

Malaria

Dr. Burkhard Rieke DTM&H (Liv.)
Internist, Tropenmedizin, Infektiologie

Gelbfieberimpfstelle
Düsseldorf und
www.malaria.de



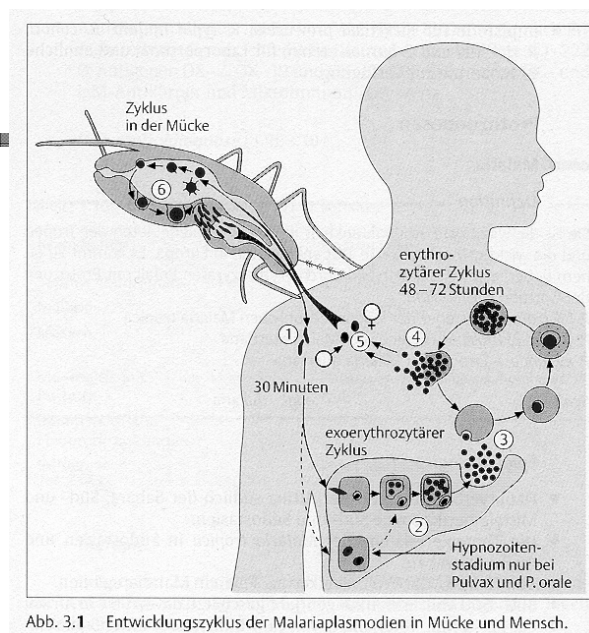
Malaria

- Durch Anopheles-Mücken übertragene Blut-Parasitose
- eine der häufigsten Tropenkrankheiten und eine der häufigsten infektiösen Todesursachen weltweit
- auch unter Reisenden eine der häufigsten und gefährlichsten Infektionen

Malariaerreger des Menschen

- Plasmodium falciparum
- Plasmodium vivax
- Plasmodium ovale
- Plasmodium malariae
- *Pl. knowlesi*
- Malaria tropica (fast alle Todesfälle)
- Malaria tertiana (auch saisonale Transmission)
- Malaria tertiana (Westafrika)
- Malaria quartana (selten)
- *M. tropica, SO-Asien*

Malaria-zyklus



Aus Diesfeld, H. J.; Krause, G.: Praktische Tropen- und Reisemedizin, Thieme 1997

Abb. 3.1 Entwicklungszyklus der Malariaerregern in Mücke und Mensch.

Malaria-Verbreitung

- *Pl. falciparum* zwischen nördl. und südl. 20 - 22°C Sommer-Isothermen und bis max ca. 2000 m Seehöhe
- *Pl. vivax* zwischen 15,5°C-Isothermen
- Anopheles-Mücken fast weltweit
- ca. 60 von 300 Arten saugen Blut auch beim Menschen
- infektiös frühestens nach 10 Tagen mit Temp. von kontinuierlich über 18°C (auch nachts)

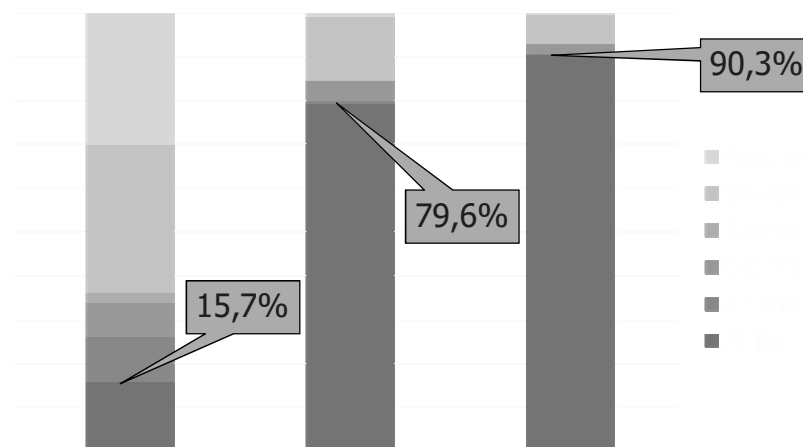
„Steckbrief“ der Malariaparasiten

Parasit	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Krankheit	M. tropica	M. tertiana	M. tertiana	M. quartana
Merozoiten im hepatischen Schizonten	40.000	10.000	15.000	15.000
Merozoiten im erythrozytären Schizonten	8-12	16-24	10-12	8-12
Inkubationszeit	5 - 28 Tage	12 Tg. - 1 J.	12 Tg. - 1 J.	20-50 Tage
Längste berichtete Inkubationszeit	>2 Monate	12 Monate	12 Monate	18 Monate
Dauer der unbeh. Infektion	1-2 Jahre	1-5 Jahre	1-5 Jahre	3-50 Jahre
Parasitämie	unbegrenzt	1-2%	1-2%	1-2%

