MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Malaria

Heimo Lagler

Klink für Innere Medizin I

Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin

Fieber nach Tropen: Allgemeines

- Abschätzung des individuellen Risikos einer Erkrankung in Verbindung mit entsprechender Epidemiologie **„Reiseanamnese“**
- Die meisten tropischen Infektionen innerhalb von **21 Tagen** nach Exposition symptomatisch
- Die Mehrzahl der fiebernden Tropenrückkehrer sucht innerhalb eines Monats nach Rückkehr ärztliche Hilfe
- Fast alle „tropischen Infektionen“ sind bei rechtzeitiger Diagnose einfach behandelbar

Wilson et al. *Clin Infect Dis 2007*;44:1560-1568
Bottieau et al. *Arch Intern Med* 2006;166:1642-1648

Fieber nach „Region“

Region	Häufig	Gelegentlich	Selten
Afrika	**Malaria** **Rickettsiosen** **HIV-assoziiert**	**Katayama** **Amöben-Leberabszeß** **Brucellose** **Dengue** **Typhus/Paratyphus** **Meningokokken**	**Arboviren** **Viszerale Leishmaniose** **Histoplasmose** **Virales hämorrhagisches Fieber**
SO-Asien	**Dengue** **Malaria** **Chikungunya** **Typhus/Paratyphus**	**Leptospirose** **Melioidose**	**Arboviren** **Scrub Typhus** **Hantavirus** **Japan B-Enc.**
Süd-Zentralamerika, Karibik	**Dengue** **Malaria** **Typhus/Paratyphus**	**Brucellose** **Kokkzidioidomykose** **Histoplasmose** **Leptospirose**	**Akute Trypanosomiasis (Chagas)** **Gelbfieber** **Hanta-Virus**

Nach Johnston et al. *J Infect* 2009;59:1-18

Fieber nach „Inkubationszeit“

IKZ	Infektion
Kurz <10 Tage	**Arboviren (z.B. Dengue, Chikungunya)** **akute Gastroenteritis (viral, bakteriell)** **Respiratorische Infekte (zB Influenza)** **Meningitis** **Rickettsiosen**
Mittel 10-21 Tage	**Brucellose, Typhus/Paratyphus** **Leptospirose, Melioidose** **Q Fieber** **Kokkzidioidomykose, Histoplasmose** **Malaria** **Akuter Chagas** **CMV, EBV, HIV, VHF (z.B. Ebola)**
Lang >21 Tage	**Brucellose, Tuberkulose** **Schistosomiasis** **Amöben-Leberabszess** **Malaria** **Leishmaniose** **Virale Hepatitiden, HIV**

Nach Johnston et al. *J Infect* 2009;59:1-18

Schwerer krank nach Tropen klassische DD:

Malaria versus *Dengue*

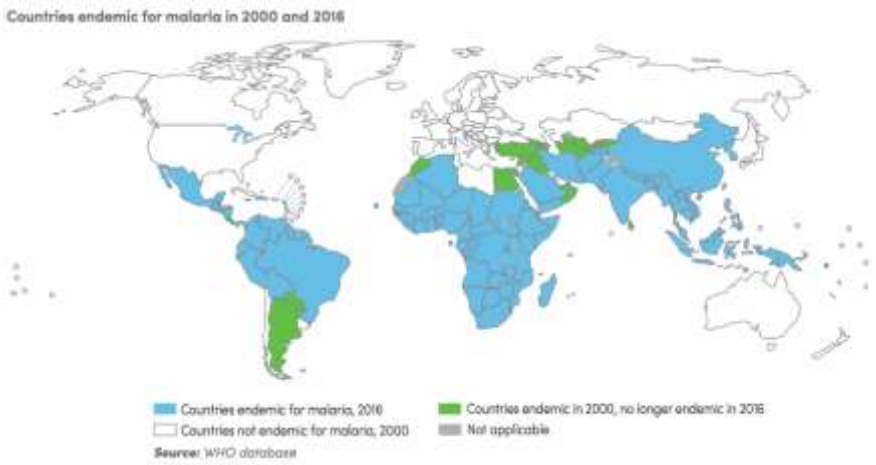
Inkubationszeit:

Malaria: mind. 6 Tage

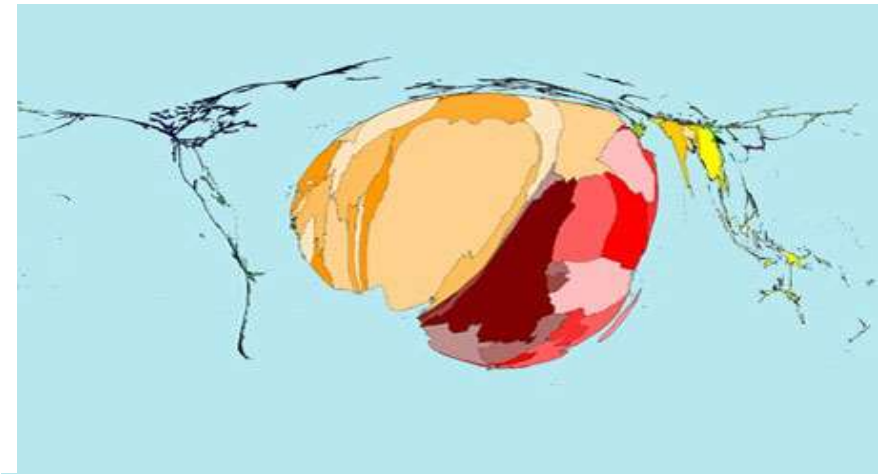
Dengue: 4-8 Tage

Epidemiologie der Malaria 2018

- 212 Mio. Erkrankungen/Jahr
- 429,000 Todesfälle
- 90% der Todesfälle im tropischen Afrika
- Reiserückkehrer global gesehen >0.1‰



WHO (2016). World Malaria Report 2016.



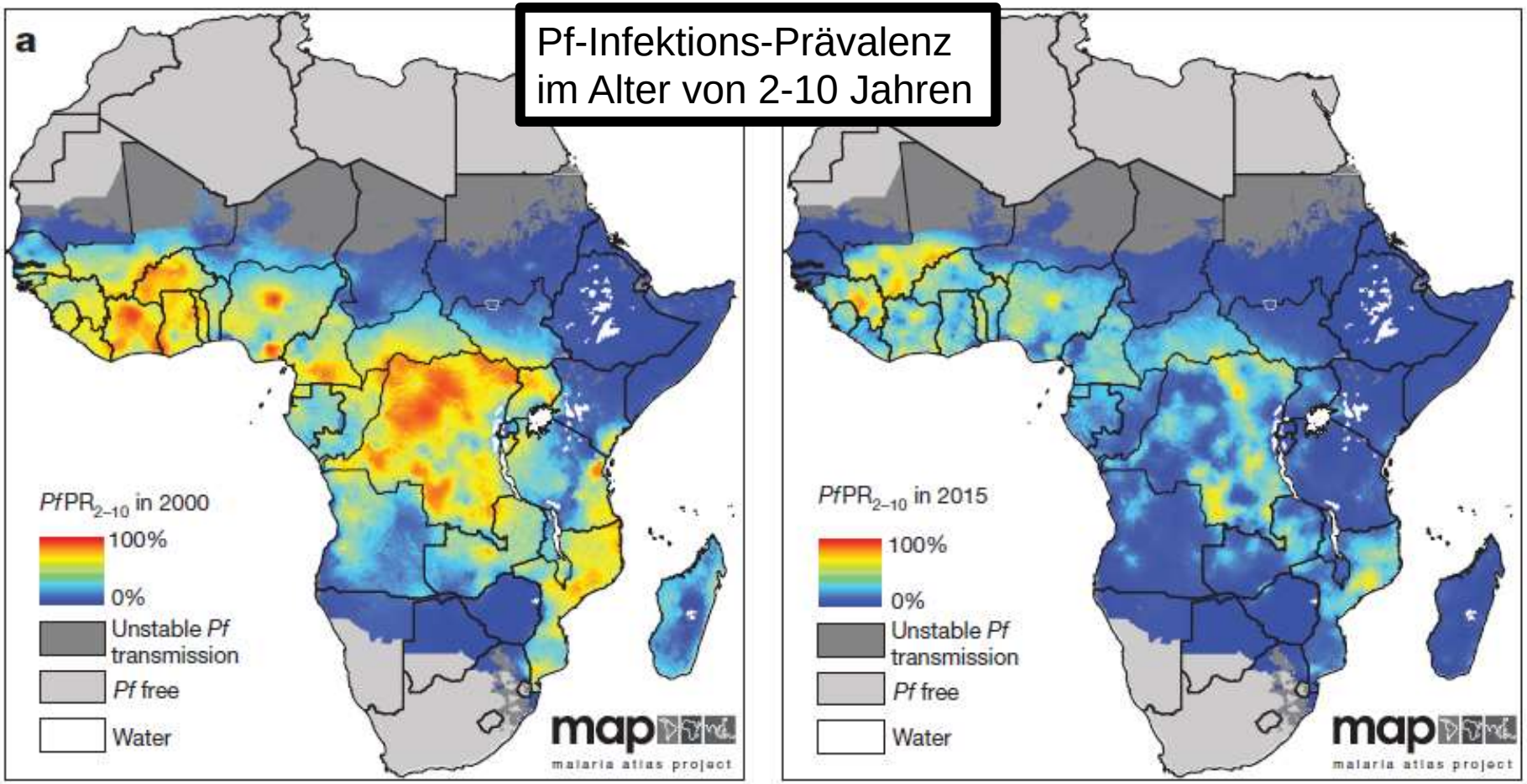
Bejnamin D Hennig, University of Sheffield / UNICEF

The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015

NATURE | VOL 526 | 8 OCTOBER 2015

S. Bhatt[1]*, D. J. Weiss[1]*, E. Cameron[1]*, D. Bisanzio[1], B. Mappin[1], U. Dalrymple[1], K. E. Battle[1], C. L. Moyes[1], A. Henry[1], P. A. Eckhoff[2], E. A. Wenger[2], O. Briët[3,4], M. A. Penny[3,4], T. A. Smith[3,4], A. Bennett[5], J. Yukich[6], T. P. Eisele[6], J. T. Griffin[7], C. A. Fergus[8], M. Lynch[8], F. Lindgren[9], J. M. Cohen[10], C. L. J. Murray[11], D. L. Smith[1,11,12,13], S. I. Hay[11,13,14], R. E. Cibulskis[8] & P. W. Gething[1]

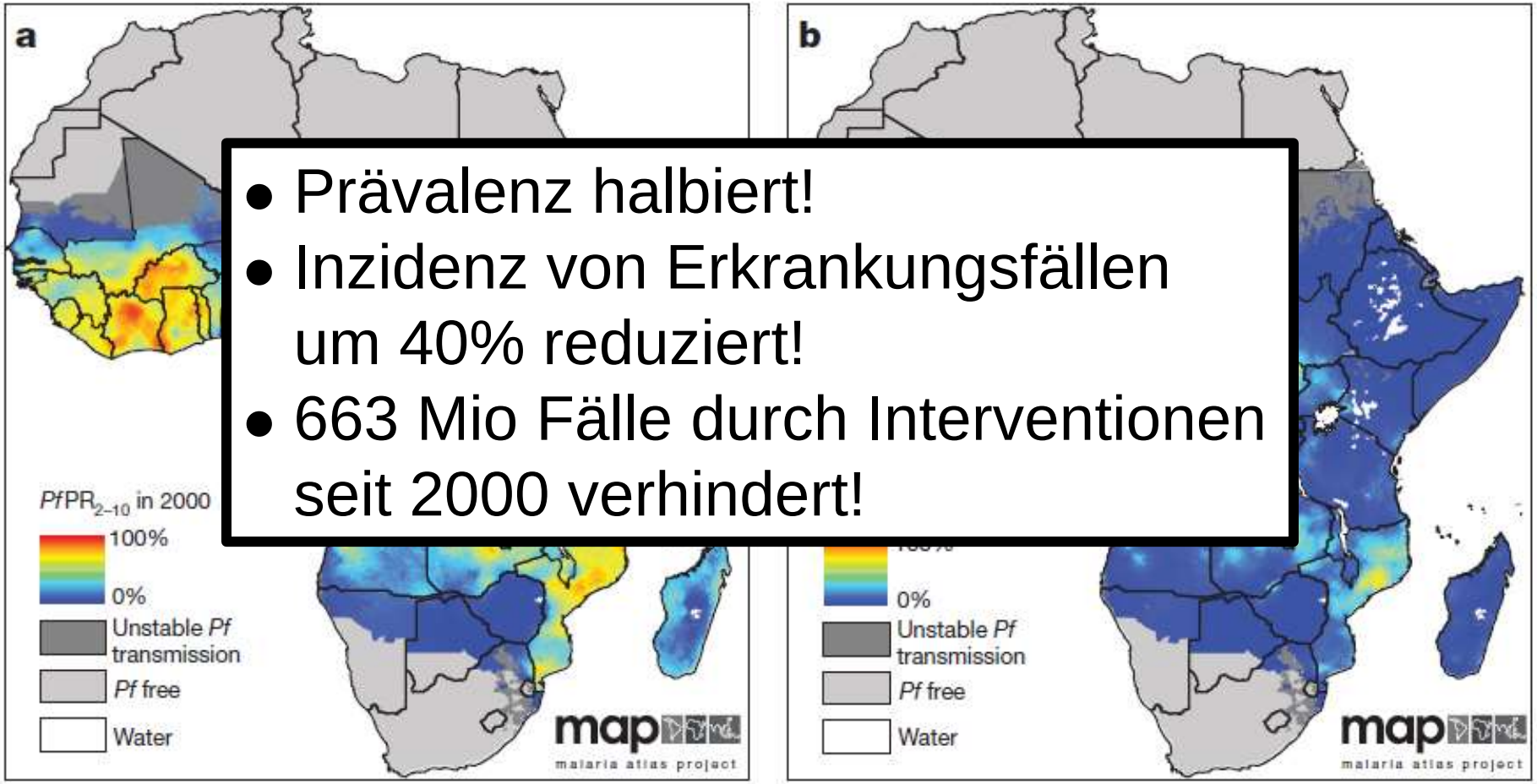
Pf-Infektions-Prävalenz
im Alter von 2-10 Jahren



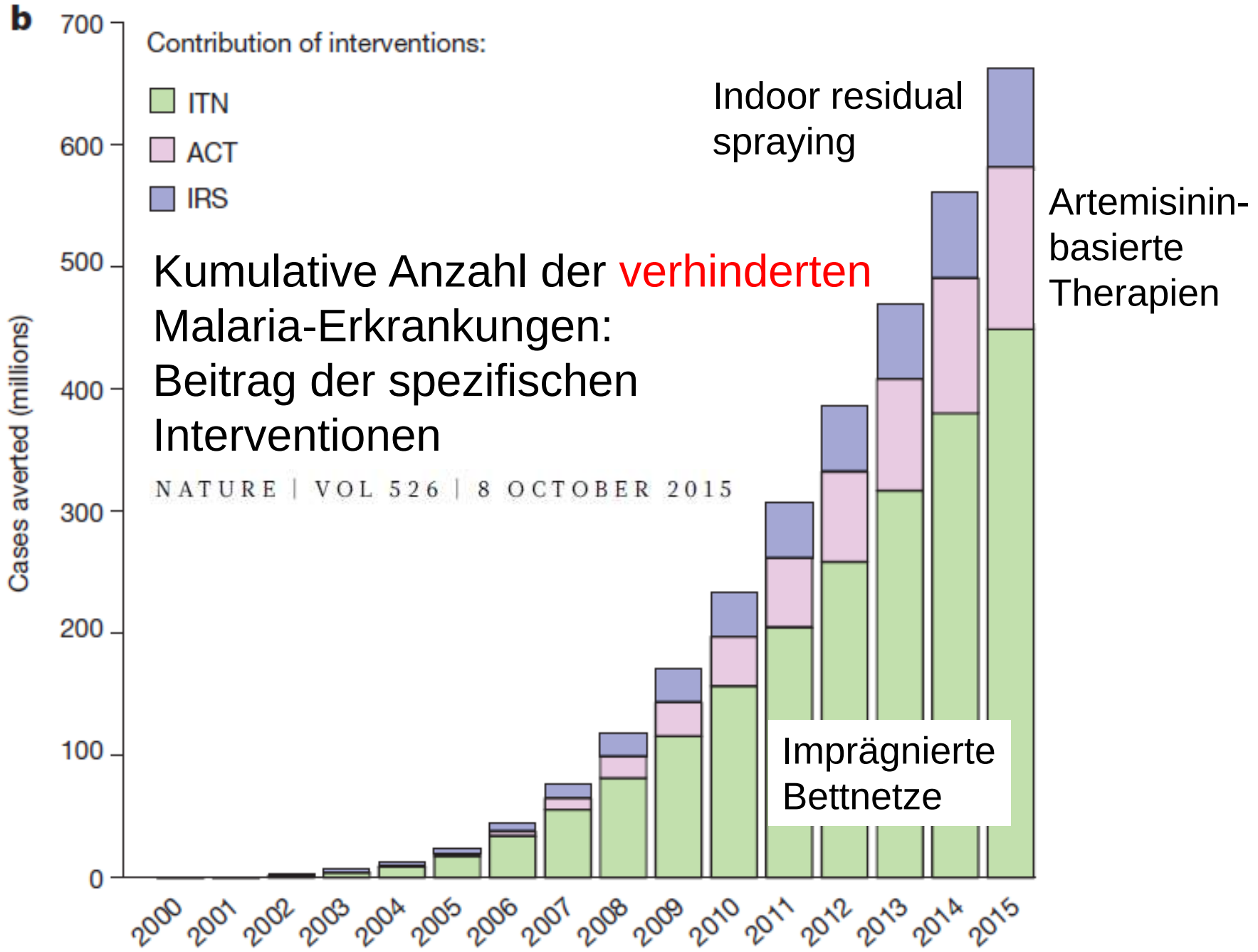
The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015

