

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 10 (1988) 209 - 221

Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien

(Vorstand: Univ. Prof. Dr. G. Wiedermann) (1)

F. Hoffmann-La Roche & Co., Abteilung für Klinische Forschung, Wien (2)

F. Hoffmann-La Roche & Co., Abteilung für Klinische Forschung, Basel (3)

## Malariaprophylaxe: Langzeitverträglichkeit der Dreifachkombination Fansimef® (Sulfadoxin + Pyrimethamin + Mefloquin)

H. Kollaritsch<sup>1</sup>, H. Stemberger<sup>1</sup>, H. Mailer<sup>2</sup>, R. Leimer<sup>3</sup>,

P. Kreamsner<sup>1</sup>, G. Wiedermann<sup>1</sup>

### Einleitung

Es ist bekannt, daß Resistenzen gegenüber 4-Aminochinolinen in weiten Teilen des Verbreitungsgebietes von *Plasmodium falciparum* ständig im Ansteigen sind. Auch gegen die später eingeführten Pyrimethamin- und Sulfonamid-Kombinationen sind bereits teilweise weitreichende Resistenzen bekannt (1).

Im Jahre 1972 stellte das Walter Reed Army Institute of Research Mefloquin vor und dieses 4-Chinolinmethanol wurde seit 1976 auf seine klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die WHO in Zusammenarbeit mit der Firma Hoffmann-La Roche getestet (2). Jedoch bereits in präklinischen Studien zeigte sich, daß eine Resistenzreduktion gegen die Monosubstanz Mefloquin im *Plasmodium berghei*-Mausmodell kurzfristig möglich ist (3). Besonders die Langzeitprophylaxe mit Mefloquin trägt ein relativ hohes Risiko der Resistenzentwicklung von *Plasmodium falciparum* in vitro und in vivo in sich (4). Außerdem wurden bereits einige primär gegen Mefloquin resistente Stämme von *Plasmodium falciparum* in Tansania und im Fernen Osten isoliert (5 - 7). Gemäß den Empfehlungen der Malariaausschüsse der Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Tropenmedizin (8) soll Mefloquin allein aus diesen Gründen nicht für eine mehr als drei Monate dauernde Chemoprophylaxe verwendet werden. Um der Gefahr der Resistenzentwicklung vorzubeugen, wurde eine fixe Kombination von Mefloquin und Fansidar® (Mefloquin + Sulfadoxin + Pyrimethamin; 10 + 20 + 1; Fansimef®) entwickelt. Diese Kombination verzögert die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Mefloquin entweder ganz erheblich oder unterdrückt sie sogar völlig (9).

Es hat sich gezeigt, daß die Verwendung von Fansidar® zur Chemoprophylaxe der Malaria mit einem gewissen Risiko schwerer Nebenwirkungen belastet ist, und es wird aus diesem Grunde generell nicht mehr als Monoprophylaxe empfohlen (10). Abgesehen von dieser noch nicht abgeschlossenen Diskussion, konnte unter Beweis gestellt werden, daß Fansimef® ein ausgezeichnetes Therapeutikum für schwere und

multiresistente *Plasmodium falciparum*-Infektionen darstellt (9). Fansimef® erwies sich aber auch als gut wirksam in der Chemoprophylaxe von multiresistenten *Plasmodium falciparum*-Infektionen bei semi-immunen Patienten, die in südöstlichen Teilen Burmas lebten. In dieser jüngst veröffentlichten Untersuchungen kam es unter der MSP-Kombination-Prophylaxe zu erstaunlichen Anstiegen von Hämoglobin bei anämischen Patienten und einer Reduktion von Milz und Lebergröße, während die Kontrollgruppe, die Fansidar® erhielt, keine derartigen positiven Veränderungen zeigte (11).

Gegenwärtig liegen keine Erfahrungswerte über die Lanzeitprophylaxe mit Fansimef® bei Europäern vor, weshalb diese randomisierte Doppelblind-Studie mit österreichischen Industriearbeitern in Nigeria durchgeführt wurde.

## Material und Methodik

### Aufbau der Studie

Diese Studie wurde in Form einer randomisierten Doppelblind-Studie mit österreichischen Industriearbeitern durchgeführt, die für einen längeren Zeitraum in Warri (Benue State, Nigeria) stationiert waren. Prinzipiell wurden nur gesunde Freiwillige, die über den Zweck der Studie vollinhaltlich informiert wurden, zur Teilnahme zugelassen. Probanden, die in ihrer Vorgeschichte über Arzneimittel-induzierte allergische Hautreaktionen berichteten, sowie Personen unter chronischer Medikation wurden nicht zugelassen. Die Teilnehmer wurden fortlaufend nummeriert und in zwei Gruppen randomisiert. Alle Freiwilligen wurden angewiesen, regelmäßig eine Tablette des Antimalariamittels pro Woche zu nehmen. Dies war — entsprechend der Kodierung — entweder eine Kombination von 250 mg Mefloquin + 500 mg Sulfadoxin und 24 mg Pyrimethamin (Fansimef®) oder 300 mg Chloroquin-Base (entsprechend 500 mg Chloroquin-Diphosphat) pro Woche. Um den Erfordernissen einer Doppelblindstudie gerecht zu werden, waren die Tabletten hinsichtlich ihrer Größe, ihres Geschmackes und ihrer Farbe nicht unterscheidbar.

