

Malaria



Dr. Felix LÖTSCH



Assoc.-Prof. Priv.-Doz.
Dr. Michael RAMHARTER

Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für
Infektionen und Tropenmedizin
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
Tel.: +43 1 40400-44400
michael.ramharter@meduniwien.ac.at

Einleitung

Obwohl in den letzten Jahren bedeutende Erfolge im Kampf gegen die Malaria erzielt werden konnten, ist die Erkrankung immer noch die mit Abstand wichtigste tropische Infektionskrankheit. Durch fortschreitende Globalisierung und häufigere Fernreisen hat auch der in Österreich praktizierende Arzt gelegentlich mit dieser Erkrankung zu tun. Dabei haben sich die Diagnose und Therapie durch Einführung diagnostischer Schnelltests und der Artemisinin-basierten Kombinationstherapien stark vereinfacht und verbessert, sodass die Malaria heute als eine gut behandelbare Infektion gilt, vorausgesetzt die Diagnose erfolgt frühzeitig.

Epidemiologie

Die Verbreitungsgebiete der Malaria umfassen Afrika südlich der Sahara, Südostasien, den indischen Subkontinent, Ozeanien und tropische und subtropische Gebiete Süd- und Zentralamerikas. Das bedeutet, dass rund die Hälfte der Weltbevölkerung in Endemiegebieten lebt. Die vorherrschende Spezies ist je nach geographischer Region unterschiedlich, wobei aber beinahe alle Todesfälle auf *P. falciparum* zurückzuführen sind und hauptsächlich Kinder unter 5 Jahren und Schwangere in Afrika südlich der Sahara betreffen. Die WHO gibt die Anzahl der jährlichen Todesfällen mit rund 660.000 (490.000 – 836.000) an. Die Zahl der nach Österreich importierten Malariafälle wird auf bis zu 100 pro Jahr geschätzt. Erstaunlich erscheint dabei die Tatsache, dass rund ein Viertel der Betroffenen angibt, Chemoprophylaxe durchgeführt zu haben. Da *Anopheles*-Mücken auch in Europa vorkommen, kann es in Südeuropa, wie beispielsweise in Griechenland 2013, vereinzelt zu saisonalen, autochthonen Fällen kommen.

Genetik & Immunität

Durch den Jahrtausende langen Selektionsdruck der Malaria auf den Menschen konnten sich in Hochendemiegebieten Genotypen herausbilden, die protektiv gegen schwere Verläufe der Erkrankung sind. Dazu zählt die Sichelzellanämie, die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Defizienz, das Duffy Blutgruppenantigen und die Ovalozytose. Weiters ist das Immunsystem in der Lage, nach vielen durchgemachten Malariainfektionen eine sogenannte Semiimmunität aufzubauen. Diese schützt zwar nicht vor der Infek-

tion, aber vor schweren Verläufen. Die Immunität geht jedoch nach längeren Aufenthalten außerhalb der Endemiegebiete relativ rasch (innerhalb von Monaten) wieder verloren.

Der Parasit

Plasmodien sind parasitische Protozoa, die in einer Vielzahl von Wirbeltieren Malaria auslösen können. Bislang sind fünf humanpathogene Plasmodien-Arten bekannt: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi*, wobei *P. ovale* laut rezenter Forschung aus zwei sympatrisch (also überlappend) vorkommenden, jedoch nicht untereinander kombinierenden Spezies besteht, nämlich *P. ovale curtisi* und *P. ovale wallikeri*. Die Infektion erfolgt beim Stich durch eine infizierte, weibliche *Anopheles*-Mücke, wo mehrere hundert Sporoziten inokuliert werden. Diese gelangen im Anschluss über den Blutkreislauf zur Leber, invadieren über spezifische Rezeptor-Liganden-Interaktion Hepatozyten und beginnen sich dort zu teilen (Schizogonie). Dieses Stadium der Infektion verläuft klinisch und labormedizinisch vollkommen unauffällig, weshalb die Malaria in diesem Stadium auch nicht diagnostiziert werden kann. Am Ende des Teilungsprozesses sind aus dem Schizonten eine Vielzahl an Merozoiten entstanden, die nach dem Platzen der Hepatozyten wieder in den Blutkreislauf entlassen werden, wo nun jeder einzelne einen Erythrozyten befallen kann. Im Falle von *P. ovale* und *P. vivax* können sich in der Leber auch sogenannte Hypnozoiten ausbilden. Diese Ruhestadien sind in der Lage, Jahre nach der eigentlichen Infektion, in Einzelfällen sogar Jahrzehnte danach, eine klinische Erkrankung hervorzurufen.

