

Medikamente zur Behandlung parasitärer Infektionen

Für die deutsche Ausgabe Miriam Songa Stegemann und Norbert Suttrop

Über die Hälfte der Weltbevölkerung leidet an parasitären Infektionen. Dies geht mit einer beträchtlichen Belastung für die Gesundheit der Menschen insbesondere in den Entwicklungsländern einher, da sie dort am häufigsten vorkommen. Die Ausbreitung einiger parasitärer Erkrankungen wie der Malaria hat im Laufe der letzten Jahrzehnte als Folge von Abholzungsmaßnahmen, Migration, globaler Erwärmung und anderen klimatischen Veränderungen beträchtlich zugenommen. Trotz großer Erfolge im Bereich der Impfstoffentwicklung bleibt die medikamentöse antiparasitäre Therapie das einzig effektive Mittel zur Kontrolle parasitärer Infektionen. Die Bekämpfung der Ausbreitung einiger Erkrankungen wird durch die Entwicklung und Verbreitung medikamentenresistenter Stämme und die limitierte Einführung neuer antiparasitärer Medikamente sowie die Verbreitung gefälschter Medikamente sehr erschwert. Allerdings gibt es auch einige positive Entwicklungen. Ehrgeizige globale Initiativen mit dem Ziel der Kontrolle bzw. Elimination von Bedrohungen wie AIDS, Tuberkulose und Malaria wurden ins Leben gerufen und konnten bereits die ersten Erfolge verbuchen. Die Anerkennung der hohen Krankheitslast der „vernachlässigten“ Tropenkrankheiten hat zu multinationalen Partnerschaften geführt, durch die effektive Antiparasitika entwickelt und vertrieben werden. Die Impfstoffentwicklung im Bereich schwerer Tropenkrankheiten sowie die Durchführung von klinischen Studien zu Impfungen gegen Parasiten werden fortgesetzt.

Dieses Kapitel befasst sich ausschließlich mit Medikamenten zur Behandlung parasitärer Infektionen. Spezifische Therapieempfehlungen für parasitäre Erkrankungen des Menschen können den nachfolgenden Kapiteln entnommen werden. Viele der hier besprochenen Medikamente sind von der US Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, gelten aber für die Behandlung bestimmter Infektionen als experimentell. Medikamente, die im Text durch ein Sternchen (*) gekennzeichnet sind, können über den Medikamentenservice der Centers for Disease Control and Prevention (CDC; Telefon: USA 404-639-3670 oder 404-639-2888; www.cdc.gov/ncpcid/dsr) bezogen werden. Die Medikamente, die mit einem Kreuz (†) gekennzeichnet sind, können nur über den Hersteller bezogen werden. Die Kontaktadressen können eventuell über das CDC bezogen werden.

Mit „Z“ sind Präparate gekennzeichnet, die in Deutschland zugelassen sind, mit „NZ“ solche, die zum Zeitpunkt der Bearbeitung des Buches (April 2016) in Deutschland nicht zugelassen waren.

Tabelle 246e-1 gibt eine kurze Übersicht über alle Substanzen (einschließlich einiger, die auch in anderen Kapiteln besprochen werden) mit wesentlichen Nebenwirkungen, Wirkungsspektrum und Informationen zum Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Albendazol (Z)

Wie bei allen Benzimidazolen beruht der Wirkungsmechanismus von Albendazol bei Nematoden auf einer selektiven Bindung an freies β -Tubulin, wodurch die Polymerisation von Tubulin und die Mikrotubuli-abhängige Glukoseaufnahme inhibiert werden. In der Folge kommt es zu einem irreversiblen Schaden der gastrointestinalen Zellen des Nematoden, der zu einem Verhungern, Absterben und schließlich zum Ausstoß durch den Wirt führt. Diese für Nematoden höchst schädliche Zerstörung des Zellmetabolismus bietet auch für ein breites Spektrum parasitärer Erkrankungen eine Behandlungsoption. Albendazol wird nur schlecht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Einnahme mit fetthaltigen Speisen erhöht seine Resorption um das Zwei- bis Sechsfache. Während die schlechte Resorption bei der Behandlung von intestinalen Wurmerkrankungen von Vorteil sein kann, muss bei der erfolgreichen Therapie von befallenen extraintestinalen Geweben, wie bei der Echinokokkose und der Neurozystizerkose, eine ausreichende Menge der aktiven Metaboliten eines Medikaments an den Ort der Infektion gelangen. Der Metabolit Albendazolsulfoxid ist für den therapeutischen Effekt des Medikaments außerhalb des Darmlumens verantwortlich. Albendazolsulfoxid kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und erreicht dort eine

signifikant höhere Konzentration als im Plasma. Die hohe Konzentration von Albendazol im Liquor erklärt wahrscheinlich seine Wirksamkeit bei der Behandlung der Neurozystizerkose.

Albendazol wird ausgeprägt in der Leber metabolisiert; es existieren jedoch wenige Daten über seine Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankungen. Die Einmalgabe von Albendazol geht beim Menschen kaum mit Nebenwirkungen einher (Gesamthäufigkeit $\leq 1\%$). Die längerfristige Behandlung, wie sie bei der zystischen und alveolären Echinokokkose nötig ist, wurde mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion und mit Knochenmarktoxizität assoziiert. Daher sollte das Medikament bei absehbaren Langzeittherapien in Behandlungszyklen von 28 Tagen, unterbrochen durch 14-tägige Pausen, verabreicht werden. Bei Patienten, die bereits mit Medikamenten behandelt werden, welche das Cytochrom-P450-System involvieren, sollte eine längerfristige Therapie mit der vollen Albendazoldosis (800 mg/d) nur zurückhaltend eingesetzt werden.

Amodiaquin (NZ)

Amodiaquin ist seit mehr als 40 Jahren in der Behandlung der Malaria im Einsatz. Wie Chloroquin (das andere 4-Aminochinolin) ist es aufgrund der Verbreitung von Resistenzen nur noch begrenzt einsetzbar. Amodiaquin interferiert mit der Bildung von Hämозoin durch die Komplexbildung mit Häm. Es wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und stellt ein Prodrug dar; der Hauptmetabolit Monodesäthylamodiaquin ist die wesentlich Wirkkomponente. Amodiaquin und seine Metaboliten werden mit dem Urin ausgeschieden. Es existieren jedoch keine Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Agranulozytosen und Hepatotoxizität können bei wiederholter Anwendung auftreten, weshalb Amodiaquin nicht zur Malariaphylaxe geeignet ist. Trotz der ausgedehnten Resistenzen war Amodiaquin in einigen Gegenden in Kombination mit anderen Antimalariamitteln, z. B. Artesunat oder Sulfadoxin-Primethamin, vor allem bei Kindern wirksam. Amodiaquin ist in den USA derzeit zwar zugelassen, aber nicht erhältlich.

Amphotericin B

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 235.

Antimonverbindungen* (NZ)

Obwohl sie mit unerwünschten Wirkungen einhergehen und über lange Zeit parenteral verabreicht werden müssen, sind pentavalente Antimonverbindungen (Sb^{5+}) auch weiterhin weltweit die Mittel der Wahl zur Behandlung aller Formen der Leishmaniosen, vornehmlich weil sie kostengünstig, effektiv und seit langem im therapeutischen Einsatz sind. Pentavalente Antimonverbindungen werden erst nach Bioreduktion zu trivalentem Antimon (Sb^{3+}) wirksam. Diese Form inhibiert die Trypanothionreduktase, die ein wichtiges Enzym der Leishmanien spp. im Umgang mit oxidativem Stress darstellt. Die Tatsache, dass Leishmanien Trypanothion anstelle von Glutathion (das von Säugetierzellen verwendet wird) einsetzen, erklärt möglicherweise die parasitenspezifische Aktivität von Antimonverbindungen. Die Medikamente werden vom retikuloendothelialen System aufgenommen. Diese Lokalisation verstärkt möglicherweise ihre Aktivität gegen Leishmanien. Natriumstibogluconat ist das einzige in den USA erhältliche pentavalente Antimonpräparat; Megluminantimonat wird im frankophonen Sprachraum eingesetzt.

Resistenzen sind in einigen Gebieten ein großes Problem. Obwohl bereits um 1970 in Indien ein eingeschränktes Ansprechen auf Sb^{5+} dokumentiert wurde, konnte sowohl durch eine Steigerung der empfohlenen Tagesdosis (bis auf 20 mg/kg) als auch der Therapiedauer (bis auf 28 Tage) die zunehmende Resistenz bis 1990 zufriedenstellend kompensiert werden. Seitdem beobachtet man jedoch eine beständige Verschlechterung im Hinblick auf die anhaltenden Heilungserfolge durch Sb^{5+} von Patienten mit Kala-Azar in Ostindien. Eine Koinfektion mit HIV schränkt das Ansprechen auf die Therapie ebenfalls ein.

TABELLE 246e-1 Übersicht der Medikamente zur Behandlung von parasitären Infektionen

Medikament/ Medikamentengruppe	Parasitäre Infektion	Nebenwirkungen	Medikamenteninteraktionen	Schwangerschaft ^a	Muttermilch
4-Aminochinoline					
Amodiaquin (NZ)	Malaria ^b	Agranulozytose, Hepatotoxizität	Keine Informationen	Nicht aufgeführt	Keine Information
Chloroquin (Z, Resochin [®] , Quensyl [®])	Malaria ^b	<i>Gelegentlich:</i> Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Depigmentierung des Haares, exfoliative Dermatitis, reversible Hornhauttrübung <i>Selten:</i> irreversible Retinaschädigung, Verfärbung der Nägel, Blutbildveränderungen	Antazida und Kaolin: Reduktion der Absorption von Chloroquin Ampicillin: Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Chloroquin Cimetidin: erhöht die Serumspiegel von Chloroquin Ciclosporin: Erhöhung der Serumspiegel durch Chloroquin	Nicht aufgeführt ^c (Deutschland: keine Zulassung während der Schwangerschaft)	Ja (Deutschland: keine Zulassung während der Stillzeit)
8-Aminochinoline					
Primaquin (NZ)	Malaria ^b	<i>Häufig:</i> hämolytische Anämie bei Patienten mit G6PD-Mangel <i>Gelegentlich:</i> Methämoglobinämie, gastrointestinale Störungen <i>Selten:</i> ZNS-Symptome	Quinacrin verstärkt die Toxizität von Primaquin	Kontraindiziert	Keine Information (nicht empfohlen in der Stillzeit, wenn Säugling < 6 Monate und Kind nicht auf G6PD-Mangel untersucht)
Tafenoquin (NZ, keine Zulassung weltweit)	Malaria ^b	<i>Häufig:</i> hämolytische Anämie bei Patienten mit G6PD-Mangel, leichte gastrointestinale Störungen <i>Gelegentlich:</i> Methämoglobinämie, Kopfschmerzen	Keine Information	Nicht aufgeführt	Keine Information
Aminoalkohole					
Halofantrin (NZ)	Malaria ^b	<i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, Diarrhö <i>Gelegentlich:</i> EKG-Veränderungen (dosisabhängige QTc- und PR-Verlängerungen), Übelkeit, Juckreiz. Kontraindiziert bei Personen mit Herzkrankheiten oder bei Einnahme von Mefloquin innerhalb der letzten 3 Wochen	Gleichzeitige Anwendung von Medikamenten mit bekannter QTc-Verlängerung ist kontraindiziert	C	Keine Information
Lumefantrin (Z, als Bestandteil des Kombinationspräparates Riamet [®])	Malaria ^b	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt (Gabe von Riamet [®] im 2. und 3. Trimester möglich)	Keine Information
Aminoglykoside					
Paromomycin (Z, Humatin [®])	Amöbiasis ^b , Dientamoeba-fragilis-Infektionen, Giardiasis, Kryptosporidiose, Leishmaniose	<i>Häufig:</i> gastrointestinale Störungen (bei oraler Verabreichung). <i>Gelegentlich:</i> Nephrotoxizität, Ototoxizität, vestibuläre Toxizität (bei intravenöser Verabreichung)	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt ^c (Kontraindikation, keine Zulassung)	Keine Information (keine Zulassung)
Amphotericin B Amphotericin-B-Desoxycholat Amphotec (InterMune) Amphotericin-B-Lipidkomplex (ABLc, Abelcet) Liposomales Amphotericin B (AmBisome) (Z)	Leishmaniose ^d , Amöbenmeningoenzephalitis	<i>Häufig:</i> Fieber, Schüttelfrost, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Nephrotoxizität <i>Gelegentlich:</i> Erbrechen, Dyspnoe, Hypotension	Zytostatika: renale Toxizität, Bronchospasmus, Hypotension Glukokortikoide, ACTH, Digitalis: Hypokaliämie Zidovudin: erhöhte Myelo- und Nephrotoxizität (nur ABLc)	B (strenge Indikationsstellung)	Keine Information (strenge Indikationsstellung)
Antimonverbindungen					
Pentavalentes Antimon ^e (NZ, Natriumstibogluconat [Pentostam])	Leishmaniose	<i>Häufig:</i> Arthralgien, Myalgien, Pankreatitis, EKG-Veränderungen (QT-Verlängerungen, T-Wellen-Abflachung oder -Inversion)	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt	Ja
Megluminantimoniat (NZ, [Glucantine])		<i>Häufig:</i> Arthralgien, Myalgien, Pankreatitis, EKG-Veränderungen (QT-Verlängerungen, T-Wellen-Abflachung oder -Inversion)	Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva: erhöhtes Risiko für Kardiotoxizität	Nicht aufgeführt	Keine Information

