

## *Kriterien für Arzneimittelresistenz bei Malariaerregern*

G. Wernsdorfer<sup>1</sup>, W. Rooney<sup>2</sup>, W. H. Wernsdorfer<sup>1,3</sup>

**Einleitung** Die 1910 in Brasilien erstmals beobachtete relative Unempfindlichkeit von *Plasmodium falciparum* gegenüber Chinin (10, 11) ist das früheste Beispiel spezifischer Arzneimittelresistenz bei Parasiten. Da Chinin klinisch weiterhin gute Dienste leistete blieb die lebensrettende Wirkung des Mittels erhalten, wenngleich es wegen ausbleibender Ausheilung des öfteren zu Rückfällen kam, welche wiederholter Behandlung bedurften. Nach einiger Zeit stellte sich gewöhnlich isolatspezifische Immunität ein, welche die Infektion oligosymptomatisch machte und schließlich zur Spontanheilung führte.

War die Suche nach synthetischen Malariamitteln zunächst durch Schwierigkeiten in der Beschaffung von Chinin aus den tropischen Herkunftsregionen bestimmt, so war es später der Wunsch weniger umständlich anzuwendende und besser verträgliche Medikamente zu finden. Erst nach dem Auftreten von Chloroquinresistenz bei *P. falciparum* in Südostasien und Südamerika (5, 8, 9) richtete sich die Entwicklung neuer Malariamittel eindeutig auf Alternativmedikamente. Zunehmende Multiresistenz in Südostasien (2, 21, 22) unterstreicht die Notwendigkeit derartiger Forschung.

Arzneimittelresistenz von Malariaerregern wird definiert als „die Fähigkeit eines Parasitenstammes, in der Anwesenheit von Arzneimittelkonzentrationen zu überleben oder sich zu vermehren, welche die Parasiten der selben Spezies gewöhnlich zerstören oder deren Vermehrung verhindern“ (3). Diese klinisch-parasitologische Definition bezieht sich im allgemeinen auf vollständige Resistenz, d. h. die Fähigkeit einer Parasitenpopulation, die Behandlung mit dem höchsten tolerierten Dosisschema zu überstehen.

Bei Malariamitteln kommt die Wirkung durch die Interaktion von Medikament, Mensch und Parasit zustande, wobei vier Hauptkomponenten zu berücksichtigen sind, nämlich die am Wirkungsort erreichten Wirkstoffkonzentrationen, die spezifische Sensibilität des Erregers, das Schicksal des Arzneimittels, und die spezifischen und unspezifischen Abwehrmechanismen des Wirts. Einige dieser Komponenten sind meßbar, z. B. pharmakokinetische Parameter und die Arzneimittelempfindlichkeit der Parasiten, andere entziehen sich exakter oder auch nur annähernder

Bestimmung, z. B. einschlägige immunologische Parameter. Die Resultate von in vivo-Prüfungen werden neben der spezifischen Sensibilität der Parasiten durch wägbare pharmakokinetische und unwägbare immunologische Faktoren bestimmt. Die Bewertung der Ergebnisse von in vivo-Prüfungen richtet sich auch nach dem individuellen Behandlungsziel, welches gemäß Exposition und Immunitätslage der Probanden durchaus unterschiedlich sein kann.

### Grundlagen der Arzneimittelwirkung

Bei der Therapie der Falciparum-Malaria interessieren in diesem Zusammenhang lediglich blut-schizontozide Medikamente, da diese das klinisch-parasitologische Ergebnis bestimmen. Die „klassischen“ Mittel (4-Chinolinmethanole, 4-Aminochinoline, Aminoakridine und Antifolate) entfalten ihre Wirkung vorwiegend durch eine Hemmung spezifischer Enzyme, welche im Stoffwechsel der Parasiten eine vitale Rolle spielen. Zu diesem Zweck müssen die Medikamente in wirksamer Form an den Wirkungsort gelangen und dort für ausreichend lange Zeit in ausreichend hoher Konzentration verfügbar sein (18). Für die erforderliche Arzneimittelkonzentration gilt bei Nichtimmunen im allgemeinen der EC-99 Wert (aus der in vitro-Prüfung), für die erforderliche Dauer die Spanne von 3 - 4 Zyklen der Blutschizogonie, für *P. falciparum* also etwa 7 Tage.