Die Erythrozyten-befallenden Parasiten ernähren sich in den roten Blutkörperchen von Hämoglobin, wobei das entstehende, toxische Häm zu Hämozoin auskristallisiert wird, welches mikroskopisch gelegentlich dargestellt werden kann. Der im Erythrozyten heranreifende Parasit (Trophozoit) entwickelt sich zum Schizonten, welcher sich wiederum in viele Merozoiten teilt. Jeder einzelne Merozoit kann nach dem Platzen des Erythrozyten einen weiteren befallen, sodass es zu einer exponentiellen Steigerung der Parasitämie kommt. Ein kleiner Teil der Parasiten im erythrozytären Zyklus differenziert sich zu den geschlechtlichen Formen aus, den sogenannten Gametozyten. Im Falle eines Stiches durch eine Anopheles-Mücke werden diese Formen aufgenommen und vereinigen sich im Darm der Mücke zur Zygote. Über mehrere Entwicklungsstufen entsteht daraus eine Vielzahl an Sporozoiten, die in die Speicheldrüsen einwandern. Der Kreislauf schließt sich in der Folge, indem beim nächsten Stich diese Sporozoiten wieder in den Menschen inokuliert werden. Theoretisch kann es in sehr seltenen Fällen außerdem auch zur Übertragung der Malaria durch Bluttransfusionen oder Needlesharing kommen.

Der gesamte erythrozytäre Entwicklungszyklus dauert bei *P. falciparum*, *P. ovale* und *P. vivax* rund 48 Stunden, wobei es bei *P. ovale* und *P. vivax* zu einer Synchronisierung des Zyklus kommt. Dies erklärt die relativ regelmäßigen Fieberschübe alle 48 Stunden (Malaria tertiana). Im Falle von *P. malariae* dauert der Zyklus 72h (Malaria quartana), bei *P. knowlesi* hingegen nur 24h, weshalb bei dieser Form der Malaria sehr rasch eine Erkrankung mit hoher Parasitämie auftritt, welche potenziell relativ rasch letal enden kann.

Klinik

Die Inkubationszeit der Malaria beträgt zwischen 5 und 30 Tage (meist jedoch bei nicht-Immunen etwa 10 Tage), wonach sich unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen einstellen. Die klinische Symptomatik der Malaria ist jedoch vielfältig, sodass auch Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Anämie, Splenomegalie und viele andere Symptome auftreten können. Daher sind die Reiseanamnese und der Gedanke des Arztes an die Malaria essentiell zur Diagnosestellung. Komplikationen kommen besonders bei Kindern unter 5 Jahren, die noch keine Semiimmunität entwickeln konnten, Schwangeren

