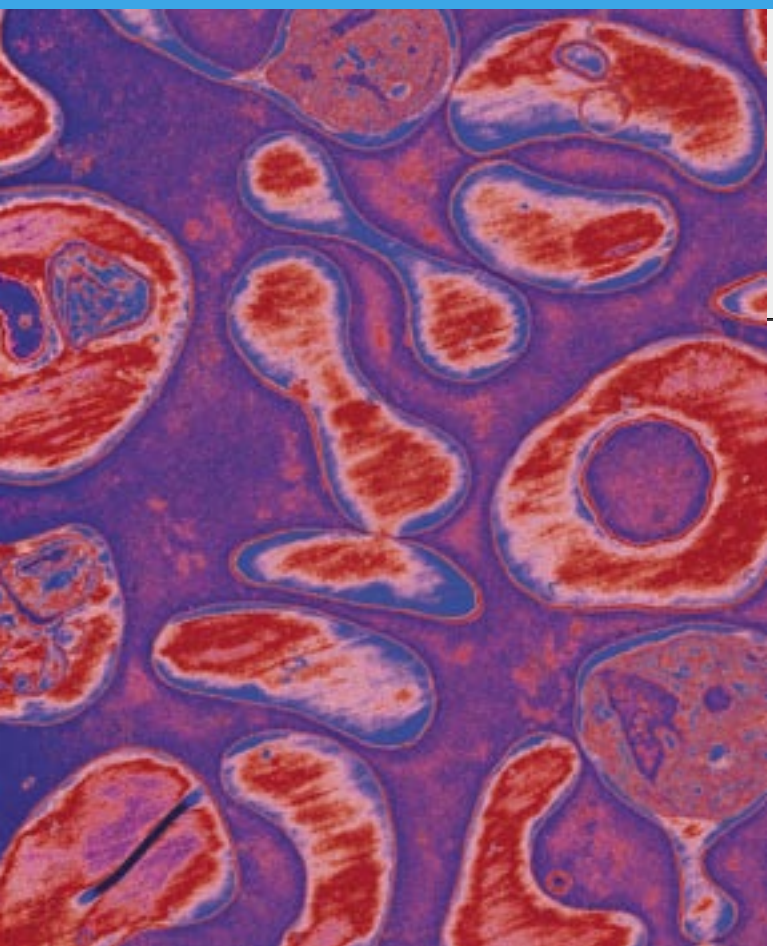
Österreichische ÄrzteZeitung ÖÄZ
Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

September 2011 | 2. Auflage

Supplementum



Malaria

Prävention, Diagnostik und Therapie

Consensus Statement

medical dialogue

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch, Priv.-Doz. Dr. Michael Ramharter, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer **Teilnehmer:** Dr. Rainer Gattringer, DDr. Martin Haditsch, Univ.-Doz. Dr. Ursula Hollenstein, Dr. Robin Kobbe, Mag. Pharm. Dr. Christiane Körner, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, OA Dr. Hermann Laferl, Priv.-Doz. DDr. Harald Nödl, Dr. Oliver Robak, Univ.-Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Univ.-Prof. Dr. Thomas Staudinger, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler

OEGIT
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

ASTTM
Österreichische Gesellschaft für Reise- und Touristikmedizin

Einleitung

Derzeit gibt es in Österreich keine aktuelle fachliche Orientierungshilfe zur Diagnostik und Therapie der Malaria. Die Zahl der Malariafälle nahm über die letzten Jahre zwar global ab, dennoch ist die Malaria die bedeutendste humane Parasitose und bleibt eine potenziell tödliche Erkrankung für Reisende. Aus diesen Gründen erscheint es den Autoren notwendig, den State of the Art für Österreich darzustellen.

1. Epidemiologie und Resistenzsituation

Betrug die Zahl der Malariatodesfälle weltweit im Jahr 1995 noch zwischen 1,5 und 2,7 Millionen, so sank sie bis 2010 auf ca. 780.000 Fälle ab. Die Gesamtzahl der klinischen Malariafälle betrug 1995 noch 300 bis 500 Millionen, 2010 nur mehr 225 Millionen. Und während 1995 noch 90% aller Malariafälle im tropischen Afrika auftraten, sank dieser relative Anteil im Jahr 2010 auf 78% [1]. Zwar sind die Hauptrisikogebiete unverändert das tropische Afrika, das tropische Lateinamerika, Süd- und Südostasien, aber in all diesen Regionen gibt es Länder, in denen es geglückt ist, die Zahl der Malariafälle um über 50% zu senken. Einige zuvor endemische Länder haben eine Eradikation der Malaria erreicht, und es bestehen Anstrengungen, die Grenzen der Malariaübertragung zurückzudrängen [1].

Ist von allen Weltregionen das Risiko einer Malariainfektion für Reisende im tropischen Afrika immer noch am höchsten; das indi-

Univ.-Prof.
Dr. Herwig Kollaritsch
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, MU Wien

Priv.-Doz.
Dr. Michael Ramharter
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

viduelle Risiko hängt jedoch stark vom genauen Reiseziel innerhalb der Region, von der Art des Reisens, der eingenommenen Prophylaxe und anderen Faktoren ab [2].
Gründe für den über die letzten Jahre beobachteten globalen Rückgang der Malaria sind eine Vervielfachung finanzieller Ressourcen zur besseren Diagnostik, Prävention (hier insbesondere für die Verwendung von imprägnierten Moskitonetzen durch die einheimische Bevölkerung) und konsequenten Behandlung der Malaria in Endemiegebieten. Darüber hinaus hat der Einsatz neuer Artemisinin-Kombinationstherapien als Erstlinien-Therapie in den am meisten betroffenen Gebieten zu einer bisher beispiellosen Verbesserung der Heilungsraten geführt.
Das Risiko für die in Länder wie Österreich importierte Malaria hat sich aus der Gruppe der klassischen Reisenden in Richtung der „Visiting Friends and Relatives" (VFR) verschoben, bei denen neben der geringen Bereitschaft, eine Prophylaxe durchzuführen, auch die oft entlegenen Reiseziele ein erhöhtes Malariarisiko bedeuten.
Der Anteil an Plasmodium (P.) falciparum hat bei eingeschleppter Malaria insgesamt leicht zugenommen; er liegt derzeit bei 70 bis 80%. Neben den vier bekannten humanpathogenen Plasmodienspezies – P. falciparum, P. vivax, P. ovale und P. malariae – existiert eine fünfte, primär Affen befallende Art, P. knowlesi, die erst in den letzten Jahren als epidemiologisch bedeutender Erreger humaner Malariafälle identifiziert wurde [3]. Bisher spielen Importe von durch P. knowlesi ausgelösten Malariafällen hierzulande noch keine Rolle.
Spezifische Medikamentenresistenz ist in erster Linie bei P. falciparum ein therapeutisch relevantes Problem. Die Resistenz gegen Chloroquin und Pyrimethamin/Sulfadoxin ist fast ubiquitär. Eine Mefloquinresistenz findet sich seit den achtziger Jahren vor allem in Südostasien, besonders in Kambodscha, selten in Südamerika. Eine herabgesetzte Empfindlichkeit gegen Chinin (das jedoch trotzdem als Kombinationspartner therapeutisch einsetzbar ist) kommt vor allem in Südostasien häufig vor. Resistenzen gegen Atovaquon/Proguanil finden sich bisher nur in Einzelfällen, ohne geografische Cluster. Resistenzen gegen Artemisinin und seine Derivate kommen in der Grenzregion Thailand/Kambodscha vor, herabgesetzte Empfindlichkeiten werden aus Französisch-Guayana berichtet [4].
P. vivax zeigt regionale Resistenzen gegen Chloroquin (z.B. in Papua Neuguinea und Indien), seine exoerythrozytären Formen (Hypnozoiten) sind regional vermindert auf Primaquin empfindlich.
Leitlinien für die Prävention der Malaria, inklusive Chemoprophylaxe und Notfallselbstmedikation, werden im Folgenden dargestellt. Bezüglich länderspezifischer Angaben sei auf ein weiteres Consensus-Statement verwiesen, das im Laufe des Jahres 2011 veröffentlicht werden soll.

