


Österreichische Ärztezeitung

Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

SUPPLEMENTUM

Consensus 
Statement

Malaria-
prophylaxe



Vorsitz: Univ.- Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt,
Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch

Teilnehmer: Univ. Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler, DDr.
Martin Haditsch, Prof. Dr. Christoph Hatz, Dr. Eva-Maria
Jeschko, Prof. Dr. med. Hans-Dieter Nothdurft, o. Univ.-
Prof. DDr. Egon Marth, Priv.-Doz. DDr. Harald Nödl,
Priv.-Doz. Dr. Michael Ramharter, Univ.-Prof. Dr. Erich
Schmutzhard, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch.



Institut für Spezifische Prophylaxe
und Tropenmedizin der MU Wien

 **ASTTM**
Österreichische Gesellschaft
für Reise- und Touristikmedizin



Österreichische Gesellschaft für
Tropenmedizin und Parasitologie

Einleitung

Da Malaria nach wie vor zu den wichtigsten reiseassoziierten und nicht impfpräventablen Erkrankungen zählt, sollen nunmehr auch Leitlinien zur Malariaphylaxe für Österreich publiziert werden. In den letzten Jahren ist es gelungen, eine Harmonisierung der Malariaphylaxe-Empfehlungen für den deutschsprachigen Raum (D-A-CH) zu erzielen. Ziel des „Expert Committee for Travel Medicine“, das neben Experten aus der Schweiz, Deutschland und Österreich mittlerweile auch Vertreter aus Frankreich, Holland und England umfasst, ist eine einheitliche Richtlinie auf europäischer Ebene.

Die vorliegenden Leitlinien verstehen sich als Rahmenempfehlung und sollen eine Hilfestellung für die mit diesem Thema befassten Kolleginnen und Kollegen sein, wobei auch Risikogruppen wie Kinder, Schwangere und chronisch Kranke berücksichtigt werden.



Univ.-Prof.
Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt

Institut für spezifische
Prophylaxe und Tropenmed.,
Zentrum für Physiologie u.
Pathophysiologie, MU Wien



Univ.-Prof.
Dr. Herwig Kollaritsch

Institut für spezifische
Prophylaxe und Tropenmed.,
Zentrum für Physiologie u.
Pathophysiologie,
MU Wien



Univ.-Prof. Mag.
Dr. Eckhard Beubler

Institut für exp. und
klinische Pharmakologie,
MU Graz



DDr. Martin Haditsch

TravelMedCenter Leonding



Dr. Eva-Maria Jeschko

Institut für spezifische
Prophylaxe und Tropenmed.,
Zentrum für Physiologie u.
Pathophysiologie,
MU Wien

1. Änderungen der Malariaepidemiologie

1.1 Epidemiologische Grundlagen

Grundsätzlich ist zwischen Malariagebieten mit hoher Transmissionsrate und solchen Gebieten zu unterscheiden, in denen nur ein begrenztes Übertragungsrisiko besteht (z.B. in einigen Gebieten Südasiens und Südamerikas).

Auch innerhalb der klassischen Endemiegebiete hat sich die Epidemiologie der Malaria teils drastisch verschoben. Zwischen 1995 und 2010 konnte weltweit sowohl die Zahl der gemeldeten klinischen Malariafälle (2010: 225 Millionen) als auch der Malaria-Todesfälle (2010: 780.000) knapp halbiert werden. Der relative Anteil des tropischen Afrika an der Gesamtzahl der Malariafälle ist in diesem Zeitraum ebenfalls von 90% auf 78% gesunken [1].

Haben sich die Hauptrisikogebiete – vor allem das tropische Afrika, das tropische Lateinamerika sowie Teile von Süd- und Südostasien – noch nicht grundlegend verändert, gibt es dennoch in allen Weltregionen großteils positive epidemiologische Entwicklungen.

So zeigten sich Abnahmen der Malariafallzahlen um über 50% [1]. Dabei sind sowohl große Erfolge in einigen Niedrigrisikoländern, wie Namibia, Zimbabwe oder Südafrika, als auch in einigen Ländern mit sehr hohem Risiko, wie Eritrea, Sambia oder Ruanda, zu verzeichnen.

Für Lateinamerika ist dies u.a. in Argentinien, Ecuador, Guatemala, Mexiko, Nicaragua und Paraguay der Fall, während Brasilien, Kolumbien und Guyana Fallreduktionen zwischen 25 und 50% aufweisen.

In Südostasien haben u.a. Bhutan, Nepal, Sri Lanka und Thailand Reduktionen der Fallzahlen um mehr als 50% aufzuweisen, Indien eine Reduktion zwischen 25 und 50%. In Indien ist – bei regional recht unterschiedlicher Verteilung – der „Annual Parasite Index“ (API = Zahl der positiven Blutaussstriche pro 1.000 Einwohner) stark zurückgegangen, während die Zahl der klinisch bestätigten Fälle zwar ebenfalls gesunken ist, jedoch bei weitem nicht so stark wie der API, was durch das beträchtliche Bevölkerungswachstum zu erklären ist.

Aus der Türkei, Aserbeidschan, Georgien, Kirgistan, Tadschikistan, Usbekistan, Afghanistan, dem Irak, dem Iran sowie Saudi-Arabien werden ebenfalls Fallreduktionen um mehr als 50% gemeldet.

Für die Westpazifik-Region ist dies in China, Laos, Südkorea, Vietnam und den Salomonen der Fall, während Malaysia, die Philippinen und Vanuatu Reduktionen zwischen 25 und 50% vorweisen können [1].

Einige Länder wie die Vereinigten Arabischen Emirate, Marokko, Turkmenistan und Sansibar haben in den letzten Jahren eine komplette oder fast komplette Elimination der Malaria erreicht.

Dieser globale Rückgang der Malariainzidenz ist umso bemerkenswerter als er trotz einiger gegenläufiger Faktoren erreicht wurde. Dazu zählen der Klimawandel, die Entwicklung von Medikamentenresistenzen bei Malariaerregern und Insektizidresistenzen bei Vektoren, die Zunahme der Weltbevölkerung und die verbesserte Erfassung von Malariafällen.

Ein Hauptgrund für die erreichten Verbesserungen ist das im letzten Jahrzehnt etwa um den Faktor 10 angestiegene Budget zur Malariabekämpfung. Damit konnten eine bessere Überwachung und ein besserer Zugang zu Prophylaxe, Diagnostik und Behandlung erzielt werden. So wurde z.B. im tropischen Afrika die Rate der Haushalte, die zumindest ein Insektizid-behandeltes Moskitonetz besitzen, von unter 5% im Jahr 2000 auf ca. 45% im Jahr 2009 angehoben [1]. Auch der Zugang zu Malariamedikamenten ist selbst in manchen sonst als problematisch eingestuften Ländern für nahezu die gesamte Bevölkerung möglich [2].

Aus Deutschland und Österreich gibt es Daten, die von 1999 bis 2009 trotz Zunahme der Zahl von Reisenden eine Abnahme der im klassischen Tourismus importierten Malariafälle um ca. 50% zeigen, wobei die Reduktion der Infektionen mit Plasmodium falciparum tendenziell geringer ist als die Gesamtreduktion (P. falciparum-Anteil an den Gesamtinfektionen derzeit 70–80%).

Zudem gibt es klare Hinweise auf eine Verschiebung der nach Mitteleuropa importierten Malariafälle von touristisch Reisenden zu Personen mit Migrationshintergrund (derzeit z.B. in Deutschland bereits über 50%; davon 80% sogenannte „Visiting Friends and Relatives“ – VFR).