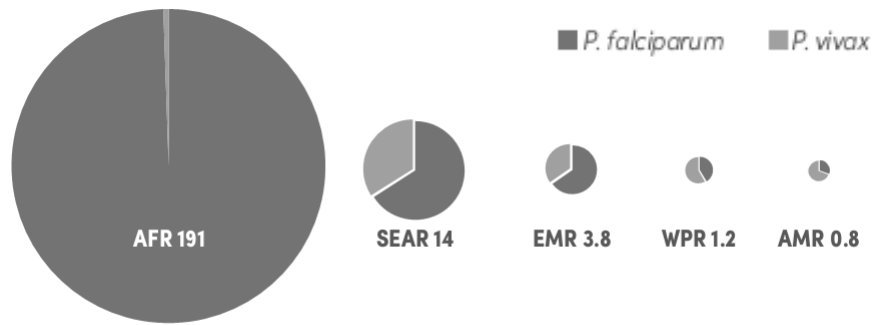
Plasmodium knowlesi, „5. Malariaparasit des Menschen“

- Parasit von Affen (z.B. Makaken)
- Mikroskopie: ähnlich *Pl. malariae*
- aber deutlich höhere Parasitämie
- „Malaria quotidiana“
- schwere Krankheitsbilder, sollte wie *Pl. falciparum* behandelt werden
- In Nachuntersuchungen auf Borneo 27 – 100% der Proben PCR-positiv
- Schnelltests: pLDH-sensitive Tests, die *Pl. vivax* und *Pl. falciparum* entdecken können, entdecken auch *Pl. knowlesi*

Malaria 2012: 219 Mio Fälle, 660.000 Todesfälle, vor allem Afrika



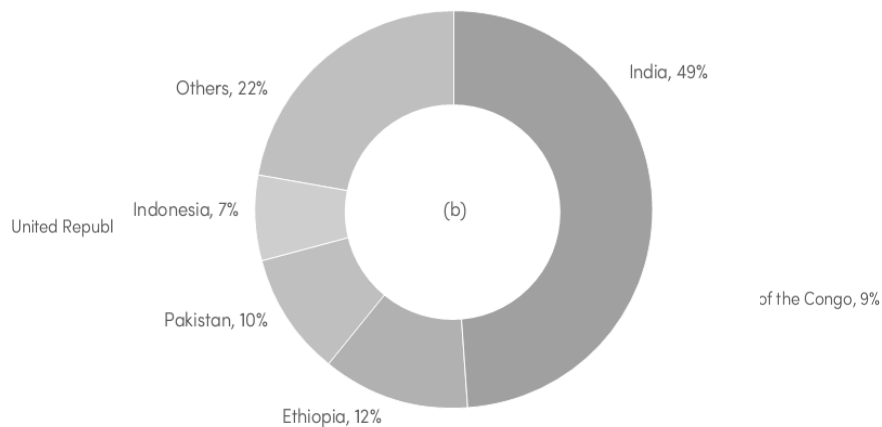
Geschätzte Malariafallzahl in Mio 2015



AFR, WHO African Region; AMR, WHO Region of the Americas; EMR, WHO Eastern Mediterranean Region; SEAR, WHO South-East Asia Region; WPR, WHO Western Pacific Region

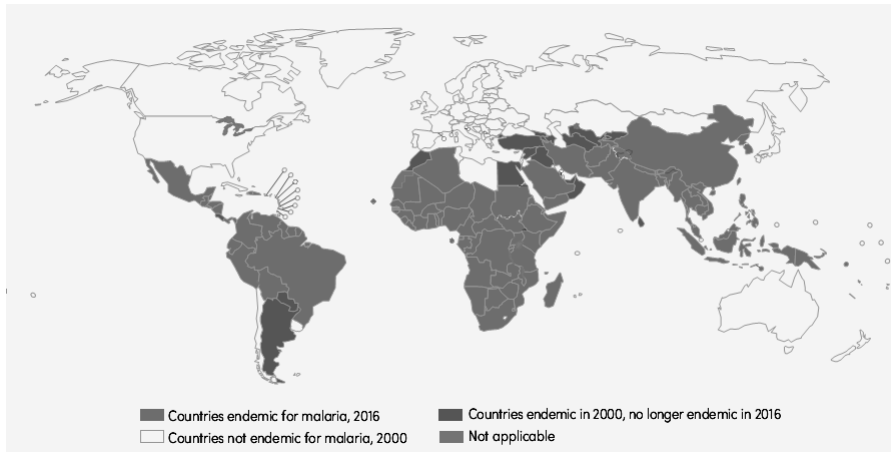
WHO: World Malaria Report 2016, über www.who.int

Anteile einzelner Länder an der Zahl aller Malariafälle und an der Pl.-vivax-Fallzahl 2015



WHO: World Malaria Report 2016, über www.who.int

Stand der Malaria-Elimination



WHO: World Malaria Report 2016, über www.who.int

Geschätzte Fallzahlen (in 1000) gesamt / Pl. vivax / % Pl. vivax

Region	Estimate	Estimate	of total cases
Africa	163 000	1 400	1%
Americas	700	500	62%
Eastern Mediterranean	9 000	3 000	33%
Europe	2	2	43%
South-East Asia	24 000	11 000	44%
Western Pacific	1 000	200	16%
World	198 000	15 800	8%
Outside sub-Saharan Africa	30 000	14 200	47%

WHO: World Malaria Report 2014, unter:
who.int/entity/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/index.html

Malaria in D 2015

■ 1064 Fälle (+42)

- 92% Afrika
- 6% Asien
- 2% Amerika

■ 2 Todesfälle (-2)

- Togo, Ghana
- Der Anteil von Malaria-Fällen deutscher Herkunft betrug 2015 20 % (210 Fälle). Von diesen waren 68 % Touristen

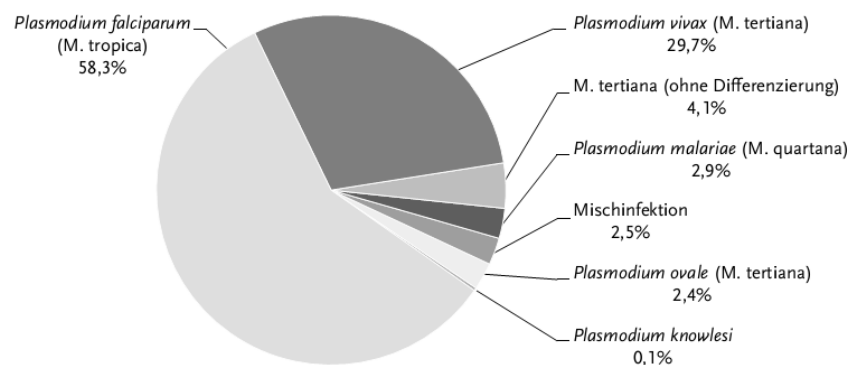
RKI: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch... für 2015, Berlin 2016, über www.rki.de

Tab. 6.31.2:
Am häufigsten genannte Infektionsländer der gemeldeten Malaria-Fälle, Deutschland, 2015 (n=633)

Infektionsland	Nennungen	Anteil
Nigeria	82	13 %
Eritrea	80	13 %
Ghana	78	12 %
Kamerun	69	11 %
Togo	39	6 %
Kenia	31	5 %
Tansania	20	3 %
Uganda	20	3 %
Andere	183	29 %
Summe	633	100 %

Malaria in D 2015

Abb. 6.31.4:
Gemeldete Malaria-Fälle nach Erregerspezies, Deutschland, 2015 (n=1.030)



RKI: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch... für 2015, Berlin 2016, über www.rki.de

Erkrankungswahrscheinlichkeit ohne Chemoprophylaxe

■ Papua Neuguinea, Salomonen	ca. 3%
■ Westafrika	2,4%
■ Ostafrika	1,2%
■ Indien	0,35%
■ Südostasien	0,1%
■ Südamerika	0,05%

Malariafälle pro 100.000 Reisende

■ Mittelamerika	1,3	
■ Ostasien	5,4	
■ Südamerika	7,3	(4 – 8)*
■ Südasien	10	(2)**
<hr/>		
■ Ostafrika	240	
■ Westafrika	302	
■ Zentralafrika	357	

Askling et al., 2005, *Behrens et al., 2007,
**Schmid u. Schlagenhauf, 2008, zit. nach Hatz, 2008

Methoden der Malariaprophylaxe

- Individuell
 - Kleidung
 - Verhalten
 - Netz bzw. A/C
 - Insektizide
 - Repellentien
 - Chemoprophylaxe

Geruchsfalle für Malaria-Mücke

Die Idee einer Geruchsfalle aus Käse für Malaria-Mücken hat der Malaria-Forscher Dr. Bart Knols entwickelt. Der Forscher am Mbita Point, einer Malaria-Forschungsstation an den Ufern des Viktoria Sees in Kenia, hat dies dem „New Scientist“ (2247, 2000, 34) berichtet.

Bei einem Selbstversuch ließ Knols seine ungewaschenen Füße aus dem Moskitonetz hängen, um sich von Mücken stechen zu lassen. Die nahmen das Angebot auch sofort an. Anschließend präsentierte er den hungrigen Insekten ein Stück Limburger Käse statt seiner Füße. Und auch hierfür interessierten sich die Mosquitos. An-

Anbieter und Produkt	Inhalt	Mittlerer Preis für 10ml	Wirksamkeit	Gesundheitsgefährdung	Handhabung	Deklaration	Textschönung	Test	QUALITÄTSURTEIL
Mittel zum Einreiben (Körperrepellent)									
Anti Brumm Forte	75 ml								GUT (2.0)
Autan Protection Plus Insektenschutz	90 ml								GUT (2.2)
Azaron before Mücken- und Insektenschutz Retardation II	90 ml								GUT (2.2)
Care Plus DEET Anti-Insekt Spray 40%	90 ml								GUT (2.2)
Parazet Mückenschutz Normale Haut	90 ml								GUT (2.3)
Nobite Hautschutzgel	100 ml								GUT (2.4)
Autan Family Care Mückenschutz	100 ml								GUT (2.6)
Anti Brumm Natural	100 ml								BEFRIEDIGEND (2.6)
Haiplo Anti Mosquito Spray	100 ml								BEFRIEDIGEND (2.6)
Insektfrei Anti Mücken Spray	100 ml								BEFRIEDIGEND (2.7)
Ballistol Stichfrei Mückenschutz	100 ml								BEFRIEDIGEND (2.8)
Tropic Anti Mücken Spray	100 ml								BEFRIEDIGEND (3.1)
Ertitan Insektenschutz	100 ml								BEFRIEDIGEND (3.2)
Mosquito Natural Anti-Insekt Protect Spray	90 ml								BEFRIEDIGEND (3.3)
Hänkeplast Anti-Insektenspray 3	90 ml								BEFRIEDIGEND (3.4)
Neudortf Mückenschutz	100 ml								BEFRIEDIGEND (3.4)
Meipha Pelycan	100 ml								AUSREICHEND (3.8)
Braseo Mückenabwehr	100 ml								MANGELHAFT (5.1)
T3 Djungle Deo	70 ml								MANGELHAFT (5.2)
Zedon Natürlicher Hautschutz SP	100 ml								MANGELHAFT (5.2)
Arise Anti Mück für die Haut	50 ml								MANGELHAFT (5.5)

Anti Brumm Forte, DEET

Autan Protection Plus Insektenschutz, Icaridin

Azaron before, Icaridin

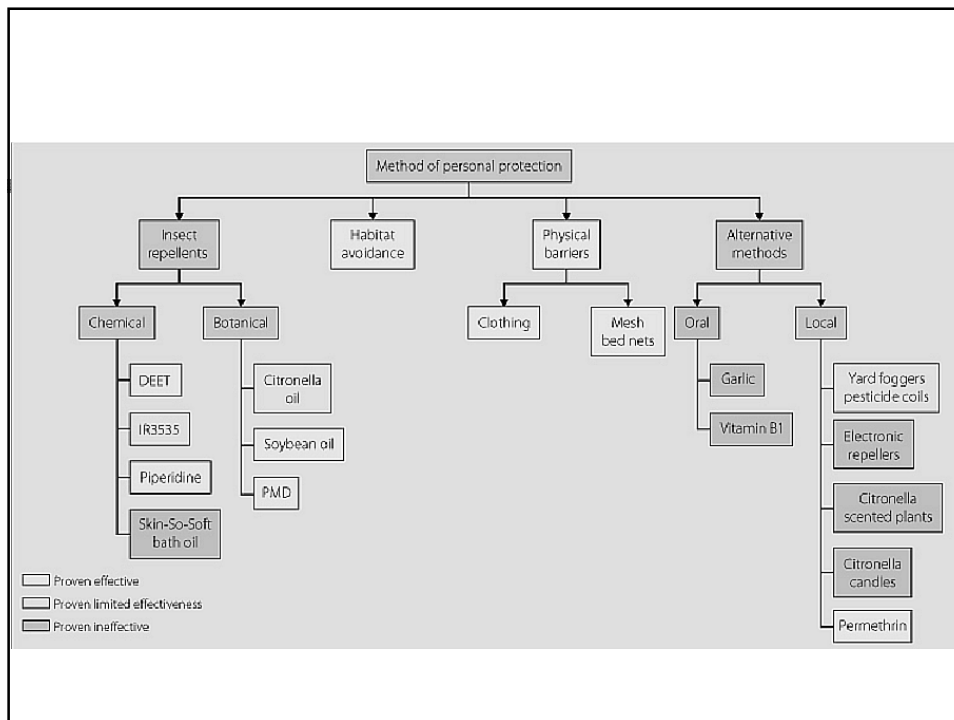
Care Plus DEET Anti Insect Spray 40%

Parazet Mückenschutz, Icaridin

Nobite Hautschutzgel DEET

Ballistol Stichfrei Mückenschutz, Icaridin

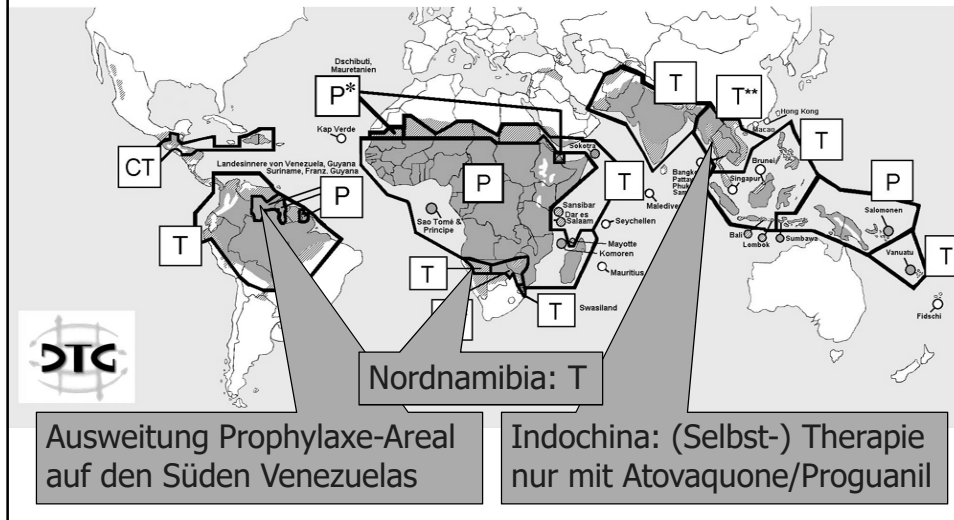
www.test.de 07.05.2010



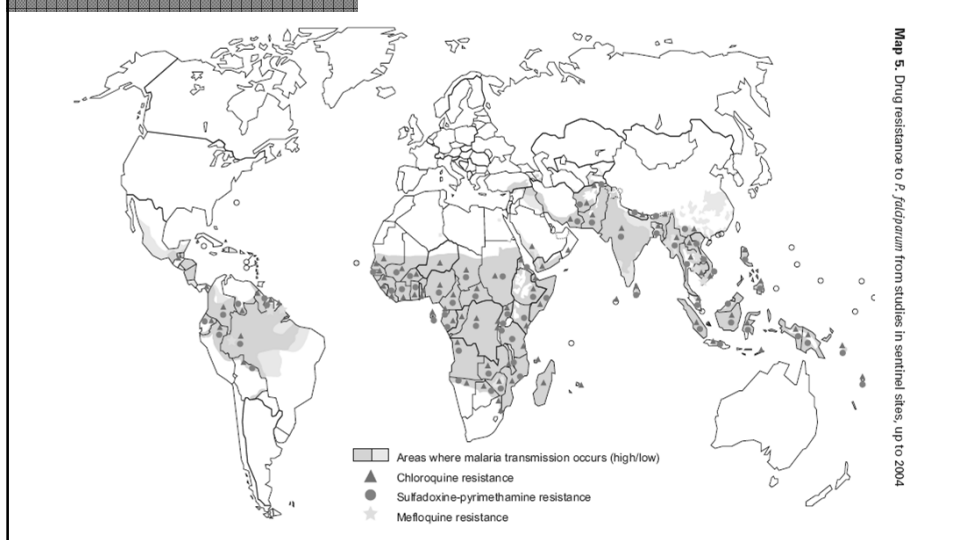
Chemoprophylaxe

- Streng genommen Frühtherapie vor Auftreten erster Symptome
- meistens auf den erythrozytären Zyklus wirkend
- Einnahme von 1 Woche vor bis 4 Wochen nach Exposition – Ausnahme Atovaquone/Proguanil
- evtl. Einnahme schon 2-3 Wochen vor Exposition zur Verträglichkeitstestung

Malariaprophylaxe 2016 gemäß DTG



Resistenz gg. Chloroquin, Sulfa- doxin/Pyrimethamin und Mefloquin



Chemoprophylaxe mit Mefloquin

- Mefloquin
1 Tbl. = 250 mg/Woche
Kinder: 3,5-5 mg/kg KG/Woche
- Resistenzen in Südostasien und Westafrika!
- leichte neuropsychiatrische NW in 8%
- schwere neuropsych. NW in 1 von 10-15.000
- unsere praxisinterne Regel: kein Mefloquin-Erstrezept an Frauen unter 60 kg

Chemoprophylaxe mit Mefloquin

- schwere neuropsychiatrische NW:
1:10.000 - 15.000 Prophylaxe-Anwender,
v.a. bei Frauen, psych. Vorerkrankungen, zus. mit
Alkohol und anderen Malariamedikamenten
ca. 1:250 Therapieanwender (Lebain, 2000)
- 1990: Suizidversuch nach 2 Tbl. berichtet
- Leichtere neuropsychiatrische NW bei
 - 6% (van Riemsdijk, 1997)
 - bis 7,9% (Schlagenhauf, 1996)
 - bis 11,2% (Carne, 1997)

Kontraindikationen für Mefloquin-Einsatz abfragen

- Überempfindli. gg. Mefloquin, Chini(di)n
- Schwarzwasserfieber in der Anamnese
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Halofantrin oder Ketoconazol parallel
- Frühere oder aktuelle Depression, generalisierte Angst, Psychose, Suizidversuch, jede psychische Störung
- Krampfanfälle jeglichen Ursprungs

Chemoprophylaxe der Malaria



- Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg = 1 Tbl. täglich,
- Einnahme bis 7 Tg. nach Exposition
- Höchsteinnahmedauer ist entfallen
- DTG: gleichwertig mit Mefloquin
- UAW milde, jedoch auch: Panzytopenie, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, neuropsychiatrische Probleme

Pädiatrische Dosierungen in der Malariaprophylaxe

- Atovaquone 250 mg/Proguanil 100 mg
- Einnahme einen Tag vor bis 7 Tage nach Exposition
- Dosis
 - 11-20 kg: 1 Kindertbl./Tag (1/4 Dosis)
 - 21-30 kg: 2 Kindertbl./Tag
 - 31-40 kg: 3 Kindertbl./Tag
 - ab 40 kg: 1 Tbl./Tag

Chemoprophylaxe der Malaria

- Doxycyclin 100 mg täglich
- Hydrat besser verträglich als Hyclat
- Kontraindikationen beachten!
- Sonnenempfindlichkeit?
- Off-label-use, jedoch positive Stellungnahme der PEG 12/2002 und DTG-Empfehlung seit 2003



gewichtsadaptierte Dosierung von Doxycyclin

- 25 – 35 kg 50 mg/Tag
- 36 – 50 kg 75 mg/Tag
- (entspricht ca. 1,5-2 mg/kg KG)
- 51+ kg 100 mg/Tag

Malariaprophylaxe im Langzeitaufenthalt

- mit Prophylaxe hinfahren und in den ersten 6 – 8 Wochen nehmen
- Alarmwege klären
- Lebensbedingungen ausloten, evtl. verbessern
- Mosquitobrutstätten suchen und eliminieren
- Krankenhaus aufsuchen (Labor? Wochenende? Nachtdienst? Wann und wo gibt es lokal Malaria?)
- Prophylaxe nehmen auf Reisen
- Prophylaxe nehmen in der Regenzeit

Schwangerschaftsverträglichkeit vor Malaria schützender Substanzen

Substanz	1.	2.	3.Trim.	Studie?
DEET		o.k.	o.k.	Thailand, 897 Frauen
DEET	o.k.			tierexperimentell
(P)Icaridin	o.k.	o.k.	o.k.	tierexperimentell
Mefloquin-P	?	o.k.	o.k.	Fachinfo. Indikation kritisch prüfen.
Mefloquin-T	o.k.	o.k.	o.k.	Studien Thailand (339 Fr), Malawi (4187 Fr.), Hersteller-Datenbank

Roggelin, L., Cramer, J.P.: FTR 2013 20(§) 134-139

Schwangerschaftsverträglichkeit vor Malaria schützender Substanzen

Substanz	1.	2.	3.Trim.	Studie?
Chloroquin	o.k.	o.k.	o.k.	Thailand, 1000 Frauen
Proguanil	(o.k)	(o.k)	o.k.	Herstellerinfo
Atov./Prog. als T		(o.k)	(o.k.)	Fachinfo: KI! Studien Thai- land, Sambia (zus. 131 Fr.)
Doxy als P	KI	KI, o.k.?	KI, o.k.?	Fachinfo, aber UAW erst ab 2. Trimenon
Arte/Lum.	o.k.?	o.k.	o.k.	Zahlr. Studien, ab 2. Trim.
Dihyd./Pip.		o.k.?	o.k.?	Kleine Studien. Tierexp. fetotox. Potential

Eine Malariaselbsttherapie („standby“, „Feuerlöscher“) ist sinnvoll, wenn

- der Reisende schon 5 Tage im Malaria-
gebiet ist
UND
- Fieber von 38,5°C oder höher hat
UND
- in den nächsten 24 h keinen Zugang zu
Diagnostik und Therapie bekommt.

Symptome der Malaria

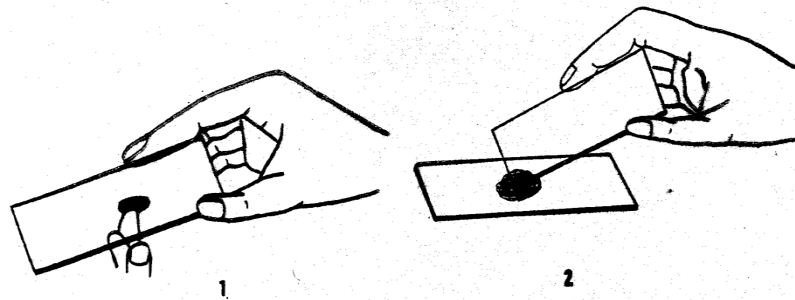
- Fieber über 38,5°C
- Häufig rasche Auffieberung und rasche
Entfieberung innerhalb einer Stunde
- Kein Warten auf rhythmisches Fieber!!
- Myalgien
- Möglich: Diarrhoe

Kriterien der komplizierten Malaria (WHO)

■ Cerebrale Malaria	nicht erweckbares Koma, >30 min nach Krampf
■ Anämie	HK <15%, Hb <5g/dl, Parasiten >10.000/μl
■ Nierenversagen	<400 ml Urin/24 h o. 12 ml/kg /24 h, Krea >3 mg/dl
■ Lungenödem und ARDS	
■ Hypoglykämie	BZ <40 mg/dl
■ Kreislaufversagen	RR <70 mm Hg (50 mm Hg, wenn 1-5 J.)
■ Spontane Blutungen, DIC	
■ Generalisierte Krämpfe	> 2/24 h trotz Fiebersenkung
■ Acidose	art. pH <7,25 oder H ₂ CO ₃ <15 mmol/l
■ Hämoglobinurie	ggf. G-6-PDH-Mangel ausschließen



Technik des „Dicken Tropfens“



...daher spricht man auch gerne von der ...

Therapie der Malaria tropica Ato./Pro. jetzt Generikum

- Atovaquon 250 mg + Proguanil 100 mg
4 Tbl. täglich für 3 Tage
- ab 11 kg KG einsetzbar

Prophylaxe	1-2 Tage vor Reiseantritt ins Malariagebiet	während des Aufenthaltes im Malariagebiet	7 Tage nach dem Aufenthalt im Malariagebiet
Erwachsene > 40 kg Körpergewicht	1 x 1 Tablette ●	1x1 Tablette tägl. ●●●●●●●	1x1 Tablette tägl. ●●●●●●●
Therapie (Stand by)	1.Tag	2. Tag	3. Tag
11-20 kg	●	●	●
21-30 kg	●●	●●	●●
31-40 kg	●●●	●●●	●●●
> 40 kg	●●●●	●●●●	●●●●

Neues in der Therapie

- Atovaquone und Proguanil (Malarone junior®) steht nun auch für die Therapie von Kindern zwischen 5 und 11 kg zur Verfügung.

Körpergewicht (kg)	Dosierung/Tag		Dosierungsschema
	Atovaquon (mg)	Proguanil (mg)	
5 bis 8	125	50	Je 2 Malarone Junior Filmtabletten täglich als Einzeldosis an 3 aufeinander folgenden Tagen
9 bis 10	187,5	75	Je 3 Malarone Junior Filmtabletten täglich als Einzeldosis an 3 aufeinander folgenden Tagen

Länder mit ACT- Behandlungsstrategie




Map 6. Countries that include artemisinin-based combination therapy in antimalarial treatment policy, as of 2004

Therapie der Malaria tropica

- Lumefantrin 120 mg + Artemether 20 mg
4 - 0 - 4 Tbl. über 3 Tage

Riamet[®] Tabletten
Artemether/Lumefantrin
zur Anwendung bei Bedarf



Einnahmевorschriften für Riamet[®]
Dosierung für Erwachsene und Kinder über 35kg Körpergewicht:

● ●	1. Tag 2 x 4 Tabl.	● ●	2. Tag 2 x 4 Tabl.	● ●	3. Tag 2 x 4 Tabl.
0	8	Morgens	Nachmittags	Morgens	Nachmittags

Dosisintervalle (Stunden)
nach Erstdiagnose

Suchen Sie nach Beginn der Behandlung mit Riamet[®] möglichst schnell einen Arzt auf

Für weitere Informationen über Malaria und die Anwendung von Riamet[®] empfehlen wir die Malaria-Internetseite von Novartis:
<http://www.malariaandhealth.com>

pädiatrische Dosierung Riamet[®] zur Therapie

- Seit 11/2006 in Großbritannien zugelassen
- in D inzwischen auch:
 - 5 – 14 kg KG 1 – 0 – 1 für 3 Tage
 - 15 – 24 kg KG 2 – 0 – 2 für 3 Tage
 - 25 – 34 kg KG 3 – 0 – 3 für 3 Tage
 - über 35 kg KG 4 – 0 – 4 für 3 Tage

Dihydroartemisinin/Piperaquin (Eurartesim®)

- Prinzip: ACT, hier mit langwirksamem Piperaquin (HWZ 20 – 35 Tage)
- 40 mg DHA + 320 mg Piperaquin
- 20 mg DHA + 160 mg Piperaquin
- Seit 1978 im chinesischen Malaria-kontrollprogramm verwandt, teils mit weiteren Kombinationspartnern
- Post-treatment prophylaxis
- Resistenzinduktion?

Dihydroartemisinin/Piperaquin (Eurartesim®)

- Resultate (90 - 95% Heilungsrate) vergleichbar mit
 - Artemether/Lumefantrin in afrikanischen Kindern (1) und mit
 - Artesunate/Mefloquin in asiatischen Malariapatienten (2)
- Kontraindikation bei QTc-Verlängerung

(1) Bassat, Q. et al: PLoS one 2009 4(11) e7871

(2) Valecha, N. et al.: PLoS one 2010 5(7) e11880

Behandlung mit Dihydroartemisinin (DHA) und Piperaquinphosphat (PQP)

Gewicht	1. Beh.-Tag	2. Beh.-Tag	3. Beh.-Tag
5 – 7 kg	½ Tabl. zu 20/160 mg DHA/PQP	½ Tabl.	½ Tabl.
> 7 – 13 kg	1 Tabl. zu 20/160 mg DHA/PQP	1 Tabl.	1 Tabl.
>13 – 24 kg	1 Tabl. zu 40/320 mg DHA/PQP	1 Tabl.	1 Tabl.
>24 – 36 kg	2 Tabl. zu 40/320 mg DHA/PQP	2 Tabl.	2 Tabl.
>36 – 75 kg	3 Tabl. zu 40/320 mg DHA/PQP	3 Tabl.	3 Tabl.
>75 – 100 kg	4 Tabl. zu 40/320 mg DHA/PQP	4 Tabl.	4 Tabl.
>100 kg	Keine Daten		

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

Eurartesim: Anwendungsgebiet und Kontraindikationen

- Eurartesim ist angezeigt zur Behandlung der unkomplizierten, durch *Plasmodium falciparum* verursachten Malaria bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 6 Monaten und ab einem Körpergewicht von 5 kg.
- Aufgrund der besonderen Empfehlungen für die EKG-Aufzeichnung und für ein EKG-Monitoring während der Behandlung ist Eurartesim ungeeignet zur Notfallbehandlung (Stand-by Therapie) von Reisenden in Malariagebiete.
- Eurartesim ist kontraindiziert für die Behandlung einer schweren Falciparum-Malaria (entsprechend WHO-Definition) und sollte nicht zur Behandlung von durch *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* oder *Plasmodium ovale* ausgelöster Malaria angewendet werden.

<http://www.educationalmaterialeurartesim.de/logged/pdf/Leitfaden.pdf>