NATURE | VOL 526 | 8 OCTOBER 2015

S. Bhatt[1]*, D. J. Weiss[1]*, E. Cameron[1]*, D. Bisanzio[1], B. Mappin[1], U. Dalrymple[1], K. E. Battle[1], C. L. Moyes[1], A. Henry[1], P. A. Eckhoff[2], E. A. Wenger[2], O. Briët[3,4], M. A. Penny[3,4], T. A. Smith[3,4], A. Bennett[5], J. Yukich[6], T. P. Eisele[6], J. T. Griffin[7], C. A. Fergus[8], M. Lynch[8], F. Lindgren[9], J. M. Cohen[10], C. L. J. Murray[11], D. L. Smith[1,11,12,13], S. I. Hay[11,13,14], R. E. Cibulskis[8] & P. W. Gething[1]

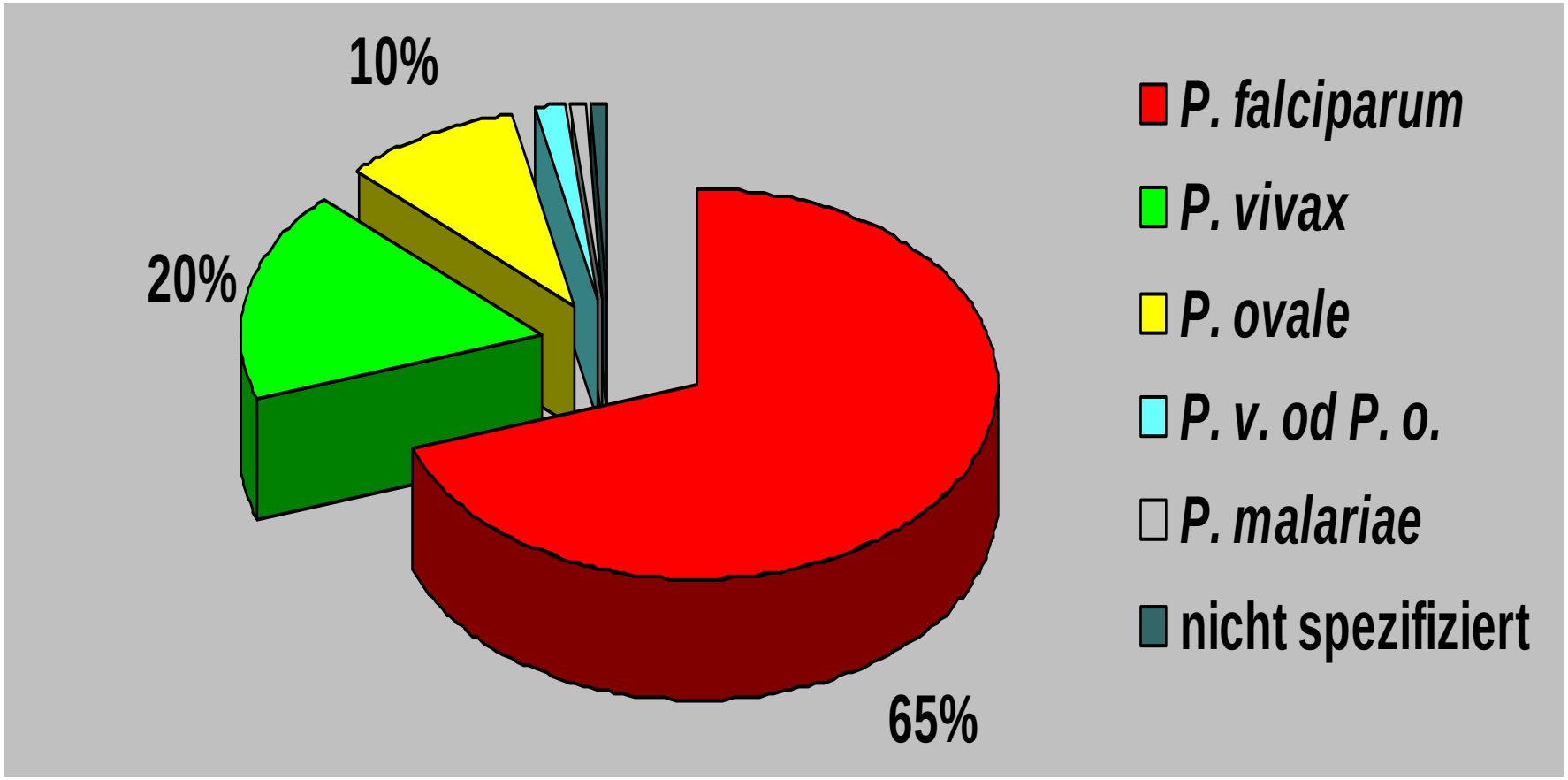


- Prävalenz halbiert!
- Inzidenz von Erkrankungsfällen um 40% reduziert!
- 663 Mio Fälle durch Interventionen seit 2000 verhindert!


b
Contribution of interventions:
ITN
ACT
IRS
Cases averted (millions)
0
100
200
300
400
500
600
700
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
Indoor residual spraying
Artemisinin-basierte Therapien
Imprägnierte Bettnetze
Kumulative Anzahl der verhinderten Malaria-Erkrankungen: Beitrag der spezifischen Interventionen
NATURE | VOL 526 | 8 OCTOBER 2015

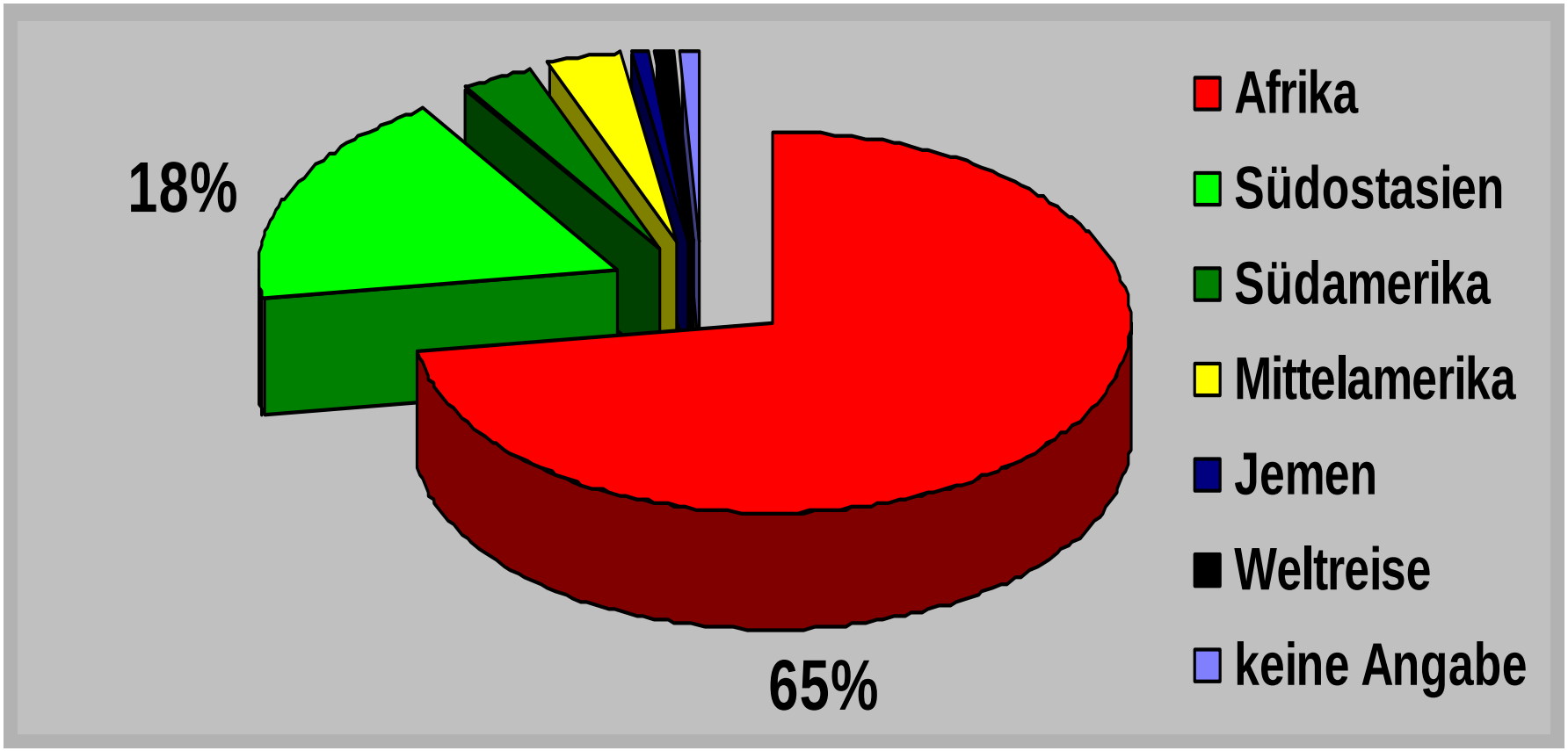
Importierte Malaria - AKH Wien

Spezies?



Importierte Malaria - AKH Wien

Reiseziel?



Malaria – „Chemie“

Elektrolyte/Spurenelemente				
Natrium	**130**	-	135-145	mmol/l
Kalium	**3.26**	-	3.5-5	mmol/l
Chlorid	**96**		95-110	mmol/l
Kalzium	**2.01**	-	2.10-2.65	mmol/l
Anorgan. Phosphat	**0.51**	-	0.8-1.6	mmol/l
Magnesium	**0.59**	-	0.7-1	mmol/l
Substrate/Metabolite				
Kreatinin	**0.99**		< 1.2	mg/dl
Harnstoff-N	**18.9**		6-25	mg/dl
Harnsäure	**4.5**		3.5-7	mg/dl
Glukose	**169**	+	76-110	mg/dl
Triglyzeride	**358**	+	50-172	mg/dl
Cholesterin	**128**	-	150-199	mg/dl
Bilirubin gesamt	**2.50**	+	0.2-1	mg/dl
Freies Hämoglobin	**5.90**	+	< 4	mg/dl
Protein ges.	**65.5**		65-85	g/l
Albumin	**34.9**		34-48	g/l
Enzyme				
a-Amylase, ges.	**41**		28-100	U/l
Lipase	**20**		13-60	U/l
Cholinesterase	**6.40**		5.32-12.92	kU/l
Alkal. Phosphatase	**42**		40-129	U/l
ASAT (GOT)	**62**	+	< 35	U/l
ALAT (GPT)	**51**	+	< 45	U/l
gamma-GT	**28**		< 55	U/l
LDH	**400**	+	< 248	U/l
CK	**240**	+	< 190	U/l
CK-MB	**< 24**		< 24	U/l
Osmolarität, KOD				
Osmolalität	**275**	-	280-296	mosmol/kg
Kolloidosmotischer Druck	**22.3**		20-35	mmHg
SONSTIGE				
Laktat	**3.1**	+	0.5-2.2	mmol/l
CRP C-reaktives Protein	**16.71**	+	< 1	mg/dl

Malaria – Blutbild, Gerinnung

Komplettes Blutbild				
Erythrozyten	**3.8**	-	4.4-5.8	T/l
Hämoglobin	**12.0**	-	13.5-18.0	g/dl
Hämatokrit	**34.3**	-	40.0-52.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	**89.6**		78.0-98.0	fl
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	**31.3**		27.0-33.0	pg
Mittl. Korp. HGB. Konz. (MCHC) Konzentration (MCHC)	**35.0**		32.0-36.0	g/dl
RBC Verteilungsbreite	**13.7**		11.0-16.0	%
Thrombozyten	**30**	-	150-350	G/l
Mittleres Thrombozytenvolumen	**11.3**		7.0-13.0	fl
Leukozyten	**4.90**		4.0-10.0	G/l
Gerinnung				
Therapie:	. LMW Heparin			
Normotest	**67**	-	75-140	%
APTT STA	**37.2**		27.0-41.0	s
Thrombinzeit	**12.4**		< 17.0	s
Fibrinogen - Clauss	**428**	+	180-390	mg/dl
D-DIMER quantitativ	**9.90**	+	< 0.5	µg/ml
Antithrombin III Aktivität	**82**		70-120	%
Anti-Xa (LMW Heparin)	**< 0.1**		< 0.1	IU/ml

Infektions-assoziierte Thrombopenie bei TropenrückkehrerInnen

19.473 Tropenrückkehrer (München)

- 732 (3,8%) mit **Thrombopenie:**
  63% aller Malaria-Patienten
  47% aller akuten HIV-Patienten
  48% aller Dengue-Patienten
  23% aller EBV-Patienten
  <15% Rickettsiosen und Typhus/Paratyphus

- **Malaria und Dengue waren für 75% aller schweren (< 30.000/µl) Thrombopenien verantwortlich** (aus Afrika und SO-Asien)

Herbinger et al. *Infection* 2012;40:373-379

Malaria (AKH Wien, 120 Pat.) - Symptome

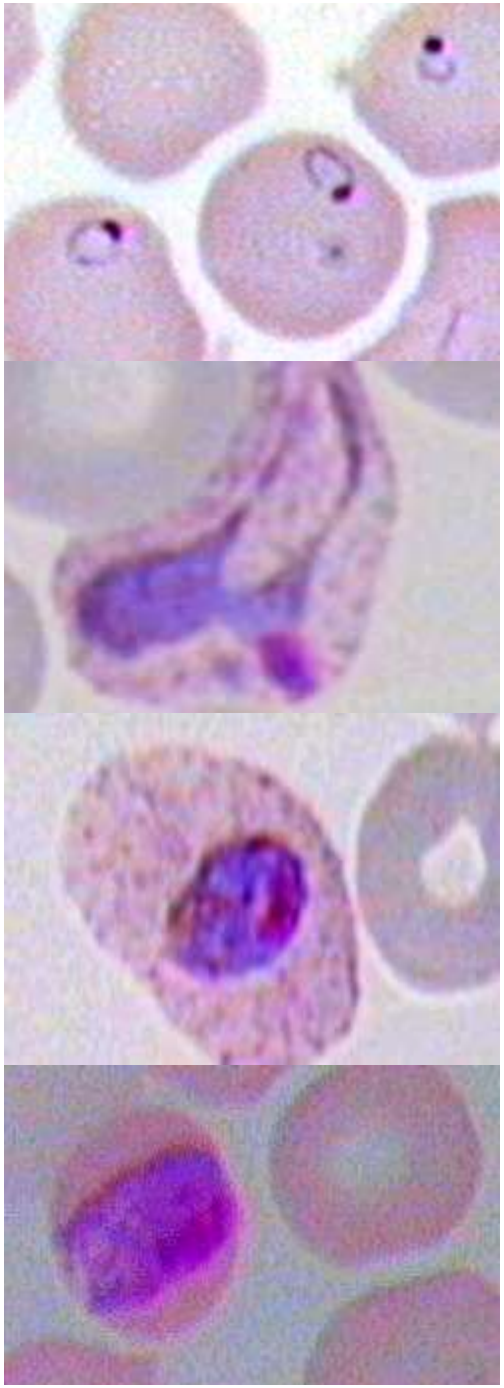
Symptome	***Anzahl der Pat. (%)***
Fieber	117 (97,5)
Allgemeines KH-Gefühl	100 (83,3)
Kopfschmerzen	72 (60)
Gliederschmerzen	36 (30,8)
Übelkeit	31 (25,8)
Erbrechen	25 (20,8)
Durchfall	23 (19,2)
Neurologisch	5 (4,1)

Plasmodium falciparum
= Malaria tropica

Plasmodium vivax
= Malaria tertiana

Plasmodium ovale
= Malaria tertiana

Plasmodium malariae
= Malaria quartana



The Fifth, Sixth, … Human Malaria

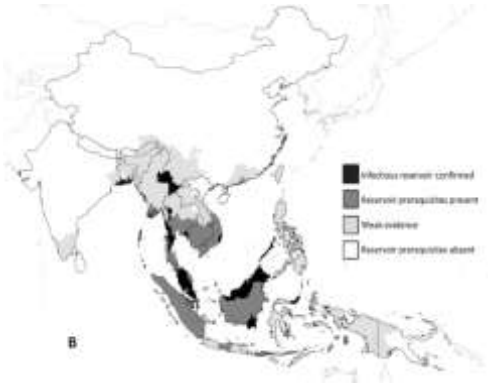
Plasmodium knowlesi:

Mit *P. malariae* verwechselt

Signifikanter Anteil der menschlichen Malaria

Schnelle Schizogonie (24h)

Schnelle klinische Progression, pot. letal



Plasmodium ovale

Offensichtlich 2 Spezies

Mikroskopisch nicht unterscheidbar

Nicht rekombinierend

Klinische Unterschiede?

First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*

Thuy H Ta[1], Shamilah Hisam[2], Marta Lanza[1], Adela I Jiram[2], NorParina Ismail[3] and José M Rubio[1*]

Affenmalaria als Modell für *P. vivax*

Andere zoonotische Plasmodien?

Malaria Journal 2014, **13**:68

Oguike, M. C., *et al.* (2011).Int J Parasitol.

