariaparasiten, zunächst in Form der Chinarinde, seit 1820 auch mit den Reinalkaloiden aus *Cinchona*. Mangels pharmakokinetischer Information ist die Anwendung von Chinin, dem Hauptalkaloid, bis heute noch weitgehend empirisch geblieben. Ähnlich verhält es sich mit mehreren der synthetischen Malariamittel, da sie vor der Entwicklung moderner analytischer Verfahren eingeführt wurden und zum Zeitpunkt ihrer Registrierung noch keine pharmakokinetische Information erforderlich war. Aus der Empirik stammen allerdings therapeutische und prophylaktische Dosisschemata, welche gewissen Zielvorstellungen durchaus gerecht wurden, wozu auch der zunächst relativ weite Spielraum zwischen Wirksamkeit und Toxizität beigetragen hat. Die Lage hat sich infolge der rückgängigen Arzneimittlempfindlichkeit von *Plasmodium falciparum* und einer besseren Definition der therapeutischen und prophylaktischen Zielsetzung grundlegend geändert. Demzufolge müssen die Malariamittel heute präziser dosiert werden als früher.

Pharmakokinetische Gegebenheiten

Wie in anderen Bereichen der medikamentösen Therapie gibt es auch bei den Malariamitteln erhebliche pharmakokinetische Unterschiede, insbesondere hinsichtlich Absorption, Gewebeverteilung, metabolischer Aktivierung oder Inaktivierung und Ausscheidung. Dies resultiert in außerordentlich unterschiedlichen biologischen Halbwertszeiten, z. B. Artemisinin mit weniger als einer Stunde und Mefloquin mit durchschnittlich 21 Tagen. Mit ersterem führt nur eine Therapie mit wiederholten Dosen zum Ziel, bei letzterem wird man gewöhnlich mit einer Einzeldosis auskommen.

Die innerhalb der vergangenen Jahrzehnte erheblich verbesserte Analytik (Tab. 1) und ihre Anwendung in der Pharmakokinetik von Malariamitteln beim Menschen hat im Verein mit den Resultaten von *in vivo* und quantitativen *in vitro* Sensibilitätsprüfungen bei *P. falciparum* wichtige Kenntnisse über die optimale Anwendungsweise mehrerer Wirkstoffe gebracht.

Die pharmakokinetischen Parameter der wichtigsten gebräuchlichen Malariamittel sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

	1910 - 1940	1950	1960	1970	1980	1990
Nachweisgrenzen mol/l	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
Methodik	Spektroskopie Fluoreszenz Farbreaktionen	Spektro- photometrie (SL & UV), Fluoreskopie Extraktion	Chromatographie Dünnschicht TLC Gas (GC) Extraktion	Chromatographie TLC, HPTLC, GC, HPLC Extraktion	Chromatographie versch. Verfahren mit verbesserten Detektoren (ECD, IR, MS). Extraktion und Derivatisierung	Chromatographie versch. Verfahren Neu: SCFC Weiterentwicklung v. Detektorensyst. Extraktion und Derivatisierung
Anwendung	Pharmakognosie	Pharmakognosie Nachweis im Harn	Elementare Pharmakokinetik Nachweis in Blut und Harn	Pharmakokinetik Nachweis in Blut und Harn	Pharmakokinetik Stoffwechsel- studien	Pharmakokinetik Stoffwechsel- studien
Medikamente	Chinin Mepacrin	Chinin A-amino- chinoline	4-Amino- chinoline Sulfonamide	4-Amino- chinoline Sulfonamide Pyrimethamin Mephloquin	Proguanil Zykloguanil Dapson Tetrazyklin	Chlorproguanil Chlorzykloguanil Artemisinin

TABELLE 1: Entwicklung physikalisch-chemischer Nachweismethoden für Malaria-Medikamente

