

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8 (1986) 307–314

Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. G. Wiedermann) (1)
Fa. Hoffmann-La Roche Basel, Schweiz (2)

Malariaprophylaxe mit einer Kombination von Pyrimethamin, Sulfadoxin und Mefloquin. Erste Ergebnisse einer Feldstudie in Nigeria

H. Kollaritsch¹, H. Stemberger¹, R. Leimer², G. Wiedermann¹

Einleitung

Die Zunahme von multiresistenten Stämmen von *Plasmodium falciparum* in Südostasien und Südamerika, sowie die Zunahme von Chloroquin-Resistenzen in weiten Teilen Ostafrikas weist auf die dringende Notwendigkeit alternativer Arzneimittel gegen diese Parasiten hin (ANONYMOUS 1980). Mefloquin, ein 4-Chinolinmethanol, ist derzeit die einzige Substanz, die sich in fortgeschrittener Entwicklung befindet und zur Anwendung am Menschen als sicher und gefahrlos anzusehen ist (ANONYMOUS 1983; SWEENEY 1981). Es zeigt sich aber, daß gegen die Monosubstanz Mefloquin im Nager-Malaria-Modell vor allem bei bereits chloroquinresistenten Stämmen rasch eine Resistenzentwicklung induziert werden kann. Außerdem wurden Primär-Resistenzen vom Typ R-II bereits in Südostasien beobachtet, bei einem tanzanischen Stamm gefunden und bei 3 von 50 Erstisolaten auf den Philippinen in vitro aufgedeckt (SMRKOVSKEY et al. 1982; BYGBERG et al. 1983; BOUDREAU et al. 1982).

Es besteht also die Gefahr, bei breiter Anwendung des Mefloquin diese primär erstklassige Waffe gegen *Plasmodium falciparum* bald zu verlieren, da relativ rasch Resistenzentwicklungen vorkommen dürften.

Bei der Suche nach pharmakologisch geeigneten Kombinationspartnern zum Mefloquin bot sich die Fixkombination aus Sulfadoxin + Pyrimethamin (FANSIDAR®) als die am ehesten kompatible an. Die daraus resultierende Dreierkombination Mefloquin + Sulfadoxin + Pyrimethamin (10+20+1) = FANSIMEF® erwies sich als pharmakodynamisch geeignet, die Resistenzentwicklung gegenüber Mefloquin stark zu verzögern, zeigte keine Interaktionen der Kombinationspartner im negativen Sinn und war toxikologisch als einwandfrei zu bezeichnen (ANONYMOUS 1983; LEIMER 1984). In den nachfolgenden klinischen Studien war FANSIMEF® in der Therapie multiresistenter *Plasmodium falciparum*-Malaria ausgezeichnet wirksam, die Nebenwirkungen der Präparation waren bei mehr als 400 ausgewerteten Patienten nur leichter Natur (LEIMER 1984).

Bislang existieren allerdings über FANSIMEF® praktisch keine Feldstudien über die Langzeitprophylaxe mit dieser Präparation. Die Wirksamkeit zur Suppressionsprophylaxe gilt als gesichert durch die Wirksamkeit der einzelnen Kombinationspartner und eine fehlende Interaktion, die diese Wirksamkeit negativ beeinflussen könnte. Die Verträglichkeit der Einzelkomponenten in der Malariaprophylaxe ist auch in Langzeitstudien für Mefloquin allein und Fansidar allein mehr als ausreichend untersucht (LEIMER 1981; STEMBERGER et al. 1984; LEIMER 1983).

Ziel der vorliegenden Studie ist nun die Evaluierung der Verträglichkeit der Kombination FANSIMEF® in der Langzeitprophylaxe. Ein Beobachtungszeitraum von mindestens 24 Monaten ist geplant.

Material und Methoden

Studiendurchführung und Dosierungsrichtlinien:

Diese Untersuchung ist als randomisierte Doppelblindstudie angelegt. Die Probanden sind österreichische und deutsche Industriearbeiter, der Ort der Durchführung ist Warri im Benin State, Nigeria.

