

Therapie parasitärer Infektionen: Teil 2

Traitement des infections parasitaires: 2^{ème} partie

Kurt Markwalder

Quintessenz

- Eine Malaria durch *Plasmodium vivax*, *P. ovale* oder *P. malariae* kann in der Regel ambulant behandelt werden.
- Eine unkomplizierte Malaria durch *P. falciparum* darf nur bei gutem Allgemeinzustand des Patienten ohne relevante zusätzliche Krankheiten ambulant behandelt werden, wenn die Parasitämie nicht über 2% liegt, keine multi-resistente Infektion vermutet werden muss, der Patient zuhause adäquat überwacht werden und eine klinische Kontrolluntersuchung mit Erhebung der relevanten Laborparameter nach 24 Stunden stattfinden kann. Kinder und Schwangere sollten in jedem Falle hospitalisiert werden.
- Chloroquin gilt weiterhin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie von *P. vivax*, *ovale* und *malariae*.
- Für die ambulante Behandlung der unkomplizierten *Falciparum*-Malaria – gemäss den oben erwähnten Kriterien – werden in erster Linie Atovaquon-Proguanil (Malarone®) und Artemether-Lumefantrin (Riamet®) empfohlen.
- Zur Behandlung von Leishmaniosen und Filariosen und anderer, seltener Parasitosen sollte ein Spezialist oder ein erfahrenes Zentrum beigezogen werden.

Quintessence

- *Une malaria à Plasmodium vivax, P. ovale ou P. malariae peut généralement se traiter en ambulatoire.*
- *Une malaria à P. falciparum sans complication ne peut être traitée en ambulatoire que si le patient est en bon état général et ne présente aucune autre maladie notable, si la parasitémie n'est pas supérieure à 2%, si aucune infection multirésistante n'est suspectée, si le patient peut être suivi à domicile de manière adéquate et si un contrôle clinique et des paramètres de laboratoire les plus importants peut se faire après 24 heures.*
- *La chloroquine est toujours le médicament de première intention pour le traitement d'une malaria à P. vivax, ovale et malariae.*
- *Selon les critères ci-dessus, pour le traitement ambulatoire de la malaria à P. falciparum non compliquée, ce sont tout d'abord l'atovaquone-proguanil (Malarone®) et l'arthéméter-luméfantrine (Riamet®) qui sont recommandés.*
- *Pour le traitement de la leishmaniose et de la filariose, de même que d'autres parasitoses rares, il faut faire appel à un spécialiste ou à un centre expérimenté.*




CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 837 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 838 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Während sich der erste Teil dieser Übersicht auf intestinale Parasitosen bezog sowie solche, die über den Intestinaltrakt aufgenommen oder durch Stuhluntersuchungen diagnostiziert werden oder sich im Abdominalbereich manifestieren, werden nachfolgend Infektionen behandelt, welche keinen direkten Bezug zum Gastrointestinaltrakt haben.

Parasitäre Infektionen, welche praktisch ausschliesslich bei immunsupprimierten Patienten von Bedeutung sind (z.B. *Pneumocystis carinii*) und Ektoparasitosen werden nicht erwähnt.

Malaria

Die 1998 in SMW publizierten ausführlichen Therapieempfehlungen und Kommentare sind grundsätzlich weiterhin aktuell [1, 2]. Tabelle 1  bezieht sich auf die perorale Therapie von Patienten, welche in der Regel ambulant und in der Praxis behandelt werden können. In diese Kategorie fallen Patienten mit nachgewiesenen Infektionen durch *Plasmodium vivax*, *P. ovale* und *P. malariae* – vorausgesetzt, dass nicht ein reduzierter Allgemeinzustand oder Zweifel an der Speziesdiagnose eine Hospitalisation verlangen.

P. falciparum darf ambulant therapiert werden, wenn keine Zeichen einer komplizierten Malaria

vorliegen, die Parasitämie nicht über 2% (Anteil parasitenhaltiger Erythrozyten) liegt, keine multiresistente Infektion vermutet werden muss und keine relevanten Vorkrankheiten bestehen. Kinder und Schwangere mit einer *Falciparum-Malaria* sollten grundsätzlich hospitalisiert werden.

