

Weiterbildung im Bereich Infektiologie

Seminarblock 1 „Pharmakotherapie und medikamentöse Prophylaxe
von Infektionskrankheiten“

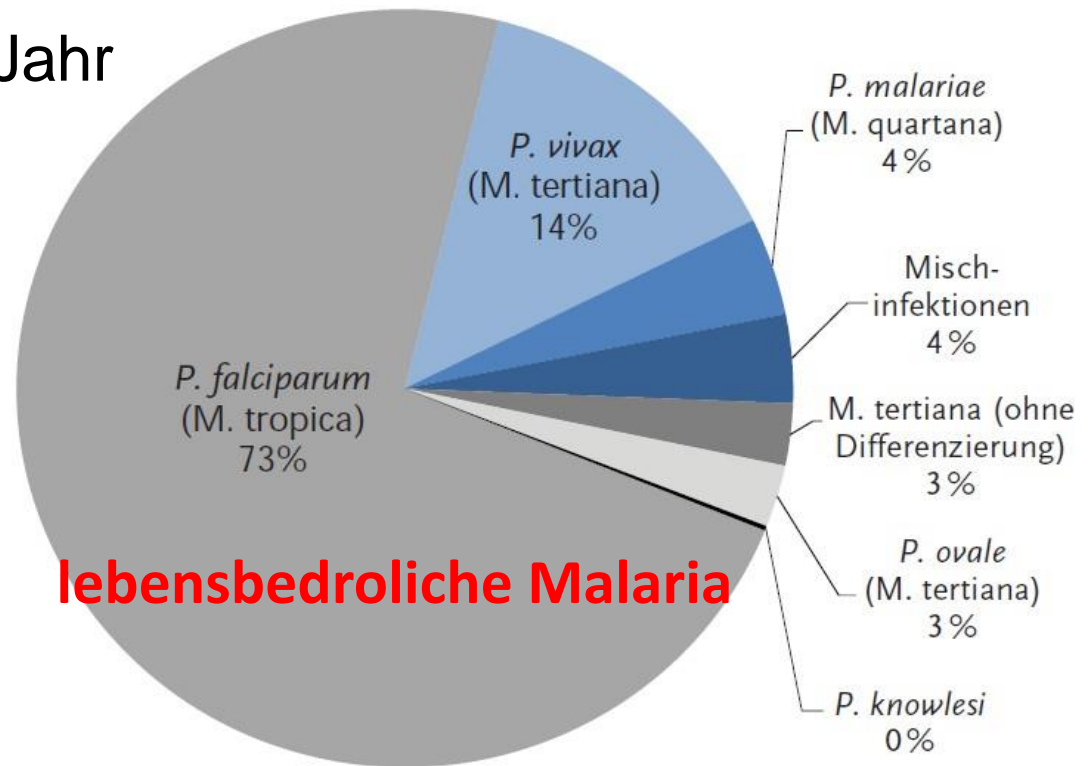
Seminar: Malariamittel [Antiprotozoika]

