

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von *Plasmodium knowlesi*
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Plasmodium knowlesi ist ein Parasit der Familie der *Plasmodiidae*. Er ist in Südostasien, v. a. Malaysia, weit verbreitet [1]. Neben *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* und *Plasmodium malariae* ist er der fünfte bekannte Erreger humaner Malariaerkrankungen. Diese können wie bei den von *P. falciparum* hervorgerufenen Erkrankungen schwer bzw. tödlich verlaufen [2–4]. *P. knowlesi* ist in Malaysia der häufigste Malariaerreger [5]. Die Trophozoiten, Schizonten und Gametozyten von *P. knowlesi* sind morphologisch nicht von denen von *P. malariae* zu unterscheiden, der eine vergleichsweise milde Malariaerkrankung auslöst. Aus diesem Grund wurde erst 2004 erkannt, dass *P. knowlesi* nicht nur milde, sondern auch sehr schwer verlaufende Malariaerkrankungen hervorrufen kann [6].

Der Lebenszyklus von *P. knowlesi* ist typisch für Plasmodien. Durch Stechmücken werden Sporoziten in die Blutbahn des Wirtes (verschiedene Affenarten, Mensch) injiziert und gelangen in die Leber. Dort vermehren sie sich asexuell und bilden Schizonten. Aus den Schizonten werden Merozoiten freigesetzt, die Erythrozyten befallen, in denen ein weiterer asexueller Vermehrungszyklus erfolgt, bei dem in den Blutkörperchen massenhaft Trophozoiten gebildet werden. Am Ende des asexuellen Vermehrungszyklus brechen die Erythrozyten auf und setzen Trophozoiten frei, die andere Erythrozyten befallen können. In den Erythrozyten kann es statt zur Bildung von Trophozoiten auch zur Bildung von weiblichen bzw. männlichen Makro- bzw. Mikrogametozyten kommen. Werden diese Makro- und Mikrogametozyten bei einer Blutmahlzeit von einer Stechmücke aufgenommen, wird der sexuelle Zyklus in der Stechmücke vollendet. Die Mikrogametozyten penetrieren die Makrogametozyten, so dass Zygoten gebildet werden. Die Zygoten entwickeln sich zu Ookineten und Oozysten weiter, aus denen infektiöse Sporoziten freigesetzt werden, die wiederum zu den Speicheldrüsen der Stechmücken gelangen und einen neuen Infektionszyklus auslösen können.

Der asexuelle Reproduktionszyklus von *P. knowlesi* in den Erythrozyten ist mit 24 h kürzer als bei anderen Malaria-Erregern, so dass die mit der Freisetzung der Parasiten aus den Erythrozyten einhergehenden typischen Fieberschübe täglich und nicht alle 48 bzw. 72 h auftreten, wie es bei Erkrankungen der Fall ist, die durch andere Malariaerreger hervorgerufen werden.

P. knowlesi wird durch *Anopheles latens*, *Anopheles hackeri*, *Anopheles dirus*, *Anopheles balabacensis* und *Anopheles cracens* übertragen, die zur *Anopheles leucosphyrus*-Gruppe gehören [7]. Ihr bevorzugtes Habitat sind Wälder. Aus diesem Grund erfolgt die Ansteckung von Menschen über Stechmücken meist ausgehend von den Reservoirwirten, Javaneraffen (*Macaca fascicularis*), Südlichen Schweinsaffen (*Macaca nemestrina*), Mützenlanguren

(*Presbytis* sp.) und Brillenlanguren (*Trachypithecus* sp.) [8]. Experimentell können neben den o. g. Affen auch Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) und andere Affenarten infiziert werden.

Zur Behandlung werden Artemisinin-derivate empfohlen [9].

In den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe ist *P. knowlesi* der Risikogruppe 3** zugeordnet. Die Einstufung laut Arbeitnehmerschutzrichtlinie 2000/54/EG (geändert durch Richtlinie (EU) 2019/1833 vom 24. Oktober 2019) wurde im Oktober 2019 ebenfalls auf die Risikogruppe 3** erhöht [10]. Zuvor war *P. knowlesi* als Vertreter der „*Plasmodium* spp. außer *P. falciparum*“ der Risikogruppe 2 zugeordnet [11].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird *Plasmodium knowlesi* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 3**** zugeordnet.