Unsere Studie umfaßt nur Personen, die physisch gesund sind. Personen, die eine entsprechende Vorgeschichte hinsichtlich einer Sulfonamidallergie haben oder schwangere Frauen oder Personen mit Dauermedikation wurden von vornherein ausgeschlossen. Die Teilnehmer erhielten fortlaufende Nummern und wurden in 2 Gruppen randomisiert. Alle Probanden wurden angewiesen, regelmäßig pro Woche 1 Tablette des Antimalariamittels einzunehmen. Entweder – entsprechend der Seriennummer – erhielten die Probanden eine Kombination, bestehend aus 25 mg Pyrimethamin + 500 mg Sulfadoxin + 250 mg Mefloquinhydrochlorid (FANSIMEF®) oder 300 mg Chloroquin-Base (entsprechend 500 mg Chloroquindiphosphat). Die Tabletten waren äußerlich – entsprechend den Erfordernissen einer Doppelblindstudie – nicht unterscheidbar, was Größe, Farbe und Verpackung entspricht.

Probanden

Die Studie umfaßt vorläufig 61 freiwillige Versuchspersonen im Alter von 8–53 Jahren. 33 Probanden erhielten FANSIMEF® als Malariaprophylaxe (19 Männer und 14 Frauen) und 28 (14 Männer und 14 Frauen) erhielten Chloroquin (Tab. 1).

**TABELLE 1: Demographische Daten
Zwischenergebnisse der Feldstudie Fansimef versus Chloroquin**

	Fansimef n = 33 19 m, 14 fm	Chloroquin n = 28 14 m, 14 fm
Alter	31,9 ± 11,5 (8–49)	34,1 ± 11,9 (12–53)
Gewicht	67,2 ± 20,3	69,3 ± 15,6
Größe	167,0 ± 12,8	170,8 ± 8,9
Beobachtungszeitraum (vorläufig)	6 Monate	6 Monate

Prüfparameter für die Verträglichkeit: Subjektive Parameter: Am Beginn der Studie erhielt jeder Proband einen detaillierten Fragebogen und wurde angewiesen, subjektiv auftretende Nebenwirkungen genau zu vermerken. Jeder Proband sollte die Art, die Intensität, den Beginn und die Dauer der unerwünschten Nebenwirkung festhalten und

auch vermerken, ob eventuell eine medizinische Behandlung notwendig war. Am Ende der Studie werden die Fragebögen eingesammelt und ausgewertet.

Laboruntersuchungen

Vor Beginn der Studie (Ausgangswerte) und in dreimonatigen Abständen wurden (und werden) folgende Parameter erhoben: Rotes und weißes Blutbild, Thrombozytenzahl, Transaminasen (GOT, GPT) und Alkalische Phosphatase. Obwohl es nicht primär Ziel der Studie ist, die Wirksamkeit von Chloroquin und Fansimef zu prüfen, werden die Sera der Probanden routinemäßig auf das Vorhandensein von Antiplasmodienantikörper untersucht (Falciparum-Spot IF, Bio Mérieux, Marci l'Etoile, 69260, Charbonnière, France). Entsprechend unserem Laboratoriumsstandard werden Titer unter 1:80 als gesichert negativ angesehen, solche, die größer oder gleich 1:80 waren, aber niedriger als 1:320, als fraglich positiv und solche, die größer oder gleich 1:320 waren, als gesichert positiv bewertet. Überdies werden bei jedem Patienten im Falle einer fieberhaften Episode während der Studie Blutausstriche auf das Vorhandensein von Malariaparasiten untersucht.

Bisherige Studiendauer: 6 Monate.

Ergebnisse und Diskussion

Gegenwärtig liegen uns erst 61 computermäßig ausgewertete Probandenkontrollbögen vor. Obwohl dies nur etwa einem Drittel der geplanten Gesamtprobandenzahl entspricht, stehen somit doch Daten zur Verfügung, die mögliche Trends ablesen lassen, da das Patientenkollektiv recht homogen war (vergleiche Tab. 1). So liegt das durchschnittliche Alter der Probanden in beiden Gruppen bei etwa 33 Jahren, das durchschnittliche Körpergewicht bei etwa 68 kg und die Durchschnittsgröße bei 169 cm.