Dresden, 24. Januar 2023

Malaria

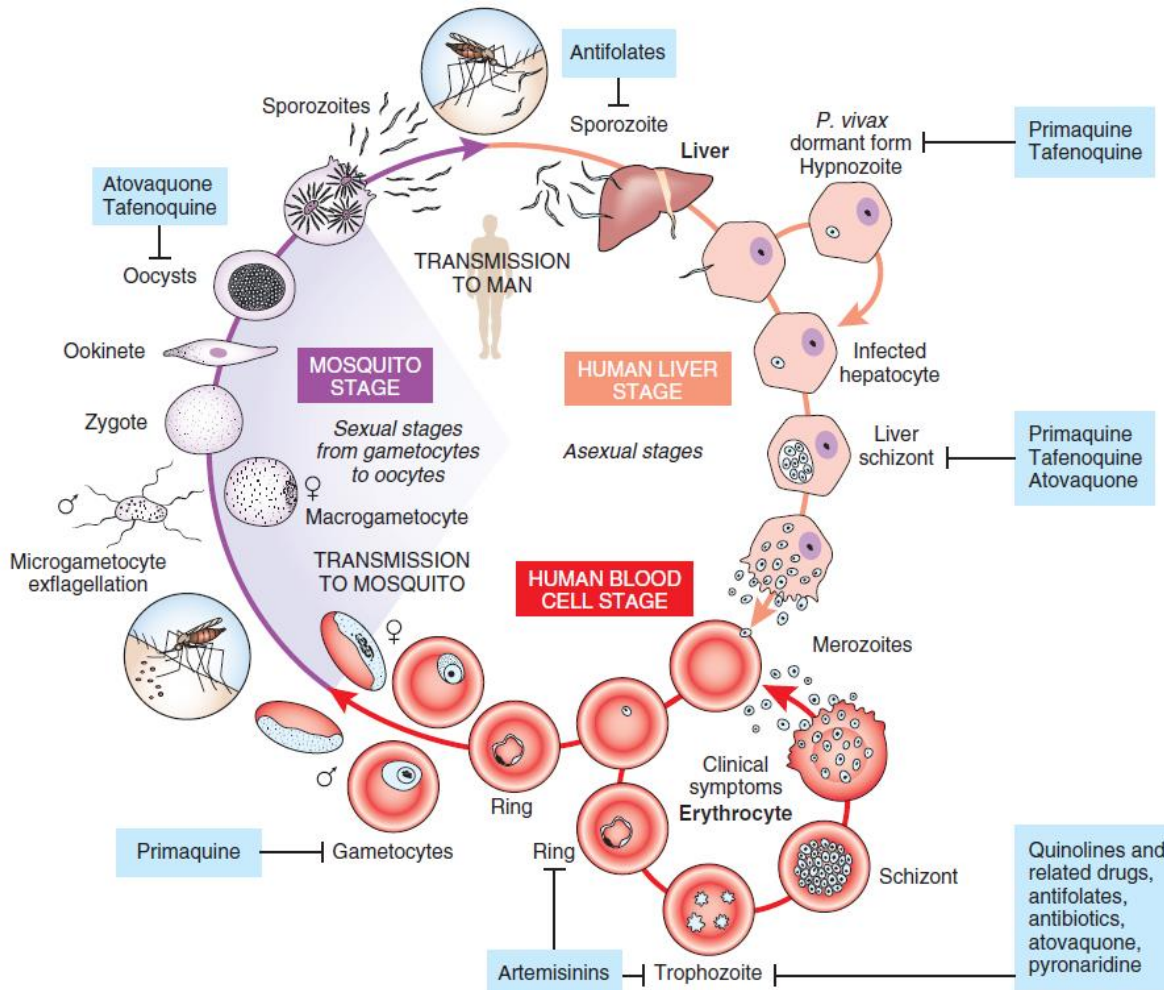


- Vektor Anopheles sp.
- 500-600 Fälle in D pro Jahr
- (2-4 Todesfälle)



lebensbedrohliche Malaria

Angriffspunkt Malariamittel



Antimalarial drugs target:

- block heme catabolism (chloroquine, mefloquine, lumefantrin)
- disrupt electron transport (primaquine, atovaquone)
- inhibit folate synthesis (proguanil)
- inhibit protein synthesis (doxycycline)
- production of free radicals (artemisinin analogs)

FIGURE 40-1 Summary of the activity of the most widely used antimalarials throughout the life cycle of *Plasmodium*. The three main phases (i.e., liver stage, blood stage, and vector stage) of the life cycle of *Plasmodium* are shown. Parasite forms specific to each stage are highlighted, and drugs identified as inhibitors of development of these forms are listed in boxes. (Modified from Delves M, Plouffe D, Scheurer C, et al. The activities of current antimalarial drugs on the life cycle stages of Plasmodium: a comparative study with human and rodent parasites. PLoS Med. 2012;9:e1001169.)



Angriffspunkt Malariamittel

Malarial Parasite Developmental Stages Targeted by Antimalarial Drugs						
GROUP	DRUGS	EFFECT OF DRUG ON PARASITE VIABILITY				
		SPOROZOITE	LIVER STAGES		BLOOD STAGES	
			PRIMARY	HYPNOZOITE	ASEXUAL	GAMETOCYTE
1	Artemisinin	-	-	-	+	+
	Chloroquine	-	-	-	+	+/-
	Mefloquine	-	-	-	+	-
	Quinine/Quinidine	-	-	-	+	+/-
	Pyrimethamine	-	-	-	+	-
	Sulfadoxine	-	-	-	+	-
	Tetracycline	-	-	-	+	-
2	Atovaquone/ Proguanil	-	+	-	+	+/-
3	Primaquine	-	+	+	-	+

-, no activity; +/-, low to moderate activity; +, important activity.