Tabelle 246e-1 (Fortsetzung)

Medikament/ Medikamentengruppe	Parasitäre Infektion	Nebenwirkungen	Medikamenteninteraktionen	Schwangerschaft ^a	Muttermilch
Artemisinin und Derivate					
Arteether (= Artemotil)	Malaria ^f	<i>Gelegentlich:</i> Neurotoxizität (Ataxie, Konvulsionen), Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Kontaktdermatitis	Keine Information	Nicht aufgeführt	Ja ^g
Artemether (Z, als Bestandteil des Kombinationspräparates Riamet [®])			Keine klinisch signifikanten Interaktionen	C (Gabe von Riamet [®] im 2. und 3. Trimester möglich)	Ja ^g
Artesunat (NZ, Bezug in Deutschland von Guilin Pharmaceutical Factory, Guangxi, Volksrepublik China oder ACE Pharmaceuticals BV, Niederlande)			Mefloquin: Erniedrigung des Spiegels und Beschleunigung der Clearance durch Artesunat	C (Gabe im 2. und 3. Trimester möglich)	Ja ^g
Dihydroartemisinin (Z, als Bestandteil des Kombinationspräparates Eurartesim [®])			Mefloquin: erhöhte Absorption	Nicht aufgeführt	Ja ^g (während der Einnahme von Eurartesim [®] sollte nicht gestillt werden)
Atovaquon (Z, als Bestandteil des Kombinationspräparates Malarone, Malacomp [®])	Malaria ^b , Babesiose	<i>Häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen <i>Gelegentlich:</i> Bauchschmerzen, Kopfschmerzen	Niedrigere Plasmaspiegel durch Rifampicin, Rifabutin [®] , Tetracykline. Verminderte Bioverfügbarkeit durch Metoclopramid	C (bei zwingender Indikation als Reservemittel einsetzbar)	Keine Information (Stillen erscheint bei kurzfristiger Therapie akzeptabel)
Azole					
Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol (Z)	Leishmaniose	<i>Schwer:</i> Hepatotoxizität. <i>Selten:</i> exfoliative Dermatitis, Anaphylaxie	Warfarin, orale Antidiabetika, Phenytoin, Ciclosporin, Theophyllin, Digoxin, Dofetilid, Chinidin, Carbamazepin, Rifabutin, Busulfan, Docetaxel, Vinca-Alkaloide, Pimozid, Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam, Verapamil, Atorvastatin, Cerivastatin, Lovastatin, Simvastatin, Tacrolimus, Sirolimus, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Alfentanil, Buspiron, Methylprednisolon, Trimetrexat: die Plasmaspiegel werden durch Azole erhöht Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Isoniazid, Rifabutin, Rifampicin, Antazida, H ₂ -Blocker, Protonenpumpenblocker, Nevirapin: senken die Plasmaspiegel von Azolen Clarithromycin, Erythromycin, Indinavir, Ritonavir: steigern die Plasmaspiegel von Azolen	C	Ja
Benzimidazole					
Albendazol (Z, Eskalazole [®])	Askariasis, Capillariasis, Clonorchiasis, kutane Larva migrans, Zystizerkose ^b , Echinokokkose ^b , Enterobiasis, eosinophile Kolitis, Gnathostomiasis, Hakenwurmerkrankungen, lymphatische Filariasis, Mikrosporidiose, Strongyloidiasis, Trichinose, Trichostrongyliasis, Trichuriasis, viszerale Larva migrans	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Kopfschmerzen, reversible Alopezie, Transaminasenerhöhung <i>Selten:</i> Leukopenie, Hautausschläge	Dexamethason, Praziquantel: erhöhen den Plasmaspiegel von Albendazolsulfoxid um etwa 50 %	C (Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen)	Ja ^g
Mebendazol (Z, Vermox [®])	Askariasis ^b , Capillariasis, eosinophile Kolitis, Enterobiasis ^b , Hakenwurminfektionen ^b , Trichinose, Trichostrongyliasis, Trichuriasis ^b , viszerale Larva migrans	<i>Gelegentlich:</i> Diarrhöen, Bauchschmerzen, Transaminasenerhöhung <i>Selten:</i> Agranulozytose, Thrombozytopenie, Alopezie	Cimetidin: inhibiert die Metabolisierung von Mebendazol	C (Kontraindikation)	Keine Information (Stillen nicht empfohlen)

Tabelle 246e-1 (Fortsetzung)

Medikament/ Medikamentengruppe	Parasitäre Infektion	Nebenwirkungen	Medikamenteninteraktionen	Schwangerschaft ^a	Muttermilch
Thiabendazol (NZ)	Strongyloidiasis ^b , kutane Larva migrans ^b , viszerale Larva migrans ^b	<i>Häufig:</i> Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Änderung des Uringeruchs (spargelähnlich) <i>Gelegentlich:</i> Schläfrigkeit, Schwindel, Kristallurie, Transaminasenerhöhung, Psychosen <i>Selten:</i> Hepatitis, Krampfanfälle, angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Tinnitus	Theophyllin: Serumspiegel werden durch Thiabendazol erhöht	C	Keine Information
Triclabendazol (NZ, Bezug in Deutschland aus Frankreich oder bei der WHO, Fasinex, Egaten [®])	Fasziolose, Paragonimiasis	<i>Gelegentlich:</i> abdominelle Krämpfe, Diarrhöen, Gallenwegskoliken, transiente Kopfschmerzen	Keine verfügbaren Informationen	Nicht aufgeführt	Ja
Benznidazol (NZ)	Chagas-Krankheit	<i>Häufig:</i> Ausschläge, Juckreiz, Übelkeit, Leukopenie, Parästhesien	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt	Keine Information
Clindamycin (Z)	Babesiose, Malaria, Toxoplasmose	<i>Gelegentlich:</i> pseudomembranöse Kolitis, Bauchschmerzen, Diarrhöen, Übelkeit, Erbrechen <i>Selten:</i> Juckreiz, Hautausschläge	Keine wesentlichen Interaktionen	B	Ja ⁹
Diloxanidfuroat (NZ, Furamide [®])	Amöbiasis	<i>Häufig:</i> Flatulenz <i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö <i>Selten:</i> Juckreiz	Keine vorliegenden Berichte	Kontraindiziert	Keine Information
Eflornithin ^b (Difluoromethylornithin, DFMO) (NZ)	Trypanosomiasis	<i>Häufig:</i> Panzytopenie <i>Gelegentlich:</i> Diarrhö, Krampfanfälle <i>Selten:</i> vorübergehender Hörverlust	Keine wesentlichen Interaktionen	Kontraindiziert	Keine Information
Emetin und Dehydroemetin ^e (NZ)	Amöbiasis, Faszioliasis	<i>Schwerwiegend:</i> Kardiotoxizität <i>Häufig:</i> Schmerzen am Injektionsort <i>Gelegentlich:</i> Schwindel, Kopfschmerzen, GI-Symptome	Keine vorliegenden Berichte	X	Keine Information
Folsäureantagonisten					
Dihydrofolatreduktasehemmer					
Pyrimethamin (Z, Daraprim [®])	Malaria ^b , Isosporiasis, Toxoplasmose ^b	<i>Gelegentlich:</i> Folsäuremangel <i>Selten:</i> Hautausschläge, Krampfanfälle, schwere Hautreaktionen (toxische epidermale Nekrolyse, Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)	Sulfonamide, Proguanil, Zidovudin: erhöhtes Risiko einer Knochenmarktoxizität bei gleichzeitiger Anwendung	C (nur bei strengster Indikationsstellung)	Ja (Stillen kontraindiziert während der Behandlung)
Proguanil (Z, als Bestandteil des Kombinationspräparates Malarone [®] , Malacomp [®]), Chlorproguanil (NZ)	Malaria	<i>Gelegentlich:</i> Urtikaria <i>Selten:</i> Hämaturie, gastrointestinale Störungen	Keine wesentlichen Interaktionen	C (bei zwingender Indikation als Reservemittel einsetzbar)	Ja (Stillen erscheint bei kurzfristiger Therapie akzeptabel)
Trimethoprim (Z Infectotrimet [®])	Zyklospore, Isosporiasis	Hyperkaliämie, gastrointestinale Störungen, leichte Stomatitis	Methotrexat: reduzierte Clearance Warfarin: prolongierte Wirkungsdauer Phenytoin: gesteigerter hepatischer Metabolismus	C	Ja
Dihydropteroatsynthetasehemmer: Sulfonamide					
Sulfadiazin (Z)	Malaria ^b , Toxoplasmose ^b	<i>Häufig:</i> gastrointestinale Störungen, allergische Hautreaktionen, Kristallurie <i>Selten:</i> schwerwiegende Hautreaktionen (toxische epidermale Nekrolyse, Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom), Agranulozytose, aplastische Anämie, Hypersensitivitätsreaktionen des Respirationstraktes, Hepatitis, interstielle Nephritis, Hypoglykämie, aseptische Meningitis	Thiaziddiuretika: gesteigertes Risiko für Thrombozytopenien bei älteren Patienten Warfarin: Wirkungsdauer durch Sulfonamide verlängert Methotrexat: Wirkspiegel durch Sulfonamide erhöht Phenytoin: Metabolismus durch Sulfonamide eingeschränkt Sulfonylharnstoffe: Wirkung durch Sulfonamide verlängert	B	Ja

Tabelle 246e-1 (Fortsetzung)

Medikament/ Medikamentengruppe	Parasitäre Infektion	Nebenwirkungen	Medikamenteninteraktionen	Schwangerschaft ^a	Muttermilch
Dihydropteroatsynthesehemmer: Sulfone Dapson (Z)	Leishmaniose, Malaria, Toxoplasmose	<i>Häufig:</i> Ausschläge, Appetitlosigkeit <i>Gelegentlich:</i> Hämolyse, Methämoglobinämie, Neuropathie, allergische Dermatitis, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Psychosen, Hepatitis <i>Selten:</i> Agranulozytose	Rifampicin: erniedrigt die Plasmaspiegel von Dapson	C	Ja
Fumagillin (NZ)	Mikrosporidiose	<i>Selten:</i> Neutropenie, Thrombozytopenie	Keine vorliegenden Berichte	Keine Information	Keine Information
Furazolidon (NZ)	Giardiasis	<i>Häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen, Braunfärbung des Urins <i>Gelegentlich:</i> rektaler Juckreiz, Kopfschmerzen <i>Selten:</i> hämolytische Anämie, Disulfiram-ähnliche Reaktionen, MAO-Hemmer-Interaktionen	Risiko einer hypertensiven Krise, wenn > 5 Tagen mit MAO-Hemmern angewendet	C	Keine Information
Iodoquinol (NZ)	Amöbiasis ^b , Balantidiasis, Dientamoeba-fragilis-Infektionen	<i>Gelegentlich:</i> Kopfschmerzen, Ausschläge, Juckreiz, Hyperthyreose, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhöen <i>Selten:</i> Optikusneuritis, periphere Neuropathie, Krampfanfälle, Enzephalopathie	Keine wesentlichen Interaktionen	C	Keine Information
Ivermectin (Z)	Askariasis, kutane Larva migrans, Gnathostomiasis, Loiasis, lymphatische Filariose, Onchocerkose ^b , Skabies, Strongyloidiasis ^b , Trichuriasis	<i>Gelegentlich:</i> Fieber, Juckreiz, Kopfschmerzen, Myalgien <i>Selten:</i> Hypotonie	Keine wesentlichen Interaktionen	C	Ja ^g
Makrolide					
Azithromycin (Z)	Babesiose	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Bauchschmerzen <i>Selten:</i> Angioödem, cholestatische Hepatitis	Ciclosporin und Digoxin: Medikamentspiegel werden durch Azithromycin erhöht. Nelfinavir erhöht den Spiegel von Azithromycin	B (strenge Risiko-Nutzen-Abwägung)	Ja (2 Tage nach der Behandlung nicht stillen)
Spiramycin ^h (Z, Poxamycin [®] , Selectomycin [®])	Toxoplasmose	<i>Gelegentlich:</i> gastrointestinale Störungen, transiente Hauterscheinungen <i>Selten:</i> Thrombozytopenie, QT-Verlängerungen bei Säuglingen, cholestatische Hepatitis	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt ^c (Anwendung bei entsprechender Indikation möglich)	Ja ^g (Abstillen empfohlen)
Mefloquin (Z, Lariam [®])	Malaria ^b	<i>Häufig:</i> Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen <i>Gelegentlich:</i> Verwirrtheit, Alpträume, Schlaflosigkeit, Sehstörungen, transiente und klinisch unauffällige EKG-Veränderungen (inklusive Sinusbradycardien, Sinusarrhythmien, AV-Block I, Verlängerung der QTc-Zeit, T-Wellen-Veränderungen) <i>Selten:</i> Psychosen, Krampfanfälle, Hypotonie	Die Verabreichung von Halofantrin < 3 Wochen nach Einnahme von Mefloquin kann zu tödlichen QTc-Verlängerungen führen. Mefloquin kann die Plasmaspiegel von Antiepileptika erniedrigen. Artesunat vermindert die Mefloquinspiegel und beschleunigt seine Ausscheidung	C	Ja
Melarsopro ^l (NZ, Arso-bal [®])	Trypanosomiasis	<i>Häufig:</i> Myokardschäden, Enzephalopathie, periphere Neuropathie, Hypotonie <i>Gelegentlich:</i> G6PD-induzierte Hämolyse, Erythema nodosum leprosum <i>Selten:</i> Hypotonie	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt	Keine Information
Metrifonat (NZ)	Schistosomiasis	<i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Kopfschmerzen, Schwindel, Bronchospasmus <i>Selten:</i> cholinerge Symptomatik	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt	Keine Information