Im Gegensatz zu den erwähnten klassischen Malariamitteln üben Artemisinin und seine Derivate oxidative Wirkung aus, welche sich in einer raschen Schädigung sämtlicher Parasitenmembranen ausdrückt. Hierdurch kommt es zum Erliegen vitaler Transport- und Stoffwechselfunktionen des Parasiten. Die Abnahme von Enzymaktivitäten ist ein sekundäres, durch die mechanische Schädigung ausgelöstes Phänomen. Artemisinin und seine Derivate entsprechen in ihrer Wirkung daher eher Desinfektionsmitteln.

Bei Falciparum-Malaria befinden sich nach Ablauf der prä-erythrozytären Schizogonie sämtliche Parasiten im Blut. Bei allen bisher bekannten Malariamitteln erstreckt sich die Aktivität ausschließlich auf die intraerythrozytär gelegenen Parasiten. Die Wirkung hängt daher von ausreichenden Arzneimittelkonzentrationen im Blutplasma ab und der Fähigkeit des Medikaments, die Erythrozytenmembran zu passieren und die Parasitenmembranen zu erreichen bzw. zu durchschreiten.

### Determinanten der Arzneimittelresistenz

Die natürlichen Populationen von *P. falciparum* bestehen aus genetisch verschiedenartigen Individuen (1). Da sich der Genpool verschiedener Parasitenpopulationen praktisch immer unterscheidet und zudem Schwankungen unterliegt, ist es falsch bei *P. falciparum* von Stämmen zu sprechen. Der richtige Begriff „Isolat“ bezieht sich auf eine gegebene Parasitenpopulation deren Zusammensetzung sich im Laufe der Zeit auf natürliche Weise oder durch künstliche Einwirkung ändern kann.

Arzneimittlempfindlichkeit ist eine genetisch determinierte Eigenschaft. In Abwesenheit von Selektionsdruck zeigt die Sensibilität log-normale Verteilung. In Anwesenheit unterschwelliger Arzneimittelkonzentrationen kommt es zur selektiven Eliminierung der empfindlichen Populationsteile. Hierdurch wird den weniger sensiblen Populationsteilen ein selektiver Überlebens- und Reproduktionsvorteil eingeräumt. Die Arzneimittelempfindlichkeit der Parasitenpopulation weist dann zunächst eine einseitige Verteilung auf, welche sich nach einiger Zeit unter Rechtsverschiebung der mittleren Hemmgrenze wieder normalisiert. Mutation zu geringerer Sensibilität spielt in der Entstehung der Resistenz eine außerordentlich geringe Rolle (1). Selektionsdruck kann durch die breite subkurative Anwendung von Medikamenten (4, 12), unzureichende Behandlung (15) oder posttherapeutisches Fortbestehen von Wirkstoffkonzentrationen bei Mitteln mit langer Halbwertszeit (18) entstehen.

Bei Vorliegen von Kreuzsensibilität kann Selektionsdruck durch ein Medikament zugleich die Empfindlichkeit gegenüber einem anderen, meist strukturell verwandten Mittel beeinträchtigen. So geht bei nachlassender Sensibilität gegenüber Chloroquin bei *P. falciparum* auch die Empfindlichkeit gegenüber dem ebenfalls zu den 4-Aminochinolinen gehörigen Amodiaquin zurück. Gleiches

wurde für die 4-Chinolinmethanole Chinin und Mefloquin nachgewiesen (14). Zwischen den als Klasse 1 zusammengefaßten 4-Aminochinolinen und den als Klasse 2 bezeichneten Arylaminoalkoholen besteht inverse Wirkungskorrelation (6).

Bei Nichtimmunen gilt die klinisch gewöhnlich erreichbare und ausreichend lange erhaltbare effektive Mindestkonzentration (MIC) als Schwellenwert für kurative Aktivität. Sie ist praktisch mit der EC-99 gleichzusetzen. Wengleich bei diesen Konzentrationen 1% der Parasiten zunächst überlebt, sind die Erreger so sehr geschädigt, daß sie den unspezifischen Abwehrmechanismen des Wirts zum Opfer fallen. Bei Semi-Immunen kann der kritische Schwellenwert infolge Interaktion mit spezifischer Immunität wesentlich tiefer liegen.

