

Malaria

Diagnose und
Therapie bei
Tropenrückkehrern



Stefan Winkler
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Abteilung für Infektionen
Medizinische Universität Wien



Plasmodium falciparum

=Malaria tropica

Plasmodium vivax

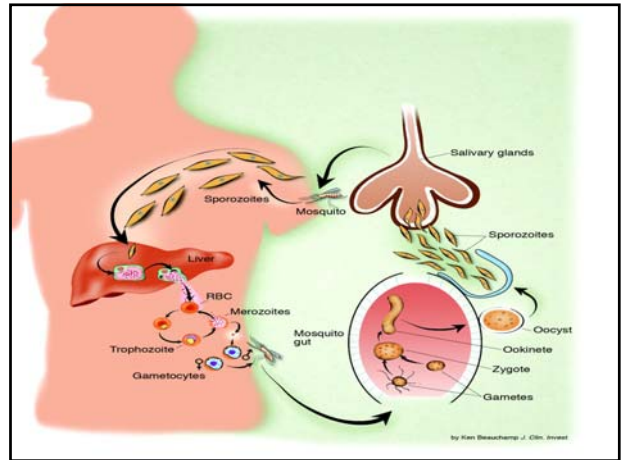
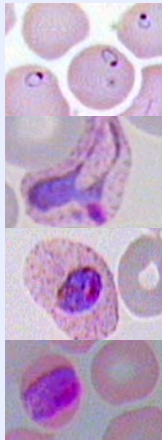
=Malaria tertiana

Plasmodium ovale

=Malaria tertiana

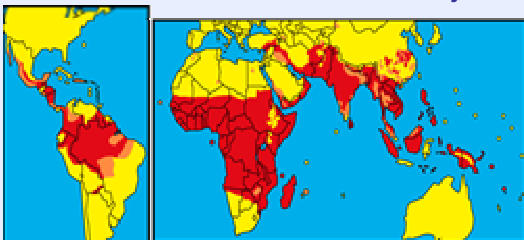
Plasmodium malariae

=Malaria quartana



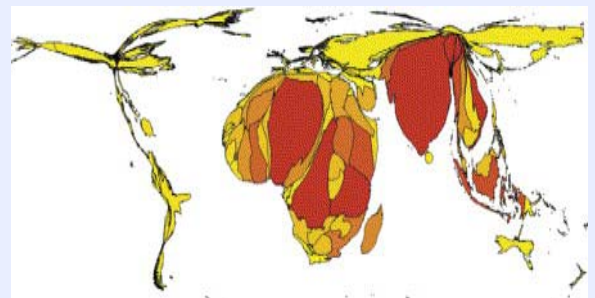
Malaria: 300-500 Mio Erkrankungen

~ bis 3 Mio Todesfälle jährlich



Yellow: Areas in which malaria has disappeared, been eradicated or never existed.
Orange: Areas with limited risk.
Red: Areas where malaria transmission occurs.

Malaria - Globale Last



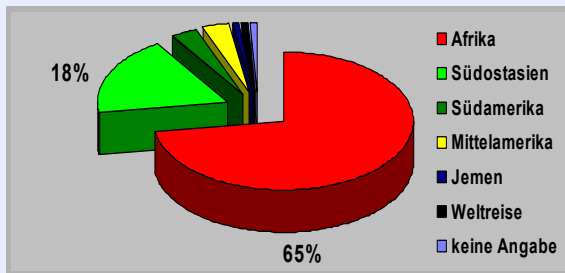


Malaria - Risiko

- Am höchsten im tropischen Afrika
- Abhängig von der **entomologischen Inokulations-Rate (EIR)**: jährliche Anzahl von infektiösen Moskitostichen/Person
 - ☛ **Thailand: EIR 0,9**
(~ 1 infektiöser Stich/Jahr)
 - ☛ **Kenia: EIR 17 bis 300**
(17-300 infektiöse Stiche/Jahr)
 - ☛ **Tansania: EIR 667**
(~ 2x/Nacht infektiöser Stich)