Tabelle 246e-1 (Fortsetzung)

Medikament/ Medikamentengruppe	Parasitäre Infektion	Nebenwirkungen	Medikamenteninteraktionen	Schwangerschaft ^a	Muttermilch
Miltefosin (NZ)	Leishmaniose ^b , primäre Amöben-Meningoenzephalitis	<i>Häufig:</i> milde, vorübergehende (1–2 Tage) gastrointestinale Störungen innerhalb der ersten 2 Wochen der Therapie (verschwinden mit Beendigung der Therapie), Kinetosen <i>Gelegentlich:</i> reversible Erhöhungen von Kreatinin und Transaminasen	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt	Keine Information
Niclosamid (Z, Yomesan [®])	Intestinale Zestodeninfektionen ^b	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Juckreiz	Keine wesentlichen Interaktionen	B (wenn möglich, Start der Behandlung erst nach Geburt, wenn Behandlung dringend erforderlich, ab dem 2. Trimenon Behandlung möglich)	Keine Information (Anwendung in Stillzeit nicht empfohlen)
Nifurtimox ^e (NZ)	Chagas-Krankheit	<i>Häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Schwäche, Tremor <i>Selten:</i> Krampfanfälle. Alle Nebenwirkungen reversibel und dosisabhängig	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt	Keine Information
Nitazoxanid (NZ)	Kryptosporidiose ^b , Giardiasis ^b	<i>Gelegentlich:</i> Bauchschmerzen, Diarrhö <i>Selten:</i> Erbrechen, Kopfschmerzen	Keine wesentlichen Interaktionen	B	Keine Information
Nitroimidazole					
Metronidazol (Z)	Amöbiasis ^b , Balantidiasis, Drakunkulose, Giardiasis, Trichomoniasis ^b , Dientamoeba-fragilis-Infektionen	<i>Häufig:</i> Übelkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, metallischer Nachgeschmack <i>Gelegentlich:</i> Erbrechen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Parästhesien, Disulfiram-ähnliche Reaktionen <i>Selten:</i> Krampfanfälle, periphere Neuropathie	Warfarin: Metronidazol verstärkt die Wirkung von Warfarin Disulfiram: psychotische Reaktionen Phenytoin, Phenobarbital: beschleunigen die Elimination von Metronidazol Lithium: Metronidazol erhöht die Serumspiegel von Lithium Cimetidin verlängert die Halbwertszeit von Metronidazol	B	Ja (Stillen sollte während der Therapie unterbrochen werden)
Tinidazol (NZ)	Amöbiasis ^b , Giardiasis, Trichomoniasis	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack	Siehe Metronidazol	C	Ja
Oxamniquin	Schistosomiasis	<i>Gelegentlich:</i> Benommenheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Orangefärbung des Urins, Transaminasenerhöhung <i>Selten:</i> Krampfanfälle	Keine wesentlichen Interaktionen	C	Keine Information
Paromomycin (Z, Humatin [®])	Amöbiasis ^b , Dientamoebis-fragilis-Infektionen, Giardiasis, Kryptosporidiose, Leishmaniose	<i>Häufig:</i> gastrointestinale Störungen (bei oraler Verabreichung) <i>Gelegentlich:</i> Nephrotoxizität, Ototoxizität, vestibuläre Toxizität (bei intravenöser Verabreichung)	Keine wesentlichen Interaktionen	Oral: B Parenteral: nicht aufgeführt ^c	Keine Information
Pentamidin (Z, Pentacarinat [®])	Leishmaniose, Trypanosomiasis	<i>Häufig:</i> Hypotension, Hypoglykämie, Pankreatitis, sterile Abszesse nach i.m. Injektionen, gastrointestinale Störungen, reversibles Nierenversagen <i>Gelegentlich:</i> Hepatotoxizität, Kardiotoxizität, Delir <i>Selten:</i> Anaphylaxie	Keine wesentlichen Interaktionen	C	Keine Informationen
Piperazin und Derivate					
Piperazin (NZ)	Ascariasis, Enterobiasis	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen <i>Selten:</i> Neurotoxizität, zerebrale Krampfanfälle	Keine vorliegenden Berichte	C	Keine Informationen
Diethylcarbamazin ^e (NZ)	Lymphatische Filariose, Loiasis, tropische pulmonale Eosinophilie	<i>Häufig:</i> dosisabhängige(s) Übelkeit, Erbrechen <i>Selten:</i> Fieber, Schüttelfrost, Arthralgien, Kopfschmerzen	Keine vorliegenden Berichte	Nicht aufgeführt ^c	Keine Information

Tabelle 246e-1 (Fortsetzung)

Medikament/ Medikamentengruppe	Parasitäre Infektion	Nebenwirkungen	Medikamenteninteraktionen	Schwangerschaft ^a	Muttermilch
Praziquantel (Z, Biltricide, Cesol [®] , Cysticide [®])	Clonorchiasis ^b , Zystizerkose, Diphylobothriasis, Hymenolopiasis, Taeniasis, Opistorchiasis, intestinale Trematoden, Paragonimiasis, Schistosomiasis ^b	<i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, Diarrhöen, Benommenheit, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl <i>Gelegentlich:</i> Fieber, Übelkeit <i>Selten:</i> Pruritus, Singultus	Keine wesentlichen Interaktionen	B	Ja
Pyrantel (Z, Helmex [®])	Askariasis, eosinophile Enterokolitis, Enterobiasis ^b , Hakenwurminfektionen, Trichostrongyliasis	<i>Gelegentlich:</i> gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Transaminasenerhöhung	Keine wesentlichen Interaktionen	C	Keine Information
Quinacrin ^h (NZ)	Giardiasis ^b	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, bitterer Geschmack <i>Gelegentlich:</i> gelborange Verfärbung von Haut, Skleren und Urin (beginnt nach 1 Behandlungswoche und kann bis zu 4 Monate nach Beendigung anhalten) <i>Selten:</i> Psychosen, exfoliative Dermatitis, Retinopathie, G6PD-induzierte Hämolyse, Exazerbation einer Psoriasis, Disulfiram-ähnliche Reaktionen	Primaquin: Erhöhung der Toxizität durch Quinacrin	C	Keine Information
Chinin (Z, Chininum dihydrochloricum, Bezug über Auslandsapotheke, Chinin i.v. Herstellung in Klinikapotheke) und Chinidin	Malaria, Babesiose	<i>Häufig:</i> Chinonismus (Tinnitus, Hörschwerhörigkeit, Kopfschmerzen, Dysphorie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Sehstörungen, orthostatische Hypotension), Hyperinsulinämie bis zur lebensbedrohlichen Hypoglykämie <i>Gelegentlich:</i> Taubheit, hämolytische Anämie, Arrhythmien, Hypotension bei rascher intravenöser Infusion	Carboanhydrasehemmer, Thiaziddiuretika: reduzieren die renale Elimination von Chinidin Amiodaron und Cimetidin: erhöhen die Chinidinspiegel Nifedipin: verringert die Chinidinspiegel, während Chinidin den Metabolismus von Nifedipin verlangsamt. Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin: beschleunigen die hepatische Elimination von Chinidin Verapamil: reduziert die hepatische Clearance von Chinidin Diltiazem: reduziert die Clearance von Chinidin	X	Ja ^g
Chinolone					
Ciprofloxacin (Z)	Zyklosporese, Isosporiasis	<i>Gelegentlich:</i> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Bauchschmerzen/Unwohlsein, Kopfschmerzen, Unruhe, Hautausschläge <i>Selten:</i> Myalgien/Arthralgien, Sehnenruptur, ZNS-Symptome (Nervosität, Agitation, Schlaflosigkeit, Angststörungen, Alpträume, Paranoia), Krampfanfälle	Probenecid: erhöht die Serumspiegel von Ciprofloxacin Theophyllin, Warfarin: Erhöhung der Serumspiegel durch Ciprofloxacin	C	Ja
Suramin ^e (NZ)	Trypanosomiasis	<i>Häufig sofort nach Verabreichung:</i> Fieber, Urtikaria, Übelkeit, Erbrechen, Hypotension <i>Häufig mit Verzögerung (bis zu 24 h):</i> exfoliative Dermatitis, Stomatitis, Parästhesien, Photophobie, renale Dysfunktion <i>Gelegentlich:</i> Nephrotoxizität, Beeinträchtigung der Nebennieren, Optikusatrophie, Anaphylaxie	Keine wesentlichen Interaktionen	Nicht aufgeführt	Keine Information
Tetrazykline	Balantidiasis, Dientamoebis-fragilis-Infektionen, Malaria, lymphatische Filariosen (Doxycyclin)	<i>Häufig:</i> gastrointestinale Störungen <i>Gelegentlich:</i> phototoxische Dermatitis <i>Selten:</i> exfoliative Dermatitis, Ösophagitis, Hepatotoxizität	Warfarin: Verlängerung der Wirkung durch Tetrazykline	D	Ja

^a Basierend auf den Schwangerschaftsrichtlinien der US Food and Drug Administration (FDA), Kategorien A–D und X.

^b Für diese Indikation durch die FDA zugelassen.

^c Die Anwendung während der Schwangerschaft wird von internationalen Organisationen außerhalb der USA empfohlen.

^d Nur AmBisome[®] ist für diese Indikation zugelassen.

^e Erhältlich über die Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

^f Nur Artemether (in Kombination mit Lumefantrin) und Artesunat sind von der FDA für diese Indikation zugelassen.

^g Nicht als schädlich angesehen.

^h Über den Hersteller erhältlich.

Natriumstiboglukonat ist als wässrige Lösung für die parenterale Anwendung erhältlich. Antimon scheint in zwei Phasen eliminiert zu werden. Bei intravenöser Gabe beträgt die mittlere Halbwertszeit der ersten Phase weniger als 2 Stunden, die mittlere Halbwertszeit der terminalen Eliminationsphase hingegen annähernd 36 Stunden. Diese langsamere Phase wird möglicherweise durch die Konversion von pentavalentem zu trivalentem Antimon erklärt, das vermutlich auch für die Nebenwirkungen verantwortlich ist, die bei langfristiger Anwendung beobachtet werden können.

Artemisinin-derivate* (Z/NZ)

(Nicht zugelassen als Monotherapie; Artemether ist als Komponente in Riamet, einem Kombinationspräparat aus Artemether und Lumefantrin, zugelassen.) Artesunat, Artemether, Arteether und die ursprüngliche Verbindung Artemisinin sind Sesquiterpenlaktone, die von der Pflanze *Artemisia annua*, einem Wermutabkömmling, abstammen. Diese Substanzen sind *in vivo* mindestens zehnfach potenter als andere Antimalariamedikamente und zeigen bis dato keine Kreuzresistenz mit den herkömmlichen Medikamenten. Daher sind sie mittlerweile das Mittel der Wahl zur Therapie der komplizierten Malaria tropica. Die Artemisininverbindungen wirken rasch gegen die asexuellen Blutstadien der Plasmodien, sind jedoch nicht gegen die hepatischen Stadien wirksam. Artemisinin und seine Derivate sind höchst lipidlöslich und überwinden leicht die Zellmembranen des Wirts und der Parasiten. Ein Faktor, der die selektive Toxizität des Medikaments gegen Malariaparasiten erklärt, ist die Tatsache, dass parasitenbefallene Erythrozyten Artemisinin und seine Derivate um den Faktor 100 gegenüber nicht infizierten Erythrozyten konzentrieren. Der antiparasitäre Effekt von Artemisinin-derivaten gegenüber Plasmodien beruht vor allem auf Dihydroartemisinin, einer Verbindung, zu der sowohl Artemether als auch Artesunat konvertiert werden. In Anwesenheit von Häm oder molekularem Eisen wird der Endoperoxidanteil von Dihydroartemisinin abgespalten, wodurch freie Radikale und weitere Metaboliten entstehen, die parasitäre Proteine zerstören. Die Substanzen sind für die orale, rektale, intravenöse und intramuskuläre Verabreichung abhängig vom entsprechenden Derivat erhältlich. In den USA ist die intravenöse Zubereitungsform von Artesunat zur Behandlung der schweren, chloroquinresistenten Malaria über die Malaria-Hotline der CDC erhältlich (770-488-7788, M-F, 0800-1630 EST; 770-488-7100 außerhalb der Geschäftszeiten). Artemisinin und seine Abkömmlinge werden rasch aus dem Blut eliminiert. Durch ihre kurze Halbwertszeit können die Substanzen nur bedingt zur Prophylaxe und Monotherapie der Malaria verwendet werden und sollten nur in Kombination mit einem anderen, länger wirksamen Malariamittel gegeben werden (z. B. Artesunat-Mefloquin, Dihydroartemisinin-Piperaquin). Inzwischen steht ein Kombinationspräparat aus Artemether und Lumefantrin zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Malaria tropica in Regionen zur Verfügung, wo Plasmodium falciparum resistent gegen Chloroquin und Antifolate ist.