2. Diagnostik

Als Voraussetzung für Diagnostik der Malaria ist zunächst die genaue Reiseanamnese entscheidend. Wenn ein Patient nach einem Aufenthalt in einem Malariaendemiegebiet Fieber und/oder eine anderweitig nicht erklärbare Symptomatik entwickelt, so MUSS eine Malariadiagnostik durchgeführt werden.
Eine ausschließlich klinische Diagnose von Malaria ist aufgrund der unspezifischen und vielfältigen Symptomatik unzuverlässig. Zu beachten ist, dass eine erfolgreiche Diagnose nicht an einen akuten Fieberschub gebunden ist. Insbesondere bei der P.-falciparum-Malaria kommt es typischerweise zu (oft rasch) ansteigenden Parasitämien. Deshalb ist bei entsprechender Verdachtslage auch die unter Umständen mehrfache Wiederholung der diagnostischen Prozeduren, bis entweder eine Malaria verifiziert werden kann oder eine andere schlüssige Diagnose vorliegt, erforderlich.

2.1 Dicker Tropfen/Ausstrich/Fluoreszenzmikroskopie

Die Mikroskopie ist nach wie vor der diagnostische Goldstandard [1]. Als Material für die Mikroskopie ist kapilläres und venöses Blut gleichermaßen verwendbar. Besonders nachdrücklich sei darauf hingewiesen, dass eine Malariadiagnostik nicht nur während eines Fieberschubs stattzufinden hat, sondern auch bei vorangegangener Fieberepisode im fieberfreien Intervall mit vergleichbarer Testgenauigkeit durchgeführt werden kann. Allgemein gilt, dass die vier klassischen Malariaerreger – P. falciparum, vivax, ovale und malariae – morphologisch gut

Österreichische Ärztezeitung
medical dialogue

voneinander unterscheidbar sind. Hingegen sieht P. knowlesi morphologisch P. malariae sehr ähnlich; allerdings können die Parasitämien bei Infektion mit P. knowlesi deutlich höher werden als bei P. malariae. Bei unklarer Morphologie bzw. Speziesdiagnose sollte zunächst auf Verdacht eine Therapie wie bei Infektion mit P. falciparum initiiert werden. Der unklare Ausstrich sollte jedoch zur Zweitbegutachtung und weiteren Speziesdiagnostik an ein Zentrum gesendet werden.

Vorteile der mikroskopischen Diagnostik sind die hohe Sensitivität, die Möglichkeit von Speziesdiagnose, Quantifizierung der Parasitämie sowie Bestimmung von Malariapigment und eventueller Schizontämie und die relativ geringen Kosten. Nachteile bestehen im Zeit- und Arbeitsaufwand und der Notwendigkeit, gut geschultes und geübtes Personal einzusetzen.

Bei der Methode des Dicken Tropfens wird das Blut ohne Ausstreichen auf dem Objektträger verrührt. Danach erfolgt die Färbung ohne vorherige Fixierung. Durch diese Methodik kommt es zu einer Anreicherung der Erythrozyten um den Faktor 20–30. Die Qualität der Färbung (bevorzugt nach Giemsa) ist wichtig für die Sensitivität. Schnellfärbungen sind ebenfalls als geeignet einzustufen (z.B. DiffQuick™). Der Vorteil der Dicke-Tropfen-Methode besteht in der hohen Sensitivität bei gleichzeitiger Quantifizierbarkeit, der Nachteil in der im Vergleich zum Ausstrich schwierigeren Interpretation und Speziesdiagnose.

Beim Ausstrich wird ein Monolayer von Blut auf einen Objektträger aufgebracht, fixiert und gefärbt. Der Ausstrich ist primär nicht zum Ausschluss der Malaria geeignet, weil Sensitivität und negativer Vorhersagewert niedriger sind als beim Dicken Tropfen; er eignet sich aber gut zur Speziesdiagnose und Quantifizierung.

Bei positiver Diagnose ist die Parasitendichte mikroskopisch zu bestimmen. Hierzu wird im Dicken Tropfen die Anzahl der Parasiten relativ zu 200 Leukozyten ausgezählt und basierend auf der Anzahl der Leukozyten/µl oder mittels Multiplikationsfaktors des Mikroskops (Lambaréné-Methode [5]) als Parasiten/µl angegeben. Bei höherer Parasitendichte erfolgt die Auszählung der befallenen Erythrozyten im Ausstrich relativ zu 2.000 Erythrozyten und wird in % Parasitämie angegeben.

Für die Fluoreszenzmikroskopie stehen verschiedene Verfahren wie etwa QBC II™ zur Verfügung. Hier werden die Parasiten in mit Acridinorange beschichteten Kapillaren durch Zentrifugieren angereichert und im Fluoreszenzmikroskop nachgewiesen. Der Vorteil ist die wegen der Anreicherung im Vergleich zur Giemsa-Färbung leichtere Interpretation. Nachteile sind der größere Aufwand, die insgesamt im Vergleich zu Giemsa nicht höhere Sensitivität, die Unzulässigkeit der Speziesdiagnose und die schwierigere Quantifizierung.

2.2 Schnelltests

Es werden unterschiedliche Schnelltests („Rapid Detection Tests" – RDT) angeboten, deren Prinzip auf dem immunchromatographischen Nachweis bestimmter Antigene (z.B. HRP2,

Tab. 1: Malariadiagnostik – Empfehlungen für ambulante Patienten

- Die Inkubationszeit der Malaria beträgt mindestens sieben (in Einzelfällen fünf) Tage.
- Bei Tropenheimkehrern mit Fieber unklarer Ursache ist, sofern von der Inkubationszeit her möglich, so lange vom Bestehen einer Malaria auszugehen, bis sie ausgeschlossen ist.
- Die Tatsache, dass der Patient eine Malariaprophylaxe eingenommen hat, ist kein Ausschlussgrund für eine Malaria, kann aber zu diagnostischen Besonderheiten im Sinne einer geringeren Parasitämie und Verlängerung der Inkubationszeit führen.
- Die Diagnostik bei Verdacht auf Malaria sollte möglichst rasch erfolgen.
- Eine Diagnostik an einem spezialisierten Zentrum ist wünschenswert.
- Diagnostische Empfehlung: Mikroskopischer Nachweis ist die Methode der Wahl; Dicker Tropfen (200 Felder im Dicken Tropfen) plus Ausstrich (zur Differenzierung im Fall von Positivität); optional Schnelltest zum initialen Screening, bis mikroskopische Diagnostik verfügbar ist.
- Bei positiver Diagnose ist die Parasitendichte mikroskopisch zu bestimmen.
- Schnelltests sind KEIN Ersatz für die mikroskopische State-of-the-Art-Diagnostik!
- Ist der erste Test (Mikroskopie) negativ, so muss bei begründetem klinischem Verdacht eine weitere Diagnostik in kurzen Intervallen (12–24h) erfolgen.
- Bei Unsicherheit der Speziesdiagnostik (z.B. Mischinfektionen) ist der Patient im Sinne einer P.-falciparum-Malaria zu behandeln.

