

Neue Wege in der Malariabehandlung

Blaise Genton^{a,b,c}, Valérie D'Acromont^{a,b}

^a Ifakara Health Research & Development Centre, Dar es Salaam, United Republic of Tanzania;

^b Schweizerisches Tropeninstitut, Basel; ^c Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne



Quintessenz

- Es stehen neue wirksame und gut verträgliche Medikamente zur Behandlung der Malaria zur Verfügung.
- In Endemiegebieten verzichtet man neu auf Monotherapien und setzt systematisch Kombinationstherapien, vorzugsweise mit Artemisininderivaten, ein.
- Allerdings stösst die praktische Anwendung dieser neuen Strategie in den Endemiegebieten wegen finanzieller und struktureller Probleme und mangelhaftem Zugang zu Gesundheitsdiensten auf Schwierigkeiten.
- Bei eingeschleppten Malariafällen ist es wichtig, eine sichere, gegen *Plasmodium falciparum* wirksame Behandlung zu wählen.
- Neue Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von Artemether und Lumefantrin (Riamet®) eine der besten, wenn nicht gar die beste Möglichkeit zur Behandlung der eingeschleppten Malaria darstellt.
- Bei jedem Reisenden, der aus Endemiegebieten zurückkehrt und in der Anamnese Fieber oder Unwohlsein angibt, muss unabhängig von weiteren Symptomen eine Malaria ausgeschlossen werden.

Summary

Malaria: new treatment strategies

- *There are new, effective and well tolerated antimalarial drugs on the market.*
- *The new treatment strategies in endemic areas have abandoned monotherapies and make systematic use of drug combinations, preferentially based on artemisinin derivatives.*
- *Implementation of these new strategies faces problems in endemic areas for reasons of cost, structures and access to care.*
- *In cases of imported malaria it is essential for the treatment to be effective and reliable against Plasmodium falciparum malaria.*
- *Recent evidence shows that the combination artemether-lumefantrine (Riamet®) is one of the best, or even the best, treatment option for imported malaria.*
- *Malaria must be ruled out in any traveller with a history of fever or malaise on returning from an endemic area, whatever the associated symptoms may be.*

Entwicklung neuer Medikamente gegen Krankheiten, die in der Forschung zu wenig Beachtung finden: Das «No profit – no loss» Modell

Abgesehen von humanitären oder moralischen Überlegungen besteht wenig Anreiz zur Entwicklung von Medikamenten gegen die in der Forschung vernachlässigten Tropenkrankheiten, denn hier kann kaum mit einem adäquaten Gewinn aus den Investitionen gerechnet werden. Troillet et al. [1] haben sämtliche zwischen 1975 und 1999 in der Medizin neu eingeführten Substanzen überprüft. Von den 1393 registrierten Substanzen waren ganze 16 für die Behandlung einer Tropenkrankheit oder der Tuberkulose bestimmt. Zum Glück hat sich diese eher traurige Bilanz in den letzten 5 Jahren deutlich verbessert. Initiativen mit philanthropischen Zielen (*Medicines for Malaria Venture, The Drugs for Neglected Diseases Initiative, The Institute for One-World Health, The Bill and Melinda Gates Foundation*), aber auch Regierungen der reichen Länder tragen heute massgeblich zu den Bestrebungen bei, Mortalität und Morbidität in den armen Ländern zu vermindern. Neue Modelle, etwa unter dem Namen «no profit – no loss», sind lanciert worden, um Forschung und Entwicklung neuer Medikamente oder Impfstoffe zu fördern. Man versuchte, Partnerschaften zwischen Privaten – in erster Linie der Industrie – und der öffentlichen Hand zu arrangieren, mit dem Ziel, marktreife Produkte zu möglichst tiefen Preisen zu entwickeln. Ende 2004 waren 63 derartige Projekte unterwegs, wovon zwei neue Medikamente vor der Registrierung standen und 18 neue Produkte in der klinischen Prüfung waren, die Hälfte davon in Phase III [2].

Die Investitionen einiger grosser Pharmafirmen im Rahmen dieses Prozesses sind zu begrüssen. Natürlich sind diese Firmen keine karitativen Organisationen. Für sie steht eher die Möglichkeit im Vordergrund, damit 1.) ihren Ruf, sie würden sich nicht um die Probleme der Entwicklungsländer kümmern, etwas zu korrigieren, 2.) sich in Entwicklungs- und Schwellenländern gut zu positionieren (Öffnung neuer Märkte, Zugang zu billigen Arbeitskräften etc.) und 3.) die Identifikation der Mitarbeiter mit dem Betrieb durch das Engagement für eine gute Sache zu stärken. Bei der nun folgenden Phase, nämlich

diese Medikamente der bedürftigen Bevölkerung leichter zugänglich zu machen, spielt der *Fonds Mondial pour combattre le VIH, la Tuberculose et la Malaria* eine Schlüsselrolle. Diese Organisation trägt in den Ländern mit geringem Einkommen die Kosten dieser Medikamente zu einem erheblichen Teil oder sogar vollständig. Dank der raschen Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten ändert sich die Behandlung der Malaria zurzeit tiefgreifend und entfernt sich von dem bisherigen Automatismus Fieber = Malaria = Chloroquin oder Chinin. Besonderer Dank gebührt in diesem Zusammenhang den chinesischen Forschern. Sie haben massgeblich zur Entwicklung neuer Kombinationen mit Wirkstoffen auf der Basis von Artemisinin beigetragen, die heute als Mittel der Wahl sowohl bei einfacher wie auch komplizierter Malaria gelten.

