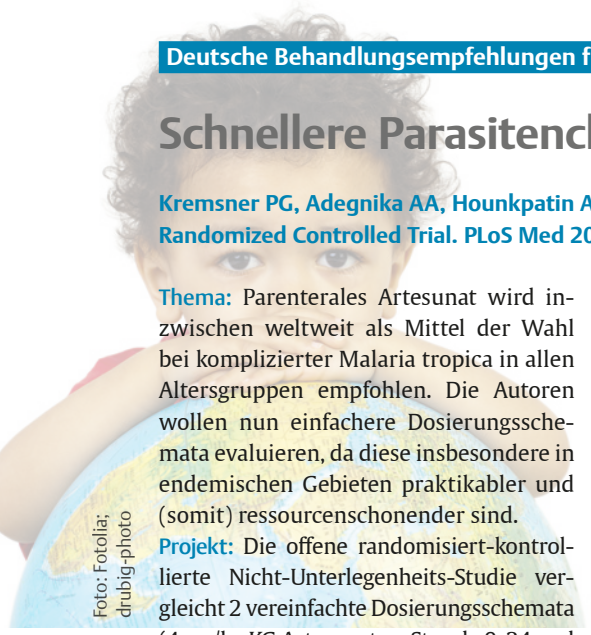

Foto: Fotolia; drubig-photo

Deutsche Behandlungsempfehlungen für Malaria ändern sich nicht

Schnellere Parasitenclearance durch intramuskuläres Artesunat

Kremsner PG, Adegnika AA, Hounkpatin AB et al. Intramuscular Artesunate for Severe Malaria in African Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. PLoS Med 2016; 13: e1001938

Thema: Parenterales Artesunat wird inzwischen weltweit als Mittel der Wahl bei komplizierter Malaria tropica in allen Altersgruppen empfohlen. Die Autoren wollen nun einfachere Dosierungsschemata evaluieren, da diese insbesondere in endemischen Gebieten praktikabler und (somit) ressourcenschonender sind.

Projekt: Die offene randomisiert-kontrollierte Nicht-Unterlegenheits-Studie vergleicht 2 vereinfachte Dosierungsschemata (4 mg/kg KG Artesunat an Stunde 0, 24 und 48 i. v. gegen i. m.) mit einem Kontrollschema (2,4 mg/kg KG Artesunat an Stunde 0, 12, 24, 48 und 72 i. m.). Eingeschlossen wurden Kinder zwischen 6 und 120 Monaten mit Malaria tropica und klinischen Zeichen, die eine stationäre Aufnahme notwendig machten. Rekrutiert wurde in 7 Krankenhäusern in Gabun, Gambia, Ghana, Kenia und Malawi. Der primäre Endpunkt war die Proportion der Patienten mit einer 99 % Parasitenclearance innerhalb der ersten 24 Stunden. Die gesamte Nachbeobachtungszeit betrug 28 Tage.

Aufgrund des Nachweises einer verzögerten Hämolyse bei 5 von 72 Patienten in einer Substudie [1] wurde zusätzlich post hoc das Auftreten von Anämien in der Gesamtpopulation ab dem siebten Tag nach Studieneinschluss analysiert.

Ergebnisse: Es wurden 1047 Patienten eingeschlossen, von denen 87 % mindestens ein Kriterium für eine komplizierte Malaria erfüllten. 78 % der Patienten, die das einfachere i. m.-Schema erhielten zeigten eine 99 %-Parasitenclearance innerhalb der ersten 24 Stunden, verglichen mit 79 % in der Kontrollgruppe und 74 % in der vereinfachten i. v.-Gruppe. Insgesamt starben 16 (1,5 %) der eingeschlossenen Patienten.

Bei 192 Patienten wurde in der Nachbeobachtungsperiode eine Anämie (Hb < 7,0 g/dl) nachgewiesen, wovon dies bei 185 an Tag 7 der Fall war. Dies liegt am Studiendesign, da lediglich an Tag 7 eine Hb-Kontrolle vorgesehen war. 4 der 192 Patienten erhielten in der Nachbeobachtungsperiode eine Transfusion. Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben sich hinsichtlich einer Anämie nicht.

Fazit: Das vereinfachte intramuskuläre Verabreichungsschema (3 Dosen à 4 mg/kg KG alle 24 Stunden) war dem Kontrollschema (5 Dosen à 2,4 mg/kg KG) hinsichtlich der 99 %-Parasitenclearance nach 24 Stunden nicht unterlegen. Dies konnte für das vereinfachte intravenöse Schema (3 Dosen à 4 mg/kg KG) nicht gezeigt werden. Die intramuskulären Schemata zeigten beide eine schnellere Kinetik in Bezug auf die Parasitenclearance.

