

Malaria: einst vergessen, dereinst zu vergessen?

Blaise Genton^{a, b, c}, Valérie D'Acromont^{b, c, d}

^a Service des maladies infectieuses, CHUV

^b Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne

^c Institut Suisse de Médecine Tropicale et Santé Publique, Bâle

^d Global Malaria Programme, Organisation mondiale de la santé, Genève

Quintessenz

- Malaria ist während der letzten zehn Jahre dank breiter Anwendung von Präventionsmassnahmen (mit Insektiziden imprägnierte Moskitonetze, Sprays in Wohnungen) und wirksamer Behandlung in über 50 Ländern um fast die Hälfte zurückgegangen.
- Wie *Plasmodium falciparum* kann auch *Plasmodium vivax* eine Malariaerkrankung mit schweren Symptomen hervorrufen und in Endemiegebieten zu erheblicher Mortalität führen.
- Diagnostische Schnelltests haben die Behandlung fieberhafter Erkrankungen in Endemiegebieten massiv verbessert, und bei Reisenden kann mit der Behandlung sofort begonnen werden.
- Kombinationen auf der Basis von Artemisinin sind sehr wirksam zur Behandlung von Malariaattacken, sowohl durch *Plasmodium falciparum* wie *vivax*, bei letzterem in Kombination mit Primaquin.
- I.v.-Artesunat ist dem Chinin zur Behandlung von schwerer Malaria bezüglich Mortalität deutlich überlegen. Seine Rolle bei der Behandlung schwerer Malariafälle bei Reisenden muss allerdings angesichts des in einer neuen europäischen Studie gefundenen Hämolyserisikos noch genauer abgeklärt werden.



Blaise Genton

BG has received research and travel grants from Novartis Pharma to assess the efficacy of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in non-immune travelers and its impact on mortality in children under five years in Tanzania.

Glaubt man den Medien, ist Malaria der «serial killer number one»; es wird über nahezu 500 Millionen Krankheits- und 1 Million Todesfälle pro Jahr berichtet. Vor Ort sieht die Situation ganz anders aus. Es gibt im Kampf gegen Malaria grosse Fortschritte. Vor allem dazu beigetragen hat der Einsatz wirksamer Bekämpfungsmassnahmen wie mit Insektizid imprägnierter Moskitonetze und Besprühen der Wohnräume sowie die Behandlung mit Wirkstoffkombinationen auf der Basis von Artemisinin. Die zunehmende Verbreitung von diagnostischen Schnelltests und die Aussicht auf die baldige Verfügbarkeit eines Impfstoffs lassen hoffen, dass bald eine neue Ära beginnen und die Malaria innerhalb der nächsten zehn Jahre in mehreren Ländern ganz ausgerottet sein wird.

In diesem Beitrag werden die neuesten epidemiologischen Daten sowie die Fortschritte in Diagnostik und Therapie dargestellt, die zur Hoffnung auf eine mögliche Eradikation der Malaria berechtigen. Überdies wird auf die Konsequenzen dieser Neuerungen auf die Empfehlungen zu Prävention und Behandlung der Malaria bei Reisenden eingegangen.


Epidemiologie: starker Rückgang

Belastung durch Malaria in Endemiegebieten


2010 wurden 1,8 Milliarden US-Dollar für die Kontrolle der Malaria ausgegeben. Dank diesen Mitteln konnte in


den letzten drei Jahren der Zugang der Bevölkerung zu insektizidimprägnierten Moskitonetzen wesentlich verbessert werden. Bis Ende 2010 waren in Afrika südlich der Sahara etwa 289 Millionen Moskitonetze verteilt, also etwa an 76% der 765 Millionen dem Risiko einer Malaria Ausgesetzten. Dank Besprühen der Wohnräume wurden 2009 über 75 Millionen Menschen geschützt, was 10% der Risikopopulation entspricht. Zur Behandlung wurden von den öffentlichen Gesundheitszentren über 160 Millionen Medikamentendosen an Artemisininkombinationen abgegeben.

Insgesamt wurde in rund 15 afrikanischen Ländern in den letzten Jahren ein Rückgang der bestätigten Krankheits- und Todesfälle an Malaria um mehr als 50% beobachtet. Auch ausserhalb Afrikas wurde von 40 der 56 Endemieländer ein Rückgang der bestätigten Malariaerkrankungsfälle von fast 50% gemeldet [1].

Weltweit wurde 2009 die Zahl der Erkrankungsfälle auf 225 Millionen und der Todesfälle auf 781 000 geschätzt. Eine neue systematische Übersicht zeigt, dass der Anteil der mit einer Parasitämie einhergehenden Fälle unter den fieberhaften Erkrankungen in den nach 2000 durchgeführten Studien um 50% tiefer lag als in denjenigen vor 2000 (22 resp. 44%) [2] (Abb. 1 )

Inzidenz von Malaria bei Reisenden

Der deutliche Rückgang der Malariaübertragung in allen fünf Kontinenten wirkt sich auf die Häufigkeit der von Reisenden eingeschleppten Malaria aus. Die Inzidenz der von Reisenden nach einem Besuch bei Freunden oder Verwandten nach England eingeschleppten Malaria nahm um 10% pro Jahr ab (von 196 Fällen auf 1000 Personen/Jahr 1993 auf 52 im Jahr 2006) [3]. Bei Reisenden, die sich aus anderen Gründen in die gleiche Region begeben hatten, nahm das Risiko um das 2,7fache ab, was einer jährlichen Abnahme von 7% entspricht (Abb. 2 )

Auch bei den in die USA und nach Europa eingeschleppten Fällen war ein Rückgang zu beobachten [4]. Was die Schweiz betrifft, werden nur sehr wenige Malariafälle aus Südostasien eingeschleppt, vor allem aus Thailand, einer von Schweizern besonders häufig besuchten Destination (Tab. 1 )

Plasmodium vivax, harmlose Erkrankung?

