

Malaria: Prophylaxe und Therapie

Ist die Mefloquin-Ära vorbei?

B. Genton

Wie gross ist das Problem und welche Massnahmen gibt es dagegen?

Haben wir dank der Einführung neuer Antimalariamedikamente nun endlich die Möglichkeit, Mefloquin, dieses für die «Swiss Hallucinations» bei zahlreichen Reisenden verantwortliche «Gift» zu ersetzen? Die Antwort lautet vermutlich nein, zumindest nicht weltweit, denn Mefloquin ist immer noch eine der wirksamsten Substanzen zur Bekämpfung von *Plasmodium falciparum*. Die Einführung neuer Kombinationspräparate, wie beispielsweise Artemether + Lumefantrin (Riamet®) sowie Atovaquon + Proguanil (Malarone®), gibt uns jetzt aber zumindest die Möglichkeit, die Verordnungen besser an die individuellen Gegebenheiten anzupassen – an Eigenschaften und allfällige Kontraindikationen des Reisenden oder Patienten selbst, sowie an die Epidemiologie der Chemoresistenz des *Plasmodiums*.

Die Tatsache, dass ungefähr 50% der Reisenden sich vor einer Reise in die Tropen überhaupt nicht ärztlich beraten lassen, dass etwa die Hälfte derjenigen, die eine Chemoprophylaxe durchführen, ein ungeeignetes Medikament erhalten und dass ungefähr ebenso viele die Behandlungsvorschriften schlecht einhalten, macht uns bewusst, dass auf dem Gebiet der Prophylaxe noch ein weiter Weg vor uns liegt.

Dass die Empfehlungen schlecht eingehalten werden, schlägt sich in der Zahl der importierten Malariafälle nieder. Jedes Jahr werden den Gesundheitsbehörden in den Industrieländern 10 000 Fälle gemeldet [1]. Die mittlere Mortalität der Malaria beträgt bei nicht-immunen Personen ungefähr 1% [2]. In der Schweiz werden dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) jährlich ungefähr 300 Fälle gemeldet. Von 1990 bis 1999 wurden beim BAG 26 Meldungen über Todesfälle registriert.

Abgesehen vom individuellen Nutzen (Morbidität, Mortalität) lohnt sich die Malariaphy-

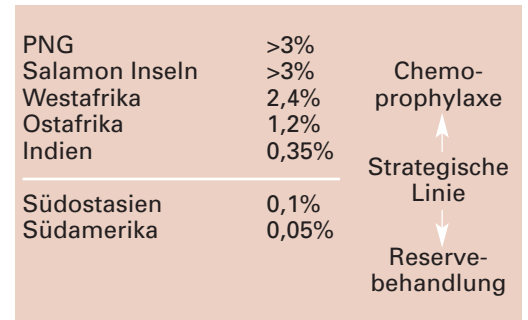


Abbildung 1.

Inzidenz der Morbidität ohne medikamentöse Prophylaxe. Die strategische Linie bestimmt die Inzidenz, aufgrund welcher eine medikamentöse Prophylaxe oder eine Reservebehandlung indiziert ist.

laxe aus der Sicht des öffentlichen Gesundheitswesens auch finanziell. Die Kosten pro vermiedenen Malariafall betragen mit der Kombination Chloroquin/Proguanil ungefähr Fr. 4000, mit Mefloquin etwa Fr. 9000. Zum Vergleich: Die Kosten eines durch die Impfung vermiedenen Falles von Hepatitis A betragen ungefähr Fr. 25 000 [3].

Beurteilung des Risikos

Bei der Beurteilung des individuellen Risikos müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Wird der Reisende der Malaria ausgesetzt sein?
- Wird er sich in ein Gebiet begeben, in welchem *P. falciparum* therapieresistent ist?
- Wird er unmittelbar Zugang haben zu medizinischer Versorgung, falls Malaria-Symptome auftreten?
- Bestehen Kontraindikationen oder Vorbehalte für die Anwendung eines bestimmten Anti-Malaria-Mittels?
- Ist das Risiko einer schweren Malaria-Erkrankung v.a. aufgrund seiner persönlichen Situation gegeben (Kind, Asplenie, Schwangerschaft)?

Expositionsrisiko

Das Übertragungsrisiko ist verschieden je nach Gebiet (Abb. 1) [4]. Aufgrund der Diskrepanz zwischen der von den offiziellen Stellen herausgegebenen makro-epidemiologischen Klassifikation nach Ländern und der mikro-epidemiologischen Realität ist eine genauere kartographische Erfassung des Malariarisikos notwendig, wie dies in Afrika gegenwärtig im Hinblick auf die Malariakontrolle geschieht.

Abkürzungen

ALT	Artemether/ Lumefantrin (Riamet®)
APT	Atovaquon/ Proguanil (Malarone®)
CQ/PNG	Chloroquin/Proguanil (Viaquine/Paludrine®, Savarine®)
NW	Nebenwirkungen
MFO	Mefloquin (Lariam®, Mefaquine)
BAG	Bundesamt für Gesundheit

Zentrum für Reisemedizin und Impfvorsorge
Medizinische Universitäts-Poliklinik, Lausanne und
Schweizerisches Tropeninstitut, Basel

Korrespondenz:
PD Dr. med. et phil. Blaise Genton
Centre de Vaccination et
de Médecine des Voyages
Policlinique Médicale
Universitaire
Rue César Roux 19
CH-1005 Lausanne

Blaise.genton@hospvd.ch

Abbildung 2.
Geographische Verteilung der Malaria in Afrika in Abhängigkeit von Übertragungsniveau.
Mapping malaria risk in Africa /Atlas du risque de malaria en Afrique (MARA/ARMA). (Quelle: Die Skala bezeichnet den Grad der klimatischen Anpassung für eine stabile Übertragung der Malaria.)

