

Malariaschutz für Kurzzeitaufenthalter (Reisen bis zu 3 Monaten)

Stand: Januar 2016 (ersetzt die Version vom März 2006)
Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Expertenkomitee für Reisemedizin (EKRM)

Das Wichtigste in Kürze

In der Schweiz werden jährlich 150 bis 450 Malariafälle gemeldet. Die Mehrzahl betrifft Personen mit Migrationshintergrund. Für eine(n) bis drei nicht immune Reisende endet die Krankheit tödlich.

Zum Malariaschutz gehören vier Kernpunkte:

1. Risikobewusstsein vor, während und nach einer Reise in ein endemisches Gebiet;
2. Schutz vor Mückenstichen;
3. regelmässige Einnahme einer medikamentösen Prophylaxe;
4. rasche Diagnose und Therapie bei Fieber.

Nicht-medikamentöse Schutzmassnahmen haben einen hohen Stellenwert. Nach der Abenddämmerung werden beim Aufenthalt im Freien die flächendeckende Anwendung von Repellentien auf der unbedeckten Haut sowie das Tragen von heller, nicht eng anliegender Kleidung empfohlen. Letztere sollte mit einem Insektizid eingesprüht sein. Zum Schlafen eignen sich klimatisierte Räume, zuvor mit einem Insektizid (Knockdown-Spray) behandelt, oder ein mit Insektiziden imprägniertes Mückennetz.

Medikamentöse Prophylaxe

In Hochrisikogebieten, insbesondere um Komplikationen von Infektionen durch *Plasmodium falciparum* zu verhindern, empfiehlt sich in erster Linie **Atovaquon/Proguanil** (Malarone[®], Atovaquon Plus Spirig HC[®]), **Mefloquin** (Mephaquin[®]), oder **Doxycyclin (Monohydrat-Präparate)**.

Notfallmässige Selbstbehandlung

In Gebieten mit mittlerem oder geringem Malariarisiko wird **Atovaquon/Proguanil** (Malarone[®], Atovaquon Plus Spirig HC[®]) oder **Artemether/Lumefantrin** (Riamet[®]) empfohlen. **Mefloquin** (Mephaquin[®]) ist wegen seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils nur selten angezeigt, z. B. bei Kontraindikation gegen die beiden genannten Medikamente. Bei Fieber >37,5°C (axillär gemessen) sollte ein Arzt aufgesucht werden, um mittels Blutuntersuchung eine Malaria auszuschliessen. Falls ärztlicher Rat sowie eine Blutuntersuchung nicht innerhalb von 24 Stunden verfügbar, und die Reisenden seit mindestens 6 Tagen im Endemiegebiet sind, soll das Fieber physikalisch (kühlende Umschläge) oder medikamentös mit Paracetamol gesenkt werden. Anschliessend ist das Malaria-Medikament mit genügend Flüssigkeit einzunehmen.

Die gebührenpflichtige Internetquelle www.tropimed.ch vermittelt wöchentlich aktualisierte Empfehlungen des Expertenkomitees für Reisemedizin (EKRM). Die Internetseiten von BAG www.bag.admin.ch (siehe Rubrik «Malaria» und «Reisemedizin») und Safetravel www.safetravel.ch geben Informationen, auch für Laien.

Herausgeber

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

Aktuelle Version im Internet

www.bag.admin.ch/infinfo > M > Malaria

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
3003 Bern
Telefon 058 463 87 06
epi@bag.admin.ch

Autoren

Bundesamt für Gesundheit

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten
S. Graf, C. Bourquin, Bern.

EKRM

C. Hatz, Basel & Zürich; B. Beck, Basel & Zürich; J. Blum, Basel; F. Chappuis, Genf; H. Etter, St. Gallen; M. Funk, Zürich; H. Furrer, Bern; B. Genton, Lausanne; P. Landry, Neuenburg; A. Neumayr, Basel; P. Müller, Basel; P. Schlagenhauf, Zürich; U. Stössel, Zürich; S. de Vallière, Lausanne; O. Veit, Zürich.

Ausserordentliche Mitglieder der EKRM

R. Behrens, London; E. Jeschko, Wien; H.D. Nothdurft, München; A. Rossanese, Verona-Negrar; L. Visser, Leiden; U. Wiedermann, Wien.

Referenzierungsvorschlag

Bundesamt für Gesundheit, Expertenkomitee für Reisemedizin (EKRM). Malariaschutz für Kurzeintaufenthalter. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2016

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

BAG-Publikationsnummer

2016-OEG-04

Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Einführung	5
Welche Schutzmassnahmen gibt es?	5
Personen mit Migrationshintergrund als Risikogruppe	5
Malaria in der Schweiz: verzögerter Ausbruch der Krankheit	5
Epidemiologie	6
Resistenzen der Plasmodien gegen Malariamedikamente	6
Strategie	7
Risikoeinschätzung	7
1. Risikobewusstsein	8
2. Schutz vor Mückenstichen (Expositionsprophylaxe)	8
Wie schützt man sich?	8
Welche Repellentien gibt es?	8
3. Medikamentöse Prophylaxe (Tabellen 1 und 2)	9
Definition	9
Was bewirkt eine medikamentöse Prophylaxe?	9
Medikamente zur medikamentösen Prophylaxe	9
Mögliche Probleme einer medikamentösen Prophylaxe	10
Personen mit Körpergewicht ≥ 90 kg	11
Medikamentöse Prophylaxe und notfallmässige Selbstmedikation?	11
Warum gibt es keine verbindlichen weltweiten Empfehlungen?	11
4. Notfallmässige Selbstbehandlung (Tabellen 3, 4, 5 und 6)	12
Definition	12
Welche Medikamente eignen sich für die notfallmässige Selbstbehandlung? (Tabellen 3 und 4)	12
Andere Medikationen	12
Personen mit Körpergewicht ≥ 90 kg	12
Malaria-Schnelltests	13
Spezielle Situationen	13
Malariagebiete mit minimalem Risiko	13
Schwangere und Stillende	13
Kinder	13
Medikamentöse Interaktionen und Kontraindikationen	14
Impfung	15
Langzeitaufenthalter (>3 Monate) und Reisen in abgelegene Gebiete	16
Vorgehen bei Malariaverdacht bei der Rückkehr aus den Tropen	16
Zeichen und Symptome	16
Diagnose – Labor	16
Bestätigung der Diagnose	16
Weitere Informationen	17
Tabelle 1: Medikamentöse Prophylaxe der Malaria	18
Tabelle 2: Kriterien für die Wahl des Medikaments zur medikamentösen Prophylaxe (MP) und Dosierung (Erwachsene)	19
Tabelle 3: Dosierung der Medikamente zur notfallmässigen Selbstbehandlung (Erwachsene)	19
Tabelle 4: Dosierung der Medikamente zur notfallmässigen Selbstbehandlung bei Kindern (Anzahl Tabletten)	20
Tabelle 5: Dosierung von Mefloquin 250 mg (Mephaquin®) zur notfallmässigen Selbstbehandlung bei Kindern (Anzahl Tabletten)	20
Tabelle 6: Kriterien für die Wahl der Medikamente zur notfallmässigen Selbstbehandlung	21
Anhang 1. Mückenschutz (Repellentien und Insektizide)	22
Anhang 2. Checkliste für die Malaria-Beratung durch die Ärztin/den Arzt	23
Anhang 3. Notfallmässige Selbstbehandlung	23
Referenzen	24

Einführung

Die Malaria ist in über 100 Ländern endemisch. In Lateinamerika und Asien ist das Infektionsrisiko in grossen Städten seit Jahrzehnten geringer als in ländlichen Gebieten. Dieser Risikogradient (urban-periurban-ländlich) wird nun – mit Ausnahmen – ebenfalls in afrikanischen Ländern beobachtet [1]. Der weltweit markante Rückgang der Malariaübertragung [2] wirkt sich auch auf die Häufigkeit der von Reisenden importierten Fälle aus. Obwohl sich in zahlreichen Ländern Europas eine Zunahme von importierter Malaria durch Migrantinnen und Migranten aus Afrika beobachten lässt [3], wurde beispielsweise bei Reisenden aus Grossbritannien nach einem Besuch von Freunden und Verwandten in Westafrika eine Reduktion der Inzidenz um jährlich 10 % festgestellt, bei anderen Reisenden um 7 % [4]. Noch eindrücklicher war die tiefe Zahl eingeschleppter Malariafälle aus Lateinamerika und Südostasien in den USA und elf europäischen Ländern [5, 6]. Mehr als 125 Millionen Personen weltweit reisen jedes Jahr in tropische und subtropische Gebiete mit geringem bis hohem Malariainfektionsrisiko, davon über eine Million aus der Schweiz.

Hierzulande gibt es seit über 120 Jahren keine Malariaübertragung mehr. Jährlich werden zwischen 150 und 450 importierte Fälle gemeldet, wobei von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden muss. Die Anzahl der gemeldeten Fälle nahm in den letzten Jahren zu. Männer sind häufiger betroffen und die meisten Erkrankten sind zwischen 35 und 44 Jahre alt. Der Anteil von Schweizer Touristinnen und Touristen hat in den letzten Jahrzehnten signifikant abgenommen und liegt deutlich unter 50 %. Wie in den meisten industrialisierten Ländern steigt hingegen der Anteil von Personen mit Migrationshintergrund der ersten und zweiten Generation, die in der Schweiz leben und ihre Freunde und Verwandten in ihrer Heimat besuchen.

Die fieberhafte Krankheit wird durch sechs für den Menschen pathogene Erreger (Plasmodien) verursacht: *Plasmodium (P.) falciparum* (Zyklusdauer: 48 Stunden), *P. vivax* (48 Std.), *P. ovale wallikeri* (48 Std.), *P. ovale curtisi* (48 Std.), *P. malariae* (72 Std.) und *P. knowlesi* (24 Std.). Wegen der hohen Sterblichkeit ist *P. falciparum* der wichtigste Erreger. Die kurze Zyklusdauer des noch seltenen Erregers *P. knowlesi*, welcher bisher nur in Südostasien beobachtet wurde, erfordert rasches Handeln, um eine sich rasch entwickelnde schwere Malaria zu vermeiden.

Die Letalität der Malaria liegt laut Studien bei verschiedenen Kollektiven zwischen 0,2 und 3 % [7]. Eine Arbeit dokumentiert eine überproportionale Häufung bei Geschäftsleuten, was auf mangelndes Risikobewusstsein schliessen lässt [8]. Dieses ist bei Schweizer Reisenden mit durchschnittlich nur einem Todesfall pro Jahr offensichtlich besser als in anderen Ländern. Allerdings erkranken Personen mit Migrationshintergrund häufiger als früher mit einem schweren Verlauf, vermutlich weil sie sich nicht mehr auf die früher beobachtete Teilimmunität gegen schwere Erkrankungen verlassen können und sich fälschlicherweise geschützt wähnen. Die Vorbeugungsmassnahmen gelten deshalb für nicht-immune Schweizerinnen und Schweizer sowie Personen mit Migrationshintergrund im gleichen Mass.

Welche Schutzmassnahmen gibt es?

Unterschiedliche Probleme mit der Malariaübertragung erfordern differenzierte Schutzempfehlungen für die ver-

schiedenen endemischen Gebiete. Der Malariaschutz besteht aus mehreren Komponenten. Einerseits kann das Erkrankungsrisiko mit einer konsequenten Mückenstichprophylaxe verringert werden. Andererseits stehen Medikamente für die Prophylaxe in Hochrisikogebieten zur Verfügung. Deren regelmässige Einnahme führt zu einer Konzentration im Blut, die nach einer Infektion die Entwicklung zur Krankheit verhindert. Dies bietet aber keinen vollständigen Schutz. So kann trotz korrekter Einnahme selten eine Malaria auftreten [9]. Eine weitere Massnahme ist die Notfall-Selbsttherapie, empfohlen für Gebiete mit mittlerem oder geringem Malariarisiko, wenn bei Fieber keine ärztliche Hilfe innerhalb von 24 Stunden erreichbar ist.

