

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8 (1986) 299–305

Abteilung Pharma Klinische Forschung  
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG. Basel, Schweiz

## Aktuelle Probleme der Malariaprophylaxe

R. Leimer

### Einleitung

Die Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegen die heute verfügbaren Malariamittel nimmt rasch zu. In zunehmendem Maße sind daher Reisende in tropischen Gebieten durch die Malaria, insbesondere durch die nicht selten tödlich verlaufende Malaria tropica, ernsthaft bedroht. Einer geeigneten Chemoprophylaxe kommt deshalb besondere Bedeutung zu.

Eine Reihe von Medikamenten besitzt eine mehr oder weniger ausgeprägte Wirkung gegen Chloroquin-resistente *P. falciparum*-Malaria (Tab. 1).

**TABELLE 1: Medikamente für die Behandlung und/oder Prophylaxe der Chloroquin-resistenten *P. falciparum* Malaria**

Chinin	nur kurativ
Proguanil (PALUDRIN®)	nur für Prophylaxe
Pyrimethan-Sulfonamid Kombination (Pyrimethamin/Sulfadoxin, FANSIDAR®)	Prophylaxe und Therapie
Antibiotika (Tetracycline, CLINDAMYCIN® usw.)	nur in Kombination mit Chinin für kurative Zwecke
Mefloquin (LARIAM®)	Prophylaxe und Therapie
Kombination von Mefloquin mit Sulfadoxin/Pyrimethamin (FANSIMEF®)	voerst nur für die „one shot“-Therapie

Einige der angeführten Substanzen eignen sich nicht für die Prophylaxe (z. B. Chinin oder Antibiotika).

Mefloquin (LARIAM®), welches für die Behandlung und Prophylaxe angewandt werden kann, ist vorderhand nur in der Schweiz erhältlich (die Registrierung und Einführung in anderen Ländern Europas sowie in den USA ist in Vorbereitung).

FANSIMEF®, die fixe Kombination von Mefloquin mit Sulfadoxin-Pyrimethamin, ist zur Zeit nur für die „one shot“-Therapie von multiresistenter *P. falciparum*-Malaria zugelassen und für diese Indikation in Südostasien eingeführt; die klinische Erprobung dieses Präparates für die Malariaprophylaxe ist noch nicht abgeschlossen, so daß noch keine Dosierungsempfehlung abgegeben werden kann.

Proguanil bewirkt eine kausale Prophylaxe, d. h. es zerstört die frühen Entwicklungsphasen sensitiver Malariaparasiten in der Leber. Allerdings ist Resistenz gegen Proguanil und andere Folsäureantagonisten weit verbreitet; daher ist die Substanz für eine Monoprophylaxe nicht genügend sicher. Über die Kombination von Proguanil mit 4-Aminochinolinolinen liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor, entsprechende klinische Studien sind jedoch im Gange. Die Resultate müssen abgewartet werden, ehe konkrete Empfehlungen gemacht werden können. Zur Zeit wird Proguanil weder in Österreich noch in Deutschland und der Schweiz für die Malariaphylaxe empfohlen.

### **Sulfadoxin-Pyrimethamin**

Sulfadoxin-Pyrimethamin (FANSIDAR®) wurde in den letzten Jahren in breitem Maße bei Tropenreisenden zur Malariaphylaxe eingesetzt. Im laufenden Jahr hat eine vom Center of Disease Control (CDC) in Atlanta (USA) veröffentlichte Mitteilung über schwere Hautreaktionen nach prophylaktischer Einnahme von Fansidar in Kombination mit Chloroquin zu einer Verunsicherung von Reisenden und Ärzten geführt. Der entsprechenden Publikation (EDITORIAL 1985) ist zu entnehmen, daß in den USA seit der Einführung von FANSIDAR® (1982) 20 Fälle von schweren Hauterscheinungen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) registriert wurden; 6 Personen verstarben. Es steht fest, daß in 19 der 20 Fälle (darunter in allen 6 Fällen mit tödlichem Ausgang) FANSIDAR® zusammen mit Chloroquin eingenommen wurde.

In der Schweiz, wo FANSIDAR® seit 1972 eingeführt ist und von etwa einer Million Menschen, in der Regel als alleiniges Mittel, zur Malariaphylaxe verwendet wurde, sind bisher nur 7 Fälle von schweren Hauterscheinungen beobachtet worden, die alle geheilt werden konnten.