Atovaquon (Z)

Atovaquon ist ein Hydroxynaphthochinon mit breiter antiprotozoaler Wirksamkeit durch selektive Inhibition des parasitären mitochondrialen Elektronentransports. Dieses Medikament ist in der Therapie einer Toxoplasmose und einer Babesiose sehr gut wirksam, wenn es mit Pyrimethamin bzw. Azithromycin kombiniert wird. Es besitzt einen neuartigen Wirkungsmechanismus gegen Plasmodien, indem es das Elektronentransportsystem auf der Ebene des Cytochrom-bc1-Komplexes inhibiert. Seine Wirksamkeit erstreckt sich auf erythrozytäre und extraerythrozytäre Stadien von Plasmodien. Da es aber die Hypnozoiten aus der Leber nicht eradiziert, muss Patienten mit Infektionen durch Plasmodium vivax und ovale eine konsequente Rezidivprophylaxe verabreicht werden.

Malarone® ist eine fixe Kombination der Wirkstoffe Atovaquon und Proguanil und kann zur Malariaphylaxe sowie zur Therapie der akuten unkomplizierten Malaria tropica gegeben werden. Malarone hat sich als effektiv in Regionen mit multiresistenten Plasmodium-falciparum-Infektionen erwiesen. Resistenzen gegen Atovaquon sind bislang nicht bekannt.

Die Bioverfügbarkeit von Atovaquon variiert beträchtlich. Die Resorption erfolgt nach einer Einzeldosis langsam, wird durch fettreiche Speisen um das Zwei- bis Dreifache gesteigert und nimmt ab einer Dosis von 750 mg nicht weiter zu. Die Eliminationshalbwertszeit ist

bei Patienten mit moderater hepatischer Dysfunktion verlängert. Wegen einer möglichen Akkumulation ist die Anwendung von Atovaquon bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert. Bei einer milden bis moderaten Nierenfunktionseinschränkung ist hingegen keine Dosisanpassung zu beachten.

Azithromycin

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 170.

Azole

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 235.

Benznidazol (NZ)

Dieses orale Nitroimidazol-derivat wird zur Behandlung der akuten Chagas-Krankheit eingesetzt und erreicht Heilungsraten von 80–90 %. Man nimmt an, dass Benznidazol trypanosomizid durch die Produktion von Sauerstoffradikalen wirkt, gegen die der Parasit aufgrund eines relativen Mangels an antioxidativen Enzymen empfindlicher ist als die Säugetierzelle. Darüber hinaus scheint Benznidazol das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren durch eine Herunterregulierung der Synthese von Nitrit, Interleukin (IL) 6 und IL-10 in Makrophagen zu verändern. Benznidazol ist sehr lipophil und wird vollständig resorbiert. Die Substanz wird umfassend metabolisiert und nur 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Benznidazol wird gut vertragen. Nebenwirkungen sind selten und manifestieren sich meist als gastrointestinale Verstimmung oder juckender Hautausschlag. In Europa und den USA sind aktuell keine Benznidazol-Präparate zugelassen.

Chinin und Chinidin (Z)

In Kombination mit einer weiteren Substanz ist das Cinchonaalkaloid Chinin ein wirksames Mittel für die orale Behandlung der unkomplizierten Malaria bei Chloroquinresistenz sowie der Babesiose. Chinin wirkt schnell gegen die asexuellen Blutstadien aller humanpathogenen Formen der Malaria. Zur Behandlung der schweren komplizierten Malaria ist in den USA nur Chinidin (das Dextroisomer des Chinins) erhältlich. Chinin konzentriert sich in den sauren Nahrungsvakuolen der Plasmodien und inhibiert die nicht enzymatische Polymerisation des hochreaktiven und toxischen Hämoleküls zu einem nicht toxischen Pigmentpolymer Hämozoïn.

Chinin wird nach oraler Gabe umfassend resorbiert. Seine Eliminationshalbwertszeit steigt bei Patienten mit Malaria entsprechend der Schwere der Infektion an. Seine Toxizität kann durch eine Zunahme der Plasmaglykoproteinkonzentration vermindert werden. Die Cinchonaalkaloide werden alle in großem Maße insbesondere durch CYP3A4 metabolisiert und nur 20 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Auch die Metaboliten des Medikaments werden mit dem Urin ausgeschieden und sind möglicherweise für die Toxizität bei Patienten mit Nierenversagen verantwortlich. Die renale Exkretion von Chinin wird durch Cimetidin vermindert und bei Urinansäuerung erhöht. Die Substanz ist gut plazentagängig.

Chinidin ist sowohl wirksamer als auch toxischer als Chinin. Seine Gabe erfordert eine kardiale Überwachung. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Chloroquin (Z)

Dieses 4-Aminochinolin besitzt eine ausgeprägte Wirkung gegen Blutschizonten und Gametozyten von *P. ovale* und *P. malariae* wie auch gegen empfindliche Stämme von *P. falciparum* und *P. vivax*. Es wirkt nicht gegen die intrahepatischen Formen von *P. vivax* und *P. ovale*. Parasitenbefallene Erythrozyten akkumulieren Chloroquin in signifikant höheren Konzentrationen als normale Erythrozyten. Chloroquin, eine schwache Base, konzentriert sich in der Nahrungsvakuole des intraerythrozytären Parasiten aufgrund eines relativen pH-Gradienten zwischen dem Extrazellularraum und der sauren Nahrungsvakuole. Sobald es die saure Nahrungsvakuole erreicht hat, wird Chloroquin rasch in eine membranimpermeable protonierte Form überführt und ist somit gefangen. Die fortgesetzte Akkumulierung von Chloroquin in der sauren Nahrungsvakuole des Parasiten führt zu 600-fach höheren Konzentrationen als im Plasma. Die hohe Konzentration von Chloroquin resultiert in einem pH-Anstieg in der Nahrungsvakuole auf Werte oberhalb der für die sauren Proteasen benötigten optimalen Werte, sodass die parasitäre Hämopolymerease gehemmt wird und der Parasit durch seine eigenen metabolischen Ab-

fälle zerstört wird. Im Vergleich zu chloroquinsensiblen Stämmen transportieren chloroquinresistente Stämme die Substanz schneller aus den intraparasitären Kompartimenten und erzielen so niedrigere Chloroquinspiegel in ihren sauren Vakuolen. Hydroxychloroquin, ein Abkömmling von Chloroquin, ist bezüglich seiner antiparasitären Aktivität vergleichbar, wird aber bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wegen seiner geringeren okulären Toxizität bevorzugt, wenn hohe Dosen verabreicht werden müssen.

Chloroquin wird gut resorbiert. Wegen einer ausgeprägten Gewebefestbindung muss zum Erreichen ausreichender Plasmaspiegel eine Aufsättigungsdosis verabreicht werden. Ein therapeutischer Plasmaspiegel wird etwa 2–3 Stunden nach oraler Aufnahme (der bevorzugten Verabreichungsweise) erreicht. Chloroquin kann intravenös verabreicht werden, wobei eine zu rasche Gabe zu Krampfanfällen und zum Tod durch Herz-Kreislauf-Versagen führen kann. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 4 Tage. Die Exkretionsrate nimmt jedoch mit sinkenden Plasmaspiegeln ab, sodass eine einmal wöchentliche Gabe zur Prophylaxe in Gebieten ohne Chloroquinresistenz möglich ist. Etwa die Hälfte des Medikaments wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Dennoch sollte keine Dosisanpassung bei Personen mit einer akuten Malaria und Niereninsuffizienz erfolgen.

Ciprofloxacin

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 170.

Clindamycin

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 170.

Dapson

Siehe Tabelle 246-1 und Kapitel 205e.

Dehydroemetin (NZ)

Emetin ist ein Alkaloid, das sich aus der Brechwurzel *Ipecacuana* ableitet; Dehydroemetin ist ein synthetischer Abkömmling von Emetin und wird als weniger toxisch angesehen. Beide Stoffe sind gegen *Entamoeba histolytica* wirksam und scheinen die Peptidelongation und damit die Proteinbiosynthese zu blockieren. Emetin wird nach parenteraler Gabe rasch absorbiert, rasch im Körper verteilt und langsam unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Beide Stoffe sind bei Patienten mit Nierenerkrankungen kontraindiziert.

Diethylcarbamazin* (NZ)

Diethylcarbamazin ist ein Derivat des Antihelminthen-Medikaments Piperazin mit einer langen Erfolgsgeschichte und bleibt für die Therapie der lymphatischen Filariosen und der Loiasis das Mittel der Wahl. Es wurde auch für die Therapie der viszeralen Larva migrans eingesetzt. Während Piperazin selbst keine Aktivität gegenüber Filarien besitzt, ist der Piperazinring von Diethylcarbamazin für die Aktivität des Medikaments essenziell. Der Wirkungsmechanismus von Diethylcarbamazin ist nicht komplett geklärt. Vorgeschlagene Wirkungsweisen beinhalten die Immobilisation der Parasiten durch Hemmung der cholinergen Muskelrezeptoren, die Unterbrechung der Mikrotubulibildung und die Alteration der Membranoberfläche der Helminthen. Darüber hinaus verstärkt der Wirkstoff die Bindungseigenschaften von eosinophilen Granulozyten. Die Entwicklung einer Resistenz unter Selektionsdruck (also eine kontinuierliche Abnahme der Wirksamkeit, wenn das Medikament flächendeckend in einer Bevölkerung eingesetzt wird) konnte bislang nicht beobachtet werden, obwohl die Wirksamkeit bei der Behandlung von Filariosen variabel sein kann. Eine monatliche Dosis gilt als effektive Prophylaxe der lymphatischen Filariose durch *Wuchereria bancrofti* und der Loiasis.

Diethylcarbamazin wird nach oraler Verabreichung mit Plasmaspiegeln innerhalb von 1–2 Stunden gut resorbiert. Es gibt keine parenteral zu verabreichende Formulierung. Die Substanz wird überwiegend durch renale Exkretion eliminiert und nur weniger als 5 % können in den Fäzes nachgewiesen werden. Wenn bei eingeschränkter Nierenfunktion mehr als eine Dosis verabreicht werden soll, wird empfohlen, die Dosis der Kreatinin-Clearance angepasst zu reduzieren. Die Alkalisierung des Urins verhindert die renale Exkretion und verlängert die Halbwertszeit des Medikaments. Die Anwendung bei Patienten mit Onchozerkose kann eine so genannte Mazzotti-Reaktion mit Juckreiz, Fieber und Arthralgien hervorrufen. Wie andere Piperazine ist Diethylcarbamazin gegen *Ascaris* spp. wirksam.

Patienten, die mit diesen Nematoden koinfiziert sind, können nach erfolgter Behandlung lebende Würmer ausscheiden.

Diloxanidfuroat (NZ)

Diloxanidfuroat, ein substituiertes Acetanilid, ist eine endoluminal aktive Substanz zur Eradikation von *Entamoeba histolytica*-Zysten. Nach oraler Aufnahme wird Diloxanidfuroat durch die Enzyme im Lumen oder in der Mukosa des Darms zu Furonsäure und dem Ester Diloxanid hydrolysiert, wovon Letzteres direkt amöbizid wirkt.

Diloxanidfuroat wird zur Monotherapie bei asymptomatischen Zystenträgern eingesetzt. Bei Patienten mit aktiver Amöbeninfektion wird es in der Regel in Kombination mit einem 5-Nitroimidazol, wie Metronidazol oder Tinidazol, verabreicht. Diloxanidfuroat wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert. Wenn es mit einem 5-Nitroimidazol gemeinsam verabreicht wird, erscheint lediglich Diloxanid in der systemischen Zirkulation. Die Plasmaspiegel erreichen ihre Spitzenwerte nach einer Stunde und sind nach 6 Stunden nicht mehr nachweisbar. Etwa 90 % einer oral verabreichten Dosis werden mit dem Urin innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden, in erster Linie als Glukuronid. Diloxanidfuroat ist bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert.

Eflornithin† (NZ)

Eflornithin (Difluoromethylornithin oder DFMO) ist ein fluoriertes Analogon der Aminosäure Ornithin. Obwohl es ursprünglich als antineoplastisches Medikament entworfen wurde, hat es sich in der Behandlung von Infektionen durch einige Trypanosomen als wirksam erwiesen. Die Produktion dieses höchst effektiven Medikaments wurde zwischenzeitlich trotz der weiteren Ausbreitung der humanen afrikanischen Trypanosomiasis eingestellt und wurde erst wieder aufgenommen, als sich herausstellte, dass es sich hierbei um ein äußerst effektives Enthaarungsmittel handelt.

Eflornithin besitzt eine spezifische Aktivität gegen alle Stadien der Infektion mit *Trypanosoma brucei gambiense*, ist aber unwirksam bei *T. b. rhodesiense*. Das Medikament wirkt als ein irreversibler Hemmstoff der Ornithindecaboxylase, dem ersten Enzym in der Biosynthese der Polyamine Putrescin und Spermidin. Polyamine sind essenziell für die Synthese von Trypanothion, einem für die Erhaltung des korrekten Redoxzustandes intrazellulärer Thiole und für die Entfernung reaktiver Sauerstoffmetabolite zuständigen Enzyms. Allerdings sind Polyamine auch für die Zellteilung bei Eukaryonten relevant, und die Ornithindecaboxylase ist bei Trypanosomen und Säugetieren ähnlich. Die selektive antiparasitäre Aktivität von Eflornithin erklärt sich teilweise durch die Struktur des trypanosomalen Enzyms, dem eine C-terminale Sequenz von 36 Aminosäuren fehlt, welche bei der Ornithindecaboxylase von Säugetieren nachweisbar ist. Dies resultiert in einem geringeren Durchsatz des Enzyms und einer raschen Abnahme von Polyaminen bei Trypanosomen im Vergleich zum Säugetier. Die geringere Wirksamkeit gegenüber *T. b. rhodesiense* scheint auf der Fähigkeit dieses Parasiten zu beruhen, das inaktive Enzym schneller zu ersetzen als *T. b. gambiense*.

