

Artemisinin

Artemether, Artesunat, Arteether, Dihydroartemisinin

Handelsnamen:

- Artemether: Riamet, Coartem (nur in Kombination mit Lumefantrin).
- Arteether: Artemisan (Belgien).

Allein Artemether wird vor allem in Afrika von vielen, zumeist belgischen, indischen und chinesischen Firmen in unterschiedlichsten Dosierungen, Applikationsformen und auch Kombinationen unter Namen wie Artenam, Malartem, Artesaph, Gvither oder Artesiane vertrieben. Nicht immer sind die erhältlichen Dosierungen ausreichend – auch wenn es sich nicht um sogenannte »fake drugs« handelt.

Eigenschaften: Bereits im Jahr 340 n. Chr. empfehlen traditionelle chinesische Schriften zur Behandlung von Fieber Extrakte aus Blättern von *Artemisia annua*, dem Einjährigen Beifuß. 1971 konnten chinesische Wissenschaftler das kristalline Sesquiterpenlactonperoxid Artemisinin isolieren. Seitdem wird zunehmend auch in der westlichen Welt das semisynthetische Artemisinin zur hochwirksamen Behandlung der Malaria eingesetzt. *Artemisia annua* wächst auch an anderen Orten der Welt, hat aber gegenüber den Pflanzen in Sichuan nur einen verschwindenden Bruchteil des Gehaltes und Effektes von Artemisinin – ein deutliches Beispiel für die unterschiedliche lokale Qualität und Wirkung botanischer Heilpflanzen und ihrer Extrakte. *Artemisia* aus den traditionellen Produktionsorten in China und Vietnam wird nach Export mittlerweile an vielen Orten in Indien, Afrika und auch in Europa produziert, jedoch bisher ohne einheitlichen Qualitätsstandard (weitere Informationen zu *Artemisia* finden sich unter www.Artepal.org).

Durch Reduktion der Lactonstruktur wird das Halbacetat Dihydroartemisinin (Struk-

turformel s. Abb. 4.1-2) gewonnen. Über die Methylierung der Hydroxylgruppe erhält man das Vollacetat Artemether (Strukturformel s. Abb. 4.1-2), über die Verbindung der Hydroxylgruppe mit einer Carboxylgruppe der Bernsteinsäure entsteht Artesunat (Strukturformel s. Abb. 4.1-2). Artesunat ist deutlich hydrophiler und Artemether lipophiler als Dihydroartemisinin. Artesunat wird schnell und komplett durch Hydrolyse, Artemether langsam durch oxidative Desalkylierung jeweils in Dihydroartemisinin umgewandelt. Der aktive Teil aller Artemisinine ist der Endoperoxidring, der an der Alkylierung und Oxidation essenzieller Proteine und Lipide beteiligt ist.

Wirkungsweise: Die Wirkung der Artemisinine könnte einerseits über eine spezifische Hemmung einer membranständigen Kalzium-ATPase und des Kalziumtransports erfolgen. Andererseits könnte sie über eine Spaltung der Endoperoxidgruppe zu Kohlenstoffradikalen mit nachfolgender Inaktivierung von Proteinen und Störung der Polymerisation von Häm entfaltet werden.

Wirkungsspektrum: Klinisch ist jedes Artemisinin-Derivat hoch wirksam gegen alle Wildisolate und andere Malariaerreger, die eine Resistenz gegen andere Malariasubstanzen aufweisen.

Mit der besten Wirkung gegenüber späten Ringstadien und gleichzeitig ausreichender Elimination der frühen Stadien sind Artemisinine die effektivsten und am schnellsten wirkenden Malariatherapeutika.