Patienten mit einer *P.-falciparum*-Infektion dürfen auch nur dann ambulant behandelt werden, wenn diese zu Hause durch eine entsprechend instruierte Person überwacht werden und eine Kontrolle (inkl. Labor) durch den behandelnden Arzt am folgenden Tag gewährleistet ist.

Die ergänzende Behandlung von *P. vivax und ovale* mit *Primaquin* hat zum Ziel, die ausschliesslich bei diesen humanpathogenen Spezies in der Leber persistierenden Frühstadien zu eliminieren und damit Rückfälle zu verhüten. Mit der früher empfohlenen Dosis von 15 mg/d für 15 Tage wird dies vor allem bei Infektionen aus Südostasien nicht zuverlässig erreicht, weshalb wir heute bei Erwachsenen generell 30 mg/d für 15 Tage einsetzen. Primaquin ist in der Schweiz nicht registriert.

Da bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel das Risiko einer unter Umständen akuten schweren Hämolyse besteht, soll diese Enzymaktivität im Erythrozyten vor jeder Behandlung mit Primaquin bestimmt werden.

Tabelle 1. Ambulante und perorale Therapie der unkomplizierten Malaria.

	Therapie (1. Wahl)	Therapie (2. Wahl)
<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. ovale</i>	Initial: Chloroquin 10 mg (Base)/kg (Erwachsene 600 mg Chloroquin-Base) Dann: 5 mg (Base)/kg nach 6 h, 24 h, 48 h (oder nach 12, 24, 36 h) Anschliessend: (nach Ausschluss G6PDH-Mangel) Primaquin 0,3 mg (Base)/kg/Tag für 14 Tage (Erwachsene: 30 mg/Tag) Chloroquin: Chlorochin® 250 mg = 150 mg Chloroquin-Base Nivaquin® 100 mg = 100 mg Chloroquin-Base	Chloroquin-Resistenz: Mefloquin oder Artemether-Lumefantrin oder Atovaquon-Proguanil (Dosierung wie bei <i>P. falciparum</i> , siehe Tab. 2) Anschliessend: (nach Ausschluss G6PDH-Mangel) Primaquin (siehe 1. Wahl)
<i>P. malariae</i>	Chloroquin, wie für <i>P. vivax / ovale</i> , aber keine anschliessende Primaquin-Therapie!	
<i>P. falciparum</i> Klinisch mild und Parasitämie nicht >2% (Schwangerschaft siehe Tab. 2)	Malarone® (250 mg Atovaquone + 100 mg Proguanil pro Tabl.): 1× täglich für 3 Tage Tagesdosis: 11–20 kg: 1 Tabl.; 21–30 kg: 2 Tabl.; 31–40 kg: 3 Tabl.; >40 kg: 4 Tabl. Oder: Riamet® (20 mg Artemether + 120 mg Lumefantrin pro Tabl.), initial und nach 8, 24, 36, 48 h und 60 h je 10–<15 kg: 1 Tabl.; 15–<25 kg: 2 Tabl.; 25–<35 kg: 3 Tabl.; >35 kg: 4 Tabl.	Mefloquin (Lariam®, Mephaquin®): 25 mg/kg, verteilt auf 2–3 Dosen Dosierung (Erwachsene): <45 kg: initial 2 Tabl., nach 6 h 2 Tabl. (total 4 Tabl.) 45–60 kg: initial 3 Tabl. (verteilt über 30 Min.), nach 6 h 2 Tabl. und nach weiteren 6 h 1 Tabl. (total 5 Tabl.) >60 kg: initial 3 Tabl. (verteilt über 30 Min.), nach 6 h 2 Tabl. und nach weiteren 6 h 2 Tabl. (total 6 Tabl.)

Ausgenommen bei *P. falciparum*-Infektionen aus Regionen mit bekannt verbreiteter Mefloquin-Resistenz (Thailand, Myanmar, Kambodscha, Vietnam, Laos) sind Mefloquin (Lariam[®]), Mephaquin[®], Co-Artemether (Riamet[®]) und Atovaquon-Proguanil (Malarone[®]) vergleichbar zuverlässig wirksam.