Eflornithin ist weniger toxisch, jedoch wesentlich teurer als konventionelle Therapeutika. Es kann intravenös oder oral verabreicht werden und die Dosis sollte bei Niereninsuffizienz reduziert werden. Eflornithin überwindet die Blut-Hirn-Schranke problemlos und erreicht bei Personen mit ausgeprägtem ZNS-Befall die höchsten Liquorkonzentrationen.

Fumagillin† (NZ)

Fumagillin ist ein wasserunlösliches Antibiotikum, das sich von dem Pilz *Aspergillus fumigatus* ableitet und Wirksamkeit gegen Mikrosporidien besitzt. Es ist darüber hinaus effektiv in der topischen Behandlung okulärer Infektionen mit *Encephalitozoon* spp. Bei systemischer Gabe erwies es sich zwar wirksam, verursachte aber bei allen Patienten eine Thrombozytopenie in der zweiten Behandlungswoche. Diese Nebenwirkung bildete sich zurück, sobald die Medikamentengabe beendet wurde. Die Mechanismen, mit denen Fumagillin die mikrosporidiale Replikation inhibiert, sind bislang nur sehr unvollständig aufgeklärt; möglicherweise hemmt das Medikament die Methioninaminopeptidase 2, indem es irreversibel das aktive Zentrum des Enzyms blockiert.

Furazolidon (NZ)

Dieser Nitrofuranabkömmling ist eine wirksame Alternative für die Behandlung der Giardiasis und zeigt darüber hinaus Aktivität gegenüber *Isospora belli*. Da es das einzige Mittel zur Behandlung der Giardiasis ist, das in flüssiger Form erhältlich ist, wird es häufig zur Behandlung sehr kleiner Kinder eingesetzt. Furazolidon wird einer reduktiven Aktivierung in den Trophozoiten von *Giardia lamblia* unterzogen. Dabei wird im Gegensatz zur reduktiven Aktivierung von Metronidazol eine NADH-Oxidase involviert. Der Effekt in Bezug auf die Abtötung der Parasiten korreliert mit der Toxizität der reduzierten Produkte, die wichtige zelluläre Komponenten inklusive DNS beschädigen. Während man zunächst annahm, dass Furazolidon nach oraler Aufnahme im Wesentlichen nicht resorbiert wird, konnte durch das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen gezeigt werden, dass das nicht der Fall ist. Mehr als 65 % der Substanz können aus dem Urin in Form von kolorierten Metaboliten nachgewiesen werden. Omeprazol reduziert die orale Bioverfügbarkeit von Furazolidon.

Furazolidon ist ein Inhibitor der Monoaminoxidase, weshalb Vorsicht bei der gleichzeitigen Verabreichung von anderen Medikamenten dieser Gruppe (insbesondere von indirekt sympathomimetisch wirkenden Aminen) und beim gleichzeitigen Verzehr von tyraminhaltigen Produkten geboten ist. Hypertensive Krisen konnten aber bei Patienten unter Furazolidontherapie nicht beobachtet werden, sodass man davon ausgeht, dass die Risiken gering sind, solange die Behandlungsdauer 5 Tage nicht überschreitet, da Furazolidon die Monoaminoxidase graduell über mehrere Tage inhibiert. Da es bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel und Glutathioninstabilität zu hämolytischen Anämien kommen kann, ist Furazolidon bei stillenden Frauen und Neugeborenen kontraindiziert.

Halofantrin (NZ)

Dieses 9-Phenanthrenmethanol ist eine von drei Arylaminoalkoholklassen, die im Rahmen des Chemotherapieprogramms gegen Malaria im Zweiten Weltkrieg erstmals als potenzielle Malariamedikamente identifiziert wurden. Man nimmt an, dass seine Wirkungsweise der des Chloroquins ähnelt, obwohl es eine Alternative für die orale Therapie der chloroquinresistenten *Malaria tropica* darstellt. Obwohl der Wirkungsmechanismus von Halofantrin nur unvollständig bekannt ist, geht man davon aus, dass es einige Mechanismen mit den 4-Aminoquinolinen teilt, indem es einen Komplex mit Ferriprotoporphyrin IX bildet und mit dem Abbau von Hämoglobin interferiert. Die Bioverfügbarkeit von Halofantrin kann sehr stark schwanken und wird signifikant durch die gleichzeitige Einnahme fettreicher Nahrung erhöht. Die Eliminationshalbwertszeit von Halofantrin beträgt 1–2 Tage; die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit den Fäzes.

Halofantrin wird durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP3A4 zu N-desbutyl-Halofantrin metabolisiert. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte während einer Therapie mit Halofantrin vermieden werden, da dieser sowohl die Bioverfügbarkeit von Halofantrin als auch die Halofantrin-induzierte QT-Verlängerung durch eine Inhibition von CYP3A4 auf Ebene der Enterozyten steigert.

Iodoquinol (NZ)

Iodoquinol (Diodohydroxyquin), ein Hydroxychinolin, ist ein ausgezeichneter luminaler Wirkstoff für die Therapie von Infektionen durch Amöben, *Balantidium* und *Dientamoeba fragilis*. Sein Wirkungsmechanismus ist bislang unbekannt. Es wird kaum resorbiert und sollte aufgrund einer hohen organisch gebundenen Iodkonzentration (64 %) bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen äußerst vorsichtig eingesetzt werden. Gelegentlich kann bei der Behandlung mit Iodoquinol eine iodinduzierte Dermatitis auftreten. Die Serumspiegel von proteingebundenem Iod können unter einer Therapie erhöht sein und mit einigen Tests zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktion interferieren. Diese Effekte können bis zu 6 Monate nach erfolgter Therapie anhalten. Iodoquinol ist darüber hinaus bei Patienten mit Lebererkrankungen kontraindiziert. Die meisten schweren Nebenwirkungen (Optikusneuritis, periphere Neuropathien) treten bei hoch dosierter Langzeittherapie auf und sollten nicht in Erscheinung treten, wenn man den empfohlenen Dosierungen folgt.

Ivermectin (Z)

Ivermectin (22,23-Dihydroavermectin) ist ein Derivat des makrozyklischen Laktons Avermectin, das von den im Erdreich vorkommenden Aktinomyzeten *Streptomyces avermitilis* produziert wird. Ivermectin

ist bereits in geringen Dosen gegen ein breites Spektrum von Würmern und Ektoparasiten wirksam. Es ist das Mittel der Wahl zur Therapie der Onchozerkose, der Strongyloidiasis, der kutanen Larva migrans und der Krätze. Ivermectin ist gegen die Mikrofilarien der lymphatischen Filariose sehr wirksam, nicht jedoch gegen die Makrofilarien. Wird es in Kombination mit Medikamenten wie Diethylcarbamazin oder Albendazol zur Behandlung der lymphatischen Filariose eingesetzt, können synergistische Effekte beobachtet werden. Während Ivermectin gegen intestinale Helminthen, wie *Ascaris lumbricoides* und *Enterobius vermicularis*, wirksam ist, besitzt es in der Therapie der Trichuriasis nur eine unzuverlässige Aktivität und ist bei Hakenwurminfektionen unwirksam. Die weit verbreitete Anwendung von Ivermectin in der Behandlung intestinaler Nematodeninfektionen bei Schafen und Ziegen hat zu Medikamentenresistenzen im veterinärmedizinischen Bereich geführt. Diese Entwicklung könnte für den therapeutischen Einsatz beim Menschen ein schlechtes Omen sein.

Daten legen nahe, dass sich die Wirkungsweise von Ivermectin durch die Öffnung von Glutamat-abhängigen Chloridkanälen an der neuromuskulären Membran erklärt. Der darauf folgende Einstrom von Chloridionen führt zur Hyperpolarisation der Membran und muskulären Paralyse, vor allem im Pharynx der Nematoden. Dadurch wird deren Nahrungsaufnahme verhindert, und die Parasiten sterben ab. Da diese Chloridkanäle nur bei Wirbellosen vorkommen, betrifft die Paralyse nur die Nematoden.

Ivermectin steht für den Einsatz beim Menschen nur als orale Formulierung zur Verfügung. Der Wirkstoff wird in hohem Maße an Protein gebunden und nahezu vollständig mit den Fäzes ausgeschieden. Sowohl Nahrungsmittel als auch Bier erhöhen seine Bioverfügbarkeit. Ivermectin verteilt sich weit im menschlichen Körper. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass es im Fett- und Lebergewebe besonders akkumuliert, während es im Gehirn nur zu einer geringfügigen Anreicherung kommt. Es gibt nur wenige Daten zu Therapieanpassungen an spezielle Wirtsbedingungen, die einen Einfluss auf die Pharmakokinetik haben.

Ivermectin wird im Allgemeinen als Einmaldosis von 150–200 µg/kg verabreicht. Liegt keine parasitäre Erkrankung vor, so sind die Nebenwirkungen einer therapeutischen Dosis minimal. Bei Patienten mit einer Filariose kann es jedoch zu Fieber, Myalgien, einem allgemeinen Krankheitsgefühl, Benommenheit und gelegentlich zu einer orthostatischen Hypotonie kommen. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen ist abhängig von der Intensität der zugrunde liegenden Infektion und ist bei Individuen mit einer hohen Parasitenlast ausgeprägter. Bei der Behandlung der Onchozerkose kann es darüber hinaus zu einem Hautödem, zu Pruritus und zu einer leichten Augenirritation kommen. Diese Nebenwirkungen sind in aller Regel selbstlimitierend und es bedarf nur gelegentlich einer symptomatischen Therapie mit Antipyretika und Antihistaminika. Wesentlich schwerwiegender ist eine Enzephalopathie, die unter einer Ivermectintherapie während der Behandlung einer Onchozerkose auftreten kann, wenn gleichzeitig eine massive Loa-loa-Infektion vorliegt.

Lumefantrin (Z/NZ)

(Nicht zugelassen als Monotherapie; als Kombinationspräparat mit Artemether als Riamet zugelassen.) Lumefantrin (Benflumetol), ein Fluorenderivat, das von der chinesischen Akademie für militärische und medizinische Wissenschaften (Peking) in den 1970er-Jahren synthetisiert wurde, besitzt eine bedeutende Blutschizontozidie gegen ein breites Spektrum von Plasmodien. Diese Substanz entspricht strukturell und hinsichtlich ihrer Wirkungsweise der anderer Arylaminoalkohole, wie Chinin, Mefloquin und Halofantrin. Lumefantrin übt seine antiparasitäre Wirkung gegen Plasmodien durch Interaktion mit der Hämgruppe aus, einem Abbauprodukt des Hämoglobinmetabolismus. Seine Wirksamkeit ist langsamer als die von Artemisininderivaten, aber es treten weniger Rezidive unter Lumefantrin auf, wenn es entsprechend den empfohlenen Dosierungsrichtlinien eingesetzt wird. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lumefantrin ähneln denen von Halofantrin, mit einer sehr variablen Bioverfügbarkeit beziehungsweise einer bedeutenden Steigerung derselben bei gleichzeitiger Einnahme von fettreichen Speisen und einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 4–5 Tagen bei Malariapatienten.

Artemether und Lumefantrin weisen eine synergistische Aktivität auf. Eine Fixkombination der beiden Substanzen ist wirksam bei der Behandlung der *Malaria tropica* in Regionen mit hoher Chloroquin- und Antifolatresistenz.

Mebendazol (Z)

Dieses Benzimidazol ist ein antiparasitäres Breitspektrummedikament, das für die Behandlung intestinaler Wurmerkrankungen weit verbreitet ist. Sein Wirkungsmechanismus ist dem von Albendazol vergleichbar, es ist jedoch der potentere Inhibitor der Malatdehydrogenase des Parasiten und besitzt einen selektiveren und spezifischeren Wirkungsmechanismus bei intestinalen Nematoden als andere Benzimidazole.

Mebendazol liegt nur als orale Darreichungsform vor und wird aus dem Magen-Darm-Trakt schlecht resorbiert. Nur 5–10 % der Standarddosis können nach Einnahme im Plasma nachgewiesen werden. Der Anteil, der aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, wird in der Leber ausgeprägt metabolisiert. Die Metaboliten erscheinen sowohl im Urin als auch in der Galleflüssigkeit, sodass eine Einschränkung der Leber- oder biliären Funktion zu höheren Mebendazol-Plasmaspiegeln führt. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich. Da Mebendazol nur schlecht resorbiert wird, ist die Inzidenz von Nebenwirkungen gering. Es kann gelegentlich – in der Regel bei Patienten mit einer hohen Parasitenlast – zu vorübergehenden abdominellen Beschwerden und Diarrhöen kommen.