Moyes, C. L., *et al.* (2014).PLoS Negl Trop Dis.

Komplizierte Malaria

infektiologischer Notfall!

Fiebercharakteristik der Malaria

Malaria **tertiana**

Malaria **quartana**

Malaria **tropica**

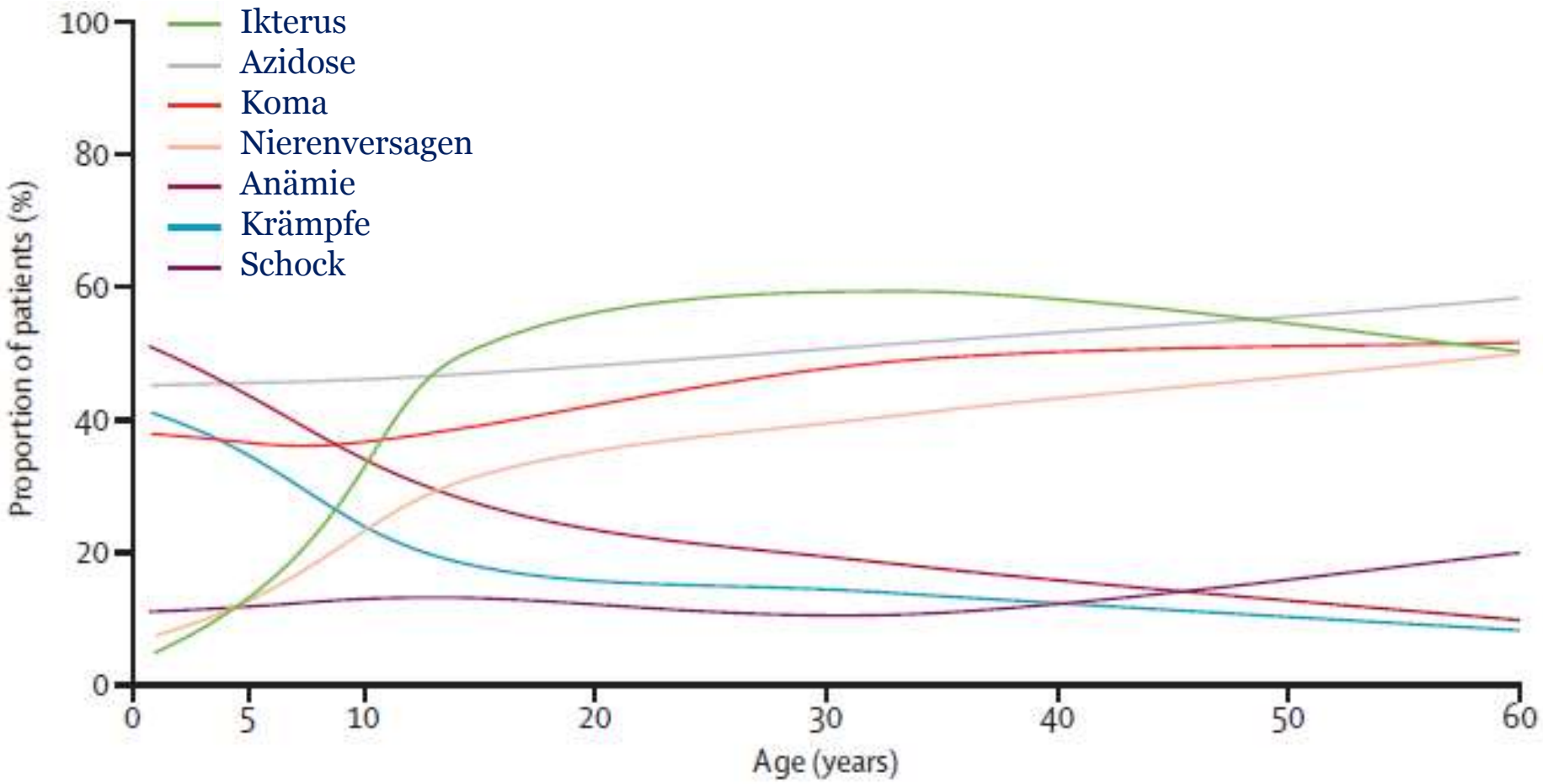
Klinik der Malaria

- **Inkubationszeit: 7-14 Tage**
- Verlängerung durch (ineffektive) Prophylaxe oder Semiimmunität möglich
- Ähnliche Symptomatik bei allen Erregern
  - *P. falciparum, P. vivax* generell stärkere Symptomatik
  - *P. ovale, P. malariae* schwächere Symptomatik

Klinik der Malaria:

- Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen
- Cephalea
- Arthralgie, Muskelschmerzen
- Abdominelle Beschwerden, Diarrhöe, Erbrechen
- Unwohlsein, Müdigkeit, Appetitlosigkeit

Komplikationen
Malaria tropica nach Alter



White NJ et al. *Lancet* 2014;383:723-735.

Definition der komplizierten Malaria tropica

Klinische Indikatoren	Labor-Indikatoren
Koma, eingeschränkte Vigilanz	Hyperparasitämie (>2% bzw >5%)
Wiederholte Konvulsionen (>2/24h)	Hypoglykämie (<40mg/dl)
Prostration, Keine orale Essensaufnahme	Metabolische Azidose (HCO3 <15mmol/l)
Respiratorische Insuffizienz, radiol. Lungenödem	Normozytäre Anämie (<5g/dl)
Hämodynamischer Schock (systol.: <70 mmHg bzw <50 mmHg)	Hyperlaktatämie (>5 mmol/l)
Blutungskomplikationen	Nierenversagen (Kreatinin > 3mg/dl)
Ikterus	Hämoglobinurie
Hämoglobinurie	

„Manson-Zusatzkriterium“: Falls der Arzt besorgt ist: Komplizierte Malaria

Adaptiert nach WHO 2009 Malaria Treatment Guidelines

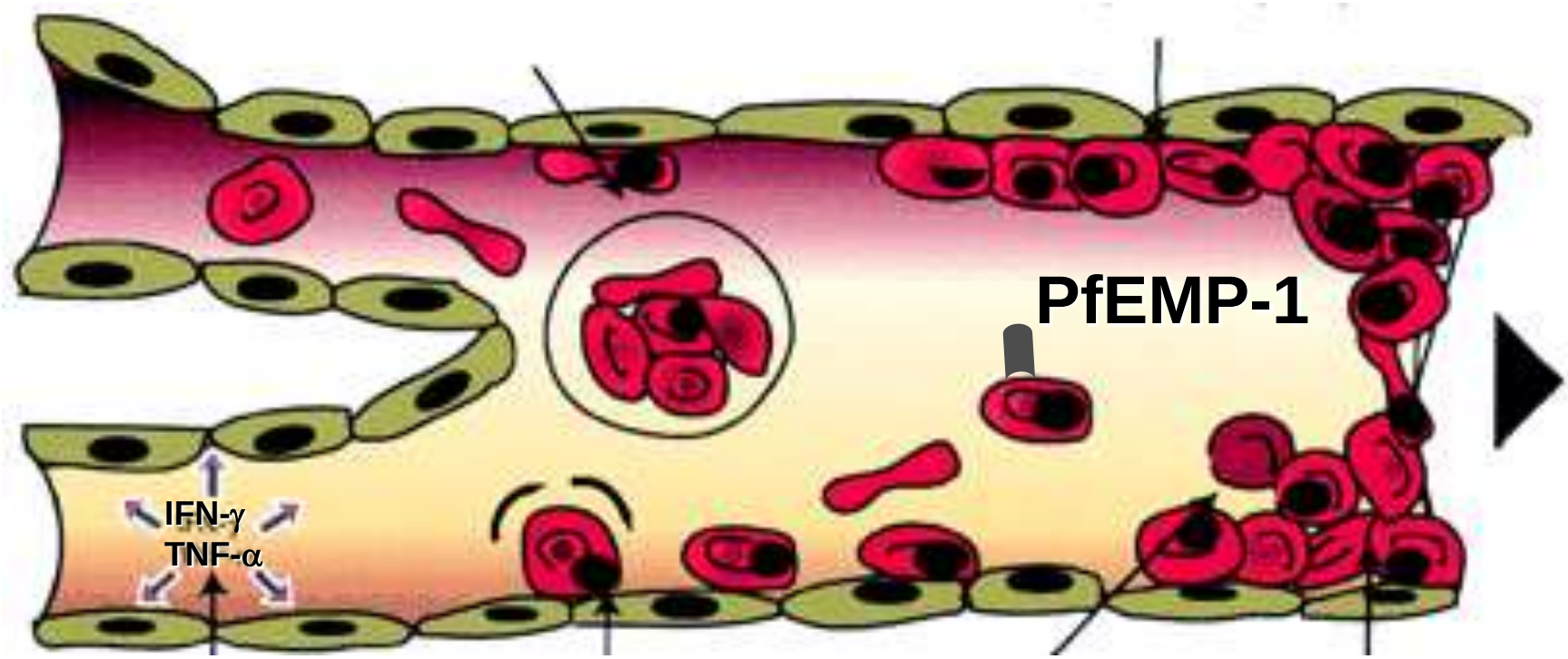
Zerebrale Malaria

- Koma > 1h bzw. nach der WHO Klassifikation 2000 jede Bewußtseinsbeeinträchtigung
- Trotz Behandlung Letalität ~ 20%, bei Schwangeren ~ 50%
- Persistierendes neurologisches Defizit bis 5-15% bei Kindern, ~3% bei Erwachsenen

White NJ et al. *Lancet* 2014;383:723-735.

„Rosetting“
Rezeptoren: Blutgruppenantigene CD36, CR1, Hyaluronsäure

Zytoadhärenz, Sequestration
Rezeptoren: CD31, CD36, CSA, E-selektin, ICAM-1, TSP, VCAM-1

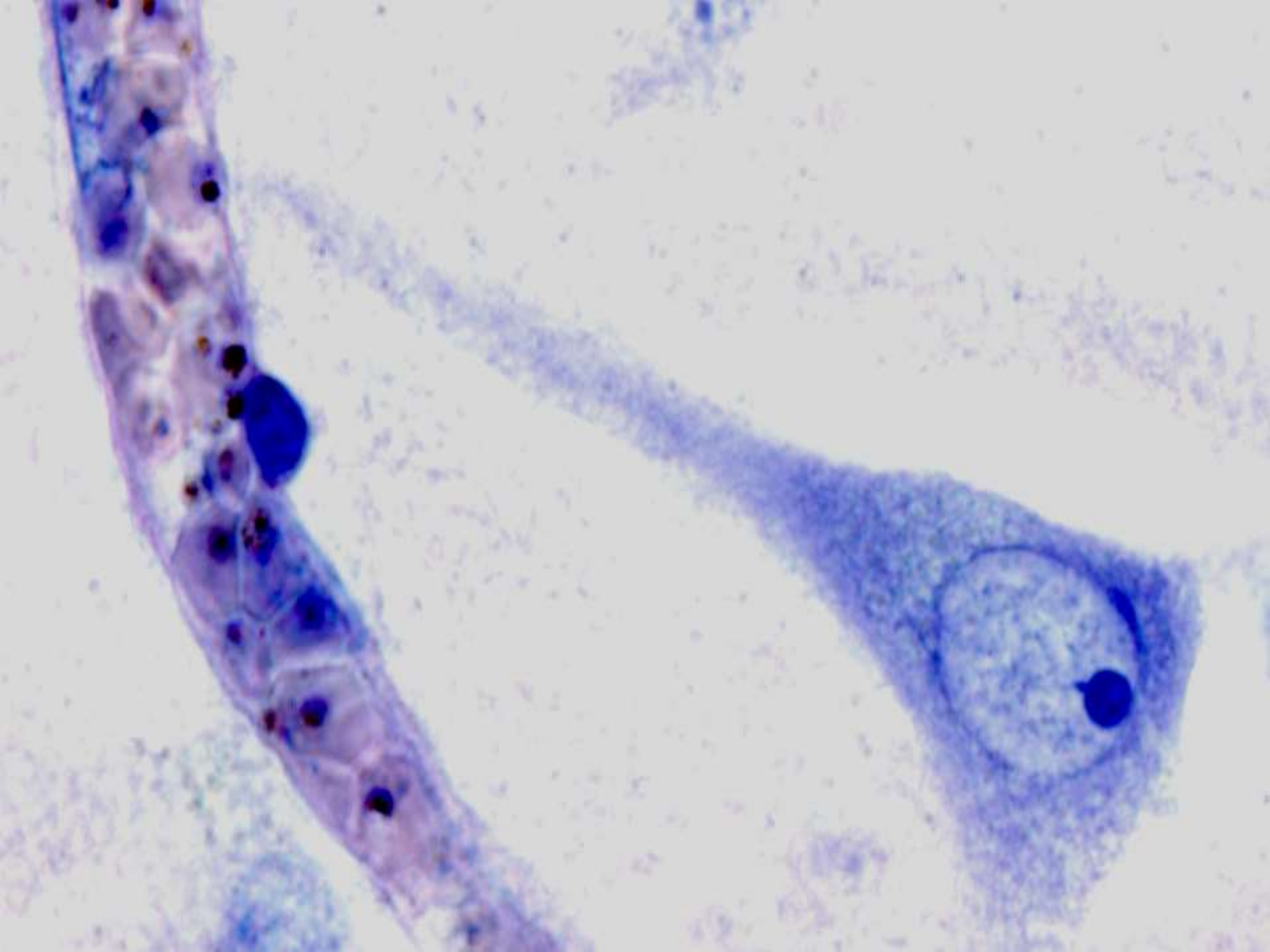


Endothel-aktivierung

„Rollen“ am Endothel
Rezeptor: ICAM-1

in situ „Rosetting“

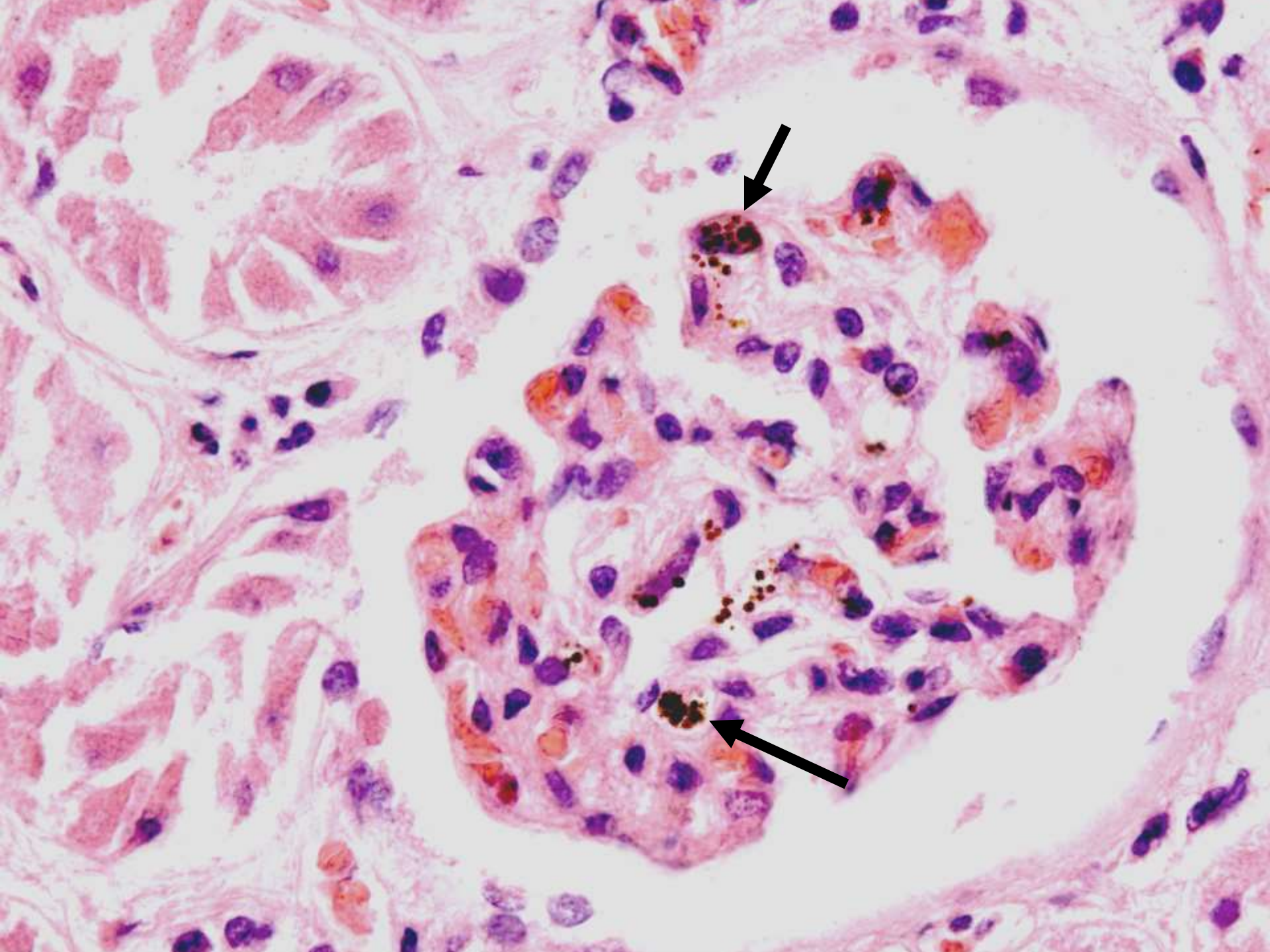
Gefäß-okklusion



Renale Malaria

***P. malariae*:** chron. Immunkomplexnephritis

***P. falciparum*:** akutes Nierenversagen 1-5%,
60-80% dialysepflichtig,
rasch reversibel bei Überleben



„pulmonale Malaria“

Schwere Malaria - klinische Daten

Patient	*Apache III*	*Leber versagen*	*ANV*	*Mech. ventil*	*Hämatolog veränderg*	*Zerebral*	*Überleben*
1	19	nein	nein	nein	ja	ja	ja
2	63	ja	ja	ja	ja	nein	nein
3	69	ja	ja	ja	ja	nein	nein
4	30	ja	ja	ja	ja	ja	nein
5	67	ja	ja	ja	ja	ja	ja
6	19	nein	nein	nein	ja	ja	ja
7	30	nein	ja	nein	ja	ja	ja

