©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 13 (1991) 279 - 286

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Leiter: Prof. Dr. Th. Löscher) (1)
Walter-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. W. Forth) (2)

Kinetik von Proguanil und dessen Metaboliten unter verschiedenen Dosierungsschemata und unter dem Einfluß von Chloroquin

Elisabeth Meyer[1], B. Fichtl[2], Th. Löscher[1]

Einleitung

Die Malariaprophylaxe ist in den letzten Jahren wesentlich problematischer geworden. Dies beruht vor allem auf zunehmenden Resistenzen von *Plasmodium falciparum* gegen verschiedene Antimalariamittel, insbesondere gegenüber Chloroquin (14).

Die WHO empfiehlt derzeit eine kombinierte Einnahme von Chloroquin und Proguanil bei Reisen in Malaria-endemische Gebiete mit Verbreitung von Chloroquin-resistenten *Plasmodium falciparum*-Stämmen. Diese Empfehlung stellt eine Alternative zur Einnahme von Mefloquin oder Doxycyclin dar, die beide mit dem Risiko erheblicher Nebenwirkungen belastet sind. Proguanil und Chloroquin sind als einzige Antimalariamittel für eine Langzeitprophylaxe und als Prophylaxe für Kleinkinder und während einer Schwangerschaft geeignet.

Proguanil wirkt durch seinen Hauptmetaboliten Cycloguanil (CYC) als Dihydrofolatreduktase (DHFR)-Inhibitor auf Blut- und Gewebeschizonten (3, 4, 8). Das Versagen einer Prophylaxe gegen Malaria tropica bei Einnahme von DHFR-Inhibitoren ist ein bekanntes Phänomen in vielen endemischen Regionen (9, 14). Als Ursache dafür kommen Resistenz gegen CYC, mangelnde Compliance und/oder eine interindividuell unterschiedliche Bioverfügbarkeit in Betracht (6, 7, 11).

Der Hersteller von Proguanil empfiehlt die Einnahme in einer Dosierung von 1 × 100 bis 1 × 200 mg täglich. Die WHO empfiehlt Proguanil in einer Dosierung für normalgewichtige Erwachsene von 1 × 200 mg täglich. Zur optimalen Dosierung von Proguanil gibt es jedoch nur wenige Studien, da genaue pharmakokinetische Untersuchungen erst mit der Einführung sensitiver HPLC-Methoden für die getrennte Bestimmung von Proguanil und seinen Metaboliten möglich wurden (2). WARD et al. (11) fanden große interindividuelle Unterschiede der Proguanil- und CYC-Plasmakonzentrationen bei gleicher Dosierung und führten dies auf eine unterschiedliche Kapazität, Proguanil zu absorbieren und/oder zu metabolisieren zurück. Diese Untersuchungen legen die Vermutung nahe, daß zumindest bei einigen Individuen eine Tagesdosis von 100 mg Proguanil zu unzureichenden Plasmaspiegeln führt. Plasmaspiegelbestimmungen bei sechs malayischen Probanden ergaben für CYC höhere mittlere Spiegel bei einem 12stündigen gegenüber einem 24stündigen Dosierungsintervall (5). Schließlich liegen bislang keine Untersuchungen zu einer möglichen wechselseitigen Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Chloroquin und Proguanil vor.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Daher haben wir die Pharmakokinetik von Proguanil mit folgenden Fragestellungen untersucht:

1. Wie verhält sich die Pharmakokinetik von Proguanil und seinen Metaboliten bei den verschiedenen empfohlenen Dosierungsschemata?
2. Hat Chloroquin einen Einfluß auf die Bioverfügbarkeit von Proguanil?

Material und Methodik

Medikamente und Reagenzien

Proguanil 100 mg (Paludrin®, ICI) und Chloroquin 50 mg (Resochin junior®, Bayer) wurden in Tablettenform verabreicht.