Mefloquin (Z)

Mefloquin ist das bevorzugte Medikament für die Prophylaxe der Chloroquin-resistenten Malaria und wird in hohen Dosierungen zur Therapie der Malaria eingesetzt. Obwohl in letzter Zeit resistente *P. falciparum*-Stämme in Teilen Afrikas und Südasiens aufgetreten sind, gilt Mefloquin nach wie vor als effektives Medikament für die meisten Regionen der Erde. In einigen begrenzten Gebieten konnte eine Kreuzresistenz zwischen Mefloquin und Halofantrin bzw. Chinin dokumentiert werden. Wie Chinin und Chloroquin ist dieses Chinolin ebenfalls nur gegen die asexuellen erythrozytischen Stadien der Malariaparasiten wirksam. Im Gegensatz zu Chinin besitzt es jedoch nur eine geringe Affinität zu DNS und inhibiert die Synthese von Nukleinsäuren und Proteinen der Parasiten nicht. Obwohl sowohl Mefloquin als auch Chloroquin die Hemozoinbildung und den Hämabbau inhibieren, unterscheidet sich Mefloquin darin, dass es einen Komplex mit Häm bildet, der womöglich selbst toxisch für den Parasiten ist.

Mefloquin-HCl ist schlecht wasserlöslich und extrem reizend, wenn es parenteral gegeben wird. Deshalb ist es nur als Tablette erhältlich. Im Rahmen von Erbrechen und Diarrhöen ist seine Absorption schlecht, wird aber signifikant verstärkt, wenn die Einnahme mit oder nach dem Essen erfolgt. Etwa 98 % des Medikaments werden an Protein gebunden. Es wird hauptsächlich mit der Galle und den Fäzes ausgeschieden und erfordert daher keine Anpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Die Substanz und ihre Hauptmetaboliten werden nicht nennenswert durch Hämodialyse eliminiert. Eine Anpassung der prophylaktischen Dosierung ist deshalb bei Dialysepatienten nicht nötig. Bei verschiedenen ethnischen Gruppen wurden pharmakokinetische Unterschiede nachgewiesen. In der Praxis sind diese Unterschiede aber im Vergleich zu anderen Faktoren, wie der Immunitätslage des Wirts oder der Resistenz des Parasiten, zu vernachlässigen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Elimination von Mefloquin verzögert sein und zu höheren Plasmaspiegeln führen.

Mefloquin sollte bei Personen, die unabdingbar ein hohes Konzentrationsvermögen und eine gute Feinmotorik benötigen, mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine aktuelle Übersicht der FDA hat gezeigt, dass Benommenheit, Schwindel und Tinnitus nach Behandlung mit dem Medikament persistieren können, sodass ein offizieller Warnhinweis in die Verschreibungsinformationen aufgenommen werden musste. Wenn das Medikament über einen langen Zeitraum gegeben werden soll, empfiehlt sich eine periodische Evaluation, die eine Kontrolle der Leberfunktion und eine augenärztliche Untersuchung umfassen sollte. Gelegentlich wurden Schlafstörungen (wie Schlaflosigkeit und Alpträume) beschrieben. Psychosen und Krampfanfälle treten in seltenen Fällen auf, weshalb Mefloquin nicht bei Patienten mit bekannten neuropsychiatrischen Störungen, wie Depressionen, generalisierten Angststörungen, Psychosen, Schizophrenien und bekannten Krampfleiden, eingesetzt werden sollte. Sofern unter der Prophylaxe akute Angststörungen, Depressionen, Ruhelosigkeit oder Verwirrheitszustände auftreten, können diese schwerwiegenderen Störungen vorausgehen, sodass in diesem Fall das Medikament abgesetzt werden sollte.

Die gleichzeitige Gabe von Chinin, Chinidin oder Medikamenten, die die beta-adrenergen Rezeptoren blockieren, kann zu signifikanten elektrokardiografischen Veränderungen oder zum Herzstillstand führen. Halofantrin darf nicht gleichzeitig oder in einem Intervall von weniger als drei Wochen nach Mefloquineinnahme verabreicht werden, weil es zu potenziell tödlichen QTc-Verlängerungen (im EKG nachweisbar) kommen kann. Es existieren keine Daten über den Gebrauch von Mefloquin nach der Einnahme von Halofantrin. Die Verabreichung von Mefloquin mit Chinin oder Chloroquin kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen. Darüber hinaus kann Mefloquin die Plasmaspiegel von Antikonvulsiva senken. Vorsicht ist auch bei der gleichzeitigen Verabreichung von antiretroviralen Medikamenten geboten, da sich herausgestellt hat, dass Mefloquin die Pharmakokinetik von Ritonavir in einem variablen Maß beeinflusst, was nicht durch die hepatische CYP3A4-Aktivität oder die Proteinbindung von Ritonavir erklärbar ist. Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen gegen bakterielle Infektionen sollten mindestens 3 Tage vor Einnahme der ersten Mefloquindosis abgeschlossen sein.

Frauen im gebärfähigen Alter, die Malariaendemiegebiete bereisen, sollten über die Risiken einer Schwangerschaft während einer solchen Reise aufgeklärt werden und es sollten Kontrazeptionsmaßnahmen für die Dauer einer Malariaphylaxe mit Mefloquin und drei Monate darüber hinaus angeraten werden. Bei einer ungeplanten Schwangerschaft wird jedoch die Einnahme von Mefloquin nicht als eine Indikation zur Beendigung der Schwangerschaft angesehen.

Melarsoprol* (NZ)

Melarsoprol wird seit 1949 zur Behandlung der humanen afrikanischen Trypanosomiasis (HAT) eingesetzt. Diese trivalente Arsenverbindung ist bei HAT mit neurologischer Beteiligung indiziert und bei frühen Erkrankungen mit Resistenz gegen Suramin und Pentamidin. Wie andere schwermetallhaltige Medikamente reagiert Melarsoprol mit den Thiolgruppen unterschiedlicher Proteine. Sein antiparasitärer Effekt scheint jedoch spezifischer zu sein. Die Trypanothionreduktase ist ein Schlüsselenzym, das sowohl bei Trypanosomen als auch bei Leishmanien in das Management des oxidativen Stresses involviert ist. Durch die Reduktion von Trypanothiondisulfid zu seinem Dithiolderivat Dihydrotrypanothion hilft es, intrazellulär ein reduktives Milieu zu erhalten. Melarsoprol zieht Dihydrotrypanothion ab, wodurch der Parasit seines wichtigsten Sulphydrylantioxidans beraubt wird, und hemmt die Trypanothionreduktase, wodurch der Parasit sein essentielles Enzymsystem zur Reduktion von Trypanothion verliert. Diese Effekte wirken synergistisch. Die selektive Wirkung gegen Trypanosomen ist zumindest teilweise der höheren Affinität von reduziertem Trypanothion – im Gegensatz zu anderen Monothiolen (z. B. Cystein) –, die sich beim Säugetierwirt zur Aufrechterhaltung von hohen Thiolkonzentrationen finden – zu Melarsoprol geschuldet. Melarsoprol gelangt über einen Adenosintransporter in den Parasiten; resistenten Stämmen fehlt dieses Transportsystem.

Melarsoprol wird immer intravenös verabreicht. Eine kleine, aber therapeutisch signifikante Menge der Substanz gelangt in das zentrale Nervensystem. Melarsoprol wird rasch ausgeschieden, und ca. 80 % des Arsenanteils können in den Fäzes nachgewiesen werden.

Melarsoprol ist hochtoxisch. Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist eine reaktive Enzephalopathie, die etwa 6 % der behandelten Individuen betrifft, sich für gewöhnlich innerhalb von 4 Tagen nach Therapiebeginn manifestiert und mit einer mittleren Letalität von 50 % behaftet ist. Glukokortikoide werden im Zuge einer Melarsoproltherapie zur Vermeidung dieser schweren Nebenwirkung verabreicht. Da Melarsoprol zu starken Gewebeerregungen führt, muss seine Verabreichung streng intravenös erfolgen.

Metrifonat (NZ)

Metrifonat besitzt eine selektive Aktivität gegen *Schistosoma haematobium*. Diese Organophosphatverbindung ist ein Prodrug und wird nicht enzymatisch zu Dichlorvos (2,2-Dichlorovinylidimethylphosphat, DDVP) umgewandelt, einer hoch aktiven Substanz, die irreversibel das Enzym Acetylcholinesterase inhibiert. Die schistosomale Cholinesterase ist für Dichlorvos wesentlich empfindlicher als das korrespondierende Enzym des Menschen. Der exakte Wirkungsmechanismus ist bis heute unklar, aber man nimmt an, dass Metrifonat über eine Inhibition tegumentaler Acetylcholinrezeptoren wirkt, die für den Glukose-transport verantwortlich sind.

Metrifonat wird in einer Serie von drei Dosen in zweiwöchigen Intervallen verabreicht. Innerhalb von 6 Stunden nach einer einzigen Gabe führt Metrifonat bereits zu einer Abnahme der Plasmacholinesteraseaktivität um 95 %. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer relativ raschen Erholung, dennoch dauert es 2,5 Monate, bis die erythrozytären Cholinesterasespiegel wieder im Normalbereich liegen. Behandelte Patienten sollten für mindestens 48 Stunden nach der Einnahme nicht mit Medikamenten in Kontakt kommen, die eine neuromuskuläre Blockade verursachen, oder mit Organophosphatsektiziden.

Metronidazol und andere Nitroimidazole

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 170.

Miltefosin (Z)

Miltefosin (Hexadecylphosphocholin), das ursprünglich als antineoplastisches Chemotherapeutikum entwickelt wurde, hat sich zu Beginn der 1990er-Jahre in vitro und in tierexperimentellen Modellen als antiproliferativ wirksames Mittel gegen *Leishmania* spp., *Trypanosoma cruzi* und *T. brucei* erwiesen. Miltefosin ist das erste oral zu verabreichende Medikament, das eine hohe Wirksamkeit besitzt und mit Amphotericin B bei der Behandlung der viszeralen Leishmaniose in Indien, wo mittlerweile Antimonresistenzen vorherrschend sind, hinsichtlich seiner Effektivität vergleichbar ist. Miltefosin ist auch bei nicht vorhertherapierten viszeralen Infektionen wirksam. Die Heilungsraten bei kutaner Leishmaniose sind mit denen der Antimonverbindungen vergleichbar. Miltefosin hat sich außerdem als wirksam gegen die frei lebende Amöbe *Naegleria fowleri* erwiesen.

Die Aktivität von Miltefosin wird einer Interaktion mit der zellulären Signaltransduktion sowie einer Inhibition der Phospholipid- und Sterolbiosynthese zugeschrieben. Klinisch konnte bislang keine Resistenz gegen Miltefosin beobachtet werden. Miltefosin wird gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, verbreitet sich nahezu im gesamten Organismus und akkumuliert in verschiedenen Geweben. Die Wirksamkeit eines Behandlungszyklus über 28 Tage bei viszeraler Leishmaniose (die auf dem indischen Subkontinent erworben wurde) ist der von Amphotericin B vergleichbar, obwohl eine Therapiedauer von 21 Tagen möglicherweise ausreicht.

Allgemeine Empfehlungen für die Anwendung von Miltefosin sind eingeschränkt, da bei den bisher veröffentlichten klinischen Prüfungen verschiedene Gruppen ausgeschlossen waren: Personen jünger als 12 und älter als 65 Jahre, solche mit weit fortgeschrittener Erkrankung, stillende Frauen, HIV-infizierte Patienten und Personen mit signifikanter Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Nicosamid (Z)

Nicosamid ist gegen ein breites Spektrum adulter Bandwürmer wirksam, nicht jedoch gegen Gewebszestoden. Darüber hinaus wird es als Molluskizid in Kontrollprogrammen zur Schneckenbekämpfung eingesetzt. Das Medikament entkoppelt die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien der Parasiten, blockiert auf diesem Wege die Glukoseaufnahme des intestinalen Bandwurms und führt so zu dessen Absterben. In vitro führt Nicosamid zu einer raschen spastischen Paralyse der intestinalen Zestoden. Der Einsatz des Medikaments ist durch seine Nebenwirkungen, die lange Therapiedauer, die empfohlene gleichzeitige Einnahme von Abführmitteln und insbesondere durch seine begrenzte Verfügbarkeit (erhältlich beim Hersteller nur bei namentlicher Beantragung für einen Patienten) stark limitiert.

Nicosamid wird kaum resorbiert. Die Einnahme der Tabletten soll morgens auf nüchternen Magen erfolgen, nachdem am Abend zuvor nur Flüssigkeit aufgenommen wurde, und muss eine Stunde nach der ersten Dosis wiederholt werden. Für die Behandlung der Hymenolepirose wird das Medikament für 7 Tage verabreicht, ggf. gefolgt von einem zweiten Behandlungszyklus. Der Skolex und die proximalen Segmente der Bandwürmer werden durch den Kontakt mit Nicosamid abgetötet und können im Darm verdaut werden. Die Desintegration des adulten Bandwurms führt jedoch zu einer Freisetzung von lebensfähigen Wurmeiern, die theoretisch zu einer Autoinfektion führen können. Obwohl sich die Befürchtung der Entwicklung einer Zystizerkose bei Patienten mit *Taenia-solium*-Befall als unbegründet erwiesen hat, wird nach wie vor empfohlen, 2 Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme ein starkes Abführmittel zu verabreichen.

Nifurtimox* (NZ)

Nifurtimox ist eine billige und effektive Nitrofuranderbindung für die orale Therapie der akuten Chagas-Krankheit. Trypanosomen fehlt das Enzym Katalase, darüber hinaus haben sie nur sehr niedrige Peroxidasespiegel. Dies führt zu einer hohen Empfindlichkeit gegenüber Nebenprodukten der Sauerstoffreduktion. Wenn Nifurtimox in den Trypanosomen reduziert wird, entsteht ein Nitroanionradikal, das wiederum durch Autooxidation zur Bildung des Superoxidanions O_2^- , von Wasserstoffperoxid (H_2O_2), des Hydroperoxidradikals (HO_2) und anderer hochreaktiver und zytotoxischer Moleküle führt. Trotz eines Überschusses an Katalasen, Peroxidasen und Superoxidismutasen in den Säugetierzellen, die die schädlichen Radikale neutralisieren, besitzt Nifurtimox eine geringe therapeutische Breite. Eine Langzeittherapie ist erforderlich, die jedoch häufig aufgrund der Toxizität, die sich bei 40–70 % der Patienten einstellt, unterbrochen werden muss. Nifurtimox wird rasch resorbiert und durchläuft eine schnelle und umfangreiche Biotransformation, sodass nur weniger als 0,5 % der Originalsubstanz mit dem Urin ausgeschieden werden.

Nitazoxanid (NZ)

Nitazoxanid ist eine 5-Nitrothiazol-Verbindung, die zur Behandlung der Kryptosporidiose und der Giardiasis eingesetzt wird. Darüber hinaus ist sie gegen weitere intestinale Protozoen wirksam. Das Medikament ist für Kinder im Alter von 1–11 Jahren zugelassen.

Seine antiprotozoale Aktivität wird einer Interferenz mit dem Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase (PFOR)-Enzymkomplex zugeschrieben, der für den Elektronentransfer zur anaeroben Energiegewinnung essenziell ist. Untersuchungen konnten zeigen, dass PFOR von *Giardia lamblia* Nitazoxanid durch einen direkten Elektronentransfer in Abwesenheit von Ferredoxin reduziert. Die Aminosäuresequenzen der PFOR-Proteine von *Cryptosporidium parvum* und *G. lamblia* ähneln einander. Die Interferenz mit der PFOR-abhängigen Elektronentransferreaktion ist möglicherweise nicht der einzige Weg, über den Nitazoxanid gegen Protozoen wirkt.

Nach der oralen Aufnahme wird Nitazoxanid rasch zu seinem aktiven Metaboliten Tizoxanid (Desacetylnitazoxanid) hydrolysiert. Tizoxanid wird dann im weiteren Verlauf konjugiert, vor allem mit Glukuronsäure. Die Einnahme von Nitazoxanid wird zusammen mit Nahrung empfohlen, obwohl keine Studien durchgeführt wurden, die belegen könnten, dass die Pharmakokinetik von Tizoxanid und glukuronidiertem Tizoxanid durch die Nahrungsaufnahme wesentlich beeinflusst wird. Tizoxanid wird mit dem Urin der Galle und den Fäzes ausgeschieden, glukuronidiertes Tizoxanid hingegen nur mit der Galle und dem Urin. Die Pharmakokinetik von Nitazoxanid bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion wurde bislang nicht untersucht. Tizoxanid ist nahezu vollständig (> 99,9 %) proteingebunden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig Medikamente verabreicht werden, die bei enger therapeutischer Breite eine hohe Plasmaproteinbindung aufweisen und um die Proteinbindungsstellen konkurrieren könnten.

Oxamniquin (NZ)

Oxamniquin ist ein Tetrahydrochinolinderivat, das eine effektive Alternativtherapie zur Behandlung der Schistosomiasis durch *Schistosoma mansoni* bietet, obwohl die Empfindlichkeit der Organismen gegen diese Substanz regional unterschiedlich ist. Oxamniquin besitzt anticholinerge Eigenschaften, wobei seine wesentliche Wirkungsweise auf einer ATP-abhängigen enzymatischen Medikamentenaktivierung zu beruhen scheint, die ein Intermediärprodukt hervorbringt, welches seinerseits essenzielle Makromoleküle inklusive DNS alkyliert. Bei adulten Schistosomen führt Oxamniquin zu bedeutenden Veränderungen in der Parasitenwand, vergleichbar der unter Praziquantel, jedoch weniger schnell (4–8 Tage nach der Behandlung).

Oxamniquin wird als Einmaldosis oral verabreicht und gut resorbiert. Nahrungsmittel verzögern die Resorption und reduzieren die Bioverfügbarkeit. Etwa 70 % der verabreichten Substanz werden mit dem Urin in Form von pharmakologisch inaktiven Metaboliten ausgeschieden. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sich ihr Urin unter der Therapie intensiv orangerot verfärben kann. Nebenwirkungen sind in der Regel selten und leicht ausgeprägt, wengleich Halluzinationen und Krampfeignisse beobachtet wurden.

Paromomycin (Aminosidin) (Z)

Dieses erstmals 1956 isolierte Aminoglykosid ist ein wirksames Medikament zur oralen Therapie von intestinalen Protozoeninfektionen. Parenteral verabreichtes Paromomycin scheint in der Behandlung der viszeralen Leishmaniose in Indien wirksam zu sein.

Paromomycin inhibiert die protozoale Proteinbiosynthese, indem es sich an die 30S-ribosomale Untereinheit im Bereich der Aminoacyl-tRNS-Bindungsstelle anlagert und so zu einer fehlerhaften Ableitung der mRNA-Codons führt. Paromomycin ist weniger wirksam gegen *Giardia lamblia* als die Standardtherapeutika. Diese Tatsache wird jedoch durch die Fähigkeit kompensiert, aufgrund einer sehr geringen Resorption, wie sie bei den meisten Aminoglykosiden angetroffen wird, im Darmlumen sehr hohe Konzentrationen zu erreichen. Wird die Substanz resorbiert oder parenteral verabreicht, so kann sie oto- und nephrotoxisch wirken. Die systemische Absorption ist jedoch sehr gering und sollte bei Patienten mit intakter Nierenfunktion kein Problem darstellen. Topische Darreichungsformen sind nicht allgemein erhältlich.

Pentamidin (Z)

Dieses Diamin stellt eine wirksame Alternative bei einigen Formen der Leishmaniose und Trypanosomiasis dar. Es ist für die parenterale und inhalative Verabreichung erhältlich. Sein eigentlicher Wirkungsmechanismus ist unbekannt, dafür kennt man zahlreiche weitere Effekte: die Interaktion mit der DNS des Kinetoplasten von Trypanosomen, die Störung der Polyaminsynthese durch eine Abnahme der Ornithindecaboxylaseaktivität sowie die Inhibition von RNS-Polymerase, ribosomaler Funktion und Synthese von Nucleinsäuren und Proteinen.

Pentamidinisethionat wird gut resorbiert, ist in hohem Maße gewebegebunden und wird sehr langsam über mehrere Wochen mit einer Eliminationshalbwertszeit von 12 Tagen ausgeschieden. Bei täglicher intravenöser Gabe kann keine Steady-state-Plasmakonzentration erreicht werden und es kommt zu einer ausgeprägten Akkumulation der Substanz in Geweben, vornehmlich in Leber, Nieren, Nebennieren und Milz. Pentamidin gelangt nur unzureichend in das zentrale Nervensystem. Die pulmonale Pentamidinkonzentration kann durch die Inhalation der Substanz erhöht werden.

Piperazin (NZ)

Die anthelminthische Wirksamkeit von Piperazin beschränkt sich auf Ascariasis und Enterobiasis. Piperazin wirkt als Agonist an extrasynaptischen Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-Rezeptoren, was zu einem Einstrom von Chloridionen in die somatische Muskulatur der Nematoden führt. Dadurch kommt es zwar zunächst zur Hyperpolarisierung der Muskelfasern, schließlich aber zu einer schlaffen Lähmung und zum Ausstoß der lebenden Würmer. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, da diese Tatsache beunruhigend wirken kann.

Praziquantel (Z)

Dieses heterozyklische Pyrazinochinolinderivat ist ein höchst wirksames Mittel gegen ein breites Spektrum von Trematoden und Zestoden. Es ist das Mittel der Wahl zur Behandlung der Schistosomiasis und ein wesentlicher Bestandteil von populationsweiten Kontrollprogrammen.

Alle Effekte von Praziquantel können direkt oder indirekt auf eine Alteration der intrazellulären Kalziumkonzentration zurückgeführt werden. Obwohl der exakte Wirkungsmechanismus unklar bleibt, kann eine Zerstörung der Parasitenwand mit nachfolgenden tetanischen Zuckungen des Parasiten, die zu einem Verlust seiner Adhärenz am Wirtsgewebe und so schließlich zu seiner Auflösung und Ausstoßung führen, als der Hauptmechanismus angesehen werden. Praziquantel induziert darüber hinaus eine Änderung der Antigenität des Parasiten, indem es bis dahin verborgene Antigene exponiert. Daneben verändert es den Glukosehaushalt der Schistosomen mit Abnahme von Glukoseaufnahme, Laktatfreisetzung, Glykogengehalt und ATP-Spiegeln.

Praziquantel wirkt direkt antiparasitär und muss nicht vorab metabolisiert werden. Es wird gut resorbiert, durchläuft jedoch einen erheblichen hepatischen First-pass-Effekt. Die Medikamentenspiegel können durch die gleichzeitige Einnahme von Nahrung, insbesondere durch Kohlenhydrate, sowie durch Cimetidin erhöht werden. Die Serumspiegel werden durch Glukokortikoide, Chloroquin, Carbamazepin

und Phenytoin reduziert. Praziquantel wird im menschlichen Organismus vollständig metabolisiert und zu 80 % in Form von Metaboliten innerhalb von 4 Tagen im Urin ausgeschieden. Zwar ist unbekannt, in welchem Umfang die Substanz plazentagängig ist, retrospektive Studien lassen jedoch einen sicheren Einsatz in der Schwangerschaft vermuten.

Patienten mit schwerem Schistosomenbefall können nach Einnahme des Medikaments Bauchschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühle und Schläfrigkeit entwickeln. Die Symptome setzen etwa 30 Minuten nach Medikamenteneinnahme ein, erfordern gelegentlich die Gabe von Spasmolytika und verschwinden in der Regel spontan nach wenigen Stunden.

Primaquinphosphat (NZ)

Primaquin ist ein 8-Aminochinolin, das eine breite Wirksamkeit gegen alle Stadien der Entwicklung von Plasmodien im menschlichen Wirt besitzt. Trotzdem wurde es sehr effektiv vorwiegend in der Eradikation der hepatischen Stadien des Parasiten eingesetzt. Trotz seines Nebenwirkungsprofils bleibt es das Mittel der Wahl zur Eradikation von Infektionen mit *Plasmodium vivax*. Um seine Wirkung zu entfalten, muss es durch den Wirt metabolisiert werden, was sehr rasch geschieht. Nur ein kleiner Teil der Substanz wird unverändert ausgeschieden. Obwohl der antiparasitäre Effekt der drei oxidativen Metaboliten bis dato nicht geklärt ist, nimmt man an, dass sowohl die Pyrimidinsynthese als auch der mitochondriale Elektronentransport beeinträchtigt werden. Die einzelnen Metaboliten scheinen eine signifikant geringere antiparasitäre Aktivität als Primaquin selbst zu besitzen, weisen aber eine größere hämolytische Aktivität als die Muttersubstanz auf.

Aufgrund seiner ausgeprägten hypotensiven Wirkung bei parenteraler Gabe wird Primaquin ausschließlich oral verabreicht. Es wird rasch und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Die Patienten sollten vor Einnahme auf einen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase(G6PD)-Mangel überprüft werden. Das Medikament kann die Oxidation von Hämoglobin zu Methämoglobin unabhängig vom G6PD-Status des Patienten induzieren. Ansonsten wird Primaquin allgemein gut vertragen.

Proguanil (Chloroguanid) (Z)

Proguanil hemmt die Dihydrofolatreduktase der Plasmodien und wird in Kombination mit Atovaquon (Malorone) zur oralen Behandlung der unkomplizierten Malaria oder in Teilen Afrikas ohne ausgedehnte Chloroquinresistenz gemeinsam mit Chloroquin zur Prophylaxe von *P. falciparum*-Infektionen eingesetzt.

In erster Linie entfaltet Proguanil seine Wirkung über den Metaboliten Cycloguanil, welcher durch eine Hemmung der Dihydrofolatreduktase im Parasiten die Desoxythymidylatsynthese stört, ein wichtiger Schritt in der Pyrimidinsynthese, und damit die Nucleinsäurereplikation behindert. Es gibt keine klinischen Anhaltspunkte dafür, dass eine Folsupplementierung zu einer Einschränkung der Wirksamkeit führt. Frauen in gebärfähigem Alter sollten daher eine begonnene Folsupplementierung auch bei Gabe von Atovaquon/Proguanil fortsetzen, um angeborene Neuralrohrdefekte zu vermeiden.

Proguanil wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme in großem Maße resorbiert und zu 75 % an Protein gebunden. Die wichtigsten Eliminationswege sind die hepatische Biotransformation und die renale Exkretion. Insgesamt 40–60 % von Proguanil werden durch die Nieren ausgeschieden. Die Medikamentenspiegel sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht und die Elimination der Substanz ist eingeschränkt.