### Dauer der Prophylaxe

Um den Erfordernissen einer Langzeitverträglichkeitsstudie gerecht zu werden, versuchten wir, eine Beobachtungsperiode von mehr als einem Jahr zu erreichen. Dies wurde bei 37 Freiwilligen, die Fansimef® erhielten und bei 42 Freiwilligen, die Chloroquin erhielten, erreicht. Bei 154 Teilnehmern war die Prophylaxedauer jedenfalls über 3 Monate (vergl. Tab. 1). Der Hauptgrund für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie war die Heimreise der Probanden und damit der Wegfall der prophylaktischen Medikation. In 9 Fällen waren Nebenwirkungen für den Abbruch der Prophylaxe verantwortlich.

### Probanden

Es waren 211 Freiwillige (Alter von 10 - 60 Jahren) in die Studie involviert. 101 Probanden erhielten Fansimef® als Malariaprophylaxe, 110 erhielten Chloroquin. In Tab. 1 sind die weiteren demographischen Daten der Probanden ersichtlich. Von 171 Freiwilligen konnten die Untersuchungswerte für die statistische Analyse verwendet werden, da jene Probanden, bei denen nur Vorstudienwerte ermittelt werden konnten, von der endgültigen Beurteilung ausgeschlossen wurden (20 Probanden in jeder Gruppe). Die mittlere Prophylaxedauer betrug 41 Wochen in beiden Gruppen und bewegte sich zwischen zwei (nur bei Patienten mit Nebenwirkungen) und 78 Wochen.

TABELLE 1  
Demographische Daten und Prophylaxedauer

	Fansimef® n = 101 (65m, 36 fm)	Chloroquin n = 110 (64 m, 46 fm)
Alter (Jahre)	10 - 55	9 - 60
$\bar{x} \pm SE$	36,97 $\pm$ 11,65	39,27 $\pm$ 10,47
Körpergewicht (kg)	21 - 119	21 - 94
$\bar{x} \pm SE$	67,35 $\pm$ 19,23	69,44 $\pm$ 15,61
Nur Vorstudienwerte	20	20
3 Monate	11	6
6 Monate	25	27
9 Monate	8	15
12 Monate	2	10
15 Monate	6	6
über 15 Monate	29	26
mittlere Prophylaxedauer (Wochen $\bar{x} \pm SE$ )	41,73 $\pm$ 28,18	41,01 $\pm$ 24,70

#### Beurteilung der Verträglichkeit

##### a) Subjektive Beurteilung:

Am Beginn der Studie erhielt jeder Freiwillige einen Fragebogen, mit dessen Hilfe subjektive Unverträglichkeitserscheinungen katalogisiert werden sollten. Zu eventuell auftretenden Nebenwirkungen wurde gefordert:

Art, Schweregrad, Beginn der Nebenwirkung und Dauer der Unverträglichkeitserscheinungen sowie eventuell notwendige medizinische Maßnahmen. Am Studienende wurden die entsprechenden Fragebögen eingesammelt und ausgewertet.

##### b) Laboruntersuchungen:

Am Beginn der Studie (Vorstudienwerte) und in dreimonatigen Abständen wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

Rotes und weißes Blutbild, Differentialblutbild, Thrombozytenzählung, Transaminasen (GOT, GPT und Gamma GT) und alkalische Phosphatase. Obwohl es primär nicht Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von Chloroquin und Fansimef® zu beurteilen, wurde trotzdem routinemäßig aus jeder Serumprobe der Gehalt an Anti-*Plasmodium falciparum*-Antikörpern im indirekten Immunfluoreszenztest (*Plasmodium falciparum*-Spot IF, Bio Merieux, Marcie l'Etoile, 69260 Charbonniere, France) bestimmt. Gemäß unseren Laborstandards wurden Titer unter 1 : 80 als negativ betrachtet. Titer von mehr als 1 : 80 aber weniger als 1 : 320 als fraglich positiv und Titer über 1 : 320 als sicher positiv bewertet. Überdies wurde bei allen Fällen von interkurrentem Fieber nach Möglichkeit Blutaustriebe angefertigt, um eine akute Malariaattacke auszuschließen.

### Statistische Analyse der Daten:

Vergleiche zwischen den Gruppen hinsichtlich der Meßdaten auf Intervall bzw. Verhältnisscalenniveau (Alter, Gewicht, Größe etc.) erfolgten mittels T-Test. Lagen die Voraussetzungen für ein parametrisches, statistisches Verfahren nicht vor, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Vergleich von Häufigkeitsverteilungen (z. B.: Geschlecht) erfolgte mittels Chi-Quadratstest bzw. Fisher's Exact Test. Vergleiche zwischen den Kontrollzeitpunkten innerhalb der Gruppen erfolgten mittels Wilcoxon-Test für Paardifferenzen. Signifikanzniveau für alle statistischen Vergleiche war eine Wahrscheinlichkeit von 5%.