Losert, *Intensive Care Med* 2000;26:195:201

Malaria tropica - Flüssigkeitsmanagement

Table 6 Central venous pressure (CVP, cm H_2O) and fluid balance (FB, ml) over a maximal observation period of 5 days

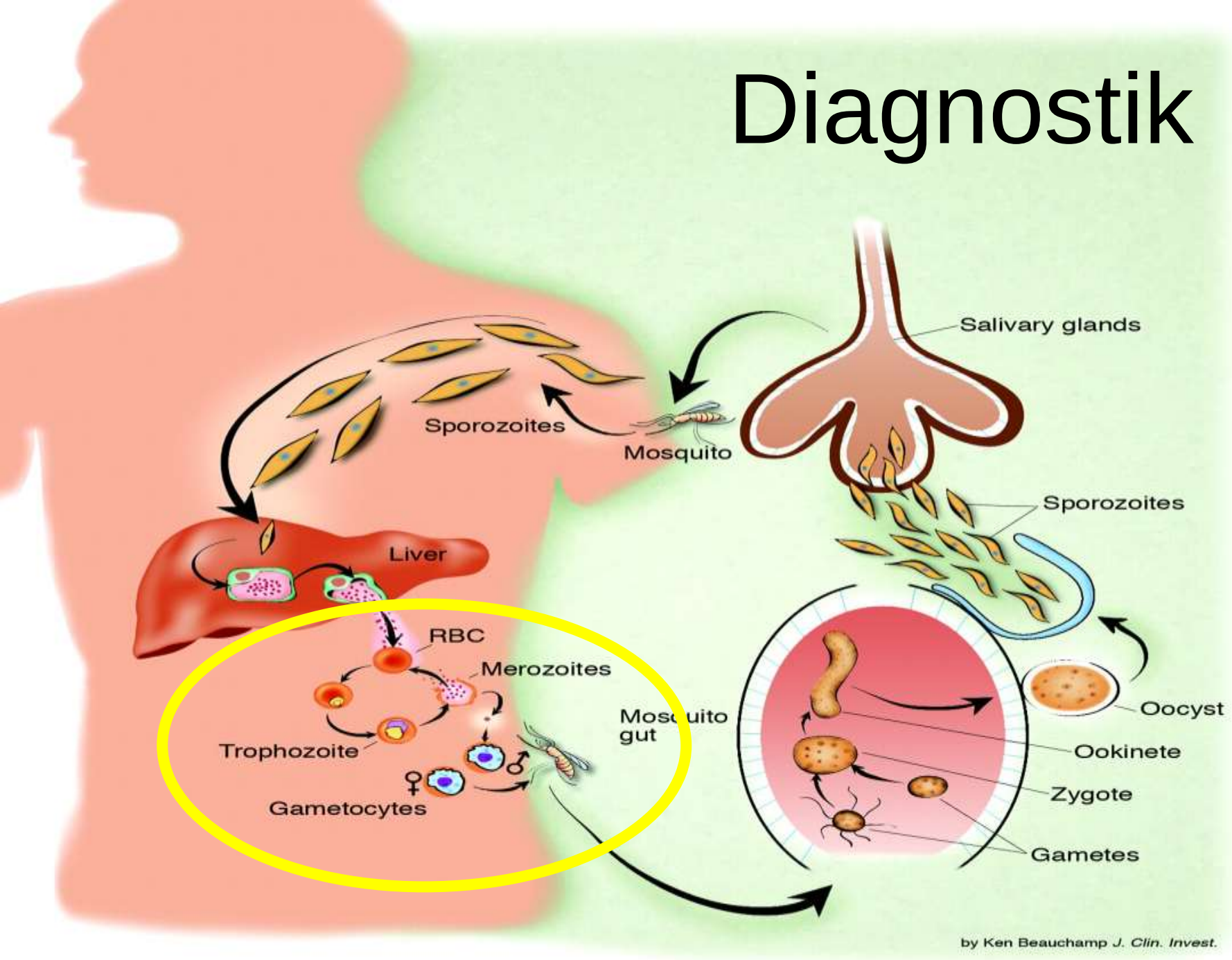
Patient	CVP/FB d0	CVP/FB d1	CVP/FB d2	CVP/FB d3	CVP/FB d4	CVP/FB d5
1	4/+ 891	4/+ 1296	–	–	–	–
2	8/+ 8031	14/+ 832	18/+ 672	–	–	–
3	8/+ 4575	10/+ 7432	13/+ 2612	16/– 1245	13/+ 2050	16/+ 4520
4	3/– 796	9/– 945	14/+ 735	16/+ 4510	–	–
5	4/+ 4870	8/+ 4880	11/+ 2613	12/+ 1549	13/+ 2069	–
6	8/+ 846	12	–	–	–	–
7	16/+ 118	17/– 1086	14/+ 1082	10	–	–

V.a. bei Erwachsenen: Vorsichtige Flüssigkeitsbilanz
(Zentralvenöser Druck: Ziel 0-5 cm H2O)
Gefahr des Lungenödems und ARDS
Kinder nicht entsprechend gefährdet und häufiger Volumenmangel
RESTRIKTIVES FLÜSSIGKEITSMANAGEMENT –

GGF: KATECHOLAMIN-SUPPORT – HÄMOFILTRATION

Losert, *Intensive Care Med* 2000;26:195:201

Diagnostik


Salivary glands
Sporozoites
Mosquito
Sporozoites
Liver
RBC
Merozoites
Trophozoite
Gametocytes
Mosquito gut
Oocyst
Ookinete
Zygote
Gametes
by Ken Beauchamp J. Clin. Invest.

Malaria - Diagnostik

Mikroskopie

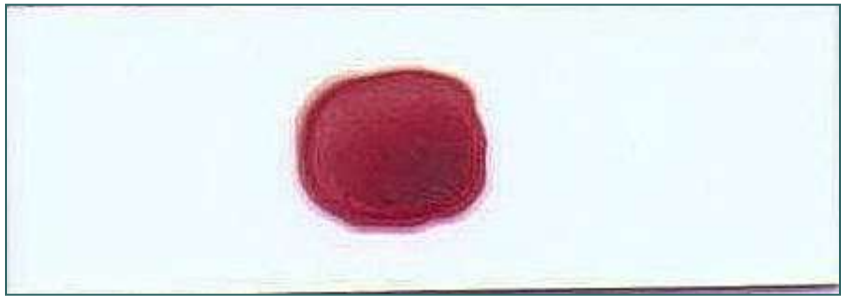
Immunchromatographie („Schnelltest“)

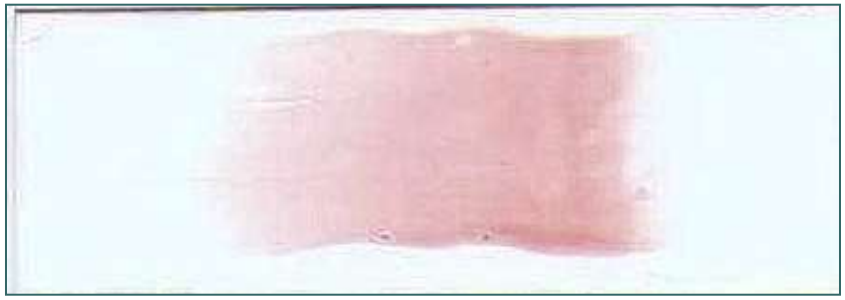
Molekularbiologie

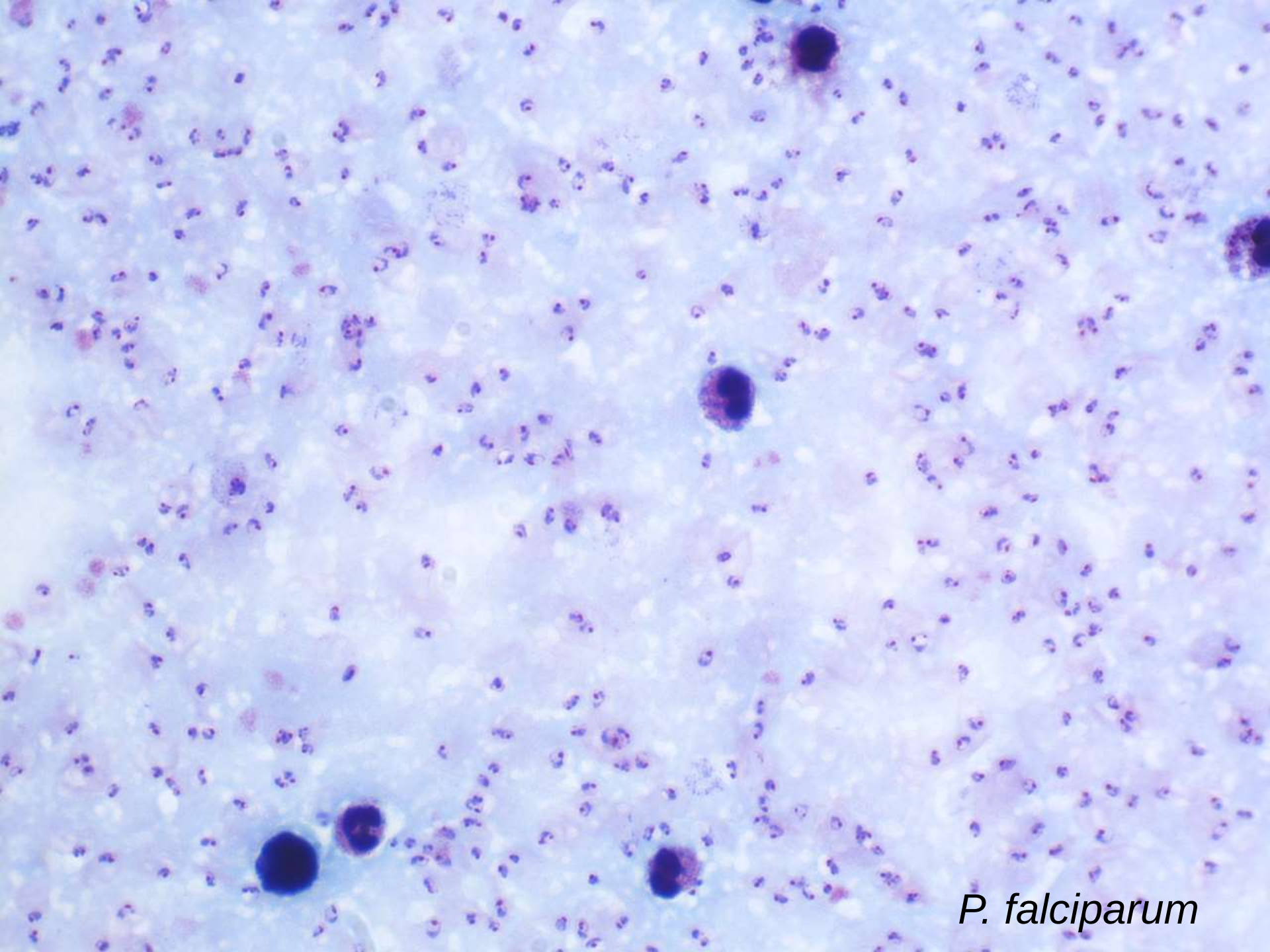
Serologie

Malaria - Diagnostik

Mikroskopie

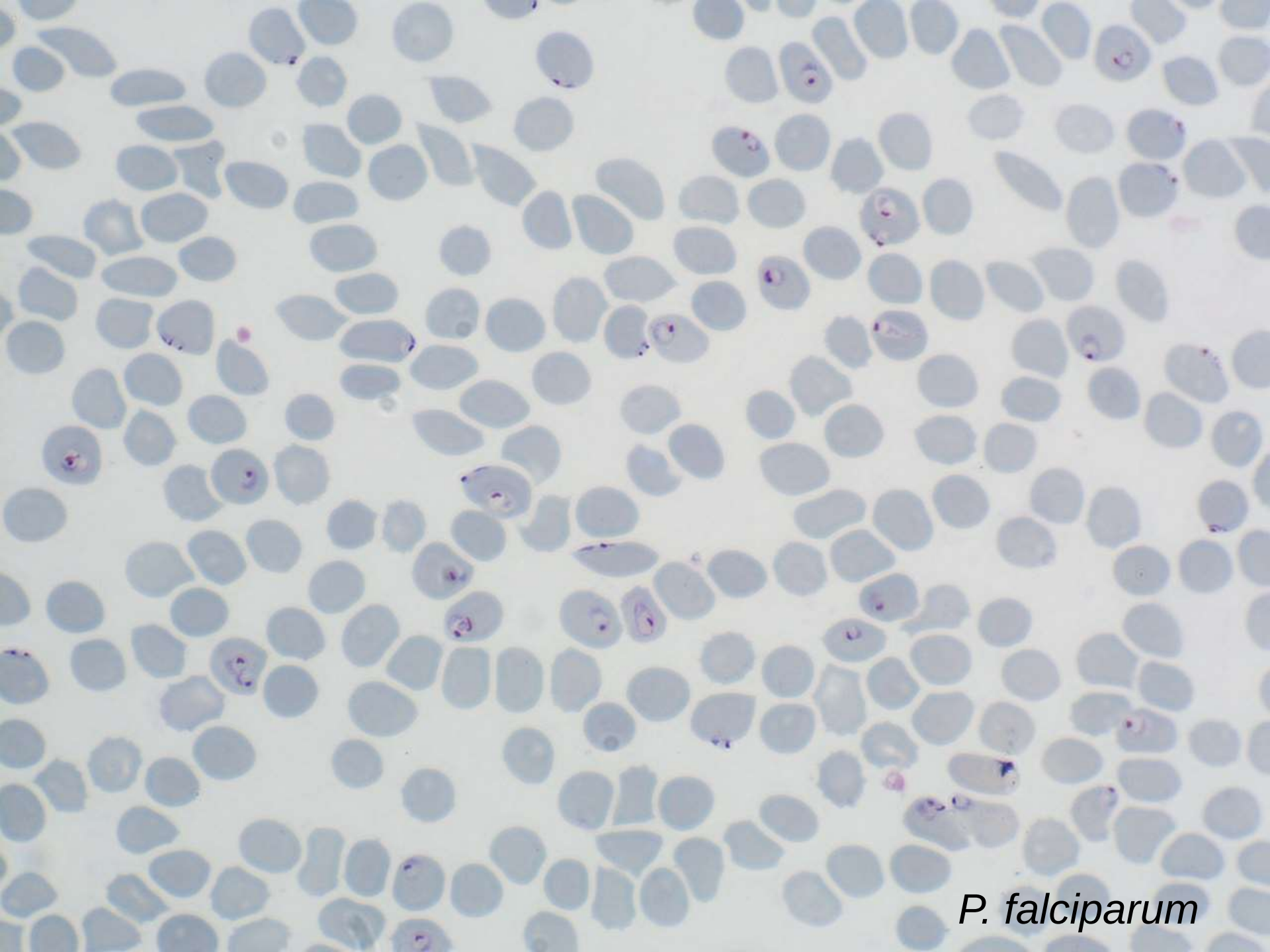


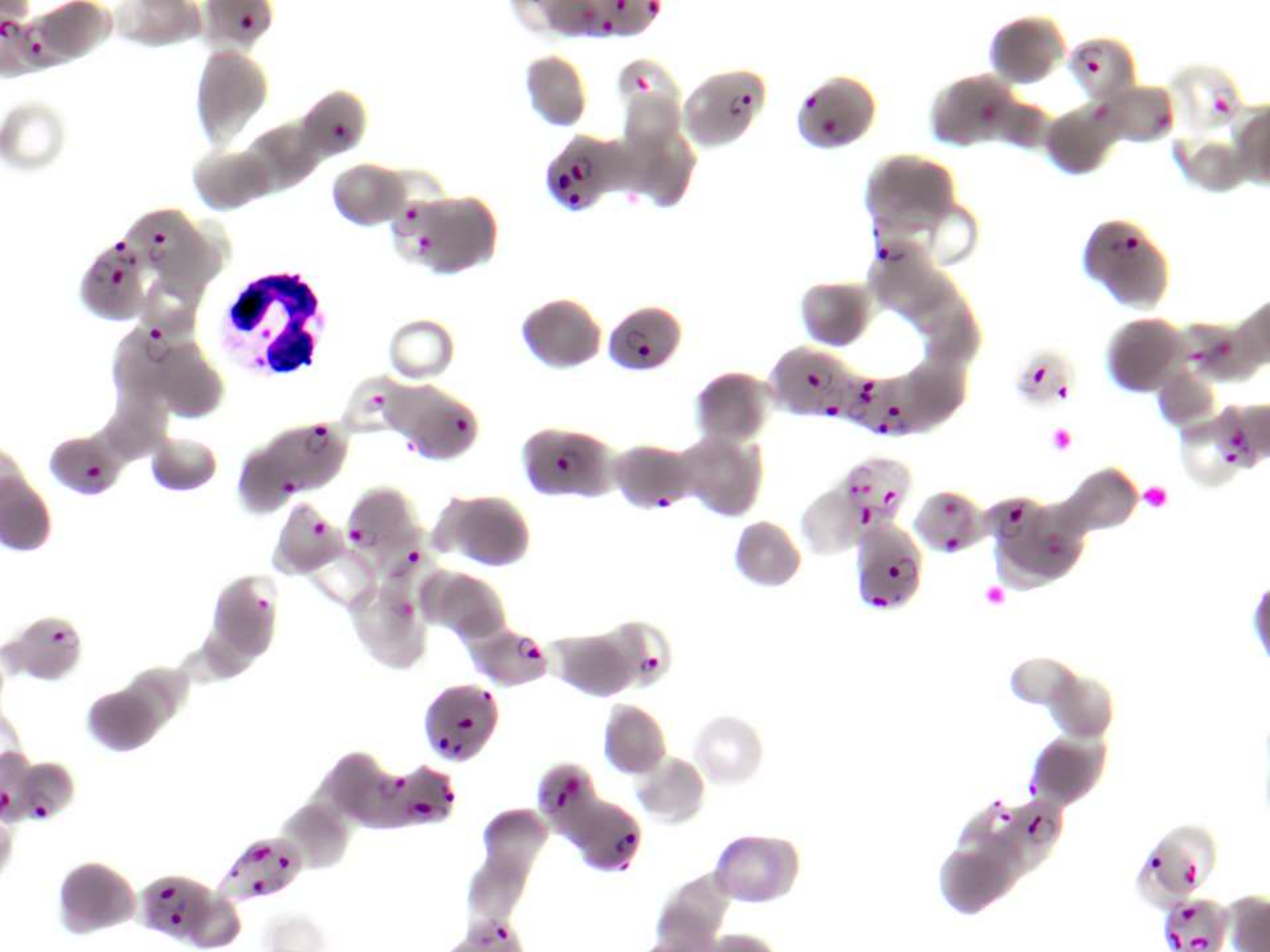



P. falciparum

Typisch für *P.falciparum:*

- **alle Parasiten schauen gleich aus**
- **Hohe Parasitämien** möglich
- **Typische Gametozyten** (Bananen-Zigarrenförmig)
- **Keine Tüpfelung**
- **rel. kleine Parasiten**
- **häufiger Mehrfachbefall** eines Erythrozyten