Neben den vier bekannten humanpathogenen Plasmodienspezies – P. falciparum (Pf.), P. vivax (Pv.), P. ovale (Po.) und P. malariae (Pm.) – existiert eine fünfte, primär Affen befallende Art, P. knowlesi, die erst in den letzten Jahren als epidemiologisch bedeutender Erreger humaner Malariafälle identifiziert wurde.



o. Univ.-Prof.
DDr. Egon Marth
Institut für Hygiene,
Mikrobiologie und
Umweltmedizin,
MU Graz



Priv.-Doz.
DDr. Harald Nödl
Institut für spezifische
Prophylaxe und Tropen-
med. Zentrum für Physio-
logie u. Pathophysiologie,
MU Wien

ziert wurde [3]. Bisher spielen Importe von durch P. knowlesi ausgelösten Malariafällen hierzulande noch keine Rolle. Zum derzeitigen Zeitpunkt ist jedoch nicht abzuschätzen, ob die international beobachtbare Abnahme der Malariainzidenz über die nächsten Jahre ein stabiler Trend bleiben wird. Eine Reihe von Faktoren dürfte dazu beigetragen haben, dass gerade in den Jahren 2009 und 2010 weniger Malariafälle zu beobachten waren, etwa das relativ trockene Klima in vielen tropischen Ländern oder die global verbesserte Überwachung von Allgemeinerkrankungen im Zuge der H1N1-Grippe-Pandemie. Für das Jahr 2011 gibt es jedoch aus einzelnen Ländern (z.B. Ghana, Mozambique, Indien, Myanmar, Thailand) wieder Meldungen über eine Zunahme der Malariafälle, weshalb die weitere epidemiologische Entwicklung zu beobachten und abzuwarten ist.

1.2 Resistenz gegenüber Malariamedikamenten

Medikamentenresistenz betrifft im Wesentlichen und vorrangig P.f., das eine fast ubiquitäre Resistenz gegen Chloroquin sowie gegen Sulfadoxin/Pyrimethamin zeigt. Resistenzen von P.f. gegen Mefloquin werden seit den Achtzigerjahren in Indochina (v.a. in Kambodscha) beobachtet. In dieser Region (Grenzgebiet Thailand/Kambodscha) kommen auch bereits Resistenzen gegen Artemisinin-derivate vor. Resistenzen gegen Atovaquon/Proguanil sind als Einzelberichte ohne wesentlichen epidemiologischen Cluster aus verschiedenen Malariagebieten beschrieben.

P.v. ist lediglich regional (z.B. in Papua-Neuguinea, Melanesien, Indien und Teilen Südamerikas) gegen Chloroquin resistent, weiters zeigen seine extraerythrozytären Formen (Hypnozoiten) regional eine verminderte Empfindlichkeit auf Primaquin.

Parallel mit der Resistenzentwicklung hat jedoch v.a. in den letzten Jahren die Zahl der zugelassenen Malariamedikamente zugenommen, wodurch sich die erfreuliche Situation ergibt, dass ausreichend Optionen für Notfallselfmedikation (NSM) und permanente Prophylaxe vorhanden sind.

2. Empfehlungen für Prophylaxe oder NSM

Die hier dargestellten Empfehlungen zur Malariaphylaxe sowie zur NSM entsprechen dem bereits bestehenden Konsensus

Malariaphylaxe

in den deutschsprachigen Ländern (D–A–CH) [4, 5].

Tabelle 1 zeigt das „ABCD“ der Malariaberatung.

Die Malariaphylaxe stützt sich auf mehrere Säulen, deren Einsatz nach individueller Beratung mit dem Reisenden abgewogen werden muss [6]:

Prophylaxe des Krankheitsausbruchs

- Infektionsverhütung durch IPM („Insect Protection Measures“): bei konsequenter Anwendung bis zu 90% Infektionsreduktion
- Krankheitsverhütung durch Chemoprophylaxe (tötet meist bereits entwickelte Blutformen des Erregers): Effizienz >95% bei korrektem Präparat und richtiger Einnahme

Prophylaxe von Folgeschäden (Sekundärprophylaxe)

- Krankheitsbehandlung durch EST („Emergency Self Treatment“) oder NSM (Notfallselfmedikation): Malariamedikament wird erst nach (subjektivem) Krankheitsbeginn zur Therapie eingenommen

Tab. 1: Das „ABCD“ der Malariaberatung

Abends und nachts Anophelesstiche verhindern
Bewusstsein, dass während Reise in ein Endemiegebiet ein Malariarisiko besteht
Compliance bei Einnahme der Chemoprophylaxe zur Verhinderung eines Malariaausbruchs
Rasche Diagnose und delegierte Notfallselfmedikation in Gebieten mit mittlerem oder niedrigem Risiko

Quelle: Empfehlung des Expertenkomitee für Reisemedizin, CH; Bull BAG 2007; WHO, ITH 2011, Institut für Spezifische Prophylaxe u. Tropenmedizin, MUW

Tab. 2: IPM-Methoden

Tragen hautbedeckender Kleidung (idealerweise mit modernen Pyrethroiden imprägniert)
Verwendung von Repellents (DEET, Icaridin, u.a.) an den unbedeckten Körperstellen (nur Markenprodukte verwenden!)
Schlafen in mückensicheren Räumen (Fliegengitter, Klimaanlage)
Moskitonetze (Bettnetze, vorzugsweise imprägniert)
Diverse Insektizide
Die Kombination der einzelnen Methoden erhöht verständlicherweise die Effizienz.

Quelle: Institut für Spezifische Prophylaxe u. Tropenmedizin, MUW



Prof.
Dr. med. Hans-Dieter Nothdurft
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Medizinische Klinik Innenstadt, LMU München



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



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



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

2.1 Mückenschutz (Insect Protection Measures IPM)

Diese Maßnahmen sind die einzigen, die eine echte Infektionsverhütung bewirken können (Tab. 2) [7]. Die Hauptaktivitätszeit der malariaübertragenden Anopheles-Mücke sind die Dämmerungs- und Nachtstunden. Bedenkt man jedoch, dass zahlreiche andere Infektionen in den Tropen durch nicht nur dämmerungsaktive Stechmücken übertragen werden (Dengue-Fieber, Chikungunya-Fieber, Japan-Enzephalitis, Gelbfieber u.v.a.), sollte jeder Tropenreisende auch tagsüber Mückenschutz betreiben.