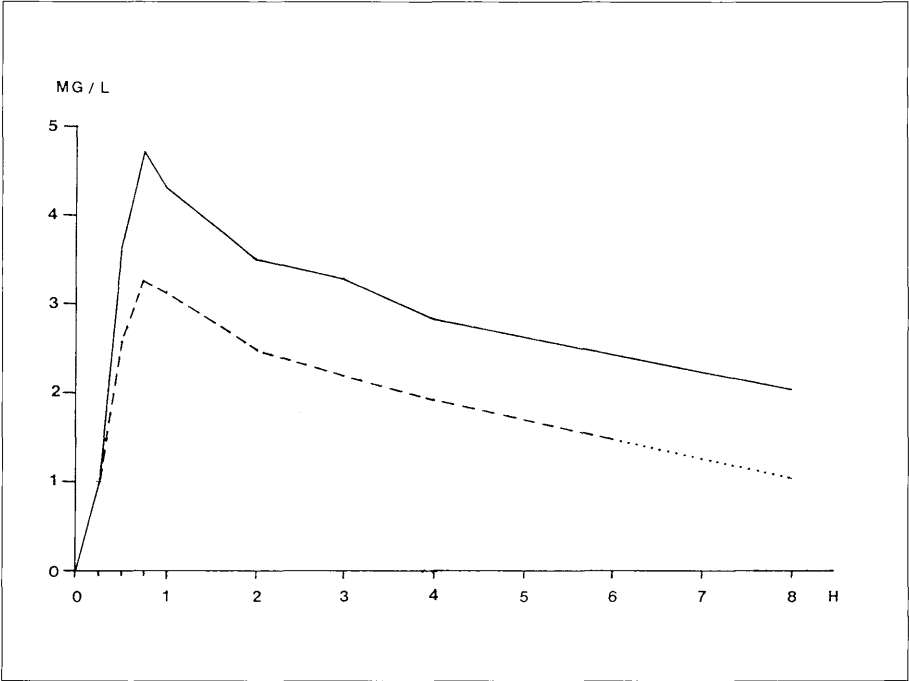


Abb. 1:

Chinin (—————) und Chinidin (— — —) Konzentrationen nach Verabreichung von 600 mg Chinin-Hydrochlorid bzw. Chinidin-Hydrochlorid bei gesunden Männern.

TABELLE 2
Pharmakokinetische Parameter von Malariamitteln

Medikament	$t_{\max}$ h	$C_{\max}$ nmol/l Plasma	V_d l/kg	$t_e \frac{1}{2}$ h
Chinin	1 - 2	21	1,8	11
Chloroquin	2 - 3	0,8	167	240
Mefloquin	2 - 12	4,0	19	500
Pyrimethamin	2 - 6	0,9	76	96
Sulfadoxin	2 - 6	204	5,7	184
Proguanil	2 - 4	5,0	25	16
Primaquin	2 - 3	0,4	2,7	6

Die obigen Mittelwerte beziehen sich auf orale Verabreichung bei gesunden Männern im Alter von 20 - 45 Jahren.

$t_{\max}$ = Zeit bis Erreichen der Maximalkonzentration
 $C_{\max}$ = Arzneimittelkonzentration bei $t_{\max}$ (nach Standarddosis)
 V_d = Verteilungsvolumen
 $t_e \frac{1}{2}$ = Biologische Halbwertszeit