Quelle: [6-8, 28] sowie Autoren

Dr. Rainer Gattringer
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

DDr. Martin Haditsch
Travel Med Center, Leonding

Univ.-Doz.
Dr. Ursula Hollenstein
Traveldoc, Wien

Dr. Robin Kobbe
Pädiatrische Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Klinikum Hamburg

Mag. Pharm.
Dr. Christiane Körner
Österreichische Apothekerkammer, Wien

pLDH, Aldolase) beruht und die als Teststreifen, Karten oder Kassetten zur Verfügung stehen [6, 7]. Vorteile sind rasche und einfache Durchführbarkeit (ca. 15 Min.), nur kurze Personaleinschulung, hohe Sensitivität v.a. für P.-falciparum-Infektionen (bei unerfahrenem Personal deutlich höher als Dicker Tropfen) und geringe Anforderungen an die Infrastruktur. Nachteile sind die bei manchen Tests limitierte Speziesdiagnose, Möglichkeit falsch positiver Tests über einige Wochen nach Therapie, v.a. aber falsch negativer Tests, limitierte Aussage über die Parasitendichte, schlechte diagnostische Genauigkeit bei Non-falciparum-Malaria und höhere Kosten. RDTs werden vor allem zum raschen Screening an nicht spezialisierten Institutionen eingesetzt, sollten allerdings immer durch mikroskopische Diagnostik ergänzt werden.

2.3 PCR/ELISA

Die PCR („Polymerase Chain Reaction") ist eine äußerst sensitive Methode, die u.a. auch den besten Nachweis gemischter Infektionen erlaubt (die allerdings bei Reiserückkehrern nach Österreich bisher sehr selten diagnostiziert wurden). Die sogenannte Real-Time-PCR erlaubt auch eine Quantifizierung der Parasitendichte. Allerdings ist die PCR sehr zeitaufwändig, teuer und für die Routinediagnostik nicht geeignet. Sofern verfügbar, eignet sie sich jedoch als Bestätigungstest für die mikroskopische Diagnose.
Der ELISA („Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay") von Malaria-spezifischen Antikörpern eignet sich nicht zur Akutdiagnostik, wohl aber ausgezeichnet für epidemiologische Studien und ist hoch sensitiv [8]. Es sei hier nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der Antikörpernachweis in der Routinediagnostik keine Anwendung findet.
Tabelle 1 enthält die Empfehlungen der Autoren zum diagnostischen Prozedere bei Verdacht auf Malaria.

3. Unkomplizierte und komplizierte Malaria – Definitionen und Klinik

Die durch P. falciparum verursachte Malaria wird als Malaria tropica bezeichnet. Die Malaria tertiana ist charakterisiert durch Fieberschübe alle 48 Stunden und wird durch P. vivax oder ovale ausgelöst. Die Malaria quartana zeigt bei typischem Verlauf Fieberschübe alle 72 Stunden (Erreger: P. malariae). P. knowlesi verursacht eine Malaria mit einem klinischen Verlauf, welcher der Malaria tropica ähnlich ist. In weiterer Folge werden der Exaktheit halber die einzelnen Malariaformen durch Angabe der Erreger bezeichnet.
Ausdrücklich sei angemerkt, dass die Synchronisation der Parasitenreifung und damit das Entstehen des typischen Fiebers erst im Laufe der Erkrankung erfolgt, weshalb der Fiebertyp v.a. am Erkrankungsbeginn niemals als diagnostisches Kriterium brauchbar ist und in der Praxis deutlich von den obigen Angaben abweichen kann.
Generell wird die überwiegende Mehrzahl der lebensbedrohlichen Erkrankungen durch P. falciparum verursacht. Andere Malariaerreger führen nur in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen Verläufen, wobei vor allem für P. vivax und P. knowlesi zunehmend entsprechende Fallserien publiziert werden [9, 10].
Die Inkubationszeit der Malaria liegt typischerweise zwischen (5)7 und 30 Tagen, kann jedoch in Einzelfällen (z.B. P. vivax) auch deutlich länger sein (Tab. 1). P. falciparum hat im Durchschnitt die kürzeste, P. malariae die längste Inkubationszeit. Bei Personen, die aus Endemiegebieten stammen, kann jedoch eine P.-falciparum-Malaria noch bis maximal zwei Jahre nach Verlassen des Endemiegebiets auftreten. Wichtig ist, dass auch eine korrekt durchgeführte Malariaprophylaxe und das Fehlen einer bewussten Erinnerung an einen Mückenstich die Möglichkeit einer Malaria nicht ausschließen. Inkorrekt durchgeführte Malariaprophylaxe kann zu einer Verlängerung der Inkubationszeit führen.

An eine Malaria gedacht werden sollte:

- bei jedem Patienten mit Fieber nach Aufenthalt in Malariaendemiegebieten fünf Tage bis zwölf Monate vor Erkrankungsbeginn,
- bei jedem Patienten mit rezidivierendem Fieber sowie bei Fieber unklarer Ursache (FUO) nach vorübergehendem Aufenthalt in Malariaendemiegebieten bis mehrere Jahre vor Erkrankungsbeginn

Die Symptomatik der Malaria kann abhängig vom Patienten-

Österreichische Ärztezeitung
medical dialogue

alter und anderen Faktoren mitunter stark variieren. Bei Patienten mit importierter Malaria sind jedoch Fieber (97%), Schüttelfrost (78%), Kopfschmerzen (74%) und Schweißausbrüche (64%) die häufigsten Symptome [11]. In Ausnahmefällen kann Fieber als Kardinalsymptom fehlen. Es können jedoch auch eine Reihe anderer, unspezifischer Symptome auftreten, z.B. Tachykardie, Tachypnoe, allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Husten, Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe (v.a. bei Kindern), Arthralgien und Myalgien. Diese zusätzlich auftretenden Symptome sind Hauptursache für Fehldiagnosen einer Malaria.
Als kompliziert ist eine Malaria immer dann zu werten, wenn eines der folgenden klinischen oder Labor-Kriterien vorliegt [12].

Klinische Kriterien:

- Bewusstseinseintrübung, zerebraler Krampfanfall
- Respiratorische Insuffizienz, unregelmäßige Atmung, Hypoxie, v.a. bei Kindern eine angestrengte Atmung im Sinne eines „respiratory distress"
- Hypoglykämie (BZ <40mg/dl)
- Schocksymptomatik
- Spontanblutungen
- Azidose (Basendefizit >8mmol/l),
- Hyperkaliämie (>5,5mmol/l)

Labor-Kriterien:

- Schwere Anämie (Hb <8g/dl)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung <400ml/24 Std. und/oder Kreatinin >2,5mg/dl bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin- oder Cystatin-C-Werte)
- Transaminasenerhöhung (>3-mal oberer Normwert)
- Ikterus (Bilirubin >3mg/dl bzw. >50µmol/l)
- Hämoglobinurie (ohne bekannten Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase[G6PD]-Mangel)
- Hyperparasitämie (altersunabhängig >5% der Erythrozyten von Plasmodien befallen oder >250.000 Plasmodien/µl)

Bei Vorliegen eines dieser Kriterien ist der Patient sofort auf eine Institution mit gegebenenfalls sofortigem Zugriff auf eine Intensivstation zu verlegen und engmaschig zu überwachen. Zu beachten ist, dass speziell bei Reiserückkehrern sowohl das Alter als auch die Komorbiditäten von großer prognostischer Bedeutung sind.
Darüber hinaus ist auch bei Fehlen eines der oben genannten Kriterien eine Klassifikation als komplizierte Malaria und eine entsprechende Therapie dann gerechtfertigt, wenn die klinische Einschätzung es nahelegen.
Die Komplikationsrate bei Malaria ist nicht allzu hoch [13], sofern die Erkrankung rechtzeitig erkannt und fachgerecht behandelt wird. Es besteht aber ein direkter Zusammenhang zwischen der Letalität der P.-falciparum- und P.-knowlesi-Malaria und der Dauer des (unbehandelten) klinischen Verlaufs, sodass sofortiges und richtiges Handeln bei Malariaverdacht oberstes Gebot ist.

