

**Aus dem
Institut für Tropenmedizin der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. Knobloch**

**Sektion Humanparasitologie
Leiter: Professor Dr. P. G. Kremsner**

**Evaluierung und Dosisfindung von Fosmidomycin bei
erwachsenen Patienten mit *Plasmodium falciparum*-Malaria in
Lambaréné, Gabun**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Andreas Schindler
aus
Reutlingen**

2004

Dekan: Prof. Dr. C. Claussen

1. Berichterstatter: Prof. Dr. P. G. Kremsner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. J. Schlüsener

**meiner
Großmutter
Gretel Irmgard Therese Gloe**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
<u>1. EINLEITUNG</u>	13
1.1 Problemstellung	13
1.2 Historisches	14
1.3 Definition der Malaria und Klassifizierung der Erreger	15
1.4 Epidemiologie	15
1.5 Entwicklungszyklus des Parasiten	16
1.6 Apikomplex und Funktion	18
1.6.1 Zelluläre Struktur der Merozoiten	18
1.6.2 Extrachromosomale DNS und Plastid DNS	18
1.7 Krankheitsbild und Pathologie der Malaria	19
1.8 Therapie der Malaria	22
1.8.1 Klassifizierung der Resistenzen	22
1.8.2 Die gebräuchlichen Malariamittel	24
1.8.3 Antibiotika als Kombinationspartner in der Malariatherapie	24
1.8.4 Fosmidomycin	25
1.8.4.1 Einleitung	25
1.8.4.2 Wirkprofil von Fosmidomycin	26
1.8.4.2.1 Das Antibiotikum Fosmidomycin	26
1.8.4.2.2 Wirkmechanismus von Fosmidomycin	28
1.8.4.3 Pharmakokinetik und Metabolismus	30
1.8.4.4 Zusammenfassung	31
1.9 Zielsetzung	31
<u>2. PATIENTEN UND METHODEN</u>	34
2.1 Studienort	34
2.2 Studienkonzept	36
2.3 Aufnahmekriterien und Ausschlusskriterien	37
2.4 Studienverlauf	38

2.5	Behandlung der Patienten.....	39
2.6	Nachuntersuchungen	40
2.7	Diagnostik.....	40
2.7.1	Diagnose der Malaria und Bestimmung der Parasitämie sowie des mikroskopischen Differentialblutbildes	40
2.7.2	Bestimmung des weißen und roten Blutbildes.....	41
2.7.3	Urin.....	41
2.7.4	Biochemie.....	42
2.7.5	Schwangerschaftstest	42
2.7.6	PCR.....	42
2.7.7	Vitalzeichen und Symptome	42
2.8	Statistische Analyse	43
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	42
3.1	Studienteilnehmer.....	46
3.1.1	Demographie.....	46
3.1.2	Erhobene Patientendaten.....	47
3.1.3	Abweichungen vom Protokoll	48
3.2	Wirkprofil	48
3.2.1	Behandlungsschema	48
3.2.2	Wirkprofil von Fosmidomycin.....	49
3.2.3	Population	49
3.2.4	Heilungsrate	50
3.2.5	Parasiteneliminationszeit.....	51
3.2.6	Zeit bis zum Wiederauftreten der Parasitämie.....	53
3.2.7	Entfieberungszeit.....	54
3.2.8	Gametozyten	55
3.3	Verträglichkeitsprofil von Fosmidomycin.....	56
3.3.1	Population	56
3.3.2	Symptome vor Behandlungsbeginn.....	57
3.3.3	Klinische Erscheinungen	57
3.3.4	Gravierende klinische Erscheinungen, Ausschlüsse aufgrund einer klinischen Erscheinung.....	60
3.3.5	Medikation vor Studienbeginn	60

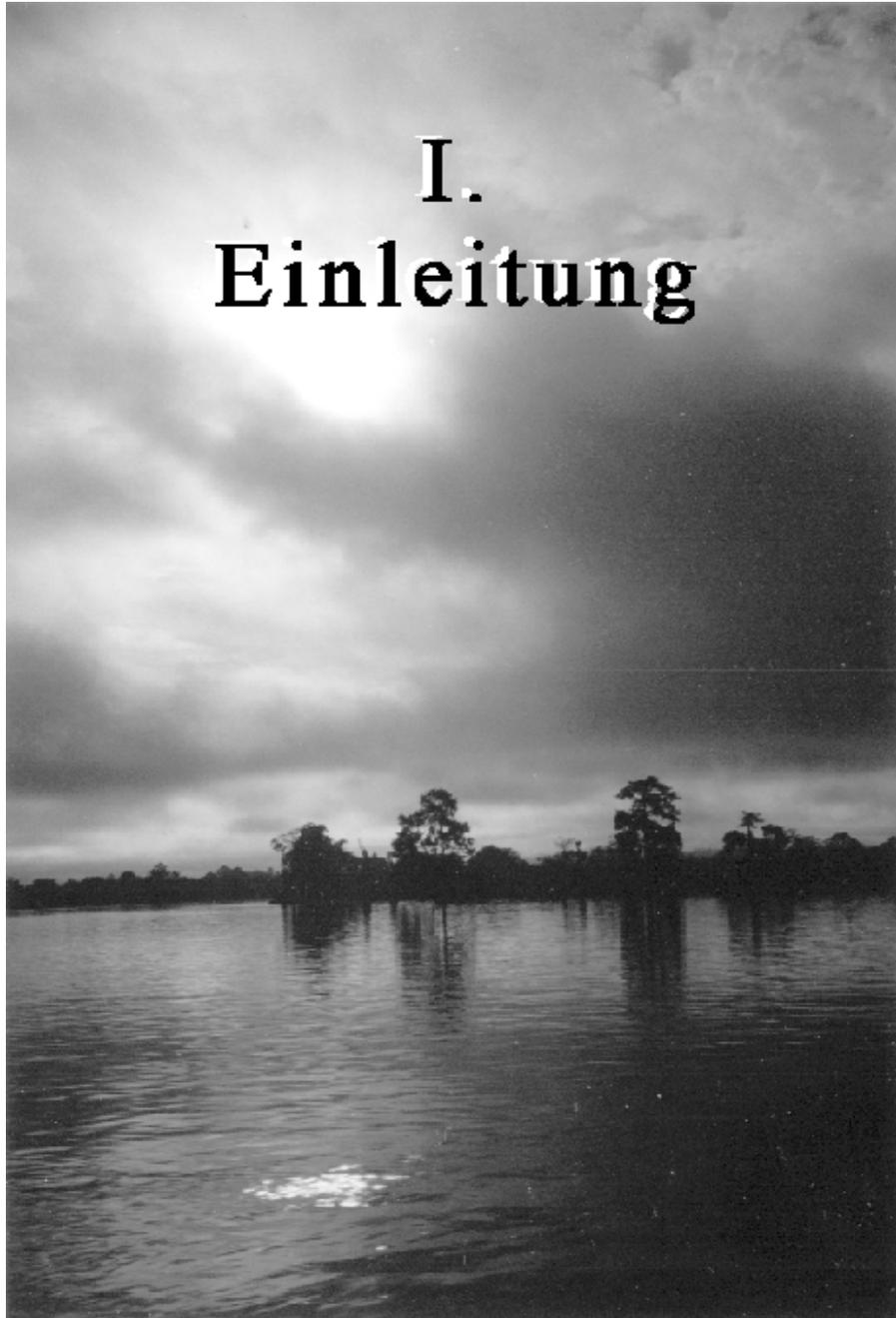
3.3.6	Begleitende Medikation	60
3.3.7	Vitalzeichen	61
3.3.8	Hämatologie	62
3.3.9	Biochemische Parameter	63
3.3.10	Urinanalyse	65
4.	<u>DISKUSSION</u>	68
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	83
6.	<u>LITERATUR</u>	85
7.	<u>DANKSAGUNG</u>	95
8.	<u>LEBENS LAUF</u>	96

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Amino-Transferase (= GPT)
AST	Aspartat-Amino-Transferase (= GOT)
DOXP	Deoxy-Xylulose-Phosphat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FCT	Fever-Clearance-Time; Entfieberungszeit
Gam	Gametozyt
HCG	humanes Choriongonadotropin
HMG	Hydroxy-Methyl-Glutamat
i.v.	intravenös
IPP	Isopentenyl Diphosphat
J.	Jahre
kb	Kilobasen
KO	Körperoberfläche
LD	Letale Dosis
LDH	Laktatdehydrogenase
MEP	Methyl-Erythritol-Phosphat
MSP	merozoite surface protein
mmol	millimol
n	Anzahl Patienten
Nr.	Nummer
p.o.	per oral
Pat.	Patient
PCR	Polymerase chain reaction
PCT	Parasites-Clearance-Time; Parasiteneliminationszeit
R I-III	Resistenz Grad I-III
RNS	Ribonukleinsäure
s.c.	subcutan
SA	Standardabweichung

SP	Sulfadoxin-Pyrimethamin
Std.	Stunde
T	Tag
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
WHO	World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation
μL	Mikroliter
μmol	Mikromol

I. Einleitung



1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Jährlich leiden etwa 300-500 Millionen Menschen an der Infektionskrankheit Malaria, und mehr als 1 Million sterben daran¹. Damit ist die Malaria heutzutage die bedeutendste und am weitesten verbreitete Protozoenkrankheit und eine der wichtigsten Infektionskrankheiten der Welt.

Die Behandlung der Malaria wird zunehmend schwieriger, weil die *Plasmodium falciparum*-Stämme gegenüber den herkömmlichen Malariamitteln zunehmend resistenter werden. Zusätzlich zu den Chloroquin-resistenten Stämmen, die weit verbreitet in den meisten endemischen Malariagebieten der Welt vorkommen, ist eine Resistenz gegenüber Sulfadoxin-Pyrimethamin in großen Teilen Asiens, Zentral- und Südamerikas aufgetreten, die sich auch in Afrika ausdehnt^{2 3}. Auch hat die ständige Zunahme des internationalen Reisens neue Voraussetzungen dafür geschaffen, dass die Malariaerreger in Länder verschleppt werden, in denen diese Infektionskrankheit vorher unbekannt war oder schon als ausgerottet galt⁴.

Es besteht somit ein großer Bedarf an neuen effektiven, sicheren und bezahlbaren Mitteln gegen Malaria.

Alle gegenwärtig benutzten Medikamente basieren entweder auf natürlichen Produkten wie Chinin und Artemisinin oder auf chemisch definierten Substanzen, die durch staatliche Screeningprogramme während des Zweiten Weltkriegs oder des Vietnamkriegs gefunden wurden. Durch die relative Homogenität der geläufigen Malariamittel und die Tatsache, dass einige auf ähnliche Weise wirken, lassen sich Kreuzreaktionen bei der Resistenzentwicklung feststellen. Insbesondere legt die Verbreitung von *Plasmodium falciparum*-Resistenzen gegen Chloroquin und die Biguanide die Vermutung nahe, dass man mit der Modifikation bereits existierender Malariamittel keine langfristige Wirksamkeit sichern und keinen Schutz gegen Resistenzentwicklung bieten kann.

Anstrengungen, neue Angriffspunkte in *Plasmodium falciparum*-Parasiten zu finden, haben zur Entdeckung mehrerer vielversprechender Angriffsziele geführt, jedoch sind nur wenige Substanzen von der präklinischen in die klinische Entwicklung eingetreten, zum Beispiel aufgrund zu aufwendiger Toxizitätstests. Der DOXP-Weg der Isopentyl-Diphosphat-Biosynthese hat sich als vielversprechender Angriffsort herausgestellt, da dieser in Parasiten des Stammes der Apikomplexa identifiziert wurde, zu denen das humanpathogene *Plasmodium falciparum* gehört. Fosmidomycin ist ein potenter und selektiver Hemmer eines Enzyms dieses Weges: der DOXP-Reduktoisomerase^{5 6}

1.2 Historisches

Die wichtigsten Symptome der Malaria – Fieberschübe, Anfälle von Schüttelfrost und Anämie – sind schon im Altertum bekannt gewesen: Die ersten klinischen Beschreibungen datieren auf das 16. Jahrhundert vor Christus und sind im Papyrus Ebers aus Ägypten überliefert⁷. Noch frühere Schilderungen von Fieberverläufen und Hepatosplenomegalie findet man bereits 3000 vor Christus im alten China⁸. Im 5. Jahrhundert vor Christus hat Hippokrates als erster Arzt dem drei- und viertägigen Fieber ausführliche Beschreibungen gewidmet⁹. Die Ätiologie der Erkrankung war jedoch lange Zeit ungewiss, empirisch korrekt wurde sie den Sümpfen zugeordnet und französisch „Paludisme“ (von lateinisch *palus*: Sumpf) und italienisch „mal’aria“ (schlechte Luft) benannt. Noch im 19. Jahrhundert wurden „schlechte Lüfte“ im Sinne der Miasmentheorie (von griechisch *miasma*: Verunreinigung) direkt für die Ursache der Erkrankung gehalten¹⁰. Nach der Ablösung der Miasmentheorie durch die aufkommende Infektionstheorie wurde ein *Bacillus malariae* für die Erkrankung verantwortlich gemacht. 1880 beobachtete Laveran, ein französischer Militärarzt in Algerien, einen sich bewegenden erythrozytären Parasiten im Blut eines Sumpffiebererkrankten¹¹, den er *Oscillaria malariae* nannte¹². Erst vier Jahre

später konnte die Übertragbarkeit dieser Infektionskrankheit von Gerhardt nachgewiesen werden. 1897 fand Ross bei einigen „ungewöhnlichen“, mit Malariablut ernährten Mücken pigmentierte Körperchen im Magenepithel der Mücke, die er als das Parasitenstadium in der Mücke interpretierte¹³. Schließlich gelang es Bignami, gesunde Probanden durch Mückenstiche mit *Plasmodium falciparum* zu infizieren¹⁴, so dass zu Beginn des 20. Jahrhunderts der gesamte Malariazyklus und der Infektionsweg bekannt wurden. Ross und Laveran erhielten für ihre bahnbrechende Entdeckung 1902 und 1907 den Medizinnobelpreis.

1.3 Definition der Malaria und Klassifizierung der Erreger

Malaria ist eine Infektionskrankheit, die durch verschiedene Arten von Plasmodien ausgelöst wird. Innerhalb des Stammes der Apikomplexa, der Klasse der Sporozoa, Unterklasse Coccidia, gehört die Gattung Plasmodium zur Unterordnung der Haemosporina (Sporozoen in Blutkörperchen). Die humanpathogenen Arten sind *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* und *Plasmodium malariae*, die alle durch weibliche Mücken der Gattung Anopheles übertragen werden. Die weitaus meisten Infektionen und schwersten Verläufe werden durch *Plasmodium falciparum*, Erreger der *Malaria tropica*, verursacht.

1.4 Epidemiologie

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leben 40% der Weltbevölkerung – im Jahre 1998 waren dies 2,4 Milliarden Menschen – in Gebieten, in denen Malaria übertragen wird. Malaria tritt in 101 Ländern endemisch auf. In 92 Ländern davon ist *Plasmodium falciparum* Mitverursacher dieser Krankheit. Die weltweite Inzidenz wird auf 300-500 Millionen Fälle pro Jahr geschätzt, mindestens 1 Million Menschen sterben jährlich an der Krankheit.

In Afrika südlich der Sahara leben nur etwa 7% der geschätzten 570 Millionen Einwohner in Gebieten, in denen es eine nur geringe Transmission (Übertragung von Malaria) gibt oder die sogar frei von Malaria sind. Ungefähr 74% der Bevölkerung leben in hochendemischen Gebieten mit ganzjähriger, intensiver Transmission von *Plasmodium falciparum*. Es wird geschätzt, dass etwa 90% aller Malariafälle und die große Mehrheit der durch Malaria verursachten Todesfälle im tropischen Afrika auftreten, hier vor allem bei Kindern aus ländlichen Gebieten mit schlechter medizinischer Versorgung^{1 2 15}.

Der am weitesten verbreitete und auch der gefährlichste humanpathogene Erreger ist *Plasmodium falciparum* – die vorherrschende Art im tropischen Afrika, Südostasien und im Amazonasgebiet. Mehr als die Hälfte aller Malariafälle und die letal verlaufenden Fälle werden durch diese Art verursacht.

1.5 Entwicklungszyklus des Parasiten

Die Parasiten werden als Sporozoiten während einer Blutmahlzeit von weiblichen Anophelesmücken in die menschliche Blutbahn injiziert, wo sie nur kurze Zeit in der Zirkulation verbringen und dann in Leberparenchymzellen eindringen. Hier vermehren sie sich durch ungeschlechtliche Teilung (Schizogonie) und bilden präerythrozytäre Schizonten. Beim Zerfall dieser Schizonten werden Merozoiten in die Blutbahn freigesetzt, welche Erythrozyten befallen. Bei diesem Vorgang kommt dem Apikomplex (siehe 1.6), einer bestimmten Zellstruktur des Merozoiten, eine entscheidende Rolle zu. Bis zu diesem Zeitpunkt sind im Falle einer Infektion mit *Plasmodium falciparum* etwa 5-6 Tage vergangen. Innerhalb der Erythrozyten beginnen die Merozoiten zu wachsen und bilden so genannte Ringformen mit Zellkern und einem schwachen Zytoplasmasaum, der von der Membran der parasitophoren Vakuole eingeschlossen ist. Diese Trophozoiten vermehren sich durch Zellteilung und bilden Schizonten, die wiederum rupturieren und von neuem Merozoiten in die Blutbahn entlassen. Die Anzahl der Merozoiten in einem Schizonten ist abhängig von der Plasmodienart und bei

Plasmodium falciparum mit 8-32 Merozoiten pro Schizont am höchsten unter den humanpathogenen Plasmodien. Mit dem Befall von Erythrozyten durch Merozoiten schließt sich der erythrozytäre Zyklus, der für *Plasmodium falciparum* etwa 48 Stunden dauert. Einige Merozoiten bilden in den Erythrozyten keine asexuelle Plasmodienformen, sondern differenzieren sich zu männlichen Mikrogametozyten und weiblichen Makrogametozyten. Der auslösende Mechanismus hierfür ist noch nicht geklärt. Diese sexuellen Stadien können sich nicht weiter im Menschen vermehren und werden bei einer Blutmahlzeit der Mücke von dieser aufgenommen. Durch geschlechtliche und später ungeschlechtliche Vermehrung bilden sich in der Mücke wieder Sporozoiten, die durch einen erneuten Stich in den Menschen gelangen können (Abbildung 1).

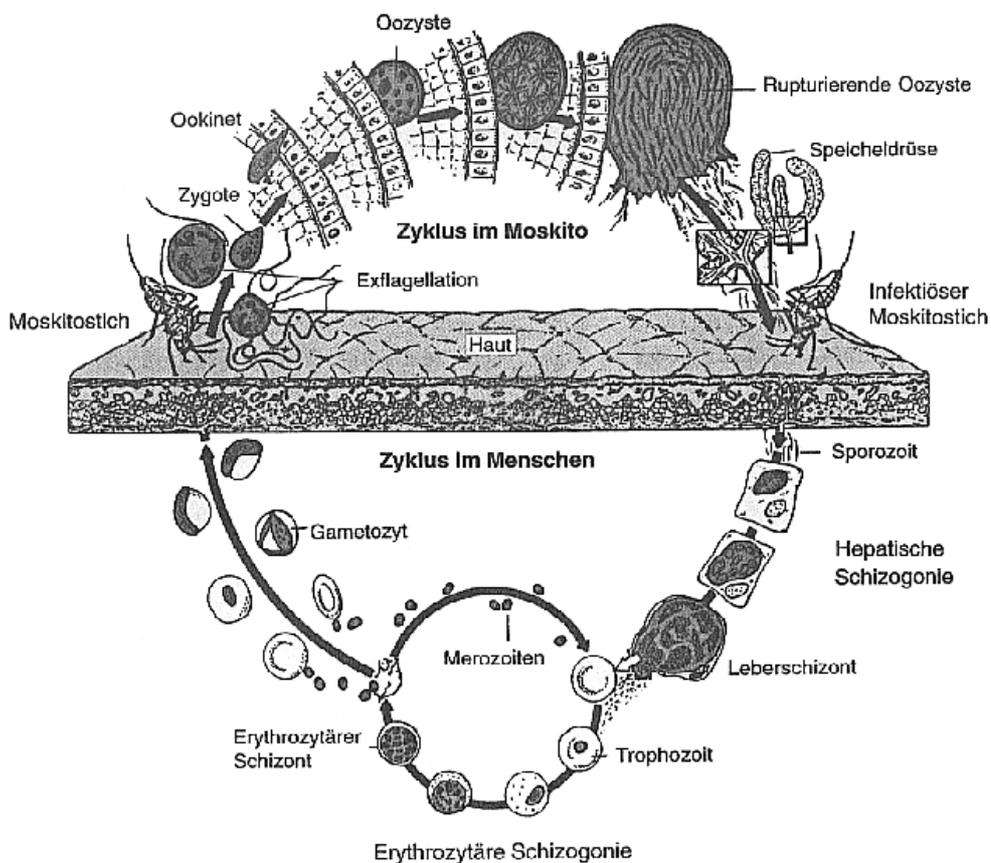


Abbildung 1: Entwicklungszyklus von *Plasmodium falciparum*¹⁶

1.6 Apikomplex und Funktion

1.6.1 Zelluläre Struktur der Merozoiten

Merozoiten sind schmale, ellipsenförmige Zellen, die bei *Plasmodium falciparum* ungefähr 1,5µm lang und 1,0µm breit sind. Sie enthalten die grundlegenden Zellelemente eukaryonter Zellen wie Nukleus, Chromosomen, Mitochondrium, Endoplasmatisches Retikulum, Golgiapparat und Ribosomen. Darüber hinaus weisen die Plasmodiummerozoiten, wie andere Protozoenarten auch, besondere Zellorganellen auf, etwa den Apikomplex, der als eine spezialisierte Struktur des Zytoskeletts zur effizienten Invasion in die Wirtszelle angesehen wird.

Dieser Apikomplex befindet sich am schmal zulaufenden, apikalen Pol der Merozoiten. Es wurden Proteine, die in diesem Apikomplex lokalisiert sind, identifiziert, und ihnen wurde eine Rolle bei der Erythrozyteninvasion zugeschrieben¹⁷.

1.6.2 Extrachromosomale DNS und Plastid DNS

Malariaparasiten besitzen 3 verschiedene Formen von DNS. Neben dem haploiden Genom im Zellkern beherbergt der Parasit zwei kleine DNS-haltige Organellen. Diese extrachromosomale DNS umfaßt ein 6-kb-großes mitochondriales Genom und ein 35-kb-großes, zirkuläres Plastid-Genom¹⁸. Letzteres stammt wahrscheinlich von Algen, also Zellen mit photosynthetischer Aktivität, ab.

Unsere heutigen Algen entstanden durch eine erste, primäre Endosymbiose von Cyanobakterien. Darauf folgte eine zweite Endosymbiose der ganzen Algenzelle von Seiten der Cryptomonaden, was als sekundäre Endosymbiose bezeichnet wird¹⁹. Aus den Cryptomonaden entwickelte sich durch Verlust der Kernmasse (Nukleomorph) und der Photosynthesefähigkeit die Klasse der Apikomplexa.