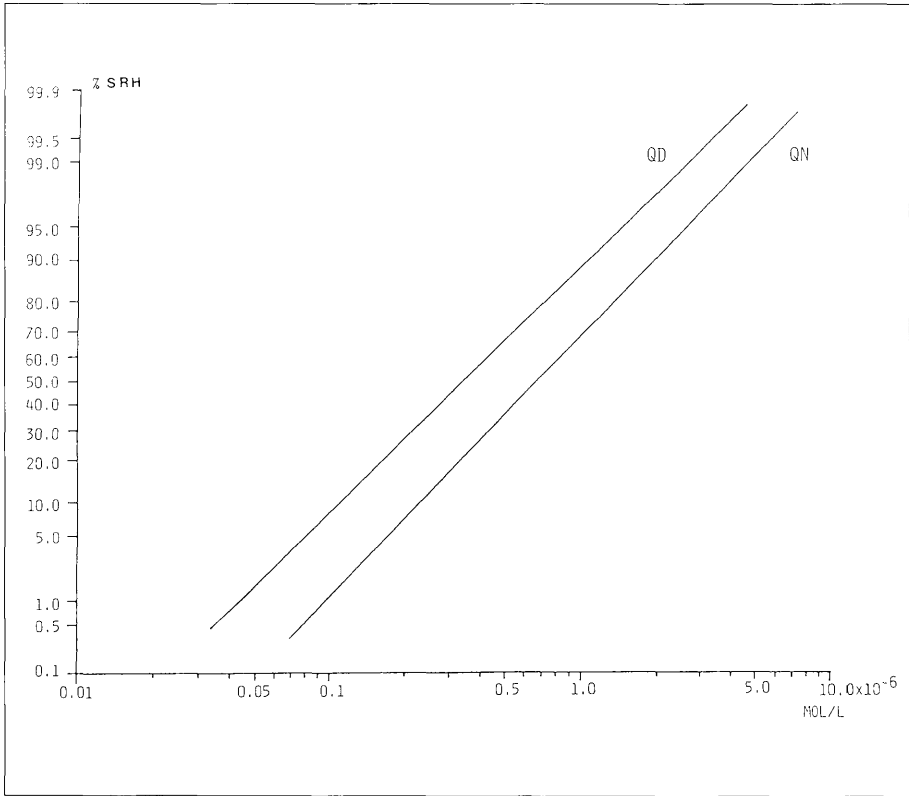


Abb. 2:

Vergleich der *in vitro* Sensibilität von *Plasmodium falciparum* gegenüber Chinin und Chinidin bei acht Isolatpaaren (südliches Viet Nam).
SRH = Schizontenreifungshemmung

Ziel der Medikation

In der Frühzeit der Malariatherapie war die Behandlung auf die Beseitigung des Malariaanfalls ausgerichtet. Die Möglichkeit, ja die Wahrscheinlichkeit von Rückfällen wurde akzeptiert, denn die Malaria war für ihre Rückfallneigung seit alters her bekannt. Retrospektiv konnte es sich hier um Rekrudeszenzen bei Infektionen mit *P. falciparum* oder *P. malariae* handeln, sowie von Hypnozoiten herrührende Rückfälle von *P. vivax* oder seltener *P. ovale*, oder aber Neuinfektionen. Mit Chinin wurde bei Falciparum-Malaria und Quartana grundsätzlich selten komplette Ausheilung erreicht. Bei Vivax- und Ovale-Malaria war sie wegen des Vorliegens von Hypnozoiten praktisch ausgeschlossen.

Erst nach der Einführung von *quoad curam* zuverlässigeren Blutschizontoziden (4-Aminochinoline, Sulfadoxin/Pyrimethamin, Mefloquin, Chinin/Tetrazyklin gehören in diese Kategorie) und Gewebeschantizontoziden (8-Aminochinoline) ließ sich das Ziel rückfallfreier Behandlung routinemäßig realisieren. Allerdings kam es in Fachkreisen zu einer Differenzierung des Behandlungsziels: in malariefreien Gegenden und solchen mit intensiver Malariabekämpfung strebte man die vollständige Beseitigung der Infektion an, in Regionen mit intensiver Malariaübertragung, hohem Endemiegrad und allgemein hoher Immunität lediglich die Beseitigung der klinischen Symptome, was mit rela-

tiv geringen Medikamentendosen erreichbar war. Diese durchaus unwissenschaftliche und allen Prinzipien der Chemotherapie zuwiderlaufende Anwendungsweise mag entscheidend zur explosiven Ausbreitung der Chloroquinresistenz in Afrika beigetragen haben.

Nach heutigen Erkenntnissen sollte bei der Anwendung von generell hochwirksamen Medikamenten immer die vollständige Beseitigung der Infektion angestrebt werden, gerade in Gegenden mit intensiver Malariaübertragung, denn eine rezidivierende *P. falciparum* Infektion bedeutet verminderte Sensibilität (10, 11) und bevorzugte Reproduktion der resistenten Parasitenpopulationen.

Um eine Beseitigung der Infektion zu erreichen, müssen die Wirkstoffe in genügend hoher Konzentration über ausreichend lange Zeit am Wirkungsort zur Verfügung stehen (1). Bei intraerythrozytären Parasiten bedeutet dies innerhalb der roten Blutkörperchen, bei intrahepatozytären innerhalb der Leberzelle. Das Wirkstoffprofil ist also entscheidend.

Ähnliches gilt für die Malariaphylaxe, welche entweder auf der Suppression einer Blutinfektion beruht, wie z. B. bei Chloroquin oder Mefloquin, oder aber einer Abtötung der prä-erythrozytären Parasitenformen, wie z. B. bei Zykloguanil, dem Hauptmetaboliten von Proguanil. Auch hier müssen überschwellige Wirkstoffkonzentrationen aufrechterhalten werden solange noch lebende asexuelle Malariaparasiten vorhanden sind.