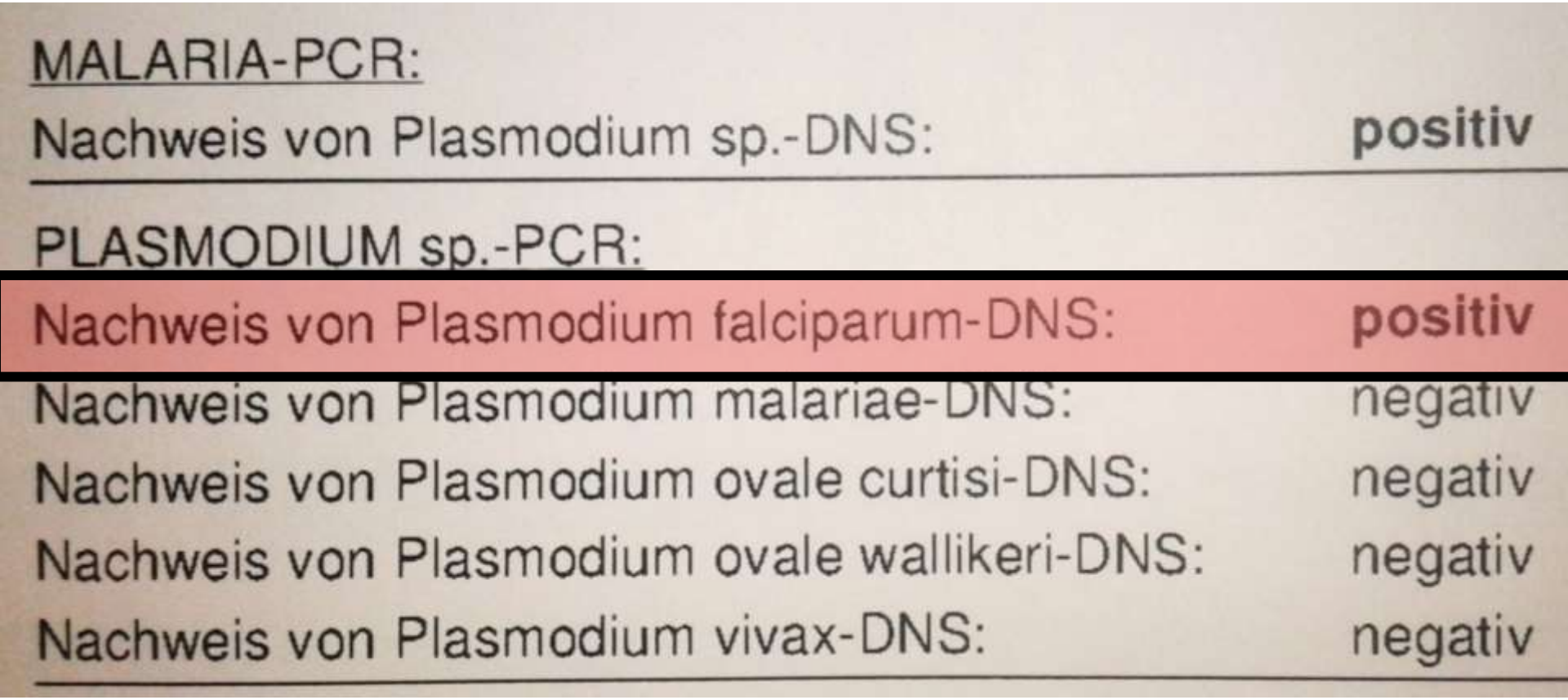

P. falciparum



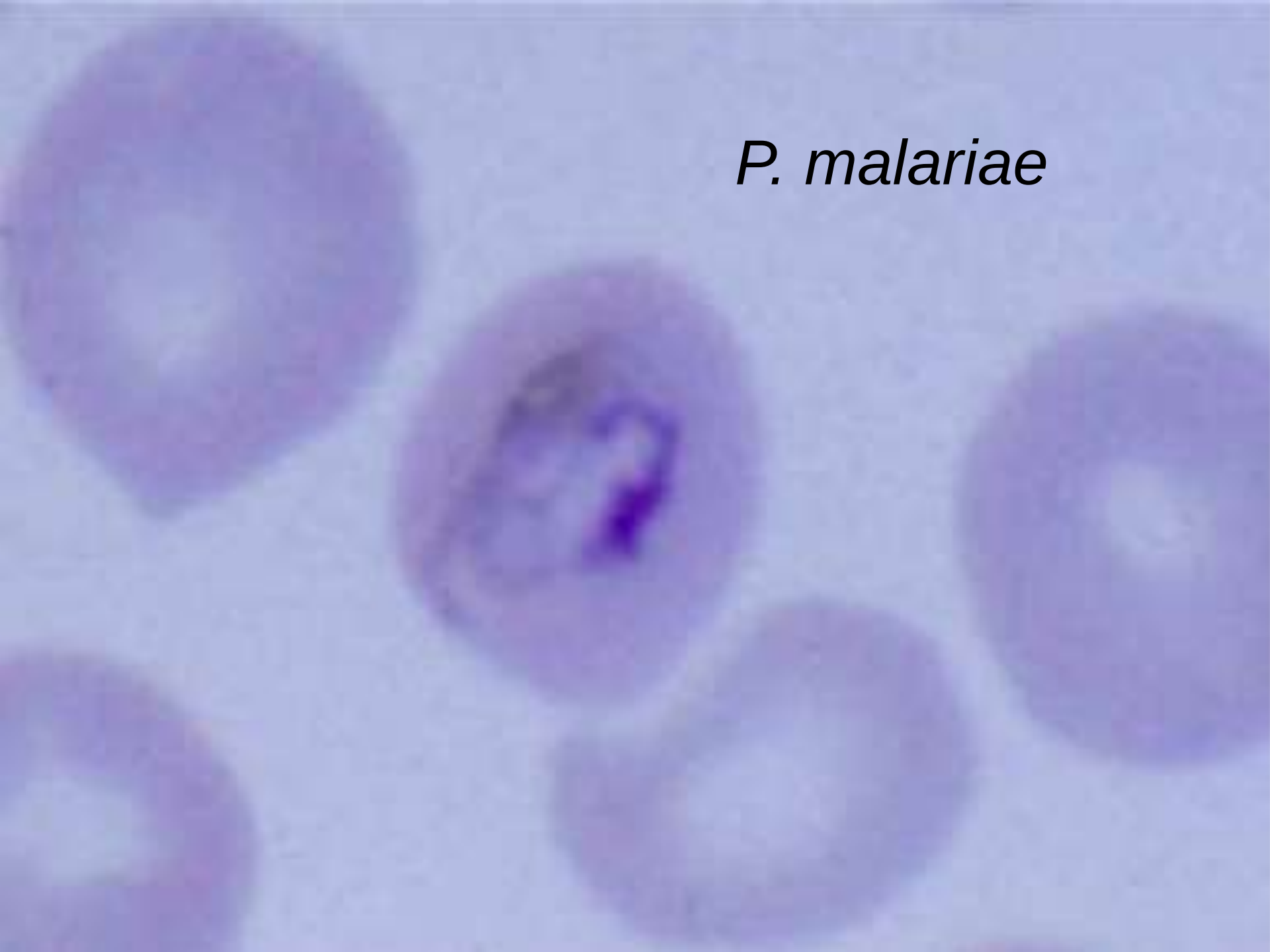
Blutgasanalytik

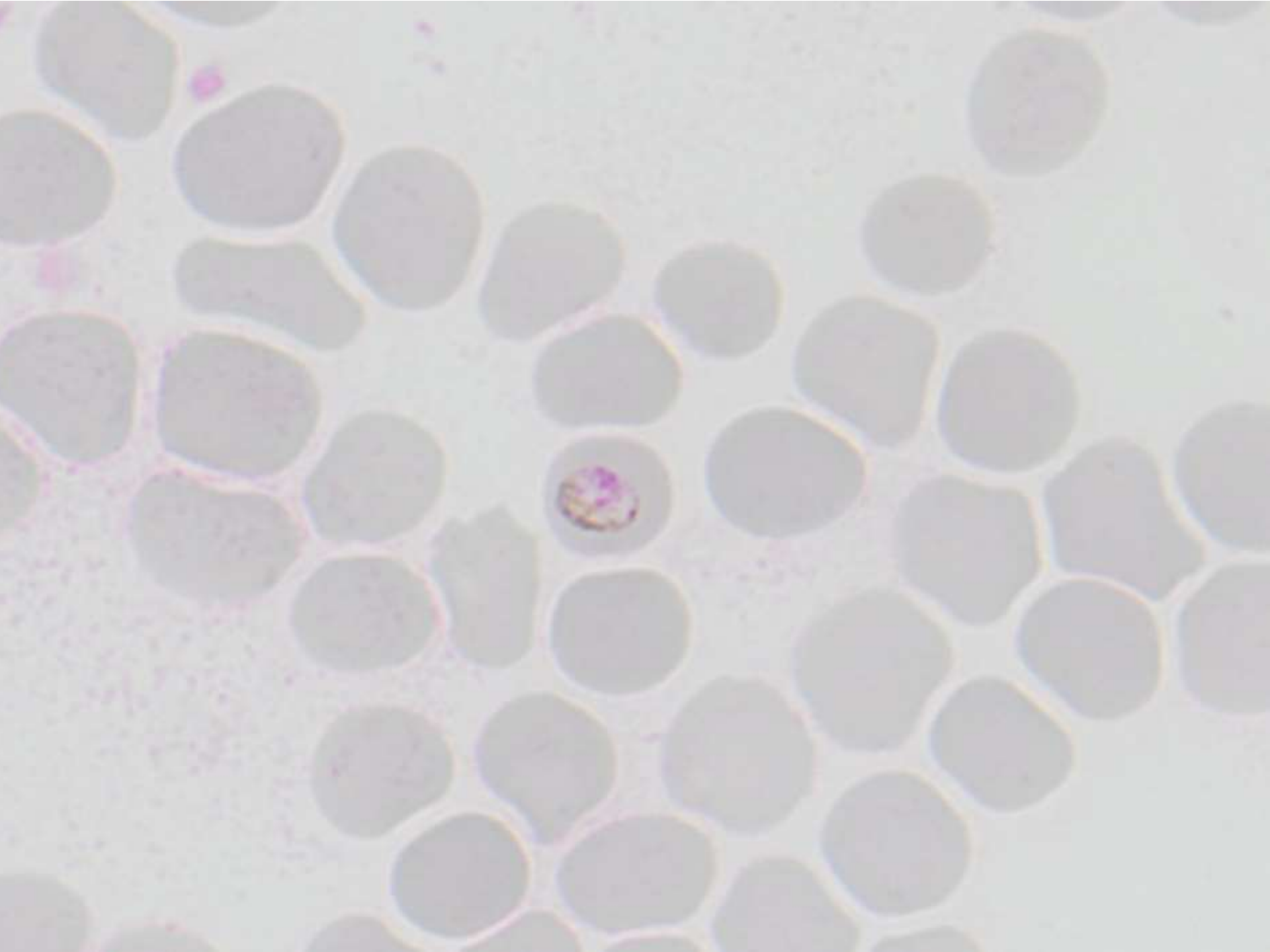
pH venös	↓	7.21	7.35 - 7.43	
pCO2 venös		48.0	37 - 50	mmHg
PO2 venös	↓	32.2	36 - 44	mmHg
O2 Sättigung (sO2) venös	↓	44.5	65 - 80	%
Basenüberschuß (cBase(Ecf)c) venös	↓	-7.8	-2 bis 3	mmol/L
Bicarbonat (cHCO3-(P,st)c) venös	↓	16.6	24 - 31	mmol/L
Laktat (cLac) Vollblut venös	↑	9.0	0.5 - 1.6	mmol/L
Natrium (cNa+) Vollblut venös	↓	130.0	136 - 146	mmol/L
Kalium (cK+) Vollblut venös		4.5	3.4 - 4.5	mmol/L
Kalzium ionisiert (cCa2+) venös	↓	1.10	1.16 - 1.32	mmol/L
Chlorid (cCL-) Vollblut venös		103.0	98 - 106	mmol/L
Glucose (cGlu) Vollblut venös	↓	62.0	70 - 105	mg/dL

Malaria - Molekularbiologie

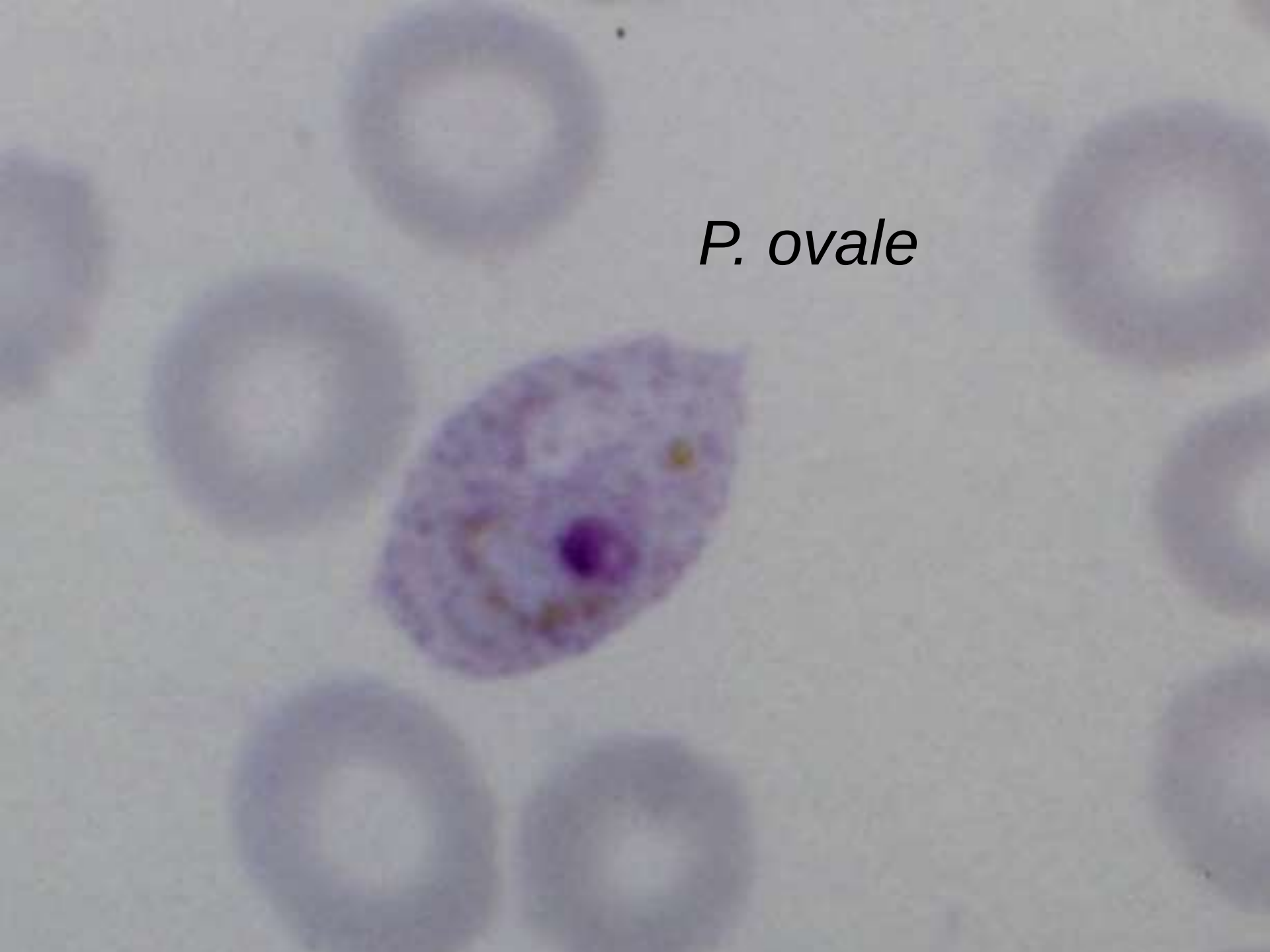


MALARIA-PCR:	
Nachweis von Plasmodium sp.-DNS:	**positiv**
PLASMODIUM sp.-PCR:	
Nachweis von Plasmodium falciparum-DNS:	**positiv**
Nachweis von Plasmodium malariae-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium ovale curtisi-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium ovale wallikeri-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium vivax-DNS:	negativ


