

# **Antimykotika, Protozoenmittel, Antihelminthika**

04.12.2019

**Kornél Király**

**[Kornel.kiraly@med.semmelweis-univ.hu](mailto:Kornel.kiraly@med.semmelweis-univ.hu)**

**[semmelweis.hu/pharmacology](http://semmelweis.hu/pharmacology)**

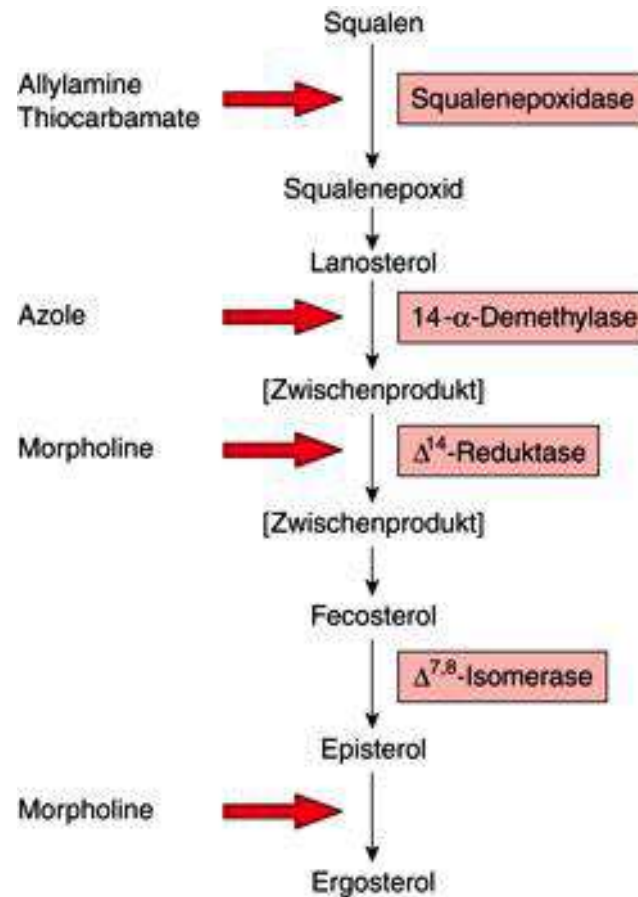


# ANTIMYKOTIKA



# Ergosterolsynthese-Hemmer

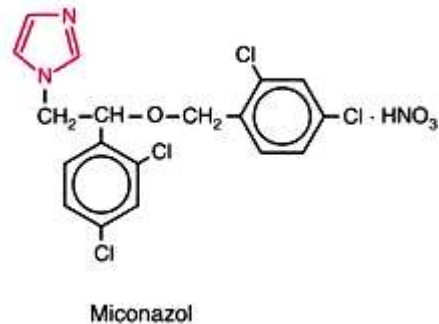
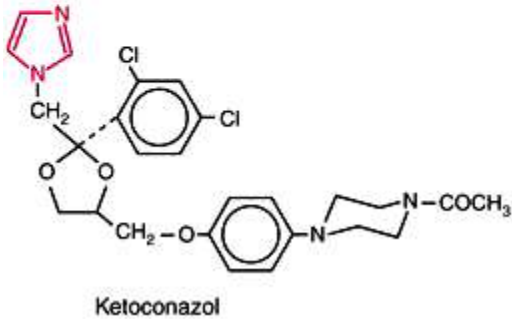
- Pilze – charakteristischer Bestandteil der Zellmembran: Ergosterol



# Ergosterolsynthese-Hemmer I.

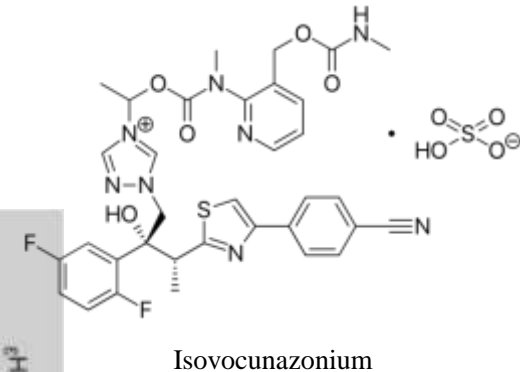
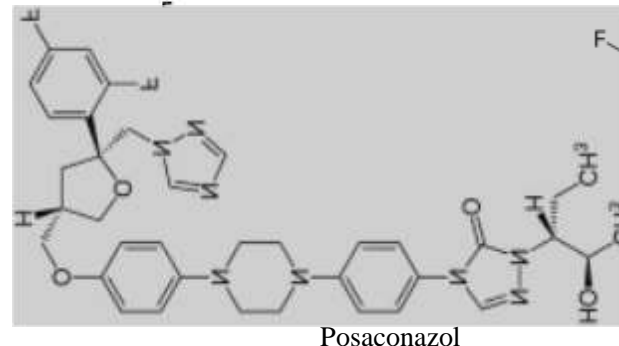
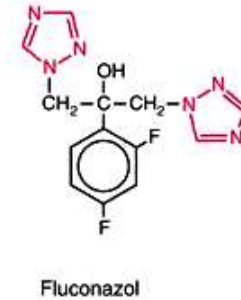
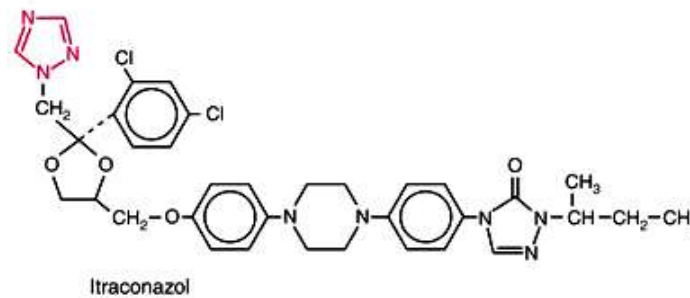
## Azolantimykotika