Die Aufrechterhaltung genügender Wirkstoffkonzentrationen über einen ausreichend langen Zeitraum ist also die Grundbedingung für erfolgreiche Therapie und Prophylaxe. Jeglicher zwischenzeitliche Konzentrationsabfall unter die Wirkungsschwelle kann den Mißerfolg bedeuten.

Die pharmakokinetischen Parameter der meisten Malariamittel weisen erhebliche individuelle Unterschiede auf. Nachdem eine laufende Überwachung der Wirkstoffspiegel praktisch nicht in Frage kommt, wird man die Dosierungsschemata in einer Weise festlegen müssen, welche in der großen Mehrheit den gewünschten Erfolg bei guter Verträglichkeit bringt. Absolute Sicherheit gibt es weder in der Therapie noch in der Prophylaxe, da z. B. verminderte Absorption, überschießender oder ungenügender Metabolismus oder beschleunigte Ausscheidung des Medikaments, oder aber Resistenz der Parasiten den Erfolg zunichtemachen können. Deshalb wird man ohne Erfolgskontrolle und gegebenenfalls einen Medikamentenwechsel nicht auskommen können.

Die meisten Dosierungsschemata für Malariamittel wurden zu einer Zeit festgelegt, zu der man von der Pharmakokinetik dieser Medikamente wenig oder gar nichts wußte. An einigen Beispielen aus der Therapie von Falciparum- und Vivax-Malaria sowie der Prophylaxe soll erläutert werden, wie man die Medikation unter Beachtung klinisch-pharmakologischer Prinzipien zuverlässiger gestalten oder besser verträglich machen kann.

Chinin und Chinidin als Notfall- und Alternativmedikamente

Chinin ist gegenwärtig das Mittel der Wahl zur Behandlung schwerer und komplizierter Falciparum-Malaria. Ist es nicht verfügbar, so kann auch Chinidin gegeben werden, welches dem Chinin an Wirksamkeit sogar überlegen (2), jedoch toxischer ist. Auch als Alternativmedikament zur Behandlung mehrfachresistenter Falciparum-Malaria wird Chinin herangezogen, allerdings sollte es in diesem Falle durch Tetrazyklin oder Doxycyclin ergänzt werden, da Chinin allein selbst bei 7-10tägiger Medikation eine ansehnliche Versagerquote aufweist (2).

In der Therapie hochakuter und komplizierter Falciparum-Malaria ist es wichtig, möglichst rasch ausreichend hohe, über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegende Chininblutspiegel zu erreichen und beizubehalten. Bei der gewöhnlichen Behandlung mit 10 mg Chinin-Hydrochlorid pro kg Körpergewicht (KG) *per infusionem* in 8stündigen Abständen ist dies im Sinne eines "steady state" oft erst nach 24 Stunden erreicht — die Chininempfindlichkeit der Parasiten ist eine wichtige Determinante.

Es wurde deshalb vorgeschlagen, bei schweren Malariaformen in Gegenden mit hoher MHK eine höhere Anfangsdosis ("loading dose") zu geben, nämlich 20 mg Chinin-Hydrochlorid pro kg KG (13), um dann mit der gewöhnlichen Dosis in 8stündigen Abständen fortzufahren. Diese Maßnahme hat sich in Thailand als sehr wirksam erwiesen (14).

Fieber und verminderte Nierenfunktion setzen die Eliminierung von Chinin herab, verlängern also die biologische Halbwertszeit (13). Dem muß in der Dosierung während der ersten 48 Stunden keine Rechnung getragen werden, doch empfiehlt sich bei Fortbestehen von Fieber oder Nierenfunktionsstörung nach 48 Stunden eine Herabsetzung der Dosis um ein Drittel, bis diese Störungen beseitigt sind (15). Hierauf kommt es häufig zu einer Normalisierung der biologischen Halbwertszeit, welche so kurz sein kann, daß die Chininkonzentrationen in der Folge unter die MHK sinken. Dies ist insbesondere bei Kindern ausgeprägt und erfordert vom 3. Tage an 6stündliche Dosen von 8 mg Chinin-Hydrochlorid pro kg KG (4).