Aktuelle Situation in den Endemiegebieten

Die Malaria kommt nur in tropischen und subtropischen Gebieten vor, in denen immerhin etwa die Hälfte der Weltbevölkerung lebt. Die Morbidität der Malaria ist schwierig abzuschätzen, da man allgemein dazu neigt, jede fieberhafte Erkrankung ohne weitere Hinweise auf eine andere Infektion einer Malaria zuzuordnen. Die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden (Test zur raschen Antigenbestimmung) ist daher vorrangig, einerseits um Fälle von Malaria wie Nicht-Malaria-Erkrankungen möglichst adäquat zu behandeln, andererseits die Mikro-Epidemiologie der Malaria besser zu erforschen. Es bestehen beispielsweise grosse Unterschiede in der Häufigkeit von malariabedingtem Fieber in geographisch nahe beieinander gelegenen Gebieten.

Nicht zuletzt können Kosten gesenkt werden: Diese sind stark angestiegen, da anstelle der bisherigen Medikamente Chloroquin (CQ) und Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP) (Fansidar®) heute auf weit teurere Kombinationspräparate zurückgegriffen werden muss.

Die Mortalität der Malaria – die heute auf 1,5 Millionen Fälle pro Jahr geschätzt wird – hat in den Gebieten, wo keine wirksamen Gegenmassnahmen ergriffen worden sind, nicht ab-, ja in einigen Regionen sogar zugenommen. Man nimmt an, dass die Resistenz der Parasiten gegen CQ und SP einer der Hauptgründe für diese Zunahme ist [3]. Ursachen, Verbreitung sowie die Konsequenzen dieser Resistenzentwicklung sind eingehend beschrieben worden [4, 5]. Wesentlich ist die Unterscheidung zwischen Resistenz des Parasiten gegen Medikamente und erfolgloser Behandlung, ebenso zwischen eigentlichem Misserfolg und Reinfektion. Eine Behandlung kann wirkungslos sein wegen Resistenz des Parasiten, aber auch wegen schlechter Compliance, falscher Dosierung, schlechter Absorption (wegen Erbrechens) oder fehlender vorbestehender Immunität. Resistenz entsteht durch Selektion genetischer Mutationen, die den Erreger weniger empfindlich oder ganz unempfindlich auf ein bestimmtes Medikament machen. Solche Mutanten entstehen dann, wenn die Medikamentenkonzentrationen zu niedrig sind, um die Vermehrung des Erregers zu unterdrücken. Am anfälligsten sind Medikamente mit langsamem Wirkungs- und Eliminationsprofil sowie Substanzen (wie beispielsweise SP), bei denen wenige Mutationen zur Entwicklung einer Resistenz ausreichen. Zur Überwachung der Resistenzentwicklung dienen standardisierte *in vivo* – Wirksamkeitsstudien [6] oder genetische Untersuchungen an den in der Bevölkerung zirkulierenden Parasiten. Man hat zahlreiche molekulare Marker identifiziert, die eine mehr oder weniger genaue Voraussage über den zu erwartenden Anteil an Therapiemisserfolgen bei einem bestimmten Medikament erlauben (siehe die Spalte *Zielmolekül* in Tabelle 1 ). *In-vitro*-Tests sind ebenfalls möglich, bedingen aber eine hoch entwickelte Laborausstattung. Überdies können die Schwellenwerte für empfindliche und resistente Parasiten variieren und sind nicht für alle Medikamente klar definiert.

Die aktuelle Resistenzsituation ist nicht überall klar. Um diese Situation zu verbessern hat die WHO versucht, die Daten verschiedener Erhebungen und Studien zusammenzutragen [7]. In dieser Datenbank, welche die Periode 1996 bis 2004 abdeckt, zeigt sich, gemessen am Therapieerfolg nach 14 Tagen (ein Kriterium, das die wahre Misserfolgsrate stark unterschätzt) folgendes: Für Chloroquin eine Therapieversagerate von >10% in 93 afrikanischen Ländern, von 100% in asiatischen und amerikanischen Ländern, für SP eine Versagerate von 30% in Afrika und von 80% in Asien und Amerika. Generell

Tabelle 1. Wirkungsmechanismus und Zielmoleküle der verschiedenen Medikamente gegen Malaria.

| Medikamentenklasse | Medikament | Angriffsort | Zielmolekül | Wirkung |
|----------------------|---|-----------------|----------------------------------|--|
| Folsäureantagonisten | PYR, PG SDX, DAP | Cytosol | DHFR, DHPS | Gegen erythrozytäre Schizonten |
| Chinoline | CQ, AQ, CHIN, MEF, HAL, LUM, PRIM | Nahrungsvakuole | Haem, Weitere? | Gegen erythrozytäre und Gewebeschizonten |
| Artemisinine | Dihydroartemisinin und Derivate | Nahrungsvakuole | PfATP6 Andere? | Gegen erythrozytäre Schizonten und Gametozyten |
| Naphthochinone | ATQ | Mitochondrien | Cytochrom <i>bc</i> ₁ | Gegen erythrozytäre Schizonten |
| Antibiotika | DOX, TET | Apicoplast | Apicoplast, Ribosom | Gegen erythrozytäre Schizonten |