N-Parachlorphenylbiguanid (PCBG), das als interner Standard verwendet wurde sowie 3,4-Dichlorphenylbiguanid (DCPB) und CYC wurden von ICI Pharmaceuticals (Alderley, UK) zur Verfügung gestellt. Acetonitril Lichromosolv, Methanol Lichromosolv und Perchlorsäure 60% wurden von Merck, 1-Pentansulfonsäure (low UV Pic B5) von Waters/Millipore bezogen.

Geräte und chromatographische Bedingungen

Das HPLC System bestand aus einer Pumpe Typ 64.00, einem Spektralphotometer (beide Knauer), einem Datenprozessor Chromatopac C-R1B (Shimadzu) und einem Probenprozessor WISP 712 (Waters). Als Säule wurde eine 4 µ particle size, 5 Nova-Pac C18-Kartusche (Millipore/Waters) verwendet.

Die chromatographischen Bedingungen wurden modifiziert nach EDSTEIN (2). Das Laufmittel bestand aus Methanol-Acetonitril-Wasser (30 : 16 : 54) und 0,005 m Pentansulfonsäure (pH 3,8). Die Flußrate lag bei 1,2 ml/min. Die Absorption des Eluens wurde bei 250 nm gemessen.

Vor der Extraktion wurde 1 ml Plasma mit dem internen Standard versetzt. Die Extraktion erfolgte mit einer C18 Sep-Pak-Kartusche (Millipore), die zuvor mit 5 ml Methanol gefolgt von 5 ml Aqua bidest. equilibriert worden war. Nach der Adsorption der Plasmakomponenten wurde die Kartusche mit 20 ml Aqua bidest und dann mit 1 ml Methanol gewaschen. Eluiert wurde mit 0,1% Perchlorsäure in 1 ml Methanol. Das Eluat wurde bei 50° C verdampft, anschließend in 50 µl des Laufmittels aufgenommen und 20 µl injiziert.

Probanden

Zehn gesunde deutsche Probanden, fünf Frauen (I - V) im Alter von 25 bis 30 Jahren und einem Gewicht von 52 bis 65 kg und fünf Männer (VI - X) im Alter von 23 bis 32 Jahren und einem Gewicht von 59 bis 95 kg, nahmen an der Studie teil.

Dosierungsschemata (orale Einnahme, postprandial)

1. Woche: Proguanil 100 mg/d (9.00 Uhr)
2. Woche: Proguanil 100 mg/d (9.00 Uhr) + 100 mg/D (21.00 Uhr)
3. Woche: Proguanil 200 mg/d (9.00 Uhr)
4. Woche: Chloroquin 50 mg/d (21.00 Uhr)
5. Woche: Proguanil 100 mg/d (9.00 Uhr) + Chloroquin 50 mg/d (21.00 Uhr) (Probanden IV - X)

   Proguanil 200 mg/d (9.00 Uhr) + Chloroquin 50 mg/d (21.00 Uhr) (Probanden I - III)

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Blutproben wurden jeweils am Ende der Woche abgenommen, um eine steady state-Kinetik zu gewährleisten.

Pobensammlung

Venöse Blutproben wurden in heparinisierten Röhrchen gesammelt und 10 min bei 1.200 g zentrifugiert. Das Plasma wurde bei −70° C aufbewahrt. Blutproben wurden 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme abgenommen.

Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt den Einfluß von Chloroquin (50 mg tgl.) auf die Pharmakokinetik von Proguanil und seinen Metaboliten CYC und PCPB bei einer Dosierung von 200 mg täglich. Aus den Kurven ist ersichtlich, daß die Bioverfügbarkeit von Proguanil durch eine gleichzeitige Chloroquineinnahme nicht beeinflußt wird. Dies gilt auch für eine Dosierung von 100 mg Proguanil täglich (Abb. 2).