Gentechnische Arbeiten mit *P. knowlesi* als Spender- und/oder Empfängerorganismus sind in der Sicherheitsstufe 3 durchzuführen, sofern mit Überträgern gearbeitet wird. Bei gentechnischen Arbeiten ohne Überträger kann die Einstufung in die **Sicherheitsstufe 2** erfolgen, sofern keine Nukleinsäureabschnitte übertragen werden, die das Gefährdungspotenzial von *P. knowlesi* erhöhen.

Begründung

Bei *P. knowlesi* handelt es sich um einen Parasiten, der genau wie *P. falciparum* potenziell tödlich verlaufende Malariaerkrankungen hervorruft. Arbeiten ohne Überträgerorganismen haben ein verringertes Gefährdungspotenzial, so dass sie der Sicherheitsstufe 2 zugeordnet werden.

Literatur

1. **Zaw MT, Lin Z** (2019). Human *Plasmodium knowlesi* infections in South-East Asian countries. *J Microbiol Immunol Infect* **52**(5):679–84.
2. **Barber BE, William T, Grigg MJ, Menon J, Auburn S, Marfurt J, Anstey NM, Yeo TW** (2013). A Prospective Comparative Study of Knowlesi, Falciparum, and Vivax Malaria in Sabah, Malaysia: High Proportion With Severe Disease From *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium vivax* But No Mortality With Early Referral and Artesunate Therapy. *Clin Infect Dis* **56**(3):383–97.
3. **Daneshvar C, Davis TME, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PCS, Singh B** (2009). Clinical and Laboratory Features of Human *Plasmodium knowlesi* Infection. *Clin Infect Dis* **49**(6):852–60.
4. **William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, Khoo S, Fredrick C, Jelip J, Anstey NM, Yeo TW** (2011). Severe *Plasmodium knowlesi* Malaria in a Tertiary Care Hospital, Sabah, Malaysia. *Emerg Infect Dis* **17**(7):1248–55.
5. **Yusof R, Lau YL, Mahmud R, Fong MY, Jelip J, Ngian HU, Mustakim S, Hussin HM, Marzuki N, Mohd AM** (2014). High Proportion of Knowlesi Malaria in Recent Malaria Cases in Malaysia. *Malaria J* **13**:168.
6. **Singh B, Sung LK, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, Thomas A, Conway DJ** (2004). A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* **363**(9414):1017–24.
7. **Moyes CL, Shearer FM, Huang Z, Wiebe A, Gibson HS, Nijman V, Mohd-Azlan J, Brodie JF, Malaivijitnond S, Linkie M, Samejima H, O'Brien TG, Trainor CR, Hamada Y, Giordano AJ, Kinnaird MF, Elyazar IRF, Sinka ME, Vythilingam I, Bangs MJ, Pigott DM, Weiss DJ, Golding**

- N, Hay SI** (2016). Predicting the geographical distributions of the macaque hosts and mosquito vectors of *Plasmodium knowlesi* malaria in forested and non-forested areas. *Parasites Vectors* **9**(1):1–12.
8. **Coatney GR** (1971). *The Primate Malaria*. U.S. Government printing office, Washington, DC
 9. **RKI** (2014). *Plasmodium knowlesi*: Fallberichte der ersten nach Deutschland importierten Infektionen. *Epid Bull* **14**:112–6.
 10. **TRBA** (2013). Einstufung von Parasiten in Risikogruppen (TRBA 464) <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-464.html>. Besucht am 5. September 2019.
 11. **EU** (2019). Richtlinie (EU) 2019/1833 der Kommission vom 24. Oktober 2019 zur Änderung der Anhänge I, III, V und VI der Richtlinie 2000/54/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich rein technischer Anpassungen <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32019L1833>. Besucht am 16. Juni 2020.