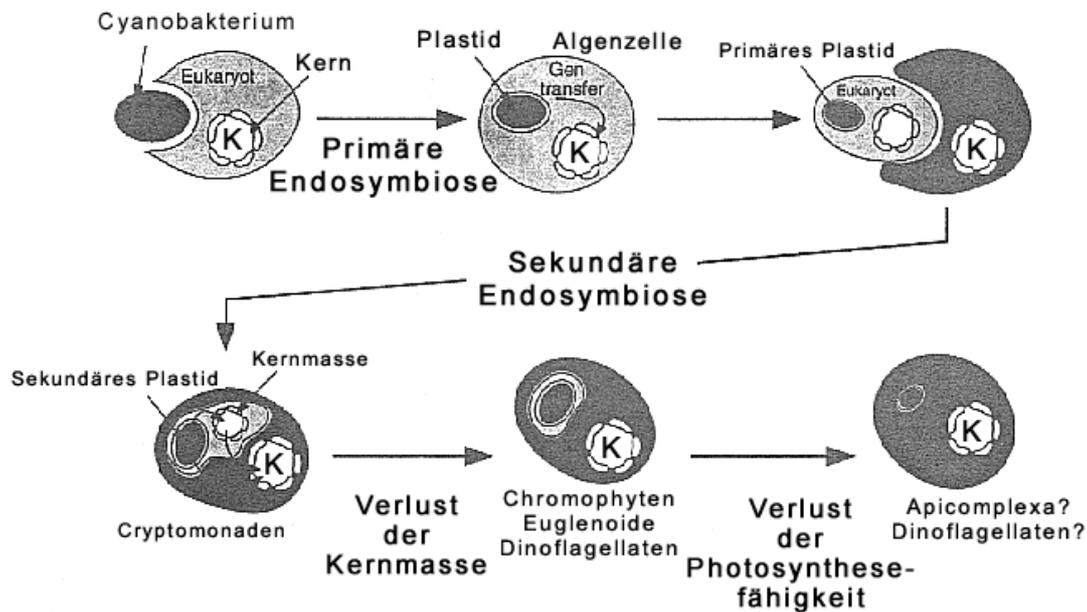


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Theorie der sekundären Endosymbiose des Plastids²⁰

Das Plastidgenom kodiert für prokaryote rRNS in umgekehrter Wiederholung. Das würde bedeuten, dass es auf Hemmer der prokaryonten Proteinsynthese sensitiv reagiert. Darum könnten Antibiotika, die dieses Plastid als Wirkort haben, als neue Chemotherapeutika von beträchtlichem Interesse sein²¹.

1.7 Krankheitsbild und Pathologie der Malaria

Alle klinischen Symptome werden durch die asexuelle erythrozytäre Phase des Erregers im Plasmodiumzyklus verursacht¹⁷ und treten demzufolge nach Beginn der Invasion in die Erythrozyten auf.

Der klinische Verlauf der Krankheit hängt stark von der schon vorhandenen Immunität der erkrankten Person ab. Den höchsten Immunitätsgrad besitzen

Erwachsene, die in einem hyper- bis holoendemischen Malariagebiet aufgewachsen sind. Eine vollständige Immunität wird nicht erreicht, sondern nur Teil- bzw. Semiimmunität²².

Nichtimmune erkranken ohne rechtzeitige antiparasitäre Therapie schwer. Der Immunitätsgrad eines Patienten hat eine erhebliche praktische Bedeutung für die Effektivität der antiparasitären Therapie.

Plasmodium falciparum ist der einzige humanpathogene Parasit, der zu schwerer, potenziell tödlicher Malaria führt. Charakteristiken, die nur *Plasmodium falciparum* hat, sind die Entwicklung sehr hoher Parasitämien bei Nichtimmunen und das Adhäsionsphänomen: die Anheftung parasitierter Erythrozyten, die sich mittels rezeptorentragender Protusionen der Membran, der sog. Knobs, an die Endothelzellen der postkapillaren Venolen von inneren Organen anlagern, wie z.B. Herz, Plazenta, Niere und Gehirn²³. Die zerebrale Malaria stellt die schwerste Verlaufsform der *Malaria tropica* dar. Auch bei rasch einsetzender intensiver Therapie endet ein hoher Prozentsatz aller Erkrankungen an zerebraler Malaria tödlich. Eine weitere Komplikation ist das akute Nierenversagen, das in der Hälfte der Fälle eine Dialysetherapie erforderlich macht^{24 25}. Bei Kindern kommt es seltener zu Nierenversagen²⁶. An Komplikationen überwiegen hier Hyperlaktatämie (28%), gefolgt von Anämie (20%), zerebraler Malaria (8%) oder Hypoglykämie (7%)²⁷.

Erste Anzeichen einer unkomplizierten *Malaria tropica* sind unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, gelegentliche Übelkeit sowie subfebrile, unregelmäßige Temperaturen. Nach kurzer Zeit werden die Temperaturen höher. Die *Malaria tropica* weist nur selten eine Rhythmizität auf – im Gegensatz zu den anderen Malariaarten. Ausnahmefälle von *Malaria tropica* verlaufen subfebril oder sogar afebril.

Die Hauptursache der Anämie ist die Hämolyse durch rupturierende infizierte Erythrozyten. Deswegen ist ein hoher Parasitenbefall in der Regel mit einer schweren Anämie assoziiert. Allgemeine Hämolysezeichen wie Erhöhung des

LDH-Wertes und Verminderung des Haptoglobins im Serum sind regelmäßig nachweisbar.

Im Differentialblutbild ist sowohl eine im Verlauf auftretende Leukozytopenie²⁸ als auch eine Leukozytose^{29 30}, besonders bei höherer Parasitenlast, nachweisbar. Letztere kann ein Hinweis auf einen durch eine bakterielle Superinfektion erschweren, jedoch nur selten vorkommenden Verlauf sein³¹. Im Differentialblutbild finden sich eine Eosinopenie^{30 32 33} und eine mäßiggradige Monozytose^{30 32}. Meist besteht eine deutliche Thrombozytopenie²⁸.

Durch den Zerfall von infizierten Erythrozyten wird das retikuloendotheliale System aktiviert. Ein Zeichen dafür ist die im Verlauf der Erkrankung auftretende Milzschwellung und häufig auch eine mäßiggradige Hepatomegalie.

Im Herzen, in der Lunge, in den Nieren, im Gastrointestinaltrakt, im Gehirn, in der Plazenta und an anderen Organen können Veränderungen durch Störung der oben beschriebenen Mikrozirkulation auftreten. Man findet durch infizierte Erythrozyten partiell verstopfte Kapillaren, Hämorrhagien als Folge von Gefäßwandschädigungen sowie Nekroseherde an obturierten Gefäßen, die von einer entzündlichen Reaktion umgeben sind³⁴.

Eine bekannte Ursache der Hypoglykämie bei Malaria ist die Wirkung der sekretorischen Phospholipidantigene, welche die Glukoseaufnahme in Gewebszellen erhöht. Eine zweite Ursache ist die blutzuckersenkende Wirkung von TNF, das bei schwerer und komplizierter Malaria in hohen Konzentrationen im Blut vorkommt³⁵.

Es wurde versucht, prognostische Faktoren für einen schweren Verlauf einer Malaria zu finden und Kriterien zur Unterscheidung von milden und schweren Verlaufsformen zu definieren, einerseits um die Vergleichbarkeit von Studien zu gewährleisten, andererseits um behandelnden Ärzten optimale Therapieempfehlungen geben zu können. Von der Weltgesundheitsorganisation werden zerebraler Befall, schwere normozytäre Anämie (Hämoglobin <5g/dl;

Hämatokrit <15%), akutes Nierenversagen (Kreatinin >265µmol/l bzw. >3mg/dl), Lungenödem, schwere Hypoglykämie (<2,2mmol/l), Kreislaufschock (systolischer Blutdruck <70mmHg), disseminierte intravasale Gerinnung, wiederholte Krämpfe (>3/24 Std.), schwere metabolische Azidose (pH arteriell <7,25; Bikarbonat im Plasma <15mmol/l) und Makrohämaturie als Kriterien für das Vorliegen einer schweren Malaria genannt. Jedes der genannten Kriterien erfüllt bei Vorhandensein von asexuellen Plasmodienformen im Blut für sich allein bereits die Definition einer schweren Malaria³⁶. Zusätzlich können die folgenden Zustände bei schwerer Malaria auftreten: Hyperparasitämie (>5% der Erythrozyten sind infiziert), klinisch feststellbarer Ikterus oder Serumbilirubin >50µmol/l, Hyperpyrexie von >40°C und Bewusstseinstörung³⁶. Als Indikatoren für eine infauste Prognose wurden ermittelt: Koma, Hyperparasitämien von >500.000 Parasiten/µl, hohe Herz- (>150/min) und Atemfrequenz (>50/min)²⁶, Einschränkung der Vitalkapazität, Hypoglykämie (<2,2 mmol/l), Ikterus³⁷, Hyperlaktatämie (>5 mmol/l)³⁸ und malariapigmenthaltige Leukozyten (>5%)^{39 40}.

1.8 Therapie der Malaria

1.8.1 Klassifizierung der Resistenzen

Resistenz wird definiert als „das Vermögen eines Parasiten, sich zu vermehren oder bei einer Medikamentenkonzentration zu überleben, die normalerweise Parasiten derselben Spezies zerstören oder vermehrungsunfähig machen würde“⁴¹. Diese Definition wurde nachfolgend dahin gehend spezifiziert, dass „die aktive Form des Medikaments in den Parasiten oder in die befallene Blutzelle eingedrungen sein muß und dort die zum Wirksamwerden benötigte Zeit verblieben sein muß“⁴². Diese Definition wird bei der Malaria üblicherweise auf das asexuelle, intraerythrozytäre Stadium des Parasiten im menschlichen Wirt bezogen.

Die Weltgesundheitsorganisation hat für die Bewertung der therapeutischen Antwort auf eine festgelegte Chloroquingabe folgende Kriterien definiert⁴¹: Es muss in einem Zeitraum von 28 Tagen nach der Medikamentengabe regelmäßig die Parasitämie und die klinische Verfassung der Patienten untersucht werden. Der Verlauf gilt als Heilung bzw. **R 0** oder **S** (sensitiv), wenn der Dicke Tropfen bis Tag 7 nach Beginn der Medikamenteneinnahme frei von Parasiten ist und auch bei den Kontrollen am Tag 14, 21 und 28 parasitenfrei bleibt. Als geringgradige bzw. **R I**-Resistenz wird der Verlauf bezeichnet, bei dem zwar in der ersten Woche kein Parasit mehr nachweisbar ist, aber an einer der Kontrolltage wieder Parasiten gefunden werden. Als mittelgradige Resistenz oder **R II** wird ein Verlauf bezeichnet, bei dem in den ersten sieben Tagen keine Parasitenfreiheit zu erzielen ist, bei dem aber die Parasitämie am zweiten Tag nach Medikamentengabe nur noch 25% oder weniger des Ausgangswertes beträgt. Eine hochgradige Resistenz oder **R III** liegt dann vor, wenn auch am zweiten Tag nach Therapiebeginn eine Parasitämie von mehr als 25% des Ausgangswertes vorliegt. Diese Definition der *in-vivo*-Resistenz kann – mit Einschränkungen – auch auf andere Malariamedikamente übertragen werden.

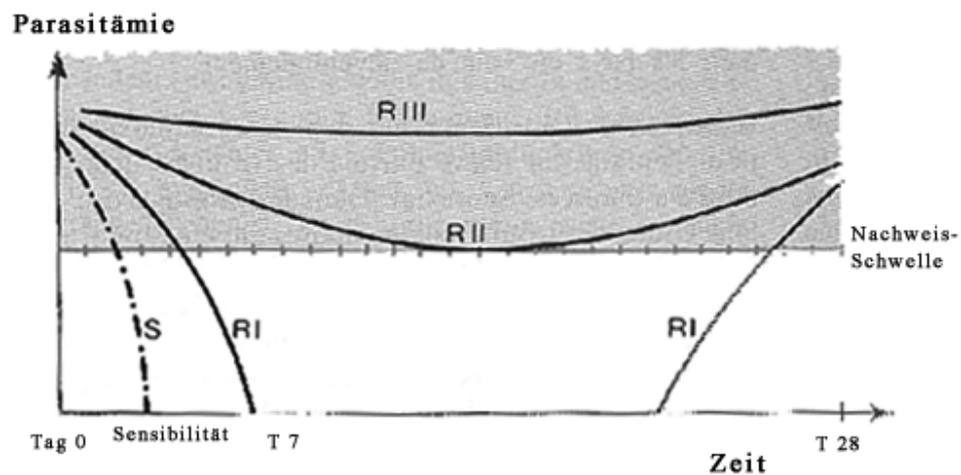


Abbildung 3: Resistenz-Stadien von sensibel (S) bis hochgradig (R III)⁴³

Die Therapie der Malaria wird durch zunehmende Resistenzen gegen die in der Subsahara gängigen Chemotherapeutika erschwert. In Afrika können in praktisch allen Ländern, in denen die Malaria endemisch ist, Chloroquinresistenzen beobachtet werden.

1.8.2 Die gebräuchlichen Malariamittel

Effektive Chemotherapeutika wie Artemether-Lumefantrin, Mefloquin, Atovaquon-Proguanil und Halofantrin sind überwiegend für den Routineeinsatz zu teuer. Erschwingliche Medikamente sind Chloroquin kombiniert mit Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) und Amodiaquin (allein oder in Kombination mit SP), jedoch bieten diese „Medikamente der 1. Wahl“ in Beziehung auf die Resistenzbildung einen Grund zur Sorge^{44 45}.

Als Mittel der ersten Wahl zur Therapie der schweren Malaria wird von der Weltgesundheitsorganisation die parenterale Gabe von Chinin empfohlen^{2 46}. In Ländern mit Multiresistenzen wird Chinin mit Tetrazyklinen kombiniert. Eine Zweifachtherapie von Chinin und Clindamycin ist sowohl bei leichter als auch schwerer Malaria hocheffektiv^{47 48}. Clindamycin kann, im Gegensatz zu Tetrazyklinen, auch bei Kindern problemlos eingesetzt werden.

1.8.3 Antibiotika als Kombinationspartner in der Malariatherapie

Im Gegensatz zu vielen Chemotherapeutika, die eigens für die Malariabehandlung entwickelt wurden, entdeckte man bei den Antibiotika oft erst nach deren Zulassung für andere Indikationen deren Potenzial in der Malariatherapie. Antibiotika werden heute vorwiegend als Kombinationspartner verwendet.

Der Nutzen der Kombination von Chemotherapeutika liegt einerseits in der Wirkungsverstärkung durch sich addierende oder synergistische Aktivitäten im Vergleich zu einer alleinigen Anwendung einer Komponente, andererseits in der

Verzögerung der Resistenzentwicklung des infektiösen Agens. Idealerweise sollten die kombinierten Medikamente eine ähnliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie keine vermehrten Nebenwirkungen aufweisen und die Behandlungsdauer verkürzen⁴⁹.

Die heutzutage in der Malariatherapie (und -prophylaxe) zur Verfügung stehenden Antibiotika inhibieren alle die Proteinsynthese. Die Biosynthese von Proteinen der Bakterien weicht in Einzelheiten von der der Eukaryonten ab, eine selektive Hemmung durch Antibiotika ist möglich. Das Prinzip der selektiven Toxizität bleibt gewahrt.

Bisher wurden das Lincosamid Clindamycin, die Tetracycline Tetracyclin und Doxycyclin⁵⁰, das Makrolid Azithromycin⁵¹ und die Fluoroquinolone Norfloxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin erfolgreich in der Malariatherapie oder -prophylaxe eingesetzt.

1.8.4 Fosmidomycin

1.8.4.1 Einleitung

Fosmidomycin muss als vollständig neues Malariamittel angesehen werden. Der molekulare Zielort ist das Enzym DOXP-Reduktoisomerase. Medikamente, die an diesem Angriffspunkt ansetzen, sind bisher noch nie in der Praxis gegen Malariaparasiten eingesetzt worden.

Dieses Projekt der Evaluation und Dosisfindung profitiert von der Tatsache, dass Fosmidomycin ein bereits umfangreich untersuchtes Antibiotikum ist, für das schon ausreichende toxikologische Daten vorliegen, so dass es direkt am Menschen getestet werden konnte.

Der DOXP-Weg der Isoprenoidsynthese ist in einer speziellen Organelle des Parasiten, dem so genannten Apikoplast, lokalisiert. Dieser besitzt, ähnlich wie Mitochondrien und Chloroplasten grüner Pflanzen, sein eigenes Genom und agiert unabhängig von der Kern-DNS. Die metabolischen Prozesse, welche sich im Apikoplast abspielen, sind denen von Bakterien und Pflanzen verwandt, unterscheiden sich hingegen von denen in Tieren und Menschen. Dies ermöglicht eine selektive Hemmung durch Antibiotika: das Prinzip Paul Ehrlichs der selektiven Toxizität, der Parasitropie bei fehlender Organotropie, bleibt gewahrt.

So stellt die Verwendung von Fosmidomycin – dessen Wirken durch den Effektivitätsnachweis in experimentellen Modellen bekräftigt wird – ein neues Konzept dar in der Entwicklung von Malariamitteln⁵².

1.8.4.2 Wirkprofil von Fosmidomycin

1.8.4.2.1 Das Antibiotikum Fosmidomycin

Fosmidomycin ist ein in den Fujisawa Forschungslabors in Japan (Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan) in den frühen 80er Jahren gegen gramnegative Bakterien entwickeltes Antibiotikum^{53 54} und gehört zu derselben chemischen Klasse wie Fosfomycin^{55 56}. Zwischen diesen beiden Molekülen bestehen viele chemische Ähnlichkeiten, jedoch unterscheidet sich Fosmidomycin von Fosfomycin sowohl in seinem antibiotischen Spektrum als auch in seiner Potenz⁵⁵.

Molekülformel: $C_4H_9NNaO_5P$

Molekulargewicht: 205.08

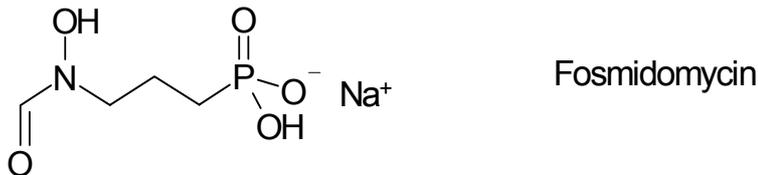


Abbildung 4: Chemische Struktur von Fosmidomycin
 Monosodium 3-(N-formyl-N-hydroxy-amino) propylphosphat

Ursprünglich ist Fosmidomycin von *Streptomyces lavendulae* isoliert worden und für die Behandlung von Infektionen mit gramnegativen Bakterien getestet worden⁵⁷, gegen welche Fosmidomycin eine starke antibakterielle Aktivität besitzt (u.a. gegen die Gattungen Bacillus, Sarcina, Escherichia, Proteus, Salmonella, Pseudomonas, Shigella und Enterobacter)^{5 6}. Gewöhnlich können gramnegative Bakterien keine hydrophoben Isoprenoidkomponenten inkorporieren⁵⁸. Die Konsequenz daraus ist, dass diese gramnegativen Bakterien alle Isoprenoidkomponenten innerhalb der Zelle herstellen müssen⁵⁸. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen Fosmidomycinempfindlichkeit und dem Unvermögen, Mevalonat in die Zellen aufzunehmen. Unter den untersuchten Bakterien wurde keines gefunden, welches beide Eigenschaften aufgewiesen hätte: die Fähigkeit, Mevalonat aufzunehmen, und gleichzeitig eine Anfälligkeit gegenüber Fosmidomycin⁵⁸.

1.8.4.2.2 Wirkmechanismus von Fosmidomycin

Von Dr. Hassan Jomaa und seinen Mitarbeitern wurde gezeigt, dass Fosmidomycin die Biosynthese von Isopentenyl Diphosphat (IPP) in *Plasmodium falciparum* hemmen kann⁵⁹. Isopentenyl Diphosphat (IPP) ist in allen Organismen vorhanden, es agiert als Vorstufe für die Synthese von lebensnotwendigen Steroiden, Carotinoiden und Ubichinonen – zusammen Isoprenoide genannt⁶⁰. Die Hemmung von einzelnen Schritten, die zur IPP-Synthese führen, resultiert im Verlust von essentiellen Zellfunktionen.

Beim Menschen, bei Säugetieren und bei Pilzen stammen die Isoprenoide aus dem Mevalonatweg: die Kondensation von drei Molekülen Acetyl-CoA ergibt HMG-CoA (Hydroxy-Methyl-Glutamat-CoA), welches über Mevalonat zu Isopentenyl Diphosphat umgewandelt wird.

Andere Organismen wie viele Eubakterien, Algen, die Chloroplasten von Pflanzen und Parasiten des Stammes Apikomplexa verwenden den 1-Deoxy-D-Xylulose-5-Phosphat (DOXP) -Weg zur Herstellung von IPP. Dieser beginnt mit der Kondensation von Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Pyruvat zu DOXP durch die DOXP-Synthase⁶¹. DOXP wird durch die DOXP-Reduktoisomerase in 2-C-Methyl-D-Erythritol-4-Phosphat (MEP) konvertiert⁶². Die nun folgenden Schritte, welche von MEP zu IPP führen, sind noch nicht vollständig geklärt⁶³ (Abbildung 5).

Der DOXP-Weg der Isoprenoid-Synthese läuft in einer speziellen Organelle des Parasiten ab, dem sogenannten Apikoplast. Dieser besitzt sein eigenes Genom und agiert unabhängig von der Kern-DNS.

Es wurde erst kürzlich gezeigt, dass Fosmidomycin ein potenter und selektiver Hemmer der DOXP-Reduktoisomerase ist^{5 6}.

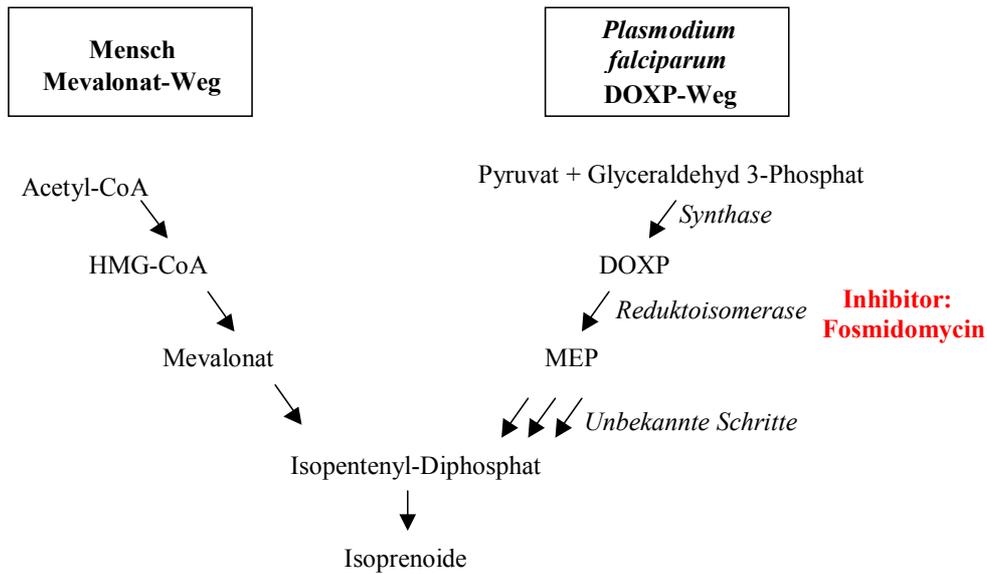


Abbildung 5: Mevalonat- und DOXP-Weg

Da der DOXP-Syntheseweg nicht in Säugetieren und Menschen vorhanden ist, wurde vermutet, dass Fosmidomycin in der klinischen Anwendung als Malariamittel gut toleriert wird. Die LD₅₀ von Fosmidomycin bei Ratten betrug >11000 mg/kg (p.o.) und >8000 mg/kg (s.c.)⁵⁷.