Tab. 2: Weitere Diagnostik bei unkomplizierter und komplizierter Malaria

Nach Diagnose einer Malaria sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden (Bestimmung des Schweregrads)	
Physikalisch	Körpertemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Bewusstseinszustand (GCS[a], BCS[b], ev. LODS[c])
Labor	Komplettes Blutbild, Blutzucker, Kreatinin (oder Cystatin C), Transaminasen, Bilirubin, Elektrolyte; Quantifizierung der Parasitämie[d] (Dicker Tropfen)
Apparative Untersuchungen	ev. EKG, ev. Sonographie, ev. Thoraxröntgen
Bei komplizierter Malaria sollten zusätzlich folgende Untersuchungen erfolgen	

- Gerinnungsstatus
- Blutgase, Säure-Basen-Status
- Laktat
- Harnmenge, Harnstatus (Hämoglobinurie?)
- Thoraxröntgen
- Blutkultur
- Ev. EEG, ev. zerebrale Bildgebung
- Bei Hinweisen auf Koinfektion: Aktive Diagnostik (Meningitis, Sepsis, virale Koinfektion und andere Ursachen)

a) Glasgow Coma Scale b) Blantyre Coma Scale c) Lambaréné Organ Dysfunction Score d) Parasitenzahl/µl oder % infizierte Erythrozyten

Quelle: Autoren

Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Klin. Abt. für Lungenkrankheiten/Infektiologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, MU Graz

OA
Dr. Hermann Laferl
4. Medizinische Abteilung mit Infektiologie, SMZ Süd – KFJ-Spital der Stadt Wien

Priv.-Doz.
DDr. Harald Nödl
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, MU Wien

Dr. Oliver Robak
Intensivstation, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Erich Schmutzhard
Univ.-Klinik für Neurologie, MU Innsbruck

Tabelle 2 gibt einen Überblick der Diagnostik bei unkomplizierter und komplizierter Malaria.

4. Wirkungsweise der Malariamedikamente

Die meisten Malariamedikamente wirken auf die erythrozytäre Schizogonie, jedoch nicht auf die Gametozyten. Die Kombination Atovaquon/Proguanil besitzt auch eine gewisse Wirksamkeit auf die exoerythrozytäre Schizogonie in der Leber. Einzig das in Österreich nicht zugelassene Primaquin zeigt eine Wirkung auf die in der Leber befindlichen Hypnozoiten von Plasmodium vivax und ovale und ist damit gleichzeitig eine Prophylaxe zur Vermeidung von Spätrezidiven. Ebenso zeigt Primaquin – und in geringerem Ausmaß Artemisinin-Derivate – eine gametozytozide Wirkung beziehungsweise eine Hemmung des Entwicklungszyklus in der Anophelesmücke.
Die neue Fixkombination von Dihydroartemisinin und Piperaquin befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren der EMA und sollte daher im ersten Halbjahr 2011 auf den Markt kommen. Erste klinische Studien haben eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt, wobei eine bisher noch eingeschränkte Datenlage im Patientenkollektiv der Reiserückkehrer zu beachten ist. Artesunat-Pyronaridin ist eine weitere hocheffektive Artemisinin-Kombination, die bei der EMA zur Begutachtung eingereicht ist. Eine Markteinführung in Europa scheint derzeit allerdings nicht geplant zu sein.

5. Prophylaxe und Notfall-Selbstmedikation

5.1 Prophylaxe

Grundsätzlich ist eine möglichst vollständige Aufklärung über das Expositions- und Ansteckungsrisiko vor der Abreise entscheidend. Zu unterscheiden ist zwischen Expositions- und Chemoprophylaxe.
Die Expositionsprophylaxe dient der Vermeidung von Mückenstichen und besteht aus (idealerweise Insektizid-behandelten) Moskitonetzen, Verwendung von Repellents und ev. auch imprägnierter, heller, hautbedeckender Kleidung sowie Aufenthalt während der Abend- und Nachtstunden (Stichzeit der Anophelesmücke) in geschlossenen, klimatisierten oder zumindest mit Insektengittern ausgestatteten Räumen.
Die Chemoprophylaxe ist eine Unterdrückung des krankmachenden, erythrozytären Entwicklungszyklus der Plasmodien und schützt weder vor primärer Infektion (Ausnahme: Primaquin) noch vor Rezidiven im Falle einer Infektion mit P. vivax oder ovale. Tabelle 3 gibt einen Überblick .
Ein Cochrane-Review verglich Atovaquon/Proguanil, Mefloquin und Doxycyclin in der Malariaprävention und kam zu dem Schluss, dass hinsichtlich der Wirkung bei sehr limitierter Datenlage keine sicheren Unterschiede festgestellt werden können, dass jedoch Mefloquin eine höhere Rate an Nebenwirkungen aufweist [14].
Nach Ausschluss einer G6PD-Defizienz wäre auch Primaquin ein gutes und relativ sicheres Medikament für die Prophylaxe und bietet als einzige kausal prophylaktische Substanz einen verlässlichen Schutz vor Rezidiven bei Infektion mit P. vivax oder ovale. Die Substanz ist jedoch in Österreich weder im Handel erhältlich noch als Medikament zugelassen.
Schwangeren Frauen wird von einer Reise in Malaria-gefährdete Gebiete abgeraten, dies ist im ersten Trimenon besonders streng zu sehen. Wenn die Reise nicht zu vermeiden ist, kommt zumindest ab dem zweiten Trimenon Mefloquin als Prophylaxeoption infrage, sofern es sich um ein Gebiet mit Chloroquin-Resistenz handelt. Ist Mefloquin – z.B. wegen schlechter Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen – keine Option, so kommt, nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung, auch Atovaquon/Proguanil infrage. Daten dazu fehlen.
Patienten mit HIV-Infektion können eine Prophylaxe mit einem der genannten Medikamente zumeist problemlos, ohne starke Interaktionen mit ihrer antiretroviralen Behandlung (HAART), einnehmen; genauere Informationen zu Wechselwirkungen finden sich unter [15].

5.2 Notfall-Selbstmedikation

Das Konzept der Notfall-Selbstmedikation hat sich vor allem in den deutschsprachigen Ländern mit dem Ziel entwickelt, die Verschreibungshäufigkeit von Malaria-Chemoprophylaxe und damit das Auftreten potenzieller Nebenwirkungen bei Reisen

in Gebiete mit geringer Malariainzidenz zu verringern. Hierbei wird dem Reisenden empfohlen, sich bei Auftreten von Fieber innerhalb von 24 Stunden an eine kompetente Gesundheitseinrichtung zu wenden, damit eine entsprechende Diagnostik in die Wege geleitet und eine Malariainfektion ausgeschlossen bzw. entsprechend therapiert werden kann. Vor Reiseantritt wird dem Reisenden für den Fall, dass eine entsprechende Gesundheitseinrichtung nicht innerhalb von 24 Stunden erreicht werden kann, nach Aufklärung hinsichtlich typischer Krankheitszeichen, Einnahmemodus und möglicher Nebenwirkungen unter Berücksichtigung individueller Parameter (Alter, Schwangerschaft, Grunderkrankung/Organleiden, Tätigkeiten vor Ort) eine Medikation zur Therapie der Malaria verschrieben. Bei der Beratung muss deutlich gemacht werden, dass die Einnahme einer Notfall-Selbstmedikation (NSM) nicht das Aufsuchen einer Gesundheitseinrichtung ersetzen kann, zumal sie nur für Regionen mit niedrigem Malariarisiko empfohlen wird und somit andere potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen ebenfalls abgeklärt werden müssen. Ohne eine ausführliche Beratung über das Verhalten im Notfall („Fieberfall") ist die Empfehlung einer NSM nicht zulässig. Eine zusätzliche schriftliche Anleitung als Gedächtnisstütze ist wünschenswert.