Chinidin kann als Alternativmedikament anstatt Chinin verwendet werden. Im Gegensatz zu Chinin ist es in jedem größeren Krankenhaus unmittelbar verfügbar. Meist wurde es wie Chinin dosiert, jedoch haben neuere Untersuchungen ergeben, daß Chinidin eine signifikant kürzere biologische Halbwertszeit hat (12) und somit 6stündige Dosisabstände (8 mg/kg KG) eingehalten werden sollen, um ausreichende Wirkung sicherzustellen. Abbildung 1 illustriert diesen Sachverhalt.

Der Konzentrationsvergleich nach äquivalenten Dosen zeigt, daß die Chinidinspiegel nur etwa halb so hoch sind als jene von Chinin, obgleich beide Stereoisomere der gleichen chemischen Struktur sind. Da Chinidin jedoch etwa die zwei- bis dreifache Wirkungsintensität von Chinin hat (Abb. 2), ist es auch *in vivo* dem Chinin mäßig überlegen (2).

Therapie der Vivax-Malaria

Die Behandlung des klinischen Anfalls der Vivax-Malaria ist problemlos, da *P. vivax* heute noch weltweit gut auf Chloroquin anspricht. Mit einer Gesamtdosis von 25 mg Chloroquin (Base) pro kg KG auf drei Tage verteilt, wird man praktisch stets eine Beseitigung der Blutinfektion erreichen, wenngleich gelegentlich fünf Tage bis zum völligen Verschwinden der Parasitämie vergehen können.

Chloroquin läßt die in den Leberzellen befindlichen Hypnozoiten unbeeinflusst, verhindert daher nicht das spätere Auftreten von Rückfällen. Die rückfallfreie Behandlung der Vivax-Malaria erfordert die zusätzliche Medikation mit Primaquin. Gewöhnlich wird Primaquin in einer täglichen Erwachsenenosis von 15 mg (Base) oder 0,25 mg/kg KG gegeben (nicht bei Schwangeren und Kindern unter fünf Jahren). Insbesondere bei G-6-PD-defizienten Personen kann es zu erheblicher Hämolyse kommen, welche zuweilen, etwa vom 4. Tag an, ein bedrohliches Ausmaß anzunehmen vermag. G-6-PD Messung vor der Primaquintherapie und tägliche Patientenkontrolle lassen derartige Ereignisse vermeiden, sind jedoch beim Ambulanzpatienten selten konsequent durchführbar.

Beobachtungen in Thailand haben gezeigt, daß eine 8wöchige Therapie mit 1 mal wöchentlichen Erwachsenenendosen von 45 mg Primaquin (Base) oder 0,75 mg/kg KG eine rückfallfreie Behandlung der Vivax-Malaria zuläßt, ohne daß es selbst bei schweren Formen von G-6-PD Defizienz zu klinisch ernster Hämolyse kommt (3). Diese Therapie läßt sich also auch ohne vorherige G-6-PD Bestimmung und ohne tägliche Patientenkontrolle durchführen.

Sie wirft aber auch zwei wichtige Fragen auf. Die erste bezieht sich auf den hämolytischen Insult, die zweite auf die parasitozide Wirkung. Der hämolytische Insult einer Dosis von 45 mg Primaquin ist nur um wenig höher als derjenige einer Dosis von 15 mg. Rasch wiederholte Insulte dieser Art werden schlecht toleriert, während sie bei wöchentlichen Intervallen meist gut vertragen und rasch wieder kompensiert werden, zumal sie von relativ kurzer Dauer sind.

Für die Deutung der vergleichbaren Effizienz beider Dosisschemata gibt es zunächst nur Hypothesen. Einerseits ist die biologische Halbwertszeit von Primaquin mit etwa sechs Stunden relativ kurz und man sollte weder eine Wirkungsäquivalenz zwischen wöchentlicher und täglicher Medikation noch einen hohen Wirkungsgrad selbst bei täglicher Verabreichung erwarten. Auf der anderen Seite wird nur etwa 1% der verabreichten Primaquinmenge unverändert ausgeschieden und das Schicksal der überwiegenden Primaquinmenge ist noch unbekannt. Man muß also davon ausgehen, daß ein oder mehrere aktive, bisher noch nicht identifizierte Metaboliten entstanden sind, welche erheblich länger im Organismus verweilen als die Muttersubstanz. Experimentelle Studien mit einem Malaria-Rückfallmodell haben ergeben, daß die hypnozoitozide Wirkung von Primaquin im Prinzip von der Primaquin-Gesamtdosis bestimmt wird, und nur sekundär von dem Zeitraum, über welchen diese Gesamtdosis verteilt ist (9). Hieraus läßt sich auch folgern, daß die für die hämolytische und hypnozoitozide Wirkung verantwortlichen Substanzen verschieden sind.

