

Kenya Trypanosomiasis Research Institute Kikuyu, Kenia (Direktor: Dr. A. R. Njogu) (1)
International Laboratory for Research on Animal Diseases Nairobi, Kenia (Direktor: Dr. A. R. Gray) (2)

Chemotherapie Medikamenten-resistenter Trypanosomenstämme (*Trypanosoma brucei brucei*) mit DL- α -Difluormethylornithin

E. Zweygarth¹, R. Kaminsky²

Einleitung

Die Chemotherapie der Schlafkrankheit des Menschen basiert derzeit auf drei Medikamenten: Suramin, Pentamidin und Melarsoprol (Mel B). Für die veterinärmedizinisch bedeutsamen Trypanosomen sind es fünf Substanzen: Diminazen, Homidium, Iso-metamidium, Quinapyramin und Suramin. Die Wirksamkeit aller dieser Substanzen wird durch eine zunehmende Arzneimittelfestigkeit der Erreger geschmälert. Neue Substanzen, die in der Lage sind, solche resistent gewordenen Trypanosomenstämme zu eliminieren, werden dringend benötigt.

DL- α -Difluormethylornithin (DFMO) ist ein selektiver, Enzym-aktivierter, irreversibler Inhibitor der Ornithindecaboxylase (9), ein Schlüsselenzym für die Synthese von für die Zellteilung wichtigen Polyaminen. Difluormethylornithin ist wirksam gegen *Trypanosoma brucei brucei*-, *T. b. gambiense*-, *T. b. rhodesiense*- und *T. congolense*-Infektionen in Mäusen (1, 6, 7, 5). SCHILLINGER und GORTON (12) zeigten, daß DFMO Iso-metamidium- und Diminazen-resistente *T. congolense*-Stämme in Mäusen eliminiert. Nachdem die potentielle trypanostatische Wirkung von DFMO in Mäusen nachgewiesen war, wurde DFMO eine der wenigen Substanzen, die beim Menschen für die Behandlung der durch *T. b. gambiense* hervorgerufenen Form der Schlafkrankheit zur Anwendung kam (13, 14). DFMO ist nicht nur gegen das Früh-, sondern auch gegen das Spätstadium der Gambiense-Schlafkrankheit wirksam (3, 10, 13, 14).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit von DFMO gegen Medikamenten-resistente *T. b. brucei* in Mäusen und in vitro zu untersuchen.

Material und Methoden

Trypanosomenstämme

Die *T. b. brucei*-Stämme CP 547 (Jilib/Somalia), CP 2107 (Mogadishu/Somalia) und CP 2469 (Hakaka/Somalia) wurden 1985 aus natürlich infizierten Rindern isoliert. Der Klon ILTat 1.4 stammt vom Stamm EATRO 795 ab, der 1964, ebenfalls aus einem Rind, in Uhembo (Kenia) isoliert wurde.

Kultivierung der Trypanosomenstämme

Die Kultivierung der Trypanosomenstämme erfolgte in Kulturplatten mit 24 Vertiefungen (Costar, Cambridge, Mass., USA). Als Medium wurde modifiziertes Eagle's MEM-

(Gibco, Paisley, U.K.) benutzt, das 20% Hitze-inaktiviertes Pferdeserum, 25 mM HEPES, 2 mM L-Glutamin, 0,2 mM Mercaptoäthanol (2), 100 µg/ml Streptomycin und 0.1 mM Hypoxanthin enthielt. Die Kulturplatten wurden in einem CO₂-Brutschrank (5% in Luft; 37° C) inkubiert.

Testsubstanz und kommerzielle Trypanozide

DL - α - Difluormethylornithin (DL - α - Difluormethylornithin - Hydrochlorid - Monohydrat) wurde vom Merrell-Dow Research Institute (Cincinnati, Ohio, USA) zur Verfügung gestellt. Die anderen Medikamente: Diminazen (Diminazen-Aceturat, Berenil[®], Hoechst AG), Mel B (Arsobal[®], Specia) und Suramin (Naganol[®], Bayer AG) wurden käuflich erworben.

Kurz vor Behandlung wurden die Substanzen in Wasser, Mel B in einer 50%igen Propylenglykol-in-Wasser-Lösung gelöst. Difluormethylornithin wurde über das Trinkwasser verabreicht, während die anderen Medikamente intraperitoneal (i.p.) injiziert wurden.