### A) Imidazole



**Triazole: höhere Selektivität für die Cytochrom-Enzyme der Pilzzellen**

### B) Triazole



# Ergosterolsynthese-Hemmer I.

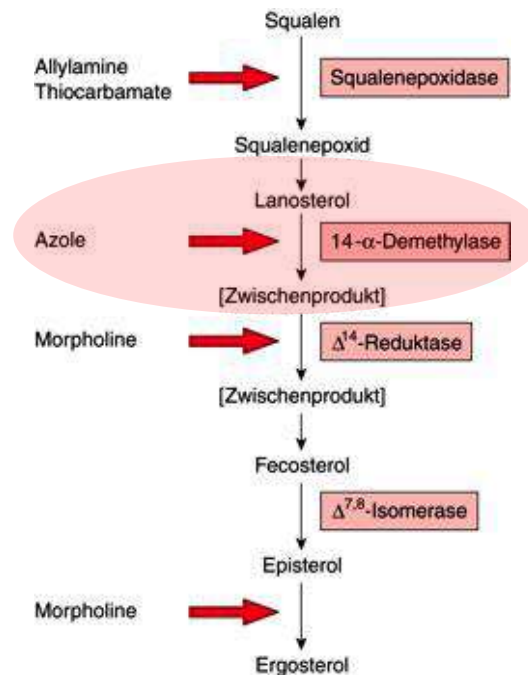
## Azolantimykotika

### lokale Therapie

- Ketoconazol (früher auch systemisch)
- Clotrimazol
- Miconazol
- Econazol
- Oxiconazol
- Bifonazol
- Sertaconazol
- Tioconazol
- Fenticonazol
- Isoconazol
- Omoconazol


### systemische (und lokale) Therapie

- Fluconazol
- Itraconazol
- Voriconazol
- Posaconazol
- Isovuconazonium (Isavuconazol)



# Ergosterolsynthese-Hemmer I.

## Azolantimykotika

- sehr breites Wirkungsspektrum: Sprosspilze, Fadenpilze, Dermatophyten, dimorphe Pilzen
  - Pharmakokinetik
    - hohe Lipophilie, schlechte Wasserlöslichkeit (Ausnahme: Fluconazol)
    - Ketoconazol (nicht mehr systemisch): gute Resorption, Metabolismus: Leber, Ausscheidung: Galle
    - Fluconazol (iv., po.) – gut wasserlöslich (auch parenteral), gute Resorption, lange HWZ, gute Liquorgängigkeit, 80% unverändert renal eliminiert
    - Itraconazol (iv. (DE), po.) – wasserunlöslich, oral 50% resorbiert, in der Leber metabolisiert (CYP3A4), Liquorgängigkeit ist minimal (wegen Efflux P-Glycoprotein)
    - Voriconazol (iv., po.) – vollständige Resorption, in der Leber metabolisiert (CYP3A4, 2C19, 2C9). Null ordnung Kinetik!!!
    - Posoconazol (po., iv) – Resorption dosisabhängig – 2x/Tag (es gibt verlängerte Tablette auch), Leber-Galle (aber nicht durch CYP)
    - Isovuconazonium ist die Prodroge von Isavuconazol. Esterase spalten es zu aktivem Form. Es kann oral oder iv. benutzt werden CYP3A4 Metabolismus, P-Glycoprotein Substr.
    - Itraconazol, Voriconazole: Infusionlösung durch Cyclodextrinderivat – Problemen in Niereninsuffizienz (verzögerte Elimination)
- 

# Ergosterolsynthese-Hemmer I.

## Azolantimykotika

### • Indikationen

- Ketoconazol: nur lokal (Systemisch: Cushing Syndrome)
- Fluconazol – Dermatomykosen, Pityriasis versicolor, Candidosen, Kryptokokkenmeningitis (Relativ häufige Resistenz!: *C. krusei*, *C. glabrata* manchmal auch *C. albicans*)
- Itraconazol – Dermatomykosen, schwere Onychomykosen, mykotische Keratitis, Pityriasis versicolor, Candidosen, Aspergillose, Blastomykose, Kryptokokkose, Histoplasmose, *Sporothrix schenckii*
- Voriconazol – lebensbedrohliche Pilzinfektionen: Candidämie, invasive Candida-Infektionen (fluconazolresist.), invasive Aspergillose, Fusariose, *Scedosporium* usw.
- Posaconazol – invasive Aspergillose, Fusariose, Chromoblastomykose, Kokzidioidomykose (therapieresistente Mykosen, meist bei Immunsupprimierte)
- Isovucanazonium – invasive Aspergillose und Mucormycose



# Ergosterolsynthese-Hemmer I.

## Azolantimykotika

### • Nebenwirkungen

- wenig
- gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Durchfall)
- leichte ZNS-Störungen (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit)
- allergie (Juckreiz, Hautausschläge)
- Leberfunktionsstörungen (Transaminase-Anstieg, Cholestase)
- Sehstörungen (Voriconazol – Fotophobie, verschwommenes Sehen, Veränderung des Farbsehens, reversibel, Voriconazol hat noch weitere Problemen: Periostitis, CV Probleme, Photosensitivity)
- Ketoconazol – Gynekomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen
- teratogenes Potential (im Tierexp.) – Schwangerschaft – Kontraindikation
- Bei lokalazole: Irritation, Juckreiz

### • Interaktionen

- CYP-Hemmung





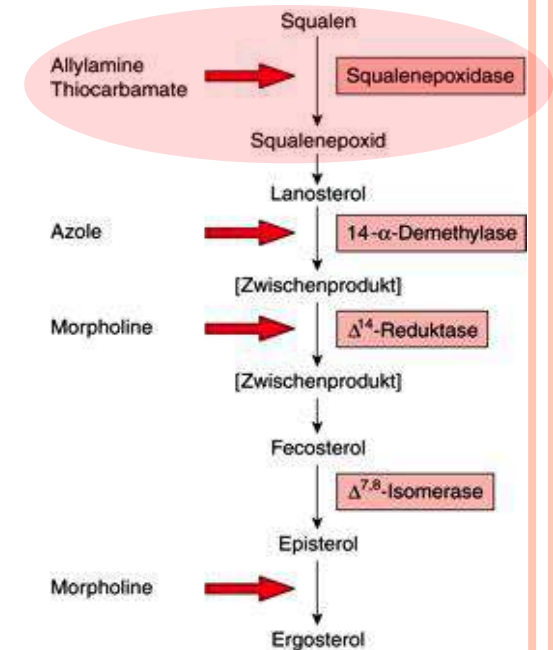
# Ergosterolsynthese-Hemmer II.

