

Malaria – Therapie

T. Löscher
M. Hoelscher
H. D. Nothdurft

Malaria – treatment

Die Therapie richtet sich nach der Form der Malaria (**Abb.1**). Malaria tertiana und quartana verlaufen in der Regel ohne Komplikationen und sind selten lebensbedrohlich. Die Behandlung kann daher meist ambulant erfolgen. Mischinfektionen mit *Plasmodium falciparum* sollten jedoch sicher ausgeschlossen sein. Die Malaria tropica ist stets potenziell lebensbedrohlich und sollte stationär behandelt werden. Selbst nach Therapiebeginn können sich rasch bedrohliche Komplikationen entwickeln. Initial ist eine kontinuierliche Überwachung empfehlenswert. Patienten mit komplizierter Malaria tropica sollten auf einer Intensivstation behandelt werden, möglichst unter konsiliarischer Betreuung einer tropenmedizinischen Einrichtung (ggf. telefonisch). Malaria-Patienten sind nicht kontagiös, sie müssen nicht abge sondert behandelt werden. Inokulationen mit Blut von nicht bzw. nicht vollständig behandelten Patienten sind potenziell infektiös.

kurzgefasst: Die Malaria tropica beim Nicht-Immunen ist immer ein Notfall, der stets umgehende und stationäre Behandlung erfordert. Auch nach Therapiebeginn muss noch mit kurzfristiger Verschlechterung und Auftreten von Komplikationen gerechnet werden.

Therapie der Malaria tertiana und quartana

Mittel der Wahl zur Therapie der Malaria tertiana und quartana ist unverändert Chloroquin oral (**Tab.1**). Bei in Südostasien (v.a. Neuguinea), der Pazifikregion und Südamerika erworbenen Infektionen mit *Plasmodium vivax* ist vereinzelt mit Chloroquin-Resistenz zu rechnen (1). Hier kann initial oder bei Chloroquin-Versagen mit Mefloquin behandelt werden (Dosierung wie bei Malaria tropica). Bei Malaria tertiana sollte eine Nachbehandlung mit Primaquin angeschlossen werden, um möglicherweise vorhandene Hypnozoiten (persistierende Gewebeformen) in der Leber abzutöten und so Rezidive zu verhindern. In einigen Gebieten von Ostasien und Ozeanien kommen *P. vivax*-Stämme mit verminderter Primaquin-Empfindlichkeit vor (4), bei denen eine Behandlung mit höheren Dosen empfehlenswert ist.

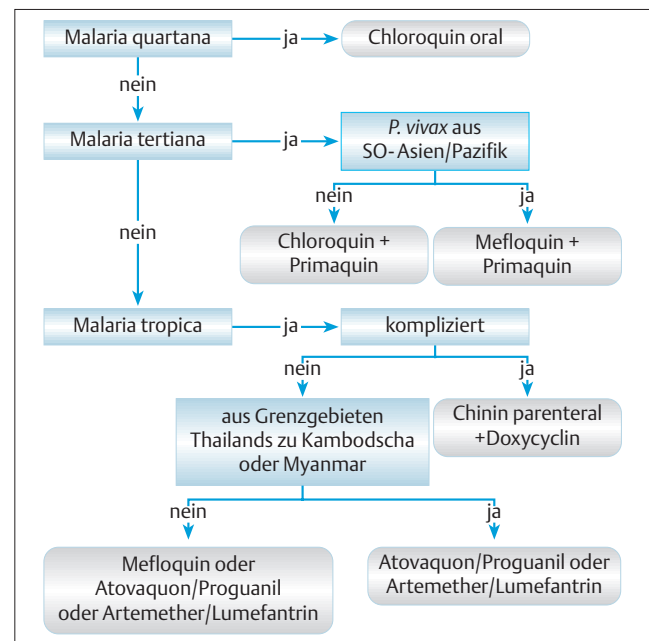


Abb.1 Therapie der Malaria.

Therapie der Malaria tropica

Bei Malaria tropica ist die Therapie abhängig von:

- Schweregrad der Erkrankung (unkompliziert oder kompliziert),
 - Infektionsgebiet (Resistenzen!) und
 - einer eventuellen Chemoprophylaxe oder Vorbehandlung.
- In der Regel wird man ein Medikament, das bei prophylaktischer Anwendung versagt hat, nicht im selben Fall zur Therapie anwenden.