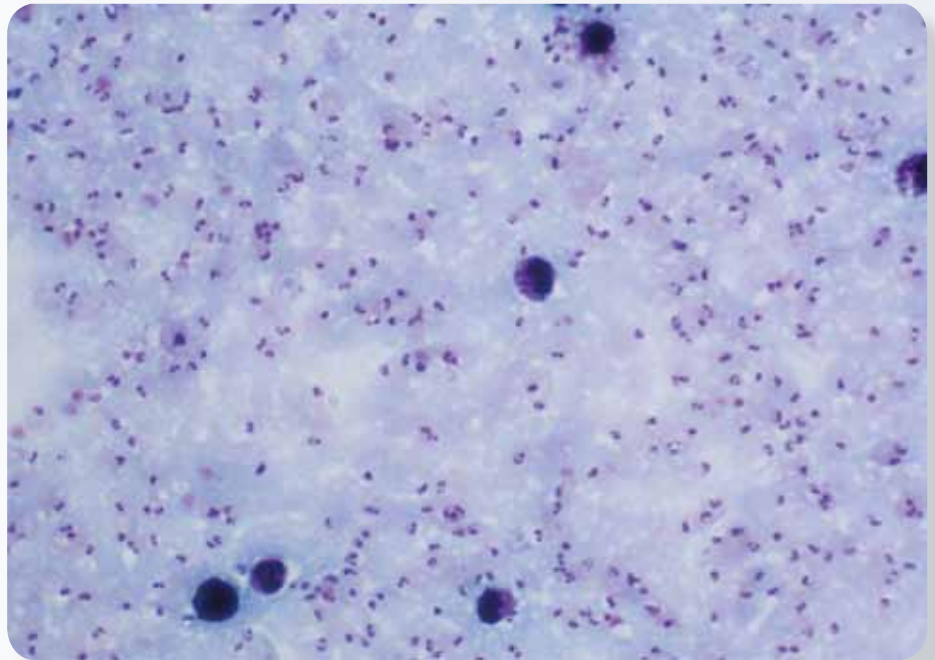


Abbildung 1: Dicker Tropfen mit hoher Parasitämie durch *P. falciparum*

und Reisenden aus nicht-Endemiegebieten vor. Viele Komplikationen lassen sich durch die Sequestration von Erythrozyten in den Kapillaren verschiedener Organe erklären, die dadurch zustande kommt, dass die Parasiten adhäsive Proteine (z.B. PfEMP1) an der Erythrozytenoberfläche ausbilden, wodurch die Anheftung ans Kapillarendothel erfolgt. Komplikationen, welche außerdem die komplizierte Malaria definieren, zählen unter anderem Koma, Nierenversagen, Anämie, Azidose, Lungenödem, Koagulopathien, Leberinsuffizienz, Hypoglykämien.

Diagnose

Die Diagnose der Malaria hat sich in den letzten Jahren mit der Einführung hochwertiger

diagnostischer Schnelltests (rapid diagnostic tests – RDTs) stark verändert. Diese beruhen auf dem Nachweis bestimmter parasitärer Antigene (z.B. histidin-rich protein 2, parasitärer LDH oder Aldolase). Für erfahrene Zentren gilt zwar noch immer die Mikroskopie als der Goldstandard, bei unerfahrenem Personal sind RDTs jedoch eine ausgezeichnete Alternative. Sensitivität und Spezifität der RDTs sind für *P. falciparum* hervorragend, für andere Spezies gut. Als größter Nachteil der RDTs gilt, dass diese keine Aussage über die Höhe der Parasitämie zulassen. Daher sollte idealerweise zusätzlich die Mikroskopie durchgeführt werden. Dabei lässt sich im sogenannten Giemsa-gefärbten dicken Tropfen die Parasitenzahl im Verhältnis zu 200 Leukozyten auszählen und im Anschluss mit Hilfe

Therapie der unkomplizierten Malaria tropica (<i>P. falciparum</i>)	
First Line	
Arthemeter/Lumefantrin	2 x täglich 4 x 20/120mg Tabletten über 3 Tage
Dihydroartemisinin/Piperaquin	1 x täglich über 3 Tage 36-75kg: 3 Tabletten à 40/320mg 75-100kg: 4 Tabletten à 40/320mg
Atovaquone/Proguanil	1 x täglich 4 x 250/100mg über 3 Tage
Second Line	
Mefloquin	Dosis auf 2-3 Einzeldosen aufteilen mit 6 – 8h Abstand 45-60kg: 5 x 250mg (2+3) >60kg: 6 x 250mg (3+2+1)
Chinin/Doxycyclin	3 x 10mg/kg KG Chinin + 1 x 200mg Doxycyclin über 7 Tage
Chinin/Clindamycin	3 x 10mg/kg KG Chinin + 2 x 10mg/kg KG Clindamycin über 7 Tage

eines aktuellen Blutbildes die Zahl der Parasiten pro Mikroliter errechnen. Der Blutausschlag hingegen erlaubt die Speziesdiagnostik, wobei *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* und *P. malariae* von einander von erfahrenen Untersuchern zu unterscheiden sind. *P. knowlesi* hingegen ist von *P. malariae* mikroskopisch nicht differenzierbar. Zu wissenschaftlichen Zwecken kann zum Parasitennachweis natürlich auch eine PCR durchgeführt werden.

Therapie

Die Einführung von Artemisininen, die ursprünglich aus der traditionellen chinesischen Medizin stammen, hat zu einer Revolution der Malariatherapie geführt. Alle Formen der Malaria können erfolgreich mit Artemisinin-Derivaten behandelt werden. Nebenwirkungen sind unter Artemisinin-Therapie selten und meist harmlos. Als wichtigste und schwerwiegendste Nebenwirkung sind verzögerte Hämolyse zu nennen, die bei bis zu 13% der Patienten mit schwerer Malaria auftreten. Ein großer Teil der betroffenen Patienten hat einen Transfusionsbedarf, Todesfälle sind jedoch keine bekannt. Patienten sollten aus diesem Grund nach Therapie weiter auf Hämolysezeichen kontrolliert werden (z.B. nach 10 und 20 Tagen nach Therapieende). Weiters ist zu erwähnen, dass Artemisinine keinen Einfluss auf mögliche Hypnozoiten besitzen. Die einzige Substanz mit Wirkung auf Hypnozoiten ist Primaquin, welches jedoch in Österreich nicht zugelassen ist.