PYR = Pyrimethamin, PG = Proguanil, SDX = Sulphadoxin, DAP = Dapson, DHFR = Dihydrofolatreduktase, DHPS = Dihydropteroatsynthetase, CQ = Chloroquin, AQ = Amodiaquin, CHIN = Chinin, MEF = Mefloquin, HAL = Halofantrin, LUM = Lumefantrin, PRIM = Primaquin, PfATPase6 = *Plasmodium falciparum* ATPase6, ATQ = Atovaquon, DOX = Doxycyclin, TET = Tetracyclin.

lässt sich feststellen, dass Chloroquin nicht mehr in allen Malariaendemiegebieten wirksam ist, ausgenommen in Zentralamerika, der Dominikanischen Republik und in Haiti. SP ist seit mehreren Jahren unwirksam in Südostasien und im Amazonasbecken und verliert auch in Afrika deutlich an Wirksamkeit [8, 9]. Eine systematische Übersicht klinischer Studien über Antimalariamittel, die im Zeitraum 1996 bis 2002 durchgeführt wurden, hat eine Rückfallrate nach CQ, SP (afrikanische Daten) und Mefloquin (Daten aus Südostasien) von über 70%, 20% resp. 15% gezeigt [10]. In Abbildung 1 sind die Gebiete, in denen Resistenzen gegen CQ, SP und Mefloquin beobachtet wurden, dargestellt. Diese rasche und beunruhigende Resistenzentwicklung gegen Monotherapien hat die wissenschaftliche Gemeinschaft und die WHO dazu bewogen, bei der Malaria die gleiche Behandlungsstrategie zu empfehlen wie bei AIDS und Tuberkulose, nämlich die Kombination verschiedener Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. Dabei ist wenn möglich einer Kombination, die ein Artemisininderivat enthält, der Vorzug zu geben [12, 13]. Kürzlich wurde eine Stellungnahme veröffentlicht, in der klar ein vollständiger Verzicht auf Monotherapien gefordert wird, und es wurden Vorkehrungen getroffen, diese Empfehlungen in Afrika auch in die Tat umzusetzen.

Gegenwärtig verfügbare Antimalariamittel und solche in Entwicklung

Die Grundpfeiler, auf die sich die Malariatherapie stützt, sind Chinoline, Folsäureantagonisten und neuerdings Artemisininderivate (siehe Tabelle 1 und [5]). Die Chinoline umfassen Substanzen vom Typ I, d.h. 4-Amino-Chinoline (Chloroquin, Amodiaquin und Pyronaridin), sowie diejenigen vom Typ II, die Aryl-Amino-Alkohole (Chinin und Chinidin, Mefloquin, Halofantrin, Lumefantrin). Die Chinoline vom Typ I hemmen die Detoxifikation des Häms (eines Metaboliten des Hämoglobinabbaus). Chinoline vom Typ II haben verschiedene Angriffspunkte. Die Parasiten sind in umgekehrt proportionaler Weise empfindlich resp. resistent gegenüber Chinolinen des Typs I und II. Zu den Folsäureantagonisten zählen Pyrimethamin-Sulfadoxin (Fansidar®), Chlorproguanildapson (LabDap®) und Atovaquon-Proguanil (Malarone®). Diese Folsäureantagonisten werden in zwei Gruppen eingeteilt, den Typ I (Sulfonamide und Sulfone), welche die durch Dihydropteroat-Synthetase (DHPS) katalysierte Bildung von Dihydropteroat verhindern, sowie den Typ II (Pyrimethamin und Biguanid), welche die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) hemmen und so die Reduktion von Dihydrofolat zu Tetra-Hydrofolat verhindern.

Artemisinin ist der aktive Wirkstoff des chinesischen Krautes Qing Hao, welches in China bereits seit Jahrzehnten Verwendung findet. Der Wirkungsmechanismus ist unbekannt, aber man ist sich einig, dass die tödliche Wirkung auf die Parasiten wahrscheinlich eher auf verschiedene