Prophylaxe mit Proguanil

Proguanil gehört zur zweiten Generation der synthetischen Malariamittel, welche vor vier Jahrzehnten eingeführt wurde. Seine therapeutische Verwendung endete bald wegen der Verfügbarkeit einfacher anzuwendender Medikamente, jedoch blieb es als Prophylaktikum in breiter Verwendung. Prophylaxeversager wurden der Resistenz zugeschrieben, zumal es sich bei dem aktiven Metaboliten um eine dem Pyrimethamin in ihrer Wirkungsweise ähnliche Substanz handelt.

Die durch den Ausfall von Chloroquin bedingte Verarmung des zur Prophylaxe der Falciparum-Malaria verfügbaren Arzneimittelschatzes hat das Interesse an Proguanil wieder steigen lassen. Hierzu beigetragen haben Mitteilungen über fortgesetzte Wirksamkeit. Allerdings hatte sich eine tägliche Erwachsenenendosis von 200 mg Proguanil-Hydrochlorid als wesentlich zuverlässiger erwiesen als die früher übliche von 100 mg (8).

Proguanil hat eine relativ geringe Aktivität gegen Plasmodien. Seine Wirkung beruht im wesentlichen auf Zykloguanil, seinem Hauptmetaboliten (5). Der prophylaktische Effekt wird einer Wirkung gegen die prä-erythrozytären Schizonten zugeschrieben.

Um den Wirkungsunterschied zwischen täglichen Dosen von 100 und 200 mg Proguanil-Hydrochlorid aufzuklären, wurden vergleichende pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt (6). Sie zeigten für Proguanil eine biologische Halbwertszeit von 16,5 Stunden, jene von Zykloguanil war noch kürzer. Es bestanden auch erhebliche individuelle Unterschiede in der Fähigkeit Zykloguanil zu bilden, infolgedessen auch in der Möglichkeit Nutzen aus der Proguanil-Prophylaxe zu ziehen.

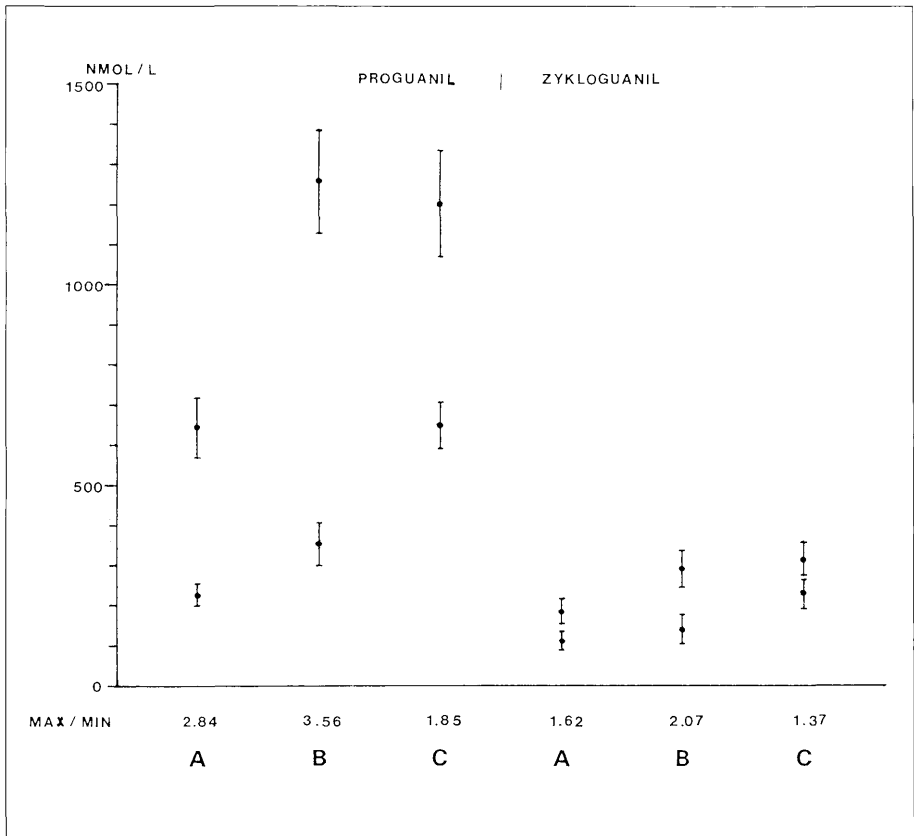


Abb. 3:

Maximal- und Minimalkonzentrationen von Proguanil und Zykloguanil im "steady state" unter

A = 100 mg Proguanil-Hydrochlorid alle 24 Stunden

B = 200 mg Proguanil-Hydrochlorid alle 24 Stunden

C = 100 mg Proguanil-Hydrochlorid alle 12 Stunden

Die Spitzenwerte für Proguanil und Zykloguanil im "steady state" waren bei der 200 mg Dosis im Durchschnitt erheblich höher als mit 100 mg, jedoch waren die Unterschiede bei den am Ende des Dosisintervalls erhobenen Minimalwerten wesentlich geringer. Allerdings konnten sie eine wenn auch mäßige Überlegenheit der 200 mg Dosis erklären. Die Ergebnisse legten die Schlußfolgerung nahe, daß 12stündige Dosisintervalle in Anbetracht der kurzen Halbwertszeit von Proguanil und Zykloguanil zur Aufrechterhaltung ausreichender Wirkstoffkonzentrationen besser geeignet sein könnten als die tägliche Medikation.

Eine weitere pharmakokinetische Untersuchung (7) erbrachte hierfür den Beweis. Die Proguanil-Spitzenkonzentrationen lagen bei 12stündlichen Dosen von 100 mg Proguanil-Hydrochlorid nur unwesentlich unter den mit 24stündlich 200 mg im "steady state" erreichten. Die Konzentrationsminima lagen bei der 12stündlichen Medikation beträchtlich höher. Für Zykloguanil lagen sowohl die Spitzenwerte als auch die Konzentrationsminima bei der 12stündlichen Medikation signifikant höher als die mit täglichen Gaben von 200 mg erreichten. Insgesamt ergab sich aus der Herabsetzung des Dosisintervalls sowohl für Proguanil als auch für Zykloguanil eine wesentlich geringere Schwankung zwischen Maximal- und Minimalwerten, welche im Verein mit den relativ hohen Mini-

malwerten von Zykloguanil die bestmögliche Prophylaxesicherheit geben sollte (Abb. 3). Freilich läßt sich das an sich seltene Problem mangelnder Zykloguanilbildung auch hierdurch nicht lösen, und es wird selbst bei Vorliegen Zykloguanil-empfindlicher Plasmodien gelegentlich zum Versagen der Prophylaxe kommen.

Ausblick

Die geschickte Ausnutzung pharmakokinetischer Gegebenheiten in Abstimmung mit Wirkungsweise und Angriffspunkt der Malariamittel läßt sicherlich eine weitere Verbesserung von Zuverlässigkeit und Verträglichkeit verschiedener bereits auf dem Markt befindlicher Medikamente zu. Bei neuen Substanzen sollte dies als Teil der vor Einführung obligaten Studien geklärt werden.

Ein weiteres, noch ungenügend ausgeschöpftes Potential liegt in der systematischen Exploration von Synergismen, welche insbesondere im Bereich von Zykloguanil und Chlorzykloguanil vielversprechende Aussichten in der Prophylaxe, möglicherweise aber auch in der Therapie eröffnet.

Zusammenfassung

Die Entwicklung neuer Malariamittel für Therapie und Prophylaxe ist langwierig und teuer. Gegenwärtig gibt es nur eine kleine Anzahl geeigneter Kandidaten. Daher ist die rationale Verwendung der bereits verfügbaren Medikamente im Sinne optimalen therapeutischen und prophylaktischen Einsatzes dringend notwendig. Hierzu sind klinisch-pharmakologische und klinisch-parasitologische Untersuchungen erforderlich. An den Beispielen von Chinin, Chinidin, Primaquin, Proguanil und Zykloguanil wird gezeigt, wie diese klassischen Malariamittel vorteilhafter genutzt werden können.

Schlüsselwörter

Falciparum-Malaria, klinische Pharmakologie, Cinchona-Alkaloide, 8-Aminoquinoline.

