



Malaria

Eine der größten Herausforderungen sowohl für die optimale Therapie als auch für die Prophylaxe - speziell bei der Malaria tropica - stellt zweifelsohne die rasch zunehmende Entwicklung von Resistenzen gegenüber praktisch allen derzeit verfügbaren Medikamenten dar. Einige tausend Fälle von importierter Malaria werden jährlich im internationalen Reiseverkehr erfasst.

**Von Harald Nödl
und Herwig Kollaritsch***

Angesichts der Tatsache, dass jährlich fast eine Million Menschen an Malaria stirbt, stellt sie noch im 21. Jahrhundert eine der größten Bedrohungen dar: nicht nur für die Bewohner von malariaendemischen Gebieten, sondern auch für viele Reisende in die Tropen. Auch wenn der Parasit selbst erst im späten 19. Jahrhundert von Charles Louis Alphonse Laveran entdeckt wurde, ist die Malaria doch einer der ältesten Begleiter der Menschheit. Trotz anfänglicher Erfolge und einem deutlichen Rückgang der Malariafälle im Zusammenhang mit der Einführung von Chloroquin und DDT in der Mitte des 20. Jahrhunderts kam es mit der zunehmenden Verbreitung

von Resistenzen, dem Bevölkerungswachstum in betroffenen Gebieten und schließlich dank politischer Instabilität vor der Jahrtausendwende wieder zu einer deutlichen Zunahme der Morbidität und Mortalität durch Malaria. Nicht zuletzt dank verbesserter Kontrollstrategien und neuer Therapieoptionen ist erfreulicherweise in den letzten Jahren in vielen betroffenen Gebieten eine langsame, aber stete Trendumkehr zu beobachten.

Malaria ist eine durch Protozoen der Gattung Plasmodium hervorgerufene Erkrankung und wird durch Stechmücken der Gattung Anopheles übertragen. Jährlich reisen über 125 Millionen Menschen ►►



► in die mehr als 100 Länder, in denen Malaria nach wie vor endemisch ist. Im Folgenden wird auf die stationäre Therapie sowie auf Dosierungsangaben nicht weiter eingegangen.

Epidemiologie

Die fünfte Spezies

Neben den klassischen Erregern der Malaria beim Menschen (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) werden neuerdings auch einige der ursprünglich ausschließlich als Affenmalaria klassifizierten Erregerspezies den humanpathogenen Erregern zugerechnet. Dazu zählt insbesondere *P. knowlesi*, dessen wahre Bedeutung für den Menschen erst in den letzten Jahren erkannt wurde. *P. knowlesi* ist ursprünglich ein Erreger von Malaria bei Makaken (insbesondere *Macaca fascicularis*), die vorwiegend in Süd-

	1995	2008
Gefährdete Menschen	3 Mrd.	3 Mrd.
Klinische Fälle	300-500 Mio	240 Mio
Tote	1,5-2,7 Mio Tote	860.000
Hauptverbreitungsgebiet	90% der Malariafälle im trop. Afrika	90 % trop. Afrika
Risikogebiete 2. Ordnung	Indien, Sri Lanka, Afghanistan, Vietnam, Kolumbien	Indien, Afghanistan, Südostasien

Tab. 1

ostasien beheimatet sind. Genetisch ist der Erreger am nächsten mit *P. vivax* verwandt, morphologisch ist er - abgesehen von wesentlich höheren Parasitämien - allerdings kaum von *P. malariae* zu unterscheiden. Im Gegensatz zu *P. malariae*, dem Erreger der meist benignen Malaria quartana mit ihrem 72-stündigen Fieberzyklus, führt *P. knowlesi* mit seinem nur 24 Stunden dauernden Zyklus durch rasche Replikation beim Menschen zu malignen Verläufen

bis hin zum Tod. Insbesondere auf Borneo ist *P. knowlesi* für einen beträchtlichen Teil der Todesfälle durch Malaria verantwortlich und von dort wurden in den letzten Jahren durch Reisende auch mehrere Fälle nach Europa importiert.