## Pharmakokinetische Gegebenheiten

Die derzeit gebräuchlichen Blutschizontozide weisen erhebliche Unterschiede ihrer pharmakokinetischen Parameter auf. Bei oral verabreichten Medikamenten sind relative Bioverfügbarkeit, Verteilung, Metabolismus, Elimination und Halbwertszeit die wichtigsten Parameter. Die Bioverfügbarkeit wird durch Absorption und bei einigen Medikamenten auch durch Metabolisierung bei der ersten Leberpassage („first pass effect“) bestimmt. Chloroquin, Amodiaquin und Chinin werden rasch, zuverlässig und hochgradig aus dem Magen-Darmtrakt absorbiert. Bei Amodiaquin kommt es anschließend zu einem „first pass effect“, welcher zu einem ebenso wirksamen, jedoch weniger toxischen Metaboliten führt. Mefloquin-Hydrochlorid ist außerordentlich rasch absorbierbar, wobei toxische Konzentrationsspitzen entstehen könnten. Daher ist es in der Tablette auf stufenweise Freigabe hin formuliert. Gut wasserlösliche Medikamente werden im allgemeinen gut absorbiert.

Halofantrin, eine sehr schwer wasserlösliche Substanz, wird nur teilweise absorbiert, wobei kohlehydrathaltige und faserreiche Nahrung den Absorptionsprozeß behindert und fettreiche Kost die Absorption fördert. Darüber hinaus bestehen auch erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Absorption.

Nach Erreichen des Blutes erfolgt, je nach Medikament unterschiedlich, eine Verteilung in Gewebe. Bei Mitteln mit „enger“ Verteilung, z. B. Chinin, bleibt der größte Teil des Medikaments im Blut, bei anderen, mit hochgradiger Verteilung, z. B. Chloroquin, bleibt nur ein geringer Teil im Blut. Verschiedene Blutkomponenten können sehr unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen aufweisen. Während dies bei Chinin wenig ausgeprägt ist, liegt die Plasmakonzentration von Chloroquin erheblich unter jener in Erythrozyten und Parasiten.

Metabolische Modifikation kann die Aktivität eines Medikaments verändern und zwar im Sinne gesteigerter Wirkung (Proguanil  $\Rightarrow$  Zykloguanil), ähnlicher Wirkung (Chloroquin  $\Rightarrow$  Monodesäthylchloroquin) oder Wirkungsverlust (Mefloquin  $\Rightarrow$  Carboxymefloquin). Metabolische Modifikation führt häufig zu Substanzen geringerer Toxizität, jedoch nicht bei Mefloquin, dessen Hauptmetabolit zudem noch eine längere Halbwertszeit hat. Die Elimination von Hauptsubstanz und Metaboliten bestimmt die Halbwertszeit der Medikamente und damit auch das Dosisschema. Chinin ist das klassische Malariamittel mit der geringsten Halbwertszeit, etwa 10 - 12 Stunden bei Erwachsenen, kürzer bei Kindern. Dem gegenüber steht Mefloquin mit der längsten bei einem Malariamittel bekannten Halbwertszeit von etwa 20 Tagen.

Der Krankheitszustand bei Malaria vermag die pharmakokinetischen Parameter zu verändern. So ist es bei Chinin bekannt, daß Akutphasen- $\alpha$ -Protein bevorzugt Chinin bindet, wodurch die Chininspiegel hoch gehalten werden und die Elimination unter Verlängerung der Halbwertszeit verzögert wird. Nach Abklingen des Fiebers kommt es rasch zu einer Normalisierung der kinetischen Parameter.

Fälschlicherweise wird hohe Plasmaproteinbindung häufig mit biologischer Inaktivierung gleichgesetzt. Derartige Bindungen müssen immer im Lichte des Gleichgewichts, der Partition zwischen verschiedenen Blutkomponenten einschließlich intraerythrozytärer Parasiten, und der

Reversibilität interpretiert werden. Ansonsten wäre es schwer verständlich, daß Medikamente mit über 99%iger Plasmaproteinbindung (z. B. Atovaquon und Benflumetol) eine biologische Halbwertszeit von nur etwa 30 Stunden haben.