In Phase-I-Studien, die in den USA und in Großbritannien am Menschen durchgeführt wurden, wurde Fosmidomycin sowohl als Einzeldosis als auch als Mehrfachdosis 127 gesunden männlichen Probanden verabreicht. Bei Mehrfachgabe von 8g/Tag i.v., 4g/Tag i.m. und 4g/Tag p.o. für 7 Tage wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen berichtet, abgesehen von milden bis moderaten Irritationen an der Einstichstelle bei parenteraler Gabe. In derjenigen Gruppe, die das Medikament oral verabreicht bekam, wurden keine Nebeneffekte berichtet. Es wurde eine weite Palette hämatologischer und biochemischer Parameter (Differentialblutbild, Harnstoff, Kreatinin, Gesamtprotein, Bilirubin, alkalische Phosphatase, ALT, AST, Glukose, Serumeisen, Cholesterol,

Triglyceride, Serumkalzium, anorganisches Serumphosphat, Urinstatus) kontrolliert, die alle in ihren normalen Bereichen blieben^{64 65}.

In einer Phase-II-Pilotstudie wurden 70 Patienten mit akuten Harnwegsinfekten mit Fosmidomycin behandelt. Toleranz und Wirksamkeit waren sehr gut, nur bei den höchsten Behandlungsdosen (8g/Tag i.v.) traten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und weicher Stuhlgang auf⁶⁶.

1.8.4.3 Pharmakokinetik und Metabolismus

Erste Informationen über die Pharmakokinetik von Fosmidomycin beim Menschen lieferte eine Studie mit 10 gesunden männlichen Freiwilligen in London⁶⁵. Es wurden bei Einmalgabe folgende Spitzenwerte erreicht: 15 min. nach intravenöser Applikation von 30 mg/kg (~2,2g /Proband) betrug der Serumspiegel 160 µg/ml. Bei intramuskulärer Gabe von 7,5 mg/kg (~550mg) wurde ein Spitzenwert von 12 µg/ml nach 1 Stunde und bei oraler Gabe von 500 mg wurde ein Serumspiegel von 2,5 µg/ml nach 2 Stunden erreicht.

Die Ausscheidung von unverändertem Fosmidomycin im 24-Stundenurin betrug bei i.v.-Gabe 85% (30 mg/kg), bei i.m.-Gabe 66% (7,5 mg/kg) und nach oraler Zufuhr 26% (500 mg). Nach wiederholter intramuskulärer Gabe von 1 g Fosmidomycin im Abstand von 6 Stunden konnte kein Hinweis auf eine Akkumulation festgestellt werden, nicht einmal nach 21 aufeinanderfolgenden Dosen (Spiegel zw. 34,0-35,5 µg/ml). Auch nach 29 30-minütigen intravenösen Tropfinfusionen von 2 g Fosmidomycin alle 6 Stunden blieb der Serumspiegel konstant (126-145 µg/ml).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Tierexperimenten (an Mäusen, Ratten und Hunden) betrug die Serumproteinbindung beim Menschen weniger als 1%⁶⁵.

Die Ergebnisse dieser Studien sind in der folgenden Tabelle aufgeführt^{55 64}:

Dosierung	p.o. (500 mg)	i.m. (7,5 mg/kg) (~550 mg)	i.v. (30 mg/kg) (~2,2 g)
Bioverfügbarkeit (%)	20 – 40	80	-
Serumspiegel (µg/ml)	2.5 ⁽¹⁾	12 ⁽¹⁾	160 ⁽¹⁾
Serumhalbwertszeit (Std.)	1.9	1.6	1.7
Sekretion im Urin (%) in 24 Std.	26	66	86

⁽¹⁾maximal erreichte Konzentration

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter von Fosmidomycin beim Menschen (Einmalgabe)

Im Urin wurde nur unverändertes Fosmidomycin gefunden.

1.8.4.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist Fosmidomycin gemäß den in den frühen 80er Jahren durchgeführten Studien sehr gut vertragen und toleriert worden. Bis heute ist keine ernsthafte Nebenwirkung berichtet worden. Es hat eine kurze Halbwertszeit (~ 1,9 Stunden), bei oraler Applikation eine geringe Bioavaliabilität (20-40 %) und akkumuliert nicht bei wiederholter Gabe^{64 65 67}.

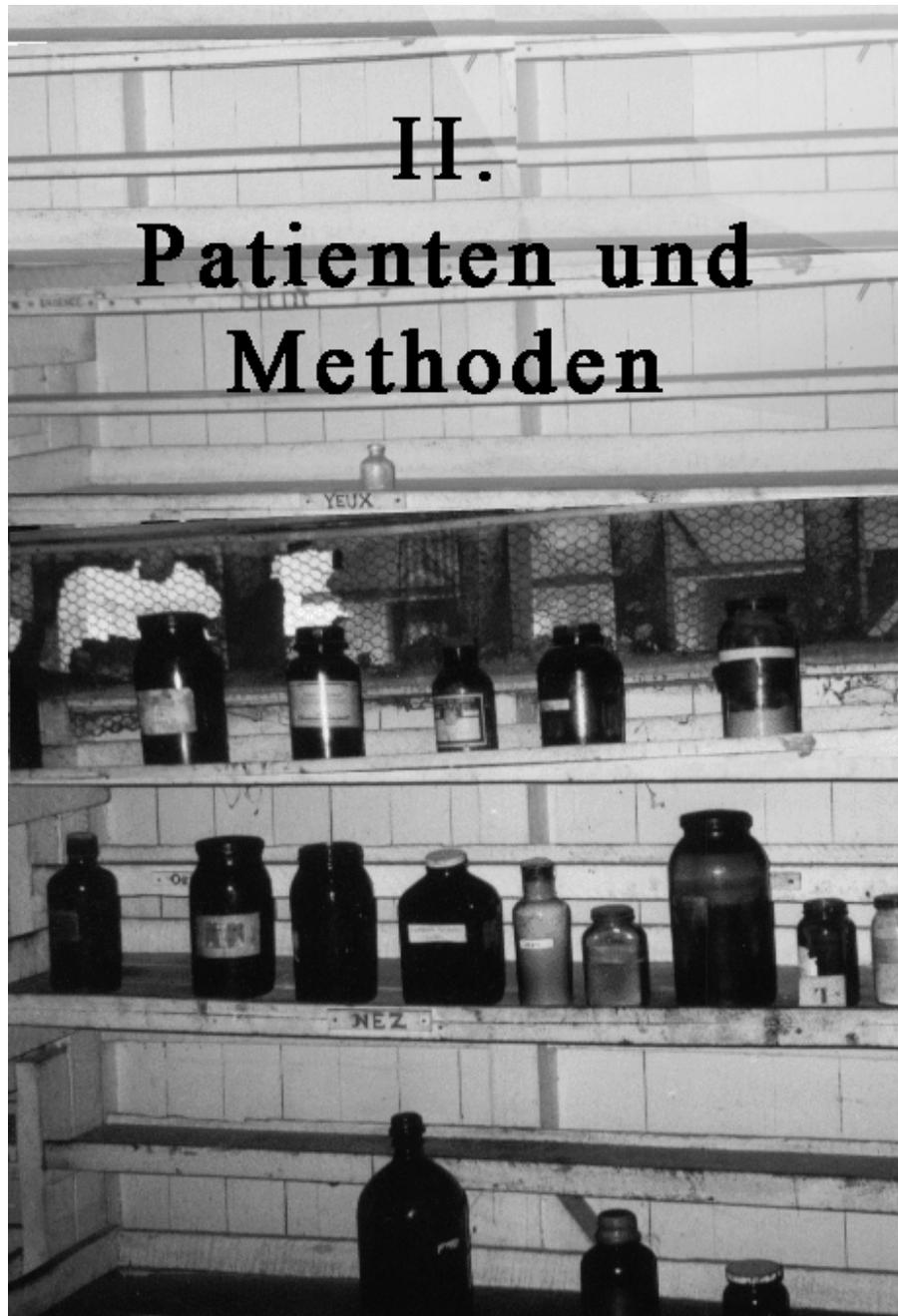
1.9 Zielsetzung

Aufgrund der Bedeutung der Malaria als eine der wichtigsten Infektionskrankheiten weltweit und angesichts des Problems der zunehmenden Verbreitung von resistenten Erregern wird die Forderung nach neuen Medikamenten immer nachdrücklicher.

Ziel dieser Studien ist, neue Erkenntnisse über ein Antibiotikum aus einer in der Malariatherapie bislang unbekanntem Substanzklasse zu liefern.

Die vorliegenden Studien wurden durchgeführt, um die Wirkung und Sicherheit von Fosmidomycin in der Behandlung der *Malaria tropica* zu beurteilen sowie um die minimale effektive Dosis zu finden.

An dieser Stelle unterbreche ich meine Ausführung für einen Augenblick, um dem Leser Gelegenheit zur Formulierung seiner Prognosen zu geben.



2. Patienten und Methoden

2.1 Studienort

Die Studien wurden am Albert-Schweitzer-Hospital in Lambaréné, Gabun zwischen Januar und Dezember 2001 durchgeführt. Gabun liegt im Westen von Zentralafrika auf Höhe des Äquators. Es wird im Norden von Kamerun und Äquatorial-Guinea, im Osten und Süden vom Kongo und im Westen vom Atlantik begrenzt. Es herrscht ein feuchtes, tropisches Klima vor mit Niederschlagsmaxima in den Küstenregionen und abnehmender Niederschlagsintensität in Richtung Osten und einem Jahresmittel von 3100 mm. Die Vegetation ist überwiegend durch Regenwald gekennzeichnet, wovon jedoch Teile in landwirtschaftliche Nutzfläche umgewandelt worden sind. Lambaréné (Provinz Moyen-Ogooué) liegt etwa 50 km südlich des Äquators und etwa 180 km südöstlich von Libreville, der Hauptstadt Gabuns, im Landesinneren am Fluß Ogooué. Mit ca. 15.000 Einwohnern ist Lambaréné die viertgrößte Stadt Gabuns. Das Albert-Schweitzer-Hospital befindet sich wenige Kilometer außerhalb des Ortes Lambaréné und umfasst neben dem Forschungslabor Abteilungen für Innere Medizin, Chirurgie, Pädiatrie, Gynäkologie und Psychiatrie mit insgesamt 230 Betten.

In Lambaréné und Umgebung, woher die für diese Studie rekrutierten Patienten stammen, wird Malaria ganzjährig übertragen, entsprechend einem hyperendemischen Gebiet⁶⁸, wobei etwa 90% der Malariafälle durch *Plasmodium falciparum* verursacht werden, die restlichen durch *Plasmodium malariae* und *Plasmodium ovale*. Hauptvektoren sind *Anopheles gambiae* und *Anopheles moucheti*⁶⁹. Die Transmission unterliegt regionalen und saisonalen Schwankungen, wobei sich in der kurzen Regenzeit von Oktober bis Dezember die höchsten Raten finden, während in der langen Regenzeit von Januar bis Mai sowie in den Trockenzeiten eine geringere Transmission vorherrscht⁶⁹. Neben weit verbreiteten Chloroquinresistenzen beobachtet man eine Zunahme der Resistenzen gegen Sulfadoxin-Pyrimethamin⁷⁰.

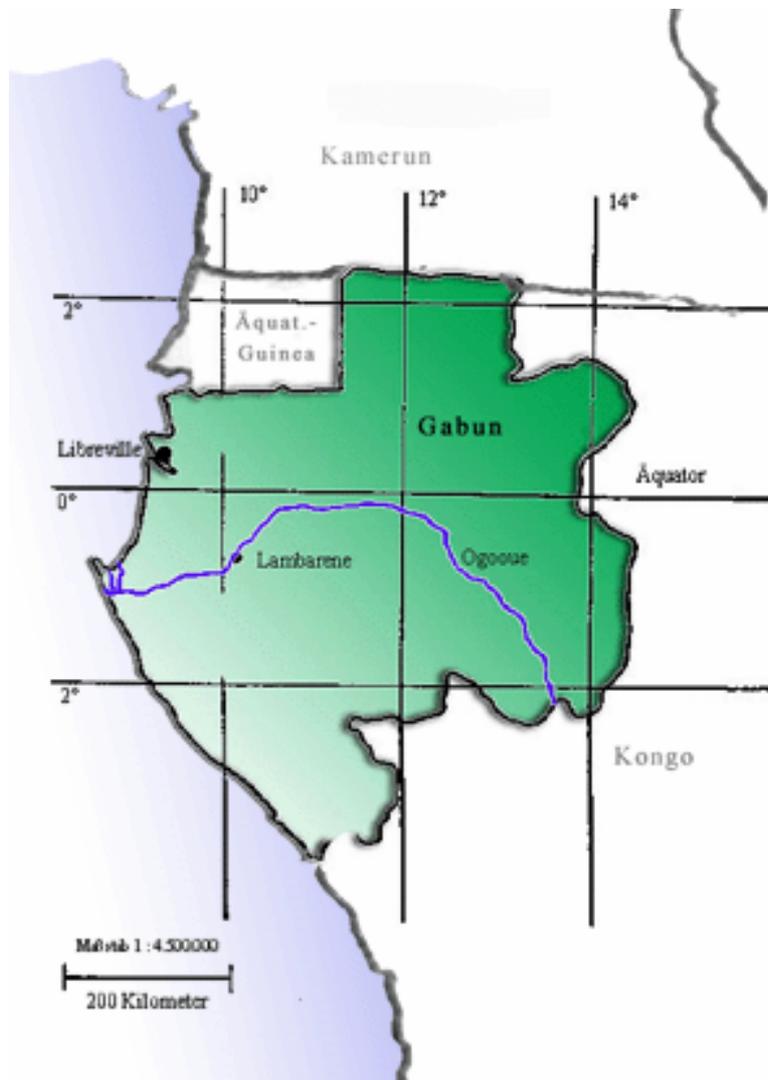


Abbildung 6: Gabun

2.2 Studienkonzept

Ich führte nacheinander zwei Studien mit Fosmidomycin durch. Hierfür behandelte ich Erwachsene, die an *Plasmodium falciparum*-Malaria mit akuten klinischen Symptomen erkrankt waren. Die erste Studie war eine Proof-of-Principle-Studie (Phase-IIa-Studie), in der ich die Wirkung von Fosmidomycin an erwachsenen Einheimischen untersucht habe.

Die zweite Studie, auf die erste folgend und von den positiven Ergebnissen dieser abhängig, diente der Dosisfindung (Phase-IIb-Studie) und hatte zum Ziel, die minimale wirksame Behandlungsdauer zu bestimmen. Um die Dosis reduzieren zu können, musste in der vorhergehenden Gruppe eine Heilungsrate von mindestens 80% erreicht worden sein.

Das Design beider Studien war weitgehend gleich: Es wurden 10 Patienten in die Proof-of-Principle-Studie sowie anschließend 10 Patienten in jede Gruppe der Dosisfindungsstudie aufgenommen.

Als primäre Ziele wurden die Heilungsraten an Tag 7 und Tag 14 festgelegt, definiert durch Parasitenfreiheit im Dicken Tropfen. Als sekundäres Ziel war die Feststellung der Parasiteneliminations- und Entfieberungszeit festgesetzt. Des Weiteren sollte die Verträglichkeit des Studienmedikaments Fosmidomycin untersucht werden.

Die Studien waren unterteilt in zwei Phasen: eine 7 Tage dauernde Behandlungs- oder Hospitalisierungsphase, die in der Dosisfindungsstudie schrittweise reduziert wurde, und eine Phase der Nachuntersuchungen bis Tag 14.

Beide Studien wurden sowohl vom Ethikkomitee der internationalen Stiftung des Albert-Schweitzer-Hospitals als auch von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt.

Die Studienmedikation Fosmidomycin wurde von Jomaa Pharmaka aus Gießen, Deutschland zur Verfügung gestellt.

2.3 Aufnahmekriterien und Ausschlusskriterien

Die Patienten stammten aus Lambaréné selbst oder kamen aus der näheren Umgebung (bis 50 km). In die Studie wurden 10 weibliche und männliche Erkrankte zwischen 18 und 50 Jahren aufgenommen. Alle Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und hatten ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Sie mussten eine unkomplizierte *Malaria tropica* mit einer Parasitämie zwischen 1000/µl und 50.000/µl (bis 100.000/µl bei der Dosisfindungsstudie) mit akuten klinischen Manifestationen aufweisen. Orale Medikamentengabe musste möglich sein.

Folgende Kriterien sprachen von vornherein gegen eine Aufnahme in die Studie:

- Körpergewicht unter 40 kg
- Mischinfektion mit anderen Plasmodienarten
- Hämoglobin-Wert <8 g/dl
- Leukozytose >12.000/µl
- eine Begleiterkrankung, welche die Wirkung des Medikaments Fosmidomycin maskieren könnte
- schwangere Patientinnen (Überprüfung mittels hCG-Test) und Patientinnen in der Stillzeit
- Einnahme von Malariamedikamenten in den vorausgegangenen 28 Tagen (Nachweis mittels Wilson-Edeson-Test im Urin)

Kriterien für die Herausnahme aus der Studie während der Behandlung waren:

- Zeichen einer schweren Malaria (siehe 1.7)
- Ausbleiben der Parasitenlastsenkung innerhalb der ersten 72 Stunden der Behandlung (bzw. innerhalb 48 Stunden bei der Dosisfindungsstudie)
- persistierende Parasitämie nach 96 Stunden
- Auftreten anderer Plasmodiumarten
- Erbrechen innerhalb einer Stunde nach bereits gegebener Zweitmedikation

Nach der Behandlungsphase wurde ein Patient dann ausgeschlossen, wenn erneut Parasiten im Dicken Tropfen gefunden wurden.

2.4 Studienverlauf

Während der Behandlungsphase waren die Patienten hospitalisiert und bekamen 8-stündlich 1200 mg Fosmidomycin oral verabreicht, was einer Dosis von 3,6 g/Tag entspricht.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Fosmidomycin, welche bei 1,9 Stunden liegt, wurde das Medikament in einem Intervall von 8 Stunden gegeben.

Es wurden Parasitämie, Körpertemperatur und Puls alle 8 Stunden bestimmt. Blutdruck und Atemfrequenz wurden einmal täglich gemessen. Venöse Blutproben wurden entnommen für Hämatologie (Hämatokrit, Hämoglobin, Differentialblutbild) und biochemische Parameter (Albumin, ALT, Glukose, Harnstoff, Kreatinin, Gesamtbilirubin) vor der ersten Medikamentengabe sowie an Tag 2, 4, 7 und 14. Urinalysen wurden ebenso an Tag 0, 2, 4 und 7 durchgeführt. Bei allen 8-stündlichen Kontrollen wurden die Patienten anhand eines Fragenkatalogs nach ihrem subjektiven Befinden befragt und auf für Malaria typische Symptome sowie eventuell aufgetretene Nebenwirkungen des Medikaments untersucht.

Untersuchungen	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T14
Temperatur & Puls*	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Untersuchung, Blutdruck & Symptome	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutprobe für PCR**	X	--	--	--	--	--	--	--	--
Medikamentengabe*	X	X	X	X	X	X	X	--	--
Dicker Tropfen***	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hämatologie**	X	--	X	--	X	--	--	X	X
Biochemie**	X	--	X	--	X	--	--	X	X
Urinanalyse**	X	--	X	--	X	--	--	X	--

T = Tag

Tabelle 2: Schema der Untersuchungsprozeduren

- * 8-stündlich während der Behandlungsphase
- ** zusätzlich bei wiedererscheinender Parasitämie oder bei Rückzug aus der Studie
- *** 8-stündlich, bis 3 aufeinanderfolgende Untersuchungen negative Resultate ergeben hatten

2.5 Behandlung der Patienten

Die Behandlung bestand aus einer oralen Gabe von 1200 mg Fosmidomycin alle 8 Stunden zunächst während 7 Tagen, in der Dosisfindungsstudie während 5, 4 und 3 Tagen. Im Falle von Erbrechen innerhalb der ersten Stunde nach Medikamentengabe wurde die volle Dosis von 1200 mg Fosmidomycin ein einziges Mal ersetzt. War aufgrund von erneutem Erbrechen die Fortsetzung der oralen Chemotherapie nicht möglich, wurde die Behandlung mit dem Studienmedikament abgebrochen, und der Patient wurde mit Sulfadoxin-Pyrimethamin weiterbehandelt.

2.6 Nachuntersuchungen

Im Anschluss an die Behandlungsphase wurden die Patienten wöchentlich ambulant nachuntersucht. Es wurden ein Dicker Tropfen angefertigt, Temperatur, Puls, Atemfrequenz und Blutdruck gemessen. Hämatologische und biochemische Parameter sowie Urinwerte wurden bestimmt. Im Falle des Wiedererscheinens von Parasiten wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen und mit der ortsüblichen Therapie (Sulfadoxin-Pyrimethamin) weiterbehandelt.

2.7 Diagnostik

2.7.1 Diagnose der Malaria und Bestimmung der Parasitämie sowie des mikroskopischen Differentialblutbildes

Dicke Tropfen wurden nach folgender Methode angefertigt: Entnahme von 10 µl Kapillarblut mit einer Pipette nach Punction der Fingerbeere, gleichmäßige Verteilung des Blutes auf einem Objektträger unter Benutzung einer Schablone über eine Fläche von 10 x 18 mm, Trocknen des Objektträgers im Wärmeschrank in horizontaler Stellung über mehrere Minuten bei 45°C. Färbung des Dicken Tropfens mit Giemsalösung für zwanzig Minuten. Die Färbelösung wurde alle sechs Stunden frisch aus einer konzentrierten Giemsalösung und Titrisolphosphatpuffer (pH 7,2) im Verhältnis 1:5 hergestellt und gefiltert. Nach dem Färbevorgang wurde die Giemsalösung mit Wasser vorsichtig von den Objektträgern gewaschen und diese wieder für wenige Minuten getrocknet. Durch ein Mikroskop wurden bei 1000-facher Vergrößerung 100 Gesichtsfelder betrachtet und die asexuellen und sexuellen Parasiten ausgezählt. Die hier verwendete Methode der quantifizierten Beurteilung des Dicken Tropfens wurde von Kremsner et al.⁷¹ 1988 erstmals beschrieben. Durch das definierte Volumen (10 µl) und die definierte Fläche (10 x 18 mm) ergibt sich ein definiertes Verhältnis von im jeweiligen Gesichtsfeld einzusehendem Blutvolumen pro µl.

Über einen für das Mikroskop spezifisch ermittelten Umrechnungsfaktor wurde dann das Ausmaß der Parasitämie errechnet. Die Genauigkeit dieser Methode ist mit der des Ausstrichs vergleichbar⁷².

2.7.2 Bestimmung des weißen und roten Blutbildes

Hämatokrit, Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrationen wurden mit der QBC (Quantitative Buffy Coat) -Methode (QBC, Becton Dickinson, USA) unter Verwendung von aus der Fingerbeere gewonnenem Kapillarblut gemessen. Das Differentialblutbild wurde im Dicken Tropfen ausgezählt. Dafür wurden 100 Leukozyten betrachtet und als Lymphozyten, neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten sowie Monozyten klassifiziert.

Bei der Zentrifugation von 40 µl Blut in speziell beschichteten Hämatokritkapillaren, die eine Blutgerinnung verhindern, wird der Buffy Coat mittels Schwimmkörper gespreizt. Durch manuelle Eingabe des Farbunterschieds erfolgt die volumetrische Fluoreszenz-basierende Messung.