## Squalenepoxidase-Hemmer

### systemische Therapie

#### • Terbinaphin

- sehr lipophil
- Bioverfügbarkeit 40%
- Leber metabol., Harn
- Spektrum: Dermatophyten, Aspergillus (Hefepilze – variabel Wirkung, Candida – resistent)
- Indikationen: syst.: schwere therapieresistente Pilzinfektionen der Füße (Tinea pedis), Onychomykosen, Lokaltherapie auch
- NW-en: Gastroint. (Übelkeit, Bauchschmerzen), Haut (Exantheme, Urticaria, ZNS (Kopfschmerzen, Schwindel), selten Leberfunktionsstörungen, Blutbildveränderungen, Geschmacksstörungen



### nur Lokaltherapie (Dermatophyten)

#### • Naftifin, Tolnaftat



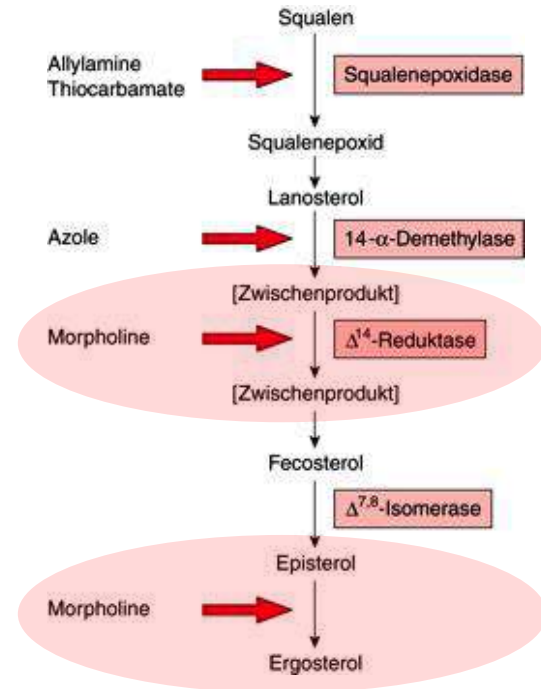
# Ergosterolsynthese-Hemmer III.

## Morpholine

### Lokaltherapie

- **Amorolfin**

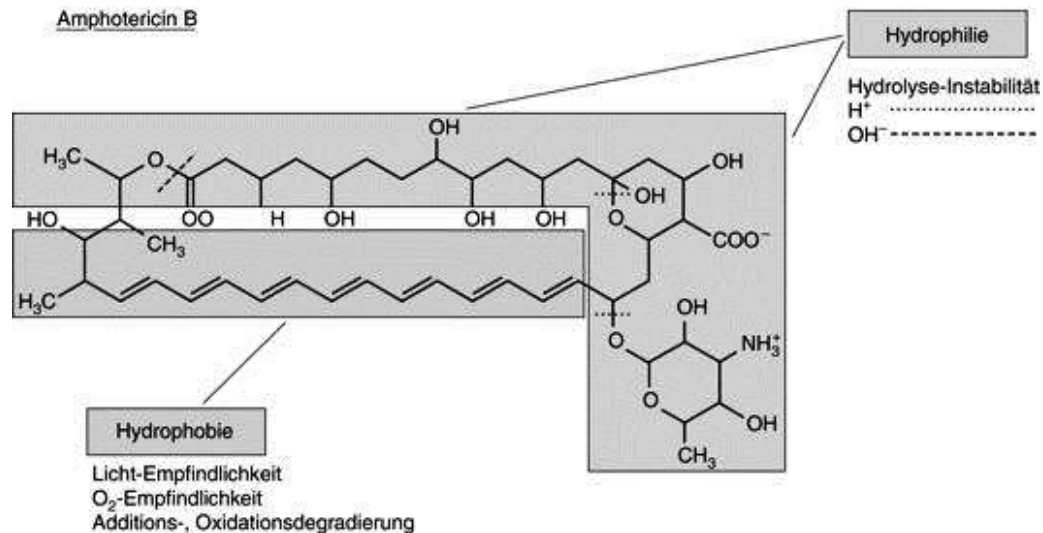
- breites Spektrum
- fungistatisch/fungizid
- nur lokal (Onychomykosen – Lack, Dermatomykosen – Creme)
- NW: Erythem, Juckreiz



# Polyen-Antimykotika

**systemisch: Amphotericin B**

**Lokaltherapie: Nystatin, Natamycin (DE: AmpB externa)**



## Wirkmechanismus

- Anlagerung an das Ergosterol in den Zellmembranen der Pilze → Porenbildung

## Spektrum

- alle Erreger tiefer Organmykosen sind Amph. B-sensibel (z.B. Candida, Cryptococcus, Aspergillus, Coccidioides, Histoplasma, Sporothrix, Blastomyces)
- Protozoen: Leishmania, (trypanosomen), Amöben


# Polyen-Antimykotika

## Amphotericin B

### Pharmakokinetik

- oral nicht resorbiert – systemsiche Gabe: langsame Infusion (2-mal täglich) – es ist manchmal auch it., intravitreal und inhalative gegeben
- geringe Penetration, schlechte Liquorgängigkeit (aber genügend)
- renale und biliäre Elimination – nicht vollständig geklärt (Wochenlang nachweisbar) – bei Nierenbeschädigung Dosis muss NICHT reduziert werden
- liposomale Zubereitung – höhere Plasmakonzentrationen
- phospholipidkomplex Zubereitung – höhere Gewebekonz.

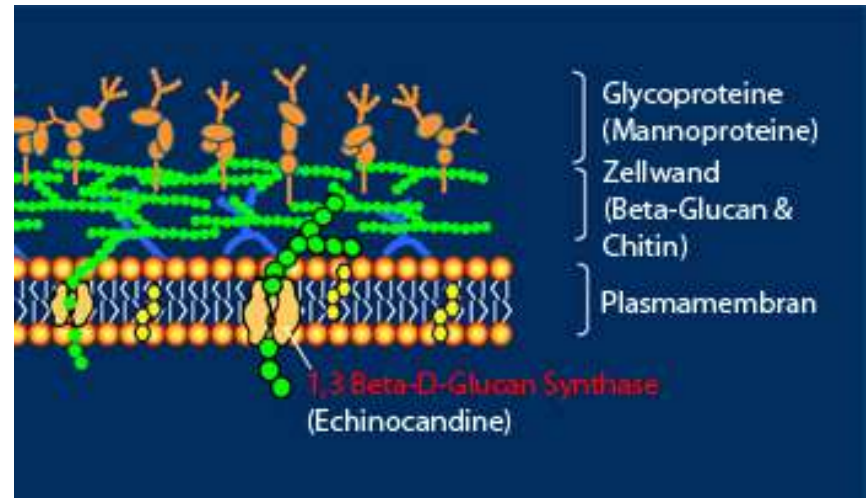
### NW-en

- Unverträglichkeitsreaktionen (50-80%) – Fieber mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Diarrhöen, Kreislaufkollaps, Muskel-, Gelenkschmerzen, Thrombophlebitis
    - Die Symptomen können mit Antipyretika, Antihistaminika, Steroide und Heparin verbessert werden.
  - Nephrotoxizität (durch separate Infusion von phys. Kochsalzlösung reduziert, Gemisch – Prezipitate) (Phospholipid – weniger, liposomales Amph. B – noch weniger)
  - Neurotoxische Reaktionen (Parästhesien, Paresen)
  - Anämie, Leberfunktionsstörung (selten)
- 