Es war für uns interessant, jene serologischen Titer in *Pasmodium falciparum*-Spot IF zu bestimmen, die vor Beginn der Studie bei den einzelnen Probanden bestanden, um ein epidemiologisches Profil der Durchseuchung zu erhalten. In der Folge wird es natürlich besonders interessant sein, die Serologie vor und nach der Studie vergleichend zu bewerten. Bei diesen Daten ist zu beachten, daß die meisten unserer Probanden zu Studienbeginn bereits über 1 Jahr in Nigeria gearbeitet haben (Tab. 2). In beiden Gruppen finden sich nur in Einzelfällen Titer, die größer oder gleich 1:320 im IF waren, doch ein Großteil der Probanden zeigt mit den fraglich positiven Titerwerten (größer gleich 1:80, aber kleiner als 1:320) jenes Profil, das bei langdauerndem Aufenthalt in hochendemischen Malariagebieten zu erwarten ist (COHEN 1982). Bei keinem einzigen Probanden fand sich in der Anamnese ein verlässlicher Hinweis auf eine durchgemachte Malaria. Erwähnenswert ist noch, daß sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei größerer Probandenzahl herauskristallisieren dürften. Gegenwärtig finden sich fast zwei Drittel der fraglich positiven und gesichert positiven serologischen Resultate bei den männlichen Probanden. Dieses Ergebnis ist vermutlich direkt darauf zurückzuführen, daß der überwiegende Teil der im Busch Arbeitenden männlichen Geschlechts ist, was natürlich der Infektionsmöglichkeit und damit der Bildung von Antikörpern entsprechend Vorschub leistet. Frauen und Jugendliche sowie Kinder halten sich hingegen vornehmlich im nach europäischen Verhältnissen gestalteten Camp auf und unterliegen daher einer geringeren Infektionswahrscheinlichkeit.

An individuellen klinischen Nebenwirkungen wurden von den Probanden die in Tabelle 3 angegebenen unerwünschten Nebenwirkungen angegeben. In insgesamt 5 Fällen

wurde die Fansimef-Präparation und in 2 Fällen die Chloroquin-Präparation so schlecht vertragen, daß ein Abbruch der Prophylaxe erfolgte. In einem weiteren Fall von Fansimef-Einnahme traten zwar leichte Nebenwirkungen auf, die Prophylaxe wurde jedoch fortgesetzt. Kopfschmerzen und Schlafstörungen fanden sich in der Gruppe der Fansimef-Probanden als hauptsächliche Nebenwirkungen, die in Tabelle 3 bei 2 Probanden angegebenen Augensymptome könnten auch als Stirnkopfschmerz erklärt werden, da sich bei keinem Probanden auch nur geringste Anzeichen einer direkten Beeinträchtigung des Sehapparates fanden. 1 Proband der Fansimef-Gruppe, der in seiner Glaubwürdigkeit außer Zweifel steht, zeigte deutliche kardiale Beschwerden, ohne daß ein pathologisches Korrelat bei der internistischen Folgeuntersuchung gefunden werden konnte. Ein weiterer Proband klagte über zusätzlich bestehende Übelkeit. Hervorstechend aber war in allen Fällen die gemeinsame Beobachtung, daß Unverträglichkeitserscheinungen bereits unmittelbar bei Prophylaxebeginn auftraten. Im wesentlichen wird aus den Angaben der Tabelle 3 deutlich, daß bei Unverträglichkeitserscheinungen stärkerer Intensität die Prophylaxe zumeist in der 3. bis 4. Einnahmewoche abgebrochen wurde. In der gesamten weiteren Folgebeobachtungszeit, die vorläufig 6 Monate beträgt, war kein weiterer Abbruch mehr zu beobachten. Ein echter Vergleich zu den Probanden der Chloroquingruppe dürfte auf Grund der noch kleinen Probandenzahl schwierig sein, da einerseits die Anzahl der Kontrollprobanden zur Zeit um fast 20% kleiner ist, und andererseits bei Chloroquin Unverträglichkeitserscheinungen bevorzugt nach längerer Einnahme auftreten. Eine Tendenz zeichnet sich aber recht deutlich ab, daß nämlich die bei Fansimef-Dauerprophylaxe sicherlich eintretende Mefloquinkumulation keinen negativen Einfluß auf die subjektive Verträglichkeit haben dürfte.