2.2 Chemoprophylaxe und NSM

Abbildung 1 zeigt die Malariakarte der deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin (DTG) 2011. Tabelle 3 gibt übersichtsmäßige Empfehlungen zur Prophylaxe und NSM nach Region. *Chemoprophylaxe* bedeutet die Einnahme v.a. blutschizontozider Medikamente über einen substanzspezifischen Zeitraum. Sie verhindert jedoch nicht die Infektion und wirkt in der Regel auch nicht auf sekundäre Gewebsschizonten. Dennoch liegt die Effizienz gegen P.f. bei Wahl des richtigen Präparats und korrekter Einnahme über 95%. Eines der wich-

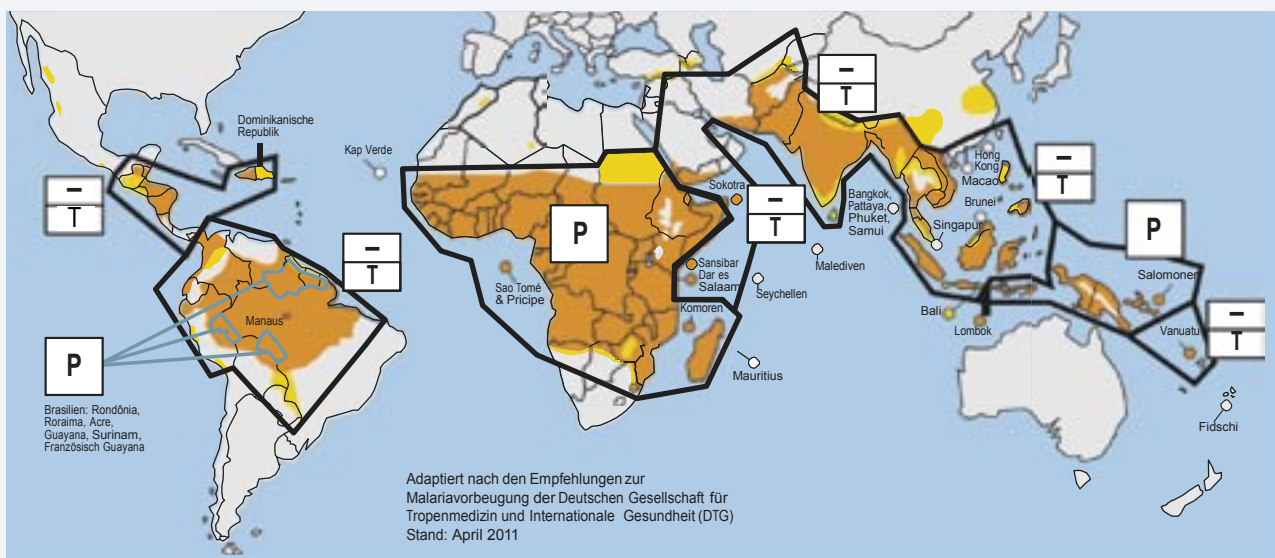
Abb. 1: Malaria-Karte 2011

Einteilung in Zonen mit unterschiedlicher medikamentöser Chemoprophylaxe

- Gebiete, in denen die Malaria nicht oder nicht mehr vorkommt
- Gebiete mit sehr beschränktem Malariarisiko; Malariaübertragung selten
- Gebiete mit Malariaübertragung

Alle Malariagebiete:
Mückenschutz empfohlen (minimales Risiko, siehe Länderliste)

- P** Mefloquin (Lariam®) oder Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin* zur Chemoprophylaxe
- keine Chemoprophylaxe empfohlen
- T** Zur Notfalltherapie: Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Artemether/Lumefantrin /Riamet®



Adaptiert nach den Empfehlungen zur Malariavorbereitung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) Stand: April 2011

Quelle: Institut für Spezifische Prophylaxe u. Tropenmedizin, MUW

*) für diese Medikation in Österreich nicht zugelassen

Tab. 3: Malariaphylaxe nach Region

Region	Malariarisiko	Vorgangsweise
NÖRDLICHES AFRIKA (Ägypten*, Algerien*, Cap Verde)	nur minimales regionales und saisonales Malariarisiko, P. vivax dominant * laut CDC kein Malariarisiko	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● keine medikamentösen Maßnahmen
AFRIKA SÜDLICH DER SAHARA (Äquat.Guinea, Äthiopien, Angola, Benin, Burkina Faso, Burundi, dem. Rep. Kongo, Djibouti, Elfenbeinküste, Eritrea, Gabun, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kamerun, Kenia, Komoren, Kongo, Liberia, Madagaskar, Malawi, Mali, Mayotte, Mozambique, Niger, Nigeria, Ruanda, Sao Tomé, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Tanzania ¹ , Togo, Tschad, Uganda, zentralaf. Rep.)	ganzjährig hohes Malariarisiko, fast ausschließlich P.f.	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● PP mit AP od. Mef od. Doxy
SÜDLICHES AFRIKA (Botswana, Namibia, Rep. Südafrika, Swasiland)	regional hohes Malariarisiko mit saisonalen Schwankungen, fast ausschließlich P.f.	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● PP mit AP od. Mef od. Doxy ● saisonal NSM mit A/L od. A/P od. D/P
NAHER OSTEN/ZENTRALASIEN (Armenien, Aserbaidtschan, Syrien, Türkei)	nur minimales regionales und saisonales Malariarisiko	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● keine medikamentösen Maßnahmen
MITTLER OSTEN/ZENTRALASIEN (Afghanistan, Bangladesch, Bhutan, Indien, Iran, Irak, Kirgisistan, Jemen, Nepal, Pakistan, Saudi-Arabien, Sri Lanka, Tadschikistan)	regional unterschiedliches Malariarisiko, P.f. nicht die dominierende Spezies	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● NSM mit A/L od. A/P od. D/P
FERNER OSTEN (China ² , Kambodscha, Indonesien ³ , Laos, Malaysia, Papua-Neuguinea ⁴ , Philippinen, Salomonen ⁴ , Thailand, Vanuatu)	regional unterschiedliches Malariarisiko, variable Prozentsätze von P.f., regionale Resistenzproblematik	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● NSM mit A/L od. A/P od. D/P
MITTELAMERIKA/KARIBIK (Belize, Costa Rica, Dom. Rep, El Salvador, Guatemala, Haiti, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama)	regional unterschiedliches Malariarisiko, fast ausschließlich P.v. (Ausnahme: Haiti und Dom. Rep.)	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● NSM mit A/L od. A/P od. D/P
TROPISCHES SÜDAMERIKA (Bolivien, Brasilien ⁵ , Ecuador, Franz. Guyana ⁵ , Guyana ⁵ , Kolumbien, Peru, Surinam ⁵)	regional unterschiedliches Malariarisiko, P.f. in Amazonien	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● NSM mit A/L od. A/P od. D/P
GEMÄSSIGTES SÜDAMERIKA (Argentinien ⁶ , Paraguay)	nur minimales regionales und saisonales Malariarisiko	<ul style="list-style-type: none"> ● Expositionsprophylaxe ● NSM mit A/L od. A/P od. D/P

Legende:

PP: permanente Prophylaxe, NSM: Notfallselbstmedikation, A/L: Artemether/Lumefantrin, A/P: Atovaquon/Proguanil, D/P: Dihydroartemisinin/Piperaquin

- 1) Sansibar und Dar es Salaam: NSM mit A/L od. A/P od. D/P
- 2) keine medikamentösen Maßnahmen
- 3) östliches Indonesien: PP mit AP od. Mef od. Doxy
- 4) PP mit AP oder Mef oder Doxy
- 5) regional (Amazonasgebiet) PP mit AP od. Mef od. Doxy
- 6) keine medikamentösen Maßnahmen

Quellen: [29, 30] sowie Autoren

tigen Kriterien für die Auswahl des Chemoprophylaktikums ist die Resistenzsituation von P.f. im Zielland. Weiters müssen das Nebenwirkungsrisiko sowie individuelle Kriterien wie Grundkrankheiten (Immunsuppression und -defizienz, Herz-Kreislauf-, Lungen- und Lebererkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, neuropsychiatrische Erkrankungen u.a.), Dauermedikationen (s. auch Punkt 6), Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Compliance, Interaktionen und die konkreten Reisebedingungen berücksichtigt werden.