Es herrscht die Meinung vor, dass *Plasmodium vivax* in der Regel harmlos sei. Schon früher hatten einige Fallserien gezeigt, dass auch *Plasmodium vivax* zu einer schweren Malariaerkrankung, speziell mit zerebraler Beteiligung, führen kann [5]. Zwei prospektive Stu-

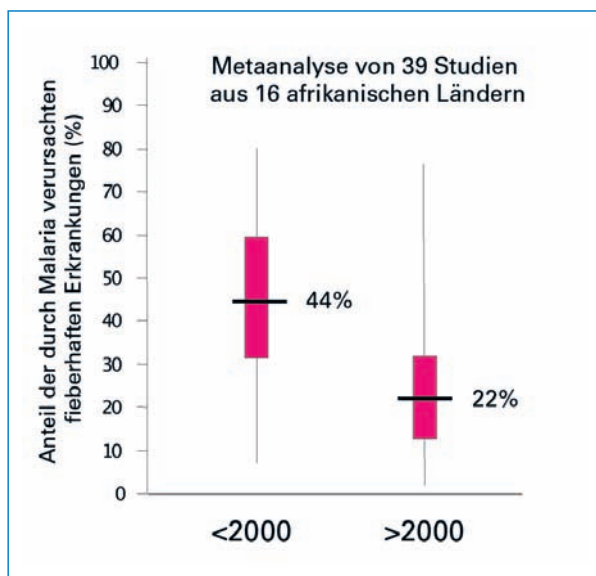



Abbildung 1

Anteil der fieberhaften Erkrankungen, die auf eine Parasitämie mit *Plasmodium falciparum* zurückzuführen sind. Vor und nach oder um 2000 publizierte Studien (adaptiert nach D'Acremont V et al. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malar J*. 2010;9:240).

dien aus Papua-Neuguinea (PNG) [6] und Indonesien [7] haben kürzlich klar gezeigt, dass unter *Plasmodium vivax* allein ähnlich schwere klinische Verläufe möglich sind wie bei *Plasmodium falciparum*. Der Anteil schwerer Malariaerkrankungen unter den mit *Plasmodium vivax* infizierten Patienten lag bei 3–23%, die Letalität bei 0,8–1,6%. Abb. 3  stellt das Risiko für eine schwere Malaria in Abhängigkeit von Erregerspezies und Alter dar. Diese Beobachtungen sind umso beunruhigender, als *Plasmodium vivax* zunehmend gegen Chloroquin resistent geworden ist; in Indonesien und PNG versagt das Medikament bei gegen 50% der Fälle. Zusätzlich zu *P. vivax* ist hauptsächlich in Malaysia und Indonesien ein neuer, morphologisch *P. malariae* sehr ähnlicher Parasit festgestellt worden. Es handelt sich um *P. knowlesi*, einen Parasiten bei Affen, der manchmal auch auf Menschen übertragen wird. Da sein Reproduktionszyklus lediglich 24 Stunden beträgt, kann auch er Ursache einer schweren Malaria sein und sogar zum Tod führen [8, 9].

Malariadiagnose: 20 Jahre Überzeugungsarbeit ...

Mehr als ein Jahrhundert lang bildete der mikroskopische Nachweis die Grundlage der Malariadiagnostik. In Anbetracht dieser langen Tradition überrascht es nicht, dass ein Wechsel zu neuen Ansichten und Gewohnheiten nicht in einem Jahr zu bewerkstelligen ist. Mit der mikroskopischen Untersuchung kann das Vorliegen von *Plasmodium* im Blut nachgewiesen und dessen Dichte beurteilt werden. Diese beiden Parameter sind entscheidend für die Behandlung fieberhafter Erkrankungen.

Leider ist die Qualität der mikroskopischen Untersuchung oft suboptimal, sowohl in Afrika wie in den Industrieländern. Die Tests zur Schnelldiagnose revolutionieren derzeit die Malariadiagnostik in Endemiegebieten. Erstmals kann bei Fieber eindeutig bestimmt werden, ob *Plasmodium* vorliegt oder nicht. Bei der Evaluation dieser Schnelltests wurde gezeigt, dass deren Sensitivität ebenso gut ist wie diejenige der Referenzmikroskopie, dies bei allen Anwendungsbedingungen, sowohl in Industrieländern wie Endemiegebieten [10–13].

Wegen der Einführung dieser Schnelltests und des Rückgangs plasmodienbedingter fieberhafter Erkrankungen hat die WHO ihre Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit Malariaverdacht modifiziert. Man beginnt die Malariabehandlung nicht mehr aufgrund einer Verdachtsdiagnose, sondern erst bei positivem Erregernachweis. Die Sicherheit dieser neuen Vorgehensweise ist nachgewiesen [14, 15], und in einer Pilotstudie wurde dadurch der Verbrauch von Malariamitteln um über 75% vermindert [16].

In der Medizinischen Universitätspoliklinik des CHUV in Lausanne wird bei Reisenden bereits seit 1999 zur Diagnose auch mit dem Schnelltest gearbeitet. Zu normalen Arbeitszeiten werden parallel zwei Tests (Schnelltest und Mikroskopie) verwendet. Nachts und an Wochenenden wird lediglich der Schnelltest durchgeführt, wenn keine Gefahrenzeichen vorliegen und die Blutplättchen >100 G/l liegen. Die mikroskopische Untersuchung wird dann auf die regulären Öffnungszeiten des Labors verschoben. Dieses Vorgehen ist zuverlässig: Bisher sind bei mehr als 2000 Reisenden mit fieberhafter Erkrankung nach ihrer Rückkehr keine Komplikationen wegen verpasster Malariadiagnose aufgetreten. Dadurch resultiert eine wesentliche Verkürzung der Zeitdauer zwischen Eintritt des Patienten und Diagnosestellung (Rossi et al., in Vorbereitung).

Empfindlicher als alle anderen Methoden ist die PCR. In der Praxis bringt diese tiefe Detektionsschwelle allerdings keine Vorteile [17], ausgenommen bei der sehr seltenen versteckten Malaria [18]. Wichtiger als hochsensitive Tests ist für die adäquate Behandlung dieser Fälle eine Wiederholung der Routinetests.

