

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5 (1983) 123—129

Bericht über eine Langzeitstudie mit Fansidar®

G. Wiedermann¹, H. Stemberger¹, R. Leimer²

1 = Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien

2 = Hoffmann-La Roche, Basel

Einleitung

Vor einem Jahr legten wir einen vorläufigen Bericht über eine Langzeitbeobachtung an europäischen Industriearbeitern vor, die eine Fansidarprophylaxe erhalten hatten (6). Dem werden nun weitere Daten hinzugefügt, die während eines Zeitraumes von 6, 12 und 18—22 Monaten gewonnen wurden. Die Wirksamkeit des Präparates wurde schon in zahlreichen Feldversuchen bestätigt, von denen 15 eine Malariaprophylaxe und 59 eine Therapie von Malariaerkrankten behandelten (2). Verträglichkeitsstudien sind spärlicher. Sie wurden an Japanern, Laoten, Afrikanern und Thailändern durchgeführt (1, 3, 4, 5). Leukopenien waren dabei eher selten, konnten aber manchmal beobachtet werden, wobei Hinweise bestanden, daß genetische Faktoren einen Einfluß ausüben könnten. Senkungen des Hämatokrit wurden vereinzelt bei G-6-PD Mangel gefunden. Langzeitbeobachtungen der Verträglichkeit bei Kaukasiern (also bei europäischen Rassen) fehlen, weshalb wir diese Studien durchführten.

Material und Methodik

Prüfmethode und Testmedikation

Die Studie wurde als randomisierte Doppelblindprüfung an europäischen Mitarbeitern eines Industrieprojektes in Nigeria an 2 parallelen Gruppen von Freiwilligen durchgeführt.

Bei der Auswahl der Probanden wurden gesunde Personen berücksichtigt und Personen mit bekannter Sulfonamidallergie sowie Schwangere ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen waren Personen, die auf die regelmäßige Einnahme von Medikamenten angewiesen waren. Die fortlaufend nummerierten Versuchsteilnehmer wurden mittels Randomisierung in zwei Gruppen geteilt. Jeder Versuchsteilnehmer war angehalten, während der Dauer des Aufenthaltes im Endemiegebiet einmal wöchentlich 1 Tablette des ihm gemäß Randomisierungsliste zugeteilten Medikaments, d. h. entweder Fansidar (25 mg Pyremithamin + 500 mg Sulfadoxin) oder 300 mg Chloroquin (Base) einzunehmen. Die Medikamentenabgabe erfolgte in Form von gleichartig aussehenden Tabletten, wobei weder dem Versuchsleiter noch den Probanden bekannt war, ob im Einzelfall Fansidar oder Chloroquin eingenommen wurde. Damit ist der Charakter einer Doppelblindstudie gewahrt.

Versuchsteilnehmer

Insgesamt wurden 173 Personen im Alter von 14 bis 57 Jahren in den Versuch aufgenommen; davon führten 86 (57 Männer und 29 Frauen, Durchschnittsalter $34,4 \pm 8,6$) eine Prophylaxe mit Fansidar und 87 (59 Männer und 28 Frauen, Durchschnittsalter $35,1 \pm 9,3$) eine Prophylaxe mit Chloroquin durch.

Parameter

Zur Überprüfung der Verträglichkeit des Präparates wurden an die Probanden Fragebogen verteilt, die Aufschluß geben sollten über die Art und den Schweregrad der Nebenwirkung, Zeitpunkt des Auftretens, Dauer der Nebenwirkung, allfällige Behandlungsmaßnahmen und eventuelle Begutachtung durch den behandelnden Arzt. Diese Fragebogen wurden erst nach Beendigung der prophylaktischen Medikation eingesammelt und ausgewertet.

Laboruntersuchungen wurden jedoch vor Beginn der Studie und nach Einnahme der Präparate laufend in viermonatigen Intervallen durchgeführt. Sie umfassen: Zählung der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten; Durchführung des Differentialblutbildes, Untersuchung der Transaminasen (GOT und GPT) und der alkalischen Phosphatase.