Die *Notfallselftmedikation* (NSM) ist definiert als selbständige Einnahme einer therapeutischen Dosis eines (blutschi-zontoziden) Malariamedikaments bei Auftreten von Malaria-symptomen (= Fieber $\geq 38^\circ$, Allgemeinsymptome, Kopf-schmerzen etc.), wenn keine sofortige medizinische Versorgung möglich ist. Es ist hierbei ausdrücklich festzuhalten, dass eine rasche Abklärung in einer zuverlässigen Gesundheitseinrichtung vor Ort mit Sicherheit der Vorzug gegenüber einer empirischen NSM zu geben ist, nicht zuletzt, da die NSM nur in Ländern mit niedrigem Malariarisiko empfohlen wird und daher eine andere potentiell lebensbedrohliche Ursache für akute Erkrankung wahrscheinlich und unverzüglich abzu-klären ist. Außerdem ist bei der NSM die Mindestinkubationszeit der Malaria von einer Woche zu berücksichtigen.

Die NSM ist eine nur in manchen europäischen Ländern übliche Praxis für Situationen mit niedrigem bis maximal mittlerem Malariarisiko, einer Aufenthaltsdauer von mehr als sieben Tagen und einem eher entlegenen Reiseziel. Obwohl keine entsprechenden Studien vorliegen, welche eine Evidenz zu dieser Strategie dokumentieren, zeigen Daten, dass die Verwendung der NSM in Gebieten mit niedrigem oder mittlerem Risiko nicht zu einer erhöhten Zahl von Malariafällen in Industrieländern geführt hat [8-10]. Eine Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer besteht prinzipiell nicht. Es muss betont werden, dass die NSM keine gleichwertige Alternative zur Chemoprophylaxe der Malaria darstellt, was von Laien sehr oft missverstanden wird.

Die NSM hat das Ziel, einen medizinischen Laien im Erkrankungsfall in die Lage zu versetzen, bei Verdacht auf Malaria durch frühzeitige Einnahme wirksamer (aber ev. Nebenwirkungs-behafteter) Medikamente den Verlauf einer potenziell tödlichen Krankheit günstig zu beeinflussen.

Anzustreben ist immer eine sofortige, fachgerechte medi-zinische Abklärung des Fiebers. Ist dies innerhalb von 24 Stunden nicht zuverlässig möglich, so muss die NSM sofort auch ohne diagnostische Abklärung genommen werden.

Der Reisende ist darüber in Kenntnis zu setzen, dass es sich bei der NSM um keine Vorbeugung, sondern eben um eine Therapie handelt. Er ist hinsichtlich ev. Unverträglichkeiten und Kontraindikationen zu befragen bzw. zu untersuchen. Danach muss er über alle verbleibenden und vertretbaren

Optionen aufgeklärt werden. Zu den für die NSM in Frage kommenden Medikamenten siehe Punkt 4.

Um die Entscheidung zu erleichtern, sollte in der Beratung ein Punkteprogramm mit dem Reisenden abgearbeitet werden, das in Tabelle 4 dargestellt ist.

Aus diesen Parametern kann eine Nutzen-Risiko Kalkulation getroffen werden, die dann bei der Entscheidung hilft [6].

3. Medikamente zur Malariaphylaxe

Das ideale Chemoprophylaktikum wäre eine Substanz, welche die Infektion der Leberzellen verhindert. De facto sind jedoch fast alle gängigen Prophylaktika Blutschi-zontozide, d.h. die erythrozytären Erregerformen werden abgetötet, die Leberformen bleiben untherapiert. Deshalb sind bei Infektion mit P.v. oder P.o. sowohl späte Primärerkrankungen als auch Rezidive, ausgehend von infizierten Leberzellen, möglich. Zur Chemoprophylaxe stehen Atovaquon/Proguanil, Mefloquin und Doxycyclin zur Verfügung.

Atovaquon/Proguanil (A/P) ist eine hochsynergistische Kombination aus einem Hemmer der Nukleinsäuresynthese (Atovaquon) und einem Hemmer der Dihydrofolatreduktase = DHFR (Proguanil). Vorteile dieses Medikaments sind die meist sehr gute Verträglichkeit (ev. gastrointestinale, selten dermatologische und zentralnervöse NW), das bisher weitgehende Fehlen von epidemiologisch bedeutenden Resistenzclustern und das Vorhandensein einer Kinderformulierung (die allerdings leider in Österreich nicht zugelassen und daher auch nicht auf dem Markt ist). Nachteile sind die hohen

Tab. 4: Punkteprogramm für die Malaria-Reiseberatung

- Malariarisiko in der zu bereisenden Region (siehe dazu Punkt 1, Malariaepidemiologie)
- Zu erwartendes persönliches Risiko, das durch Reiseroute im Endemiegebiet, Unterbringung und Reisestil beeinflusst wird
- Aufenthaltsdauer
- Resistenzsituation für P. f. und in der west-pazifischen Region auch für P. v.
- Persönliche Kontraindikationen für einzelne Malariamedikamente (cave: auf Interaktionen mit Dauermedikation achten! Siehe Punkt 6)
- Persönliche Unverträglichkeiten
- Persönliches Complianceprofil und Ressentiments

Quelle: [6]

Kosten, die Notwendigkeit, das Medikament mit einer fettreichen Mahlzeit einzunehmen und die laut Fachinformation auf 28 Tage limitierte Aufenthaltsdauer. Allerdings besteht diese Limitierung nur für Europa. Nach Meinung der Autoren ist eine A/P-Prophylaxe auch für längere Reisen möglich, wie dies z.B. auch in den USA gehandhabt wird. Es handelt sich dabei jedoch um eine Off-Label-Anwendung.

Ein wesentlicher Vorteil dieser Kombination ist dadurch gegeben, dass auch Leberformen (nicht jedoch Hypnozoiten!) angegriffen werden. Deshalb ist die Fortführung der Einnahme nur für eine Woche nach Ausreise aus dem Malariagebiet ausreichend. Zu Dosierung und Einnahmeschema siehe Tabelle 6.

Mefloquin, ein Methanolchinolin, zeichnet sich durch eine lange Halbwertszeit und eine einfache Dosierung aus. Es gibt allerdings keine spezielle Kinderformulierung. Da es sich um ein reines Blutschizontozid handelt, ist die Einnahme bis vier Wochen nach Verlassen des Malariagebietes erforderlich. Als Nachteil sind das Nebenwirkungsspektrum – insbesondere im neuropsychiatrischen Bereich (keine Eignung für Berufsgruppen wie Piloten, Taucher etc. sowie für alle Personen mit einer entsprechenden Anamnese) und die hochgradigen Mefloquin-Resistenzen von P.f. in einigen südostasiatischen Regionen (z.B. Kambodscha).

Die Autoren empfehlen, abweichend von der Fachinformation, den Beginn der Mefloquin-Prophylaxe mit einer „Loading Dose“ d.h. zwei Wochendosen im Abstand von 24 Stunden, eine Praxis, die sich in Österreich seit 15 Jahren bewährt hat. Diese Vorgangsweise wird einerseits durch die Tatsache begründet, dass blutschizontozide Spiegel erst nach der Einnahme von 3 Dosen erreicht werden. Andererseits werden durch die Einnahme einer „Loading Dose“ kurzfristige Plasmaspitzenwerte erreicht, sodass auch eine Verträglichkeitsprüfung (Intensität und Häufigkeit von Nebenwirkungen dosisabhängig) und somit auch ein Medikamentenwechsel noch vor der Reise möglich sind. Als Alternative kann auch ein frühzeitiger Beginn (≥ 2 Wochen) mit einer Wochendosis angesehen werden. Aufgrund einer langjährigen Anwendungsbeobachtung wird auch eine Dosisreduktion bei normalgewichtigen Frauen ab der siebten Einnahme empfohlen. Bei einem Körpergewicht unter 10kg ist eine Magistraliter-Zubereitung durch den Apotheker (5mg/kg KG) möglich (s. Tab. 5).

