

THOMAS THEO BREHM UND STEFAN SCHMIEDEL, HAMBURG

Malaria und HIV

HIV und Malaria sind weltweit zwei der wichtigsten Infektionskrankheiten. Sie beeinflussen sich gegenseitig negativ, wobei insbesondere unbehandelte HIV-Infizierte mit schlechtem Immunstatus gefährdet sind. Eine Prophylaxe bei Reisen in Malaria-Hochendemiegebiete (P) ist sinnvoll.

Aufgrund der sich geographisch überschneidenden Epidemiologie sind Koinfektionen mit HIV und Malaria in vielen Teilen der Erde häufig, insbesondere in Subsahara-Afrika. Meist handelt es sich aufgrund des vermehrten Vorkommens von Plasmodium falciparum in HIV-Hochprävalenz-Gebieten um Fälle von Malaria tropica. Malaria ist bei HIV-Patienten insgesamt zwar keine häufige Todesursache, jedoch einer der häufigsten Gründe für HIV-assoziierte Morbidität.¹ HIV und Malaria sind gemeinsam für über 2 Millionen Todesfälle pro Jahr verantwortlich.²

GEGENSEITIGE AUSWIRKUNGEN

Obwohl die Auswirkungen einer Koinfektion mit HIV und Malaria-Parasiten

noch nicht vollständig verstanden sind, scheinen sie sich gegenseitig zu begünstigen und den jeweiligen Krankheitsverlauf negativ zu beeinflussen.

Mehrere Studien legen nahe, dass eine HIV-Infektion und niedrige CD4-Zahlen jeweils unabhängige Risikofaktoren für die Infektion mit Plasmodien darstellen.⁵ Weiterhin scheinen HIV-Infektionen insbesondere bei CD4-Zahlen <200/µl mit einem um ein Vielfaches erhöhten Risiko für symptomatische Malariaepisoden einherzugehen.⁶ Ob der HIV-Serostatus alleine einen Risikofaktor für schwere Verlaufsformen von Malariaerkrankungen darstellt, ist bei uneinheitlicher Studienlage nicht endgültig geklärt. Jedoch scheinen niedrige CD4-Zahlen durchaus schwere Verläufe zu begünstigen.⁷

Malariainfektionen können mit einem temporären Anstieg der HIV-Viruslast um etwa eine Logstufe einhergehen.⁸ Die Bestimmung der Viruslast zur Überprüfung der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sollte deshalb bei Patienten mit kürzlich durchgemachter Malaria um einige Wochen verschoben werden. Dieser transiente Anstieg der Viruslast scheint keinen oder nur minimalen Einfluss auf die langfristige HIV-Progression zu haben. Allerdings wird postuliert, dass selbst ein nur kurzfristiger Anstieg der Viruslast auf Bevölkerungsebene Effekte auf die sexuelle Transmission haben könnte. Weiterhin könnten die häufigeren und mit höherer Parasitämie einhergehenden Malariaepisoden bei HIV-Patienten zu einer höheren Parasiten-Biomasse und somit zur Malaria-Transmission beitragen.⁹ Mathematische Modelle legen nahe, dass HIV-Infektionen in Subsahara-Afrika für jährlich 3 Millionen zusätzliche symptomatische Malaria-Infektionen und 65.000 Malaria-bedingte Todesfälle verantwortlich sein könnten.¹⁰

Malaria bei Reiserückkehrern

Malaria ist nach wie vor eine häufige auf Reisen in die Tropen erworbene fieberhafte Krankheit. Von 82.825 erkrankten westlichen Reiserückkehrern, die zwischen 1996 und 2011 dem GeoSentinel-Netzwerk gemeldet wurden, hatten 3.655 akute und potentiell lebensbedrohliche Tropenerkrankungen. Hiervon war die Falciparum-Malaria (Malaria tropica) mit 76,9% der Fälle mit Abstand die häufigste Diagnose und für insgesamt 10 Todesfälle verantwortlich.³

