

Halofantrin

Synonyma:

(RS)-3-(Dibutylamino)-1-[1,3-dichlor-6-(trifluormethyl)-9-phenanthryl]propanol, 3-Dibutylamino-1-(1,3-dichloro-6-trifluoromethyl-9-phenanthryl)propan-1-ol-Hydrochlorid.

Chemische Formel:

$C_{26}H_{30}Cl_2F_3NO \cdot HCl$

Handelspräparate:

SmithKlineBeecham Pharma:

Halfan Suspension

Halfan Tabletten

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Malariamittel.

Erstzulassung 1991. Halofantrin ist ein Blutschizontozid und wirkt nur auf das erythrozytäre Stadium der Erreger. Die Leberformen von *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* werden nicht beeinflusst. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, scheint aber z.T. ähnlich wie bei Chinin und Chloroquin abzulaufen. Diese Substanzen bilden Komplexe mit Ferriprotoporphyrin IX, welches während des Abbaus des Hämoglobins durch die Plasmodien gebildet wird. Dieser Komplex beschädigt die Zellmembran des Schizonten und führt zur Lyse des Erregers.

Indikation:

Akute Malaria.

Kontraindikationen:

Angeborene oder erworbene QT-Zeit-Verlängerung, Schwangerschaft.

Stoffwechselverhalten:

Die Resorption nach oraler Gabe erfolgt langsam über mehrere Stunden und unterliegt großen inter- und intraindividuellen Schwankungen. Gaben von Einzeldosen über 500 mg führten nicht zu weiteren nennenswerten Plasmaspiegelanstiegen.

Der Metabolit N-Desbutylhalofantrin ist vergleichbar wirksam.

Halofantrin ist stark lipophil.

Bei Malariapatienten ist die Bioverfügbarkeit des Halofantrins um ca. das 1,5fache erhöht. Wird Halofantrin 2 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit gegeben, erhöht sich die Bioverfügbarkeit deutlich, 1 Stunde nach einer kohlehydratreichen Kost gegeben, sinkt sie dagegen um das 1,3- bis 1,8fache ab.

Die Eliminationshalbwertszeit des Halofantrins beträgt etwa 24–28 Stunden, die seines Metaboliten N-Desbutylhalofantrin ist ca. doppelt so groß. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Fäzes.

Toxizität:

Bei Mäusen und Ratten nach p.o.- und i.p.-Gabe und bei Hunden nach peroraler Gabe traten Todesfälle erst ab ca. 1800 mg/kg auf.

Nebenwirkungen:

Vorübergehende gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Hautreaktionen. Reversibler Anstieg von Leberenzymen möglich, selten Krampfanfälle. Manche Symptome treten auch als Begleiterscheinungen der akuten Malaria auf. Über die Verlängerung des QT-Intervalls wurde berichtet. Selten schwere, in Einzelfällen lebensbedrohliche ventrikuläre Rhythmusstörungen. Diese Fälle traten besonders unter folgenden Bedingungen auf: bei Anwendung einer höheren als der empfohlenen Dosis, bei kurz zurückliegender oder gleichzeitiger Behandlung mit Mefloquin, bei bereits vorbestehender Verlängerung des QT-Intervalls oder bei Patienten mit dem Risiko eines Thiaminmangels. Halfan S-Suspension zusätzlich: Überempfindlichkeitsreaktion gegen Natriumbenzoat.

Symptome bei Überdosierung:

Verzögertes Auftreten von Lethargie, Ataxie, unregelmäßige Atmung, starker Gewichtsverlust, Kachexie, Diarrhoe und abdominale Schwellung.

Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Herzrhythmusstörung (QT-Verlängerung), Leibschmerzen, Durchfall, vorübergehende Hautreaktionen, wie z.B. Rötung, Jucken mit oder ohne Ausschlag.

Therapie:

Erbrechen induzieren, Magenspülung

kausale Therapie, Überprüfung der Vitalfunktionen

Literatur:

BROOM, C.: Human pharmacokinetics of halofantrine hydrochloride. *Parasitology Today*, Suppl.: 15–20 (1989)

MILTON, K.A., EDWARDS, G., WARD, S.A., ORME, M.L'E., BRECKENRIDGE, A.M.: Pharmacokinetics of halofantrine in man: effect of food and dose size. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 28: 71–77 (1989)

NOTHDURFT, H.D., CLEMENS, R.: Halofantrine: a new substance for treatment of multidrug-resistant malaria. *Clin. Invest.* 71: 69–73 (1993)

SCHUSTER, B.G., CANFIELD, C.J.: Preclinical studies with halofantrine. *Parasitology Today*, Suppl.: 3–13 (1989)