### In vivo Prüfungen

Das erste von der Weltgesundheitsorganisation entwickelte Verfahren zur in vivo-Prüfung der Arzneimittelempfindlichkeit von *P. falciparum* (23) ermöglichte eine kursorische parasitologische Einstufung des Behandlungsergebnisses. Zu dieser Zeit gab es noch keine in vitro-Methoden zur Sensibilitätsbestimmung und nur sehr aufwendige und wenig exakte Verfahren zur Blutspiegelmessung der gebräuchlichen Malariaantagonisten. Die 1972 erfolgte Revision der in vivo-Prüfmethoden brachte Standardisierung in Durchführung und Interpretation (24), beschränkte sich jedoch auf Chloroquin. Die beiden Prüfverfahren, der 7-Tage-Test und der 28-Tage-Test unterschieden sich nur in der Dauer der Nachbeobachtung und in ihrer Aussage hinsichtlich Ausheilung der Infektion.

Beiden Testsystemen gemeinsam sind die Kriterien für die Probandenwahl (Monoinfektion mit *P. falciparum* und Dichte asexueller Parasiten zwischen 1.000 und 100.000/ $\mu$ l), die Standardbehandlung mit einer auf drei Tage verteilten Gesamtdosis von 25 mg Chloroquin (auf Base bezogen) pro kg Körpergewicht, und die tägliche Blutuntersuchung (dicker Tropfen, nach GIEMSA gefärbt) während der ersten Woche. Bei dem 28-Tage-Test wird die Nachbeobachtung, unter täglicher Blutuntersuchung, um weitere 3 Wochen verlängert. Die Beurteilung bezieht sich ausschließlich auf parasitologische Kriterien:

S (Sensibel)	Innerhalb von 48 Stunden Abnahme der Dichte asexueller Parasitenformen auf <25% des Ausgangswerts. Abwesenheit asexueller Parasiten spätestens ab Tag 6 bis Tag 28 (einschl.).
R-I (Resistenzgrad I)	Innerhalb von 48 Stunden Abnahme der Dichte asexueller Parasitenformen auf <25% des Ausgangswerts. Abwesenheit asexueller Parasiten an Tagen 6 und 7. Wiederscheinen asexueller Parasiten zwischen Tag 8 und Tag 28.
R-II (Resistenzgrad II)	Innerhalb von 48 Stunden Abnahme der Dichte asexueller Parasitenformen auf <25% des Ausgangswerts, ohne vollständiges oder längerfristiges Verschwinden der asexuellen Parasiten. Positiv an Tag 7.
R-III (Resistenzgrad III)	Innerhalb der ersten 48 Stunden keine Abnahme der Dichte asexueller Parasitenformen auf <25% des Ausgangswerts.

Voraussetzung für die Beurteilung des 28-Tage-Tests ist die Abwesenheit von Malariaübertragung am Prüfort. Kann diese nicht ausgeschlossen werden, so kommt nur der 7-Tage-Test in Frage. Das Testverfahren ist mit erheblichen Nachteilen belastet. Die Notwendigkeit täglicher Blutuntersuchungen und die Forderung nach Abwesenheit lokaler Malariaübertragung beschränkt die Methode praktisch auf klinische Prüfungen in mückenfreien Stationen. Ferner können die Ergebnisse durch die Immunitätslage der Patienten und pharmakokinetische Faktoren beeinflusst sein.

Analog zur Prüfung von Chloroquin wurden später in vivo-Verfahren zur Sensibilitätsbestimmung mit anderen Malariaantagonisten angegeben (19), wobei die oben erwähnten Beurteilungskriterien beibehalten und die erforderliche Nachbeobachtungszeit den pharmakokinetischen Gegebenheiten angepaßt wurden.