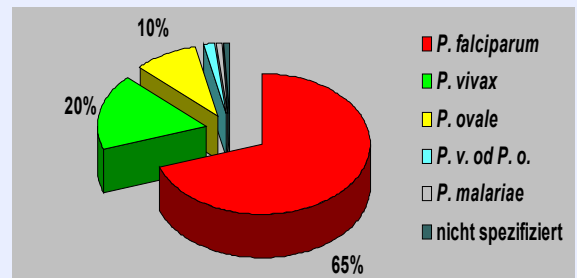
Importierte Malaria - AKH Wien

Reiseziel?



Importierte Malaria - AKH Wien

Spezies?



Importierte Malaria - AKH Wien

Symptome bei Aufnahme	Häufigkeit in Prozent (n= 120)
Fieber	97,5% (117 Patienten)
Allgemeines Krankheitsgefühl	83,3% (100 Patienten)
Cephalaea	60% (72 Patienten)
Übelkeit	25,8% (31 Patienten)
Erbrechen	20,8% (25 Patienten)
Arthralgien	30,8% (36 Patienten)
Diarrhoe	19,2% (23 Patienten)
Neurologische Symptomatik	4,1% (5 Patienten)

Malaria – Blutbild, Gerinnung

Parameter	Wert	Normbereich	Einheit
Komplettes Blutbild			
Erythrozyten	3.8	4.4-5.8	T/l
Hämoglobin	12.0	13.5-18.0	g/dl
Hämatokrit	34.3	40.0-52.0	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	89.6	78.0-98.0	f1
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	31.3	27.0-33.0	pg
Mittl. Korp. HGB, Konz. (MCHC)	35.0	32.0-36.0	g/dl
RBC Verteilungsbreite	13.7	11.0-16.0	%
Thrombozyten	30	150-350	G/l
Mittleres Thrombozytenvolumen	11.3	7.0-13.0	f1
Leukozyten	4.90	4.0-10.0	G/l
Gerinnung			
Therapie:			
Normotest	67	75-140	%
APTT STA	37.2	27.0-41.0	s
Thrombinzeit	12.4	< 17.0	s
Fibrinogen - Claus	428	180-390	mg/dl
D-DIMER quantitativ	9.90	< 0.5	µg/ml
Antithrombin III Aktivität	82	70-120	%
Anti-Xa (LMW Heparin)	< 0.1	< 0.1	IU/ml

Malaria – „Chemie“

Elektrolyte/Spurenelemente			
Natrium	130	-	135-145 mmol/l
Kalium	3.26	-	3.5-5 mmol/l
Chlorid	96	-	95-110 mmol/l
Kalzium	2.01	-	2.10-2.65 mmol/l
Anorgan. Phosphat	0.51	-	0.8-1.6 mmol/l
Magnesium	0.59	-	0.7-1 mmol/l
Substrate/Metabolite			
Kreatinin	0.99	<	1.2 mg/dl
Harnstoff-N	18.9	-	6-25 mg/dl
Harnsäure	4.5	-	3.5-7 mg/dl
Glukose	169	+	76-110 mg/dl
Triglyzeride	358	+	50-172 mg/dl
Cholesterin	128	-	150-199 mg/dl
Bilirubin gesamt	2.50	+	0.2-1 mg/dl
Freies Hämoglobin	5.20	+	< 4 mg/dl
Protein ges.	65.5	-	65-85 g/l
Albumin	34.9	-	34-48 g/l
Enzyme			
α-Amylase, ges.	41	-	28-100 U/l
Lipase	20	-	13-60 U/l
Cholinesterase	6.40	-	5.32-12.92 kU/l
Alkal. Phosphatase	42	-	40-129 U/l
ASAT (GOT)	62	+	< 35 U/l
ALAT (GPT)	51	+	< 45 U/l
gamma-GT	28	+	< 55 U/l
LDH	400	+	< 248 U/l
CK	240	+	< 190 U/l
CK-MB	< 24	+	< 24 U/l
Osmolarität, KOD			
Osmolarität	275	-	280-296 mmol/kg
Kolloidosmotischer Druck	22.3	-	20-35 mmHg
SONSTIGE			
Laktat	3.1	+	0.5-2.2 mmol/l
CRP C-reaktives Protein	16.71	+	< 1 mg/dl