Resistenz: Gegen Artemisinine hochresistente Malariastämme wurden bisher nicht gefunden, jedoch wurde bereits eine Reihe von Wildstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit und deutlich verlängerter Eliminationszeit unter Therapie nachgewiesen – zuerst im Westen von Kambodscha an

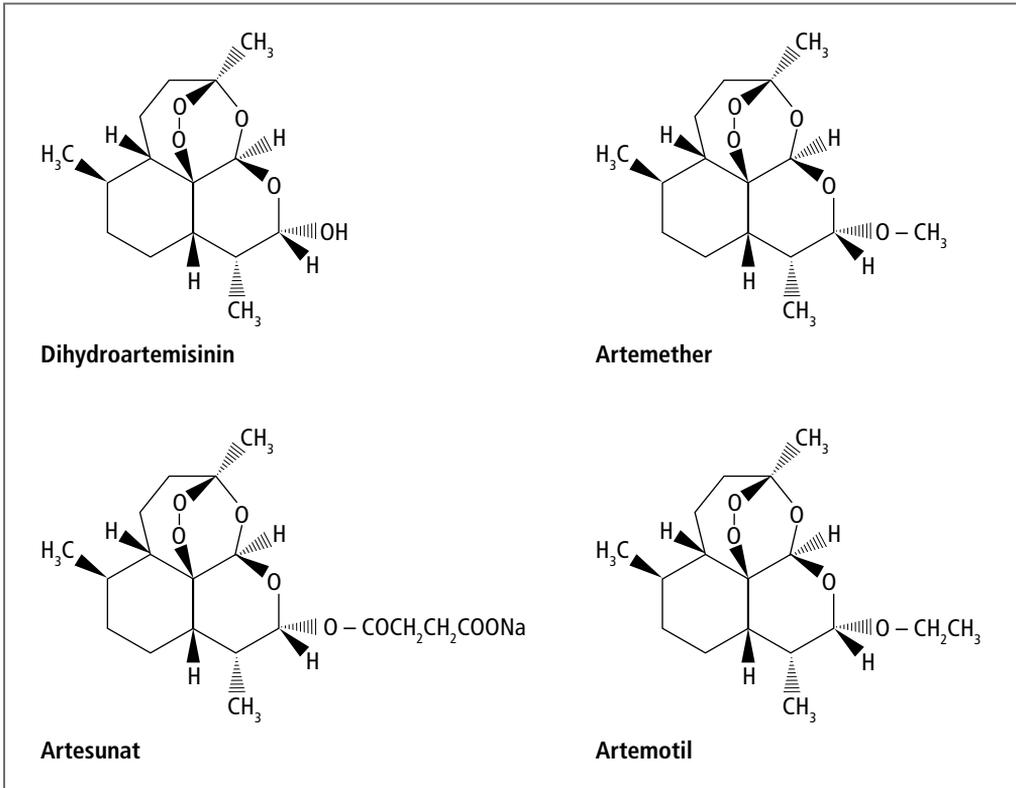


Abb. 4.1-2 Strukturformeln von Dihydroartemisinin ($C_{15}H_{24}O_5$), Artemether ($C_{16}H_{26}O_5$), Artesunat ($C_{19}H_{27}O_8$) und Artemotil ($C_{17}H_{28}O_5$).

der Grenze zu Thailand. Die seit 2005 nur in vitro bekannten und definierten Resistenzmutationen spielen hierbei jedoch keine Rolle, wenngleich in Zukunft vermehrt mit resistenten Stämmen gerechnet werden muss. Auch wurde bisher noch kein molekulares Modell für die Resistenzentwicklung ermittelt. Es scheint zum Erhalt der Wirksamkeit der Substanz in jedem Fall dringlich, mit Artemisinin-Derivaten im breiten Einsatz nur kombiniert zu behandeln. Ein weiterer Schutz vor Resistenz könnte die kurze Halbwertszeit des Mittels sein, die kaum einen prophylaktischen Einsatz ermöglicht.

Pharmakokinetik:

- **Artemotil** (Artecef; Strukturformel s. Abb. 4.1-2):
 - Artemotil ist das erste und bisher einzige nicht parenteral applizierbare Artemisinin-Derivat, das nach europäischen Maßstäben produziert und in Europa (Holland) zur Behandlung der schweren Malaria über eine **intramuskuläre** Applikation zugelassen ist.
 - Artemotil ist ein Ethylether des Dihydroartemisinin (Artemether) und wird über eine oxidative Dealkylierung in der Leber zum wirksamen Metaboliten Dihydroartemisinin umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt dementsprechend vorwiegend über Glucuronidierung in Fäzes und Urin.