# Echinocandine

## Systemisch (i.v.): Micafungin, Caspofungin, Anidulafungin

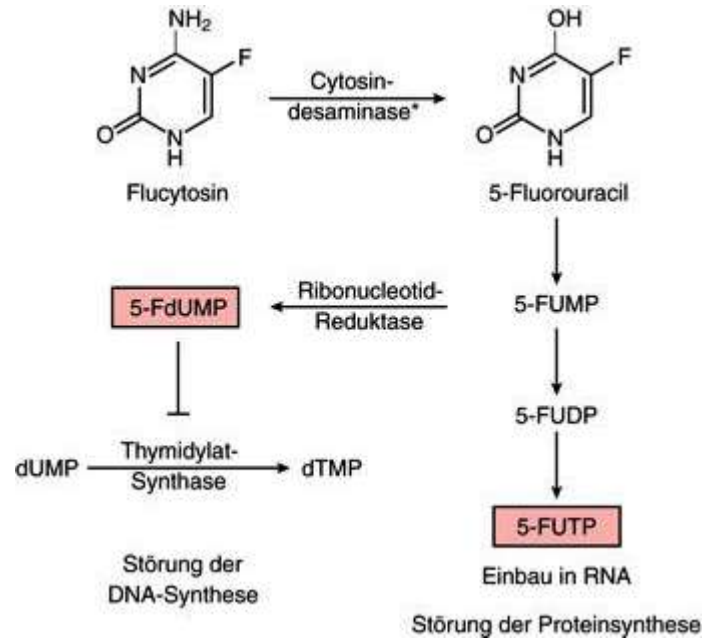
- hemmen die Bildung von D-Glucan (Bestandteil der Zellwand)
- in vitro breites Spektrum, in vivo gute Wirkung gegen Aspergillus, Candida
- Kinetik: Alle haben relativ hohen Plasmaproteinbindung. Micafungin vollständig, Caspofungin teilweise enzymatisch abgebaut. Anidulafungin wird spontan degradiert.
- Indikationen: invasiver Candidiasis, Aspergillose und andere lebensgefährliche systemische Mycosen (höchstens bei Neutropenie). Die können auch als empirische Therapie eingesetzt werden
- Nebenwirkungen: relativ gut vertraglich
  - GI Störungen, Hautproblemen, Fieber, Kopfschmerzen, Phlebitis, Anämie, Transaminaseanstieg



# Fluzytosin

- systemisch (oral und i.v.), kaum noch verwendet. Sehr gut ZNS-gängig und Renal ausgeschieden (AmpB!)

- **Wirkmechanismus**



- Resistenzentwicklung!
- nur in Kombination mit Amphotericin B bei Candida, Cryptococcen
- NW-en: gut verträglich (GI Störungen, Leberproblemen, hämatologische Störungen)



# Griseofulvin

- systemisch (oral), wirkt spezifisch gegen Dermatophyten, kaum noch verwendet, nur fungistatisch
- Wirkmechanismus – nicht völlig bekannt (Mikrotubuli von Dermatophyten?)
- in der Haut (Hautanhangsgebilden) angereichert
- in keratinproduzierende Zellen aufgenommen, Keratin gebunden
- NW-en, Problemen: Kopfschmerzen, Schwindel, GI Störungen, Fotosensibilisierung, teratogen, Enzyminduktor

# Ciclopirox

- lokal, penetriert gut in tiefere Hautschichten
- stört die Funktion der Pilzzellmembran
- breites Spektrum

# Weitere lokale Antimykotika

- Farbstoffe: Malachitgrün, Gentianaviolett
- Desinfektionsmittel: jodhaltige, Borax, Salicylsäure
- ungesättigte Fettsäure: Undecylensäure



# PROTOZOENMITTEL





# Protozoeninfektionen

- **Malaria**
- **Trypanosomiasis**
- **Amöbenruhr**
- **Leishmaniose**
- **Toxoplasmose**
- **Trichomoniasis**
- **Giardiasis**
- **Pneumocystis jirovecii**
- **Systemische Amöbiasen (Acanthamoeba, Naegleria, Balamuthia)**



# Protozoeninfektionen

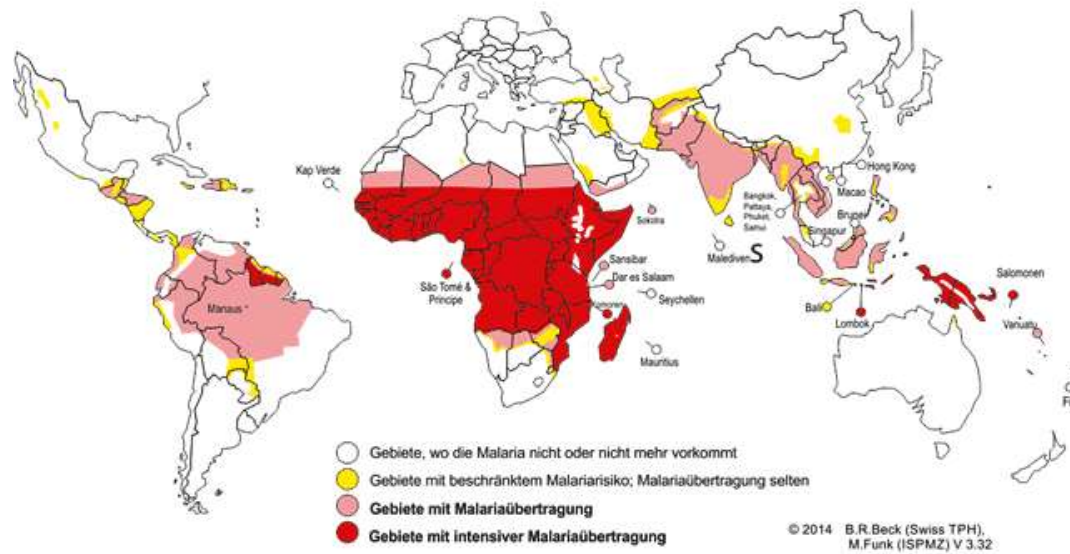
Klasse	Erregerart	Krankheit (Verteilung*)	betroffene Organe	Vektor	Pharmaka
Mastigophora (Flagellaten)	Trypanosoma gambiense	Schlafkrankheit (Af)	Haut, Blut, ZNS lymphat.	Tsetsefliegen	1. Stadium: Suramin, Pentamidin 2. Stadium: Melarsoprol
	Trypanosoma rhodesiense	Schlafkrankheit (Af)	Org.		Melarsoprol
	Trypanosoma cruzi	Chagas-Krankheit (L)	Haut, Blut, lymphat. u. innere Organe	Raubwanzen	Nifurtimox
	Leishmania donovani	Kala-Azar (Af, I, L, M)	Milz, Leber Haut Haut,	Sandmücken	Stibogluconat-Natrium, Pentamidin,
	Leishmania tropica	Orientbeule (Af, L, M, I) Espundia	Schleimhaut v. Nase u.		Amphotericin B
	Leishmania brasiliensis	(L, T)	Rachen		
	Trichomonas vaginalis	Kolpitis Urethritis (W)	weibl. Genitalbereich männl. Urethra	–	Metronidazol
Rhizopoda	Entamoeba histolytica	Amöbenruhr (T)	Leber, Dickdarm		Metronidazol (Clioquinol)
Sporozoa	Plasmodium vivax	Malaria tertiana (Af, As, L, M)	Leber, Erythrocyten	Anopheles-Mücken	Chinin, Chloroquin, Mefloquin,
	Plasmodium malariae	Malaria quartana (Af, As, L, M)			Pyrimethamin, Primaquin, Atovaquon,
	Plasmodium falciparum	Malaria tropica (Af, As, L, M)			Proguanil, Artemether
	Toxoplasma gondii	Toxoplasmose (W)	Leber, ZNS, lymphat. Org.		Pyrimethamin, Sulfonamide

Af = Afrika, As = Asien, I = Indien, M = Mittelmeer, L = Lateinamerika, T = trop. und subtrop. Gebiete, W = weltweit.

# Malariamittel

- „mala aria“ – italienisch – schlechte Luft
- im Jahr 2001 in Deutschland wurden 1.040 Malariafälle mit 8 Toten registriert.
- die Malaria ist die häufigste Tropenkrankheit, an der weltweit mehr als 300 Millionen Menschen jährlich erkranken, 1 Millionen sterben.
- täglich sterben 3000 Kinder unter fünf Jahren in Afrika an Malaria. Insgesamt leben etwa 20% der Weltbevölkerung in malaria-verseuchten Gebieten (Stand: 2003, Quelle: WHO).

## Malariagebiete 2014



- durch die so genannte Flughafen-Malaria wurden in den letzten Jahren ca. 80 Personen infiziert.

# Malaria

- Es gibt insgesamt vier verschiedene Malariaerreger, die unterschiedliche Formen der Erkrankung hervorrufen.

## *Erreger*

*Plasmodium falciparum*

*Plasmodium vivax*

*Plasmodium ovale*

*Plasmodium malariae*

## **Malariaform**

**Malaria tropica**

**Malaria tertiana**

**Malaria tertiana**

**Malaria quartana**

- **Malaria tropica** gilt als die gefährlichste der Malariaerkrankungen. Unbehandelt führt sie in ca. 30 % der Fälle zum Tod.
- **Malaria tertiana** ist nur in seltenen Fällen tödlich, führt aber zu erheblichen Beeinträchtigungen des allgemeinen Gesundheitszustands.
- **Malaria quartana** gilt als die mildeste Form der Malaria. Es war früher auch in Europa endemisch

# Malaria

- Die Erkrankung beginnt häufig schlagartig mit Kopf- und Rückenschmerzen, Frösteln und Hitzegefühl und vor allem **deutlichem Fieber. Dabei treten Fieberschübe periodisch, bei der**

**Malaria tertiana alle 48 Stunden,  
Malaria quartana alle 72 Stunden und  
Malaria tropica unregelmäßig (schneller!) auf.**

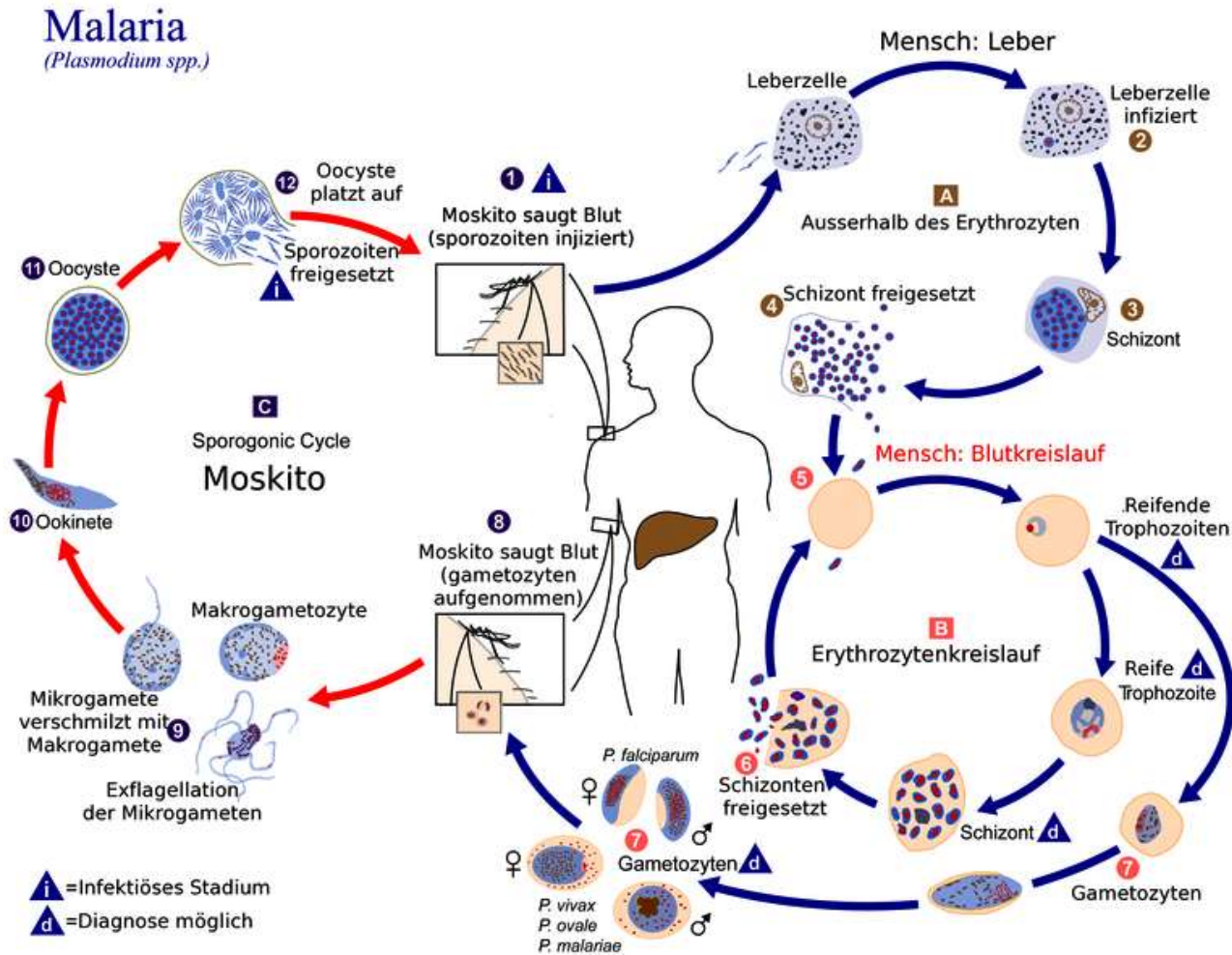
- Im weiteren Krankheitsverlauf stellt sich eine z.T. durch den Zerfall der roten Blutkörperchen bedingte Anämie ein.
- Bei der Malaria tropica können sich unbehandelt in wenigen Tagen schwerwiegende Komplikationen entwickeln.
  - Gefürchtet ist die "zerebrale Malaria" (Gehirnmalaria), beginnend mit Benommenheit und schließlich Verfall ins Koma, meist mit tödlichem Ausgang.
  - Weiterhin werden Schädigungen der Nieren, des Herzens, des Magen-Darm-Traktes (Durchfälle) und der Lunge (Ödem) beobachtet.

# Malaria

- Die Übertragung der Malaria erfolgt über einen Stich der Anophelesmücke.



# Entwicklungszyklus der Plasmodien



In der Leber, beim **Plasmodium vivax, ovale** (und malariae) entwickelt sich nur ein Teil der Schizonten zu reifen Zellen, die Merozoiten enthalten, die anschließend in das Blut gelangen. Die übrigen Schizonten verbleiben Monate bis Jahre in einer Art Ruhephase in der Leber. Durch bisher noch nicht vollständig bekannte Einflüsse, reifen diese Schizonten später und führen dann zu Rückfällen der Erkrankung.

# Malaria-Prophylaxe

- Vermeidung der Mückenstichen
- Insektenbekämpfung durch Insektizide
- Chemoprophylaxe

## Therapie

- Erythrozyten-Zerfall ist verantwortlich für das periodisch auftretende Fieber – Notfalltherapie:

### **Blut schizontocide**

- Chloroquin, Mefloquin, Chinin, Halofantrin, Atovaquon, Proguanil, Artemisinin (Quinghaosou), Artesunat, Artemether, Lumefantrin+Arthemeter, Artesunat+Amodiaquin, Dapson, Doxycyclin, Pyrimethamin

- Beim Pl. vivax, ovale, malarie – Ergänzungstherapie: **Gewebe-schizontocide**

- Primaquin (Pyrimethamin, Proguanil, Atovaquon)

- gegen Gametozyten: **Primaquin, Pyrimethamin**

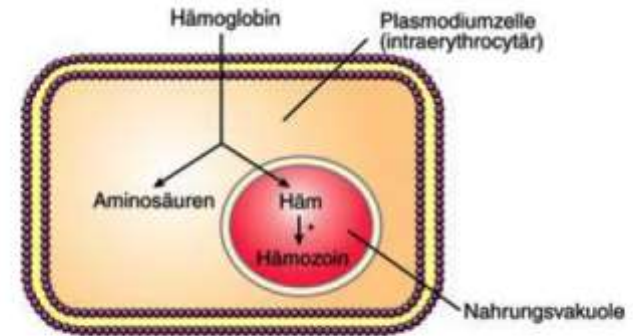
• Das Problem der Behandlung der Malaria schien vor einigen Jahrzehnten durch die Einführung des Chloroquins gelöst worden zu sein.

• Die Therapie der Malaria ist heute jedoch wieder von großer Aktualität - chloroquinresistenter, Plasmodium falciparum. (auch gegen andere Medikamente)



# Chloroquin

- wirksam auf **Blut-Schizonten** alle vier Erregerarten
- hemmt die Hämpolymerase der Plasmodien
- oral vollständig resorbiert, komplizierte Verteilung (hohe Konz. in Auge, Leber, Milz, Nieren, Lunge, Leukozyten, Erythrozyten, ZNS, Interstitium, melaninhaltige Gewebe – langsame Elimination), ausgeprägter Metabolismus – Harn (Fäzes)
- Therapie und Prophylaxe (weitere mögliche Indikationen: rheumatische Erkrankungen, Lupus erythematodes)
- NW: GI Problemen (häufig: Erbrechen, Durchfall), Augenschaden, Sehstörungen (Einlagerung in Hornhaut und Retina), Schwindel, Kopfschmerzen, Juckreiz, Haarausfall, hämatologische Störungen, Hämolyse (G6PDH)
- zunehmende Resistenzentwicklung durch Auspumpmechanismen (vor allem *P. falciparum*)



Die erythrocytären Formen der Plasmodien gewinnen essentielle Aminosäuren durch den Abbau von Hämoglobin. Dabei wird Häm (Ferriprotoporphyrin) freigesetzt. Dieses toxische Stoffwechselprodukt wird durch die Hämpolymerase zu Hämozoin, dem schlecht löslichen „Malariapigment“, polymerisiert und in der Nahrungsvakuole der Erreger abgelagert. Die Hämpolymerase wird durch Chloroquin und verwandte Malariamittel gehemmt, was zu einer Zerstörung der Erreger führt.