Bei jeder Methode sind Sorgfalt bei Durchführung und Interpretation entscheidend. Ebenso muss der Kliniker die Aussagekraft der Tests zum Nachweis und – speziell wichtig – Ausschluss einer Malaria beurteilen können [19]. Der Wahrscheinlichkeitskoeffizient des negativen Schnelltests liegt bei lediglich 0,05, einem Wert, der den Ausschluss einer Malaria gestattet. Man darf diesen Test daher bei der Beurteilung von Patienten mit Fieber als ausserordentlich zuverlässig ansehen.

Endlich wirksame Therapien

Lange waren Chloroquin und Chinin die Standardmedikamente zur Behandlung von Malariaanfällen. Wegen Resistenzbildung gegen diese Wirkstoffe mussten neue Medikamente entwickelt werden, zunächst auf der Basis von Pyrimethamin/Sulfamethoxazol

(Fansidar®), später auf der Basis von Mefloquin (Lariam®, Mephaquin®). In den letzten 20 Jahren kamen Derivate von Artemisinin hinzu, einer in China kultivierten Pflanze, die dort seit vielen Jahrhunderten zur Behandlung von Fieber verwendet worden ist. Seit den 2000ern empfiehlt die WHO nachdrücklich, bei unkomplizierter Malaria systematisch Artemisinin-kombinationen zu verwenden. Es sind mehrere Kombinationspräparate verfügbar, die von der WHO vorläufig gutgeheissen sind oder sich in der Schlussphase der Entwicklung befinden (Tab. 2 ☞). Alle sind zu über 90% wirksam in der Behandlung der unkomplizierten Malaria [20].

Behandlung einer unkomplizierten *Plasmodium-falciparum*-Malaria

Endemiegebiete

In Endemiegebieten werden zur Behandlung einer unkomplizierten *Falciparum*-Malaria Artemisinin-derivate

empfohlen. Mehr als zwei Drittel der verwendeten Kombinationen bestehen aus Artemether/Lumefantrin (AL). Diese Medikamente haben den Vorzug, dass Nebenwirkungen selten und von mässiger Schwere sind. Ihre Wirksamkeit liegt bei über 90%. Leider sind die Parasiten in einigen südostasiatischen Ländern gegen Artemisinin bereits weniger empfindlich geworden (Abb. 4 ☞).

Reisende

Bei Reisenden wird eine unkomplizierte Malaria am besten mit der Kombination AL (Riamet®) behandelt. Eine klinische Studie mit 165 Patienten aus Nicht-endemiegebieten ergab eine Wirksamkeit von 96% bei ausgezeichneter Verträglichkeit [21]. Diese Kombination sollte daher anderen Behandlungsmöglichkeiten, namentlich Atovaquon/Proguanil (AP), vorgezogen werden. AP und Mefloquin werden oft zur Prophylaxe angewendet, und allgemein wird davon abgeraten, zur Therapie die gleiche Medikamentenklasse zu benutzen wie zur Prophylaxe. Überdies führen Artemisinin-derivate zu einer sehr raschen Reduktion der Parasitenzahl.

Behandlung der nicht durch *Falciparum* verursachten Malaria

Chloroquin war stets das Medikament der Wahl bei anderen Plasmodien als *Falciparum*. Bei Malaria durch *Plasmodium vivax* oder *ovale* muss zusätzlich Primaquin gegeben werden, um ruhende Formen in der Leber zu eliminieren. Die Chloroquindosis für Erwachsene ist 600 mg, gefolgt von 300 mg nach 6, 24 und 48 Stunden. Primaquin wird in einer Dosis von 30 mg/d für 14 Tage abgegeben, zuvor muss jedoch sichergestellt werden, dass der Patient nicht an einem G6PD-Mangel leidet.

Endemiegebiete

In den letzten 20 Jahren wurden resistente *Plasmodium-vivax*-Stämme gefunden, zuerst in PNG, später in Südostasien (Indonesien und kürzlich in Thailand). Das geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit schwererer Verläufe einher, und so ist die weitere Verwendung von