P. malariae



MALARIA-PCR:	
Nachweis von Plasmodium sp.-DNS	**positiv**
PLASMODIUM sp.-PCR:	
Nachweis von Plasmodium falciparum-DNS	negativ
Nachweis von Plasmodium malariae-DNS	**positiv**
Nachweis von Plasmodium ovale curtisi-DNS	negativ
Nachweis von Plasmodium ovale wallikeri-DNS	negativ
Nachweis von Plasmodium vivax-DNS	negativ


P. ovale

P. vivax

Malaria-Schnelltest

Immunchromatographische Antigendetektion

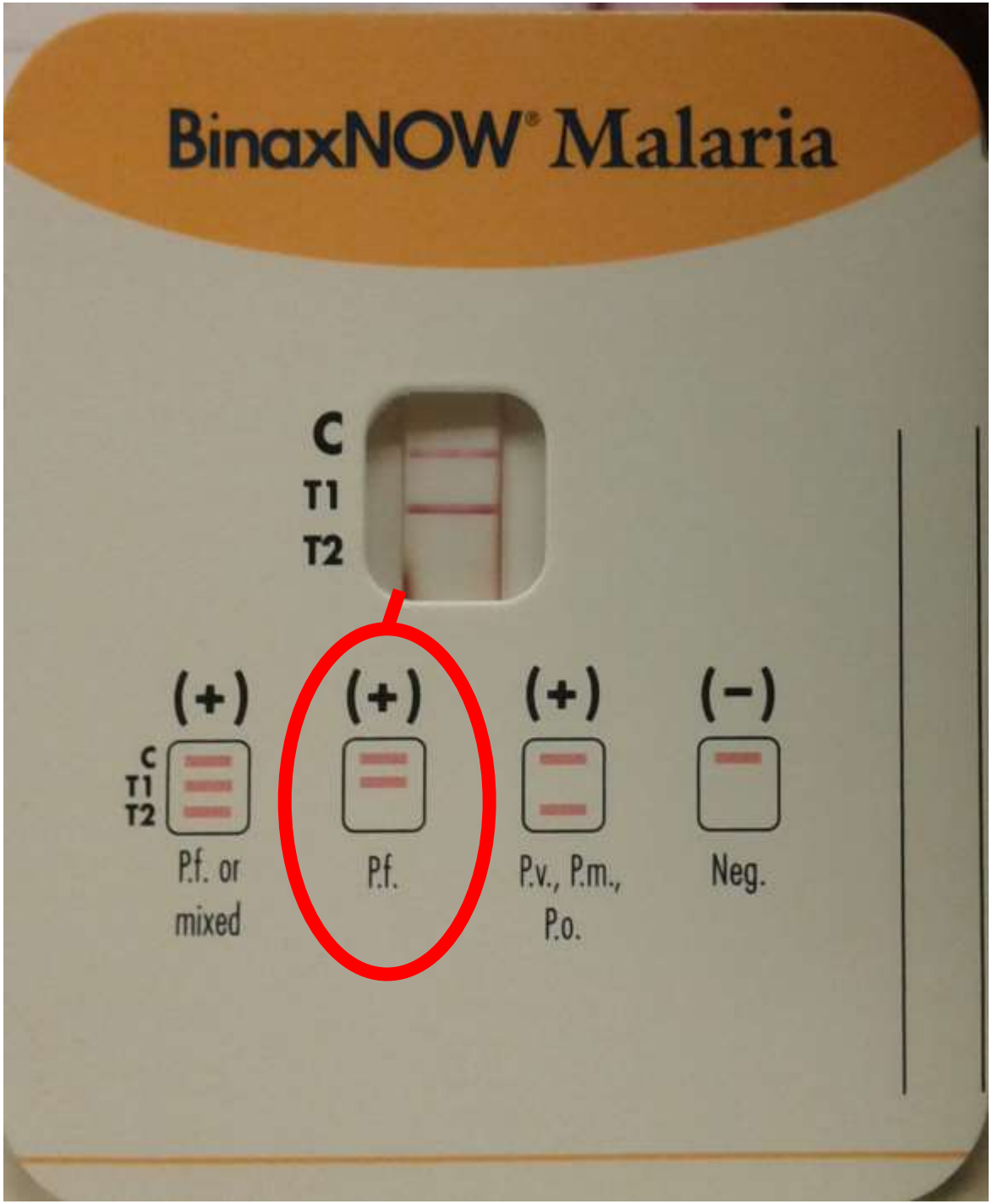
- Histidin-reiches Protein (HRP)-2
  für *P. falciparum*, mehrere Hersteller
- HRP-2/Aldolase
  für *P. falciparum/P. vivax* (ovale und malariae),
  Now ICT P.f./P.v.® von Binax
- pLDH
  für *P. falciparum/P. vivax* (*P. ovale und malariae*),
  OptiMAL® von Flow Inc.

Malaria-Schnelltest - Limitationen

- **Falsch negativ**
  1. Alle Tests bei niedriger Parasitämie
  2. HRP2 Tests: detektieren nur *P. falciparum*
  3. Pan-spezifischer Aldolase und pLDH Test: **schlechte *P. ovale* u. *P. malariae* Detektion**
  4. Pan-spezifischer Aldolase Test: niedrige Sensitivität für *P. vivax*
- **Falsch positiv**
  1. Alle Tests beeinflussbar durch pos. Rheumafaktor
  2. HRP2 Tests: **Antigen persistiert 2-3 Wochen nach Therapie**

Maltha J et al. *Clin Microbiol Infect* 2013 Jan 14. doi: 10.1111/1469-0691.12152.

NOW® Malaria
C
T1
T2
(+)
(+)
(+)
(−)
binax
NOW®
Malaria
For the qualitative detection of Plasmodium falciparum (P.f.), Plasmodium vivax (P.v.), Plasmodium malariae (P.m.) and Plasmodium ovale (P.o.) antigens
CE
Manufactured By: Binax, Inc., 217 Read Street, Portland, ME 04103 USA, (207) 772-3988
binax
Vital Answers For Better Health...NOW®


BinaxNOW® Malaria
C
T1
T2
(+)
C
T1
T2
P.f. or mixed
(+)
P.f.
(+)
P.v., P.m., P.o.
(−)
Neg.

Sonntag nachts im Dienst…

Labor I

Erythrozyten		**5.0**	4.4 - 5.8	T/l
Hämoglobin		**14.4**	13.5 - 18.0	g/dl
Hämatokrit	↓	**39.7**	40.0 - 52.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)		**79.7**	78.0 - 98.0	fl
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)		**28.9**	27.0 - 33.0	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)	↑	**36.3**	32.0 - 36.0	g/dl
Erythrozyten Verteilungsbreite		**12.8**	11.0 - 16.0	%
Thrombozyten	↓	**72**	150 - 350	G/l
Mittleres Thrombozytenvolumen		**9.3**	7.0 - 13.0	fl
Leukozyten	↓	**2.50**	4.0 - 10.0	G/l

Labor II

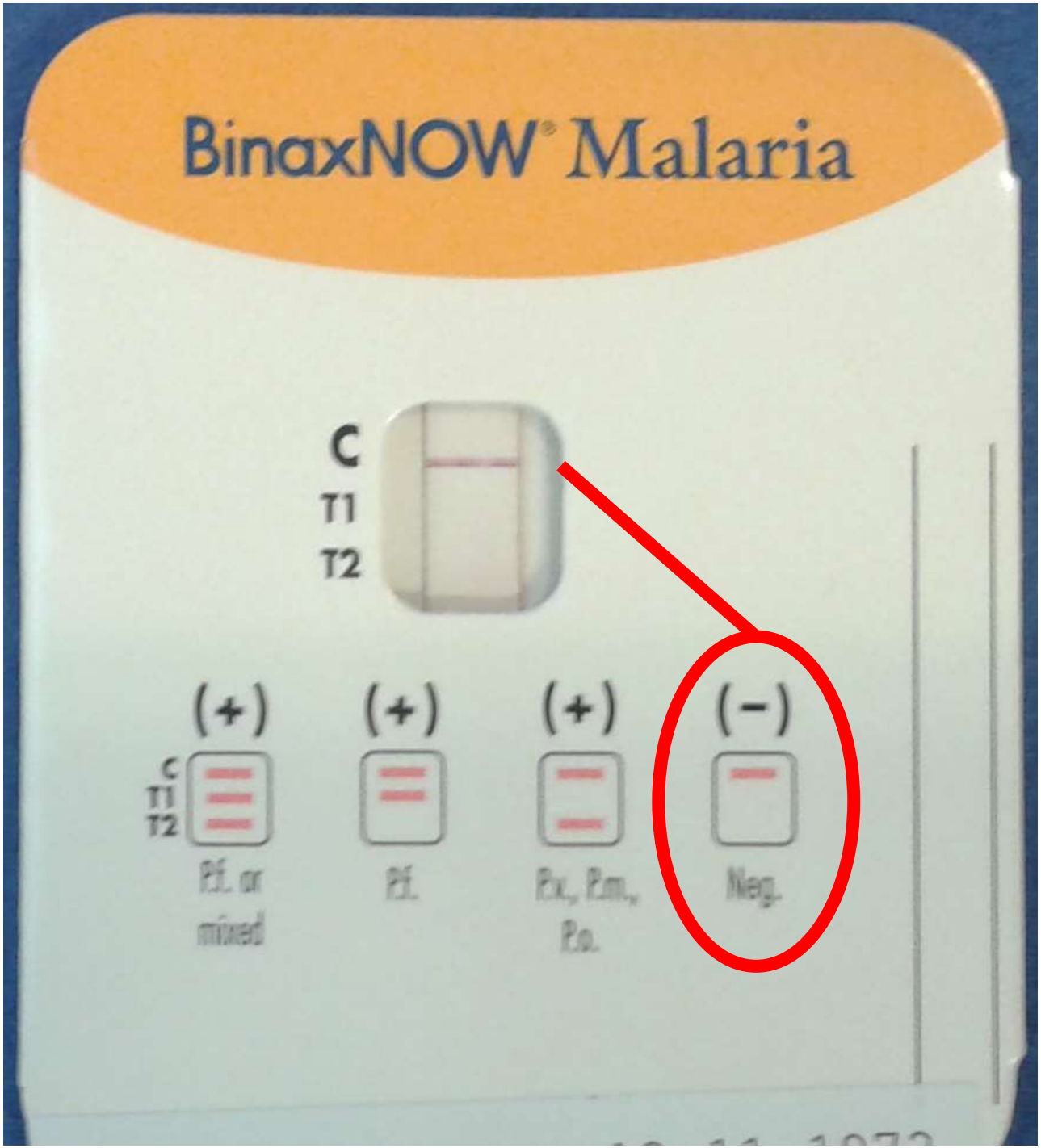
Alpha - Amylase, gesamt		**33**	28 - 100	U/l
Pankreas Amylase		**25**	13 - 53	U/l
Lipase		**44**	13 - 60	U/l
Cholinesterase		**5.41**	5.32 - 12.92	kU/l
Alkalische Phosphatase		**52**	40 - 130	U/l
ASAT (GOT)		**25**	< 50	U/l
ALAT (GPT)		**25**	< 50	U/l
Gamma - GT		**44**	< 60	U/l
LDH	↑	**338**	< 250	U/l
CK		**14**	< 190	U/l
C-reaktives Protein CRP	↑	**2.19**	< 0.5	mg/dl
Beta 2-Microglobulin	↑	**7.19**	0.8 - 2.2	mg/l

Aktuelle Anamnese:
War am 17.10.2014 bereits hier; vor 4 Wochen aus Tansania heimgekehrt (für 2 Monate dort gewesen); Malariaschnelltest am 17. negativ, keine Malariaprphylaxe genommen; seit 18.10. Fieberfrei, heute wieder Fieber bekommen, deshalb erneut gekommen (40°C).

C/P

Zusammenfassung:
Kein Nw von Ergüssen.
Kein Nw von cardiopulmonalen Stauungszeichen.
Kein Nw von umschriebenen pneumonischen Infiltraten.

Harn: unauffällig


BinaxNOW® Malaria
C
T1
T2
(+)
(+)
(+)
(−)
C
T1
T2
Pf. or mixed
Pf.
Pv., Pm., Po.
Neg.

Malaria - Diagnostik

Mikroskopie

Immunchromatographie (Schnelltest)

Molekularbiologie

Serologie

+ PCR

MALARIA-PCR:	
Nachweis von Plasmodium sp.-DNS:	**positiv**
PLASMODIUM sp.-PCR:	
Nachweis von Plasmodium falciparum-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium malariae-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium ovale curtisi-DNS:	**positiv**
Nachweis von Plasmodium ovale wallikeri-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium vivax-DNS:	negativ

- Pat., 19 Jahre
- Asylwerber aus Afghanistan
- Seit 7 Monaten in Österreich
- Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen

Labor I

Erythrozyten	**4.8**	4.4 - 5.8	T/L
Hämoglobin	**14.7**	13.5 - 18.0	g/dL
Hämatokrit	**41.0**	40.0 - 52.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	**85.1**	78.0 - 98.0	fL
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	**30.5**	27.0 - 33.0	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)	**35.9**	30.0 - 36.0	g/dL
Erythrozyten Verteilungsbreite	**11.2**	11.0 - 16.0	%
Thrombozyten	**192**	150 - 350	G/L
Mittleres Thrombozytenvolumen	**9.1**	7.0 - 13.0	fL
Leukozyten ↑	**12.29**	4.0 - 10.0	G/L

Labor II

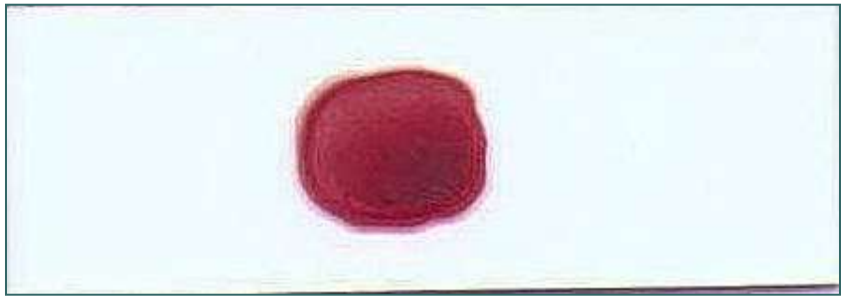
Natrium		137	136 - 145	mmol/L
Kalium		3.76	3.5 - 5.1	mmol/L
Chlorid		100	98 - 107	mmol/L
Kalzium		2.22	2.15 - 2.50	mmol/L
Kreatinin		0.88	0.70 - 1.20	mg/dL
Harnstoff - N		12.9	6 - 20	mg/dL
Gesamt Bilirubin	↑	2.54	0.0 - 1.2	mg/dL
Freies Hämoglobin	↑	10.68	< 4	mg/dL
ASAT (GOT)	↑	63	< 50	U/L
ALAT (GPT)		34	< 50	U/L
LDH		192	< 250	U/L
CK	↑	1930	< 190	U/L
CK - MB	↑	46.7	< 25	U/L
CK - MB relativ		2.4	< 6	%
Troponin T		6	0 - 14	ng/L
C-reaktives Protein CRP	↑	1.01	< 0.5	mg/dL

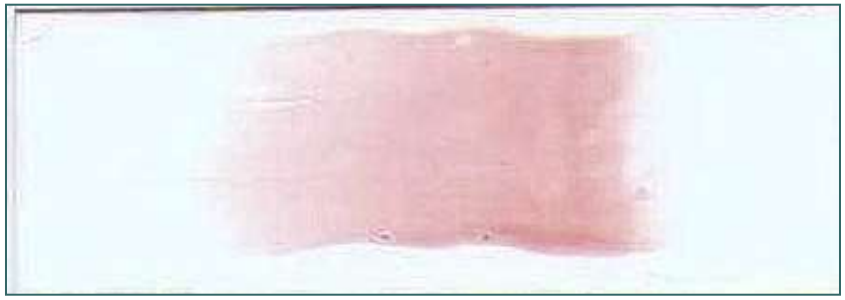
Influenza?
(mit M. Meulengracht?)