Versuchstiere und Versuchsaufbau

Swiss Mice beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 20 - 35 g wurden für die Versuche verwendet. Gruppen von acht Mäusen wurden die entsprechenden Stämme i. p. (1×10^5 Trypanosomen pro Maus) injiziert. Nach 24 Stunden erfolgte die Behandlung. Die Mäuse wurden zweimal wöchentlich mittels Schwanzblut-Nativpräparat über eine 60tägige Zeitspanne hinweg untersucht. Sie wurden als geheilt betrachtet, wenn ab dem 5. Tage nach Behandlung für den weiteren Untersuchungszeitraum keine Trypanosomen nachgewiesen werden konnten.

Bestimmung der EC₅₀-Werte

Trypanosomen aus der Kultur wurden auf eine Konzentration von 2×10^5 /ml eingestellt und 500 µl in ein Loch einer Kulturplatte (24 Vertiefungen) pipettiert. Gleiche Volumina doppelt konzentrierter Medikamentenlösungen wurden hinzugefügt. Nach 24stündiger Inkubation wurden die Trypanosomen mit einem Coulter Counter gezählt. Die EC₅₀-Werte (die Konzentration der Substanzen, die das Wachstum der Trypanosomen um 50% hemmt) wurden nach der Minimum Chi-Quadrat-Methode bestimmt.

Ergebnisse

Die Empfindlichkeit der Trypanosomenstämme in Mäusen gegen Diminazen, Mel B und Suramin ist in Tabelle 1 dargestellt. Mit Klon ILTat 1.4 infizierte Mäuse waren mit allen getesteten Trypanoziden zu heilen. Anders verhielt es sich mit den CP-Stämmen, wobei deutliche Sensitivitätsunterschiede gegen die genannten Trypanozide auftraten. Die Höchstdosis von 40 bzw. 50 mg/kg Diminazen eliminierte keinen der CP-Stämme. Die höchste Mel B-Dosis von 10 mg/kg vermochte nur 5 der 8 mit Stamm CP 547 infizierten Tiere zu heilen. Stamm CP 2107 war gegen die erprobte Höchstmenge von 40 mg/kg Suramin resistent.

Eine fünf Tage dauernde Verabreichung einer 2%igen DFMO-Lösung heilte alle Mäuse, unabhängig davon, mit welchem Stamm sie infiziert waren. Eine Therapie-dauer von drei Tagen erwies sich bei Klon ILTat 1.4 als ausreichend, nicht jedoch bei Stamm CP 547. Niedrigere Konzentrationen von DFMO, 0,5 oder 1%, verabreicht über eine 5tägige Versuchsperiode hinweg, waren bei letzterem Stamm ebenfalls nicht ausreichend (Tab. 2).

Einer mit Stamm CP 547 infizierten Maus, die nach einer 5tägigen Behandlung mit einer 2%igen DFMO-Lösung nicht geheilt war, wurde Blut entnommen und einer neuen Gruppe von Mäusen injiziert. Diesen Tieren wurde über 5 Tage hinweg eine 2%ige

TABELLE 1
Empfindlichkeit in Mäusen von *T. b. brucei* ILTat 1.4, CP 547, CP 2107 und CP 2469 gegen Diminazen, Mel B und Suramin

Trypanosomen-stamm	Diminazen (mg/kg)	Mel B (mg/kg)	Suramin (mg/kg)
ILTat 1.4	1 — G	1 — G	2,5 — G
CP 647	50 — NG	10 — (5/8)*	5 — G
CP 2107	40 — NG	n. d.	40 — NG
CP 2469	40 — NG	n. d.	10 — G

G = alle Tiere geheilt

NG = keines der Tiere geheilt

n. d. = Versuch nicht durchgeführt

* = 5 von 8 Tieren wurden geheilt

TABELLE 2
Empfindlichkeit in Mäusen von *T. b. brucei* ILTat 1.4, CP 547, CP 2107 und CP 2469 gegen DFMO

Trypanosomen-stamm	DFMO-Konzentration im Trinkwasser (%)	Behandlungsdauer (Tage)	Ergebnis (geheilt/ behandelt)
ILTat 1.4	2	3	8/8
	2	5	8/8
CP 547	2	3	1/8
	0,5	5	0/8
	1	5	4/8
	2	5	8/8
CP 2107	2	5	8/8
CP 2469	2	5	8/8

TABELLE 3
Wiederholung des DFMO-Behandlungsschemas an nach Rückfällen aufgetretenen *T. b. brucei*-Populationen

