

# Behandlung von Viszeraler Leishmaniose: Modellvorhersagen zur Ausbreitung von Antimon-resistenten *Leishmanien* in Bihar, Indien

## **Hintergrund**

Viszerale Leishmaniose (VL) verursacht jedes Jahr weltweit etwa 500,000 neue Fälle und mehr als 50,000 Tote. Etwa 60% aller VL-Patienten treten auf dem Indischen Subkontinent auf, wovon etwa 90% aus Bihar, Indien, stammen. Die Regierungen von Indien, Nepal und Bangladesch verabschiedeten 2005 ein regionales Eliminationsprogramm mit dem Ziel bis 2015 die VL Inzidenz von etwa 22 Erkrankten je 10,000 Einwohner auf nur noch einen Fall zu reduzieren. Antimon-Präparate werden seit Jahrzehnten zur Behandlung von VL verwendet. Die vorwiegend in Bihar beobachteten, schnell anwachsenden Raten an fehlgeschlagenen Behandlungen auf bis zu 65%, werden auf Antimon-resistente *Leishmanien* zurückgeführt. Laboruntersuchungen legen nahe, dass resistente *Leishmania*-Stämme auch in Antimon-freier Umgebung den sensitiven Stämmen überlegen sind.

## **Methode und Ergebnisse**

Wir nutzen ein deterministisches Modell, bestehend aus einem System gewöhnlicher Differentialgleichungen, um die Entstehung und Ausbreitung von resistenten Parasiten zu simulieren. Mit Hilfe einer Sensitivitätsanalyse wurden Parameter-Sets identifiziert, die erlauben, den beobachteten, schnellen Anstieg von fehlgeschlagenen Antimon-Behandlungen in Bihar zwischen 1980 und 1997 zu simulieren. Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass Antimon-Resistenz alleine nicht ausreicht, um die Bihar Beobachtungen zu erklären. Daher wurden 2 Hypothesen zu zusätzlichen Fitnessfaktoren in Antimon-resistenten Parasiten untersucht: die zusätzliche Fitness ist (i) Wirt-bezogen und steigert den Anteil symptomatisch Erkrankter nach Infektion, oder (ii) Vektor-bezogen und steigert die Infektionswahrscheinlichkeit für Sandmücken nach einer Blutmalzeit an einem infizierten Wirt.

## **Schlussfolgerungen**

Beide Hypothesen zu einer zusätzlichen Überlegenheit von resistenten Parasiten bieten Erklärungsmöglichkeiten für die rasch absinkende Effektivität der Antimon-Behandlung. Der Wirt-bezogene Fitnessfaktor (die Pathogenität resistenter Parasiten ist erhöht) wäre klinisch beobachtbar. Der Vektor-bezogene Fitnessfaktor (die Übertragung resistenter Parasiten ist erhöht) könnte völlig unbemerkt über asymptomatische Parasitenträger erfolgen. Beide zusätzlichen Fitnessfaktoren bewirken, dass sensitive Parasiten vollständig durch Resistente ersetzt werden, auch wenn die Antimon-Behandlung durch andere Medikamente ersetzt wird.