Eine Vereinfachung der in vivo-Tests läßt sich durch eine geeignete Wahl von Stichtagen für die Blutuntersuchungen erreichen, z. B. Tag 0, Tag 2, Tag 7, im Anschluß wöchentlich bis Ende der Nachbeobachtungszeit. In Hinsicht auf die Gesamtbeurteilung tritt hierdurch kein wesentlicher Informationsverlust ein. Allerdings entgeht eine allfällige, ein kurz bevorstehendes Resistenzereignis anzeigende Verlängerung der initialen Parasitämiedauer der Beobachtung. Ein derartiges vereinfachtes Testverfahren läßt sich vor allem in malariafreien Gebieten unschwer in das normale Nachbeobachtungsschema von Malaria-Patienten einbauen. Es gewährt Patient und Arzt größere Sicherheit in der Früherkennung eventueller Rückfälle.

Die erwähnten in vivo-Prüfungen sind ausschließlich auf die Erfassung und Bewertung parasitologischer Parameter ausgerichtet. Sie lassen daher das klinische Potential der Malariamedikamente außer Acht. Dieses kann jedoch wichtig sein, wenn ein Malariamittel bei semi-immunen Patienten in Gegenden mit intensiver Malariaübertragung trotz Parasitenresistenz noch in der Lage ist, das klinische Behandlungsziel zu erreichen, nämlich die Beseitigung des Malariaanfalls. Diese Situation ist heute bei Erwachsenen in weiten Teilen des tropischen Afrika in Hinsicht auf Chloroquin gegeben. Es wurde daher jüngst, im Rahmen der WHO, ein vereinfachter in vivo-Test entwickelt, welcher sowohl klinische als auch parasitologische Parameter einbezieht und frühes oder spätes Medikamentversagen oder zufriedenstellendes Ansprechen auf die Medikation unterscheiden läßt (25). Für den Test kommen nur Probanden mit symptomatischer Malaria und positivem Blutbefund (*P. falciparum*, 1.000 bis 100.000 asexuelle Parasiten pro  $\mu$ l) in Frage. Klinische und parasitologische Untersuchungen werden an den Tagen 0, 3, 7 und 14 durchgeführt, wenn erforderlich auch während der Intervalle. Fortbestehen der klinischen Manifestationen an Tag 3, bei einer Parasitendichte von >25% des Ausgangswerts, werden als frühe Therapieversager gewertet. Vorübergehende klinische Normalisierung, aber wiederkehrende Symptomatik an Tagen 7 oder 14 (mit steigender Parasitendichte gegenüber den Werten von Tag 3) gelten als späte Therapieversager. Klinische Normalisierung ohne Rezidiv wird als Therapieerfolg eingestuft

Dieses Testverfahren ist nicht für die Anwendung bei Nichtimmunen geeignet.

### In vitro-Prüfungen

Für die meisten Arzneimittel kann die spezifische Empfindlichkeit der asexuellen Blutformen von *P. falciparum* durch in vitro-Prüfverfahren exakt bestimmt werden. Die erste Testmethode, ein Schizontenreifungstest mit defibriniertem Blut und Glukosezusatz (13), der sogenannte Makrotest, wurde schon 1968 eingeführt, also vor der Entwicklung kontinuierlicher Parasitenkultur. Bei diesem Verfahren wird das bei der Falciparum-Malaria bekannte Sequestrationsphänomen ausgenützt. Im peripheren Blut befinden sich lediglich junge Trophozoiten, meist im Alter von 0 - 20 Stunden. Unter Bebrütung entwickeln sich diese Parasiten innerhalb von 24 - 30 Stunden zu Präschizonten und Schizonten. Die meisten Malariamittel führen zu einer konzentrationsabhängigen Hemmung der Schizontenreifung.

