

Mit. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 7 (1985) 283 – 290

Abteilung für Klinische Forschung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, Schweiz

Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemotherapie und Chemoprophylaxe der Malaria

R. Leimer

Einleitung

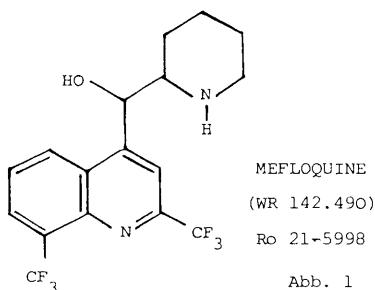
Die rasche Ausbreitung multiresistenter Stämme von **P. falciparum** in Südostasien und Südamerika und das Auftreten von Chloroquin-Resistenz in Afrika stellen ein schwerwiegendes Problem dar (WERNSDORFER 1983). In der Grenzregion von Thailand zu Kambodscha, wo die Resistenz der Parasiten besonders ausgeprägt ist, bedarf es heute bei Falciparum-Malaria einer siebentägigen Kombinationsbehandlung mit Chinin und Tetrazyklin, um eine radikale Heilung zu erreichen (REACHER et al. 1981). Wegen der schlechten Verträglichkeit von Chinin (insbesondere wegen Tinnitus) wird die Behandlung von den Patienten vielfach vorzeitig abgebrochen. Dementsprechend sind Rekrudescenzen sehr häufig. Angesichts dieser Problematik besteht ein dringendes Bedürfnis nach neuen, den Gegebenheiten besser angepassten Malariamitteln.

Aus Gründen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, beschäftigen sich nur ganz wenige Institutionen und Firmen mit der Entwicklung von Malariamitteln. Dementsprechend gering ist die Zahl an neuen Medikamenten gegen Malaria.

Die einzigen zur Einführungsreife entwickelten Mittel sind Mefloquin (LARIAM[®]) sowie die Kombination von Mefloquin mit Pyrimethamin/Sulfadoxin (FANSIMEF[®]). Gegenwärtig noch in klinischer Prüfung befindliche Malariamittel sind Halofantrine sowie das aus der chinesischen Volksmedizin stammende Präparat Qinghaosu und Derivate dieser Substanz.

Mefloquin

Mefloquin entstammte einer Forschungskampagne der amerikanischen Armee. Die Synthese der Substanz, einem 4-Chinolinmethanolderivat mit struktureller Ähnlichkeit zu Chinin (Abb. 1), wurde 1971 veröffentlicht (OHNMACHT et al. 1971). In präklinischen Untersuchungen erwies sich Mefloquin am **P. berghei**-Modell an der Maus sowie am **P. falciparum**-Modell am Eulenaffen als hochwirksames Blutschizontizid (CANFIELD und ROZMAN 1974, PETERS et al. 1977, ROZMAN und CANFIELD 1979).



Die ersten klinischen Studien wurden vom „Walter Reed Army Institute of Research“ (WRAIR) im Jahre 1972 an Freiwilligen vorgenommen. Diese ergaben eine sehr gute Wirksamkeit von Mefloquin gegen **P. vivax** und gegen **P. falciparum**, vor allem auch gegen Stämme, die gegen Chloroquin oder Pyrimethamin resistent waren (TRENHOLME et al. 1975, ROZMAN und CANFIELD 1979, SWEENEY 1981).

Im Jahre 1976 beschloss die Arbeitsgruppe für Chemotherapie der Malaria im Rahmen des TDR, WHO, Mefloquin mit höchster Priorität zu entwickeln. Um das Programm durchführen zu können, benötigte man eine pharmazeutische Firma für synthetische, pharmazeutische, toxikologische und pharmakokinetische Entwicklungsaufgaben. Diese wurden von der Firma ROCHE übernommen. Die klinische Prüfung wurde von der WHO und ROCHE gemeinsam durchgeführt.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen am Menschen zeigten als vorteilhafte Besonderheit von Mefloquin eine ungewöhnlich lange Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma von durchschnittlich 21 Tagen auf (SCHWARTZ et al. 1982). Dank dieser langen Halbwertszeit ist mit einer einmaligen Gabe ein langanhaltender schizontozider Blutspiegel gewährleistet.

Kontrollierte klinische Studien zur Erprobung der kurativen und prophylaktischen Wirksamkeit von Mefloquin wurden vor allem in Gebieten mit Chloroquin-Resistenz (Südamerika, Südostasien), aber auch in Afrika durchgeführt. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um Doppelblind-Vergleichsprüfungen mit den Standardpräparaten FANSIDAR^R und Chloroquin. Die Resultate von einigen dieser Prüfungen wurden in den letzten Jahren publiziert (HALL et al. 1977, DOBERSTYN et al. 1979, DANIS et al. 1982, DE SOUZA 1983, DIXON et al. 1982, TIN et al. 1982, EKUE et al. 1983, DIXON et al. 1983, HARINASUTA et al. 1983). Insgesamt waren an den klinischen Prüfungen rund 3000 Malariapatienten beteiligt.

Mefloquin erwies sich in den klinischen Studien als hochwirksames Schizontozid. Mit einer Eindosen- oder Eintages-Behandlung (Dosis 1.0 - 1.5 g) werden bei **P. falciparum**-Malaria Heilungsquoten von nahezu 100% erreicht (LEIMER 1983). Von besonderer Bedeutung ist, daß Mefloquin auch gegen Plasmodien wirkt, die eine Resistenz gegen andere Malariamittel wie Chloroquin, Biguanide, Pyrimethamin sowie Pyrimethamin-Sulfonamid-Kombinationen entwickelt haben. Auch bei **P. vivax**-Malaria erwies sich Mefloquin als äußerst wirksam. Eine klinische Heilung konnte bei teilimmunen Patienten bereits mit der einmaligen Gabe von 250 mg Mefloquin erzielt werden. Allerdings können Rückfälle nicht verhindert werden, da Mefloquin die Leberformen (Hypnozoiten) nicht beeinflusst (HARINASUTA, persönl. Mitteilung).

Die suppressive (prophylaktische) Wirkung von Mefloquin wurde ebenfalls an künstlich infizierten Freiwilligen, zusätzlich aber auch an rund 1000 einer natürlichen Malariaübertragung ausgesetzten Personen erprobt (CLYDE et al. 1976, LEIMER 1983).

In einer vom WRAIR in Thailand an 856 Personen durchgeführten Feldstudie mit einer Prophylaxedauer von 26 Wochen erwies sich Mefloquin als hochwirksam in der Suppression von **P. falciparum**- und **P. vivax**-Infektionen. Selbst mit einer niedrigen Dosis von nur 180 mg Mefloquin-Hydrochlorid konnte eine bessere Schutzwirkung erzielt werden als mit FANSIDAR^R in der Dosis von einer Tablette pro Woche bzw. zwei Tabletten alle 14 Tage (PEARLMAN et al. 1980).

Im Lichte der vorliegenden Befunde kann Mefloquin als Mittel der Wahl zur Therapie der gegen andere Malariamittel resistenten **P. falciparum**-Malaria sowie auch zur Malariaphylaxe bei Reisen in Gebiete mit multiresistenter **P. falciparum**-Malaria betrachtet werden.

Kombination von Mefloquin mit Sulfadoxin und Pyrimethamin

Es besteht kein Zweifel, daß sich rasch eine Mefloquin-Resistenz entwickeln würde, sollte Mefloquin allein in breitem Masse in Malariagebieten zum Einsatz gelangen. Dafür sprechen am **P. berghei**-Modell erarbeitete Befunde (KAZIM et al. 1979, MERKLI und RICHLE 1980, MERKLI et al. 1980), aber auch erste Hinweise auf verminderte Sensitivität von klinischen Isolaten von **P. falciparum** gegenüber Mefloquin (SMRKOVSKI et al. 1982) sowie auch klinische Berichte über Einzelfälle von Mefloquin-Resistenz bei Malariapatienten aus Thailand und Tansania (BOUDREAU et al. 1982, BYGBJERG et al. 1983).

Als wirksames Mittel zur Verzögerung der Resistenzentwicklung haben sich bestimmte Kombinationen von verschiedenen Malariamitteln erwiesen (PETERS 1974). Man entschloss sich daher, Mefloquin nicht allein, d.h. ungeschützt, anzuwenden, sondern nach einem geeigneten Kombinationspartner zu suchen (ANONYMUS, WHO 1983).

