Malaria in der Schweiz: wie behandeln?

Christoph F. R. Hatz[a, b, c, d], Marcel Tanner[a, b]

[a] Schweizerisches Tropen- und Public-Health-Institut, Basel
[b] Medizinische Fakultät, Universität Basel
[c] Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich
[d] TropNet, Europäisches Netzwerk Tropen- und Reisemedizinischer Zentren

Fünf Tage nach der Rückkehr aus Westafrika erkrankt ein 70-jähriger Schweizer mit bekannter Hypertonie an Fieber mit Kopfschmerzen und mässigem Durchfall. Er hat während und nach der Reise keine medikamentöse Prophylaxe eingenommen. Leicht desorientiert wird er, wiederum fünf Tage später, hospitalisiert. Eine Malariabehandlung mit Chinin und einem Antibiotikum wird sofort nach dem Nachweis einer hohen Parasitenzahl (über 20% der roten Blutzellen enthalten Formen von *Plasmodium falciparum*) eingeleitet, und der Patient wird an eine Universitätsklinik überwiesen. Dort verschlechtert sich der Zustand trotz Intensivbehandlung in den folgenden zwei Tagen kontinuierlich, und der Patient stirbt schliesslich fünf Tage nach Therapiebeginn infolge von Multiorganversagen.

Artemisinine zur Malariatherapie haben sich durchgesetzt

Intravenös appliziertes Chinin, in Kombination mit Doxyzyklin oder Dalacin zur Eradikation der Parasiten, war über Jahrzehnte die Standardtherapie der schweren *Falciparum*-Malaria. Chinin gilt bis heute als Medikament der ersten Wahl in der Schweiz, obwohl die Substanz hier nicht mehr registriert ist. Grosse Studien in Asien und Afrika haben in der Zwischenzeit belegt, dass Artesunat zur parenteralen Therapie schwerer Malariaerkrankungen erfolgreich eingesetzt werden kann. Die Erkrankungs- und Parasitenverweildauer im peripheren Blut wird dadurch verkürzt und die Letalität um bis zu einem Drittel gesenkt. Warum also setzen wir in der Schweiz nicht längst diese Substanz ein? Die Antwort ist so einfach wie problematisch: Das einzige verfügbare Artesunat in China war bis vor kurzem nicht WHO-präqualifiziert, was dem GMP-Label gleichkommt. Zwar hat die WHO das Artesunat im Jahr 2011 präqualifiziert, doch damit können die Akzeptanz und die Registrierungsprobleme in europäischen Ländern erst jetzt angegangen werden.

Christoph F. R. Hatz

Marcel Tanner

Ob der beschriebene Patient überlebt hätte, falls er mit Artesunat statt mit Chinin behandelt worden wäre, bleibt offen. Die Risikofaktoren wie sein Alter (über 60 Jahre) und seine chronische Grunderkrankung, vor allem aber die Tatsache, dass er trotz Fieber länger als drei Tage mit dem Gang zum Arzt zugewartet hatte, waren vermutlich entscheidend für den tragischen Verlauf seiner Krankheit. In diesem Zusammenhang ist allerdings positiv anzumerken, dass in den letzten zehn Jahren in der Schweiz kein Patient mehr an einer Malaria verstorben ist, weil ein Arzt oder eine Ärztin die Diagnose zu spät gestellt hatte. Die verstorbenen Patienten, leider immer noch einer bis drei pro Jahr, hatten alle zu spät ärztliche Hilfe gesucht.

> Artesunat verkürzt die Erkrankungs- und Parasitenverweildauer im peripheren Blut und senkt die Letalität um bis zu einen Drittel

Vor- und Nachteile der Artemisinine

Doch zurück zu den Artemisininen, die Anfang der 70er Jahre nach langem Dornröschenschlaf wieder Eingang in der Therapie der Malaria fanden. Ob Artemether, Dihydroartemisinin, Artesunat oder ein anderes Derivat dieser Gruppe: Alle oral oder parenteral verwendeten Substanzen zeichnen sich durch eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Stunden mit einer sehr breiten Wirksamkeit gegen fast alle Stadien der Malariaparasiten aus. Dies führt zu einer schnellen Eliminierung der Parasiten und – für die Patienten relevant – meistens zu einem schnellen Rückgang der subjektiven und objektiven Beschwerden. Die seltenen und meist milden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. Kopfschmerzen, leichte gastrointestinale Störungen, Urtikaria, Tinnitus) lassen diese Medikamente, die wegen ihrer kurzen Halbwertszeit zwingend in Kombination mit anderen, länger wirksamen Substanzen gegeben werden sollen, als fast ideale Therapie erscheinen. Relevante kardiale Probleme (Verdacht auf QT_c-Verlängerung) oder neurotoxische Nebenwirkungen wurden bis jetzt in keiner Studie überzeugend dargestellt.