# Mefloquin


- Ähnlich zu Chloroquin, Chloroquin resistente Stämme können sensitive sein, aber Resistenz möglich. Wirkungsmechanismus ist ungeklärt.
- gute Resorption, hohe Proteinbindung, gute Verteilung, Metabolisierung, Aussch. – Fäzes, lange HWZ
- Therapie und Prophylaxe
- NW: psychische Ströngen (Depression, Halluzinationen), Kopfschmerz, Schwindel, Bradykardie, GI Störungen, Allergie

# Chinin

- Hauptalkaloid der Chinarinde (1820 – isoliert)
- Ähnlich zu Chloroquin, kein Resistenz bekannt! Wirkungsmechanismus ist ungeklärt.
- Heute wird es als Therapie (aber nicht als Prophylaxe) bei lebensgefährliche *P. falciparum* Malaria verwendet. Kein Resistenz.
- Schlecht verträglich: GI Störungen, neurotoxisch (Seh- Hörstörungen, Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrtheitzustände – „Cinchonismus), QT Verlängerung, Atemdepression, Hautreaktionen, Leberzellschädigung, Hypoglykämie



# Arthemeter (Artemisinin) - Lumefantrin (Halofantrin)

- Artesunat, Artemether, Dihydroartemisinin, Artemotil
  - ursprünglich Teezubereitungen von *Artemisia annua* (Beifuß) in China – Quinghaosu); 2015 Nobelpreis (Youyou Tu)
  - Wirkung Lumefantrin hemmt Hämpolymerase, Artemisinin-derivaten reagierne mit freien Häm und bilden toxische Produkte, freie Radikale - irreversibel Veräderungen in Proteinen und Nukleinsäuren)
  - verwendet in Kombinationspräparaten
  - gegen unkomplizierten *Pl. falciparum* Malaria: (ACT - Artemisinin-based combination therapy)
    - Artemether + Lumefantrin
    - Artesunat + Mefloquin
    - Artesunat + Amodiaquin
    - Dihydroartemisinin + Piperaquin
  - NW – Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, asymptotische QT-Verlängerung (kontraindiziert bei Herzrhythmusstörungen)
- 

# Pyrimethamin

- Hemmstoff der Dihydrofolsäure-Reduktase
- Schädigt Gewebe- und Blutschizonten sowie Gametozyten (bei allen Malariaformen)
- gute Resorption, gute Verteilung, Metabolisierung in der Leber
- Therapie der Malaria tropica bei Cloroquinresistenz (nicht mehr zur Malariaprophylaxe – schwere Hautveränderungen)
- Behandlung der Toxoplasmose (in Kombination mit einem Sulfonamid)
- NW: GI Störungen, Hämatopoesestörung, Kopfschmerzen, Schwindel, ZNS Störungen, Hautproblemen (Exantemen, selten schwere Problemen)

# Proguanil

- Biguanidderivat, Pro-Drug (→ Cycloguanil - Hemmstoff der Dihydrofolsäure-Reduktase)
- Wirkt gegen Gewebe-Schizonten und Blut-Schizonten
- Gute Resorption, Leber-Niere
- Malariaprophylaxe in Kombination mit Atovaquon bei Mefloquin-Resistenz Gebieten
- gut verträglich: leichte GI Störungen, Hautreaktionen, hamatologische Störungen



# Atovaquon

- hemmt Mitochondrien-Funktionen (Bindet an Cytochrom-bc1 Komplexe, Elektrontransport in der Atmungskette – Nukleinsäure und ATP-Synthese in den Protozoen)
- Hemmt vor allem die Pyrimidinsynthese der Protozoen – selektive Toxizität
- Wirkung gegen Malaria und Toxoplasmaerreger (auch gegen Pneumocystis jiroveci)
- Bioverfügbarkeit ist gering (verbessert durch Einnahme mit fettreichen Mahlzeit), 99,9% Plasmaprotein-Gebunden, enterohepatischer Kreislauf, nicht metabolisiert
- Prophylaxe und Behandlung der Malaria in Kombination mit Proguanil
- Als Monopräparat – Akutbehandlung von Pneumocystis-Pneumonie
- NW: Exantheme, GI Störungen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Fieber

# Doxycyclin

- Nicht nur gegen Bakterien
  - Auch Malariaprophylaxe (Therapie nur in Komb. mit Chinin bei Verdacht auf Multiresistenz)
- 

# Primaquin

- wirksam auf **Gewebe-Schizonten** und auf Gametozyten aller vier Erregerarten
- Wirkmechanismus nicht bekannt
- oral gut resorbiert, aber schlecht gewebebegängig, HWZ: 6 St.
- zusammen mit Chloroquin – zur vollen Ausheilung von Malaria tertiana und quartana (*P. vivax* und ovale)
- NW: GI Problemen, Hämolyse (G6PDH)



# Mittel gegen Trypanosomiasis

- Afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit)
  - übertragen von Tsetsefliege
  - Trypanosoma brucei gambiense, rhodesiense
  - Th.: stadium I: **Suramin, Pentamidin**
  - Th.: stadium II (ZNS): **Melarsoprol, Tryparsamid, Eflornithin**
  
- Amerikanische Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit)
  - Trypanosoma cruzi
  - Übertragen durch Wanzen
  - Th.: **Nifurtimox**



# Suramin

- Seit 1921, WM: Hemmung von NADH Oxydation (?)
- Therapie (Einzeldosen in 3-Tages-Abständen), Prophylaxe (einmalige Gabe alle 3 Monaten)
- Schlechte Resorbierbarkeit (i.v.), hohe Plasmaproteinbindung (99%)
- NW: häufig, meist reversibel: Kreislaufschwäche, Bewusstseinstörung, Kopfschmerzen, Augenreizungen, Hautreaktionen, Nierenfunktionsstörungen

# Pentamidin

- Über aktiver Transport in die Erregerzelle aufgenommen, Schädigung der Makromolekülen (RNA, DNA, Proteine), Hemmung der Topoisomerase II
- Wirkt auch gegen *Pneumocystis jiroveci* und einige Pilzen
- i.v. Gabe, HWZ: 10 Tagen (Reicherung in Leber, Niere, Milz usw.)
- NW: häufig, zum Teil sehr gefährlich – reversible Nierenfunktionsstörungen, i.m.- sterile Abszesse, Atemnot, Tachycardie, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, H-Freisetzung, QT-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen, Pankreatitis, Blutzucker-Störungen, Hepatitis, Blutbildveränderungen, Hautreaktionen






## Arsenhaltige Stoffe: Melarsoprol, Tryparsamid

- Alte Stoffe, immer noch im Handel
- Melarsoprol wird bei 2. Stadium der Schlafkrankheit (bei *T. rodesiense* immer) eingesetzt, da es ist ZNS gängig. Melarsen oxide hemmt Piruvatkinase (nicht selective zu Parasiten) und reagiert mit Trypanothion (was Trypanosomen anstatt Glutation benutzen) – hemmt Trypanothion-reduktase. Resistenz möglich
- NW: Fieber, Konvulsion, Bewusstseinsverlust, Übelkeit, Erbrechen, blutige Diarrhoe, Enkephalopathie, Herz und Nierenbeschädigung, usw.
- Tryparsamid wird bei *T. gambiense* verwendet, aber Resistenz hat schon entwickelt.