Doxycyclin-Monohydrat (Doxycyclin-Hyclate sollten wegen des Verdachts der höheren Frequenz phototoxischer Reaktionen bei Sonnenexposition nicht verwendet werden) ist ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Tetrazykline. Vorteile sind das Fehlen von Resistenzen, ein gewisser, zusätzlicher Schutz vor anderen Infektionen (z.B. Rickettsien, Leptospiren u.a.), der geringe Preis und die fast ubiquitäre Erhältlichkeit (es kommen allerdings, wie bei allen Malaria-medikamenten, häufig Fälschungen in den Zielländern vor).

Die Substanz hat eine (zumindest für ein Malariamedikament) relativ kurze Halbwertszeit (eine einmal tägliche Gabe ist jedoch möglich) und sollte maximal drei Monate verabreicht werden (längere Verabreichungen sind jedoch off label möglich und aus antibiotischen Therapien mit Tetrazyklingen – wie z.B. bei Q-Fieber – als gut verträglich bekannt). Die Substanz ist bei Kindern unter acht Jahren und Schwangeren kontraindiziert. Die häufig beschriebene Phototoxizität bei starker Sonneneinstrahlung ist zu beachten, stellt jedoch in der Praxis meist kein allzu großes Problem dar (Monohydrate verwenden, siehe oben). Doxycyclin war in einer groß angelegten Studie von Seiten der Verträglichkeit mit Atovaquon/Proguanil vergleichbar [12].

Doxycyclin ist unbestritten ein hochwirksames Malaria-prophylaktikum, allerdings für diese Indikation in Österreich nicht zugelassen, weshalb jede Anwendung eine off label-Gabe bedeutet. Zu Dosierung und Einnahmezeitraum siehe Tabelle 5.

Chloroquin hat heute in der Malariaphylaxe (und auch in der Notfallselbstmedikation) keinen berechtigten Platz mehr. Die Verwendung von **Primaquin** als einzige wirklich kausale Prophylaxe wäre zwar sinnvoll, und es gibt mittlerweile eine gute Datenlage aus kontrollierten klinischen Studien, die die Effektivität und Sicherheit von Primaquin in der Prophylaxe belegt. Die Substanz ist jedoch in Österreich nicht zugelassen und daher nicht erhältlich (außer über die internationale Apotheke). Ein weiterer Nachteil ist die unbedingte Notwendigkeit, einen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G6PD)-Mangel vor Verabreichung auszuschließen, um schwere Nebenwirkungen wie Hämolyse zu vermeiden. Als einzige kausale Prophylaxe verhindert Primaquin neben P.f. auch effektiv Rezidive einer durch P.v. oder P.o. verursachten Malaria, die nach Prophylaxe mit herkömmlichen Malaria-medikamenten auftreten können. Auch als terminale Prophylaxe bei Heimkehrern mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit P.v. (oder P.o.) könnte die Substanz daher off label eingesetzt werden.

Kontraindiziert bzw. pharmakologisch schlicht ungeeignet für die Chemoprophylaxe der Malaria sind alle auf Artemisinin-derivaten beruhenden Kombinationstherapien (ACTs) wie z.B. Artemether/Lumefantrin oder Dihydroartemisinin/Piperaquin. Die Frage des Umstiegs von einem Malariamedikament auf ein anderes während der prophylaktischen Einnahme (z.B. wegen Unverträglichkeit) wird in der Praxis nur in drei Szenarien relevant sein:

- Umstieg von Mefloquin oder Doxycyclin auf Atovaquon/Proguanil: Es wird vom Tag nach der letzten Einnahme von Mefloquin oder Doxycyclin übergangslos auf eine einmal tägliche Einnahme von Atovaquon/Proguanil umgestellt; diese Einnahme ist dann bis eine Woche nach Rückkehr fortzusetzen.

- Umstieg von Mefloquin auf Doxycyclin: Es wird einfach mit der Loading dose von 200mg Doxycyclin begonnen und dann mit 100mg täglich bis vier Wochen nach Rückkehr fortgesetzt. Ein Umstieg von Doxycyclin auf Mefloquin wird nicht angeraten.
- Umstieg von Atovaquon/Proguanil auf Doxycyclin: Es wird einfach mit der Loading dose von 200mg Doxycyclin begonnen und dann mit 100mg täglich bis vier Wochen nach Rückkehr fortgesetzt. Ein Umstieg von Doxycyclin auf Mefloquin wird nicht angeraten.

4. Medikamente zur Notfallselbstmedikation

Für die NSM stehen heute in erster Linie die Kombinationen Atovaquon/Proguanil (A/P), Artemether/Lumefantrin (A/L) und in naher Zukunft vermutlich auch Dihydroartemisinin/Piperaquin (D/P) zur Verfügung (derzeit allerdings noch nicht zugelassen). Mefloquin wäre zwar pharmakologisch durchaus auch als NSM geeignet, die Verwendung als NSM wird aber wegen der hohen Frequenz an Nebenwirkungen nicht

empfohlen. Aufgrund der Resistenzlage ist Chloroquin als NSM nur mehr regional (Mittelamerika, Karibik) denkbar, allerdings wird es praktisch nicht mehr verwendet.

Entsprechend der Empfehlung der WHO sollte als Malariatherapeutikum einem ACT („Artemisinin-based Combination Treatment“), also Artemether/Lumefantrin oder (sofern verfügbar) Dihydroartemisinin/Piperaquin, der Vorzug gegeben werden. A/P hat wiederum den Vorteil, dass selbst in Gebieten mit bekannter Artemisinin-Resistenz keine Wirkungseinschränkung gegeben ist, wenngleich dazu Studienergebnisse fehlen. Die entsprechenden Dosierungen als NSM sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

Die Charakteristik von **Atovaquon/Proguanil** ist bereits unter den Prophylaktika (s. Punkt 3) beschrieben.