2.7.3 Urin

Albumin, Glukose, Bilirubin, Blut, spezifische Dichte und pH im Urin wurden mit Combur-Teststreifen (Roche Diagnostics GmbH, Deutschland) gemessen. Zudem wurde der Urin bei Aufnahme des Patienten mit Hilfe des Wilson-Edeson-Tests untersucht. Dieser Test dient dem qualitativen Nachweis von 4-Aminoquinolinen. Die verwendete Lösung besteht aus 6,75 g HgCl₂ und 25 g Kaliumiodid, gelöst in destilliertem Wasser. 10 Tropfen dieser Lösung werden zu 5 ml kaltem Urin gegeben. Entsteht eine weiße Flockung, gilt der Test als positiv⁷³. Zur Gruppe der 4-Aminoquinoline gehören die häufig verwendeten Malariatherapeutika Chloroquin und Amodiaquin.

2.7.4 Biochemie

Die biochemischen Parameter Albumin, ALT (Alanin-Aminotransferase), Glukose, Harnstoff, Kreatinin und Gesamt-Bilirubin wurden mit Hilfe von DT60II und DTSCII (Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, New York, USA) gemessen.

2.7.5 Schwangerschaftstest

Eine Schwangerschaft wurde mit dem GraviQUICK-DUO Schnelltest (BIOMAR Diagnostic Systems GmbH, Deutschland) ausgeschlossen. Dieser Schwangerschaftsschnelltest ist ein sensitiver Immunotest für den qualitativen Nachweis von hCG im Urin oder Serum zur Früherkennung.

2.7.6 PCR

Um bei Wiederauftreten einer Parasitämie zwischen einer Reinfektion und einer Rekrudescenz unterscheiden zu können, wurden die Parasiten genotypisiert. Hierzu wurden 80 µl Vollblut zu Studienbeginn und bei Wiedererscheinen der Parasiten auf einen Filter pipettiert. *Plasmodium falciparum* wurde mit Hilfe von PCR (polymerase chain reaction)-Verstärkung der Merozoitenoberflächen-Antigene MSP 1 und MSP 2 (merozoite surface protein) genotypisiert⁷⁴.

2.7.7 Vitalzeichen und Symptome

Temperatur und Puls wurden während der hospitalen Behandlungsphase alle 8 Stunden bestimmt. Die Körpertemperatur wurde aurikulär unter Verwendung eines Thermometers der Thermoscantechnik bestimmt. Blutdruck und Atemfrequenz wurden zumindest einmal täglich gemessen und dokumentiert.

Eine körperliche Untersuchung wurde bei Aufnahme, in der Behandlungsphase täglich und bei jeder ambulanten Nachuntersuchung durchgeführt. 8-stündlich füllte ich einen Fragenkatalog aus, welcher folgende Symptome abfragte: Schwächegefühl, Rücken-, Gelenk-, Muskel-, Bauch-, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Schwindel, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schlaflosigkeit, Juckreiz, Herzrasen, Husten.

2.8 Statistische Analyse

Deskriptive statistische Parameter wie arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite wurden für die populationsbezogenen Maße, die Laborausgangswerte, Parasiteneliminations- und Entfieberungszeit berechnet. Für die Ausgangswerte der Parasitenlast wurde der geometrische Mittelwert und die Spannweite bestimmt.

Eine Stichprobengröße von 10 verwertbaren Patienten wurde als angemessen erachtet, um die Heilungsrate mit einem 95%igen Konfidenzintervall zutreffend zu schätzen. Die Heilungsrate errechnete sich aus der Anzahl der geheilten Patienten dividiert durch alle evaluierbaren, nicht ausgeschlossenen Patienten. Die Zeit bis zur Rekrudeszenz war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten Wiederauftreten der Parasitämie. Geheilte und nicht-geheilte Patienten wurden mit einem balancierten t-Test miteinander verglichen.

Die Gametozytämie wurde bewertet, indem die prozentualen Anteile der Patienten mit Gametozyten zu Studienbeginn sowie an Tag 7 und 14 berechnet wurden. Der geometrische Mittelwert und die Spannweite der Gametozytämie wurden bestimmt.

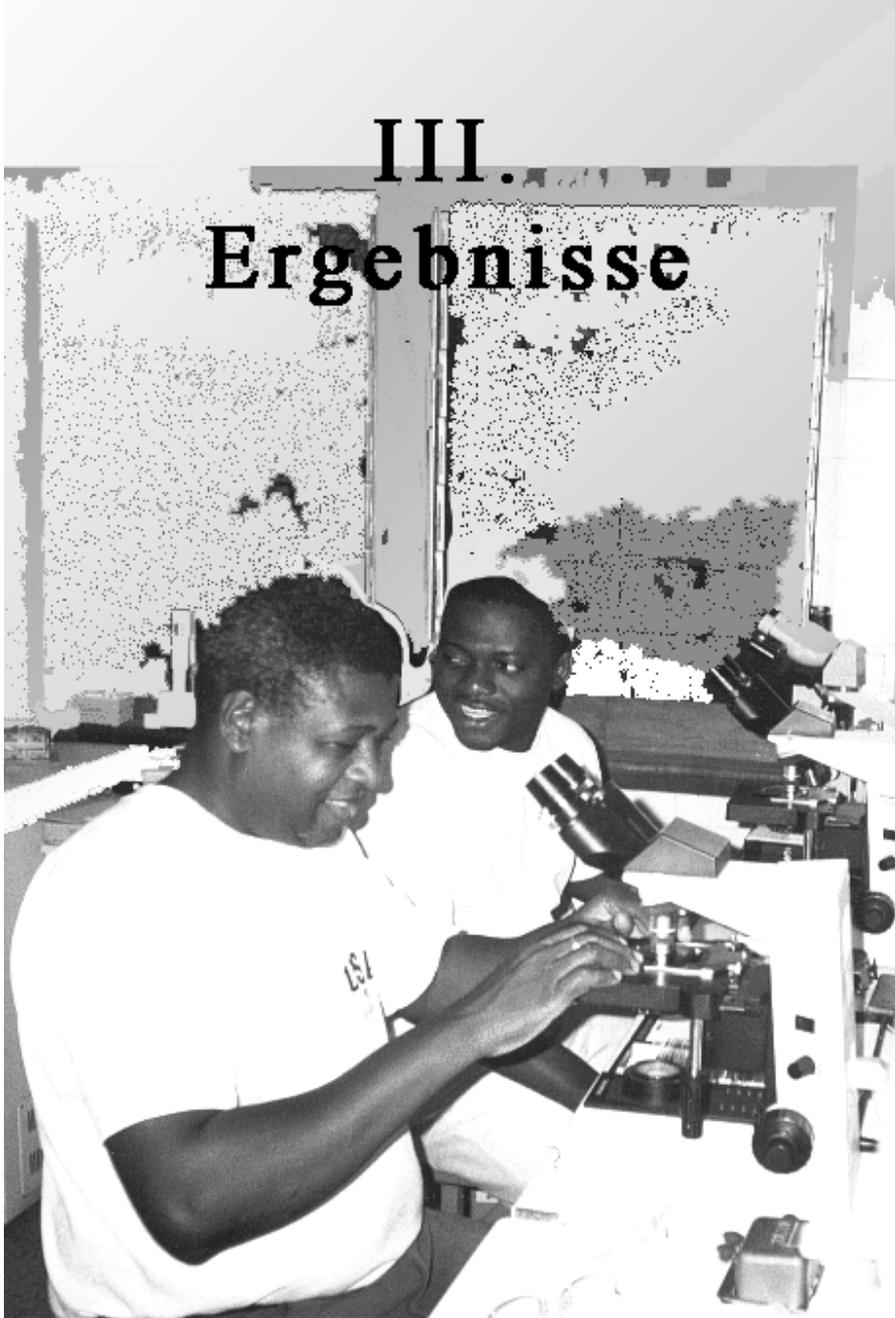
Die Bewertung der klinischen Erscheinungen und der Verträglichkeit beruht auf der „Intention-to-treat“-Population. Diese besteht aus allen aufgenommenen Patienten, für die die Absicht bestand, sie in der vorgesehenen Weise zu behandeln und die mindestens 1 Dosis Fosmidomycin eingenommen haben.

Für Symptome und die begleitende Medikation wurde der prozentuelle Anteil berechnet.

Die Änderungen der Vitalzeichen, der Hämatologie-, Biochemie- und Urinwerte während des Studienverlaufs wurden bewertet. Mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse wurden einzelne Parameter auf statistisch signifikante Unterschiede unterhalb der verschiedenen Behandlungsgruppen untersucht. Die Differenzen der Tage 2, 4, 7 und 14 (bei den Vitalzeichen Tag 1, 2, 3 und 4) zu den Ausgangswerten wurden durch einen gepaarten t-Test beurteilt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als signifikant erachtet. „Ausreißer“ von Parametern bei einzelnen Patienten fanden in der Analyse Beachtung.

Die Urinparameter waren kontinuierliche Daten (spezifisches Gewicht, pH) und ordinale Daten (Albumin, Blut, Bilirubin, Glukose). Letztere wurden auf einer semiquantitativen Skala von 0 - 4 eingestuft und wie kontinuierliche Werte analysiert.

III. Ergebnisse



3. Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer

Die Proof-of-Principle-Studie wurde erfolgreich abgeschlossen. In der Folgestudie wurde schrittweise die Anzahl der Behandlungstage reduziert. Die Fosmidomycindosis pro Tag war sowohl bei der Proof-of-Principle-Studie als auch bei der Dosisfindungsstudie dieselbe. Im folgenden Teil werden die Daten und Ergebnisse der verschiedenen Behandlungszeiträume einander gegenübergestellt.

3.1.1 Demographie

Bis auf einen, aus Mauretania stammenden Probanden kamen alle Studienteilnehmer aus Zentralafrika.

	n	Alter (J.)	Gewicht (kg)	Mann/Frau
7 Tage	11	29 (± 9)	69 (± 18)	7 / 4
5 Tage	10	31 (± 8)	65 (± 13)	5 / 5
4 Tage	11	34 (± 8)	66 (± 15)	6 / 5
3 Tage	11	24 (± 7)	67 (± 11)	8 / 3
Gesamt	43	29 (± 9)	67 (± 14)	26 / 17

Werte entsprechen dem arithmetischem Mittel (Standardabweichung) oder der Anzahl der Probanden

Tabelle 3: Demographische Charakteristika zu Studienbeginn

Die Spannweite des Alters der Studienteilnehmer reicht von 18 bis 50 Jahren.

3.1.2 Erhobene Patientendaten

Insgesamt nahmen 43 Patienten an der Studie teil.

In die Proof-of-Principal-Studie wurden 11 Patienten aufgenommen, von denen 10 die gesamte Behandlungsphase durchliefen.

In der 5 Tage dauernden Phase der Dosisfindung trat eine Rekrudeszenz am Tag 14 auf.

In der 4-Tages-Phase trat ebenfalls eine Rekrudeszenz am Tag 14 auf. Außerdem wurde ein Patient wegen Auftretens von *Plasmodium malariae*-Schizonten im Blut ausgeschlossen und durch einen neuen Patienten ersetzt.

In der 3-Tages-Phase konnte ein Patient, der am Ende der Behandlungsphase noch nicht parasitenfrei war, an der Tag-4-Kontrolle nicht beobachtet werden, jedoch wieder am Tag 14. Die Tag-7-Kontrolle konnte bei insgesamt 3 Patienten nicht durchgeführt werden, von denen 2 bereits am Tag 4 wegen anhaltender Parasitämie ausgeschlossen worden waren.

Es konnten folgende Patienten ausgewertet werden:

	Behandlungsdauer			
	7 Tage	5 Tage	4 Tage	3 Tage
Anzahl der aufgenommenen Patienten	11	10	11	11
Anzahl der Patienten, die die Behandlungsphase abgeschlossen haben	10	10	9	10
Anzahl der verwertbaren Pat. an Tag 7	10	10	9	9
Anzahl der verwertbaren Pat. an Tag 14	9	9	8	10
Anzahl der Patienten mit PCT	10	10	9	8
Anzahl der Patienten mit FCT	10	10	9	10
Anzahl der ausgeschlossenen Patienten*	1	0	2	1
Anzahl der verloren gegangenen Patienten	1	1	1	0

* ausgeschlossen aufgrund von Rückzug ihrer Einverständniserklärung oder Auftreten von *Plasmodium malariae*.

PCT = Parasiteneliminationszeit FCT = Entfieberungszeit Pat = Patienten

Tabelle 4: Zur Verfügung stehende Patientendaten

3.1.3 Abweichungen vom Protokoll

In der Proof-of-Principal-Studie erhöhte sich bei 2 Patienten in der Zeit zwischen dem Screening und der ersten Medikamentengabe die Parasitämie über die in den Einschlusskriterien festgelegte maximale Parasitämie von 50.000/µl. Diese beiden Patienten wurden trotzdem in der Studie belassen.

In der Dosisfindungsstudie wurde bei einem Patienten am Tag 2 eine Mischinfektion mit *Plasmodium ovale* diagnostiziert. Abweichend vom Protokoll wurde der Patient nicht ausgeschlossen und die Studienmedikation fortgesetzt. Die Mischinfektion wurde nicht als Risiko für den Patienten eingestuft, da die Parasitämie zum Zeitpunkt der Entdeckung der Doppelinfektion nur noch 36 Parasiten /µl betrug.

3.2 Wirkprofil

3.2.1 Behandlungsschema

42 Patienten (10/10/11/11)* erhielten mindestens eine Dosis Fosmidomycin (1200mg), davon beendeten 39 (10/10/9/10)* die für sie vorgesehene Anzahl der Medikamentengaben (21/15/12/9)*. Es wurde ein Fall von Erbrechen innerhalb der ersten Stunde nach der Medikamentengabe registriert. Die Dosis wurde ersetzt.

*Anzahl in der Gruppe von 7/5/4/3 Tagen

3.2.2 Wirkprofil von Fosmidomycin

In der folgenden Tabelle sind der arithmetische Mittelwert sowie die Spannweite der erhaltenen Gesamtdosis und der Tagesdosis von Fosmidomycin aufgeführt. Dabei wurde unterschieden zwischen Patienten mit Rekrudescenz und Patienten, die am Tag 14 als geheilt galten.

	n	mg/KO/Tag	Spannweite	n	mg/kg/Tag	Spannweite
Geheilte Patienten	21	20,7	23,2 – 17,3	30	56,3	35,9 - 80,0
Rekrudescenzen	6	19,3	22,3 – 16,3	6	50,0	34,0 – 61,6
Gesamt	27	20,4	23,2 – 16,3	36	55,3	34,0 – 80,0

Tabelle 5: Verteilung von Fosmidomycin nach Körperoberfläche (KO in m²) und Körpergewicht (kg)

Die Verteilung von Fosmidomycin nach Körperoberfläche konnte in der 7-Tages-Gruppe nicht berechnet werden, da die Körpergröße dieser Patienten nicht bestimmt worden war.

Die Patienten mit Rekrudescenzen gehören zwar auch in einzelnen Behandlungsgruppen zu denjenigen mit den tendentiell ungünstigeren Verhältnissen, jedoch findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied (t-Test für unbalancierte Daten).

3.2.3 Population

Den folgenden Berechnungen liegen die Daten derjenigen Patienten zu Grunde, welche die gesamte Behandlungsphase abgeschlossen haben. Aus diesen Daten wurden Heilungsrate, Parasiteneliminationszeit (PCT), Entfieberungszeit (FCT) und das Auftreten von Gametozyten berechnet.

3.2.4 Heilungsrate

Es wurde die Heilungsrate an den zwei Zielpunkten Tag 7 und Tag 14 berechnet. Die Heilungsrate errechnet sich aus der Anzahl geheilter Patienten dividiert durch alle verwertbaren, nicht ausgeschlossenen Patienten.

Die Heilungsraten sind in den folgenden 2 Tabellen aufgeführt:

	Tag 7		Tag 14		
	n	Heilungsrate*	n	Positiv	Heilungsrate*
7 Tage	10	100 % (72 – 100)	9	0 (0 %)	100 % (70 – 100)
5 Tage	10	100 % (72 – 100)	9	1 (11 %)	89 % (57 – 98)
4 Tage	9	100 % (70 – 100)	8	1 (12,5 %)	87,5 % (53 – 98)
Gesamt	29	100 % (88 – 100)			

* 95 % Konfidenzintervall

Tabelle 6: Heilungsraten der 7/5/4-Tages-Gruppen

	Tag 4			Tag 7			Tag 14		
	n	Positiv	Heilungsrate*	n	Positiv	Heilungsrate*	n	Positiv	Heilungsrate*
3 Tage	8	2 (25 %)	75 % (41 - 93)	9	4 (44 %)	56% (27 - 81)	10	4 (40 %)	60 % (31 - 83)

* 95 % Konfidenzintervall

Tabelle 7: Heilungsraten der 3-Tages-Gruppe

Insgesamt wiesen 3 Patienten der 3-Tages-Gruppe zu Behandlungsende noch Parasiten auf:

- Ein Patient wurde ohne zusätzliche Medikation innerhalb weiterer 8 Stunden parasitenfrei und blieb es bis Tag 7.
- Ein anderer Patient, der jedoch weder am Tag 4 noch am Tag 7 oder zwischendurch kontrolliert werden konnte, hatte am Tag 14 einen negativen Dicken Tropfen. Dieser Patient war anamnestisch weder krank gewesen, noch hatte er in der Zwischenzeit Medikamente eingenommen.
- Ein weiterer Patient wurde am Tag 4 wegen anhaltender Parasitämie ausgeschlossen.

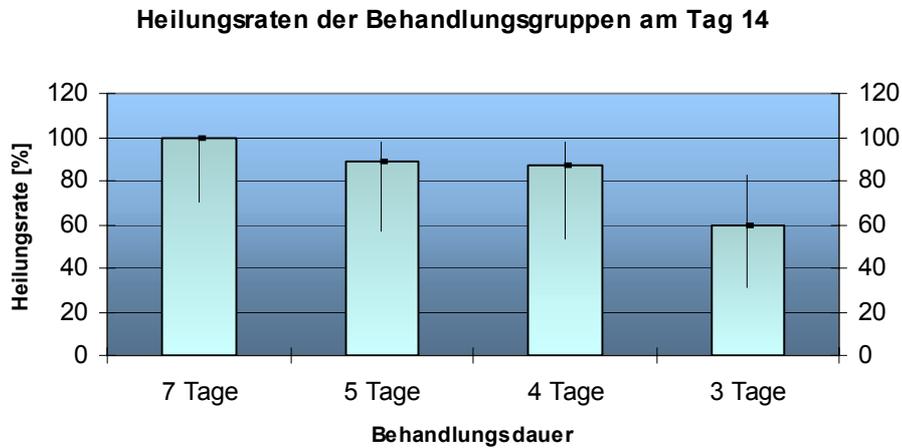


Schaubild 7: Die Heilungsraten der verschiedenen Behandlungsgruppen am Tag 14 (mit Konfidenzintervall)

3.2.5 Parasiteneliminationszeit

Die Parasiteneliminationszeit (PCT) wurde von Behandlungsbeginn bis zum ersten von 3 aufeinander folgenden negativen Dicken Tropfen berechnet.

	Parasitämie *	n	Parasiteneliminationszeit (Stunden)			
			Mittel (SA)	Min	Max	Median
7 Tage	10.017 (1000 – 138.000)	10	46 (±16)	24	80	40
5 Tage	22.503 (1.150- 93.150)	10	49 (±16)	16	80	48
4 Tage	14.857 (2.520 – 81.800)	9	45 (±18)	8	72	40
3 Tage	16.883 (4.100 – 99.800)	8	50 (±20)	24	80	52
Gesamt	15.435 (1000 – 138.000)	37	47 (±17)	8	80	48

* Parasiten/ μ L zu Beginn, Geometrisches Mittel (Spannweite)

Tabelle 8: Parasiteneliminationszeit

Nicht in die Analyse der PCT mit einbezogen sind 2 Patienten der 3-Tages-Gruppe, da keine exakte PCT bestimmt werden konnte.

Die PCT wurde trotz unterschiedlicher Behandlungszeiträume von allen Patienten gemeinsam berechnet, da die PCT immer kürzer war als die Behandlungsdauer. In dem betrachteten Zeitraum erhielten alle Patienten dieselbe Dosis Fosmidomycin. Ein Patient der 3-Tages-Gruppe war zu Behandlungsende noch positiv, wurde jedoch innerhalb weiterer 8 Stunden ohne weitere Medikation negativ.

Um Unterschiede im Parasitämieverlauf zwischen den 4 verschiedenen Behandlungsgruppen während der Studie zu entdecken, untersuchte ich die Daten mit einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse. Diese ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

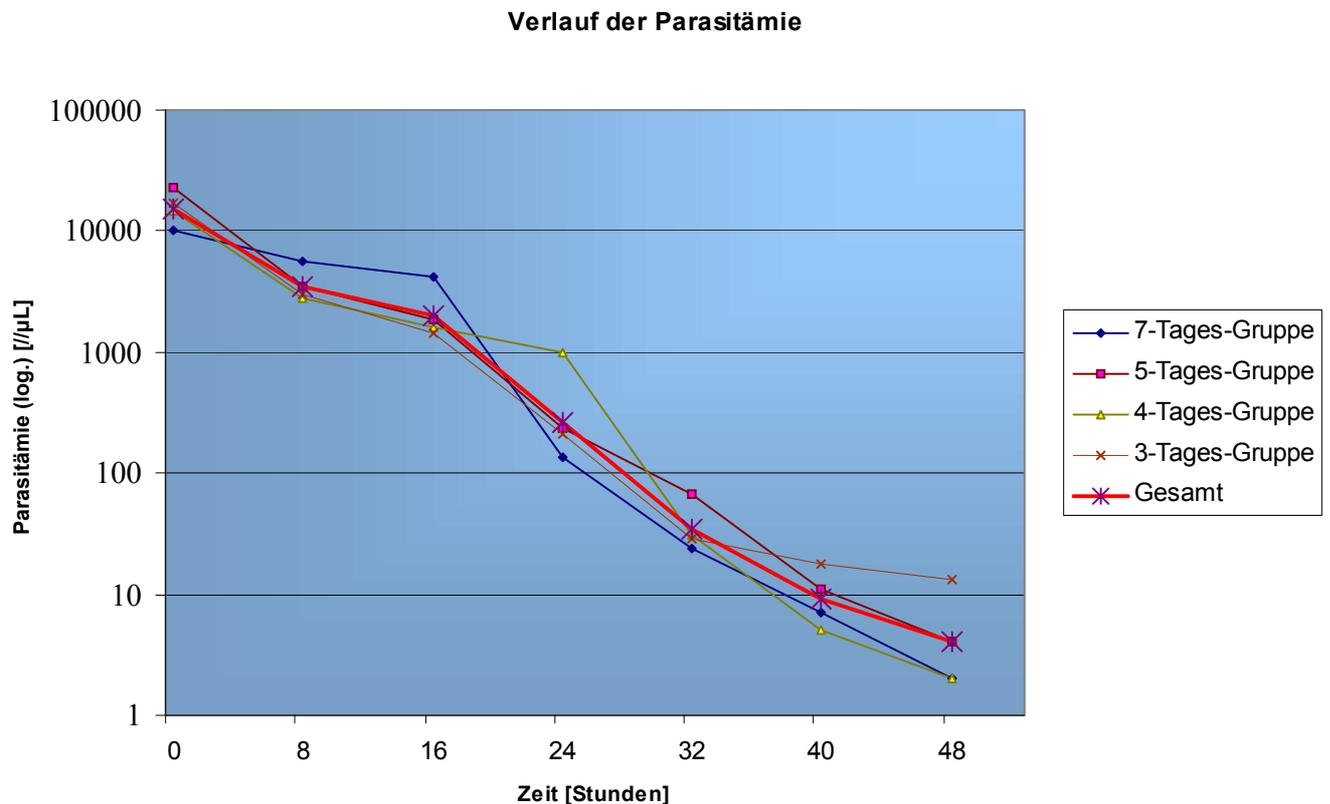


Schaubild 8: Senkung der Parasitenlast innerhalb der ersten 48 Stunden

Der Vergleich der Parasiteneliminationszeit der geheilten und nicht geheilten Patienten ergab einen signifikanten Unterschied. Der Vergleich der Ausgangsparasitämien an Tag 0 erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

	Parasiteneliminationszeit (Std.)			Parasitämie Tag 0	
	n	Mittel (SA)	Median	n	Median
Geheilte Patienten	30	43* (± 3)	40*	31	20.000
Nicht geheilte Patienten	5	72* (± 6)	72*	6	17.975

Werte sind Anzahl Patienten, arithmetisches Mittel (Standardabweichung) oder Median

* $p < 0.01$

Tabelle 9: Vergleich der Parasiteneliminationszeit und der Ausgangsparasitämie der geheilten und nicht-geheilten Patienten

Die hier verglichenen Patienten wurden jedoch unterschiedlich lange behandelt. Das Minimum der Behandlung betrug 3 Tage (72 Std.). In diesen ersten 3 Tagen bekamen alle Patienten dieselbe Dosis.

3.2.6 Zeit bis zum Wiederauftreten der Parasitämie

Die Zeit bis zur Rekrudescenz war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten Wiederauftreten der Parasitämie. Die PCR-Ergebnisse zeigten, dass es sich bei allen 5 Patienten um echte Rekrudescenzen der ursprünglichen Parasitenpopulation und nicht um Reinfektionen handelte. In die Analyse wurde ein Patient der 3-Tages-Gruppe, der wegen anhaltender Parasitämie ausgeschlossen wurde, nicht mit einbezogen.

	Zeit bis zur Rekrudescenz (Tage)				
	n	Mittel (SA)	Min	Max	Median
7 Tage	0				
5 Tage	1	14			
4 Tage	1	14			
3 Tage	3	6* ($\pm 1,0$)	4	7	7

Tabelle 10: Zeit bis zum Wiedererscheinen der Parasitämie in Tagen
* $p < 0.01$ (im Vgl. mit den 2 an Tag 14 rekrudesczenten Patienten)

Die Zeit bis zum Wiedererscheinen der Parasitämie ist bei den 3 rekrudesczenten Patienten der 3-tägigen Behandlung signifikant kürzer, verglichen mit den 2 Patienten, die an Tag 14 rekrudesczent wurden ($p < 0.01$).

3.2.7 Entfieberungszeit

Die Entfieberungszeit (FCT) wurde berechnet von Therapiebeginn bis zu der Zeit, in der die Temperatur dauerhaft für 48 Stunden unter $37,5\text{ °C}$ blieb.

Auch Patienten, die zu Studienbeginn kein Fieber aufwiesen, wurden in die Analyse miteinbezogen.

	Temperatur *	n **	Entfieberungszeit (Stunden)			
			Mittel (SA)	Min.	Max.	Median
7 Tage	38.0 (± 1.0)	6/10	20 (± 19)	0	48	12
5 Tage	37.4 (± 1.0)	6/10	32 (± 16)	0	48	32
4 Tage	37.0 (± 1.6)	2/9	23 (± 25)	0	64	16
3 Tage	37.0 (± 0.8)	2/10	30 (± 19)	0	56	32
Gesamt	37.3 (± 1.1)	10/39	26 (± 20)	0	64	32

* Temperatur zu Therapiebeginn (Mittelwert, Standardabweichung) in $^{\circ}\text{C}$.

** Anzahl der Patienten mit Fiebersymptomatik bei Aufnahme / Anzahl aller Patienten

Tabelle 11: Entfieberungszeit

3.2.8 Gametozyten

Gametozyten wurden bei 4 Patienten in ihrem ersten Dicken Tropfen bei ihrer Aufnahme gefunden. Bei weiteren 21 Patienten wurden Gametozyten bei mindestens einer Kontrolle entdeckt.

Alle 4 Patienten mit anfänglicher Gametozytämie blieben zumindest bis Tag 7 positiv. Einer war am Tag 14 noch positiv, die anderen 3 konnten nicht bis Tag 14 verfolgt werden.

Pat.Nr.	Tag 7	Tag 14
503	positiv	Verloren nach Tag 7
404	positiv	negativ
407	positiv	Verloren nach Tag 7
311	positiv	Ausschluß am Tag 7

Tabelle 12: Patienten mit Gametozyten bei ihrer Aufnahme

Die Spannweite der Gametozyten reicht von 6/µl bis 3000/µl mit einem geometrischen Mittel von 33/µl.

In den 2 folgenden Tabellen sind die Gametozytämien am Tag 7 und Tag 14 aufgeführt, wobei die letzte Spalte stellvertretend für das Auftreten von Gametozyten im Verlauf der Studie steht, da bei allen Patienten, bei denen Gametozyten nachgewiesen werden konnten, dies auch am Tag 7 und/oder am Tag 14 der Fall war. Patienten, die sowohl am Tag 7 als auch am Tag 14 Gametozyten aufwiesen, wurden nur einmal gezählt.

	Aufnahme		Tag 7		Tag 14		Tag 7 u./o. Tag 14*
	n	positive	n	positive	n	positive	positive
7 Tage	10	0 (0 %)	10	4 (40 %)	9	3 (33 %)	4 (40 %)
5 Tage	10	1 (10 %)	10	4 (40 %)	9	4 (44 %)	6 (60 %)
4 Tage	9	2 (22 %)	9	5 (55 %)	8	6 (75 %)	8 (89 %)
3 Tage	10	1 (10 %)	7	5 (71 %)	6	5 (83 %)	7 (44 %)
Gesamt	39	4 (10 %)	36	18 (50 %)	32	18 (56 %)	25 (69 %)

* stellvertretend für Gametozytämie nach Aufnahme

Werte entsprechen der Anzahl Patienten oder Prozentangaben

Tabelle 13: Gametozyten

Von den anfänglich 35 Gametozyten-freien Patienten entwickelten im Verlauf der Studie 21 (60 %) entweder am Tag 7 oder am Tag 14 Gametozyten. Von diesen 35 schieden 3 vor Tag 7 und weitere 5 vor Tag 14 aus der Studie aus.

	Pat. ohne Gam. bei Studienbeginn	Tag 7	Tag 14	Tag 7 u / o Tag 14*
7 Tage	10	4	3	4 (40%)
5 Tage	9	3	4	5 (56%)
4 Tage	7	3	6	6 (86%)
3 Tage	9	4	4	6 (67%)
Gesamt	35	13	18	21 (60 %)

* stellvertretend für Gametozytämieentwicklung nach Studienbeginn

Pat.= Patienten Gam.= Gametozyten

Tabelle 14: Anzahl der Patienten, die zu Beginn keine Gametozyten aufwiesen und bei denen im Verlauf der Studie Gametozyten auftraten

Im Vergleich zum Aufnahmetag konnte ein signifikanter Anstieg der Gametozytenlast im Verlauf der Studie bis zu Tag 14 registriert werden (4/35 gegenüber 25/11; $p < 0,0001$).

3.3 Verträglichkeitsprofil von Fosmidomycin

3.3.1 Population

Die folgenden Ergebnisse sollen Erkenntnisse über die Verträglichkeit und Sicherheit von Fosmidomycin liefern. Daher beruht die Analyse auf der Intention-to-treat-Population: es liegen der Analyse die Daten aller Teilnehmer zu Grunde, die mindestens eine Dosis Fosmidomycin erhalten haben. Dies entspricht der Gesamtzahl von 42 Personen.

3.3.2 Symptome vor Behandlungsbeginn

In der folgenden Tabelle sind Symptome aufgelistet, welche durch Befragung und Untersuchung vor Behandlungsbeginn bei mehr als einem Teilnehmer festgestellt wurden:

Symptom	Anzahl der <u>Patienten</u> 7 Tage	Anzahl der <u>Patienten</u> 5 Tage	Anzahl der <u>Patienten</u> 4 Tage	Anzahl der <u>Patienten</u> 3 Tage	Anzahl aller <u>Patienten</u> (%)
Kopfschmerzen	10	8	9	9	35 (82%)
Fieber	8	9	5	8	30 (71%)
Schwächegefühl	8	7	6	8	29 (67%)
Appetitlosigkeit	6	7	6	6	25 (58%)
Muskelschmerzen	7	6	4	5	22 (51%)
Rückenschmerzen	3	6	4	4	17 (40%)
Schwindel	6	6	2	2	16 (37%)
Erbrechen	3	6	4	3	16 (37%)
Übelkeit	0	4	5	3	12 (28%)
Gelenkschmerzen	0	2	2	6	10 (23%)
Bauchschmerzen	3	4	0	2	9 (21%)
Juckreiz	1	3	2	2	8 (19%)
Herzrasen	1	2	3	1	7 (16%)
Schlafstörungen	1	3	2	0	6 (14%)
Durchfall	1	2	2	1	6 (14%)
Husten	0	0	2	3	5 (12%)
Helminthiasis	0	1	1	2	4 (9%)

Tabelle 15: Symptome bei Aufnahme

Nach klinischen Einschätzungen wurden alle aufgetretenen Symptome als nicht ungewöhnlich für eine *Malaria tropica* angesehen (abgesehen von Helmintheninfektionen) und als mild oder moderat eingestuft.

3.3.3 Klinische Erscheinungen

Insgesamt wurden 126 klinische Erscheinungen und 1 abnormaler Befund bei der klinischen Untersuchung (Schilddrüsenhypertrophie) gefunden. Alle

klinischen Erscheinungen traten während der Behandlungsphase auf. Bei 37 (88%) Patienten wurde mindestens eine klinische Erscheinung festgestellt.

Symptome, die mehr als einmal bei demselben Patienten auftraten, wurden nur einmal (die Erstmanifestation) in der Analyse erfaßt.

		7 Tage	5 Tage	4 Tage	3 Tage	gesamt
	gesamt	24	34	28	40	126
Schweregrad	nicht ernst	24	34	28	40	126
	ernst	0	0	0	0	0
Intensität	mild	17	33	27	37	114
	moderat	7	1	1	3	12
	schwer	0	0	0	0	0
Kausalität	nicht bezogen	11	0	0	0	11
	unwahrscheinlich	6	16	21	24	67
	wahrscheinlich	7	18	7	16	48

Tabelle 16: Während der Behandlungsphasen aufgetretene klinische Erscheinungen

Die verschiedenen Behandlungszeiträume wurden gut toleriert. Es wurden lediglich klinische Erscheinungen mit milder bis moderater Intensität festgestellt. Insgesamt traten 48 klinische Erscheinungen auf, deren mögliche Ursache mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht werden konnte. Hierbei waren am häufigsten gastrointestinale Symptome wie weicher Stuhlgang (14), abdominale Beschwerden (10), Appetitlosigkeit (7), Übelkeit (6) und Schwindel (5). Es wurden 2 Fälle mit Durchfall beobachtet. Insgesamt traten bei 23 (55%) Patienten gastrointestinale Symptome auf. Alle 48 beobachteten klinischen Erscheinungen traten während der Behandlungsphase auf, bis auf das periorale Exanthem, das bei einem Patienten von Tag 4 bis Tag 10 registriert wurde.

Als statistisch signifikant wurden Symptome eingestuft, die bei mindestens 4 Patienten auftraten ($p < 0.05$). In der folgenden Tabelle sind die Symptome nach Häufigkeit geordnet:

Symptome	7 Tage	5 Tage	4 Tage	3 Tage	gesamt
Weicher Stuhlgang	3	7	2	2	14* (33%)
Bauchschmerzen	0	4	3	3	10* (24%)
Appetitlosigkeit	0	1	1	5	7* (17%)
Übelkeit	0	2	1	3	6* (14%)
Schwindel	1	2	0	2	5* (12%)
Durchfall	1	1	0	0	2 (5%)
Flatulenz	2	0	0	0	2 (5%)
Epigastralgie	0	1	0	0	1 (2%)
Periorales Exanthem	0	0	0	1	1 (2%)
Total	7	18	7	16	48

* p < 0.05

Tabelle 17: Klinische Erscheinungen, die möglicherweise auf die Studienmedikation Fosmidomycin zurückzuführen sind

Vergleich der klinischen Erscheinungen:

Alle klinischen Erscheinungen, deren Ursache möglicherweise in Verbindung mit dem Studienmedikament stehen, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Sie traten alle während der Behandlungsphase auf.

	Tag 0 – 2	Tag 3 – 4	Tag 5 - 7
7 Tages-Gruppe	0	2	5
5 Tages-Gruppe	17	1	0
4 Tages-Gruppe	6	1	0
3 Tages-Gruppe	15	1	0
Total	38	5	5

Tabelle 18: Anzahl der klinischen Erscheinungen, welche möglicherweise der Studienmedikation zugeordnet werden können

Fiebertverlauf

Von den 42 Patienten hatten 18 (43%) Fieber von Anfang an und 16 (38%) bekamen noch während der Hospitalisierungsphase Fieber. Bei 8 (19%) Patienten konnte zu keinem Zeitpunkt eine Fiebersymptomatik festgestellt werden.

Mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Verlauf der Fieberkurven zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen festgestellt werden.

3.3.4 Gravierende klinische Erscheinungen, Ausschlüsse aufgrund einer klinischen Erscheinung

Bei der verwendeten Dosis von 3,6 g Fosmidomycin pro Tag wurden keine gravierenden klinischen Erscheinungen oder gar Todesfälle beobachtet, noch wurde ein Patient aufgrund des Schweregrads einer klinischen Erscheinung von der Studie ausgeschlossen.

3.3.5 Medikation vor Studienbeginn

Von 26 (60%) Patienten waren vor Studienbeginn Medikamente eingenommen worden. Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika (ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac) waren von 25 (58%) Patienten eingenommen worden. Diazepam, Buscopan, Metopimazin (Antiemetikum), Praziquantel (Anthelminthikum) und orale Antikonzeptiva waren jeweils von 1 Patienten (2%) eingenommen worden. Von keinem der Medikamente wurde angenommen, dass es Fosmidomycin in seiner Wirkungsweise beeinflusst.

3.3.6 Begleitende Medikation

Insgesamt erhielten 36 (86%) Patienten während der Studie noch zusätzliche Medikamente zur symptomatischen Behandlung. Diese Medikamente sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

	7 Tage	5 Tage	4 Tage	3 Tage	Gesamt
Anzahl der Patienten	10	10	11	11	42
Analgetika und NSAR	8	9	9	10	36 (86%)
Antiemetika	0	0	1	2	3 (7%)
Anthelminthika	0	1	1	1	3 (7%)
Antihistaminika	1	0	1	0	2 (5%)
Eisen oder Vitamine	1	0	0	0	1 (2%)
Antibiotika	1	0	0	0	1 (2%)
Andere	2	1	1	1	5 (12%)
Keine zusätzlichen Medikamente	2	1	2	1	6 (14%)

Tabelle 19: Begleitende Medikation

3.3.7 Vitalzeichen

Die Vitalzeichen Puls, Atemfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck wurden mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse geprüft, um Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen zu entdecken. Hierbei wurden keinerlei statistisch signifikante Unterschiede gefunden.

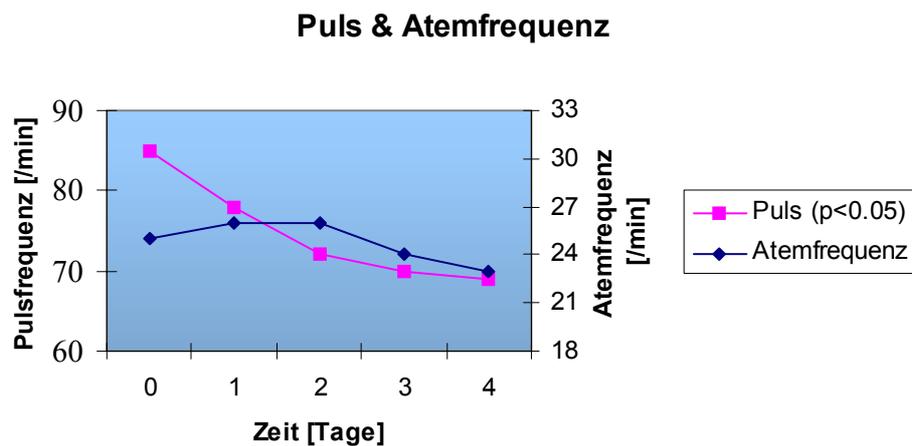


Schaubild 9: Puls und Atemfrequenz im Verlauf der Studie

Der gepaarte t-Test ergab eine signifikante Senkung der Pulsfrequenz an den Tagen 2, 3 und 4 ($p=0,0005$; $p=0,0001$ und $p<0,0001$) im Vergleich zu den Ausgangswerten am Tag 0. Für die Atemfrequenz wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

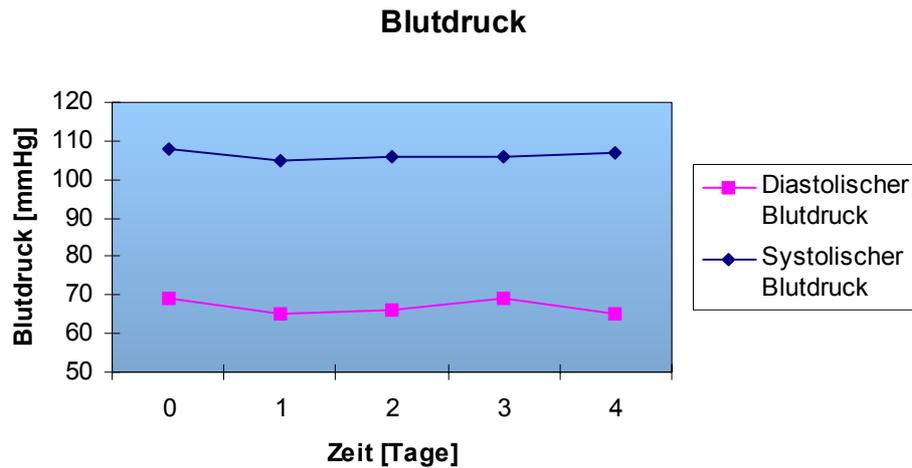


Schaubild 10: Blutdruck im Verlauf der Studie

Der Durchschnitt der Blutdruckwerte aller Patienten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Verlauf der Studie.

3.3.8 Hämatologie

Die mehrfaktorielle Varianzanalyse der hämatologischen Parameter ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen während des Studienverlaufs bis Tag 14. Hierbei wurden auch die absoluten Werte von Lymphozyten, Monozyten und neutrophilen Granulozyten untersucht.

In der folgenden Tabelle ist der durchschnittliche Verlauf aller Patienten aufgezeigt. Hierbei wurden bei einigen Parametern signifikante Änderungen von Tag 2, 4, 7 und 14 im Vergleich zu den Ausgangswerten gefunden (gepaarter t-

Test): Hämoglobin und Hämatokrit nahmen im Verlauf der Studie ab Tag 2 bzw. Tag 4 signifikant gegenüber den Ausgangswerten ab. Die Leukozyten waren am Tag 7 im Durchschnitt aller Patienten erhöht. Der Thrombozytengehalt stieg ab Tag 4 signifikant an.

Die letzten beiden Spalten zeigen erfasste nach unten abweichende Parameter einzelner Patienten. Keine der außerhalb der Norm befindlichen hämatologischen Werte waren von klinischer Relevanz.

	Tag 0	T 2 - T 0	T 4 - T 0	T 7 - T 0	T14 - T0	Abnormalitäten	
	Mittelwert (SA)	Änderung der Mittelwerte von den Ausgangswerten				Kriterium	Anzahl Pat. (%)
Hämoglobin (g/dl)	13,2 (±2,2)	- 0,6 *	- 1,0 *	- 0,9 *	- 0,3	< 7.5 g/dl	0 (0%)
Hämatokrit (%)	41,4 (±6,6)	- 0,9	- 3,2 *	- 2,4 *	- 1,1	< 25 %	0 (0%)
Leukozyten (/ml)	5,9 (±2,0)	+ 0,4	0,0	+ 1,0 *	+ 0,8	<3 Mio/ml	2 (5%)
Neutrophile (%)	57,8 (±15,9)	- 18,6 *	- 24,4 *	- 18,4 *	-18,9 *	< 1 /nl	3 (7%)
Lymphozyten (%)	31,6 (±13,7)	+18,1*	+24,9 *	+16,9 *	+17,6 *	< 1 /nl	8 (19%)
Monozyten (%)	6,0 (±3,3)	+ 1,9	- 0,1	+ 0,9	+ 0,4	-	-
Eosinophile (%)	4,5 (±5,1)	- 1,2	- 0,1	+ 0,7	+ 1,2	-	-
Basophile (%)	0,0 (±0,2)	0,0	- 0,1	- 0,1	- 0,1	-	-
Thrombozyten (/nl)	151 (±71)	0	+ 52 *	+ 143 *	+ 153 *	< 40 /nl	0 (0%)

Werte sind arithmetische Mittelwerte (Standardabweichung); * p < 0.05; T = Tag

Tabelle 20: Hämatologische Werte im Studienverlauf

3.3.9 Biochemische Parameter

Die mehrfaktorielle Varianzanalyse der biochemischen Parameter ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen während des Studienverlaufs bis Tag 14. Hierbei wurden auch die wenigen Werte von Kreatinin und Bilirubin untersucht.

Die Tabelle 4.18 zeigt die durchschnittliche Änderung von Tag 2, 4, 7 und 14 im Vergleich zu den Ausgangsdaten an Tag 0: ALT, Harnstoff und Glukose waren

an Tag 14 statistisch signifikant niedriger als zu Beginn, Albumin war am Tag 2 und 4 niedriger.

		Tag 0	T 2 – T 0	T 4 – T 0	T 7 – T 0	T14–T0	Abnormalitäten	
	n	Mittelwert (SA)	Änderung der Mittelwerte von den Ausgangswerten				Kriterium	Anzahl Pat. (%)
ALT (U/l)	10	35 (±26)	- 1,3	- 6,7	+ 0,7	- 9,3 *	> 60 U/L	3 (7%)
Albumin (g/dl)	42	3,9 (±0,4)	- 0,3 *	- 0,4 *	- 0,1	+ 0,1	< 3 g/dL	6 (14%)
Glucose (mmol/l)	40	5,5 (±1,3)	+ 0,1	+ 0,3	- 0,5	- 1,6 *	< 2,2	1 (2%)
Harnstoff (mmol/l)	42	4,7 (±1,6)	- 0,4	- 0,4	- 1,0	- 1,3 *	> 9	0 (0%)

Werte sind arithmetische Mittelwerte (Standardabweichung); * p < 0.05

Tabelle 21: Biochemische Parameter im Verlauf der Studie

Aufgrund temporärer technischer Schwierigkeiten am Studienort war eine konsequente ALT-Bestimmung nicht möglich. Immerhin wurde eine ALT-Erhöhung über 60 U/l bei 8 Patienten gefunden. In 5 Fällen bestand die ALT-Erhöhung schon zu Studienbeginn. Bei den anderen 3 Fällen wurde dieses Ereignis als möglicherweise abhängig von der Studienmedikation bewertet: bei 2 Patienten wurde die ALT-Erhöhung am Tag 2 nachgewiesen mit 68 bzw. 66 U/l, bei 1 Patienten am Tag 14 mit 92 U/l.

Bei insgesamt 7 Patienten wurde eine kurzzeitige Erhöhung von Albumin festgestellt, davon bei 1 Patienten schon zu Beginn der Studie. Es wurde bei 1 Patienten ein Blutglukosewert von 2,1 mmol/l an Tag 2 gemessen. Bei der darauf folgenden Kontrolle betrug der Wert 7,5 mmol/l.

Keiner dieser außerhalb der Norm befindlichen biochemischen Parameter war von klinischer Relevanz.

3.3.10 Urinanalyse

Die mehrfaktorielle Varianzanalyse der untersuchten Urinparameter ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen während des Studienverlaufs bis Tag 4. Nur bei der spezifischen Dichte wurden signifikante Unterschiede ($p < 0.0005$) zwischen der 7- und 4-Tages-Gruppe gefunden: Die durchschnittliche spezifische Dichte der Patienten der 7-Tages-Gruppe war im Vergleich zu der 4-Tages-Gruppe am Tag 4 höher.

Schaubild 11 zeigt die Urinanalyse zu Studienbeginn (Tag 0) und die durchschnittlichen Veränderungen an Tag 2, 4 und 7.

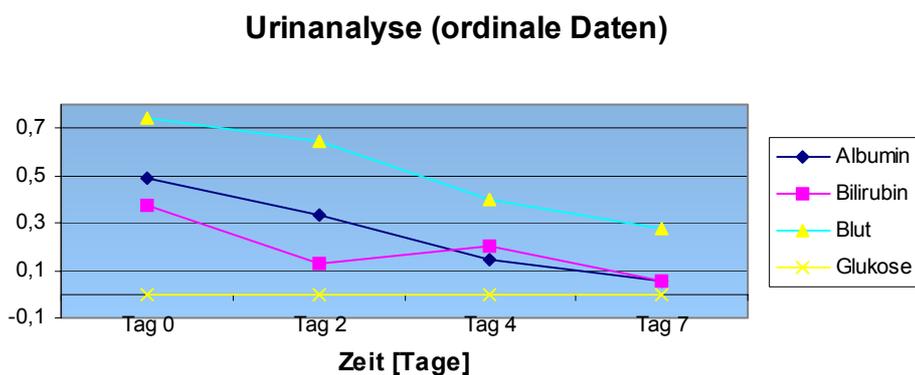


Schaubild 11: Urinanalyse von Albumin, Bilirubin, Blut und Glukose

Die ordinalen Daten (Albumin, Blut, Bilirubin, Glukose) waren auf einer semi-quantitativen Skala von 0 - 4 eingestuft worden und wurden wie kontinuierliche Werte analysiert (mittels multipler Varianzanalyse, gepaarter t-Test, $*p < 0.05$)

Die im Urin am Tag 0 erhöhten Werte – Albumin, Bilirubin und Blut – gingen im Verlauf der Studien auf Normalwerte zurück.

2 Patienten mit Hämaturie wurden am Tag 0 positiv auf *Schistosoma haematobium* getestet. Spätestens am Tag 14 konnte bei keinem der Patienten nach antibiotischer Therapie mehr eine Mikrohämaturie diagnostiziert werden.

Urinanalyse (kontinuierliche Daten)

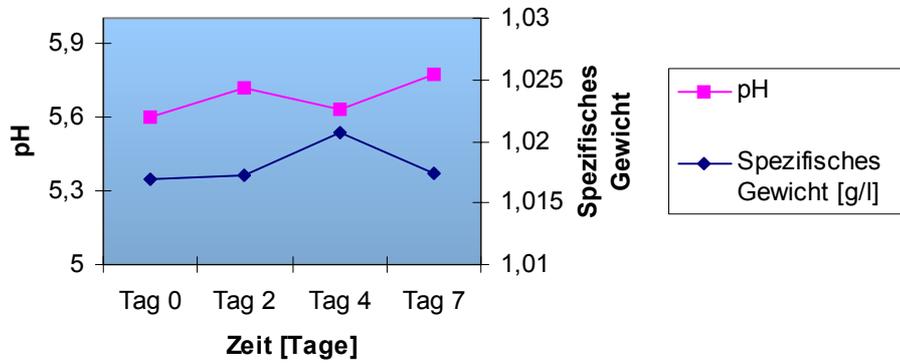
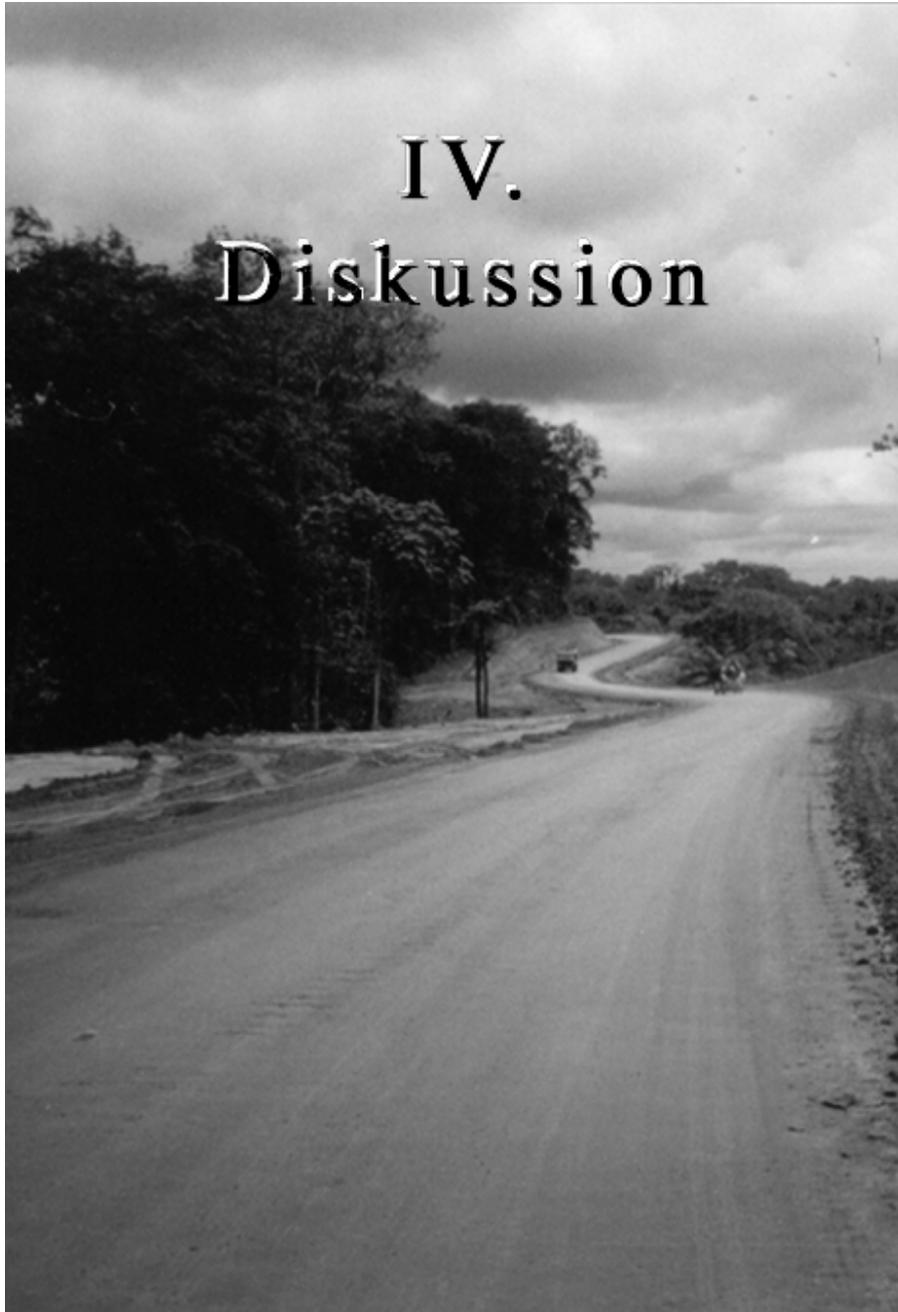


Schaubild 12: Urinanalyse von pH und speziifischem Gewicht

Die anderen gemessenen Parameter (Spezifisches Gewicht, pH, Glukose) blieben sowohl während der 7-tägigen Behandlungsphase als auch in den kürzeren Behandlungsphasen von 5, 4 und 3 Tagen unverändert.



4. Diskussion

Von den behandelten 42 Patienten konnten an den Zielpunkten Tag 7 die Daten von 38 und am Tag 14 von 36 Personen ausgewertet werden. Die Spannweite des Alters reichte von 18 bis 50 Jahren mit einem arithmetischen Mittel von 29 Jahren (SA \pm 9). Es wurden 26 Männer und 17 Frauen aufgenommen. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 67 kg (SA \pm 14).

In Bezug auf die Heilungsraten lieferten die ersten 3 behandelten Gruppen sehr zufrieden stellende Ergebnisse: Die Heilungsrate betrug in der 7-tägigen Behandlung am Tag 14 100%. Auch die 5- und 4-Tages-Gruppe lieferten befriedigende Resultate mit Heilungsraten am Tag 14 von 89% bzw. 88%. Diese 3 Behandlungsgruppen (7/5/4) wiesen auch am Tag 7 eine Heilungsrate von 100% auf. Es waren sogar spätestens nach 80 Stunden alle Patienten parasitenfrei.

Mit dem 3-Tages-Regime wurde 1 Patient nicht parasitenfrei, 1 Rekrudescenz trat bereits am Tag 4 und 2 Rekrudescenzen am Tag 7 auf. Somit betrug die Heilungsrate der 3-Tages-Gruppe am Tag 14 nur noch 60% und erreichte nicht die geforderte Schwelle von 80%.

Die Parasitenlast betrug in den Gruppen der 7/5/4/3-tägigen Behandlung im geometrischen Mittel 10.017 / 22.503 / 14.857 / 16.883 Parasiten/ μ l, und das Mittel aller Gruppen betrug 15.435 Parasiten/ μ l. Die Parasiteneliminationszeit (PCT) wurde in den Gruppen im Mittel mit 46/49/45/50 Stunden bestimmt. Von 39 Patienten wurde eine mittlere Parasiteneliminationszeit (PCT) von 47 Stunden (SA \pm 17 Stunden) errechnet.

Der Vergleich der PCT der geheilten mit derjenigen der nicht geheilten Patienten ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0.01$): Hieraus kann man schließen, dass eine schnelle oder langsame Parasitenelimination nicht alleine

von der Fosmidomycindosis abhängt, sondern dass zusätzliche Faktoren eine Rolle spielen müssen, wie z.B. der Umstand, dass einige Parasiten vor vornherein weniger empfindlich auf Fosmidomycin reagieren. Der Vergleich der Ausgangsparasitämien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Der Vergleich der eingenommenen Dosis Fosmidomycin pro Körperoberfläche und pro Körpergewicht ergab keinen signifikanten Unterschied.

In seiner raschen Wirksamkeit ist Fosmidomycin vergleichbar mit anderen Malariamedikamenten wie Chloroquin (PCT 54 Stunden) und Sulfadoxin-Pyrimethamin (PCT 42 Stunden). Fosmidomycin⁷⁵ unterschreitet in seiner Wirkungsgeschwindigkeit deutlich andere Antibiotika mit antiplasmodieller Aktivität wie Tetracyclin, Doxycyclin und Clindamycin^{76 77 78}.

Die Wirkung von Fosmidomycin gegen *Plasmodium falciparum*-Malaria ist ähnlich der von Chinin. In Hinsicht auf die Reduzierung der Parasitenlast wirkt Chinin schnell und potent, aber sogar eine 7-tägige Behandlung bringt keine 100%ige Heilung. Die 4-tägige Behandlung mit Fosmidomycin jedoch lieferte befriedigende Ergebnisse, und eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 7 Tage erhöht die Heilungsrate auf 100%. Insofern konnte gezeigt werden, dass Fosmidomycin dem Chinin überlegen ist. Leider ist eine längere Behandlungszeit mit einer schlechten Compliance assoziiert. Dieser Nachteil der längeren Therapiedauer bei der Anwendung eines Medikamentes ist ein gerade von ambulanten Patienten in Afrika nur schwer zu akzeptierendes Regime: Die Therapietreue lässt oft nach zwei oder drei Tagen nach, wenn malariaassoziierte Symptome abgeklungen sind und zum Beispiel die gut bekannten Nebenwirkungen von Chinin wie Schwindelgefühl und Übelkeit zu Tage treten⁴⁹.

So sollte, wie auch bei anderen Malariamitteln wie Chinin und Artemisinin, bei denen eine Monotherapie für die praktische Anwendung zu lang ist, Fosmidomycin in Kombination mit einem anderen Medikament verabreicht werden. Tatsächlich wird die Kombination in der Malariatherapie schon seit längerem angewandt, weil sie das Risiko der Resistenzentwicklung gegen einzelne Komponenten minimiert. So stellt die hohe Rekrudeszenzrate der 3-Tages-Gruppe (4 nichtgeheilte Patienten von 9 innerhalb der ersten 7 Tage) welche Fosmidomycin als Monotherapeutikum bei der Behandlung der Malaria von vornherein ausschließt, kein Hindernis im Einsatz von Fosmidomycin als Malariatherapeutikum dar.

Ein Gesichtspunkt, der die Behandlung mit Fosmidomycin in der Praxis zu kompliziert erscheinen lässt, ist das Behandlungsschema mit einer Applikation von Fosmidomycin alle 8 Stunden. Dieses Behandlungsschema mit 3 Medikamenteneinnahmen pro Tag wurde aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ~1,9 Std. gewählt. Wenn der Parasit für mehr als die Hälfte seines Lebenszyklus empfindlich gegenüber Fosmidomycin ist, würde eine täglich einmalige Medikamentengabe ausreichen. Dies ist ebenso bei Artemisinin der Fall, welches eine sogar noch kürzere Halbwertszeit als Fosmidomycin besitzt, aber auch nur einmal täglich verabreicht wird und eine Parasiteneliminationszeit von zirka einem Tag erzielt⁷⁹. Somit sollte eine Reduzierung der täglichen Dosis von Fosmidomycin möglich sein. Dies wäre in einer weiteren Studie zu prüfen, z.B. mit Clindamycin als Kombinationspartner. Dieses Antibiotikum scheint ebenfalls am Apikoplast der Plasmodien anzugreifen⁸⁰ und wurde bereits in mehreren Studien sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit Chinin oder Chloroquin erfolgreich getestet^{78 81}. In der Monotherapie zeichnet sich Clindamycin einerseits durch seine hohe Wirksamkeit aus (Heilungsrate nach 4 Wochen 97%⁸²), andererseits weist es aber einen langsamen Wirkungseintritt – verglichen mit anderen Malariamitteln – auf (PCT 4 - 6 Tage). So wäre eine sinnvolle Kombination dieser beiden Antibiotika denkbar: Fosmidomycin mit

seinem schnellen Wirkungseintritt und ergänzend Clindamycin mit seiner geringen Rekrudeszenzrate.

Was das Wirkspektrum von Fosmidomycin betrifft, so wirkt es möglicherweise auch auf andere Plasmodienarten: In der Dosisfindungsstudie wurde bei einem Patienten an Tag 2 eine Mischinfektion mit *Plasmodium ovale* diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Entdeckung betrug die Parasitämie nur noch 36 Parasiten / μ l. Der Patient wurde mit Fosmidomycin geheilt und erlitt bis Tag 14 auch keine Rekrudeszenz. Somit wurde also sowohl die *Plasmodium falciparum*-Infektion als auch die *Plasmodium ovale*-Infektion erfolgreich und schnell bekämpft. Ein anderer Patient wurde wegen einer Mischinfektion mit *Plasmodium malariae* ausgeschlossen. Jedoch war auch bei diesem Patienten die Parasitenlast bis zur Entdeckung der Doppelinfection stark rückläufig. Die Erforschung des Wirkspektrums sollte also auch ein Ziel weiterführender Studien sein. So kann z.B. das in Lambaréné bisher mit am häufigsten eingesetzte Malariamedikament Sulfadoxin-Pyrimethamin nicht bei Mischinfektionen angewendet werden, da es keine ausreichende Wirkung auf *Plasmodium ovale* oder *Plasmodium malariae* aufweist.

Bei der Nachuntersuchung am Tag 14 konnten 36 Studienteilnehmer untersucht werden. Davon erlitten 5 (0/1/1/3) eine Rekrudeszenz. Die Genotypisierung der rekrudeszenten Parasiten im Vergleich mit den Parasiten am Aufnahmetag zeigte, dass es sich in allen 5 Fällen um denselben Genotypus und damit um echte Rekrudeszenzen handelte und nicht etwa um Reinfektionen.

Auffallend ist hierbei der Zeitpunkt des Auftretens der Rekrudeszenz. In der 7-, 5- und 4-Tages-Gruppe waren spätestens nach 80 Stunden alle Patienten parasitenfrei. Jeweils 1 Patient des 5- und des 4-Tages-Regimes bekam eine

Rekrudescenz am Tag 14. Mit der 3-tägigen Behandlung wurden 2 Patienten am Tag 7 und ein Patient am Tag 4 wieder positiv. Zusätzlich wurde 1 Patient bis Tag 4 (= 96 Stunden; Therapiedauer 72 Stunden) nicht parasitenfrei. Obwohl bei den 3 rekrudesczenten Patienten der 3-Tages-Gruppe zu Behandlungsende keine Parasiten mehr nachgewiesen werden konnten, tauchten die Parasiten im Schnitt 3 Tage nach Behandlungsende wieder auf. Auch dieses Ergebnis zeigt, dass das 3-Tages-Regime deutlich zu kurz ist. Die Zeit bis zum Wiedererscheinen der Parasitämie ist bei den Patienten der 3-Tages-Gruppe signifikant kürzer, verglichen mit den 2 Patienten der 4- und 5-Tages-Gruppe, die am Tag 14 rekrudesczent wurden ($p < 0.01$).

Die Patientendaten wurden hinsichtlich der Medikamentenverteilung im Körper ausgewertet. Hierbei wurden die geheilten Patienten mit denjenigen Patienten, die eine Rekrudescenz aufwiesen, hinsichtlich der eingenommenen Dosis Fosmidomycin (mg) /Körperoberfläche (m^2) pro Zeit (Tag) und der Dosis Fosmidomycin (mg) /Körpergewicht (kg) pro Zeit (Tag) verglichen. Die Patienten mit Rekrudescenzen gehören zwar auch in den einzelnen Behandlungsgruppen zu denjenigen mit den tendentiell ungünstigeren Verteilungsverhältnissen im Körper, jedoch findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Zu bedenken ist, dass Fosmidomycin aufgrund der geringen Resorption im Magendarmtrakt und dem first-pass-effect der Leber nur eine Bioverfügbarkeit von 20-40% aufweist. Zusätzlich kann durch gerade bei Malaria häufig vorkommende gastrointestinale Symptome und durch das Antibiotikum Fosmidomycin hervorgerufenen Änderungen der Intestinalflora die Resorption von Fosmidomycin vermindert sein. Auch können interindividuelle Unterschiede in der Resorption zu Schwankungen des Plasmaspiegels von Fosmidomycin führen.

Entsprechend der kurzen Parasiteneliminationszeit kann auch ein rascher Rückgang der Fiebersymptomatik festgestellt werden. Die Entfieberungszeit beträgt im Mittel für die verschiedenen Gruppen 20/32/23/30 Stunden und für alle

39 Patienten im Mittel 26 Stunden ($SA \pm 20$). Auch diese Größenordnung ähnelt der anderer schnell wirkender Malariamedikamente. So wies z.B. Chloroquin in einer an gambischen Kindern durchgeführten Studie eine Entfieberungszeit von 27 Stunden auf, Sulfadoxin-Pyrimethamin 26 Stunden⁷⁵. Verglichen mit anderen Antibiotika wie z.B. Clindamycin (FCT 3-5 Tage) ist die benötigte Entfieberungszeit sehr kurz.

Die Spannweite der Gametozytenanzahl reicht von 6/ μ l bis 3000/ μ l mit einem geometrischen Mittel von 33/ μ l.

Gametozyten wurden bei 4 Patienten in ihrem ersten Dicken Tropfen bei ihrer Aufnahme gefunden. Bei keinem dieser Patienten konnte ein Verschwinden der Gametozyten durch die Behandlung konstatiert werden.

Von den anfänglich 35 Gametozyten-freien Patienten entwickelten im Verlauf der Studie 21 (60%) Gametozyten. Im Vergleich zum Aufnahmetag konnte ein signifikanter Anstieg der Gametozytenlast im Verlauf der Studie bis zu Tag 14 registriert werden (4/35 gegenüber 25/11; $p < 0,0001$). Diese hohe Prävalenz von Gametozyten über den gesamten Zeitraum der Studien zeigt, dass Fosmidomycin nicht das Auftreten von Gametozyten verhindert. Vielmehr stellt sich die Frage, ob die Gametozytenbildung durch Fosmidomycin nicht sogar induziert wird. Dieser Effekt auf die Plasmodien wurde z.B. auch bei Sulfadoxin-Pyrimethamin festgestellt⁸³. So sollte in weiteren Studien untersucht werden, ob gegebenenfalls ein Kombinationsmedikament die Gametozytenbildung verhindern kann.

Fosmidomycin wurde von allen Studienteilnehmern insgesamt gut vertragen. Es wurden 126 klinischen Erscheinungen registriert, die alle während der Behandlungsphase auftraten. Bei 37 (88%) Patienten wurde mindestens ein Symptom festgestellt. Schwer wiegende klinische Erscheinungen waren bei keinem Patienten festzustellen, alle Symptome waren von milder bis moderater

Ausprägung. Von diesen 126 klinischen Erscheinungen wurde bei 48 ein Zusammenhang mit der Studienmedikation für möglich gehalten. In Übereinstimmung mit dem Verträglichkeitsprofil früherer Studien waren gastrointestinale Symptome wie weicher Stuhlgang (33%), Unterbauchschmerzen (24%), Appetitlosigkeit (17%) und Übelkeit (14%) am häufigsten.

Während der Behandlung bekamen 55% der Patienten gastrointestinale Symptome, 31% klagten über andersartige Symptome (z.B. Kopfschmerzen, Fieber), und bei 14 % traten nach Therapiebeginn keine weiteren zusätzlichen Symptome auf. Der weitaus überwiegende Anteil der Symptome (79%) trat innerhalb der ersten 3 Tage nach Aufnahme in die Studien auf.

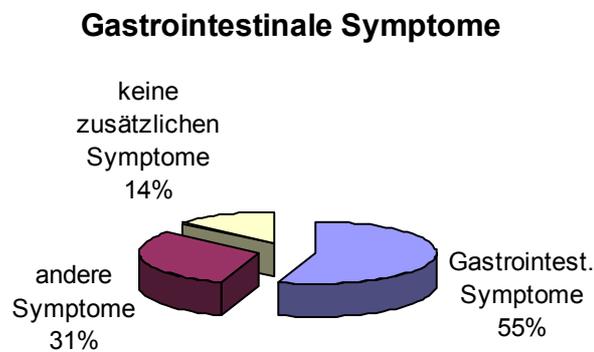


Schaubild 13: Während der Studie aufgetretene gastrointestinale Symptome

Die gastrointestinalen Symptome können durch mangelhafte Absorption (Bioverfügbarkeit 20 – 40%) von Fosmidomycin im Darmtrakt erklärt werden. Die antibiotische Aktivität führt zu einer Änderung der Darmflora, was als ursächlicher Faktor für die Entwicklung von weichem Stuhlgang und Durchfall gilt⁸⁴. Die Häufigkeit der gastrointestinalen Symptome ist mit derjenigen anderer Antibiotika vergleichbar⁸⁵. Zwischen den verschiedenen Gruppen mit Behandlungszeiträumen von 3 bis 7 Tagen wurden keine Unterschiede gefunden, wie z.B. vermehrtes Auftreten gastrointestinaler Symptome in der 7-Tages-Gruppe im Vergleich zur 3-Tages-Gruppe.