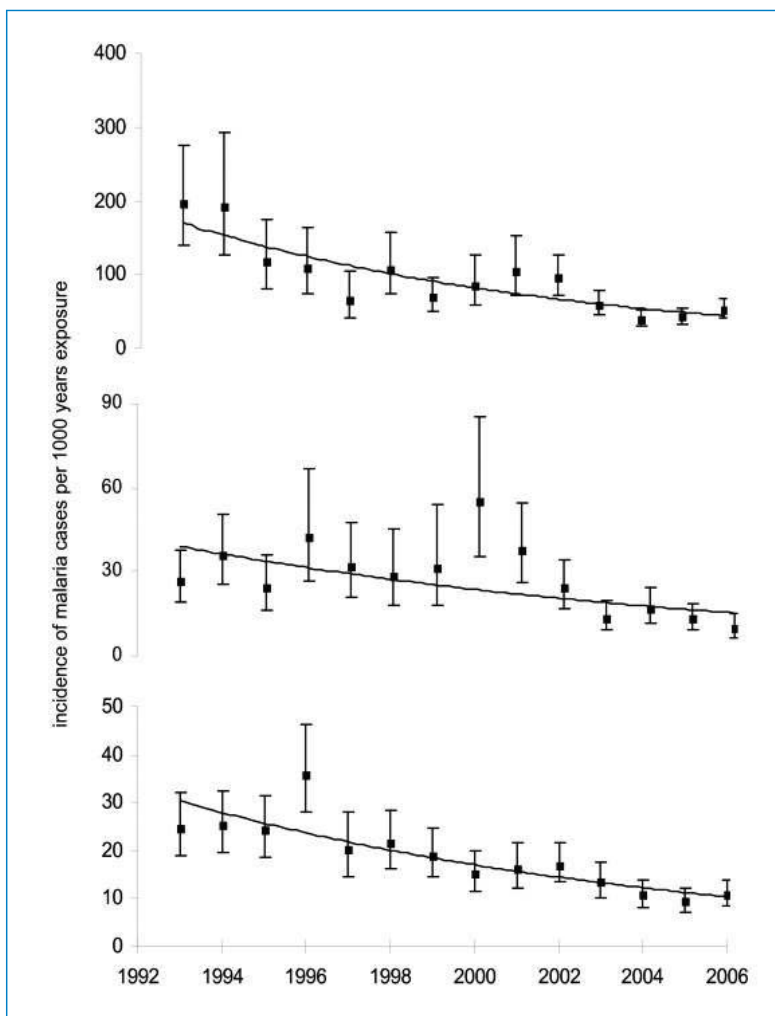


Abbildung 2

Veränderung der jährlichen Inzidenz an eingeschleppter Malaria in drei Gruppen von Reisenden. Die obere Grafik stellt Personen aus Grossbritannien dar, die Freunde oder Verwandte in Westafrika besuchten (VFR, Visiting Friends and Relatives), die mittlere Grafik Personen aus Grossbritannien, die Westafrika aus anderen Gründen bereisten, die untere Grafik Personen aus Westafrika, die Grossbritannien bereisten (aus de Behrens et al. Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. Malar J. 2008;7:235).

Tabelle 1. Anzahl der aus Südostasien nach Europa und in die USA eingeschleppten Malariafälle und Inzidenz/100 000 Reisen zwischen 2003 und 2008 (Behrens et al. The incidence of malaria in travellers to South-East Asia: is local malaria transmission a useful risk indicator? Malar J. 2010;9:266).

Land	Importierte Malariafälle	Anzahl Reisen	Inzidenz/100 000 Reisen
Burma	31	303 703	11.80
Indonesien	283	4 944 814	3.69
Kambodscha	45	2 287 245	1.16
Laos	9	970 239	1.04
Thailand	118	19 618 970	0.6
Vietnam	15	4 301 753	0.47
Malaysia	14	4 248 074	0.37
Korea	46	4 969 424	0.25

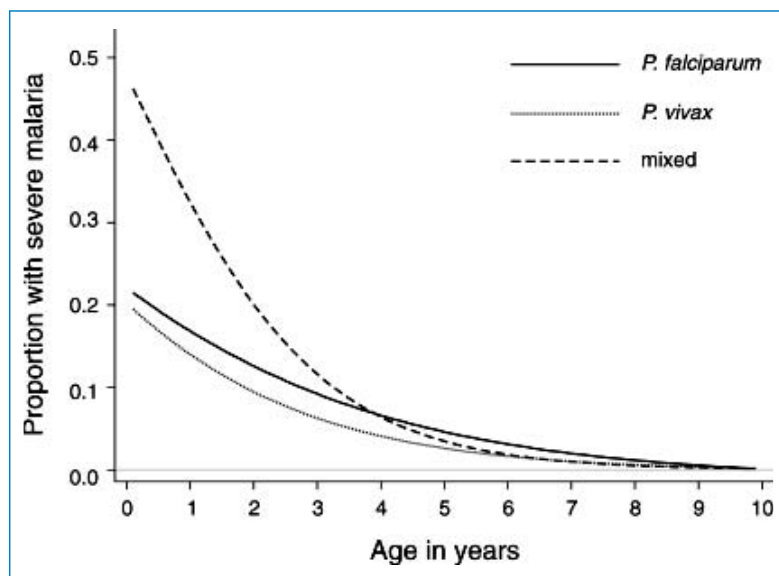


Abbildung 3

Risiko einer schweren Malaria nach Alter und Art des Erregers (*P. falciparum*, *P. vivax* und Mischinfektion) (aus Genton et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. PLoS Med. 2008;5(6):e127).

Chloroquin bei nicht durch *Falciparum* hervorgerufener Malaria in Frage gestellt. In Endemiegebieten wurde eine «einheitliche» Behandlung aller Plasmodien, speziell auch von *P. vivax*, geprüft [22]. Kontrollierte Wirksamkeitsstudien [23, 24], kürzlich speziell in PNG (Senn et al., in Vorbereitung), haben gezeigt, dass Artemisininkombinationen bei *P. vivax* ebenso wirksam sind wie Chloroquin.

Reisende

Für Reisende werden in den Referenzwerken immer noch Chloroquin und Primaquin empfohlen. Angesichts oft suboptimaler mikroskopischer Diagnostik und langer Wartezeit bis zum Vorliegen der Artdiagnose scheint es aber vernünftig, bei sämtlichen unkomplizierten eingeschleppten Malariaerkrankungen eine Kombination wie AL einzusetzen. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass eine falsche Artdiagnose (verpasste Diagnose von *P. falciparum*) keine Rolle spielt und sie auch bei ei-

ner Infektion mit chloroquinresistentem *P. vivax* funktioniert.

Behandlung der schweren Malaria

Die wirksamste Massnahme zur Verbesserung der Prognose eines Patienten mit schwerer Malaria ist eine möglichst rasche intravenöse Behandlung. Entscheidend für die angemessene Betreuung ist es daher, Gefahrenzeichen sehr früh zu erkennen.

Endemiegebiete

Im Laufe der vergangenen fünf Jahre haben Vergleichsstudien zur Behandlung schwerer Malaria gezeigt, dass Artemisinin bezüglich Mortalität Chinin klar überlegen ist. Eine Multizenterstudie in Südostasien zeigte in der Gruppe unter Artesunat im Vergleich zu Chinin eine Reduktion der Mortalität um 35% [25]. Eine ähnliche Studie, die an mehreren Orten in Afrika bei wegen schwerer Malaria hospitalisierten Kindern unter 15 Jahren durchgeführt wurde, ergab in der Gruppe unter Artesunat eine Mortalitätsreduktion von 23% im Vergleich zu Chinin [26]. Aufgrund dieser beiden Studien empfiehlt die WHO, bei schwerer Malaria sowohl bei Erwachsenen wie bei Kindern Artesunat i.v. statt Chinin zu verwenden [27]. Bisher hat nur ein Hersteller (Guilin Pharmaceutical, China) eine vorläufige Qualifikation der WHO erhalten (Artesun®) [28]. Auch die Artesunatsuppositorien für Kinder sind eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit [29].

