

Halofantrin zur Behandlung der importierten Malaria bei nicht-immunen Reisenden

T. Weinke, H. D. Nothdurft, H. Kretschmer, K. Fleischer, T. Löscher, B. Braendli, K. Markwalder, T. Schlunk, R. Clemens und H. L. Bock

Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum Steglitz, sowie II. Medizinische Klinik, Klinikum Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München, Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus, Tübingen, Abteilung für Tropenmedizin, Missionsärztliche Klinik Würzburg, Schweizerisches Tropeninstitut, Basel, Medizinische Klinik, Universitätsspital Zürich, und Abteilung Klinische Forschung, SmithKline Beecham, München

Im Rahmen einer prospektiven Multi-zenterstudie wurden die Wirksamkeit (Kriterien: Heilungsrate, Zeit bis zur Entfieberung oder Parasitenfreiheit) und Verträglichkeit (Kriterien: klinische Nebenwirkungen, veränderte Laborparameter) von Halofantrin bei 96 nicht-immunen Malaria-Patienten (71 Männer, 25 Frauen, mittleres Alter 34,3 [21–62] Jahre) untersucht, die aus Hochresistenzgebieten nach Deutschland oder in die Schweiz zurückgekehrt waren. 63 Patienten wurden mit einer Eintagestherapie behandelt (dreimal 500 mg Halofantrin); die folgenden 33 Patienten erhielten einen zusätzlichen Therapiezyklus nach einer Woche. In der zweiten Gruppe war die Therapie in allen Fällen wirksam, während bei der Eintagestherapie fünf von 41 Patienten (12,2%) mit Malaria tropica einen Rückfall erlitten. Die Zeit bis zur Entfieberung betrug 45 Stunden, die Zeit bis zur Parasitenfreiheit 66 Stunden. Bei fünf Behandelten kam es unter der Therapie zu leichten Transaminasenanstiegen, die jedoch spontan innerhalb weniger Tage zurückgingen und am ehesten infektionsbedingt waren. – Bei guter Verträglichkeit ist Halofantrin für die Therapie und Stand-by-Therapie von multiresistenten Plasmodien-Infektionen geeignet. Die Behandlung muß nach 7 Tagen wiederholt werden.

Halofantrin in the treatment of imported malaria in non-immune travellers

The efficacy (criteria: cure rate, time to resolution of fever or absence of parasites) and safety (criteria: clinical side effects, altered laboratory parameters) of halofantrin were investigated in a multi-centre study of 96 non-immune patients (71 men, 25 women, mean age 34.3 [21–62] years) with malaria imported from regions of high resistance into Germany or Switzerland. The initial 63 patients received one-day treatment (three doses of 500 mg halofantrin), while the last 33 patients received an additional course of treatment one week later. Treatment was curative in all patients in the second group, but relapses occurred in five of the 41 patients (12.2%) with falciparum malaria who received one-day therapy. Fever resolved after a mean of 45 hours and parasites were absent after a mean of 66 hours. There were small increases in transaminase values (most probably because of the infection) in five patients, but all became normal again within a few days. – Halofantrin is a safe drug and is suitable for both therapy and stand-by therapy of resistant Plasmodium infections. Treatment should be repeated after 7 days.

Die Therapie und Chemoprophylaxe der Malaria hat zwei aktuellen Phänomenen Rechnung zu tragen: Zum einen existiert eine weit verbreitete und noch fortschreitende Multiresistenz bei Plasmodium falciparum (5, 13, 14, 18), zum anderen haben bewährte Antimalariamittel teilweise beträchtliche Nebenwirkungen. Beispiele für letzteres sind die tödlichen kutanen Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom) nach Gabe von Pyrimethamin-

Sulfadoxin (Fansidar®) (1, 6, 3) und die mittleren bis schweren neuropsychiatrischen Reaktionen nach Mefloquin (20, 24), die mit einer Häufigkeit von 1 : 215 nach therapeutischer Gabe beschrieben wurden (27). Es werden daher dringend alternative Medikamente benötigt, deren Wirksamkeit und Sicherheit beurteilt werden müssen. Da sich ferner eine Entwicklung zur sogenannten Stand-by-Therapie andeutet (9, 29), sollten neue Medikamente auch im Hinblick auf diese Indikation kritisch überprüft werden.