Die vorliegenden Befunde aus den USA deuten darauf hin, daß bei der kombinierten Anwendung von Fansidar und Chloroquin Nebenerscheinungen häufiger auftreten und schwerer verlaufen als unter Fansidar allein. Zur weiteren Abklärung dieser Frage wurden toxikologische und epidemiologische Studien in die Wege geleitet.

Als Konsequenz der Nebenwirkungsmeldungen ergibt sich, daß in Anlehnung an die neuesten Richtlinien der WHO auf die Kombination von Chloroquin und FANSIDAR® zu Gunsten einer Monoprophylaxe mit FANSIDAR® verzichtet werden sollte (EDITORIAL 1985). Außerdem soll Fansidar nur in Gebieten mit Chloroquin-Resistenz angewandt werden. Die Reisenden müssen darauf aufmerksam gemacht werden, daß das Medikament bei Auftreten von Hautsymptomen sofort abgesetzt werden muß.

### **Mefloquin**

Die Einführung von Mefloquin (LARIAM®) im Jahre 1986 in weiteren Ländern wird es ermöglichen, diese Substanz in die Prophylaxe-Empfehlungen für Tropenreisende miteinzubeziehen. Der suppressive (prophylaktische) Effekt dieses hochwirksamen Schizontozids wurde an künstlich infizierten Freiwilligen sowie an rund 1000 einer natürlichen Malariaübertragung ausgesetzten Personen (CLYDE et al. 1976; LEIMER 1983).

Unter den klinischen Studien zum Nachweis der prophylaktischen Wirkung bei Personen, die einer natürlichen Malariaübertragung ausgesetzt sind, verdient eine in Thai-

land durchgeführte Feldstudie besondere Beachtung (PEARLMAN et al. 1980). Das Prüfprojekt wurde als randomisierter Doppelblind-Versuch in parallelen Gruppen von Versuchsteilnehmern (insgesamt 990 Dorfbewohner) durchgeführt.

Verglichen wurden drei verschiedene Dosierungen von Mefloquin (180 mg und 360 mg HCl wöchentlich, 360 mg HCl alle 2 Wochen) sowie zwei verschiedene Dosierungen von Fansidar (1 Tablette wöchentlich, 2 Tabletten alle 2 Wochen) mit einer mit Placebo (1 Tablette wöchentlich) behandelten Kontrollgruppe. Die Behandlungsdauer betrug 26 Wochen. 856 Versuchsteilnehmer beendeten den Versuch. Sowohl mit Mefloquin als auch mit FANSIDAR® konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe die Inzidenz von *P. falciparum* und *P. vivax* enorm vermindert werden.

Selbst mit der niedrigen Dosis von 180 mg Mefloquin-Hydrochlorid pro Woche wurden 99,4% der Fälle gegen *P. falciparum* geschützt, d. h. bei nur 1 von 160 behandelten Personen fand sich eine Parasitaemie. Mit 360 mg wöchentlich war der Schutz gleich gut (98,7%, 2 Parasitaemien bei 158 Personen) und mit 360 mg alle 14 Tage betrug der Schutz 100% (keine Parasitaemie bei 169 Personen).

Mit FANSIDAR® (wöchentlich eine Tablette) wurden 97,7% geschützt; bei 4 von 171 Behandelten fand sich eine *P. falciparum*-Parasitaemie. Mehr als die Hälfte (53%) der nicht behandelten Kontrollpersonen war mit *P. falciparum* infiziert.

In derselben Studie zeigt sich, daß Mefloquin gegen *P. vivax* gleich gut wirksam war wie gegen *P. falciparum*. Hingegen trat bei 7,6% der mit 1 Tablette FANSIDAR® wöchentlich behandelten Personen *P. vivax* auf; in der Kontrollgruppe waren es 80%.

Unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Mefloquin (die Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma beträgt 400–600 Stunden, SCHWARTZ et al. 1982) wurden rationale Dosierungsschemata für die Kurzzeit- sowie für die Langzeitprophylaxe ausgearbeitet.