Trypanosomen-stamm	DFMO-Aufnahme*	Ergebnis (geheilt/behandelt)
CP 547	1. Behandlung	3104 7/8
	1. Wiederholung	3471 4/8
	2. Wiederholung	3782 8/8

* in mg/kg/Tag; DFMO-Konzentration im Trinkwasser 2%

DFMO-Lösung verabreicht. Damit sollte überprüft werden, ob die bei dem Rückfall auftretenden Populationen eine gesteigerte Resistenz gegenüber einer zweiten DFMO-Behandlung aufwiesen. In dieser zweiten Gruppe wurden nur 4 von 8 Tieren geheilt. Blut der kranken Tiere wurde nun auf eine dritte Gruppe überimpft, in der nach 5 Tagen DFMO-Behandlung alle Tiere geheilt waren (Tab. 3).

TABELLE 4

Diminazen-, Mel B- und Suramin-DFMO Kombinationsbehandlungen in Mäusen infiziert mit *T. b. brucei* CP 547

Medikament	Dosis (mg/kg)	DFMO-Behandlung*	Ergebnis (geheilt/behandelt)
DFMO	—	0,5	0/8
	—	1	4/8
Diminazen	50	—	0/8
	50	0,5	0/8
	50	1	7/7
Mel B	2,5	—	0/8
	10	—	5/8
	2,5	0,5	4/8
Suramin	1	—	3/8
	5	—	8/8
	1	0,5	1/8

* DFMO-Behandlungsdauer 5 Tage, Konzentrationsangabe in %

TABELLE 5

Relative Arzneimittelsensitivität in vitro von *T. b. brucei* ILTat 1.4, CP 547, CP 2107 und CP 2469

Trypanosomenstamm	Diminazen	Mel B	Suramin	DFMO
ILTat 1.4	1*	1	1	1
CP 547	53	2	5	19
CP 2107	17	1	528	7
CP 2469	20	1	1	5

*) Die EC_{50} -Werte für die jeweiligen Medikamente wurden durch den entsprechenden Wert des Klonen ILTat 1.4 dividiert, um den relativen Arzneimittelsensitivitätsfaktor zu ermitteln.

Zum Nachweis möglicher synergistischer Wirkungen von Arzneimittelkombinationen bei Medikamenten-resistenten Trypanosomenstämmen wurde Versuchsgruppen, die mit dem Stamm CP 547 infiziert waren, gleichzeitig DFMO und ein weiteres Medikament, Diminazen, Mel B oder Suramin verabreicht. Dabei wurden mit den Kombinationen von 50 mg/kg Diminazen und einer 1%igen DFMO-Lösung, sowie von 2,5 mg/kg Mel B und einer 0,5%igen Lösung, im Vergleich zu einer Monobehandlung höhere Heilungsraten erzielt. Bei der Suramin/DFMO-Kombination war dies nicht der Fall (Tab. 4).

Das Isobologramm zeigt für die Kombination DFMO und Suramin bei Klon ILTat 1.4 einen antagonistischen (Abb. 1), bei Stamm CP 2107 einen deutlich synergistischen Effekt (Abb. 2).

In Tabelle 5 ist die in vitro ermittelte relative Arzneimittelsensitivität der Versuchsstämme dargestellt. Dabei zeigte sich, daß die Mel B-Sensitivität aller Stämme und die Suraminsensitivität des Stammes CP 2469 in der Größenordnung des Referenzklones