Die Wirksamkeit des Präparates ist zwar schon weitgehend bekannt. Trotzdem sollte bei Fieberanfällen ein Blutausstrich und "Dickes-Tropfen-Präparat" angefertigt werden. Dauer und Verlauf einer eventuellen fieberhaften Periode sollten im Fragebogen ebenso festgehalten werden, wie ein Vermerk über die regelmäßige Einnahme der Antimalariamittel.

Dauer der Prophylaxe

Da es Ziel der Studie war, die Verträglichkeit der regelmäßigen langzeitigen Einnahme von Fansidar im Vergleich zu Chloroquin zu überprüfen, wurde eine Dauer der Prophylaxe von 1½ — 2 Jahren angestrebt. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, wurde dieses Versuchsziel bei 31 Probanden aus der Fansidar-Gruppe und 30 Probanden aus der Chloroquin-Gruppe erreicht. 40 Personen (17 unter Fansidar und 23 unter Chloroquin) beendeten den Versuch nach 6 Monaten und 49 (29 unter Fansidar und 20 unter Chloroquin) nach 12 Monaten. 23 Versuchsteilnehmer (9 aus der Fansidar-Gruppe und 14 aus der Chloroquin-Gruppe) konnten bei der Auswertung der Laborparameter nicht berücksichtigt werden, da nach der Eintrittsuntersuchung keine weiteren Kontrollen durchgeführt wurden ("Drop Outs"). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle war eine vorzeitige Abreise aus dem Endemiegebiet der Grund für das Ausscheiden aus der Studie. Bei 2 Versuchsteilnehmern (Nr. 167, 169), die beide Chloroquin einnahmen, waren Nebenwirkungen (schweres Exanthem, Haarausfall) der Anlaß, vorzeitig aus dem Versuch auszuschneiden. Ein Proband der Fansidar-gruppe (Nr. 4), bei dem 450 Tage nach Versuchsbeginn Übelkeit und Erbrechen auftraten, schied ebenfalls aus der Studie aus.

Ergebnisse

1.) Während der Prophylaxe aufgetretene Erkrankungen

Unter der lege artis durchgeführten Prophylaxe mit Fansidar oder Chloroquin kam es niemals zu einer Malariaerkrankung. Ein Proband der Fansidar-Gruppe (Nr. 85) weigerte sich nach 14 Tagen die Malariaphylaxe weiterzuführen. Er kehrte bald darauf in seinen Heimatort zurück, wo er 8 Wochen nach Abbruch der Chemoprophylaxe unter tragischen Umständen verstarb.

Interkurrente Erkrankungen traten ansonsten relativ selten auf. In der Fansidar-Gruppe wurden als während des Versuchs aufgetretene Krankheiten in einem Fall ein Virusinfekt (Beginn am 18. Versuchstag, Dauer 10 Tage) und in einem weiteren Fall eine Parotitis (Beginn am Tag 274 nach Versuchsbeginn, Dauer 7 Tage) aufgezeichnet, insgesamt also 2 Fälle.

In der Chloroquin-Gruppe wurde in 2 Fällen Fieber von eintägiger Dauer (aufgetreten an den Tagen 293 und 607) beobachtet.

Als weitere Begleitkrankheit wurde in einem Fall Ulcus duodei angegeben, insgesamt also 3 Fälle.

2.) Verträglichkeit der Testmedikamente laut Fragebogen

Nebenerscheinungen der Malariaphylaxe mit Fansidar oder Chloroquin sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

In jeder der beiden Gruppen traten bei nur 6 Probanden Symptome auf, die als Nebenwirkungen der Malariaphylaxe im Fragebogen eingetragen wurden. Hierbei handelt es sich 3mal um Hauterscheinungen (2 unter Fansidar und 1 unter Chloroquin), 2mal um Magenbeschwerden und 1mal um Erbrechen unter Fansidar, 2mal um Sehstörungen (je 1mal unter Fansidar und Chloroquin), sowie bei 3 Probanden unter Chloroquin um Schlafstörungen. Hierzu kommt Haarausfall in einem Fall unter Chloroquin.