Für Reisende, die sich nur für kurze Zeit – d. h. während maximal 3 Wochen – in einem Malariagebiet aufhalten, wird die Einnahme von insgesamt 6 Dosen zu 250 mg Mefloquin (= 6 Tabletten LARIAM®, Dosis für Erwachsene) in **1-wöchigen** Intervallen empfohlen. Die Dosierung sowie der zeitliche Ablauf der Prophylaxe sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

TABELLE 2: **Dosierung von LARIAM® für Kurzeitaufenthalte**  
(Aufenthalt im Endemiegebiet während 1 bis 3 Wochen)

	Dosis	zeitlicher Ablauf der Prophylaxe
Erwachsene und Kinder mit mehr als 45 kg Körpergewicht	1 Tabl.	Angegebene Dosis <b>einmal wöchentlich</b> , stets am gleichen Wochentag während 6 Wochen einnehmen.
Kinder (ab 15 kg) 15–19 kg 20–30 kg 31–45 kg	¼ Tabl. ½ Tabl. ¾ Tabl.	Erste Einnahme eine Woche <b>vor</b> der Abreise. Weitere Einnahmen in wöchentlichen Intervallen während und nach dem Aufenthalt im Malaria-gebiet.

Die Computersimulation der Plasmakonzentrationen bei Dosierung für die Kurzzeitprophylaxe (Abb. 1) zeigt, daß bereits nach Einnahme der zweiten Dosis, d. h. eine

Woche vor dem frühest möglichen Befall der Erythrozyten durch Malariaparasiten (falls die Infektion unmittelbar nach Eintreffen in der Malariazone stattfindet) die für die Suppression von *P. falciparum* benötigte Plasmakonzentration von Mefloquin erreicht wird. Diese wird nach Verlassen der Malariazone noch über 5 Wochen aufrecht erhalten.

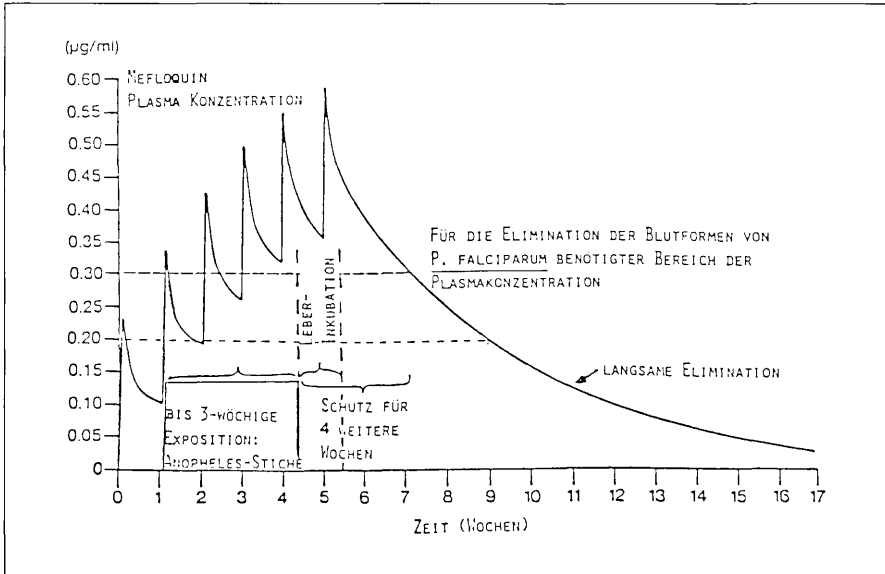


Abb. 1: Simulation der Plasmakonzentration bei 6mal wiederholter Einnahme von 250 mg Mefloquin in wöchentlichem Intervall (Dosierungsempfehlung für die Kurzzeitprophylaxe).

Sollte ein länger dauernder Aufenthalt in einem Gebiet mit Übertragung von multiresistenter Malaria eine Langzeitprophylaxe erfordern, muß die wöchentliche Einnahme von Mefloquin zeitlich limitiert werden, um unnötige hohe Plasmakonzentrationen zu vermeiden (Abb. 2).

Wird von Anfang an ein 14-tägiges Intervall zwischen den Mefloquin-Einnahmen gewählt, werden erst nach mehreren Wochen schützende Plasmakonzentrationen erreicht (Abb. 2). Deshalb wird heute vorgeschlagen, für eine längere Chemoprophylaxe die ersten 4 Tabletten in einwöchigem Intervall einzunehmen (Dosis für Erwachsene) und anschließend die Einnahme mit 1 Tablette alle 14 Tage fortzusetzen (Tab. 3).