Die Kombination **Artemether/Lumefantrin** zählt zu den so genannten Artemisinin-basierten Kombinationspräparaten (ACTs), die heute in den meisten malariaendemischen Gebieten als Standardtherapie zum Einsatz kommen. Das Präparat ist schnell wirksam und gilt als im Allgemeinen sehr gut verträglich, ist jedoch wegen seiner Artemisinkomponente nicht für die Prophylaxe geeignet. Die komplette Therapie einer

Tab. 5: Medikamente und Dosierungsangaben für die permanente Malariaprophylaxe

MEDIKAMENT	KÖRPERGEWICHT	DOSIERUNG	EINNAHMEZEITRAUM	EINNAHMESCHEMA
ATOVAQUON/ PROGUANIL (Junior-Tablette ist in Ö nicht zugelassen und nicht erhältlich, muss	> 40 kg	1 Tbl.	Ein Tag vor Einreise, während des Aufenthaltes und bis eine Woche nach Verlassen des Malariagebiets	Täglich eine Dosis mit fettreicher Nahrung
	31–40kg	3 Junior-Tbl.		
	21–30kg	2 Junior-Tbl.		
	11–20kg	1 Junior-Tbl.		
	9–10kg ¹	3/4 Junior-Tbl.		
	5–8kg ¹	1/2 Junior-Tbl.		
MEFLOQUIN	>120kg	2 Tbl.	Eine Woche vor Einreise ins Malariagebiet, während des Aufenthaltes und bis vier Wochen nach Verlassen des Malariagebiets	Loading: Tag 1 und Tag 2 (eine Woche vor Abreise): je eine Dosis; ab Abreisetag: eine Dosis wöchentlich
	>90kg	1 1/2 Tbl.		
	>60kg	1 Tbl. ²		
	40–60kg	3/4 Tbl. ²		
	20–40kg	1/2 Tbl. ³		
	10–20kg	1/4 Tbl.		
	<10kg ⁴	5mg pro kg KG ⁵		
DOXYCYCLIN- MONOHYDRAT		100mg (Kinder ab 8 Jahren: 1,5mg/ kg KG)	Ein Tag vor Einreise, während des Aufenthaltes und bis vier Wochen nach Verlassen des Malariagebiets	Tag 1: Loading mit 200mg, dann täglich 100mg; keine gleichzeitige Einnahme von Milchprodukten

1) Unterhalb eines Körpergewichts von 11kg ist d. Gebrauch off label.

2) Dosisreduktion bei Frauen ab der 7. Einnahme auf 1/2 Tablette

3) Dosisreduktion bei Frauen ab der 7. Einnahme auf 1/4 Tablette

4) Unterhalb eines Körpergewichts von 5kg ist d. Gebrauch off label.

5) Magistraliter-Zubereitung durch den Apotheker

Tab. 6: Medikamente zur NSM

MEDIKAMENT	KÖRPERGEWICHT	DOSIERUNG	EINNAHMESCHEMA
ATOVAQUON/PROGUANIL (250mg/100mg)	>40kg	4 Tbl.	Tag 1: eine Dosis Tag 2: eine Dosis Tag 3: eine Dosis Mit fettreicher Nahrung einnehmen
	31–40kg	3 Tbl.	
	21–30kg	2 Tbl.	
	11–20kg	1 Tbl.	
	9–10kg ¹	3/4 Tbl.	
	5–8kg ¹	1/2 Tbl.	
ARTEMETHER/LUMEFANTRIN (20mg/120mg)	>35kg	4 Tbl.	Tag 1: 1 Dosis, nach 8 Stunden 2. Dosis Tag 2: 2 Dosen im Abstand von 12 Std Tag 3: 2 Dosen im Abstand von 12 Std Mit fettreicher Nahrung einnehmen
	25–35kg	3 Tbl.	
	15–25kg	2 Tbl.	
	5–15kg	1 Tbl.	
DIHYDROARTEMISININ/PIPERAQUIN (40mg/320mg bzw. 20mg/160mg) (derzeit noch nicht zugelassen und daher nicht verfügbar)	>75kg	4 Tbl.	Tag 1: eine Dosis Tag 2: eine Dosis Tag 3: eine Dosis
	36–75kg	3 Tbl.	
	24–35kg	2 Tbl.	
	13–23kg	1 Tbl.	
	7–12kg	1 Kindertbl.	
	5–6kg	1/2 Kindertbl.	

1) Unterhalb eines Körpergewichts von 11kg ist der Gebrauch off label

Falciparum-Malaria besteht aus sechs Einzeldosen verteilt auf drei aufeinander folgende Tage. Es ist für Kinder ab 5kg zugelassen. Hinsichtlich der Anwendung in der Gravidität liegen derzeit noch wenige Erfahrungen aus dem Humanbereich vor, ein Einsatz ist aber ab dem zweiten Trimenon möglich.

Beide Substanzen sind lipophil, daher ist für eine adäquate Resorption aus dem Darm eine gleichzeitige Zufuhr fettreicher Nahrung (z.B. auch Milch) erforderlich. Artemether/Lumefantrin ist außerordentlich gut wirksam, auch gegen multiresistente P.f.-Stämme, Resistenzen sind lediglich aus dem kambodschanischen Raum beschrieben. Ebenfalls hervorragend ist das Nebenwirkungsprofil – in allen bisherigen Studien fand sich kein Hinweis auf schwerwiegende Nebenwirkungen ergab. An unerwünschten Wirkungen wurden vor allem Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gemeldet. Da es sich um Therapiestudien handelt, ist eine eindeutige Zuordnung (medikamentenspezifisch vs. erkrankungsspezifisch) nicht möglich. Über Interaktionen mit anderen Medikamenten ist noch wenig bekannt. Eine gleichzeitige Gabe von Chinin oder Halofantrin sollte vermieden werden.

Die europaweite Zulassung der Kombination aus **Dihydroartemisinin und Piperaquin** (DHA/PQP) wurde von der EMA im Juni 2011 empfohlen, jedoch bisher noch nicht

erteilt. Dihydroartemisinin ist ein schnell wirksames Artemisininderivat mit einer Halbwertszeit (HWZ) von nur zwei Stunden, während Piperaquin langsam wirkt, dafür aber eine HWZ von ca. 22 Tagen bei Erwachsenen und ca. 20 Tagen bei Kindern (!) aufweist. Es kann bei unkomplizierter P.f.-Infektion bei Erwachsenen und Kindern ab sechs Monaten und ab 5kg Körpergewicht eingesetzt werden. Alle bisherigen Untersuchungen haben der Kombination eine rasche Wirksamkeit bei recht einfacher Handhabung (Einmalgabe pro Tag) attestiert. Im Gegensatz zu den anderen genannten Präparaten erfolgt die Resorption von DHA/PQP nahrungsmittelunabhängig. Die bisherigen klinischen Studien haben auch keinen Hinweis auf ein besonderes Nebenwirkungsprofil ergeben, es ähnelt jenem von Artemether/Lumefantrin. Auch hier sollte die gleichzeitige Gabe von Chinin oder Halofantrin (altes Malaria-medikament, in Ö nicht zugelassen, jedoch in vielen Ländern noch verwendet) vermieden werden – eine eher nur theoretische Option.

An dieser Stelle sei auch bemerkt, dass die Mitnahme von Medikamenten zur Malariaphylaxe wie auch zur NSM aus dem Heimatland unbedingt anzustreben ist (Verfügbarkeit; Medikamentenfälschungen, deutscher Beipacktext). Die von manchen Europäern in Malariaendemiegebieten geübte Praxis, aus Artemisiapflanzen Tees herzustellen und diese als

Malariaprophylaxe einzunehmen, ist wegen des völlig unkontrollierbaren Wirkstoffgehalts solcher Präparationen strikt abzulehnen.

Auch vielfach verwendete und empfohlene homöopathische Prophylaxeregime entbehren jeglicher Evidenz und sind als gefährlich einzustufen.

5. Malariaprophylaxe bei Schwangeren, Kindern und chronisch Kranken

Als Grundsatz gilt, dass **schwangeren Frauen** von Reisen in Malariaendemiegebiete dringend abzuraten ist. Das gilt für die gesamte Schwangerschaft, ganz besonders aber für das erste Trimenon. Sind solche Reisen unumgänglich (bzw. besteht die Schwangere darauf), so ist die Expositionsprophylaxe (IPM) von besonderer Wichtigkeit. Was Repellenzien betrifft, so fehlen Daten zur Schwangerschaft weitgehend. Die in nahezu allen Beipacktexten von den Herstellern behauptete Unbedenklichkeit von DEET und Icaridin ist mangels vorhandener diesbezüglicher Evaluierung allerdings kritisch zu beurteilen.