Personen mit Migrationshintergrund als Risikogruppe

Wie in den meisten nicht-endemischen Ländern stellen auch in der Schweiz Asylsuchende und Personen mit Migrationshintergrund die grösste Patientengruppe dar [10]. Leider sind Letztere oft besonders schlecht über das Risiko informiert, das auch während Kurzbesuchen bei Freunden und Verwandten in Malaria-Endemiegebieten besteht [11, 12], weshalb sie seltener Malariaschutzmassnahmen anwenden [13]. So sollten Personen mit Migrationshintergrund in der Hausarztpraxis vor und nach der Reise gezielt auf das Malariarisiko in ihren Heimatländern und auf vorbeugende Massnahmen aufmerksam gemacht werden, wenn sie zu gewöhnlichen Konsultationen kommen. Diesen Gruppen ist bei Migrantenorganisationen sowie in Aufnahmezentren vermehrte Aufmerksamkeit zu schenken [2, 14].

Malaria in der Schweiz: verzögerter Ausbruch der Krankheit

Ca. 90 % der Malariafälle treten erst nach der Rückkehr aus dem Endemiegebiet auf, die meisten davon innerhalb der ersten zwei Monate [15]. 80 % der Erkrankungen in der Schweiz werden durch *Plasmodium falciparum* verursacht und stammen aus Afrika (BAG, unpublizierte Daten). Eine englische Studie dokumentierte einen schweren Krankheitsverlauf in 1 von 8 Fällen [16], insgesamt liegt die Häufigkeit schwer verlaufender Fälle jedoch unter 10 %. In der Schweiz stirbt durchschnittlich ein Mensch pro Jahr an Malaria, weil er sich nicht rechtzeitig bei einer Ärztin oder einem Arzt meldet [17]. Schwere oder tödliche Fälle gibt es fast ausschliesslich bei meist älteren Schweizer Touristinnen und Touristen und bei Personen mit Migrationshintergrund, ohne oder mit ungenügender medikamentöser Prophylaxe [7].

Trotz zunehmender Reistätigkeit der Schweizer Bevölkerung in Endemiegebiete geht die Zahl der Erkrankungen bei schweizerischen Reisenden seit über zehn Jahren zurück. Dies ist möglicherweise auf ein höheres Risikobewusstsein, wahrscheinlich aber auf eine geringere Exposition an den Feriendestinationen zurückzuführen. Die Verfügbarkeit standardisierter Empfehlungen dürfte auch zu einer verbesserten Beratung beitragen [18].

Epidemiologie

In endemischen Gebieten des tropischen Afrikas (südlich der Sahara), Ozeaniens (z. B. Papua-Neuguinea, Salomonen) und Südamerikas (Guayanas), wo *Plasmodium falciparum* (Falciparum-Malaria, früher «Malaria tropica») existiert, besteht das höchste Infektionsrisiko für Reisende (siehe Karte Malariaphylaxe auf www.bag.admin.ch > Tab «Themen» > Krankheiten und Medizin > Infektionskrankheiten > Infektionskrankheit A bis Z > Malaria). Oberhalb von 1500 Metern über Meer ist die Gefahr dabei in der Regel geringer, doch kann es fast bis zu 3000 Metern zu Übertragungen kommen (www.who.int/ith/ITH_chapter_7.pdf).

Die Empfehlungen zum Malariaschutz beziehen sich vorzugsweise auf das Risiko welchem Reisende in Endemiegebieten ausgesetzt sind. Meistens wird deshalb auf Erkrankungshäufigkeiten der einheimischen Bevölkerung und andere Parameter zurückgegriffen (z. B. auf den traditionellen jährlichen Parasitenindex, Annual Parasite Index API), welche jedoch das – geringere – Erkrankungsrisiko zumindest bei Touristinnen und Touristen nicht adäquat berücksichtigen [4–6]. Eine Kombination von evidenzbasierten Daten und dem API liegt den italienischen Empfehlungen zugrunde [19]. Weil nicht für alle Destinationen gute Angaben zu Reisenden mit Malaria existieren, basieren die Schweizer Empfehlungen auf einem Mix aus Zahlen bei Reisenden und Informationen aus Endemiegebieten. Man geht davon aus, dass ungeschützte Reisende mit wenigen Ausnahmen einem Erkrankungsrisiko von weniger als 1 % pro Monat ausgesetzt sind [5], was deutlich unter dem Wert vor 20 Jahren liegt. Dank der breit angelegten, weltweiten Malariabekämpfungsmassnahmen wird sich das Risiko weiter vermindern. Dies zeigen die mehrmals jähr-

lich aufdatierten Empfehlungen, welche kontinuierlich neue Erkenntnisse der Epidemiologie aufnehmen (siehe Reisemedizin - Impfungen und Malariaschutz bei Auslandsreisen auf www.bag.admin.ch > Tab «Themen» > Krankheiten und Medizin > Infektionskrankheiten > Impfungen > Reisemedizin). Trotzdem ist die Malaria ebenso gefährlich ist wie vor 100 Jahren, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt wird.

Resistenzen der Plasmodien gegen Malariamedikamente

In Südostasien wurden Resistenzen *in vitro* und *in vivo* gegen alle heute zur medikamentösen Prophylaxe und Therapie eingesetzten Malariamittel gefunden. Eine ausgeprägte Chloroquinresistenz des Erregers der Falciparum-Malaria wird in sämtlichen Endemiegebieten und selten auch in Mittelamerika beschrieben. Artemisinin-Resistenzen melden zahlreiche Länder Südostasiens. In Ozeanien, in gewissen Regionen Asiens und Südamerikas treten auch gehäuft Resistenzen von *P. vivax* (Erreger der «Malaria tertiana») gegenüber Chloroquin auf. Seltene Fälle von Malaria trotz medikamentöser Prophylaxe mit Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil oder Doxycyclin sind dokumentiert [20]. Trotzdem sind bis heute höchstens vereinzelt schwere Verläufe bei Tropenrückkehrern wegen Medikamentenresistenzen beobachtet worden. Der Entfieberung unter Therapie innerhalb von 72 Stunden sowie dem Verschwinden der Parasiten aus dem peripheren Blut (es darf kein Anstieg der Parasitenzahl nach 48 Stunden Therapie erfolgen) ist vermehrte Aufmerksamkeit zu schenken.

Trotz möglicher Resistenzen und möglicherweise eingeschränkter Wirksamkeit darf auf eine medikamentöse Prophylaxe oder eine Therapie auf keinen Fall verzichtet werden.

Strategie

Die reisemedizinische Beratung bezüglich Malaria beinhaltet folgende fünf Elemente (englische Version: **ABCDE**):

- A.** Risikobewusstsein, dass eine Malariainfektion möglich ist (**A**wareness);
- B.** Schutz vor Mückenstichen (Expositionsprophylaxe) (**B**ite prevention);
- C.** medikamentöse Prophylaxe (**C**hemoprophylaxis);
- D.** rasche Diagnosestellung (Immediate **D**iagnosis);
- E.** notfallmässige Selbstbehandlung einer vermuteten Malariainfektion bei Fieber (Stand-by **E**mergency Treatment=SBET).

Das folgende Vorgehen ermöglicht dem Arzt oder der Ärztin in der Schweiz eine rationale, wenig aufwendige und praktische Beratung von Touristinnen und Touristen sowie Personen mit Migrationshintergrund vor einer kurzen Reise in ein Malariagebiet. Eine einheitliche Beratung mit genauen Informationen über Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen beugt Missverständnissen und Verunsicherungen vor, welche die Compliance beeinträchtigen könnten [18].

Die Empfehlungen gelten generell für Kurzzeitaufenthalte bis rund drei Monate. Eine spezielle Beratung ist immer für Langzeitaufenthalte, schwangere und stillende Frauen, Säuglinge, Reisende mit Unverträglichkeiten gegenüber einem Malariamittel sowie für Menschen mit einer Immunschwäche durchzuführen.

Warnung

Dringend abgeraten wird

- vom Kauf von Malariamedikamenten in Endemiegebieten. Fälschungen, das heisst Präparate ohne oder mit nur geringer Menge an Wirksubstanz, sind in zahlreichen Ländern verbreitet;
- von der Einnahme homöopathischer Präparate zur medikamentösen Prophylaxe oder zur Therapie. Es gibt keinen Beweis für die Wirksamkeit solcher Produkte gegen Malaria. Auf sie zu vertrauen kann lebensgefährlich sein, wie einige dokumentierte Fälle in der Schweiz gezeigt haben.

Risikoeinschätzung

Die Strategie der Risikoeinschätzung beruht auf Zahlen zum Risiko von Schweizer und internationalen Reisenden in endemischen Gebieten und zum kleineren Teil auf den epidemiologischen Daten der Malariaübertragung bei der einheimischen Bevölkerung. Die pragmatischen Empfehlungen zur medikamentösen Prophylaxe, zur notfallmässigen Selbstbehandlung oder zum Verzicht auf eine Malariamedikation beruhen – in Ermangelung von harten evidenzbasierten Zahlen – letztlich auf einer konsolidierten Expertenmeinung unter schweizerischen und europäischen Tropen- und Reisemedizinerinnen und –medizinern. Als Leitplanken gelten folgende Zahlen für Reisende, modifiziert nach den italienischen Empfehlungen [19]:

Bei minimalem Risiko wird lediglich Mückenschutz empfohlen:

- (i) weniger als 1 dokumentierter Fall bei Reisenden in den letzten 5 Jahren, resp. 1 Fall pro 100 000 Reisende;
- (ii) keine lokal dokumentierten oder lediglich isolierte Malariafälle innerhalb der letzten 5 Jahre bei der einheimischen Bevölkerung resp., ein Annual Parasite Index (API) von $\leq 1/1000$ Einheimischen.

Bei mässigem oder geringem Risiko wird eine notfallmässige Selbstmedikation empfohlen:

- (i) 1 bis 10 dokumentierte Fälle pro 100'000 Reisende;
- (ii) bis 10 lokal dokumentierte Malariafälle/1000 Einwohner bei der einheimischen Bevölkerung resp., ein API von 2 bis 10/1000 Einheimischen.

Bei hohem Risiko wird eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen:

- (i) mehr als 10 dokumentierte Fälle pro 100'000 Reisende;
- (ii) mehr als 10 lokal dokumentierte Malariafälle/1000 Einwohner bei der einheimischen Bevölkerung resp., ein API von $>10/1000$ Einheimischen.

1. Risikobewusstsein

Speziell bei Personen aus Endemiegebieten ist bei und nach der Rückkehr von Besuchen bei Familie, Freunden und Bekannten in Endemiegebieten (auch «visiting friends and relatives», VFR genannt) die Meinung weit verbreitet, dass sie gegen die Malaria zumindest teilgeschützt sind. Wegen der veränderten epidemiologischen Situation und einer lange zurückliegenden Infektion stimmt dies allerdings nicht. Speziell in urbaner und periurbaner Umgebung ist das Risiko gegenüber früher deutlich tiefer, was sich auch in einem vermindernden Teilschutz der Immigrantinnen und Immigranten niederschlägt. Den betroffenen Reisenden sollten die gleichen Vorsichtsregeln und Schutzmassnahmen empfohlen werden wie den nicht-immunen Schweizer Touristinnen und Touristen [13, 21].

Bei speziellen individuellen Risiken, etwa bei Reisen in abgelegene Risikozonen ohne unmittelbaren Zugang zu Gesundheitsinstitutionen, kann eine medikamentöse Prophylaxe auch für Gebiete, in welchen die Notfallselfstherapie empfohlen wird, erwogen werden.

Das Expertenkomitee für Reisemedizin (EKRM) und das BAG können bei speziellen Ereignissen kurzfristig die Empfehlungen ändern und zum Beispiel eine medikamentöse Prophylaxe statt einer notfallmässigen Selbstbehandlung empfehlen. Solche Anpassungen werden im BAG Bulletin sowie auf den entsprechenden Webseiten kommuniziert.

2. Schutz vor Mückenstichen (Expositionsprophylaxe)

Ein guter physikalischer und chemischer Schutz vor Mückenstichen ist in jedem Malariaendemiegebiet zweckmässig. Alle Reisenden sollten deshalb auf die Wichtigkeit der korrekten nicht-medikamentösen Malariaphylaxe hingewiesen werden, deren Wirksamkeit Tests und Studien nachgewiesen haben [22].

Die Überträgerin der Malaria, die weibliche Anopheles-Mücke, sticht vorwiegend abends und in der Nacht. Die Mücken orten ihre Opfer in erster Linie über den Geruchssinn. Sie nehmen über Lunge und Haut abgegebenes Kohlenstoffdioxid und eine Anzahl weiterer Stoffe wie Milchsäure im Schweiß wahr. Das Verhältnis anziehender und abstossender Duftstoffe in der Transpiration bestimmt schliesslich die natürliche Attraktivität des Individuums. Reize wie Licht und Wärme spielen dabei ebenfalls eine Rolle. So scheinen helle Farben Mücken weniger anzuziehen als dunkle.