Summary

On the use of Antimalarials

The development of new antimalarials for treatment and prophylaxis is time-consuming and expensive. Currently there is only a small number of suitable candidate compounds. This calls for the rational use of the available medicaments in order to reap the greatest benefit from their therapeutic or prophylactic potential. Clinical pharmacological and clinical parasitological studies are required to provide the essential basis for such use. The examples of quinine, quinidine, primaquine, proguanil and cycloguanil serve to illustrate how these classical antimalarials can be utilized to greater advantage.

Key words

Falciparum malaria, Clinical pharmacology, Cinchona alkaloids, 8-aminoquinolines, DHFR inhibitors.

Literatur

1. BRUCE-CHWATT, L. J., BLACK, R. H., CANFIELD, C. J., CLYDE, D. F., PETERS, W., WERNSDORFER, W. H. (1986):
Chemotherapy of malaria.
2nd rev. ed. WHO Monograph Series no. 27. World Health Organization, Genf.
2. BUNNAG, D., HARINASUTA, T. (1987):
Quinine and quinidine in malaria in Thailand.
Acta Leidensia 55, 163-166.
3. CHAROENLARP, P., AREEKUL, S., HARINASUTA, T., SIRIVORASARN, P. (1972):
The haemolytic effect of a single dose of 45 mg of primaquine in G-6-PD deficient Thai.
Journal of the Medical Association of Thailand 55, 631-638.
4. CHONGSUPHAJAISIDDHI, T. (1988):
Malaria in paediatric practice. In: WERNSDORFER, W. H., MC GREGOR, I. A. (Ed.): *Malaria. Principles and practice of malariology*. Vol. 1, 889-902. Churchill Livingstone, Edinburgh.
5. CROWTHER, A. F., LEVI, A. A. (1953):
Proguanil, the isolation of a metabolite with high antimalarial activity.
British Journal of Clinical Pharmacology 8, 93-97.
6. JAMALUDIN, A., MOHAMAD, M., NAVARATNAM, V., TAN, S. C., YEOH, P. Y., WERNSDORFER, W. H. (1990):
Single and multiple dose pharmacokinetics of proguanil and its principal metabolite cycloguanil.
(In print).
7. JAMALUDIN, A., MOHAMAD, M., NAVARATNAM, V., YEOH, P. Y., WERNSDORFER, W. H. (1990):
Multiple-dose pharmacokinetic study of proguanil and cycloguanil following 12hourly administration of 100 mg proguanil hydrochloride.
Tropical Medicine and Parasitology 41, 268-272.
8. MC LARTY, D. G., WEBBER, R. H., JAATINEN, M., KIHAMIA, C. H., MURRU, M., KUMANO, M., AUBERT, B., MAGNUSON, L. W. (1984):
Chemoprophylaxis of malaria in non-immune residents in Dar es Salaam, Tanzania.
Lancet 2, 656-659.
9. SCHMIDT, L. H., FRADKIN, R., VAUGHAN, D., RASCO, J. (1977):
Radical cure of infections with *Plasmodium cynomolgi*: a function of total 8-aminoquinoline dose.
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 26, 1116-1128.
10. THAITHONG, S., BEALE, G. H., CHUTMONGKONKUL, M. (1988):
Variability in drug susceptibility amongst clones and isolates of *Plasmodium falciparum*.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 82, 33-36.
11. WEBSTER, H. K., THAITHONG, S., PAVANAND, K., YONGVANITCHIT, K., PINSWASDI, C., BOUDREAU, E. F. (1985):
Cloning and characterization of mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand.
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 34, 1022-1027.
12. WHITE, N. J. (1987):
The pharmacokinetics of quinine and quinidine in malaria.
Acta Leidensia 55, 65-76.
13. WHITE, N. J., LOOAREESUWAN, S., WARRELL, D. A., WARRELL, M. J., BUNNAG, D., HARINASUTA, T. (1982):
Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria.
American Journal of Medicine 73, 564-572.
14. WHITE, N. J., LOOAREESUWAN, S., WARRELL, D. A., WARRELL, M. J., CHANTHAVANICH, P., BUNNAG, D., HARINASUTA, T. (1983):
Quinine loading dose in cerebral malaria.
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 32, 1-5.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1986):
Severe and complicated malaria.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 80 (Supplement), 1-50.

KORRESPONDENZADRESSE:

Prof. Dr. Walther H. Wernsdorfer

Cranachstraße 8
A-1130 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: 1990

Band/Volume: [12](#)

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

Artikel/Article: [Über den Umgang mit Malariamitteln. 273-284](#)