Wir haben die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Halofantrin untersucht. Es gibt zahlreiche Studien mit diesem Medikament bei semi-immunen Patienten aus endemischen Gebieten (7, 15, 17, 25, 30), doch ist über therapeutische Erfahrungen bei nicht-immunen Reisenden nur vereinzelt berichtet worden (2). Man weiß, daß bei Semi-Immunen eine Eintages-Therapie gut wirksam ist, während bei Nicht-Immunen Rezidive beschrieben wurden (8, 19). Folglich wurde auch die Notwendigkeit einer Wiederholungstherapie nach einer Woche untersucht.

Patienten und Methodik

Die multizentrische prospektive Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Halofantrin wurde zwischen November 1989 und Mai 1991 an tropenmedizinischen oder infektiologischen Abteilungen in Deutschland und in der Schweiz durchgeführt, die die Bereitschaft zur Rekrutierung von Patienten erklärt hatten. Es galten folgende Einschlusskriterien:

- Nachweis von Plasmodien im Blut und klinische Zeichen einer Malaria;
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren;
- »nicht-immune« Patienten, das heißt Europäer, die sich zu einem Kurzaufenthalt (< 3 Monate) in endemischen Gebieten aufgehalten hatten. Wenn der Patient aus Afrika oder Asien stammte, mußte er sich vor seinem jetzigen Kurzaufenthalt länger als 1 Jahr außerhalb malariaendemischer Gebiete aufgehalten haben;
- schriftliche Zustimmung des Patienten zur Teilnahme an der Studie.

Ausschlusskriterien für diese Untersuchung waren:

- schwere oder komplizierte Malaria (zum Beispiel Nierenversagen, Beteiligung des Zentralnervensystems, schwere Hypotonie, Hyperthermie mit Fieber > 41°C) oder Parasitenzahl > 500 000/µl;
- Schwangerschaft oder Stillzeit;
- Körpergewicht < 40 kg;
- gleichzeitige andere Antimalariatherapie.

Die ethische Unbedenklichkeit dieser Studie wurde vom Ethik-Komitee der Freien Universität Berlin beurteilt.

Die Parasitendichte wurde bestimmt, indem die Anzahl der asexuellen Plasmodien pro 200 Leukozyten im Blutaussstrich gezählt und dann auf die Anzahl pro µl umgerechnet wurde.

Die ersten 63 Patienten erhielten eine Therapie mit Halofantrin (Halfan[®]) oral in einer Dosis von dreimal 500 mg innerhalb von 12 Stunden (Gruppe 1). Bei den weiteren 33 Patienten wurde die Therapie in derselben Form am Tag 0 und zusätzlich am Tag 7 durchgeführt (Gruppe 2). Zwischen den beiden Gruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung oder in bezug auf die Reiseziele.

Bei den Reisenden mit Malaria tertiana wurde eine übliche Primaquin-Behandlung an die Therapie mit Halofantrin angeschlossen, um Rückfälle durch Leber-Hypnozoiten zu verhindern. Diese Patienten erhielten über 14 Tage jeweils 15 mg Primaquin.

Insgesamt wurden 103 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei sieben war es nicht möglich, die Wirksamkeit zu beurteilen, da sie nach Parasitenfreiheit und Entfieberung zu den Nachfolgeuntersuchungen nicht erschienen waren. Bei ihnen wurde nur die Kurzzeitverträglichkeit des Medikaments beurteilt.