Empfohlen wird derzeit Artemether-Lumefantrin oder Atovaquon/Proguanil, wobei Dihydroartemisinin-Piperaquin nach EMA-Zulassung ebenso für diese Indikation geeignet erscheint. Obwohl in den letzten Jahren zunehmend wirksame Medikamentenkombinationen zur Behandlung der Malaria in einigen Reiseländern erhältlich sind, soll die Therapie vor Reiseantritt verschrieben und in Österreich erworben werden, da für den Laien die Einschätzung von Wirksamkeit und Toxizität lokal verfügbarer Produkte nicht möglich ist.

Definitionsgemäß entspricht die NSM keiner Prophylaxe. Vielmehr wird der Reisende in die Lage versetzt, als Überbrückung der Zeit, bis eine qualifizierte Diagnostik und Behandlung verfügbar ist, eine potenziell lebensbedrohliche

Tab. 3: Chemoprophylaxe der Malaria

Substanz	Dosierung		Einnahmedauer relativ zur Exposition	Kommentar
	Erwachsene	Kinder		
Chloroquin[a]	**<75kg:** 300mg Base/Woche **>75kg:** 450mg Base/Woche	5mg Base/kg/Woche	1 Woche davor bis 4 Wochen danach	Aufgrund hoher Resistenzraten nur sehr eingeschränkt verwendbar
Atovaquon/ Proguanil	**>40kg:** 250/100mg/Tag	**Von 11–20kg:** 1 Junior-Tablette (62,5/25mg)/Tag **21–30kg:** 2 Junior-Tabl./Tag **31–40kg:** 3 Junior-Tabl./Tag	1–2 Tage davor bis 1 Woche danach	Einnahme unbedingt nach fettreichem Essen
Mefloquin	250mg/Woche	**Ab 5kg:** 5mg/kg/Woche	2 Wochen davor bis 4 Wochen danach	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen
Doxycyclin	100mg/Tag	**Ab 8 Jahren:** 1,5mg/kg/Tag	2 Tage davor bis 4 Wochen danach	Cave Phototoxizität; kontraindiziert bei Kindern unter 8 Jahren
Primaquin[b]	30mg/Tag	0,5mg/kg/Tag bis max. 30mg	2 Tage davor bis 1 Woche danach	Nur bei normalem G6PD[c]-Status

a) Kombinationen von Chloroquin und Proguanil sind abzulehnen b) In Österreich nicht zugelassen c) Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Quellen: [29, 30] sowie Autoren

Univ.-Prof.
Dr. Thomas Staudinger
Intensivstation, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klinische Infektiologie und Immunologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Innsbruck

Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung mit Infektiologie, SMZ Süd – KFJ-Spital der Stadt Wien

Univ.-Prof.
Dr. Stefan Winkler
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Erkrankung eigenständig mit einem Medikament zu behandeln. Darüber hinaus soll darauf hingewiesen werden, dass diese in den deutschsprachigen Ländern geübte Praxis derzeit nicht durch Daten aus kontrollierten klinischen Studien belegt ist.

6. Antiparasitäre Therapie

Die folgenden Empfehlungen beruhen im Wesentlichen auf den WHO-Leitlinien zur Malariabehandlung 2010 [12]. Einen Überblick gibt Tabelle 4.

6.1 Unkomplizierte Malaria durch P. falciparum

Auch eine zum Diagnosezeitpunkt unkomplizierte P.-falciparum-Malaria ist eine stationspflichtige Erkrankung, da die hier zumeist eingesetzte orale antiparasitäre Therapie deutlich über 24 Stunden benötigt, um eine messbare Parasitenreduktion herbeizuführen. In dieser Zeit können Komplikationen, die akut behandlungsbedürftig sind, auftreten (siehe Punkt 7).

Erste Wahl für die Behandlung einer unkomplizierten Malaria ist eine Artemisinin-basierte Kombinationstherapie (ACT). Hier steht in Österreich derzeit als einzige von der EMA zugelassene Kombination Artemether-Lumefantrin zur Verfügung. Bei bekannter QT-Verlängerung bzw. Einnahme anderer QT-verlängernder Medikamente besteht eine relative Kontraindikation. Interaktionen über das Cytochrom-P450-System sind zu beachten (z.B. mit Erythromycin, Azolen, Cimetidin, Metoprolol, Imipramin, Amitriptylin und Grapefruitsaft).

Die Kombination Dihydroartemisinin/Piperaquin, die von der WHO ebenfalls bereits als erste Wahl empfohlen wird, kommt wahrscheinlich noch im Jahr 2011 auf den Markt. Artesunat-Pyronaridin ist nach positiver Evaluierung durch die EMA ebenso als mögliche Erstlinientherapie anzusehen, eine Vermarktung in Europa ist derzeit allerdings nicht geplant. Für die Kombination von Artesunat und Mefloquin steht derzeit kein von der EMA zugelassenes Präparat zur Verfügung.

Alternativ können Reisende mit unkomplizierter Malaria tropica mit Atovaquon/Proguanil behandelt werden. Personen unter 40kg müssen mit einer gewichtsadaptierten Dosierung behandelt werden. Diese Kombination ist eine Alternative zu ACTs, dieser jedoch in Bezug auf die Parasiteneliminationszeit unterlegen.

Möglich sind weiters Kombinationen von Chinin mit Doxycyclin oder Clindamycin [16]). Zu beachten ist, dass ein Regime, das bereits zuvor als Prophylaxe oder Notfalltherapie eingesetzt wurde, im weiteren Verlauf der Erkrankung vermieden werden sollte. Dies gilt insbesondere für Substanzen, bei denen es zu einer QT-Verlängerung kommen kann.

6.2 Komplizierte Malaria durch P. falciparum

Seit der Publikation der SEAQUAMAT- und AQUAMAT-Studien [17, 18] gilt Artesunat i.v. als erste Wahl für die Therapie der schweren bzw. komplizierten P.-falciparum-Malaria. Die Verabreichung erfolgt in einer Dosis von 2,4mg/kg Körpergewicht, zum Zeitpunkt 0, dann nach 12 und 24 Stunden, danach einmal täglich durch mindestens drei Tage; falls nach 72 Stunden noch Plasmodien nachweisbar sind, sollte die Therapie auf fünf bis maximal sieben Tage verlängert werden. Parallel dazu sollte entweder Clindamycin (2x 10mg/kg) oder Doxycyclin (1x 3,5mg/kg) durch sieben Tage verabreicht oder eine komplette kurative Therapie mit einer der für unkomplizierte Malaria empfohlenen Medikamentenkombinationen angeschlossen werden.

Eine einzige intravenöse Formulierung von Artesunat (Guilin Pharmaceuticals, China) verfügt derzeit über eine „WHO Prequalification", aber über keine EMA-Zulassung, und wurde bisher nur in China und nicht nach international anerkannten GMP-Standards industriell hergestellt. Dies führte in der Vergangenheit zu Verfügbarkeits- und Stabilitätsproblemen, und die Verfügbarkeit in Österreich hängt deshalb von einer vorausschauenden Bestellpolitik (lange Lieferfristen) ab. Weitere GMP-konforme Formulierungen von Artesunat sind derzeit im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung und werden in Zukunft zu einer einfacheren Verfügbarkeit führen.