Kommentar

Interessant ist die unterschiedliche Kinetik der beiden i.m.-Gruppen im Vergleich zur i. v.-Gruppe. Entsprechend dieser großen Studie lässt sich somit zumindest bei afrikanischen Kindern – auch aufgrund der einfacheren Handbarkeit – eine Präferenz für eine i. m.-Gabe erkennen. Bezüglich der antiparasitären Wirksamkeit in den ersten 24 Stunden zeichnet sich kein Unterschied zwischen der vereinfachten intramuskulären Gabe und der intramuskulären Kontrollgruppe auf.

Entsprechend den Daten der beiden großen klinischen Studien zu Artesunat (AQUAMAT und SEAQUAMAT) sowie den Empfehlungen der WHO und internationaler Leitlinien wird in der klinischen Praxis in Endemiegebieten, aber auch in Deutschland, aktuell für mindestens 24 Stunden parenteral behandelt (jeweils 2,4 mg/kg KG an Stunde 0, 12, 24, dann tgl.) [2–5]. Sobald tolerierbar wird auf eine orale Anschlussbehandlung (z. B. mit Artemether/Lumefantrin) umgestellt. Im Mittel führt dies zu einer Gabe von 3 Dosen Artesunat à 2,4 mg/kg KG [6]. Auch wenn daher das Dosierungsschema der Kontrollgruppe mit insgesamt 5 Dosen Artesunat à 2,4 mg/kg KG hiervon abweicht, ist diese Diskrepanz zu der klinischen Praxis in der Bewertung der Studie vorerst zu vernachlässigen, da der primäre Endpunkt lediglich die ersten 24 Stunden miteinbezog.

Es bleibt zu klären wie das vereinfachte Schema sich in einem „real-life-setting" – mit einer mittleren parenteralen Therapie über lediglich 24 Stunden – auswirken würde. Insgesamt würde in so einem Setting mittels dem vereinfachten Schema eine höhere Gesamtdosis Artesunat innerhalb des ersten Tages appliziert werden. Die mittelfristigen Effekte (wie z. B. auf die Dauer der Hospitalisierung, Kosten oder Rekrudeszenz- bzw. Reinfektionsraten) eines vereinfachten Schemas müssen daher in zukünftigen Studien geklärt werden.

Ein Kritikpunkt der Studie ist die Benutzung der Parasitenclearance als Surrogatendpunkt. Allerdings ist die Mortalität an komplizierter Malaria in den beteiligten afrikanischen Zentren mit großer klinischer Erfahrung mit 2 % so gering, dass mortalitätsbasierte Studien an der unmöglich zu erreichenden Fallzahl scheitern würden.

Eine definitive Aussage zur Häufigkeit einer verzögerten Hämolyse als Komplikation der Therapie mit Artesunat ist für die Gesamtpopulation nicht möglich. Allerdings zeigt sich, dass fast ein Viertel der Kinder an oder nach Tag 7 noch eine Anämie mit einem Hb unter 7 g/dl haben, was die klinische Relevanz von malaria- oder behandlungsassoziierten Anämien bestätigt. Auch hier müssen zukünftige Studien Ursachenforschung betreiben sowie Wege aufweisen, um das Risiko einer Anämie nach einer komplizierten Malaria zu minimieren.

Eine Übertragung der Ergebnisse von afrikanischen Kindern auf die hiesige Behandlungssituation bei Erwachsenen in einem hochentwickelten Medizinsystem bleibt schwierig. Ein Abweichen von der deutschen Leitlinie, die die intravenöse Gabe von Artesunat empfiehlt, erscheint daher aktuell für Patienten in Europa noch nicht gegeben.

Literatur

1 Rolling T, Agbenyega T, Issifou S et al. Delayed hemolysis after treatment with parenteral artesunate in African children with severe malaria – a double-center prospective study. J Infect Dis 2014; 209: 1921–1928
2 World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition 2015. Im Internet: www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/
3 Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit. Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria. Im Internet: www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/042-001.html
4 Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Lancet 2010; 376: 1647–1657
5 Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet 2005; 366: 717–725
6 Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp AM et al.Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. Bull World Health Organ 2011; 89: 504–512

Dr. Thierry Rolling, Hamburg
Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.