## Eflornithin

- Ornithin-Decarboxylase Hemmer. Wirkt nur gegen *T. brucei gambiense*
- SE: Krämpfe, Thrombocytopenie

## Nifurtimox

- wirkt vermutlich über die Bildung freier Radikale
  - nach oraler Gabe wird es gut resorbiert und vollständig metabolisiert
  - NW-en: Gewichtsabnahme, psychische Veränderungen, Reizbarkeit oder Schläfrigkeit, gastrointestinale Störungen (Durchfall, Erbrechen)
  - Mutagen, teratogen
- 

# Behandlung der Amöbenruhr

- Entamoeba histolytica
- Monotherapie mit **Metronidazol**
- früher Kombinationstherapien mit Diloxanid-furoat, Iodoquinol, Tetracycline, Paromomycin, Erythromycin, Emetin, Dehydroemetin, Chloroquin

# Behandlung von Hirnamöbiase

- Verursacht von Naegleria fowleri, Acanthamoeba und Balamuthia mandrillaris
- Es ist meist tödlich. Mögliche Behandlungsmittel: amphotericin B, Rifampicin, Fluconazole, Miltefosine, Azithromycin

# Therapie der Leishmaniose

- **Antimonpräparate**: N-Methylglucamin Antimonat, Na-Stibugluconat
  - NW: häufig, gefährlich – Magen-Darm-Reizungen, Kreslaufstörungen (bis zum Shock), Leberschädigung (nach 2-3 Wochen Behandlung – 1-2 Wochen Pause)
- weitere Möglichkeiten: Miltefosin, Amphotericin B, Pentamidin



## Behandlung der Toxoplasmose

- akuter Toxoplasmose – Kombinationstherapie: Sulfadiazin+Pyrimethamin (Trimethoprim-Sulphamethoxazol)
- weitere Möglichkeiten: Clindamycin, Spiramycin (Schwangerschaft)

## Therapie der Trichomoniasis and Giardiasis

- Metronidazol

## Therapie der Pneumocystis jiroveci Infektionen

- Trimethoprim-Sulphamethoxazol (15-20mg/kg/T!!)
- TPM+Dapson
- Primaquin+Clindamycin
- Atovaquon



# ANTIHELMINTIKA



# Klassifizierung

**Bandwürmer**  
(Tapeworms, Cestodes)

*Taenia solium, Taenia saginata, Hymenolepis, Echinococcus*

**Saugwürmer**  
(Flukes, Trematodes)

*Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum, Fasciola hepatica*

**Rundwürmer**  
(Roundworms, Nematodes)

*Ascaris, Onchocerca, Trichuris, Enterobius vermicularis, Necator americanus, Anchylostoma duodenale usw.*

## Mögliche Angriffspunkte

Neuromuskulär (Dauerdepolarisation – Paralyse)

Glucosaufnahme, Glucosestoffwechsel

Mikrotubuli



# Benzimidazol-Derivate

- **Mebendazol, Albendazol, Thiabendazol, Triclabendazol**
  - binden an  $\beta$ -Tubulin, hemmen die Polymerisation zu Mikrotubuli
  - Indikation: Rundwürme, Echinokokkosen, Cysticercose (*T. solium*)  
[Triclabendazol: *Fasciola hepatica*]
  - oral (mit fettreicher Nahrung)
  - NW: gut verträglich - GI Problemen (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen), Schwindel;  
in hohen Dosen: Haarausfall, Neutropenie, erhöhte Leberenzymwerte,  
TERATOGEN



# Praziquantel

- erhöht die  $\text{Ca}^{2+}$ -Permeabilität – Dauerdepolarisation, Paralyse
- Schädigung des Teguments (Neodermis)
- breites Wirkungsspektrum: Bandwürmer, Saugwürmer (Schistosoma, Taenia, Diphyllobotrium, Hymenolepis, Clonorchis, Paragonimus usw.)
- Oral, gut resorbiert, HWZ: 1-1,5 St., liquorgängig
- NW: gut verträglich: Bauchschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, Urticaria, Juckreiz
- Kontraindikation: intraokuläre Zystizerkose



# Niclosamid

- hemmt die Glucosaufnahme, hemmt die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien, fördert die Glucolyse, hemmt den Zytrasäurenzyklus
- Spektrum: Bandwürme (Tenia, Diphyllobotrium, Hymenolepis)
- oral kaum resorbiert – bleibt im Darm
- NW: vorübergehende Brechreiz, Übelkeit, Bauchschmerzen. Sedierung - Alkohol verboten (1 Tag)





# Ivermectin

- Gemisch zweier halbsynthetischer Avermectine. Avermectine sind von Pilzen produzierte Neurotoxine.
- 2015 Nobelpreis (William C. Campbell, Satoshi Ōmura)
- bindet sich an - nur bei Wirbellosen vorkommenden – Chloridkanäle, führt zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran. Dies führt zu einer Lähmung (Paralyse) der Parasiten. Die Eibildung der Würmer und die Larvenentwicklung wird auch gestört.
- wirkt vor allem gegen Nematodenarten. Ind.: Onchozerkose, Filariasis, Strongyloidosis, kutaner Larva migrans, Skabies.
- wird schnell resorbiert. Es reichert sich in der Leber und im Fettgewebe an und wird von dort langsam freigesetzt. Ausscheidung - Galle.
- NW: selten schwere Allergie, Augen-Problemen (z.B. Tränenfluss), Fieber, Kopfschmerzen



# Levamisol

- neuromuskuläre Blockade - Paralyse
- gegen Rundwürmer – *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*
- Oral
- NW: Brechreiz, Erbrechen, Diarrhö, Kreislaufproblemen, Fieber, Proteinurie, Polyurie, Photophobie

## Weitere Wurmmittel

- **Pyrvinium (Madenwurm – Glucoseresorption)**
- **Pyrantel (Madenwürmer, Askarien, Hakenwürmer – spastische Lähmung)**
- **Diethylcarbamazin (Mikrofilarien – unbekannter Mechanismus)**

