



Magic Bullets to Conquer Malaria

Malaria ist eine der am weitesten verbreiteten fortschreitenden und tödlichen Krankheiten, die der Mensch schon seit Urzeiten mit natürlichen Heilmitteln einzudämmen versucht. Nach der Isolierung von Chinin aus der Rinde des *Cinchona*-Baums durch Pelletier und Caventou im Jahr 1820 waren es überraschenderweise synthetische Farbstoffe, die zur Mitte des 19. Jahrhunderts als die ersten synthetischen Antimalariawirkstoffe bekannt wurden. In den letzten beiden Jahrzehnten jenes Jahrhunderts bildeten die Identifizierung des Parasits und Erkenntnisse über Ansteckung und Übertragungswege von Malaria die Grundlage für erste Chemotherapien. Zu dieser Zeit kam der Produktion und dem Handel mit Chinin eine große Bedeutung zu. Engpässe während des Zweiten Weltkriegs regten die Suche nach synthetischen Wirkstoffen an, um der Abhängigkeit von der Chininversorgung ein Ende zu machen. Vor diesem Hintergrund spielt sich die Handlung dieses Buchs ab, die mehrere Jahrhunderte überspannt und den Leser auf alle fünf Kontinente führt. Offensichtlich spielen dabei medizinische und wissenschaftliche Ziele eine wichtige Rolle, aber auch geographische, historische, finanzielle und politische Faktoren waren – und sind auch weiterhin – von entscheidender Bedeutung.

Irwin Sherman präsentiert das Thema in Form einer Abenteuergeschichte, der zu folgen manchmal nicht einfach ist, sind doch viele Wissenschaftler an vielen verschiedenen Orten und zu vielen verschiedenen Zeiten darin verwickelt. Seine Beschreibung der Ereignisse ist lebhaft und atmosphärisch, angereichert mit Details aus dem Leben der Protagonisten, mit Hinweisen auf Kooperationen, Kontroversen und Konflikte. Genius, Neugier und Arbeit – Unmengen akribischer Arbeit – bilden den charakteristischen Grundstock für die Fortschritte der Malariaforschung, die mit mehr als einem Nobel-Preis bedacht wurden.

Nachdem im ersten Kapitel die Entdeckung und wissenschaftliche Beschreibung des Malaria-parasits zwischen 1880 und 1980 nachgezeichnet wird, befasst sich Abschnitt 2 mit der Geschichte von *Cinchona* und Chinin. Die darauf folgenden Abschnitte stellen die Entwicklung der wichtigsten Gruppen synthetischer Wirkstoffe vor, mit Erfolgen und Rückschlägen. Auch die Toxizität der Wirkstoffe und die Resistenzentwicklung des Parasits werden thematisiert.

Der erste synthetische Antimalariawirkstoff, das 9-Aminoacridin-Derivat Atabrin, wurde von seinen deutschen Herstellern im Jahr 1932 auf den

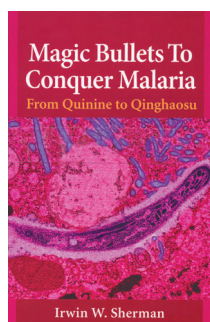
Markt gebracht und weltweit als Chininersatz eingesetzt, vor allem von der US-Armee im Pazifikkrieg. Auf der Suche nach Medikamenten mit weniger Nebenwirkungen entwickelten deutsche Chemiker 1934 dann Chloroquin, ein 4-Aminochinolin, das zunächst den Namen Resochin erhielt. Heute mag es unglaublich klingen, aber aufgrund von Testergebnissen zur Vogel malaria wurde der Wirkstoff verworfen. Das Fehlen eines geeigneten Tiermodells verzögerte also die Entwicklung von Chloroquin bis zu erneuten Tests durch die Franzosen und zur Wiederentdeckung durch die Amerikaner im Jahr 1943. Chloroquin wurde 1947 in die klinische Praxis eingeführt und blieb über 25 Jahre der Wirkstoff der Wahl (Abschnitt 3).

Abschnitt 4 beschreibt die Anwendung von antimikrobiellen Inhibitoren des Tetrahydrofolat-Wegs, Sulfonamiden und Pyrimethaminen im Kampf gegen Malaria. 8-Aminochinoline, die Inhibitoren des Leberstadiums der Krankheit, werden in Abschnitt 5 behandelt, und Abschnitt 6 zeichnet Aufstieg und Fall von Mefloquin nach, das wie Chinin ein 4-Chinolinalkohol ist.

