

# Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria

*Version Juli 2016*

## Verantwortliche Institution

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)

### Inhalt

1. Ziele und Kontext
2. Diagnostik
  - 2.1. Wann sollte eine Malariadiagnostik veranlasst werden
  - 2.2. Wer kann die Diagnostik durchführen
  - 2.3. Notwendige Basisdiagnostik
  - 2.4. andere in Einzelfällen nützliche Diagnostik
  - 2.5. weitere Diagnostik bei Erregernachweis
  - 2.6. überflüssige Diagnostik
3. Therapie
  - 3.1. Einordnung in die Therapiegruppe
  - 3.2. Notwendige Therapie
    - Unkomplizierte Malaria tropica und Knowlesi-Malaria
    - Malaria tertiana und Malaria quartana
    - Komplizierte Malaria tropica und Knowlesi-Malaria
  - 3.3. Überwachung und Verlaufskontrolle
  - 3.4. Andere in Einzelfälle nützliche Therapie
  - 3.5. Überflüssige Therapie
  - 3.6. wann ambulant, wann stationär
  - 3.7. besondere Patientengruppen
    - Kinder
    - Schwangere

## 1. Ziele und Kontext

Es ist Anliegen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) (externer Link: [www.dtg.org](http://www.dtg.org)), mit dieser Leitlinie dem (Fach-) Arzt bei seinen therapeutischen Entscheidungen eine konkrete Hilfestellung zu geben. Diese Leitlinie soll alle Ärzte unterstützen, die mit einer Malariaerkrankung konfrontiert werden. Bei Problemen sollte grundsätzlich nicht gezögert werden, Kontakt mit einem Tropenmediziner oder mit einer tropenmedizinischen Einrichtung (externer Link: [www.dtg.org/institut.html](http://www.dtg.org/institut.html)) aufzunehmen oder den Patienten umgehend dorthin zu überweisen.

Im Abschnitt „Diagnostik“ werden im Wesentlichen Fragen in Hinblick auf therapeutische Entscheidungen berücksichtigt. Im Abschnitt „Therapie“ werden die Empfehlungen zur Behandlung eines Patienten mit diagnostizierter Malaria dargelegt. Die Maßnahmen zur Herbeiführung des Konsenses sind am Ende aufgeführt.

## **Allgemeines zur Malaria**

Die Malaria ist eine der wichtigsten importierten parasitären Erkrankungen. Bei etwa 75% der importierten Malariafälle in Deutschland handelt es sich um eine Malaria tropica (Falciparum-Malaria), und etwa 75% der Infektionen werden aus Afrika mitgebracht. Die Letalität der importierten Malaria tropica (Falciparum-Malaria) liegt bei 0,5 – 1%. Es erkranken Touristen und beruflich im Ausland tätige Personen, sehr häufig aber auch Migranten nach einem Heimaturlaub, „VFR = *visiting friends and relatives*“.

Am wichtigsten ist die Malaria tropica (Falciparum-Malaria), da bei dieser rasch lebensbedrohliche Verläufe auftreten können. Die Malaria tertiana verläuft meist ohne wesentliche Komplikationen; in den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend über schwer verlaufende *P. vivax*-Infektionen berichtet. Bei Malaria tertiana (*P. vivax* und *P. ovale*) können ausgehend von in der Leber verbleibenden Parasitenstadien – sogenannten Hypnozoiten - noch nach Jahren Rezidive auftreten. Die Malaria quartana durch *P. malariae* ist selten und verläuft i.Allg. harmlos. In Südostasien kann *P. knowlesi*, eine Plasmodien-Art, die natürlicherweise bei Makaken vorkommt, auf den Menschen übertragen werden und zu fulminanten Verläufen führen.

Die Verbreitung der Malaria ist vorwiegend auf tropische und einige subtropische Gebiete beschränkt, nur gelegentlich treten autochthone Fälle in gemäßigten Zonen auf (z.B. 2011 in Griechenland). Nur wenige Gebiete in den Tropen und Subtropen sind malariafrei, z.B. Karibik (außer Haiti und Dom. Republik), Nordafrika, Hongkong, Singapur, Polynesien. *P. knowlesi* kommt in Südostasien vor. Eine orientierende Angabe über die Malaria-Endemiegebiete der Malaria findet sich auf der Karte der Prophylaxeempfehlungen der DTG (externer Link: [www.dtg.org](http://www.dtg.org)).

## **2. Diagnostik**

## 2.1. Wann sollte eine Malariadiagnostik grundsätzlich **veranlasst werden?**

- Die Inkubationszeit der Malaria tropica (Falciparum-Malaria) liegt meist zwischen 6 Tagen und 6 Wochen, selten bis zu etwa 120 Tage. Nur bei Migranten aus Endemiegebieten (die in ihrer Kindheit häufiger Malaria-Infektionen überlebt und dadurch eine Teilimmunität erworben haben) kann die *Plasmodium falciparum*-Infektion auch erst nach Jahren manifest werden. Bei jedem Fieber bis 4 Monate nach Rückkehr aus Malariagebieten soll daher sofort eine Malaria tropica (Falciparum-Malaria) ausgeschlossen werden. Bei Migranten und bei Personen, die hier leben aber in Malariagebieten aufgewachsen sind und auf Heimaturlaub waren (sog. VFR = visiting friends and relatives), sollte bei jedem unklaren Fieber auch Jahre nach Rückkehr an Malaria gedacht werden.
- Bei jedem Patienten mit Fieber unklarer Ursache (FUO), insbesondere mit rezidivierendem Fieber alle 48 oder 72 Stunden nach vorübergehendem Aufenthalt in Malaria-Endemiegebieten bis mehrere Jahre vor Erkrankungsbeginn könnte eine Malaria tertiana oder eine Malaria quartana vorliegen und es soll eine entsprechende Diagnostik veranlasst werden.

### **Immer zu beachten**

- Die Diagnostik der Malaria ist unabhängig davon, ob nur ein monosymptomatisches Fieber vorliegt oder ein Fieber mit Begleitsymptomen.
- Der Fiebertyp spielt bei der Malaria tropica (Falciparum-Malaria) keine Rolle, das Fieber kann völlig unregelmäßig verlaufen.
- Häufige weitere Symptome sind Kopf-, Glieder- und Rückenschmerzen; auch Durchfälle mit Fieber sind nicht selten ein Symptom der Malaria.
- Labordiagnostisch sind eine Thrombozytopenie und/oder ein erhöhter LDH-Wert charakteristisch, jedoch nicht obligat. Eine Anämie ist ebenfalls zu Beginn der Erkrankung nicht obligat.
- Bei Patienten aus Malaria-Endemiegebieten mit Fieber ist zu bedenken, dass eine asymptomatische Parasitämie vorliegen kann, welche nicht die Ursache der aktuellen Symptomatik ist. Andere Fieberursachen müssen ausgeschlossen werden.
- Eine korrekt durchgeführte medikamentöse Malariaphylaxe oder das Nichtbemerken von Mückenstichen im Reiseland schließen die Möglichkeit einer Malaria nicht aus.
- Familienangehörige von Patienten, die sich ebenfalls im Malaria-Endemiegebiet aufgehalten haben, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ebenfalls malariagefährdet sind

### **Ausnahmen**

In sehr seltenen Fällen werden Malaria-Erreger auch außerhalb ihrer Verbreitungsgebiete übertragen, entweder durch infizierte Moskitos, die mit Flugzeugen bzw. im Gepäck importiert werden, oder durch lokal vorhandene Moskitos, die sich an einem parasitärischen Menschen infiziert haben. Zudem ist eine Übertragung durch Transfusion oder Transplantation, durch Laborexposition, durch Nadeln und Spritzen (z.B. bei i.v. Drogengebrauch) oder konnatal möglich.

## 2.2. Wer kann die Diagnostik durchführen?

Jeder Arzt, der Erfahrung in der Herstellung und Beurteilung von dünnen und dicken Blutaussstrichen („Dicker Tropfen“) zum Nachweis von Plasmodien hat.

Ansonsten: Unverzögliche Einsendung bzw. Überbringung (siehe unten) an ein geeignetes Labor oder tropenmedizinische Einrichtung (externer Link: [www.dtg.org/institut.html](http://www.dtg.org/institut.html)). Das Labor soll parasitologisch ausgewiesen sein und an externen Qualitätskontrollen (Ringversuchen) zur parasitologischen Malariadiagnostik teilnehmen. Das Labor sollte angewiesen werden, das Untersuchungsergebnis sofort mitzuteilen.

## 2.3. Notwendige Basisdiagnostik

**Entscheidend ist der direkte mikroskopische Nachweis der Plasmodien im Blut (im Blutaussstrich und/oder im Dicken Tropfen). In bestimmten Fällen können auch andere Methoden nützlich sein (siehe 2.4.)**

Die Anfertigung (s.u.) und Beurteilung parasitologischer Blutaussstriche erfordert viel Erfahrung, die oft nur bei spezialisierten Ärzten und MTAs oder in tropenmedizinischen Institutionen vorhanden ist. Wenn keine ausreichende Erfahrung vorliegt, soll bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Malaria umgehend Blut in einem spezialisierten Labor (s.o.) untersucht werden. Die sofortige Einsendung von luftgetrockneten, unfixierten, ungefärbten dicken Blutaussstrichen (Dicken Tropfen) und Methanol-fixierten, ungefärbten dünnen Blutaussstrichen sowie von 2 ml EDTA-Blut per Bote oder Taxi auch über größere Entfernungen kann lebensrettend sein. Das Resultat soll innerhalb weniger Stunden vorliegen.

Der dicke Blutaussstrich („Dicker Tropfen“) hat den Vorteil, dass durch die fehlende Fixierung und die Lyse der roten Blutkörperchen einzelne Parasiten auch in mehreren Schichten von Erythrozyten mikroskopisch untersucht werden können. Im Vergleich zum dünnen Blutaussstrich ist die Sensitivität für den Nachweis von Plasmodien im Dicken Tropfen um das etwa 10fache erhöht. Obwohl die Beurteilung erschwert ist, gelingt es dem erfahrenen Untersucher meist schon im Dicken Tropfen die verschiedenen Plasmodienarten zu unterscheiden. In der Regel ist zumindest eine Unterscheidung zwischen *P. falciparum* und den anderen Plasmodien-Infektionen möglich. Zusätzliche Informationen für die Spezies-Diagnostik liefert die Mikroskopie des dünnen Ausstrichs. *P. knowlesi* ist mikroskopisch schwer von den anderen Plasmodien zu differenzieren. Die Nachweisgrenze der Mikroskopie liegt bei 50 Parasiten pro Mikroliter Blut, das entspricht einer Parasitämie von unter 0,001%.

