

REVIEW

# Delayed haemolysis after artesunate treatment of severe malaria – Review of the literature and perspective



Thierry Rolling <sup>a,b,\*</sup>, Tsiri Agbenyega <sup>c</sup>, Sanjeev Krishna <sup>d,e,f</sup>,  
Peter G. Kremsner <sup>e,f</sup>, Jakob P. Cramer <sup>b</sup>

## Einführung

- Gemäss zwei Landmarkstudien (SEQUAMAT; AQUAMAT) verringert Artesunat die Mortalität bei schwerer Malaria um ca. einen Viertel verglichen mit Chinin.
- Auch das Nebenwirkungsprofil von Artesunat ist deutlich besser als jenes von Chinin (Hypoglykämien, Visum- und Hörstörungen, EKG-Veränderungen)
- Aus oben genannten Gründen hat Artesunat das Chinin als präverenziertes Medikament bei schwerer Malaria abgelöst.
- In SEQUAMAT betrug die Beobachtungszeit jedoch nur die Dauer der Hospitalisation und in AQUAMAT wurde nur ein Teil der Kinder für 28 Tage nachkontrolliert, jedoch ohne Laboruntersuchungen
- Seit 2006 wird Artesunat von der WHO als Firstline-Therapie bei schwerer Malaria geführt und es werden seither Patienten nicht nur in den Endemiegebieten sondern auch Reiserückkehrer mit Artesunat behandelt, so auch am USB.
- Artesunat ist in keinem westlichen Land registriert, da ausser für die USA und Kanada für keine weiteren Länder GMP-zertifizierte Artesunatprodukte vorliegen.
- Mit der Zeit trafen mehr und mehr Berichte aus Fallserien von Hämolyse in der zweiten oder dritten Woche nach der Malariabehandlung ein. Dies als zweiter Peak nach der initialen Hämolyse während bzw. im Anschluss an die Therapie.

## Methoden

- *Literatursuch:*  
Für die vorliegende Studie wurde ein Literatursuch in PubMed bis November 2014 nach den Begriffen „artesunate AND anaemia“ und „artesunate AND hemolysis“ durchgeführt. Es wurden nur englisch-sprachige Publikationen berücksichtigt.
- *Falldefinition delayed haemolysis (DH):*  
Es gibt für diesen Begriff keine einheitliche Definition.  
Hämolyse tritt früh im Verlauf einer Malaria bzw. unter Therapie auf. Diese kann nach wenigen Tagen stoppen oder für längere Zeit (bis zu vier Wochen) andauern. Als DH sollen nur Fälle betrachtet werden, wenn sich die Hämolyseparameter normalisieren und in einer zweiten Phase wieder erhöhen.

## Resultate

- *Case Reports und retrospektive Studien zu delayed haemolysis:*

See Figure 1

Alle Patienten hatten eine sehr hohe Parasitämie (4%-37%) mit der Ausnahme von einem Patienten mit einer Parasitämie von 0.8%.

Nur zwei von den elf Patienten mit entsprechenden Daten wurden in einem Endemiegebiet geboren und waren VFR, die anderen waren Kaukasier.

- *Prospektive Studien:*

In einer Studie in Kindern in Ghana und Gabon zeigten um Tag 14 5 von 72 Kindern (7%) eine DH. Kinder mit DH hatten im geometrischen Mean eine höhere Parasitämie (306`968/ $\mu$ l vs. 92`642/ $\mu$ l) und waren jünger (24 Monate vs. 43 Monate). Wobei sich jüngeres Alter und höhere Parasitämie gegenseitig beeinflusst haben dürften.

In einer neueren Studie während der Einführung von Artesunat in der Dem. Rep. Kongo zeigten 23 von 201 Patienten (11%) eine DH. Fünf Patienten (2%) litten an einer schweren Anämie (Hb <5 g/dl).

Im französischen named patient programme für Artsunat zur Therapie von schwerer Malaria bei Reiserückkehrern zeigten 13 von 60 Patienten (22%) eine DH. Auch hier konnte Hyperparasitämie als Risikofaktor identifiziert werden.

- *Artemisinin-Kombinationspräparate (ACT) und DH*

Ein Fall von DH bei einem Italiener, der mit Artemether/Lumefantrin behandelt wurde ist publiziert, wobei der Patient eine schwere Malaria mit einer Parasitämie von 6% hatte.

In einer gepoolten Analyse von 13 Studien mit 5`990 Patienten, die in Mali für unkomplizierte Malaria mit ACT behandelt wurden, konnte kein Zusammenhang zwischen ACT und DH gezeigt werden.

- *Pathophysiologie der DH*

DH wurde in all den Jahren mit Chinin-Therapie nicht gesehen

Mögliche Ursache könnte die verkürzte Überlebenszeit von pitted erythrocytes sein. Das pitting ist der Mechanismus, bei dem die Milz intra-erythrozytäre Einschlusskörperchen (wie z.B. Überbleibsel von Parasiten) aus den Erythrozyten entfernt. Die pitting-Rate bei Artesunat-therapierten Patienten ist höher als jene bei Chinin-therapierten.

Daten über mögliche immun-meditierte Ursache der DH sind unvollständig und inkonsistent. Dies sollte in zukünftigen Studien analysiert werden.

Medikamentös vermittelte Immunhämolyse als Ursache für eine DH ist auf Grund der sehr kurzen HWZ von Artsunat sehr unwahrscheinlich.

Parasitenrekrudeszenz, Sichelzellanämie und G-6-PD-Mangel konnten als Ursache ausgeschlossen werden.

### Klinisches Management

- EC-Transfusionen falls notwendig
- Steroide wurden z.T. eingesetzt, aber es gibt bis anhin nicht genügend Daten, um deren Einsatz zu empfehlen.
- Bei schwerer Malaria sollten wöchentliche klinische und laborchemische Kontrollen (inkl. Hb, LDH und Haptoglobin) bis vier Wochen nach Diagnose durchgeführt werden.
- Cave: Low-income countries vs. industrialized countries.
- Da in den meisten Industrialisierten Ländern Artesunat nicht lizenziert ist, liegt die Verantwortung bei NW beim Arzt und nicht bei der Firma.

### Caveats

- Review Arbeit mit vielen retrospektiven Daten.
- Pathophysiologie des Phänomens noch nicht geklärt.
- Reportingbias zwischen Endemiegebieten und Industrienationen.
- Bias, da parenterales Artesunat meist nur bei hoher Parasitämie eingesetzt wird.
- Artesunat bleibt trotz DH Mittel der Wahl bei schwerer Malaria.
- Etablierung von Faktoren für ein erhöhtes Risiko für DH notwendig.

Marcel Stöckle, 01. Juni 2015