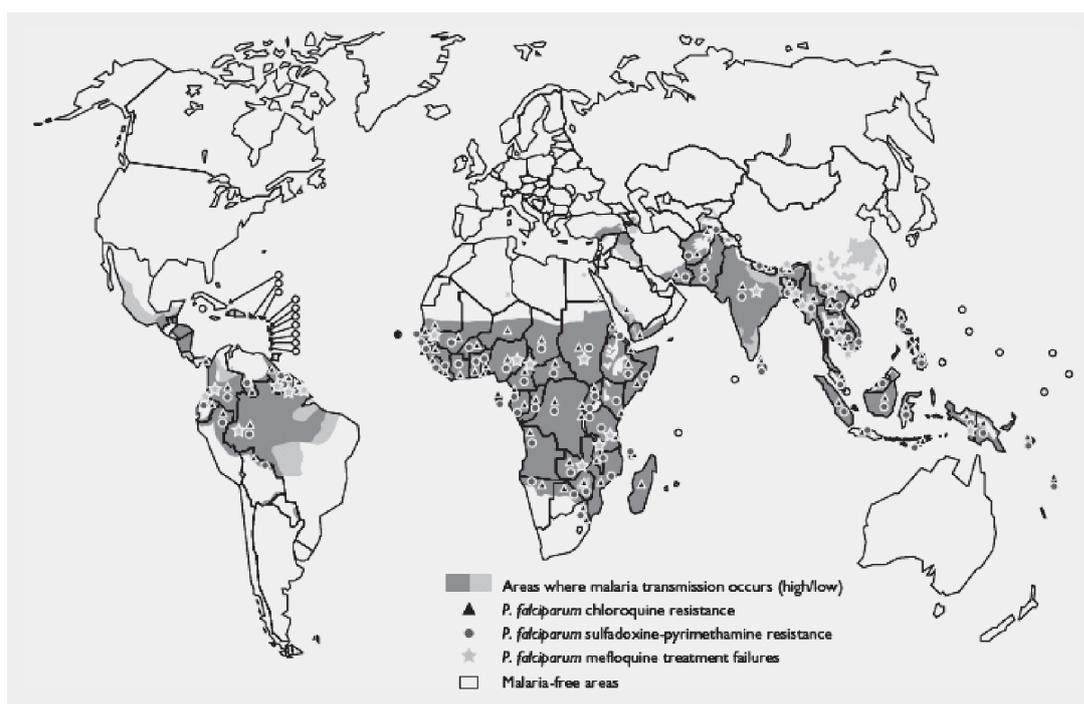


Abbildung 1

Malariaendemiegebiete und gemeldete Parasitenresistenzen 2004 (Quelle: WHO, 2005).

Metaboliten zurückzuführen ist als auf das Ausgangsmolekül. Die Komponenten von Artemisinin wirken schneller als alle übrigen Wirkstoffe und haben eine sehr kurze Halbwertszeit. Dies ist ein zusätzlicher Grund, diese Medikamente mit anderen Wirkstoffklassen zu kombinieren. Zurzeit verwendet man die halbsynthetischen Derivate Artesunat, Artemether, Arteether und den all diesen Derivaten gemeinsamen Metaboliten Dihydroartemisinin. Zwei Kombinationspräparate existieren als fixe Kombination in *einer* Tablette: Artemether-Lumefantrin (Coartem®, Riamet®) sowie Dihydroartemisinin-Piperaquin (Artequin®), wobei letzteres von den Arzneimittelbehörden wie EMEA oder FDA derzeit noch nicht zugelassen ist. Andere Kombinationen werden als zwei Tabletten in *einer* Folie angeboten (Artesunat + Mefloquin oder Amodiaquin oder Sulfadoxin-Pyrimethamin).

Die beiden Komponenten des Präparates Artemether-Lumefantrin wurden in China durch die Medizinische Militärakademie und die Pharmazeutische Firma Kunming geprüft und entwickelt. Diese in China seit 1992 registrierte Spezialität wurde von der Firma Novartis im Rahmen eines Zusammenarbeitsvertrags mit den erwähnten Organisationen aufgenommen und verbessert. Sie ist in der Schweiz seit 1999 zugelassen und wird nach dem Grundsatz des «dual-pricing» vermarktet: Riamet® ist in entwickelten Ländern ohne endemische Malaria registriert und zu etwa 50 \$ erhältlich, das identische Präparat unter dem Namen Coartem® ist in den Ländern mit Malaria registriert und kostet etwa 10 \$. Kürzlich wurde zwischen Novartis und der WHO eine Vereinbarung unterzeichnet, gemäss der das Medikament für den öffentlichen Gesundheitsdienst in Entwicklungsländern zum Selbstkostenpreis von etwa 1 \$ zur Verfügung gestellt wird. Die Wirksamkeit dieser Kombination bei semi-immunen Patienten wurde sowohl in Südostasien wie in Afrika in ausgedehnten Studien überprüft.

Die Kombination Dihydroartemisin-Piperaquin (Artequin®) ist in China und Kambodscha auf dem Markt. Sie wurde in klinischen Studien (in Thailand, Vietnam, Kambodscha und China) ausführlich untersucht, war sehr gut verträglich, und in den Gebieten mit Multiresistenz, speziell in Indonesien, etwas wirksamer als Coartem® [14].

Die Kombination Artesunat-Mefloquin wird in Thailand und anderen südostasiatischen Gebieten seit über zehn Jahren als Therapie der ersten Wahl eingesetzt, und dies mit ausgezeichneter Langzeitwirksamkeit.

Vermutlich wird die Kombination Artesunat-SP wegen der beschränkten Wirksamkeit von SP in den meisten Ländern eine verhältnismässig kurze Lebensdauer haben.

Tabelle 2 fasst den Entwicklungsstand der Medikamente gegen unkomplizierte Malariaerkrankungen zusammen.