Im einzelnen handelt es sich laut Fragebogen um folgende Erscheinungen:

Hauterscheinungen

In der Fansidar-Gruppe kam es bei Proband Nr. 90, einem 49-jährigen Mann, am Tag 18 nach Versuchsbeginn zu einem schweren Hautausschlag auf Kopf und Körper, der aber nicht zum Anlaß genommen wurde, auf eine andere Chemoprophylaxe umzustellen. Die Nebenwirkung, die mit Betnovate behandelt wurde, hielt bis zum Abschluß des Versuches (in diesem Fall 9 Monate) an.

Ein weiterer Proband aus der Fansidar-Gruppe (Nr. 102, männlich, 28 Jahre) klagte seit Beginn der Tabletteneinnahme über rote Flecken im Gesicht nach Alkoholgenuß.

In der Chloroquin-Gruppe mußte bei Proband 167 (männlich, 37 Jahre) wegen Auftreten eines schweren Exanthems am Tag 83 die Prophylaxe mit Chloroquin abgebrochen werden. Dieser Versuchsteilnehmer wurde auf Fansidar umgestellt.

Eine Probandin (Nr. 169, 27 Jahre) klagte nach Beginn der Einnahme von Chloroquin über starken Haarausfall und schied deshalb vorzeitig, d. h. nach 61 Tagen, aus der Studie aus.

Magen-Darmstörungen

Ebenfalls abgebrochen wurde die Malariaphylaxe von einem 57-jährigen männlichen Versuchsteilnehmer, bei dem 450 Tage nach Versuchsbeginn nach Einnahme von Fansidar Übelkeit und Erbrechen auftraten.

Probandin Nr. 40 (27 Jahre), die 559 Tage an der Studie teilnahm, litt nach jeder Einnahme von Fansidar unter kurzdauernden Magenschmerzen. Ebenfalls Magenschmerzen traten bei Probandin 163 (24 Jahre) einmalig nach Einnahme von 1 Tablette Fansidar am Tag 47 nach Versuchsbeginn auf.

Sehstörungen

Eine Visusverschlechterung wurde in je 1 Fall unter Fansidar (Proband Nr. 152, männlich, 26 Jahre) und unter Chloroquin (Proband Nr. 29, männlich, 23 Jahre) registriert.

Schlafstörungen

Nur in der Chloroquin-Gruppe traten bei 3 Versuchsteilnehmern (Nr. 48, 79, 133) jeweils in der der Tabletteneinnahme folgenden Nacht nicht näher definierte Schlafstörungen auf.

Im großen und ganzen überwogen unter Fansidar eher gastrointestinale Beschwerden, unter Chloroquin die Schlafstörungen.

3.) Verträglichkeit der Testmedikamente gemäß Blutbild und Blutchemie

In Tabelle 3 sind Blutbild und blutchemische Parameter von Probanden mit Fansidar- oder Chloroquinprophylaxe vor Beginn der Studie mit den Werten nach 6, 12 und 18—22 Monaten verglichen. Es wurden nur wenig signifikante Unterschiede gefunden. Hinsichtlich Blutbildveränderungen waren in der Fansidar-Gruppe lediglich bei den Männern nach 6 Monaten geringfügige Abnahmen der Erythrozytenwerte gefunden. Die Differenz der Mittelwerte war zwar statistisch noch signifikant, erbrachte aber keinen klinisch relevanten Befund. Leukozytenveränderungen fanden sich nur in der Chloroquin-Gruppe. Hier fanden sich nach 6 und 12 Monaten, nicht nach 18 Monaten, signifikant mehr Abnahmen als Zunahmen, diese Abnahmen sind aber geringfügig und klinisch nicht relevant. Lediglich bei einem Probanden (Nr. 18, männlich, 51 Jahre, Chloroquinprophylaxe) sank die Leukozytenzahl von einem Ausgangswert von 5.200/mm³ im Verlauf von 22 Monaten auf einen Wert von 2.800 ab.