Nach der Entwicklung der kontinuierlichen Kultur von *P. falciparum* durch TRAGER & JENSEN (16) wurde dieses Verfahren als Mikromethode für die Sensibilitätsprüfung adaptiert (14) und für die Routineanwendung bei Frischisolaten als Schizontenreifungstest standardisiert (17,19). Die für den Mikrotest erforderlichen Blutmengen können durch Fingerpunktion erhalten werden. Der Mikrotest wird mittels vordosierter Gewebekulturplatten (8 x 12) durchgeführt, welche das Medikament in aufsteigenden Konzentrationen enthalten und mit Standardinokula (50  $\mu$ l) der Blut-Medium-Mischung (1 : 9) beimpft werden. Das Wachstumsmedium ist RPMI 1640 LPLF, d. h. RPMI 1640 mit stark reduziertem Gehalt von Folsäure und p-Aminobenzoesäure. Dieses Medium erlaubt auch die Testung von Antifolaten. Nach Beimpfung werden die Gewebekulturplatten im Kerzentopf bei 37,5°C für 24 - 26 Stunden bebrütet. Hierauf wird vom Erythrozytensediment jeder Vertiefung ein dicker Tropfen angefertigt und bei pH 6,8-6,9 nach GIEMSA gefärbt. Die Auswertung erfolgt durch die Zählung der Anzahl von Präschizonten und Schizonten pro insgesamt 200 asexuelle Parasiten. Die in der medikamentfreien Kontrolle ermittelten Schizontenzahl dient zur Berechnung der gewöhnlich konzentrationsabhängigen Hemmung der Schizontenreifung in den medikamenthaltigen Vertiefungen.

Die Testergebnisse einzelner oder gruppierter Isolate können nach LITCHFIELD & WILCOXON (7) ausgewertet werden. Ein entsprechendes EDV-Programm (20) erlaubt die rasche Ermittlung der Regressionsparameter und der wichtigsten EC-Werte.

Die einfachste Form der Auswertung von Schizontenreifungstests ist die Ermittlung des Endpunkts der Schizontenreifung („cut-off point“). Allerdings ist diese Methode mit erheblichen Ungenauigkeiten belastet, da die Schizontenreifung gegen den Endpunkt erheblich vermindert und der

Tabelle 1:

Kritische Konzentrationen zur Beurteilung der Arzneimittelempfindlichkeit (Mikrotest bei *Plasmodium falciparum*; Konzentrationen in nmol/l Blut-Medium-Mischung 1:9).

Medikament	Sensibel Schizontenreifung beendet bei	Resistent Schizontenreifung beobachtet bei	EC-99 Grenzwert für Sensibilität
Chloroquin	80	160	< 100
Amodiaquin	20	40	< 30
Chinin	2560	5120	<4000
Mefloquin	320	640	< 500

Beobachtungsfehler bei geringen Schizontenzahlen relativ hoch ist. Die vorwiegend vom Bereich zwischen EC-16 und EC-84 bestimmte Regressionsgerade gibt ein sehr viel zuverlässigeres Bild der Sensibilität.

Obleich die EC-50 in der Mikrobiologie im allgemeinen als der führende Parameter gilt, hat sie in Hinsicht auf die Arzneimittelempfindlichkeit von *P. falciparum* nur untergeordnete Bedeutung, da sie nichts über die Sensibilitätsverteilung in der Gesamtpopulation aussagt. Wie erwähnt, ist die wirksame Mindestkonzentration für das Behandlungsergebnis maßgebend. Sie ist bei Nicht-Immunen praktisch mit der EC-99 identisch. Daher eignet sich der EC-99 Wert besonders als Kriterium für die Beurteilung der Arzneimittelempfindlichkeit.

In Tabelle 1 sind die kritischen Konzentrationen zur Bewertung der Sensibilität für gebräuchliche Blutschizontozide angegeben.

### Zusammenfassende Beurteilung der Arznei- mittelempfindlichkeit

Der Verdacht auf Resistenz wird sich meist aus dem klinisch-parasitologischen Mißerfolg der gewählten Therapie erheben. Voraussetzung ist jedoch eine nach Dosis und Dauer korrekte Medikation und der Beweis, daß diese Medikation zu ausreichenden Blutspiegeln geführt hat. Ein solcher Beweis ist bei klinischen Prüfungen insbesondere für spärlich oder wechselnd absorbierbare Mittel erforderlich und bei individuellen Therapieversagern erwünscht. In Abwesenheit von Blutspiegelwerten kann die vitro-Prüfung des Parasitenisolats wertvolle Hinweise auf die ursächliche Rolle pharmakokinetischer Faktoren geben.

