

## Medikamentenpower gegen Malariaresistenz: Neue Wirkstoffkombinationen sind sicher, verträglich und wirksam

**Der Malariaparasit *Plasmodium falciparum* wird immer resistenter gegen die aktuell genutzten Artemisinin-basierten Kombinationstherapien (ACTs). Forschende des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin (BNITM) haben in einer DZIF-geförderten Studie zwei neue Medikamentenkombinationen getestet.**

Die meisten Malariamedikamente sind Kombinationstherapien, die auf Artemisinin basieren, einem Wirkstoff aus der Heilpflanze Einjähriger Beifuß (*Artemisia annua*). Der Malariaparasit *Plasmodium falciparum* wird immer resistenter gegen diese Art von Behandlung. Neue Kombinationen von zugelassenen Medikamenten gegen Malaria könnten Abhilfe schaffen. Forschende des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin (BNITM) haben zwei neue Medikamentenkombinationen (Artesunat/Pyronaridin-Atovaquon/Proguanil und Artesunat-Fosmidomycin-Clindamycin) in einer DZIF-geförderten klinischen Phase-II-Studie in Gabun und Ghana bei Fällen von unkomplizierter Malaria auf Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit getestet. Die vielversprechenden Ergebnisse wurden kürzlich in der Fachzeitschrift *Lancet Microbe* veröffentlicht.

Parasiten der Gattung *Plasmodium* verursachen beim Menschen die Tropenkrankheit Malaria. Weltweit erkranken daran jedes Jahr über 200 Millionen Menschen, vor allem südlich der Sahara. Besonders gefährlich ist die Parasitenart *Plasmodium falciparum*: Unbehandelt kann die durch sie ausgelöste Malaria tropica tödlich verlaufen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt Artemisinin-basierte Kombinationstherapien (ACTs) als Standardbehandlung gegen Malaria. Diese Medikamente wirken schnell und zuverlässig, da sie Artemisinin mit einem länger wirksamen Mittel kombinieren, um Rückfälle zu verhindern. Zu den gängigen ACTs gehört die Kombination aus Artesunat (einem Artemisinin-Abkömmling) und Pyronaridin. In einigen Regionen, insbesondere in Südostasien und zunehmend auch in Afrika, wurden partielle Resistenzen gegen Artemisinin und seine Abkömmlinge beobachtet – das heißt, Artemisinin und seine Abkömmlinge wirken dort nicht mehr vollständig. Auch gegen die kombinierten Wirkstoffe der ACTs entwickeln sich Resistenzen.

### **Warum reichen Kombinationspräparate aus zwei Wirkstoffen nicht gegen Malaria aus?**

Ein Grund für Resistenzen ist, dass der Körper die beiden Wirkstoffe unterschiedlich schnell abbaut. Wenn der Artemisinin-Abkömmling Artesunat verschwunden ist, bleibt der andere Wirkstoff Pyronaridin allein zurück. Genau das begünstigt, dass der Malariaparasit Resistenzen entwickeln kann. Wissenschaftler:innen der Abteilung [Klinische Forschung](#) am BNITM testeten im Rahmen des [DZIF-geförderten MultiMal-Projekts](#) neue Dreifach-Kombinationen mit besser aufeinander abgestimmter Wirkungsdauer. Sie untersuchten mit Kooperationspartner:innen an [zwei der vier Afrikanischen Partner-Institutionen des DZIF](#) in Lambaréné, Gabun, am [Centre de Recherches Médicales de Lambaréné \(CERMEL\)](#) und in Kumasi, Ghana, am [Kumasi Center for Collaborative Research in Tropical Medicine \(KCCR\)](#) zwei neue Therapieformen: Artesunat/Pyronaridin-Atovaquon/Proguanil (APAP) und Artesunat-Fosmidomycin-Clindamycin (AFC). „Unser Ziel ist es, herauszufinden, wie gut diese neuen Medikamentenkombinationen wirken und ob sie langfristig helfen können, die Entwicklung von Resistenzen zu stoppen und die Behandlung von Malaria in

Afrika zu verbessern“, erklärt Dr. Johannes Mischlinger, [Laborgruppenleiter](#) am BNITM und Letztautor der Studie.