Grundsätzlich soll bei Infektionen mit *P. falciparum* und *P. knowlesi* immer auch die Parasitendichte ermittelt werden, da die Höhe der Parasitämie die Wahl des therapeutischen Vorgehens mitbestimmt (s.u.) und im Verlauf die Wirksamkeit der Therapie anzeigt (Resistenzen). Allerdings kann während der Sequestrationsphase (parasitierte Erythrozyten adhären an das Kapillarendothel) einer synchronisierten Malaria tropica (Falciparum-Malaria) die Parasitendichte trotz fortgeschrittener

Infektion niedrig sein, daher die Empfehlung die Bestimmung der Parasitendichte nach circa 12 Stunden zu wiederholen.

Während der Nachweis von Plasmodien im Blutaussstrich und/oder Dicken Tropfen das Vorliegen einer Malaria sichert, schließt ein negatives Untersuchungsergebnis diese Erkrankung nicht aus. Zu Beginn einer Malaria können die Parasiten so spärlich sein, dass sie auch im Dicken Tropfen noch nicht nachgewiesen werden können. Bei anhaltender Symptomatik und weiter bestehendem Verdacht auf das Vorliegen einer Malaria soll der Plasmodiennachweis in 12 bis 24-stündlichem Abstand wiederholt werden. Dabei kann Blut unabhängig vom Fiebrerhythmus abgenommen werden, da Plasmodien grundsätzlich jederzeit und nicht nur während des Fieberanstiegs nachweisbar sind.

## 2.4. Andere in Einzelfällen nützliche Diagnostik

### **Malaria-Schnelltests (rapid diagnostic tests = RDT oder rapid test device = RTD)**

Diese beruhen auf dem immunologischen Nachweis von Plasmodien-Antigenen mittels monoklonaler Antikörper auf Papierstreifen und weisen eine dem Dicken Tropfen vergleichbare Sensitivität und Spezifität auf (dies gilt allerdings nur für *P. falciparum*). Allerdings sind in Einzelfällen falsch-negative Testausfälle trotz hoher Parasitenzahl im Blut möglich, z.B. durch ein sog. Prozonen-Phänomen (Präzipitationshemmung).

Nur wenn Dicker Tropfen und dünner Blutaussstrich nicht in angemessener Zeit und Qualität zur Verfügung stehen (sofort beim kritisch kranken Patienten; innerhalb weniger Stunden beim leicht kranken Patienten mit Malariaverdacht) kann ein RDT eingesetzt werden, dabei soll ein RDT verwendet werden, der sowohl das Antigen „Histidin-rich-protein“ als auch das Antigen „Plasmodien-spezifische LDH“ nachweist. Bei positivem Testausfall wird die Behandlung begonnen und die Mikroskopie (mit Bestimmung der Spezies und der Parasitendichte) kann einige Stunden später nachgeholt werden. Bei negativem Testausfall kann die Mikroskopie um mehrere Stunden verschoben werden. Nur wenn Hinweise auf einen schweren Verlauf vorhanden sind („*danger signs*“), soll auch bei negativem RDT der Patient stationär (ggf. Intensivstation) aufgenommen und sofort ein Dicker Tropfen gemacht werden: schlechter Allgemeinzustand, neurologische Symptomatik, Kreatinin >3 mg/dl (>265,5 µmol/l); INR >1,5; Hb <8 g/dl; Thrombozyten <100 G/l; Hypoglykämie.

### **Nachweis Plasmodien-spezifischer DNA**

Es ist möglich, DNA von Plasmodien nach Amplifikation mittels PCR spezifisch nachzuweisen. Eine Real-Time-PCR steht ebenfalls zur Verfügung. Diese Methoden sind für die Routinediagnostik meist nicht verfügbar, können aber durchaus bei speziellen Fragestellungen herangezogen werden, z.B.:

- Speziesdifferenzierung bei geringer Parasitendichte
- Speziesdifferenzierung wenn eine *P. knowlesi*-Infektion vorliegen könnte
- sicherer Ausschluss einer Plasmodieninfektion (z.B. vor Organtransplantationen oder Bluttransfusionen beim Spender)
- Einsendung von Organproben (z.B. gerichtsmedizinische Fragestellungen)

Bei Unsicherheiten bezüglich der Parasitenidentifikation im Ausstrich und speziell bei Verdacht auf eine Mischinfektion im Ausstrich ist eine PCR-Untersuchung sinnvoll.

## 2.5. Notwendige weitere Diagnostik bei Erregernachweis

Nach Diagnose einer Malaria soll der Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden, da dieser die Therapie mitbestimmt. Dazu sind folgende Untersuchungen erforderlich:

- **Körperlicher Untersuchungsbefund: Körpertemperatur; Herzfrequenz und Blutdruck; Atemfrequenz; Bewusstseinszustand; Hinweis auf anderen Infektfokus**
- **Laborwerte: rotes und weißes Blutbild, Thrombozytenzahl, CRP, Blutzucker, Kreatinin (oder Cystatin C), Transaminasen, Bilirubin, Elektrolyte; bei *P. falciparum* und *P. knowlesi* Quantifizierung der Parasiten (Parasitämie) als Parasitenzahl/ $\mu$ l oder als prozentualer Anteil der infizierten Erythrozyten an der Gesamterthrozytenzahl**
- **Apparative Untersuchungen: EKG**

Wenn der Allgemeinzustand schlecht ist oder wenn eine komplizierte Malaria vorliegt (s.u.), sollen folgende Untersuchungen zusätzlich erfolgen:

- Gerinnungsstatus
- Bestimmung der Blutgase mit Säure-Basen-Status
- Laktat
- Gesamtkalzium und ionisiertes Kalzium, Phosphat
- Harnmenge
- Röntgen-Thorax
- Blutkulturen

Folgende Parameter sind prognostisch bedeutsam und können vor Beginn der Therapie ebenfalls bestimmt werden:

- LDH: Die Höhe korreliert mit der Schwere der Hämolyse
- bei Vorliegen einer Anämie sollen die Retikulozyten (bzw. der Retikulozyten-Index) bestimmt werden

Bei schweren Verläufen soll immer an die Möglichkeit einer bakteriellen Ko-Infektion gedacht werden. Darauf ist bei der klinischen Untersuchung zu achten und deshalb sollten die Entzündungsparameter wie z.B. CRP und eventuell auch Procalcitonin bestimmt werden, sehr hohe Werte ebenso wie eine Leukozytose und eine Granulozyten-Linksverschiebung können ein Hinweis auf eine bakterielle Ko-Infektion sein.

## 2.6. Überflüssige Diagnostik

Eine Bestimmung der Serumantikörper gegen Plasmodien ist nicht zur Akutdiagnostik einer Malaria geeignet.

## 3. Therapie

### 3.1. Einordnung in Therapiegruppe

#### Klassifizierung

**Die Therapie einer Malaria richtet sich danach, welche Form der Malaria vorliegt**

- Malaria tropica (Falciparum-Malaria) (Erreger: *Plasmodium falciparum*)
- Malaria tertiana (Erreger: *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale*-Subspezies)
- Malaria quartana (Erreger: *Plasmodium malariae*)
- Knowlesi-Malaria (Erreger: *Plasmodium knowlesi*)

**Bei einer Malaria tropica (Falciparum-Malaria) und einer Knowlesi-Malaria ist die Therapie abhängig**

- insbesondere vom Schweregrad der Erkrankung (s.u.)
- von einer eventuell durchgeführten medikamentösen Malariaprophylaxe
- von einer eventuellen Begleitmedikation

**Zusätzlich ist die Therapie in allen Fällen abhängig**

- von Allergien und Medikamentenunverträglichkeiten bzw. Kontraindikationen
- von Begleitkrankheiten
- vom Vorliegen einer Schwangerschaft

#### Untersuchungen zur Einordnung in Therapiegruppe

**Dementsprechend sollen zu Beginn der Therapie folgende Informationen vorliegen:**

- Allgemeine Anamnese inkl. Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme (insbesondere QTc-Zeit-Verlängerung)
- Angaben Art und Compliance einer medikamentösen Malaria-Prophylaxe
- Körperlicher Untersuchungsbefund
- Parasitologische Untersuchungsergebnisse:
  - Speziesdifferenzierung

- bei *P. falciparum* und *knowlesi*: Quantifizierung der Parasitenzahl (Parasitämie)
- Laboruntersuchungen und technische Befunde
- siehe oben: Diagnostik der Malaria

## **Schweregrad der Malaria tropica (Falciparum-Malaria) und der Knowlesi-Malaria**

**Eine Malaria tropica (Falciparum-Malaria) oder eine *Plasmodium knowlesi*-Malaria ist bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Befunde als bedrohlich oder sogar lebensbedrohlich anzusehen, und der Patient soll sofort auf eine Intensivstation verlegt werden. Ggf. ist eine supportive Therapie sofort einzuleiten:**

- Bewusstseinsbeeinträchtigung, zerebraler Krampfanfall
- respiratorische Insuffizienz, unregelmäßige Atmung, Hypoxie
- Hypoglykämie mit Blutzucker <40 mg/dl (<2,22 µmol/l)
- Schocksymptomatik (RRsys <90mmHg oder RR mittel <70mmHg trotz Volumentherapie)
- Spontanblutungen
- Azidose oder Laktaterhöhung (Bikarbonat <15 mmol/l, Laktat >5 mmol/l), Hyperkaliämie (>5,5 mmol/l)
- schwere Anämie (Hb <6 g/dl)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung <400 ml/24 Std. und/oder Kreatinin >2,5 mg/dl (>221 µmol/l), bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin- oder Cystatin C-Werte)
- Hämoglobinurie (ohne bekannten G6PD-Mangel)
- Hyperparasitämie (≥5% der Erythrozyten von *Plasmodium falciparum* befallen, bzw. >100.000 Parasiten/µl Blut bei *Plasmodium knowlesi*)

In diesen Fällen liegt eine „komplizierte Malaria tropica“ bzw. eine „komplizierte Knowlesi-Malaria“ vor. Es soll auch beachtet werden, dass das Risiko für schwere Verläufe bei Kleinkindern, Schwangeren und im Alter erhöht ist. Bei Vorkrankheiten sollen diese Kriterien ggf. individuell modifiziert werden (z.B. Anämie bei Kardiomyopathie Hb < 10g/dl).

## **3.2. Notwendige Therapie**

### **Unkomplizierte Malaria tropica (Falciparum-Malaria) und Knowlesi-Malaria**

**Zur Therapie der unkomplizierten Malaria sind gleich gut geeignet: Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin oder Dihydroartemisinin/Piperaquin**

Ausnahmen: Bei einer Malaria tropica bzw. einer Knowlesi-Malaria trotz Atovaquon/Proguanil-Prophylaxe soll die Therapie nicht mit Atovaquon/Proguanil erfolgen.

Bei relativ hohen Parasitendichten (mehr als 2% der Erythrozyten von *P. falciparum* befallen bzw. >20.000 Parasiten/µl Blut bei *P. knowlesi*) sind grundsätzlich Artemisinin-Präparate gegenüber dem Atovaquon/Proguanil wegen eines schnelleren Wirkungseintritts zu bevorzugen.