Relevante Malariamittel

- Medikamente in der Therapie der unkomplizierten Malaria tropica
 - **Atovaquon/Proguanil [Malarone®]**
 - **Artemether-Lumefantrin [Riamet®]**

- Medikamente in der Prophylaxe
 - **Atovaquon/Proguanil [Malarone®]**
 - Doxycyclin
 - Mefloquin [Lariam®] → in der Schwangerschaft Mittel der Wahl
→ in Südostasien hohe Resistenz

VERZICHT AUF ZULASSUNG

**Malariamittel Lariam in Zukunft nur noch als
Import erhältlich**

Atovaquon/ Proguanil (Malarone®)

Wirkmechanismus

■ Atovaquon:

- Strukturanalogie zu Ubichinon (Coenzym Q)
 - Störung der Elektronenübertragung auf Cytochrom c
- Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH)
 - Hemmung der DNA-Biosynthese

■ Proguanil:

- Prodrug → CYP2C19 (20%) → Cycloguanil (aktive Substanz)
- Cycloguanil hemmt die Dihydrofolatreduktase im Folsäure-Stoffwechsel (analog TMP)
 - Hemmung der DNA-Biosynthese

■ Leberschizonten-wirksam!

■ Vorsicht bei höheren Parasitämien (langsamer Wirkeintritt)

Atovaquon/ Proguanil (Malarone®)

Dosierung

- 1 Tbl. Malarone® enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil
- Prophylaxe: **1x täglich 1 Tbl.** (250 mg Atovaquon/ 100 mg Proguanil)
1-2d vor bis 7d nach Aufenthalt im Malariagebiet
- Therapie: **1x täglich 4 Tbl.** (1 g Atovaquon/ 400 mg Proguanil)
3d
- Kontraindikationen zur Prophylaxe: Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
[Panzytopenie-Risiko durch Proguanil]

Atovaquon/ Proguanil (Malarone®) Applikation

■ Atovaquon:

- Variable Bioverfügbarkeit je nach Nahrungseinnahme
(AUC \uparrow 2-3x, C_{\max} \uparrow 5x)
- Einnahme mit (einer fettreichen) Mahlzeit oder
Milchprodukten

Atovaquon/ Proguanil (Malarone®) WW

- Metoclopramid
 - Atovaquon ↓ 50 %
- Rifampicin/Rifabutin/Efavirenz/Ritonavir
 - Atovaquon ↓ 52 % (Rifampicin)
 - Rifampicin ↑ 30%
- Proguanil
 - kann die Wirkung von Cumarinderivaten verstärken
(1 Fallbericht mit Warfarin)

Atovaquon/ Proguanil (Malarone®) UAW

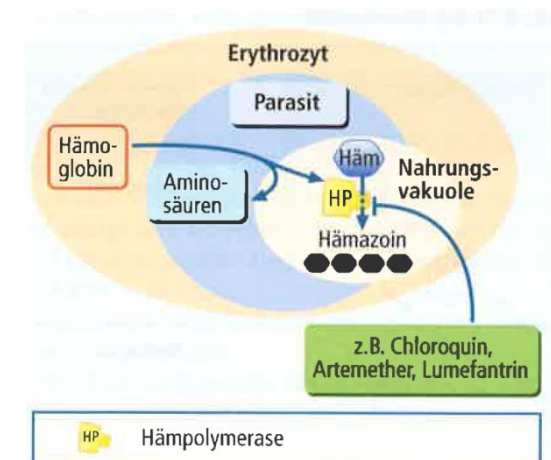
- Gastrointestinal:
 - Abdominal pain (17%)
 - nausea (12%)
 - vomiting (12%)
 - Transaminase increases (ALT 27%, AST 17%)
- Central nervous system:
 - Headache (10%)
 - dizziness (5%)

- *Reaktionen wie Husten, Fieber, Kopfschmerzen, Anämie, Asthenie, Anorexie und die beobachteten Blutbildveränderungen entsprechen den bei Patienten mit akuter Malaria erwarteten.*

Artemether/ Lumefantrin (Riamet®)

Wirkmechanismus

- ACT = Artemisinin-Kombinationstherapie
- Artemether:
 - Artemisinin-Derivat (Sesquiterpen aus *Artemisia annua*//Beifuß)
 - ?
 - enthält eine Peroxidgruppe, bindet an infizierte Ery's
→ Membraninteraktion
 - Hemmung der Ca²⁺-ATPase
- Lumefantrin:
 - Hemmung der Hämpolymerase
→ Anreicherung membran-schädigender häm-Metabolite
- Blutschizonten-wirksam



Artemether/ Lumefantrin (Riamet®)

Dosierung

- 1 Tbl. Riamet® enthält 20 mg Artemether und 120mg Lumefantrin
- Prophylaxe: nicht geeignet (aufgrund kurzer $t_{1/2}$ von Artemether)
- Therapie: **initial: 4 Tbl.** (80 mg Artemether/ 480mg Lumefantrin)
 nach 8h: 4 Tbl.
 d2+d3: 2x täglich 4 Tbl.
 => insgesamt 24 Tbl.
- Besser verständlich: 0 – 8 – 24 – 36 – 48 – 60 h jeweils 4 Tbl.