Folgende klinisch-chemische Parameter wurden an den Tagen 1–5, 7, 14, 21 und 28 bestimmt, in Verbindung mit einer körperlichen Untersuchung: Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Elektrolyte und Blutzucker. Der Urinstatus wurde einmal wöchentlich untersucht, die Parasitenzahl und Körpertemperatur zweimal täglich bis zur Parasiten- und Fieberfreiheit, danach an den Tagen 5, 7, 14, 21 und 28.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Halofantrin wurden folgende Parameter herangezogen: Heilungsrate, Zeit bis zur Parasitenfreiheit (in Stunden), Zeit bis zur Entfieberung (in Stunden) und Rückfallrate. Die Verträglichkeit wurde anhand der Schwere und Häufigkeit von klinischen Nebenwirkungen beurteilt, sowie anhand der klinisch-chemischen Befunde, falls ein normaler Ausgangsbefund unter der Therapie pathologisch wurde.

Ergebnisse

Die Daten von 96 Patienten (71 Männer, 25 Frauen) konnten komplett ausgewertet werden. Der Altersdurchschnitt lag bei 34,3 (21–61) Jahren; das durchschnittliche Körpergewicht betrug 71,3 (44,5–101,8 kg). 80 Patienten (83,3%) waren Weiße und stammten aus Mitteleuropa; 14 (14,6%) waren afrikanischen und zwei (2,1%) asiatischen Ursprungs, lebten aber länger als 1 Jahr in Mitteleuropa. In 68 Fällen wurde Plasmodium falciparum nachgewiesen (davon dreimal in Kombination mit Plasmodium vivax und einmal in Kombination mit Plasmodium malariae), in 22 Fällen Plasmodium vivax. Bei einem Patienten wurde eine Infektion mit Plasmodium malariae gesichert. In fünf Fällen war die Parasitämie so niedrig, daß der Nachweis nur im dicken Tropfen gelang und eine Plasmodiendifferenzierung nicht sicher möglich war. Die Parasitenzahl (arithmetisches Mittel) lag prätherapeutisch bei 35 400/µl (< 1000–415 000/µl). Die Reisegebiete, in denen sich die Patienten infiziert hatten, waren das tropische Afrika (südlich der Sahara) (80%), Südostasien (11%), Südamerika (5%) und der indische Subkontinent (4%).

Eine Malaria-Chemoprophylaxe war von 45 der 96 (47%) Reisenden durchgeführt worden und bestand vorwiegend in der Einnahme von Chloroquin (n = 24), Chloroquin + Proguanil (n = 10) oder Mefloquin (n = 4). Nach Angaben der Reisenden waren diese Medikamente regelmäßig und in richtiger Dosierung eingesetzt worden. 51 Patienten (53%) hatten keine chemoprophylaktischen Maßnahmen ergriffen.

Die klinische Symptomatik vor Therapiebeginn ist aus Tabelle 1 zu ersehen. Es dominierten die bekannten unspezifischen Malariasymptome

Tab. 1 Symptomatik vor Therapiebeginn (n = 96)

Symptom	Patienten	
	n	%
Fieber	90	93,8
Kopfschmerz	77	80,2
Übelkeit	55	57,3
Schwindel	51	53,1
Schüttelfrost	45	46,9
Bauchschmerzen	18	18,8
Erbrechen	12	12,5
Diarrhoe	11	11,5

mit Fieber (93,8%), Kopfschmerz (80,2%), Übelkeit (57,3%) und Schüttelfrost (46,9%); immerhin 11,5% gaben zum Untersuchungszeitpunkt eine Diarrhoe an. Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Malaria tropica und Infektionen durch andere Plasmodien. Die Latenz zwischen Erkrankungsbeginn und Therapiebeginn lag bei 4,5 (0–19) Tagen. Klinisch-chemisch fiel zunächst vor allem die Thrombozytopenie auf (Tabelle 2): Die anfänglichen Thrombozytenwerte betragen im Mittel 108 000 (37 000–270 000/ μ l) und hatten sich nach 3 bzw. 4 Wochen auf 318 000 (175 000–464 000/ μ l) bzw. 241 000 (93 000–384 000/ μ l) normalisiert. Moderate Transaminasenerhöhungen (GPT > 30 U/l) kamen bei der Infektion durch Plasmodium falciparum signifikant häufiger vor (25,4%) als bei anderen Plasmodienspezies (4,8%; $P < 0,01$). Die Hämolyseparameter Bilirubin (Mittelwert initial 1,3 mg/dl; 0,2–3,8 mg/dl) und Lactatdehydrogenase (initial 296; 129 ± 866 U/l) waren geringfügig erhöht und normalisierten sich im weiteren Verlauf.