Die Verbreitung der klassischen Erreger

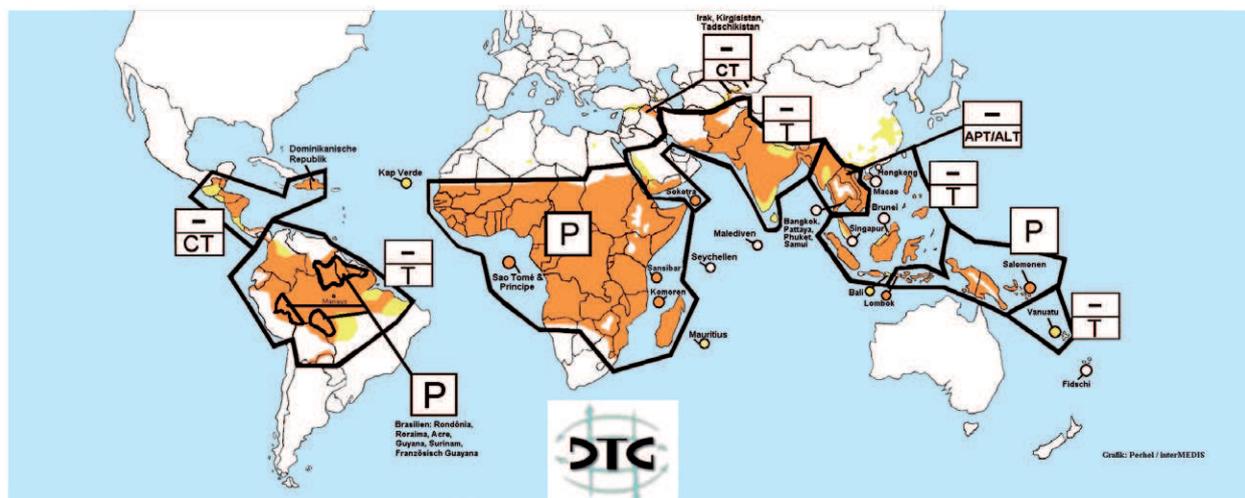
Neben den „neuen“ Spezies haben die letzten Jahre auch ein gewisses Umdenken ►►

Malariaprophylaxe 2010

Einteilung in Zonen mit unterschiedlicher medikamentöser Chemoprophylaxe gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) Stand: März 2010

- Gebiete, wo die Malaria nicht oder nicht mehr vorkommt
- Gebiete mit sehr beschränktem Malariarisiko; Malariaübertragung selten
- Gebiete mit Malariaübertragung

- P** Mefloquin (Lariam®) oder Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin* zur Chemoprophylaxe
* für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen
- APT/ALT** Keine Chemoprophylaxe empfohlen Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet®) zur Notfalltherapie
- T** Keine Chemoprophylaxe empfohlen Mefloquin (Lariam®) oder Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet®) zur Notfalltherapie
- CT** Keine Chemoprophylaxe empfohlen Chloroquin zur Notfalltherapie



Angepasst an WHO International Travel And Health 2009

Abb. 1

Clopidogrel Genericon
Filmtabletten 75 mg
30 Stück IND green box
90 Stück no box
GEN01
01/04/2010
11:24:57
ab sofort

30 Stück IND green box* • 90 Stück no box

Genericon Pharma
Hafnerstraße 211
8054 Graz

Clopidogrel Genericon

**schafft
Vertrauen**



Clopidogrel



Genericon

- mit Bioäquivalenzgalenik
- mit Preiskompetenz

über **49 €****

10 cm
links

10 cm
rechts



Clopidogrel Genericon - immer günstig

* seit 1.4.2010 kassenfrei mit IND-Regelung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist ** Clopidogrel Genericon 90 Stk. vs. Clopidogrel Erstanbieter 84 Stk. umgerechnet 90 Stk., Basis KKP 06/2010

Telefon: 0316/90 03
E-Mail: genericon@genericon.at
Homepage: www.genericon.at



►► bei den Verbreitungsgebieten der traditionellen Erreger gebracht. Traditionell gelten insbesondere *P. ovale* und *P. vivax*, die Erreger der Malaria tertiana, als spezifischen Regionen zuordenbar. Das erleichtert in vielen Fällen die Diagnostik, da hier die geographische Anamnese bereits eine große Hilfestellung sein kann. Nun scheint es allerdings, dass es zwischen den Erregerspezies doch deutlich größere Überlappungen gibt als bisher angenommen. Als traditionelles Verbreitungsgebiet für *P. ovale* galt bisher vor allem Afrika südlich der Sahara. Dank der Möglichkeiten der molekularen Diagnostik konnten allerdings

in den letzten Jahren zunehmend auch Länder Süd- und Südasiens sowie des Pazifischen Raums als (wahrscheinlich traditionelles) Verbreitungsgebiet von *P. ovale* identifiziert werden.

A) Malariaepidemiologie global

Im Malaria-Report der WHO 2009 beurteilt die Generalsekretärin im Vorwort die gegenwärtige Entwicklung der Malaria-Epidemiologie mit vorsichtigem Optimismus: Die Morbidität und Mortalität durch Malaria geht weltweit erstmals seit vielen Jahrzehnten wieder leicht zurück - und das trotz Klimawandels, Bevölkerungszu-

nahme und nicht gerade politisch stabilen Verhältnissen in vielen Ländern mit hoher Endemizität (Tab. 1). Zu erwähnen ist sicher auch die Tatsache, dass die letzten Jahre, besonders seit der Initiation des WHO-Projektes „roll back malaria“ im Jahr 1998, entscheidende Initiativen zur Bekämpfung der Malaria gebracht haben. Insbesondere wurden die Mittel für die Malariabekämpfung von 0,3 Milliarden US-Dollar im Jahr 2003 auf 1,7 Milliarden US-Dollar 2009 erhöht. Damit konnten nicht nur die Behandlungsoptionen der Malaria besser wahrgenommen werden, sondern auch massiv in die Überwachung und die Prävention (Stichwort: bednets) investiert werden.