> In den letzten zehn Jahren ist in der Schweiz kein Patient mehr an Malaria gestorben, weil ein Arzt die Diagnose zu spät gestellt hatte

Trotzdem ist Vorsicht und ein Einsatz mit Umsicht angezeigt. Das zur oralen Therapie der akuten Malaria eingesetzte Kombinationspräparat Artemether-Lumefantrin (Riamet®) wurde auch in der Schweiz wiederholt mit einem Wiederaufflackern der Parasitämie (Rekrudeszenz) nach zwei bis sechs Wochen in Verbindung gebracht, was möglicherweise auf eine zu kurze Therapiedauer (sechs Dosen innerhalb von drei Tagen) und die vergleichsweise kurze Halbwertszeit der Partnersubstanz Lumefantrin zurückzuführen ist. Die Behandlung über drei Tage mit einer neuen, in der Schweiz noch nicht registrierten Kombination von Dihydroartemisinin und Piperaquin (Eurartesim®, seit kurzem in der EU zugelassen) dürfte wegen der längeren Halbwertszeit des Piperaquin diesbezüglich überlegen sein.

Hämatologische Probleme

Alle Artemisinine können zu einer Retikulozyto- und Neutropenie führen, welche, zusätzlich zur Knochenmarkshemmung und zur immunologisch mitbedingten Anämie durch die Malaria, möglicherweise hämatologische Probleme verursachen. Die kürzlich von verschiedenen europäischen Autoren beschriebenen, unerklärten Hämolysezeichen (entweder bis mehr als vier Wochen nach Abschluss einer intravenösen Therapie mit Artesunat persistierend oder 14–31 Tage nach Therapiebeginn auftretend) bedürfen einer Klärung, sowohl bei der parenteralen als auch bei der oralen Gabe der Artemisinine. Diese Hämolyse erforderte in einigen Fällen sogar Transfusionen. Als Ursachen gelten ausser der durch Artemisinine verursachten Retikulozytopenie ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, eine durch Medikamente ausgelöste, immunhämolytische Anämie oder direkte hämolytische Effekte von Medikamenten.

Alle Artemisinine können zu einer Retikulozyto- und Neutropenie führen, die möglicherweise hämatologische Probleme verursachen

Resistenzen auf dem Vormarsch

Während der letzten Jahre wurde in Südostasien (Kambodscha, Thailand, China und Myanmar) eine deutlich verminderte Sensitivität und gar Resistenz der ersten Stufe der Malariaparasiten gegenüber Artemisininen beobachet. Ein konzentriertes Programm der WHO versucht, mit dem «Global Plan for Artemisinin Resistance Containment» (GPARC) diese Resistenzherde zu eliminieren und die Ausbreitung zu verhindern. Die sicher besorgniserregenden Entwicklungen sollen uns auf diese Problematik sensibilisieren, aber nicht daran hindern, die Artemisinine und die Kombinationspräparate konsequent anzuwenden.

Die zunehmenden Resistenzen sollten uns nicht daran hindern, die Artemisinine und die Kombinationspräparate konsequent anzuwenden

Fazit

Kurz wirksame Artemisinine, kombiniert mit Substanzen mit längeren Halbwertszeiten, gehören zu den Medikamenten der ersten Wahl für die Behandlung einer akuten Malaria. Und es gibt überzeugende Gründe, beim Vorliegen einer schweren Malaria – unabhängig von der diagnostizierten Spezies – oder schon bei Verdacht auf einen schweren Verlauf in grossen und mittleren Spitälern der Schweiz raschmöglich parenterales Artesunat einzusetzen. Sobald die Patienten nach mindestens 48 Stunden eine orale Therapie einnehmen können, empfiehlt sich nach einem kurzen therapiefreien Intervall von einigen Stunden eine Abschlussbehandlung mit dem kompletten Zyklus eines Kombinationspräparats. Gleichzeitig bedürfen sowohl die orale als auch die parenterale Therapie mit Artemisininen einer sorgfältigen Verlaufsbeobachtung über mindestens vier Wochen bezüglich einer Hämolyse, bis weitere Untersuchungen eine Unbedenklichkeit belegen.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Christoph Hatz
Swiss Tropical and Public Health Institute
Socinstrasse 57
CH-4051 Basel
Christoph.Hatz[at]unibas.ch

Weiterführende Literatur

– Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, Gjorup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous artesunate for severe malaria in travellers, Europe. Emerging Infectious Diseases. 2011;17:771–7.
– Kreeftmeijer-Vegter AR, van Genderen PJ, Visser LG, Bierman WFW, Clerinx J, van Veldhuizen CKW, et al. Treatment outcome ofintravenous artesunate in patients with severe malaria in the Netherlands and Belgium. Mal J. 2012;11:102.
– Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White NJ, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet. 2005;366:717–25.
– Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. N Engl J Med. 2009;361:455–67.
– Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. Lancet. 2012;379:1960–6.