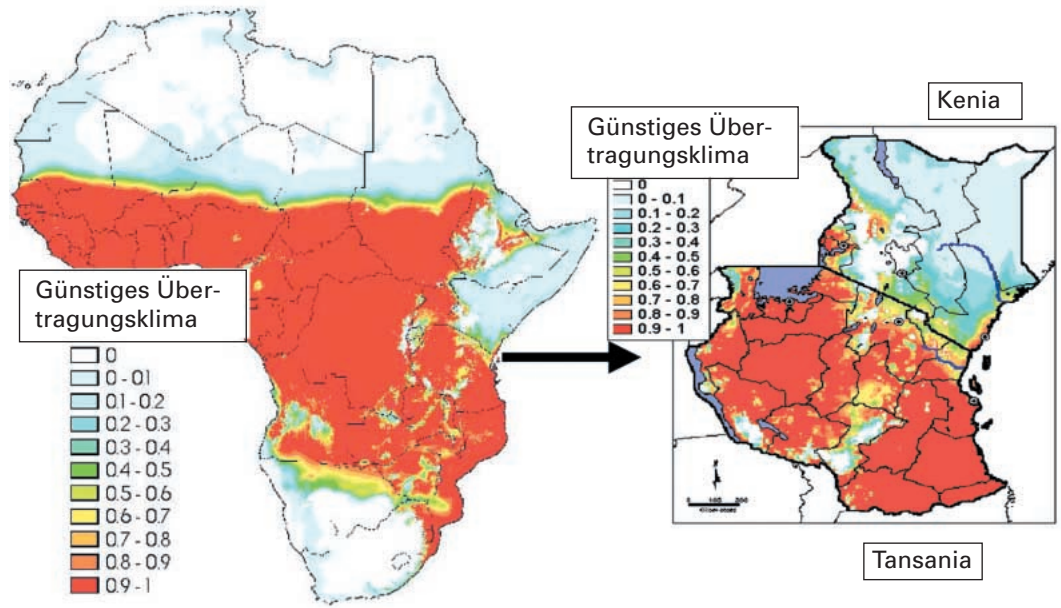


Abbildung 3.
Geographische Verteilung der Malaria (*P. falciparum*) nach Resistenzen.

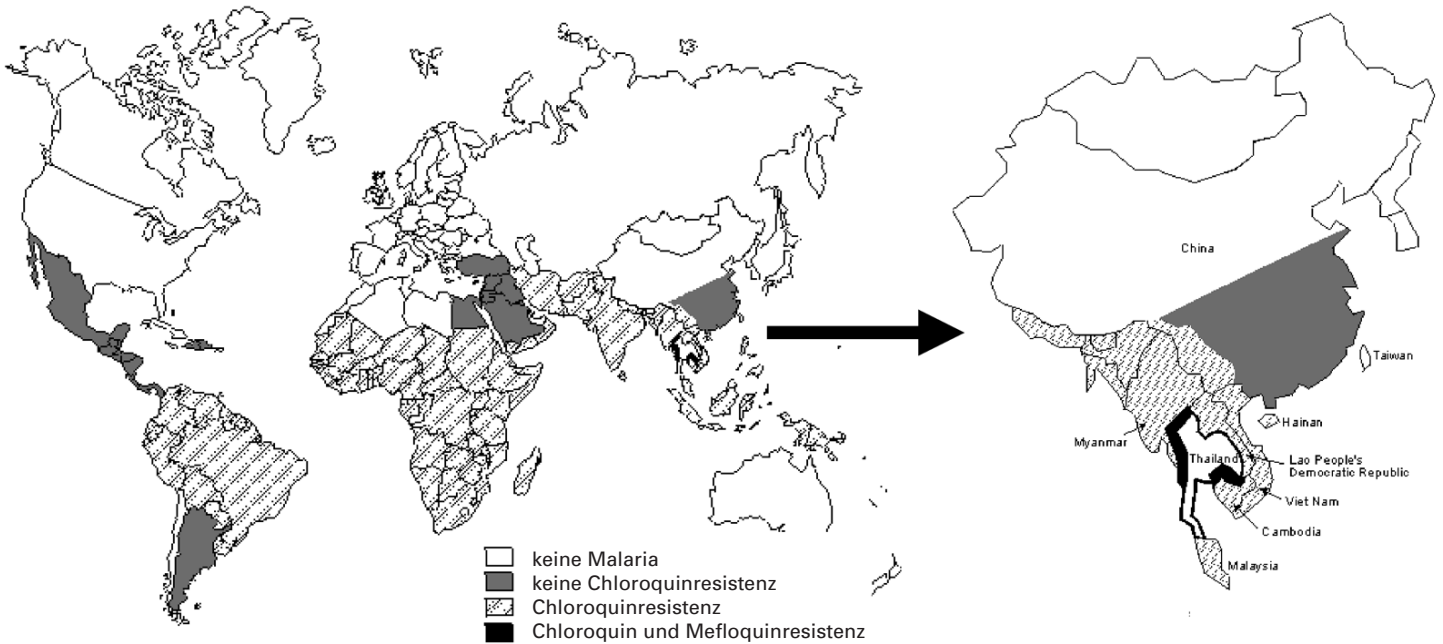
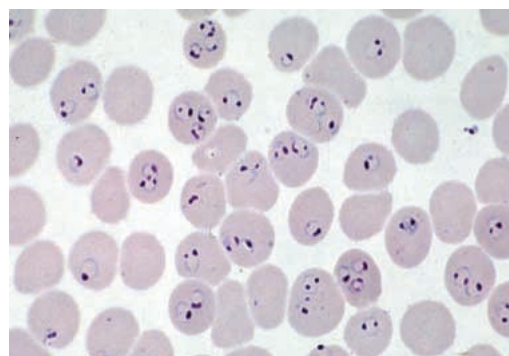


Abbildung 4.
Blutausstrich bei *Plasmodium falciparum*-Infektion mit sehr hoher Dichte (>50% Erythrozyten infiziert).



Epidemiologie der Plasmodium-Resistenz

In den meisten Endemiegebieten ist das *P. falciparum* resistent gegen Chloroquin. In Thailand, Myanmar und Kambodscha sind die *P. falciparum*-Parasiten überwiegend resistent gegen Mefloquin und teilweise resistent gegen Chinin. Gegen Derivate von Artemisin wurde bisher noch keine signifikante Resistenz festgestellt (fig. 3) [5]. Gegen Chloroquin resistente Fälle von *P. vivax* wurden kürzlich in Papua

Neuguinea, Sumatra, Irian Jaya, Myanmar, Vanuatu und Indien beobachtet (Abbildung 5).

Diagnostik und frühzeitige Behandlung

Es ist wichtig, dem Reisenden klar zu machen, dass ungeklärtes Fieber während oder nach einer Reise ein Malaria-Symptom sein kann. Sie müssen sich in solch einem Fall so rasch als möglich untersuchen lassen und verlangen,

dass ein Blutausschuss durchgeführt wird, um eventuell Malariaerreger nachzuweisen (Abb. 4). Falls der Blutausschuss negativ ist, die Symptome aber weiter persistieren, muss die Untersuchung in den nächsten 12 bis 24 Stunden wiederholt werden. Unter den Faktoren, welche das Überleben der mit *P. falciparum* infizierten Patienten bestimmen, zählen eine frühzeitige Diagnose und ein rasches Einsetzen der geeigneten Therapie.

Tabelle 1. Chemoprophylaxe der Malaria. Eigenschaften der verschiedenen Medikamente¹

Medikament	Dosis	Wirksamkeit	Nebenwirkungen: NW Kontraindikationen: KI	Indikation
Mefloquin (Lariam®, Mephaquin®) Tbl. zu 250 mg	1 Tbl. / Woche Kinder (>5 kg): 5 mg/kg / Woche 5–19 kg: ¼ Tbl. 20–30 kg: ½ Tbl. 31–45 kg: ¾ Tbl.	90% Schutz in Ostafrika	NW bei 12–40% KI: frühere Epilepsie oder psychiatrische Erkrankungen	Afrika südlich der Sahara, Papua Neu Guinea, Salomonen, Indonesien östlich von Lombok, Indien, Bangladesch, Süd-Nepal, Brasilien (Provinzen Rondonia, Acre, Roraima)
Chloroquin (Nivaquine®) Tbl. zu 100 mg Base, Nivaquine Sirup ² 25 mg Base/5 ml plus Proguanil (Paludrine®) Tbl. zu 100 mg ³	1 Tbl. / Tag Kinder 1,5 mg Base/kg/Tag <8 kg: ¼ Tbl. jeden 2. Tag. 8–15 kg: ¼ Tbl. 16–30 kg: ½ Tbl. 31–45 kg: ¾ Tbl. plus 2x 1 Tbl./Tag Kinder: 3 mg/kg/Tag <1 Jahr: ¼ Tbl. 1–4 Jahre: 2x ¼ Tbl. 5–8 Jahre: ½ + ¼ Tbl. 9–12 Jahre: 2x ½ Tbl.	<70% Schutz in Ostafrika	Kombination: NW häufig, generell leicht KI: – für Chloroquin: Psoriasis, Allergie gegen CQ, Retinopathie – für Proguanil: keine	Schwangerschaft, Kinder <5 kg. KI oder Unverträglichkeit von Mefloquin
Chloroquin (Nivaquine®) Tbl. zu 100 mg Base (Chlorochin®) Tbl. zu 150 mg Base Nivaquine Sirup ²	1 Tbl. / Tag ½ Tbl. / Tag 1,5 mg/kg/Tag		KI: Psoriasis, Allergie gegen CQ, Retinopathie	Trekking in Zentralamerika
Doxycyclin 100 mg	1 Tbl. / Tag Kinder >8 Jahre: 2 mg/kg/Tag	Äquivalent zu Mefloquin	KI: Kinder <8 Jahre, Schwangerschaft, Stillperiode	Thailand: Trat, Tak, Trekking im Grenzgebiet zu Myanmar, Laos und Kambodscha. KI: Unverträglichkeit von oder Bedenken gegen Mefloquin
Primaquine ⁴ 15 mg Base	2 Tbl. / Tag (2 Tage vor Reiseantritt bis 7 Tage nach Rückkehr) Kinder: 0,5 mg Base/Tag	Äquivalent zu Mefloquin	KI: Glucose-6-phosphat- dehydrogenase (G-6-P-D)- Mangel, Schwangerschaft	Unverträglichkeit der vorgenannten Medikamente
Atovaquon (250 mg) plus Proguanil (100 mg) (Malarone®) (Tbl. für Kinder ⁴ : 62,5 mg Atovaquon plus 25 mg Proguanil)	1 Tbl. / Tag (2 Tage vor Reiseantritt bis 7 Tage nach Rückkehr) Kinder: 11–20 kg ¼ Tbl. für Erw./Tag 21–30 kg ½ Tbl. für Erw./Tag 31–40 kg ¾ Tbl. für Erw./Tag	Äquivalent zu Mefloquin	KI: schwere Niereninsuffizienz NW: Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Husten Bei Nicht-immunen sind zusätzliche Studien notwendig	KI: Unverträglichkeit oder Bedenken gegen Mefloquin, Kurzreisen oder Last-Minute- Reisen, HIV unter Tripeltherapie

¹ Adaptiert gemäss Bulletin des BAG 2001 [12]

² Nivaquin Sirup in Frankreich und in internationalen Apotheken erhältlich

³ Kombination (Savarine®) in Frankreich erhältlich

⁴ In der Schweiz nicht im Handel

Neue Anti-Malaria-Medikamente

Atovaquon/Proguanil (APT) (Malarone[®], Glaxo Wellcome). Die Kombination von Atovaquon und Proguanil ist in der Schweiz als kommerzielles Produkt erhältlich zur peroralen Behandlung der multiresistenten Malaria ohne Komplikationen. Diese Kombination könnte in naher Zukunft das Mittel der Wahl zur Malaria prophylaxe darstellen.

Atovaquon ist ein Hydroxynaphlochinon, dessen Absorptionsmaximum (Plasmaspitzenkonzentration nach 5–6 Stunden) nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit um das 3- bis 5fache gesteigert werden kann. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Erwachsenen 2–3 Tage. Atovaquon wirkt gegen die intra-erythrozytären Formen der Plasmodien. Bei der Verwendung von Atovaquon als Monotherapie wurden 30% Rückfälle beobachtet; zusätzlich treten bei einer zweiten Behandlung rasch Resistenzen auf. Das Medikament muss deshalb mit Proguanil (Paludrin[®]) kombiniert werden, einem Folsäureantagonisten mit synergistischer Wirkung [5].

Eine Tablette Malarone[®] enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil. Die empfohlene

Dosis für Erwachsene beträgt 4 Tabletten 1× täglich während 3 Tagen. In dieser Dosierung kann bei einem unkomplizierten akuten, durch *P. falciparum* verursachten Anfall mit einer Wirksamkeit von 95 bis 100% gerechnet werden, wie Studien in Endemiegebieten gezeigt haben. Bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei nicht-immunen Personen stehen bisher noch wenig Daten zur Verfügung. Das Medikament scheint gegen *P. vivax* ebenfalls wirksam zu sein. Im Tierversuch konnte keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden, aber das Produkt erscheint in der Muttermilch. Da keine Angaben bezüglich Schwangerschaft verfügbar sind, ist von einer Verwahrung von Malarone[®] während der Schwangerschaft und der Stillzeit noch abzuraten.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Husten. Es sind zwei Fälle von Epilepsie bekannt bei Patienten, bei denen bereits früher Anfälle aufgetreten waren.

Gestützt auf mehrere Studien, die die Wirksamkeit von Malarone[®] als Malariaphylaxe bei semi-immunen Populationen bestätigten, wurde das Medikament durch die FDA für diese Indikation zugelassen. Es wurden zwei Studien

Tabelle 2. Notfallbehandlung der Malaria. Eigenschaften der diversen Medikamente¹.

Medikament	Dosis	Kontraindikationen: KI	Indikation
Mefloquin (Lariam [®] , Mephaquin [®]) Tbl. zu 250 mg	>60 kg 2+2+2 Tbl. alle 8 Stunden <60 kg 2+2+1 Tbl. alle 8 Stunden 25 mg Base/kg auf einen Tag verteilt	KI: frühere Epilepsie oder psychiatrische Erkrankung	Erste Wahl für Touristen in Südamerika, Asien (mit Ausnahme von Myanmar, Thailand, Laos, Vietnam, Kambodscha) Aufenthalt ≥7 Tage in Indien, Bangladesch oder Süd-Nepal
Chloroquin Chlorochin [®] 150 mg Base Nivaquine [®] 100 mg Base	Erwachsene (50 kg+) Dosis: Tag 1: 600 mg + 300 mg nach 6 Stunden Tag 2: 300 mg Tag 3: 300 mg 25 mg Base/kg über 3 Tage verteilt	KI: Psoriasis, Allergie gegen CQ, Retinopathie	Ausschliesslich in Gebieten ohne Chloroquin-Resistenz: Zentralamerika (ausgenommen Panama) Syrien, Türkei, Irak, Saudi-Arabien, Ägypten (El Fayium)
Artemether + Lumefantrin (20 mg/120 mg) (ALT) Riamet ^{® 2}	Total: 24 Tbl. auf 3 Tage verteilt Tag 1: 4 Tbl. + 4 Tbl. nach 8 Stunden Tag 2: 2x 4 Tbl. Tag 3: 2x 4 Tbl. 10–15 kg: 2x 1 Tbl./Tag während 3 Tg. 16–25 kg: 2x 2 Tbl./Tag während 3 Tg. 26–35 kg: 2x 3 Tbl./Tag während 3 Tg.	KI: Schwangerschaft (Kat. C), schwere Niereninsuffizienz	In Gebieten mit multiresistenten Stämmen von <i>P. falciparum</i> : Myanmar, Thailand, Laos, Kambodscha, Vietnam Auch als Reservemedikation bei KI, Unverträglichkeit oder Bedenken gegen Mefloquin
Atovaquon + Proguanil (250 mg/100 mg) (APT) Malarone ^{® 2}	Total: 12 Tbl. auf 3 Tage verteilt Tag 1: 4 Tbl. (auf einmal) Tag 2: 4 Tbl. (auf einmal) Tag 3: 4 Tbl. (auf einmal) 10–20 kg: 1 Tbl./Tag während 3 Tg. 21–30 kg: 2 Tbl./Tag während 3 Tg. 31–40 kg: 3 Tbl./Tag während 3 Tg.	CI: Grossesse (Cat. B)	In Gebieten mit multiresisten Stämmen von <i>P. falciparum</i> : Myanmar, Thailand, Laos, Kambodscha, Vietnam Auch als Reservemedikation bei KI, Unverträglichkeit oder Bedenken gegen Mefloquin

¹ Adaptiert gemäss Bulletin des BAG 2001 [10]

² Wenig Daten zu Verträglichkeit und Wirksamkeit bei nicht-immunen Personen verfügbar

bei über 1000 Reisenden durchgeführt ([6], sowie nicht publizierte Daten). Malarone® wurde blind mit der Kombination Chloroquin/Proguanil oder mit Mefloquin verglichen. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war mit Malarone® geringer als mit den anderen Medikamenten (Abb. 5). In diesen beiden Studien war die Wirksamkeit von Malarone® ausgezeichnet, denn es wurde ein einziger Malaria-Fall beobachtet, 28 Tage nach Absetzen der Prophylaxe (*P. ovale*). Die Verwendung dieser Kombination zur Prophylaxe und als Notfallmedikation wird nachstehend und in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Artemether/Lumefantrin (ALT) (Riamet®, Novartis). Seit dem vergangenen Jahr ist die Kombination Artemether + Lumefantrin in der Schweiz für die orale Behandlung der komplikationslosen multiresistenten Malaria auf dem Markt. Die beiden Substanzen wurden zunächst in China identifiziert und eingesetzt und anschliessend durch Novartis entwickelt. Artemether ist ein fettlösliches Derivat von Artemisin, einem Extrakt aus *Artemisia annua*. Die maximale Plasmakonzentration von Artemether wird ungefähr 2 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt einige Stunden. Lumefantrin (Benflumetol) ist ein synthetisches Racemat von Fluoren, welches zur Gruppe der Aryl-Alkohole gehört (wie Chinin, Mefloquin, Halfantrin). Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 6–8 Stunden erreicht, die Halbwertszeit dieses Moleküls beträgt 4–6 Tage. Nach einer

fettreichen Mahlzeit ist die Bioverfügbarkeit von Artemether um das 2fache erhöht, diejenige von Lumefantrin um das 16fache. Artemether führt zu einem raschen Verschwinden der Parasiten und des Fiebers. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit beobachtet man bei einer Monotherapie in den meisten Fällen einen Rückfall innerhalb von 1–3 Tagen. Deshalb werden die Derivate von Artemisin mit Medikamenten mit längerer Wirkungsdauer kombiniert. Während der 3 Tage dauernden Behandlung eliminiert Lumefantrin die wenigen Parasiten, die durch Artemether nicht zerstört wurden.

Bisher konnten in vivo keine Resistenzen gegenüber einer dieser Substanzen festgestellt werden. Die Wirksamkeit der Kombination ist bei Infektionen mit *P. falciparum* und *P. vivax* zur Genüge dokumentiert. Riamet ist sicher auch wirksam gegen die zwei anderen Formen der Malaria.

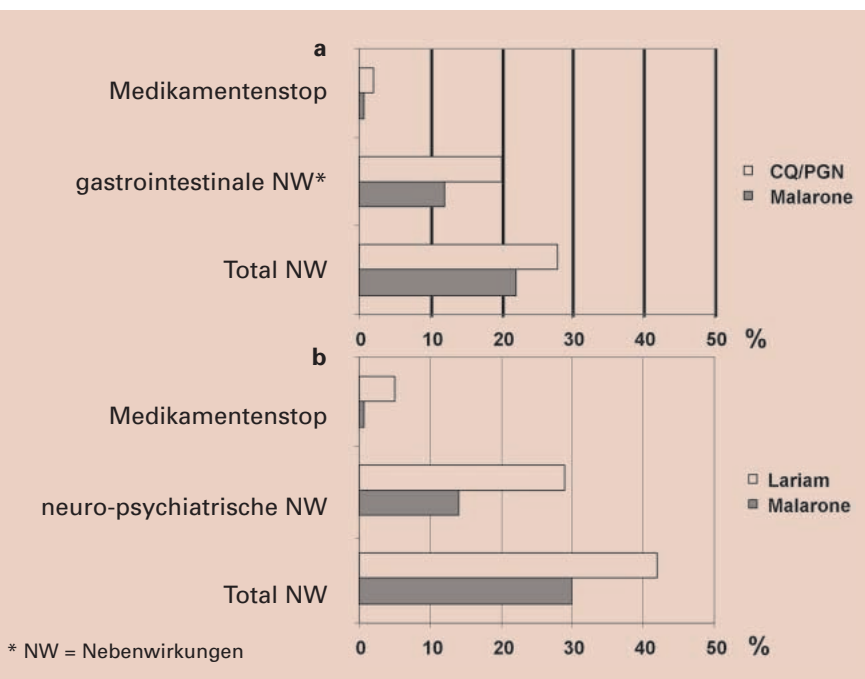
Eine Tablette Riamet® enthält 20 mg Artemether und 120 mg Lumefantrin. Die nachgewiesene Wirksamkeit eines Behandlungszyklus mit insgesamt 24 Tabletten beträgt in Gebieten mit multiresistenten Erregern ungefähr 98%. Es gibt bisher nur wenig Daten bezüglich der Verwendung von Riamet® bei nicht-immunen Reisenden. Die Unbedenklichkeit der Verabreichung von Artemether und Lumefantrin während der Schwangerschaft ist ebenfalls nicht dokumentiert. Man weiss allerdings, dass Artemether beim Tier embryotoxisch ist. Die diskrete Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, die in weniger als 10% der Fälle beobachtet wurde, erfordert im Moment keine speziellen Vorsichtsmassnahmen. Von einer gleichzeitigen Verordnung von Chinin (und selbstverständlich auch Halofantrin) ist jedoch abzusehen.

Die Erfahrungen mit Riamet® sind zwar noch relativ begrenzt, doch scheint die Inzidenz von unerwünschten Wirkungen geringer zu sein als mit anderen Antimalaria-Medikamenten: Kopfschmerzen (16%), Anorexie (12%), Bauchschmerzen (11%), Schwindel (11%) und Schlafstörungen (10%). Der Einsatz dieses Medikamentes zur Therapie wird nachstehend und in Tabelle 2 diskutiert.

Ältere, teilweise umstrittene Medikamente

Mefloquin (Lariam®, Mephaquin®). Seit seiner Einführung im Jahr 1985 wurden mit Mefloquin zahlreiche Studien durchgeführt (Übersicht in [7]). Die im Verlauf dieser 15 Jahre gesammelten Daten bestätigen, dass Lariam® (1) eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegenüber allen *Plasmodium*-Arten aufweist, sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch, (2) sicher

Abbildung 5. Inzidenz der Nebenwirkungen unter Behandlung mit Malarone im Vergleich zu Chloroquin/Proguanil (a) oder zu Lariam (b).



ist für die Anwendung bei Kindern, betagten Personen und Schwangeren, jedenfalls im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel, (3) als Langzeitprophylaxe eingenommen werden kann (>2 Jahre), (4) für Autolenker und Tiefseetaucher unbedenklich ist, (5) gegen alle Stämme von *Plasmodium* wirksam ist, mit Ausnahme derjenigen entlang der thailändischen Grenze. Als Nachteil muss vor allem die hohe Inzidenz von unerwünschten Wirkungen erwähnt werden, aufgrund welcher die Prophylaxe relativ häufig abgebrochen wird.

Eine systematische Übersicht der Cochrane-Gruppe [8] hat gezeigt, dass die Einnahme von Mefloquin nicht häufiger mit neuropsychologischen Problemen wie Schwindel, Angstzuständen oder Kopfschmerzen einhergeht, als die übrigen Medikamente.

Praktisch kann (und soll) bei Personen, die früher weder eine psychiatrische Störung noch epileptische Anfälle hatten, Mefloquin ohne Bedenken verordnet werden. Da heute andere, ebenso wirksame und besser verträgliche Medikamente verfügbar sind, ist es sinnvoll, bei Personen, die gegen Mefloquin Vorbehalte haben, eine alternative Behandlung vorzuschlagen. Die heutige Praxis zeigt nämlich, dass diese andernfalls stark dazu neigen, die Einnahme des Medikaments abzubrechen, sobald irgend ein ungewöhnliches Symptom auftritt, wie sie während einer Reise häufig vorkommen.

Pyrimethamin/Sulfadoxin (Fansidar®). Dieses Medikament wird aufgrund seiner schwerwiegenden kutanen Nebenwirkungen (1/10 000–1/100 000) zur Prophylaxe nicht mehr empfohlen. Es kann zur Behandlung von nicht-resistenten Stämmen (Zentralamerika, Indien und Afrika) noch eingesetzt werden, wenn alternative Medikamente nicht verfügbar oder ungeeignet sind.

Halofantrin (Halfan®). Dieses kurative Medikament ist in der Schweiz aufgrund letaler kardialer Nebenwirkungen nicht mehr zugelassen.

Malariaphylaxe

Expositionsprophylaxe (Vermeiden von Mückenstichen). Wegen der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Medikamenten sowie der zunehmenden Resistenz von *P. falciparum* ist die Verhütung von potentiell infektiöser Übertragenden Mückenstichen eine in jedem Fall notwendige Massnahme, die in Gegenden mit geringem Übertragungsrisiko sogar als einzige Massnahme genügt.

Mit Insektiziden imprägnierte Moskitonetze haben sich als wirksam erwiesen, sowohl zur Senkung der Morbidität und der Mortalität in

Endemiegebieten [9], als auch zum Schutz von Reisenden. Die gegen Moskitos verwendeten Mittel enthalten häufig Diäthyltoluamid (DEET), dessen maximale Konzentration in der Schweiz nicht mehr als 30% betragen darf, oder Hydroxyäthyl-Isobutyl-Piperidin (Bayreppel). Bei beiden Präparaten ist die Wirksamkeit gegenüber Moskitos sowie die Sicherheit gut dokumentiert. Die Wirkungsdauer beträgt ungefähr 4 bis 8 Stunden. Bei schwangeren Frauen und Säuglingen müssen diese Präparate mit Vorsicht und in geringeren Konzentrationen eingesetzt werden.

Chemoprophylaxe und Notfallmedikation.

Eine kürzlich im Bulletin des BAG [10] publizierte detaillierte Übersicht über die Chemoprophylaxe und die Notfallbehandlung der Malaria wird in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst. Regelmässige Up-dates zu den verschiedenen Ländern erscheinen ebenfalls im Bulletin des BAG.

Chemoprophylaxe (Tabelle 1). Die Reisenden müssen unbedingt darauf aufmerksam gemacht werden, dass diese Medikamente nicht zu 100% wirksam sind, unabhängig vom verwendeten Präparat. Normalerweise wird empfohlen, die Prophylaxe 4 Wochen nach der Rückreise weiterzuführen. Diese Behandlungsdauer ist ein Kompromiss zwischen dem Risiko, dass ein Malariaanfall auftritt, was normalerweise innerhalb von 2 bis 3 Wochen nach der Rückkehr der Fall ist [2], und der Complication, welche sich umgekehrt proportional zur vorgeschriebenen Behandlungsdauer verhält. Man muss auch immer an die Möglichkeit einer «paradoxen» Wirkung der Chemoprophylaxe denken: Weil die Malariainfektion abgeschwächt wird, kann die Diagnose eventuell erst mehrere Wochen später gestellt werden, zu einem Zeitpunkt, in dem der Zusammenhang mit dem Aufenthalt in einem Endemiegebiet nicht mehr ohne weiteres ersichtlich ist.

Die 3 am häufigsten zur Chemoprophylaxe eingesetzten Medikamente sind Mefloquin (Lariam®, Mephaquin®, 1 × wöchentlich einzunehmen), eine Kombination von Chloroquin/Proguanil (Nivaquin/Paludrin® oder Savarine® in Frankreich, 1 × täglich) sowie Doxycyclin (zum Beispiel Vibramycin, 1 × täglich). Es stehen ausserdem zwei weitere Medikamente zur Verfügung, die Kombination Atovaquon/Proguanil (APT) (Malarone®, 1 × täglich) [6] sowie Primaquin (30 mg Base/Tag) [4]. Bevor das letztgenannte Medikament verordnet wird, muss die Glucose-6-phosphat-dehydrogenase bestimmt werden, da bei einem schweren Mangel die Gefahr einer hämolytischen Anämie besteht. Die Einnahme von Malarone® und Primaquin muss 2 Tage vor Beginn der Exposition einsetzen und nur 7 Tage nach

Verlassen des Endemiegebietes weitergeführt werden, da sie auch gegen Entwicklungsstadien des Erregers in der Leber wirken (Tab. 1). Beim Vorliegen einer Unverträglichkeit oder von Kontraindikationen gegen die Medikamente der ersten Wahl (insbesondere Mefloquin) kann die Kombination Chloroquin/Proguanil verwendet werden, vor allem in Westafrika oder in Indien, in Gebieten, in denen die Resistenz noch nicht stark verbreitet ist. Man muss aber wissen, dass diese Prävention nur ungefähr einen 70prozentigen Schutz gewährleistet. Die Kombination von APT (Malarone®), welche kürzlich auf dem Markt eingeführt wurde, kann für die selben Indikationen ver-

wendet werden und wird vor allem in Gebieten mit Multiresistenzen empfohlen. Diese Kombination schützt ebenso gut wie oder sogar besser als Mefloquin. Dazu sei bemerkt, dass Malarone® auch eine Alternative darstellt für Reisende, die Bedenken gegen Mefloquin haben. Erfahrungsgemäss besteht sonst die Gefahr, dass sie die Prophylaxe abbrechen. Da mit Malarone® die Inzidenz unerwünschter Wirkungen geringer ist und damit einer der Hauptgründe für das ungenügende Einhalten der Prophylaxe durch die Reisenden wegfällt, könnte dieses Medikament einen bedeutenden Fortschritt für die Malariaphylaxe darstellen, falls die Herstellerfirma beschliessen sollte, den Preis zu senken (zu den heutigen Konditionen kostet die Prophylaxe Fr. 6.10/Tag oder genauer gesagt Fr. 145.80 für eine Reise von ein bis zwei Wochen).

Tabelle 3. Präventionsstrategien: das Wesentliche in Kürze

Was kann der Reisende tun	Was muss der Arzt tun
Das Malariarisiko kennen	Das Malariarisiko genau beurteilen
Sich vor Moskitos schützen	Mückenschutzmittel und evtl. Moskitonetz empfehlen
Die Prophylaxe regelmässig einnehmen, auch nach der Rückkehr, und beim Auftreten von Nebenwirkungen sofort Arzt aufsuchen	Ein der Art des Aufenthaltes und den persönlichen Umständen des Reisenden angepasstes Medikament verordnen und mögliche Nebenwirkungen besprechen
Bei Fieber während der Reise einen Arzt aufsuchen oder das Notfallmedikament einnehmen und anschliessend zum Arzt gehen	Dem Patient genau erklären, in welcher Situation die Einnahme des Notfallmedikamentes notwendig oder sogar lebenswichtig ist
Bei Fieber nach der Rückkehr den Arzt aufsuchen und über die kürzlich unternommene Reise informieren	Bei jedem Patienten, der nach der Rückkehr aus einem Endemiegebiet über Fieber oder Unwohlsein klagt, eine parasitologische Untersuchung durchführen

Quintessenz

- Nur 15 bis 20% der Personen, welche sich in tropische Länder begeben, schützen sich genügend gegen Malaria.
- Die Inzidenz, an Malaria zu erkranken, wird bei fehlender medikamentöser Prophylaxe auf 1–3% pro Monat Aufenthalt im subsaharischen Afrika geschätzt; dabei beträgt die Mortalität ungefähr 1%.
- Die Entscheidung, welche medikamentöse Prophylaxe oder welche Reservebehandlung verschrieben wird, hängt ab von der Übertragungsart, der möglichen Resistenz des Erregers, von Kontraindikationen, Medikamentenunverträglichkeiten und von den Wünschen des Reisenden.
- Zu Mefloquin stehen die Kombination Atovaquon und Proguanil (Malarone) als ausgezeichnete Alternative bei der Prophylaxe und Artemeter/Lumefantrine (Riamet) bei der Reservebehandlung zur Verfügung.
- Jeder Reisende muss bei Fieber unverzüglich einen Arzt aufsuchen, und jeder Arzt muss unverzüglich einen Blutausschick zur Suche nach Plasmodien anfertigen lassen (zu wiederholen in den folgenden 12 bis 24 Stunden bei negativem Resultat).

Notfallbehandlung (Tabelle 2)

Der Grund für das Verordnen eines Notfallmedikamentes in Reserve liegt in der Überlegung, dass jede Verzögerung des Behandlungsbeginns die Prognose der *P. falciparum*-Malaria verschlechtert. Eine Reservemedikation wird für Reisen in ein Gebiet mit geringem Malariarisiko empfohlen (Abb. 1). In dieser Situation ist zwischen dem Risiko, einen Malariaanfall zu erleiden und dem Risiko einer durch die Prophylaxe verursachten schweren Nebenwirkung abzuwägen. Während kurzer oder wiederholter Aufenthalte in Gebieten mit wenig ausgeprägter Endemie ist der Nutzen einer Prophylaxe erwiesenermassen kleiner als das Risiko von Nebenwirkungen [11].

Die Entwicklung von Schnelltests (Nachweis von Plasmodium-Antigenen) in Form von Teststreifen liess die Spezialisten für Reisemedizin hoffen. Sie stellten sich vor, der Reisende könnte den Test selbst durchführen und je nach Resultat sein Reservemedikament einnehmen oder nicht. Die Resultate mehrerer Studien haben aber gezeigt, dass diese Tests wohl in der Arztpraxis sehr nützlich, unterwegs jedoch nicht zu gebrauchen sind. Die Reisenden scheuen davor zurück, sich zu stechen, machen Fehler beim Durchführen der Untersuchung und interpretieren die Resultate eines solchen Tests falsch [12].

Das heute am häufigsten als Notfallmedikation eingesetzte Medikament ist Mefloquin (Lariam®, Mephaquin®). Die beiden neuen Kombinationen, ALT (Riamet®) und APT (Malarone®) gelten als Reserve-Medikamente der Wahl für Südostasien [10]. Die Wirksamkeit beider Medikamente in diesen Gebieten ist ausgezeichnet. Die bisherigen, noch spärlichen Erfahrungen bei nicht-immunen Personen zeigen, dass diese Kombinationen für die Behandlung

der multiresistenten Malaria wirksam sind. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um sicherzustellen, dass die gute Verträglichkeit auch langfristig gewährleistet ist, und dass keine seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten.

Schlussfolgerungen (Tabelle 3)

Die importierte Malaria ist immer noch die Todesursache Nummer eins bei Reiserückkehrern. Unkenntnis des Malariarisikos oder Nicht-Einhalten der ärztlichen Empfehlungen sind die Hauptgründe für das Auftreten dieser Erkrankung bei Reisenden. Um Malariaanfalle zu verhindern ist es notwendig:

- das breite Publikum über das Malariarisiko beim Aufenthalt in Endemiegebieten zu informieren;
- leichter zugängliche Beratungsmöglichkeiten für Risikogruppen vor und nach einem Aufenthalt in einem Endemiegebiet zu schaffen, besonders auch für Migranten;

- den Reisenden als Partner zu behandeln und ihm Präventionsmassnahmen vorzuschlagen, die nicht nur seiner Reisedestination und der Art seines Aufenthalts angepasst sind, sondern auch seine persönlichen Eigenschaften berücksichtigen (Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Vorbehalte, Motivation oder Überzeugungen);
- Medikamente mit einem möglichst guten Sicherheitsprofil einzusetzen. Die Entwicklung neuer Kombinationen, welche wirksamer und besser verträglich sind, als die herkömmlichen Antimalariamittel, weist in diese Richtung; aufgrund ihres hohen Preises sind sie jedoch nur für reiche Reisende und Geschäftsleute erschwinglich, also eine ausgewählte Bevölkerungsgruppe, die bereits durch die Klimaanlage in den grossen Hotels teilweise geschützt ist ...

Verdankung

Wir danken Herrn Dr. A. Michaud, Allg. Medizin FMH, Nyon, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und seine wertvollen Ratschläge.

Referenzen

- 1 Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. *Bull World Health Org* 1999;77:560-6.
- 2 Genton B, D'Acremont V. Clinical features of malaria in returning travelers and migrants. In: Schlagenhauf P, editor. *Travelers' malaria*. 2001, sous presse.
- 3 Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *Br Med J* 1994;309:918-22.
- 4 Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travellers. *N Engl J Med* 2000;342:1716-25.
- 5 Newton P, White N. Malaria: new developments in treatment and prevention. *Annu Rev Med* 1999; 50:179-92.
- 6 Hogg B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Günther M, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2000;356:1888-94.
- 7 Genton B, Loutan L. Mefloquine: revue et corrigée. *Médecine et Hygiène* 1998;56:1099-110.
- 8 Croft A, Garner P. Mefloquine to prevent malaria: a systematic review of trials. *Br Med J* 1997; 315:1412-6.
- 9 Lengeler C. Insecticide-treated bednets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000363.
- 10 Groupe Suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs. Prophylaxie de la malaria pour les courts séjours. Etat en mars 2001. *Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique* 2001, Supplément 1, sous presse.
- 11 Schlagenhauf P, Steffen R. Stand-by treatment of malaria in travellers. A review. *J Trop Med Hyg* 1994;97:151-60.
- 12 Funk M, Schlagenhauf P, Tschopp A, Steffen R. ParaSight F versus MalaQuick™ (ICT) for self-diagnosis of travellers' malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93: 268-72.