Resistenzproblematik

Therapie und Chemoprophylaxe der Malaria tropica werden zunehmend erschwert durch die Verbreitung von Resistenzen. Da Resistenzen von *P. falciparum* gegen Chloroquin mittlerweile in den meisten

Institut

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin (Leiter: Prof. Dr. med. T. Löscher), Medizinische Klinik Innenstadt (komm. Direktor: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff), Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Korrespondenz

Prof. Dr. med. T. Löscher · Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin · Leopoldstraße 5 · 80802 München · Tel.: 089/21803517 · Fax: 089/336112 · E-Mail: loescher@lrz.uni-muenchen.de

eingereicht: 8.4.2003 · akzeptiert: 13.5.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1294–1296 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab.2 Therapie der unkomplizierten Malaria tropica (* Präparateauswahl, Vollständigkeit nicht garantiert, ** für normalgewichtige Erwachsene).

Medikament	Dosierung**	Kontraindikationen	Mögliche Interaktionen
Mefloquin (Lariam®)*	initial 750mg (3 Tbl.), nach 6–8h weitere 500mg (2 Tbl.); falls KG über 60kg: nach weiteren 6–8h weitere 250mg (1 Tbl.)	Krampfanfälle oder psychische Störungen in der Anamnese, Schwangerschaft (1. Trimenon), Kinder < 5kg oder < 3 Monate	Bradykardie möglich bei gleichzeitiger Gabe von Betablockern, Calcium-Antagonisten, Antiarrhythmika, Digitalis, Antidepressiva
Atovaquon/ Proguanil (Malarone®)*	1000mg/400mg (= 4 Tbl.) als Einzeldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Schwangerschaft, Kinder < 11 kg	Reduktion der Atovaquon-Plasmaspiegel durch Metoclopramid, Tetracyclin, Rifampicin, Rifabutin
Artemether/ Lumefantrin (Riamet®)*	80mg/480mg (= 4 Tbl.) initial, nach 8h weitere 4 Tbl., dann 2-mal tgl. je 4 Tbl. an Tag 2 +3 (entspricht insgesamt 24 Tbl.)	Herzerkrankungen, QTc-Verlängerung, plötzlicher Herztod i. d. Familienanamnese, Schwangerschaft, Kinder < 12 Jahre und/oder < 35 kg	Medikamente die Cytochrom CYP2D6 hemmen, z.B. Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Cimetidin, Protease-Inhibitoren

Tab.1 Therapie der Malaria tertiana und Malaria quartana.

Chloroquin oral	
–	Erste Dosis: 10 mg Base/kg (4 Tbl. Chloroquinphosphat 250 mg) ^a
–	2. Dosis (nach 6–8 Stunden): 5 mg Base/kg (2 Tbl. Chloroquinphosphat 250 mg) ^a
–	2. und 3. Tag: 5 mg Base/kg (2 Tbl. Chloroquinphosphat 250 mg) ^a
zur Prävention von Rezidiven bei Malaria tertiana:	
Primaquin oral (anschließend an die Chloroquin-Therapie)	
–	Erwachsene: 15 mg einmal täglich über 14 Tage ^{a,b}
–	Kinder (ab dem vollendeten 1. Lebensjahr): 0,25 mg pro kg tgl. ^b
–	Cave: Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolyse) ^c
^a Dosis für normalgewichtige Erwachsene	
^b bei Infektion in Papua Neuguinea, Irian Jaya oder Solomon-Inseln sowie bei Versagen einer ersten Primaquin-Therapie Erhöhung der Tagesdosis auf 0,33 mg/kg (Erwachsene 30 mg/Tag) empfehlenswert	
^c vorherige Bestimmung der G-6-PD-Aktivität empfehlenswert	