Die Behandlung der unkomplizierten Malaria kann auf einer Normalstation erfolgen, in Endemiegebieten wird diese sogar ambulant therapiert. Bei rechtzeitigem Therapiebeginn ist die Mortalität sehr gering. Im Gegensatz dazu hat die Behandlung der komplizierten Malaria in den allermeisten Fällen intensivmedizinisch zu erfolgen. Mortalität und Komplikationsrate sind um ein Vielfaches höher als bei der einfachen Malaria.

Bei Therapie mit Chinin sollte stets EKG und Blutglukose-Monitoring (besonders bei Kindern) erfolgen. Es ist weiters zu erwähnen, dass Artesunat zur Zeit ausschließlich in China unter nicht-GMP konformen Bedingungen hergestellt wird und daher in Österreich weder zugelassen noch erhältlich ist. Der Bezug hat daher über die internationale Apotheke zu erfolgen, und der behandelte Arzt bewegt sich in einer rechtlichen Grauzone.

Die Therapie der non-falciparum Malaria erfolgt laut Guidelines je nach Resistenz-Situation gegenüber Chloroquin. Als einfachere Alternative kann diese Form der Malaria auf

Therapie der komplizierten Malaria tropica (<i>P. falciparum</i>)	
First Line	
Artesunat i.v. + Clindamycin oder Doxycyclin	2.4mg/kg KG nach 0, 12 und 24h, dann 1 x täglich über 3 – 7 Tage
	parallel dazu 2 x 10mg/kg KG Clindamycin oder 2 x 3.5mg/kg KG Doxycyclin oder Anschluss oraler Therapie wie bei unkomplizierter Malaria
Second Line	
Chinin i.v. + Clindamycin oder Doxycyclin	20mg/kg KG Chinin-Hydrochloridsalz als Loading Dose über 4h, dann 10 mg/kg KG alle 8h über 3 Tage
	parallel dazu: siehe First line

Therapie der Non-falciparum-Malaria	
Chloroquin + Primaquin	25mg/kg KG Chloroquin-Base aufgeteilt auf 3 Tage + 0.25mg/kg KG Primaquin über 14 Tage
Artemisinin-basierte Kombinationstherapie (siehe unkomplizierte Malaria tropica) + Primaquin	ACT (siehe Therapie der unkomplizierten Malaria tropica) + 0.25mg/kg KG Primaquin über 14 Tage

Chemoprophylaxe		
Doxycyclin	1 täglich x 100mg	2 Tage vor bis inkl. 4 Wochen nach Reise
Atovaquone/Proguanil	1 täglich x 250/100mg (bei >40kg)	1-2 Tage vor bis inkl. 1 Woche nach Reise
Mefloquin	1 wöchentlich 250mg	2 Wochen vor bis inkl. 4 Wochen nach Reise

die gleiche Art und Weise wie die der unkomplizierten Malaria tropica, also mit ACTs, erfolgen. Zusätzlich sollte zur Hypnozoiten-Eradikation Primaquin dazu gegeben werden, wovon jedoch bei jedem Patienten ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden muss, um schwere hämolytische Zwischenfälle zu vermeiden.

Prophylaxe

Zur Chemoprophylaxe sind zur Zeit drei Präparate zugelassen: Atovaquone / Proguanil, Mefloquin und Doxycyclin. Alle drei Präparate wirken ausschließlich auf erythrozytäre Formen, sodass verzögerte Infektionen mit *P. ovale* und *P. vivax* möglich sind. Die meisten Nebenwirkungen treten unter Mefloquin auf. Neben der medikamentösen Prophylaxe können einige Verhaltensregeln das Risiko, sich mit Malaria zu infizieren, drastisch senken. Dazu zählt das Tragen von langer Kleidung, die Verwendung von Repellents, Schlafen in mückensicheren Räumen (Gitter, Klimaanlage) und das Verwenden von Moskitonetzen. Da Anopheles-Mücken dämmerungs- und nachtaktiv sind, sollten daher besonders zu diesen Zeiten Acht gegeben werden. Bald dürfte außerdem eine erste Malariainpfung (Impfstoff RTS,S) zugelassen werden, die aber für Reisende wohl zu gering protektiv wirkt und daher für diese Gruppe nicht sinnvoll erscheint.