Wie schützt man sich?

Mückennetze, die mit einem Pyrethroid (Insektizid) behandelt sind, schützen nicht nur die darunter Schlafenden, sondern auch Personen ausserhalb, weil potentiell infizierte Mücken abgetötet werden. Für Säuglinge empfehlen sich (imprägnierte) Mückennetze über dem Kinderwagen im Haus und im Freien. Dabei ist auf eine Mindest-Maschengrösse von 1 bis 2 mm zu achten.

Beunruhigend ist die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Insektiziden bei den Überträgermücken in allen Erdteilen. Dennoch können solche Mittel zur Verwendung auf Textilien vorerst weiter empfohlen werden.

Klimaanlagen haben in einer Studie ebenfalls eine Schutzwirkung gezeigt [23]. Durch das Versprühen von Insektiziden (Knockdown-Sprays) lässt sich ein Raum temporär behandeln, bevor man sich darin aufhält. Es gilt dabei jedoch zu beachten, dass danach keine Mücken mehr in den Raum eindringen können, da die Insektizide rasch verdampfen. Dazu eignen sich Fliegengitter an Fenstern und Türen.

Lange, weite und helle Kleidung wird zum Schutz empfohlen. Dieser kann durch die Behandlung der Kleidung mit Permethrin, einem Insektizid, verbessert werden. Die meisten Repellentien (s. Anhang 1) eignen sich weniger für die Anwendung auf Kleidungsstücken.

Repellentien (Substanzen, die Mücken fernhalten) sind, flächendeckend auf der exponierten Haut aufgetragen, ebenfalls wirksam. Ihre Wirkungsweise ist allerdings nicht vollständig bekannt. Sie stören offensichtlich den Orientierungssinn der Mücke. Wichtig scheint dabei das Zusammenwirken der Substanz mit der Geruchsbildung beim Schwitzen zu sein. Ferner unterstützt die Wärmeabstrahlung der Anwenderin/des Anwenders den Aufbau einer Insekten abstossenden Duftwolke.

Welche Repellentien gibt es?

Bei den Repellentien haben N,N-Diethyl-3-Methylbenzamid (DEET) in einer Konzentration von 20 bis 50 % und 2-(2-Hydroxyethyl)-1-Piperidin-carboxylsäure 1-Methylpropylester (Icaridin) die längste Wirkungsdauer, 3-[N-Butyl-N-acetyl]-Aminopropionsäure, Ethylester (Synonym: IR3535, EBAAP) und p-Menthan-3,8-diol (PMD) sind die am besten dokumentierten Wirkstoffe. Zitronen-Eukalyptus (Citriodiol) oder PMD (Para-menthan-3,8-diol), die synthetische Version von Citriodiol, werden ebenfalls verkauft. DEET-Produkte greifen Plastik an, weshalb bei deren Verwendung Vorsicht mit Plastikuhren und -bändern geboten ist.

Repellentien sollten zum Schutz vor Anopheles-Mücken abends vor dem Ausgehen angewendet werden. Vorsicht ist bei empfindlicher Haut und bei Kleinkindern angezeigt. Die Anwendung von 10-prozentigen DEET-Produkten, allerdings mit beschränkter Wirkung, ist schon ab dem Alter von 6 Monaten akzeptiert. Bei jüngeren Kindern wird aber davon abgeraten (siehe andere Methoden). Nach dem Gebrauch sollte man die Repellentien abwaschen.

Bei keinem Produkt besteht ein 100-prozentiger Schutz gegen Stiche. Praktische Feldtests in tropisch-feuchter Umgebung weisen wegen der Schweißbildung auf eine deutlich kürzere Schutzwirkung hin als auf den Produkten angegeben (C. Hatz, unpubliziert), da Repellentien nicht wasserfest sind. Deshalb müssen sie auch nach Wasserkontakt erneut aufgetragen werden.

Lichtfallen und akustische Methoden haben keinen schützenden Effekt. Elektrische Insektizidverdampfer können die Anzahl Stiche reduzieren, sind jedoch wegen der in tropischen Ländern häufigen Stromausfälle keine zuverlässige Massnahme. Schliesslich kann auch die Einnahme von Vitaminen (Vitamin-B-Komplex) nicht empfohlen werden, da keine Studie einen nennenswerten Schutz vor Mückenstichen dokumentiert hat. Im Anhang 1 ist eine tabellarische Zusammenstellung mit den wichtigsten Informationen für Reisende aufgeführt.

3. Medikamentöse Prophylaxe (Tabellen 1 und 2)

Definition

Regelmässige Einnahme eines Medikaments, um den Ausbruch einer klinischen Malaria zu verhindern oder den Krankheitsverlauf abzuschwächen. Die Einnahme muss vor der Abreise in ein Risikogebiet beginnen und je nach Substanz bis zur Rückkehr bzw. eine bis vier Wochen später fortgesetzt werden (Tabelle 1). Die medikamentöse Prophylaxe dient vorwiegend zur Verhinderung einer Falciparum- oder einer Knowlesi-Malaria, da sie rezidivierenden Schüben der Malaria tertiana (*P. vivax/ovale*) und quartana (*P. malariae*) wegen der langen Verweildauer von Parasitenstadien in der Leber nur zu einem kleinen Teil vorbeugen kann.

Was bewirkt eine medikamentöse Prophylaxe?

Eine medikamentöse Prophylaxe bietet keinen absoluten Schutz gegen eine Erkrankung. Der klinische Ausbruch der Krankheit kann aber verhindert oder der Krankheitsverlauf gemildert werden, vor allem bei Infektionen mit *P. falciparum* und *P. knowlesi*. Wiederkehrende Malariaanfälle können jedoch auch Wochen bis Monate nach dem Ende der Medikamenteneinnahme auftreten. Dies ist speziell bei der Malaria durch in der Leber persistierende Parasiten von *P. vivax/ovale* zu beobachten. Gegen solche sogenannten Hypnozoiten zeigen die zur medikamentösen Prophylaxe eingesetzten Malariamedikamente nicht genügend Wirkung [24]. Diese Formen können noch mehrere Wochen oder Monate nach der Infektion zu einer Manifestation der Krankheit führen. Immerhin verhindert eine medikamentöse Prophylaxe in der Mehrheit der Fälle einen ersten Schub. Da die medikamentöse Prophylaxe aus praktischen Gründen nicht über Monate stattfindet, kann sich die Krankheit später manifestieren. Eine genaue Diagnose mit Artbestimmung ist dann notwendig, um die Leberformen mit einem anderen Medikament zu behandeln.

Medikamente zur medikamentösen Prophylaxe

In Gebieten mit einem hohen Infektionsrisiko für eine Falciparum-Malaria (Afrika: 90 bis 95 % aller Fälle, zudem einzelne Gebiete in Ozeanien und Südamerika) wird eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen. Die derzeit verfügbaren Medikamente sind die Kombination von Atovaquon plus Proguanil (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®; 1 Tablette täglich), Mefloquin (Mephaquin®; einmal wöchentlich 250 mg) oder Doxycyclin (verschiedene Monohydrat-Präparate; 100 mg täglich). Alle Medikamente sollten mit dem Essen eingenommen werden.

Eine Cochrane-Review hat Atovaquon/Proguanil und Doxycyclin bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit besser beurteilt als Mefloquin. Letzteres ist wegen des Risikos neuropsychiatrischer Nebenwirkungen nicht mehr als Medikament der ersten Wahl [25] zur Therapie empfohlen, jedoch weiterhin aus verschiedenen Gründen für spezielle Gruppen zur medikamentösen Prophylaxe geeignet.

Die Entscheidung für eines der Medikamente zur medikamentösen Prophylaxe erfolgt aufgrund einer individuellen Beurteilung anhand der Kriterien in Tabelle 2. Neben der Verträglichkeit sind individuelle Faktoren (Kontraindikationen), das Malariarisiko, die Dauer der Reise, die Anwenderfreundlichkeit, mögliche Medikamenteninteraktionen sowie die Kosten zu berücksichtigen [26, 27].

Atovaquon/Proguanil (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) (APP)

Die fixe Kombination Atovaquon/Proguanil (Malarone® und das Generikum Atovaquon Plus Spirig HC®) hat eine Haltbarkeit von fünf respektive zwei Jahren. Sie kann zur medikamentösen Prophylaxe und Therapie einschliesslich der notfallmässigen Selbstbehandlung von unkomplizierten Infektionen durch *P. falciparum* und zur Behandlung der akuten Schübe anderer Malariaformen eingesetzt werden (s. Tabellen 1 und 3). Zur medikamentösen Prophylaxe ist das Medikament auch geeignet bei Last-Minute- und Kurzzeitreisen in Gebiete mit einem hohen Falciparum-Malariarisiko. Da es eine gewisse Wirkung auf die Leberschizonten hat, genügt es, die tägliche Einnahme mit einer Mahlzeit 1 bis 2 Tage vor der Ankunft zu beginnen und laut Empfehlung des Herstellers 7 Tage nach Verlassen des Malariagebiets zu beenden. Eine nicht kontrollierte Studie bei israelischen Reisenden lässt vermuten, dass die Einnahme bis zum Tag der Rückkehr einen genügenden Schutz vor Erkrankung gewährt [28]. Eine kontrollierte Studie dazu gibt es aber nicht [29].

Ähnlich dem unten beschriebenen Doxycyclin hat Atovaquon/Proguanil weniger neuropsychiatrische Nebenwirkungen als Mefloquin [30]. Übelkeit, gastrointestinale Störungen, allergische Hautreaktionen und Kopfschmerzen sind meist leicht und nur von kurzer Dauer. Nebenwirkungen wie Aphten sowie psycho-vegetativer Art, speziell Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Schwindel, ungewöhnliche Träume und Depressionen, werden selten beobachtet. Weitere Angaben zu Kontraindikationen, Neben- und Wechselwirkungen enthält die Packungsbeilage.

Atovaquon/Proguanil darf gemäss Expertenmeinung für eine maximale Dauer von 3 Monaten (in den USA unlimitiert) zur medikamentösen Prophylaxe verabreicht werden.

Mefloquin (Mephaquin®) (MP)

Dieses Präparat kommt seit über 40 Jahren bei der medikamentösen Prophylaxe zum Einsatz. Bei einer Einnahmedauer von bis zu 3 Jahren wurden bei amerikanischen Peace Corps Volunteers keine gravierenden Nebenwirkungen festgestellt [31]. Unbestritten ist die Häufung neuropsychiatrischer Nebenwirkungen bei verschiedenen Risikogruppen [25]. Die amerikanische Food and Drug Administration FDA hat im Juli 2013 eine so genannte «boxed warning» ausgesprochen (www.cdc.gov/malaria/features/mefloquinlabeling.html): «Mefloquin kann psychiatrische Symptome wie Angstzustände, Wahnvorstellungen, Depression, Halluzinationen und Psychose auslösen. Albträume, Angstzustände, depressive Zeichen, Unruhe oder Verwirrtheit können Vorzeichen für einen schweren Verlauf sein. Suizide, Suizidgedanken, selbstgefährdendes Verhalten wie Suizidversuche wurden gemeldet.» Dies hat kurz darauf zu einer geänderten Empfehlung in der Europäischen Union (EU) geführt: Seit Mitte 2013 sollte das Medikament in den EU-Mitgliedsländern nur noch verschrieben werden, wenn zuvor eine Checkliste betreffend Kontraindikationen ausgefüllt und der/dem Reisenden ein Patientenpass ausgestellt wurde (siehe www.lariam.de). Ferner liegen 22 Berichte zu Todesfällen unter Mefloquin vor, darunter 5 Suizide. Diese Fälle wurden allerdings nicht in einen korrekten Kontext gesetzt (Denominator ca. 40 Millionen Anwenderinnen und Anwender, inkomplette Anamnese) [32]. Bei Beachtung der Kontraindikationen und Warnhinweise geniesst Mefloquin nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Malariapro-

phylaxe bei Schwangeren, Kindern und Langzeitreisenden sowie Personen, die das Medikament wiederholt gut vertragen haben. Zur Prophylaxe kommt es in der Schweiz weiterhin als kostengünstige Alternative in Frage. Ausser Nebenwirkungen wurden im psycho-vegetativen Bereich wie Angstzustände oder innere Unruhe auch epileptische Anfälle und psychotische Symptome beobachtet. Sie sind dosisabhängig und können bei Therapie sowie – in der Schweiz seit Jahren nicht mehr empfohlener – höherer «loading dose» vor Last-Minute-Reisen häufiger und stärker auftreten als bei der regelhaft durchgeführten Prophylaxe. Darüber hinaus sind psychische Symptome wie Alpträume, akute Angstzustände, Depressionen, Unruhe oder Verwirrheitszustände bei prophylaktischer Anwendung von Mefloquin als prodromal anzusehen. Personen, die bestimmte Vorerkrankungen haben oder Medikamente einnehmen, können dafür besonders prädestiniert sein. In diesem Fall gilt es, das Medikament unverzüglich abzusetzen und durch eine alternative Medikation zu ersetzen. Mefloquin ist somit bei allen psychiatrischen und vielen neurologischen Erkrankungen kontraindiziert. Es sollte bei Patientinnen und Patienten mit Erregungsleitungsstörungen am Herzen nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, weiche Stühle oder Durchfall und Bauchschmerzen; seltener treten allergische Hautreaktionen auf.