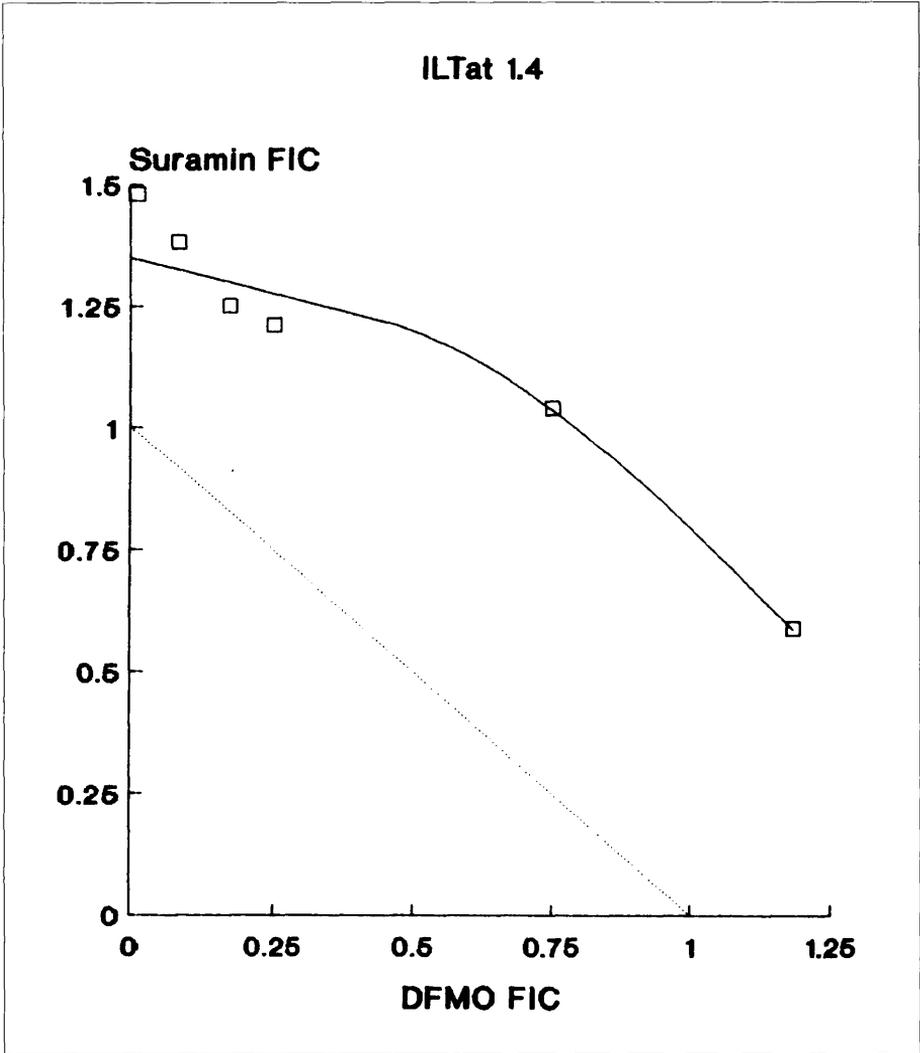


Abb. 1:

Isobologramm der antagonistischen Wirkung von DFMO und Suramin bei *T. b. brucei* ILTat 1.4.

ILTat 1.4 lagen. Alle anderen Stämme waren gegen die entsprechenden Medikamente weniger sensitiv. Die EC_{50} -Werte für DFMO betragen das 5- bis 19fache des Referenzklones.

Bei dem untersuchten Klon und den Stämmen wurde festgestellt, daß mit steigenden EC_{50} -Werten für Diminazen gleichzeitig auch die EC_{50} -Werte für DFMO zunahmen. Zwischen den logarithmisch transformierten EC_{50} -Werten bestand eine signifikante Korrelation (Abb. 3).