Ähnliche Beobachtungen wurden in Bezug auf das Symptom Schwindel gemacht, welches bei insgesamt 12% der Patienten während der Behandlungsphase auftrat. Der Vergleich der Gruppen mit den verschiedenen Behandlungszeiträumen zeigte keine Häufung dieser Symptome bei längerer Therapiedauer. Schwindel gehört ebenfalls zu den häufig zu beobachtenden Symptomen, die bei *Plasmodium falciparum*-Malaria auftreten: 16% der Patienten berichteten über Schwindelsymptome bereits bei der Aufnahme.

Die geringe Patientenmenge lässt keine Rückschlüsse zu über die weniger oft aufgetretenen klinischen Erscheinungen.

Alle im Verlauf der Behandlung aufgetretenen Symptome sind bei einer Malaria durchaus üblich, so dass die aufgetretenen Beschwerden nicht eindeutig von krankheitsassoziierten Symptomen abzugrenzen sind.

Vor Studienbeginn bzw. während der Studien waren von den Patienten zusätzlich zu Fosmidomycin noch andere Medikamente zur symptomatischen Behandlung eingenommen worden.

Vor Studienbeginn hatten 60% der Patienten Medikamente eingenommen. Hierbei handelte es sich überwiegend (58% der Patienten) um Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika. Jeweils 2% der Studienteilnehmer hatten

Diazepam, Buscopan, Metopimazin (Antiemetikum), Praziquantel (Anthelminthikum) oder orale Antikonzeptiva eingenommen.

Während der Studien nahmen insgesamt 86% der Patienten zusätzliche Medikamente ein. 86% der Patienten nahmen Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika ein, d.h. alle Patienten, die ein Medikament einnahmen, nahmen zumindest ein Analgetikum oder ein nicht-steroidales Antirheumatikum. Ferner wurden noch Antiemetika (7%), Anthelminthika (7%), Antihistaminika (5%), Eisen oder Vitamine (2%) und Antibiotika (2%) eingenommen.

Fosmidomycin wird überwiegend unverändert im Urin ausgeschieden und unterliegt kaum einer hepatischen Metabolisation, so dass keine metabolischen Interaktionen mit anderen in der Leber verstoffwechselten Pharmaka anzunehmen sind. Die geringe Serumproteinbindung (<1%) läßt keine pharmakokinetischen Interaktionen erwarten.

Von keinem der Begleitmedikamente wurde angenommen, dass es mit Fosmidomycin interagiert.

Die Vitalzeichen Blutdruck und Atemfrequenz wurden bis Tag 4 einmal täglich bestimmt, die Pulsfrequenz alle 8 Stunden. Der Blutdruckmittelwert aller Patienten war von Tag 0 bis Tag 4 konstant. Der systolische Blutdruckmittelwert betrug bei Aufnahme 108 mmHg, der diastolische Blutdruckmittelwert 69 mmHg. Auch die Betrachtung der Blutdruckmittelwerte der jeweiligen Gruppen von Tag 0 bis Tag 4 ergab keinerlei Schwankungen. Bei keinem der Patienten konnte eine drastische Blutdruckveränderung beobachtet werden: Der niedrigste aufgetretene Blutdruck betrug 80/40mmHg bei nicht erhöhtem Puls von 60/min. Dies war am Tag 0 vor Behandlungsbeginn. Bei keinem der Patienten wurde eine Schocksymptomatik festgestellt.

Auch die Atemfrequenz aller Patienten war im Mittel von Tag 0 bis Tag 4 konstant. Ebenfalls konnte im Vergleich der Gruppen keine Auffälligkeit festgestellt werden. Beim Verlauf der Atemfrequenz einzelner Patienten wurde bei einem Patienten ein einmaliger „Ausreißer“ beobachtet: Der Patient hatte

eine Atemfrequenz von über 48/min. Eine Erhöhung über 50 Atemzüge pro Minute wird als Symptom einer schweren Malaria beschrieben²⁶. Die Atemfrequenz kann z.B. reaktiv auf eine Anämie ansteigen, um die Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Der männliche Patient wies zu diesem Zeitpunkt keine Anämie auf (Hb 12,4g/dL; Hkt 38,0%), dennoch war die Parasitenlast im Vergleich zur Kontrolle 8 Stunden vorher deutlich erhöht (von 156 auf 1960 Parasiten/ μ l), was auf eine Beendigung des Parasitenzyklus hinweist. Der Patient befand sich zu diesem Zeitpunkt in einer Fieberphase (Höchstwert 39,6°C).

Die Pulsfrequenz aller Patienten war zu Studienbeginn deutlich erhöht mit einer durchschnittlichen Schlagfrequenz von 85/min. Während der Behandlung ging die Pulsfrequenz merklich zurück (signifikant ab Tag 2; $p < 0,0005$). Ab Tag 2 blieb der durchschnittliche Puls bis zum Studienende konstant (~72/min). Dieser Verlauf der Pulsfrequenz konnte auch bei den einzelnen Behandlungsgruppen festgestellt werden. Zwischen den Gruppen konnte kein Unterschied gefunden werden.

Beim Betrachten der einzelnen Patienten wurde bei einem Patienten einmal ein Anstieg der Pulsfrequenz von >120/min gefunden. Diese Pulserhöhungen sind bei Malaria-Erkrankten durchaus nicht ungewöhnlich. Als Kriterium für eine schwere Malaria wird eine erhöhte Herzfrequenz (>150/min) beschrieben²⁶. Diese Frequenzsteigerung kann reaktiv auf eine Fiebersymptomatik oder eine Anämie auftreten, wie auch beim hämorrhagischen oder septischen Schock. Die weibliche Patientin mit dem einmalig gemessenen Puls von 128/min war nicht anämisch (ein Tag später Hb 12,6 g/dL; Hkt 39,2%), die Atemfrequenz korrelierte mit einem gleichzeitigen Anstieg der Temperatur auf 38,6°C.

Es wurden die hämatologischen Parameter in den verschiedenen Behandlungsgruppen miteinander verglichen, um Unterschiede zwischen der 3-Tages-Gruppe und 7-Tages-Gruppe aufzudecken, welche dann eventuell auf die unterschiedlich lange Behandlungsdauer zurückzuführen wären. In den

verschiedenen Behandlungsgruppen konnten dieselben Veränderungen wie im Gesamtbild aller Patienten beobachtet werden: Hämoglobin und Hämatokrit nahmen im Verlauf der Studie ab Tag 2 und Tag 4 signifikant gegenüber den Ausgangswerten ab. Dabei wurde kein extremer Abfall beobachtet: Der niedrigste Hämoglobin-Wert wurde am Tag 4 mit 7,8 g/dl gemessen, wobei Afrikaner generell einen niedrigeren Hämoglobingehalt als Europäer aufweisen. Der niedrigste Hämatokrit trat am Tag 4 auf mit 26,3%. Der Durchschnitt aller Leukozytenwerte war am Tag 7 erhöht. Ein Patient wies am Tag 2 eine leichte Leukozytose auf mit 13,2 Mio./ml. Zwei Patienten hatten kurzfristig eine Leukozytopenie von <3 Mio/ml (Tag 0 und Tag 2), wobei die Leukozytenwerte bei der darauffolgenden Messung bereits wieder ≥ 5 Mio/ml betragen. Ab Tag 2 waren neutrophile Granulozyten und Lymphozyten signifikant verändert, die neutrophilen Granulozyten waren in der Masse erniedrigt, wie die Lymphozyten erhöht.

Bei der Aufnahme der Patienten lag der Thrombozytengehalt im Blut durchschnittlich bei allen Patienten bei 150.000/ μ l und somit an der unteren Grenze des Normbereichs. Im Verlauf der Therapie und der Heilung der Patienten stiegen die Thrombozyten wieder deutlich an: Bis Tag 7 war die doppelte Anzahl Thrombozyten erreicht, nämlich 300.000/ μ l.

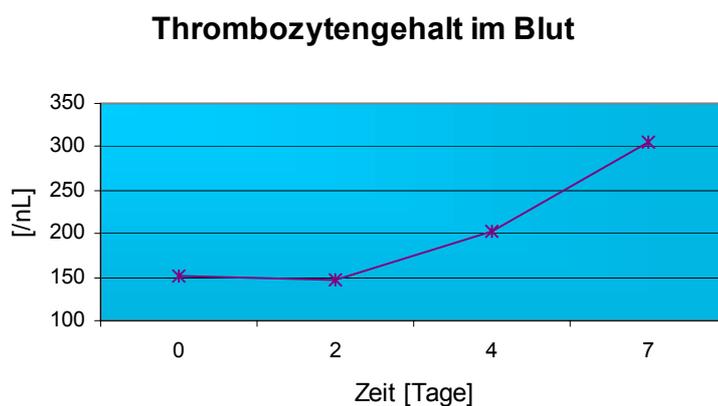


Schaubild 14: Thrombozytengehalt während der ersten Woche

Keine der außerhalb der Norm befindlichen hämatologischen Werte waren von klinischer Relevanz.

Die hämatologischen Daten spiegeln in allen Fällen reguläre symptomatische Veränderungen wieder, die während einer Malaria gefunden werden. Insbesondere sind dies ein Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit innerhalb der ersten Tage nach Behandlungsbeginn (siehe Tag 4) mit nachfolgender Normalisierung während der Behandlung sowie ein Wiederanstieg der Thrombozytenzahl.

Eine Reduktion von Serumalbumin unter 3 g/dL trat bei 6 Patienten auf. Diese Ereignisse waren bei allen Patienten einmalig. Der niedrigste gemessene Wert für Serumalbumin betrug 2,5 g/dl. Eine *Malaria tropica*-Infektion kann von einer Reduktion von Serum-Albumin begleitet sein⁸⁶. Hypalbuminämische Ödeme, die bei Serum-albuminwerten <2,5 g/dl auftreten können, wurden nicht beobachtet. Die im Serum verminderte Albuminkonzentration korreliert mit der erhöhten Albuminausscheidung im Urin. Im weiteren Verlauf der Studie stiegen die Albuminwerte im Serum wieder an, ab Tag 7 trat kein Albuminwert unter 3 g/dl mehr auf.

Der höchste gemessene Kreatininwert betrug 1,6 mg/dl am Tag 2 bei einem männlichen 50-jährigen Patienten. Es errechnet sich bei diesem Patienten eine Kreatininclearance von >80ml/min, also eine geringfügig eingeschränkte Nierenfunktion. Zu bedenken ist eine eventuell notwendige Dosisanpassung von Fosmidomycin, welches überwiegend renal eliminiert wird, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Erhöhte Serumkreatininwerte können sowohl Folge einer prärenalen Niereninsuffizienz durch Exsikkose wie auch Zeichen einer renalen Mikrozirkulationsstörung sein. Der Kreatininwert bei dem oben genannten Patienten lag am Tag 4 mit 1,0 mg/dl wieder im Normbereich und sank im Verlauf der Heilung noch weiter ab.

Erhöhte Serumharnstoffwerte über 9mmol/l wurden nicht gemessen.

Der höchste gemessene Wert für Gesamtbilirubin betrug 79 $\mu\text{mol/l}$ am Tag 4, dieser erhöhte Serumspiegel ist Ausdruck der Hämolyse durch die Plasmodien⁸⁶. Am Tag 7 befanden sich alle gemessenen Bilirubinwerte innerhalb des Normbereichs (Höchstwert 14 $\mu\text{mol/l}$).

Nicht ungewöhnlich bei der *Malaria tropica* sind erhöhte Serumtransaminasen, jedoch nicht in dem Maße, wie man sie bei viralen Hepatitiden findet⁸⁶. 3 der Patienten wiesen im Verlauf der Studie eine ALT-Erhöhung über 60 U/l auf. Bei 2 Patienten wurde die ALT-Erhöhung an Tag 2 nachgewiesen mit 68 bzw. 66 U/l. Bei beiden Patienten wurde an Tag 4 ein ALT-Wert von 32 U/l bestimmt. Ein Patient wies am Tag 14 einen erhöhten ALT-Wert auf mit 92 U/l.

Analog zur Verminderung von Albumin im Serum waren im Urin zu Beginn der Studie erhöhte Werte für Albumin und Blut festgestellt worden, zudem erhöhte Werte für direktes Bilirubin. Eine Erhöhung dieser Werte ist für eine Malaria durchaus üblich⁸⁶. Im Verlauf der Behandlung gingen diese erhöhten Werte zurück. Spätestens an Tag 14 konnte keiner dieser Parameter mehr im Urin nachgewiesen werden. Diese Veränderungen konnten einerseits bei einzelnen Patienten, andererseits auch im Mittel der verschiedenen Gruppen und auch im Mittel aller Patienten beobachtet werden. Der Vergleich der verschiedenen Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Dies war auch nicht zu erwarten, da die Erhöhung dieser Parameter mit der Heilung der Malaria zurückgeht, die in allen 4 Behandlungsgruppen gleich schnell verlief (s. PCT, FCT).

Der pH-Wert des Urins betrug im Mittel 5,6 (SA \pm 0,9) und die spezifische Dichte 1,017g/L (SA \pm 0,006). Diese Ausgangswerte von pH und spezifischer Dichte blieben auch bis Tag 7 unverändert, es wurden im Mittel aller Patienten keine signifikanten Schwankungen beobachtet. Beim Vergleich der Gruppen wurde bei

der spezifischen Dichte ein signifikanter Unterschied ($p < 0.0005$) zwischen der 7- und 4-Tages-Gruppe gefunden: Die durchschnittliche spezifische Dichte der 7-Tages-Gruppe war im Vergleich zu der 4-Tages-Gruppe am Tag 4 höher. Die nachgewiesene Proteinurie weist keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen auf.

Bei einem Patienten wurde Glukose im Urin am Tag 0 nachgewiesen. Sowohl diese Beobachtung als auch der positive Albuminnachweis im Urin können als Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion angesehen werden.

Der Nachweis von Glukose im Serum bei dem oben genannten Patienten war ab Tag 2 und während des Rests der Studie über negativ.

In Hinblick auf eventuelle Nebenwirkungen von Fosmidomycin kann man sagen, dass das Antibiotikum von allen 42 Patienten gut vertragen worden ist – sowohl bei einer Therapie von 3 Tagen, und auch bei einer Behandlungsdauer von 4, 5 und 7 Tagen. Es traten überwiegend gastrointestinale Symptome auf, was auch bei anderen Antibiotika der Fall ist⁸⁵. Diese Symptome können jedoch auch durch die Malaria selbst bedingt sein, was man auch an den bei den Patienten bereits vor Behandlungsbeginn vorhandenen gastrointestinalen Symptomen sieht (Tabelle 15: Symptome vor Behandlungsbeginn, S. 57).

Die durchgeführten Studien zeigen die gute Wirkung von Fosmidomycin auf *Plasmodium falciparum*. Damit ist Fosmidomycin erstmals seit langem eine neue Substanz, die erfolgreich in der Therapie von *Plasmodium falciparum*-Malaria eingesetzt worden ist. In den letzten 20 Jahren erschienen nur wenige neue Malariamittel, darunter Artemisinin-Derivate, Co-Artemether, Mefloquin, Halofantrin und 1998 Malarone, ein Kombinationspräparat aus Proguanil und Atovaquone.

Viele der heute gängigen Chemotherapeutika zeichnen sich durch eine lange Halbwertszeit aus, wie z.B. Chloroquin mit einer Halbwertszeit von mehreren Wochen und Mefloquin mit 21 Tagen, was eine Tablettenapplikation über 1-3 Tage ermöglicht und damit auch die Therapietreue erhöht. Beide Medikamente weisen eine gute Wirkung gegen asexuelle Stadien im Blut auf und wirken auch gegen Gametozyten.

Fosmidomycin, welches eine sehr kurze Halbwertszeit von 1,9 Stunden aufweist, eine geringe Langzeitwirkung aufgrund der hohen Rekrudenzrate hat und von dem die Wirkung auf Gewebeschizonten von *Plasmodium falciparum* in der Leber unbekannt ist, sollte bevorzugt in der akuten Malariatherapie und nicht in der Prophylaxe eingesetzt werden, um seine Stärke, die schnelle Senkung der Parasitenlast und der klinischen Symptome sowie seine gute Verträglichkeit, auszunutzen.

Ein guter Kombinationspartner sollte idealerweise die Wirkung von Fosmidomycin potenzieren und gleichzeitig dazu beitragen, Fosmidomycin gegen eventuelle Resistenzentwicklungen zu schützen⁸⁷. Eine Kombination sollte eine 3-tägige Dauer nicht überschreiten, um eine gute Compliance, gerade bei ambulanten Patienten, zu erreichen. Zusätzlich könnten mit einer Kombination die möglichen späten Rekrudenzen verhindert werden, ferner sogar eine gametozoide Wirkung erreicht werden.

Fosmidomycin gehört als Inhibitor des DOXP-Wegs zur Klasse der phosphonischen Säuren, welche in diesen Studien erstmals in der Behandlung der Malaria eingesetzt worden ist. Die erzielten positiven Ergebnisse sollen auch dahingehend motivieren, neue Inhibitoren des DOXP-Wegs zu finden und zu entwickeln, welche eine erhöhte Bioverfügbarkeit und eine verstärkte Wirkung gegen Malaria aufweist. Von einem weiterentwickelten Derivat (FR900098), ein Pro-Drug von Fosmidomycin, wurde bereits gezeigt, dass es im Mausmodell eine bessere Wirkung als Fosmidomycin besitzt⁸⁸.

5. Zusammenfassung

Allein in Afrika ist die *Plasmodium falciparum*-Malaria Ursache von jährlich mehr als 1 Million Todes- und zirka 200 Millionen Krankheitsfällen. Die Chemotherapie der Malaria wird durch weltweit zunehmende Resistenzen der Erreger erschwert, und es besteht ein Bedarf an neuen und effektiven Mitteln gegen Malaria. Es wurde vor kurzem gezeigt, dass Fosmidomycin ein potenter Hemmer der DOXP-Reduktoisomerase ist. Medikamente, die dieses Enzym als Angriffspunkt haben, sind bisher noch nicht gegen Malaria eingesetzt worden.

Die vorliegende Studie wurde von Januar bis Dezember 2001 im Albert-Schweitzer-Hospital in Lambaréné, Gabun, durchgeführt. 43 Patienten mit unkomplizierter *Plasmodium falciparum*-Malaria im Alter von 18 bis 50 Jahren wurden in die Studie aufgenommen. Die Studie bestand aus zwei Teilen. Der erste Teil war eine Proof-of-Principle-Studie und sollte erstmals die Wirkung von Fosmidomycin an erwachsenen Einheimischen aufzeigen. Die Patienten wurden 7 Tage lang mit einer täglichen Dosis von 3 x 1200mg oral behandelt.

Der zweite Teil war eine Dosisfindungsstudie, in der die Behandlungsdauer, bei 5 Tagen beginnend, stufenweise um einen Tag reduziert wurde. Die Dosis von 1200 mg dreimal pro Tag wurde beibehalten.

Die Studie zeigte, dass Fosmidomycin ein effektives und sicheres Medikament in der Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium falciparum*-Malaria ist. Die Heilungsrate am Tag 14 betrug für eine Behandlungsdauer von 7/5/4/3 Tagen 100%/ 89%/ 88%/ 60%. Das Ergebnis der 4-Tages-Behandlung ist hoch zufriedenstellend, ein kürzerer Behandlungszeitraum von 3 Tagen erreichte jedoch nicht mehr die vorgeschriebene Heilungsrate von 80%.

Fosmidomycin senkt in kurzer Zeit die Parasitenlast. Die durchschnittliche Parasiteneliminationszeit betrug 47 Stunden. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Wirkungsgeschwindigkeit herkömmlicher Malariamittel wie z.B. Chloroquin (54 Stunden) und Sulfadoxin-Pyrimethamin (42 Stunden). Ebenso wurde eine

schnelle Milderung der klinischen Symptome wie Fieber beobachtet, für welches eine durchschnittliche Entfieberungszeit von 26 Stunden ermittelt wurde.

Die Therapie wurde gut vertragen. Alle klinischen Erscheinungen waren von milder bis moderater Ausprägung. In Übereinstimmung mit früheren Studien waren gastrointestinale Nebenwirkungen (55% der Patienten) am häufigsten. Dies kann durch die geringe Resorption von Fosmidomycin im Darmtrakt und dessen antibiotischer Aktivität erklärt werden.

Fosmidomycin hat keine gametozytozide Wirkung. Das hohe und signifikante Aufkommen von Gametozyten im Verlauf der Studie ($p < 0,0001$) legt den Verdacht nahe, dass im Gegenteil Fosmidomycin die Gametozytenbildung induziert.

Die schnelle und effektive Wirkung, mit der Fosmidomycin eine klinische Heilung der Symptome und Parasitenfreiheit erreichte, und seine gute Verträglichkeit sind Eigenschaften, die in Zukunft weiter genutzt werden sollten. Jedoch schließt die hohe Rekrudeszenzrate die Anwendung von Fosmidomycin als Monotherapie aus. So sollte Fosmidomycin in Kombination mit anderen Malariamitteln getestet werden. Ein Kombinationspartner könnte die Wirksamkeit verstärken, die Behandlungsdauer herabsetzen und Fosmidomycin gegen die Bildung von Resistenzen schützen. Auch könnte die Gametozytenbildung reduziert werden.

6. Literatur

- ¹ World Health Organisation. Malaria. *Fact Sheet* 94. 1998.
- ² World Health Organisation, 1997. World malaria situation in 1994, Part I. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 72:269-276.
- ³ White, N.J., 1992. Antimalarial drug resistance: the pace quickens. *J Antimicrob Chemother* 30:571-585.
- ⁴ Sabatinelli, G., Joergensen, P., Majori, G., WHO EURO, Copenhagen, Denmark 2001. Malaria in the WHO European Region (1971-1999). Surveillance report. *Euro Surveill* 6:61-5.
- ⁵ Kuzuyama, T., Shizimu, T., Takahashi, S. and Seto, H., 1998. Fosmidomycin, a specific inhibitor of 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase in the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis. *Tetrahedron Lett.* 39:7913.
- ⁶ Zeidler, J., Schwender, J., Müller, C., Wiesner, J., Weidemeyer, C., Beck, E., Jomaa, H. and Lichtenthaler, H.K., 1998. Inhibition of the non-mevalonate 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate pathway of plant isoprenoid biosynthesis by fosmidomycin. *Z. Naturforsch. C.* 53:980.
- ⁷ Ebbell, B., 1937. The Papyrus Ebers. *Levin & Munksgaard, Kopenhagen* 1937.
- ⁸ Bradley, D.J., 1991. Malaria – whence and whither: 15. In: Target, G.A.T.: *Malaria – waiting for the vaccine*. 1. Aufl., John Wiley & Sons Ltd., Chichester, New York, Queensland, Rexdale, Singapore.
- ⁹ Withington, 1909. Greek therapeutics and the malaria theory. In: Jones WHS, 1909. Malaria and Greek History. *Manchester University Publication historical series VIII*, 1909.
- ¹⁰ Bruce-Chwatt, L.J., 1988. History of malaria from prehistory to eradication. In: Wernsdorfer, W.H. & McGregor, I., 1988. Malaria: Principles and practice of malariology. *Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne & New York*, 1988.
- ¹¹ Laveran, A., 1880. Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. *Bull Acad Méd* 9:1235.
- ¹² Laveran, A., 1881. Description d'un nouveau parasite découvert dans le sang de malades atteints de fièvre palustre. *C R Séances Acad Sciences* 93:627-630.
- ¹³ Ross, R., 1897. On some peculiar pigmented cells found in two mosquitos fed on malarial blood. *BMJ* 2:1786-1788.
- ¹⁴ Bignami, A., 1899. Come si prendono le febbri malariche. *Boll R Acad Med Roma* 25:17-46.
- ¹⁵ World Health Organisation, 1996. World malaria situation in 1993. *Wkly Epidemiol Rec* 71:17-24, 25-32, 37-39, 41-48.
- ¹⁶ modifiziert nach: Malaria. An exhibition at the Wellcome Tropical Institute, London 1987.