Malaria - häufig im Labor...

polyklonale Hypergammaglobulinämie

mit evtl. falsch positiven serolog. Tests

- ☞ HIV-Schnelltest
- ☞ Dengue-Schnelltest
- ☞ VDRL-Test
- ☞ Rheumafaktor, Antinukleäre Antikörper

Malaria - Differenzialdiagnose

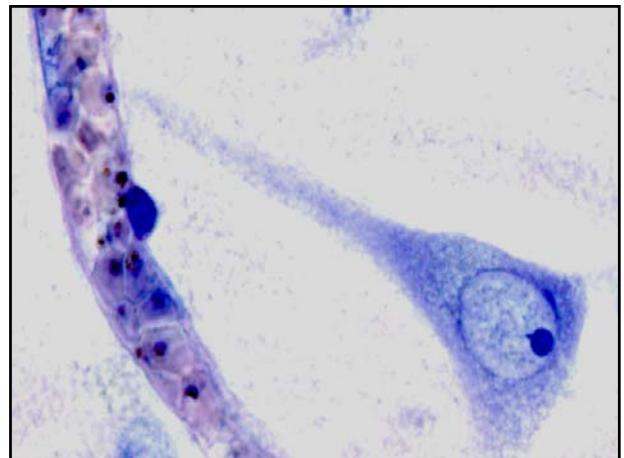
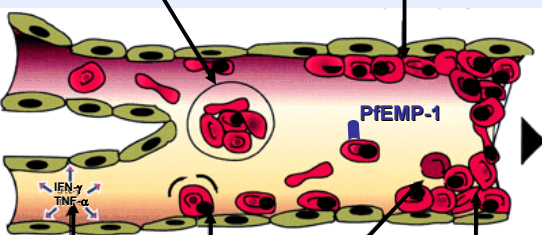
- ☞ Dengue (Fieber, Kopfschmerzen, LDH, GOT, GPT, Thrombopenie)
- ☞ Typhus, Paratyphus (Fieber, Kopfschmerzen, LDH, GOT, GPT, Thrombopenie)
- ☞ Rickettsiose (Fieber, Kopfschmerzen, LDH, GOT, GPT, Thrombopenie)
- ☞ Leishmaniose (Fieber, Kopfschmerzen, LDH, GOT, GPT, Panzytopenie)

Schwere oder komplizierte Malaria

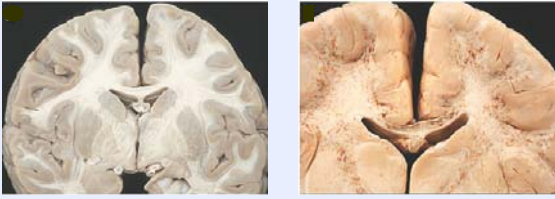
- Bewußtseinsstörung oder Krampfanfälle
- Nierenfunktionseinschränkung (Oligurie/Anurie; Serumkreatinin > 265µmol/l)
- Azidose (pH < 7,3)
- Hypoglykämie
- Lungenödem, ARDS
- Hämoglobin < 8 g/dl
- Spontane Blutungen, DIC
- Schock
- Hämoglobinurie (ohne G6PD-Defizienz)

„Rosetting“
Rezeptoren: Blutgruppenantigene
CD36, CR1, Hyaluronsäure

Zytoadhärenz, Sequestration
Rezeptoren: CD31, CD36, CSA,
E-selektin, ICAM-1, TSP, VCAM-1