In Abbildung 3 sind die minimalen Plasmaspiegel (Talspiegel) des wirksamen Metaboliten CYC direkt vor Einnahme der nächsten Proguanildosis in Abhängikeit von den drei unterschiedlichen Dosierungsschemata aufgeführt. Die Talspiegel zum Zeitpunkt 0 und 24 Stunden waren bei einer Proguanildosierung von 2 × 100 mg/d signifikant höher (gepaarter t-Test $p \leqq 0{,}001$) als bei 200 mg/d als Einmaldosis (Talspiegel bei 2 × 100 mg/d: 43,7 ± 11,1 ng/ml; bei 1 × 200 mg/d: 29,3 ± 11,5 ng/ml).

Tabelle 1 faßt die pharmakokinetischen Parameter von Proguanil und CYC in Abhängigkeit von den drei angewandten Dosierungsschemata zusammen. Die Fläche unter der Kurve (AUC) von Proguanil zeigt eine lineare Dosisabhängigkeit; das heißt, die AUC von Proguanil bei einer Dosierung von 200 mg/d ist ca. doppelt so groß (3.375 ± 868 ng/ml*h) wie bei einer Dosierung von 100 mg/d (1.688 ± 348 ng/ml*h). Demgegenüber waren die AUC Werte von CYC bei einer Proguanildosis von 200 mg/d (1.278 ± 192 ng/ml*h) im Vergleich zu 100 mg/d (723 ± 200 ng/ml*h) niedriger als bei einer strikt linearen Dosisabhängigkeit zu erwarten wäre.

Diskussion

Unter Bedingungen, die der Situation bei einer nach den Empfehlungen der WHO durchgeführten kombinierten Malaria-Chemoprophylaxe mit Chloroquin und Proguanil entsprechen, konnte in dieser Studie kein Einfluß von Chloroquin auf die Bioverfügbarkeit von Proguanil festgestellt werden. Während bei multipler Dosierung über eine Woche "steady state"-Bedingungen für Proguanil und CYC zu erwarten sind (5), kann dies für Chloroquin nicht vorausgesetzt werden.

Zur Beurteilung pharmakokinetischer Interaktionen bei einer mit dieser Kombination möglichen Langzeitprophylaxe sind Untersuchungen nach mehrmonatiger Einnahme erforderlich. Zudem sind pharmakologische Interaktionen, die möglicherweise für die Verträglichkeit dieser Kombinationsprophylaxe von Bedeutung sind, nicht auszuschließen. Nebenwirkungen wurden von uns nicht beobachtet. DRYSDALE et al. berichten jedoch über eine hohe Inzidenz von aphthösen Mundgeschwüren bei längerfristiger Prohpylaxe mit dieser Kombination (1).

Bei der Auswertung der pharmakokinetischen Daten zeigte sich bei den AUCs von Proguanil eine lineare Dosisabhängigkeit im Gegensatz zu den AUCs von CYC. Dies ist als Hinweis auf eine begrenzte Metabolisierungskapazität von Proguanil zu werten. Eine