Influenza PCR Schnelltest

>	Influenza A	negativ
>	H1N1	negativ
>	Influenza B	negativ

Mikroskopie





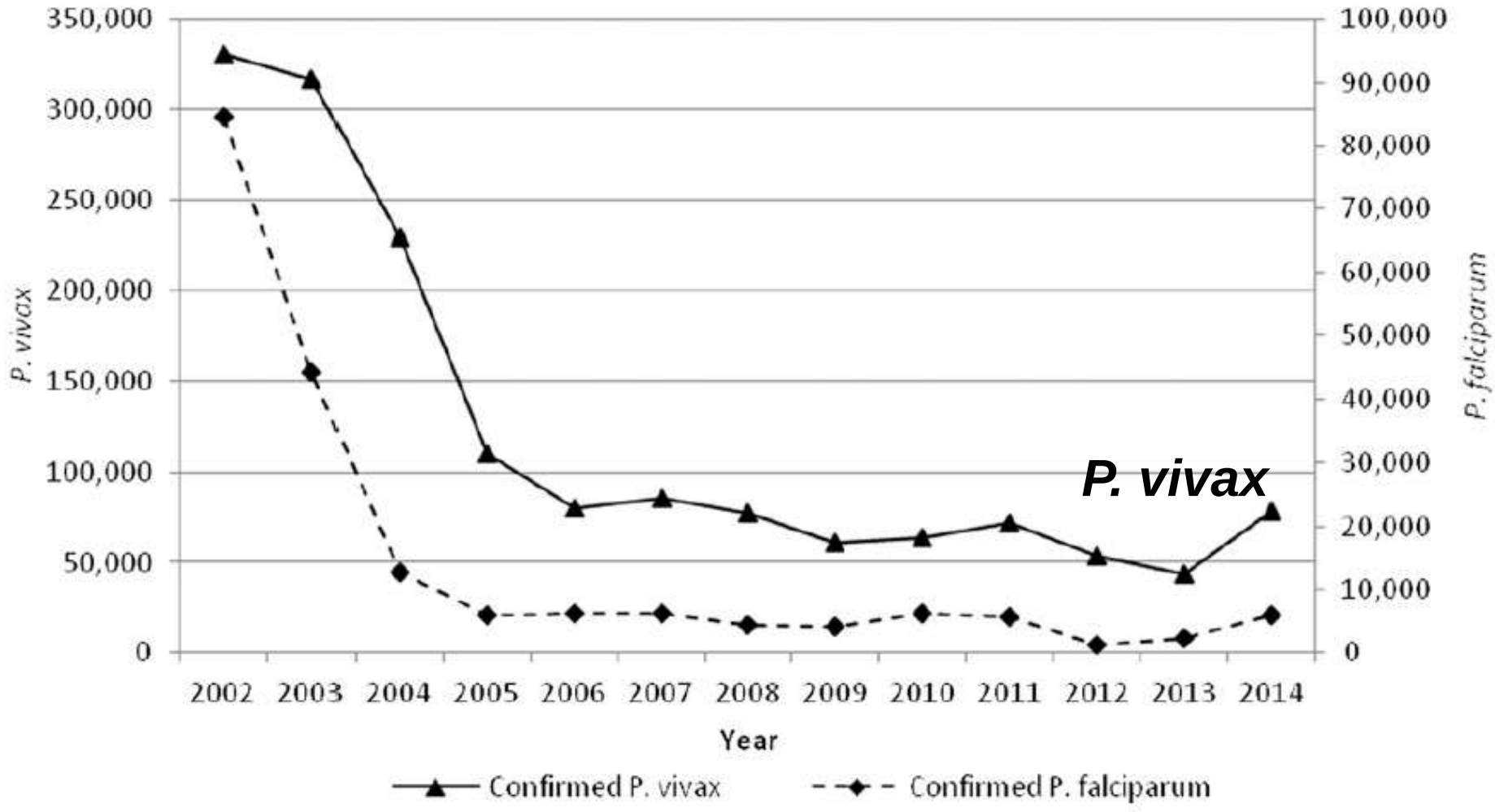
Malaria - Molekularbiologie

MALARIA-PCR:	
Nachweis von Plasmodium sp.-DNS:	**positiv**
PLASMODIUM sp.-PCR:	
Nachweis von Plasmodium falciparum-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium malariae-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium ovale curtisi-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium ovale wallikeri-DNS:	negativ
Nachweis von Plasmodium vivax-DNS:	**positiv**

…wurde bereits in einem anderen Spital wegen *P. vivax* behandelt…

Für die notwendige **Primaquin**-Therapie ist er dann aber verloren gegangen…

Malaria Epidemiologie in Afghanistan



Am. J. Trop. Med. Hyg., 95(Suppl 6), 2016, pp. 72–77

Malaria-Therapie

Plasmodium vivax/ovale/malariae

Substanzname	Dosis	Handel	Dauer
Chloroquin-Base	25mg/kg (10/10/5)	Resochin	3 Tage
Artemether + Lumefantrin	20mg + 120mg 4 Tabl bei Diagnose, dann nach 8, 24, 36, 48, 60h (24 Tbl.)	Riamet	3 Tage
mit Hypnozoitentherapie bei P.vivax/ovale:			
Primaquin	0,25mg/kg 1xtgl bei G6PD-Defizienz 0,45mg/kg 1x wöchtl. über 8 Wochen	Primaquin	14 Tage

Plasmodium falciparum
- unkomplizierte Malaria -

Substanzname	Dosis	Handel	Dauer	Kommentar
Atovaquon + Proguanil	15mg/kg + 6mg/kg (1xtgl 4 Tabletten)	Malarone	Tag 1-3	Kombinationspräparat; relativ langsamer Wirkungseintritt, Einnahme nach dem Essen
Mefloquin	25mg/kg (Tag1 15mg/kg; Tag2 10mg/kg)	Lariam	Tag 1-2	Neurolog/psych. Nebenwirkungen Nicht gleichzeitig Chinin
Artemether + Lumefantrin	20mg + 120mg 4 Tabl bei Diagnose, dann nach 8, 24, 36, 48, 60h (24 Tbl.)	Riamet	Tag 1-3	Nicht gleichzeitig Chinin Einnahme nach dem Essen

Handelsname	Substanzen	Dosierung	Kommentar
ACT			
Riamet®	**Artemether-Lumefantrin**	**Erwachsenen-Dosis: 80+480mg 2xtgl für 3 Tage; Zweite Dosis nach 8h**	**Mit fetter Nahrung einnehmen**
Eurartesim®	Dihydroartemisinin-Piperaquine	1x tgl nach KG (siehe Fachinformation)	Nüchtern einnehmen; QT-Verlängerung möglich
NON-ACT			
Malarone®	Atovaquone-Proguanil	Erwachsene: 4Tbl tgl für 3 Tage Kinder: siehe Fachinformation	Mit fetter Nahrung einnehmen; Langsamer Wirkungseintritt
Lariam®	Mefloquin	25mg/kg Gesamtdosis verteilt über 3 Tage	ZNS-Nebenwirkungen beachten; Cave Resistenzen v.a. in SO-Asien
Andere			
	Chinin-Doxycyclin	3x 10mg /kg Chinin 1x 3mg/kg Doxycyclin für 7 Tage	Verfügbarkeit von oralem Chinin problematisch
	Chinin-Clindamycin	3x 10mg/kg Chinin 2x 5-10mg/kg Clindamycin für 7 Tage	Verfügbarkeit von oralem Chinin problematisch

Therapie der komplizierten Malaria

A handful of quinhao immersed with 2 liters of water, wring out the juice and drink it all. (A handbook of prescriptions of emergencies by Ge Hong 284-346 CE)

Revolution der Therapie: Entwicklung der Artemisinine

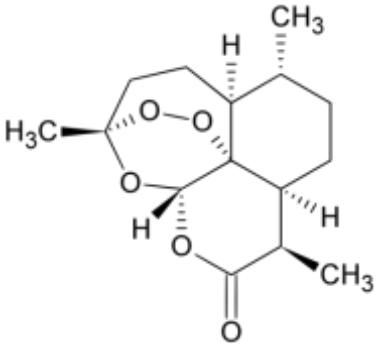
Artemisinine sind Derivate von Beifuß-Extrakten

In Traditioneller Chinesischer Medizin seit Jahrhunderten in Verwendung

In 1970-2000 Jahren in China und Thailand klinisch entwickelt

Eigenschaften:

- Gute Verträglichkeit
- Schnelles Ansprechen
- Kurze Halbwertszeit



Kano, S. (2010).J Infect Chemother.

Therapie der komplizierten Malaria

i.v. Artesunat	**WHO-Schema**	**2.4mg/kg an Zeitpunkten 0,12,24,48h**	**Unmittelbar nach Zubereitung als Bolus verabreichen**
	Alternatives Schema	**4 mg/kg für 3 Tage and Zeitpunkten 0, 24, 48h**	**Unmittelbar nach Zubereitung als Bolus verabreichen**
i.v. Chinindihydrochlorid		20mg/kg loading Dosis anschließend 10mg/kg alle 8h für 3(-5/7) Tage	In 5% Glukose langsam über 4h infundieren; EKG und Blutzuckerkontrolle
PLUS			
Riamet®		**Erwachsenen-Dosis: 80+480mg 2xtgl für 3 Tage; Zweite Dosis nach 8h**	**Sobald orale Therapieeinnahme möglich**
Clindamycin		**5-10mg/kg 2xtgl für 7 Tage**	**i.v. und p.o. möglich**
Doxycyclin		**3mg/kg (bis maximal 300mg) tgl für 7 Tage**	**i.v. und p.o. möglich**

Post-Artesunat Anämie

- „Post-artesunate delayed hemolysis (PADH)“
- Typisch für Artesunat
- Definiert durch einen Abfall des Hämoglobins von mehr als 10% mit Hämolyse-Zeichen mindestens 7 Tage nach Behandlungsbeginn
- Betrifft 7 bis 25% aller schwerer Malaria-Fälle, die mit Artesunat behandelt wurden

Zoller T, et al. *Emerg Infect Dis* 2011;17:771-777., Briggs M, Arguin PM. *MMWR* 2013;62:5-8.
Caramello P, et al. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2053-2054., Kreeftmeijer-Vegter AR, et al. *Malar J*. 2012;11:102.
Rolling T, et al. *Malar J* 2012;11:169., Kano S. *J Infect Chemother* 2010;16:375-382., Rolling T, et al. *J Infect Dis* 2014;209:1921-1928.

Malaria-Prophylaxe

Expositionsprophylaxe

- Überträgermücken (Anopheliden) stechen in der ***Dämmerung***!
- Aufenthalt in klimatisierten Räumen, ***Drahtgitter*** vor Tür- und Fensteröffnungen
  Schlafen unter ***Moskitonetzen*** (intakt und mit mückenabweisenden Mitteln imprägniert, z.B. Permethrin: 0,2g/m^2)
- Einreiben unbedeckter Hautstellen mit ***Repellentien*** wie N,N-diethylmetatoluamid (DEET) oder Ethylenhexanediol (z.B. No-bite® oder Autan®)
- Tragen von ***hautbedeckender***, heller Kleidung

Chemoprophylaxe-Effektivität

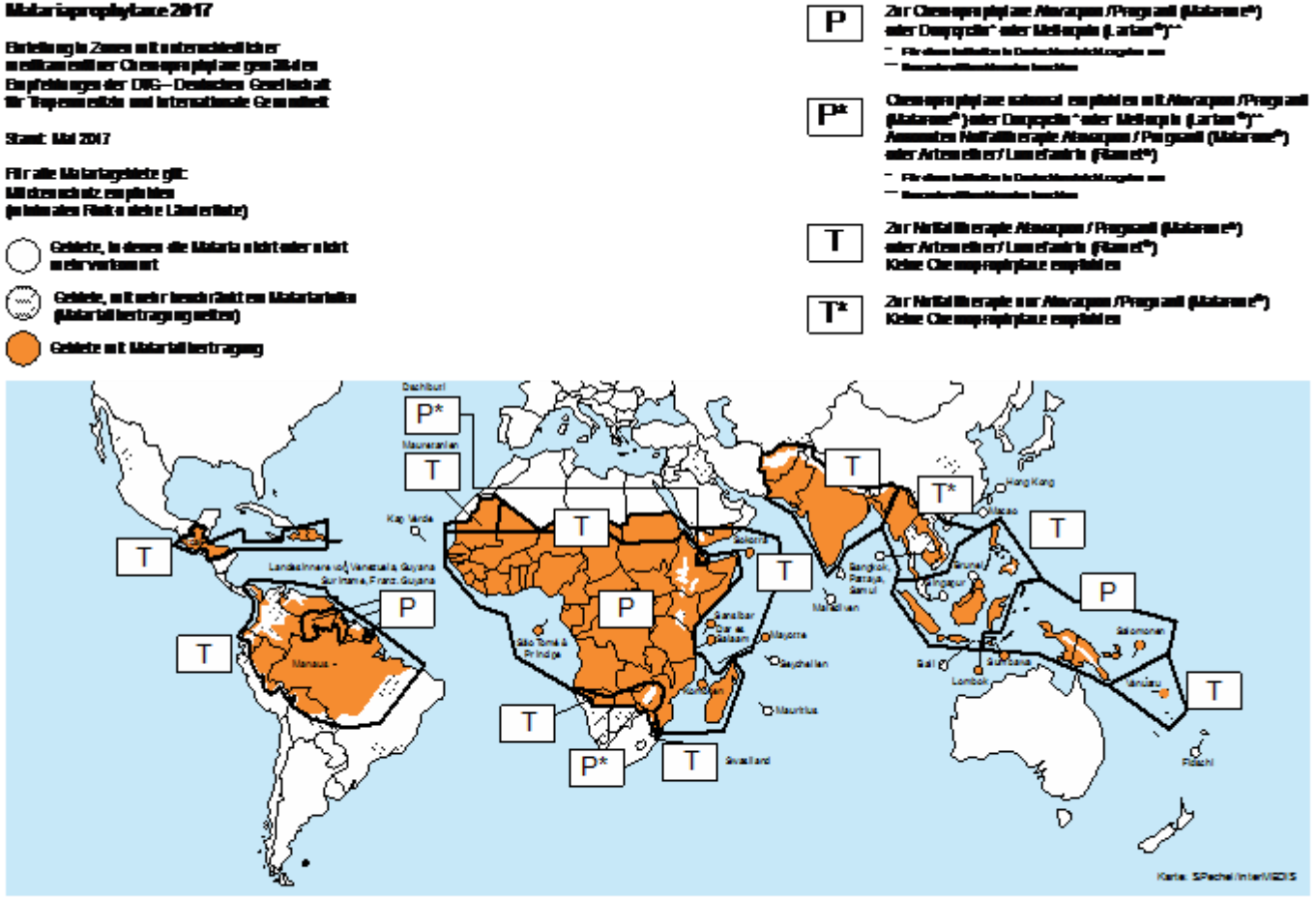
Atovaquon/ Proguanil (Malarone®)	> 90%	1% Abbruch/NW
Doxycyclin (Vibramycin®)	> 90%	?% Abbruch/NW
Mefloquin (Lariam®)	> 90%	6% Abbruch/NW

Hogh. *Lancet* 2000;356:1888; Overbosch. *Clin Infect Dis* 2001;33:1015

Chemoprophylaxe der Malaria

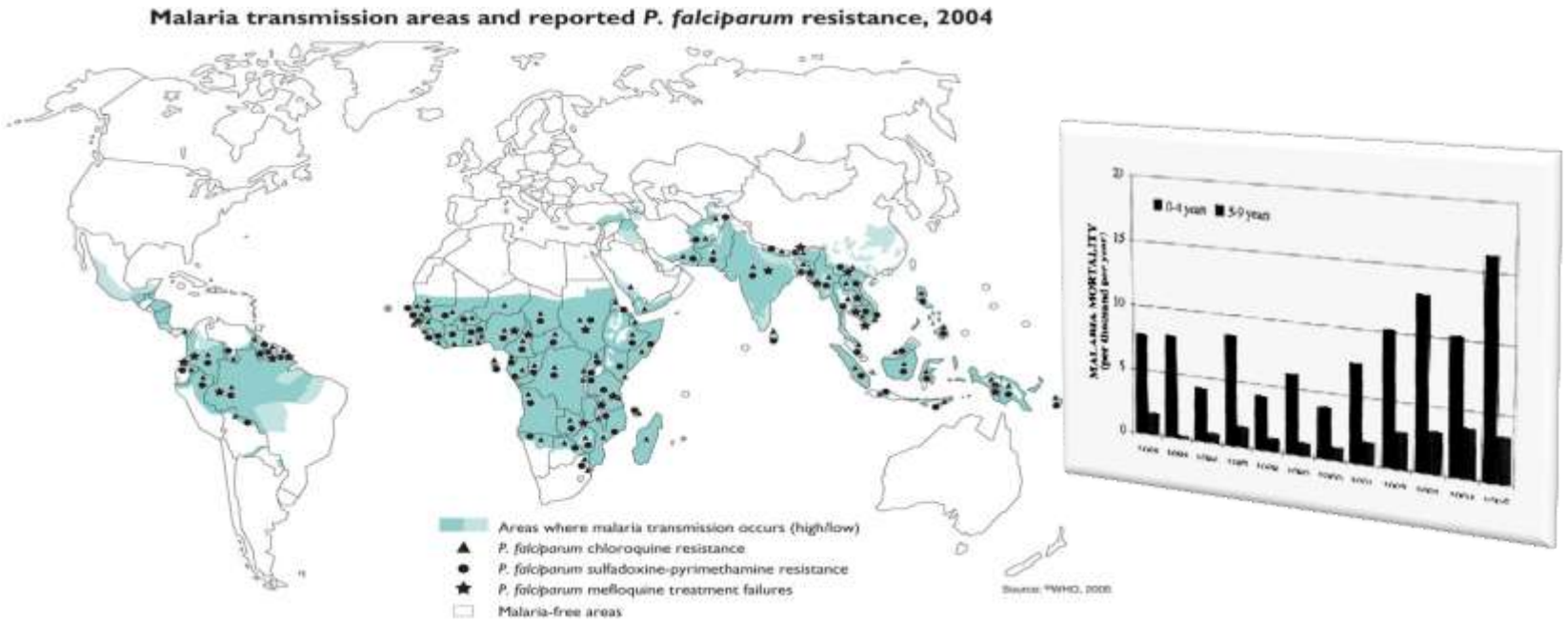
Substanz		Dosis	Tbl	Dauer	Kommentar
Chloroquin	Resochin	<75kg: 300mg Base /Woche >75kg: 450mg Base /Woche	2 Tbl/W 3 Tbl/W	1 Woche vor bis 4 Wochen nach	Aufgrund hoher Resistenz nur eingeschränkter Wert
Atovaquone/ Proguanil	Malarone	>40kg: 250/100mg / Tag	1 Tbl tgl	1-2 Tage vor bis 1 Woche nach	Einnahme nach dem Essen
Mefloquin	Lariam	250mg/ Woche	1 Tbl/W	2 Wochen vor bis 4 Wochen nach	Neurologische Nebenwirkungen
Doxycyclin	Vibramycin	100mg/Tag	1 Tabl tgl	2 Tage vor bis 4 Wochen nach	Kontraindiziert bei Kindern; Phototoxizität
Primaquin		30mg/kg	1x2 Tbl tgl	2 Tage vor bis 1 Woche nach	Nur bei normalem G6PD Status
Tafenoquin	???	???	???	???	???

