

Thierry Rolling^{1,2}, Tsiri Agbenyega³, Saadou Issifou⁴, Peter G Kremsner^{4,5}, Gerd D Burchard^{1,2}, Benjamin G Mordmüller^{4,5}, Jakob P Cramer^{1,2}

¹ Sektion Tropenmedizin, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ² Sektion Klinische Forschung, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg; ³ Kwame Nkrumah University of Science and Technology, School of Medicine, Kumasi, Ghana; ⁴ Centre de recherches médicales, Hôpital Albert Schweitzer, Lambaréné, Gabun; ⁵ Institut für Tropenmedizin, Universitätsklinikum Tübingen

Einleitung:

Parenterales Artesunat gilt aufgrund seiner antiparasitären Überlegenheit gegenüber Chinin als Therapie der Wahl bei komplizierter Malaria. Daten zur mittel- und langfristigen Sicherheit sind bisher jedoch spärlich. Nach der Einführung von Artesunat in Europa wurde erstmals von relevanten Nebenwirkungen berichtet. Ein signifikanter Anteil der mit Artesunat behandelten Patienten entwickelte eine teilweise transfusionspflichtige Hämolyse in der dritten Woche nach Behandlungsbeginn. In den großen prospektiven Effektivitätsstudien zu Artesunat betrug die Nachbeobachtungszeit lediglich einige Tage, daher ist nicht bekannt, ob dieser unerwünschte Effekt auch bei afrikanischen Kindern auftritt.

Methoden:

Diese Studie wurde als Substudie der multizentrischen "Comparative, Open Label, Dose and Regimen Optimization Follow-up Study of Intravenous and Intramuscular Artesunate in African Children With Severe Malaria" in Lambaréné, Gabun and in Kumasi, Ghana implementiert. Hospitalisierte, an komplizierter Malaria erkrankte Kinder zwischen 6 Monaten und 10 Jahren wurden rekrutiert und mit insgesamt 12 mg/kg Körpergewicht parenteralem Artesunat behandelt. Im Anschluss erfolgte ein voller Zyklus mit gewichtsadaptiertem Artemether/Lumefantrin. Klinische und laborchemische Parameter wurden bei der Erstvorstellung (Tag 0) und bei Nachuntersuchungen an Tag 7, 14 und 28 erhoben. Als Endpunkt wurde der Anteil der Kinder mit Zeichen einer Hämolyse an Tag 14 gewählt (definiert als Abfall des Hämoglobins (Hb) zwischen Tag 7 und 14, Anstieg der LDH zwischen Tag 7 und 14, sowie niedrigem Haptoglobin an Tag 14).

Ergebnisse:

- Es konnten 102 Kinder mit komplizierter Malaria rekrutiert werden. 2 Kinder verstarben während der initialen Hospitalisierung.
- Für 74 Kinder lagen alle notwendigen Daten vor und diese konnten somit in die Endpunktanalyse eingeschlossen werden.
- Insgesamt zeigten hiervon 5 Kinder (7%) Zeichen einer Hämolyse an Tag 14. (Fig.1). Ein Kind hatte eine schwere hämolytische Anämie (H4) und musste mehrfach transfundiert werden,
- Patienten mit Zeichen einer Hämolyse an Tag 14 stellten sich mit einer initial signifikant höheren Parasitämie vor und waren signifikant jünger (Tab. 1).