Im **Plasmodium berghei**-Modell an der Maus konnte gezeigt werden, daß eine Kombination von Mefloquin mit Sulfadoxin und Pyrimethamin additiv wirkt und daß sie die Resistenzentwicklung im Vergleich zu den Einzelkomponenten deutlich verzögert. Auch bleibt der Grad der Resistenz bei Anwendung mit der Kombination wesentlich geringer als bei Gabe der Einzelsubstanzen (MERKLI und RICHLE 1980, MERKLI et al. 1980, PETERS und ROBINSON 1982).

Dieser Befund führte zum Beschluss, eine fixe Kombination von Mefloquin mit FANSIDAR[®] (Sulfadoxin/Pyrimethamin) zu einem einführungsreifen Medikament für die Behandlung und Prophylaxe der multiresistenten Falciparum-Malaria zu entwickeln. Das Wirkstoffverhältnis wurde von einem Expertenkomitee der WHO im Mai 1981 auf 10 Teile Mefloquin + 20 Teile Sulfadoxin + 1 Teil Pyrimethamin festgelegt. Die Tabletten der fixen Kombination (vorgesehene Markenbezeichnung FANSIMEF[®]) enthalten 250 mg Mefloquin, 500 mg Sulfadoxin und 25 mg Pyrimethamin.

Wie bei Mefloquin wurde auch bei der Dreierkombination die klinische Entwicklung in enger Zusammenarbeit mit der WHO durchgeführt. An den klinischen Studien beteiligten sich u. a. von der WHO geleitete klinische Zentren in Thailand (Bangkok), Sambia (Ndola) und Brasilien (Belem). Bisher wurden rund 700 Patienten, die vorwiegend an Malaria tropica litten, mit dem Kombinationspräparat behandelt, wobei in 98% der Fälle eine radikale Heilung erzielt werden konnte. Seit Mitte 1983 wird das Kombinationspräparat in Thailand für die Eindämmung der multiresistenten Malaria auf breiter Ebene eingesetzt (DOBERSTYN 1983). Thailand wird auch das erste Land sein, in welchen FANSIMEF[®] (voraussichtlich anfangs 1985) eingeführt wird.

Für die kurative Behandlung der gegen andere Malariamittel resistenten Malaria erhalten nicht-immune Patienten eine einmalige Dosis von 3 Tabletten FANSIMEF[®]. Für die prophylaktische Anwendung besteht derzeit keine Dosierungsempfehlung, da die klinischen Studien noch nicht abgeschlossen sind. Für die Prophylaxe vergleicht man gegenwärtig die Wirksamkeit einer Tablette mit jener einer halben Tablette pro Woche.

Zukünftige Anwendung von Mefloquin und der Kombination von Mefloquin mit Sulfadoxin und Pyrimethamin

Mefloquin und die Dreierkombination sind zur Zeit (1984) die einzigen bis zur Einführungsreife entwickelten neuen Malariamittel. Die Verhütung der Resistenzentwicklung gegen diese beiden Medikamente ist ein grossen Anliegen der WHO (ANONYMUS, WHO 1983). Das unkontrollierte Verteilen solcher Präparate im Endemiegebiet birgt die Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung.

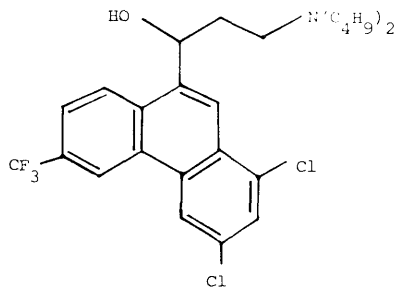
Ein Expertengremium der WHO hat deshalb Richtlinien für die zukünftige Anwendung von Mefloquin und der Dreierkombination ausgearbeitet. Diesen Richtlinien entsprechend wird das Kombinationspräparat FANSIMEF[®] zur Zeit in Thailand und anschließend auch in weiteren Ländern, in welchen die Chloroquinresistenz einen hohen Grad erreicht hat und weit verbreitet ist, zur kurativen Behandlung eingeführt. Um eine unkontrollierte Anwendung möglichst zu vermeiden, wird das Präparat nur an die staatlichen Institutionen zur Malariakontrolle sowie an die WHO abgegeben.