Malariaprophylaxe
DGT Empfehlungen



Therapie der Malaria tropica

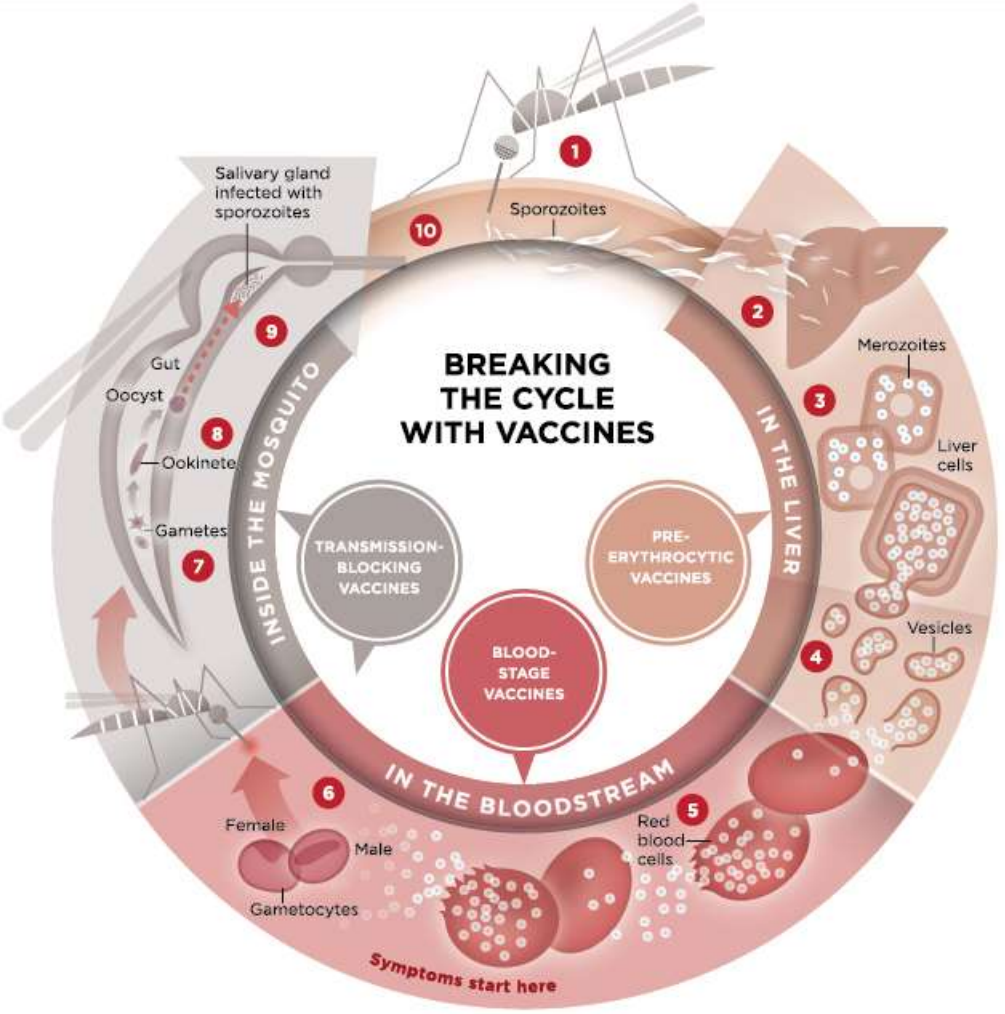
Problem: Resistenzentwicklung gegenüber beinahe allen Medikamenten



WHO 2005. Guidelines for the Treatment of Malaria

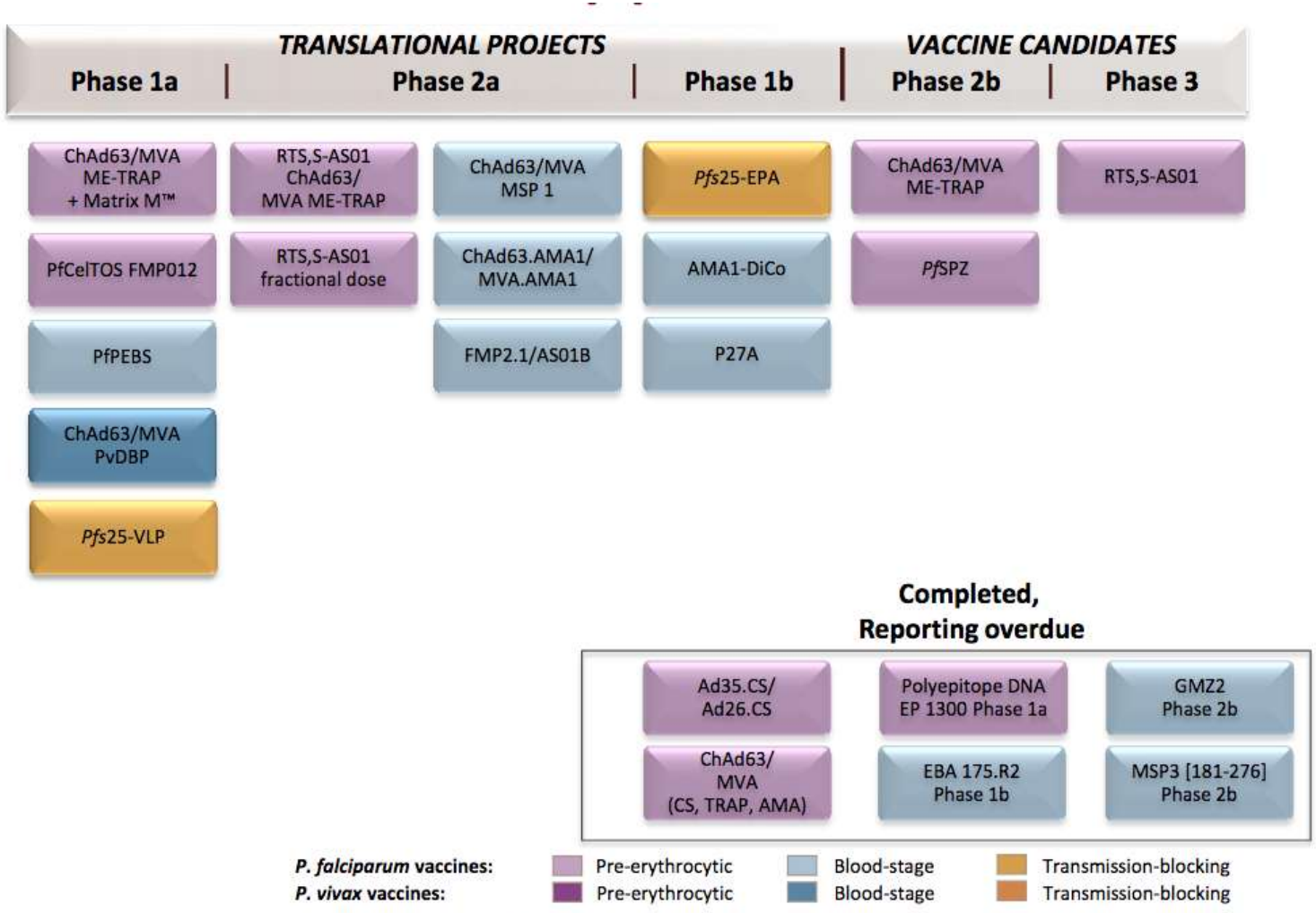
Malaria-Impfung

Life cycle of the malaria parasite



http://www.malariavaccine.org

Global malaria vaccine pipeline



Data source: http://www.who.int/vaccine_research/links/Rainbow/en/index.html

Revolution der Prophylaxe: Malaria Impfung

RTS,S (Mosquirix®) GSK, PATH Malaria Vaccine Initiative, B&M Gates Foundation

- Antigen: **Circumsporozoit-Protein** (CSP) aus *P. f.* gekoppelt mit **Hepatitis B surface Antigen** (HBsAg) und **Adjuvans.**

-> Es werden neutralisierende CSP-Ak induziert

- Impfstoff verhindert, dass der Parasit die Leber infiziert

THE LANCET
Volume 386, Issue 9988, 4–10 July 2015, Pages 31–45

Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial

*RTS,S Clinical Trials Partnership**

RTS,S Phase III Studie (2009-2014) mit 15.460 Kindern

- größte Malaria – Impfstudie in Afrika
- Multizentrische, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie
- 11 afrikanischen Forschungszentren in 7 Ländern
- 3 Impfdosen: 0, 1., 2. Mo (+Booster nach 20. Mo)
  - **Säuglinge** (6-12 Wo.): 18% (27%) klinische Wirksamkeit
  - **Kleinkinder** (5-17 Mo.): 28% (36 %) klinische Wirksamkeit
  - SAE ¼ der Kinder in allen Gruppen (0,3% Impfstoff assoziiert)

Interpretation RTS,S/AS01 prevented a substantial number of cases of clinical malaria over a 3–4 year period in young infants and children when administered with or without a booster dose. Efficacy was enhanced by the administration of a booster dose in both age categories. Thus, the vaccine has the potential to make a substantial contribution to malaria control when used in combination with other effective control measures, especially in areas of high transmission.

THE LANCET
Volume 386, Issue 9988, 4 - 10 July 2015, Pages 31-46

24/07/2015

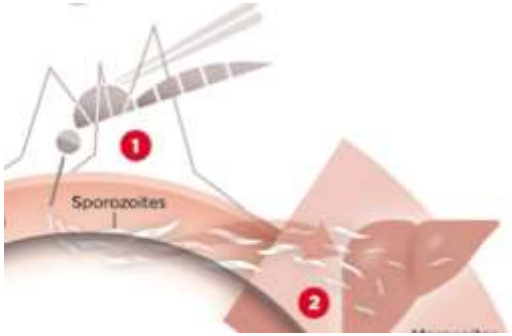
First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA

Mosquirix to be used for vaccination of young children, together with established antimalarial interventions

The European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has adopted a positive scientific opinion for Mosquirix (*Plasmodium falciparum* and hepatitis B vaccine), for use outside the European Union (EU).

Kontrollierte Humane Malaria-Infektionen

- Malariaerreger (*Plasmodium falciparum* Sporozoiten; **PfSPZ**) werden aus den Speicheldrüsen der Anopheles-Mucken gewonnen
- Anforderungen an ein Medikament zur Anwendung am Menschen (Sanaria®)
- Anzahl der intravenösen verabreichten PfSPZ kann so genau festgestellt und kontrolliert werden



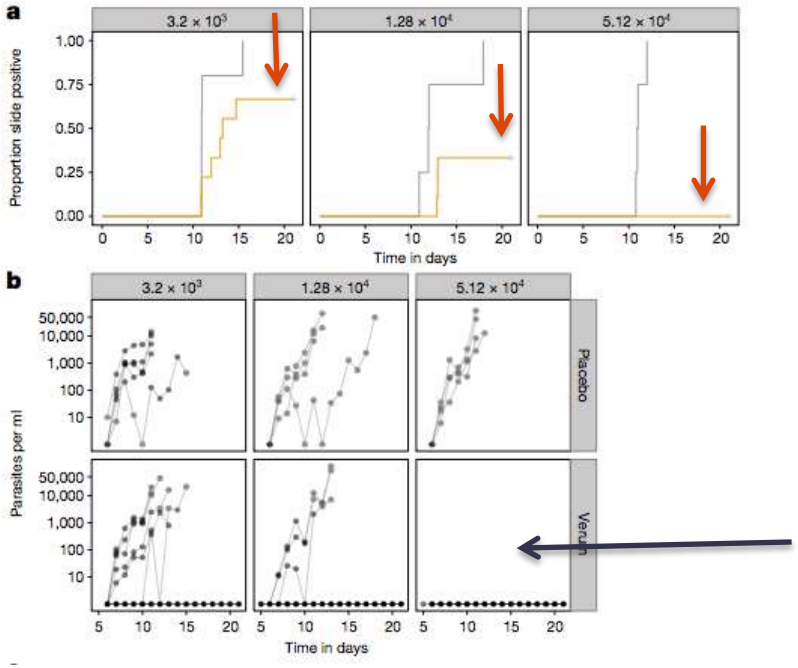
- Drei i.v. Injektionen von 51200 PfSPZ im 28 Tages Intervall bei gleichzeitiger Gabe einer Chemoprophylaxe mit Chloroquin, haben die Studienteilnehmer gegen eine anschließende Infektion mit Malariaerregern (CHMI) zu 100% geschützt (10 Wochen nach letzter Impfung)!

LETTER

doi:10.1038/nature21060

Sterile protection against human malaria by chemoattenuated PfSPZ vaccine

Benjamin Mordmüller[1], Güzin Surat[1], Heimo Lagler[1,2], Sumana Chakravarty[3], Andrew S. Ishizuka[4], Albert Lalremruata[1], Markus Gmeiner[1], Joseph J. Campo[5], Meral Esen[1], Adam J. Ruben[3], Jana Held[1], Carlos Lamsfus Calle[1], Juliana B. Mengue[1], Tamirat Gebru[1], Javier Ibáñez[1], Mihály Sulyok[1], Eric R. James[3], Peter F. Billingsley[3], Natasha KC[3,6], Anita Manoj[3], Tooba Murshedkar[3], Anusha Gunasekera[3], Abraham G. Eappen[3], Tao Li[3], Richard E. Stafford[3,6], Minglin Li[3,6], Phil L. Felgne Robert A. Seder[4], Thomas L. Richie[3], B. Kim Lee Sim[3,6], Stephen L. Hoffman[3]* & Peter G. Kremsner[1]*



A highly protective malaria vaccine would greatly facilitate the prevention and elimination of malaria and containment of drug-resistant parasites[1]. A high level (more than 90%) of protection against malaria in humans has previously been achieved only by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* (Pf) sporozoites (PfSPZ) inoculated by mosquitoes[2–4]; by intravenous injection of aseptic, purified, radiation-attenuated, cryopreserved PfSPZ ('PfSPZ Vaccine')[5,6]; or by infectious PfSPZ inoculated by mosquitoes to volunteers taking chloroquine[7–10] or mefloquine[11] (chemoprophylaxis with sporozoites). We assessed immunization by direct venous inoculation of aseptic, purified, cryopreserved, non-irradiated PfSPZ ('PfSPZ Challenge'[12,13]) to malaria-naive, healthy adult volunteers taking chloroquine for antimalarial chemoprophylaxis (vaccine approach denoted as PfSPZ-CVac)[14]. Three doses of 5.12×10^4 PfSPZ of PfSPZ Challenge[12,13] at 28-day intervals were well tolerated and safe, and prevented infection in 9 out of 9 (100%) volunteers who underwent controlled human malaria infection ten weeks after the last dose (group III). Protective efficacy was dependent on dose and regimen. Immunization with 3.2×10^3 (group I) or 1.28×10^4 (group II) PfSPZ protected 3 out of 9 (33%) or 6 out of 9 (67%) volunteers, respectively. Three doses of 5.12×10^4 PfSPZ at five-day intervals protected 5 out of 8 (63%) volunteers. The frequency of Pf-specific polyfunctional CD4 memory T cells was associated with protection. On a 7,455 peptide Pf proteome array, immune sera from at least 5 out of 9 group III vaccinees recognized each of 22 proteins. PfSPZ-CVac is a highly efficacious vaccine candidate; when we are able to optimize the immunization regimen (dose, interval between doses, and drug partner), this vaccine could be used for combination mass drug administration and a mass vaccination program approach to eliminate malaria from geographically defined areas.

DANKE !!

heimo.lagler@meduniwien.ac.at