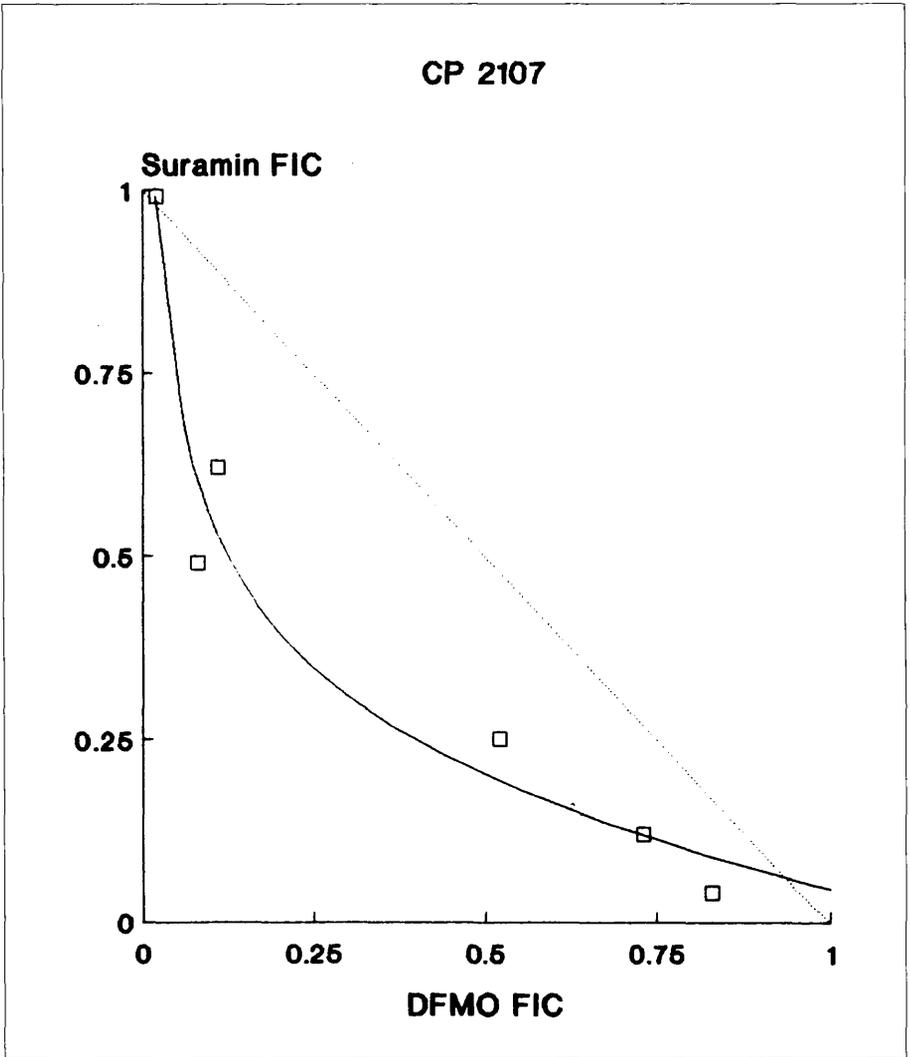


Abb. 2:

Isobologramm der synergistischen Wirkung von DFMO und Suramin bei *T. b. brucei* CP 2107.

Diskussion

Alle CP-Stämme zeigten eine stark ausgeprägte Resistenz gegen Diminazen. Darüber hinaus widerstand der Stamm CP 2107 der Behandlung mit 40 mg/kg Suramin, während die Stämme CP 547 und CP 2469 als Suramin-sensitiv eingestuft werden konnten. Auch bei der Behandlung mit DFMO konnten Sensitivitätsunterschiede festgestellt werden. Klon ILTat 1.4 war mit einer über 3 Tage hinweg verabreichten 2%igen DFMO-Lösung zu eliminieren. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von BACCHI et al. (1) veröffentlicht. Sie untersuchten einen an Mäuse adaptierten, hochvirulenten Stamm, EA-TRO 110, der ebenfalls nach einer Behandlungsdauer von drei Tagen mit einer 2%igen DFMO-Lösung eliminiert wurde. Dieser Stamm scheint, ebenso wie Klon ILTat 1.4,

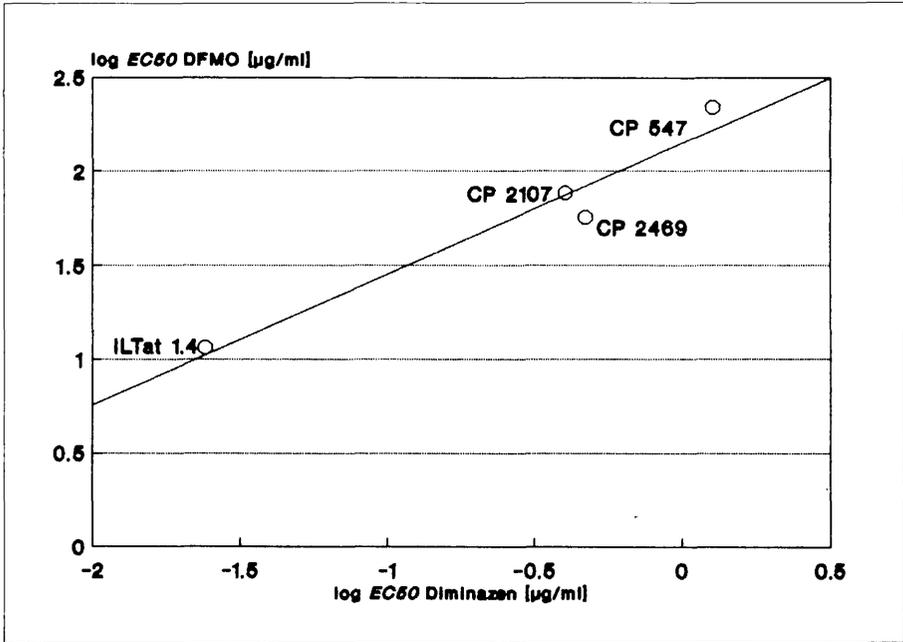


Abb. 3:

Korrelation der EC₅₀-Werte für DFMO und Diminazen bei *T. b. brucei* ILTat 1.4, CP 547, CP 2107 und CP 2469.

ausgesprochen DFMO-sensitiv zu sein, denn alle anderen Teststämme waren nur durch eine fünftägige Therapiedauer zu heilen. Die Ergebnisse zeigten, daß trotz Diminazen-, Mel B- und Suramin-Resistenz *T. b. brucei*-infizierte Mäuse mit einer DFMO-Monotherapie geheilt werden konnten.