Als Alternative bzw. bei Nichtverfügbarkeit von Artesunat kommen intravenöse Formulierungen von Chinin infrage (Loading Dose bei Erstinfusion 20mg Chinin-Hydrochloridsalz pro kg über 4h, dann 10mg/kg alle 8h; Infusionsrate nicht

Tab. 4: Therapie der Malaria

	1. Wahl			Alternative		
	Substanzen[1]	Dosierung		Substanzen	Dosierung	
		Erwachsene	Kinder		Erwachsene	Kinder
Unkomplizierte PFM[2]	Artemether/ Lumefantrin[3] per os	**Ab 35kg:** 4 Tabl. à 80/480mg durch 3 Tage (0–8–24–36–48–60h)[4]	**5–15kg:** 20/120mg pro Gabe (=1 Tabl.[5]); **16–25kg:** 2 Tabl. pro Gabe; **26–35kg:** 3 Tabl. pro Gabe; (0–8–24–36–48–60h)[4]	Atovaquon/ Proguanil per os	**Ab 40kg:** 4 Tabl. à 250/100mg, 1x tägl. durch 3 Tage[4]	**5–8kg[7]:** Atovaquon/ Proguanil 125mg/50mg **9–10kg[7]:** Atovaquon/ Proguanil 187,5mg/75mg **11–20kg:** Atovaquon/ Proguanil 250mg/100mg **21–30kg:** Atovaquon/ Proguanil 500mg/200mg **31–40kg:** Atovaquon/ Proguanil 750mg/300mg **>40kg:** siehe Erwachsene
	Dihydroarte-misinin/ Piperaquin (DHA/PQP)[6]	2,25mg/kg DHA plus 18mg/kg PQP; 1x tgl. über 3 Tage; **5– < 7kg:** ½ Tabl. 20mg/160mg DHA/PQP; **7– <13kg:** 1 Tabl. 20/160mg; **13– <24kg:** 1 Tabl. 40/320mg; **24– <36kg:** 2 Tabl. 40/320mg; **36– <75kg:** 3 Tabl. 40/320mg; **75–100kg:** 4 Tabl. 40/320mg; für **Pat. >100kg** keine Daten		Chinin/ Doxycyclin per os	3x 10mg/kg/d 2x 100mg/d	Kontraindiziert
				Chinin/ Clindamycin per os	3x10mg/kg/d 2x10mg/kg/d	
Komplizierte PFM	Artesunat[7] i.v.	2,4mg/kg nach 0–12–24h, dann 1x/d durch mind. 3 bis max. 7 Tage; parallel dazu Clindamycin 2x10mg/kg oder Doxycyclin (1x3,5mg/kg) durch 7 Tage oder anschließend komplette Therapie wie für unkompl. PFM		Chinin[8] i.v.	20mg Chinin-Hydrochloridsalz als Loading Dose, dann 10mg/kg alle 8h, durch mind. 3 Tage; Begleittherapie wie bei Artesunat	
NFM[9]	Chloroquin	25mg/kg über 3 Tage verteilt (10mg/kg nach 0 und 6h; je 5mg/kg an Tag 2 & 3); Bei P. vivax oder ovale zus. Primaquin[7], 0,5mg/kg; cave G6PD-Defizienz!		Artemether/ Lumefantrin oder Atovaquon/ Proguanil	Dosierung siehe unkomplizierte Malaria	

1) zu Warnhinweisen und Kontraindikationen siehe Text; 2) PFM = P.-falciparum-Malaria; 3) eine andere ACT (Artemisinin-basierte Kombinationstherapie) ist zum Zeitpunkt des Erstellens dieses Consensus-Statements in Österreich nicht verfügbar; 4) mit fettreicher Mahlzeit; 5) pädiatr. Formulierung ist in der Schweiz zugelassen und über internationale Apotheke erhältlich; 6) Dihydroartemisinin/Piperaquin soll noch 2011 in der EU auf den Markt kommen; 7) In Österreich nicht zugelassen; 8) in Österreich nicht als Fertigpräparat verfügbar; 9) NFM = Non-falciparum-Malaria

Quelle: Autoren

über 5mg Chinin-Hydrochloridsalz/kg/h), ebenfalls durch mindestens drei Tage; falls nach 72 Stunden noch Plasmodien nachweisbar sind, sollte die Therapie auf fünf Tage verlängert werden. Parallel muss in jedem Fall wiederum Doxycyclin oder Clindamycin durch sieben Tage gegeben oder eine komplette Therapie (siehe Therapie der unkomplizierten P.-falciparum-Malaria) angeschlossen werden. Eine sequenzielle Mefloquin-Therapie sollte insbesondere bei zerebraler Malaria vermieden werden.
Bei einer Therapie mit Chinin ist vor allem auf kardiale Nebenwirkungen (Arrhythmien) und mögliche Hypoglykämien zu achten.

6.3 Non-falciparum-Malaria

Therapie der Wahl für Non-falciparum-Malaria ist Chloroquin in einer Gesamtdosis von 25mg/kg, die über drei Tage verteilt gegeben wird. Ist der Erreger P. vivax oder P. ovale, so sollte zusätzlich – jedoch erst nach Ausschluss einer G6PD-Defizienz – Primaquin in einer Dosierung von 0,5mg/kg (jedoch maximal 30mg/d; mit einer Mahlzeit) durch zwei Wochen verabreicht werden. Falls die genaue Dosierung wegen der Tablettenteilbarkeit nicht eingestellt werden kann, sollte die Dosis auf den nächstmöglichen Wert abgerundet werden. Bei Therapieversagen bzw. Risiko für Chloroquin-resistente P.-vivax-Stämme (Rückkehrer aus Indien, Indonesien oder Ozeanien) kann Chloroquin durch eine ACT oder durch Atovaquon/Proguanil (jeweils ebenfalls plus Primaquin) ersetzt werden.
Zu beachten ist, dass Primaquin bei G6PD-defizienten Patienten zu schwerer Hämolyse führen kann. Bei Vorliegen einer G6PD-Defizienz muss daher hinsichtlich Primaquin eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und bei Einsatz eine Blutbildüberwachung durchgeführt werden. Bei milder bis mittelschwerer G6PD-Defizienz kann Primaquin in einer Dosierung von 0,75mg/kg einmal pro Woche unter enger klinischer und laborchemischer Kontrolle gegeben werden. Bei schwerer G6PD-Defizienz sollte auf die Verabreichung von Primaquin verzichtet werden.
Therapie der Wahl bei Infektion durch P. malariae und knowlesi ist ebenfalls Chloroquin 25mg/kg durch drei Tage, wobei keine Gabe von Primaquin erforderlich ist.
Eine komplizierte Non-falciparum-Malaria sollte entsprechend der Leitlinien für komplizierte P.-falciparum-Malaria behandelt werden.
Mischinfektionen werden dann, wenn einer der Erreger P. falciparum ist, wie eine P.-falciparum-Malaria behandelt, wenn nicht, wie eine Non-falciparum-Malaria. Dabei sollte, falls einer der Erreger P. vivax oder ovale ist, unter den oben genannten Kautelen auch Primaquin verabreicht werden.