Hinsichtlich der blutchemischen Parameter waren bei alkalischer Phosphatase und den Transaminasen keine Zunahmen der Mittelwerte zu vermerken. Nach 12 Monaten fanden sich in der Fansidar- und Chloroquin-Gruppe sogar mäßige Abnahmen der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase und in der Chloroquin-Gruppe leichte Abnahmen der Mittelwerte der Transaminasen. Weiters wurden die Laborwerte vor Beginn der Studie und nach 6, 12 und 18—22 Monaten zwischen der Fansidar- und Chloroquin-Gruppe mittels U-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Für keinen der geprüften Parameter (Erythrozyten-, Leukozyten-, Thrombozytenzahl und alkalische Phosphatase, GOT und GPT) fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Diskussion

Ziel der Studie war es, eine Langzeitbeobachtung der Verträglichkeit einer Fansidarprophylaxe bei Europäern durchzuführen. Die Zahl der Nebenerscheinungen war dabei gering und gleich hoch wie in der Chloroquin-Gruppe (insgesamt jeweils 6). Neben vereinzelt aufgetretenen Hauterscheinungen und Sehstörungen waren in der Fansidar-Gruppe eher gastrointestinale Erscheinungen und in der Chloroquin-Gruppe Schlafstörungen zu vermerken. Hinsichtlich Blutbildveränderungen waren in der Fansidar-Gruppe interessanterweise keine signifikanten Mittelwertsabweichungen der Leukozytenzahlen zu vermerken. Im Gegensatz zu unseren europäischen Probanden waren Leukopenien bei Laoten, vor allem aber bei Japanern unter Fansidarprophylaxe relativ häufiger zu finden (4), bei Afrikanern eher selten (1, 3), bei Thailändern waren sie dürftig (5). Die Befunde sprechen dafür, daß Leukopenien bei Europäern unter Fansidarprophylaxe, wenn überhaupt, doch ein zumindest seltenes Ereignis darstellen dürften.

Die übrigen Veränderungen des Blutbildes sind dürftig, bewegen sich innerhalb des Normbereiches und sind — wie auch in der Chloroquin-Gruppe feststellbar — wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

Der Proband 18 der Chloroquin-Gruppe zeigte wohl eine deutliche Leukopenie im Laufe der Zeit, es ist jedoch nicht entschieden, inwieweit dieser Einzelfall eine medikamentenabhängige Veränderung darstellt. Blutchemische Parameter ließen keinen Anhaltspunkt für eine Leberschädigung erkennen. Es kam sogar zu gelegentlichen geringfügigen Senkungen der alkalischen Phosphatase (Fansidar- und Chloroquin-Gruppe) oder der GOT und GPT (Chloroquin-Gruppe).

Keinerlei statistisch signifikante Unterschiede fanden sich für die labortechnischen Parameter beim Zwischengruppenvergleich. Die endgültige Auswertung wird noch Ziel einer gesonderten Studie sein.

Zusammenfassung

Die bisher ausgewerteten Daten lassen erkennen, daß die Langzeitprophylaxe mit Fansidar an europäischen Industriearbeitern in Nigeria offenbar eine wirksame und im wesentlichen gut verträgliche Maßnahme darstellt. Geringfügige Schwankungen der Blutbildwerte in der Fansidar- und Chloroquin-Gruppe sind klinisch nicht relevant, vor allem aber waren keine Senkungen der Mittelwerte der Leukozytenzahlen in der Fansidar-Gruppe feststellbar. Nebenerscheinungen sind selten (je 6 in der Fansidar- und Chloroquin-Gruppe) und manifestierten sich in der Fansidar-Gruppe eher als gastrointestinale Beschwerden. Zwischen Fansidar und Chloroquin fand sich kein signifikanter Verträglichkeitsunterschied hinsichtlich labortechnischer Parameter.

Summary

The tolerance of prolonged Fansidar intake for prophylactic treatment against malaria in Europeans was good. Only a few complaints were reported in probands given Fansidar or chloroquine. Gastrointestinal disorders prevailed in the Fansidar group, sleeping disturbances in the chloroquine group. There were no cases of leucopenia in the Fansidar group which occurred according to literature relatively frequently in Japanese and Laotians and rarely in Africans and Thais.

Possibly, a genetic disposition might play a role. There were no signs of liver damage in the Fansidar nor the chloroquine group. At no period of the study a statistically significant difference between labortechnical parameters of the Fansidar and Chloroquine group could be detected as calculated by means of the Mann-Whitney U-Test for independent samples.