Mefloquin (LARIAM[®]) als Monosubstanz wird gegenwärtig in Endemiegebieten nur in ganz beschränkter Masse bei besonderen Risikogruppen (Schwangere) von der WHO für kurative Zwecke klinisch getestet.

Touristen kommt bei der Entstehung von Resistenz keine Bedeutung zu (kurzer Tropenaufenthalt). Mefloquin allein wird daher ab 1985 in Ländern ohne Malaria für die Prophylaxe von multiresistenter Falciparum-Malaria zur Verfügung stehen.

Halofantrine

Halofantrine (WR 171.669), ein Phenanthren-Methanol-Derivat (Abb. 2), stammt aus der Malariaforschung des WRAIR (ROZMAN und CANFIELD 1979). Die Substanz erwies sich an Freiwilligen, die mit multiresistenten Stämmen von *P. falciparum* infiziert wurden, in Form einer Eintagesbehandlung mit 250 mg alle 6 Stunden, bzw. 500 mg alle 12 Stunden, als kurativ wirksam (COSGRIFF et al. 1982). Das Präparat, welches von der Firma Smith Kline & French entwickelt wird, befindet sich gegenwärtig am Ende von Phase 2 der klinischen Prüfung. Am 2. Internationalen Kongress über Malaria und Babesiose (Annecy, September 1983) wurde über eine unvollständige und unregelmässige Absorption der Wirksubstanz berichtet (FLECKENSTEIN et al. 1983). Es scheint allerdings, daß dieses Problem inzwischen gelöst werden konnte, und man darf hoffen, daß einer Weiterentwicklung nichts entgegensteht.



HALOFANTRINE

(WR 171.669)

Abb. 2

Zukunftsaspekte

Dank des Kombinationspräparates von Mefloquin mit FANSIDAR^R (FANSIMEF^R) ist es heute wieder möglich, eine Falciparum-Malaria auch in Gebieten mit ausgeprägter Multiresistenz (wie z.B. in Thailand) mit einer Einmalgabe von 2 - 3 Tabletten radikal zu heilen. Die Tropenmedizinische Arbeitsgruppe bei ROCHE ist sich allerdings bewußt, daß trotz aller Vorsichtsmaßnahmen früher oder später auch gegen die neuen Malariamittel Resistenzen auftreten werden. Daher wird nach weiteren Nachfolgeprodukten gesucht; in den ROCHE-Laboratorien werden jährlich 500 - 700 neue chemische Substanzen auf Wirksamkeit gegen Plasmodien getestet. Einige Verbindungen zeigten im **P. berghei**-Modell eine sehr interessante Aktivität. Die weiteren Untersuchungen werden zeigen, ob die Vorteile einiger dieser neuen Wirkstoffe so groß sind, daß eine Weiterentwicklung gerechtfertigt ist.

ROCHE hat sich außerdem entschieden, neben der Suche nach neuen Malariamitteln auch ein Forschungsprogramm mit dem Ziel einzuleiten, eine Malaria-Vakzine zu entwickeln. Trotz gewisser erster Erfolge ist der Weg zu einem brauchbaren Impfstoff noch weit.

Summary

New Developements in the Field of Chemotherapy and Chemoprophylaxis of Malaria.

A Short description of the new antimalarials mefloquine, mefloquine plus „Fansidar“ halofantrine and quinhaosu and its derivatives is given.