Die Tatsache, daß die Populationen, welche eine erste und zweite DFMO-Behandlung überlebt hatten, nach der dritten Wiederholung des Behandlungsschemas sämtlich eliminiert waren, zeigt, daß Rückfälle vermutlich durch individuelle Unterdosierung zustande gekommen waren. Im Gegensatz dazu waren bei Rückfällen aufgetretene *T. b. evansi*-Populationen in Mäusen selbst bei Verdoppelung der Therapiedauer auf 10 Tage nicht vollständig zu heilen. Dies war auf eine Herauszüchtung vermindert sensibler Organismen zurückzuführen, wie anhand von in vitro gewonnen EC₅₀-Werten nachzuweisen war (ZWEYGARTH und KAMINSKY, eigene unveröffentlichte Ergebnisse). Die Verabreichung von DFMO über das Trinkwasser ist für die Beurteilung der in vivo-Versuche von großem Nachteil, da nur die kollektive DFMO-Aufnahme, nicht aber die eines Einzeltiers, bestimmt werden kann, wodurch große individuelle Schwankungen möglich sind. Die Aufnahmeschwankungen bei der Verabreichung von DFMO an Mäuse über das Trinkwasser wurden von ROMIJN et al. (11) untersucht. Dabei variierte die aufgenommene Menge an DFMO während einer 14-stündigen Meßperiode zwischen 350 und 2800 mg/kg. Gleichzeitig bestand eine signifikante Korrelation zwischen der DFMO-Dosis, die über den Wasserverbrauch für jedes Tier berechnet wurde, und der DFMO-Konzentration im Serum und in anderen Geweben.

Die kombinierte Behandlung des Diminazen- und Mel B-resistenten Stammes CP 547 mit jeweils einem der beiden Medikamente und DFMO in einer subkurativen Dosis ergab eine Verbesserung der Heilungsraten im Vergleich zur Monotherapie mit den ent-

sprechenden Medikamenten. Bei der DFMO-Diminazen-Behandlung mußte allerdings eine sehr hohe Diminazendosis von 50 mg/kg verabreicht werden, um alle Tiere zu heilen. Bei der DFMO-Mel B-Behandlung hingegen konnte Mel B auf 2,5 mg/kg und die DFMO-Dosis im Trinkwasser auf 0,5% gesenkt werden, um annähernd gleiche Resultate zu erzielen, wie bei der alleinigen Behandlung mit 10 mg/kg Mel B. Ähnliche Ergebnisse werden von JENNINGS (4) berichtet, der mit einer Kombination von Melarsoprol und DFMO im Vergleich zu einer Monotherapie bessere Heilungsraten erzielen konnte. Im Gegensatz zu der von MC CANN et al. (8) beobachteten synergistischen Wirkung der Kombination DFMO-Suramin, konnten wir mit dieser Kombination keine verbesserten Heilungsraten beobachten. Die widersprüchlichen Ergebnisse unserer in vivo-Versuche im Vergleich mit denen der anderen Autoren sind, wie bereits erwähnt, vermutlich auf die Dosierungsschwierigkeit von DFMO zurückzuführen. Deshalb sind in vitro-Versuche besser geeignet, das Zusammenwirken von DFMO mit anderen Pharmaka zu untersuchen. So konnte mit der Suramin-DFMO-Kombination bei dem Suramin-resistenten Stamm CP 2107 sehr wohl eine synergistische Wirkung in vitro festgestellt werden. Warum die Kombination Suramin-DFMO mit dem Suramin- und DFMO-sensitiven Klon ILTat 1.4 eine antagonistische Wirkung entfaltete, ist jedoch gänzlich unklar.