In Deutschland wurden von 2005 bis 2013 gemäß Infektionsschutzgesetz jährlich zwischen 526 und 637 importierte Malariaerkrankungen gemeldet. Zuletzt kam es zu einem Anstieg der Fallzahlen mit jeweils über 1.000 Erkrankungen pro Jahr. Über 90% der Infektionen wurden dabei im tropischen Afrika erworben. Besonders häufig sind hier Migranten nach einem Heimaturlaub („VFR=Visiting Friends and Relatives“) betroffen, da diese häufig ländliche Regionen mit hoher Malariatransmission besuchen und das Malariarisiko oft falsch eingeschätzt wird. Malariafälle aus Asien sind selten, die meisten nach Deutschland importierten Fälle stammen aus Südasien. Fälle aus Mittel- und Südamerika (2%) und Ozeanien (ein genannter Fall) sind Ausnahmen. Die häufigste Erregerspezies ist Plasmodium falciparum mit 58%. In den letzten Jahren ist jedoch eine deutliche Zunahme der Inzidenz von Plasmodium vivax zu beobachten. Machte dessen Anteil zwischen 2001 und 2013 noch im Mittel 11% aus, waren es zuletzt bereits 30%. Vergleichsweise viele Fälle aus Eritrea sprechen dafür, dass dieser Anstieg zum größten Teil durch von dort aus nach Deutschland einreisende Personen, hauptsächlich Flüchtlingen, bedingt ist.⁴

MALARIAPROPHYLAXE

Die Empfehlungen zur Malariaprophylaxe bei Reisenden hängen von Reiseziel, dortiger Malariahäufigkeit und Resistenzlage, Dauer und Art des Aufenthaltes sowie persönlichen Faktoren wie Komorbidität, Unverträglichkeiten bei vorherigen Reisen und Vorerkrankungen ab. Basis jeder Vorsorge ist das Vermeiden von Mückenstichen durch den Vektor Anopheles durch entsprechende Exposi-

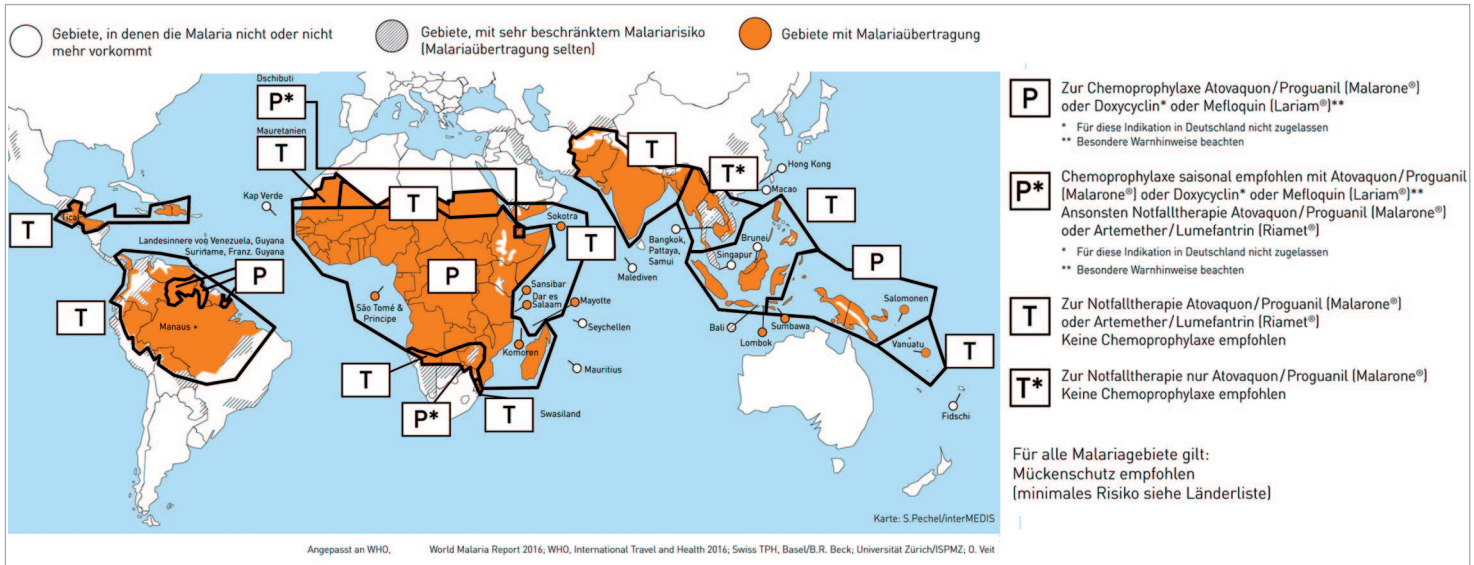


Abb. 1 Malariaphylaxe 2017 – Einteilung in Zonen mit unterschiedlicher medikamentöser Chemoprophylaxe gemäß den Empfehlungen der DTG - Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit. Stand: Mai 2017

tionsprophylaxe. Diese sollte in allen Endemiegebieten konsequent durchgeführt werden und kann auch durch eine gegebenenfalls eingenommene Chemoprophylaxe nicht ersetzt werden, gerade angesichts zunehmender Resistenzen gegenüber den eingesetzten Medikamenten.

Wichtige Maßnahmen umfassen:

- Schlafen unter Mosquitonetzen (am besten imprägniert mit insektiziden Substanzen)
- Aufenthalt in moskitosicheren Räumen (Fliegengitter, Klimaanlage)
- Tragen von hautbedeckender heller und gegebenenfalls imprägnierter Kleidung
- Anwendung der mückenabweisenden Wirkstoffen Diethyltoluamid (DEET) 20-50%, Icaridin 20-50% oder p-Menthan-Diol (PMD) 30%.

Zusätzlich zu konsequentem Mückenschutz wird in Endemiegebieten die Einnahme einer kontinuierlichen Chemoprophylaxe oder das Mitführen einer Standby-Medikation empfohlen. Von der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft (DTG) wird in regelmäßigen Abständen eine risikostratifizierte Weltkar-

te erstellt, welche diese Empfehlungen zusammenfasst (Abb. 1). Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellt aktuelle landesspezifische Empfehlungen zu Chemoprophylaxe und Standby-Medikation zu Verfügung.¹¹

CHEMOPROPHYLAXE

Bei Reisen in Hochrisikogebiete ist die Einnahme einer regelmäßigen Chemoprophylaxe grundsätzlich zu empfehlen und kann das Erkrankungsrisiko wesentlich reduzieren. Im Umkehrschluss sind vor allem Prophylaxefehler für die weiterhin hohen Zahlen an importierten Malariafällen verantwortlich.

In Malariagebiete mit hohem Übertragungspotential (Subsahara-Afrika, Papua-Neuguinea, Salomonen, Indonesien östlich Lombok/Gili Islands, Französisch-Guayana, Guyana, Surinam und Venezuela) wird die Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanil (Malarone® bzw. Generika) oder Doxycyclin (Monohydrat-Präparate) empfohlen. Letzteres muss wegen fehlender Zulassung als Malariaphylaktikum in Deutschland off-label verordnet werden. Bei begründeter medizinischer Indikation kann prinzipi-

ell auch Mefloquin (Lariam®) in Gebieten mit hohem Malariarisiko und überwiegend Mefloquin-sensiblen *P. falciparum* zur Prophylaxe eingesetzt werden. Aufgrund von Nebenwirkungen insbesondere im neuropsychiatrischen Bereich ist die Verschreibung seit 2013 an das Ausfüllen einer Checkliste auf das Vorliegen von Kontraindikationen sowie das Aushängen eines Patienten-Passes gebunden.¹² Zudem sind potenziell Monate lang anhaltende oder irreversible ophthalmologische Nebenwirkungen beschrieben. Seit Februar 2016 hat die Herstellerfirma auf die Zulassung in Deutschland verzichtet, bei Bedarf kann Lariam® jedoch weiter als Einzelimport aus anderen Ländern der Europäischen Union bezogen werden.¹³ Zur Standby-Therapie wird Mefloquin deshalb nicht mehr empfohlen.

STANDBY-MEDIKATION

Für Reisen in Gebiete mit niedrigem oder mittlerem Malariarisiko besteht die Möglichkeit die therapeutische Dosis eines Medikamentes als Standby-Therapie (frühe Notfall-Therapie) mitzuführen. Bei Malaria-verdächtigen Symptomen und wenn nicht innerhalb 24 Stun-

den ärztliche Hilfe erreichbar ist, soll dieses selbstständig eingenommen werden. Dies sollte jedoch nur eine Notfallmaßnahme bis zum Erreichen effektiver ärztlicher Hilfe darstellen. Das Konzept der Standby-Therapie beruht auf der Abwägung, dass die möglichen Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Chemoprophylaxe möglicherweise schwerer wiegen als das relativ geringe Risiko, in Gebieten mit niedriger Malariatransmission an Malaria zu erkranken. Leichte Nebenwirkungen bei der Einnahme einer Chemoprophylaxe treten bei bis zu 75%, schwerere die tägliche Aktivität einschränkende Nebenwirkungen bei 5,8-12,4% der Personen auf.¹⁴ Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt daher die Standby-Therapie für Kurzzeitreisende in abgelegene ländliche Bereiche mit sehr geringem Infektionsrisiko¹ sowie für ‚einige Berufsgruppen, die über einen längeren Zeitraum häufige Aufenthalte in Ländern oder Gebieten mit Malaria-Risiko² verbringen.¹⁵ Außerdem ist die zunehmende Zahl gefälschter Malaria-Medikamente in einigen Ländern ein Grund Malariamedikamente mit sich zu führen, um im Falle einer Malariaerkrankung eine zeitnahe und hochwertige Behandlung sicherzustellen.¹⁶ Sowohl in Südostasien als auch in Subsahara-Afrika haben schätzungsweise 30% der im Handel befindlichen Malaria-medikamente keine oder nur eingeschränkte Wirksamkeit.¹⁷ Die Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft (DTG) empfiehlt das Mitführen einer Standby-Therapie mit Atovaquon/Proguanil (Malarone[®] bzw. Generika) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet[®]) für alle Regionen mit geringem und mittlerem Malariarisiko. Aufgrund von Erregerresistenzen wird aktuell in Kambodscha, Myanmar, Thailand, Vietnam und Laos keine Therapie mit Artemisinin empfohlen. Hier soll eine Standby-Therapie aus-

Medikament (Handelsname)	Prophylaxe	(Notfall-)Therapie
Artemether/Lumefantrin ¹ (Riamet [®])	nicht geeignet	80 mg / 480 mg (= 4 Tbl.) initial, nach 8 Stunden weitere 4 Tbl., dann 2x tgl. je 4 Tbl. an Tag 2 und 3 (insges. = 24 Tbl.) bei KG ab 35 kg; Kinder ab 5 kg KG
Atovaquon/Proguanil ² (Malarone [®] und Generika)	250 mg/100 mg (=1 Tbl.) pro Tag, 1-2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt im Malariagebiet (Personen mit KG >40 kg) Kinder ab 5 kg KG	1.000 mg / 400 mg (= 4 Tbl.) als Einmaldosis an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bei KG >40 kg; Kinder ab 5 kg KG
Doxycyclin ³ (diverse Monohydrat-(1H2O)-Präparate)	100 mg pro Tag (Kinder ab 8 Jahren: 1,5-2,0 mg / kg KG pro Tag), 1-2 Tage vor bis 4 Wo. nach Aufenthalt im Malariagebiet	nur in der Kombinationsbehandlung der komplizierten Malaria tropica geeignet
Mefloquin ⁴ (Lariam [®])	Besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten (s. www.lariam.de)! 250 mg (= 1 Tbl.) pro Woche, ab 90 kg KG 375 mg (=1,5 Tbl.) pro Woche (Kinder ab vollendeten 3. LM über 5 kg KG: 5 mg / kg KG pro Woche), 1-3 Wochen vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet	zur Notfall-Selbstbehandlung nicht geeignet

¹ Einnahme mit Mahlzeit oder Milchprodukten

² Einnahme mit Mahlzeit oder Milchprodukten zur jeweils gleichen Tageszeit

³ Einnahme nicht mit Milchprodukten, da dadurch die Resorption reduziert wird

⁴ Bei erstmaliger Mefloquin-Prophylaxe kann auch 2-3 Wochen vor Abreise begonnen werden

⁵ Einnahme mit Wasser ohne Nahrung zur jeweils gleichen Uhrzeit; mindestens 3 Stunden vor und nach der Einnahme sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen.

Tab. 1 Malariamedikamente zur Prophylaxe und Therapie

schließlich mit Atovaquon/Proguanil (Malarone[®] und Generika) erfolgen. Die notfallmäßige Selbstbehandlung mit Chloroquin (Resochin[®] u.a.) sollte nicht mehr erfolgen, da überall (auch in Mittelamerika) bereits vereinzelt Chloroquin-Resistenzen bei Touristen nachgewiesen worden.¹⁸

SCHWANGERE

Schwangeren sollte grundsätzlich von Reisen in Malaria-Endemiegebiete abgeraten werden, da eine Malaria in der Schwangerschaft ein hohes Risiko für Mutter und Kind darstellt. Für unaufschiebbare Reisen empfiehlt die DTG Mefloquin (Lariam[®]) ab dem 1. Trimester der Schwangerschaft für die Prophylaxe oder eine notfallmäßige Selbstbehandlung, da aufgrund der Erfahrungen der Anwendung bei mehreren tausend Schwangeren davon ausgegangen werden kann, dass kein erhöhtes Risiko einer Fruchtschädigung besteht.

Die WHO empfiehlt für alle Gebiete in

Afrika mit moderater bis hoher Malariatransmission dort lebenden schwangeren Frauen eine intermittierende präventive Therapie (IPT) mit Sulfadoxine/Pyrimethamine (1.500 mg/75 mg, bei jedem Arztbesuch ab dem 2. Trimester, maximal einmal monatlich) um maternale und fetale Gesundheitsrisiken zu minimieren. Da sich die tägliche Einnahme von Cotrimoxazol als vergleichbar effektiv in der Prävention von Malaria gezeigt hatte wie Sulfadoxine/Pyrimethamine, wird für HIV-positive schwangere Frauen, die Cotrimoxazol einnehmen, keine zusätzliche IPT empfohlen.¹

BESONDERHEITEN BEI HIV

Prophylaxe und Therapie der Malaria bei HIV-infizierten Patienten unterscheidet sich im Allgemeinen nicht von der von nicht-infizierten Patienten. Jedoch kann es zu vielfältigen Interaktionen und Wechselwirkungen zwischen Medikamenten der Malariaphylaxe und antiretroviralen Wirkstoffen kommen. Für

zahlreiche Präparate ist dabei eine Beeinflussung der gegenseitigen Wirkspiegel dokumentiert, deren klinische Bedeutung in der Praxis jedoch insgesamt noch unzureichend geklärt ist. Wir beschränken uns an dieser Stelle auf Auflistung der Wechselwirkungen mit der größten klinischen Relevanz. Weitere Informationen zu möglichen Interaktionen können beispielsweise auf www.hiv-druginteractions.org abgerufen werden.

- **Artemether-Lumefantrin (Riamet®):** Da sowohl Artemether als auch Lumefantrin Substrate von CYP3A ist, sind Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren wie Protease-Inhibitoren, NNRTIs und Elvitegravir/Cobicistat 19 20 21 möglich. In der entsprechenden Fachinformation mahnt der Hersteller diesbezüglich zu besonderer Vorsicht.²²
- **Atovaquon-Proguanil (Malarone®):** Veränderte Wirkspiegel des von CYP2 C19 metabolisiertem Proguanil sowie von Atovaquon wurden bei kombinierter Einnahme mit Atazanavir, Efavirenz und Lopinavir gemessen.²³
- **Mefloquin (Lariam®):** Bei kombinierter Einnahme von Mefloquin mit Lopinavir/Ritonavir zeigte sich in Studien jeweils eine Erniedrigung der Wirkspiegel von Mefloquin und Ritonavir.²⁴
- **Doxycyclin:** Es sind keine Interaktionen zwischen Doxycyclin und Malariamedikamenten bekannt. Da es nicht über Cytochrom P450 metabolisiert wird, werden die Serumspiegel anderer Medikamente insgesamt wenig beeinflusst.

FAZIT

Insgesamt lässt sich festhalten, dass Koinfektionen mit Malaria und HIV einander begünstigen und den jeweiligen Krankheitsverlauf negativ beeinflussen

können. Menschen mit behandelter HIV-Infektion und gutem Immunstatus sind auf Reisen in Malaria-Endemiegebieten jedoch keinen gegenüber der Restbevölkerung relevant erhöhten Risiko ausgesetzt. Dementsprechend sollte eine Reiseberatung auch für diese Personengruppen in erster Linie die obengenannten allgemeinen Empfehlungen zur Vermeidung von Plasmodien-Infektionen beinhalten. Bei der Wahl der Malariamedikamente für eine mögliche Chemoprophylaxe oder Standby-Therapie sollten potentielle Medikamenteninteraktionen mit HIV-Medikamenten, besonders mit Proteinaseinhibitoren, berücksichtigt werden. Diese betreffen vorwiegend Artemether-Lumefantrin (Riamet®), in geringerem Maße auch Atovaquon-Proguanil (Malarone®) und Mefloquin (Lariam®). Für Doxycyclin sind keine solche Interaktionen mit antiretroviraler Therapie beschrieben.

Doxycyclin, Atovaquon-Proguanil (Malarone®) und mit den o.g. Einschränkungen auch Mefloquin (Lariam®) können HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie trotz dem bekannten Interaktionen ohne Dosisanpassung verordnet werden.

Dr. med. Stefan Schmiedel^{1,2}

Dr. med. Thomas Brehm¹

*¹Bernhard-Nocht-Klinik für Tropenmedizin
I. Medizinische Klinik und Poliklinik &*

²Ambulanzzentrum Infektiologie

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Martinstraße 52 · 20246 Hamburg

E-Mail: s.schmiedel@uke.de

¹ Holmes CB, Losina E, Walensky RP et al. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003;6(5):652-62

² Malaria in HIV/AIDS patients. Last update: 27. April 2016. http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/hiv_aids_patients/en/

³ Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P et al. Acute and Potentially Life-Threatening Tropical Diseases in Western Travelers—A GeoSentinel Multicenter Study. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88(2):397-404

⁴ Reiseassoziierte Krankheiten 2015. *Epidemiol Bull* 2016;39

⁵ Van Geertruyden JP, Mulenga M, Mwananyanda L et al. HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria. *J Infect Dis* 2006;194(7):917-25

⁶ Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC et al. Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis* 2006;193(6):872-8

⁷ Hendriksen IC, Ferro J, Montoya P et al. Diagnosis, clinical presentation, and in-hospital mortality of severe malaria in HIV-coinfected children and adults in Mozambique. *Clin Infect Dis* 2012;55(8):1144-53

⁸ Kublin JG, Patnaik P, Jere CS et al. Effect of Plasmodium falciparum concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;365(9455):233-40

⁹ Plateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011;11(7):541-56

¹⁰ Korenromp EL, Williams BG, de Vlas SJ et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis* 2005;11(9):1410-09

¹¹ Malaria - Information for travellers. <http://www.who.int/malaria/travellers/en/>

¹² Wichtige Mitteilung an medizinische Fachkräfte bezüglich neuer Kontraindikationen sowie des Risikos für neuropsychiatrische und andere schwerwiegende Nebenwirkungen unter Lariam® (Mefloquin) als Malaria-Chemoprophylaxe und als „Stand-by“ Notfallbehandlung. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130910.pdf>

¹³ Kurz und bündig - Stillter Abgang des Malariamittels Mefloquin (Lariam®). *Arzneimitteltelegramm* 2016;47: 31-2

¹⁴ Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA* 2007;297(20):2251-63.

¹⁵ International travel and health, Situation as on 1 January 2012. http://who.int/ith/ITH_EN_2012_WEB_1.2.pdf

¹⁶ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria and travelers. <https://www.cdc.gov/malaria/travelers/>

¹⁷ Nayyar GM, Breman JG, Newton PN et al. Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2012;12(6):488-96

¹⁸ Gharbi M, Pillai DR, Lau R et al. Chloroquine-resistant malaria in travelers returning from Haiti after 2010 earthquake. *Emerg Infect Dis* 2012;18(8):1346-9

¹⁹ Kakuda TN, DeMasi R, van Delft Y et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine or darunavir/ritonavir and artemether/lumefantrine in healthy volunteers: a two-panel, two-way, two-period, randomized trial. *HIV Med* 2013;14(7):421-9

²⁰ Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J et al. Significant pharmacokinetic interactions between artemether/lumefantrine and efavirenz or nevirapine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(9):2213-21

²¹ Seden K, Gibbons S, Marzolini C et al. Development of an evidence evaluation and synthesis system for drug-drug interactions, and its application to a systematic review of HIV and malaria co-infection. *PLoS One*. 2017;12(3)

²² Fachinformation Riamet®. <https://www.fachinfo.de/pdf/007356>

²³ van Luin M, Van der Ende ME, Richter C et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2010;24(8):1223-6

²⁴ Rattanapunya S, Cressey TR, Rueangweerayut R. Pharmacokinetic interactions between artesunate-mefloquine and ritonavir-boosted lopinavir in healthy Thai adults. *Malar J* 2015;14:400