LITERATUR

- ANONYMUS (1983): Development of mefloquine as an antimalarial drug. Bull. WHO 61 (2), 169-178.
- BOUDREAU, E. F., WEBSTER, H. K., PAVANAND, K., THOSINGHA, L. (1982): Type II mefloquine resistance in Thailand. Lancet II, 1335.
- BRUCE-CHWATT, L. J. (1982): Qinghaosu: a new antimalarial. Brit. Med. J. 284, 767-768.
- BYGBJERG, J. C., SCHAPRIA, A., FLACHS, H., GOMME, G., JEPSEN, S. (1983): Mefloquine resistance of falciparum malaria from Tanzania enhanced by treatment. Lancet I, 774-775.
- CANFIELD, C. J., ROZMAN, R. S. (1974): Clinical testing of new antimalarial compounds. Bull. WHO 50 (3-4), 303-312.
- CLYDE, D. F., MC CARTHY, V. C., MILLER, R. M., HORNICK, R. B. (1976): Suppressive activity of mefloquine in sporozoite-induced human malaria. Antimicrob. Agents Chemother. 9, 384-386.
- COSGRIFF, T. M., BOUDREAU, E. F., PAMPLIN, C. L., DOBERSTYN, E. B., DESJARDINS, R. E., CANFIELD, C. J. (1982): Evaluation of the antimalarial activity of the phenantrenemethanol halofantrine (WR 171.669). Amer. J. Trop. Med. Hyg. 31 (6), 1075-1079.
- DANIS, M., FELIX, H., BRUCKER, G., DRUILHE, P., DATRY, A., RICHARD-LENOBLE, D., GENTILINI, M. (1982): Traitement curatif du paludisme à *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* par la méfloquine. Méd. Trop. 42 (4), 427-432.
- DIXON, K. E., WILLIAMS, R. G., PONGSUPAT, T., PITAKTONG, U., PHINTUYOTHIN, P. (1982): A comparative trial of mefloquine and Fansidar in the treatment of falciparum malaria: failure of Fansidar. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 76 (5), 664-667.
- DIXON, K. E., PITAKTONG, U., BAMNETPANDH, S., TEOPIPTHAPORN, S. and NA-NAKORN, A. (1983): Treatment of an acute case of *Plasmodium malariae* malaria with mefloquine. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 32 (3), 631-632.
- DOBERSTYN, E. B., PHINTUYOTHIN, P., NOEYPATIMANONDH, S., TEERAKIART-KAMJORN, C. (1979): Single-dose therapy of falciparum malaria with mefloquine or pyrimethamine-sulfadoxine Bull. WHO 57 (2), 275-279.