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

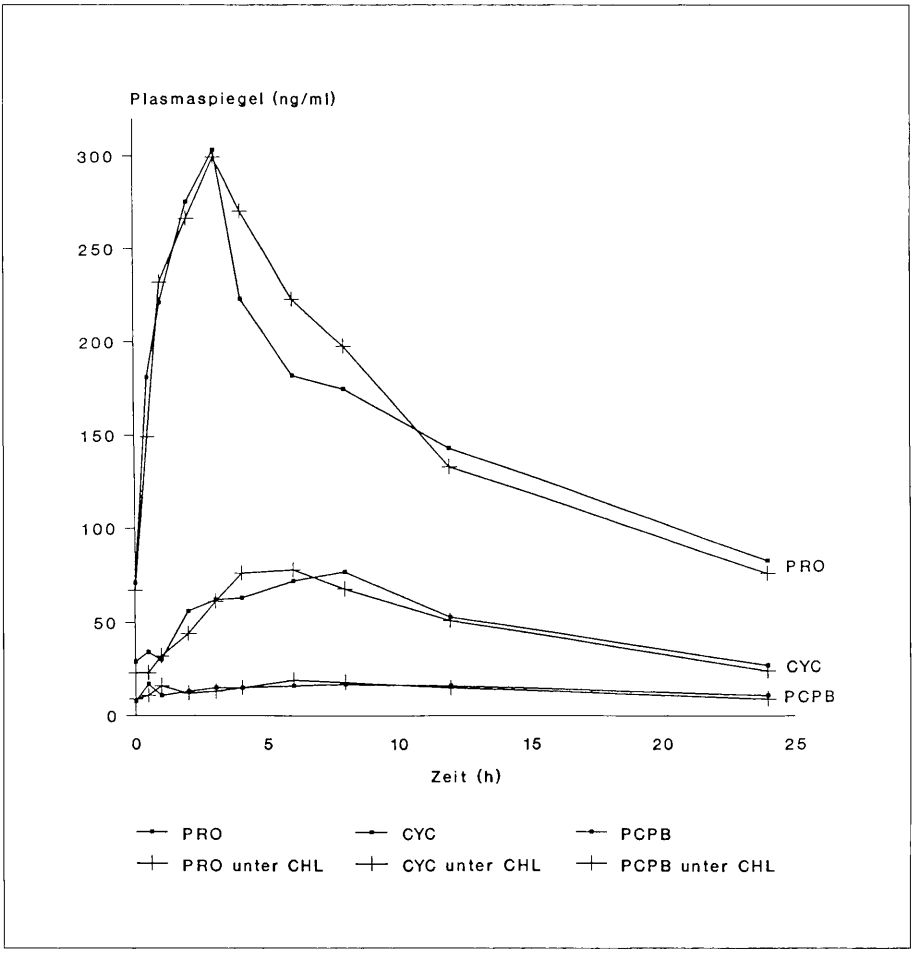

Abb. 1:

Einfluß von Chloroquin auf die Pharmakokinetik von Proguanil
(200 mg/d Proguanil)

hohe interindividuelle Variabilität der Metabolisierung von Proguanil, wie sie bei gesunden kenianischen Erwachsenen gefunden wurde (13), war jedoch nicht zu beobachten.

Der von der WHO empfohlenen Dosis von 200 mg Proguanil täglich für normalgewichtige Erwachsene ist im Hinblick auf eine möglichst effektive Prophylaxe der Vorzug gegenüber der des Herstellers (100 - 200 mg/d Proguanil) zu geben. Ein Talspiegel von 13,5 ng/ml CYC (bei 100 mg/d Proguanil) ist möglicherweise für die Hemmung weniger sensitiver *Plasmodium falciparum*-Stämme nicht ausreichend. Für *P. falciparum* sind unterschiedliche in vitro Hemmkonzentrationen (IC_{50}) für CYC von < 8 ng/ml bis > 1.000 ng/ml berichtet worden, wobei Stämme mit mäßig reduzierter Sensitivität im Bereich einer Hemmkonzentration von 10 - 45 ng/ml liegen (9, 10, 12). Bei einer Dosierung von 2×100 mg/d Proguanil ist eine Verdreifachung des Talspiegels von CYC zu erreichen (43,7 ng/ml), bei der Dosierung von 200 mg/d Proguanil in etwa eine Verdoppelung (29,3 ng/ml). Eine Tagesdosis von 200 mg Proguanil mit einem Ein-