Wenn es zu Nebenwirkungen kommt, treten sie häufig schon nach der ersten oder zweiten Einnahme auf. Daher sollte man mit der Mefloquin-Prophylaxe bei erstmaliger Anwendung bereits 10 bis 14 Tage vor der Abreise beginnen. Bei erwiesener Unverträglichkeit ist künftig auf die Einnahme des Mittels zu verzichten. Eine Alternative kann dann noch vor Reiseantritt gesucht werden. Weitere Angaben zu Kontraindikationen, Neben- und Wechselwirkungen sind der Gebrauchsinformation bzw. Packungsbeilage zu entnehmen.

Die ärztliche Verschreibung von Mefloquin erfolgt in der Schweiz erst nach Ausschluss einer Kontraindikation (Epilepsie oder psychische Erkrankungen in der Vorgeschichte, schwere Lebererkrankung) und einer persönlichen Information der/des Reisenden bezüglich des Verhaltens bei Nebenwirkungen. Betreffend Verträglichkeit scheinen Frauen und Personen mit einem Körpergewicht unter 60 kg anfälliger für neuropsychiatrische Nebenwirkungen zu sein [27, 32]. Einzelne Expertinnen und Experten empfehlen, die wöchentliche Dosis zur besseren Verträglichkeit aufzuteilen (z. B. bei Frauen <60 kg: 2 x ½ Tablette an den Tagen 0 und 3 der Woche). Pharmakokinetische Daten liegen dazu allerdings nicht vor.

Doxycyclin (Supracyclin®, Doxyso®, Vibramycin®) (DP)

Als zweites Medikament der ersten Wahl zur medikamentösen Prophylaxe ist Doxycyclin-Monohydrat registriert. Es wird 1 bis 2 Tage vor der Abreise bis 4 Wochen nach dem Aufenthalt täglich eingenommen. Phototoxische Reaktionen von belichteten Hautarealen, gastrointestinale Beschwerden (speziell bei Hyclat-Präparaten) und vaginale Mykosen sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Doxycyclin ist bei Kindern unter 8 Jahren sowie bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Nebenbei scheint es eine sehr seltene Nebenwirkung einer intrakraniellen Hypertension zu begünstigen. Doxycyclin sollte daher Frauen im gebärfähigen Alter, Personen mit Übergewicht

oder einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension in der Vorgeschichte, nur zurückhaltend verordnet werden. Um Ösophagus-Irritationen zu vermeiden, ist Doxycyclin mit reichlich Flüssigkeit, vorzugsweise während einer Mahlzeit, jedoch nicht mit Milchprodukten einzunehmen. Es darf gemäss Expertenmeinung für eine Dauer von 6 Monaten zur medikamentösen Prophylaxe gegeben werden.

Andere Medikationen

Die Kombination Chloroquin/Proguanil wird aus folgenden Gründen in aller Regel nicht mehr empfohlen:

- (i) Resistenzen von *P. falciparum* auf Chloroquin und Proguanil haben sich weltweit verbreitet, weshalb diese Präparate für Hochrisikogebiete nicht geeignet sind.
- (ii) Die Compliance bei der Einnahme von täglich drei Tabletten ist unbefriedigend.
- (iii) Das Nebenwirkungsprofil ist verglichen mit den anderen drei Medikamenten schlechter [33].

Primaquin (30 mg Base täglich) ist ebenfalls wirksam und gut verträglich [34]. Es wirkt als einziges Medikament als kausale medikamentöse Prophylaxe auch gegen *P. vivax/P. ovale*. Dies bedeutet, dass es die primären Leberformen der Parasiten abtötet. Da das Präparat aber eine Methämoglobinurie oder eine hämolytische Anämie auslösen kann, ist es während der Schwangerschaft sowie bei Personen mit einem Mangel der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PD) kontraindiziert. Die Verwendung zusammen mit anderen potenziell hämolytischen Medikamenten sowie der Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit einem *Lupus erythematoses* oder einer rheumatoiden Arthritis sollten vermieden oder nur nach erweiterter ärztlicher Aufklärung unter laborchemischen Kontrollen durchgeführt werden. Bei Personen mit einer verminderten Aktivität des Leber-Isoenzym Zytochrom P450 (CYP)2D6, welche bei bis zu 10 % der Kaukasier bekannt ist, wird der Einsatz von Primaquin in Frage gestellt. In Zukunft dürfte eine Genotypisierung Aufschluss darüber geben, wer dieses Medikament zur medikamentösen Prophylaxe – und zur Therapie der Leberformen von *P. vivax* – erhalten kann [35]. Primaquin ist in der Schweiz nicht registriert und muss aus dem Ausland bezogen werden.

Artemisinin-derivate werden nicht zur medikamentösen Prophylaxe empfohlen, da sie wegen der sehr kurzen Halbwertszeit von wenigen Stunden keinen entsprechenden Schutz gewähren.

Mögliche Probleme einer medikamentösen Prophylaxe

Viele Reisende nehmen die zur medikamentösen Prophylaxe verschriebenen Medikamente nicht korrekt ein. Gründe sind oft eine ungenaue Kenntnis der Wirkung und eine ungenügende Information vor der Reise, frühere schlechte Erfahrungen, Vergesslichkeit, Nebenwirkungen oder diesbezügliche Befürchtungen [36]. Es ist zu beachten, dass sich bei der medikamentösen Prophylaxe lediglich die Effizienz der tatsächlich durchgeführten Massnahme messen lässt (effectiveness), weil die häufig mangelhafte Einnahme die Messung der Wirksamkeit (efficacy) beeinträchtigt [37]. Eine finnische Studie dokumentiert die ungenügende Medikamenteneinnahme eindrücklich: Keine(r) der 190 Patientinnen und Patienten mit Malaria gab bei wiederholter Befragung an, die medikamentöse Prophylaxe tatsächlich regelmässig oder überhaupt eingenommen zu haben [38]. Auch ein bewusster

Verzicht auf jegliche Prophylaxe kommt vor.

Bei der Mehrheit der Personen, die eine medikamentöse Prophylaxe einnehmen, treten keine nennenswerten Nebenwirkungen auf. Lediglich 1 bis 3 % erleiden massive Nebenwirkungen, welche das Absetzen der Medikation erforderlich machen. In einem von 10000 Fällen kommt es zu so schweren Nebenwirkungen, dass eine Hospitalisation notwendig wird. In der Regel werden die Medikamente auch von Kindern und älteren Menschen gut vertragen. Frauen haben, speziell bei der Einnahme von Mefloquin, ein signifikant höheres Risiko von Nebenwirkungen. Reisende mit Kleinkindern, Schwangere sowie Personen mit vorbestehenden Krankheiten müssen individuell beraten werden (siehe Abschnitt «Spezielle Situationen»).

Personen mit Körpergewicht ≥ 90 kg

Bei Reisenden mit Körpergewicht ≥ 90 kg wird empfohlen, die Dosierung aller Malariamedikamente individuell anzupassen (s. Tabelle 1), obwohl nur spärliche Angaben und keine pharmakokinetischen Daten in der Literatur existieren. Für Mefloquin empfehlen Expertinnen und Experten, ab 90 kg Körpergewicht 1,5 Tabletten und ab 120 kg 2 Tabletten wöchentlich zu verschreiben, zum Beispiel aufgeteilt auf die Tage 1 und 4 der Woche. Zu Atovaquon/Proguanil und Doxycyclin gibt es von den Herstellern keine Empfehlungen zu einer höheren Tagesdosis, doch ist auch bei diesen Medikamenten bei Personen über 120 kg eine Erhöhung zu erwägen.

Medikamentöse Prophylaxe und notfallmässige Selbstmedikation?

Für die Gebiete, in welchen man eine medikamentöse Prophylaxe verschreibt, wird bei Kurzeintaufenthalten in der Regel keine zusätzliche notfallmässige Selbstbehandlung empfohlen.

Warum gibt es keine verbindlichen weltweiten Empfehlungen?

Die Empfehlungen für Touristinnen und Touristen zur medikamentösen Prophylaxe der Malaria sind weltweit uneinheitlich. Dies hat im Wesentlichen folgende Gründe:

- Versicherungstechnische Überlegungen führen in einigen Ländern dazu, auch für Gebiete mit sehr niedrigem Malariarisiko eine medikamentöse Prophylaxe zu empfehlen, um sich im Fall einer Malariaerkrankung von Reisenden vor Entschädigungsforderungen zu schützen.
- Es sind nicht alle Medikamente überall verfügbar.
- Weltweit breitet sich die Medikamentenresistenz von *Plasmodium falciparum* und teilweise auch von *Plasmodium vivax* kontinuierlich aus. Die Empfehlungen, die auf epidemiologischen Daten beruhen, werden nicht in allen Ländern gleich schnell angepasst.
- Wegen fehlender prospektiver, randomisiert-kontrollierter Studien sind die meisten Empfehlungen bezüglich des Erkrankungsrisikos nicht oder ungenügend belegbar, was unterschiedliche Interpretationen der epidemiologischen Situation durch die Expertinnen und Experten verschiedener Länder zur Folge hat.

4. Notfallmässige Selbstbehandlung (Tabellen 3, 4, 5 und 6)

Definition

Die notfallmässige Selbstbehandlung bei Malariaverdacht ist eine Massnahme zur Verhinderung eines schweren Verlaufs oder von Todesfällen. Die wichtigsten Faktoren, die für die Überlebenschancen von mit *P. falciparum*/ *knowlesi*/ *vivax* infizierten Reisenden entscheidend sein können, sind eine frühzeitige Diagnose und eine unverzüglich eingeleitete wirksame Behandlung [39]. Bei einer Infektion mit sensiblen Erregern können diese während ihrer Multiplikationsphase (im Verlauf ihrer Entwicklung) gänzlich eliminiert werden. Die Vermehrung von partiell resistenten Parasiten lässt sich in der Regel soweit unterdrücken, dass ein rasch bedrohlicher Infektionsverlauf unterbleibt. Eine ärztliche Nachkontrolle sollte stets sobald als möglich erfolgen, um den Behandlungserfolg beurteilen zu können sowie nötigenfalls Untersuchungen und Therapie zu ergänzen.

Für Gebiete mit niedrigem oder mittlerem Infektionsrisiko bevorzugt man in der Schweiz, in Deutschland und in Österreich eine notfallmässige Selbstbehandlung. Diese Strategie wird empfohlen, wenn das Infektionsrisiko kleiner ist als das Risiko schwerer Medikamenten-Nebenwirkungen und wenn man davon ausgehen muss, dass es am Reiseort kein qualitativ hochstehendes Malariamedikament gibt [40].

Die korrekte Handhabung der notfallmässigen Selbstbehandlung setzt eine gute Information durch die beratende Ärztin/den beratenden Arzt sowie Eigenverantwortlichkeit der Reisenden voraus. Die Richtlinien zur Anwendung sollten sorgfältig besprochen werden, damit sie die Reisende/der Reisende im Falle von Fieber korrekt umsetzen kann. Ein funktionierendes Thermometer ist in den Tropen unverzichtbar.

1. Bei axillär gemessenem Fieber $>37,5^{\circ}\text{C}$ (oral, tympanisch oder rektal gemessen $>38^{\circ}\text{C}$) empfiehlt sich ein Arztbesuch, um mittels Blutuntersuchung eine Malaria auszuschliessen.
2. Eine notfallmässige Selbstbehandlung ist indiziert falls
 - a. ärztlicher Rat sowie eine Blutuntersuchung nicht innerhalb von 24 Stunden verfügbar, und
 - b. die Reisenden seit mindestens 6 Tagen im Endemiegebiet sind.
3. Dabei sollte das Fieber physikalisch (kühlende Umschläge) oder medikamentös mit Paracetamol gesenkt werden. Letzteres ist sicher und wirksam, in verschiedenen Formen fast überall verfügbar und beeinflusst die Funktion der Blutplättchen nicht. Anschliessend ist das Malaria-Medikament mit genügend Flüssigkeit einzunehmen. Nach der Einnahme des Medikaments ist in jedem Fall noch im Reiseland ein Arzt zu konsultieren.

Welche Medikamente eignen sich für die notfallmässige Selbstbehandlung? (Tabellen 3 und 4)

Die Wirksamkeit und das gute Nebenwirkungsprofil der beiden Malariamedikamente Artemether/Lumefantrin (Riamet®) und Atovaquon/Proguanil (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) haben zahlreiche Studien bestätigt, doch liegen bisher nur beschränkt Daten zur Malariabehandlung bei nicht immunen Patientinnen und Patienten vor [41]. Ein retrospektiver Therapievergleich von Artemether/Lumefantrin (ALT) und Atovaquon/Proguanil (APT) bei nicht immu-

nen Reisenden zeigte eine raschere Entfieberung sowie eine schnellere klinische Erholung bei der Artemisinin-Kombination [42].

Artemether/Lumefantrin (Riamet®) (ALT)

Das Medikament enthält eine fixe Kombination von Artemether 20 mg und Lumefantrin 120 mg; die Einnahme beinhaltet 2 x 4 Tabletten pro Tag über 3 Tage (Erwachsene). Artemether führt zu einer sehr raschen Senkung von Parasitendichte und Fieber [41, 42]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Anorexie, Abdominalschmerzen, Schwindel und Schlafstörungen. Die bei weniger als 10 % der Betroffenen auftretende QT-Verlängerung im EKG ist klinisch nicht signifikant. Obwohl die Artemisininresistenz in einigen Endemiegebieten stark zugenommen hat, bleibt diese Kombination weiterhin eine zuverlässige notfallmässige Selbstbehandlung gegen *P. falciparum* [43].

Atovaquon/Proguanil (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) (APT)

Die Behandlung von Erwachsenen besteht in der Einnahme von 4 Tabletten täglich während 3 Tagen. Als häufigste Nebenwirkungen kennt man Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall und Husten.

Andere Medikationen

Mefloquin (Mephaquin®) (MT)

Mefloquin (250 mg) nehmen Erwachsene in einer Dosierung von 3-2-1 (oder 2-2-2) im Abstand von 6 Stunden ein. Dreissig Minuten zuvor kann eine antiemetische Medikation erwogen werden. Obwohl es nur wenige Daten zur Verträglichkeit der notfallmässigen Selbstbehandlung gibt, wird wegen einer 60 Mal höheren Inzidenz von neurologischen Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Malariamedikamenten [44] sowie der Verfügbarkeit von zwei guten Alternativen in aller Regel auf den Einsatz von Mefloquin verzichtet (s. auch unter medikamentöser Prophylaxe, FDA-boxed warning: www.cdc.gov/malaria/features/mefloquinlabeling.html).

Chloroquin (Nivaquine®) (CT)

Chloroquin ist nur noch in Zentralamerika westlich des Panamakanals wirksam, weshalb man auf seine Verwendung zur notfallmässigen Selbstbehandlung verzichtet. Die Kombination **Chinin/Doxycyclin** oder **Chinin/Clin-damycin** wird ebenfalls nicht mehr zur notfallmässigen Selbstbehandlung empfohlen. **Halofantrin** (Halfan®) ist wegen möglicher Tachyarrhythmien als Folge beträchtlicher QT-Verlängerungen mit beschriebenen Todesfolgen kontraindiziert.

Personen mit Körpergewicht ≥ 90 kg

Auch bei der notfallmässigen Selbstbehandlung ist eine individuelle Dosisanpassung bei Personen mit Körpergewicht ≥ 90 kg gemäss Packungsbeilage (mg Wirksubstanz/kg Körpergewicht) zu erwägen.

Malaria-Schnelltests

Die Qualität und Treffsicherheit von Malaria-Antigen-Schnelltests hat sich in den letzten Jahren stark verbessert. Sie bieten sich somit zur Selbstdiagnose auf Reisen an, zum Beispiel für Personen abseits von touristischen Pfaden in Malariaendemiegebieten. Eine praktische Instruktion zur Handhabung solcher Schnelltests, inklusive des Stichs zur Gewinnung des Blutropfens, ist notwendig, um Sicherheit bei der Selbstapplikation zu gewinnen.

Für die Mehrzahl der Touristinnen und Touristen sind die Schnelltests nur in speziellen Fällen angezeigt, da sie in aller Regel Zugang zu funktionierenden Gesundheitseinrichtungen haben. Allerdings können sie für folgende Gruppen von Reisenden erwogen werden:

- Medizinalpersonen;
- Personen, welche im humanitären Sektor tätig sind;
- Personen, die sich häufig für kurze Zeit in Endemiegebieten aufhalten (z. B. Luftfahrtangestellte);
- Langzeitreisende (>3 Monate);
- Reisende in abgelegenen Gebieten;
- Reisende, die einen solchen Test wünschen.

Wichtig: Eine Selbstdiagnose ersetzt den Arztbesuch im Endemieland oder in Europa ebenso wenig wie eine notfallmässige Selbsttherapie bei Malariaverdacht. Ein Malaria-Schnelltest kann jedoch als Entscheidungshilfe für die Einnahme einer Notfalltherapie nützlich sein, vor allem wenn das Fieber von Symptomen oder Krankheitszeichen einer anderen Infektion begleitet wird.

Spezielle Situationen

Malariagebiete mit minimalem Risiko

In verschiedenen Ländern mit minimalem Übertragungsrisko braucht es weder eine medikamentöse Prophylaxe noch eine notfallmässige Selbstbehandlung. Es sind Massnahmen zum Mückenschutz und eine Blutuntersuchung im Verdachtsfall mit Fieber nach einem Aufenthalt (s. unten) empfohlen. Reisende in solche Länder sollten aber das minimale Risiko einer Malariainfektion kennen. Die Liste dieser Länder wird im Bulletin des BAG regelmässig aktualisiert (www.bag.admin.ch) unter «Themen» > Krankheiten und Medizin > «Infektionskrankheiten» > Impfungen > Reisemedizin.

Schwangere und Stillende

Bei Schwangeren sind Malariamortalität und -mortalität hoch. Von Aufenthalten in Hochrisikogebieten ist dringend abzuraten. In anderen Ländern (z. B. USA, Kanada, Frankreich) werden Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil bereits zur Prophylaxe während der Schwangerschaft eingesetzt, falls sich ein Aufenthalt in solchen Gebieten nicht umgehen lässt [45]. Die diesbezügliche Erfahrung während der Schwangerschaft ist allerdings ungenügend, um Risiken sicher ausschliessen zu können. Im zweiten oder dritten Schwangerschaftsdrittel ist das Medikament zur medikamentösen Prophylaxe zu erwägen, wenn es an Alternativen fehlt.

Bei der prophylaktischen Einnahme von Mefloquin geht man aufgrund der Erfahrung bei mehreren tausend schwangeren Frauen davon aus, dass kein erhöhtes Risiko einer Missbildung oder eines toxischen Effekts beim Fötus be-

steht [46]. Sollte ein Aufenthalt in Hochrisikogebieten unumgänglich sein, wird Mefloquin von der EKRM während der ganzen Schwangerschaft empfohlen.

Die anderen Medikamente sind entweder kontraindiziert (Doxycyclin) oder bezüglich ihrer Sicherheit für Schwangere nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung zu verwenden (Atovaquon/Proguanil zur medikamentöse Prophylaxe (siehe Tabelle 1) oder notfallmässigen Selbstbehandlung (siehe Tabelle 6) oder Artemether/Lumefantrin (nur zur notfallmässigen Selbstbehandlung, siehe Tabelle 6). Chloroquin (Risikokategorie C) in Kombination mit Proguanil wird in der Schweiz wegen der fehlenden Wirksamkeit in den meisten endemischen Gebieten nicht mehr empfohlen.

Während des Stillens gilt es, folgende Faktoren bei der Mutter zu beachten: ein um 50 % vermehrtes Plasmavolumen sowie die Zusammensetzung der Muttermilch (Ionisierung, Lipidlöslichkeit u. a. m.) [47]. In keinem Fall darf man von einem medikamentösen Schutz für ein gestilltes Kind durch das Medikament in der Muttermilch ausgehen [48].

Auf Schwangere und Kleinkinder trifft ganz besonders zu, dass Fieber unter allen Umständen sofort auf eine Malaria abgeklärt werden. Falls dies nicht im empfohlenen Zeitrahmen möglich ist, muss eine Notfallselbsttherapie eingeleitet werden.

Kinder

Bei einer fieberhaften Erkrankung des Kindes sollte man unverzüglich einen Arzt aufsuchen. Auch bei einer nicht fieberhaften Erkrankung empfiehlt es sich, stets die Möglichkeit einer Malariainfektion in Betracht zu ziehen.

Mit Ausnahme von Kindern unter 5 kg Körpergewicht gibt es keinen Grund, in einem Hochrisikogebiet auf eine medikamentöse Prophylaxe zu verzichten. Die bitteren Medikamente (Tabelle 4) können am besten zerdrückt und vermischt mit Konfitüre, Bananen oder anderen Nahrungsmitteln verabreicht werden.

Kleinkinder sollten in Endemiegebieten immer unter imprägnierten Moskitonetzen schlafen. Für die Expositionsprophylaxe sind – über eine Zeitdauer von wenigen Wochen – Repellentien empfohlen. Die langfristige und grossflächige Verwendung von DEET ist jedoch bei Kleinkindern wegen der Gefahr einer toxischen Enzephalopathie zu vermeiden. Repellentien sind bei Kleinkindern generell nicht geprüft worden.

Atovaquon/Proguanil (Malarone Junior®, 62,5 mg/25 mg pro Tablette) kann man ab 11 kg Körpergewicht zur medikamentösen Prophylaxe einsetzen, ab 5 kg Körpergewicht auch zur Behandlung. Die amerikanischen Gesundheitsbehörden (CDC, Atlanta) empfehlen Atovaquon/Proguanil ebenfalls zur kontinuierlichen medikamentösen Prophylaxe bei Säuglingen ab 5 kg, in einer Dosierung von ½ Tablette Malarone® Junior pro Tag für 5 bis 8 kg schwere Kinder und einer ¾ Tablette Malarone® Junior für Kinder mit einem Körpergewicht von mehr als 8 bis 11 kg. Da es sich um einen «Off-Label-Use» handelt, ist eine umfangreiche und gut dokumentierte Aufklärung der Eltern erforderlich.

Mefloquin darf Kleinkindern (>5 kg und ab dem vollendeten 3. Lebensmonat) gegeben werden.

Wegen möglicher Nebenwirkungen auf Zahnreife und Knochenbildung darf Doxycyclin erst ab dem 9. Lebensjahr verordnet werden (ab 8 Jahren).

Im Übrigen ist die Konzentration von Malariamedikamenten in der Muttermilch nicht ausreichend hoch (s. unter «Schwangere und Stillende»), um eine Malariaerkrankung beim Säugling wirksam zu unterdrücken.

Medikamentöse Interaktionen und Kontraindikationen

Bei jeder Co-Medikation ist die Gebrauchsinformation zu beachten und eventuell eine Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Einrichtung zu empfehlen:

Substanzen	Mögliche Interaktionen mit ...
Artemether/Lumefantrin	Mittel, die Cytochrom CYP3A4 hemmen, wie z. B. Erythromycin, Ketoconazol, Cimetidin, einzelne antiretrovirale Medikamente; Mittel, die CYP3A4 induzieren, wie etwa Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut, gewisse antiretrovirale Medikamente; Mittel, welche durch Cytochrom CYP2D6 abgebaut werden wie z. B. Flecainid, Metoprolol, Imipramin, Amitriptylin, Clomipramin; Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern können, z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III; Neuroleptika, Antidepressiva; bestimmte Antibiotika einschliesslich einiger Wirkstoffe aus den folgenden Klassen: Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol- und Triazol-Antimykotika; Bestimmte nicht sedierende Antihistaminika wie z. B. Terfenadin, Astemizol u. a. Cisaprid; Grapefruitsaft kann den Abbau von Artemether/Lumefantrin hemmen.
Atovaquon/Proguanil	Tetracycline, Rifampicin, Rifabutin, Metoclopramid, einzelne antiretrovirale Medikamente, Cumarine; Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulantien möglich (Einstellung des Blutzuckers und der INR bzw. des Quick-Wertes vor Abreise kontrollieren).
Proguanil	Bei gleichzeitiger Einnahme von Magnesiumtrisilikat hat man eine deutliche Verringerung der Proguanil-Resorption beobachtet. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung von Proguanil und magnesiumhaltigen Antazida nicht empfohlen.
Doxycyclin	Orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffderivate), Antikoagulantien (Dicoumarine), Theophyllin und andere sowie gleichzeitige Gabe von Atovaquon/Proguanil.
Mefloquin	Antiarrhythmika, Beta-Rezeptorenblocker, Kalziumantagonisten, Antihistaminika oder H1-Blocker, trizyklische Antidepressiva und Phenothiazine (Verlängerung der QTc-Zeit möglich); Wechselwirkungen mit oralen Antidiabetika und oralen Antikoagulantien möglich (Einstellung des Blutzuckers und der INR bzw. des Quick-Werts vor Abreise kontrollieren).

Folgende **Kontraindikationen** sind grundsätzlich zu beachten (die fett geschriebenen Kontraindikationen werden unten beschrieben):

Substanzen	Kontraindikationen
Artemether/Lumefantrin	schwere Lebererkrankungen, Herzerkrankungen
Atovaquon	schwere Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz
Proguanil	schwere Lebererkrankungen , Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
Doxycyclin	schwere Lebererkrankungen , Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder <8 Jahre
Mefloquin	Epilepsie , schwere Lebererkrankungen , psychiatrische Erkrankungen, bekannte Erregungsleitungsstörungen im EKG

Niereninsuffizienz

Atovaquon/Proguanil (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) ist kontraindiziert bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml pro min. Doxycyclin und Mefloquin werden vorwiegend über die Leber metabolisiert und können auch bei Dialyse-Betroffenen oder bei einer Kreatininclearance von <60 ml/min ohne Dosisanpassung verabreicht werden (Amet, Drug Safety, 2013).

Schwere Lebererkrankungen

Bei schweren Lebererkrankungen (Leberzirrhose Child-Stage B und C) und/oder bei Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes sind grundsätzlich alle Malariamedikamente kontraindiziert. In diesen Fällen sollte man von der Reise abraten.

Schwere Herzerkrankungen

Artemether/Lumefantrin (Riamet®) ist kontraindiziert bei schweren Herzerkrankungen oder bei Herzerkrankungen mit symptomatischen Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie. Die klinische Relevanz der vorliegenden Daten ist allerdings sehr gering. Mefloquin sollte nicht bei bekannten Erregungsleitungsstörungen sowie bei gleichzeitiger Therapie mit Medikamenten vom Chinidin-Typ gegeben werden. Das bezieht sich auch auf Patientinnen und Patienten mit plötzlichem Herztod in der Familienanamnese oder einer angeborenen Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Bei Einnahme von Betablockern kann man Mefloquin verordnen, wenn keine Arrhythmie vorliegt.

Personen mit Immunschwäche

Bei Splenektomierten sollte auf eine konsequente Malariaprophylaxe geachtet werden, selbst wenn es keine sicheren Hinweise auf perakute Malariaverläufe gibt und nicht grundsätzlich von Aufhalten in Malariagebieten abzuraten ist. Das Gleiche gilt für Personen mit Immundefekten als Folge einer medikamentösen Therapie, z. B. bei Organtransplantation.

Epilepsie

Mefloquin darf nicht zur Malariaprophylaxe bei Personen mit Epilepsie zum Einsatz kommen. Vorsichtshalber gilt dies auch für den Einsatz von Mefloquin bei Verwandten Epileptiker, wenn die Ätiologie der Epilepsie idiopathisch ist.

Eine Malariaprophylaxe mit Doxycyclin ist bei Epileptikern möglich. Die gleichzeitige Einnahme eines enzyminduzierenden Arzneimittels wie Carbamazepin bewirkt jedoch eine Abnahme der Doxycyclin-Plasmakonzentrationen,

weshalb man eine Dosisanpassung (z. B. 200 mg Doxycyclin-Monohydrat täglich) erwägen sollte. Die Erfahrungen zur Prophylaxe oder zur notfallmässigen Selbstbehandlung mit Atovaquon/Proguanil (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) und zur notfallmässigen Selbstbehandlung mit Artemether/Lumefantrin (Riamet®) halten sich bislang bei Epileptikern in Grenzen. Daher sollte die Indikation zurückhaltend gestellt und auf einem Besuch bei einer Ärztin/einem Arzt im Endemiegebiet insistiert werden.

HIV-Infektion

NRTI (Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors): Die Malariaprophylaxe ist im Allgemeinen unproblematisch, es sind keine Interaktionen zu erwarten. NNRTI (Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors): Es bestehen potentielle Interaktionen, da NNRTI die Cytochrom P450-Systeme induzieren können, was zu einem schnelleren Abbau der Malariamedikamente führen kann. Bei einer strikten Anwendung der Malariamedikamente darf man einen genügenden Schutz annehmen. PI (Protease inhibitors): Alle PI beeinflussen die Cytochrom P450-Systeme und die P Glykoprotein (P-Gp) deutlich. Im Fall einer konsequenten Anwendung der Malariamedikamente ist von einem genügenden Schutz auszugehen und die Sicherheit ist im Allgemeinen gewährleistet. Ritonavir und Atovaquon: leichte Reduktion der Verfügbarkeit von Atovaquon bei gleichzeitiger Gabe (wahrscheinlich nicht klinisch relevant für medikamentöse Prophylaxe, aber es muss explizit darauf hingewiesen werden, dass Atovaquon mit einer Mahlzeit einzunehmen ist). Integrase-Inhibitoren: Es sind keine Wechselwirkungen zu erwarten, doch liegen bisher kaum Daten vor. Man sollte sich bei Verordnung einer Malariaprophylaxe bei Patientinnen und Patienten unter antiretroviraler Therapie grundsätzlich unter www.hiv-druginteractions.org über mögliche Interaktionen erkundigen und eventuell mit einem spezialisierten Zentrum Kontakt aufnehmen. In Einzelfällen können Konzentrationsbestimmungen im Serum erforderlich werden.

Impfung

Eine Impfung gegen Malaria wird wahrscheinlich bald für semi-immune Personen registriert [49]. Für nicht immune Reisende wird sie jedoch wegen ihrer limitierten Wirksamkeit nicht anwendbar sein.

Hingegen sollte man Reisende darauf aufmerksam machen, dass die medikamentöse Prophylaxe keiner Impfung entspricht (wie oft angenommen).

Langzeitaufenthalter (>3 Monate) und Reisen in abgelegene Gebiete

Für die Beratung vor Reisen in Gebiete abseits der üblichen Touristenrouten sowie für längere Aufenthalte sollte in der Regel eine Spezialistin/ein Spezialist zu Rate gezogen werden (Tropen- und reisemedizinische Zentren, Mitglieder der Fachgesellschaft für Tropen- und Reisemedizin FMH mit entsprechendem Ausbildungsnachweis).

Wenn aufgrund der epidemiologischen Situation (hohes Risiko) eine Empfehlung zur medikamentösen Prophylaxe vorliegt, trifft man die Wahl des Medikaments im Gespräch mit der/dem Reisenden. Sie hängt von folgenden Faktoren ab:

- Vorgeschichte, Erkrankungen und Medikationen;
- geplante oder bestehende Schwangerschaft, Stillzeit;
- Dauer der Reise/des Aufenthalts;
- spezielle Aktivitäten (z. B. Aufenthalt in Risikozonen, fernab von medizinischen Infrastrukturen);
- mögliche Interaktion mit anderen Medikamenten;
- frühere Unverträglichkeit gegen ein Malariamedikament;
- Resistenz der Erreger;
- finanzielle Möglichkeiten der/des Reisenden;
- Alter der/des Reisenden.

Die Expositionsprophylaxe ist detailliert zu besprechen. Für Langzeitaufenthalte in Hochrisikogebieten und in abgelegenen Gebieten kann die notfallmässige Selbstbehandlung einen sinnvollen Zusatz oder eine Alternative darstellen. Die praktische Instruktion, wie ein Schnelltest (rapid diagnostic tests, RDT) funktioniert, kann bei jeder/jedem Langzeitreisenden erwogen und ein entsprechender Test verschrieben werden [50–52]. Bezüglich der Selbstdiagnose bei Kurzzeit- wie bei Langzeitreisen gehen die Expertenmeinungen auseinander, weil bisher wenige Studien die Durchführbarkeit demonstriert haben.

Vorgehen bei Malariaverdacht bei der Rückkehr aus den Tropen

Zeichen und Symptome

Da eine Malaria oft erst nach der Rückkehr auftritt, muss diese Krankheit bei jedem Fieber ($>37,5^{\circ}\text{C}$ axillär gemessen) oder anamnestischen Fieber nach einer Reise in ein Endemiegebiet (Afrika, Ozeanien, Asien oder Lateinamerika) in die Differenzialdiagnose eingeschlossen werden. Im Internet ist ein Programm verfügbar, welches für die Differenzialdiagnose febriler Erkrankungen nach Tropenrückkehr evidenzbasierte Informationen liefert (www.fevertravel.ch). Eine Erstmanifestation der Malaria kann in seltenen Fällen auch mehr als sechs Monate nach der Exposition auftreten.

Diagnose – Labor

Der Parasitennachweis erfolgt durch den mikroskopischen Nachweis der Plasmodien im dicken Tropfen und die Speziesdiagnostik im Blutausstrich oder die Malariadiagnose wird mittels eines positiven Schnelltests gestellt. Wichtig ist die Verfügbarkeit eines zuverlässigen Resultats aus einem erfahrenen Labor innerhalb von maximal 12 Stunden.

Alternativen:

- Steht ein erfahrenes Labor nicht sofort zur Verfügung, können ein Schnelltest und ein differenziertes Blutbild (Ausschluss einer hohen Parasitämie) in der Praxis oder im Spital durchgeführt und gleichzeitig 5 ml EDTA-Blut an ein spezialisiertes Zentrum geschickt werden.
- Ist eine Labordiagnostik bei dringendem klinischem Verdacht einer Malaria nicht möglich, sollte eine Therapie eingeleitet werden. Sobald die definitive Labordiagnose eintrifft, kann man die Therapie komplettieren oder absetzen.
- Bei schlechtem Allgemeinzustand der Patientin/des Patienten muss die Person hospitalisiert und ohne Verzug ein Spezialist in Tropen- und Reisemedizin oder eine Infektiologin/ein Infektiologe konsultiert werden.

Es ist zu beachten, dass die medikamentöse Prophylaxe oder eine gleichzeitige Antibiotikamedikation die Diagnose erschweren können.

Der serologische Nachweis von Malariaantikörpern ist im akuten Stadium der Erkrankung bedeutungslos.

Bestätigung der Diagnose

Die Blutuntersuchung sollte von einem kompetenten Labor bestätigt werden. Dies kann z. B. beim Schweizerischen Nationalen Referenzzentrum für importierte humane Parasitosen am Swiss Tropical and Public Health Institute erfolgen (Swiss TPH, www.swisstph.ch). Nach telefonischer Anmeldung beim Dienstarzt des Swiss TPH kann rund um die Uhr Blut zur Untersuchung/Bestätigung einer Malaria (z. B. nach Durchführung eines Schnelltests) sowie für PCR-Untersuchungen zum Nachweis einer Mischinfektion (5 ml Zitrat- oder EDTA-Blut) eingeschickt werden.

Weitere Informationen

Ausführliche Informationen sind auf der gebührenpflichtigen Internetseite www.tropimed.ch verfügbar (ASTRAL: 7, Rue Pedro-Meylan, Postfach 142, 1211 Genève 17, Telefax 022 718 96 41, E-mail: contact@tropimed.ch). Die Internetseite www.safetravel.ch vermittelt standardisierte und regelmässig aktualisierte Empfehlungen des Expertenkomitees für Reisemedizin (EKRM) für ein breites Publikum (Laienpublikum). Das Medizinalpersonal erhält in der Beilage Reisemedizin des BAG Bulletins viermal jährlich aktuelle Informationen (www.bag.admin.ch/infekt/reise/d/index.htm).

Tabelle 1
Medikamentöse Prophylaxe der Malaria

Dosierung, Indikationen und Kontraindikationen der verschiedenen Medikationen (s. Text)			
Medikament	Dosis Anfang (A) und Ende (E) der medikamentösen Prophylaxe	Kontraindikationen (Nebenwirkungen: NW)	Indikationen (Stand: Januar 2016)
Atovaquon (250 mg) plus Proguanil (100 mg) (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®)	<i>Erwachsene</i> 1 Tbl. täglich	Schwangerschaft: kontraindiziert im 1. Trimenon; relative Kontraindikation während dem 2. und 3. Trimenon.	Last-Minute-Reisende, HIV-Patientinnen und Patienten (Cave: Interaktionen mit gewissen antiretroviralen Substanzen). Schwangerschaft: Nur wenn ein Aufenthalt in einem Hochrisikogebiet nicht vermieden werden kann und Mefloquin kontraindiziert ist.
<i>Tablette für Kinder:</i> Atovaquon (62,5 mg) plus Proguanil (25 mg) (Malarone Junior®)	<i>Kinder</i> 5–8 kg: ½ Tbl./Tag off-label 9–10 kg: ¾ Tbl./Tag off-label 11–20 kg: 1 Tbl./Tag 21–30 kg: 2 Tbl./Tag 31–40 kg: 3 Tbl./Tag A: 1 Tag vor Abreise E: 7 Tage nach Ausreise aus Malariagebiet		
Mefloquin (Mephaquin®) Tbl. à 250 mg	<i>Erwachsene</i> 1 Tbl./Woche oder 1,5 Tbl./Woche ab 90 kg 2 Tbl./Woche ab 120 kg <i>Kinder (>5kg):</i> 5–10 kg: ⅛ Tbl./Woche 10–19 kg: ¼ Tbl./Woche 20–30 kg: ½ Tbl./Woche 31–45 kg: ¾ Tbl./Woche oder 5 mg/kg/Woche A: 10 bis 14 Tage vor Abreise E: 4 Wochen nach Ausreise aus Malariagebiet	Epileptische Anfälle, Depressionen und psychiatrische Krankheiten in der Anamnese	Schwangerschaft: Nur wenn ein Aufenthalt in einem Hochrisikogebiet nicht vermieden werden kann.
Doxycyclin (Monohydrat) (Doxysol®, Supracycline®, Vibramycin®) Tbl. à 100 mg	<i>Erwachsene</i> 1 Tbl./Tag oder 1,5 mg Salz/kg/Tag <i>Kinder über ≥8 J.</i> 2 mg Salz/kg/Tag A: 1 Tag vor Abreise E: 4 Wochen nach Ausreise aus Malariagebiet	Schwangerschaft, Kinder <8 J.	
Primaquin * Tbl. à 15 mg Base	<i>Erwachsene</i> 30 mg, i.e. 2 Tbl./Tag <i>Kinder und Übergewichtige</i> 0,5 mg Base/Tag A: 2 Tage vor Abreise E: 7 Tage nach Ausreise aus Malariagebiet	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G-6-PD) Mangel, Schwangerschaft	Unverträglichkeit der oben genannten Malariamedikamente, nach Ausschluss eines G-6-PD-Mangels

* nicht für die medikamentöse Prophylaxe registriert (Stand: Januar 2016).

Tabelle 2

Kriterien für die Wahl des Medikaments zur medikamentösen Prophylaxe (MP) und Dosierung (Erwachsene)

Vorteile	Nachteile
Atovaquon/Proguanil (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) Einsatz zur MP (250 mg/100 mg = 1 Tbl. täglich)	
<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit* >95 % (<i>P. falciparum</i>, <i>P. vivax</i>) kausale Prophylaxe (<i>P. falciparum</i>): Einnahmedauer 1–2 Tage vor bis 0–7 Tage nach Aufenthalt im Endemiegebiet günstiges bekanntes Nebenwirkungsprofil Sicherheit: bekannte und erprobte Einzelsubstanzen 	<ul style="list-style-type: none"> Kosten Interaktion mit Paracetamol, Metoclopramid, sehr wahrscheinlich nicht klinisch relevant kontraindiziert bei Kindern <11 kg Körpergewicht gastrointestinale Nebenwirkungen Punktmutationen im Zytocrom-b-Gen: potenziell rasche Resistenzentwicklung tägliche Einnahme
Mefloquin (Mephaquin®) Einsatz zur MP (250 mg = 1 Tbl. wöchentlich)	
<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit* (>90 % gegen alle Plasmodienspezies) Sicherheit: Erfahrung bei >30 Mio. Reisenden Einnahmemodus (wöchentlich) Kosten Keine toxische Akkumulation Kinder (>5 kg) und Erwachsene sowie in der Schwangerschaft (Kat. C) 	<ul style="list-style-type: none"> neuropsychologische Nebenwirkungen (NW) <ul style="list-style-type: none"> – einschränkende NW 11–17 % (2–25 %) – schwere NW 1:13'600 Risiko kardialer (Erregungsleitungsstörung), hepatischer (Insuffizienz), pulmonaler (Pneumonitis), neurologischer (Polyneuropathie) und ophthalmologischer (Sehstörungen) Nebenwirkungen vereinzelt Malaria durchbrüche Interaktionen (Antikoagulantien, Antidiabetika u. a.)
Doxycyclin-Monohydrat (z. B. Supracycline®, Doxysol®, Vibramycin®) Einsatz zur MP (100 mg täglich; Präparate à 200 mg: 1/2 Tbl)	
<ul style="list-style-type: none"> Sicherheit Wirksamkeit* (84–98 %: <i>P. falciparum</i>) wenig Resistenzen bekannt (Senegal) Kosten wirksam auch gegen Leptospirose, Rickettsiose Monohydrat-Präparate: weniger gastrointestinale NW als Hyclat 	<ul style="list-style-type: none"> Phototoxizität (1,4–10,5 %) Vaginalmykosen kontraindiziert bei Kindern <8 J, bei schwangeren und stillenden Frauen gastrointestinale NW Antibiotikaresistenzentwicklung von Bakterien Interaktionen (Antikoagulantien, Sulfonylharnstoffe, Phenytoin & Carbamazepin, Antazida, Bismut, orale Kontrazeptiva) Einnahmemodus (täglich und bis einen Monat nach Rückkehr)

Alle Medikamente sollten nach Möglichkeit mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

* Wirksamkeit bezieht sich auf die therapeutische Wirkung, nicht auf die medikamentöse Prophylaxe.

Tabelle 3

Dosierung der Medikamente zur notfallmässigen Selbstbehandlung (Erwachsene)

Artemether 20 mg / Lumefantrin 120 mg (Riamet®) >35 kg	2 x 4 Tabletten/Tag x 3 Tage		
	Tag 1 2 x 4 Tbl. im Abstand von 8 Stunden	Tag 2 2 x 4 Tbl. im Abstand von 8 bis 12 Stunden	Tag 3 2 x 4 Tbl. im Abstand von 8 bis 12 Stunden
Atovaquon 250 mg / Proguanil 100 mg (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) >40 kg	4 Tabletten/Tag x 3 Tage: Stunden 0, 24, 48		

Mefloquin 250 mg (Mephaquin®) in einer Dosierung von 3-2-1 (oder 2-2-2) Tabletten (Stunden 0, 6 und 12) wird nur bei Personen eingesetzt, die eine Kontraindikation gegen die beiden anderen Malariamedikamente aufweisen oder das Medikament in therapeutischer Dosierung früher gut vertragen haben, sowie bei schwangeren Frauen.

Tabelle 4

Dosierung der Medikamente zur notfallmässigen Selbstbehandlung bei Kindern (Anzahl Tabletten)

Artemether+Lumefantrin ^{1,2} (Riamet®) 20 mg + 120 mg				Atovaquon/Proguanil ¹ (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) 250 mg + 100 mg			
				* Atovaquon/Proguanil ¹ (Malarone Junior®) 62,5 mg + 25 mg			
kg	Tag 1	Tag 2	Tag 3	kg	Tag 1	Tag 2	Tag 3
5–<15	2x1	2x1	2x1	5–8	2*	2*	2*
				9–10	3*	3*	3*
				11–20	1	1	1
15–<25	2x2	2x2	2x2	21–30	2	2	2
25–<35	2x3	2x3	2x3	31–40	3	3	3

¹ spärlich vorhandene Daten über die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei nicht immunen Personen

² am ersten Tag die Tabletten im Abstand von je 8 Stunden, am 2. und 3. Tag im Abstand von 8 bis 12 Stunden einnehmen

Tabelle 5

Dosierung von Mefloquin 250 mg (Mephaquin®) zur notfallmässigen Selbstbehandlung bei Kindern (Anzahl Tabletten)

Gewicht [kg]	Stunde 0	Stunde 6–8
5–6	¼	¼
7–8	½	¼
9–12	¾	½
13–16	1	½
17–24	1½	1
25–35	2	1½
36–50	3	2

Mefloquin 250 mg (Mephaquin®) (Std. 0, 6–8) wird nur bei Kindern eingesetzt, die eine Kontraindikation gegen die beiden anderen Malariamedikamente aufweisen oder das Medikament in therapeutischer Dosierung früher gut vertragen haben. Die Gesamtdosis von 25 mg Base/kg verteilt sich auf 2 Dosen: initial 15 mg Base/kg, 6 bis 8 Stunden später eine zweite Dosis von 10 mg Base/kg.

Tabelle 6

Kriterien für die Wahl der Medikamente zur notfallmässigen Selbstbehandlung

Vorteile	Nachteile
Atovaquon/Proguanil (Malarone®, Atovaquon Plus Spirig HC®) 4 Tbl./Tag x 3 Tage	
<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit >95 % (<i>P. falciparum</i>, <i>P. vivax</i>) wirksam gegen multiresistente Falciparum-Stämme günstiges Nebenwirkungsprofil Sicherheit: bekannte und erprobte Einzelsubstanzen 	<ul style="list-style-type: none"> potenziell rasche Resistenzentwicklung Interaktion mit Paracetamol, Metoclopramid, sehr wahrscheinlich nicht klinisch relevant nicht für Schwangere* gastrointestinale Nebenwirkungen, Kopfschmerzen Einnahme mit Mahlzeit
Artemether/Lumefantrin (Riamet®) 2 x 4 Tbl./Tag x 3 Tage	
<ul style="list-style-type: none"> hohes Sicherheitsprofil gutes Nebenwirkungsprofil rasche Wirksamkeit gegen alle Plasmodienspezies Wirksamkeit gegen multiresistente Falciparum-Stämme 	<ul style="list-style-type: none"> kurze Verfallzeit (<2 Jahre) nicht für Schwangere* Einnahme mit Mahlzeit
Generell nicht empfohlen: Mefloquin (Mephaquin®) 3-2-1 Tbl. (oder 2-2-2) Stunden 0, 6 und 12	
Mefloquin 250 mg (Mephaquin®) wird nur bei Personen eingesetzt, die eine Kontraindikation gegen die beiden anderen Malariamedikamente aufweisen oder das Medikament in therapeutischer Dosierung früher gut vertragen haben, sowie bei schwangeren Frauen.	

* oder nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung

Eine vollständige Auflistung der Nebenwirkungen findet sich im Arzneimittelkompendium der Schweiz.

Anhang 1. Mückenschutz (Repellentien und Insektizide)

Mückenschutzmittel sind eine wichtige Massnahme, um sich vor zahlreichen durch Mücken übertragenen Krankheiten zu schützen. Neben der Malaria gilt das für Dengue, Chikungunya, Japanische Enzephalitis, Gelbfieber, West-Nil Fieber und viele andere, gegen welche zum Teil nur diese Vorbeugungsmassnahme zur Verfügung steht. Es gibt Produkte für die Verwendung auf der Haut (Repellentien) und solche für Textilien (Insektizide). Den besten Schutz bietet eine Kombination von beiden.

Repellentien

Schweissbildung, mechanische Abreibung, die Anzahl vorhandener Steckmücken und die individuelle Zusammensetzung der Körperausdünstung haben einen Einfluss auf die Schutzdauer. Der Einsatz von Repellentien ist deshalb spätestens nach vier Stunden, oder sobald die Mücken wieder stechen angezeigt.

Insektizide

Permethrin auf Textilien

Produkte, die Permethrin enthalten, können zusätzlich für die Behandlung von Textilien eingesetzt werden. Permethrin ist ein Insektizid, welches auch eine Mücken-abweisende Wirkung aufweist und selbst nach mehrmaligem Waschen noch eine Wirkung zeigen kann. Resistenzen in tropischen Gebieten nehmen allerdings zu.

Produkte nur gemäss Verpackungsangaben anwenden und nicht auf die Haut auftragen.

Für den Einsatz in tropischen Gebieten werden in der Schweiz zugelassene Produkte empfohlen

Substanzen	Konzentration und Anwendung
DEET (<i>N,N</i> -Diaethyl-3-Methylbenzamid oder Diaethyltoluamid)	20–50 % Anwendung auf ungeschützter Haut
KBR3023 (Hydroxyethyl-Isobutyl-Piperidincarboxylat; Picaridin)	~20 % Anwendung auf ungeschützter Haut
Zitroneneukalyptusöl und PMD (<i>p</i> -Menthan-3 β -diol)	~30 % Anwendung auf ungeschützter Haut
EBAAP (IR3535, Ethyl-Butylacetylaminopropionat)	Kein Produkt verfügbar in der Schweiz Anwendung auf ungeschützter Haut

Anhang 2. Checkliste für die Malaria-Beratung durch die Ärztin/den Arzt

1. Die/den Reisenden daran erinnern, dass das Mitnehmen eines funktionierenden Thermometers in den Tropen unverzichtbar ist.
2. Aufklärung der/des Reisenden über das Malariarisiko: Bewusstsein schärfen. Speziell Schwangere und Kinder unter 5 Jahren sind auf die Risiken in Gebieten mit hohem Übertragungsrisiko hinzuweisen.
3. Informationen über Massnahmen zum Schutz vor Insektenstichen.
4. Warnung, dass Malaria trotz medikamentöser Prophylaxe auftreten kann.
5. Information über die Symptome einer Malaria und die Notwendigkeit, bei Auftreten dieser Symptome eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen: Lebensgefahr bei verzögerter Diagnostik und Therapie.
6. Frage nach vorbestehenden Krankheiten, regelmässiger Medikamenteneinnahme, Allergien.
7. Aufklärung über die regelmässige Einnahme der verordneten Medikamente zur Vorbeugung bzw. zur notfallmässigen Selbstbehandlung.
8. Hinweis auf die Notwendigkeit der Fortsetzung der medikamentösen Prophylaxe nach Verlassen des Malaria-gebiets (je nach Medikament einige Tage bis zu einem Monat).
9. Aufklärung über die Nebenwirkungen der verordneten Medikamente.
10. Hinweis darauf, dass bei Malaria oder Malariaverdacht während der Reise nach der Rückkehr eine Ärztin/ein Arzt aufgesucht werden sollte.
11. Mitgabe von schriftlichem Informationsmaterial für die Reisenden.
12. Empfehlung an die Reisenden, keine homöopathischen Medikamente zum Malariaschutz zu verwenden und wegen des oft unkalkulierbaren Wirkstoffgehalts keine Malariamedikamente im Ausland zu kaufen.

Dies kann auch in einem ABCDE-Schema zusammengefasst werden:

- A.** Abends/Nachts Anophelesstiche verhindern.
- B.** Bewusstsein, dass während der Reise im Endemiegebiet ein Malariarisiko besteht.
- C.** Compliance bei der Einnahme der medikamentösen Prophylaxe zur Verhinderung eines Malariaausbruchs.
- D.** Diagnose (innerhalb von 24 Stunden) und delegierte Notfallselftbehandlung in Mittel-Nieder-Risikogebieten.
- E.** Notfallmässige Selbstbehandlung einer vermuteten Malariainfektion bei Fieber ohne raschen Zugang zu einer medizinischen Institution (Stand-by Emergency Treatment = SBET).

Anhang 3. Notfallmässige Selbstbehandlung

1. Ein funktionierendes Thermometer ist in den Tropen unverzichtbar.
2. Bei axillär gemessenem Fieber $>37,5$ °C (oral, tympanisch oder rektal gemessen: >38 °C) sollte
3. eine Ärztin/ein Arzt aufgesucht werden, um mittels einer Blutuntersuchung eine Malaria auszuschliessen.
4. Falls ärztlicher Rat nicht innerhalb von 24 Stunden eingeholt werden kann und die Reisenden
5. seit mindestens 6 Tagen im Endemiegebiet sind, sollte
6. das Fieber physikalisch (kühlende Umschläge) oder medikamentös mit Paracetamol gesenkt, und anschliessend
7. das Malariamedikament mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden.
8. Nach der Einnahme des Medikaments ist in jedem Fall noch im Aufenthaltsland eine Ärztin/ein Arzt zu konsultieren.

Referenzen

- 1 De Silva, Prathiba M, Marshall JM. Factors contributing to urban malaria transmission in sub-saharan Africa: a systematic review. *J Trop Med* 2012; 2012: 819563.
- 2 Möller CH, David K. Imported malaria is stable from Africa but declining from Asia. *Dan Med J* 2014; 61(5): A4827.
- 3 Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A. Corrections. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(3): 263.
- 4 Behrens RH, Carroll B, Smith V, Alexander N. Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. *Malar. J.* 2008; 7: 235.
- 5 Behrens RH, Carroll B, Beran J et al. The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: is there still an indication for chemoprophylaxis? *Malar. J.* 2007; 6: 114.
- 6 Behrens RH, Carroll B, Helligren U et al. The incidence of malaria in travellers to South-East Asia: is local malaria transmission a useful risk indicator? *Malar. J.* 2010; 9: 266.
- 7 Lüthi B, Schlagenhauf P. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: a literature review. *Travel Med Infect Dis* 2015; 13(1): 48–60.
- 8 Mendelson M, Han PV, Vincent P et al. Regional variation in travel-related illness acquired in Africa, March 1997-May 2011. *Emerging Infect. Dis.* 2014; 20(4): 532–41.
- 9 Wichmann O, Betschart B, Löscher T et al. Prophylaxis failure due to probable mefloquine resistant *P. falciparum* from Tanzania. *Acta Trop.* 2003; 86(1): 63–5.
- 10 Angell SY, Behrens RH. Risk assessment and disease prevention in travelers visiting friends and relatives. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2005; 19(1): 49–65.
- 11 Behrens RH, Alexander N. Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. *Malar. J.* 2013; 12: 461.
- 12 dos Santos, C C, Anvar A, Keystone JS, Kain KC. Survey of use of malaria prevention measures by Canadians visiting India. *CMAJ* 1999; 160(2): 195–200.
- 13 Wieten RW, Harting J, Biemond PM et al. Towards improved uptake of malaria chemoprophylaxis among West African travellers: identification of behavioural determinants. *Malar. J.* 2013; 12: 360.
- 14 Danis M, Thellier M, Jauréguiberry S et al. Le paludisme grave a *P. falciparum* en France, 2000–2011: évolution épidémiologique et nécessité d'une nouvelle prise en charge thérapeutique. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2013; 197(3): 699-714; discussion 714-6.
- 15 Leder K, Black J, O'Brien D et al. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(8): 1104–12.
- 16 Miller SA, Bergman BP, Croft AM. Epidemiology of malaria in the British Army from 1982–1996. *J R Army Med Corps* 1999; 145(1): 20–2.
- 17 Bundesamt für Gesundheit. Malaria in der Schweiz 2006-2010. *BAG Bull* 2011(38): 807–11.
- 18 Hatz C, Krause E, Grundmann H. Travel advice: a study among Swiss and German general practitioners. *Trop. Med. Int. Health* 1997; 2(1): 6–12.
- 19 Calleri G, Castelli F, El Hamad I et al. New Italian guidelines for malaria prophylaxis in travellers to endemic areas. *Infection* 2014; 42(1): 239–50.
- 20 Boggild AK, Lau R, Reynaud D et al. Failure of atovaquone-proguanil malaria chemoprophylaxis in a traveler to Ghana. *Travel Med Infect Dis* 2015; 13(1): 89–93.
- 21 Bacaner N, Stauffer B, Boulware DR et al. Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. *JAMA* 2004; 291(23): 2856–64.
- 22 Croft A. Extracts from «Clinical Evidence». Malaria: prevention in travellers. *BMJ* 2000; 321(7254): 154–60.
- 23 Schoepke A, Steffen R, Gratz N. Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travelers. *J Travel Med* 1998; 5(4): 188–92.
- 24 Lehky Hagen, Monique R, Haley, Timothy J L, Christoph Hatz, F R. Factors influencing the pattern of imported malaria. *J Travel Med* 2005; 12(2): 72–9.
- 25 Schneider C, Adamcova M, Jick SS et al. Antimalarial chemoprophylaxis and the risk of neuropsychiatric disorders. *Travel Med Infect Dis* 2013; 11(2): 71–80.
- 26 Senn N, D'Acremont V, Landry P, Genton B. Malaria chemoprophylaxis: what do the travelers choose, and how does pretravel consultation influence their final decision. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007; 77(6): 1010–4.
- 27 Genton B, d'Acremont V. Malaria: einst vergessen, dereinst zu vergessen? *Schweiz Med Forum* 2011; 11: 775–81.
- 28 Leshem E, Meltzer E, Stienlauf S et al. Effectiveness of short prophylactic course of atovaquone-proguanil in travelers to sub-saharan Africa. *J Travel Med* 2014; 21(2): 82–5.
- 29 Deye GA, Miller RS, Miller L et al. Prolonged protection provided by a single dose of atovaquone-proguanil for the chemoprophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria in a human challenge model. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(2): 232–9.
- 30 Jacquerioz FA, Croft AM. Drugs for preventing malaria in travellers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4): CD006491.
- 31 Lobel HO, Miani M, Eng T et al. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993; 341(8849): 848–51.
- 32 Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L et al. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar. J.* 2010; 9: 357.
- 33 Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003; 327(7423): 1078.
- 34 Schwartz E, Regev-Yochay G. Primaquine as prophylaxis for malaria for nonimmune travelers: A comparison with mefloquine and doxycycline. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29(6): 1502–6.
- 35 Deye GA, Magill AJ. Primaquine for prophylaxis of malaria: has the CYP sailed? *J Travel Med* 2014; 21(1): 67–9.
- 36 Etter H, Koop BL, Junghans T, Braendli B. Malariastudie. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1991; 80(4): 72–4.
- 37 Rombo L, Ursing J, Kantele A. Antimalarial prophylaxis--efficacy or effectiveness? *J Travel Med* 2014; 21(2): 137–8.
- 38 Siikamäki H, Kivelä P, Lyytikäinen O, Kantele A. Imported malaria in Finland 2003–2011: prospective nationwide data with rechecked background information. *Malar. J.* 2013; 12: 93.
- 39 WHO. International travel and health 2012, amendment 2014. Geneva. 2014.
- 40 Schlagenhauf P, Petersen E. Standby emergency treatment of malaria in travelers: experience to date and new developments. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10(5): 537–46.
- 41 Hatz C, Soto J, Nothdurft HD 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.
- 42 Grynberg S, Lachish T, Kopel E et al. Artemether-lumefantrine compared to atovaquone-proguanil as a treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015; 92(1): 13–7.
- 43 Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(5): 411–23.
- 44 Weinke T, Trautmann M, Held T et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991; 45(1): 86–91.
- 45 Caumes E. Recommendations sanitaires pour les voyageurs. *BEH* 2014(16-17): 265–311.
- 46 Schlagenhauf P, Blumentals WA, Suter P et al. Pregnancy and fetal outcomes after exposure to mefloquine in the pre- and periconception period and during pregnancy. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(11): e124-31.
- 47 Roggelin L, Cramer JP. Malaria prevention in the pregnant traveller: a review. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12(3): 229–36.
- 48 Chen LH, Zeind C, Mackell S et al. Breastfeeding travelers: precautions and recommendations. *J Travel Med* 2010; 17(1): 32–47.
- 49 RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites. *PLoS Med.* 2014; 11(7): e1001685.
- 50 Maltha J, Gillet P, Heutmekers M et al. Self-diagnosis of malaria by travelers and expatriates: assessment of malaria rapid diagnostic tests available on the internet. *PLoS ONE* 2013; 8(1): e53102.
- 51 Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19(5): 408–15.
- 52 Rossi IA, D'Acremont V, Prod'Hom G, Genton B. Safety of falciparum malaria diagnostic strategy based on rapid diagnostic tests in returning travellers and migrants: a retrospective study. *Malar. J.* 2012; 11: 377.