-
- ¹⁷ Barnwell, J.W. and Galinski, M.R. Invasion of vertebrate cells: Erythrocytes; Chaptor 7: 93-112, in: Sherman., I.W.: *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection*, 1998 ASM Press, Washington, D.C.
- ¹⁸ Wilson, R.J.M. Extrachromosomal DNA: Plastid DNA, Chaptor 19: 277-283, in: Sherman., I.W.: *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection*, 1998 ASM Press, Washington, D.C.
- ¹⁹ Palmer, J.D. and Delwiche, C.F., 1996. Second-hand chloroplasts and the case of the disappearing nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7432-7435.
- ²⁰ Wilson, R.J.M. Extrachromosomal DNA: Plastid DNA, modifizierte Darstellung von Palmer, J.D., und Delwiche, C.F., Chaptor 19: 280, in: Sherman., I.W.: *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection*, 1998 ASM Press, Washington, D.C.
- ²¹ Rogers et al. The plasmodium rRNA genes: Developmental regulation and drug target, Chaptor 14: 214, in: Sherman., I.W.: *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection*, 1998 ASM Press, Washington, D.C.
- ²² MacDonald, 1957. The epidemiology and control of malaria. 1.Aufl., Oxford University press, London.
- ²³ Aikawa, M., Iseki, M., Barnwell, J.W., Taylor, D., Oo, M.M., Howard, R.J., 1990. The pathology of human cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 43:30-7.
- ²⁴ Mehta, K.S., Halankar, A.R., Makawana, P.D., Torane, P.P., Satija, P.S., Shav, V.B., 2001. Severe acute renal failure in malaria. *J Postgrad Med* 47(1):24-26.
- ²⁵ Prakash, J., Gupta, A., Kumar, O., Rout, S.B., Malhotra, V., Srivastava, P.K., 1996. Acute renal failure in falciparum malaria – increasing prevalence in some areas of India – a need for awareness. *Nephrol Dial Transplant* 11(12):2412-6.
- ²⁶ Waller, D., Krishna, S., Crawley, J., Miller, K., Noston, F., Chapman, D., ter Kuile, F.O., Craddock, C., Berry, C., Holloway, P.A., Brewster, D., Greenwood, B.M., White, N.J., 1995. Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children. *Clin Infect Dis* 21(3):577-87.
- ²⁷ Missinou, M.A., Issifou, S., Adegnika, A.A., Matsiégui, P.B., Kremsner, P.G., Olala, C.H.O., Wypij, D., Taylors, T.E. Establishing the Severe Malaria in African Children (SMAC) Network. Datas from Gabon, Gambia, Ghana, Kenya, Malawi. (*unveröffentliche Befunde*) 2002.
- ²⁸ Chishti, S.A., Duidang, L., Kasar, A., Raman, M., Luikham, A., 2000. Severe falciparum malaria complications in Ukhrul, Manipur. *J Indian Med Assoc* 98(10):619-622.
- ²⁹ Sowunmi, A., Akindele, J.A., Balogun, M.A., 1995. Leucocyte counts in falciparum malaria in African children from an endemic area. *Afr J Med Med Sci* 24(2):145-149.
- ³⁰ El-Shoura, S.M., 1993. Falciparum malaria in naturally infected human patients: IV – Ultrastructural changes in peripheral white blood cells. *Ann Parasitol Hum Com* 68(4):169-175.
-

-
- ³¹ Enwere, G., Van Hensbroeck, M.B., Adegbola, R., Palmer, A., Onyiora, E, Weber, M., Greenwood, B., 1998. Bacteraemia in cerebral malaria. *Ann Trop Paediatr* 18(4):275-278.
- ³² Abdalla, S.H., 1988. Peripherical blood and bone marrow leucocytes in Gambian children with malaria: numerical changes and evaluation of phagocytosis. *Ann Trop Paediatr* 8(4):250-258.
- ³³ Shanks, G.D., Wilairatanaporn, C., 1992. Eosinophilic response to falciparum malaria infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 23(4):795-797.
- ³⁴ Duvic, C., Rabar, D., Didelot, F., Nedelec, G., 2000. Acute renal failure during severe malaria: physiopathology and therapeutic management. Apropos of 2 cases. *Med Trop* 60(3):267-70.
- ³⁵ Grau, G.E., Taylor, T.E., Molyneux, M.E., Wirima, J.J., Vassalli, P., Hommel, M., Lambert, P.H., 1989. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *N Engl J Med* 320(24):1586-91.
- ³⁶ World Health Organization: Warrell, D.A., Molyneux, M.E., Beales, P.F., 1990. Severe and Complicated Malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84, Suppl. 2(1990) 1-65.
- ³⁷ Marsh, K., Forster, D., Waruiru, C., Mwangi, I., Winstanley, M., Marsh, V., Newton, C., Winstanley, P., Warn, P., Peshu, N., et al. 1995. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 332(21):1399-404.
- ³⁸ Agbenyega, T., Angus, B.J., Bedu-Addo, G., Baffoe-Bonnie, B., Guyton, T., Stacpoole, P.W., Krishna, S., 2000. Glucose and lactate kinetics in children with severe malaria. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1569-76.
- ³⁹ Nguyen, P.H., Day, N., Pram, T.D., Ferguson, D.J., White, N.J., 1995. Intraleucocytic malaria pigment and prognosis in severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89(2):200-4.
- ⁴⁰ Metzger, W.G., Mordmuller, B.G., Kremsner, P.G., 1995. Malaria pigment in leucocytes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89(6):637-8.
- ⁴¹ Bruce-Chwatt, L.J., 1981. *Chemotherapy of malaria*, 2. Auflage, World Health Organisation, Geneva.
- ⁴² Bruce-Chwatt, L.J., Black, R.H., Canfield, C.J., Clyde, D.F., Peters, W., Wernsdorfer, W.H., 1986. *Chemotherapy of malaria*. Monograph Ser 27. World Health Organisation, Geneva.
- ⁴³ Darstellung aus Caumes, E., Danis, M., Mouchet, J., Duflo, B., Lagardère, B., Richard-Lenoble, D., Brucker, G., 1995. Maladies parasitaires – Paludisme, (114)91-122; in: Gentilini, M.; in: Gentilini, M.: *Médecine Tropicale*. 2. Tirage actualisé. Médecine-Sciences Flammarion; Paris.
- ⁴⁴ Winstanley, P., 2001. Modern chemotherapeutic options for malaria. *Lancet Infect Dis* 1(4):242-50.
-

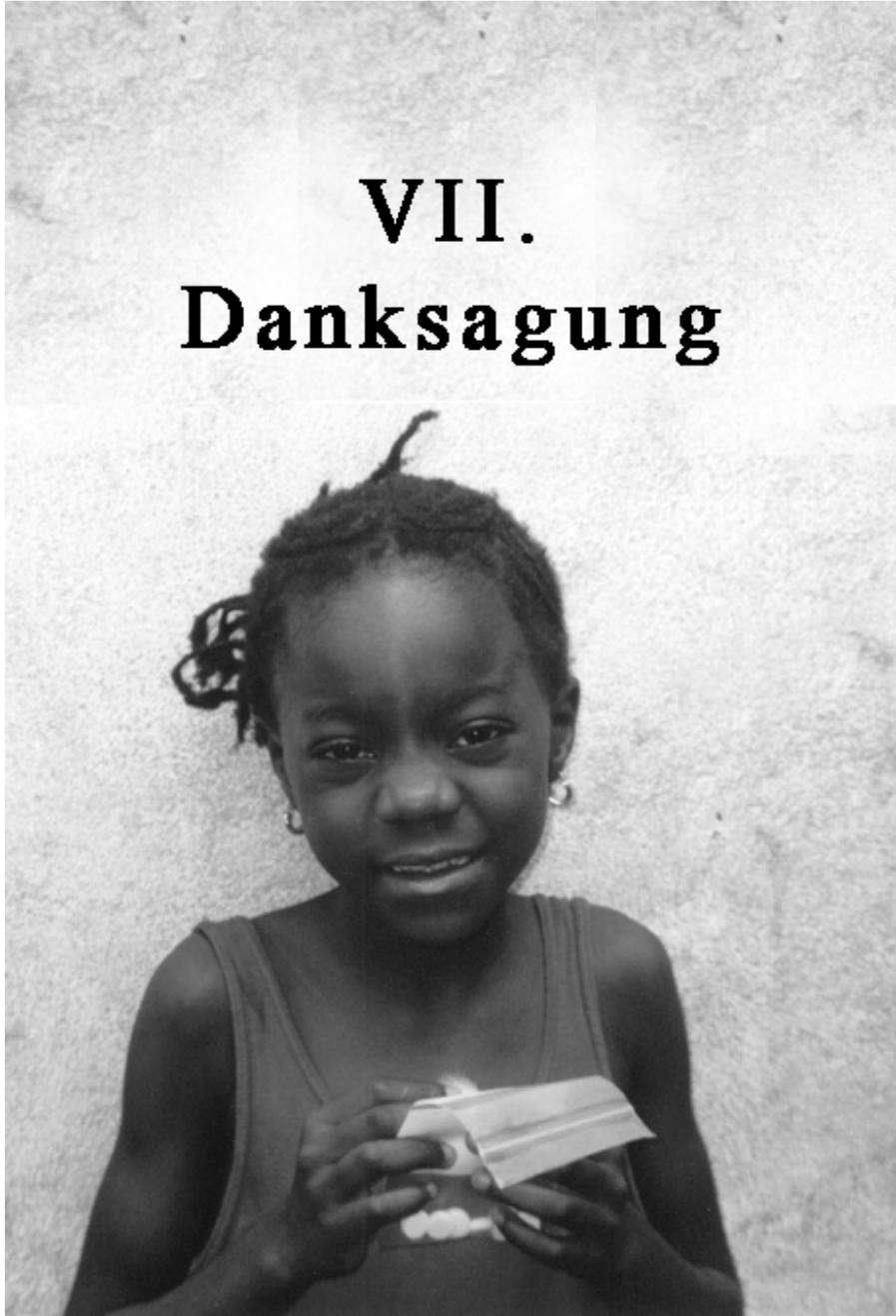
-
- ⁴⁵ Winstanley, P.A., Ward, R.W., Snow, R.W., 2002. Clinical status and implication of antimalarial drug resistance. *Microbes Infect* 4(2):157-64.
- ⁴⁶ Warrell, D.A., 1999. Management of severe malaria. *Parassitologia* 41(1-3):287-94.
- ⁴⁷ Kremsner, P.G., Winkler, S., Brands, C., Neifer, S., Beinzle, U., Graninger, W., 1994. Clindmycin in combination with chloroquine and quinine is an effective therapy for uncomplicative *Plasmodium falciparum* malaria in children from Gabon. *J. Infect. Dis.* 169:467-470.
- ⁴⁸ Metzger, W., Mordmüller, B., Graninger, W., Bienzle, U., Kremsner, P.G., 1995. High efficacy of short-term quinine-antibiotic combinations for treating adult malaria patients in an area in which malaria is hyperendemic. *Antimicrobial Agents Chemother* 39:245-246.
- ⁴⁹ Kremsner, P.G., Luty, A.J.F., Graninger, W., 1997. Combination chemotherapy for plasmodium falciparum malaria. *Parasitology Today* 13:167-8.
- ⁵⁰ Gilles, H.M. and Warrell, D.A., 1993. *Bruce-Chwatt's essential malariology*: 167. Available antimalarial drugs: their structure and relationships, 3. Edition, Edward Arnold, A Division of Hopper & Stoughton, London, Boston, Melbourne, Auckland.
- ⁵¹ Taylor, W.R., Richie, T.L., Fryauff, D.J., Picarima, H., Ohrt, C., Tang, D., Braitman, D., Murphy, G.S., Widjaja, H., Tjitra, E., Ganjar, A., Jones, T.R., Basri, H., Berman, J., 1999. Malaria prophylaxis using azithromycin: a double-blind, placebo-controlled trial in Irian Jaya, Indonesia. *Clin Infect Dis* 28(1):74-81.
- ⁵² Ridley, R.G., 1999. Planting the seeds of new antimalarial drugs. *Science* 285:1502-3.
- ⁵³ Kojo, H., Shigi, Y., Nishida, M., 1980. FR 31564, a new phosphonic acid antibiotic: bacterial resistance and membrane permeability. *J. Antibiotics* Jan;33(1):44-48.
- ⁵⁴ Mine, Y., Kamimura, T., Nonoyama, S., Nishida, M., Goto, S., Kuwahara, S., 1980. In vitro and in vivo antibacterial activity of FR 31564, a new phosphonic acid antibiotic. *J. Antibiotics* 33:36-43.
- ⁵⁵ Kuemmerle, H.P., Murakawa, T., Soneoka, K., Konishi, T., 1985. Fosmidomycin: a new phosphonic acid antibiotic. Part I: Phase I tolerance studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23(10):515-520.
- ⁵⁶ Okuhara, M., Kuroda, Y., Goto, T., Okamoto, M., Terano, H., Kohsaka, M., Aoki, H., Imanaka, H., 1980. Studies on new phosphonic acid antibiotics. III. Isolation and characterization of FR-31564, FR-32863, FR-33289. *J Antibiot* 33:24-8.
- ⁵⁷ Kamiya, T., Hashimoto, M., Hemmi, K. and Takeno, H., 1980. Hydroxyamino-hydrocarbon-phosphonic acids. Fujisawa Pharmaceutical Company, *United States Patent* 4,206,156.
- ⁵⁸ Shigi, Y., 1989. Inhibition of bacterial isoprenoid synthesis by fosmidomycin, a phosphonic acid-containing antibiotic. *The British Society for Antimicrobial Chemotherapy* 131-145.

-
- ⁵⁹ Jomaa, H., Wiesner, J., Sanderbrand, S., Altincicek, B., Weidemeyer, C., Hintz, M., Turbachova, I., Zeidler, J., Eberl, M., Lichtenthaler, H.K., Soldati, D., Beck, E., 1999. Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drug. *Science* 285(5433):1573-1576.
- ⁶⁰ Beytia, E.D., and Porter, J.W., 1976. Biochemistry of polyisoprenoid biosynthesis. *Annu. Rev. Biochem.* 45:113.
- ⁶¹ Lois, L.M., Campos, N., Putra, S.R., Danielsen, K., Rohmer, M., Boronat, A., 1998. Cloning and characterization of a gene from *Escherichia coli* encoding a transketolase-like enzyme that catalyzes the synthesis of D-1-deoxyxylulose 5-phosphate, a common precursor for isoprenoid, thiamin, and pyridoxol biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:2105.
- ⁶² Takahashi, S., Kuzuyama, T., Wanatabe, H., Seto, H., 1998. A 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase catalyzing the formation of 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate in an alternative nonmevalonate pathway of terpenoid biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:9879.
- ⁶³ Rohmer, M., Knani, M., Simonin, P., Sutter, B., Sahn, H., 1993. Isoprenoid biosynthesis in bacteria: a novel pathway for the early steps leading to isopentenyl diphosphate. *Biochem. J.* 295:517-24.
- ⁶⁴ Kuemmerle, H.P., Murakawa, T., De Santis, F., 1987. Pharmacokinetic evaluation of fosmidomycin, a new phosphonic acid antibiotic. *Chemioterapia* 6(2):113-119.
- ⁶⁵ Murakawa, T., Sakamoto, H., Fukada, S., Konishi, T., Nishida, M., 1982. Pharmacokinetics of fomidomycin, a new phosphonic acid antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 21:224-230.
- ⁶⁶ Kuemmerle, H.P., Murakawa, T., Sakamoto, H., Sato, N., Konishi, T., De Santis, F., 1985. Fosmidomycin, a new phosphonic acid antibiotic Part II: 1. Human pharmacokinetics. 2. Preliminary early phase IIa clinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 23:521-528.
- ⁶⁷ Tsuchiya, T., Ishibashi, K., Terakawa, M., Nishiyama, M., Itoh, N., Noguchi, H., 1982. Pharmacokinetics and metabolism of fosmidomycin, a new phosphonic acid, in rats and dogs. *Europ. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 7:59-64.
- ⁶⁸ Sylla, E.H., Kun, J.F., Kremsner, P.G., 2000. Mosquito distribution and entomological inoculation rates in three malaria-endemic areas in Gabon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 94:652-6.
- ⁶⁹ Wildling, E., Winkler, S., Kremsner, P.G., Brandts, C., Jenne, L., Wernsdorfer, W.H., 1995. Malaria epidemiology in the province of Moyen Ogooué, Gabon. *Trop Med Parasitol* 46:77-82.
- ⁷⁰ Winkler, S., Brandts, C., Wernsdorfer, W.H., Graninger, W., Bienzle, U., Kremsner, P.G., 1994. Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Gabon. Activity correlations between various antimalarials. *Trop Med Parasitol.* 45:214-8.

-
- ⁷¹ Kremsner, P.G., Zotter, G.M., Feldmeier, H., Graninger, W., Rocha, R.M., Wiedermann, G., 1988. A comparative trial of three regimens for treating uncomplicated falciparum malaria in Acre, Brazil. *J. Infect. Dis.* 158, 1368-71.
- ⁷² Planche, T., Krishna, S., Kombila, M., Engel, K., Faucher, JF., Ngou-Milama, E., Kremsner, P.G., 2001. Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria. *Am J Trop Med Hyg* 65:599-602.
- ⁷³ Wernsdorfer, W.H. & McGregor, I., 1988. Malaria: Principles and practice of malariology. *Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York*, 1988.
- ⁷⁴ Kun, J.F., Schmidt-Ott, R.J., Lehman, L.G., Lell, B., Luckner, D., Greve, B., Matousek, P., Kremsner, P.G., 1998. Merozoite surface antigen 1 and 2 genotypes and rosetting of *Plasmodium falciparum* in severe and mild malaria in Lambarene, Gabon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:11-4.
- ⁷⁵ Giadom, B., de Veer, G.E., van Hensbroek, M.B., Corrah, P.T., Jaffar, S., Greenwood, B.M., 1996. A comparative study of parenteral chloroquine, quinine and pyrimethamine-sulfadoxine in the treatment of Gambian children with complicated, non-cerebral malaria. *Ann Trop Paediatr.* 16:85-91.
- ⁷⁶ Clyde, D.F., Miller, R.M., DuPont, H.L., Hornick, R.B., 1971. Antimalarial effects of tetracyclines in man. *J Trop Med Hyg.* 74:238-42.
- ⁷⁷ Rieckmann, K.H., Powell, R.D., McNamara, J.V., Willerson, D. Jr., Lass, L., Frischer, H., Carson, P.E., 1971. Effects of tetracycline against chloroquine-resistant and chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg.* 20:811-5.
- ⁷⁸ Lell, B., Kremsner, P.G. 2002. Clindamycin as an antimalarial drug: a review of recent trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(8):2315-2320.
- ⁷⁹ Hassan, A.M., Ashton, M., Kihamia, C.M., Mtey, G.J., Bjorkman, A., 1996. Multiple dose pharmacokinetics of oral artemisinin and comparison of its efficacy with that of oral artesunate in falciparum malaria patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 90 :61-65.
- ⁸⁰ Fischera, M.E. and Roos, D.S., 1997. A plastid organelle as a drug target in apikomplexan parasites. *Nature* 390:407-409.
- ⁸¹ Kremsner, P.G. and Graninger, W., 1992. Clindamycin in the treatment of experimental and human malaria. *Rev Contemp Pharmacother.* 3:275-279.
- ⁸² Kremsner, P.G., Winkler, S., Brandts, C., Graninger, W., Bienzle, U., 1993. Curing of chloroquine-resistant malaria with clindamycin. *Am J Trop Med Hyg.* 49:650-654.
- ⁸³ von Seidlein, L., Milligan, P., Pinder, M., Bojang, K., Anyalebechi, C., Gosling, R., Coleman, R., Ude, J.I., Sadiq, A., Duraisingh, M., Warhurst, D., Allouche, A., Targett, G., McAdam, K., Greenwood, B., Walraven, G., Olliaro, P., Doherty, T., 2000. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 355(9201):352-7.

-
- ⁸⁴ Hogenauer, C., Hammer, H.F., Krejs, G.J., Reisinger, E.C., 1998. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 27:702-10.
- ⁸⁵ Wistrom, J., Norrby, S.R., Myhre, E.B., Eriksson, S., Granstrom, G., Lagergren, L., Englund, G., Nord, C.E., Svenungsson, B., 2001. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 47:43-50.
- ⁸⁶ Gilles, H.M. and Warrell, D.A., 1993. *Bruce-Chwatt's essential malariology*: 43; 3. Edition, Edward Arnold, A Division of Hopper & Stoughton, London, Boston, Melbourne, Auckland.
- ⁸⁷ White, N.J., 1999. Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy. *Parassitologia* 41:301-8.
- ⁸⁸ Reichenberg, A., Wiesner, J., Weidemeyer, C., Dreiseidler, E., Sanderbrand, S., Altincicek, B., Beck, E., Schlitzer, M., Jomaa, H., 2001. Diaryl ester prodrugs of FR900098 with improved in vivo antimalarial activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 11:833-5.

VII. Danksagung



7. Danksagung

Mein Dank gilt allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben,
meinen Kollegen, nicht nur im Labor, Ronnie Binder, Stephan Brenner, Pierre Blaise Matsiégui, Annika Petelski, Uli Mueller-Roemer, Kerstin Schips, Larsen Seydel, Nicole Szlezak,

meinen Mitstreitern Akim A. Adegnika, Thomas Baranek, Steffen Borrmann, Saadou Issifou, Bertrand Lell, Michel A. Missinou, Marcel Nkeyi, Ariane Ntseyi, für die Zusammenarbeit, Mithilfe und Unterstützung im Labor.

Ich danke den Kindern der 1/95-C Studie von Lambaréné, die mir den Abschied aus Gabun sehr erschwerten.

Insbesondere danke ich Herrn Professor Peter Kremsner, der mir den Aufenthalt in Lambaréné ermöglichte, mich wissenschaftlich betreute und dessen Verdienst es ist, dass diese Arbeit gelungen ist.

Ich danke meinen Eltern Dr. med. Margret Schindler-Gloe und Herbert Schindler.

8. Lebenslauf

Geburtsdatum: 23.05.1977
Geburtsort: Reutlingen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Besuch des Gymnasiums des Bildungs-Zentrum-Nord in Reutlingen, Abitur im Mai 1996

Zivildienst in der Gustav-Werner-Stiftung in Reutlingen bis 1997

1997 Studienbeginn der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen

1999 Ärztliche Vorprüfung

1999 - 2000 Wissenschaftliche Hilfskraft am Anatomischen Institut in Tübingen

2000 1. Staatsexamen

Feb.2001 – Feb.2002 Forschungsaufenthalt im Forschungslabor des Albert-Schweitzer-Hospital in Lambaréné, Gabun

Feb.2003 – Juni 2003 Auslandssemester an der Universidad de Santiago de Compostela, Spanien

2003 2. Staatsexamen

2003 – 2004 Praktisches Jahr

1. Drittel: Chirurgie in East London, Südafrika

2. Drittel: Innere Medizin, Vevey, Schweiz

3. Drittel: Pädiatrie, Reutlingen

30. Nov. 2004 3. Staatsexamen