**TABELLE 2: Fansimef versus Chloroquin – Zwischenergebnisse
Antikörper gegen *Pl. falciparum* vor Studienbeginn im *Pl. falciparum*-Spot-IF**

	Fansimef n = 29	Chloroquin n = 21
Negativ (< 1:80)	16 (55,1%)	13 (62,0%)
fraglich positiv (> 1:80, aber < 1:320)	12 (41,3%)	6 (28,5%)
Positiv (> 1:320)	1 (3,6%)	2 (9,5%)

Die ebenfalls im Rahmen der bisherigen Studie ausgewerteten Laborparameter zeigen angesichts der kleinen Probandenzahl noch ziemlich hohe Standardabweichungen (Tab. 4). Die Blutbildbefunde sind jedoch durchaus aussagekräftig, in keinem Fall kam es zu einer signifikanten Erythrozyten-, Leukozyten- oder Thrombozytenverminderung unter den Normalbereich. Die an sich recht deutliche Differenz der alkalischen Phosphatase in den beiden Gruppen ist ebenfalls mit Sicherheit nicht präparatspezifisch, sondern darauf rückführbar, daß deutlich mehr Probanden unter 12 Jahren in der Fansimef-Gruppe aufgenommen waren. Die Werte für die Transaminasen SGOT und SGPT zeigen vor allem in der Fansimefgruppe bei der Abnahme nach 3 Monaten deutlich pathologische Werte mit hohen Standardabweichungen, während in der Chloroquingruppe diese Beobachtung nicht zu machen war. Der Sechsmonatswert der Transaminasen für die Fansimefgruppe lag allerdings wieder im Normbereich. Eine Interpretation dieses Befundes ist gegenwärtig noch nicht möglich, es liegt allerdings

die Vermutung nahe, daß der erhöhte Dreimonatswert mit dem verstärkten Alkoholkonsum einiger Probanden im direkten Zusammenhang steht.

**TABELLE 3: Fansimef versus Chloroquin – Zwischenergebnisse
Klinische Nebenwirkungen bei insgesamt 61 Probanden**

Prophylaxe	Pat.-Nr.	Nebenwirkungen	leicht mittel schwer	Maßnahmen
Chloroquin	4	Kopfschmerzen, Haarausfall	mittel	Abbruch in der 3. Woche
Chloroquin	80	heftige Schmerzen im Sprung- und Handgelenk, Fingergelenke geschwollen (nach 2 Wochen)	schwer	Abbruch nach 3 Wochen
Fansimef	20	Augenschmerzen	mittel	Abbruch nach 2 Wochen
Fansimef	21	Augenbrennen, starke Kopfschmerzen ca. 12 Stunden nach jeder Einnahme	schwer	Abbruch nach 3 Wochen
Fansimef	33	Schlafstörungen, Herzjagen, so stark, daß Internist aufgesucht wurde. Auftreten max. 12 Stunden nach Tabletteneinnahme	schwer	Abbruch nach 4 Wochen
Fansimef	70	Kopfschmerzen, den ganzen Einnahmetag lang	schwer	Abbruch nach 4 Wochen
Fansimef	114	Übelkeit und Schlaflosigkeit	mittel	Abbruch in der 3. Woche
Fansimef	118	gelegentlich leichte Kopfschmerzen	leicht	–

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen kann Fansimef als einigermaßen gut verträglich eingestuft werden. Die geschilderten Unverträglichkeiten klinischer Natur sind bisher am ehesten mit jenen vergleichbar, die unter Chloroquin-Monoprophylaxe und auch unter Mefloquin-Monoprophylaxe auftreten. Bei Fansidar-Monoprophylaxe stehen nach vorliegenden Studien eher gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund. Hingegen hat sich nach den vorliegenden Daten über Mefloquin gezeigt, daß bei dieser Medikation alleine eher Schwindel und ebenfalls epiastrische Beschwerden Hauptnebenwirkungen sein dürften.

Die häufig aufgetretenen, oft als sehr unangenehm bezeichneten Schlafstörungen dürften ebenfalls der Mefloquin-Komponente im Fansimef zuzuschreiben sein. Bei einigen Probanden mit geringfügigen gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde Beschwerdefreiheit durch den Rat erreicht, die Wochendosis zu halbieren und am selben Tag morgens und abends nach der Mahlzeit jeweils die halbe Tablette einzunehmen. Nochmals

sei auf die unserer Meinung nach interessante Tendenz hingewiesen, daß Unverträglichkeiten schwerer Natur bei Fansimef meist kurz nach Beginn der Prophylaxe bereits auftraten und zur Umstellung zwangen.