Probleme bei der praktischen Anwendung

Zur Behandlung von Infektionen mit *Plasmodium falciparum* sind zurzeit Kombinationspräparate mit Artemisinin die besten verfügbaren Medikamente. Allerdings wird sich damit die Malaria nicht unter Kontrolle bringen oder die Entwicklung von Resistenzen hintanhaltend lassen ohne genügende Abdeckung der Bevölkerung, richtige Dosierung und gute Patientencompliance. Zusätzliche Faktoren, die einer weiteren Verbreitung von artemisininhaltigen Kombinationspräparaten im Wege stehen, sind die relativ hohen Kosten, die beschränkten Kenntnisse des Gesundheitspersonals und der Bevölkerung über das Konzept der Kombinationstherapie sowie ungenügende Kenntnisse über die Sicherheit von Artemisinin während der Schwangerschaft.

Weitere Probleme praktischer Natur kommen dazu. So wird das Medikament auch ohne entsprechende Indikation (bei Fieber, das nicht durch Malaria verursacht ist) verwendet, es fehlt eine bei Kleinkindern leicht applizierbare Formulierung, es fehlt ein gutes Überwachungssystem für Medikamentennebenwirkungen, und schliesslich kann es zu einem Ungleichgewicht zwischen Angebot und Nachfrage kommen. Strukturelle Probleme verhindern, dass mittellose Bevölkerungsschichten ebenfalls in den Genuss dieser wirksamen Medikamente kommen. Etwa 50 Länder haben artemisininhaltige Kombinationen zur Behandlung der ersten oder zweiten Wahl erklärt, aber nur bei rund zehn davon stehen die Medikamente auch tatsächlich zur Verfügung. Es fehlt heute also nicht in erster Linie an wirksamen Antimalariamitteln, sondern an deren Verbreitung in der Praxis. Voraussetzung hierfür sind verbesserte lokale Kapazitäten und entsprechende institutionelle Voraussetzungen in den betroffenen Ländern, um eine funktionstüchtige Infrastruktur und eine Expertenkompetenz für die weitere Entwicklung aufzubauen. Erschwert wird die Situation noch durch das Problem der Medikamentenimitationen, die bis zu 75% der auf dem Markt erhältlichen Antimalariamittel ausmachen können.

Tabelle 2. Entwicklungsstand von Medikamenten zur Behandlung der unkomplizierten Malaria.

| Entwicklung fortgeschritten | Intermediäre Phase | Frühe Phase |
|--|---------------------------------|---|
| Chlorproguanil-Dapson | Artesunat-Chlorproguanil-Dapson | Fosmidomycin |
| Artesunat-Sulfadoxin-Pyrimethamin | Artesunat-Pyronaridin | Kurzkettiges Chloroquin |
| Artesunat-Amodiaquin | | Artemison |
| Dihydroartemisinin-Piperaquin | | Bisoquin (Derivat auf der Basis von Blei) |
| Artemether-Lumefantrin als pädiatrische Formulierung | | |

Tabelle 3. Medikamente zur Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium-falciparum*-Malaria.

| Medikament | Dosis beim Erwachsenen | Kontraindikationen | Vorteile | Nachteile | Bevorzugte Indikation |
|--|------------------------------------|---|--|---|---|
| Riamet® (Artemether-Lumefantrin) | 2 × 4 Tab./d über 3 Tage | Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen eine d. Komponenten, Gewicht <5 kg | In klinischen Prüfungen erwiesene ausgezeichnete Wirksamkeit und gute Verträglichkeit. Wirksamkeit gegen alle Plasmodienarten und multiresistente <i>P.-falciparum</i> -Stämme | Muss zusammen mit fettreicher Mahlzeit eingenommen werden | Beste Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Malaria, in allen Situationen anwendbar ausser bei Schwangerschaft |
| Malarone® (Atovaquon-Proguanil) | 4 Tab./d über 3 Tage | Schwangerschaft, Gewicht <11 kg, Intoleranz gegenüber den Komponenten | Gute Wirksamkeit und günstiges Nebenwirkungsprofil. Wirksamkeit gegen multiresistente <i>P.-falciparum</i> -Stämme | Resistenz einiger afrikanischer Stämme, Medikamenteninteraktion mit Paracetamol und Metoclopramid. Oft als Prophylaxe verwendet. Muss während einer Mahlzeit eingenommen werden | Ausgezeichnete Alternativmöglichkeit wenn nicht schon zur Prophylaxe eingenommen, für Rückkehrer aus allen Ländern ausser Nigeria |
| Lariam®, Mephaquin® (Mefloquin) | 3, 2, 1 Tab. im Abstand von 8 Std. | Epilepsie, anamnestisch psychiatrische Erkrankung, Intoleranz gegenüber den Komponenten | Gute Wirksamkeit gegen alle Plasmodienarten, günstiges Sicherheitsprofil. Kann bei Kindern und während der Schwangerschaft verwendet werden | Neuropsychiatrische Nebenwirkungen, vor allem in kurativer Dosierung. Einzelne Resistenzen bei <i>P. falciparum</i> , speziell aus Südostasien | Wenn anamnestisch gut vertragen, bei Schwangerschaft, Kind mit geringem Körpergewicht |
| Chinin | 3 × 10 mg/kg/d über 5 Tage | Überempfindlichkeit gegen Chinin | Kann bei Kleinkindern und während der Schwangerschaft verwendet werden. Rasche Wirkung gegen alle Plasmodienarten sowie resistente Stämme | Häufige und schwer erträgliche Nebenwirkungen. Muss zusammen mit Doxycyclin oder anderem Antimalariamittel verwendet werden | Schwangerschaft und Kleinkinder |
| Doxysol®, Supracyclin®, Vibramycin® (Doxycyclin) | 2 × 100 mg/d über 5 Tage | Schwangerschaft, Laktation, Kinder <8 Jahren, Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin | Wirksam in Kombination mit anderen Antimalariamitteln, günstiges Sicherheitsprofil, wirksam gegen multiresistente Stämme und gegen Bakterien wie Leptospiren und Rickettsien | Muss zusammen mit anderen Antimalariamitteln verwendet werden, speziell Chinin. Medikamentöse Interaktionen, Risiko von Vaginalmykose | Alternative Therapiemöglichkeit in Kombination mit Chinin |