<b>Behandlung mit Atovaquon/Proguanil bei Erwachsenen</b>		
Atovaquon	1000 mg/d	einmal täglich über 3 Tage
+Proguanil	400 mg/d	einmal täglich über 3 Tage

<b>Behandlung mit Atovaquon/Proguanil bei Erwachsenen</b>		
Atovaquon	1000 mg/d	einmal täglich über 3 Tage
+Proguanil	400 mg/d	einmal täglich über 3 Tage

1 Tablette (Malarone® oder Generika) enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil

- **Pharmakokinetik:** Atovaquon hat eine schlechte orale Bioverfügbarkeit, die mit der Dosis und der Nahrung variiert. Es wird über die Leber eliminiert. Proguanil wird rasch resorbiert und in das aktive Cycloguanil und 4-Chlorophenylbiguanid metabolisiert. Es gibt große individuelle Schwankungen in der Verstoffwechslung von Proguanil.
- **Nebenwirkungen:** Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Husten, manchmal reversible Transaminasen-Anstiege
- **Interaktionen:** Metoclopramid, Rifampicin, Rifabutin und Doxycyclin können einen Abfall des Atovaquon-Spiegels bewirken. Proguanil kann die gerinnungshemmende Wirkung von Kumarinen verstärken.
- **Kontraindikationen:** Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min

<b>Behandlung mit Artemether-Lumefantrin bei Erwachsenen</b>	
Therapiebeginn:	80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Nach 8 Stunden:	80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Tag 2:	2 x tgl. 80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Tag 3:	2 x tgl. 80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin

<b>Behandlung mit Artemether-Lumefantrin bei Erwachsenen</b>	
Therapiebeginn:	80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Nach 8 Stunden:	80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Tag 2:	2 x tgl. 80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Tag 3:	2 x tgl. 80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin

1 Tablette Riamet® enthält 20 mg Artemether und 120 mg Lumefantrin

- **Pharmakokinetik:** Artemether wird schnell resorbiert, Lumefantrin langsamer. Die Einnahme muss mit einer fettreichen Mahlzeit erfolgen. Beide Substanzen sind in hohem Maß an Serumprotein gebunden. Artemether wird vor allem über Cytochrom CYP3A4/5 zu Dihydroartemisinin metabolisiert. Lumefantrin wird vor allem durch CYP3A4 abgebaut.
- **Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Palpitationen, abdominale Schmerzen
- **Interaktionen:** zu erwarten bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die ebenfalls durch CYP3A4 metabolisiert werden; Substanzen, die die QTc-Zeit verlängern
- **Kontraindikationen:** symptomatische Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte, mit klinisch relevanter Bradykardie oder mit Herzinsuffizienz, die mit einer verringerten linksventrikulären Auswurfraction einhergeht; Verlängerung der QTc-Zeit; plötzlicher Herztod in der Familienanamnese; gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlängerung der QTc-Zeit führen können oder die das Cytochrom CYP2D6 hemmen (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol- und Triazol-Antimykotika, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Metoprolol, Cimetidin, Protease-Inhibitoren); Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie).

<b>Behandlung mit Dihydroartemisinin/Piperaquin bei Erwachsenen</b>	
---	--

36 bis <75 kg Körpergewicht: 3 Tabletten als Einmaldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zur selben Uhrzeit  
 ≥75 bis 100 kg Körpergewicht: 4 Tabletten als Einmaldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zur selben Uhrzeit\*

- für eine Dosisempfehlung bei Patienten mit >100 kg KG liegen keine Daten vor.

1 Tablette Eurartesim<sup>®</sup> enthält 40 mg Dihydroartemisinin und 320 mg Piperaquin

- Einnahme: Eurartesim soll mit Wasser ohne Nahrung eingenommen werden. Jede Dosis sollte frühestens 3 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit von Piperaquin sollte innerhalb von 2 Monaten nach der ersten Behandlungskur keine zweite Behandlung mit Eurartesim erfolgen.
- Nebenwirkungen: Anämie, Kopfschmerzen, QT-Zeitverlängerung, Herzrhythmusstörungen, Asthenie, Fieber, Atemwegssymptome, abdominelle Beschwerden, zerebraler Krampfanfall, Husten, Übelkeit und Erbrechen, manchmal reversible Transaminasen-Anstiege
- Interaktionen: Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern; Piperaquin inhibiert CYP3A4, daher erhöht es möglicherweise die Plasmakonzentration anderer Substrate dieses Enzyms (z.B. HMG-CoA-Reduktasehemmer, antiretrovirale Substanzen, Ciclosporin); Dihydroartemisinin führt zu geringer Abnahme von CYP1A2, Vorsicht bei Einnahme von Theophyllin
- Kontraindikationen: QTc-Verlängerung (daher Anwendung nur bei Vorliegen eines EKG), symptomatische Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevante Bradykardie in der Anamnese; jegliche Herzerkrankungen, die für Arrhythmien prädisponieren (z.B. schwere Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz), Einnahme von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern

## Malaria tertiana und Malaria quartana

**Malaria tertiana**: Behandlung mit Artemether/Lumefantrin oder Atovaquon/Proguanil in derselben Dosierung wie bei Malaria tropica (s.o.), hinzuweisen ist darauf, dass es sich hierbei um einen off-Label-Use handelt.

**Malaria quartana**: Behandlung mit Chloroquin

### Behandlung der Malaria quartana mit Chloroquin:

Therapiebeginn:	10 mg Chloroquin-Base / kg KG
6 Stunden nach Therapiebeginn:	5 mg Chloroquin- Base / kg KG
24 Stunden nach Therapiebeginn:	5 mg Chloroquin- Base / kg KG
48 Stunden nach Therapiebeginn:	5 mg Chloroquin- Base / kg KG

Eine Tablette Resochin<sup>®</sup> (Chloroquin-phosphat) enthält 155 mg Chloroquin-Base.

- Nebenwirkungen: meist gering, evtl. Übelkeit und Erbrechen, sehr selten neuropsychiatrische Symptome oder zerebelläre Dysfunktion
- Kontraindikationen: Psoriasis, Porphyrie

Bei Malaria tertiana soll eine anschließende Behandlung mit Primaquin erfolgen um Hypnozoiten in der Leber zu eradizieren und so Rezidive zu verhindern. Vor Gabe des Primaquins soll ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden (Enzymbestimmung aus EDTA-Blut). Da es Hinweise dafür gibt, dass die Wirkung gegen Hypnozoiten am besten ist, wenn Primaquin gleichzeitig mit einer Chloroquin-Therapie durchgeführt wird (Synergismus), kann Chloroquin in der Dosierung von 155 mg Chloroquin-Base pro Tag über 7 Tage hinzugefügt werden.

Die Primaquin-Dosisangaben werden üblicherweise als Base ausgedrückt (15 mg Base entsprechen 26,3 mg Phosphatsalz).

#### Primaquin-Therapie

Bei *P. vivax*: 0,5 mg Base/kg KG einmal täglich über insgesamt 14 Tage

Bei *P. ovale* 0,25 mg Base/kg KG einmal täglich über insgesamt 14 Tage

- Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen; hämolytische Anämie bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (deshalb vor Primaquin-Gabe Ausschluss eines G6PD-Mangels). Einnahme immer mit dem Essen

- Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit und Kinder unter 1 Jahr

(Bei einem leichten G6PD-Mangel kann 0,75 mg/kg KG Primaquin-Base einmal wöchentlich für insgesamt 8 Wochen gegeben werden)

## **Komplizierte Malaria tropica (Falciparum-Malaria) und Knowlesi-Malaria**

Mittel der Wahl zur antiparasitären Therapie ist Artesunat i.v. Wenn Artesunat nicht verfügbar ist, kann auf Chinin i.v. ausgewichen werden (cave: Chinin-Resistenzen in Südostasien häufig). Die Behandlung soll immer auf einer Intensivstation erfolgen. Es soll immer ein Konsil durch einen mit der Therapie der komplizierten Malaria erfahrenen Tropenmediziner oder mit einer tropenmedizinischen Einrichtung eingeholt werden (evtl. telefonisch).

### **Artesunat**

Therapie der komplizierten Malaria tropica bzw. der komplizierten Knowlesi-Malaria mit iv Artesunat:  
2,4 mg / kg KG als Bolus über etwa 5 min jeweils bei Aufnahme, nach 12, 24, 48 und 72 Stunden.

Orale Anschlusstherapie:

Anschließend (4 Stunden nach der letzten Artesunat-i.v.-Dosis) Fortführung der Therapie mit Atovaquon/Proguanil in üblicher Dosierung (siehe oben).

Hinweise zum Artesunat:

- Das Präparat kann von Guilin Pharmaceutical Factory, Guangxi, Volksrepublik China, bezogen werden, diese Firma wurde 2010 im Rahmen des „WHO-drug prequalification

*programme*“ zertifiziert. Es ist auch im Rahmen von *compassionate programmes* über Import-Firmen zu erhalten (z.B. ACE Pharmaceuticals BV, Niederlande).

- Die Ampullen mit der Trockensubstanz werden zunächst mit 1 ml 5%iger Natriumbicarbonatlösung gelöst (schütteln bis klar!) und dann mit 5 ml 5%iger Glukose- oder 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt (schütteln bis klar!). Bei den 60 mg Ampullen ergibt sich damit eine Lösung von 10 mg/ml.
- Eine Änderung der Dosis bei Nierensuffizienz ist nicht erforderlich, ebenfalls nicht unter Hämofiltration oder Hämodialyse. Eine Änderung der Dosis bei Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich.
- Nebenwirkungen des Artesunat sind: fieberhafte Reaktionen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, vorübergehende Retikulozytopenie.
- Nicht selten wurden Neutropenien sowie transfusionspflichtige Hämolysen bis zu vier Wochen nach Therapie beobachtet. Es sollen daher nach 14 Tagen und nach 28 Tagen Kontrolluntersuchungen des Blutbildes erfolgen.