Reisende

Über Reisende sind zwei observationelle Studien veröffentlicht worden. Neun Patienten wurden mit Artesunat i.v. behandelt, mit nachfolgend rascher Besserung [30]. In einer neueren Studie wurden 25 Patienten nachverfolgt, die in sieben verschiedenen Zentren in Europa wegen schwerer Malaria behandelt wurden. 20 Patienten hatten eine starke Parasitämie (5–51% infizierte Erythrozyten), darunter 8 mit dem Bild einer zerebralen Malaria. 18 dieser 25 Patienten erhielten Artesunat als Erstbehandlung. Es dauerte länger, bis die Parasitämie verschwand, als das in Asien beobachtet worden war. Bei 6 Patienten wurde im Laufe der Behandlung eine ausserordentlich schwere hämolytische Anämie beobachtet, und 5 dieser 6 Patienten benötigten eine

Tabelle 2. Von der WHO gegen Malaria empfohlene Medikamentenkombinationen mit Artemisinin.

Medikament	Therapeutische Dosis
Artemether + Lumefantrin* (Coartem®, Riamet®)	Therapeutische Dosis 1,4–4 mg/kg Artemether und 10–16 mg/kg Lumefantrin 1 Tablette (T) enthält 20 mg Artemether und 120 mg Lumefantrin 5–14 kg: 1 T; 15–24 kg: 2 T; 25–34 kg: 3 T; >34 kg: 4 T 2x/d für 3 Tage (total 6 Dosen)
Dihydroartemisinin + Piperaquin*	4 mg/kg/d Dihydroartemisinin und 18 mg/kg/d Piperaquin 1x/d für 3 Tage (total 3 Dosen)
Artesunat + Amodiaquin	4 mg/kg/d Artesunat und 10 mg/kg/d Amodiaquin 1x/d für 3 Tage (total 3 Dosen)
Artesunat + Mefloquin	4 mg/kg/d Artesunat und 8,3 mg/kg/d Mefloquin 1x/d für 3 Tage (total 3 Dosen)
Artesunat + Sulfadoxin-Pyrimethamin	4 mg/kg/d Artesunat 1x/d für 3 Tage (total 3 Dosen) und 25/1,25 mg/kg Sulfadoxin-Pyrimethamin am ersten Tag (total 1 Dosis)

* Auch für Reisende verwendbar.

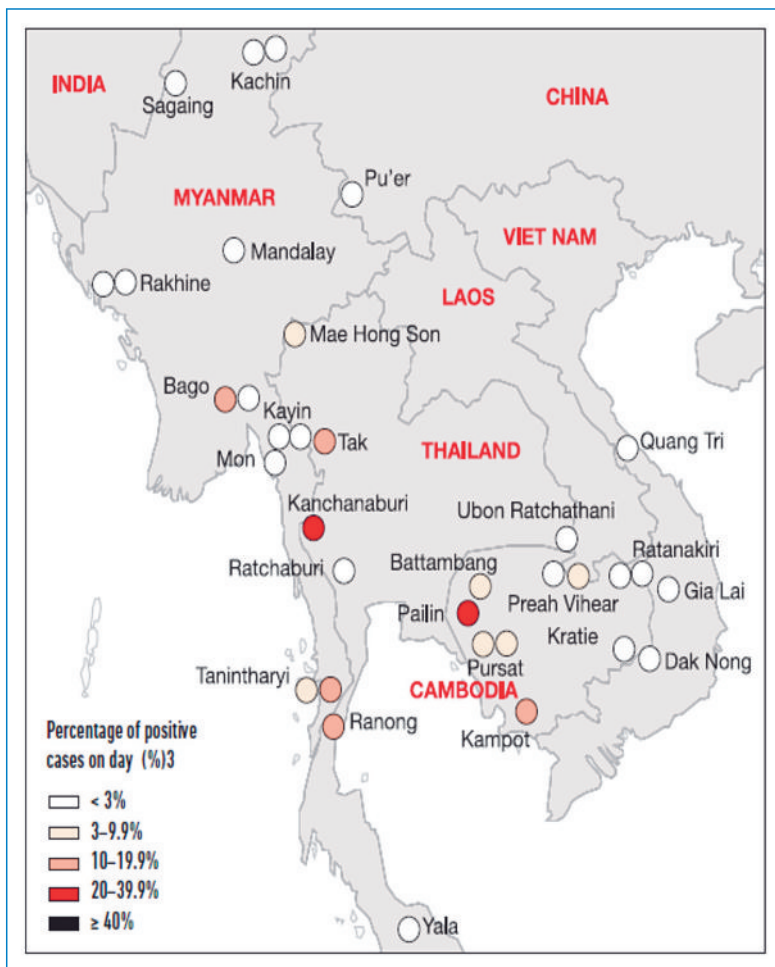


Abbildung 4

Anteil (%) der Patienten mit einer Restparasitämie am 3. Tag der Behandlung mit einer Artemisininkombination (2006–2010) (Quelle: Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance, WHO 2011), Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Transfusion [31]. Bis jetzt sind von keiner europäischen Instanz klare Richtlinien erlassen worden. Das Ziel besteht derzeit darin, mehr Fälle zu sammeln und Artesunat möglicherweise für Patienten mit schwerer Parasitämie (>5 oder 10%) zu reservieren. Die Firmen ACE Pharmaceuticals BV und Artecef BV (Niederlande) können diese Behandlung unter der Bezeichnung Malacef® als «compassionate treatment» anbieten. Das Medikament wird in mehreren europäischen Zentren verwendet, ist aber bisher von keiner europäischen Behörde zugelassen worden.

In Industrieländern wird Doxycyclin oder Clindamycin hinzugefügt, um Parasiten mit reduzierter Empfindlichkeit auf Chinin zu bekämpfen. Sobald der Patient eine orale Therapie einnehmen kann, muss eine Artemisininkombination gegeben werden, im Allgemeinen in voller Dosierung. Bei Verdacht auf bakterielle Begleiterkrankung oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes unter einer angemessenen Antimalariatherapie wird eine zusätzliche Behandlung mit Antibiotika empfohlen.