Pyrantelpamoat (Z)

Pyrantelpamoat ist ein Tetrahydropyrimidin, das ein sicheres, gut verträgliches und preiswertes Medikament zur Behandlung einer Reihe von intestinalen Nematodeninfektionen mit Ausnahme der Trichuriasis darstellt. Im Allgemeinen ist eine Einmaldosis für eine effektive Therapie ausreichend. Angriffspunkt ist der nikotinerge Acetylcholinrezeptor auf der Oberfläche der somatischen Muskelzelle des Nematoden. Durch Pyrantel wird der neuromuskuläre Übergang der meisten intestinalen Nematoden depolarisiert, was ihre irreversible Paralyse zur Folge hat und zur Elimination des Wurmes mit den Fäzes führt.

Pyrantelpamoat wird aus dem Darm kaum resorbiert und mehr als 85 % der Substanz werden unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Der resorbierte Anteil wird metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden. Piperazin ist ein Antagonist von Pyrantel und sollte daher nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Pyrantelpamoat besitzt nur eine minimale Toxizität in der für intestinale Wurmerkrankungen empfohlenen oralen Dosierung. Es wird für schwangere Frauen und Kinder unter 12 Monaten nicht empfohlen.

Pyrimethamin (Z)

In Kombination mit einem kurz wirksamen Sulfonamid (Daraprim) ist dieses Dihydropyrimidin ein wirksames Medikament zur Therapie der Malaria, der Toxoplasmose und der Isosporiasis. Im Gegensatz zu Säugetierzellen können die ursächlichen Parasiten keine zurückgewonnenen Pyrimidine verwerten und sind komplett auf eine De-novo-Synthese angewiesen, für die Folsäurederivate essenzielle Kofaktoren sind. Die Wirksamkeit von Pyrimethamin wird zunehmend durch die steigende Anzahl resistenter Stämme von *Plasmodium falciparum* und *P. vivax* eingeschränkt. Eine einzige Aminosäuresubstitution der parasitären Dihydrofolatreduktase führt über eine Abnahme der Bindungsaffinität des Enzyms mit der Substanz zur Resistenz.

Pyrimethamin wird gut resorbiert und zu 87 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. An gesunden Freiwilligen konnte gezeigt werden, dass die Medikamentenspiegel über zwei Wochen im therapeutischen Bereich bleiben. Bei Patienten mit einer Malaria finden sich niedrigere Medikamentenspiegel.

In therapeutischer Dosierung verursacht Pyrimethamin allein kaum Nebenwirkungen, abgesehen von gelegentlichen Hautausschlägen und seltenen Blutbildveränderungen. Eine Knochenmarktoxizität wird gelegentlich bei der Verabreichung höherer Dosen zur Behandlung der Toxoplasmose beobachtet. Hier sollte eine gleichzeitige Folsäuresubstitution erfolgen.

Pyronaridin

Dieses potente Malariamedikament ist ein Derivat von Benzonaphthridin, das im Jahr 1970 erstmals von chinesischen Wissenschaftlern synthetisiert wurde. Wie Chloroquin greift Pyronaridin an der Hämatinbildung an und hemmt die Produktion von β -Hämatin, indem es damit Komplexe bildet und in der Folge zu einer verstärkten hämatininduzierten Hämolyse führt. Das Medikament verursacht aber eine komplette Lyse schon bei nur 1 % der dafür notwendigen Chloroquin-Konzentration. Es hemmt außerdem den Glutathion-abhängigen Hämabbau. Trotz der ähnlichen Wirkungsweise bleibt Pyronaridin auch bei chloroquinresistenten Plasmodienstämmen wirksam. In Kombination mit Artesunat hat es sich als wirksam zur Behandlung akuter, unkomplizierter Infektionen mit *P. falciparum* und *P. vivax* in Regionen mit geringer Übertragungshäufigkeit und Artemisininresistenz erwiesen.

Pyronaridin wird gut resorbiert und im Körper verteilt, in der Leber metabolisiert und über Urin und Stuhl ausgeschieden. Der Einsatz ist bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert. Pyronaridin hemmt *in vitro* sowohl CYP2D6 als auch P-Glykoprotein, und diese Wirkungen könnten bei Patienten, die Medikamente gegen Herzerkrankungen wie Metoprolol und Digoxin einnehmen, klinisch relevant sein.

Quinacrin* (NZ)

Quinacrin ist das einzige von der FDA zur Behandlung der Giardiasis zugelassene Medikament. Seine Produktion wurde zwar 1992 eingestellt, trotzdem kann es aus alternativen Quellen durch den Medikamentenservice des CDC bezogen werden. Der antiprotozoale Mechanismus von Quinacrin konnte bislang nicht vollständig aufgeklärt werden. Es inhibiert die NADH-Oxidase, ein Enzym, das auch die Substanz Furazolidon aktiviert. Die Unterschiede der relativen Quinacrinaufnahme durch menschliche Zellen und *G. lamblia* könnte die selektive Toxizität der Substanz erklären. Eine Resistenz korreliert mit einer verminderten Medikamentenaufnahme durch die Parasiten.

Quinacrin wird rasch aus dem Intestinum resorbiert und in diverse Gewebe verteilt. Alkoholkonsum sollte aufgrund der dann möglichen Disulfiram-ähnlichen Wirkung vermieden werden.

Spiramycin[†] (Z)

Dieses Makrolidantibiotikum wird zur Behandlung der akuten Toxoplasmose bei Schwangeren und zur Therapie der kongenitalen Toxoplasmose eingesetzt. Während die Wirkungsweise dieser Substanz der anderer Makrolide gleicht, scheint seine Effektivität bei der Behandlung der Toxoplasmose auf einer raschen, ausgeprägten intrazellulären Anreicherung zu beruhen, die zu einer 10- bis 20-fach höheren Konzentration in Makrophagen als im Serum führt.

Spiramycin wird rasch im gesamten Organismus verteilt und erreicht in der Plazenta eine fünfmal höhere Konzentration als im Serum. Es wird vornehmlich biliär ausgeschieden, und nur 20 % der verabreichten Dosis werden beim Menschen als aktive Komponente im Urin wiedergefunden.

Schwerwiegende Reaktionen auf Spiramycin sind selten und von den verfügbaren Makroliden entwickelt es am seltensten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Behandlungskomplikationen sind im Allgemeinen selten. Bei Neugeborenen können jedoch lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien auftreten, die mit einer Beendigung der Medikamenteneinnahme verschwinden.

Sulfonamide

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 170.

Suramin* (NZ)

Suramin ist ein Harnstoffderivat und das Mittel der Wahl zur Therapie der Frühform der afrikanischen Trypanosomiasis. Die Substanz ist polyanionisch und wirkt durch die Bildung von stabilen Komplexen mit Proteinen, wodurch multiple für den parasitären Energiehaushalt essenzielle Enzyme inhibiert werden. Suramin scheint alle glykolytischen Enzyme der Trypanosomen stärker als die des jeweiligen Wirts zu inhibieren.

Suramin wird parenteral verabreicht, bindet an Plasmaproteine und persistiert in geringen Konzentrationen über mehrere Wochen nach der Verabreichung. Seine Metabolisierung ist weitgehend vernachlässigbar. Dieses Medikament penetriert nicht in das ZNS.

Tafenoquin (NZ)

Tafenoquin ist ein 8-Aminochinolin mit ursächlicher prophylaktischer Wirksamkeit. Seine lange Halbwertszeit (2–3 Wochen) erlaubt bei prophylaktischer Einnahme größere Dosierungsintervalle. Tafenoquin erwies sich in klinischen Studien als gut verträglich. Seine Einnahme mit Nahrungsmitteln erhöht die Resorption um 50 % und vermindert die häufigste Nebenwirkung – leichte gastrointestinale Symptome. Wie Primaquin ist es ein potentes Oxidationsmittel, das eine Hämolyse bei Patienten mit G6PD-Mangel sowie eine Methämoglobinämie verursachen kann.

Tetrazykline

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 170.

Thiabendazol (NZ)

Das bereits 1961 entdeckte Thiabendazol ist bis heute eines der wirksamsten Benzimidazole. Dennoch hat seine Anwendung aufgrund einer höheren Rate an Nebenwirkungen als ähnlich effektive Alternativen beträchtlich abgenommen.

Thiabendazol wirkt gegen die meisten intestinalen Nematoden, die zu einer Infektion des Menschen führen. Obwohl seine Wirkungsweise bis dato nicht vollständig aufgeklärt ist, kann man annehmen, dass sie derjenigen anderer Benzimidazole vergleichbar ist und in einer Inhibition der Polymerisation von parasitären β -tubulinen besteht. Außerdem hemmt die Substanz das Helminthen-spezifische Enzym Fumaratreduktase. Bei Tieren konnte ein antiinflammatorischer, antipyretischer und analgetischer Effekt von Thiabendazol nachgewiesen werden, was möglicherweise seinen Nutzen bei der Therapie der Drakunkulose und der Trichinose ausmacht. Thiabendazol supprimiert außerdem die Ei- bzw. Larvenproduktion einiger Nematoden und kann so die weitere Entwicklung der Larven und Eier, welche mit dem Stuhl ausgeschieden werden, verhindern. Trotz der sich zunehmend weltweit ausbreitenden Thiabendazol-resistenten Trichostrongyliasis bei Schafen gibt es bislang keine Berichte über eine Medikamentenresistenz bei Menschen.

Thiabendazol ist als Tablette und als orale Suspension erhältlich. Es wird rasch aus dem Darm resorbiert, kann aber auch transkutan aufgenommen werden. Die Einnahme sollte nach einer Mahlzeit erfol-

gen. Die Substanz unterliegt einem ausgeprägten Metabolismus in der Leber, bevor sie schließlich innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe ausgeschieden wird. Die Dosierung von Thiabendazol erfolgt in der Regel körperrgewichtsadaptiert, nur einige Behandlungsregime sind abhängig von der zu therapierenden Parasitenspezies. Es gibt keine entsprechenden Anpassungsempfehlungen bei Leber- oder Niereninsuffizienz, lediglich die vorsichtige Anwendung wird empfohlen.

Die gleichzeitige Einnahme von Thiabendazol und Theophyllin kann zu einem Anstieg des Theophyllinspiegels um mehr als 50 % führen. Daher müssen die Theophyllinspiegel engmaschig überwacht werden.

Tinidazol (Z)

Tinidazol ist ein Nitroimidazol, das sich für die Behandlung der Amöbiasis, der Giardiasis und von Trichomonadeninfektionen eignet. Wie bei Metronidazol muss Tinidazol durch das metabolische System des Parasiten reduktiv aktiviert werden, bevor es an protozoalen Zielstrukturen seine Wirkung entfalten kann. Tinidazol inhibiert die Neusynthese von parasitärer DNS und verursacht einen Abbau von existenter DNS. Die reduzierten freien Radikale alkylieren DNS und fügen so dem Parasiten einen zytotoxischen Schaden zu. Dieser Schaden scheint von kurzlebigen Zwischenprodukten der Reduktion her zu rühren, die zu Helixdestabilisation und zu Strangbrüchen führen. Sein Wirkungsmechanismus und seine Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen von Metronidazol. Schwere Nebenwirkungen scheinen jedoch unter Tinidazol seltener aufzutreten. Darüber hinaus besteht durch die signifikant längere Halbwertszeit von Tinidazol (> 12 h) die Möglichkeit einer potenziellen Heilung durch eine Einmaldosis.

Triclabendazol (NZ)

Während die meisten Benzimidazole gegen ein breites Spektrum von Helminthen wirken, besitzen sie häufig wenig oder keine Wirksamkeit gegen *Fasciola hepatica*. Im Gegensatz dazu ist die anthelminthi-

sche Aktivität von Triclabendazol für *Fasciola* spp. und *Paragonimus* spp. hochspezifisch, das dabei nur eine geringe Wirksamkeit gegen Nematoden, Zestoden und andere Trematoden aufweist. Triclabendazol wirkt gegen alle Stadien von *Fasciola* spp. Der aktive Sulfoxidmetabolit von Triclabendazol bindet an das Trematodentubulin, führt zu einer einzigartigen nonplanaren Konfiguration und stört Mikrotubuli-abhängige Prozesse. Resistenzen konnten im Rahmen von veterinärmedizinischen Einsätzen in Europa und Australien beobachtet werden, während bislang keine Resistenzen bei der Behandlung von Menschen dokumentiert sind.

Triclabendazol wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert. Die Einnahme mit der Nahrung verstärkt seine Resorption und verkürzt die Eliminationshalbwertszeit der aktiven Metaboliten. Sowohl Sulfoxid- als auch Sulfonylmetaboliten sind in hohem Maße proteingebunden (> 99 %). Die Triclabendazolbehandlung erfolgt in der Regel mit der Verabreichung von ein bis zwei Dosen. Es gibt keine klinischen Daten bezüglich einer Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz. In Anbetracht der kurzen Behandlungsdauer und der ausgeprägten hepatischen Metabolisation ist eine Dosisanpassung jedoch wahrscheinlich nicht notwendig. Zu Medikamenteninteraktionen gibt es keine Daten.

Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Siehe Tabelle 246e-1 und Kapitel 170.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF): <http://www.awmf.org/leitlinien>

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR TROPENMEDIZIN (DTG): <http://www.dtg.org/>

PHARMAKOVIGILANZ- UND BERATUNGSZENTRUMS FÜR EMBRYONALTOXIKOLOGIE: www.embryotox.de

ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI): www.rki.de