Wegen dem nicht zu vernachlässigenden Potential für neuro-psychiatrische Nebenwirkungen von Mefloquin geben wir zur Therapie der unkomplizierten Falciparum-Malaria heute den beiden letzteren den Vorzug.

Das in Riamet[®] enthaltene Artemether bewirkt nachweislich die schnellste Reduktion der Parasitämie – ein Argument, dieses Präparat als erste Wahl einzusetzen.

In Ermangelung einer randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie von Riamet[®] und Malarone[®] ist aber nicht erwiesen, dass daraus für die Therapie der milden, unkomplizierten Falciparum-Malaria eine relevante Überlegenheit für Riamet[®] resultiert [3].

Sollte sich bei einem Patienten, der zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns die Kriterien einer unkomplizierten Malaria erfüllt, im Verlauf eine Verschlechterung ergeben, welche den Einsatz von parenteralem Chinin verlangt, könnte

dies nach Behandlung mit Riamet[®] wegen einem unerwünschten, Herzrhythmusstörungen begünstigenden Interaktionspotential zu Problemen führen.

Nicht abschliessend geklärt ist zudem ein kürzlich publiziertes ototoxisches Nebenwirkungspotential von Riamet[®] [4].

Solange in der Schweiz keine reinen Artemisininpräparate zur Verfügung stehen, bietet ein Therapiebeginn mit Chininsulfat per os eine kurzfristig gut steuerbare Therapieoption für Patienten, welche zwar nicht unbedingt für eine parenterale Chinintherapie qualifizieren, aber doch gewisse Zweifel an der gutartigen Prognose aufkommen lassen.


Tabelle 2  zeigt eine Übersicht der Therapieempfehlungen für hospitalisierte Patienten mit Falciparum-Malaria einschliesslich der schweren Verlaufsformen [5], unter Berücksichtigung der in der Schweiz verfügbaren Medikamente. Mangels Daten ist der Einsatz von Riamet[®] und Malarone[®] in der Schwangerschaft vorderhand kontraindiziert. Mefloquin darf ab der 22. Schwangerschaftswoche eingesetzt werden. Bei dringlicher Indikation darf dessen Anwendung während der gesamten Gravidität erwogen werden.

Tabelle 2. Therapie der Falciparum-Malaria beim hospitalisierten Patienten.

Schweregrad der Erkrankung	Therapie
Klinisch mild und Parasitämie nicht >2%	Siehe Tabelle 1
Klinisch mild, aber Zweifel an benigner Prognose, Parasitämie nicht >5%	<i>Chinin-Sulfat</i> 8stündlich 10 mg/kg p.o. (max. 3 × 600 mg/d) plus <i>Doxycyclin</i> 2 × 100 mg/d p.o. für 7 Tage (bei günstigem Verlauf kann u.U. nach 3 Tagen Chinin/Doxycyclin abgesetzt und durch einen vollen Therapiezyklus mit Malarone oder Mefloquin ergänzt werden) Bei KI für Doxycyclin (u.a. Kinder <8 J.): <i>Clindamycin</i> 3 × 300 mg/d (3 × 5 mg/kg)
Klinisch schwere oder komplizierte Malaria oder Parasitämie >5%	<i>Chinin-Dihydrochlorid</i> (Chinin-Salz) (10 mg Chinin-Salz = 8,3 mg Chinin-Base) Lade-Dosis: (keine Ladedosis, wenn vorgängig Mefloquin): 7 mg/kg über 30 Min. (A1) oder 20 mg/kg über 4 h (A2) Erhaltungsdosis: (erste Erhaltungsdosis unmittelbar nach A1 oder 8 h nach Beginn A2) 10 mg/kg über 4 h, alle 8 h repetieren Therapiedauer: 7 Tage (evtl. Dosismonitoring: therapeut. Chininspiegel: 20–40 µmol/l [8–15 mg/l]) plus <i>Doxycyclin</i> 2 × 100 mg/d i.v. oder <i>Clindamycin</i> 3 × 300 mg/d i.v. für 7 Tage (bei günstigem Verlauf ab 4. Tag Chinin(-Sulfat), Doxycyclin / Clindamycin p.o.) Adjuvante Therapien: bei Parasitämie >5–>30% Austausch-Transfusion erwägen* (frühzeitig entscheiden; Bezug Konsiliaris oder Tropeninstitut Basel) Obsolet: anti-TNF, Pentoxifyllin, Desferrioxamin, Kortikosteroide (kontraindiziert!)
Falciparum-Malaria in der Schwangerschaft	Per se immer ein erhöhtes Risiko für Mutter und Kind: immer hospitalisieren! Erlaubt sind: Chloroquin Mefloquin (ab 22. Schwangerschaftswoche) Chinin (für schwere Falciparum-Malaria zu jedem Zeitpunkt; Teratogenität in der Früh-SS nicht ganz ausgeschlossen) Clindamycin

* Entscheidungskriterien gemäss Empfehlungen der Schweiz. Arbeitsgruppe für den Einsatz von Austauschtransfusionen bei schwerer Falciparum-Malaria.

Chinin darf während der ganzen Schwangerschaft verwendet werden – wobei allerdings ein fetotoxisches Risiko formell nie sicher ausgeschlossen wurde. Chloroquin und Clindamycin sind während der ganzen Schwangerschaft erlaubt.

Babesiose [6]

Die Babesiose ist eine durch Zeckenstich übertragene und der Malaria in verschiedenen Aspekten verwandte Protozoonose. Insbesondere können die intraerythrozytären Babesien vom mikroskopisch diesbezüglich wenig Geübten leicht mit Malariaplasmodien verwechselt werden.

New Jersey ist das wichtigste Endemiegebiet für Babesiosen (*B. microti*), vor allem in Südosteuropa wird *B. divergens* beobachtet.

Asymptomatische Infektionen bei immunkompetenten Patienten bedürfen keiner Therapie. Besonders schwere Verläufe beobachtet man bei Splenektomierten.

Therapie: Atovaquone (Wellvone®) 2 × 750 mg/d plus Azithromycin (Zithromax®) 500 mg initial, dann 250 mg/d, gleichzeitig für 7 Tage. Alternative: Clindamycin plus Chinin für 7 Tage.

Toxoplasmose [7]

Die primäre Toxoplasmose bei immunkompetenten Patienten bedarf in der Regel keiner spezifischen Therapie – ausser bei persistierend ausgeprägten Symptomen und bei Schwangeren in Anbetracht des Risikos einer transplazentaren fötalen Infektion mit potentiell schwerwiegenden Konsequenzen.

Therapie: Pyrimethamin (Daraprim®) 2 × 100 mg am ersten Tag, gefolgt von 25 bis 50 mg/d, zusätzlich Sulfadiazin 1 bis 1,5 g/d 4 × täglich, zusätzlich Folinsäure (Leucovorin®) 10 mg/d. Es wird empfohlen, die Therapie 7 bis 14 Tage nach erreichter Beschwerdefreiheit weiterzuführen.

Bei Immunsupprimierten wird eine Pyrimethamin-Dosis von 75 bis 100 mg/d während den ersten 4 Behandlungswochen empfohlen.

Für Behandlungen in den ersten 18 Schwangerschaftswochen, angesichts der potentiellen Fötotoxizität des obgenannten Schemas, wird Spiramycin (ein Makrolidantibiotikum), achtstündlich 1 g für 3 bis 4 Wochen vorgeschlagen.

Weitere Substanzen mit einer gewissen Wirksamkeit gegen *Toxoplasma gondii* sind Dapson, Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Atovaquon, Minocyclin, Rifabutin und Cotrimoxazol. Letzteres wird insbesondere zur Primär- und Sekundärprophylaxe bei HIV-Patienten mit relevanter Immunsuppression eingesetzt.

Trypanosomose [8]

Zur Behandlung der afrikanischen Schlafkrankheit kommen je nach Spezies und Stadium der Erkrankung Pentamidin, Melarsoprol oder Suramin in Frage. Die mit Risiken behaftete Therapie muss stationär und unter Beiziehung von Spezialisten (Schweiz. Tropeninstitut Basel) erfolgen.

Die südamerikanische Trypanosomiase kann nur im Akutstadium erfolgversprechend chemotherapiert werden (Nifurtimox, Benznidazol).

Leishmaniosen [9]

Kutane Leishmaniosen [10]

- «Altweltliche» kutane Leishmaniosen (*L. major*, *L. tropica*): Eine spezifische Therapie ist oft nicht indiziert. Als lokale Behandlungen wurden Kryotherapie, Wärmetherapie, 15%ige Paromomycin-Methylbenzonium-Salbe und Infiltrationen mit Antimon (Pentostam®) mit teilweise gutem Erfolg angewendet. Die Indikation für systemische Behandlungen mit potentiell toxischen Substanzen sollte – vor allem wegen einer zwar langsamen, aber guten Spontanheilungstendenz – sehr zurückhaltend gestellt werden. Über gute Resultate mit Fluconazol, 200 mg täglich für 6 Wochen, wurde berichtet.
- «Neuweltliche» kutane Leishmaniose: Je nach Spezies besteht das Risiko zur Metastasierung und Entwicklung einer entstellenden und nur noch schwer behandelbaren mukokutanen Leishmaniose. Dementsprechend ist insbesondere bei Infekten durch *L. brasiliensis* (*L. panamensis* und *L. guayanensis*) eine systemische Behandlung meistens angezeigt.
- Gute Behandlungsergebnisse konnten bei Infektionen durch *L. mexicana* und *L. panamensis* mit Ketokonazol (3 × 200 mg täglich für 28 Tage) erzielt werden.
- Aus Kolumbien wurde über eine hohe Heilungsrate mit Miltefosin (s.u.) berichtet.

Viszerale Leishmaniosen

- Miltefosin, ein Alkylphospholipid, zeigte in Indien eine vielversprechende Wirksamkeit und könnte als perorales Therapeutikum von guter Verträglichkeit die Antimonpräparate als Mittel der ersten Wahl ablösen (100 mg/d für 4 Wochen für Erwachsene beziehungsweise 2,5 mg/kg/d für Kinder).
- Als Standardtherapeutika gelten im allgemeinen immer noch fünfwertige Antimonpräparate (Pentostam®, Glucantime®), welche in einer Dosis von 20 mg/kg täglich während mindestens 28 Tage parenteral verabreicht werden. Amphotericin-B wird in zweiter Linie eingesetzt.

- Therapieindikationen, Wahl der Mittel und Behandlungsmodalitäten sollten mit einem erfahrenen Spezialisten oder Zentrum besprochen werden. Angesichts der beträchtlichen Toxizität der parenteralen Therapieformen sollen diese – zumindest für die erste Behandlungswoche – stationär erfolgen.

Filariosen [11]

Filariosen sind durch Stechmücken und Stechfliegen übertragene Gewebshelminthen-Infektionen mit mehrmonatiger Inkubationszeit.

Lymphatische Filariosen

Adulte Filarien entwickeln sich 6- bis 12 Monate nach einem infizierenden Stich (durch Anopheles, Culex, Aedes oder Mansonia) zur Geschlechtsreife im Lymphgefässsystem. Sie generieren in der Folge während 5 bis 10 Jahren Mikrofilarien, welche im Blut zirkulieren. Im peripheren Blut können diese, einem zirkadianen Rhythmus gehorchend, zum Teil nur nachts oder zu bestimmten Tageszeiten und mit Anreicherungsverfahren nachgewiesen werden. Viele Infektionen sind asymptomatisch und/oder amikrofilariämisch, und deren Diagnose basiert auf den Befunden einer Eosinophilie und positiven Serologie.

Loa Loa

Die durch Chrysops-Stechfliegen übertragenen Larven entwickeln sich innert 6 bis 12 Monaten zu adulten, subkutan wandernden adulten Würmern. Am spektakulärsten manifestieren sich diese, wenn sie innert 10 bis 30 Minuten durch die Konjunktiven hindurchwandern. Häufiger äussern sie sich als periodisch und an verschiedenen Stellen auftretende flüchtige Weichteilschwellungen. Ihre Lebensdauer beträgt bis 17 Jahre. Die Mikrofilarien sind im peripheren Blut nachweisbar.

Literatur

- 1 Markwalder K, Hatz C. Malaria-Therapie 1998. Schweiz Med Wochenschr 1998;128:1313–27.
- 2 White NJ. Malaria. In: Manson's Tropical Diseases, 21st edition. Edited by Cook GC, Zumla AI. Philadelphia, PA: WB Saunders;2003:1205–95.
- 3 Omari AA, Preston C, Garner P. Artemether-lumefantrine for treating uncomplicated falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2:CD003125.
- 4 Toovey S, Jamieson A. Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated falciparum malaria with co-artemether. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2004;98:261–7.
- 5 Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: severe malaria. Critical Care 2003;7:315–23.
- 6 Krause PJ. Babesiosis diagnosis and treatment. Vector Borne Zoonotic Dis. 2003; 3:45–51.

Onchozerkose

Übertragung durch Simulium-Stechfliegen («black flies», Kriebelmücken). Ausgedehnte Endemiegebiete befinden sich im westlichen und zentralen Afrika, einzelne Herde überdies in Südamerika und im Yemen. Die adulten Filarien, mit einer Lebensdauer von bis zu 15 Jahren, sind subkutan lokalisiert (Onchozerkome). Deren Mikrofilarien finden sich in der Haut und unter Umständen im Auge, dort bekannt als Ursache der «Flussblindheit».

Die Behandlung der Filariosen basiert heute in erster Linie auf Ivermectin (Stromectol®, Mectizan®), welches jedoch nur auf Mikrofilarien wirkt, neben teilweise einem vorübergehend infertilisierenden Effekt auf weibliche Makrofilarien.

Das ältere Diäthylcarbamazin (Hetrazan®, Notezin®) wirkt ebenfalls gegen Mikrofilarien und hat zudem einen gewissen makrofilariziden Effekt bei lymphatischen Filariosen und Loa Loa, nicht aber bei Onchocerca volvolus. Auf eine makrofilarizide Therapie der Onchozerkose mit dem insbesondere nephrotoxischen Suramin wird heute meist zu Gunsten einer 1- bis 2mal jährlich wiederholten Einmaldosis-Behandlung mit Ivermectin verzichtet.

Da Onchozerken zum Gedeihen offenbar auf endosymbiontische Bakterien (Wohlbachia) angewiesen sind, erklärt sich ein beobachteter Behandlungseffekt mit Doxycyclin.

Albendazol (Zentel®) wird bei Filariosen teilweise ergänzend oder als Alternative – insbesondere bei Loa Loa – eingesetzt.

Diagnose und Therapie der Filariosen rechtfertigen den Beizug eines Spezialisten.

Dank

PD Dr. med. Christoph Hatz sei für seine kritische Durchsicht des Manuskriptes und wertvolle Präzisierungen herzlich gedankt.

Korrespondenz:
Dr. med. Kurt Markwalder
Konsiliar für Tropenmedizin
Praxis für Tropen- und
Reisemedizin
Universitätsspital
Rämistrasse 3
CH-8001 Zürich
tropi.mark.zh@bluewin.ch

- 7 Schwartzman JD, Maguire JH. Systemic coccidia (toxoplasmosis). In: Tropical Infectious Diseases. Edited by Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone;1999:829–39.
- 8 Barrett MP, Burchmore RJS, Stich A, Lazzari JO, Frasch AC, Cazzulo JJ, Krishna S. The trypanosomiasis. Lancet 2003;362:1469–80.
- 9 Sundar S, Rai M. Advances in the treatment of leishmaniasis. Curr Opin Infect Dis 2002;15:593–8.
- 10 Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. J Antimicrob Chemoth 2004;53:158–66.
- 11 Simonsen PE. Filariases. In: Manson's Tropical Diseases, 21st edition. Edited by Cook GC, Zumla AI. Philadelphia, PA: WB Saunders;2003:1487–526.