**TABELLE 3: Fansimef versus Chloroquin – Zwischenergebnisse
Klinische Nebenwirkungen bei insgesamt 61 Probanden**

Parameter	Fansimef			Chloroquin		
	Null	3 Monate	6 Monate	Null	3 Monate	6 Monate
Erythrozytenzahl (TERA/L)	4,9±0,32	4,7±0,35	4,9±0,22	5,1±0,28	4,9±0,37	5,2±0,21
Leukozytenzahl (GIGA/L)	5,8±1,50	5,8±1,10	5,3±1,30	5,7±1,20	5,6±1,30	5,5±0,90
Neutrophile %	55	57	64	53	53	60
Eosinophile %	2	2	2	2	2	2
Basophile %	0	0	0	0	0	0
Monozyten %	3	2	2	2	2	1
Lymphozyten %	37	37	34	39	40	31
Stabkernige %	1	1	1	1	1	2
Basophile %	0	0	0	0	0	0
Thrombozyten (GIGA/L)	213,3±42,4	211,6±42,2	226,6±34,6	217,8±41,4	213,2±51,8	231,2±39,1
Alkalische Phosphatase (IE/L)	147,7±108,2	164,6±114,5	122,7±51,2	115,1±77,8	113,3±66,6	104,5±20,9
SGOT (IE/L)	12,8±11,2	19,8±28,0	11,4±5,3	10,6±4,2	8,6±4,8	11,8±7,0
SGPT (IE/L)	11,7±17,1	21,9±37,3	11,3±11,4	8,0±4,3	6,6±5,2	11,2±5,1

Inwieweit Fansimef später ähnlicher Kritik wie Fansidar allein oder Fansidar in Kombination mit Chloroquin ausgesetzt sein wird, was schwere Sulfonamidallergien betrifft, kann im Rahmen einer derartigen Studie noch nicht beurteilt werden (KOCH-WESER et al. 1982; OLSEN, LOFT und CHRISTENSEN 1982; ANONYMOUS 1985). Hinweise für eine Potenzierung von Nebenwirkungen durch die einzelnen Kombinationspartner fanden sich bislang nicht. Ebenso fanden sich in keiner Gruppe eine medikamentös bedingte Schädigung von Blutbild oder pathologische Veränderungen anderer Laborparameter, obwohl die 3 Komponenten des Fansimef bezüglich ihrer pharmakokinetischen Kompatibilität nicht als optimal zu bezeichnen sind. Wenn sich diese Tendenz durch den weiteren Verlauf dieser Studie bekräftigen lassen, so stellt Fansimef sicherlich ein potentes und kaum resistenzentwicklungsgefährdendes Langzeitprophylaktikum von großem Wert für die Zukunft dar (LEIMER 1984).

Zusammenfassung

Die zunehmende Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegen die derzeit zur Verfügung stehenden chemoprophylaktischen Medikationen zwingt zur Suche nach Neuentwicklungen. Die neue Kombination FANSIMEF® (enthält 250 mg Mefloquin-HCl + 500 mg Sulfadoxin + 25 mg Pyrimethamin, wöchentliche Dosis: 1 Tablette) wurde mit einer wöchentlichen Einzeldosis von 300 mg Chloroquin-Base in der Langzeitprophylaxe bezüglich auftretender Nebenwirkungen verglichen. Die Studie wurde als randomisierte Doppelblindstudie mit europäischen Industriearbeitern in Nigeria durchgeführt. Zur Zeit stehen die Daten von 61 Probanden (33 erhielten Fansimef, 28 Chloroquin) bei einer Prophylaxedauer von 6 Monaten zur Verfügung.

5 Freiwillige der Fansimef-Gruppe und 2 der Chloroquin-Gruppe mußten die Einnahme infolge auftretender Nebenwirkungen abbrechen. In der Fansimef-Gruppe waren für die Abbrüche Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Herzjagen Hauptursache. In den Fällen des Abbruches der Chloroquinprophylaxe hingegen ebenfalls Kopfschmerzen und bei einem Patienten Schmerzen in den kleinen Fingergelenken. In beiden Gruppen traten überdies in wenigen Fällen vernachlässigbar geringe Beschwerden von Seiten des Gastrointestinaltraktes auf. Alle Probanden wurden in regelmäßigen, 3-monatigen Abständen auf abweichende klinische und laborassoziierte Abweichungen überprüft. Bis jetzt fanden sich keine signifikanten Abweichungen, insbesondere keine Verschlechterung der Verträglichkeit trotz der erwarteten Mefloquinakkumulation.