- Nach i. m. Injektion erfolgt die langsame Abgabe der Substanz in die Zirkulation mit Plasmaspitzenpegeln nach 3–12 h, weshalb eine doppelte Initialdosis verabreicht werden sollte. Auch klinisch entspricht die Wirkung des Metaboliten der von Artemether.
- Artemotil hat im Gegensatz zu anderen Artemisinin-Derivaten bei Injektion eine lange Halbwertszeit von ca. 20 h. Maximale kumulative Dosierungen werden mit 11–12 mg/kg Kg erreicht.
- **Artesunat** (Malacef; s. Abb. 4.1-2):
 - Artesunat ist das bisher einzige **intravenös** applizierbare Artemisinin-Derivat (Natriumsalz des Hemisuccinates des Artemisinin).
 - Artesunat ist wasserlöslich, aber nicht stabil in neutralen oder sauren Lösungen, und muss deshalb vorab in Bicarbonat gelöst werden. Artesunat ist prinzipiell auch oral, rektal oder intramuskulär applizierbar: dort nach fast kompletter Absorption schnelle Plasmaspitzenpegel nach jeweils 1,5, 2 und 0,5 h (Abb. 4.1-3).
 - Wie Artemotil wirkt Artesunat vorwiegend über den Hauptmetaboliten **Dihydroartemisinin**, der allerdings zwar auch sehr rasch, aber deutlich langsamer als Artesunat bei einer Halbwertszeit von 45 min eliminiert wird.
 - Das Ausmaß der Eiweißbindung ist unbekannt.
 - Bisher keine Hinweise auf eine erforderliche Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz (Tab. 4.1-2).

Interaktionen: Artemether und Lumefantrin sind Substrate von CYP3A4. Die gleichzeitige Gabe von Induktoren bzw. Hemmern des CYP3A4 kann zu einer Erhöhung bzw. Abnahme der Lumefantrin- und Artemether-Exposition führen.

Interaktionen mit weiteren Antimalaria-Präparaten: Eine kombinierte Gabe von Riamet und Mefloquin sollte im Regelfall vermieden werden (verminderte Bioverfügbarkeit von Lumefantrin). Bei gleichzeitiger Gabe von Riamet und Chinin erhöhtes Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung und geringere Plasmaspiegel von Chinin möglich.

Indikationen:

Riamet wird zur **oralen Behandlung** von Erwachsenen, Kleinkindern und Kindern mit akuter, unkomplizierter Malaria (Infektionen mit Plasmodium falciparum oder Mischinfektionen, an denen Plasmodium falciparum beteiligt ist) eingesetzt.

Auch als Notfallmedikament (»stand-by-emergency treatment«) einsetzbar. Riamet ist wirksam bei sensiblen und resistenten *P. falciparum*, weshalb es auch bei Malariainfektionen angewendet werden kann, die in Gebieten mit hoher Resistenz gegen andere Antimalariamittel erworben wurden.

Artesunat wird zur **parenteralen Behandlung** der schweren bzw. zerebralen Malaria und/oder unmöglichen oralen Behandlung unter Berücksichtigung der Zulassungsbeschränkungen eingesetzt, solange keine EMEA-geprüfte Applikationsform vorliegt.

Aufgrund des außerordentlich schnellen Wirkungseintritts, des günstigeren Nebenwirkungsprofils und bisher noch fehlender Resistenzen ist Artesunat i. v. bei schwerer (z. B. zerebraler) Malaria tropica zumindest die initial gegenüber Chinin zu bevorzugende Substanz, die allerdings dann auch verfügbar sein muss.

Falsche Indikationen: Riamet wurde nicht geprüft bei und ist nicht indiziert für die Behandlung einer Malaria, verursacht durch *P. vivax*, *P. malariae* oder *P. ovale*. Keine Behandlung der Leberstadien.