Die mittlere Zeit bis zur Entfieberung betrug 45 (4–185) Stunden und war kürzer als die Zeit bis zur Parasitenfreiheit mit 66 (18–225) Stunden. Diese Intervalle waren bei der Infektion durch

Plasmodium falciparum geringfügig länger (47 Stunden bis zur Entfieberung, 68 Stunden bis zur Parasitenfreiheit) als bei anderen Plasmodienspezies (41 bzw. 63 Stunden); dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei allen Patienten kam es zu einer kompletten Normalisierung der klinischen Symptomatik, und asexuelle Plasmodien waren am Tag 7 nicht mehr nachweisbar (Tabelle 3). Im weiteren Verlauf wurden jedoch in Gruppe 1 fünf Rückfälle einer Malaria tropica beobachtet; sie traten bei einem Patienten am Tag 14 auf und bei jeweils zwei Patienten an den Tagen 22 bzw. 28. Das bedeutet, daß sich bei fünf von 41 Patienten (12,2%) mit Plasmodium-falciparum-Infektion in Gruppe 1 eine Rekrudescenz entwickelte, aber bei keinem einzigen von 27 Patienten in Gruppe 2. Obwohl dieser Unterschied nicht das Signifikanzniveau erreicht, so wird doch ein klinisch bedeutsamer Trend aufgezeigt. Drei der fünf Patienten mit einem Rückfall hatten eine Chemoprophylaxe durchgeführt. Die initiale Parasitämie und das Körpergewicht unterschieden sich nicht von denjenigen der anderen Patienten. Bei den Infektionen durch andere Plasmodienspezies kam es nicht zu Rezidiven.

Die klinische Verträglichkeit von Halofantrin war gut. Zwar äußerten während der Behandlung 13 von 96 Patienten (13,5%) den Verdacht auf eine unerwünschte Reaktion, doch handelte es sich in den meisten Fällen um Symptome der noch bestehenden Malaria, die nicht der Medikamentengabe zuzuschreiben waren. Als wahrscheinlich medikamentös induziert wurde die Symptomatik bei fünf Patienten (5,2%) beurteilt; dabei handelte es sich um Juckreiz (n = 2), Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen (je einmal).

Parameter	Häufigkeit (%)					
	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Thrombozytenzahl (< 150 000/ μ l)	85,4	66,7	2,1	1,0	1,0	3,1
GOT (> 30 U/l)	14,6	13,5	15,6	3,1	2,1	2,1
GPT (> 30 U/l)	22,9	20,8	32,3	17,7	7,3	7,3
alkalische Phosphatase (> 200 U/l)	5,2	2,1	2,1	2,1	3,1	1,0
Bilirubin (> 1,5 mg/dl)	24,0	10,4	2,1	1,0	1,0	1,0
Kreatinin (> 1,3 mg/dl)	10,4	1,0	1,0	2,1	0	0

Tab. 2 Häufigkeit veränderter klinisch-chemischer Befunde nach Halofantrin-Therapie bei 96 Malaria-Patienten**Tab. 3** Parasitämie und Fieberverlauf bei 96 Malaria-Patienten nach Halofantrin-Therapie

	Tag 0	Tag 2	Tag 5	Tag 7	Tag 14
Patienten mit Parasitämie (n)	96 (100%)	71 (74%)	5 (5%)	0	0
Parasitenzahl (1/ μ l)					
– Mittelwert	35400	1800	40	0	0
– Bereich	500–500000	50–20000	< 50–2250	0	0
Patienten mit Fieber > 38°C (n)	89 (93%)	27 (28%)	3 (3%)	1 (1%)	0

Die initial veränderten klinisch-chemischen Parameter gingen mit zunehmender klinischer Besserung allmählich zurück (Tabelle 2). Das galt besonders für die Thrombozytenzahl sowie die Konzentrationen des Kreatinins, Bilirubins und der alkalischen Phosphatase. Bei der Beurteilung der Transaminasen ergaben sich Spitzenwerte am Tag 7; die Mittelwerte für die GPT lagen am Tag 0 bei 23 U/l, am Tag 7 bei 35 U/l, am Tag 14 bei 23 U/l, am Tag 21 bei 18 U/l und am Tag 28 bei 16 U/l. Bei fünf Patienten (5,2%) haben sich die Ausgangswerte für GOT und GPT mindestens verdoppelt mit einer Erhöhung auf maximal 286 U/l (initial < 50 U/l). Nach Absetzen des Medikaments und Heilung der Malaria verschwanden diese Veränderungen; sie beeinträchtigten das Befinden der Patienten nicht.

Diskussion

In unserer Untersuchung war Halofantrin bei allen 33 nicht-immunen Reisenden wirksam, bei denen eine Wiederholungstherapie am Tag 7 eingesetzt wurde. Eine Eintagesstherapie ist offensichtlich weniger effektiv, da immerhin fünf von 41 Patienten (12,2%) der Gruppe 1 einen Rückfall bekamen. Die ersten Halofantrin-Studien, die in endemischen Gebieten an semi-immunen Einheimischen durchgeführt wurden, erbrachten im Gegensatz dazu sehr überzeugende Ergebnisse mit der Eintagesstherapie (4, 7, 15, 17, 25, 30). Daher erscheint die Behandlung mit Wiederholungstherapie für Nicht-Immune besser geeignet. Ähnliche Erfahrungen machten Bernard und Mitarbeiter (2), die 59 Patienten erfolgreich mit Halofantrin an den Tagen 1 und 8 behandelten. Entsprechend empfiehlt der Hersteller (SmithKline Beecham) im Beipackzettel die Wiederholungstherapie.

Wegen der langen Latenzintervalle bis zum Auftreten der Rezidive (14–28 Tage) ist es erforderlich, die Patienten langfristig zu überwachen, um eine echte Heilung festzustellen. Das bestätigt Daten von Coulaud und Mitarbeitern (8), die bei elf Nicht-Immunen drei Rekrudeszenzen feststellten und eine Wiederholungstherapie am Tag 14 empfahlen.

Bei der Pharmakokinetik von Halofantrin fällt auf, daß es schlecht wasserlöslich ist; das erklärt die erhebliche Schwankungsbreite der Bioverfügbarkeit (6). In pharmakokinetischen Untersuchungen lagen die Serumspiegel nach Nahrungsaufnahme höher als im Nüchternzustand (6, 12). Die Substanz soll daher nicht nüchtern, sondern am besten in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Diese Problematik könnte die Rückfälle erklären, da es Patienten im Malariaanfall schwer fällt, Nahrung zu sich zu nehmen. Nach einer Woche, in gebessertem Zustand, kann das Medikament eher postprandial eingenommen werden, und es kommt nicht zum Rückfall.

Die Verträglichkeit von Halofantrin war insgesamt gut. Die wenigen Nebenwirkungen waren mild und verschwanden spontan. Die Veränderungen der Transaminasen, die ihren Gipfel um den 7. Tag nach Therapie hatten, müssen besonders bei Patienten mit Lebererkrankungen beachtet werden. Bei unseren Patienten waren alle Transaminasenerhöhungen spontan reversibel, doch sind posttherapeutische Kontrollen der Leberwerte zu empfehlen. Ähnliche Beobachtungen sind beschrieben worden (10, 15, 25); es ist aber im Einzelfall nicht zu unterscheiden, inwieweit die Transaminasenanstiege durch die Malaria selbst hervorgerufen wurden oder ob es sich um eine hepatotoxische Wirkung des Medikaments handelt. Für ersteres spricht die Tatsache, daß Halofantrin in Phase-I-Studien bei gesunden Probanden keine Veränderungen der Leberwerte verursachte. Bei künstlich infizierten Phase-II-Probanden waren jedoch Transaminasenanstiege bei 39% nachweisbar (J. Horton, persönliche Mitteilung), ebenso wie dies von 30–70% aller Malaria-Patienten bekannt ist (H. Kretschmer, unveröffentlichte Beobachtung).

Eine Beurteilung seltener Nebenwirkungen in der Größenordnung von 1:1000 oder weniger kann aus der eigenen Studie nicht erfolgen. Das ist, wie die Erfahrung mit Pyrimethamin-Sulfadoxin und Mefloquin zeigte, erst möglich (3, 11, 20, 27), wenn das Medikament einige Jahre zugelassen ist und wenn von den behandelnden Ärzten seltene Nebenwirkungen sorgfältig dokumentiert werden. In Anbetracht der kurzen Halbwertszeit des Halofantrin von 1–2 Tagen (6, 23) sowie des Hauptmetaboliten Desbutyl-Halofantrin von 3–4 Tagen (1) (verglichen mit 25 Tagen bei Mefloquin) erscheinen jedoch Spätfolgen nicht sehr wahrscheinlich.

Ferner bietet die kurze Halbwertszeit den Vorteil, daß dadurch der Selektionsdruck für weniger empfindliche Parasiten geringer ist und so eine Resistenzentwicklung verzögert wird. Da aus Südostasien bereits über einige weniger empfindliche Plasmodienstämme berichtet wurde (22), erscheint die Tatsache bedeutsam, daß Halofantrin nicht zur allgemeinen Chemoprophylaxe eingesetzt wird, sondern nur zur Therapie und Stand-by-Therapie. Halofantrin ist das einzige in letzter Zeit zugelassene Antimalaria-Medikament, das nicht zur Chemoprophylaxe verwendet werden darf. Daß Halofantrin ferner als Phenanthren-Methanol einer anderen Stoffgruppe angehört als die Chinolinderivate Chinin, Chloroquin oder Mefloquin, sollte ebenfalls dazu beitragen, daß sich Medikamentenresistenzen erst verzögert entwickeln.

Obwohl Halofantrin bei akuter unkomplizierter Malaria hochwirksam ist, kann es bei schwerer, komplizierter Malaria nicht eingesetzt werden, da es noch nicht parenteral verfügbar ist. Für schwere Malariafälle bleibt weiter Chinin, intravenös verabreicht, das Mittel der Wahl (28).

Bei der aktuellen Problematik der Chemoprophylaxe der Malaria (26) und weiter zunehmenden Medikamentenresistenzen gegen *Plasmodium falciparum* läßt sich der Trend zur sowohl von der Weltgesundheitsorganisation als auch von der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft empfohlenen Stand-by-Therapie erkennen (9, 29). Aus den eigenen Daten läßt sich ableiten, daß Halofantrin für diese Indikation gut geeignet ist, sofern der Reisende auch die Wiederholungstherapie nach einer Woche durchführt. Stand-by-Therapie bedeutet, daß der Reisende ein Notfallmedikament in der Tasche mitführt, das nur dann eingenommen werden soll, wenn bei fieberhaften Zuständen ein Arzt oder medizinische Hilfe vor Ort nicht verfügbar ist. So wird vom Reisenden eine kritische Selbsteinschätzung verlangt, aus der eine Selbsttherapie resultieren kann. Dem verschreibenden Arzt obliegt eine ausführliche Informationspflicht, bevor er eine Selbsttherapie an medizinische Laien delegiert. Für eine derartige Stand-by-Therapie erscheinen Medikamente mit kurzer Halbwertszeit und guter Verträglichkeit, wie Halofantrin, besonders geeignet.

Knapp die Hälfte der Patienten unserer Studie hatten eine Chemoprophylaxe durchgeführt, und die meisten Reisenden hatten sich die Infektion im tropischen Afrika zugezogen, wo Chloroquin-Resistenzen sehr häufig vorkommen (13). Wir folgern daraus, daß Halofantrin für die Therapie und Stand-by-Therapie der Chloroquin-resistenten Malaria tropica und anderer Malaria-Typen geeignet ist.

Literatur

- Basco, L. K., C. Gillotin, F. Gimenez, R. Farinotti, J. Le Bras: Antimalarial activity in vitro of the N-desbutyl derivative of halofantrine. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* 86 (1992), 12.
- Bernard, J., J. Sarrouy, I. Dupasquier, J. L. Lesbordes, M. Gimenez, L. Geffray, J. M. Becker, J. M. Molinas, G. Jourdan: Traitement du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* par l'halofantrine. *Méd. Trop. (Paris)* 50 (1990), 167.
- Björkman, A., P. A. Phillips-Howard: Adverse reactions to sulfa drugs. Implications for malaria chemotherapy. *Bull. WHO* 69 (1991), 297.
- Boudreau, E. F., L. W. Pang, K. E. Dixon, H. K. Webster, K. Pavanand, L. Tosingha, P. Somutsakorn, C. J. Canfield: Malaria. Treatment efficacy of halofantrine (WR 171 669) in initial field trials in Thailand. *Bull. WHO* 66 (1988), 227.
- Brasseur, P., J. Kouamouo, R. Moyou-Somo, P. Druihe: Multi-drug resistant falciparum malaria in Cameroon in 1987-1988. II. Mefloquine resistance confirmed in vivo and in vitro and its correlation with quinine resistance. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 46 (1992), 8.
- Broom, C.: Human pharmacokinetics of halofantrine hydrochloride. *Parasitol. today* 5, Suppl. (1989), 15.
- Chitchang, S., S. Wongteptien: A clinical trial of halofantrine in acute uncomplicated malaria in Thai soldiers. *Parasitol. today* 5, Suppl. (1989), 21.
- Coulaud, J. P., J. Le Bras, S. Matheron, B. Moriniere, A. G. Saimot, J. F. Rossignol: Treatment of imported cases of falciparum malaria in France with halofantrine. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* 80 (1986), 615.
- Fleischer, K., D. Eichenlaub, C. Schönfeld: Die Malariavorbereitung, Mückenschutz und Medikamente zur Kurzzeitprophylaxe und Notfallbehandlung. *Dtsch. Ärztebl.* 88 (1991), B-1831.
- Horton, J., S. N. Parr: Halofantrine. An overview of efficacy and safety. *Parasitol. today* 5, Suppl. (1989), 65.
- Miller, K. D., H. O. Lobel, R. F. Satriale, J. N. Kuritsky, R. Stern, C. C. Campbell: Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar®) for malaria prophylaxis. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 35 (1986), 451.
- Milton, K. A., G. Edwards, S. A. Ward, M. L. Orme, A. M. Breckenridge: Pharmacokinetics of halofantrine in man. Effects of food and dose size. *Brit. J. clin. Pharmacol.* 28 (1989), 71.
- Moran, J. S., K. W. Bernard: The spread of chloroquine-resistant malaria in Africa. Implications for travelers. *J. Amer. med. Ass.* 262 (1989), 245.
- Oduola, A. M. J., W. K. Milhous, L. A. Salako, O. Walker, R. E. Desjardins: Reduced in-vitro susceptibility to mefloquine in West African isolates of *Plasmodium falciparum*. *Lancet* 1987/II, 1304.
- Parkinson, D., V. Balmer, A. Ajudkiewicz, A. Korinohowa, N. Kere: The effectiveness of halofantrine for the treatment of acute malaria in adults in the Solomon Islands. *Parasitol. today* 5, Suppl. (1989), 27.
- Phillips-Howard, P. A., L. J. West: Serious adverse drug reactions to pyrimethamine-sulfadoxine, pyrimethamine-dapsone, and to amodiaquine in Britain. *J. roy. Soc. Med.* 83 (1990), 82.
- Rab, S. M., M. S. Sheikhan, S. A. Mahmood, S. I. H. Jaffary: The efficacy of halofantrine hydrochloride in acute malaria: A study of 74 patients from Karachi, Pakistan. *Parasitol. today* 5, Suppl. (1989), 37.