## Chinin

Therapie der komplizierten Malaria tropica bzw. der Knowlesi-Malaria mit Chinin:

- (1) loading dose 20 mg Chinindihydrochlorid / kg KG (entsprechend 16,4 mg Chinin-Base / kg KG) über 4 Stunden (siehe unten) per infusionem, nach einer 4-stündigen Pause gefolgt von
  - (2) Erhaltungsdosis: 8-stündlich 10 mg Chinindihydrochlorid / kg KG (entsprechend 8-stündlich 8,2 mg Chinin-Base / kg KG) über jeweils 4 Stunden per infusionem bis zum Umsetzen auf eine orale Abschlusstherapie
- in Kombination mit Doxycyclin bzw. Clindamycin

- Als Chininsalz zur intravenösen Anwendung ist in Deutschland Chininum dihydrochloricum zugelassen. Es wird in Deutschland zurzeit jedoch nicht mehr vertrieben, bei Bezug aus dem Ausland ist mit Lieferzeiten von mehreren Tagen zu rechnen. Chinin i.v. kann in Klinikapotheken hergestellt werden.
- Die Chinin-Therapie soll mit einer *loading dose* begonnen werden: 20 mg/kg KG Chininsalz in Glucose 5% oder NaCl 0,9% über 4 Stunden; dann alle 8 Stunden 10 mg/kg KG Chininsalz über jeweils 4 Stunden (Infusionsrate maximal 5mg/kg pro Stunde). Keine *loading dose* nach Mefloquin-Gabe während der vorausgehenden 2 Wochen.
- Bei Patienten, die nach drei Tagen weiterhin Zeichen eines Multiorganversagens zeigen, sollte die Dosis um 30-50% reduziert werden um eine Akkumulation zu verhindern.
- Auch bei Nierenversagen (Kreatininclearance < 10 ml/min) und bei Dialyse *loading dose* geben. Bei Nierenversagen wird die Erhaltungsdosis um 30% reduziert (falls möglich: Plasmaspiegel-Bestimmungen). Chinin-Spiegel werden durch Hämofiltration nicht beeinflusst, eine Modifikation der Dosis ist nicht erforderlich (falls möglich: Plasmaspiegel-Bestimmungen).
- Bei schwerer hepatischer Dysfunktion soll die Erhaltungsdosis ebenfalls um 30% reduziert werden (falls möglich: Plasmaspiegel-Bestimmungen).

- Dosis um die Hälfte reduzieren, wenn die QT<sub>c</sub>-Zeit um mehr als 25% des Ausgangswertes oder auf >500 msec ansteigt, dies gilt insbesondere für Patienten, die ein Nierenversagen entwickeln.
- Bei Besserung des Zustandes und der Möglichkeit einer oralen Applikation kann von Chinin iv auf dieselbe Dosis Chinin oral übergegangen werden, Gesamtbehandlungsdauer 7 Tage (alternativ kann Chinin abgesetzt und eine Therapie mit Artemether-Lumefantrin oder Dihydroartemisinin -Piperaquin angeschlossen werden).
- Zur Vermeidung von Rekrudeszenzen soll zusätzlich über 7 Tage Doxycyclin gegeben werden (3 mg/kg KG/Tag) - grundsätzlich auch bei Einreise aus Afrika, obwohl hier Chinin-Resistenzen bisher selten sind. Doxycyclin ist kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen, in diesem Fall Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Einrichtung. Alternativ zum Doxycyclin kann auch Clindamycin (iv oder oral: 10 mg/kg als *loading dose*, dann 5 mg/kg alle 8 Stunden) eingesetzt werden (ggf. bei Kindern und Schwangeren s.u.)
- Bei Unverträglichkeit der oralen Chinin-Gabe kann auch eine andere orale Anschlusstherapie an die parenterale Chinin-Therapie erfolgen (s.o. bei Artesunat).

Nebenwirkungen des Chinins sind: hyperinsulinämische Hypoglykämie, Tinnitus, Hör- und Sehstörungen, Übelkeit, Lebertoxizität, Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Sinusbradykardie, ventrikuläre Tachykardie), selten Coombsstest-positive Hämolyse, Thrombozytopenie, Vaskulitis, granulomatöse Hepatitis, Entwicklung eines Lungenödems

**Von mitentscheidender Bedeutung bei komplizierter Malaria tropica (Falciparum-Malaria) bzw. bei komplizierter Knowlesi-Malaria sind supportive Maßnahmen:**

**Fieber:**

Neben physikalischen Maßnahmen (Wadenwickel etc.) kann bei hohen Temperaturen Paracetamol gegeben werden. Kein ASS wegen der Thrombozyten-Aggregationshemmung, auch NSAID eher vermeiden (Risiko des Stressulkus).

**Hypoglykämie:**

Glukose-Dauerinfusionen, engmaschige Blutzucker-Kontrolle

**Anämie:**

Ab welchem Hb-Wert zu transfundieren ist, soll vom Einzelfall abhängig gemacht werden, in der Regel ab einem Hb < 7g/dl, Vorerkrankungen (z.B. symptomatische kardiovaskuläre Erkrankungen) sind zu beachten.

**Hämostasestörungen:**

Eine grundsätzliche Heparinisierung ist nicht indiziert. Bei verlängerter aPTT oder pathologischer INR soll die Gerinnungsdiagnostik ausgedehnt werden, um das Ausmaß der Gerinnungsaktivierung

quantifizieren zu können. Dazu gehören: Fibrinogen, Fibrinolyseprodukte, AT III und Thrombelastographie. Das Vollbild der disseminierten intravasalen Gerinnung wird bei der Malaria nur sehr selten gesehen. Eine Substitution von FFP, Frischblut oder Thrombozytenkonzentraten ist daher nur in Ausnahmefällen indiziert.

### **Zerebrale Malaria:**

*Zerebrale Krampfanfälle:* Benzodiazepin-Derivate (Phenytoin ist unter Chinin kontraindiziert)

*Bewusstseinsstörungen:* keine spezifische Therapie. Hypoglykämie ist auszuschließen. Bei Verschlechterung des Bewusstseins oder Auftreten neuer neurologischer Symptome evtl. Computer- oder Kernspintomogramm des Kopfes (DD intrazerebrale Blutung, Hirnödem, Herniation)

*Erhöhter Hirndruck:* Hinweise können zunehmende Bewusstseinsstörungen oder fokale neurologische Ausfälle sein, ebenso Pupillenstörungen. Ein Papillenödem oder Hypertension und relative Bradykardie treten sehr spät auf. In Rücksprache mit einem neurologischen Intensivmediziner soll geklärt werden, inwieweit spezifische Therapiemaßnahmen (Intubation, milde Hyperventilation,  $\text{paCO}_2$  32–35 mmHg, etc.) erforderlich sind. Es sollen keine Kortikosteroide und in der Regel auch kein Mannitol gegeben werden, da hiermit die Komadauer verlängert und die Prognose verschlechtert werden. Der Nutzen einer intrakraniellen Druckmessung ist nicht belegt.

### **Nierenversagen und Flüssigkeitsmanagement:**

Ein prärenales Nierenversagen soll durch geeignete Parameter ausgeschlossen werden. Dazu gehören: Kreislaufparameter, zentralvenöser Druck, fraktionale Natriumausscheidung im Urin (FENa). Bei niedriger Urinproduktion und klinischen Zeichen einer Dehydratation Zufuhr von Flüssigkeit.

Die Indikationen zur Akutdialyse sind bei komplizierter Malaria nicht unterschiedlich zu anderen Erkrankungen mit akutem Nierenversagen. Eindeutige Indikationen sind urämische Symptome, schwere Flüssigkeitsüberladung, deutliche Veränderungen im Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalt. Zur Steigerung der Diurese kann bei Kreatininwerten  $<5$  mg/dl ( $<440$   $\mu\text{mol/l}$ ) ein Therapieversuch mit Furosemid unternommen werden. Wenn darunter keine Steigerung der Ausscheidung erzielt werden kann, soll ein Nierenersatzverfahren angewendet werden.

Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann die Entwicklung eines Lungenödems auslösen (s.u.). Das intravaskuläre Volumen sollte daher hoch genug sein, um eine ausreichende systemische Perfusion zu gewährleisten, aber andererseits muss eine Überwässerung unbedingt vermieden werden - ein kardiovaskuläres und volumetrisches Monitoring kann erforderlich sein. Die Flüssigkeitszufuhr muss restriktiver sein als die Empfehlungen der *Surviving Sepsis Campaign* vorsehen.

### **Lungenfunktionsstörungen:**

Atmung und Kreislauf sollen überwacht werden. Auf die Entwicklung eines Lungenödems ist besonders zu achten. Die Indikation zur Beatmung soll zugunsten eines ausgewogenen Volumenmanagements im Hinblick auf eine ausreichende systemische Perfusion frühzeitig gestellt werden. Dies kann, übliche Kontraindikationen beachtend, auch durch eine nicht-invasive Beatmungsform geschehen. Tachypnoe und erhöhte Atemarbeit können auch Zeichen einer metabolischen Azidose sein.

### **Metabolische Azidose:**

Eine metabolische Azidose kann möglicherweise auf eine Laktatazidose zurückzuführen sein. Diese kann vermutet werden, wenn die Anionenlücke vergrößert ist. Andere metabolische Ursachen können beteiligt sein. Die antiparasitäre Therapie führt meist zu einem raschen Ausgleich. Bei Zeichen einer Hypotension soll Flüssigkeit substituiert werden. Eine alkalisierende Therapie soll nur ausnahmsweise erfolgen, wenn nach Korrektur einer Hypovolämie und einer Hypoxämie der arterielle pH unter 7,2 abfällt (Natriumbikarbonat-Gaben können zu einem Anstieg des intrazerebralen pH und zu einem intrakraniellen Druckanstieg führen).

#### **Elektrolytstörungen:**

Bei Hyponatriämie soll zunächst nach der Ursache gesucht werden. Eine Hyponatriämie kann durch die verminderte Nierenleistung und konsekutive Verdünnungshyponatriämie oder durch ein inappropriates ADH-Sekretionssyndrom (bei Euvolämie) bedingt sein. Die Therapie ist in beiden Fällen Flüssigkeitsrestriktion. Nicht selten liegt jedoch, insbesondere bei Kindern, infolge prästationärer Flüssigkeitsverluste eine hypotone Dehydratation vor, die durch entsprechende Infusionstherapie ausgeglichen werden soll. In allen Fällen ist ein genaues Monitoring des Flüssigkeitshaushaltes zu gewährleisten, um Komplikationen vorzubeugen (s.o.). Eine Hypokaliämie muss ausgeglichen werden.

Bei Malaria wurde eine Hypokalzämie beschrieben. Diese könnte bei Bluttransfusionen oder bei der Behandlung eines Nierenversagens sowie bei der Gabe von Medikamenten, welche die QT-Zeit verlängern, zu Komplikationen führen und soll daher ausgeglichen werden.

#### **Herz- und Kreislaufstörungen:**

Initial sind tägliche EKG-Kontrollen empfohlen um Rhythmusstörungen oder Medikamentenbedingte QTc-Zeit-Veränderungen zu erfassen. Rhythmusstörungen sind gegebenenfalls symptomatisch zu behandeln.

Bei Schock-Symptomatik ist zur Klärung der Ursache (Dehydration, seltener Blutverlust, z.B. gastrointestinale Blutung oder Milzruptur) ein invasives Kreislaufmonitoring notwendig. An das gleichzeitige Vorliegen einer (meist gramnegativen) bakteriellen Sepsis soll gedacht und eine breite intravenöse antibiotischen Therapie eingeleitet werden.

### **3.3. Überwachung und Verlaufskontrolle**

Je nach Schwere der Erkrankung:

#### **Klinische Kontrollen:**

- Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Flüssigkeitsbilanz, RR, EKG, kardiovaskuläres und volumetrisches Monitoring
- neurologischer Status

#### **Parasitologische Kontrollen:**

- Parasitenzählung im Blutaussstrich

#### **Labortechnische Kontrollen:**

- Blutbild mit Thrombozyten
- Gerinnungsstatus, LDH
- Blutzucker (muss insbesondere bei Chinin-Therapie häufig kontrolliert werden)
- Ausscheidung über 24 Stunden, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium
- Säure-Basen-Status und Blutgasanalyse

Zunächst engmaschige Überwachung, im weiteren Verlauf Überwachungsintensität nach Befunden. Kriterien für das Ansprechen der Therapie sind: klinische Besserung, Normalisierungstendenz von Thrombozyten- und LDH-Werten, Reduktion der asexuellen Parasiten im Blutaussstrich nach spätestens 48 Stunden (ansonsten Verdacht auf das Vorliegen einer Resistenz! In den ersten 24 bis 36 Stunden ist ein Anstieg der Parasitenzahl aber möglich). Die Antigentests sind nicht zur Therapiekontrolle brauchbar.

Bei Behandlung mit Dihydroartemisinin/Piperaquin soll vor Einnahme der letzten der drei täglichen Dosen jeweils ein EKG geschrieben werden, ebenso etwa 4 – 6 Stunden nach der letzten Dosis (Bestimmung der QTc-Zeit). QTc-Intervalle von mehr als 500 ms sind mit einem erheblichen Risiko potentiell lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien verbunden. Daher sollte die EKG-Überwachung während der nächsten 24-48 Stunden bei Patienten erfolgen, bei denen eine QTc-Verlängerung dieses Ausmaßes aufgetreten ist. Diese Patienten dürfen keine weitere Dosis Eurartesim bekommen und es sollte eine andere Malariatherapie begonnen werden.

Bei ausbleibender Besserung bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer Resistenz sollte unverzüglich Kontakt mit einer tropenmedizinischen Institution aufgenommen werden. Resistenzen können bei allen o.g. Medikamenten auftreten.

Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass auch nach abgeschlossener Behandlung Rekrudeszenzen über einen Zeitraum von bis zu mehreren Wochen auftreten können und dass bei erneutem Fieber eine umgehende Wiedervorstellung erforderlich ist. Bei Malaria tertiana können trotz Behandlung mit Primaquin Spätrezidive nach Monaten bis zu mehreren Jahren auftreten.

### **3.4. Andere in Einzelfällen nützliche Therapie**

- In Einzelfällen kann bei unkomplizierter Malaria auch Mefloquin (Lariam) eingesetzt werden – es wird auf die Fachinformation verwiesen.

### **3.5. Überflüssige Therapie**

- Austauschtransfusion

### **3.6. Wann ambulant, wann stationär**



**Ambulant:** Malaria tertiana, Malaria quartana (wenn keine Komplikationen oder klinischen Hinweise auf Milzruptur vorliegen)

**Stationär:** Malaria tropica (Falciparum-Malaria), Knowlesi-Malaria

**Intensivmedizinische Überwachung:** komplizierte Malaria tropica (Falciparum-Malaria), komplizierte Knowlesi-Malaria

### 3.7. Besondere Patientengruppen

#### Kinder

##### Einordnung in die Therapiegruppe:

Die Bestimmung des Schweregrades einer Malaria tropica (Falciparum-Malaria) erfolgt nach denselben Kriterien wie oben für die Erwachsenen angegeben. Jede Malaria bei einem Kind mit Sichelzellerkrankung (homozygot) ist ebenfalls als schwer anzusehen.

#### Antiparasitäre Therapie

##### Therapie der unkomplizierten Malaria:

###### Artemether-Lumefantrin

- (1 Tablette = 20 mg Artemether und 120 mg Lumefantrin):
  - ab 5 kg Körpergewicht
  - Insgesamt 6 Dosen: initial, nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden:
  - 5 - <15 kg: 1 Tablette pro Dosis
  - 15 - < 25 kg: 2 Tabletten pro Dosis
  - 25 - < 35 kg: 3 Tabletten pro Dosis
  - = / >35 kg: 4 Tabletten pro Dosis
  - zur Verbesserung der Resorption müssen die Tabletten zusammen mit fettreicher Nahrung eingenommen werden.

###### Atovaquon/Proguanil

- 1 Tablette Malarone<sup>®</sup> enthält 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil
- 1 Tablette Malarone junior<sup>®</sup> enthält 62,5 mg Atovaquon und 25 mg Proguanil
- Dosierung: 1x täglich für drei Tage:
  - 5 – 8 kg: 2 Junior-Tabletten
  - 9 – 10 kg: 3 Junior Tabletten
  - 11 – 20 kg: 1 Erwachsenen-Tablette
  - 21 – 30 kg: 2 Erwachsenen-Tabletten
  - 31 – 40 kg: 3 Erwachsenen-Tabletten

> 40 kg: Erwachsenen-Dosis

### **Therapie der komplizierten Malaria**

Wie bei Erwachsenen stehen i.v. Artesunat oder ggf. Chinin (in Kombination mit Clindamycin, da Doxycyclin kontraindiziert ist) zur Verfügung.

Artesunat:

- Kinder unter 20 kg KG sollten eine etwas höhere Dosierung erhalten: 3 mg /kg KG pro Dosis (statt 2,4 mg/kg),. Empfehlenswert ist die Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Einrichtung.

Chinin:

- Kinder >2 Jahre und Erwachsene 20 mg/kg KG initial über 4 Stunden, dann 10 mg/kg KG alle 8 Stunden in jeweils 5-10 ml 5% Glukose/kg KG
- Kinder <2 Jahre 20 mg/kg KG initial über 4 Stunden, dann 10 mg/kg KG alle 12 Stunden in jeweils 5-10 ml 5% Glukose/kg KG

in Kombination mit Clindamycin: 15-20 mg/kg KG pro Tag aufgeteilt in 2-3 Dosen (möglichst nicht i.v. bei Früh- und Neugeborenen)

### **Verhinderung Relaps mit Primaquin**

Bei *P. vivax*: 0,5 mg Base/kg KG einmal täglich über insgesamt 14 Tage

Bei *P. ovale* 0,25 mg Base/kg KG einmal täglich über insgesamt 14

### **Schwangere**

Unkomplizierte Malaria tropica (Falciparum-Malaria): im ersten Trimester Chinin + Clindamycin, im zweiten und dritten Trimester Artemether-Lumefantrin

Komplizierte Malaria tropica (Falciparum-Malaria): im ersten Trimester Artesunat i.v., im zweiten und dritten Trimester ebenfalls Artesunat i.v.

Malaria tertiana: Behandlung wie bei Malaria tropica (keine Nachbehandlung mit Primaquin während der Schwangerschaft, Patientin auf die Möglichkeit von Rezidiven hinweisen)

Malaria quartana: Chloroquin

Knowlesi-Malaria: Behandlung wie bei Malaria tropica (Falciparum-Malaria)

Bei Herkunft auf Südostasien muss mit Chinin-Resistenzen gerechnet werden. Grundsätzlich sollte bei einer Malaria in der Schwangerschaft oder Stillzeit immer Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Institution genommen werden. Es ist zu beachten, dass die Empfehlungen teilweise einem off-label-Gebrauch entsprechen.

## Verfahren der Konsensbildung

### Ziele der Leitlinie, Adressaten (Anwenderzielgruppe)

Ziel der Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie von Patienten mit Malaria in Deutschland zu verbessern. Diese Leitlinie ist gedacht für Ärzte, die Patienten mit Malaria betreuen. Die Empfehlungen sind vorrangig für in der Klinik tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise den im allgemein-medizinischen oder internistischen Bereich niedergelassenen Ärzten hilfreich sein.

### Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitlinie wurde dem Vorstand der DTG vorgelegt und genehmigt.

Mitglieder sind: Gerd Burchard, Hamburg (Vorsitzender); Gerhard Böcken, Berlin; Torsten Feldt, Düsseldorf; Martin Grobusch, Amsterdam; Thomas Junghanss, Heidelberg; Benno Kreuels, Hamburg; Arne Kroidl, München; Inge Kroidl, München; Joachim Richter, Berlin; Camilla Rothe, Hamburg; Benjamin Schleenvoigt, Jena; Stefan Schmiedel, Hamburg; Sophie Schneitler, Leipzig; Florian Steiner, Berlin; August Stich, Würzburg; Hinrich Sudeck, Hamburg; Sabine Walter, Accrah. Als externe Berater haben mitgewirkt E. Tannich (Hamburg) und D. Wichmann (Hamburg). Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung.

Offenlegung der Interessenkonflikte der Mitglieder des Arbeitsausschusses: Alle beteiligten Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dieser Leitlinie eine Rolle spielen. Die Interessenkonflikte wurden anhand des aktuell gültigen Formblatts der AWMF dargelegt und liegen dem Koordinator vor. Eine tabellarische Zusammenfassung wird als Zusatzdokument publiziert.

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte ohne Finanzierung.

### Methodisches Konzept

Entsprechend dem Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF ist die vorliegende Leitlinie als S1 einzustufen (Expertengruppe). Eine Höherstufung ist nicht möglich. Aus den unten genannten Gründen ist eine S3-Leitlinie mit den Elementen Evidenz-basierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse in der Tropenmedizin gegenwärtig nicht zu leisten.

Eine systematische Evidenzrecherche zur Therapie der Malaria ist aus folgenden Gründen problematisch:

- Die meisten Studien sind in Entwicklungsländern durchgeführt und nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar.
- Die meisten Therapiestudien in Entwicklungsländern sind darüber hinaus nicht an Erwachsenen sondern an Kindern durchgeführt.
- Zu vielen Fragestellungen gibt keine oder nur wenige gute, kontrollierten Studien (Beispiel: Einsatz von Nierenersatzverfahren bei Malaria mit Niereninsuffizienz).

- Die Eigenschaften des Erregers (insbesondere *P. falciparum*) hinsichtlich Resistenz, Virulenz können sich über die Zeit unterschiedlich in verschiedenen geographischen Regionen verändern. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der Evidenzstärke anzugeben. Empfehlungsstärken werden im Text nur mit „soll“ und „kann“ unterschieden.

## **Methodik der Literaturrecherche und Bewertung der Literatur**

Es erfolgte eine umfassende Literatursuche in Medline und im Cochrane-Register. Es gab keine Sprachbegrenzung. Es wurde kein Zeitraum für die Publikationen festgelegt.

