DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 64DB02; Ausgabe 08 / 2014

Malaria tropica – Ausbreitung der Resistenz von Plasmodium falciparum gegen Artemisinin in Südostasien

Artemisinin-Derivate sind eine hochpotente Wirkstoffgruppe gegen Malaria-Erreger. Die Parasitämie wird durch sie schneller beseitigt als mit allen anderen derzeit verfügbaren Wirkstoffen. Als sich in den 1990er Jahren zunehmend Resistenzen gegen Antimalariamittel entwickelten, stieg die Letalität bei Malaria weltweit, besonders bei Kindern (1). Mitte der 1990er Jahre wurden Artemisinin-Derivate zur Behandlung der Malaria eingeführt, teils in Kombinationstherapie (vgl. 2). Die Wirksamkeit dieser zunächst aus Beifußgewächsen (Artemisia annua) isolierten Wirkstoffe ist aus der alten chinesischen Volksmedizin bekannt. 2013 beschrieben Paddon und Mitarbeiter ein technisches Verfahren zur Herstellung großer Mengen von Artemisininsäure mittels genmanipulierter Bierhefe (3). Dieses technische Verfahren ist nicht durch Patentrechte belastet und kostengünstig. Die WHO empfiehlt Artemisinin-basierte Kombinationstherapien als erste Wahl zur Behandlung der Malaria tropica. In Südostasien breitet sich jedoch seit einigen Jahren eine Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegen Artemisinin aus (4). Daher wurde eine Studie begonnen, um die weltweite Ausbreitung dieser Resistenz zu analysieren (5).

Zwischen Mai 2011 und April 2013 wurden 1241 Erwachsene und Kinder mit akuter und unkomplizierter Malaria tropica (teils Mischinfektionen mit Nicht-Falciparum-Spezies) in eine offene Studie in zehn Ländern (sieben in Südostasien, drei in Afrika) eingeschlossen. Alle Patienten bekamen entweder Artesunat (2 mg/kg KG oder 4 mg/kg KG Artesunat oral für drei Tage, gefolgt von einer dreitägigen Standard-Therapie einer Artemisinin-basierten Kombination (Dihydroartemisinin-Piperaquin, Artemether-Lumefantrin, Artesunat-Sulfadoxin-Pyrimethamin oder Artesunat-Mefloquin) entsprechend den lokalen Therapieempfehlungen. Endpunkt der Studie war die Beseitigung der Parasitämie. Die Blutausstriche wurden alle 6 Stunden ausgewertet und die Halbwertszeit bestimmt. Die Artemisinin-Resistenz wurde durch eine „Parasitenclearance“ von > 5 Stunden definiert. Bei einigen der Patienten mit resistenten Parasiten wurde eine molekulare Untersuchung durchgeführt.

Die mediane Halbwertszeit der Parasiten („parasite-half-live“) reichte von 1,9 Stunden in der Demokratischen Republik Kongo bis zu 7 Stunden an der Grenze zwischen Thailand und Kambodscha. Eine verzögerte Elimination der Parasiten (> 5 Stunden) war mit einer Punktmutation in der „Propeller“-Region des Kelch-Protein-Gens auf Chromosom 13 (Kelch13) von *Plasmodium falciparum* assoziiert. Diese Mutation wurde in Südostasien von Südvietnam bis Myanmar gefunden. Der Anteil der Patienten, bei dem nach 72 Stunden keine Parasiten mehr im Blut nachweisbar waren, reichte von 0% in Kenia bis 68% in Ost-Thailand. Bei der „Parasitenclearance“ gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den beiden Dosierungen. Insgesamt waren die Heilungsraten bei der sechstägigen Therapie sehr hoch 97% am Tag 42 (95%-Konfidenzintervall: 90,9-99,4). Bei 39 Patienten

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

wurde nach Tag 14 erneut eine Parasitämie entdeckt. Möglicherweise handelte es sich hierbei um Neuinfektionen. Insgesamt wurde über 12 teilweise schwere Nebenwirkungen berichtet: akutes Alkohol-Entzugssyndrom bei zwei Patienten, Anämie mit notwendiger Transfusion bei drei Patienten, bakterielle Infektionen bei drei Patienten sowie bei jeweils einem Patienten ein akuter Asthmaanfall, ein viraler respiratorischer Infekt, eine gastrointestinale Blutung und ein fieberhafter Krampfanfall.

Fazit: In Südostasien wird zunehmend eine Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegen Artemisinin registriert. Sie ist mit einer Mutation im Kelch13Gen des Erregers assoziiert. Verlängerte Therapieregime mit Artemisinin-Kombinationspräparaten (6 Tage) waren jedoch weiterhin wirksam, auch in den Regionen, in denen eine dreitägige Behandlung versagt hatte. Die Ausbreitung Artemisinin-resistenter Parasiten muss trotzdem eingedämmt und die Entwicklung wirksamer medikamentöser Alternativen zur Behandlung von Malaria-Infektionen verstärkt vorangetrieben werden (6).

Literatur

1. Snow, R.W., et al.: TrendsParasitol. 2001, **17**, 593. Link zur Quelle
2. AMB 2003, **37**, 25Link zur Quelle . AMB 2004, **38**, 30a. Link zur Quelle
3. Paddon, C.J., et al.: Nature 2013, **496**, 528. Link zur Quelle
4. Noedl,H., et al. (ARC1 = **A**rtemisinin **R**esistance in **C**ambodia1):N. Engl. J. Med. 2008, **359**, 2619. Link zur Quelle
5. Ashley, E.A., et al. (TRAC = **T**racking **R**esistance to **A**rtemisinin **C**ollaboration): N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 411.Link zur Quelle
6. Greenwood, B.: N. Engl. J. Med. 2014, **371**,474. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.