

Interaktionen: ART und Malariatherapeutika

IN DEUTSCHLAND ZUGELASSENE MALARIATHERAPEUTIKA

Der **Chloroquin (Resorchin®)** Einsatz ist aufgrund weltweiter Chloroquin-Resistenzen der *P. falciparum*-Stämme bei Malaria tropica limitiert und wird v. a. in Mittel- und Südamerika eingesetzt.

Kontraindikation: Psoriasis, 1. Trimenon der Schwangerschaft

Nebenwirkung: Schläfrigkeit, Diplopie, Übelkeit (dosisabhängig).

Interaktion: mit ART eher unwahrscheinlich.

Schwangerschaft: wird eingesetzt, wenn Aufenthalt in Malariagebiet unvermeidlich ist.^[1,5]

Mefloquin (Lariam®) wird zur Prophylaxe und Therapie der unkomplizierten Malaria tropica eingesetzt. Es ist in Südostasien aufgrund häufig auftretender Resistenzen als Monotherapie ungeeignet, daher wird es meist mit Artesunat kombiniert.

Kontraindikation: Herzrhythmusstörung, Epilepsie

Nebenwirkung: (dosisabhängig und kann über die Einnahme hinaus anhalten) Übelkeit, Erbrechen, Depression, Angstzustand, Schwindel, Alpträume, Schlafstörung, Einschränkung der Feinmotorik, räumlichen Orientierung und Aufmerksamkeit. Treten psychische Nebenwirkungen auf, ist Mefloquin ab- und nicht wieder einzusetzen.

Interaktion: NNRTIs können theoretisch Mefloquin-Spiegel senken, PIs erhöhen. Doch eine RTV-Studie zeigt keine klinisch relevante Interaktion mit Mefloquin.^[5,8,9,15]

Atovaquon/Proguanil (Malarone®) ist zur Prophylaxe und Therapie der unkompl. Malaria tropica und gegen multiresistente *P. falciparum*-Erregerstämme geeignet.

Kontraindikation: schwere Niereninsuffizienz

Nebenwirkung: Übelkeit, Kopfschmerzen, GI-Probleme.

Interaktion: Atovaquon erhöht AZT-Spiegel um 35 %. Die klinische Relevanz ist unklar, auf AZT-assoziierte NW sollte geachtet werden. RTV, LPV/r und theoretisch TPV können Atovaquon-Spiegel senken. Bisher gab es keine klinischen Hinweise auf erniedrigte Atovaquon-Spiegel.^[1,2,5,14,17]

Chinin i.v. wirkt schwächer als Chloroquin, hat aber ein besseres Resistenzprofil. Eingesetzt wird Chinin bei der schweren, komplizierten Malaria tropica mit Doxycyclin oder Clindamycin. Es besitzt eine geringe therapeutische Breite.

Kontraindikation: Herzrhythmusstörung, Hypoglykämie, Tinnitus

Nebenwirkung: „Cinchonismus“ (Tinnitus, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit) tritt bei therapeutischen Dosen auf und bedarf keiner Dosisreduktion. Selten: Hypersensitivitätsreaktion, Hypoglykämie, Herzrhythmusstörung.

Interaktion: Mit PIs können Chinin-Spiegel ansteigen und mit NNRTIs absinken. Evtl. ist eine Dosisanpassung erforderlich.^[1,5,15]

MALARIA-THERAPEUTIKA MIT EINGESCHRÄNKTER BZW. KEINER ZULASSUNG IN DEUTSCHLAND

Doxycyclin ist in Deutschland zur Malaria-prophylaxe nicht zugelassen, wird aber von der WHO empfohlen. Da Wirksamkeit und Verträglichkeit durch zahlreiche Studien belegt ist, wird es im „off-label use“ verwendet.

Kontraindikation: Schwangerschaft, Stillzeit (Ausnahme: vitale Indikation), Kinder < 8 Jahre

Nebenwirkung: GI-Probleme, Photosensibilität mit Sonnenbrand-ähnlichen Symptomen

Interaktion: mit ART eher unwahrscheinlich^[1,15]

Artemisinin-Derivate (Artemether, Artesunat, Dihydroartemisinin) werden nicht in der Prophylaxe eingesetzt, sondern in der Therapie mit anderen Malariamitteln als ACT („artemisinine based combination therapy“). Artemisinin verkürzt die Therapiedauer. Eine



Tropische und subtropische Gebiete

Monotherapie ist durch die kurze HWZ von 1–3 h und möglichen Resistenzentwicklungen zu vermeiden.