TABELLE 2  
Interkurrente Erkrankungen während der Prophylaxe

Erkrankung	Fansimef®	Chloroquine
Tonsillitis	—	1
Pyodermie	1	—
Filariosis (Loa Loa)	2	3
Verdacht auf Filariosis	2	1
Pneumonie	1	—
Bronchitis	1	—
unklares Fieber	—	3
Durchfall	1	—
Malaria	—	—

### Ergebnisse

#### Interkurrente Erkrankungen während der Prophylaxe (Tab. 2):

Während des Beobachtungszeitraumes wurden 5 Fälle von Filarien-Infestationen diagnostiziert (Loa-Loa). In drei weiteren Fällen wurde der Verdacht auf das Bestehen einer derartigen Erkrankung geäußert. Die Region Warri/Benue State weist mit 5% - 10% eine relativ hohe Prävalenz von Loa-Loa-Infektionen auf (12). Drei weitere Patienten hatten interkurrente Fieberepisoden (eine Malaria wurde ausgeschlossen). Ein Fall einer akuten Pneumonie und ein Fall einer akuten Bronchitis wurden ebenfalls registriert.

Während der gesamten Beobachtungsdauer wurde unter der suppressiven Medikation keine akute Attacke einer *Plasmodium falciparum*-Infektion beobachtet. Ein Patient der Fansimef®-Gruppe, der aufgrund seiner Abreise die Einnahme abbrach, entwickelte 6 Wochen nach Ende der Medikation eine schwere *Plasmodium falciparum*-Infektion. Ein zweiter Patient der Fansimef®-Gruppe, der ebenfalls hohes Fieber entwickelte, welches drei Tage dauerte, erhielt ohne vorherige parasitologische Abklärung eine Chloroquinbehandlung im Sinne einer Malariatherapie. Eine akute Malariaattacke bei diesem Patienten konnte ausgeschlossen werden, da niedrige Antikörper im *Plasmodium falciparum*-Spot-IF gefunden werden konnten (unter 1 : 80).

#### Verträglichkeit der suppressiven Medikation/subjektive Patientenangaben

Wie aus Tab. 3 a und 3 b ersichtlich ist, gaben 9 Freiwillige der Fansimef®-Gruppe (9/81; 11%) und 5 Teilnehmer in der Chloroquingruppe (5/90; 5,6%) Neben-

TABELLE 3 a  
Nebenwirkungen in der Fansimef®-Gruppe (n = 81)

Nebenwirkungen	Grad <sup>1</sup>	Prophylaxe- Abbruch	Zeitpunkt des Abbruchs <sup>2</sup>
Kopfschmerzen	2	ja	3
Kopfschmerzen, Augenbrennen	2	ja	3
Augenbrennen	2	ja	2
Herzjagen, Schlaflosigkeit	3	ja	4
Schlaflosigkeit, Übelkeit	2	ja	2
Herzjagen, Schwindel	2	ja	25
Übelkeit, Schwindel	1	ja	25
Übelkeit	1	nein	—
Magenschmerzen	1	nein	—

1: leicht (1); mittel (2); schwer (3)

2: Median 2,3 Wochen

TABELLE 3 b  
Nebenwirkungen in der Chloroquin-Gruppe (n = 90)

Nebenwirkungen	Grad <sup>1</sup>	Prophylaxe- Abbruch	Zeitpunkt des Abbruchs <sup>2</sup>
Kopfschmerzen, Haarausfall	1, 2	ja	3
Übelkeit, Schindeln, Erbrechen	2	ja	40
Kopfschmerzen	1	nein	—
Magenschmerzen	1	nein	—
Müdigkeit	1	nein	—

1: leicht (1); mittel (2); schwer (3)

2: Median 3,64 Wochen

wirkungen zu Protokoll.) Freiwillige aus der Fansimef®-Gruppe und zwei aus der Chloroquingruppe beendeten ihre Prophylaxe aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Fisher's Exact Test). Die folgenden Nebenwirkungen wurden detailliert zu Protokoll gegeben:

a) Kopfschmerzen und (begleitendes) Augenbrennen:

Bei drei Probanden der Fansimef®-Gruppe, die unter Kopfschmerzen litten, führten diese Nebenwirkungen zum Prophylaxeabbruch, während nur bei einem von zwei Patienten mit Kopfschmerzen in der Chloroquingruppe die Nebenwirkung ausschlaggebend für den Prophylaxeabbruch war. Bei zwei Patienten mit Kopfschmerzen in der Fansimef®-Gruppe kam es zu heftigem Augenbrennen. Es fand sich jedoch kein pathologisches Korrelat bei der Untersuchung des äußeren Auges.

#### b) Schlaflosigkeit und Herzjagen:

Diese Nebenwirkungen wurden nur in der Fansimef®-Gruppe beobachtet, besonders dann, wenn die Medikation am Abend genommen wurde. Alle Probanden, die diese Nebenwirkung zu Protokoll gaben, nahmen sie zum Anlaß, die vorbeugende Einnahme abzubrechen. Die Klassifizierung dieser Nebenwirkungen wurde in allen Fällen zwischen mittelschwer und schwer eingestuft. Jene Patienten, die Herzjagen zu Protokoll gaben, wurden kardiologisch überprüft (EKG), es fanden sich keinerlei Abnormalitäten.