- DOBERSTYN, E. B. (1983): Curative treatment of resistant falciparum malaria. 13th International Congress of Chemotherapy, Wien, 28. August - 2. September 1983.
- EKUE, J. M. K., ULRICH, A.—M., RWABWOGO-ATENYI, J., SHETH, U.K. (1983): A double-blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria. *Bull WHO* 61 (4), 713-718.
- FLECKENSTEIN, L., PAMPLIN, C. L., VON BREDOW, J. HEIFFER, M. H. (1983): Pharmacokinetics of halofantrine, a new antimalarial. Poster (87) presented at 2nd International Conference on Malaria and Babesiosis, Annecy, 19-22 September 1983.
- HALL, A. P., DOBERSTYN, E. B., KARNCHANACHETANEE, C., SAM-RANSAMRUAJKIT, S., LAIXU-THAI, B., PEARLMAN, E. J., LAMPE, R. M., MILLER, C. F., PHINTUYOTHIN, P. (1977): Sequential treatment with quinine and mefloquine or quinine and pyrimethamine-sulfadoxine for falciparum malaria. *Brit. Med. J.* 1, 1626-1628.
- HARINASUTA, T., BUNNAG, D., WERNSDORFER, W. H. (1983): A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Bull. WHO* 61 (2), 299-305.
- JIANG, J.-B., LI, G.-Q., GUO, X.-B., KONG, Y. C., ARNOLD, K. (1982): Antimalarial activity of mefloquine and qinghaosu. *Lancet*, Aug. 7, 1982, 285-288.
- KAZIM, M., PURI, S. K., DUTTA, G. P. (1979): Chemotherapeutic studies with mefloquine and selection of a mefloquine-resistant strain of **Plasmodium berghei**. *Indian J. Med. Res.* 70 (Suppl), 95-102.
- LEIMER, R. (1983): Klinische Resultate mit Mefloquin (Erfahrungen an rund 2000 behandelten Personen). Congress of the German speaking societies of tropical medicine and parasitology, Abstract Nr. 20, Garmisch-Partenkirchen, 22.-23. April 1983.
- LI, Y. (1981): Studies on analogs of artemisine. *Acta. Pharm. Sin.* 16, 429-439.
- MERKLI, B., RICHLER, R. (1980): Studies on the resistance to single and combined antimalarials in the **Plasmodium berghei** mouse model. *Acta Trop. (Basel)* 37, 228-231.
- MERKLI, B., RICHLER, R., PETERS, W. (1980): The inhibitory effect of a drug combination on the development of mefloquine resistance in **P. berghei**. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 74, 1-9.
- OHNMACHT, C. J., PATEL, A. R., LUTZ, R.E. (1971): Antimalarials. 7-Bis(trifluoromethyl)- α -(2-piperidyl)-4-quinolinemethanols. *J. Med. Chem.* 14, 926-928.
- PEARLMAN, E. J., DOBERSTYN, E. B., SUDSOK, S., THIEMANUN, W., KENNEDY, R. S., CANFIELD, D. J. (1980): Chemosuppressive field trials in Thailand. IV. The suppression of **Plasmodium falciparum** and **Plasmodium vivax** parasitemias by mefloquine. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 29, 1131-1137.
- PETERS, W. (1974): Prevention of drug resistance in rodent malaria by the use of drug mixtures. *Bull. WHO* 51 (4), 379-383.
- PETERS, W., HOWELLS, R. E., PORTUS, B. L., ROBINSON, B. L., THOMAS, S., WARHURST, D. C. (1977): The chemotherapy of rodent malaria. XXVII. Studies on mefloquine (WR 142 490). *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 71, 407-418.
- PETERS, W., ROBINSON, B. L. (1982): Value of a triple mefloquine combination in delaying the development of drug resistance in rodent malaria. Paper presented at the 5th International Congress of Parasitology, Toronto 1982.
- REACHER, M., FREEMAN, J., CAMPBELL, C. C., DOBERSTYN, E. V., BRANDLING-BENNET, A. D. (1981): Drug therapy for **Plasmodium falciparum** malaria resistant to pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar). A study of alternate regimens in Eastern Thailand (1980). *Lancet* II, 1066-1068.
- ROZMAN, R. S., CANFIELD, C. J. (1979): New experimental antimalarial drugs. *Adv. Pharmacol. Chemother.* 16, 1-43.
- SCHWARTZ, D. E., ECKERT, G., HARTMANN, D., WEBER, B., RICHARD-LENOBLE, D., EKUE, J. M. K., GENTILINI, M. (1982): Single dose kinetics of mefloquine in man. *Chemotherapy* 28, 70-84.

- SMRKOVSKI, L. L., BUCK, R. L., ALCANTARA, A. K., RODRIQES, C. S., UYLANCO, C. V. (1982): *in vitro* mefloquine resistant **Plasmodium falciparum** from the Philippines. *Lancet* II, 322.
- SOUZA, J. M. DE (1983): A phase I clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. *Bull. WHO* 61 (5), 809-814.
- SWEENEY, TH. R. (1981): The present status of malaria chemotherapy: Mefloquine, a novel antimalarial. *Med. Res. Rev.* 1, 281-301.
- TIN, F., HLAING, N., LASSERRE, R. (1982): Single-dose treatment of falciparum malaria with mefloquine: field studies with different doses in semi-immune adults and children in Burma. *Bull-WHO* 60 (6), 913-917.
- TRENHOLME, G. M., WILLIAMS, R. L., DESJARDINS, R. EW., FISCHER, H., CARSON, P. E., RIECKMANN, K. H. (1975): Mefloquine (WR 142 490) in the treatment of human malaria. *Science* 190. 792-794.
- WERNSDORFER, W. H. (1983): Extension of chloroquine-resistant malaria in 1983. *Proceedings* 21, 6-9, SPITZKY, K. H., KARRER, K. (Hrsg.). 13th International Congress of Chemotherapy, Wien 28.8. - 2.9.1983.
- ZENG YANLIN (1982): The development of plant-derived drugs in China. *Pharmaceutisch Weekblad* 117, 1037-1043.

Anschrift des Autors:

Dr. R. Leimer
Abteilung für Klinische Forschung
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.
CH-4002 Basel

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: 1985

Band/Volume: [7](#)

Autor(en)/Author(s): Leimer R.

Artikel/Article: [Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemotherapie und Chemoprophylaxe der Malaria. 283-290](#)