Für die Chemoprophylaxe kommt primär Mefloquin in Frage, sofern es sich beim Zielland nicht um ein Gebiet mit Mefloquin-Resistenzen handelt. Für das zweite und dritte Trimenon stehen ausreichend Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zur Verfügung. Im ersten Trimenon ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen. Die im Punkt 3 erwähnten Nebenwirkungen sind zu beachten.

Chloroquin wäre an sich das Prophylaktikum der Wahl für den Einsatz in der Schwangerschaft, ist jedoch durch die erwähnte Resistenzsituation praktisch nicht verwendbar.

Wenn aufgrund der Resistenzsituation und/oder wegen Unverträglichkeit weder Mefloquin noch Chloroquin in Frage kommen, kann bei strenger Nutzen-Risiko-Abwägung auch Atovaquon/Proguanil als Prophylaktikum in der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenngleich die Datenlage dazu als ungenügend zu bezeichnen ist.

Eine Malaria in der Schwangerschaft gilt als vitale Indikation für den Einsatz entsprechender therapeutischer Substanzen. Daher sind Präparate zur NSM auch bei fehlender Freigabe einsetzbar. Allerdings sollte alles unternommen werden, den Einsatz der Malariamedikamente durch eine Sicherung der Diagnose auch zu rechtfertigen, d.h. reisende Gravide sollten unbedingt eine medizinische Abklärung ihres fieberhaften Zustandes innerhalb Tagesfrist anstreben. Ein Einsatz ohne Diagnosesicherung ist nur im äußersten Notfall zu rechtfertigen. Auch hier ist Artemether-Lumefantrin ab dem zweiten Trimenon als Therapie der Wahl anzusehen. Im ersten Trimenon ist eine Chinin-Monotherapie oder eine Kombination aus Chinin und Clindamycin aufgrund der besseren Datenlage zu bevorzugen.

Auch für **Kinder** gilt der Grundsatz, dass sie nach Möglichkeit den Aufenthalt in Malariaendemiegebieten meiden sollten, je jünger desto eher. Dies ist mit dem höheren Risiko für komplizierte Verläufe der Malaria bei Kindern ebenso zu begründen wie mit der Tatsache, dass prophylaktische Maßnahmen bei Kindern nur eingeschränkt anwendbar sind. Weiters sollten Eltern von Kindern, die dennoch in Malariaendemiegebiete fahren, besonders gründlich über die möglichen Symptome einer Malaria aufgeklärt werden.

Ebenfalls analog zur Situation bei Schwangeren, gilt für Kinder die besondere Wichtigkeit der Expositionsprophylaxe (IPM). Ebenso wie für Schwangere ist auch für Kinder zu sagen, dass eine Unbedenklichkeit von Repellenzien aufgrund der möglichen oralen Resorption über die Handflächen sowie inhalativ nicht gesichert ist. Aufgrund der geringeren Körpermasse dürften diese Bedenken für Kinder relevanter sein als für Schwangere. Die Verwendung von Icaridin ist ab dem dritten Lebensjahr möglich. DEET sollte laut EU nicht vor dem vollendeten zweiten Lebensjahr verwendet werden und vor dem vollendeten zwölften Lebensjahr nur eingeschränkt (keine Präparationen mit mehr als 20% DEET-Anteil). Laut „American Academy of Pediatrics“ (AAP) hingegen ist die Verwendung von DEET bereits nach Abschluss des zweiten Lebensmonats bei einmal täglicher Anwendung sicher. Zur Chemoprophylaxe kommt bei Kindern Mefloquin ab einem Körpergewicht von 5kg in Frage, sofern keine Resistenzen bestehen. Bei Kindern mit weniger als 5kg Körpergewicht ist es (off label) ebenfalls zu erwägen, hier ist aber die Erfahrung eingeschränkt. Aus Therapiestudien stammt die Beobachtung, dass Mefloquin von Kindern besser vertragen wird als von Erwachsenen; hierzu gibt es wissenschaftliche Daten [13, 14]. Atovaquon/Proguanil ist bei Kindern gut wirksam und verträglich und kann (falls die Kinderformulierung erhältlich ist) ab einem Körpergewicht von 11kg verabreicht werden. Die tägliche Einnahme kann bei Kindern jedoch problematisch sein. Für Chloroquin gelten die bekannten Einschränkungen aufgrund der Resistenzlage.

Doxycyclin-Monohydrat kann erst ab dem achten Lebensjahr gegeben werden und zeigt eine gute Wirksamkeit bei akzeptabler Verträglichkeit.

Für Primaquin ist die Datenlage bei Kindern eingeschränkt, und es fehlt die Zulassung (G6PD-Testung!).

Aus den oben genannten Zulassungseinschränkungen ergeben sich, nach Altersgruppen gegliedert, die in Tabelle 7 dargestellten Empfehlungen.

Für Patienten mit **Niereninsuffizienz** gilt: Chloroquin und Proguanil werden über die Niere ausgeschieden und müssen daher in der Dosis angepasst werden. Mefloquin und Doxycyclin werden vorwiegend über die Leber metabolisiert und können auch bei Dialysepatienten ohne Dosisanpassung

gegeben werden.

Atovaquon/Proguanil ist kontraindiziert bei einer Kreatinin-clearance unter 30ml/min [4].

Bei **schweren Leberkrankheiten** (Child B und C und/oder Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das Doppelte des oberen Normwertes) sind alle Malariamedikamente in der Prophylaxe kontraindiziert. In diesen Fällen sollte von der Reise abgeraten werden [4].

Schwere Herzkrankheiten: Bei bekannten Reizleitungsstörungen sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten vom Chinidin-Typ sollte Mefloquin vermieden werden. Bei Einnahme von Betablockern kann Mefloquin verordnet werden, wenn keine Arrhythmie vorliegt [4].

Bei **Splenektomierten** sollte auf eine konsequente Malariaphylaxe geachtet werden, auch wenn es keine sicheren Hinweise auf schwerere Verläufe gibt und nicht grundsätzlich von Aufenthalt in Malariagebieten abgeraten werden muss. Das gleiche gilt für Patienten mit medikamentöser Immunsuppression, z.B. nach Organtransplantation [4].

Epilepsie: Mefloquin sollte bei Epilepsie vermieden werden (bei idiopathischer Epilepsie gilt das auch für Verwandte des Erkrankten! – ev. vorher EEG machen). Eine Malariaphylaxe mit A/P oder Doxycyclin ist bei Epilepsiekranken möglich [4].

HIV-Infektion: Mefloquin scheint das Cytochrom-P450-System zu induzieren, so dass Serumspiegel von Proteasehemmern (PI) abfallen können. Andererseits können PI die Mefloquin-konzentration beeinflussen. Eine enge Überwachung ist erforderlich. Die Interaktion mit NNRTIs ist nicht zu erwarten. Atovaquon/Proguanil kann ebenfalls die Plasmaspiegel der Proteaseinhibitoren beeinflussen (außer Fosamprenavir), eine

enge Überwachung ist erforderlich. Die Interaktion mit NNRTIs ist nicht zu erwarten. Für Doxycyclin sind Interaktionen mit Protease-Inhibitoren und NNRTIs nicht zu erwarten.