Malariaprävention bei Reisenden: nichts Neues, aber mehr Kenntnisse dank verschiedener Übersichten

Expositionsprophylaxe

(Verhütung von Mückenstichen)

Das Wichtigste bei der Malariaverhütung bei Reisenden sind Massnahmen, die helfen, eine Vektorexposition zu vermeiden. Antimückensprays und mit Insektiziden imprägnierte Moskitonetze sind das beste Mittel, um Stiche durch Anopheles zu vermeiden.

Chemoprophylaxe und Reservemedikament

In der Schweiz und einigen deutschsprachigen Ländern setzt man auf chemische Dauerprophylaxe in stark bis mässig und auf Reservemedikation in schwach endemischen Gebieten.

Eine Cochrane Review hat Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Atovaquon/Proguanil (AP), Doxycyclin und Mefloquin zur Chemoprophylaxe verglichen [32]. Es wurden acht randomisierte oder quasi randomisierte Studien mit derzeit häufig von nicht immunen Reisenden verwendeten Antimalariamitteln ausgewählt. Die Nebenwirkungsrate war unter AP und Doxycyclin vergleichbar. Bei AP traten allgemein weniger Nebenwirkungen (NW) als unter Mefloquin (Relatives Risiko RR 0,72, 95% CI 0,6–0,85), weniger gastrointestinale NW (RR 0,54) und weniger neuropsychiatrische Ereignisse (RR 0,86) auf. Ebenso zeigte auch Doxycyclin weniger neuropsychiatrische NW als Mefloquin (RR 0,84). Ausserhalb der acht ausgewählten Studien fanden die Autoren 22 Berichte über Todesfälle, davon 5 Suizide, unter Mefloquin. Diese Fälle wurden aber nicht in den richtigen Kontext gesetzt (Denominator 35 bis 40 Millionen, ergänzende Analyse der Suizide) [33].

Eine weitere Übersicht zur Stellung von Mefloquin als Chemoprophylaxe gegen Malaria bestätigt dessen Sicherheit während der gesamten Schwangerschaftsdauer und Stillzeit. Die Studien zeigen insgesamt die Eignung von Mefloquin für Hochrisikogruppen wie Langzeitreisende, Reisende auf Besuch bei Familienangehörigen sowie Familien mit kleinen Kindern. Bezüglich Verträglichkeit scheinen Frauen und Personen mit niedrigem Körpergewicht anfälliger für neuropsychiatrische Nebenwirkungen zu sein [34].

Ein umfassender Bericht über Doxycyclin bei Chemoprophylaxe und Behandlung der Malaria kommt zum Schluss, dass Doxycyclin sehr wirksam ist zur Malariaprophylaxe, speziell auch in Gebieten mit multiresistenten Erregern [35]. Zwar gibt es Berichte über das Auftreten von Photosensibilität bei 7–21% der Personen, die Doxycyclin (100 mg/d) zur Prophylaxe einnehmen. Eine Studie hat jedoch gezeigt, dass Nebenwirkungen an der Haut unter Doxycyclin nicht häufiger auftreten als unter anderen Antimalariamitteln [36]. Anscheinend ist die Photosensibilität dosisabhängig; bei einer Dosis von 150 mg klagen 20% über einen leichten Ausschlag, unter 200 mg dagegen 42%. Was das Risiko einer Candidavaginitis anbelangt, gibt es kaum publizierte Berichte über ein erhöhtes Risiko. Eine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva ist denkbar und wird in der Literatur immer wieder erwähnt [37]. Sie wurde

Tabelle 3. Übersicht zu Wirksamkeit, Verträglichkeit, Dosierung und Preis gebräuchlicher Arzneimittel zur medikamentösen Malariaprophylaxe (Tabelle wird den Reisenden im Zentrum für Impffragen und Reisemedizin PMU/Lausanne als Diskussionsbasis vorgelegt).

Medikament	Wirk-samkeit	Nebenwirkungen			Tabletten	Preis			
		% der Reisenden mit NW	% der Reisen-den, die wegen NW Arzt konsultieren	Hauptsächliche schwere NW		Für Reise von 7 Tagen	Für Reise von 14 Tagen	Für Reise von 21 Tagen	Für Reise von 28 Tagen
Name des Antimalaria-medikaments	Schutz-wirkung	% der Reisenden mit NW	% der Reisen-den, die wegen NW Arzt konsultieren	Hauptsächliche schwere NW	Dauer Anzahl einzuneh-mende Tabletten	Für Reise von 7 Tagen	Für Reise von 14 Tagen	Für Reise von 21 Tagen	Für Reise von 28 Tagen
Lariam® oder Mephaquin® (Generikum)	90%	88%	11%	Angst, schlechte Träume, Depression, Schwindel, Kopfschmerz,	Lang 1 Tabl./Woche (1 Wo. vor Abreise, während 4 Wochen nach Rückkehr)	42 Fr. 34 Fr.	42 Fr. 34 Fr.	84 Fr. 68 Fr.	84 Fr. 68 Fr.
Malarone®	90%	81%	7%	Nausea, Diarrhoe, Mundulzera	Kurz 1 Tabl./Tag (1 Tag vor Abreise, während und 7 Tage nach Rückkehr)	125 Fr.	125 Fr.	187 Fr.	187 Fr.
Supracyclin®	90%	83%	6%	Vaginalmykosen, Sonnenallergie	Lang 1 Tabl./Tag 3 Tage vor Abreise, während und 4 Wochen nach Rückkehr)	36 Fr.	46 Fr.	54 Fr.	54 Fr.

aber bisher nie wirklich bestätigt, und spezielle Massnahmen erübrigen sich.

Zusammenfassend kommen all diese Studien zum Schluss, dass die Nebenwirkungsrate unter Mefloquin leicht erhöht ist. Es sind aber bei der Verschreibung einer Chemoprophylaxe zahlreiche Faktoren zu beachten. Neben der Verträglichkeit des Medikaments sind die individuellen Eigenschaften des Patienten (Kontraindikationen), Malariarisiko, Dauer der Reise, Anwen-derefreundlichkeit, mögliche Medikamenteninteraktio-nen, Kosten etc. zu berücksichtigen.