Empfehlungen aus folgenden internationalen Leitlinien wurden berücksichtigt:

- Europa: Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Vélez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhaut P; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012 Sep 17;11:328 [www.malariajournal.com/content/11/1/328](http://www.malariajournal.com/content/11/1/328)
- USA: Centers for Disease Control: Guidelines for Treatment of Malaria in the US: [www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/treatment.html](http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.html)
- England: Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJ, Chiodini PL; PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* 2016;72:635-49
- Spanien: Muñoz J et al. Diagnostico y tratamiento de la malaria importada en Espana: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Espanola de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Mar 20.
- WHO: Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition. 2015: Geneva, Switzerland. ISBN-13: 978-92-4-154912-7

Folgende Cochrane-Analysen wurden als zumindest teilweise relevant auch für diese Leitlinie betrachtet und wurden berücksichtigt:

- Lesi AFE, Meremikwu MM. High first dose quinine regimen for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003341.
- Orton LC, Owusu-Ofori S. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD004529.
- Omari AAA, Gamble CL, Garner P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD005564
- Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD004389.
- Okoromah CA, Afolabi BB, Wall EC. Mannitol and other osmotic diuretics as adjuncts for treating cerebral malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13;(4):CD004615.
- Sinclair D, Gogtay N, Brand F, Olliaro P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008492.
- Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD005967.
- Meremikwu MM, Odigwe CC, Akudo Nwagbara B, Udoh EE. Antipyretic measures for treating fever in malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD002151.
- Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D. Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 20;1:CD010927

## Grundlage der Empfehlungen

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einer Malaria werden im folgenden kurz begründet.

### Importierte Malaria bei Reisenden und Immigranten

Retrospektive Studien zur importierten Malaria wurden berücksichtigt, hierbei handelt es sich im Wesentlichen um Auswertungen einzelner Zentren mit den entsprechenden Limitierungen (Froude 1992, Moore 1994, Raglio 1994, Newton 1994, Jelinek 1994, Swenson 1995, Alfandari 1996, Hansmann 1997, Kain 1998, Elawad 1998, Matteelli 1999, Lopez-Velez 1999, Kociecka 2000, Robinson 2001, Kockaerts 2001, Ranque 2005, Vicas 2005, Baas 2006, Gjorup 2007, Spinozzola 2007, Mascarello 2008, Schwake 2008, Guedes 2010, Antinori 2011, Bouchaud 2012, Ramírez-Olivencia 2012, Checkley 2012, Lamblin 2012, Siikamäki 2013, Yombi 2013, Lüthi 2014). Fallserien speziell zu schwerer Malaria – mit den gleichen Limitationen - wurden ebenfalls berücksichtigt (Calleri 1998, Losert 2000, Bruneel 2003, 2010, Santos 2012, Marks 2013, McCarthy 2015).

### Diagnostik der Malaria (Erregernachweis)

Die sog. Malariaschnell-Tests (rapid diagnostic tests = RDT) basieren auf dem Nachweis von Antigenen, die aus den Plasmodien freigesetzt werden, mit Hilfe monoklonaler Antikörper, die in Teststreifen integriert sind. Zurzeit kommen zum Einsatz: spezifisch für *P. falciparum* das "*histidine rich protein II*" und eine *P.*

*falciparum* Laktatdehydrogenase, für alle humanpathogenen Plasmodien gemeinsam eine Plasmodien-Laktatdehydrogenase und Aldolase-Enzyme. Es wird auf die entsprechende Internetseite der WHO verwiesen: [www.wpro.who.int/sites/rdt/documents](http://www.wpro.who.int/sites/rdt/documents).

Sensitivität und Spezifität der RDT sind bei der Malaria tropica den mikroskopischen Erregernachweisen vergleichbar (Houzé 2013). Wegen der Möglichkeit falsch-negativer Befunde, bei niedrigen und auch bei extrem hohen Parasitämien, sollte in Deutschland die mikroskopische Diagnostik (oder die PCR) aber der Standard bleiben (Bailey 2013), zumal die Bestimmung der Parasitämie für die Therapieentscheidung erforderlich ist. Die Empfehlung in dieser Leitlinie, einen RDT einzusetzen, wenn eine mikroskopische Diagnostik zeitnah nicht zur Verfügung steht (es sei denn, es liegen sog. *danger signs* vor, s.o.), beruht auf publizierten Erfahrungen insbesondere aus der Schweiz (Rossi 2012).

### **Therapie der unkomplizierten Malaria tropica**

Mefloquin wird nicht mehr zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica empfohlen. Grund dafür ist, dass neue Kontraindikationen und geänderte Warnhinweise zu schwerwiegenden Nebenwirkungen vorliegen (siehe:

[www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/rhb-lariam.html](http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/rhb-lariam.html);  
[www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm362227.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm362227.htm))

Vergleichende Studien mit Atovaquon/Proguanil, Artemether-Lumefantrin und Dihydroartemisinin/Piperaquin an nicht-immunen Reisenden liegen nicht vor. Die Studien zu den einzelnen Medikamenten sprechen dafür, dass hinsichtlich der Wirksamkeit keine signifikanten Unterschiede vorhanden sind. In einer unkontrollierten Beobachtungsstudie wurde kein Unterschied zwischen Atovaquon/Proguanil und Artemether-Lumefantrin gesehen (Bouchaud 2012). Resistenzen sind weltweit bisher bei allen drei Medikamenten selten.

Für Atovaquon-Proguanil liegen eine Reihe von Studien aus tropischen / subtropischen Regionen vor (z.B. Carrasquilla 2012). Studien an nicht-immunen Reisenden sind seltener (Bouchaud 2000, Malvy 2002, Marra 2003). In einer unkontrollierten Anwendungsstudie mit 553 Patienten aus Frankreich (88% der Patienten geboren in Afrika) waren Übelkeit und Erbrechen die häufigsten Nebenwirkungen (Cordel 2013).

Für Artemether-Lumefantrin liegen ebenfalls eine Vielzahl von Studien aus tropischen / subtropischen Regionen vor, zusammengefasst in Metaanalysen und Zusammenfassungen (Visser 2014) – die Studien werden hier nicht im Einzelnen aufgeführt. Studien an nicht-immunen Reisenden wurden publiziert: retrospektiv vergleichend (Hitani 2006), randomisiert open-label (Hatz 2008), ein älterer Vergleich randomisiert und doppel-blind gegen Halofantrin (van Aghtmael 1999).

Zu Dihydroartemisinin/Piperaquin (Euartesim<sup>®</sup>) liegen ebenfalls Studien vor aus Endemiegebieten, die hier nicht im Einzelnen aufgeführt werden, zusammengefasst in einer Metaanalyse (Naing 2013).

### **Therapie der Malaria tertiana und quartana und der Knowlesi-Malaria**

Chloroquin-resistente *Plasmodium vivax*-Isolate sind in den letzten Jahren weltweit beschrieben worden, vor allem in Papua-Neuguinea, in Indonesien, Ozeanien, aber auch aus SO-Asien, Indien, Teilen Afrikas und Südamerikas (Price 2014). Daher wird in dieser Leitlinie empfohlen (im Unterschied zu letzten Fassung aus

2011), jede Malaria tertiana mit Atovaquone/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin zu behandeln, aus folgenden Gründen: (a) mit weiterer Ausbreitung von Chloroquin-Resistenzen ist zu rechnen, (b) die Differenzierung einer Malaria tertiana von einer Malaria tropica ist selten unsicher, (c) man muss immer mit Doppelinfektionen rechnen. Atovaquone/Proguanil und Artemether/Lumefantrin sind in Deutschland allerdings nur zur Behandlung der Malaria tropica zugelassen (off-label use).

Die Existenz von Hypnozoiten bei der *P. ovale*-Infektion ist umstritten (Richter 2010). Aufgrund der Angaben in der Literatur und eigener Erfahrung wird in dieser Leitlinie aber (bei unauffälligem G6PD) eine Primaquin-Therapie empfohlen. Die Empfehlung, Primaquin mit Chloroquin zu kombinieren, beruht auf älteren experimentellen Daten, die einen Synergismus gezeigt haben (Alving 1955).

Chloroquin-Resistenzen sind bei Malaria quartana nur in sehr wenigen Einzelfällen beschrieben, außerdem wurde über eine Parasitenpersistenz nach Artemether/Lumefantrin berichtet (Betson 2014), deshalb wird die Empfehlung beibehalten, eine Malaria quartana mit Chloroquin zu behandeln.

Die Empfehlungen zur Therapie der Knowlesi-Malaria beruhen auf Fallserien (Barber 2013).

### **Antiparasitäre Therapie der komplizierten Malaria**

Die Definition der „komplizierten Malaria“ orientiert sich an den WHO-Kriterien. Transaminasen- und Bilirubin-Erhöhung wurden nicht als Kriterien aufgenommen. Kriterium für eine komplizierte Malaria ist auch eine alleinige Hyperparasitämie (also ohne sonstige Organmanifestationen). Die Definitionen einer Hyperparasitämie sind allerdings nicht einheitlich: die WHO hat 2% festgelegt, die US-Leitlinie 5%, die spanische Leitlinie 2,5%. In einer früheren Fassung dieser Leitlinie wurde die Grenze von 2% übernommen, dann aber wieder auf 5% hochgesetzt. Die Begründung liegt in der Erfahrung der Leitlinienmitglieder, dass Patienten mit 2-4% Parasitämie häufig nicht intensivpflichtig sind.

Chinin galt seit Jahrzehnten als Mittel der Wahl zur Behandlung einer komplizierten Malaria tropica wegen der guten Wirksamkeit und des schnellen Wirkungseintritts. Resistenzen wurden bisher selten nachgewiesen, über Therapieversager bei komplizierter Malaria tropica wurde sporadisch berichtet (Demar 2004). Die Gabe einer *loading dose* von Chinin ist entsprechend einer Cochrane-Analyse wirksam in Hinblick auf schnelle Parasiten- und Fieber-Clearance.

In zwei kontrollierten Multicenter-Studien in Asien („Sequamat-Studie“) (Dondorp 2005) und Afrika („Aquamat-Studie“) (Dondorp 2010) zeigte Artesunate Vorteile gegenüber dem Chinin (Letalität 15% vs. 22% bzw. 8,5% vs. 10,9%), besonders bei hohen Parasitämien. Dementsprechend wird iv Artesunate von der WHO als Medikament erster Wahl für die Therapie der komplizierten Malaria in den Tropen angesehen, eine Cochrane Analyse unterstützt diese Auffassung (Sinclair 2011). Dementsprechend wird jetzt allgemein (z.B. in o.g. Leitlinien) Artesunate als Mittel der ersten Wahl angesehen, auch in dieser Leitlinie. Kontrolluntersuchungen des Blutbildes nach 2 und nach 4 Wochen zum Ausschluss einer Hämolyse werden empfohlen, da eine solche Hämolyse inzwischen in einer Vielzahl von Fällen beobachtet wurde (Plewes 2015).

In einer kleinen kontrollierten Studie wurde die Kombination von Artesunat+Chinin gegen Artesunat allein verglichen (Newton 2001), es zeigte sich kein Vorteil der Kombinationstherapie. Ansonsten liegen zur Kombination von Artesunat und Chinin nur einzelne Fallberichte vor. Diese Therapie wird daher nicht empfohlen (Na-Banchang 2000, Richter 2009, Bartoloni 2010).

## **Supportive Therapie der komplizierten Malaria**

Die meisten Studien zur supportiven Therapie der komplizierten Malaria wurden an Kindern in Afrika durchgeführt. Die Befunde können somit nicht ohne Weiteres auf nicht-immune Reisende übertragen werden. Man kann die schwere Malaria als eine Sonderform einer Sepsis auffassen. Eine entscheidende Besonderheit ist aber pathophysiologisch die Schädigung des Endothels, die insbesondere auf die Sequestrierung parasitierter Erythrozyten zurückzuführen ist. Daher können intensivmedizinische Studien an Patienten mit Sepsis nur bedingt auf Patienten mit Malaria übertragen werden.

### Fiebersenkung

Die Gabe von Antipyretika wird generell kontrovers beurteilt. Bei Malaria wurde in einer Studie eine verlängerte Parasitenclearance mit Paracetamol gezeigt (Brandts 1997), dieses wurde in einer Metaanalyse nicht bestätigt (Meremikwu 2012). Ibuprofen ist ebenfalls wirksam (Krishna 1995), potentiell aber lebertoxisch und kann ebenfalls die Parasitenclearance verzögern (Krudsood 2010).

### Glukose-Stoffwechsel

Die Empfehlung zur Gabe von Glukose bei Hypoglykämie ist evident. Eine Hypoglykämie tritt häufiger bei Therapie mit Chinin auf, Ursache ist eine Chinin-induzierte Hyperinsulinämie, allerdings besteht keine Korrelation zwischen Chinin-Dosis und Ausmaß der Hypoglykämie

### Thrombozytopenie

Patienten mit Malaria tropica haben sehr häufig Thrombozytopenien. Diese sind i.Allg. nicht Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie, sondern möglicherweise durch immun-vermittelte Lyse und erhöhte Aggregation sowie durch eine supprimierte Thrombozytogenese hervorgerufen. Die Adhärenz parasitierter Erythrozyten an das Endothel führt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems, erkennbar z.B. an vermehrter Bildung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen, eine Verbrauchskoagulopathie tritt aber nur sehr selten auf. Die Empfehlung, nicht zu heparinisieren, beruht auf älteren Studien (Hemmer 1991).

### Zerebrale Malaria

Bei Koma sind die auch sonst üblichen Maßnahmen einzuleiten wie Lagerung und evtl. Beatmung indiziert. Wichtig ist ein aktives Glucose-Management um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden. In zwei kontrollierten Studien wurde nachgewiesen, dass Kortikosteroide eher nachteilig sind (Warrell 1982, Hoffman 1988). Mannitol sollte nicht gegeben werden, da hiermit die Komadauer verlängert und die Prognose verschlechtert werden (s.o., Cochrane-Analysen). Messungen des intrakraniellen Druckes wurden nur in kleinen Studien an Kindern durchgeführt, es kann hier keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Zusammenfassend werden daher bei Zeichen des Hirndrucks die in der neurologischen Intensivmedizin üblichen Maßnahmen empfohlen.

### Nierenversagen und Flüssigkeitsmanagement

Zur Therapie des Nierenversagens bei Malaria gibt es kaum kontrollierte Studien (Lumlertgul 1989). Von der Gabe von Dopamin wird abgeraten, Dopamin wird i.Allg. nur noch zur Inotropiesteigerung bei akuter Herzinsuffizienz eingesetzt, und verursacht als wesentliche Nebenwirkung Arrhythmien (weshalb die Kombination mit Chinin problematisch sein könnte). Die Empfehlungen zur Therapie des Nierenversagens bei der Malaria richten sich daher nach den sonst üblichen Empfehlungen in der Nephrologie.

Evidenz-basierte Daten zum Flüssigkeitsmanagement bei der Malaria des nicht-immunen Reisenden (mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Betreuung) liegen nicht vor. Die Leitlinien zum Flüssigkeitsmanagement



bei der Sepsis können nicht auf die Malaria übertragen werden. Bei der Malaria kann eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr rasch die Entwicklung eines Lungenödems auslösen (s.u.). Das intravaskuläre Volumen sollte daher hoch genug sein, um eine ausreichende systemische Perfusion zu gewährleisten, aber andererseits muss eine Überwässerung unbedingt vermieden werden - ein kardiovaskuläres und volumetrisches Monitoring kann erforderlich sein (Hodgson 2016). Die Flüssigkeitszufuhr sollte daher restriktiver sein als die Empfehlungen der *Surviving Sepsis Campaign* (Dellinger 2013).

Die Empfehlung, die Artesunat-Dosis bei Niereninsuffizienz bzw. bei Hämodialyse nicht zu reduzieren, entspricht den Angaben in der Literatur (White 2014).

#### Elektrolytstörungen

Hyponatriämie wird häufig bei einer Malaria gesehen. Die Pathophysiologie ist meist unklar, die Häufigkeit und Bedeutung eines SIADH bei der Malaria sind nicht geklärt. Die Empfehlungen zur Behandlung orientieren sich daher an den allgemein-internistischen Grundsätzen. Die Empfehlungen zur Kontrolle des Kalzium-Spiegels orientieren sich an Untersuchungen zur Funktion der Nebenschilddrüsen bei Malaria. Der Phosphat-Stoffwechsel sollte ebenfalls überprüft werden, da es bei schweren Infektionen zu einem tubulärem Phosphatverlust kommen kann und da eine schwere Hypophosphatämie zu einer respiratorischen Insuffizienz, einer Rhabdomyolyse oder zu Gerinnungsstörungen beitragen kann.

#### Säure-Basen-Haushalt

Eine Azidose ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen (Day 2000), die Ätiologie ist multifaktoriell (Hypoxie, Niereninsuffizienz, hepatische Dysfunktion). Neben der Laktatazidose können andere metabolische Ursachen vorliegen. Insofern beruhen die Empfehlungen auf den allgemeinen Grundsätzen der Therapie mit antiparasitärer Medikation, Sauerstoffgabe, Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytausgleich soweit erforderlich.

#### Pulmonale Beteiligung

Als relativ häufige Komplikation einer Malaria tropica können ein Lungenödem oder ein ARDS auftreten. Das Lungenödem ist weniger Folge eines kardialen Versagens sondern ein *high permeability edema* als Folge der mikrovaskulären Dysfunktion – erkennbar daran, dass Messungen des pulmonalen Venenverschlussdrucks (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) und des pulmonalen Gefäßwiderstandes gleiche Werte bei Malaria-Patienten mit und ohne Lungenödem ergaben. Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann die Entwicklung eines Lungenödems fördern oder auslösen (Hanson 2013). Die Empfehlungen zur Beatmung richten sich nach den sonst üblichen Empfehlungen in der Intensivmedizin. Zu beachten ist, dass bakterielle Pneumonien als Komplikation auftreten können.

#### Herzbeteiligung und Kreislaufstörungen

Rhythmusstörungen können auftreten, sind aber im Allgemeinen nicht therapie-bedürftig. Daraus folgt als Empfehlung, dass EKG-Ableitungen durchgeführt werden sollten (mit Messung des QTc-Intervalls). Bei Auftreten von Veränderungen ist immer an eine Medikamenten-Nebenwirkung zu denken (White 2007). Kardiale Marker können erhöht sein, müssen aber nicht regelhaft bestimmt werden, da akute Herzinsuffizienzen im Rahmen einer Malaria sehr selten sind.

### **Therapie der Malaria bei Schwangeren**

Erstes Trimester: In den meisten Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Malariamedikamenten wurden Frauen im ersten Trimester ausgeschlossen, man ist daher auf Beobachtungsstudien angewiesen. Es liegen einige Studien vor, die keine erhöhte Missbildungsrate unter Artemether/Lumefantrin und Artesunat zeigten (McGready 2001, Deen 2001, Adam 2009, Piola 2010, Manyando 2010, McGready 2012). Insgesamt wird

die Datenlage aber als nicht ausreichend betrachtet. Für Dihydroartemisinin/Piperaquin und Atovaquon/Proguanil liegen nicht genügend Daten vor. Die WHO, die europäischen und die aktuellen englischen Leitlinien empfehlen daher für die unkomplizierte Malaria tropica im ersten Trimester weiterhin Chinin + Clindamycin – diesen Empfehlungen wird in dieser Leitlinie gefolgt. Die schwere, komplizierte Malaria tropica ist im ersten Trimester mit einer hohen Letalität und einer hohen Rate von Aborten assoziiert, in den aktuellen englischen Empfehlungen wird daher Artesunat wegen der guten Wirksamkeit empfohlen. In einer aktuellen Beobachtungsstudie wurde gesehen, dass Artemisinine nicht mit einer erhöhten Mißbildungsrate assoziiert sind (Moore 2016). Dementsprechend wird in dieser Leitlinie für die komplizierte Malaria im ersten Trimester Artesunat empfohlen.

Zweites und drittes Trimester: Hier ist die Datenlage hinsichtlich der Sicherheit von Artemether/Lumefantrin und Dihydroartemisinin-Piperaquine deutlich besser, es wird auf entsprechende Reviews und Studien verwiesen (McGready 2011, Manyando 2012, Takem 2013, Visser 2014, PREGACT 2016). Dementsprechend wird für die unkomplizierte Malaria Artemether/Lumefantrin und für die schwere Malaria tropica Artesunat empfohlen – in Übereinstimmung mit anderen europäischen Leitlinien. Sollte bei schwerer Malaria nur Chinin verfügbar sein und kein Artesunat, kann es gerechtfertigt sein, Chinin zu geben.

### **Unnütze Therapie**

Hinsichtlich der Blutaustauschtransfusion liegt eine Metaanalyse vor, die keinen Effekt belegen konnte (Tan 2013). Aufgrund der unzureichenden Evidenz, der potenziellen Gefahren einer Austauschtransfusion und wegen der schnellen Parasitenclearance unter Artesunat wird diese in dieser Leitlinie nicht empfohlen.

### **Finanzierung**

Die DTG ist ein gemeinnütziger Verein, der sich aus Mitgliedsbeiträgen finanziert.