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

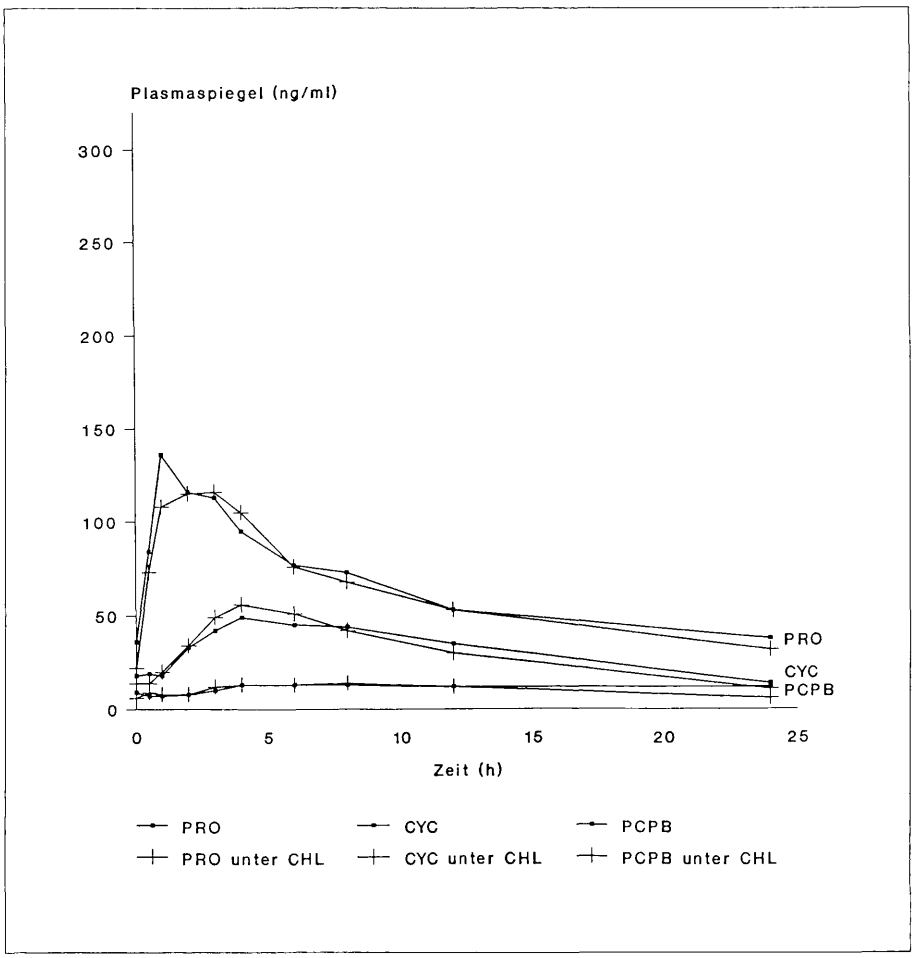

Abb. 2:

Einfluß von Chloroquin auf die Pharmakokinetik von Proguanil
(100 mg/d Proguanil)

nahmeintervall von zwölf Stunden läßt demnach bei normalgewichtigen Erwachsenen die beste prophylaktische Wirksamkeit der untersuchten Dosierungsschemata erwarten.

Felduntersuchungen zur prophylaktischen Wirksamkeit von Proguanil allein oder in Kombination mit Chloroquin oder anderen Prophylaxemaßnahmen sollten daher eine Dosierung von 2 × 100 mg täglich miteinbeziehen.

Zusammenfassung

Bei zehn gesunden Probanden wurde die Pharmakokinetik von Proguanil und seinen Metaboliten Cycloguanil (CYC) und Parachlorphenylbiguanid (PCPB) während drei verschiedener Dosierungen von Proguanil (100 mg/d, 2 × 100 mg/d und 200 mg/d) unter "steady state"-Bedingungen untersucht. Die minimalen Plasmaspiegel (Talspiegel)