- Raccourt, C. P., V. Dumestre-Toulet, E. Abraham, M. Le Bras, A. Brachet-Liermain, C. Ripert: Failure of falciparum malaria prophylaxis by mefloquine in travelers from West Africa. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 45 (1991), 319.
- Roué, R., T. Debord: Efficacy and safety of halofantrine in the treatment of a first *P. falciparum* malaria attack in adults. XII International Congress of Tropical Medicine and Malaria, Amsterdam, September 19-23, 1988. *Excerpta med., int. Congr. Ser.* 810, Abstract Tu P-1-6.
- Rouveix, B., F. Bricaire, C. Michon, G. Franssen, J. Le Bras, J. Bernard, F. Adjana, J. L. Vienne: Mefloquine and an acute brain syndrome. *Ann. intern. Med.* 110 (1989), 577.
- Schuster, B. G., C. J. Canfield: Preclinical studies with halofantrine. *Parasitol. today* 5, Suppl. (1989), 3.
- Shanks, G. D., G. Watt, M. D. Edstein, H. K. Webster, V. Suriyamongkol, C. Watanasook, S. Panpunnung, W. Kowinwiphat: Halofantrine for the treatment of mefloquine chemoprophylaxis failures in *Plasmodium falciparum* infections. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 45 (1991), 488.
- Steffen, R., R. Heusser, R. Mächler, R. Bruppacher, U. Naef, D. Chen, A. M. Hofmann, B. Somaini: Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa. Use, adverse reactions and efficacy. *Bull. WHO* 68 (1990), 313.
- Stuiver, P. C., R. J. Ligthelm, T. J. Goud: Acute psychosis after mefloquine. *Lancet* 1989/II, 282.
- Watkins, W. M., J. A. Oloo, J. D. Lury, M. Mosoba, D. Kariuki, M. Mjomba, D. K. Koech, H. M. Gilles: Efficacy of multiple-dose halofantrine in treatment of chloroquine-resistant falciparum malaria in children in Kenya. *Lancet* 1988/II, 247.
- Weinke, T., G. Weber, U. Schultes, W. Hopfenmüller, K. Janitschke: Malaria prophylaxis in travellers to tropical Africa. *Klin. Wschr.* 68 (1990), 277.
- Weinke, T., M. Trautmann, T. Held, G. Weber, D. Eichenlaub, K. Fleischer, W. Kern, H. D. Pohle: Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 45 (1991), 86.
- Weinke, T., T. Held, M. Trautmann, G. Rögler, S. Mravak, M. Alexander, H. D. Pohle: Malaria therapy in 452 patients, with special reference to the use of quinine. *J. Infect.* 25 (1992), 173.
- WHO: International Travel and Health. Vaccination Requirements and Health Advice 1992 (WHO: Genf 1992), 63.
- Wirima, J., C. Khoromana, M. E. Molyneux, H. M. Gilles: Clinical trials with halofantrine hydrochloride in Malawi. *Lancet* 1988/II, 250.

Dr. T. Weinke

Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Gastroenterologie
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Steglitz
Hindenburgdamm 30
W-1000 Berlin 45

Dr. H. D. Nothdurft, Prof. Dr. T. Löscher

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
der Universität
Leopoldstr. 5
W-8000 München 40

Dr. H. Kretschmer, Dr. T. Schlunk

Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus
Paul-Lechler-Str. 24
W-7400 Tübingen

Prof. Dr. K. Fleischer

Abteilung für Tropenmedizin
Missionsärztliche Klinik
Salvatorstr. 7
W-8700 Würzburg

Dr. Brigitte Braendli

Schweizerisches Tropeninstitut
Socinstr. 57
CH-4002 Basel

Dr. K. Markwalder

Medizinische Klinik
Universitätsspital
Rämistr. 11
CH-8091 Zürich

Dr. R. Clemens, Dr. H. L. Bock

Abteilung Klinische Forschung
SmithKline Beecham
Sapporobogen 6-8
W-8000 München 40