Adaptiert nach BAG-Bulletin, Supplement 1, März 2006 (mit Einzelheiten zur Dosierung bei Kindern)

Eingeschleppte Malaria

Behandlung der unkomplizierten, durch *Plasmodium falciparum* verursachten Malaria (Malaria tropica)

Bei Ferienrückkehrern mit Fieber ist Malaria häufig die Ursache [15]. In einer Notfallstation sind 20% der fieberhaften Erkrankungen bei Patienten, die aus den Tropen zurückkommen, auf eine Malaria zurückzuführen. Bei ambulanten Patienten beträgt die Wahrscheinlichkeit vor Durchführung der Tests <10%. Jedes Unwohlsein und jeder Kopfschmerz kann durch eine Malaria verursacht sein, selbst wenn kein Fieber in der Anamnese angegeben wird. Schnelltests zum Nachweis von Plasmodium-Antigen sind für die Diagnose mindestens so geeignet wie die mikroskopische Untersuchung, vor allem in der Praxissituation und wenn die Resultate der letzteren nicht sofort zur Verfügung stehen [16, 17]. Bis vor kurzem beschränkte sich die Auswahl an Medikamenten auf CQ, Chinin, SP, Mefloquin und Doxycyclin. Seit rund zehn Jahren ist das verfügbare Medikamentenspektrum um Atovaquon-Proguanil (Malarone®) und Artemether-Lumefantrin (Riamet®) bereichert worden. Wegen der geringen Zahl eingeschleppter Malariafälle können keine randomisiert-kontrollierten Studien zum Vergleich der verschiedenen Behandlungen durchgeführt werden. Einzelne Experten, vor allem in England, verwenden aus diesem Grund noch wie vor Medikamente, die in anderen europäischen Ländern als veraltet gelten, wie Chinin und SP [18].

In Tabelle 3 sind die Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungen der unkomplizierten Malaria tropica zusammengestellt. Die beste Option stellt Artemether-Lumefantrin (Riamet®) dar. Wir haben kürzlich eine Studie mit Riamet® fertiggestellt, in die wir eine möglichst grosse Zahl nicht-immuner Patienten mit Malaria tropica eingeschlossen haben [19]. Es handelte sich um eine offene, unkontrollierte klinische Studie mit 165 Patienten aus Regionen ohne endemische Malaria, 57 davon kaukasischer Rasse. In dieser Studie fanden wir eine ausgezeichnete Wirksamkeit. 96% der Patienten wurden vollständig geheilt, ohne dass innerhalb von 28 Tagen erneut Parasiten aufgetreten wären. Die Behandlung wurde ausserordentlich gut vertragen, die meisten Nebenwirkungen waren gering bis mittelschwer. Insbesondere wurden keine EKG-Veränderungen beobachtet, was man in Anbetracht der Strukturähnlichkeit zwischen Lumefantrin und Halofantrin hätte befürchten können. Die Kombinationstherapie besteht insgesamt aus sechs Dosen à vier Tabletten (über drei Tage verteilt), das ergibt für Erwachsene insgesamt 24 Tabletten. Die Tabletten sind zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit einzunehmen, um die Resorption zu verbessern. Nach unserer Ansicht ist diese Kombination anderen

Therapiemöglichkeiten, insbesondere Atovaquon-Proguanil, Chinin oder Mefloquin, überlegen. Malarone® wird oft prophylaktisch verwendet, und man rät davon ab, eine Malaria mit der gleichen Substanzklasse zu behandeln, die man zur Prophylaxe eingesetzt hat. Zudem sind – speziell aus Nigeria – mehr Fälle von Resistenz gegen Malarone® gemeldet worden als gegen Mefloquin oder Riamet®. Auch wenn Mefloquin und Chinin im allgemeinen bei unkomplizierter Malaria wirksam sind, wenden wir sie aufgrund der Nebenwirkungen nicht an; die Patienten leiden oft mehr unter diesen (Schwindel und Tinnitus bei Chinin, Schwindel und Unwohlsein bei Mefloquin), als unter der die Malaria selbst. Bei Kontraindikation gegen Riamet® (Schwangerschaft, Körpergewicht von <5 kg, Unverträglichkeit gegen eine der im Medikament enthaltenen Substanzen) können selbstverständlich sämtliche übrigen in Tabelle 3 aufgezählten Medikamente verwendet werden. Allerdings wird wegen der kurzen Wirkungsdauer davon abgeraten, Chinin allein einzusetzen. Ebenso ist eine alleinige Therapie mit Doxycyclin ungeeignet, da dieses die Parasitenlast nicht genügend stark reduziert. Die Dosierungen der verschiedenen Medikamente sind ebenfalls in Tabelle 3 aufgeführt. Chloroquin darf noch offiziell zur Behandlung einer auf den karibischen Inseln erworbenen Malaria tropica verwendet werden, denn aus dieser Region wurden bisher keine Resistenzen berichtet.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass Patienten mit Malaria tropica ambulant behandelt werden können, solange keine Kriterien vorliegen, die eine Hospitalisation erfordern (siehe D'Acromont et al. [20]). In der Praxis wenden wir vorsichtshalber lieber eine der erwähnten Standardtherapien an. Wir denken, dass SP bei der Behandlung der eingeschleppten Malaria keinen Platz mehr hat.