Verbreitungsgebieten häufig sind (1), wird es kaum mehr zur Therapie der importierten Malaria tropica oder zur Chemoprophylaxe eingesetzt (in Entwicklungsländern noch häufig angewandt mangels kostengünstiger Alternativen). Sulfadoxin/Pyrimethamin (in Deutschland nicht mehr zugelassen) und andere Sulfa/Pyrimethamin-Kombinationen werden vor allem in Afrika zur Therapie der chloroquinresistenten Malaria tropica verwendet. Sulfa/Pyrimethamin-Resistenzen sind in Südostasien bereits häufig, in Afrika und anderen Regionen zunehmend. Multiresistenz mit verminderter Empfindlichkeit auch gegenüber Mefloquin und Chinin wird vor allem in Südostasien beobachtet (1,10), sporadisch weltweit. Resistenzen gegen Atovaquon/Proguanil und Artemether/Lumefantrin sind derzeit noch selten. Andere Artemisinin-Präparate werden als Monosubstanzen oder in Kombinationen zunehmend in Asien und Afrika angewandt (in Deutschland nicht zugelassen). Bei Monotherapie mit den kurzwirksamen Artemisinen kommt es nach rascher initialer Wirkung und Verschwinden der Parasiten nicht selten zu einer Rekrudescenz (Wiederaufflackern). Daher wird grundsätzlich eine Kombination mit länger wirksamen Antimalariamitteln empfohlen (3).

Unkomplizierte Malaria tropica

Die unkomplizierte Malaria tropica kann oral behandelt werden. Da Chloroquin nur noch in wenigen Gebieten zuverlässig wirkt, werden andere Medikamente bevorzugt. Mittel der Wahl sind heute Mefloquin, Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin (Tab.2). Bei der Auswahl sind Kontraindikationen und besondere Patientenrisiken (z.B. Alter, Schwangerschaft, Komedikation, Vorerkrankungen) zu beachten. Mefloquin-Resistenz von *P. falciparum* tritt zunehmend in Südostasien auf (bis über 50% in den Grenzgebieten von Thailand zu Myanmar und Kambodscha). Eine dort erworbene Malaria tropica sollte daher besser mit Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin behandelt werden. Halofantrin sollte wegen Kardiotoxizität und unsicherer Resorption nur noch in begründeten Ausnahmefäl-

len eingesetzt werden (8). Der Abfall der Parasitämie ist mindestens einmal täglich zu überprüfen. Die Therapie muss bei Resistenzverdacht und bei Komplikationen angepasst werden.

kurzgefasst: Mittel der Wahl zur oralen Therapie der unkomplizierten Malaria tropica sind heute Mefloquin, Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin.

Komplizierte Malaria tropica

Liegen Kriterien einer komplizierten Malaria vor (siehe Malaria – Diagnostik) oder bei nicht gewährleister Bioverfügbarkeit einer oralen Therapie (z.B. Resorptionsstörungen, profuses oder rezidivierendes Erbrechen) ist initial eine parenterale Therapie mit rasch wirksamen Medikamenten wie Chinin oder Artemisinin-Derivaten erforderlich. Parenterale Artemisinin-Präparate sind derzeit in Deutschland nicht zugelassen, stehen jedoch bei Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit von Chinin über die Tropeninstitute zur Verfügung.

Die Chinin-Therapie erfolgt stets per infusionem (keine i.v.-Injektion!). Sie wird so rasch wie möglich mit einer „loading dose“ begonnen (Tab.3). Danach beträgt die Tagesdosis 30 mg Chininsalz/kg. Liegen nach 3 Tagen weitere Zeichen eines Multiorganversagens vor, sollte die Tagesdosis um 30–50% reduziert werden (Gefahr der Akkumulation). Die Dosis wird um die Hälfte reduziert, wenn die QTc-Zeit um mehr als 25% ansteigt. Dies gilt v.a. für Patienten mit Nierenversagen (falls möglich: Plasmaspiegel-Bestimmungen). Bei Besserung des Zustandes kann von Chinin parenteral auf dieselbe Dosis Chinin oral übergegangen werden. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt 7 Tage.

Zur Vermeidung von Rekrudescenzen sollte zusätzlich über 7 Tage Doxycyclin gegeben werden (3 mg/kg KG/Tag; normalgewichtige Erwachsene 200 mg/Tag); grundsätzlich auch bei Einreise aus Afrika, obwohl hier Chinin-Resistenzen bisher selten sind (1,11). Doxycyclin ist kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen. In diesem Fall sollte Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Einrichtung genommen werden. Alternativ zu Doxycyclin kann auch Clindamycin eingesetzt werden (5),

kurzgefasst: Eine komplizierte Malaria tropica wird mit Chinin per infusionem behandelt. Eine Kombination mit Doxycyclin ist empfehlenswert.

Überwachung und sonstige Therapiemaßnahmen

Je nach Schwere der Erkrankung sind Kontrollen der klinischen Befunde (Temperatur, Herz- und Atemfrequenz, RR, EKG, Flüssigkeitsbilanz, ggf. ZVD, neurologischer Status), der Parasitämie (mindestens einmal täglich, bei komplizierter Malaria mehrfach täglich) sowie der Labor- und Funktionsparameter (Hb, Blutbild mit Thrombozyten, Gerinnungsstatus, Blutzucker, Ausscheidung über 24 Stunden, Kreati-

Tab. 3 Therapie der komplizierten Malaria tropica.

Mittel der Wahl	Dosierung	Nebenwirkungen
Chinin-HCl per infusionem ^{a, b} (z. B. 10 mg/kg in 500 ml bzw. 10 ml/kg Glukose 5% oder NaCl 0,9%)	Beginn mit „loading dose“: 7 mg/kg über ca. 30 min, dann 10 mg/kg über die nächsten 4 h (alternativ 20 mg/kg KG über 4 h ^d), dann 10 mg/kg alle 8 h ^e (Tagesdosis: 30 mg/kg)	Hyperinsulinämische Hypoglykämie ^f , Tinnitus, Hör- und Sehstörungen, Nausea, Lebertoxizität, Medikamenten-Fieber, Herzrhythmusstörungen; Selten: Hämolyse, Thrombozytopenie, Vaskulitis, granulomatöse Hepatitis

^a Kombination mit Doxycyclin 3 mg/kg pro Tag (oder Clindamycin) empfehlenswert

^b sobald möglich orale Gabe (s. Text), Behandlungsdauer insgesamt 7 Tage

^c keine loading dose bei Mefloquin- oder Chinin-Gabe während der letzten 24 h

^d bevorzugte „loading dose“ bei Kindern

^e bei Kindern < 2 Jahren 10 mg/kg alle 12 Stunden

^f gehäuft bei Kindern und in der Schwangerschaft (engmaschige Blutzucker-Kontrolle, Glukose-Infusion)

nin-Wert, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Säure-Basen-Status und Blutgasanalyse) angezeigt. Initial und bei Komplikationen ist immer eine engmaschige Überwachung erforderlich, im weiteren Verlauf je nach Befund. **Kriterien für das Ansprechen der Therapie** sind: klinische Besserung, Normalisierungstendenz von Thrombozyten und LDH, Reduktion der asexuellen Parasiten im Blutausschick nach spätestens 48 Stunden (sonst Verdacht auf Resistenz! Kurz nach Therapiebeginn ist ein Anstieg der Parasitenzahl aber möglich). Bei erfolgreicher antiparasitärer Therapie dauert es in der Regel 3–4 Tage bis keine Parasiten mehr in Blutausschick und Dickem Tropfen nachweisbar sind, gelegentlich auch länger.

Bei hohem Fieber (> 39°C) sollte Paracetamol (keine Thrombozytenaggregationshemmer) gegeben werden, bei unzureichender Wirkung zusätzlich eine physikalische Kühlung erfolgen (11). Bei komplizierter Malaria ist eine kontinuierliche Überwachung notwendig mit Bilanzierung von Elektrolyt- und Wasserhaushalt (Vermeidung von Hypervolämie und Begünstigung eines Lungenödems), Korrektur der renalen Insuffizienz; ggf. sind Dialyse/Hämodilution (rechtzeitiger Beginn), assistierte Beatmung, Antikonvulsiva (z. B. Benzodiazepine), Bluttransfusionen und Substitution von Gerinnungsfaktoren erforderlich (9, 11). Kortikosteroide erwiesen sich bei zerebraler Malaria als ungünstig (6). Eine grundsätzliche Heparinisierung ist nicht indiziert (2, 11). Bei schwerwiegenden Komplikationen und hoher Parasitämie (15% und mehr) kann durch Blutaustauschtransfusion eine drastische Senkung der Parasitämie und in einigen Fällen eine rasche klinische Besserung erreicht werden; hierzu liegen derzeit jedoch keine aussagekräftigen kontrollierten Studien vor (7).

kurzgefasst: Bei kompliziertem Verlauf mit lebensbedrohlichen Organstörungen ist die intensivmedizinische supportive Therapie mitentscheidend für Verlauf und Prognose.