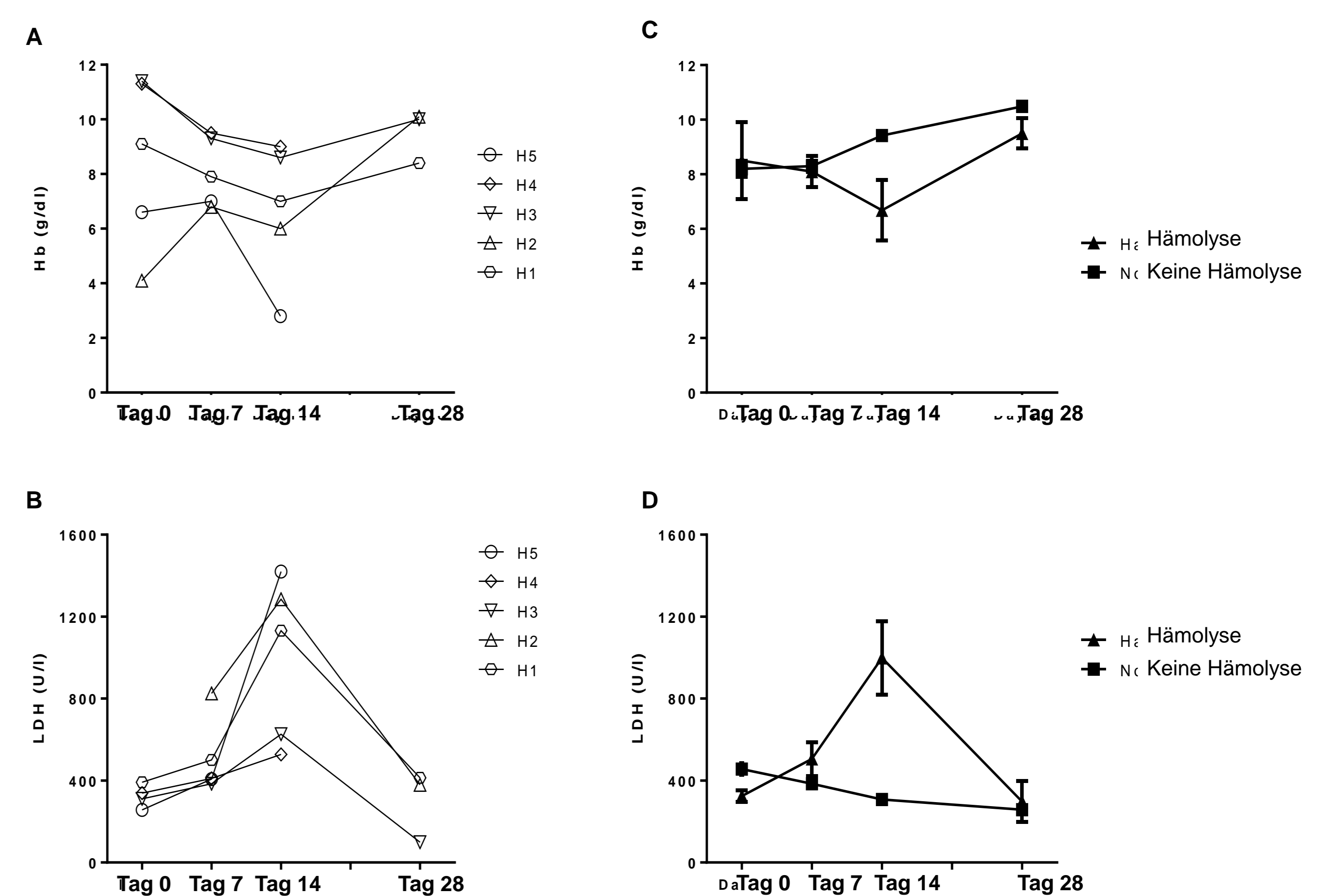


Fig.1 : Zeitverlauf der Hämolyseparameter.: A) Zeitverlauf von Hb für Patienten mit Hämolyse, B) Zeitverlauf von LDH für Patienten mit Hämolyse; C) Vergleich des Zeitverlaufs von Hb des Zeitverlaufs von Patienten mit und ohne Hämolyse (Arithmetisches Mittel \pm SEM); D) Vergleich des Zeitverlaufs von LDH von Patienten mit und ohne Hämolyse (Arithmetisches Mittel \pm SEM)

	Keine Hämolyse	Hämolyse	p
n	67	5	
Alter in Monaten, Median (IQR)	43 (24-78)	24 (9-43)	0,05
Parasitämie (GMPD), / μ l (95%CI)	92.642 (66.465-129.159)	306.968 (199.825-471.512)	0,03
Mädchen, % (n)	31 (21)	40 (2)	0,65
Initialer Hb, g/dl (95% CI)	8,2 (7,6-8,7)	8,5 (4,6-12,4)	0,70
Hb Tag 14, g/dl (95% CI)	9,4 (9,1-9,7)	6,7 (3,6-9,8)	0,01

Tab 1 :Vergleichende Darstellung der Charakteristika von Patienten mit und ohne Hämolyse

Schlussfolgerung:

Hiermit konnte unsere Arbeitsgruppe erstmals zeigen, dass auch ein signifikanter Anteil von afrikanischen Kindern eine klinisch relevante Hämolyse zwei Wochen nach parenteralem Artesunat zur Therapie der komplizierten Malaria entwickelt. Hyperparasitämie und junges Alter scheinen Risikofaktoren für das Entwickeln einer solchen verspäteten Hämolyse zu sein. Aufgrund der deutlichen antiparasitären Überlegenheit von Artesunat gegenüber Chinin sollte Artesunat weiterhin die Therapie der ersten Wahl der komplizierten Malaria bleiben. Allerdings ist eine regelmäßige Nachkontrolle für mindestens vier Wochen nach Therapie mit Artesunat klinisch indiziert..