TABELLE 1:

Dauer der Prophylaxe mit Fansidar oder Chloroquin (6—22 Monate)

	Fansidar	Chloroquin
Nicht auswertbar, nur Ausgangswerte	9	14
6 Monate	17	23
12 Monate	29	20
18 oder mehr Monate	31	30
Insgesamt	86	87

TABELLE 2:

Nebenerscheinungen der Malariaphylaxe mit Fansidar oder Chloroquin

	Fansidar (N = 86)	Chloroquin (N = 87)
Erbrechen	1*)	—
Magenbeschwerden	2	—
Exanthem	1	1*)
Gesichtserythem nach Alkoholgenuß	1	—
Haarausfall	—	1*)
Sehstörungen	1	1
Schlafstörungen	—	3
Insgesamt	6	6

*) Ausscheiden aus der Studie wegen Nebenerscheinungen.

TABELLE 3:

Langzeitstudie von Blutbild und blutchemischen Werten nach Malariaphylaxe mit Fansidar und Chloroquin (Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben)

Parameter	Medikament	Geschlecht	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Erythr.	Fansidar	m	sign. 0,2 Mio	n.s.	n.s.
		fm	n.s.	n.s.	n.s.
	Chloroquin	m + fm	n.s.	n.s.	n.s.
Leukozyten	Fansidar	m + fm	n.s.	n.s.	n.s.
	Chloroquin	m + fm	sign. 500	sign. 500	n.s.
Thrombozyten	Fansidar	m + fm	n.s.	n.s.	n.s.
	Chloroquin	m + fm	n.s.	n.s.	n.s.
AP	Fansidar	m + fm	n.s.	sign. 43,1 U	n.s.
	Chloroquin	m + fm	n.s.	sign. 19,7 U	n.s.
GOT	Fansidar	m + fm	n.s.	n.s.	n.s.
		m	n.s.	sign. 3,6 U	n.s.
	Chloroquin	fm	n.s.	sign. 7,5 U	n.s.
GPT	Fansidar	m + fm	n.s.	n.s.	n.s.
		m	n.s.	n.s.	n.s.
	Chloroquin	fm	n.s.	sign. 7,8 U	n.s.

sign. = signifikant ($p < 0,05$)

n.s. = nicht signifikant

m = männlich

fm = weiblich

Literatur

- 1) EKANEM, O.J., M. BONMARCHAND (1980): Tolerance and haematological Findings with antimalarials (Chloroquine and Fansidar (Pyrimethamine plus Sulfadoxine)) in adults and children. *Acta Tropica* 37, 249—252.
- 2) LEIMER, R. (1981): Treatment and Prophylaxis of Malaria with "Fansidar" Roche. Hoffmann-La Roche & Co, Ltd. Basle.
- 3) LUCAS, A.O. et al. (1969): The Suppression of Malarial Parasitaemia by Pyrimethamine in Combination with Dapsone or Sulphormethoxine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 63, 216—229.
- 4) MUTO, T. et al. (1971): Malaria in Lagos. II. Peripheral Leucocyte Counts During Long-term Administration of Combined Folic Inhibitors (Pyrimethamine with Sulformethoxine of Sulfamonomethoxine). *Jap. KJ. Exp. Med.* 41, 459—470.
- 5) PEARLMAN, E.J. (1977): Chemosuppressive Field Trials in Thailand. The Suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* Parasitemias by a Sulfadoxine-Pyrimethamine Combination. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26, 1108—1115.
- 6) WIEDERMANN, G. et al. (1982): Vorläufiger Bericht über eine Langzeitstudie mit Fansidar. *Mitt. Österr. Ges. Tropenmed.* 4, 47—50.

KORRESPONDENZADRESSE:

Prof. Dr. G. Wiedermann
Institut für Spezifische Prophylaxe
und Tropenmedizin der Universität Wien
Kinderspitalgasse 15, A-1095 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: 1983

Band/Volume: [5](#)

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

Artikel/Article: [Bericht über eine Langzeitstudie mit Fansidar. 123-129](#)