Wie aus Abb. 3 ersichtlich ist, wird bei dem für die Langzeitprophylaxe empfohlenen Dosierungsschema ein suppressiver Plasmaspiegel schon nach Einnahme der zweiten Dosis erreicht und aufrecht erhalten. Eine weitere Kumulation wird vermieden.

Die Verträglichkeit von LARIAM® in den für die Prophylaxe empfohlenen Dosen ist zufriedenstellend. Die kurative Dosis (Eintagesbehandlung mit 750 mg + 500 mg + 250 mg) verursacht mehr Nebenwirkungen, wie Schwindelgefühl, Nausea, Erbrechen, abdominelle Beschwerden und Diarrhoe.

Über die Anwendung von LARIAM® bei Kleinkindern liegen noch keine Erfahrungen vor. Vor der prophylaktischen Anwendung in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft ist grundsätzlich abzusehen.

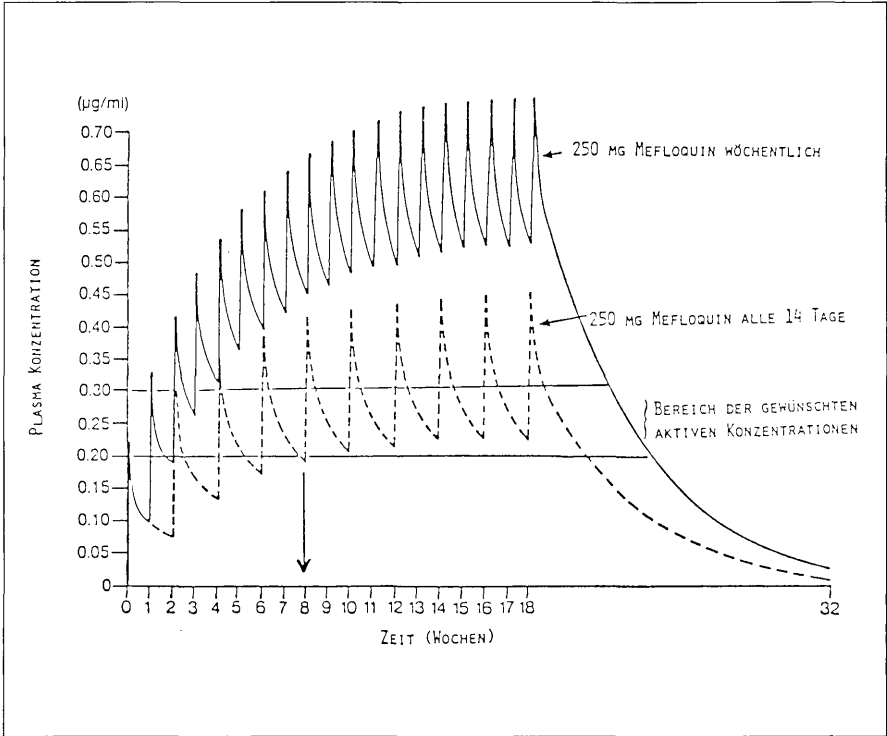


Abb. 2: Simulation der Plasmakonzentration von Mefloquin bei Einnahme von 250 mg einmal pro Woche (—), einmal alle 2 Wochen (---).

TABELLE 3: **Dosierung von LARIAM® für Langzeitaufenthalte**  
(Aufenthalt im Endemiegebiet während mehr als 3 Wochen\*)

	Dosis	zeitlicher Ablauf der Prophylaxe
Erwachsene und Kinder mit mehr als 45 kg Körpergewicht	1 Tabl.	1. bis 4. Dosis <b>einmal wöchentlich</b> , stets am gleichen Wochentag einnehmen. Nach der 4. Dosis weitere Einnahmen in <b>zweiwöchigen</b> Intervallen.
Kinder (ab 15 kg) 15–19 kg 20–30 kg 31–45 kg	¼ Tabl. ½ Tabl. ¾ Tabl.	Erste Einnahme eine Woche <b>vor</b> Eintreffen im Malariegebiet. Nach Verlassen des Malariegebietes sollen noch zwei Dosen, ebenfalls in zweiwöchigem Intervall, eingenommen werden.

\*) Um eine Selektion resistenter Plasmodien zu verhindern, soll LARIAM® nicht länger als 3 Monate eingenommen werden.