Artemether/Lumefantrin (Riamet®, Coartem®) ist als einziges ACT weltweit verfügbar. Es hat den schnellsten Wirkungseintritt bei bester Verträglichkeit im Vergleich zu Atovaquon/Proguanil bzw. Mefloquin bei der Behandlung der unkompl. Malaria tropica und wird auch gegen multiresistente *P. falciparum* eingesetzt.

Nebenwirkung: Kopfschmerzen, GI-Probleme, Schwindel.

Kontraindikation: QT-Verlängerung

Interaktion: PIs/r hemmen evtl. den Artemether- und Lumefantrin-Abbau. Lumefantrin-Spiegel stiegen bei 10 Gesunden unter LPV/r um 193 %. Die erhöhten Lumefantrin-Spiegel gingen aber nicht mit vermehrten Nebenwirkungen einher. Die Bioverfügbarkeit von Artemether erhöhte sich unter Grapefruitsaft zweifach. Der in vitro gemessene induzierende Effekt von Artemether auf das Isoenzym CYP 3A4 und der damit verbundene beschleunigte Abbau von PIs und NNRTIs konnte von German et al nicht bestätigt werden. Die LPV/r-Spiegel veränderten sich unter LPV/r

400/100 mg BID+ Artemether/Lumefantrin
80/480 mg BID nicht.^[1,5,15,17,19]

Amodiaquin ist wegen Leberschäden und Agranulozytosen in Europa und den USA nicht mehr als Monopräparat zugelassen.

Es wirkt gegen viele Chloroquin-resistente Erregerstämme, Kreuzresistenzen sind aber möglich. In Afrika wird es zunehmend mit Artesunat bzw. Sulfadoxin/Pyrimethamin (SP) kombiniert. Die EFV-Gabe zu Amodiaquin/Artesunat verursachte schwere Hepatotoxi-

zitäten. Die Studie musste abgebrochen werden. Amodiaquin-Spiegel und die des aktiven Metaboliten stiegen um 114 % bzw. 302 % an. Daher sind Kombinationen mit ART problematisch.^[5,6,7,15]

Interaktionen zwischen ART und Malariatherapeutika

ART	Malariatherapeutikum	Interaktionen	Kommentar
NRTI			
3TC, ddl, d4T, ABC, FTC, TDF [5]	Malariatherapeutika	Keine klinisch relevanten Interaktionen	
AZT [2]	Atovaquon	AZT ↑ 35 ± 23 %	Klinische Relevanz unklar. Keine Dosisanpassung. AZT-Toxizität überwachen
AZT [3]	Cotrimoxazol	Evtl. Hämatotoxizität (Anämie) ↑	Nebenwirkung und Nierenfunktion überwachen, evtl. Dosisanpassung
AZT [4]	Amodiaquin, Cotrimoxazol, Sulfadoxin/Pyrimethamin (SP)	Evtl. Agranulozytosen ↑ SP: Blutdyskrasie ↑ (Agranulozytosen, megaloblastische Anämie, Thrombozytopenie)	SP: Überwachung des Blutbildes
NNRTIs			
EFV, NVP [1,5]	Chinin	Evtl. Chinin ↓	Evtl. Dosisanpassung erforderlich, Wirksamkeit kontrollieren
EFV, NVP [5]	Lumefantrin	Evtl. Lumefantrin ↓	Vorsicht, engmaschige Überwachung
EFV [6,7]	Amodiaquin 600 mg / Artesunat 250 mg QD	Amodiaquin ↑ 114 %, Desethylamodiaquin ↑ 302%: aktiver Metabolit	Vermeiden. Studienabbruch aufgrund des Auftretens von Hepatotoxizitäten (Transaminasen ↑)
PIs			
RTV, PI/r [1,5]	Chinin	Evtl. Chinin ↑	Evtl. Dosisanpassung erforderlich, Nebenwirkungen überwachen
RTV, PI/r [5]	Proguanil (Prodrug) (aktive Metabolit: Cycloguanil)	Proguanil ↑, Cycloguanil ↓ Durch synergistischen Effekt der Komb. Proguanil + Atovaquon, kann sinkender Cycloguanil-Spiegel teilweise ausgeglichen werden.	Überwachen
PIs [11]	Arthemeter/Lumefantrin	theoretisch: Arthemeter ↑, Lumefantrin ↑ in vitro: PIs ↓	Vorsicht , aufgrund der inhibitorischen und induktiven Effekte der Kombination. TDM der PIs, auf Nebenwirkungen achten
LPV/r [10]	Artemether/Lumefantrin 80/480 mg BID	Lumefantrin ↑ 193 %, LPV unverändert Artemether: Keine Daten	Signifikanter Lumefantrin-Anstieg. Laut German et al günstig, da hohe Lumefantrin-Spiegel mit einem besseren Ansprechen der Malaria-Therapie korrelieren. Vermutlich keine Dosisanpassung; Abwarten auf PK-Profil von Artemether
RTV [8]	Mefloquin	RTV ↓ 31 %, Mefloquin unverändert	Vermutlich keine Dosisanpassung
IDV [12,13]	Mefloquin	Keine signifikanten Interaktionen	Keine Dosisanpassung
LPV/r [14]	Atovaquon	Evtl. Atovaquon ↓	Klinische Signifikanz unklar, TDM
RTV, TPV [7]	Amodiaquin	Theoretisch: Amodiaquin ↑	Keine Daten, auf NW achten