Während die in vivo- und in vitro-Verfahren zur Prüfung der Arzneimittelempfindlichkeit in der Individualtherapie kaum eine Rolle spielen sind sie wichtige Instrumente in der Erarbeitung von Behandlungsrichtlinien in Ländern mit endemischer *Falciparum*-Malaria. In vielen dieser Länder, insbesondere in Asien, Mittel- und Südamerika, basiert die Malariabekämpfung heute vorwiegend auf rascher Diagnose und Therapie und der hierdurch möglichen Reduktion des Malariareservoirs. Zuverlässige Wirkung der Malariamittel ist die Voraussetzung für die Erreichung dieses Ziels und für die Senkung der spezifischen Mortalität an *Falciparum*-Malaria. Die longitudinale Überwachung der in vitro-Sensibilität ist ein empfindliches Werkzeug zur rechtzeitigen Erfassung von Trends zur Resistenz und für die Medikamente der Artemisininklasse derzeit das einzige Prüfverfahren.

Die mit in vivo-Tests in der lokalen Bevölkerung endemischer Gebiete mit intensiver Malariaübertragung gewonnenen Daten erlauben, trotz Resistenz, die Ausschöpfung des Restpotentials von Medikamenten bei Semi-Immunen. Für eine zuverlässige medikamentöse Prophylaxe bei nicht-immunen Reisenden in solche Gebiete ist jedoch der Sensibilitätsstatus des Parasiten maßgebend, welcher nur durch in vitro-Tests ermittelt werden kann.

### Zusammenfassung

Die Arzneimittelempfindlichkeit von *Plasmodium falciparum* läßt sich durch standardisierte in vivo- und in vitro-Verfahren ermitteln. Im Gegensatz zu in vivo-Tests erlauben in vitro-Tests eine exakte Sensibilitätsmessung ohne Einfluß individueller Immunität. In Abwesenheit spezifischer Wirtsimmunität reicht bei oral gut und zuverlässig absorbierten Medikamenten gewöhnlich ein in vivo- oder in vitro-Test aus. Bei oral schlecht absorbierbaren Mitteln sind neben den Ergebnissen von in vivo- und in vitro-Tests auch Blut- oder Plasmaspiegelwerte zur eindeutigen Beurteilung der Prüfergebnisse erforderlich. Während in vivo- und in vitro-Tests in der individuellen Malariabehandlung eine sehr untergeordnete Rolle spielen, sind sie wichtige Instrumente für die Erarbeitung von Behandlungs- und Prophylaxerichtlinien.

**Schlüsselwörter** *Plasmodium falciparum*, Arzneimittellempfindlichkeit, Resistenz, in vivo-Tests, in vitro-Tests.

**Summary** *Criteria of drug resistance in malaria parasites*

The drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* can be assessed through standardized in vivo and in vitro methods. The results of in vitro tests reflect precisely the specific sensitivity of the parasite, without the influence of the host's immunity. This is not the case with in vivo tests. In the absence of specific host immunity the results of either an in vivo or an in vitro test will usually produce the essential information when orally well absorbed drugs are used. However, with poorly and irregularly absorbed drugs reliable interpretation will often require information on the drug concentrations in blood or plasma in addition to the results of in vivo and in vitro tests. While drug sensitivity tests continue to play a minor role in the management of individual malaria cases, their results are of major importance in the establishment and updating of guidelines for treatment and prophylaxis.

