

# Klinische Erfahrungen mit einer fixen Kombination der Malariamittel Mefloquin und Fansidar

R. Leimer

## Einleitung

Das Auftreten multiresistenter Stämme von *Plasmodium falciparum* löste ein dringendes Bedürfnis nach neuen Malariamitteln aus. Zur Zeit ist Mefloquin – ein 4-Chinolin-methanolderivat – das einzige bis zur Einführungsreife entwickelte neue Medikament für Prophylaxe und Behandlung von Falciparum-Malaria, die auf andere Malariamittel nicht oder nur ungenügend anspricht (1, 11, 14).

Es besteht allerdings kein Zweifel, daß sich sehr rasch eine Mefloquin-Resistenz entwickeln würde, sollte Mefloquin allein in breitem Maße in Malariagebieten zum Einsatz gelangen. Dafür sprechen am *Plasmodium berghei*-Modell erarbeitete Befunde (5, 6, 7, 9), aber auch erste Hinweise auf verminderte Sensitivität von klinischen Isolaten von *P. falciparum* gegenüber Mefloquin (13) sowie auch klinische Berichte über Einzelfälle von Mefloquin-Resistenz bei Malariapatienten aus Thailand und Tansania (2, 3).

Als wirksames Mittel zur Verzögerung der Resistenzentwicklung haben sich bestimmte Kombinationen von verschiedenen Malariamitteln erwiesen (8). Man entschloß sich daher, Mefloquin nicht allein, d. h. ungeschützt, anzuwenden, sondern nach einem geeigneten Kombinationspartner zu suchen.

Im *Plasmodium berghei*-Modell an der Maus konnte gezeigt werden, daß Kombinationen von Mefloquin mit Sulfadoxin und Pyrimethamin additiv wirken und daß sie die Resistenzentwicklung gegenüber den Einzelkomponenten deutlich verzögern (6, 7, 10) (Abb. 1).

Auch pharmakokinetische Gründe sprechen für Fansidar als Kombinationspartner für Mefloquin. Eine möglichst gute Übereinstimmung der Eliminationshalbwertszeiten der einzelnen Komponenten ist eine wesentliche Voraussetzung für fixe Kombinationen von Malariamitteln (4). Für eine wirksame Resistenzverzögerung ist es notwendig, daß die Plasmakonzentrationen der 3 Kombinationspartner *gleichzeitig* möglichst lange im schizontiziden Bereich vorliegen. Mefloquin hat eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit von ~422 h (12). Sulfadoxin und Pyrimethamin haben von allen in Frage kommenden Malariamitteln die längsten Halbwertszeiten (~184 h und ~96 h) und sind somit auch von dieser Eigenschaft her die bestgeeigneten Kombinationspartner für Mefloquin.

Die genannten Befunde sowie die Tatsache, daß in Toxizitätsstudien am Tier ein (unerwünschter) Synergismus der Toxizität von Mefloquin, Sulfadoxin und Pyrimethamin ausgeschlossen werden konnte, führten zum Beschluß, eine fixe Kombination von Mefloquin und Fansidar zu einem einführungsreifen Medikament für Behandlung und Prophylaxe der multiresistenten Falciparum-Malaria zu entwickeln. Das Wirkstoffverhältnis wurde auf 10 Teile Mefloquin + 20 Teile Sulfadoxin + 1 Teil Pyrimethamin festgelegt. Tabletten mit einem diesem Verhältnis entsprechenden Wirkstoffgehalt von