Die Ergebnisse des DFMO-Sensitivitätstests in Mäusen konnte in vitro insofern bestätigt werden, als der Referenzklon im Vergleich zu den getesteten CP-Stämmen eindeutig am sensitivsten war. Die Stämme CP 2469, CP 2107 und CP 547 waren jeweils um den Faktor 5, 7 und 19 resistenter. Somit konnte gezeigt werden, daß es bei *T. b. brucei*-Feldstämmen erhebliche Sensitivitätsunterschiede gegen DFMO gibt.

Bei den in vitro ermittelten EC_{50} -Werten ist auffallend, daß die Sensitivität gegen Mel B bei allen getesteten *T. b. brucei* annähernd gleich war, was im deutlichen Gegensatz zu den in der Maus ermittelten Daten stand. Die Ursache dürften in der Wasserunlöslichkeit von Mel B beziehungsweise der Verwendung des Lösungsmittels Propylenglykol zu suchen sein. Propylenglykol beeinflusst die Wachstumsrate von Kulturtrypanosomen negativ (Ergebnisse nicht aufgeführt).

Die signifikante, positive Korrelation zwischen den logarithmisch transformierten EC_{50} -Werten für DFMO und Diminazen könnte auf eine Kreuzresistenz schließen lassen. Versuche mit weiteren Trypanosomenstämmen sind vonnöten, um diese Vermutung abzusichern.

Zusammenfassung

Trypanosoma b. brucei-Stämme von unterschiedlicher Sensitivität in Mäusen gegen Diminazen, Melarsoprol (Mel B) und Suramin wurden in vitro auf ihre Empfindlichkeit gegen DL- α -Difluormethylornithin (DFMO) allein und in Kombination mit Suramin untersucht. Mit den gleichen Stämmen infizierte Mäuse wurden mit DFMO allein oder in Kombination mit jeweils einem der obengenannten Medikamente behandelt. In vitro und in vivo traten unterschiedliche Resistenzgrade der verwendeten Stämme gegen DFMO zutage.

In vivo waren Rückfälle eher durch eine Unterdosierung als durch eine DFMO-Resistenz der Erreger bedingt. Synergistische Wirkungen mit DFMO zeigten sich für Mel B und Diminazen bei einem Mel B- und Diminazen-resistenten Stamm; von beiden Medikamenten waren jedoch hohe Mengen erforderlich, um die Tiere zu heilen. Suramin und DFMO wirkten in vivo nicht synergistisch.

In vitro wirkten Suramin und DFMO bei einem Suramin- und DFMO-sensitiven Klon antagonistisch, bei einem Suramin-resistenten Stamm dagegen synergistisch.

Addendum: Bei Verwendung weiterer Trypanosomenstämme konnte eine positive Korrelation zwischen der Diminazen- und der DFMO-Resistenz nicht bestätigt werden, da der Referenzklon ILTat1.4 deutlich sensitiver gegen DFMO war als alle anderen Diminazen-sensitiven Vergleichsstämme.

Schlüsselwörter

Trypanosoma brucei brucei, Chemotherapie, Difluormethylornithin, Arzneimittelresistenz.

Summary

Chemotherapy of drug-resistant *Trypanosoma brucei brucei* using DL- α -difluoromethylornithine

Trypanosoma b. brucei stocks of varying sensitivity to diminazene, melarsoprol (mel B) and suramin were tested for their sensitivity against DL- α -difluoromethylornithine (DFMO) alone and in combination with suramin. Mice infected with the same stocks were treated with DFMO alone or in combination with one of the above-mentioned trypanocides. Variations in sensitivity of the tested stocks against DFMO were observed in vitro as well as in vivo.

Relapses occurring in mice after treatment were due to underdosage rather than reduced sensitivity to DFMO. Synergistic actions with DFMO were shown for mel B and diminazene respectively in a mel B- and diminazene-resistant stock, although high doses of the two drugs were still necessary to achieve a cure. Combined treatment with suramin and DFMO showed no synergistic effect in vivo.

Combinations of suramin and DFMO had an antagonistic action on a suramin-sensitive clone in vitro, but were synergistic against a suramin-resistant stock.

Key words

Trypanosoma brucei brucei, chemotherapie, difluormethylornithine, drug resistance.