Behandlung der nicht durch *P. falciparum* verursachten Malaria

Stellt man die Diagnose einer Malaria mit *P. vivax*, *ovale* oder *malariae*, ist unbedingt darauf zu achten, dass nicht eine Mischinfektion mit *P. falciparum* vorliegt und der Erreger korrekt bestimmt ist. Ein Malaria-Schnelltest ist in diesen Fällen nützlich, um sich betreffs Erregerart abzusichern.

Chloroquin (CQ) ist Mittel der Wahl für die Behandlung der nicht durch *P. falciparum* hervorgerufenen Malaria, obschon im Südpazifik (vor allem Papua-Neuguinea) und in Südostasien (Indonesien, Thailand) resistente Stämme gefunden wurden. Bei *Plasmodium vivax* und *ovale* Malaria muss Primaquin hinzugefügt werden, um die ruhenden Formen des Parasiten in der Leber (Hypnozoiten) zu eliminieren und damit eine radikale Behandlung zu erreichen. Die CQ-Dosis für einen Erwachsenen beträgt 600 mg

oral, gefolgt von je 400 mg nach 6, 24, und 48 Std. Primaquin wird in einer Dosierung von 30 mg/d über 14 Tage verabreicht. Zuvor muss man allerdings sicher sein, dass der Patient keinen Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel hat. Bei Patienten mit Gefahrenzeichen oder hoher Dichte an Parasiten, aber auch bei Rückkehrern aus Afrika ist in der Regel eine Behandlung mit Riamet® dem CQ vorzuziehen. Denn das Risiko ist in diesen Fällen nicht unerheblich, eine Infektion mit *P. falciparum* zu übersehen. Das kann tödliche Folgen haben.

Behandlung der schweren Malaria

Für eine sachgemässe Betreuung ist es von entscheidender Bedeutung, Gefahrenzeichen oder Anzeichen von möglichen Komplikationen früh zu erkennen. Der Tod kann schnell eintreten, weshalb mit der Behandlung ohne Verzug zu beginnen ist, selbst bevor die definitive Diagnose steht.

Therapeutische Möglichkeiten sind Chinin (i.v.) Artesunat (i.v.) und Artemether (i.m.). Letzteres ist vermutlich weniger wirksam als Artesunat, jedenfalls aufgrund der Studien, in denen diese beiden Therapien direkt verglichen wurden. Wegen der beschränkten Zahl von eingeschleppten Malariafällen ist es nicht möglich, eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Artemisinin- und Chininderivaten durchzuführen. Es macht Sinn, sich auf die in Endemiegebieten gewonnenen Resultate aus vergleichenden Studien zu stützen, auch wenn man sich klar darüber sein muss, dass nicht-immune Patienten sich weniger gut gegen den Erreger wehren können als Personen, die in Endemiegebieten wohnen. Studien, die Chinin mit Artemisininderivaten verglichen, haben gezeigt, dass letztere die Parasitendichte rascher reduzieren [21]. Eine kürzlich in Südostasien durchgeführte Multizenterstudie hat gezeigt, dass eine Therapie mit Artesunat verglichen mit Chinin bei Erwachsenen mit schwerer Malaria die Mortalität vermindert [22].

Für Afrika, wo die Resistenzlage etwas anders ist, gibt es noch keine derartigen Studien. Derzeit ist leider Artesunat für die i.v.-Anwendung in Europa nicht in guter Qualität verfügbar. Hoffentlich wird sich dies bald ändern, hauptsächlich weil Patienten, die aus Südostasien zurückkehren, mit chininresistenten Stämmen infiziert sein können. Zudem hat Chinin deutlich mehr Nebenwirkungen; insbesondere kann es zu Herzrhythmusstörungen führen oder auch fibrinolytisch wirken, was die primären Folgen der Malaria verschlimmert. Die Dosis für Chinin beträgt 10 mg/kg (maximal 700 mg) i.v. 3mal täglich (*loading dose* 20 mg/kg, maximal 1400 mg, sofern nicht zuvor schon eine Chemoprophylaxe oder eine Antimalariatherapie erfolgte). Bei Artesunat beträgt die Dosis 2,4 mg/kg i.v. zum Zeitpunkt 0, 12, und 24 Std., hernach 1mal täglich;