**Key words** *Plasmodium falciparum*, drug sensitivity, resistance, in vivo tests, in vitro tests.

**Hinweis** Liste der verwendeten Abkürzungen siehe Arbeit ZATLOUKAL et al. (Seite 170).

### Literatur

1. BEALE, G. H. (1980):  
The genetics of drug resistance in malaria parasites.  
Bull. WHO 58, 799-804.
2. BOUDREAU, E. F., WEBSTER, H. K., PAVANAND, K., THOSINGHA, L. (1982):  
Type II mefloquine resistance in Thailand.  
Lancet 2, 1335.
3. BRUCE-CHWATT, L. J. et al. (1986):  
Chemotherapy of malaria.  
2. Rev. Aufl., WHO Monograph Series no. 27. WHO, Genf.
4. DRAPER, C. C., BRUBAKER, G., GESER, A., KILIMALI, V. A. E. B., WERNSDORFER, W. H. (1985):  
Serial studies on the evolution of chloroquine resistance in an area of East Africa receiving intermittent malaria chemosuppression.  
Bull. WHO 63, 109-118.
5. HARINASUTA, T., MIGASEN, S., BOONAG, D. (1962):  
Chloroquine resistance in Thailand.  
UNESCO 1st Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasites.  
University of Singapore, pp 143-153.
6. LANDGRAF, B. (1993):  
In vivo und in vitro Empfindlichkeit von natürlichen Plasmodium falciparum Isolaten gegenüber verschiedenen Malariatherapeutika in Accra, Ghana.  
Dissertation, Universität Wien.
7. LITCHFIELD, J. T., WILCOXON, F. (1949):  
A simplified method of evaluating dose-effect experiments.  
J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99-113.
8. MABERTI, S. (1960):  
Desarrollo de resistencia a la pirimetamina. Presentacion de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela.  
Archivos Venezolanos de Medicina Tropical y Parasitologia Medica 3, 239-259.
9. MOORE, D. V., LANIER, J. E. (1961):  
Observations on two Plasmodium falciparum infections with abnormal response to chloroquine.  
Am. J. Trop. Med. Hyg. 10, 5-9.
10. NEIVA, A. (1910):  
Über die Bildung einer chininresistenten Rasse des Malariaparasiten.  
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 2, 131-140.

11. NOCHT, B., WERNER, H. (1910):  
Beobachtungen über eine relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien.  
Dtsch. Med. Wschr. 36, 1557-1560.
12. PAYNE, D. (1988):  
Did medicated salt hasten the spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* ?  
Parasitology Today 4, 112-115.
13. RIECKMANN, K. H. et al. (1968):  
Effects of chloroquine, quinine and cycloguanil upon the maturation of asexual erythrocytic forms of two strains of *P. falciparum* in vitro.  
Am. J. Trop. Med. Hyg. 17, 661-671.
14. RIECKMANN, K. H., CAMPBELL, G. H., SAX, L. J., MREMA, J. A. (1978):  
Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*. An in vitro micro technique.  
Lancet 1, 22-23.
15. SUEBSAENG, L., WERNSDORFER, W. H., ROONEY, W. (1986):  
Sensitivity to quinine and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Thailand.  
Bull. WHO 64: 759-765
16. TRAGER, W., JENSEN, J. B. (1976):  
Human malaria parasites in continuous culture.  
Science 193, 673-675.
17. WERNSDORFER, W. H. (1980):  
Field evaluation of drug resistance in malaria.  
Acta Tropica 37, 222-227.
18. WERNSDORFER, W. H. (1994):  
Epidemiology of drug resistance in malaria.  
Acta Tropica 56, 143-156.
19. WERNSDORFER, W. H., PAYNE, D. (1988)  
Drug sensitivity tests in malaria parasites. In: Wernsdorfer, W. H., MCGREGOR, I. A. (Hrsg.)  
Malaria: Principles and practice of malariology, 1765-1800. Churchill Livingstone, Edinburgh.
20. WERNSDORFER, W. H., WERNSDORFER, M. G. (1995):  
The evaluation of in vitro tests for the assessment of drug response in *Plasmodium falciparum*.  
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 17, 221-228.
21. WONGSRICHANALAI, C. et al. (1992):  
Emergence of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* in Thailand.  
Am. J. Trop. Med. Hyg. 47, 112-116.
22. WONGSRICHANALAI, C. et al. (1998):  
In vitro sensitivity to artesunate of *Plasmodium falciparum* in Thailand.  
Bull. WHO, 76 (im Druck)
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1965):  
Resistance of malaria parasites to drugs.  
WHO Tech. Rep. Ser. no. 529. WHO, Genf.
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1973):  
Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials.  
WHO Tech. Rep. Ser. no. 529. WHO, Genf.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1996):  
Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission.  
WHO document WHO/MAL/96.1077.

**Korrespondenzadresse** Prof. Dr. W. H. Wernsdorfer  
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien  
Kinderspitalgasse 15  
A-1095 Wien · Austria

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1998

Band/Volume: [20](#)

Autor(en)/Author(s): Wernsdorfer Gunther, Rooney W., Wernsdorfer Walther H.

Artikel/Article: [Kriterien für Arzneimittelresistenz bei Malariaerregern. 197-204](#)