Summary

Tolerability of long prophylaxis with the new antimalaria-combination FANSIMEF first results of a randomized double blind comparative field trial in Nigeria

The increasing resistance of *Pl. falciparum* against common chemoprophylactic drugs induces development of new antimalarias and new antimalarial drug combinations. The new antimalarial combination FANSIMEF® (containing Mefloquin-HCl + 500 mg Sulfadoxin + 25 mg Pyrimethamin, dosage for prophylactic use : 1 tablet weekly) was compared with a single dose of 300 mg CHLOROQUIN weekly in long term prophylaxis for assessment of tolerance of the new combination. This study was designed as a field trial with European industrial workers in Nigeria. At present, data of 61 volunteers (33 in the Fansimef-group, 28 in the Chloroquin-group), taking the prophylactic drug for 6 months are available. 5 volunteers taking Fansimef and 2 taking Chloroquin had to be withdrawn from the study after 2–4 weeks of intake because of side-effects. Main side-effects of the 5 volunteers taking Fansimef were headache, insomnia and palpitations, in the Chloroquine-group headache and in one case pain in the small finger joints. A few mild complaints in both groups concerned gastrointestinal symptoms. All volunteers were checked periodically (3-monthly) for adverse clinical and laboratory reactions.

No significant deviations could be found until now, especially no worsening of tolerability due to (expected) Mefloquin-cumulation.

Literatur

ANONYMOUS, MMWR (CDC) (1980): Plasmodium falciparum malaria contracted in Thailand resistant to chloroquine and sulfonamide-pyrimethamin. MMWR, Atlanta 29/40, 493–495.

- ANONYMOUS (1983): Development of mefloquin as an antimalarial drug. Bull. WHO 61, 169–178.
- ANONYMOUS, MMWR (CDC) (1985): Revised recommendations of preventing malaria in travellers to aereas with chloroquin-resistant *Pl. falciparum*. MMWR, Atlanta 34/14, 185–195.
- BOUDREAU, E. F., WEBSTER, K., PAVANAND, H., TSOSINGHA, L. (1982): Type II mefloquine resistance in Thailand. Lancet II, 1335.
- BYGBJERG, D. I. C., SCHARPIRA, A., FLACHS, H., GOMMER, G., JEPSENE, S. (1983): Mefloquin resistance of falciparum malaria from Tanzania enhanced by treatment. Lancet I, 774–775.
- COHEN, S. (1982): Malaria. Brit. Medical Bulletin p. 162, Churchill, Livingstone 1982.
- KOCH-WESER, I., HODEL, C., LEIMER, R., STYK, S. (1982): Adverse reactions to pyrimethamine/sulfadoxine. Lancet II, 1459.
- LEIMER, R. (1981): Treatment and prophylaxis of malaria with „Fansidar“ Roche. Ed. Roche. F. Hoffmann-La Roche & Co Ltd. Basel, Schweiz 1984, 1–24.
- LEIMER, R. (1983): Comprehensive reviews of the clinical data of the antimalarial Ro-21-5998 (Mefloquine). F. Hoffmann-La Roche & Co Ltd., Report B-114'000, March 15th, 1983.
- LEIMER, R. (1984): Comprehensive review of the clinical data of the antimalarial Fansimef. F. Hoffmann-La Roche & Co Ltd. Basel, Schweiz.
- OLSEN, V. V., LOFT, S., CHRISTENSEN, K. D. (1982): Serious reactions during malaria prophylaxis with pyrimethanminesulfadoxine. Lancet II, 994.
- SMRKOVSKY, L. L., BUCK, R. L., ALCANTARA, A. K., RODRIGUEZ, C. S., UYLANCO, C. V. (1982). In vitro mefloquine resistant *Pl. falciparum* from the Phillipines. Lancet II, 322.
- STEMBERGER, H. LEIMER, R., WIEDERMANN, G. (1984): Tolerability of long term prophylaxis with Fansidar: a randomized double blind study in Nigeria. Acta Tropica 41, 391–399.
- SWEENEY, Th. R. (1981): The present status of malaria chemotherapy: Mefloquin, a novel antimalarial. Med. Res. Rev. 1: 281–301.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Herwig Kollaritsch
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
der Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1090 Wien

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: 1986

Band/Volume: [8](#)

Autor(en)/Author(s): Kollaritsch Herwig, Stemberger Heinrich, Leimer R., Wiedermann Gerhard

Artikel/Article: [Malariaphylaxe mit einer Kombination von Pyrimethamin, Sulfadoxin und Mefloquin. Erste Ergebnisse einer Feldstudie in Nigeria. 307-314](#)