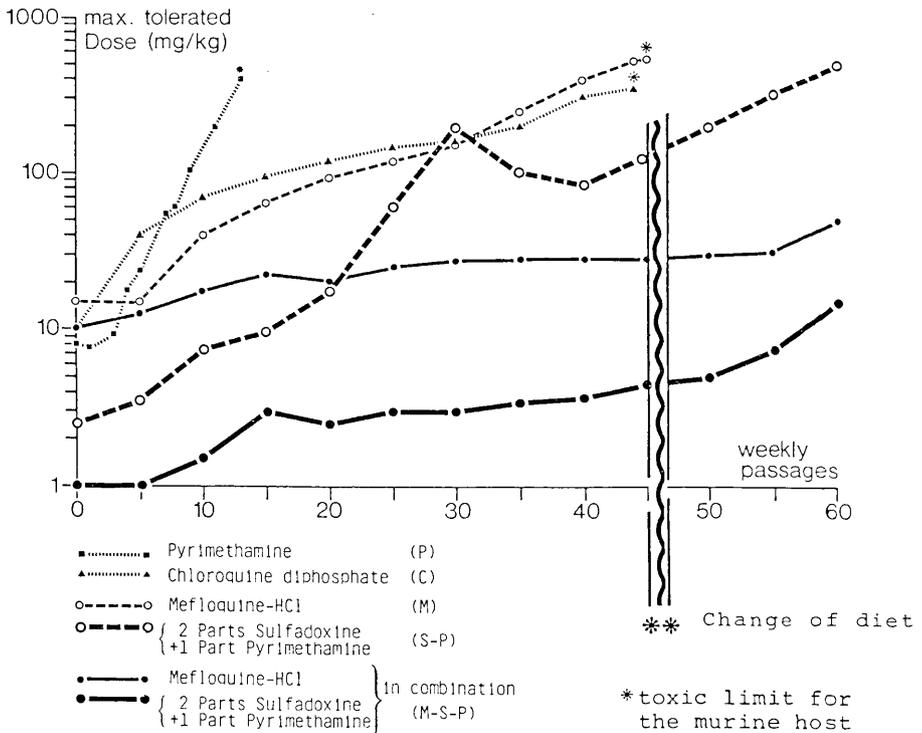


Fig. 1: Resistance of *Plasmodium berghei* in mice under increasing drug pressure (Merkli and Richle, 1980)

250 mg Mefloquin, 500 mg Sulfadoxin und 25 mg Pyrimethamin stehen für klinische Prüfungen zur Verfügung (erste klinische Studien wurden mit Ad-hoc-Kombinationen von Mefloquin und Fansidar durchgeführt).

Die ersten Versuche mit der Kombination am Menschen dienten der Abklärung von pharmakokinetischen Fragen und der Verträglichkeit.

In einer Cross-over-Studie an zehn gesunden Probanden konnte gezeigt werden, daß bei gleichzeitiger Einnahme von Mefloquin und Fansidar keine unerwünschten Interaktionen hinsichtlich wichtiger pharmakokinetischer Parameter bestehen. Die Halbwertszeiten sowie die Flächen unter den Blutspiegelverlaufskurven für Mefloquin und für die Komponenten von Fansidar entsprachen nach Einnahme der Kombination weitgehend denjenigen nach Einnahme der Einzelpräparate (15) (Tabelle 1).

Die Akzeptanz und Verträglichkeit der fixen Kombination wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie im Vergleich zu Placebo an 2 parallelen Gruppen von je 8 gesunden Probanden untersucht (DARRAGH, persönl. Mitteilung). Die Versuchspersonen erhielten 3 Tabletten der fixen Kombination (entsprechend einer Dosis von 750 mg Mefloquin, 1500 mg Sulfadoxin und 75 mg Pyrimethamin) oder 3 gleich aussehende Placebotabletten. Vor und in regelmäßigen Intervallen bis zum Tag 28 nach der Tabletteneinnahme wurden die Probanden einer gründlichen klinischen Untersuchung

**TABLE 1: Comparison of Some Important Pharmacokinetic Parameters (Mean Values) from a Cross-over Study in Volunteers**  
(WEIDEKAMM and SCHWARTZ, 1983)

Name of Antimalarial	T max. (hours)	C max. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Terminal elimination half-life (days or hours)	Area under the curve (AUC 0– $\infty$ ) ( $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ )
Mefloquine (+ Fansidar)				
a) given alone	6.9	0.403	18.8 d.	162.2
b) given concomitantly	7.3	0.416	18.2 d.	186.4
Sulfadoxine (+ Mefloquine)				
a) given alone*)	4.2	116.2	177.3 h.	26 608
b) given concomitantly	4.9	114.6	182.9 h.	26 584
Pyrimethamine (+ Mefloquine)				
a) given alone*)	3.2	0.379	94.0 h.	38.9
b) given concomitantly	3.4	0.358	87.7 h.	40.2

\*) The drug was given in form of a Fansidar tablet

inklusive EKG unterzogen und die üblichen haematologischen und biochemischen Laboruntersuchungen durchgeführt. Die fixe Kombination erwies sich in dieser Studie als gut verträglich. Sieben Versuchspersonen, 4 aus der Placebo-Gruppe und 3 aus der mit den aktiven Substanzen behandelten Gruppe, berichteten über milde, vorübergehende gastrointestinale Beschwerden, vor allem Nausea (Tabelle 2). Da diese Symptome in beiden Gruppen etwa gleich häufig vorkamen, kann nicht eindeutig von einer eigentlichen Nebenwirkung der Kombination gesprochen werden. Klinisch signifikante Veränderungen der haematologischen und biochemischen Parameter wurden in keinem Falle beobachtet.

**TABLE 2: Double-Blind Trial of Mefloquine + Fansidar (Ro 13–5112) Versus Placebo for Assessment of Tolerance in 16 Volunteers**

Type of Side Effects	Number of Side Effects	
	Ro 13-5112 750 M + 1500 S + 75 P (8 Volunteers)	Placebo (8 Volunteers)
Nausea	3	3
Abdominal Pain	–	1
Epigastric Discomfort	–	1
Flatulence	1	–
Anorexia	–	1
Total Number of Volunteers with Side Effects	3 of 8	4 of 8

(M = Mefloquine, S = Sulfadoxine, P = Pyrimethamine)

Bisher wurden 6 klinische Studien zur Abklärung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mefloquin + Fansidar bei Patienten mit Falciparum-Malaria abgeschlossen. Dabei handelt es sich um 5 randomisierte Doppelblind-Studien, in denen die Kombination in verschiedenen Dosierungen mit Mefloquin und/oder Fansidar allein verglichen wurde, sowie um eine offene, sogenannte „dose confirmatory“ Studie. Sämtliche Prüfprojekte wurden in Regionen durchgeführt, in denen chloroquinresistente Falciparum-Malaria der vorherrschende Malariatyp ist, nämlich in Thailand (2 Studien), in Burma (1 Studie), auf den Philippinen (1 Studie) sowie in Brasilien und Kolumbien (je 1 Studie).

Insgesamt wurden 414 Patienten, die alle an symptomatischer Falciparum-Malaria litten, in die Prüfungen eingeschlossen, wovon 408 auf Wirksamkeit ausgewertet werden konnten. 245 Patienten wurden mit der Kombination, 91 mit Mefloquin allein und 72 mit Fansidar allein behandelt (Tabelle 3).

**TABLE 3: Efficacy of Combinations of Mefloquine + Fansidar, of Mefloquine Alone and of Fansidar Alone in Clinical Trials for Curative Treatment of Falciparum-Malaria** (Investigators: BOTERO, Colombia; HARINASUTA & BUNNAG, Thailand; PINICHPONGSE, Thailand; PRATA, Brazil; RIVERA, Philippines; TIN, Burma)

Dosage in mg	No. of Patients evaluable for Efficacy	Results				
		S	RI	RII	RIII	Cure rate
280 M + 800 S + 40 P	25	25				100%
420 M + 1200 S + 60 P	25	25				100%
750 M + 1500 S + 75 P	145	141	2*)	2**)		97%
1000 M + 1500 S + 75 P	25	25				100%
750 M + 1000 S + 50 P	25	25				100%
750 Mefloquine	91	85	6			93%
3 Tabl. Fansidar (1500 S + 75 P)	72	61	3	8		85%

\*) 1 Patient vomited after treatment

\*\*) Both patients vomited after treatment

(M = Mefloquine, S = Sulfadoxine, P = Pyrimethamine)

Für die Bewertung der Wirksamkeit wurden die von der WHO ursprünglich für die Beurteilung des Grades von Chloroquin-Resistenz geschaffenen Kriterien (S, RI, RII, RIII) verwendet. Die mit den verschiedenen Dosen der Kombination erzielten Heilungsquoten variierten zwischen 97 und 100%. In den beiden Fällen mit RII-Response und in einem der beiden Fälle von Rekrudescenz (RI-Response) trat kurz nach Einnahme des Medikamentes Erbrechen auf. Es ist daher anzunehmen, daß der ungenügende Behandlungserfolg bei diesen 3 Patienten auf diesen Umstand zurückzuführen ist.

Mefloquin allein (Heilungsquote 93%) und Fansidar allein (Heilungsquote 85%) schnitten in den vergleichenden Prüfungen deutlich schlechter ab als die Kombination.

TABLE 4: Incidence of Side Effects in 250 Malaria Patients Treated with Combinations of Mefloquine + Fansidar

Side Effect	Incidence in %
Dizziness	36.8
Nausea	13.2
Vomiting	11.2
Diarrhoea	4.0
Abdominal Pain	3.6
Other Gastrointestinal Side Effects	0.4
Minor ECG-Changes	6.0
Palpitations	0.4
Insomnia	3.2
Others	1.6

An Nebenwirkungen (Tabelle 4) wurden mit der Kombination vor allem Schwindel sowie gastrointestinale Erscheinungen (Nausea, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Flatulenz) beobachtet. Andere, seltener gemeldete Nebenwirkungen waren Schlafstörungen, Palpitationen sowie klinisch unbedeutende EKG-Veränderungen (vor allem leichte, asymptomatische Sinus-Bradykardie). Allerdings traten in der Probandenstudie auch unter Placebo Nausea und gastrointestinale Symptome auf, und in einer Doppelblindstudie an Malariapatienten fand sich hinsichtlich Verträglichkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombination und Mefloquin bzw. Fansidar allein (Tabelle 5). Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die Malaria selbst häufig mit Symptomen einhergeht, wie sie als Nebenwirkungen genannt wurden. In vielen Fällen ist daher nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen einer gemeldeten Nebenwirkung und der Einnahme des Testpräparates besteht.

Erste Resultate aus noch laufenden „dose finding“-Studien weisen darauf hin, daß bei semi-immunen Patienten mit nur 2 Tabletten der fixen Kombination (entsprechend 500 mg Mefloquin + 1000 mg Sulfadoxin + 50 mg Pyrimethamin) eine radikale Heilung von *P. falciparum*-Infektionen erreicht wird. Mit dieser Dosisreduktion ist auch eine bedeutende Verbesserung der Verträglichkeit verbunden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sich Eigenschaften von Mefloquin und Fansidar in der vorliegenden Kombination vorteilhaft ergänzen. Am wichtigsten aber ist, daß man hoffen darf, mit Gebrauch der Kombination von Mefloquin + Fansidar das Risiko der Entwicklung von Resistenz gegen Mefloquin zu verringern und gleichzeitig auch der Gefahr einer weiteren Ausbreitung von Resistenz gegen Fansidar vorzubeugen.

**TABLE 5: Incidence of Side Effects in a Double Blind Trial of Mefloquine + Fansidar (Ro 13-5112) Versus Mefloquine Alone and Versus Fansidar Alone in Malaria Patients in Brazil (Investigator: Prof. PRATA, Brasilia)**

Type of Side Effects	Number of Side Effects		
	Ro 13-5112 750 M + 1500 S + 75 P 25 Patients	Fansidar 1500 S + 75 P 25 Patients	Mefloquine 750 M 25 Patients
Dizziness	1	–	2
Nausea	8	6	2
Vomiting	2	3	1
Diarrhoea	1	–	–
Abdominal Pain	4	3	1
Other Gastrointestinal Side Effects	1	2	1
Insomnia	–	1	1
Others	1	–	1
Number of Patients with Side Effects	12	9	8

(M = Mefloquine, S = Sulfadoxine, P = Pyrimethamine)

The difference of the incidence of patients with side effects in the 3 groups is not statistically significant (Chi-square test), there is also no significant difference between the 3 groups in the incidence of nausea.

## Summary

Clinical Experience with a Fixed Combination of the Antimalarials Mefloquine and Fansidar

A fixed combination of the antimalarials mefloquine and Fansidar (sulfadoxine/pyrimethamine) is being developed into a drug for treatment and prophylaxis of malaria. As has been shown in clinical studies, the antimalarial properties of mefloquine and sulfadoxine/pyrimethamine complement each other favourably. However, the most important justification for this combination is that there are sound reasons for believing that its use will considerably reduce the risk of emergence of resistance to mefloquine and the further spreading of resistance to Fansidar.

## List of References

- 1) Anonymous (1983): Development of mefloquine as an antimalarial drug. Bulletin of the World Health Organization, 61, 169–178.
- 2) BOUDREAU, E. F., H. K. WEBSTER, K. PAVANAND, L. THOSINGHA (1982): Type II mefloquine resistance in Thailand. Lancet II, 1335.
- 3) BYGBJERG, I. C., A. SCHAPIRA, H. FLACHS, G. GOMME, S. JEPSEN (1983): Mefloquine resistance of falciparum malaria from Tanzania enhanced by treatment. Lancet I, 774–775.
- 4) FERNEX, M. (1979): Drug combinations in malaria. In Boissier, J. R. et al.: Advanced Pharmacological Therapy, Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Congress of Pharmacology, Paris, Vol. 10, 91–98, Pergamon Press, Oxford.
- 5) KAZIM, M., S. K. PURI, G. P. DUTTA (1979): Chemotherapeutic studies with mefloquine and selection of a mefloquine-resistant strain of *Plasmodium berghei*. Indian J. med. Res. 70 (Suppl.), 95–102.
- 6) MERKLI, B., R. RICHLÉ (1980): Studies on the resistance to single and combined antimalarials in the *Plasmodium berghei* mouse model. Acta tropica, Basel 37, 228–231.
- 7) MERKLI, B., R. RICHLÉ, W. PETERS (1980): The inhibitory effect of a drug combination on the development of mefloquine resistance in *P. berghei*. Ann. trop. Med. Parasit. 74, 1–9.
- 8) PETERS, W. (1974): Prevention of drug resistance in rodent malaria by the use of drug mixtures. Bulletin of the World Health Organization, 51, 379–383.
- 9) PETERS, W., J. PORTUS, B. L. ROBINSON (1977): The chemotherapy of rodent malaria. XXVIII. The development of resistance to mefloquine (WR 142'490). Ann. trop. Med. Parasit. 71, 419–427.
- 10) PETERS, W., B. L. ROBINSON (1982): Value of a triple mefloquine combination in delaying the development of drug resistance in rodent malaria. Paper presented at the 5<sup>th</sup> Internat. Congress of Parasitology, Toronto.
- 11) ROZMAN, R. S., C. J. CANFIELD (1979): New experimental antimalarial drugs. In Garattini, S. et al.: Advanced Pharmacol. Chemother., Vol. 16, 1–43, Academic Press, New York.
- 12) SCHWARTZ, D. E., G. ECKERT, D. HARTMANN, B. WEBER, D. RICHARD-LENOBLE, J. M. K. EKUE, M. GENTILINI (1982): Single dose kinetics of mefloquine in man. Chemotherapy 28, 70–84.
- 12) SMRKOVSKI, L. L., R. L. BUCK, A. K. ALCANTARA, C. S. RODRIQUEZ, C. V. UYLANCO (1982): In vitro mefloquine resistant *Plasmodium falciparum* from the Philippines. Lancet II, 322.
- 14) SWEENEY, T. R. (1981): The present status of malaria chemotherapy: mefloquine, a novel antimalarial. Med. Res. Rev. 1, 281–301.
- 15) WEIDEKAMM, E., D. E. SCHWARTZ (1983): Pharmakokinetik und Dosierung der neuen Antimalariakombination Fansidar/Mefloquin (Ro 13-5112). Paper presented at the German speaking societies for tropical medicine in Garmisch-Partenkirchen, FRG.

## KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. R. Leimer  
Abteilung für Klinische Forschung  
F. Hoffmann–La Roche & Co., AG  
4002 Basel, Schweiz

# 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: 1984

Band/Volume: [6](#)

Autor(en)/Author(s): Leimer R.

Artikel/Article: [Klinische Erfahrungen mit einer fixen Kombination der Malariamittel Mefloquin und Fansidar. 183-189](#)