#### c) Übelkeit und Schwindel:

Diese Nebenwirkungen wurden in beiden Gruppen registriert. Zwei Patienten der Fansimef®-Gruppe und ein Patient der Chloroquin-Gruppe brachen aus diesem Grund die Prophylaxe ab. Bei einem Freiwilligen, der Fansimef® einnahm, verschwand die Nebenwirkung wieder und die Prophylaxe wurde ohne weitere Beschwerden fortgesetzt.

#### d) Magenbeschwerden:

In beiden zu Protokoll gegebenen Fällen (ein Patient nahm Fansimef®, ein Patient nahm Chloroquin) traten kurz nach Einnahme der Medikamente vorübergehende Magenschmerzen auf. Die Nebenwirkung wurde als mild eingestuft, es erfolgte kein Prophylaxeabbruch.

#### e) Müdigkeit:

Diese Nebenwirkung wurde nur von einem Patienten in der Chloroquin-Gruppe angegeben, eine Assoziation mit der prophylaktischen Einnahme von Chloroquin ist jedoch unwahrscheinlich, da kein zeitlicher Zusammenhang zwischen Auftreten der Müdigkeit und Einnahme der Prophylaxe bestand.

#### f) Serologische Untersuchungen:

Obwohl es nicht das Ziel dieser Studie war, eine eventuelle Wirksamkeitsüberprüfung beider Präparationen durchzuführen, wurde im Rahmen der regelmäßigen Laboruntersuchungen alle drei Monate zusätzlich der *Plasmodium falciparum*-Spot IF durchgeführt, um Antikörper gegen *Plasmodium falciparum* zu bestimmen. Bei 23 (28,4%) der Patienten der Fansimef®-Gruppe und bei 16 (17,7%) Patienten der Chloroquin-Gruppe konnten Titer von 1 : 160 (fraglich positiv) oder mehr während der gesamten Beobachtungsperiode gefunden werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

### **Langzeitverträglichkeit der Testmedikation/Laborparameter**

#### a) Einzelbefunde:

Die hämatologischen Parameter (weißes und rotes Blutbild, Thrombozytenzahl und Differtialblutbild) zeigten nur geringfügige und klinisch mit Sicherheit nicht relevante Abweichungen von der Norm. Bei Patienten mit Verdacht auf Filariose oder in verifizierten Filialfällen kam es — erwartungsgemäß — zu einem deutlichen Anstieg der peripheren Eosinophilenzahlen (20 - 42%). Die anderen beobachteten Abweichungen sind ebenfalls nicht als medikationsbedingt einzustufen. Bei einem Patienten unter Chloroquinprophylaxe kam es zu einem stetigen Abfall der Leukozytenzahl während der Chemoprophylaxe: Vorstudienwert: 5300/ $\mu$ l; 6 Monate: 2700/ $\mu$ l; 12 Monate: 2600/ $\mu$ l und 18 Monate: 3300/ $\mu$ l.

Eine komplette hämatologische Untersuchung des Patienten inkl. Sternalpunktion brachte jedoch keinen Hinweis auf das Bestehen einer Knochenmarksdepression. Bei einem weiteren Patienten der Chloroquin-Gruppe war die Thrombozytenzahl mit 105.000/ $\mu$ l am Beginn der Studie erniedrigt, der Drei-, Sechs- und Neunmonat-Wert für Thrombozyten war jedoch wiederholt vollkommen normal (über 150.000/ $\mu$ l).

b) Biochemische Parameter:

Die leberrelevanten Enzyme GOT, GPT und Gamma GT sowie die alkalische Phosphatase zeigten bei einigen Patienten signifikante Abweichungen von der Norm, allerdings in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Prophylaxe. Übrigens waren diese Abweichungen in den meisten Fällen bereits vor Studienbeginn zu bemerken, sodaß ein Zusammenhang mit der prophylaktischen Medikation unwahrscheinlich ist.

c) Alkalische Phosphatase:

12 Freiwillige unter 15 Jahren hatten altersbedingt deutlich erhöhte Werte für alkalische Phosphatase ( $> 300$  IE/l: Normalwerte  $< 170$  IE/l). Diese Veränderungen blieben während des gesamten Zeitraumes mehr oder weniger unbeeinflusst bestehen.