L I T E R A T U R

[1] Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Inter-nationale Gesundheit (DTG) e.V., 2008. <http://www.dtg.org>

[2] Lee BL, et al. Atovaquone inhibits the glucuronidation and increases the plasma concentrations of zidovudine. Clin Pharmacol Ther 1996;59(1):14-21.

[3] Fachinformation Retrovir®, GSK, Stand September 2005

[4] Daraprim® (pyrimethamine) package insert. Research Triangle Park, NC: Glaxo Smith Kline; 03/2003.

[5] Khoo S, et al. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. AIDS 2005, 19:995-1005.

[6] German P, et al. Drug interaction between antimalarial drugs and efavirenz. 14. CROI 2007, Los Angeles. Abstract 577.

[7] Parikh S, et al. Amodiaquine metabolism is impaired by common polymorphisms in CYP2C8:

implications for malaria treatment in Africa. Clin Pharmacol Ther 2007;82(2):197-203.

[8] Khaliq Y, et al. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2001;51:591-600.

[9] Schippers EF, et al. No drug-drug interaction between nelfinavir or indinavir and mefloquine in HIV-infected patients. AIDS 2000; 14:2794-2795.

[10] German P, et al. Drug interaction between antimalarial drugs and lopinavir/ritonavir. 15. CROI 2008, Boston. Abstract 132.

[11] Fachinformation Riamet®, Novartis Pharma, Stand Oktober 2007.

[12] Atovaquone Summary of Product Characteristics, GlaxoSmithKline. Electronic Medicines Compendium. <http://emc.medicines.org.uk>. Accessed 31 March 2005.

[13] Emmanuel A. Atovaquone suspension and indinavir have minimal pharmacokinetic interactions. 12. International Conference on AIDS 1998, Genf. Abstract 12384.

[14] Kaletra Summary of Product Characteristics, Abbott Laboratories. Electronic Medicines Compendium. <http://emc.medicines.org.uk>. Accessed 31 March 2005.

[15] Stich A, et al. Wirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe der Malaria. Chemother J 2008;17:37-56.

[16] Mermin J, et al. Effect of cotrimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. Lancet 2006; 367:1256.

[17] World Health Organization (WHO). Antimalarial drug combination therapy. Report of a WHO Technical Consultation. Genf, April 2001.

[18] van Agtmael MA, et al. The effect of grapefruit juice on the time-dependent decline of artemether plasma levels in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 1999;66(4):408-14.



Kontakt: Leonie Meemken, Pharmazeutin am ifi-Institut, E-Mail: meemken@ifi-infektiologie.de, Tel.: 0160 / 902 44 100

www.ifi-interaktions-hotline.de

Impressum: ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, ifi Medizin GmbH
An der Asklepios Klinik St. Georg, Lohmühlenstr. 5, Haus K, 20099 Hamburg
Prof. Dr. A. Plettenberg, Dr. A. Stöehr · Amtsgericht Hamburg HRB 77735

Die angegebenen Informationen wurden nach bestem Wissen zusammengestellt. Das Wissen über die HIV-Therapie befindet sich sehr im Fluss. Für die Richtigkeit der Angaben wird keine Haftung übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch

