

Jahrgang 15

Nr. 20

28. Oktober 1993

Neues zur Malaria (B. Holzer)..... 77

Chloroquin ist nur noch in wenigen Gebieten wirksam gegen *Plasmodium falciparum*. Mefloquin ist zurzeit das wichtigste Medikament zur Prophylaxe (Chemosuppression) der Malaria. Halofantrin ist ein neues Malariamittel mit schizontozider Wirkung, das jedoch gegen Mefloquin-resistente Plasmodien nicht genügend wirkt. Es eignet sich auch nicht zur Prophylaxe. In der Malariabehandlung findet es am ehesten Verwendung, wenn Mefloquin kontraindiziert ist.

Update

Neues zur Malaria

B. Holzer

Manuskript durchgesehen von Ch. Hatz, R. Lundershausen,
P.A. Raeber, R. Steffen und W.H. Wernsdorfer

In den letzten Jahren ist *Plasmodium falciparum*, der Erreger der Malaria tropica, fast weltweit gegen Chloroquin resistent geworden; nur in Zentralamerika und im Nahen Osten kann man noch mit einer zuverlässigen Wirkung rechnen. Teilweise bestehen auch Resistenzen gegen andere Malariamittel. Im melanesischen Raum sind neuerdings zudem Chloroquin-resistente Stämme von *Plasmodium vivax* aufgetreten.

Aus der Schweiz reisen jährlich mehr als 700'000 Personen in tropische oder subtropische Gebiete, in denen Malaria übertragen werden kann. Trotzdem hat sich – wahrscheinlich wegen der guten Prophylaxestrategie – die Zahl der meist aus Ostafrika eingeschleppten Malariafälle zwischen 250 und 350 pro Jahr stabilisiert.

Malariaphylaxe

Die Frage, wie heute eine wirksame und gut verträgliche Malariaphylaxe durchgeführt werden soll, kann selbst erfahrene Experten in Verlegenheit bringen. Das Ziel der heute oft als *Chemosuppression* bezeichneten Prophylaxe ist in erster Linie, eine Infektion mit *Plasmodium falciparum* (mit möglichem letalem Verlauf) zu verhüten.

Einig ist man sich darüber, dass in jedem Fall eine wirksame *Expositionsprophylaxe* zur Verminderung von infektiösen Stichen durchgeführt werden soll.

Bei der *medikamentösen Prophylaxe* muss versucht werden, unerwünschte Wirkungen gegen das Risiko einer Malariainfektion abzuschätzen.

Aktuelle Empfehlungen

Prophylaxeempfehlungen hängen davon ab, welche Medikamente in einem bestimmten Land erhältlich sind. In der Schweiz stehen *Chloroquin* (Nivaquine®, Resochin® u.a.), *Mefloquin* (Lariam®, Mephaquin®), neu wieder *Proguanil* (Paludrine®) und ganz neu *Halofantrin* (Halfan®) zur Verfügung. Das letztere ist allerdings zur Prophylaxe *nicht* geeignet. Die Kombinationen *Sulfadoxin/Pyrimethamin* (Fansidar®) und *Sulfadoxin/Pyrimethamin/Mefloquin* (Fansimef®) haben an Bedeutung eingebüsst und werden nur noch für spezielle Fälle eingesetzt.

Die Schweizerische Arbeitsgruppe für reisemedizinische Beratung publiziert in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheitswesen regelmässig Empfehlungen zur Prophylaxe der Malaria für Kurzaufenthalter bis zu 3 Monaten. Mit einheitlichen Empfehlungen soll einer Verunsicherung der Reisenden vorgebeugt und dem Arzt ermöglicht werden, Reisende ohne übermässigen Zeitaufwand kompetent zu beraten (siehe Tabelle 1).

Viele grössere Städte in Asien, Südamerika und zum Teil auch im südlichen Afrika sind malariafrei. Eine Malariaphylaxe ist dort in der Regel nicht notwendig. Ausnahmen sind z.B. Karachi und Delhi.

Chloroquin, das nur noch in Zentralamerika, im vorderen Orient und in Ägypten zuverlässig wirksam ist, wird *nicht mehr als Dauerprophylaxe*, sondern als Notfalltherapie empfohlen. In diesen Gebieten mit vorwiegender Verbreitung von *Plasmodium vivax* ist das Risiko, an einer gefährlichen *Falciparum*-Malaria zu erkranken, vor allem während der Trockenzeit sehr gering.

Die Schweizerische Arbeitsgruppe empfiehlt eine *Notfalltherapie* mit *Sulfadoxin/Pyrimethamin/Mefloquin* (Fan-

simef®) nur noch im Mittleren Osten, jedoch nicht mehr in Südostasien und Südamerika.

In allen übrigen Gebieten wird generell eine *Notfalltherapie mit Mefloquin* empfohlen. Kann innerhalb von 6 bis 12 Stunden keine zuverlässige medizinische Institution konsultiert werden, so sollen bei Malariaverdacht sofort 500 mg Mefloquin eingenommen werden. Diese Dosis wird nach 6 bis 8 Stunden wiederholt; bei Personen unter 60 kg Körpergewicht genügen 250 mg als zweite Dosis. Die «klassische» Behandlung mit 1500 mg Mefloquin (750 mg initial, gefolgt von 500 mg nach 8 Stunden und bei Personen über 60 kg nach 8 Stunden nochmals 250 mg) ist besser dokumentiert, jedoch auch wesentlich häufiger mit unerwünschten Wirkungen behaftet.

Eine *ständige Prophylaxe mit Mefloquin* ist in Afrika südlich der Sahara, in Teilen von Indonesien und auf einzelnen Südseeinseln (z.B. Vanuatu) notwendig.

Die Kombination *Chloroquin/Proguanil* ist für spezielle Fälle reserviert, wie z.B. Schwangere, Langzeitaufenthalter, und Personen mit Mefloquinunverträglichkeit. Meistens werden 300 mg Chloroquin einmal wöchentlich und *zweimal* 100 mg Proguanil *täglich* eingenommen. Die nach diesem Schema durchgeführte Prophylaxe ist (wegen der kurzen Halbwertszeit von Proguanil) weniger wirksam als eine Mefloquin-Prophylaxe.

Verschiedene neue Arzneimittel befinden sich in der klinischen Prüfphase. Bis sie jedoch marktreif sind, wird es noch Jahre dauern. Atovaquon, ein Hydroxynaphthochinon, das auch zur Behandlung von Infektionen mit *Pneumocystis carinii* verwendet wird und Qinghaosu-Derivate sind zur Behandlung von multiresistenten *Falciparum*-Stämmen, jedoch nicht zur Prophylaxe geeignet. Obwohl jetzt in verschiedenen Ländern eine Malariavakzine in Feldversuchen geprüft wird, kann es noch Jahre dauern, bis sie kommerziell erhältlich ist.¹

Da sich die medikamentöse Prophylaxe der Malaria immer problematischer gestaltet, kommt einer *Expositionsprophylaxe* mit Diäthyltoluamid-haltigen Repellentien, die auf die Haut aufgetragen werden, sowie Pyrethroid-haltigen Insektiziden und imprägnierten Moskitonetzen eine entscheidende Bedeutung zu.²

Halofantrin: ein neues Malariamittel

Halofantrin (Halfan®) ist ein neues Malariamittel, das gegen Malariaparasiten wirksam ist, die gegen Chloroquin oder Sulfadoxin/Pyrimethamin resistent sind. Dagegen ist es nicht genügend wirksam gegen Plasmodien, die gegen Mefloquin resistent sind.

Chemie/Pharmakologie

Halofantrin ist ein 9-Phenanthren-Methanol-Derivat und gehört wie Chinin und Mefloquin zur Gruppe der Arylaminoalkohole. Die Wirkung von 9-Phenanthrenmethanolen gegen Malariaparasiten ist schon seit dem zweiten Weltkrieg bekannt. Die weitere Prüfung dieser Gruppe begann jedoch erst in den sechziger Jahren, als zunehmend Chloroquin-resistente Parasiten auftraten. Halofantrin ist seit mehreren Jahren in Frankreich und Deutschland und

vor allem in frankophonen afrikanischen Ländern im Handel. Es besitzt nur eine *schizontozide Wirkung* auf die ungeschlechtlichen Formen im Blut. Gegen exoerythrozytäre Formen in der Leber (*P. vivax*) und gegen Gametozysten ist es unwirksam. Halofantrin wirkt wahrscheinlich ähnlich wie z.B. Chloroquin über eine Störung des Proteinstoffwechsels im Parasiten.

Pharmakokinetik

Halofantrin ist schlecht wasserlöslich. Nach oraler Verabreichung wird es unvollständig und langsam über mehrere Stunden resorbiert. Bei gleichzeitiger Verabreichung *mit einer fettreichen Mahlzeit* kann die Resorption bis auf das 10fache gesteigert werden.³ Es besteht eine grosse intra- und interindividuelle Variabilität. Halofantrin muss wegen dieser Probleme fraktioniert in drei Dosen in Abständen von sechs Stunden verabreicht werden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 5 bis 7 Stunden oder noch später erreicht. Die Plasmahalbwertszeit ist individuell verschieden und beträgt meistens 24 bis 48 Stunden, diejenige des aktiven Metaboliten N-Desbutylhalofantrin über 4 Tage. Bei Malariakranken ist die Halbwertszeit von Halofantrin deutlich verlängert (91 bis 113 Stunden), während diejenige des Metaboliten unverändert ist. Die Ausscheidung erfolgt wahrscheinlich vorwiegend mit dem Stuhl, ist aber beim Menschen nicht dokumentiert.

Klinische Erfahrungen

Prophylaxe

Halofantrin eignet sich nicht zur Malariaprophylaxe, da entsprechende toxikologische Langzeitstudien fehlen. Es liegen auch keine einschlägigen klinischen Studien vor.

Therapie

Die Wirksamkeit von Halofantrin ist an rund 4000 Patienten in etwa 50 vorwiegend unkontrollierten Studien geprüft worden. Halofantrin ist bei Erwachsenen und bei Kindern mit chloroquinresistenter *Plasmodium-falciparum-Malaria* oder *Plasmodium-vivax-Malaria* in 80 bis 100% wirksam.

Die Patienten entfiebern jeweils nach 34 bis 78 Stunden, die Parasitämie verschwindet nach 18 bis 100 Stunden. Erfahrungen bei der Behandlung von Infektionen mit *P. malariae* und *P. ovale* beschränken sich auf Einzelfälle.

In einer prospektiven Studie wurden 74 nicht-immune Tropenrückkehrer mit Malaria (wovon 50 Fälle mit *P. falciparum* und einer mittleren Parasitendichte von 40350/μl) mit Halofantrin behandelt. Von denjenigen, die nur drei Halofantrin-Dosen (total 1500 mg) erhielten, hatten 9% innerhalb eines Monats einen Rückfall. Hingegen waren alle Patienten geheilt, die nach sieben Tagen nochmals drei Dosen erhielten.⁴

In einer kontrollierten Studie in Thailand wurde Halofantrin bei 198 Kranken mit unkomplizierter *Falciparum-Malaria* mit *Mefloquin* verglichen. Eine Standarddosis Halofantrin (24 mg/kg) ergab eine Versagerquote von 35%, Mefloquin (25 mg/kg) hingegen lediglich von 10%.

Tabelle 1: Malariaprophylaxe für Kurzeitaufenthalter (bis zu drei Monaten)*

Reiseziele	Empfohlene Prophylaxe
Malariafreie Städte z.B. Nairobi, Harare, Johannesburg, Bangkok, Colombo, Manaus	Keine Malariaprophylaxe
Gebiete mit geringem Malariarisiko z.B. Nordafrika, Mauritius Mittelamerika, Haiti, Naher Osten, Ägypten	Nur Expositionsprophylaxe, keine medikamentöse Prophylaxe oder Notfalltherapie Chloroquin-Notfalltherapie**
Gebiete mit mässigem Malariarisiko Südamerika, Sri Lanka, Südindien, Südostasien Indischer Subkontinent	Mefloquin-Notfalltherapie° Chloroquin täglich mit Notfalltherapie (Mefloquin oder Fansimef)
Gebiete mit beträchtlichem Malariarisiko Afrika südlich der Sahara, Madagaskar, Sumatra, Borneo, Irian Jaya, Papua Neu Guinea, einzelne Südseeinseln, einzelne Gebiete in Thailand (die Provinzen Trat und Tak) und Brasilien (Rhodonia, Acre)	Mefloquin-Prophylaxe°°

* Nach den Empfehlungen der Schweizerischen Arbeitsgruppe für reisemedizinische Beratung

** Chloroquinbase: Tag 1: 10 mg/kg, Tag 2: 10 mg/Tag, Tag 3: 5 mg/kg.

° Mefloquin 500 mg sofort, nach 8 Stunden nochmals 500 mg (Personen unter 60 kg nur 250 mg).

°° Mefloquin wöchentlich 250 mg. Die medikamentöse Prophylaxe soll 1 Woche vor der Abreise, während des ganzen Aufenthaltes sowie 4 Wochen nach Verlassen des Endemiegebietes durchgeführt werden.

In einer weiteren Studie bei 437 Personen wurde hochdosiertes Halofantrin (total 72 mg/kg) besser vertragen und war wirksamer als Mefloquin.⁵

Resistenzprobleme

Kreuzresistenzen von Halofantrin und Mefloquin (sowohl in vitro wie auch in vivo) sind in verschiedenen Publikationen aus Thailand, Zentral- und Westafrika beschrieben. In einzelnen Gebieten von Thailand (Trat-Provinz) sind 72% der Falciparum-Stämme gegen Halofantrin und 66% gegen Mefloquin resistent.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Gemäss einer Übersicht, die 1973 mit Halofantrin behandelte Personen umfasst, sind unerwünschte Wirkungen wie Bauchschmerzen, Juckreiz, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen oder Exantheme verhältnismässig selten.⁷ Es ist jedoch nicht immer leicht, die multiplen Symptome einer Malariainfektion von Arzneimittel-bedingten Wirkungen zu unterscheiden.

In einer vergleichenden Studie wurden gastrointestinale Symptome bei 15 bis 25% der mit Halofantrin und bei 10 bis 40% der mit 1000 mg Mefloquin behandelten Patienten beobachtet.⁸ Hypoglykämien, wie sie unter Chinin beobachtet werden können, wurden unter Halofantrin bei gesunden Freiwilligen nicht festgestellt.⁹

Halofantrin kann auch in üblichen Dosen (1500 mg über einen Tag verteilt) auf die Reizleitung des Herzens einwirken. Bei herzgesunden Freiwilligen konnte im EKG eine Verlängerung der PQ- und der QTc-Zeit, vereinzelt aber auch eine komplexe Rhythmusstörung (ventrikuläre Tachykardie vom Typ «Torsade de pointes») beobachtet werden.¹⁰ Die Auswirkungen auf die QTc-Zeit waren noch ausgeprägter, wenn im Monat vor der Halofantringabe Mefloquin verabreicht worden war. (Mefloquin allein verursacht keine EKG-Veränderungen.¹¹) Bereits sind mehrere Todesfälle infolge von Rhythmusstörungen im Zusammenhang mit Halofantrin bekannt.

Nach einer Dosis von 3mal 500 mg Halofantrin verlängert sich die QTc-Zeit im EKG bei den meisten Behandelten geringgradig. Nur 5% weisen eine Verlängerung von mehr als 25% auf. Eine Normalisierung wird erst nach 1 bis 2 Wochen beobachtet. Die QTc-Zeit verlängert sich in direkter Relation zur Halofantrin-Plasmakonzentration. Aus diesem Grund wurde kürzlich die Einnahmeempfehlung geändert: Das Mittel soll nicht mehr mit fettreichen Mahlzeiten, sondern nur *nüchtern* eingenommen werden.¹² Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit angeborenem QTc-Syndromen angebracht. Diese idiopathischen QTc-Syndrome lassen sich oft nur mittels Langzeit- oder Belastungs-EKG feststellen.¹³ Bei Kleinkindern wurde zum Teil fälschlicherweise eine Epilepsie diagnostiziert.¹⁴ Mit einem vor jeder Halofantringabe routinemässig ge-

schriebenen Ruhe-EKG, wie dies von verschiedenen Autoren gefordert wird,¹⁵ kann deshalb ein QTc-Syndrom nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

QTc-Verlängerungen können auch von anderen Medikamenten sowie durch Thiaminmangel, Elektrolytveränderungen oder eine diabetische Neuropathie verursacht werden. Halofantrin soll deshalb nicht mit Antiarrhythmika der Klassen Ia und III (z.B. Chinin, Sotalol, Amiodaron), Astemizol (Hismanal®), Terfenadin (Teldane®), Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva oder Thioridazin (Melleril®) kombiniert werden. Auch bei Alkohol- oder Diabeteskranken sowie bei mangelernährten Personen ist Vorsicht geboten.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Halofantrin ist als Tabletten zu 250 mg erhältlich. Es ist in der Schweiz IKS-registriert, aber nicht kassenzulässig. Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg erhalten 3 Dosen zu 500 mg im Abstand von 6 Stunden (total 1500 mg). Kinder mit einem Gewicht unter 40 kg erhalten 3 Dosen zu 8 mg/kg Körpergewicht (total 24 mg/kg). Ein zweiter Behandlungszyklus nach 7 Tagen ist für nicht-immune Reisende aus Gebieten ohne Malariaübertragung und Kinder notwendig. In Deutschland und Frankreich ist eine Suspension für Kinder erhältlich. Obwohl Halofantrin mit fettreicher Nahrung besser resorbiert wird, muss das Mittel aus den oben erwähnten Gründen *nüchtern*, mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach einer Mahlzeit, eingenommen werden.

Halofantrin ist bei Kaninchen embryotoxisch und wird mit der Muttermilch ausgeschieden.¹⁶ Da beim Menschen keine Daten vorhanden sind, soll das Mittel während Schwangerschaft und Stillzeit nicht verwendet werden.

6 Tabletten Halofantrin kosten Fr. 32.45. Für eine korrekte Behandlung bei nicht-immunen Reisenden werden jedoch für zwei Behandlungszyklen 12 Tabletten benötigt, so dass Kosten von Fr. 64.90 entstehen. Mefloquin kostet vergleichsweise weniger (8 Tabletten Lariam® kosten Fr. 46.-, Mephaquin® Fr. 32.90).

Kommentar

Halofantrin ist ein hochwirksames Mittel zur Behandlung der multiresistenten Falciparum-Malaria. Es ist auch wirksam gegen Infektionen mit Plasmodium vivax. Es ist jedoch *nicht* wirksamer als Mefloquin. Zwischen beiden Mitteln liegen Kreuzresistenzen vor. Zur Prophylaxe darf es *nicht* eingesetzt werden. Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten mit zerebraler Malaria oder mit anderen komplizierten Verlaufsformen sind nicht dokumentiert. Wegen der variablen Resorption kann es gefährlich sein, Kranke mit komplizierter Malaria mit Halofantrin zu behandeln. Diese Patienten benötigen nach wie vor zumindest initial intravenös verabreichtes Chinin. Halofantrin darf ferner nicht eingesetzt werden, wenn Verdacht auf eine QTc-Zeit-Verlängerung besteht. Solche EKG-Veränderungen sind selten angeboren, sie können jedoch durch verschiedene Medikamente induziert werden und kommen auch bei Alkohol- und Diabeteskranken

sowie bei Patienten mit Elektrolytstörungen vor. Im Zweifelsfall soll vorsichtshalber ein EKG gemacht werden.

Die Anwendung von Halofantrin ist damit praktisch stark eingeschränkt. Das Medikament kommt zur Behandlung von Personen mit Mefloquin-empfindlicher Malaria in Frage, wobei jedoch die Vorbehalte in bezug auf mögliche kardiale Probleme beachtet werden müssen. Als Notfallmedikation bei Verdacht auf Malaria ist daher Halofantrin kaum geeignet. Für Personen, die kein Mefloquin nehmen dürfen (z.B. Epileptiker) stellt Halofantrin eine brauchbare Alternative dar. Die relativ kurze Halbwertszeit von Halofantrin ist ein epidemiologischer Vorteil gegenüber Mefloquin, wenn das Medikament in Gebieten mit intensiver Malariaübertragung therapeutisch eingesetzt wird (geringerer Selektionsdruck durch kürzere Halbwertszeit).

Literatur

- 1 Valero MV et al. Lancet 1993; 341: 705-10
- 2 Holzer B. pharma-kritik 1993; 15: 49-52
- 3 Milton KA et al. Br J Clin Pharmacol 1989; 28: 71-7
- 4 Weinke T et al. Am J Trop Med Hyg 1992; 47: 1-5
- 5 ter Kuile FO et al. Lancet 1993; 341: 1044-9
- 6 Ketrangse S et al. Southeast Asian J Trop Med Publ Health 1992; 23: 55-8
- 7 Horton RJ. Drugs Exp Clin Res 1990; 16: 497-503
- 8 Boudreau EF et al. Bull Wld Health Org 1988; 66: 227-35
- 9 Phillips RE et al. Br Med J 1986; 292: 1319-21
- 10 Monlun E et al. Lancet 1993; 341: 1541-2
- 11 Nosten F et al. Lancet 1993; 341: 1054-6
- 12 Anon. Dtsch Apoth Zeitg 1993; 133: 2810
- 13 Osterhues HH et al. Dtsch Med Wochenschr 1993; 118: 1589-93
- 14 Singh B et al. Lancet 1993; 341: 741-2
- 15 Castot A et al. Lancet 1993; 341: 1541
- 16 Bryson HM, Goa KL. Drugs 1992; 43: 236-58

Reviewer dieser Ausgabe:

Dr. Ch. Hatz, Medizinische Abteilung, Schweizerisches Tropeninstitut, CH-4002 Basel
PD Dr. R. Lundershausen, Thälmannstr. 25, D-99085 Erfurt
Dr. P.A. Raebler, Bundesamt für Gesundheitswesen, Hessesstr.27E, CH-3097 Liebefeld/Bern
Prof. Dr. R. Steffen, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität, Sumatrastr. 20, CH-8006 Zürich
Prof. Dr. W.H. Wernsdorfer, Cranachstr. 8, A-1130 Wien

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Katharina Tobler
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studierende Fr. 46.-),
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.