Literatur

1. BACCHI, C. J., NATHAN, H. C., HUTNER, S. H., MC CANN, P. P., SJOERDSMA, A. (1980): Polyamine metabolism: a potential therapeutic target in trypanosomes. *Science* 210, 332 - 334.
2. BALTZ, T., BALTZ, D., GIROUD, C., CROCKETT, J. (1985): Cultivation in a semi-defined medium of animal-infective forms of *Trypanosoma brucei*, *T. equiperdum*, *T. evansi*, *T. rhodesiense* and *T. gambiense*. *EMBO J.* 4, 1273 - 1277.
3. DOUA F., BOA, F., Y., SCHECHTER, P. J., MIEZAN, T. W., DIAI, D., SANON, S. R., DE RAADT, P., HAEGELE, K. D., SJOERDSMA, A., KONIAN, K. (1987): Treatment of human late stage Gambiense trypanosomiasis with alpha-difluoromethylornithine (eflornithine): efficacy and tolerance in 14 cases in Côte d'Ivoire. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 37, 525 - 533.
4. JENNINGS, F., W. (1988): Chemotherapy of trypanosomiasis: the potentiation of melarsoprol by concurrent difluoromethylornithine (DFMO) treatment. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 82, 572 - 573.
5. KARBE, E., BÖTTGER, M., MC CANN, P. P., SJOERDSMA, A., FREITAS, E., K. (1982): Curative effects of alpha-difluoromethylornithine on fatal *Trypanosoma congolense* infection in mice. *Tropenmed. Parasitol.* 33, 161 - 162.

6. MC CANN, P. P., BACCHI, C. J., CLARKSON, A. B. Jr., SEED, J. R., NATHAN, H. C., HUNTER, S. H., SJOERDSMA, A. (1981):
Further studies on difluoromethylornithine in African trypanosomes.
Med. Biol. 59, 434 - 440.
7. MC CANN, P. P., BACCHI, C. J., HANSON, W. L., CAIN, G. D., NATHAN, H. C., HUTNER, S. H., SJOERDSMA, A. (1981):
Effect on parasitic protozoa of alpha-difluoromethylornithine - an inhibitor of ornithine decarboxylase.
In: Calderera, C. M., Zappia, V., Bachrach, U. *Advances in polyamine research*, Vol. III. Raven Press, New York, pp 97 - 110.
8. MC CANN, P. P., BACCHI, C. J., NATHAN, H. C., SJOERDSMA, A. (1983):
Difluoromethylornithine and the rational development of polyamine antagonists for the cure of protozoan infection.
In: Singer, T. P., Ondarza, R. N. *Mechanisms of drug action*, Academic Press, New York, pp 159 - 173.
9. METCALF, B. W., BEY, P., DANZIN, C., JUNG, M. J., CASARA, P., VEVERT, J. P. (1978):
Catalytic irreversible inhibition of mammalian ornithine decarboxylase (E.C.4.1.1.17) by substrate and product analogues.
J. Am. Chem. Soc. 100, 2551 - 2553.
10. PEPIN, J., MILORD, F., GUERN, C., SCHECHTER, P. J. (1987):
Difluoromethylornithine for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness.
Lancet, Dec., 1431 - 1433.
11. ROMIJN, J., C., VERKOELEN, C., F., SPLINTER, T., A., W. (1987):
Problems of pharmacokinetic studies on α -difluoromethylornithine in mice.
Cancer Chemother. Pharmacol 19, 30 - 34.
12. SCHILLINGER, D., GORTON, E. (1984):
Efficacy of difluoromethylornithine upon a drug-resistant *Trypanosoma congolense* strain in mice.
Drugs Exptl. Clin. Res. 10, 677 - 679.
13. TAELEMAN, H., SCHECHTER, P., J., MARCELIS, L., KAZYUMBA, G., DASNOY, J., HAEGELE, K. D., SJOERDSMA, A., WERY, M. (1987):
Difluoromethylornithine, an effective new treatment of Gambian trypanosomiasis.
Am. J. Med. 82, 607 - 614.
14. VAN NIEWENHOF, S., SCHECHTER, P., J., DECLERCQ, J., BONE, G., BURKE, J., SJOERDSMA, A. (1985):
Treatment of gambiense sleeping sickness in the Sudan with oral DFMO (DL- α -difluoromethylornithine), an inhibitor of ornithine decarboxylase; first field trial.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 79, 692 - 698.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Erich Zweggarth

P. O. Box 29 231

Nairobi · Kenia

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: 1989

Band/Volume: [11](#)

Autor(en)/Author(s): Zweygarth E., Kaminsky Ronald

Artikel/Article: [Chemotherapie Medikamenten-resistenter Trypanosomenstämme \(*Trypanosoma brucei brucei*\) mit DL-Alpha-Difluormethylornithin. 55-64](#)