6.4 Therapieversagen

Bei Versagen einer First-Line-Therapie sollte bei P.-falciparum-Malaria auf eine alternative Kombinationstherapie (ACT, Atovaquon/Proguanil, Chinin/Antibiotikum) zurückgegriffen werden. Bei Non-falciparum Malaria kommen im Fall des Therapieversagens ebenfalls eine ACT, Atovaquon/Proguanil oder eine der bereits angeführten Antibiotikakombinationen zum Einsatz. Falls eine (Mono- oder Misch-)Infektion mit P. ovale oder vivax vorliegt, sollte zusätzlich Primaquin in den unter Punkt 6.3 genannten Dosierungen (cave G6PD-Defizienz) verabreicht werden.

6.5 Schwangerschaft

Bei Schwangerschaft und unkomplizierter P.-falciparum-Malaria ist im 1. Trimenon orales Chinin/Clindamycin zu empfehlen, im 2. und 3. Trimenon Artemether-Lumefantrin bzw. Artesunat/Clindamycin (3/7 Tage) oder Chinin/Clindamycin (3/7 Tage) [12].
Bei komplizierter P.-falciparum-Malaria sollte im 1. Trimenon Chinin/Clindamycin i.v. gegeben werden, im 2. und 3. Trimenon Artesunat/Clindamycin oder Chinin/Clindamycin (jeweils für 3/7 Tage).
Bei Non-falciparum-Malaria in der Schwangerschaft ist Chloroquin Mittel der Wahl (s. Punkt 6.3). Bei Malaria durch Chloroquin-resistente P.-vivax-Stämme in der Schwangerschaft wird Chinin oder Mefloquin (ab dem 2. Trimenon) empfohlen. Primaquin ist aufgrund einer möglichen G6PD-Defizienz des Fötus in der Schwangerschaft kontraindiziert.
In der Stillzeit können alle ACTs verabreicht werden, während Tetrazykline und Primaquin kontraindiziert sind.

6.6 Spezielle Populationen

Bei Patienten mit Adipositas, Mangelernährung oder bei alten Patienten sollte grundsätzlich nach den Leitlinien behandelt werden, jedoch (wegen häufig veränderter Pharmakokinetik) mit engmaschigen Kontrollen.
Bei kardialen Komorbiditäten sollte Chinin vermieden, Mefloquin und Lumefantrin nur mit Vorsicht verabreicht werden; ev. ist ein kardiales Monitoring zu erwägen.
Bei Leber- oder Niereninsuffizienz sollte bei Chinintherapie nach 48 Stunden eine Dosisanpassung erfolgen. Falls Hämofiltration oder Hämodialyse erfolgt, ist bei dreitägiger Therapie keine Dosisanpassung erforderlich.
Bei HIV-Patienten muss das Risiko von Interaktionen mit der HAART berücksichtigt werden. Grundsätzlich sollte auch hier nach den Leitlinien behandelt werden, jedoch unter engmaschigem Monitoring der jeweiligen Tolerabilitätsparameter (s. auch [15]).

6.7 Malaria im Kindesalter

Probleme bei der Therapie der Malaria im Kindesalter ist das weitgehende Fehlen pädiatrischer Medikamentenformulierungen, die zu einer Senkung der gastrointestinalen Nebenwirkungsrate beitragen könnten [19], das völlige Fehlen zugelassener Medikamente für Säuglinge unter 5kg bzw. unter sechs Monaten. VFR sind auch, was Kinder betrifft, die in Europa größte Risikogruppe. Die Verwendung von pädiatrischen Formulierungen zeigte allerdings eine signifikante Verbesserung der Tolerabilität von Malariamedikamenten bei Kindern, weshalb ihnen nach Möglichkeit der Vorzug zu geben ist.

Für die unkomplizierte P.-falciparum-Malaria ist auch bei Kindern Artemether/Lumefantrin das Mittel der ersten Wahl, da die anderen von der WHO empfohlenen ACTs zurzeit nicht in pädiatrischer Formulierung verfügbar sind. Die zeitliche Verabreichung erfolgt wie bei Erwachsenen.

In der Schweiz ist Artemether/Lumefantrin als pädiatrische Formulierung zugelassen, und in England ist die europäische Zulassung derzeit beantragt. Pädiatrisch formuliertes Artemether-Lumefantrin kann über die internationale Apotheke bestellt und sollte aufgrund der Lieferzeit daher an speziellen Stellen für den Bedarfsfall vorrätig gehalten werden.

Die Einnahme von Artemether/Lumefantrin sollte mit einer fettreichen Mahlzeit erfolgen. Warnhinweise siehe Punkt 6.1.

Was die komplizierte P.-falciparum-Malaria betrifft, so zeigte vor allem die AQUAMAT-Studie auch bei Kindern eine klare Überlegenheit von i.v. Artesunat gegenüber i.v. Chinin; besonders ausgeprägt war dieser Vorteil in den Subgruppen mit respiratorischer Störung und mit Hyperparasitämie [20].

Bei komplizierter P.-falciparum-Malaria im Kindesalter sollten schnell therapeutische Konzentrationen hochwirksamer Medikamente erreicht werden. Erste Wahl ist die intravenöse Gabe von Artesunat (oder alternativ Chinin) in Kombination mit Clindamycin. Sobald eine orale Therapie möglich ist, sollte eine komplette orale ACT, Atovaquon/Proguanil oder Clindamycin über sieben Tage angeschlossen werden. Aufgrund des häufigeren gleichzeitigen Vorhandenseins invasiver bakterieller Erkrankungen sollte bei Verdacht auf bakterielle Koinfektion nach Abnahme von Blutkulturen eine kalkulierte Therapie mit Breitspektrumantibiotika verabreicht werden. Die weitere Therapie der bakteriellen Koinfektion richtet sich nach dem Ergebnis der Blutkultur.

Die Therapie der Non-falciparum-Malaria gehorcht den gleichen Prinzipien wie bei Erwachsenen, wobei die gewichtsadaptierten Dosierungen zu beachten sind (Tab. 4).

7. Indikationsstellung für stationäre Aufnahme und Follow-up

Die Frage, wann bei Malaria eine stationäre Aufnahme erfolgen soll, hängt vom Erreger, der Erkrankungsdauer, dem Patientenalter, der Komorbidität und der Medikamentenverfügbarkeit ab.

Bei P.-falciparum- und P.-knowlesi-Malaria sollte primär eine stationäre Aufnahme erfolgen. Eine ambulante Behandlung kann bei Fehlen von Komplikationen, niedriger Parasitendichte, Gewährleistung engmaschiger Kontrollen sowie Betreuung durch eine/n tropenmedizinisch erfahrene/n Arzt/Ärztin nur in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden.

Non-falciparum-Malaria kann primär ambulant behandelt werden, sofern nicht Komorbiditäten, eine hohe Parasitämie oder der klinische Zustand des Patienten eine stationäre Aufnahme notwendig erscheinen lassen. Immer stationär aufzunehmen sind Säuglinge, Kleinkinder, Schwangere und Patienten mit Komplikationen wie z.B. Nierenbeteiligung (Glomerulonephritis), unabhängig vom Erregertyp.

Zu beachten ist, dass aufgrund von zunehmenden Fallserien kompliziert verlaufender Non-falciparum-Malaria eine entsprechende Risikoeinschätzung und Kontrollen vorzunehmen sind. Hierbei sind Hyperparasitämie (>5%; ev. P. knowlesi), Mangelernährung, Lungenödem/ARDS (v.a. bei P. vivax beschrieben), schwere Anämie sowie Hinweise auf Milzruptur und Komorbiditäten zu beachten.

