

CHRISTIAN KLEINE UND AUGUST STICH, WÜRZBURG

Malaria – Aktuelle Situation und neue Trends

Die Malaria ist die wichtigste tropische Infektionskrankheit. Obwohl seit dem Altertum bekannt, überrascht sie immer wieder mit neuen Entwicklungen. Wissenschaft und Forschung führen zu immer neuen Erkenntnissen, weltweite Bekämpfungsmaßnahmen zu Erfolgen und Rückschlägen.

SITUATION WELTWEIT

Im Weltmalaria-report 2016 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die Anzahl der im Jahr 2015 weltweit an Malaria-Erkrankten auf 212 Millionen geschätzt, davon ca. 429.000 Todesfälle¹, 90% davon in Subsahara-Afrika, drei Viertel (76%) davon in nur 12 Ländern. Die meisten Todesfälle (ca. 303.000, 70%) betreffen weiterhin Kinder unter 5 Jahren. Für fast alle tödlichen Verläufe ist *Plasmodium falciparum* verantwortlich (99%), der gefährlichste der fünf bekannten humanpathogenen Plasmodienarten und Erreger der Malaria tropica. Im Vergleich zum Jahr 2000 ist die Sterblichkeit an Malaria bei unter 5-jährigen Kindern zwar um geschätzte 60% zurückgegangen, auch im kürzeren Verlauf seit 2010 um 29%, jedoch ist Malaria weiterhin einer der größten Killer bei unter 5-Jährigen (Abb. 1) und führt etwa alle 2 Minuten zum Tod eines Kindes. Von den Ländern in Afrika südlich der Sahara

liegt Nigeria mit 26% aller durch Malaria verursachten Todesfälle auf Platz 1, gefolgt von der Demokratischen Republik Kongo (DRC) (10%), Mali, Tansania, Mosambik, Burkina Faso, Angola, Elfenbeinküste, Ghana, Uganda, Kenia und Niger (jeweils zwischen 3-5%). In der WHO-Südostasien-Region gesellt sich Indien hinzu, welches weltweit ca. 6% aller Malaria-Todesfälle zählt.

In den letzten 5 Jahren sind große Erfolge in der Bekämpfung der Malaria erzielt worden: So gelang es z.B. durch verbreitete Ausgabe von Malaria-Schnelltests bei fieberhaften Erkrankungen frühzeitig eine Malaria zu diagnostizieren. Auch die Zahl präventiver Behandlung von Schwangeren, von der WHO empfohlen, hat sich verfünffacht, was einen hohen Beitrag zur Senkung von Müttersterblichkeit, Kindersterblichkeit, Frühgeburten und Anämie leistet. Ebenso konnte die Ausgabe von Insektizid-imprägnierten Moskitonetzen an Haushalte in Endemiegebieten verdoppelt werden und auch die Entwicklung von Impfstoffen ist weit vorangekommen. In 2016 konnte Sri Lanka offiziell als malariafrei erklärt werden.

Doch fehlt weiterhin noch Millionen Menschen der Zugang zu all diesen Maßnahmen und er wird durch Bürgerkriege erschwert. In Ländern wie dem Süd-

sudan, Teilen der DRC oder auch der Zentralafrikanischen Republik fehlt Vertriebenen der Zugang zum Gesundheitssystem und innerhalb von Flüchtlingslagern kommt es zu größeren Malaria-Ausbrüchen. Zudem ist in solchen Ländern die Surveillance erschwert, so dass die Dunkelziffer an Malaria-Toten sehr wahrscheinlich weitaus höher liegt.

PLASMIDIUM KNOWLESI

Neben den bekannten Erregern der Malaria, *Plasmodium falciparum* (Malaria Tropica), und den oft periodisches Fieber auslösenden Spezies *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* (Malaria Tertianna) sowie *Plasmodium malariae* (Malaria Quartana) wird auch seit ca. 13 Jahren eine weitere Plasmodienart zu den humanpathogenen Erregern gezählt: *Plasmodium knowlesi* war schon 1932 v.a. bei Langschwanzmakaken bekannt², im Jahr 2004 traten jedoch auf Borneo (Malaysia) vermehrt Fälle bei Menschen auf.³ Das klinische Bild sowie die häufig hohe Parasitämie führt leicht zu Verwechslungen mit der Malaria tropica, die Morphologie von *P. knowlesi* in der mikroskopischen Untersuchung führt aufgrund sichtbarer „Bandformen“ im Erythrozyten zu Verwechslungen mit *P. malariae*.^{4,5} Mittels PCR konnte inzwischen immer wieder *P. knowlesi* nachgewiesen werden, weswegen seither der Erreger als *fünfter* humanpathogener Malaria-Erreger zählt.⁶ Nachfolgende Untersuchungen haben gezeigt, dass die überwiegende Diagnose einer Malaria auf Borneo und



Abb. 1 Schwere Malaria tropica mit zerebralen Komplikationen bei einem Kleinkind

dem malaysischen Festland *P. knowlesi* zuzuschreiben ist.⁷ Auch in weiteren Ländern Südostasiens, wie z.B. Thailand, den Philippinen und Singapur, konnte *P. knowlesi* bereits nachgewiesen werden.^{8,9,10}

Die Diagnose ist für viele Labore nach wie vor schwierig, v.a. wenn mikroskopische Erfahrung nicht ausreichend vorhanden bzw. eine molekulargenetische Diagnostik (PCR) nicht verfügbar ist.¹¹ Schnelltests haben bei *P. knowlesi* nur eine begrenzte Sensitivität und Spezifität.^{11,12} Dies hat insbesondere für importierte Malaria-Infektionen¹³ Relevanz: Wenn das klinische Bild sowie der Aufenthalt in einem Endemiegebiet bei Reiserückkehrern eine Knowlesi-Infektion vermuten lassen könnte, sollte nicht nur ein Schnelltest angefertigt werden, sondern bei Verdacht zwingend und schnell auch eine mikroskopische Untersuchung des Blutes des Patienten veranlasst werden. Dicker Tropfen und Ausstrich sind nach wie vor der Goldstandard in der Malaria-Diagnostik. Im Zweifel sollte immer ein tropenmedizinisch erfahrener Arzt konsultiert werden. Auch die Knowlesi-Malaria gilt als Notfall!⁷ Die Behandlung unterscheidet sich nicht von der der Falciparum-Malaria. Mittel der Wahl sind bei schweren Verläufen intravenöses Artesunate, bei leichten Verläufen Artemisinin-basierte Kombinationspräparate (ACTs).

ARTEMISININ-KOMBINATIONSTHERAPIE (ACT)

Eine weitere Errungenschaft – mittlerweile bereits seit vielen Jahren erfolgreich angewandt und eine der Säulen in der Bekämpfung der Malaria – ist die Entdeckung der Wirksamkeit von *Artemisia annua* (Abb. 2), dem einjährigen Beifußgewächs, gegen Plasmodien. Seit den 1950er-Jahren hat sich v.a. bei *P. falciparum* gegen das früher verwendete Chlo-



Abb. 2 Artemisia annua

roquin, in Deutschland auch unter dem Handelsnamen Resochin® bekannt, eine Resistenz entwickelt, die sich sukzessive weltweit ausgebreitet hatte. Chloroquin findet daher in der Behandlung der Malaria tropica keine Anwendung mehr und ist zumeist wirkungslos. Anfang der 1970er-Jahre gelang es der chinesischen Forscherin Tu Youyou, aus *Artemisia annua* ein synthetisches Derivat herzustellen (Dihydroartemisinin) womit wieder ein neuer Wirkstoff zur Behandlung der Malaria auf den Markt kam.¹⁴ Das besondere an Artemisinin-Derivaten ist die rasche Reduktion der Parasitenanzahl sowie die Wirksamkeit, auch die im Lebenszyklus von Plasmodien frühen Ringformen abzutöten. Auch die gute Verträglichkeit des Medikamentes und kurze Behandlungsdauer sind von Vorteil. Um erneuten Resistenzen vorzubeugen wird das Artemisinin-Derivat mit einem weiteren Antimalaria-Medikament kombiniert, welches eine längere Halbwertszeit besitzt. Bei schwerer Malaria wird aufgrund der schnellen Wirksamkeit ebenfalls ein injizierbares Artemisinin-Derivat (Artesunate) angewendet und sobald Besserung eintritt, auf

orale ACTs gewechselt. Die WHO empfiehlt daher auch als Erstrangtherapie zur Behandlung der Malaria tropica die Verwendung von Artemisinin-Derivaten, dies ist weltweit in die nationalen Leitlinien der meisten Länder übernommen worden. Zusätzlich zu den im ersten Abschnitt beschriebenen Maßnahmen hat die weltweite Verwendung und Verfügbarkeit von ACT die Anzahl an Neuerkrankungen und Todesfällen erheblich reduzieren können, wofür Tu Youyou 2015 den Medizinnobelpreis erhalten hat.

GEFÄHRLICH: ARTEMISIA-TEE

Der bahnbrechende Erfolgsgang der Artemisinin-Derivate hat auch etliche Kuriositäten und negative Entwicklungen zu Tage befördert. Im Internet finden sich zahlreiche Angebote von Nahrungsergänzungsmitteln, die Artemisia beinhalten, oft zur Prophylaxe und Stärkung des Immunsystems gegenüber Malaria. Auch gibt es das Angebot von Teezubereitungen auf Basis getrockneter Artemisia-Blätter. Die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes ist allerdings sehr begrenzt, Teezubereitungen bieten daher keinen verlässlichen Schutz als Malaria-Prophylaxe, zumal sich Artemisinin-Derivate nicht zur Prophylaxe der Malaria eignen. Hinzu kommt – unabhängig vom subtherapeutischen Wirkstoffgehalt¹⁵ – dass eine Teezubereitung eine Monotherapie/-prophylaxe darstellt und somit die Ausbildung von Resistenzen fördert.

In der medizinischen Reiseberatung trifft man – gerade in Zeiten der Lifestyle-Ernährungstrends – immer wieder auf Menschen, die nach eigenständiger Internetrecherche die Frage nach der Wirksamkeit solcher Teezubereitungen stellen. Gleichzeitig sehen wir in unserer Tropenmedizinischen Sprechstunde Patienten mit Malaria, die sich durch vermeintlich prophylaktischen Arte-

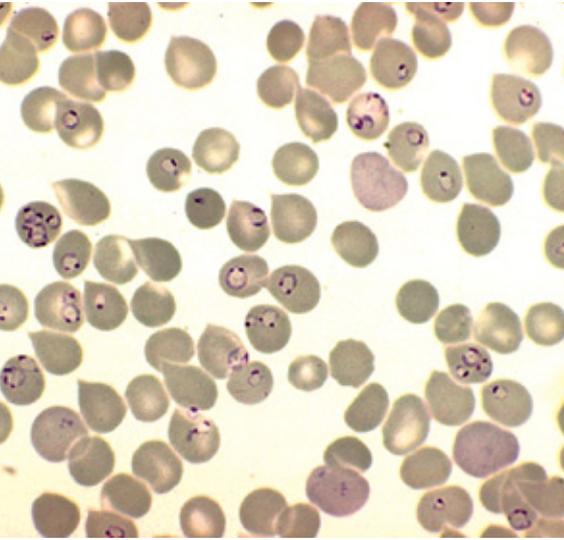


Abb. 3 Blutausstrich einer schweren Malaria tropica, Giemsa-Färbung, Vergrößerung 1.000x. Intraerythrozytäre Ringformen von *Plasmodium falciparum*, Parasitämie ca. 30%

misiatee-Konsum haben beirren lassen und trotzdem an Malaria erkrankt sind. Von der Einnahme von Artemisia-haltigen Supplements oder Konsum von Tees zur Malariaphylaxe ist ganz klar abzuraten, auch die WHO und tropenmedizinische Fachgesellschaften raten einhellig von dieser Praxis ab.

SPÄTHÄMOLYSE NACH IV-THERAPIE

Wie erwähnt, wird bei schwerer Malaria tropica (Abb. 3) ebenfalls bereits vielfach das injizierbare Artemisinin-Derivat Artesunate angewendet. In groß angelegten Studien in Südostasien und Afrika war Artesunate dem ebenfalls injizierbaren Chinin überlegen und konnte die Mortalität bei an Malaria tropica erkrankten Kindern und Erwachsenen deutlich senken.^{16,17} Auch in Europa wird Artesunate zunehmend verwendet, in 2006 noch zu 27% gegenüber 2013 mit bereits 60%.¹⁸ Seit der Anwendung in Europa und anderen westlichen Nationen konnte bei ca. 20-30% der Patienten eine Späthämolyse beobachtet werden, die ca. 2-6 Wochen nach Gabe von Artesunate auftritt.

Aufgrund der schnellen Wirksamkeit und der raschen Reduktion der Parasitenanzahl sowie der Eigenschaft, auch die frühen Ringformen in den parasitierten Erythrozyten abzutöten, ohne dass es zur Zerstörung der Erythrozyten kommt, nehmen diese ehemals parasitierten Erythrozyten weiter am Blutkreislauf teil, sind aber markiert („pitted“) und haben eine kürzere Lebensdauer. Die markierten Erythrozyten werden dann mit einer Latenz von ca. 2-6 Wochen von der Milz abgebaut, was dann (vor allem bei initial hoher Parasitämie) zu einem plötzlichen Abfall des Hämoglobins führt und sich als Späthämolyse zeigt. Dieses Phänomen scheint aktuell die plausibelste Erklärung der Späthämolyse zu sein, ist aber noch Gegenstand der Forschung und noch nicht ganz verstanden. Alle Patienten, die Artesunate erhalten haben, sollten nach 10 und 14 Tagen auf Zeichen einer Späthämolyse kontrolliert werden. Nur in seltenen Fällen wird aber eine Bluttransfusion notwendig sein.



Abb. 4 Schwere Fieberattacken sind das Leitsymptom der Malaria

RESISTENZEN BEI ACT

Der Siegeszug der ACT ist jedoch bedroht. Nachdem sich von Südostasien ausgehend eine Resistenz gegenüber Chloroquin ausgebildet hat, wird seit einigen Jahren eine zunehmende Resistenz gegen Artemisinin-Derivate beobachtet, auch dies vor allem in Südostasien.¹⁹ Dies zeigt sich z.B. beim Dihydroartemisinin durch verlängerte Behandlungsdauer und den nicht sonst üblichen raschen Abfall der Parasitämie. Auch die Partnersubstanzen der ACTs zeigen bereits Resistenzen, wie z.B. das Piperaquine. In einigen Regionen sind bereits 3-4 verschiedene ACTs betroffen, v.a. an der Grenze Thailand/Kambodscha. Das ist alarmierend, da befürchtet wird, dass sich die Resistenz in Richtung Afrika ausbreitet, wo viele Menschenleben von diesem wichtigen Medikament abhängig sind. Die ganzen Erfolge in der Reduktion der Todesfälle der letzten Jahre wären somit zunichte. Die WHO strebt daher an, die Malaria in den betreffenden Gebieten in Südostasien mit voller Anstrengung auszurotten, um einer Gefahr der weltweiten Ausbreitung von Artemisinin-Resistenzen vorzubeugen.²⁰

FAZIT

Durch verstärkte Präventionsmaßnahmen und Behandlungsprogramme in den Malaria-Endemiegebieten konnte die Zahl der Erkrankten und Todesfälle deutlich reduziert werden. In einigen Ländern ist es dadurch sogar gelungen, die Malaria zu eliminieren. Doch noch immer sterben vor allem in Subsahara-Afrika jährlich Hunderttausende von Menschen an Malaria, vor allem Kinder. Bürgerkriege erschweren die Surveillance und Durchführung der Bekämpfungsprogramme und führen bei Geflüchteten zu noch mehr Todesfällen.

Plasmodium knowlesi als fünfte human-pathogene Plasmodienart erfährt international noch wenig Beachtung und wird von den gängigen Schnelltests nicht sicher miterfasst. Ein großer Beitrag zur Reduktion der Todesfälle ist der Einführung der ACT zu verdanken. Nach einer erfolgreichen Behandlung mit einer ACT sollte auf Zeichen der Späthämolyse geachtet werden. Eine Prophylaxe mit Artemisia-Tees sollte unterlassen werden. Eine weltweite Anstrengung ist nötig, um die Ausbreitung von Artemisinin-Derivat-resistenten Plasmodien zu verhindern.

*Christian Kleine**

Prof. Dr. med. August Stich

**Abteilung für Tropenmedizin*

Klinikum Würzburg Mitte gGmbH

Standort Missioklinik

Salvatorstraße 7

D-97074 Würzburg

E-Mail: Christian.Kleine@missioklinik.de

- ¹ World Health Organization (WHO). World Malaria Report 2016.
- ² Knowles R, Das Gupta BM. A study of monkey-malaria and its experimental transmission to man. Indian Medical Gazette. 1932, 67:301-320
- ³ Singh B, Sung LK, Matusop A et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. Lancet. 2004, 363:1017-1024
- ⁴ Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of Plasmodium knowlesi. Clin Microbiol Rev. 2013 Apr;26(2):165-84
- ⁵ Lee KS, Cox-Singh J, Singh B. Morphological features and differential counts of Plasmodium knowlesi parasites in naturally acquired human infections. Malar J. 2009 Apr 21;8:73
- ⁶ White NJ. Plasmodium knowlesi: the fifth human malaria parasite. Clin Infect Dis. 2008, 46:172-173
- ⁷ Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis. 2008, 46:165-171
- ⁸ Jonwutives S, Putaporntip C, Iwasaki T et al. Naturally acquired Plasmodium knowlesi malaria in human, Thailand. Emerg Infect Dis. 2004, 10:2211-2213
- ⁹ Luchavez J, Espino FE, Curameng P et al. Human infections with Plasmodium knowlesi, the Philippines. Emerg Infect Dis. 2008, 14:811-813
- ¹⁰ Ng OT, Ooi EE, Lee CC et al. Naturally acquired human Plasmodium knowlesi infection, Singapore. Emerg Infect Dis. 2008, 14:814-816
- ¹¹ Jeremiah S, Janagond AB, Parija SC. Challenges in diagnosis of Plasmodium knowlesi infections. Trop Parasitol. 2014 Jan;4(1)25-30
- ¹² Foster D, Cox-Singh J, Mohamad DS et al. Evaluation of three rapid diagnostic tests for the detection of human infections with Plasmodium knowlesi. Malar J. 2014 Feb 18;13:60
- ¹³ De Canale E, Sgarabotto D, Marini G et al. Plasmodium knowlesi malaria in a traveller returning from the Philippines to Italy, 2016. New Microbiol. 2017 Jul 4;40(3)
- ¹⁴ You-You T et al. Studies on the constituents of Artemisia annua Part II. Planta Med. 1982 Mar;44(3):143-5
- ¹⁵ De Donno A, Grassi T, Idolo A et al. First-time comparison of the in vitro antimalarial activity of Artemisia annua herbal tea and artemisinin. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2012 Nov;106(11):696-700
- ¹⁶ Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC et al. Artesunate versus Quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1647-57
- ¹⁷ Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K et al. Artesunate versus Quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25
- ¹⁸ Kurth F, Develoux M, Mechain M et al. Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. Malar J. 2017 Jan 31;16(1):57
- ¹⁹ Fairhurst RM, Dondorp AM. Artemisinin-resistant Plasmodium Falciparum Malaria. Microbiol Spectr. 2016 Jun;4(3)
- ²⁰ World Health Organization (WHO). Artemisinin and artemisinin-based combination therapy resistance – Status report. 2016 Oct.

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Johannes Bogner, München
 Dr. Stefan Esser, Essen
 Prof. Gerd Fätkenheuer, Köln
 Dr. Heribert Knechten, Aachen
 PD Dr. Christian Hoffmann, Hamburg
 Ulrich Marcus, Berlin
 Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn
 Prof. Bernd Salzberger, Regensburg
 Dr. Hauke Walter, Berlin

Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli
 Berg-Isel-Str. 14a · 81547 München
redaktion@hivandmore.de

Redaktion

Andrea Warpakowski, Iltzstedt

Grafische Gestaltung

Renate Ziegler, Prien

Internet

www.hivandmore.de

Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

Druck

awi-printmedien, München

Erscheinungsweise

viermal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 20,- € zzgl. Versandkosten
 Jahresabonnement: 70,- €
 inkl. MwSt. und Versandkosten
 Abonnements müssen drei Monate vor
 Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
 VR Bank München Land
 IBAN DE63 7016 6486 0000 246484
 BIC GENODEF 10HC

Copyright

ISSN: 1862-3034

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, München

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.