### **Erstellungs- und Überprüfungsdaten**

**Überarbeitung:** 7/2016

**Überprüfung:** geplant Herbst 2018

### ***Literatur***

Adam I et al. Safety of artemisinins during early pregnancy, assessed in 62 Sudanese women. *Ann Trop Med Parasitol.* 2009; 103(3) 205-10

Alfandari S et al. Imported malaria: presentation and outcome of 111 cases. *Clin Microbiol Infect* 1996, 2:86-90

Alving AS et al. Potentiation of the curative action of primaquine in vivax malaria by quinine and chloroquine. *J Lab Clin Sci* 1955, 46:301-306

- Antinori S et al. Diagnosis and therapy for hospitalized imported malaria in adults in Italy. *J Travel Med.* 2011;18(6):379-85
- Baas MJ et al. Patterns of imported malaria at the academic medical center, Amsterdam, the Netherlands. *J Travel Med* 2006, 13:2-7
- Bailey JW et al. Guideline: the laboratory diagnosis of malaria. *Br J Haematol* 2013, 163:573-580
- Barber BE et al. A prospective comparative study of knowlesi, falciparum, and vivax malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium vivax* but no mortality with early referral and artesunate therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):383-97
- Bartoloni A et al. Combined intravenous treatment with Artesunat and quinine for severe malaria in Italy. *Am J Trop Med Hyg.* 201, 83(2):274-6.
- Betson M, et al. Detection of persistent *Plasmodium* spp. infections in Ugandan children after artemether-lumefantrine treatment. *Parasitology.* 2014 May 16:1-11
- Bouchaud O et al. Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults: a randomized comparative trial. *Am J Trop Med Hyg* 2000, 63(5-6) 274-9.
- Bouchaud O et al. Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe: MALTHER - a prospective observational multicentre study. *Malar J.* 2012 ;11:212.
- Brandts CH et al. Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1997, 350(9079): 704-9.
- Bruneel F et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167(5) 684-9.
- Bruneel F et al. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010, 5(10):e13236.
- Calleri G et al. Severe and complicated Falciparum malaria in Italian travelers. *J Travel Med* 1998, 5(1):39-41.
- Carrasquilla G et al. Randomized, prospective, three-arm study to confirm the auditory safety and efficacy of artemether-lumefantrine in Colombian patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Jan;86(1):75-83
- Checkley AM et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ.* 2012 Mar 27;344:e2116
- Cordel H et al.: Atovaquone-proguanil in the treatment of imported uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a prospective observational study of 553 cases. *Malaria J* 2013, 12: 399.

- Day NP et al. The pathophysiologic and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria. *Crit Care Med* 2000, 28(6): 1833-40.
- Deen JL, et al. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001; 95(4): 424-8
- Dellinger RP et al. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228
- Demar M *Plasmodium falciparum* in vivo resistance to quinine: description of two RIII responses in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2004, 70(2): 125-7
- Dondorp A et al. , F Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial *Lancet*, 2005, 366: 717–725
- Dondorp AM et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010, 376(9753):1647-57
- Risk Manag* 2009, 5:805-15
- Elawad BB et al. Retrospective study of malaria cases treated in Newcastle General Hospital between 1990 and 1996. *J Travel Med* 1998, 5:193-7
- Froude JRL et al. Imported malaria in the Bronx: review of 51 cases recorded from 1986 to 1991. *Clin Inf Dis* 1992,15:774-80
- Gjorup IE et al. Laboratory indicators of the diagnosis and course of imported malaria. *Scand J Infect Dis.* 2007, 39(8):707-13.
- Guedes S et al. Imported malaria in Finland 1995 to 2008: an overview of surveillance, travel trends, and antimalarial drug sales. *J Travel Med* 2010, 17:400-4.
- Hansmann Y et al. Le paludisme d'importation à Strasbourg: une étude épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique. *Trop Med Intern Health* 1997, 10:941-52
- Hanson JP et al. Fluid resuscitation of adults with severe falciparum malaria: effects on Acid-base status, renal function, and extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2013;41:972-81
- Hatz C et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008, 78(2):241-7.
- Hemmer CJ et al. Neither heparin nor acetylsalicylic acid influence the clinical course in human *Plasmodium falciparum* malaria: a prospective randomized study. *Am J Trop Med Hyg* 1991, 45(5): 608-12.
- Hitani et al. Efficacy and safety of atovaquone-proguanil compared with mefloquine in the treatment of nonimmune patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria in Japan. *J Infect Chemother* 2006, 12:277-82

- Hodgson SH, Angus BJ. Malaria: fluid therapy in severe disease. *BMJ Clin Evid*. 2016 Jan 22;2016
- Hoffman S et al. High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1998, 158(2): 325-31.
- Houzé S, et al. Performance of Rapid Diagnostic Tests for Imported Malaria in Clinical Practice: Results of a National Multicenter Study. *PLoS One*. 2013 Sep 30;8(9):e75486.
- Jelinek T et al. Malaria in Nonimmune Travelers: A Synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients. *J Travel Med* 1994, 1:199-202
- Kockaerts Y et al. Imported malaria in the 1990s: a review of 101 patients. *Eur J Emerg Med*. 2001, 8(4):287-90.
- Kociecka W et al. Clinical and parasitological appraisal of patients with imported malaria. *Med Sci Monit* 2000, 6(2):356-60.
- Krishna S et al. Fever in uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: randomized double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995, 89(5): 507-9.
- Krudson S et al. Intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) controls fever effectively in adults with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria but prolongs parasitemia. *Am J Trop Med Hyg*. 2010, 83(1):51-5.
- Lamblin A et al. Le paludisme d'importation à l'hôpital d'instruction des armées Desgenettes de Lyon en 2006-2008 : étude retrospective de 115 cas. *Med Sante Trop*. 2012 Jan-Mar;22(1):45-9
- Lopez-Velez R et al. Clinicoepidemiological study of imported malaria in travelers and immigrants to Madrid. *J Travel Med* 1999, 6:61-6
- Losert H et al. Experiences with severe *P. falciparum* malaria in the intensive care unit. *Intens Care Med* 2000, 26:195-201
- Lüthi B, Schlagenhauf P. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: A literature review. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(1):48-60
- Lumlertgul, D et al. Furosemide and dopamine in malarial acute renal failure. *Nephron*1989, 52(1): 40-4.
- Malvy D et al. Experience de l'association atovaquone-proguanil en traitement du paludisme non compliqué à *plasmodium falciparum*--à propos de 112 cas. *Med Trop* 2002, 62, 229-31
- Marra F et al.: Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *Ann Pharmacother*. 2003 Sep;37(9):1266-75
- Manyando C et al. Safety of artemether-lumefantrine in pregnant women with malaria: results of a prospective cohort study in Zambia. *Malar J*. 2010; 9: 249
- Manyando C, et al. A systematic review of the safety and efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria during pregnancy. *Malar J*. 2012 May 1;11:141

- Marks ME et al. Severe imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: a retrospective study at the hospital for tropical diseases, London. *BMC Infect Dis.* 2013 Mar 5;13:118.
- Mascarello M et al. Imported malaria in adults and children: epidemiological and clinical characteristics of 380 consecutive cases observed in Verona, Italy. *J Travel Med* 2008, 15:229-36
- Matteelli A et al. Epidemiological features and case management practices of imported malaria in northern Italy 1991-1995. *Trop Med Int Health* 1999, 4:653-7
- McCarthy AE et al.. Severe malaria in Canada, 2001-2013. *Malar J.* 2015 Apr 11;14:151
- McGready R et al. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001, 95(6):651-6.
- McGready R et al. Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(12): 2009-16
- McGready R et al. Parasitological efficacy of antimalarials in the treatment and prevention of falciparum malaria in pregnancy 1998 to 2009: a systematic review. *BJOG.* 2011; 118(2): 123-35
- McGready R et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(5):388-96
- Meremikwu MM et al. Antipyretic measures for treating fever in malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD002151.
- Moore KA, et al. Safety of artemisinins in first trimester of prospectively followed pregnancies: an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb 8
- Moore TA et al. Imported malaria in the 1990s. A report of 59 cases from Houston, Tex. *Arch Fam Med.* 1994;3(2):130-6.
- Na-Bangchang K et al. Absence of significant pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between artemether and quinoline antimalarials *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2000, 25(3-4):171-8
- Naing C, et al. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in endemic countries: meta-analysis of randomised controlled studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013;107(2):65-73
- Newton JA et al. Malaria in US Marines returning from Somalia. *JAMA.* 1994;272(5):397-9.
- Newton PN et al. A comparison of artesunate alone with combined artesunate and quinine in the parenteral treatment of acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg;* 2001, 95:519-23.

- Nguah SB et al. Cardiac function in Ghanaian children with severe malaria. *Intensive Care Med.* 2012;38(12):2032-41
- Plewes K et al. Severe falciparum malaria treated with artesunate complicated by delayed onset haemolysis and acute kidney injury. *Malar J.* 2015 Jun 18;14:246
- PREGACT Study Group, Pekyi D, et al. Four Artemisinin-Based Treatments in African Pregnant Women with Malaria *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):913-27
- Price RN et al. Global extent of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):982-91
- Raglio A et al. Ten-year Experience with Imported Malaria in Bergamo, Italy. *J Travel Med* 1994, 1:152-5
- Ramírez-Olivencia G et al. Paludismo importado en adultos. Perfil clínico, epidemiológico y analítico. *Rev Clin Esp.* 2012 Jan;212(1):1-9.
- Ranque S et al. Treatment of imported malaria in adults: a multicentre study in France. *Q J Med* 2005, 98:737-41
- Richter J et al. Parenterale Chinin-Artesunat-Kombinationstherapie bei lebensbedrohlicher Malaria. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2009, 134; 187-190.
- Richter J et al.: What is the evidence for the existence of *Plasmodium ovale* hypnozoites? *Parasitol Res.* 2010 Nov;107(6):1285-90
- Robinson P et al. Imported malaria treated in Melbourne, Australia: epidemiology and clinical features in 246 patients. *J Travel Med* 2001, 8:76-83
- Rossi IA et al. Safety of falciparum malaria diagnostic strategy based on rapid diagnostic tests in returning travellers and migrants: a retrospective study. *Malar J.* 2012;11:377
- Santos LC et al. Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases. *Malar J.* 2012 Mar 29;11:96.
- Schwake L et al. Early treatment of imported falciparum malaria in the intermediate and intensive care unit setting: an 8-year single-center retrospective study. *Crit Care* 2008, 12:R22
- Siikamäki H et al. Imported malaria in Finland 2003-2011: prospective nationwide data with rechecked background information. *Malar J.* 2013 Mar 14;12:93.
- Sinclair D et al. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD005967
- Spinazzola F et al. Imported malaria at Italy's National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani, 1984-2003. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, 26(3):175-9.

Swenson JE et al. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995, 155:861-868

Takem EN, D'Alessandro U. Malaria in pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013010

Tan KR et al. Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. *Clin Infect Dis*. 2013;57:923-8

van Agtmael M et al. The comparative efficacy and tolerability of CGP 56697 (artemether + lumefantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the Tropics to The Netherlands and France. *Int J Antimicrob Agents* 1999, 12(2):159-69.

Vicas AE et al. Imported malaria at an inner-city hospital in the United States. *Am J Med Sci* 2005, 329:6-12

Visser BJ et al.. Malaria: an update on current chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:2219-54

Visser BJ et al. Efficacy and safety of artemisinin combination therapy (ACT) for non-falciparum malaria: a systematic review. *Malar J*. 2014 Nov 26;13:463.

Warrell DAS et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* 1982, 306(6): 313-9.

White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(8):549-58

White NJ et al. Malaria. *Lancet*. 2014;383(9918):723-35

Yombi JC et al. Imported malaria in a tertiary hospital in Belgium: epidemiological and clinical analysis. *Acta Clin Belg*. 2013;68(2):101-6.