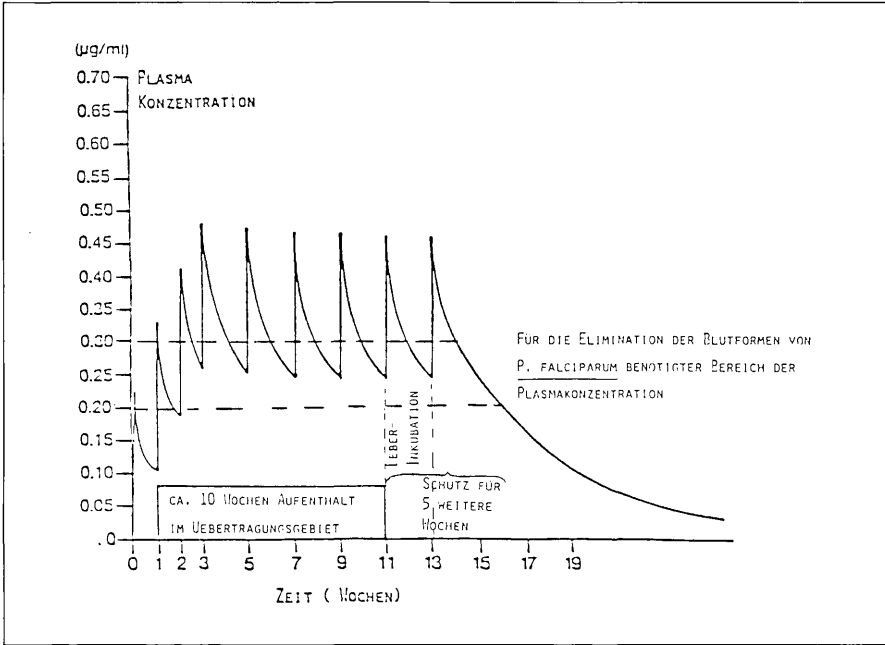


Abb. 3: Simulation der Plasmakonzentration nach Einnahme von 4 Dosen von 250 g Mefloquin in wöchentlichem Intervall, gefolgt von weiteren 250 mg-Dosen in 2-wöchigem Intervall (Dosierungsempfehlung für Langzeitprophylaxe)

## Summary

### Current problems in the chemoprophylaxis of malaria

The emergence of resistance of *Plasmodium falciparum* to virtually all available anti-malarials has created an urgent need for alternative drugs to protect travellers to endemic areas. LARIAM® (mefloquin), a new antimalarial with a demonstrated effect against resistant strains of *P. falciparum* will shortly be introduced and may be included amongst recommendations for chemoprophylaxis of malaria. A dosage schedule is presented for malaria prophylaxis with LARIAM®, based on pharmacokinetic and parasitological considerations.

## Literatur

- CLYDE, D. F., MCCARTHY, V. C., MILLER, R. M., HORNICK, R. B. (1976): Suppressive activity of mefloquine in sporozoite-induced human malaria. *Antimicro. Agents Chemother.* 9, 384–386.
- EDITORIAL (1985): Revised recommendations for preventing malaria in travellers to areas with chloroquin-resistant *Plasmodium falciparum*. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 34 (14), 185–195, April 12.
- EDITORIAL (1985): Malaria chemoprophylaxis. Problems associated with the chemoprophylaxis of malaria in travellers to endemic areas. *Wkly. Epidem. Rec.* 60, 181–188.
- LEIMER, R. (1983): Klinische Resultate mit Mefloquin (Erfahrungen an rund 2000 behandelten Personen). Congress of the German speaking societies of tropical medicine and parasitology, Abstract Nr. 20. Garmisch-Partenkirchen, 22. bis 23. April 1983.

PEARLMAN, E. J., DOBERSTYN, E. B., SUDOSOK, S., THIEMANUN, W., KENNEDY, R. S., CANFIELD, D. J. (1980): Chemosuppressive field trials in Thailand. IV. The suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitemias by mefloquine. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 29, 1131–1137.

SCHWARTZ, D. E., ECKERT, G., HARTMANN, D., WEBER, B., RICHARD-LENOBLE, D., EKUE, J. M. K., GEN-TELINI, M. (1982): Singel dose kinetics of mefloquine in man. *Chemotherapy* 28, 70–84.

#### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. R. Leimer  
Abteilung für Klinische Forschung  
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG  
CH-4002 Basel

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://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: 1986

Band/Volume: [8](#)

Autor(en)/Author(s): Leimer R.

Artikel/Article: [Aktuelle Probleme der Malariaphylaxe. 299-305](#)