Besondere Patientengruppen

Malaria tertiana und quartana bei Kindern und Schwangeren werden mit Chloroquin behandelt. Primaquin zur Nachbehandlung der Malaria tertiana sollte erst ab dem 1. Lebensjahr und postpartal sowie nach dem Abstillen angewandt werden. Mittel der Wahl zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica bei Schwangeren im 1. Trimenon und bei Säuglingen unter 3 Monaten und/oder 5 kg KG ist Chinin oral (3-mal 10 mg Chininsalz/kg pro Tag über 7 Tage), danach kann auch Mefloquin angewandt werden. Atovaquon/Proguanil (bei Kin-

dem ab 11 kg KG) und Artemether/Lumefantrin (bei Kindern ab 12. Lebensjahr und 35 kg KG) sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Die komplizierte Malaria tropica wird auch bei Kindern und in der Schwangerschaft mit Chinin per infusionem behandelt (Tab. 3). Vor allem bei Infektionen aus Gebieten mit verminderter Chinin-Sensitivität (z. B. Südostasien) ist eine Kombination mit Clindamycin (2-mal 10 mg/kg pro Tag über 3–7 Tage) empfehlenswert. Doxycyclin ist in der Schwangerschaft und bei Kindern < 8 Jahren kontraindiziert.

Fazit

Während Malaria tertiana und quartana meist ambulant und mit Chloroquin behandelt werden können, ist die Malaria tropica stets ein Notfall, der umgehende stationäre Behandlung erfordert. Aufgrund zunehmender Resistenzen werden heute vor allem Mefloquin, Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica eingesetzt. Komplizierte Fälle müssen intensivmedizinisch behandelt und überwacht werden. Mittel der Wahl ist hier Chinin per infusionem, bevorzugt in Kombination mit Doxycyclin. Da bei allen Medikamenten Resistenzen vorkommen, sind engmaschige Überwachung des Therapieerfolgs und gegebenenfalls Therapieänderungen notwendig. Bei Problemen sollte grundsätzlich Kontakt mit einem Tropenmediziner oder einer tropenmedizinischen Einrichtung (www.dtg.mwn.de/institut.htm) aufgenommen oder der Patient dorthin überwiesen werden.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Weitere Informationen: Die aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Malaria der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) sind abrufbar unter www.awmf.org oder www.dtg.mwn.de. Die jährlich aktualisierten Empfehlungen zur Malariaphylaxe der DTG können gegen Einsendung eines frankierten Rückumschlages kostenlos bezogen (DTG – Infoservice, Postfach 40 04 66, D-80704 München) werden. Laufende Aktualisierungen sind unter www.dtg.mwn.de abrufbar.

Literatur

- Ebrahim GJ. Resistance to antimalarials. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 192–193
- Hemmer CJ, Kern P, Holst FG, Nawroth PP, Dietrich M. Neither heparin nor acetylsalicylic acid influence the clinical course in human *Plasmodium falciparum* malaria: a prospective randomised study. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 608–612
- Ittarat W, Pickard AL, Rattanasingachan P et al. Recrudescence in artesunate-treated patients with falciparum malaria is dependent on parasite burden not on parasite factors. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 147–152
- Jelinek T, Nothdurft HD, Von Sonnenburg F, Loscher T. Long-term efficacy of primaquine in the treatment of vivax malaria in nonimmune travelers. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 322–324
- Lell B, Kremsner PG. Clindamycin as an antimalarial drug: review of clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2315–2320
- Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000972
- Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1192–1198
- Wesche DL, Schuster BG, Wang WX, Woosley RL. Mechanism of cardiotoxicity of halofantrine. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 521–529
- White N. The management of severe falciparum malaria. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 673–674
- Wongsrichanalai C, Sirichaisinthop J, Karwacki JJ et al. Drug resistant malaria on the Thai-Myanmar and Thai-Cambodian borders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 41–49
- World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (Suppl 1); 1–31