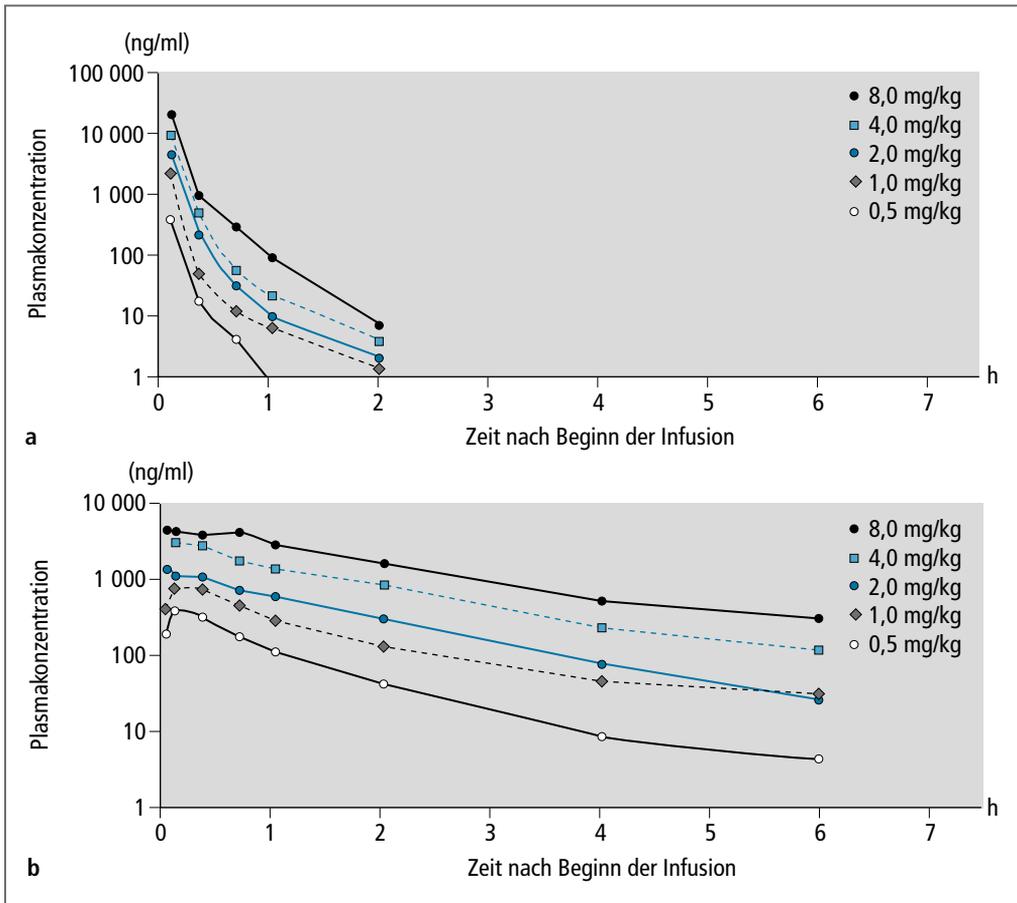


Abb. 4.1-3 Zeitabhängige Plasmakonzentrationskurven (Mittelwerte von jeweils 6 gesunden Probanden pro Dosis) von **(a)** Artesunat und **(b)** dem aktiven Metaboliten Dihydroartemisinin nach 2-minütiger Artesunat-Kurzinfusion mit 0,5,

1, 2, 4 und 8 mg/kg (nach Li Q, Cantilena LR, Leary KJ et al. Pharmacokinetic profiles of artesunate after single intravenous doses at 0.5, 1, 2, 4, and 8 mg/kg in healthy volunteers: a phase I study. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 615–21).

K Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirk- oder Hilfsstoffe.
- Schwere Leber- und Niereninsuffizienz. Patienten mit schwerer Malaria (in Anlehnung an die WHO-Definition nur Riamet).
- 1. Trimenon der Schwangerschaft (Riamet und andere Artemisinin-Derivate haben

im Tierversuch ein teratogenes Potenzial mit zunehmendem Risiko während der frühen Phase der Schwangerschaft gezeigt). Während des 2. und 3. Trimenons sollte das Präparat nur eingesetzt werden, wenn dies absolut notwendig ist. In vielen dokumentierten Behandlungen von Schwangeren mit Malaria wurden jedoch bisher keine teratogenen Schädigungen beobachtet. Während der Stillzeit sollte