Im Zentrum für Impfungen und Reisemedizin der Medi-zinischen Universitätspoliklinik Lausanne legen wir den Kunden Tabelle 3 vor, aus der der generische Medi-kamentenname, in den verschiedenen Studien beobach-tete Wirksamkeit, in der grössten randomisierten Dop-pelblindstudie aufgetretene Nebenwirkungen [36], Dosis und Kosten für Reisen unterschiedlicher Dauer hervor-gehen. Diese Tabelle wurde zunächst den Patienten im Wartezimmer ohne jede weitere Information präsentiert, um herauszufinden, welches Medikament aus welchen Gründen am häufigsten gewählt wird. Diese Studie er-gab, dass 44% Mefloquin (Mephaquin® 24%, Lariam® 20%), 21% Malarone® und 19% Doxycyclin wählten [38]. Bezüglich Reservemedikation zeigte die grösste Studie zur Behandlung der eingeschleppten Malaria, dass die Kombination AL (Riamet®) sicher und wirksam ist [21]. AP ist eine weitere gute Möglichkeit mit dem Vorteil einer langen Haltbarkeit. Mefloquin wird dagegen in dies-er Indikation – ausser in speziellen Situationen – nicht mehr empfohlen. Die Nebenwirkungsrate ist in thera-peutischer Dosierung im Vergleich zu den beiden and-eren erwähnten Kombinationen zu hoch. Der Patient erhält die Anweisung, die Reservemedikation bei jeder Fieberattacke einzunehmen, wenn nicht innerhalb 24 Std. ein Arzt aufgesucht werden kann und ein Mala-riaansteckungsrisiko seit mehr als sechs Tagen besteht. Studien, in denen untersucht wurde, ob die Reisenden

sich bei Fieber richtig verhalten, zeigen, dass im Falle von Fieber eher der Arzt aufgesucht als die Reservemedikation eingenommen wird, was zweckmässig ist. Die detaillierten Empfehlungen der Schweizerischen Arbeits-gruppe für Reisemedizin sind im März 2006 im Bulletin des BAG publiziert worden und werden jährlich aktua-lisiert, letztmals im März 2011 [39].

Schlussfolgerungen

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts sieht die Zukunft be-züglich Malaria recht erfreulich aus, Morbidität und Mortalität sind weltweit deutlich zurückgegangen. Diese Entwicklung ist der Einführung wirksamer Bekämpfungstrategien in grossem Massstab in den meis-ten Ländern zu verdanken. Dank wirksamer Medika-mentenkombinationen liegen die Erfolgsraten bei der Behandlung bei nahezu 100%. Mit den diagnostischen Schnelltests hat sich die medizinische Betreuung stark gewandelt. Von den epidemiologischen Trends und Neuerungen in Diagnostik und Therapie profitieren auch Reisende während ihres Auslandsaufenthalts (ge-ringeres Ansteckungsrisiko, weniger Medikamente zum Einnehmen) und nach ihrer Rückkehr (einfachere Be-handlung und wirksame Medikamente im Falle einer Malariaerkrankung).

Allerdings bleiben zahlreiche dringende Probleme. Die Abnahme der Empfindlichkeit der Parasiten auf Arte-misininkombinationen in Südostasien gibt Anlass zur Sorge und muss unbedingt durch rasche und drastische Massnahmen eingedämmt werden. Auch die zunehmen-de Resistenz der Mücken gegen Insektizide ist beun-ruhigend. In den Endemiegebieten sollten die verschie-denen Insektizide abwechselnd eingesetzt werden. Die ausserordentliche Nachfrage nach den diagnos-tischen Schnelltests könnte für dieses neue diagnosti-sche Instrument zum Bumerang werden. Systema-

tische Qualitätskontrollen sind hier unbedingt nötig, um Qualitätseinbussen bei der Produktion zu verhüten. In Endemiegebieten muss grosses Gewicht auf die Ausbildung in der Betreuung von Patienten mit nichtmalaria bedingten fieberhaften Erkrankungen gelegt werden, um zu verhüten, dass einfach Antibiotika eingesetzt werden. Schliesslich muss sichergestellt sein, dass Gesundheitsbehörden und Spender auch dann noch ihr Engagement für die Malaria bekämpfung behalten, wenn die Krankheit dereinst nicht mehr die heutige Bedeutung haben wird, sich von der einst vergessenen zur zu vergessenden Krankheit gewandelt hat.

Danksagung

Wir danken Prof. Hatz für die kritische Durchsicht des Manuskripts und seine wertvollen Kommentare.

Korrespondenz:

Prof. Blaise Genton
Division des maladies infectieuses
Policlinique Médicale Universitaire
CHUV
CH-1007 Lausanne
blaise.genton@unibas.ch

Literatur

Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

CME www.smf-cme.ch

1. Ein Reisender, der vor drei Wochen aus Indien zurückgekehrt ist, klagt über Fieber und Kopfschmerz. Welche Aussage ist am zutreffendsten?
- A Es handelt sich wahrscheinlich um eine japanische Enzephalitis (JE).
 - B Es muss eine Malariaserologie gemacht werden.
 - C Wahrscheinlich handelt es sich um eine *Plasmodium vivax*-Malaria.
 - D Es handelt sich um eine banale Infektion.
 - E Es muss eine Lumbalpunktion durchgeführt werden.

2. Welche der folgenden Feststellungen trifft *am wenigsten* zu?
- A Atovaquon/Proguanil ist als Reservemedikation bei kurzen Reisen geeignet.
 - B Unter Doxycyclinprophylaxe sollten zusätzlich zur oralen Kontrazeption Präservative benützt werden.
 - C Mefloquin darf während der Schwangerschaft benützt werden, auch im ersten Trimenon und während der Stillzeit.
 - D Doxycyclin ist für Langzeitprophylaxe (>3 Monaten) geeignet.
 - E Artemether/Lumefantrin darf bei Kindern ab 5 kg als Reservemedikation verwendet werden.