## **Unterschiedliche Angriffspunkte der Dreifach-Kombination**

Kombinationstherapien mit mehr als zwei Wirkstoffen sind noch ein relativ neues Behandlungskonzept. Die Forschenden wählten das schon zugelassene Malariamedikament Artesunat/Pyronaridin, das bei unkomplizierter Malaria in Endemiegebieten als Standardtherapie eingesetzt wird. Sie ergänzten die Behandlung mit den Wirkstoffen Atovaquon, das die Energiegewinnung der Parasiten beeinträchtigt, und Proguanil, das die DNA-Synthese der Parasiten stört. Auch Atovaquon/Proguanil wird bei Malaria eingesetzt, unter anderem zur Prophylaxe.

Zudem testeten die Forschenden zwei anti-bakteriell wirksame Antibiotika (Fosmidomycin und Clindamycin) in Kombination mit dem Artemisinin-Abkömmling Artesunat. Fosmidomycin hemmt einen Stoffwechselweg, der im Menschen nicht, aber im Malariaparasiten vorhanden ist. Clindamycin hemmt die Proteinsynthese in einem parasitären Organell, das für das Überleben des Malariaparasiten wichtig ist.

„Wir greifen mit den kombinierten Wirkstoffen gleichzeitig unterschiedliche lebenswichtige Prozesse im Parasiten an, um so die Entstehung von Resistenzen zu verlangsamen. Vielversprechend beurteilen wir auch die Kombination von einem Antimalariamittel mit Antibiotika. Häufig kann Malaria klinisch nicht von bakteriellen Erkrankungen unterschieden werden und Labordiagnostik ist in Endemieregionen von Malaria meist nicht verfügbar. Eine Behandlung mit einem Medikament, das gegen Malaria sowie zusätzlich gegen viele Bakterienarten gerichtet ist, könnte somit vorteilhaft in diesen Regionen sein“, sagt Mischlinger.

## **Die neuen Medikamentenkombination sind sicher, verträglich und wirken gegen Malaria**

Eingeschlossen in der randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie waren 100 mit dem Erreger *Plasmodium falciparum* infizierte Patient:innen, die einen unkomplizierten Malariaverlauf aufwiesen. 40 Personen erhielten die neue Antimalaria-Kombination APAP, weitere 40 die neue Kombination AFC (antimalaria- sowie antibiotisch-wirkend) und zum Vergleich erhielten 20 Personen das Malariamedikament Artesunat/Pyronaridin (AP). Sowohl die Patient:innen als auch die Forschenden wussten, welche Person welches Medikament erhält (eine Open-Label-Studie). Die Forschenden beobachteten die Proband:innen 42 Tage lang. Sie nahmen u. a. zu verschiedenen Zeitpunkten Blut ab, um die Malariaparasitenlast mikroskopisch und per PCR (zum Nachweis der Parasiten-DNA) zu messen.

Mischlinger und sein Team maßen, wie viele Patient:innen nach den Behandlungen gesund wurden, also keine Malariasymptome sowie keine Erreger mehr im Blut aufwiesen. 28 Tage nach der Behandlung stellten die Wissenschaftler:innen bei allen Patient:innen unter der Behandlung mit der neuen Dreifachkombination APAP und dem herkömmlichen AP eine Gesundung fest. Bei den Patient:innen, die mit der neuen Medikamentenkombination AFC behandelt wurden, waren 97 % nach 28 Tagen malariafrei. Bis zum Tag 42 sanken die Werte etwas in den experimentellen Gruppen (APAP und AFC), jedoch aber auch in der AP-Kontrollgruppe. Bei einigen Patient:innen kam es also zu neuen Infektionen mit Malaria oder zu einem Wiederaufflammen der alten Malariainfektion. „Diese Werte bedeuten, dass die drei verschiedenen Behandlungen im gleichen Maße gegen Malaria gewirkt haben“, ordnet Mischlinger ein. „Mit weiteren Tests konnten wir auch zeigen, dass unsere neu getesteten Medikamentenkombinationen sicher und gut verträglich sind. Unsere Studie zeigt, dass sie vielversprechende Kandidaten für weitere klinische Studien der Phase III darstellen.“

Quelle: [Pressemitteilung des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin](#)