Zerebrale Malaria



Zerebrale Malaria

- Koma > 1h bzw. nach der WHO Klassifikation 2000 **jede Bewußtseinsbeeinträchtigung**
- Trotz Behandlung Letalität ~ 20%, bei Schwangeren ~ 50%
- Persistierendes neurologisches Defizit ~ 20% bei Kindern, <10% bei Erwachsenen

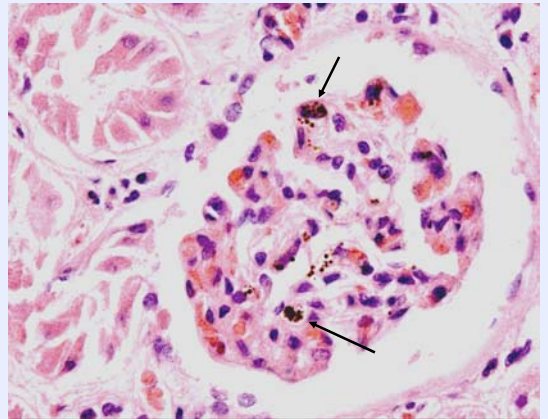
Renale Malaria

- *P. malariae*: chron. Immunkomplexnephritis
- *P. falciparum*: akutes Nierenversagen 1-5%, 60-80% dialysepflichtig, rasch reversibel bei Überleben

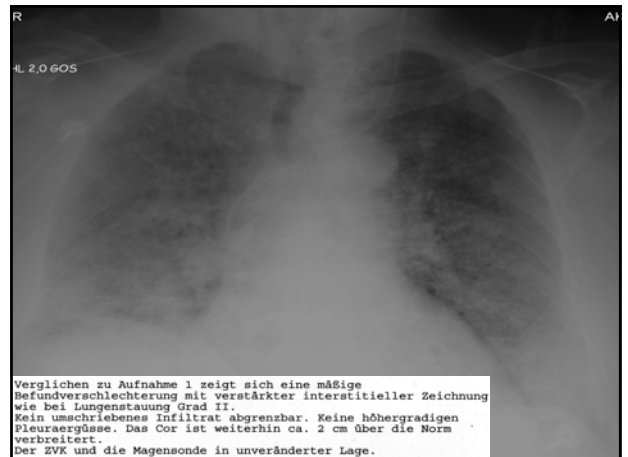
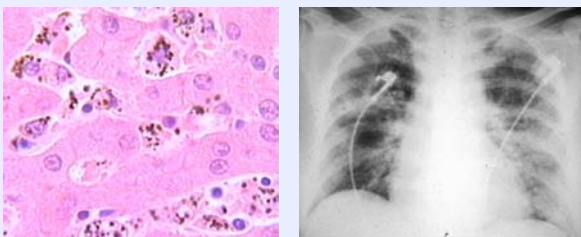
„Schwarzwasserfieber“:

bei Glucose 6-Phosphat Dehydrogenase Defizienz und Chiningabe mit massiver Hämolyse u. Hämoglobinurie,

... sehr sehr selten



Hepatale und pulmonale Malaria



Schwere Malaria - Patienten Charakteristika -

Patient	Alter	Sex	Reiseziel	Prophylaxe	Intensiv-Tage
1	36	m	Gambia	nein	4
2	57	m	Kenia	nein	3
3	56	m	Nigeria	nein	6
4	36	w	Kenia	nein	6
5	44	w	Indien	nein	11
6	59	m	Malawi	nein	2
7	63	m	Namibia	nein	4

Losert, *Intensive Care Med* 2000;26:195:201

Schwere Malaria - klinische Daten

Patient	Apache III	Leber versagen	ANV	Mech. ventil	Hämatolog veränderg	Zerebral	Überleben
1	19	nein	nein	nein	ja	ja	ja
2	63	ja	ja	ja	ja	nein	nein
3	69	ja	ja	ja	ja	nein	nein
4	30	ja	ja	ja	ja	ja	nein
5	67	ja	ja	ja	ja	ja	ja
6	19	nein	nein	nein	ja	ja	ja
7	30	nein	ja	nein	ja	ja	ja

Losert, *Intensive Care Med* 2000;26:195:201

Malaria - schwere Anämie

- Hämoglobin < 5g/dl
- Afrikanische Kleinkinder
- Genese multifaktoriell

Malaria - Schwangerschaft

- Intrauterine Wachstumsretardierung mit vermindertem Geburtsgewicht (< 2,5kg) und Anämie, dadurch häufiger neonatale Todesfälle
- Höheres Risiko der Schwangeren für schwere Malaria (bes. 2. Und 3. Trimester), Mortalität 50% bei zerebraler Malaria
- Bei HIV-Malaria Co-Infektion höhere Viruslast, höhere Parasitämie, häufiger klinische Malaria, häufiger SS-Komplikationen,...

Malaria - Diagnostik

Mikroskopie

Immunchromatographie (Schnelltest)

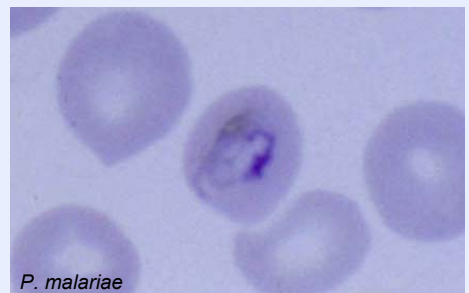
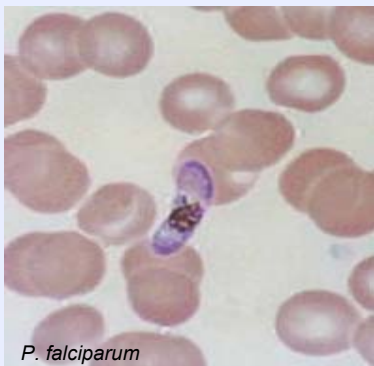
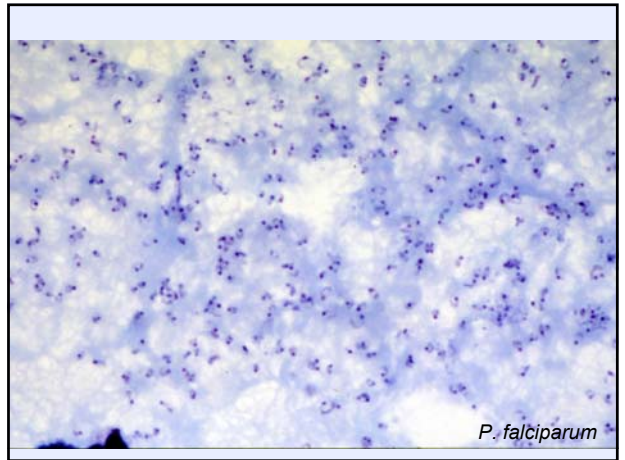
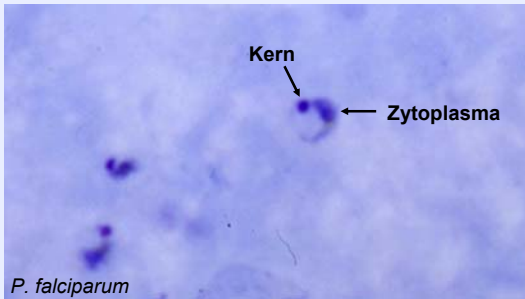
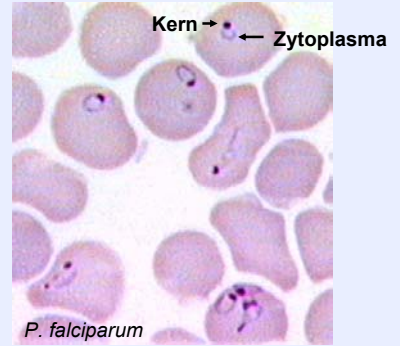
Molekularbiologie

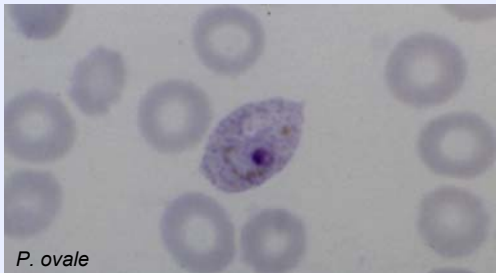
Serologie



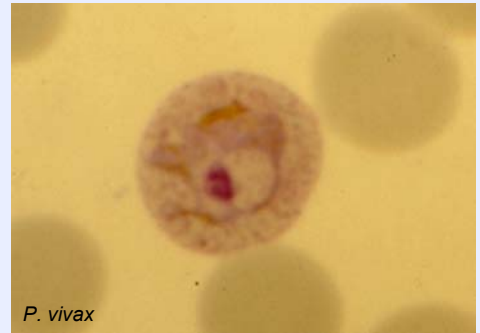
Malaria - Diagnostik

Mikroskopie





P. ovale



P. vivax



P. malariae

Malaria-Schnelltest

immunchromatographische Antigendetektion

- **Histidin-reiches Protein (HRP)-2**
für *P. falciparum*, mehrere Hersteller
- **HRP-2/Aldolase**
für *P. falciparum*/*P. vivax* (*ovale* und *malariae*)
Now ICT P.f./P.v.[®] von Binax
- **pLDH**
für *P. falciparum*/*P. vivax* (*ovale* und *malariae*)
OptiMAL[®] von Flow Inc.

Meta-Analyse: Ochola et al. *Lancet Infect Dis* 2006;6:582



Malaria-Schnelltest - Limitationen

Falsch positiv

1. Alle Tests beeinflussbar durch pos. Rheumafaktor
2. HRP2 Tests: Antigen persistiert 2-3 Wochen nach Therapie
3. Alle Tests können auch positiv sein, wenn „nur“ Gametozyten vorhanden sind

Malaria-Schnelltest - Limitationen

Falsch negativ

1. Alle Tests bei niedriger Parasitämie
2. HRP2 Tests: detektieren nur *P. falciparum*
3. Pan-spezifischer Aldolase und pLDH Test: schlechte *P. ovale* u. *P. malariae* Detektion
4. Pan-spezifischer Aldolase Test: niedrige Sensitivität für *P. vivax*

Schnelltest - Selbstdiagnose für Tropenreisende?

Deutsche Studie mit 98 fiebernden Kenia-Urlaubern

MalaQuick®: 67 richtige Testinterpretationen (31 „Versager“)

Schnelltest - Selbstdiagnose für Tropenreisende?

- ☞ Unfähig, sich in den Finger zu stechen
- ☞ Unfähig, den Blutstropfen richtig zu platzieren
- ☞ Zu ungeduldig, die empfohlenen 8 min für das Testergebnis abzuwarten
- ☞ Unfähig, das Resultat zu interpretieren

Schnelltest - Selbstdiagnose für Tropenreisende?

10 von 11 Malariakranken waren unfähig, eine Selbstdiagnose zu stellen

(Jelinek, *Lancet* 1999;354:1609)

Malaria-Schnelltest...

...ersetzt Mikroskopie nicht!

(Jelinek, *J Clin Microbiol* 1999;37:721)

Species	Primer	Sequence (5'-3')
<i>Plasmodium</i> sp.	rPLU5	CCTGTTGTTGCCTTAAACTTC
	rPLU6	TTAAAATTGTTGCAGTTAAAACG
<i>P. falciparum</i>	rFAL1	TTAAACTGGTTTGGGAAAACC AAATATATT
	rFAL2	ACACAATGAACTCAATCATGA CTACCCGTC
<i>P. vivax</i>	rVIV1	CGCTTCTAGCTTAATCCACAT AACTGATAC
	rVIV2	ACTTCCAAGCCGAAGCAAAGA AAGTCCTTA
<i>P. ovale</i>	rOVA1	ATCTCTTTTGCTATTTTTTAG TATTGGAGA
	rOVA2	GGAAAAGGACACATTAATTGT ATCCTAGTG
<i>P. malariae</i>	rMAL1	ATAACATAGTTGTACGTTAAG AATAACCGC
	rMAL2	AAAATTCCTATGCATAAAAAA TTATACAAA

Primers for nested PCR of 18S rRNA gene in malaria parasites (Johnston. *JCM* 2006;44:1087)

Antiparasitäre Behandlung

- *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* -

- **Chloroquin-Base (Resochin®):**
25mg/kg PO über 3 Tage (10/10/5)
- **Primaquin** (nur bei *P. vivax* u. *P. ovale*):
0,25mg/kg PO 1xtgl über 14d, oder bei
G6PD-Defizienz 0,45mg/kg 1x wöchtl. über 8
Wochen
bei Versagen doppelte Dosis

Plasmodium falciparum

- unkomplizierte Malaria -

- **Atovaquon/Proguanil (Malarone®)**
PO 15mg/kg (A) 6mg/kg (P) 1xtgl über
3 Tage (3x4Tbl)
Wirkmechanismus: **A:** zerstört selektiv die
parasitäre Mitochondrienmembran
P: Antifolat

Plasmodium falciparum

- unkomplizierte Malaria -

- **Azithromycin (Zithromax®)/Artesunate**
PO 1000mg (Azi) und 200mg (Arte) 1xtgl
über **3 Tage**

Noedl H et al. *Clin Infect Dis* 2006;43:1264

Plasmodium falciparum

- komplizierte Malaria -

- **Chinin-dihydrochlorid**
20mg/kg als loading-dose dann alle 8h 10mg/Kg in
5% Glukose langsam (4h) IV über **3 Tage**
und
- **Clindamycin (Dalacin®)**
2 x 5-8mg/kg über **5 Tage**

Review: Lell B, Kreamsner PG. *AAC* 2002;46:2315

Plasmodium falciparum

- komplizierte Malaria -

- **Artesunate**
2,4mg/kg als Bolus zum Zeitpunkt 0, 12h, 24 h,
dann täglich über **7 Tage**
Southeast Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEQUAMAT) group.
Lancet 2005;366:717

und?

- **Clindamycin (Dalacin®)**
Ramharter M et al. *AAC* 2003;47:3494

Plasmodium falciparum

- komplizierte Malaria -

Vorteile von Artesunate

- ☞ schnellst wirksam
(Erythrozytenapherese überflüssig?)
- ☞ ziemlich ungiftig, sehr gut verträglich
- ☞ Bolusgabe
- ☞ Resistenzen?

Unterstützende Therapie?

- Osmotische Diuretika (Mannitol)
- Dexamethason
- Heparin
- Dextran
- Acetylsalicylsäure
- Antipyretika
- Phenobarbital als Anfallsprophylaxe
- Desferrioxamin
- TNF- α Antagonisierung (mAb, sTNF-R, Pentoxifyllin)
- Austauschtransfusion

Unterstützende Therapie

- Austauschtransfusion -

- Bei Tropenreisenden korreliert Höhe der Parasitämie mit Mortalität
- Reduktion der Parasitenlast durch Elimination infizierter Erythrozyten, Verminderung der Hämolyse
- Reduktion der „Antigen-Belastung“ und der „Toxin-Bildung“
- Korrektur der Anämie, „Ersatz“ infizierter, rigider Erythrozyten (Verbesserung der Rheologie)

Unterstützende Therapie

- Austauschtransfusion -

Limitationen

- Fehlen auswertbarer Studien
- Anekdotische Berichte, Fallberichte, kleine retrospektive Studien vorhanden
- „schädlichsten“ Parasiten adhären am Endothel vitaler Organe (Gehirn)
- Volumsbelastung, Gerinnungsprobleme
- Potentiell gefährlich (Hepatitis, HIV,...)

Unterstützende Therapie

- Austauschtransfusion -

Mögliche Empfehlung?

Parasitämie > 10% (20%, 30%,...?) mit Hinweisen für eine Organdysfunktion

Meta-Analyse: Riddle et al. *Clin Infect Dis* 2002;34:1192

Unterstützende Therapie

- automatisierte Erythrozytenapherese -

- Mit Zellseparationsgerät
- Rascher (ca. 2h), isovolämischer Erythrozytenaustausch (kein Plasma, keine Thrombozyten) entsprechend Körpergewicht und Hämoglobin
- Keine hämodynamischen Probleme
- Keine Antikoagulantien notwendig
- Reduktion der peripheren Parasitämie > 90% möglich

Unterstützende Therapie

- automatisierte Erythrozytenapherese -

Nur an spezialisierten Zentren

AKH: 24h-Kooperation von

- ☞ Intensivmedizin
- ☞ Transfusionsmedizin
- ☞ Infektiologie

Unterstützende Therapie

- Antipyretika -

- Kein einzige Studie zeigt einen Vorteil in Hinblick auf Krampfanfälle und neurologische Folgeschäden bei Antipyretika-Gebrauch (Newton, *Pharmacol Ther* 1998;79:1-53)
- Paracetamol Behandlung verlängerte sogar Zeitspanne bis zur Parasiten-Elimination (Brandts, *Lancet* 1997;350:704-709)

Malaria - „Re-emerging“ infection

Klimawandel?

Minimale Temperatur für Entwicklung von
P. falciparum: 18°C
P. vivax: 15°C

El Niño - Malaria

- Luftdruckunterschiede im Pazifikraum (El Niño Southern Oscillation) mit Veränderungen der globalen atmosphärischen Zirkulation
- „abnormale Erwärmung“ über 12-18 Monate (~0,5°C), variable Sturmaktivitäten
- z.T. assoziiert mit heftigen Regenfällen ⇒ Malaria-Epidemien, z.B. in Hochlandregionen (Pakistan, Ruanda, Uganda,...)
- Epidemien auch in Trockengebieten (Flüsse nur mehr Pfützen ⇒ Brutstätten für Mücken) (Kolumbien, Sri Lanka,...)

Kovats et al. *Lancet* 2003;362:1481

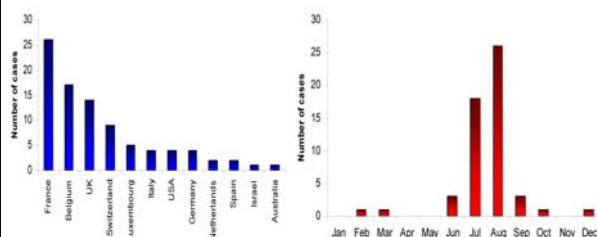
Malaria: Import nach Europa über den Flugverkehr?

(Tatem et al. *Malaria J* 2006;5:57)

- Kombination von Klimadaten mit Flugverkehrsdaten (Passagieranzahl)
- Ähnliches Klima für europäischen Zielflughafen wie im afrikanischen Ursprungsort als Voraussetzung (*Anopheles gambiae* und *P. falciparum* haben es gerne warm)
- Airport-Malaria als Modell

Airport-Malaria

Autochthone Malaria-Fälle, die durch importierte Anopheliden verursacht werden



Anzahl der Monate am Zielflughafen, die klimatisch mit dem afrikanischen Flughafen übereinstimmen und das Überleben von *Anopheles gambiae* gewährleisten können

Tatem et al. *Malaria J* 2006;5:57

Malaria: Etablierung in Europa?

⇒ **niedrige Wahrscheinlichkeit**

- Ganz-Jahres Klima ungünstig
- Desinfektionsmaßnahmen effektiv
- *A. gambiae* mag keine Städte
- Konkurrenz durch lokale Mücken, die ineffiziente Vektoren von *P. falciparum* sind