In einigen Fällen wurden sehr nützliche Wirkstoffe synthetisiert, getestet und angewendet lange bevor ihr vermutliches Ziel und ihr Mechanismus aufgeklärt wurden. Die lebenswichtige Aufgabe, vor allem Soldaten vor der Krankheit zu schützen, führte dazu, dass Wirkstoffe schon wenige Jahre nach ihrer Entdeckung in großem Maßstab eingesetzt wurden.

Antibiotika spielen zur Unterstützung der Malaria-therapie seit den 1970er Jahren eine wichtige Rolle. So rechtfertigt sich der Exkurs in die Antibiotika-Entwicklung während des Zweiten Weltkriegs, der in Abschnitt 9 präsentiert wird. Auch hier lagen nur drei Jahre Forschung zwischen den ersten Versuchen mit Penicillin an Mäusen und seiner Produktion in großen Mengen für Soldaten und Patienten mit Staphylokokken- und Streptokokken-Infektionen. In den 1950er Jahren getestete Antibiotika hatten keinen praktischen Wert für die Therapie akuter Malariaanfälle. Seit Mitte der 1970er Jahre haben aber die Chloroquin-Resistenz von *Plasmodium* und tiefergehende Erkenntnisse zur Biologie des Parasits die Suche nach Antibiotika mit Antimalariawirkung wiederbelebt.

Abschnitt 8 dreht sich um die Entdeckung von Artemisinin und den Artemisinin-Kombinationstherapien, die heute empfohlen werden. Der Autor verweist auf die Rolle der Weltgesundheitsorganisation WHO und die problematische Zusammenarbeit mit China. Die Tatsache, dass Artemisinin schon seit den 1970er Jahren in Asien millionenfach erfolgreich eingesetzt wurde, bevor die Weltgesundheitsorganisation sich offiziell für den Wirkstoff zu interessieren begann, wird aber nicht gebührend gewürdigt. Auch auf die mangelhafte



Magic Bullets to Conquer Malaria
From Quinine to Qinghaosu.
Von Irwin W. Sherman. ASM Press, Washington, D.C., 2010. 312 S., geb., 39.95 \$.—ISBN 978-1555815431

Versorgung mit Artemisinin und seinen schwankenden Preis wird Bezug genommen.

In Abschnitt 10 wird die Eindämmung der Krankheit als ein „erfüllbarer Traum“ dargestellt, denn ihre Ausrottung ist unvorstellbar. Die erste Strategie, um die Übertragung von Malaria zu verhindern, ist es, die Stechmücken zu töten, etwa mithilfe von Insektizid-imprägnierten Netzen. Eine Alternative wäre, die Ansteckung von Stechmücken durch Menschen über einen Übertragungshemmenden Impfstoff zu verhindern. Hierin setzt man einige Hoffnung, eine konkrete Substanz ist aber noch nicht gefunden (Kapitel 11). Sherman ist der Meinung, „*medicines may offer the best practical and economic way to effectively control the disease*“ (S. 246, Kapitel 12). Daher ist es bedauerlich, dass er nicht auf die synthetischen Analoga von Artemisinin (Trioxolane, Tetraoxane, Trioxaquine) und Ferroquin eingeht, obwohl einige davon sich zurzeit in klinischen Tests befinden.

Neben häufigen Wiederholungen chemischer Strukturen, die gelegentlich auch stereochemische Fehler enthalten (z. B. auf S. 172–173) haben sich auch einige historische Ungenauigkeiten eingeschlichen (mit dem Bau des Panama-Kanals wurde nicht 1907 begonnen, wie auf S. 41 zu lesen steht). Außerdem finden sich in den Literaturverweisen

vor allem Übersichtsartikel anstelle der Originalbeiträge (selbst wenn diese leicht zugänglich sind), worüber weder Wissenschaftler noch Historiker glücklich sein dürften. Bei all dem muss man aber berücksichtigen, dass wir nicht über ein Lehrbuch für Chemiker oder Parasitologen sprechen, sondern über eine geschichtliche Erzählung, die einer breiten Leserschaft zeigen will, dass die Chemie eine entscheidende Rolle für das Wohlergehen der Menschheit spielen kann.

Irwin Sherman zitiert schließlich Wallace Peters, den Autor von rund 350 Veröffentlichungen über Malaria-Chemotherapie und Wirkstoffresistenzen, der die nachfolgende Forschergeneration kritisiert: „*few of them [young investigators] have the remotest idea or interest in what has gone before them. It is an unfortunate fact of life that the younger you are the less you want to understand what has gone before you, internet or no internet!*“. Shermans Buch könnte in diesem Punkt Abhilfe schaffen.

Anne Robert

Laboratoire de Chimie de Coordination
CNRS, Toulouse (Frankreich)

DOI: 10.1002/ange.201103861