Details können unter www.hiv-druginteractions.org eingesehen werden. Kontakt mit einem HIV-Zentrum ist zu empfehlen [4].

Organtransplantation: Der (erforderliche) Spiegel mancher Präparate, wie z.B. der von Cyclosporin A, kann unter der Einnahme von Malariamedikamenten deutliche Schwankungen zeigen. Folglich ist im Zweifelsfall der PP gegenüber der NSM der Vorzug zu geben. Die kombinierte Einnahme ist testweise bereits rechtzeitig zu Hause zu beginnen, der Spiegel zu prüfen und durch Modifikation der Einnahmedosis im Bedarfsfall zu korrigieren.

6. Interaktionen von Malariamedikamenten

Vorangestellt sei, dass es sehr wenig gesicherte Angaben zu diesem Thema gibt. Klinisch relevante Interaktionen, die im Zusammenhang mit Fernreisenden, die eine Malariaphylaxe genommen haben, aufgetreten sind, sind zumindest nicht publiziert.

Sicher ist jedoch, dass einige Nahrungsergänzungsmittel (Magnesiumpräparate, Kalziumpräparate), aber auch Grapefruitsaft so stark mit der Bioverfügbarkeit einiger Malariamedikamente interagieren können, dass eine Wirksamkeitsreduktion resultiert. Ein entsprechender Warnhinweis sollte daher ebenso erfolgen, wie der Hinweis, dass A/P und A/L nur mit fetthaltiger Nahrung genommen werden sollen und nicht auf nüchternen Magen.

Tab. 7: Empfehlungen zur Malariaphylaxe bei Kindern nach Altersgruppen

Altersgruppe	KG	Alter	Prophylaxe-Empfehlung	Kommentar
Säuglinge und Kleinkinder	<11kg	<1./ 2. LJ	1. Mefloquin 2. Atovaquon/Proguanil (Kinderformulierung)	1. Unter 5kg KG off label-Anwendung 2. In Ö nicht zugelassen und nicht erhältlich; auch in ausländischer Zulassung nicht inkludiert, daher off label-Anwendung
Kinder/Jugendliche	11–40kg	2. LJ bis Jugendlichenalter	1. Mefloquin 2. Atovaquon/Proguanil (Kinderformulierung) 3. Doxycyclin (ab 8 Jahren)	1. Einmal wöchentliche Gabe, eventuell Verträglichkeitsproblematik 2. In Ö nicht erhältlich und daher auch nicht zugelassen; falls verfügbar eine gute off label-Alternative 3. Ab dem 8. LJ Einsatz möglich
Jugendliche	>40kg	Jugendliche	1. Atovaquon/Proguanil 2. Mefloquin 3. Doxycyclin	3. Einsatz ab 8. LJ möglich

Wenn im Rahmen der Einnahme von Malariamedikamenten eine Reisediarrhoe auftritt, so ist bei leichten bis mittelschweren Verläufen nicht mit einer Wirkungsabschwächung der Malariamedikamente zu rechnen, bei sehr schweren Durchfällen kann dies nicht ausgeschlossen werden. Wird innerhalb einer Stunde nach der Einnahme der Malariatabletten erbrochen, so ist eine Ersatzdosis einzunehmen.

Orale Kontrazeptiva werden hingegen durch Malariamedikamente nicht beeinflusst und vice versa.

Es gibt aber einige Gruppen von Medikamenten, die nur mit Vorsicht zusammen mit Malariamitteln eingenommen werden sollten. Dazu gehören Antiarrhythmika der Klassen I und III, orale Antikoagulantien, Protonenpumpenhemmer (PPIs), Antazida, Betablocker, trizyklische Antidepressiva und Sulfonamide.

Mefloquin kann in Kombination mit Kumarinen zu Blutungen führen. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol kann Leberschäden und ev. auch Psychosen auslösen. Azole steigern die Mefloquin-Plasmaspiegel. Die Kombination mit Antiarrhythmika, Betablockern, Kalziumantagonisten, trizyklischen Antidepressiva und Chinolonen kann zu Arrhythmien, die Kombination mit Chinolonen auch zu Krampfanfällen führen, die Kombination mit Chloroquin zu EKG-Veränderungen.

Proguanil: Omeprazol vermindert die Wirksamkeit von

Proguanil, Warfarin steigert das Blutungsrisiko, die Kombination mit Cloxacillin oder Fluvoxamin reduziert die Plasmaspiegel. Antazida können zu einer Resorptionshemmung von Proguanil führen, die Kombination mit Chloroquin zu oralen Ulzera.

Atovaquon: Metoclopramid, Rifampicin sowie Tetracykline können über pharmakokinetische Mechanismen die Wirksamkeit von Atovaquon vermindern, während die Einnahme mit einer Mahlzeit sie erhöht.

Artemether/Lumefantrin: Eine Steigerung der Wirksamkeit über pharmakokinetische Mechanismen erfolgt durch Ketoconazol, Grapefruitsaft sowie Einnahme einer Mahlzeit.

Zu Substanzen, welche die **QT-Zeit** verlängern, ist allgemein zu sagen, dass erst die gleichzeitige Einnahme zweier solcher Substanzen problematisch ist. Da einige Malariamittel die QT-Zeit verlängern, ist auf die gleichzeitige Einnahme folgender Substanzen bzw. Substanzgruppen zu achten:

Antiarrhythmika der Klassen I und III, Antipsychotika (Amisulprid, Pimozid, Sertindol), Dolasetron, Lithium, Pentamidin, Makrolid-Antibiotika, Gyrasehemmer (Fluorchinolone), Tacrolimus, Tamoxifen, Tolterodin, Tropisetron sowie trizyklische Antidepressiva. ■

Mit finanzieller Unterstützung der Firmen



Literatur

1. WHO, *Malaria-Report 2010*
2. WHO, *Malaria-Report 2009*
3. Singh B et al., *Lancet* 2004;363(9414):1017-1024
4. DTG, www.dtg.org/malaria.html
5. Bundesamt für Gesundheit (CH), <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/01086/index.html?lang=de>
6. Nödl H und Kollaritsch H, *Österreichische Ärztezeitung* 2010;(12):37-51
7. Fradin MS, *Mosquitoes and Mosquito Repellents: A Clinician's Guide*. 1995
8. Behrens RH et al., *Malar J* 2006;5:7
9. Behrens RH et al., *Malar J* 2007;6:114
10. Behrens RH et al., *Malar J* 2010;9:266
11. Nothdurft HD et al., *Trop Med Parasitol* 1995; 46(3):161-163
12. Schlagenhauf P et al., *BMJ* 2003;327(7423):1078
13. Frey SG et al., *Malar J* 2010;9:291
14. Tietche F et al., *Am J Trop Med Hyg* 2010;82(6):1034-1040

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; 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 Hasenöhr. ÖÄZ-Supplementa sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren; ÖÄZ-Supplementa werden durch Sponsoring finanziert. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt, Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch, Univ. Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler, DDr. Martin Haditsch, Prof. Dr. Christoph Hatz, Dr. Eva-Maria Jeschko, Prof. Dr. med. Hans-Dieter Nothdurft, o. Univ.-Prof. DDr. Egon Marth, Priv.-Doz. DDr. Harald Nödl, Priv.-Doz. Dr. Michael Ramharter, Univ.-Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Ringhofer, Archiv, Pflügl (Foto Reinisch); **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 14.200 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firmen GlaxoSmithKline, Novartis und sigma-tau