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

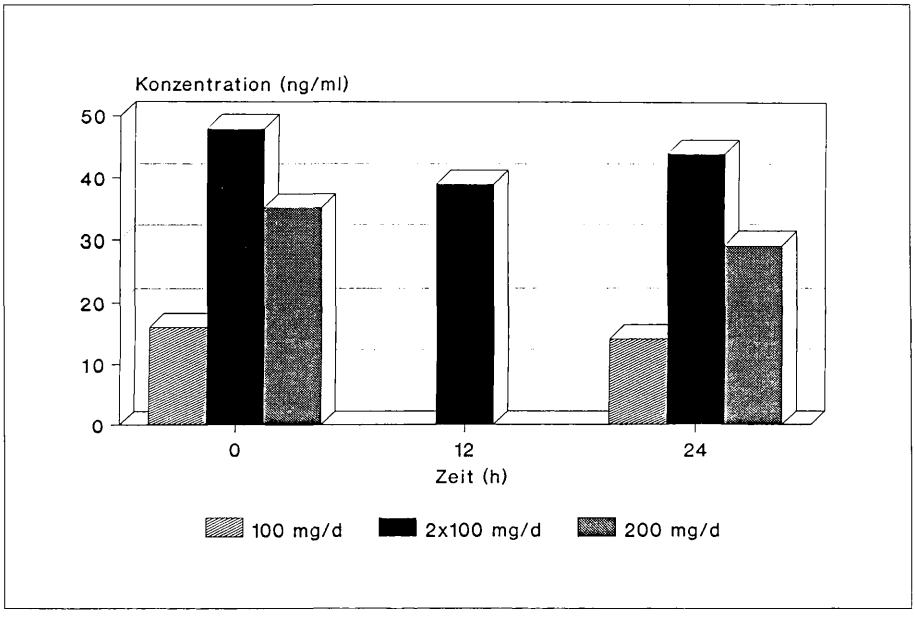

Abb. 3:

Talspiegel von Cycloguanil nach verschiedenen Dosierungsschemata

TABELLE 2
Pharmakokinetische Parameter von Proguanil und Cycluguanil

Dosis		100 mg/d		2 × 100 mg/d		200 mg/d	
C_{MAX}	PRO	150	(± 43,9)	208	(± 68,7)	289	(± 91,5)
ng/ml	CYC	50	(± 12,8)	75	(± 20,6)	87	(± 20,3)
t_{MAX}	PRO	2,3	(± 1,3)	2,8	(± 1,7)	2,9	(± 0,8)
h	CYC	4,9	(± 2,7)	4,6	(± 2,1)	4,5	(± 1,9)
$t_{½}$	PRO	16,9				17,9	
h	CYC	9,6				11,2	
AUC	PRO	1688	(±348)*	1661	(±330)**	3375	(±868)*
ng/ml*h	CYC	723	(±200)*	666	(±176)**	1278	(±192)*

* AUC 0 - 14 Stunden
** AUC 0 - 12 Stunden

von CYC, dem aktiven Metaboliten, waren bei einer Dosierung von 2 × 100 mg Proguanil täglich signifikant höher als bei den beiden anderen Dosierungsschemata. Eine Tagesdosis von 200 mg und ein Einnahmeintervall von zwölf Stunden läßt demnach bei normalgewichtigen Erwachsenen die beste prophylaktische Wirksamkeit der untersuchten Dosierungsschemata erwarten.

Zudem wurde die Wirkung einer gleichzeitigen Einnahme von Chloroquin in prophylaktischer Dosierung (50 mg/d) und unter "steady state"-Bedingungen auf die Pharmakokinetik von Proguanil und seinen Metaboliten untersucht. Dabei ergab sich keine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Proguanil.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Schlüsselwörter

Proguanil, Chloroquin, Pharmakokinetik, HPLC-Methode.

Summary

Kinetics of Proguanil and its metabolites following different dosage regimens and the influence of Chloroquine

The effect of three different regimens of proguanil (100 mg/d, 2 × 100 mg/d and 200 mg/d) on the steady state pharmacokinetics of proguanil and its metabolites cycloguanil (CYC) and parachlorphenylbiguanide (PCPB) was investigated in ten healthy volunteers. Minimal plasma concentrations (trough concentrations) of CYC, the active metabolite, were significantly higher in the 2 × 100 mg/d regimen than in the other two regimens studied. In adults with normal weight a daily dose of 200 mg and a dosage interval of 12 hours seems to provide the best prophylactic efficacy of the regimens investigated.

Additionally, the influence of a concomitant chloroquine prophylaxis (50 mg/d) on the pharmacokinetics of proguanil and its metabolites was studied on steady state conditions. Chloroquine had no influence on the bioavailability of proguanil.

Key words

Proguanil, chloroquine, pharmacokinetics, HPLC methods.