Resistenzen

Eines der größten Probleme im globalen Kampf gegen die Malaria ist die Entwicklung von Resistenzen von *P. falciparum* gegen Anti-Malaria-Mittel, weshalb permanente Neuentwicklungen notwendig sind und Guidelines zur Malariatherapie permanenten Modifikationen unterworfen sind. Leider scheinen von Südostasien ausgehend mittlerweile auch Resistenzen gegen Artemisinine zum Problem zu werden, wo von zunehmenden Therapieversagern berichtet wurde. Die aktuelle, globale Resistenzsituation wird durch das „Worldwide Antimalarial Resistance Network“ (www.wwarn.org) überwacht.

Ärztlicher Fortbildungsanbieter für diesen Fachartikel:

Universität für Innere Medizin I
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien

Lecture Board:

- Prim. Univ.-Prof. Dr. Stefan WINKLER
- Dr. Marton SZÉLL

DFP-Punkte online buchen!

Für Informationen zu Medikamenten bitten wir Sie sich an die Redaktion des Verlages zu wenden.

Der **Test** zum DFP-Fachartikel kann auf der E-Learning-Plattform der „Österreichischen Akademie der Ärzte GmbH“ unter www.meindfp.at absolviert werden.

Alle **Infos** zur E-Learning-Plattform finden Sie auf www.meindfp.at bzw. unter der **Hotline** +43(0)1/512 63 83 33.

2 DFP-Fachpunkte werden bei positiver (mind. 66%) Absolvierung angerechnet. Ihre DFP-Punkte werden automatisch auf das persönliche Fortbildungskonto gebucht.

Ihre Teilnahmebestätigung finden Sie auf www.meindfp.at unter dem Menüpunkt „Meine Statistik“.



FRAGEN zum Thema:

Malaria



1. Welche Plasmodien-Spezies ist für die meisten Todesfälle verantwortlich? (1 Richtige)

- a) P. vivax
- b) P. knowlesi
- c) P. falciparum
- d) P. ovale
- e) P. malariae

2. Welches Malariamedikament wirkt gegen Hypnozoiten? (1 Richtige)

- a) Artemether / Lumefantrin
- b) Chinin
- c) Chlorquin
- d) Primaquin
- e) Atovaquone / Proguanil

3. Welche Malariaerreger können Hypnozoiten ausbilden? (1 Richtige)

- a) P. vivax & P. ovale
- b) P. falciparum & P. knowlesi
- c) P. falciparum & P. ovale
- d) P. ovale & P. malariae
- e) Alle humanpathogenen Spezies

4. Welche Aussage trifft über Resistenzen bei Artemisininen zu? (1 Richtige)

- a) Auf Grund des Wirkmechanismus von Artemisininen sind keine Resistenzen möglich
- b) Resistenzen gegen Artemisinine sind extrem weit verbreitet, daher sollte diese Substanzklasse nur mehr in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen
- c) Artemisinin-Resistenzen sind vor allem in Afrika ein großes Problem
- d) Artemisinin-Resistenzen treten vor allem bei P. knowlesi auf
- e) Erste Therapieversagen auf Grund von Resistenzen gegen Artemisinine wurden kürzlich in Südostasien beschrieben

5. Worin liegt der größte Nachteil von sogenannten Rapid Diagnostic Tests? (1 Richtige)

- a) Sie sind extrem teuer
- b) Sie lassen keine Rückschlüsse auf die Spezies zu
- c) Rapid Diagnostic Tests sind nur von erfahrenem Personal durchführbar
- d) Die Sensitivität von Rapid Diagnostic Tests ist verglichen zur Mikroskopie viel niedriger
- e) Rapid Diagnostic Tests lassen keine Aussage über die Höhe der Parasitämie zu

6. Welche drei Substanzen bzw. Substanzkombinationen werden in Österreich zur Chemoprophylaxe verwendet? (3 Richtige)

- a) Artemether / Lumefantrin
- b) Mefloquin
- c) Doxycyclin
- d) Atovaquone / Proguanil
- e) Primaquin

7. Was muss vor einer Therapie mit Primaquin unbedingt ausgeschlossen werden? (1 Richtige)

- a) Vortherapie mit Artemisininen
- b) Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Insuffizienz
- c) Sichelzellanämie
- d) Hypoglykämie
- e) Herzinsuffizienz

Diesen DFP-Test aus „Arzt+Patient“ bitte ausschließlich online absolvieren, Sie erhalten sofort Ihre Teilnahmebestätigung.

www.meindfp.at