CAVE: lt Leitlinie bei sehr hohem Körpergewicht und/oder höherer Parasitämie Therapiedauer von 5 Tagen erwägen

Artemether/ Lumefantrin (Riamet®) Applikation


- Variable Bioverfügbarkeit je nach Nahrungseinnahme
(Artemether \uparrow 2-3x, Lumefantrin \uparrow 16x)
→ zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit oder Milch
einnehmen
- Kein Grapefruit-Saft!

Artemether/ Lumefantrin (Riamet®) WW

- Artemether + Lumefantrin: CYP3A4-Substrate
 - WW mit starken Induktoren
(Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut)
 - WW mit starken Inhibitoren
(Azole, Grapefruit, Ritonavir)

■ QT-Verlängerung





Generic Name(s)	Artemether/Lumefantrine
Brand Names (Partial List)	Coartem
Current TdP risk category	 Drugs with possible TdP risk

Artemether/ Lumefantrin (Riamet®)

UAW

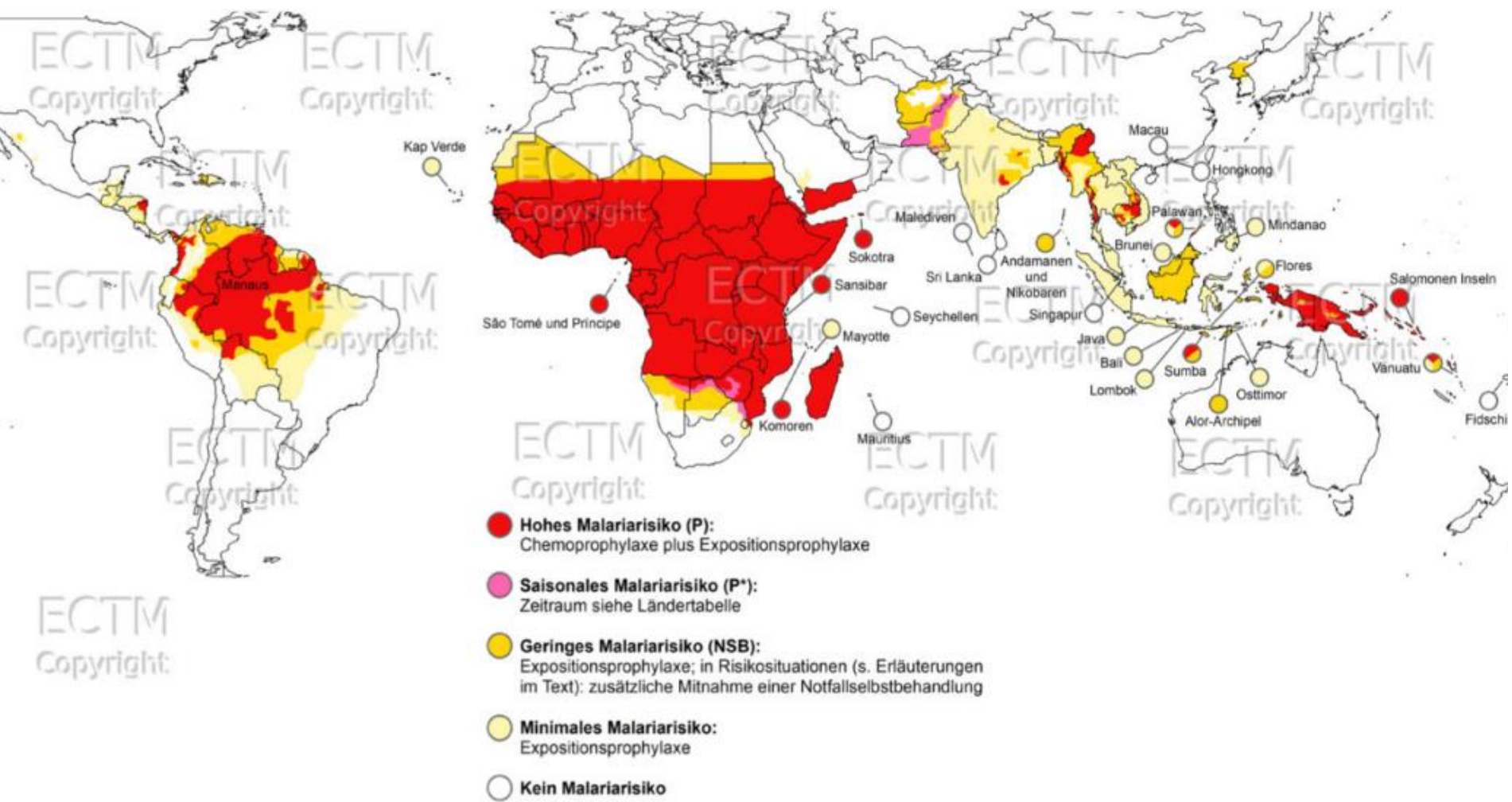
- Cardiovascular:
 - Herzklopfen (18%)
- Central nervous system:
 - Headache (56%)
 - dizziness (39%)
 - fever (25% to 29%),
chills (23%)
 - sleep disorder (22%)
- Gastrointestinal:
 - Anorexia (40%)
 - nausea (26%), vomiting
(17% to 18%)
- QT-Verlängerung/Kontraindikationen:
 - symptomatische
Herzrhythmusstörungen in der
Vorgeschichte, mit klin. relevanter
Bradykardie oder mit Herzinsuffizienz,
die mit einer ↓ linksventrikularen
Auswurffraktion einhergeht
 - Verlängerung der QTc-Zeit
 - plötzlicher Herztod in der
Familienanamnese
 - gleichzeitige Einnahme von Mitteln,
die zu einer Verlängerung der QTc-
Zeit führen können

Weitere Malariamittel

- Chloroquin (Resochin®)  Known Risk of TdP
 - G6PD Mangel ausschließen (← Enzymbestimmung aus EDTA-Blut)
 - schwere Hämolyse und Nierenversagen!
 - Hohe Resistenz *P. falciparum*, Behandlung der Malaria quartana (*P. malariae*)
- Primaquin // Tafenoquin
 - G6PD Mangel ausschließen
 - wirksam gegen Hypnozoiten in der Leber (Einsatz bei Malaria tertiana durch *P. vivax* oder *P. ovale*) → Anwendung zur **Hypnozoiteneradikation**
 - Import
- Artesunat IV
 - komplizierte Malaria tropica (*P. falciparum*)
 - seit 11/2021 in der EU zugelassen
- Chinin IV
 - komplizierte Malaria tropica
 - Eigenherstellung
- Dihydroartemisinin/ Piperaquin (Eurartesim®)  Possible Risk of TdP
 - Piperaquin hat die längste Halbwertszeit $t_{1/2}$ (5 Wo) → Reinfektions-Rate↓
 - zur Behandlung nur unter ärztlicher Aufsicht (≠ stand-by)
 - QT-Verlängerung => EKG zu Beginn + vor der letzten Dosis + nach der letzten Dosis
 - Import, auf dem dt. Markt AV

DTG Malariaprävention 2022

Malaria 2022






Malaria-Impfstoff (Mosquirix®)

»Historischer Moment«

WHO empfiehlt Malaria-Impfstoff für Kinder

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat erstmals die breite Anwendung eines Impfstoffes gegen Malaria empfohlen.

  dpa/PZ

 12.10.2021

Das Vakzin »RTS,S/AS01« solle an Kinder in Afrika südlich der Sahara und in anderen Malaria-Regionen verabreicht werden, hieß es letzten Mittwoch von der UN-Behörde in Genf. »Dies ist ein historischer Moment«, sagte WHO-Chef Tedros Adhanom Gebreyesus. Zusammen mit bisherigen Präventionsmaßnahmen könnten nun jährlich Zehntausende junge Leben gerettet werden.

Die Empfehlung beruht auf Pilotversuchen mit rund 800.000 Kindern in Ghana, Kenia und Malawi. Unter den jungen Geimpften sind tödliche Krankheitsverläufe laut der WHO um 30 Prozent zurückgegangen. Das Vakzin sei sicher, betonte Tedros.

Malaria-Impfstoff (PfSPZ-CVac)

- Lebendimpfstoff
- Enthält lebensfähige Sporozoiten, gleichzeitige Gabe mit Chloroquin
- aktuell Phase-II-Studien in Afrika

Malaria Prophylaxe mittels mABs (CIS43LS)

- Kayentao et al. Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody against Malaria in Mali. NEJM 17.11.2022
- passive Immunisierung; gerichtet gegen das Circumsporozoid-Protein (PfCSP)
- einmalige Applikation mit hohen Schutzraten über Monate (v.a. für Langzeitreisende eine Option)

