

Ein neues synthetisches Antimalariamittel: Artefenomel

Malaria ist die wichtigste parasitäre Erkrankung und in tropischen Regionen ein häufiger Grund für Morbidität und Tod (1). Ein Hauptproblem der medikamentösen Therapie ist, dass die Erreger Resistenzen gegen die Antimalariamittel entwickeln. Viele der zunächst sehr potenten Wirkstoffe sind in einigen Regionen bereits unwirksam. Seit 2005 hat die WHO Artemisinin-haltige Präparate als Mittel der 1. Wahl für die Behandlung der Malaria tropica (*Plasmodium falciparum*) empfohlen (2). Artemisinin ist ein sekundärer Pflanzenstoff (d.h. die Pflanze benötigt ihn nicht selbst) aus dem einjährigen chinesischen Beifuß und das derzeit wirksamste Antimalariamittel. Für die Entwicklung wurde in diesem Jahr der Nobelpreis für Medizin an die chinesische Pharmakologin Youyou Tu vergeben (3). Leider entwickeln sich auch gegen diesen Wirkstoff Resistenzen in Südostasien (4), so dass neue Antimalariamittel dringend benötigt werden. Ein solcher Wirkstoff ist das synthetisch hergestellte Artefenomel (OZ439), das als Partner in einer Kombination mit anderen Antimalariamitteln vorgesehen ist. Es wurde jetzt in einer Phase-II-Studie getestet (5).

Die Studie wurde in Bangkok/Thailand durchgeführt und von der Bill & Melinda Gates Foundation sowie vom Wellcome Trust finanziert. Von Oktober 2010 bis Mai 2012 wurden insgesamt 82 erwachsene Patienten mit akuter unkomplizierter Malaria tropica oder Malaria tertiana (*Plasmodium vivax*) eingeschlossen. Ein Patient zog seine Zustimmung zurück, bevor er das Medikament erhalten hatte; darüber hinaus gab es keine Ausfälle. Artefenomel wurde einmalig in einer Einzeldosis von 200 (n = 20), 400 (n = 20), 800 (n = 20) und 1200 mg (n = 21) eingenommen und zwar 36 h bevor die ortsübliche Standardtherapie gegen die jeweilige Malariaform eingeleitet wurde. Der primäre Endpunkt war die logarithmische Reduzierung der Parasiten im Plasma, gemessen alle 24 h.

Die logarithmische Reduzierung der Parasiten pro 24 h betrug zwischen 0,9 und 1,88 für *P. falciparum* und 2,09 bis 2,53 für *P. vivax*. Alle Dosierungen waren ähnlich gut wirksam mit einer medianen "Parasitenclearance"-Halbwertszeit von 4,1-5,6 h bei *P. falciparum* und 2,3-3,2 h bei *P. vivax*. Die maximale Plasmakonzentration – gemessen in der 800-mg-Gruppe – wurde im Median nach 4 h erreicht. Die geschätzte Halbwertszeit für die Parasitenelimination betrug 46-62 h.

Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Die milden Nebenwirkungen (klinisch stumme, reversible Erhöhung der Kreatinkinase im Plasma) war am häufigsten in der 1200-mg-Gruppe. Alle Patienten waren nach der Gesamtbehandlung (Artefenomel plus anschließende Standardtherapie) geheilt.

Artefenomel unterscheidet sich strukturell von Artemisinin bzw. seinen Derivaten. Es wird auch deutlich langsamer eliminiert und eröffnet somit die Möglichkeit, Malaria mit einer einmaligen Dosis (in Kombination mit anderen langsam eliminierten Antimalariamitteln) wirksam zu behandeln. Das ist besonders in Ländern mit schlechter ärztlicher Versorgung ein großer Vorteil. Die fehlerhafte

Einnahme ist nämlich ein wichtiger Grund für die Entwicklung von Resistenzen (6). Subanalysen dieser Studie weisen darauf hin, dass Artefenomel auch bei *P. falciparum*-Infektionen wirksam ist, bei denen Artemisinin-Derivate wegen der Resistenzmutation des Erregers im Kelch13-Propeller-Gen unwirksam geworden sind (vgl. 4).

Fazit: Artefenomel ist ein neues, noch nicht zugelassenes, synthetisches Antimalariamittel mit langer Halbwertszeit und offenbar guter Wirksamkeit und Verträglichkeit. Eine einmalige Einnahme (geplant in Kombination mit anderen Antimalariamitteln) scheint ausreichend zu sein. Phase-III-Studien müssen zeigen, ob sich die positiven Ergebnisse bestätigen.

Literatur

1. WHO. World Malaria Report 2014. [Link zur Quelle](#)
2. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition-2015. [Link zur Quelle](#)
3. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/172445/Nobelpreis-fuer-Medizin-2015> -Scharfe-Waffen-gegen-drei-gefuechtete-Parasiten [Link zur Quelle](#)
4. Ashley, E.A., et al. (TRAC = **T**racking **R**esistanceto **A**rtemisinin **C**ollaboration): N. Engl. J. Med. 2014, **371**,411 [Link zur Quelle](#) .Erratum: N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 786. AMB 2014, **48**, 64DB02. [Link zur Quelle](#)
5. Phyto, A.P., et al.: Lancet Infect. Dis. 2015: [Link zur Quelle](#)
6. Onyango, E.O., et al.: BMC Infect. Dis. 2012, **12**, 143. [Link zur Quelle](#)