Paludisme: de maladie négligée à maladie négligeable? /

Malaria: einst vergessen, dereinst zu vergessen?

Literatur / Références

- 1 www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html.
- 2 D'Acromont V, Lengeler C, Genton B. Reduction in the proportion of fevers associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia in Africa: a systematic review. *Malar J.* 2010;9:240.
- 3 Behrens RH, Carroll B, Smith V, Alexander N. Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. *Malar J.* 2008;7:235.
- 4 Behrens RH, Carroll B, Beran J, Bouchaud O, Hellgren U, Hatz C, et al. The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: is there still an indication for chemoprophylaxis? *Malar J.* 2007;6:114.
- 5 Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A. *Plasmodium vivax* malaria. *Emerging Infect Dis.* 2005;11(1):132–4.
- 6 Genton B, D'Acromont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med.* 2008;5(6):e127.
- 7 Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, Warikar N, Kenangalem E, Karyana M, et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Med.* 2008;5(6):e128.
- 8 Cox-Singh J, Davis TME, Lee K-S, Shamsul SSG, Matusop A, Ratnam S, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):165–71.
- 9 Daneshvar C, Davis TME, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PCS, et al. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):852–60.
- 10 Stauffer WM, Cartwright CP, Olson DA, Juni BA, Taylor CM, Bowers SH, et al. Diagnostic performance of rapid diagnostic tests versus blood smears for malaria in US clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2009;49(6):908–13.
- 11 Genton B, Paget S, Beck HP, Gibson N, Alpers MP, Hii J. Diagnosis of *Plasmodium falciparum* infection using ParaSight(R)-F test in blood and urine of Papua New Guinean children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1998;29(1):35–40.
- 12 Marx A, Pewsner D, Egger M, Nüesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med.* 2005;142(10):836–46.
- 13 Ochola LB, Vounatsou P, Smith T, Mabaso MLH, Newton CRJC. The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):582–8.
- 14 Njama-Meya D, Clark TD, Nzarubara B, Staedke S, Kanya MR, Dorsey G. Treatment of malaria restricted to laboratory-confirmed cases: a prospective cohort study in Ugandan children. *Malar J.* 2007;6:7.
- 15 d'Acromont V, Malila A, Swai N, Tillya R, Kahama-Maró J, Lengeler C, et al. Withholding antimalarials in febrile children who have a negative result for a rapid diagnostic test. *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):506–11.
- 16 D'Acromont V, Kahama-Maró J, Swai N, Mtasiwa D, Genton B, Lengeler C. Reduction of anti-malarial consumption after rapid diagnostic tests implementation in Dar es Salaam: a before-after and cluster randomized controlled study. *Malar J.* 2011;10:107.
- 17 Hänscheid T, Grobusch MP. How useful is PCR in the diagnosis of malaria? *Trends Parasitol.* 2002;18(9):395–8.
- 18 Chappuis Francois. Place de la PCR en médecine des voyages. *Rev Med Suisse.* 2011;7:991–4.
- 19 D'Acromont Valérie, Greub Gilbert, Genton Blaise. Tests diagnostiques rapides (TDR): la panacée pour le praticien? *Rev Med Suisse.* 7:984–90.

- 20 Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy
for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007483.
- 21 Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of acute un-
complicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a
safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):241–7.
- 22 Douglas NM, Anstey NM, Angus BJ, Nosten F, Price RN. Artemisinin combination therapy
for vivax malaria. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(6):405–16.
- 23 Karunajeewa HA, Mueller I, Senn M, Lin E, Law I, Gomorrai PS, et al. A trial of combination
antimalarial therapies in children from Papua New Guinea. *N Engl J Med.*
2008;359(24):2545–57.
- 24 Ratchiff A, Siswantoro H, Kenangalem E, Maristela R, Wuwung RM, Laihad F, et al. Two
fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua,
Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet.* 2007;369(9563):757–65.
- 25 Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treat-
ment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9487):717–25.
- 26 Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen ICE, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Ar-
tesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children
(AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1647–57.
27 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf.
- 28 <http://darrenlu.en.ecplaza.net/4.asp>.
- 29 Gomes MF, Faiz MA, Gyapong JO, Warsame M, Agbenyega T, Babiker A, et al. Pre-referral
rectal artesunate to prevent death and disability in severe malaria: a placebo-controlled trial.
Lancet. 2009;373(9663):557–66.
- 30 Mørch K, Strand Ø, Dunlop O, Berg A, Langeland N, Leiva RAM, et al. Severe malaria and
artesunate treatment, Norway. *Emerging Infect Dis.* 2008;14(11):1816–8.
- 31 Zoller T, Junghans T, Kapaun A, Gjorup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous
artesunate for severe malaria in travelers, Europe. *Emerging Infect Dis.* 2011;17(5):771–7.
- 32 Jacqueroz FA, Croft AM. Drugs for preventing malaria in travellers. *Cochrane Database Syst
Rev.* 2009;(4):CD006491.
- 33 Schlagenhauf P. Cochrane Review highlights the need for more targeted research on the
tolerability of malaria chemoprophylaxis in travellers. *Evid Based Med.* 2010;15(1):25–6.
- 34 The position of mefloquine as a 21st century malar... [Malar J. 2010] – PubMed result [Inter-
net]. [cited 2011 Jun 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143906>
- 35 Tan KR, Magill AJ, Parise ME, Arguin PM. Doxycycline for malaria chemoprophylaxis and
treatment: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis. *Am J Trop Med
Hyg.* 2011;84(4):517–31.
- 36 Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerabil-
ity of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre,
randomised, double blind, four arm study. *BMJ.* 2003;327(7423):1078.
- 37 Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a sys-
tematic review. *JAMA.* 2007;297(20):2264–77.
- 38 Senn N, D’Acremont V, Landry P, Genton B. Malaria chemoprophylaxis: what do the travel-
ers choose, and how does pretravel consultation influence their final decision. *Am J Trop Med
Hyg.* 2007;77(6):1010–4.
- 39 Office fédéral de la santé publique – Santé-voyages [Internet]. [cited 2011 Jun 9]; Available
from: www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/03062/index.html?lang=fr