bei Artemether wird eine Dosis von 3,2 mg/kg i.m. als *loading dose* verabreicht, gefolgt von 1,6 mg/kg pro Tag (bis insgesamt 640 mg). Alle diese Medikamente sollten bis zum Verschwinden der Komplikationen gegeben werden. Daran kann eine orale Therapie mit Artemether-Lumefantrin oder Atovaquon-Proguanil anschliessen, bis damit mindestens 2/3 der Gesamtdosis erreicht sind. Die orale Therapie kann auch mit der Kombination Chinin und Doxycyclin fortgesetzt werden, sofern diese Medikamente intravenös gut vertragen wurden. Bestehen die Komplikationen weiter, ist grosse Vorsicht am Platz. Dann ist an die Möglichkeit einer Koinfektion mit gramnegativen Bakterien zu denken. In diesem Fall ist die Indikation für eine Therapie mit Breitbandantibiotika grosszügig zu stellen.

Schlussfolgerungen

Es gibt heute wirksame und gut verträgliche Medikamente gegen Malaria. Kombinationen mit

Artemisininderivaten stellen in allen Regionen der Welt die sicherste Alternative dar. Dies gilt auch für Fälle von eingeschleppter Malaria. Die eigentliche Herausforderung für die nationalen Gesundheitssysteme in den Endemiegebieten besteht heute darin, den Zugang zu medikamentöser Therapie für alle, auch für die ärmsten Bevölkerungsschichten, sicherzustellen. Paradoxe Weise haben auch Patienten in Industrieländern, die an schwerer Malaria erkranken, keinen Zugang zum wirksamsten Medikament, Artesunat intravenös. Dies aus an sich nachvollziehbaren legalen Gründen. Im Endeffekt ist aber das Resultat dasselbe: Die Patienten erhalten keine optimale Behandlung. Das ist sowohl für Patienten in Afrika wie in unseren Ländern inakzeptabel und dringend zu korrigieren.

Dank

Mein Dank geht an Herrn Dr. Alain Michaud (Arzt für Allgemeine Medizin, Nyon) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- 1 Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet*. 2002; 359:2188–94.
- 2 Moran M. A breakthrough in R&D for neglected diseases: New ways to get the drugs we need. *PLoS Med*. 2005;2(9): e302.
- 3 Snow RW, Trape JF, Marsh K. The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa. *Trends Parasitol*. 2001;17:593–7.
- 4 White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest*. 2004;113:1084–92.
- 5 Olliaro P. Drug Resistance Hampers Our Capacity to Roll Back Malaria. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S247–57.
- 6 World Health Organization (WHO). Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2003.
- 7 World Health Organization. Global report on the susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs (1996–2004). WHO/HTM/MAL/2005.1103.
- 8 White NJ. The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends Parasitol*. 2002;18:458–64.
- 9 Mugittu K, Abdulla S, Falk N, Masanja H, Mshinda H, Beck H-P, Genton B. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine in Tanzania after two years of use as first line drug for uncomplicated malaria: protocol assessment and implication for treatment policy strategies. *Malaria Journal*. 2005;4:55–8.
- 10 Myint HY, Tipmanee P, Nosten F, et al. A systematic overview of published antimalarial drug trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98:73–81.
- 11 World Health Organization (WHO). World Malaria Report. 2005. WHO/HTM/MAL/2005.1102. RBM, UNICEF, World Health Organization, Geneva, Switzerland 2005.
- 12 World Health Organization (WHO). Antimalarial drug combination therapy. Document no. WHO/CDS/RBM/2001.35. Geneva: WHO 2001.
- 13 World Health Organization (WHO). 2006. Guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- 14 Ratcliff A, Siswantoro H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung R, et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:757–65.
- 15 D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, Genton B. Practice Guidelines for fever in returning travelers and migrants. *J Travel Med*. 2003;10(Supplement 2):S25–S52.
- 16 Marx A, Pewsner D, Egger M, Nüesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2005;142:836–46.
- 17 Genton B. Diagnostic de malaria chez le praticien: comment gérer l'incertitude. *Rev Méd Suisse*. 2005;1:1284–9.
- 18 Whitty CJM, Laloo D, Ustianowski A. Malaria: an update on treatment of adults in non endemic countries. *BMJ*. 2006;333:241–5.
- 19 Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel, Loutan L, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in non immune populations: a safety, efficacy and pharmacokinetic study. Submitted to the American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
- 20 D'Acremont V, Landry P, Darioli R, Stuerchler D, Pécoud A, Genton B. Treatment of imported malaria in an ambulatory setting: prospective study. *Br Med J*. 2002;324:875–7.
- 21 Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group. A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95: 637–50.
- 22 Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366: 717–25.
- 23 Hatz C, Beck B, Blum J, Bourquin C, Brenneke F, Funk M, et al. Prophylaxie antipaludique pour les séjours à l'étranger de courte durée. Supplementum I. Bulletin de l'OFSP, mars 2006.

Korrespondenz:

Blaise Genton, MD PhD DTMH
Ifakara Health
Research & Development Centre
PO Box 78 373
Dar es Salaam
United Republic of Tanzania
Blaise.genton@unibas.ch