

# Single dose primaquine for clearance of *Plasmodium falciparum* gametocytes in children with uncomplicated malaria in Uganda: a randomised, controlled, double-blind, dose-ranging trial

*Alice C Eziefula, Teun Bousema, Shunmay Yeung, Moses Kamya, Asiphos Owaraganise, Grace Gabagaya, John Bradley, Lynn Grignard, Kjerstin H W Lanke, Humphrey Wanzira, Arthur Mpimbaza, Samuel Nsoya, Nicholas J White, Emily L Webb, Sarah G Staedke, Chris Drakeley*

Lancet Infectious disease, Vol. 14, Februar 2014, pp. 130-139

## Background:

- Ziel der Malaria-Therapie ist eine Reduktion der Morbidität und Transmission
  - ACT (Artemisinin Combination therapy) gute Therapie für die Plasmodium falciparum durch eine rasche Clearance der asexuellen Stadien
  - Jedoch inadäquate gegen reife Gametozyten → Transmission bis 14d nach Therapie
  - Primaquin ist das einzige Medikament gegen reife Gametozyten
- Indikation bei Malaria Eliminations-Programme und Vorbeugung Artemisinin Resistenz
- oft nicht verwendet da es zu Hämolyse kommt (G6PD)

## Methode:

- randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie
- Einschluss im Walukuba Health Centre IV in Jinja district, Ost- Uganda, vom Dezember 2011 bis März 2013
- Einschlusskriterien: Kinder von 1-10 Jahren mit Fieber (in den letzten 24h) und P. falciparum Monoinfektion mit einer Parasitendichte von < 500 000/ul, normale G6PD
- Ausschluss: Schwere Erkrankung, Hämoglobin <80g/L, Allergie auf die Medikamente, Einnahme von Antimalaria-Medikamenten in den letzten 2d, Primaquin-Einnahme in den letzten 4 Wochen, Bluttransfusion in den letzten 90d
- Randomisierung: Stratifizierung nach Geschlecht (da G6PD X-linked), in Blöcken von 16, in 4 Gruppen (Placebo, 0.1mg/kg, 0.4mg/kg, 0.75mg/kg)
- Primärer Endpunkt Effizienz: Non-Inferiority mittlere Dauer Gametozyten-Nachweis im Vergleich zur Referenz-Gruppe 0.75mg/kg KG
- Sekundäre Endpunkte Effizienz: Prävalenz der Gametozyten (Tag 7,10 und 14), Gametozyten-Zirkulations-Zeit
- Primärer Safety Endpunkt: mittleres maximaler Abfall des Hämoglobins (verglichen mit Placebo)
- Sekundäre Safety-Endpunkte: Hämoglobin-Nadir, max. prozentualer Abfall des Hämoglobins, Anteil- Patienten mit Hb <50g/l, Notwendigkeit von Bluttransfusionen, Hämaturie, SAEs
- Therapie initial: Artemether-lumefantrine zweimal täglich von Tag 0 bis Tag 2, bei der 5. Dosis wurde das Primaquin mitverabreicht

## Resultate:

- 1215 Kinder hatten eine positiven Blutausschlag → 468 wurden eingeschlossen → 461 haben Therapie abgeschlossen → 425 haben den Follow-up abgeschlossen
- Base-Line Charakteristika: 43% anämisch, höhere Parasiten-Dichte in der 0.75mg/kg –Gruppe jedoch nicht statistisch signifikant
- Treatment-Failure war selten (mikroskopisch und klinisch)
- Mittlere Gametozyten-Träger-Zeit in der Placebo-Gruppe und der 0.1mg/kg-Gruppe signifikant länger
- Gametozyten-Prävalenz höher in der 0.1mg/kg an Tag 7 und 10, jedoch nicht signifikant, bei Placebo signifikant höher an Tag 7,10 und 14
- Der mittlere maximale Hämoglobin-Abfall war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen
- Kein Unterschied in den SAEs

## Diskussion:

- Dosis-Findungs-Studie, jedoch ohne die neu von der WHO-vorgeschlagene Dosis von 0.25mg/kg
- Mikroskopisch wurden in ¼ Gametozyten nachgewiesen, per PCR waren es 4/5
- Bei 50% mit Gametozyten bei Einschluss konnten bereits vor Gabe des Primaquins keine Gametozyten mehr nachgewiesen werden
- Auch mit der höchsten Dosis waren bei Therapie-Ende nicht alle Gametozyten negativ (5.7% waren nach 14d noch in der PCR positiv)
- Es ist nicht klar wie hoch die Schwelle für eine Übertragung ist
- Die Dosis musste mit zermörserten Tabletten hergestellt werden (pädiatrischer Dosen)
- Keine Patienten mit G6PD-Mangel
- Grösster Hämoglobin-Abfall in den ersten zwei Tagen (Malaria > Therapie)
- Zeitpunkt der Primaquine Dosis ist unklar (da Dosis-Findungsstudie wurde die Medikation nach der ACT verabreicht)
- Nur ein Studien-Zentrum