8. Adjuvante Therapie

8.1 Intensivmedizinisches Management

Die Letalität der intensivpflichtigen schweren Malaria wird in verschiedenen Arbeiten je nach Patientengruppe und intensivmedizinischen Möglichkeiten mit 4–10% angegeben [21-23]. Die Gründe für die ICU-Aufnahme bestehen zumeist in beginnendem oder manifestem Organversagen (Herz, Niere, Lunge, neurologische Beeinträchtigung, z.B. Koma, Status epilepticus), metabolischen Entgleisungen (Hypoglykämie, Azidose), Blutgerinnungsstörungen (DIC, Thrombopenie) oder Schock bzw. Sepsis.

Auch was die Prognose betrifft, ist der härteste Parameter der Schweregrad des Organversagens und die Anzahl der versagenden Organe [24].

Ein entscheidender Punkt bei schwerer Malaria ist die richtige Flüssigkeitsbilanzierung, die sich nach den intensivmedizinischen Erfordernissen zu richten hat und genau monitiert werden muss. Entsprechende Monitoring-Verfahren wie intra-

vasale Druckmessungen oder Messungen von Hämodynamik und extravasalem Lungenwasser (z.B. mittels PICCO-System) sollten Anwendung finden. Insbesondere eine exzessive Plusbilanz (Lungenödem, Lungenversagen, Steigerung der Mortalität) wie auch eine zu geringe Hydrierung (Hypovolämie, Nierenversagen, Kreislaufversagen, Schock) können deletäre Folgen haben [12]. Wenn im Lauf der Erkrankung ein Lungenversagen auftritt, so ist dies die Folge eines Permeabilitätsödems analog einem ARDS und stellt sich oft als für das Überleben limitierender Faktor dar.

Ein Hirnödem bei zerebraler Malaria wird mittels Sedoanalgesie, Oberkörperhochlagerung (20–30°) und eines $PaCO_2$ von 30–35mmHg behandelt. Hypoosmolare Lösungen sollten vermieden werden. Nicht sinnvoll ist die Anwendung von Dexamethason, Barbituraten, Mannitol und Pentoxifyllin. Im Einzelfall ist ein invasives Hirndruck- und Perfusionsdruck-Monitoring zu überlegen.

Ein engmaschiges Monitoring des Blutzuckerspiegels ist notwendig, da sowohl eine Hyper- als auch eine Hypoglykämie mit einer verschlechterten Prognose einhergehen. Bei akutem malariaassoziiertem Nierenversagen, das bei Reiserückkehrern sehr selten zu einer chronischen Niereninsuffizienz führt, ist eine frühzeitige passagere Nierenersatztherapie anzustreben. Entscheidend ist die frühzeitige und rasche Therapie und Überwachung der Patienten, womit sich wahrscheinlich auch die Mortalität der schweren Malaria reduzieren lässt [25].

8.2 Erythrozytenaustausch

Eine spezielle Modalität im Rahmen der adjuvanten Therapie der komplizierten P.-falciparum-Malaria ist die Erythrozytenapherese. Mit dieser Methode lässt sich die Parasitämie (abgesehen von am Endothel adhärenten Erythrozyten) schnell um ca. 90% reduzieren. Durch Transfusion frischer Erythrozyten werden Rheologie sowie O_2-Transportkapazität verbessert [26]. Weitere Vorteile: Reduktion der intravasalen Hämolyse, Reduktion des Parasitenreservoirs für weitere Sequestration ans Endothel, Erhaltung von Gerinnungsfaktoren und – aufgrund der Isovolämie – hämodynamische Stabilität [27]. Mögliche Probleme bestehen im Infektionsrisiko durch Transfusion und Katheter.

Derzeit gibt es keine aus kontrollierten klinischen Studien begründete Evidenz für diese intensivmedizinische Maßnahme. Dennoch wird sie von Experten als überwiegend positiv eingestuft. Als Indikation ist eine intensivpflichtige P.-falciparum-Malaria mit einer Parasitämie >10% und Versagen zumindest eines Organs (z.B. Niere, Leber, Lunge, zerebrale Malaria) anzusehen. ■

Literatur

1. *WHO: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html; zul. aufger. 9.2.2011;*
2. *Freedman D, N Engl J Med 2008;359(6):603-612;*
3. *Singh B et al., Lancet 2004;363(9414):1017-1024;*
4. *WHO: http://www.who. int/malaria/en/; zul. aufger. 28.2.2011;*
5. *Planche T et al., Am J Trop Med Hyg 2001;65(5):599-602;*
6. *Moody A, Clin Microbiol Rev 2002;15(1):66-78;*
7. *WHO: http://www.who.int/ malaria/publications/atoz/9789241599467/en/index.html; zul. aufger. 1.3.2011;*
8. *Noedl H et al., Am J Trop Med Hyg 2006;75(6):1205-1208;*
9. *Kochar DK et al., Emerg Infect Dis 2005;11(1):132-134;*
10. *Saleri N et al., J Travel Med 2006;13(2):112-113;*
11. *Genton B und D'Acremont V: Clinical features of Malaria in Travelers and Immigrants. In: Travelers' Malaria, P Schlagenhauf-Lawlor (Hrsg.), BC Decker 2008. ISBN 978-1-55-009336-0*
12. *WHO: http://www.who.int/malaria/publications/ atoz/9789241547925/en/index.html; zul. aufger. 12.2.2011;*
13. *Löscher T et al.: Malaria. In: Tropenmedizin in Klinik und Praxis. Löscher T, Lang W, Bendick C (Hrsg.), Thieme 2010. ISBN 978-3-13-785804-1;*
14. *Jacquerioz FA und Croft AM, Cochrane Database Syst Rev 2009;(4): CD006491;*
15. *www.hiv-druginteractions.org; zul. aufger. 14.2.2011;*
16. *Thriemer K et al., J Infect Dis 2010;202(3):392-398;*
17. *Arjen MD et al., Lancet 2010;376(9753):1647-1657;*
18. *SEAQUAMAT Group, Lancet 2005;366(9487):717-725;*
19. *Kurth F et al., Lancet Infect Dis 2010;10(2):125-132;*
20. *Dondorp AM et al., Lancet 2010;376(9753):1647-1657;*
21. *Losert H et al., Intensive Care Med 2000;26(2):195-201;*
22. *Bruneel F et al., Am J Respir Crit Care Med 2003;167(5):684-689;*
23. *Rabe C et al., Dtsch Med Wochenschr 2005;130(4):145-149;*
24. *Krishnan A und Karnad DR, Crit Care Med 2003;31(9):2278-2284;*
25. *Schwake L et al., Crit Care 2008;12(1):R22;*
26. *Dondorp AM et al., Trans R Soc Trop Med Hyg 2002;96(3):282-286;*
27. *Nieuwenhuis JA et al., Acta Trop 2006;98(3):201-206;*
28. *WHO:http://www.who.int/malaria/publications/atoz/mmicroscopy_qam/en/index.html; zul. aufger. 1.3.2011;*
29. *Ramharter M: Lernunterlage z. klin. Infektiologie; Meduni Wien 2007;*
30. *Markwalder K, Schweiz Med Forum 2004;4:819-823.*

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Chefredaktion: Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg, Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhrl; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch, Priv.-Doz. Dr. Michael Ramharter, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Dr. Rainer Gattringer, DDr. Martin Haditsch, Univ.-Doz. Dr. Ursula Hollenstein, Dr. Robin Kobbe, Mag. Pharm. Dr. Christiane Körner, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, OA Dr. Hermann Laferl, Priv.-Doz. DDr. Harald Nödl, Dr. Oliver Robak, Univ.-Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Univ.-Prof. Dr. Thomas Staudinger, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Ringhofer, Archiv, Pflügl (Foto Reinisch); **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 2.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH.