

## **Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria**

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 ist gedacht für Ärzte, die Patienten mit Malaria betreuen. Bei Problemen sollte grundsätzlich nicht gezögert werden, Kontakt mit einem Tropenmediziner oder mit einer tropenmedizinischen Einrichtung (externer Link: [www.dtg.org/institut.htm](http://www.dtg.org/institut.htm)) aufzunehmen oder den Patienten umgehend dorthin zu überweisen.

Im Abschnitt „Diagnostik“ werden im Wesentlichen Fragen, die für therapeutische Entscheidungen wichtig sind, berücksichtigt. Die Maßnahmen zur Herbeiführung des Konsenses sind am Ende aufgeführt.

### **Diagnostik**

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

- **Bei jedem Patienten mit Fieber nach Aufenthalt in Malariaendemiegebieten 6 Tage bis 1 Jahr vor Erkrankungsbeginn, der Fiebertyp spielt keine Rolle.**
- Bei rezidivierendem Fieber alle 48 oder 72 Stunden sowie bei Fieber unklarer Ursache (FUO) nach Aufenthalt in Malariaendemiegebieten bis mehrere Jahre vor Erkrankungsbeginn.

#### **Immer zu beachten**

- Die Diagnostik ist unabhängig davon, ob ein monosymptomatisches Fieber vorliegt oder ein Fieber mit Begleitsymptomen.
- Der Fiebertyp spielt keine Rolle, da insbesondere bei der Malaria tropica das Fieber völlig unregelmäßig verlaufen kann.
- Häufige weitere Symptome sind Kopf-, Glieder- und Rückenschmerzen; auch fieberhafte Durchfälle sind selten ein Symptom der Malaria.
- Laborchemisch ist eine Thrombozytopenie und/oder ein erhöhter LDH-Wert charakteristisch, jedoch nicht obligat. Eine Anämie ist ebenfalls zu Beginn der Erkrankung nicht obligat.
- Bei Patienten, die aus Malariaendemie-Gebieten stammen, kann auch eine Malaria tropica noch Jahre nach Verlassen des Endemiegebietes auftreten, andererseits sind bei diesen teil-immunen Patienten auch asymptomatische Parasitämien möglich.
- Eine durchgeführte medikamentöse Malariaphylaxe oder das Nichtbemerken von Mückenstichen im Reiseland schließen die Möglichkeit einer Malaria keineswegs aus.

#### **Erläuterung**

Malariaendemiegebiete gibt es weltweit in den Tropen und Subtropen. Eine orientierende Angabe über die Endemiegebiete kann der Karte in den Prophylaxeempfehlungen der DTG (externer Link: [www.dtg.org](http://www.dtg.org)) entnommen werden.

#### **Ausnahmen**

In seltenen Fällen werden Malaria-Erreger auch außerhalb ihrer Verbreitungsgebiete durch infizierte Moskitos übertragen, die mit Flugzeugen bzw. im Gepäck importiert werden (meist in der Nähe internationaler Flughäfen, „Airport-Malaria“). Zudem ist eine Übertragung durch Transfusion oder Transplantation, durch Laborexposition oder konnatal möglich.

#### **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.htm](http://www.dtg.org/institut.htm)).

Das Labor muss angewiesen werden, das Untersuchungsergebnis unbedingt sofort mitzuteilen.

### 3. Notwendige Basisdiagnostik

- **Entscheidend ist der direkte mikroskopische Nachweis der Plasmodien im Blut im Blutaussstrich und im Dicken Tropfen.**
- **Prinzip des Dicken Tropfens (= dicker Blutaussstrich): Anreicherungsverfahren, bei dem Erythrozyten durch Wasser in der Färbelösung hämolysiert werden - Parasiten werden durch die Anreicherung leichter erkennbar.**

#### Einsendung von Untersuchungsmaterial

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

#### Mikroskopischer Nachweis der Plasmodien

Plasmodien sind anhand ihrer charakteristischen Morphologie als „Einschlüsse“ in roten Blutkörperchen zu erkennen: sowohl im Dicken Tropfen wie auch im Blutaussstrich sind das Chromatin der Zellkerne rot-violett, das Plasma blau und die Erythrozyten im Ausstrich grau oder grünlich gefärbt.

Für die Bestimmung der Plasmodien-Spezies ist auch die Morphologie der befallenen Erythrozyten von Bedeutung: Besondere Kennzeichen der Erreger der Malaria tertiana (*P. vivax* und *P. ovale*) sind eine zunehmende Vergrößerung und Abblassung der befallenen roten Blutkörperchen und eine feine rosa Punktierung (Schüffner-Tüpfelung); von *P. falciparum* befallene Erythrozyten sind dagegen weder vergrößert noch getüpfelt, in einigen Erythrozyten lassen sich bei kräftiger Färbung große Flecken von unregelmäßigem Umriss (Maurer-Fleckung) erkennen. Die Einnahme von Antibiotika kann die Morphologie der Plasmodien beeinflussen.

Die Speziesdifferenzierung ist in jedem Fall herbeizuführen, weil die Therapie der verschiedenen Malariaformen unterschiedlich ist.

Da der Dicke Tropfen nicht fixiert wird, ist die Form der Parasiten nicht so gut erhalten. Deshalb setzt diese Methode viel Erfahrung in der Beurteilung voraus. Sie erlaubt dem Erfahrenen jedoch in den meisten Fällen bereits eine Speziesdifferenzierung. Stets sollten aber sowohl dicke wie auch dünne Blutaussstriche angefertigt, gefärbt und untersucht werden. Blutaussstriche, die nach den herkömmlichen hämatologischen Färbemethoden (z.B. May-Grünwald-Giemsa) hergestellt sind, eignen sich grundsätzlich auch zum Nachweis von Plasmodien. Besonders bewährt hat sich jedoch die einfache Giemsa-Färbung, denn sie ist schnell durchzuführen und hebt die Plasmodien besser hervor als die sog. panoptischen Methoden.

#### Technische Durchführung der mikroskopischen Untersuchung

### **Dünner Blutausstrich**

#### **Färbung nach Giemsa-Romanowski:**

Prinzip: Intraerythrozytär gelegene Plasmodien werden durch Anfärbung sichtbar gemacht

Durchführung: Kapillarblut oder antikoaguliertes Venenblut (EDTA) ausstreichen und mit absolutem Methanol fixieren (mindestens 1 Minute). Nach dem Trocknen Giemsa-Gebrauchslösung für 40 Minuten auf den Objektträger geben. Giemsa-Gebrauchslösung frisch zubereiten: 1ml Giemsa-Stammlösung (Merck Nr. 109204) + 9 ml Pufferlösung (pH 6.8 –7,2 z.B. Weise- Puffer Merck 111374 oder andere Phosphatpuffer), anschließend gründlich mit Leitungswasser spülen.

Bewertung: Standardmethode

### **Dicker Blutausstrich („Dicker Tropfen“)**

Durchführung: Einen Tropfen Kapillarblut oder antikoaguliertes Venenblut (EDTA) auf einen Objektträger bringen und auf ca. 1 cm<sup>2</sup> so verrühren, dass man gerade noch durchsehen kann. Der Tropfen muss gut trocknen (mindestens 20 Minuten, zum Trocknen kann eine Wärmebank verwendet werden), nicht fixieren. Getrockneten Dicken Tropfen mit Giemsa-Gebrauchslösung (s.o.) färben, dazu die Farblösung für 40 Minuten auf den Objektträger bringen und anschließend mit Leitungswasser vorsichtig (das Material haftet noch nicht gut auf dem Objektträger!) abspülen, nach dem Trocknen kann unter Öl mikroskopiert werden.

Bewertung: Standardmethode

### **Schnellfärbeverfahren**

#### **Dünner Blutausstrich:**

Prinzip: Kurze Anfärbung mit fertigen Lösungen, z.B. mit Diff Quick<sup>®</sup> (z.B. Firma Medion Diagnostics).

Durchführung: Fixation mit absolutem Methanol für eine Minute, Eintauchen in Eosin-Lösung für 10 sec, Abspülen mit Wasser, Eintauchen in Thiazin-Lösung für 30 sec, Abspülen mit Wasser

Bewertung: schneller, aber teurer als Giemsa-Methode, Plasmodien schlechter angefärbt

#### **Dicker Tropfen:**

Schnellfärbeverfahren wie z.B. Diff Quick<sup>®</sup> sind ebenfalls geeignet: Dicken Tropfen lufttrocknen lassen, Eintauchen in Eosin-Lösung für 1 min, Eintauchen in Thiazin-Lösung für 1,5 min, kurz mit Leitungswasser abspülen, trocknen lassen

Bewertung: Einfachste Anreicherungsverfahren, daher Standard bei Verdacht auf Malaria !

### **Bewertung**

Der dicke Blutausstrich („Dicker Tropfen“) hat den Vorteil, dass er eine Anreicherungsverfahren darstellt, bei der pro Gesichtsfeld wenigstens 20-40mal mehr Parasiten als im dünnen Blutausstrich vorhanden sind. Da die Erythrozyten durch den Färbeprozess hämolysiert sind, wird die genaue Spezies-Bestimmung erschwert. Bei Erfahrung können meist schon im Dicken Tropfen die verschiedenen Plasmodienarten unterschieden werden, jedenfalls ist eine Unterscheidung zwischen *P. falciparum* und den anderen Plasmodienspezies möglich. Zusätzliche Informationen für die Spezies-Diagnostik liefert die Mikroskopie des dünnen Ausstrichs. Es wird gefordert, dass mindestens 200 Gesichtsfelder im Dicken Tropfen (unter Öl-Immersion, Objektiv x 100, Okular x 8 oder x10) durchgesehen werden müssen, um die Aussage treffen zu können, dass zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine Plasmodien nachweisbar sind, bzw. dass eine evtl. vorliegende Parasitämie geringer als 0,0002% (weniger als 2 parasitierte Erythrozyten auf 10<sup>6</sup> Erythrozyten) sein müsste. Werden beim Dicken Tropfen etwa

200 Blickfelder durchgemustert, entspricht dies etwa 0,5 µl Blut, d.h., eine Parasitendichte von 2 bis 4 pro µl würde günstigenfalls noch erfasst werden.

Generell ist zu bemerken, dass bei einer Malaria, die bereits einige Tage besteht und die sich möglicherweise einem lebensbedrohlichen Stadium nähert, die Parasitendichte im peripheren Blut so hoch ist, dass die Infektion auch von einem Untersucher mit geringer Erfahrung erkannt werden kann, wenn die mikroskopische Untersuchung nur ausreichend sorgfältig durchgeführt wird.

**Während der Nachweis von Plasmodien im Blutaussstrich das Vorliegen einer Malaria sichert, schließt ein negatives Untersuchungsergebnis diese Erkrankung keineswegs aus. Zu Beginn einer Malaria können die Parasiten noch so spärlich sein, dass sie im Blutaussstrich noch nicht nachgewiesen werden können. Bei starkem Verdacht auf das Vorliegen einer Malaria muss der Plasmodiennachweis in 12- bis 24-stündlichem Abstand mehrfach versucht werden. Dabei kann Blut unabhängig vom Fiebrhythmus abgenommen werden, da Plasmodien grundsätzlich jederzeit und keinesfalls nur während des Fieberanstiegs nachweisbar sind.**

#### 4. Notwendige weitere Diagnostik bei Erregernachweis

Nach Diagnose einer *Plasmodium falciparum*-Infektion muss der Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden, da dieser die Therapie mitbestimmt. Dazu sind folgende Untersuchungen grundsätzlich erforderlich:

- Körperlicher Untersuchungsbefund: Körpertemperatur; Herzfrequenz und Blutdruck; Atemfrequenz; Bewusstseinszustand
- Laborwerte: rotes und weißes Blutbild, Thrombozytenzahl; Blutzucker; Kreatinin (oder Cystatin C), Transaminasen, Bilirubin, Elektrolyte; Quantifizierung der Parasiten (Parasitämie) als Parasitenzahl/µl oder als prozentualer Anteil der infizierten Erythrozyten an der Gesamterythrozytenzahl
- Apparative Untersuchungen: EKG, Röntgen-Thorax

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

- Gerinnungsstatus
- Bestimmung der Blutgase mit Säure-Basen-Status
- Harnmenge

Bei Hinweisen auf das Vorliegen einer zerebralen Beteiligung:

- Glasgow-Koma-Scale (oder vergleichbarer Score)
- Pupillenweite und -reaktion

Folgende Parameter wurden als prognostisch bedeutsam erkannt und können vor Beginn der Therapie ebenfalls bestimmt werden:

- LDH: Die Höhe der LDH korreliert mit der Schwere der Hämolyse, als weiterer nützlicher Parameter können die Retikulozyten bestimmt werden
- Procalcitonin: Werte über 25 ng/ml zeigen eine schlechte Prognose an (außerdem evtl. differenzialdiagnostisch bedeutsam, da bei Malaria grundsätzlich erhöht, somit Abgrenzung gegen Virusinfekte)
- Malariapigment: Malariapigment in mehr als 5% der neutrophilen Granulozyten spricht für eine schlechte Prognose
- Nachweis von Präschizonten und Schizonten von *P. falciparum* spricht für eine schlechte Prognose

#### 5. Andere in Einzelfällen nützliche Diagnostik

### **Malaria-Schnelltests**

Immunochromatographischer Nachweis von z.B. *P falciparum-histidine rich protein 2* (PfHRP-2) oder parasitenspezifischer Laktatdehydrogenase (pLDH).

Falsch-positive Resultate sind möglich (z.B. bei Vorhandensein von Rheumafaktor), selten aber auch falsch-negative Befunde – eventuell trotz hoher Parasitämie. Deshalb sind Dicker Tropfen und dünner Blutaussstrich weiterhin der "Goldstandard" der Malaria-Diagnostik. Nur wenn diese Methoden 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 Malaria-Schnelltest eingesetzt werden, wenn die Möglichkeit falsch-negativer Befunde beachtet wird.

### **QBC<sup>®</sup>-Methode**

QBC<sup>®</sup> steht für "quantitative Buffy coat". Die Methode wurde ursprünglich zur Bestimmung der korpuskulären Blutbestandteile entwickelt. Das Prinzip ist die Anreicherung der Parasiten unter dem „Buffy coat“ durch Zentrifugation in speziellen Kapillarröhrchen und Anfärbung der Parasiten-DNA mit Acridin-Orange. Bewertung: Spezialausrüstung erforderlich, Ergebnis innerhalb von Minuten verfügbar, sonst keine wesentlichen Vorteile gegenüber dem Dicken Tropfen, Speziallaboratorien vorbehalten.

### **Nachweis Plasmodien-spezifischer DNS**

Es ist möglich, DNS von Plasmodien nach Amplifikation mittels PCR spezifisch nachzuweisen. Es wurden spezifische Oligonucleotid-Primer beschrieben, die an die einsträngige DNS binden, so dass die Polymerase-Reaktion ablaufen kann, die auch als sog. Real-Time-PCR zur Verfügung steht. Diese Methoden werden nicht in der Routinediagnostik eingesetzt, können aber durchaus bei speziellen Fragestellungen herangezogen werden:

- Speziesdifferenzierung bei geringer Parasitendichte
- sicherer Ausschluss einer Plasmodieninfektion (z.B. vor Organtransplantationen oder Bluttransfusionen beim Spender)
- Einsendung von Organproben (z.B. gerichtsmedizinische Fragestellungen)
- PCR-Methoden sind ebenfalls zur Resistenzbestimmung gut etabliert

## **6. Überflüssige Diagnostik**

**Eine Bestimmung der Serumantikörper gegen Plasmodien ist nicht zur Diagnostik einer Malaria im Frühstadium geeignet. Insbesondere darf bei der Malaria tropica nicht auf die Serokonversion, die üblicherweise nicht vor der 2. Krankheitswoche zu erwarten ist, als Indikation für den Therapiebeginn gewartet werden, weil dann eine Behandlung häufig nicht mehr erfolgreich ist.**

Eine routinemäßige Lumbalpunktion bei zerebraler Malaria ist nicht erforderlich.

## **Therapie**

### **1. Einordnung in Therapiegruppe**

#### **Klassifizierung**

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

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

#### **Bei einer Malaria tropica ist die Therapie abhängig**

- insbesondere vom Schweregrad der Erkrankung (s.u.)
- außerdem vom Infektionsgebiet
- und von einer eventuell durchgeführten medikamentösen Prophylaxe

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

- von bekannten Allergien und Medikamentenunverträglichkeiten
- von evtl. vorliegenden Begleitkrankheiten
- vom Alter
- vom eventuellen Vorliegen einer Schwangerschaft
- vom Infektionsgebiet (Resistenzen)

#### **Schweregrad der Malaria tropica**

**Eine Malaria tropica ist als lebensbedrohlich anzusehen und der Patient muss sofort auf eine Intensivstation verlegt werden bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Befunde, eine supportive Therapie ist sofort einzuleiten:**

- Bewusstseinsbeeinträchtigung, zerebraler Krampfanfall
- respiratorische Insuffizienz, unregelmäßige Atmung, Hypoxie
- Hypoglykämie (BZ < 40 mg/dl)
- Schocksymptomatik
- Spontanblutungen
- Azidose (base deficit > 8 mmol/l), Hyperkaliämie (>5,5 mmol/l)
- Ikterus

**Eine Malaria tropica ist als bedrohlich anzusehen und der Patient muss engmaschig überwacht werden bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Befunde:**

- schwere Anämie (Hb < 8 g/dl)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung < 400 ml/24 Std. und/oder Kreatinin >2,5 mg/dl bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin- oder Cystatin C-Werte)
- Transaminasenerhöhung: über 3-fach erhöht
- Ikterus (Bilirubin >3 mg/dl bzw. > 50 µmol/l)
- Hyperparasitämie (> 5% der Erythrozyten von Plasmodien befallen oder > 100 000 Plasmodien/µl)

In allen genannten Fällen (Malaria als lebensbedrohlich oder bedrohlich anzusehen) ist die Malaria als kompliziert anzusehen.

#### **Untersuchungen zur Einordnung in Therapiegruppe**

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

- Allgemeine anamnestische Angaben zu Vorkrankheiten und Medikamenteneinnahme sowie körperlicher Untersuchungsbefund
- Spezielle anamnestische Angaben zu:

- Reiseland
- Art und Compliance einer medikamentösen Prophylaxe
- Parasitologische Untersuchungsergebnisse:
  - Speziesdifferenzierung
  - Quantifizierung der Parasitenzahl
- Laboruntersuchungen und technische Befunde
  - siehe oben: Diagnostik der Malaria

## 2. Notwendige Therapie

### Malaria tertiana und Malaria quartana

**Behandlung mit Chloroquin oral, bei Herkunft des Patienten aus Indonesien oder der Pazifikregion sollte die Malaria tertiana wegen möglicher Chloroquin-Resistenz mit Mefloquin in derselben Dosierung wie die Malaria tropica (s.u.) behandelt werden.**

**Die Therapie kann ambulant erfolgen.**

#### Behandlung der Malaria 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, Porphyrrie

Bei Malaria tertiana sollte eine zusätzliche Behandlung mit Primaquin erfolgen, um möglicherweise vorhandene Hypnozoiten in der Leber abzutöten und so Rezidive zu verhindern. Einnahme am besten gleichzeitig mit Chloroquin (Synergismus), allerdings muss Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen sein

#### Primaquin-Therapie

30 mg Base (0,5 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 und Kinder unter 1 Jahr

### Unkomplizierte Malaria tropica

**Bei Einreise aus Gebieten ohne Chloroquin-Resistenz (zur Zeit nur Mittelamerika inkl. Haiti und Dominikanische Republik): orale Therapie mit Chloroquin, Dosierung wie bei Malaria tertiana (s.o.)**

**Bei Einreise aus Gebieten mit Chloroquin-Resistenz: orale Therapie mit Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin**

Behandlung der Malaria tropica mit Mefloquin bei Erwachsenen

Therapiebeginn:	750 mg Mefloquin-Base
6 Stunden nach Therapiebeginn:	500 mg Mefloquin-Base
12 Stunden nach Therapiebeginn:	250 mg Mefloquin-Base
(12-Stunden-Dosis nur bei Körpergewicht über 60 kg)	

1 Tablette Lariam® enthält 250 mg Mefloquin-Base

- Pharmakokinetik: Mefloquin wird nur langsam über die Leber metabolisiert, Eliminationshalbwertszeit 2-3 Wochen
- Nebenwirkungen: häufig Erbrechen (insbesondere bei Kindern), in seltenen Fällen bradykarde Herzrhythmusstörungen (daher Überwachung bei gleichzeitiger Gabe von Betablockern, Calcium-Antagonisten, Antiarrhythmika, Digitalis-Präparaten oder Antidepressiva); selten zentralnervöse Nebenwirkungen: Koordinationsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Tremor, Verwirrtheit, Psychosen, Krämpfe; Interaktionen mit Antidiabetika und Antikoagulanzen können auftreten
- Kontraindikationen: Krampfanfälle oder psychische Störungen in der Anamnese.

Mefloquin-Resistenzen kommen selten weltweit und häufiger in Südostasien vor, deshalb bei Herkunft des Patienten aus Thailand, Kambodscha, Laos, Vietnam oder Myanmar Mefloquin nicht Mittel der ersten Wahl.

Behandlung der Malaria tropica mit Atovaquon/Proguanil bei Erwachsenen

Atovaquon	1000 mg/d	einmal täglich über 3 Tage
+Proguanil	400 mg/d	einmal täglich über 3 Tage

1 Tablette Malarone® 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: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Husten, Übelkeit und Erbrechen, manchmal reversible Transaminasen-Anstiege
- Interaktionen: Metoclopramid, Rifampicin und Doxycyclin können einen Abfall des Atovaquon-Spiegels bewirken.
- Kontraindikationen: Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min

Resistenzen gegen Malarone wurden in Einzelfällen beschrieben, überwiegend in Westafrika.

Behandlung der Malaria tropica mit Artemether-Lumefantrin bei Erwachsenen

Therapiebeginn:	80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Nach 8 Stunden:	80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Tag 2:	2 x 80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin
Tag 3:	2 x 80mg / 480 mg Artemether-Lumefantrin

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

- Pharmakokinetik: Artemether wird schnell resorbiert, Lumefantrin langsamer. Die Einnahme sollte zusammen 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. Artemether und Dihydroartemisinin werden mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2 Stunden schnell ausgeschieden, Lumefantrin langsamer bei einer Halbwertszeit von 2-3 Tagen.
- 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:** Herzkrankheit oder 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. Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Cimetidin, Protease-Inhibitoren).

### Komplizierte Malaria tropica

Mittel der Wahl zur antiparasitären Therapie der komplizierten Malaria tropica ist Chinin. Alternativ kann die Gabe von Artesunat erwogen werden.

Die Behandlung sollte immer auf einer Intensivstation erfolgen.

Es sollte immer ein Konsil durch einen mit der Therapie der komplizierten Malaria erfahrenen Tropenmediziner oder mit einer tropenmedizinischen Einrichtung eingeholt werden (evtl. telefonisch).

Therapie der komplizierten Malaria tropica mit Chinin:  
über 7-10 Tage: 3 x 10 mg Chininsalz per infusionem / kg KG / d

- Als Chininsalz steht in Deutschland Chininum dihydrochloricum zur Verfügung. Chinin zur intravenösen Anwendung wird in Deutschland zur Zeit nicht mehr vertrieben. Bei Bezug aus dem Ausland ist mit Lieferzeiten von mehreren Tagen zu rechnen. Somit empfiehlt sich die eigene Bevorratung des Medikamentes oder enger Kontakt zu einem Zentrum, das iv Chinin innerhalb von wenigen Stunden bereitstellen kann.
- Die Chinin-Therapie wird mit einer *loading dose* begonnen: 20 mg/kg KG über 4 Stunden zu geben, dann weiter mit 10 mg/kg KG alle 8 Stunden. Keine *loading dose* nach Mefloquin- oder Chinin-Gabe während der vorausgehenden 24 Stunden.
- Bei Patienten, die nach drei Tagen weiterhin Zeichen eines Multiorganversagens zeigen, sollte die Dosis um 30-50% reduziert werden um eine kontinuierliche Akkumulation zu verhindern.
- Bei Nierenversagen (Clearance < 10 ml/min) und bei Dialyse *loading dose* geben, dann Erhaltungsdosis um 30-50% reduzieren (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 (falls möglich: Plasmaspiegel-Bestimmungen).
- Bei Besserung des Zustandes kann von Chinin i.v. auf dieselbe Dosis Chinin oral übergegangen werden.
- Zur Vermeidung von Rekrudescenzen sollte 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 allerdings kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen, in diesem Fall Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Einrichtung. Alternativ zum Doxycyclin kann auch Clindamycin eingesetzt werden (z.B. bei Kindern, s.u.)

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

Therapie der komplizierten Malaria tropica mit Artesunat:  
2,4 mg/kg KG i.v. bei Aufnahme, nach 12 Stunden, nach 24 Stunden und dann einmal täglich bis orale Therapie möglich  
dann Artesunat oral mit 2 mg/kg KG pro Tag Salz bis insgesamt 1 Woche

- Artesunat ist in Deutschland nicht zugelassen und wird noch nicht nach GMP (*Good Manufacturing Practice*) produziert, es wird z.Z. hergestellt von Guilin Pharmaceutical Factory, Guangxi, Volksrepublik China.
- Die Ampullen enthalten 60 mg, diese werden gelöst in 1 ml 5% Natrium-Bikarbonat, dann mit 5 ml Glucose gemischt, dann als Bolus gegeben.

Nebenwirkungen des Artesunat können fieberhafte Reaktionen sein.

### **Von entscheidender Bedeutung bei komplizierter Malaria tropica sind die supportiven Maßnahmen:**

#### **Fieber:**

Neben physikalischen Maßnahmen (Wadenwickel etc.) kann bei hohen Temperaturen Paracetamol oder auch Ibuprofen gegeben werden. Kein ASS wegen der Thrombozytenaggregationshemmung.

#### **Hypoglykämie:**

Glukose-Dauerinfusionen, engmaschige Blutzucker-Kontrolle (cave Hyperglykämie, begünstigt Laktatazidose, vor allem im Gewebe)

#### **Anämie:**

Ab welchem Hb-Wert zu transfundieren ist, muss vom Einzelfall abhängig gemacht werden, zu beachten ist, dass durch die Anämie die ohnehin bestehenden Mikrozirkulationsstörungen verstärkt werden.

#### **Hämostasestörungen:**

Eine grundsätzliche Heparinisierung ist nicht indiziert.

Bei verlängerter aPTT oder pathologischem Quickwert sollte die Gerinnungsdiagnostik ausgedehnt werden, um das Ausmaß der regelhaften Gerinnungsaktivierung quantifizieren zu können. Dazu gehören: Fibrinogen, Fibrinspaltprodukte, AT III  
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:**

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

*Bewusstseinsstörungen:* keine spezifische Therapie. Hypoglykämie 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 sollte geklärt werden, ob Intubation und Beatmung unter Beachtung des pCO<sub>2</sub> erforderlich sind. Evtl. Mannitol, vorsichtige Flüssigkeitsgabe.

#### **Nierenversagen und Flüssigkeitsmanagement:**

Ein prärenales Nierenversagen muss durch geeignete Parameter ausgeschlossen werden. Dazu gehören: Kreislaufparameter, zentralvenöser Druck, fraktionelle 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 wie z.B. Sepsis. 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 ( $<440$  mmol/l) ein Therapieversuch mit Furosemid + Dopamin unternommen werden. Wenn darunter keine Steigerung der Ausscheidung erzielt werden kann, muss ein Nierenersatzverfahren angewendet werden.

Grundsätzlich sollte das intravaskuläre Volumen hoch genug sein, um eine ausreichende systemische Perfusion zu gewährleisten. Es muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine Flüssigkeitssubstitution sinnvoll ist. In unklaren Fällen sollte der zentrale Venendruck gemessen werden, um eine Überwässerung des Patienten zu vermeiden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen kann auch ein kardiovaskuläres und volumetrisches Monitoring erfolgen (z. B. mittels PiCCO-Methode o.a.).

### **Lungenfunktionsstörungen:**

Atmung und Kreislauf sollten überwacht werden. Auf die Entwicklung eines Lungenödems ist besonders zu achten. Die Indikation zur Beatmung sollte nach den üblichen intensivmedizinischen Grundsätzen gestellt werden. Tachypnoe und erhöhte Atemarbeit können im übrigen auch Zeichen einer metabolischen Azidose sein.

### **Metabolische Azidose:**

Eine metabolische Azidose kann auf eine Laktatazidose zurückzuführen sein, diese kann vermutet werden, wenn die Anionenlücke ( $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ ) größer als 10-12 mEq/l ist. Andere metabolische Ursachen können beteiligt sein. Die antiparasitäre Therapie führt meist zu einem raschen Ausgleich. Bei Zeichen einer Hypotension sollte Flüssigkeit substituiert werden. Eine alkalisierende Therapie sollte nur ausnahmsweise erfolgen, wenn nach Korrektur einer Hypovolämie und einer Hypoxämie der arterielle pH unter 7,2 abfällt (Natriumbicarbonat-Gaben können zu einem Anstieg des intrazerebralen pH und zu einem intrakraniellen Druckanstieg führen).

### **Elektrolytstörungen:**

Bei Hyponatriämie muss zunächst nach der Ursache gesucht werden. Eine Hyponatriämie kann durch die verminderte Nierenleistung und konsekutive Verdünnungshyponatriämie oder durch ein inappropriates ADH-Syndrom 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 muss. In allen Fällen ist ein genaues Monitoring des Flüssigkeitshaushaltes zu gewährleisten, um Komplikationen vorzubeugen (s.o.). Eine eventuell bestehende Hypokaliämie muss ausgeglichen werden.

Bei Malaria wurde eine Hypocalcämie 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 sollte daher ausgeglichen werden.

### **Herz- und Kreislaufstörungen:**

Initial sind tägliche EKG-Kontrollen erforderlich um Rhythmusstörungen oder iatrogen bedingte QTc-Zeit-Veränderungen zu erfassen. Rhythmusstörungen sind gegebenenfalls symptomatisch zu behandeln.

Bei Schock-Symptomatik ist an Hypovolämie (Dehydratation, seltener Blutverlust, z.B. gastrointestinale Blutung oder Milzruptur), an Lungenödem und an Sepsis zu denken. Bei hypovolämischem Schock sollte mit 0,9% NaCl oder 4,5%

Humanalbumin substituiert werden unter Kontrolle des ZVDs (siehe oben). Bei hypovolämischem Schock und Koma wird die vorsichtige Substitution mit Humanalbumin empfohlen. Wenn keine Hypovolämie und kein Lungenödem vorliegen, sollte bei Schock an eine zusätzlich bestehende (meist gramnegative) Sepsis gedacht und eine breite intravenöse antibiotische Therapie eingeleitet werden.

### 3. Überwachung unter laufender Therapie

Je nach Schwere der Erkrankung:

#### **Klinische Kontrollen:**

- Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Flüssigkeitsbilanz, RR, EKG, ZVD
- neurologischer Status

#### **Parasitologische Kontrollen:**

- Parasitenzählung im Blutaussstrich

#### **Labortechnische Kontrollen:**

- Hb, Blutbild mit Thrombozyten
- Gerinnungsstatus
- Blutzucker
- Ausscheidung über 24 Stunden, Kreatinin-Wert, 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! Kurz nach Therapiebeginn Anstieg der Parasitenzahl aber möglich).

### 4. Andere in Einzelfällen nützliche Therapie

- **Blutaustauschtransfusion:** Wird teilweise empfohlen bei hoher Parasitenzahl (>15%) oder bei Parasitenzahlen >5% mit Organkomplikationen, Wirksamkeit bisher nicht in kontrollierten Studien bzw. Metaanalysen nachgewiesen, nur nach Rücksprache mit einem entsprechenden Zentrum, das gleiche gilt für Erythrozytapherese und Plasmapherese.

### 5. Überflüssige Therapie

- **Kortikosteroide:** früher gegeben unter der Vorstellung, ein Hirnödem zu behandeln: nach zwei kontrollierten Studien nachteilig (bei Erwachsenen)
- **Pentoxifyllin, Dextran, Prostacyclin, Acetylcystein:** Effekt bisher nicht nachgewiesen.
- **Heparin:** zur Thromboseprophylaxe oder zur Therapie einer Verbrauchskoagulopathie: Wirkung nicht erwiesen
- **Dichloroazetat:** zur Behandlung einer Laktatazidose: Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen
- **Desferrioxamin:** soll antiparasitär wirken durch Entzug von Eisen, in Studien eher erhöhte Letalität
- **Rekombinantes aktiviertes Protein C:** wurde in Einzelfällen eingesetzt, Effekt bisher nicht nachgewiesen
- **Extrakorporale CO<sub>2</sub>-Eliminierung** bei ARDS: Wirksamkeit bei Malaria nicht in kontrollierten Studien nachgewiesen.

## 6. Wann ambulant, wann stationär

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

**Stationär:** Malaria tropica

**Intensivmedizinische Überwachung:** komplizierte Malaria tropica

## 7. Besondere Patientengruppen

### Besonderheiten bei Kindern

#### Einordnung in die Therapiegruppe:

Es muss vordringlich geklärt werden, ob eine respiratorische Insuffizienz, eine Schocksymptomatik oder Zeichen einer zerebralen Beteiligung vorliegen.

Ähnlich wie bei Erwachsenen ist eine Malaria tropica als lebensbedrohlich anzusehen und das Kind muss sofort auf eine Intensivstation verlegt werden bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Befunde, eine supportive Therapie ist sofort einzuleiten:

- Bewusstseinsbeeinträchtigung
- zerebraler Krampfanfall
- respiratorische Insuffizienz, unregelmäßige Atmung, Hypoxie
- Hypoglykämie (BZ < 40 mg/dl)
- Schocksymptomatik
- klinischen Zeichen einer Dehydratation
- Spontanblutungen
- Azidose (base deficit > 8 mmol/l), Hyperkaliämie (>5,5 mmol/l)
- sichtbarer Ikterus

Eine Malaria tropica ist als bedrohlich anzusehen und der Patient muss engmaschig überwacht werden bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Befunde:

- schwere Anämie (Hb < 10 g/dl)
- Niereninsuffizienz (Ausscheidung < 400 ml/24 Std. und/oder Kreatinin >2,5 mg/dl bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin- oder Cystatin C-Werte)
- Transaminasenerhöhung: über 3-fach der Norm
- Ikterus (Bilirubin >3 mg/dl bzw. > 50 µmol/l)
- Hyperparasitämie (> 5% der Erythrozyten von Plasmodien befallen oder > 100 000 Plasmodien/µl)
- Malaria tropica bei einem Kind mit bekannter Sichelzellanämie

In allen genannten Fällen (Malaria als lebensbedrohlich oder bedrohlich anzusehen) ist die Malaria als kompliziert anzusehen.

### Antiparasitäre Therapie

#### Therapie der unkomplizierten Malaria:

Mefloquin:

- ab 3. Lebensmonat und 5 kg KG
- Dosierung: 2 Dosen à 15 und 10 mg/kg KG innerhalb von 24 Stunden

#### Atovaquon/Proguanil:

- ab 11 kg KG
- Dosierung: 11-20 kg KG: 1 Tabl. pro Tag über 3 Tage; 21-30 kg KG: 2 Tabl. pro Tag über 3 Tage; 31-40 kg KG: 3 Tabl. pro Tag über 3 Tage; > 40 kg KG: Erwachsenenendosis

#### Artemether-Lumefantrin:

- ab 12. Lebensjahr und 35 kg KG
- dann in der üblichen Erwachsenenendosis

Wenn bei Kindern unter 11 kg KG bzw. unter 35 kg KG Mefloquin kontraindiziert ist (z.B. bei Krampfanfällen), können unter Umständen trotz fehlender Zulassung Atovaquon/Proguanil oder Artemether-Lumefantrin eingesetzt werden in folgender Dosierung:

Atovaquon/Proguanil: Kinder mit 5-8 kg KG: 2 Tabl. Malarone Junior/Tag für 3 Tage  
 Kinder mit 9-10 kg KG: 3 Tabl. Malarone Junior/Tag für 3 Tage

Artemether-Lumefantrin: Kinder mit 5-<15 kg KG: 1 Tabl. pro Dosis  
 Kinder mit 15-<25 kg KG: 2 Tabl. pro Dosis  
 Kinder mit 25-<35 kg KG: 3 Tabl. pro Dosis  
 Insgesamt 6 Dosen genauso wie bei Patienten >35 kg KG

#### Therapie der komplizierten Malaria:

##### Chinin:

- Kinder >2 Jahre 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)

Doxycyclin bei Kindern < 8 Jahre kontraindiziert

#### **Supportive Therapie**

Wie bei Erwachsenen richtet sich die supportive Therapie der komplizierten Malaria nach den allgemeinen intensivmedizinischen Regeln.

- Bei Schocksymptomatik wird bei nicht-komatösen Kindern die Volumengabe von 20-40 ml/kg KG 0,8% NaCl oder 4,5% Humanalbumin empfohlen.
- Bei respiratorischer Insuffizienz sind auch Schock, Hypoglykämie und erhöhter intrakranieller Druck in Betracht zu ziehen
- Bei Koma ist eine Hypoglykämie auszuschließen, bei Koma und Nackensteife oder vorgewölbter Fontanelle ist eine zusätzliche Meningitis auszuschließen. Bei Koma und hypovolämischem Schock „maintenance fluid“ mit Humanalbumin. Bei Hirndruckzeichen Intubation/Beatmung (PCO<sub>2</sub> im Normbereich halten), evtl. Mannitol (0,5 ml/kg als Bolus, ggf. mehrfach), vorsichtige Flüssigkeitsgabe

**Koninatale Malaria:**

Unabhängig von der klinischen Symptomatik bei der Mutter muss bei Herkunft aus oder früherer Reiseaktivität in einem Malaria-Endemiegebiet eine Malaria differenzialdiagnostisch bei Zeichen einer neonatalen Infektion (Sepsis) sowie bei Gedeihstörungen, Anämie, Fieber oder Trinkschwäche im ersten Lebensjahr erwogen werden.

**Besonderheiten bei Schwangeren**

- Therapie bei Malaria tertiana und Malaria quartana mit Chloroquin, bei Malaria tropica aus Resistenzgebieten mit Mefloquin, bei komplizierter Malaria mit Chinin
- Kontraindiziert sind Atovaquon/Proguanil, Artemether-Lumefantrin, Primaquin, Doxycyclin

**Verfahren der Konsensbildung****Ziele der Leitlinie, Adressaten**

Es ist das Anliegen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), mit dieser Leitlinie dem (Fach-) Arzt bei seinen therapeutischen Entscheidungen eine konkrete Hilfestellung zu geben. 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 dem im allgemeinmedizinischen oder internistischen Bereich niedergelassenen Ärzten hilfreich sein.

Ziel der Leitlinie ist es, die Versorgung von Patienten mit Malaria in Deutschland zu verbessern. Diese Patienten können aus verschiedenen Gründen nicht immer an eine tropenmedizinische Einrichtung überwiesen werden. Die DTG ist sich dabei bewußt, dass derartige Leitlinien nicht allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Die Leitlinie ist deshalb als solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die selbständiges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

**Autoren**

Die jetzt vorliegende Fassung der Leitlinie wurde 2005 vom Ausschuss "Leitlinienentwicklung" der DTG erarbeitet. Diese wurde dem Vorstand der DTG vorgelegt.

Mitglieder des Arbeitsausschusses sind: G. Burchard (Hamburg), R. Bialek (Kiel), K. Fleischer (Würzburg), M. Grobusch (Johannesburg), T. Jelinek (Berlin), T. Junghanss (Heidelberg), P. Kern (Ulm), T. Löscher (München), E. Reisinger (Rostock), H. Scherbaum (Tübingen), A. Stich (Würzburg), H. Sudeck (Hamburg). Beratend haben zusätzlich an dieser Leitlinie mitgearbeitet: C. Hatz (Basel), C. Hemmer (Rostock), F. Holst (Marburg), S. Ehrhardt (Hamburg).

Aspekte der Primaquin-Dosierung, der antiparasitären Therapie der komplizierten Malaria und der supportiven Therapie der komplizierten Malaria wurden auf einem Experten-Treffen am 29.-30. Oktober 2005 in Hamburg diskutiert, Teilnehmer waren: R. Bialek (Kiel), G. Boecken (Kronshagen), S. Ehrhardt (Hamburg), N. Frühwein (München), M. Haditsch (Leonding, Österreich), R. Horstmann (Hamburg), H. Jäger (Hamburg), T. Jelinek (Berlin), A. Kapaun (Heidelberg), J. Knobloch (Tübingen), H. Kollaritsch (Wien/Österreich), M. Lademann (Rostock), T. Löscher (München), J. May (Hamburg), F. Mockenhaupt (Berlin), O. Müller (Heidelberg), H.D. Nothdurft (München), J. Richter (Düsseldorf), R. Steffen (Zürich/Schweiz), A. Stich (Würzburg), H. Sudeck (Hamburg), K.J. Volkmer (Buchholz), T. Weinke (Potsdam), O. Wichmann (Berlin), B.W. Zieger (Dresden).

## Evidenzgrad der Leitlinie

Die Leitlinie gibt die Meinung von Experten innerhalb der DTG wieder. Die Expertenmeinung stützt sich daher auf persönliche Erfahrung, Kenntnis der Literatur, Übersichtsarbeiten und Empfehlungen anderer Institutionen. Die Literatur wurde anhand der üblichen Datenbanken (Medline) gesichtet.

Es wird darauf hingewiesen, dass eine systematische Evidenzrecherche in der Tropenmedizin problematisch ist. Zu vielen Fragestellungen gibt es keine oder nur wenige gute, kontrollierte Studien (Beispiel: Therapie des Nierenversagens bei der Malaria). Viele Studien sind in Entwicklungsländern durchgeführt und nicht auf Deutschland übertragbar (z.B.: Blutaustausch-Transfusion bei Malaria). Viele parasitäre Erkrankungen werden relativ selten in Industrienationen importiert, sodass hier keine ausreichenden Fallzahlen zustande kommen. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der Evidenzstärke anzugeben. Auch die Publikationen der *Cochrane Collaboration* sind kaum hilfreich, da nur ein kleiner Teil der Tropenmedizin abgedeckt wird und da die Fragestellungen auf Entwicklungsländer zugeschnitten sind. Es ist somit nicht verwunderlich, dass es international kaum Leitlinien gibt (Anonymus 2000).

Entsprechend dem Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF ist die vorliegende Leitlinie als S1 einzustufen (Expertengruppe). Eine Höherstufung ist nicht möglich. Die meisten tropenmedizinischen Einrichtungen in Deutschland, sind in der Expertengruppe vertreten (eine Abstimmung mit Österreich und der Schweiz wird angestrebt). Aus oben genannten Gründen ist ein S3-Leitlinie mit den Elementen Evidenz-basierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse in der Tropenmedizin gegenwärtig nicht zu leisten.

## Grundlage der Leitlinie

### Diagnostik der Malaria

Zur Wertigkeit der sog. Malariaschnelltests wurde vor kurzem eine Metaanalyse publiziert (Marx, Pewsner et al. 2005).

### Therapie der Malaria tertiana und quartana

Die Empfehlungen zur Therapie der Malaria tertiana und der Malaria quartana mit Chloroquin beruhen auf Jahrzehnte-langer Erfahrung und sind Lehrbuchwissen. Chloroquin-resistente *Plasmodium vivax*-Isolate sind in den letzten Jahren gehäuft beschrieben worden, vor allem in Papua-Neuguinea bei fast 100% (Sumawinata, Bernadeta et al. 2003), selten in Afrika oder Südamerika (Baird 2004). Es wird deshalb empfohlen, die Malaria tertiana bei Herkunft aus Indonesien oder der Pazifikregion mit Mefloquin zu behandeln.

Chloroquin-resistente *P. malariae*-Isolate wurden bisher nur in Einzelfällen beschrieben (Maguire, Sumawinata et al. 2002), daher kann die Malaria quartana weiterhin mit Chloroquin therapiert werden.

Primaquin ist das einzige verfügbare Medikament zur Vermeidung eines Rückfalls bei der Malaria tertiana. Während früher eine Dosis von 15 mg/kg/Tag gegeben wurde, hat sich in mehreren Studien gezeigt, dass 30 mg/kg besser wirksam und genauso verträglich sind (Baird and Rieckmann 2003, Baird and Hoffman 2004). Es gibt unterschiedliche Angaben darüber, ob Primaquin gleichzeitig mit der schizontoziden Behandlung oder anschließend gegeben werden soll, in der Praxis muss meist das Ergebnis der G-6-PD-Bestimmung abgewartet werden.

### **Therapie der unkomplizierten Malaria**

Die Empfehlung, in der Therapie der unkomplizierten Malaria tropica Mefloquin, Atovaquon/Proguanil und Artemether-Lumefantrin als gleichwertig anzusehen, beruht nicht auf einer vergleichenden Studie, insbesondere nicht auf einer Studie an nicht immunen Reisenden.

Die Dosierungsempfehlungen für Mefloquin, Atovaquon/Proguanil und Artemether-Lumefantrin beziehen sich auf ein Körpergewicht (KG) von unter 90 kg, bei höherem KG sollte die Dosis angepasst werden: bei Mefloquin insgesamt 25 mg/kg KG, für Atovaquon-Proguanil und Artemether-Lumefantrin liegen diesbezüglich keine Angaben der Hersteller vor.

Zur Wirksamkeit des Mefloquins liegen eine Vielzahl von Studien aus tropischen/subtropischen Regionen vor (Myint 2004). Die Empfehlungen müssen aber selbstverständlich die aktuelle Resistenzsituation berücksichtigen. Mefloquin-Resistenzen werden aus Südostasien berichtet, insbesondere aus den Grenzregionen von Thailand, Kambodscha und Myanmar (Baird 2005). Es wird deshalb empfohlen, bei Herkunft des Patienten aus Südostasien Atovaquon/Proguanil oder Artemether-Lumefantrin zu bevorzugen. Alternativ könnte man bei Herkunft aus diesen Regionen mit Mefloquin+Artesunate behandeln (Bukirwa and Orton 2005), dieses wird in dieser Leitlinie aber nicht empfohlen wegen der fehlenden Zulassung und da es o.g. Alternativen gibt.

Für Atovaquon-Proguanil liegen ebenfalls eine Reihe von Studien aus tropischen/subtropischen Regionen vor (Radloff, Philipps et al. 1996) (Mulenga, Sukwa et al. 1999) (Anabwani, Canfield et al. 1999) (Bustos, Canfield et al. 1999) (Bouchaud, Monlun et al. 2000) (Llanos-Cuentas, Campos et al. 2001), in einem Fall auch ein vergleichende Studie mit Mefloquin (Looareesuwan, Wilairatana et al. 1999). Resistenzen sind weltweit bisher selten (Wichmann, Muehlberger et al. 2004). Nach einer Metaanalyse der Cochrane-Collaboration ist Atovaquon-Proguanil eher wirksamer als Mefloquin (Osei-Akoto, Orton et al. 2005).

Für Artemether-Lumefantrin liegen Metaanalysen vor (Omari, Gamble et al. 2005) (Omari, Gamble et al. 2004), die keine Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten gezeigt haben. Von einer unkontrollierten Multicenter-Studie in Europa wurden bisher vorläufige Ergebnisse als Kongressbericht mitgeteilt (XVIe International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Marseille 2005 ). Berichte über audiometrische Veränderungen unter Gabe von Artemether-Lumefantrin an Bauarbeitern in Mosambique (Toovey und Jameson 2004) wurden bisher nicht bestätigt und daher in dieser Leitlinie als nicht bedeutsam angesehen.

Zusammenfassend ist also ein Vergleich von Mefloquin, Atovaquon/Proguanil und Artemether-Lumefantrin nicht möglich. Die Empfehlungen gehen deshalb von einer Gleichwertigkeit der Medikamente aus, die Auswahl sollte sich nach individuellen Unverträglichkeiten und Vorkrankheiten richten.

Andere Kombinationstherapien mit Artemether oder Artesunate, die in anderen Ländern zum Einsatz kommen (Adjuik et al. 2004; Ashley and White 2005), werden in dieser Leitlinie nicht empfohlen, da sie in Deutschland nicht zugelassen sind.

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

Chinin gilt seit Jahrzehnten als Mittel der Wahl zur Behandlung einer komplizierten Malaria wegen der guten Wirksamkeit und des schnellen Wirkungseintritts (WHO 2000). Resistenzen wurden bisher selten nachgewiesen (Baird 2005), über Therapieversager bei komplizierter Malaria wurde sporadisch berichtet (Demar and Carne 2004).

Die Gabe einer *loading dose* von Chinin ist entsprechend einer Cochrane-Analyse wirksam in Hinblick auf schnelle Parasiten- und Fieber-Clearance (Lesi and Meremikwu 2004). In der Literatur werden zwei Schemata für die *loading dose* beschrieben: 7 mg/kg über 30 min gefolgt von 10 mg/kg über 4 Stunden (Davis et al. 1990) und 20 mg/kg über 4 Stunden (White 1985, White et al. 1983).

Chinin wurde in einer Vielzahl von Studien mit Artemisinin-Derivaten verglichen (in Endemie-Gebieten), zunächst mit Artemether (Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group 2001), dann mit Artesunat (Newton, Angus et al. 2003). In einer aktuellen, großen kontrollierten Studie zeigte Artesunat Vorteile gegenüber dem Chinin (Letalität 15% vs. 22%, relatives Risiko für Hypoglykämie mit Chinin 3,2) (Dondorp, Nosten et al. 2005). Diese Leitlinie sieht Chinin trotzdem zunächst weiterhin als Medikament der Wahl an,

- da Artesunate aus China importiert werden muss und eine Herstellung nach GMP im Moment nicht gesichert erscheint
- da Bedenken hinsichtlich der Neurotoxizität von Artesunate geäußert wurden (siehe Leserbriefe Lancet 14. Januar 2006, Seite 110 ff)
- da die Übertragbarkeit der Ergebnisse einer Studie mit Kindern in SO-Asien auf die importierten Malariafälle bei Erwachsenen in Deutschland problematisch sein könnte

Einige der o.g. Experten favorisieren aber Artesunat als Mittel der ersten Wahl.

### **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. Ebenso können intensivmedizinische Studien an Patienten mit Sepsis nur bedingt auf Patienten mit Malaria übertragen werden.

Die Gabe von Antipyretika wurde kontrovers beurteilt, da Studien eine verlängerte Parasitenclearance gezeigt hatten (Brandts, Ndjave et al. 1997), dieses wurde in einer Metaanalyse nicht bestätigt (Meremikwu, Logan et al. 2000). Ibuprofen ist ebenfalls wirksam (Krishna, Pukrittayakamee et al. 1995).

Die Empfehlung zur Gabe von Glukose bei Hypoglykämie ist selbstevident. Eine Hypoglykämie tritt bei 6-8% der Erwachsenen mit schwerer Malaria auf, meist nach Beginn der Therapie. Ursache ist vorwiegend eine Chinin-induzierte Hyperinsulinämie (White, Warrell et al. 1983) (Taylor, Molineux et al. 1988).

Zur Transfusion bei Anämie liegt eine Cochrane-Analyse für Kinder vor, danach ist die Indikation eher zurückhaltend zu stellen (Meremikwu and Smith 2000)

Patienten mit Malaria tropica haben sehr häufig Thrombozytopenien. Diese sind i.a. nicht Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie, sondern möglicherweise durch immun-vermittelte Lyse und erhöhte Aggregation 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 Studienergebnissen (Hemmer, Kern et al. 1991).

Zum Management von Krampfanfällen gibt es vorwiegend Studien an Kindern in Afrika. Die prophylaktische Gabe ist nach einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration nicht indiziert (Meremikwu and Marson 2002). Die Empfehlung, Benzodiazepine zu geben, beruht auf Empfehlungen bei Krampfanfällen anderer Ätiologie.

Bei Koma sind die auch sonst üblichen Maßnahmen einzuleiten wie Lagerung, Legen einer Magensonde, evtl. assistierte Beatmung indiziert. Wichtig ist ein aggressives Glucose-Management um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden. In zwei

kontrollierten Studien wurde nachgewiesen, dass Kortikosteroide eher nachteilig sind (Warrell, Loareesuwan et al. 1982) (Hoffman, Rustama et al. 1988). Die Gabe von Mannitol wurde nicht systematisch untersucht, sondern nur in Einzelfällen bei Kindern beschrieben (Newton, Kirkham et al. 1991) (Newton, Crawley et al. 1997) (Okoromah and Afolabi 2004). Messungen des intrakraniellen Druckes wurden in kleinen Studien an Kindern durchgeführt (Waller, Crawley et al. 1991) (Newton, Crawley et al. 1997), es kann hier keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Zusammenfassend werden daher bei Zeichen des Hirndrucks die in der neurologischen Intensivmedizin üblichen Maßnahmen empfohlen.

In Studien aus Endemiegebieten wird häufig eine Lumbalpunktion vorgeschlagen, dies scheint in Endemiegebieten sinnvoll zu sein, da hier häufiger asymptomatische Parasitämien zusammen mit anderen Koma-Ursachen vorkommen (Taylor, Fu et al. 2004). Es ist Expertenmeinung, dass eine Lumbalpunktion bei Reisenden ohne Meningitis-Zeichen nicht indiziert ist.

Akutes Nierenversagen ist eine häufige Komplikation, histologisch gekennzeichnet durch uncharakteristische glomeruläre Veränderungen mit Ablagerung hämoglobin-haltiger Gerinnsel und Zylinder im distalen Abschnitt der Nephren. Das Nierenversagen beginnt häufig um den dritten bis fünften Tag der Erkrankung, also oft zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (Horstmann, Ehrich et al. 1985). Mikrozirkulationsstörungen durch die oben genannten Mechanismen spielen eine Rolle, ebenso aber prärenale Faktoren und wohl auch eine Immunkomplexablagerung in den Glomerula (Metha, Halankar et al. 2001). Zur Therapie gibt es kaum kontrollierte Studien. In einer älteren Untersuchung in Bangkok an 23 Patienten wurde gezeigt, daß Furosemid allein keinen Effekt auf die Nierenfunktion hatte, die Kombination von Furosemid + Dopamin war dagegen effektiv bei einem Ausgangskreatinin von unter 4,5 mg/dl, nicht jedoch bei einem Ausgangskreatinin von über 6,8 mg/dl (Lumlertgul, Keoplung et al. 1989). Die Empfehlungen zur Therapie des Nierenversagens bei der Malaria richten sich daher nach den sonst üblichen Empfehlungen in der Nephrologie.

Als relativ häufige Komplikation einer Malaria tropica können ein Lungenödem oder ein ARDS auftreten (Bruneel, Hocqueloux et al. 2003). Das Lungenödem ist weniger Folge eines kardialen Versagens sondern ein *high permeability edema* als Folge der mikrovaskulären Dysfunktion – erkennbar daran, dass Messungen des pulmonalen Venenschlußdrucks (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) und des pulmonalen Gefäßwiderstandes gleiche Werte bei Malaria-Patienten mit und ohne Lungenödem ergaben (Charoenpan, Indraprasit et al. 1990). Auch in den Lungenkapillaren kommt es zu Sequestrierung (Maguire, Handojo et al. 2004). Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann die Entwicklung eines Lungenödems fördern oder erst auslösen. Evidenz-basierte Daten zum Flüssigkeitsmanagement bei der Malaria liegen nicht vor, man kann daher nur allgemein feststellen, dass das intravaskuläre Volumen hoch genug sein sollte, um eine ausreichende systemische Perfusion zu gewährleisten, dass aber andererseits eine Überwässerung zu vermeiden ist. Es muss daher im Einzelfall entschieden werden, ob und inwieweit eine Flüssigkeitssubstitution sinnvoll und ein entsprechendes Monitoring indiziert sind. Die Empfehlungen zur Beatmung richten sich nach den sonst üblichen Empfehlungen in der Intensivmedizin. Zu beachten ist, dass auch bakterielle Pneumonien als Komplikation auftreten können (Gachot, Wolff et al. 1995).

Eine Azidose ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen (Day, Phu et al. 2000), die Ätiologie ist multifaktoriell (Hypoxie, Niereninsuffizienz, hepatische Dysfunktion). Neben der Laktatazidose können andere metabolische Ursachen vorliegen (Dondorp, Chau et al. 2004). Insofern beruhen die Empfehlungen auf den allgemeinen Grundsätzen der Therapie mit antiparasitärer Medikation, Sauerstoffgabe, Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytausgleich soweit erforderlich. Die Gabe von Bikarbonat sollte zurückhaltend erfolgen (Adroque and Madias 1998). Die Empfehlung, bei einem pH unter 7,2 Bikarbonat zu geben, wurde aus der WHO-Empfehlung übernommen (WHO 2000). Die Wirksamkeit einer Dichloroacetat-Gabe ist nicht ausreichend nachgewiesen (Agbenyega, Planche et al. 2003).

Obwohl erhöhte kardiale Marker auf einen Myokardschaden bei der Malaria tropica hinweisen (Ehrhardt, Mockenhaupt et al. 2005), kommt es nur selten zu einer Myokarditis mit Herzinsuffizienz. Rhythmusstörungen können auftreten, sind aber im allgemeinen nicht therapie-bedürftig (Bethell, Phuong et al. 1996). Daraus folgt als Empfehlung, dass sicherheitshalber EKG-Ableitungen durchgeführt werden sollten, bei Auftreten von Veränderungen ist auch an eine Medikamenten-Nebenwirkung zu

denken (Touze, Heno et al. 2002), die Therapie ist – falls erforderlich – symptomatisch. Die Empfehlung, eine Hypovolämie bei schwerer Malaria und Azidose mit Humanalbumin auszugleichen, beruht auf einer Studie an afrikanischen Kindern (Maitland, Pamba et al. 2005).

### Therapie der Malaria bei Kindern

Die supportive Therapie der schweren Malaria bei Kindern folgt dem Vorschlag für englische Leitlinien (Maitland, Nadel et al. 2005) (Ladhani, Shingadia et al. 2005). Diese Empfehlungen beruhen auf neueren Untersuchungen an afrikanischen Kindern, in denen gezeigt wurde, dass *respiratory distress* meist Folge einer Laktatazidose und einer mangelhaften Gewebe-Oxygenisierung sind (Maitland, Pamba et al. 2004). Weiterhin wurde gezeigt, dass Volumenzufuhr bei *respiratory distress* und zerebraler Malaria die intrakranielle Hypertension verstärken kann, Albumin ist hier besser als Kochsalz (Maitland, Pamba et al. 2005). Bei komatösen Kindern ohne Azidose oder Schock kann eine Erhaltungsflüssigkeit mit Dextrose/Kochsalz gegeben werden, auf Hypokaliämie ist zu achten (Maitland, Pamba 2004).

Atovaquon/Proguanil bzw. Artemether-Lumefantrin wurden in Studien auch bei Kindern > 11kg KG bzw. 35 kg KG eingesetzt (Falade et al. 2005).

### Andere in Einzelfällen nützliche Therapie

Hinsichtlich der Blutaustauschtransfusion liegt eine Metaanalyse vor, nach der kein Effekt gezeigt werden konnte (Riddle, Jackson et al. 2002).

Rekombinantes Protein C wurde in Einzelfällen eingesetzt, kontrollierte Studien liegen nicht vor – und auch bei Sepsis ist der Einsatz nicht eindeutig gesichert (Wiedermann, Kaneida 2005).

### Literatur

- Adroque, H. J. and N. E. Madias (1998). "Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts." N Engl J Med 338(1): 26-34.
- Adjuik, M., A. Babiker et al. (2004). "Artesunate combinations for treatment of malaria: a meta-analysis." Lancet 363: 9-17.
- Agbenyega, T., T. Planche, et al. (2003). "Population kinetics, efficacy, and safety of dichloroacetate for lactic acidosis due to severe malaria in children." J Clin Pharmacol 43(4): 386-96.
- Anabwani, G., C. J. Canfield, et al. (1999). "Combination atovaquone and proguanil hydrochloride vs. halofantrine for treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in children." Pediatr Infect Dis J 18(5): 456-61.
- Anonymus (2000). "Canadian recommendations for the prevention and treatment of malaria among international travellers. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT), Laboratory for Disease Control. Can Commun Dis Rep 26 (suppl. 2) 1-42
- Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group. (2001). "A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria." Trans R Soc Trop Med Hyg 95: 637-50.
- Ashley, E.A. and N.J. White (2005). "Artemisinin-based combinations". Curr Opin Inf Dis 18:531-536
- Baird, J. K. (2004). "Chloroquine resistance in Plasmodium vivax." Antimicrob Agents Chemother 48(11): 4075-83.
- Baird, J. K. (2005). "Effectiveness of antimalarial drugs." N Engl J Med 352(15): 1565-77.
- Baird, J. K. and S. L. Hoffman (2004). "Primaquine therapy for malaria." Clin Infect Dis 39(9): 1336-45.
- Baird, J. K. and K. H. Rieckmann (2003). "Can primaquine therapy for vivax malaria be improved?" Trends Parasitol 19(3): 115-20.

- Bethell, D. B., P. T. Phuong, et al. (1996). "Electrocardiographic monitoring in severe falciparum malaria." Trans R Soc Trop Med Hyg 90(3): 266-9.
- Bouchaud, O., E. Monlun, et al. (2000). "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 63(5-6): 274-9.
- Brandts, C. H., M. Ndjave, et al. (1997). "Effect of paracetamol on parasite clearance time in Plasmodium falciparum malaria." Lancet 350(9079): 704-9.
- Bruneel, F., L. Hocqueloux, et al. (2003). "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 167(5): 684-9.
- Bukirwa, H and L. and Orton (2005). Artesunate plus mefloquine versus mefloquine for treating uncomplicated malaria. Cochrane Databas Syst Rev 19: CD004531
- Bustos, D. G., C. J. Canfield, et al. (1999). "Atovaquone-proguanil compared with chloroquine and chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in the Philippines." J Infect Dis 179(6): 1587-90.
- Charoenpan, P., S. Indraprasit, et al. (1990). "Pulmonary edema in severe falciparum malaria. Hemodynamic study and clinicophysiological correlation." Chest 97(5): 1190-7.
- Davis T.M.E., W. Supanararond et al. (1990) "A safe and effective consecutive-infusion regimen for rapid quinine loading in severe malaria." J Infect Dis 161: 1305-8
- Day, N. P., N. H. Phu, et al. (2000). "The pathophysiological and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria." Crit Care Med 28(6): 1833-40.
- Demar, M. and B. Carme (2004). "Plasmodium falciparum in vivo resistance to quinine: description of two RIII responses in French Guiana." Am J Trop Med Hyg 70(2): 125-7.
- Dondorp, A., F. Nosten, et al. (2005). "Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial." Lancet 366(9487): 717-25.
- Dondorp, A. M., T. T. Chau, et al. (2004). "Unidentified acids of strong prognostic significance in severe malaria." Crit Care Med 32(8): 1683-8.
- Ehrhardt, S., F. P. Mockenhaupt, et al. (2005). "High levels of circulating cardiac proteins indicate cardiac impairment in African children with severe Plasmodium falciparum malaria." Microbes Infect 7: 1204-1210.
- Falade, C, M. Makanga et al. (2005) "Efficacy and safety of artemether-lumefantrine tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria." Trans R Soc Trop Med Hyg 99: 459-467
- Gachot, B., M. Wolff, et al. (1995). "Acute lung injury complicating imported Plasmodium falciparum malaria." Chest 108(3): 746-9.
- Hemmer, C. J., P. Kern, et al. (1991). "Neither heparin nor acetylsalicylic acid influence the clinical course in human Plasmodium falciparum malaria: a prospective randomized study." Am J Trop Med Hyg 45(5): 608-12.
- Hoffman, S. L., D. Rustama, et al. (1988). "High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial." J Infect Dis 158(2): 325-31.
- Horstmann, R. D., J. H. Ehrich, et al. (1985). "[Fatal complications of tropical malaria in non-immune patients. A retrospective clinico-pathologic analysis of 25 cases]." Dtsch Med Wochenschr 110(43): 1651-6.
- Krishna, S., S. Pukrittayakamee, et al. (1995). "Fever in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: randomized double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol treatment." Trans R Soc Trop Med Hyg 89(5): 507-9.
- Ladhani, S., D. Shingadia et al. (2005) " Proposed guidelines for severe imported malaria in children need more evidence. BMJ. 331(7523):1025.
- Lesi, A. and M. Meremikwu (2004). "High first dose quinine regimen for treating severe malaria." Cochrane Database Syst Rev(3): CD003341.
- Llanos-Cuentas, A., P. Campos, et al. (2001). "Atovaquone and proguanil hydrochloride compared with chloroquine or pyrimethamine/sulfadoxine for treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Peru." Braz J Infect Dis 5(2): 67-72.

- Looareesuwan, S., P. Wilairatana, et al. (1999). "Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in Thailand." Am J Trop Med Hyg 60(4): 526-32.
- Lumlertgul, D., M. Keoplung, et al. (1989). "Furosemide and dopamine in malarial acute renal failure." Nephron 52(1): 40-4.
- Maguire, J. D., I. W. Sumawinata, et al. (2002). "Chloroquine-resistant Plasmodium malariae in south Sumatra, Indonesia." Lancet 360(9326): 58-60.
- Maguire J.D., T. Handojo et al. (2004) " Lung injury in uncomplicated and severe falciparum malaria: a longitudinal study in Papua, Indonesia". J Infect Dis. 192(11):1966-74.
- Maitland, K., S. Nadel, et al. (2005). "Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom." Bmj 331(7512): 337-43.
- Maitland, K., A. Pamba, et al. (2004). "Hypokalemia in children with severe falciparum malaria." Pediatr Crit Care Med. 4:426-31.
- Maitland, K., A. Pamba, et al. (2004). "Response to volume resuscitation in children with severe malaria". Pediatr Crit Care Med. 5:81-5.
- Maitland, K., A. Pamba, et al. (2005). "Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit." Clin Infect Dis 40(4): 538-45.
- Marx, A., D. Pewsner et al. (2005). Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. Ann Intern Med 142: 836-846
- Mehta, K.S., A.R. Halankar et al. (2001) "Severe acute renal failure in malaria." J Postgrad Med 47:24-26
- Meremikwu, M., K. Logan, et al. (2000). "Antipyretic measures for treating fever in malaria." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002151.
- Meremikwu, M. and A. G. Marson (2002). "Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002152.
- Meremikwu M. and H.J. Smith (2000) Blood transfusion for treating malarial anaemia. Cochrane Database Syst Rev CD001475
- Mulenga, M., T. Y. Sukwa, et al. (1999). "Atovaquone and proguanil versus pyrimethamine/sulfadoxine for the treatment of acute falciparum malaria in Zambia." Clin Ther 21(5): 841-52.
- Myint (2004). "A systematic overview of published antimalarial drug trials." Trans R Soc Trop Med Hyg 98: 73-81.
- Newton, C. R., J. Crawley, et al. (1997). "Intracranial hypertension in Africans with cerebral malaria." Arch Dis Child 76(3): 219-26.
- Newton, C. R., F. J. Kirkham, et al. (1991). "Intracranial pressure in African children with cerebral malaria." Lancet 337(8741): 573-6.
- Newton, P. N., B. J. Angus, et al. (2003). "Randomized comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe falciparum malaria." Clin Infect Dis 37(1): 7-16.
- Okoromah, C.A. and B.B. Afolabi (2004). Mannitol and other osmotic diuretics as adjuncts for treating cerebral malaria. Cochrane Database Syst Rev. 18(4):CD004615
- Omari, A. A., C. Gamble, et al. (2004). "Artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria: a systematic review." Trop Med Int Health 9(2): 192-9.
- Omari, A. A., C. Gamble, et al. (2005). "Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria." Cochrane Database Syst Rev. 19 (4):CD005564
- Osei-Akoto, A., L. Orton et al. (2005). "Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria". Cochrane Database Syst Rev. 19(4):CD004529.
- Radloff, P. D., J. Philipps, et al. (1996). "Atovaquone and proguanil for Plasmodium falciparum malaria." Lancet 347(9014): 1511-4.
- Riddle, M. S., J. L. Jackson, et al. (2002). "Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis." Clin Infect Dis 34(9): 1192-8.
- Sumawinata, I. W., Bernadeta, et al. (2003). "Very high risk of therapeutic failure with chloroquine for uncomplicated Plasmodium falciparum and P. vivax malaria in Indonesian Papua." Am J Trop Med Hyg 68(4): 416-20.

- Taylor T.E., M.E. Molineux et al. (1988). "Blood glucose levels in Malawian children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria." New Engl J Med 319: 1040-
- Taylor, T. E., W. J. Fu, et al. (2004). "Differentiating the pathologies of cerebral malaria by postmortem parasite counts." Nat Med 10(2): 143-5.
- Toovey, S., A. Jameson (2004). "Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated falciparum malaria with co-artemether. Trans R Soc Trop Med Hyg 98: 261-269
- Touze, J. E., P. Heno, et al. (2002). "The effects of antimalarial drugs on ventricular repolarization." Am J Trop Med Hyg 67(1): 54-60.
- Waller, D., J. Crawley, et al. (1991). "Intracranial pressure in childhood cerebral malaria." Trans R Soc Trop Med Hyg 85(3): 362-4.
- Warrell, D. A., S. Looareesuwan, et al. (1982). "Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients." N Engl J Med 306(6): 313-9.
- White, N.J. (1985) Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs. Clin Pharmacokinet, 10: 187-215
- White, N.J., Looareesuwan, et al. (1983). Quinine loading dose in cerebral malaria. Am J Trop Med Hyg 32: 1-5
- White, N. J., D. A. Warrell, et al. (1983). "Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria." N Engl J Med 309(2): 61-6.
- WHO (2000). "Severe and complicated malaria." Trans R Soc Trop Med Hyg 94 (Suppl. 1): 1-90.
- WHO (2000). "Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster." Trans R Soc Trop Med Hyg 94 Suppl 1: S1-90.
- Wichmann, O., N. Muehlberger, et al. (2004). "Screening for mutations related to atovaquone/proguanil resistance in treatment failures and other imported isolates of Plasmodium falciparum in Europe." J Infect Dis 190(9): 1541-6.
- Wiedermann, C.J., N.C. Kaneida (2005). " A meta-analysis of controlled trials of recombinant human activated protein C therapy in patients with sepsis." BMC Emerg Med. 5:7.