Danksagung

Diese Studie wurde von ICI Pharmaceuticals (Macclesfield, UK) unterstützt. Besonders danken möchten wir Herrn Dr. D. J. Haworth, ICI Medical Research Department.

Literatur

1. DRYSDALE, S. F., PHILLIPS-HOWARD, P. A., BEHRENS, R. H. (1990):
   Proguanil, chloroquine, and mouth ulcers.
   Lancet i: 164.

2. EDSTEIN, M. D. (1986):
   Simultaneous measurement of proguanil and cycloguanil in human plasma by high performance liquid chromatography.
   J. Chromatography 380, 184-189.

3. ERISSON, B., LEBBAD, M., BJÖRKMAN, A. (1989):
   In vitro activity of proguanil, chlorproguanil and their metabolites against Plasmodium falciparum.
   Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 83, 488.

4. HOWELLS, R. E., GILLES, H. M., BENT, N. S. (1985):
   A comparison of pyrimethamine and cycloguanil sensitivities of the pre-erythrocytic and erythrocytic stages of drug-sensitive and -resistant strains of plasmodium yoelii.
   Ann. Trop. Med. Parasito. 79, 247-251.

5. JAMALUDIN, A., MOHAMAD, M., NAVARATNAM, V., YEOH, P. Y., WERNSDORFER, W. H. (1990):
   Multiple-dose pharmacokinetic study of proguanil and cycloguanil following 12-hourly administration of 100 mg proguanil hydrochloride.
   Trop. Med. Parasitol. 41, 268-272.

6. KELLY, J. A., FLETCHER, K. A., CHILUBA, E. M. (1986):
   The kinetics of proguanil during prophylaxis.
   Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 80, 338.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

7. OGUNBONA, F. A., OLUWU, A. O. (1986):
Effect of age on the disposition of proguanil in man.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 80, 123-124.

8. RAMANAIAH, T. V., GAJANANA, A. (1988):
Superior antimalarial activity of proguanil to cycloguanil after in vitro bioconversion.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 82, 358-359.

9. SCHAPIRA, A. (1984):
Concomittant resistance to pyrimethamine and cycloguanil of chlorquine-resistant falciparum malaria from East Africa: an in vitro study of 12 isolates.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 78, 359-362.

10. SIXSMITH, D. G., WATKINS, W. M., CHULAY, J. D., SPENCER, H. C. (1984):
In vitro antimalarial activity of tetrahydrofolate dehydrogenase inhibitors.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 33, 772-776.

11. WARD, S. A., WATKINS, W. M., MBERU, E., SAUNDERS, J. E., KOECH, E., GILLES, H. M., HOWELLS, R. E., BRECKENRIDGE, A. M. (1989):
Intersubject variability in the metabolism of proguanil to the active metabolite cycloguanil in man.
Br. J. Clin. Pharmac. 27, 781-787.

12. WATKINS, W. M., SIXSMITH, D. G., CHULAY, J. D. (1984):
The activity of proguanil and its metabolites, cycloguanil and p-chloro-phenylbiguanide, against plasmodium falciparum in vitro.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 78, 273-278.

13. WATKINS, W. M., MBERU, E. K., NEVILL, C. G.,, WARD, S. A., BRECKENRIDGE, A. M., KOECH, D. K. (1990):
Variability in the metabolism of proguanil to the active metabolite cycloguanil in healthy Kenyan adults.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 84, 492-495.

14. WERNSDORFER, W. H., KOUZNETSOV, R. C. (1980):
Drug-resistant malaria-occurence, control, and surveillance.
Bull. WHO 58, 341-352.

KORRESPONDENZADRESSE:

Prof. Dr. Th. Löscher
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität

Leopoldstraße 5
D-8000 München 40 · Bundesrepublik Deutschland

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie

Jahr/Year: 1991

Band/Volume: 13

Autor(en)/Author(s): Meyer Elisabeth, Fichtl B., Löscher Th.

Artikel/Article: Kinetik von Proguanil und dessen Metaboliten unter verschiedenen Dosierungsschemata und unter dem Einfluß von Chloroquin. 279-286