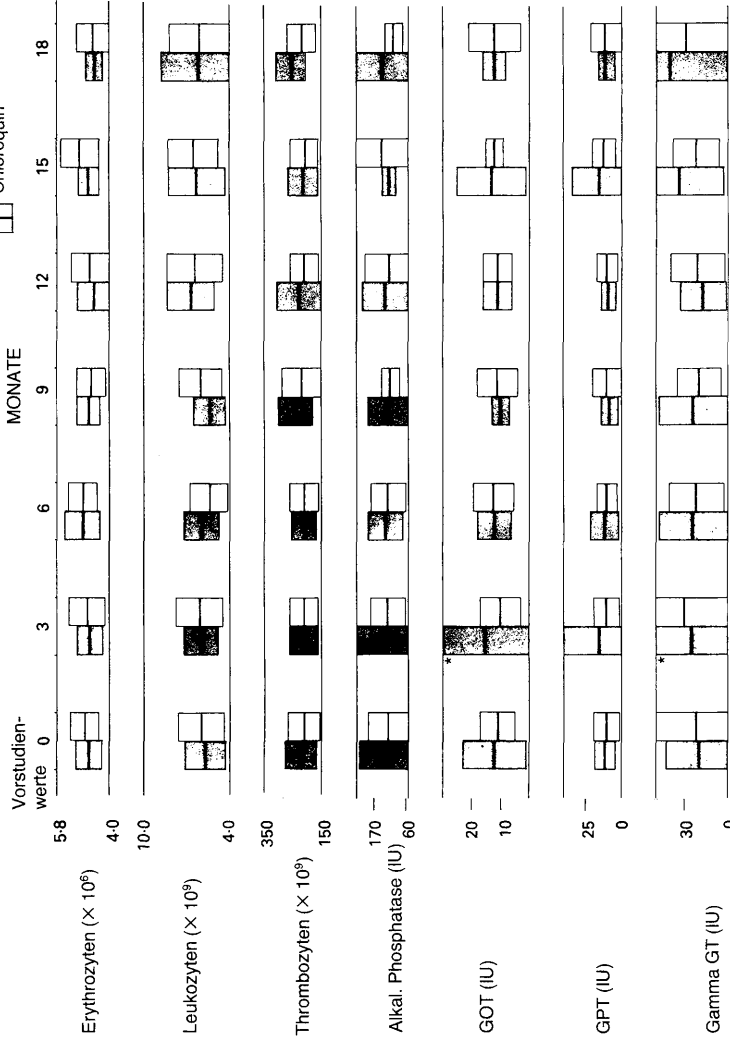
d) Transaminasen:

in einem Fall begann ein Freiwilliger seine Teilnahme in der Studie mit Fansimef®-Tabletten und zeigte von Beginn an deutlich erhöhte Werte für GOT, GPT und Gamma GT. Nach 18-monatiger Einnahme (Ende der Testpräparation) erhielt der Patient, da er weiterhin teilnehmen wollte, ein neuerliches Präparat, diesmal Chloroquin. Auch unter der Chloroquinprophylaxe änderte sich an den deutlich erhöhten Leberfunktionsparametern nichts (Tab. 4). Es wurde bei diesem Patienten Hepatitis A und B serologisch ausgeschlossen. Angesichts der Potusanamnese dürfte sichergestellt sein, daß die Erhöhung der leberrelevanten Parameter nutritiv-toxischer Natur waren. Bei einer weiblichen Patientin der Fansimef®-Gruppe trat im Laufe der Beobachtungsperiode ein kontinuierlicher Anstieg der Gamma GT von 42 IE/l bis 237 IE/l am Ende der 18-monatigen Beobachtungsperiode auf. Auch in diesem Fall muß chronischer Alkoholabusus für die Veränderungen verantwortlich gemacht werden.

TABELLE 4  
Transaminasenverlauf bei einem Freiwilligen  
mit ständig erhöhten Leberfunktionsproben (2-malige Teilnahme)

	Patient Nr./Präparat	Patient Nr./Präparat
	Beginn: 56/Fansimef®	Fortsetzung: 55/Chloroquin
Vorstudienwert	GOT: 48, GPT: 64, Gamma GT: 91	GOT: 52, GPT: 79, Gamma GT: 100
3 Monate	GOT: 46, GPT: 47, Gamma GT: 104	GOT: 43, GPT: 63 Gamma GT: 91
6 Monate	—	GOT: 39, GPT: 40, Gamma GT: 65
9 Monate	—	GOT: 41, GPT: 50, Gamma GT: 70
12 Monate	—	—
15 Monate	GOT: 52, GPT: 79 Gamma GT: 100	—

Abb. 1: VERLAUF DER LABORPARAMETER DER STUDIENTEILNEHMER



\*  $p < 0,05$  vs. Vorstudienwerte



### Statistischer Vergleich der einzelnen Parameter (Abb. 1):

Es konnten einige wenige signifikante Differenzen innerhalb der beiden Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten gefunden werden, doch dürften diese mit Sicherheit klinisch irrelevant sein. Bei den hämatologischen Parametern fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied, bei den leberrelevanten Enzymen GOT und Gamma GT fand sich in der Fansimef®-Gruppe nach drei Monaten ein signifikanter ( $p < 0,05$ ) Anstieg dieser Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten. Auch diese Veränderungen dürften klinisch nicht von Relevanz sein, da ein Vergleich der Sechsmonatswerte mit den Ausgangswerten keine statistisch signifikanten Abweichungen ergab.

### Diskussion

Sowohl touristisch Reisende als auch Personen, die sich aufgrund einer beruflichen Tätigkeit in Malariaendemiegebieten aufhalten, sehen sich einem erhöhten Risiko von 4-Aminochinolin-resistenten *Plasmodium falciparum*-Stämmen in Afrika und Südostasien gegenüber (13). Es war das Ziel dieser Studie, die Langzeitverträglichkeit der neuen Kombination Fansimef® zu eruieren und zwar im Vergleich mit der Standardmedikation für Westafrika, Chloroquin. Gemäß den Resultaten unserer Untersuchung haben sich sowohl Fansimef® als auch Chloroquin in dieser Region als gut wirksam zur Suppressivprophylaxe erwiesen, da kein Fall einer akuten parasitologisch verifizierten Malariaattacke in einer der beiden Gruppen unter prophylaktischer Medikation aufgetreten war.

Obwohl statistisch kein signifikanter Unterschied ausgewiesen werden konnte, scheint die Dreifachkombination Fansimef® schlechter verträglich zu sein, wenn man den Vergleich mit Chloroquin zieht. Sieben Freiwillige von 81 Probanden, insgesamt 8,6% mußten ihre Prophylaxe aufgrund von Nebenwirkungen beenden, währenddessen nur zwei von 90 (2,2%) Probanden der Chloroquin-Gruppe aus eben diesen Gründen eine weitere vorbeugende Einnahme verweigerte. Besonders die Nebenwirkungen Herzjagen und Schlaflosigkeit wurden nur in der Fansimef®-Gruppe beobachtet und führten in drei Fällen zum Prophylaxeabbruch. Da Fansimef® eine Dreifachkombination darstellt, versuchten wir herauszufinden, welche Komponente der Kombination für diese spezifischen Nebenwirkungen verantwortlich zeichnen kann. Aus diesem Grunde verglichen wir unsere vorliegenden Studienergebnisse mit einer vorhergehenden Studie, die zur Untersuchung der Langzeitverträglichkeit von Fansidar® gegenüber Chloroquin diente. Diese Untersuchung wurde 1982 bis 1984 in derselben geographischen Region unter ähnlichen äußeren Bedingungen und mit einem vergleichbaren Kollektiv durchgeführt (14). Entsprechend diesen Resultaten (Tab. 5) kann angenommen werden, daß die Mefloquin-Komponente in der Fansimef®-Präparation auslösend für die Mehrzahl der schweren Nebenwirkungen sein dürfte. Interessanterweise traten schwere Nebeneffekte in der Fansimef®-Gruppe zumeist schon nach kurzer Prophylaxedauer auf (2 - 4 Wochen; median 2,3 Wochen). Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften von Mefloquin (deutliche Kumulationstendenz; Gleichgewichtskonzentration nach 8 Wochen; [15, 16]), wäre zu erwarten, daß eine Verträglichkeitsverschlechterung mit der Zunahme des Mefloquin-Blutspiegels parallel geht. Demzufolge wäre das Maximum der Nebenwirkungen etwa nach 8 Wochen zu erwarten. Die in dieser Studie beobachteten Frühabbrüche dürften somit nicht mit einer Verträglichkeitsverschlechterung durch Mefloquin-Kumulation im Zusammenhang stehen.

Gemäß den Ergebnissen verschiedener Studien, die sich mit der Verträglichkeit von Mefloquin alleine bei therapeutischem Einsatz bei *Plasmodium falciparum*-Infektio-

TABELLE 5  
**Vergleich der individuellen Verträglichkeit von Fansimef® und Fansidar®**

Nebenwirkungen	Fansimef® (n = 81)		Fansidar® (Stemberger et al. 1984) (n = 86)	
Kopfschmerzen, Augenbrennen	3	(3)*	—	
Herzjagen, Schlaflosigkeit	3	(3)	—	
Übelkeit, Erbrechen	2	(1)	1	(1)*
Magenschmerzen	1		2	
Ausschläge, Erythem	—		2	
Sehstörungen	—		1	
	9	(7)*	6	(1)*

\* = Anzahl der Prophylaxeabbrüche

nen auseinandersetzen, sind Übelkeit und kardiale Sensationen als häufigere und schwerwiegendere Nebenwirkungen beobachtet worden (15, 17). Auch diese Ergebnisse erhärten letztlich die Annahme, daß die überwiegende Anzahl der Unverträglichkeitserscheinungen in unserer Studie mephloquinbedingt war.

In keiner der beiden Gruppen (Fansimef® oder Chloroquin) fand sich ein Hinweis auf einen medikamentenbedingten Leberzellschaden. Eine vorübergehende, geringfügige, aber statistisch signifikante Erhöhung von GOT und Gamma GT in der Fansimef®-Gruppe nach 3 Monaten Einnahme gegenüber den Vorstudienwerten ist ebenfalls mit Sicherheit klinisch als nicht relevant einzustufen, da die Sechsmonatswerte im Vergleich zu den Vorstudienwerten nicht signifikant differierten (vergl. Abb. 1). Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Mefloquin alleine und auch für die Kombination Fansimef® in der Therapie der Malaria von einigen anderen Autoren gemacht (9, 17). Betrachtet man Patienten, die chronisch erhöhte Leberenzymwerte aufweisen, so findet sich unter der Chemoprophylaxe keine auffällige Veränderung dieser Parameter. Fälle von Leukopenie waren in der Fansimef®-Gruppe nicht zu beobachten, obwohl Fansidar® allein durchaus für derartige Abfälle der Leukozytenzahl verantwortlich zeichnen kann (9). Nur ein Patient der Chloroquin-Gruppe hatte geringfügig erniedrigte Leukozytenwerte.

Obwohl Fansimef® aufgrund unserer Daten geringfügig schlechter vertragen wird als Chloroquin, sollte der Wert dieser Kombination nicht übersehen werden.

Unter Bedachtnahme auf die angeführten Nebenwirkungen, sollte die Verwendung von Fansimef® vielleicht in Zukunft auf jene Personengruppen eingeengt werden, die in Gebieten leben, in denen multiresistente *Plasmodium falciparum*-Stämme eine besonders hohe Prävalenz zeigen. Überdies könnte Fansimef® bei Personen zur Anwendung gelangen, die sich als nichtimmune Reisende für einen Zeitraum von mehr als drei Monaten in Gebiete mit hochresistenten Malariastämmen begeben, wie dies z. B. Industriearbeiter oder Entwicklungshelfer sind. Die Tatsache, daß bei den letztgenannten Personen zusätzlich eine oft insuffiziente medizinische Überwachung die

Möglichkeit einer Überprüfung der Verträglichkeit stark einschränkt, sollte bereits vor der Abreise versucht werden, zu klären, ob die prophylaktische Medikation vertragen wird. Da, wie erwähnt, die überwiegende Anzahl schwerer, zum Abbruch führender Nebenwirkungen bereits zu Beginn der Einnahmefrist aufgetreten ist, ergibt sich aus dieser Tatsache die Notwendigkeit, daß die genannten Personengruppen bereits im Entsenderland eine ausreichend lange Zeit (mindestens 4 Wochen) die prophylaktische Medikation durchführen, um die individuelle Verträglichkeit sicherzustellen.

Abgesehen von der Diskussion um die individuelle Verträglichkeit, sollte auch darauf Bedacht genommen werden, daß eine für die Wirksamkeit überflüssige Mefloquin-kumulation vermieden wird. Aus diesem Grunde wäre es notwendig, die Zusammensetzung der Fixkombination insofern zu ändern, als der Anteil des Mefloquin reduziert wird.

Es sollte auch betont werden, daß aufgrund der relativ geringen Probandenzahl unserer Studie keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob bei Fansimef® mit ähnlichen schweren Nebenwirkungen zu rechnen ist, wie dies für Fansidar® berichtet wurde (10). Fansimef® wird logischerweise eine ähnliche Toxizität wie Fansidar® alleine aufweisen, da Mefloquin keinen Einfluß auf allergische Reaktionen durch Sulfonamide besitzt. Auch aus diesen Gründen wird der Einsatz von Fansimef® stark einzuschränken sein.

### **Zusammenfassung**

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde die Langzeitverträglichkeit des neuen Malaria Chemoprophylaktikums Fansimef® (eine Tablette pro Woche, pro Tablette 250 mg Mefloquin + 500 mg Sulfadoxin + 25 mg Pyrimethamin) mit jener einer Wochendosis von 300 mg Chloroquin verglichen. 211 Österreicher, die in Warri/Nigeria an einem Industriebauvorhaben beschäftigt waren, nahmen an dieser Studie teil; 101 Personen in der Fansimef®-Gruppe und 110 in der Chloroquin-Gruppe. Die mittlere Prophylaxedauer betrug 41 Wochen und bewegte sich zwischen drei und achtzehn Monaten insgesamt. 7 Patienten, die Fansimef® einnahmen, brachen die Prophylaxe aufgrund von Nebenwirkungen ab, vornehmlich infolge Schlaflosigkeit, Herzjagen, Schwindel und Kopfschmerzen. Nur zwei Patienten der Chloroquin-Gruppe beendeten die Prophylaxe infolge von Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Haarverlust). Es wird angenommen, daß die meisten der angeführten Nebeneffekte in der Fansimef®-Gruppe auf die Mefloquin-Komponente der Kombination zurückzuführen sind. Weitere, als leicht einzustufende Nebenwirkungen waren Augenbrennen, Übelkeit und Magenschmerzen in beiden Gruppen. Die im Dreimonatabstand durchgeführten Laboruntersuchungen zeigten eine vorübergehende, geringfügige aber statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Erhöhung von GOT und Gamma GT in der Fansimef®-Gruppe. Weitere geringfügige Abweichungen anderer Blutparameter waren ohne klinische Relevanz. Die Untersuchung von Serumantikörpern im indirekten Immunfluoreszenz-Test (IIFT) erbrachte den zu erwartenden Hinweis, daß weder Fansimef® noch Chloroquin kausal prophylaktische Wirkung besitzen.

### **Schlüsselwörter**

Fansimef®, Feldversuch, Verträglichkeit.

## Summary

### Long-term tolerability of the triple combination Fansimef® for malaria-chemoprophylaxis: results of a double blind trial in Nigeria

A randomized double blind study was performed to compare the side effects of long-term chemoprophylaxis of malaria with Fansimef® 1 tablet a week (containing 250 mg mefloquine + 500 mg sulfadoxine + 25 mg pyrimethamine) with those of a 300 mg base weekly chloroquine regimen. 211 Austrian industrial workers in Warri/Nigeria participated in this study, 101 persons taking Fansimef® and 110 having chloroquine for 3 - 18 months (mean duration of prophylaxis: 41 weeks). 7 patients in the Fansimef® group discontinued prophylaxis because of side effects, mainly insomnia, palpitations, dizziness and headache. On the other hand only 2 patients of the chloroquine group stopped the intake (headache, loss of hair). It is suggested that most of the side effects may be due to the mefloquine-component in the Fansimef®-preparation. A few mild complaints concerned burning eyes, nausea and gastric pain in both groups. 3-monthly performed laboratory tests showed a slight and transient but significant ( $p < 0,05$ ) increase of GOT and Gamma GT in the Fansimef® group. Slight deviations of other blood parameters were without clinical relevance. One acute *Plasmodium falciparum* attack occurred in one volunteer who had discontinued Fansimef® prophylaxis 6 weeks before. Antibodies against parasites in blood as determined by the indirect immunfluorescence test (IIFT) could be demonstrated at different stages of the study, indicating that these two antimalarials probably are not causal prophylactis agents.

## Key words

Fansimef®, field trial, tolerability.

## Literatur

1. World Health Organisation Scientific Group (1984):  
Advances in malaria chemotherapy.  
Technical Report Series 711, WHO, Geneva 1984.
2. ROTMAN, R. S., CANFIELD, C. S (1979):  
New experimental malaria drugs.  
Advances in Pharmacology Chemotherapy 16, 1 - 43.
3. MERKLI, B., RICHLER, R. (1980):  
Studies on the resistance to single and combined antimalarials in the *Plasmodium berghei* mouse model.  
Acta Tropica 37, 228 - 231.
4. MERKLI, B., RICHLER, R. (1983):  
Experimentally derived, stable sefloquine sesistance in *Plasmodium yoelii nigeriensis*.  
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 77, 1, 141 - 142.
5. BOUDREAU, E. F., WEBSTER, K., PAVANAND, H., TSOSHINGA, L. (1983):  
Type II mefloquine resistance in Thailand.  
Lancet ii, 1335.
6. BYGBJERG, D. I. C., SCHAPIRA, A., FLACHS, H., GOMMER, G., JEPSENE, S. (1983):  
Mefloquine resistance of falciparum malaria from Tanzania enhanced by treatment.  
Lancet i, 774 - 775.
7. SMRKOVSKY, L. L., BUCK, R. L., AL CATANTARA, A. K., BODRIQES, C. S., UYLANCO, C. V. (1982):  
In vitro mefloquine resistant *Plasmodium falciparum* from the Philippines.  
Lancet ii, 322.

8. KOLLARITSCH, H., KREMSNER, P. G. (1987):  
A new preparation in the treatment and prophylaxis of malaria: Mefloquin (Lariam®).  
Wiener klinische Wochenschrift, 99, 10, 345 - 351.
9. LEIMER, R. (1983):  
Comprehensive review of the clinical data of the antimalarial Fansimef.  
F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd., Basel, Switzerland, Report No B-114'012.
10. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (1985):  
Revised recommendations for malaria in travellers to areas with chloroquine-resistant Plasmodium falciparum.  
Morbidity Mortality Weekly Report 34, 185 - 190.
11. WIN, K., LWIN, T. T., THWE, Y., WIN, K. (1985):  
Combination of mefloquine with sulfadoxine-pyrimethamine compared with two sulfadoxin-pyrimethamine combinations in malaria chemoprophylaxis.  
Lancet ii, 694 - 695.
12. STÜRCHLER, D. (1981):  
Endemiegebiete tropischer Infektionskrankheiten, p 184.  
Hans Huber, Bern, Stuttgart/Wien 1981.
13. PETO, T. A., GILKS, C. F. (1986):  
Strategies for the prevention of malaria in travellers: comparison of drug regimens by means of risk-benefit analysis.  
Lancet i, 1256 - 1260.
14. 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.
15. LEIMER, R. (1983):  
Comprehensive review of the clinical data of the antimalarial Ro 21-5998 (mefloquine).  
F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd., Basel, Switzerland, Report No B-114'000. March 15<sup>th</sup>, 1983.
16. MIMICA, J., FRY, W., ECKERT, G., SCHWARTZ, D. E. (1983):  
Multiple-dose kinetic study of mefloquine in healthy male volunteers.  
Chemotherapy 29, 184 - 187.
17. STEFFEN, &. (1987):  
Determination and quantification of risk from adverse reactions to antimalarial drugs. Informal consultations on individual protection against malaria.  
WHO, Geneva, 26<sup>th</sup> - 30<sup>th</sup> January 1987.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Herwig Kollaritsch  
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin  
Kinderspitalgasse 15  
1095 Wien  
Austria

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://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: 1988

Band/Volume: [10](#)

Autor(en)/Author(s): Kollaritsch Herwig, Stemberger Heinrich, Mailer H., Leimer R., Kreamsner Peter Gottfried, Wiedermann Gerhard

Artikel/Article: [Malariaprophylaxe: Langzeitverträglichkeit der Dreifachkombination Fansimef® \(Sulfadoxin + Pyrimethamin + Mefioquin\). 209-221](#)