WHO-Region Afrika

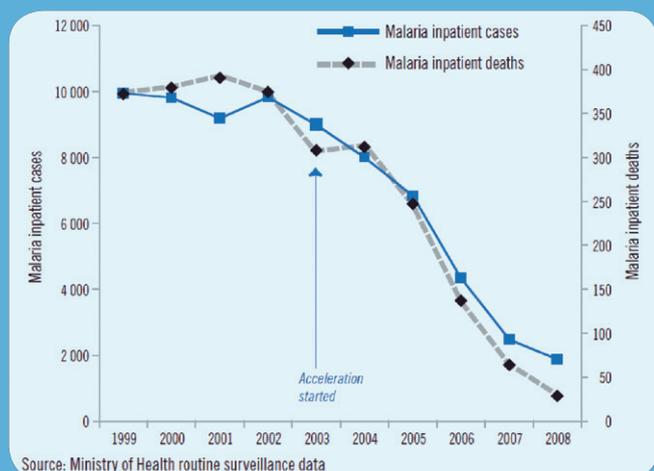
In der WHO-Region Afrika sind 35 Länder als Hochrisikogebiete eingestuft, alle sind in der Subsahara-Region gelegen; *P. falciparum* (*M. tropica*) dominiert mit mehr als 98 Prozent. In jenen Hochrisikogebieten, die über eine einigermaßen gut funktionierende Überwachung verfügen, wurden durchwegs Verbesserungen seit dem Jahr 2000 registriert. So zeigt sich zum Beispiel in Zanzibar ein sehr ausgeprägter Rückgang der hospitalisierten Malariafälle; dort kommen heute praktisch keine autochthonen Malariafälle mehr vor (Abb. 2).

Nur Botswana, Namibia, Swaziland Südafrika und Zimbabwe gelten als „low transmission countries“. Mit Ausnahme von Zimbabwe (hier ist erst ab 2006 eine deutliche Verbesserung zu sehen) konnten diese Staaten ihre Todesfallzahlen seit 2000 um mehr als 50 Prozent reduzieren; teilweise gab es auch Reduktionen um bis zu 90 Prozent. Unverändert erfreulich ist die Situation in den nordafrikanischen Staaten; hier können Malariafälle nur mehr sporadisch registriert werden.

WHO-Region Amerika

21 Länder gelten nach wie vor als endemisch, jedoch ist im Unterschied zu Afrika *P. vivax* mit 77 Prozent prävalent. Auch innerhalb der Gruppe der endemischen Länder ist das Malariarisiko sehr unterschiedlich, mit dem höchsten Risiko in Haiti und dem niedrigsten in Mexiko (Abb. 3).

Malariahospitalisierungen und Todesfälle*

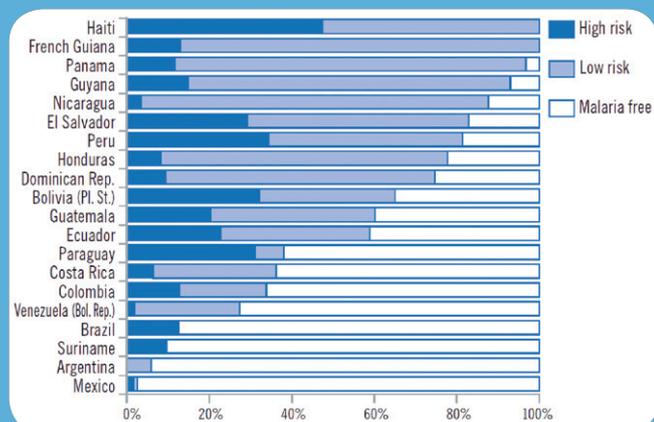


* zwischen 1999 und 2008; sechs von sieben Spitälern; Zanzibar, Tanzania (Quelle: WHO Malaria Report 2009, p 45).

Mit „acceleration started“ bezeichnet man den Beginn der intensivierten Malariabekämpfungsaktion.

Abb. 2

Anteil der Bevölkerung mit Malariarisiko, 2008



Quelle: WHO Malaria Report 2009, p47

Abb. 3

Haiti und die Dominikanische Republik sind außerdem jene Regionen, in denen der Anteil von Plasmodium falciparum nahezu 100 Prozent ausmacht, während in Mittelamerika praktisch ausschließlich P. vivax vorkommt. In Südamerika kann als Faustregel gelten, dass im zentralen Amazonasgebiet sowie in den Staaten Guyana, Surinam und Französisch Guyana P. falciparum dominiert, in allen anderen malariaendemischen Regionen jedoch P. vivax.

Insgesamt hat die Zahl der Malariafälle auf dem US-amerikanischen Kontinent von 1,14 Millionen im Jahr 2000 auf 572.000 im Jahr 2008 abgenommen, wobei Argentinien, Belize, Bolivien, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, Mexiko, Nicaragua, Paraguay und Surinam ihre Hausaufgaben besonders gut gemacht haben: Hier betrug der Rückgang im Vergleich zu 2000 mehr als 50 Prozent. Vier Länder befinden sich an der Schwelle zur Malaria-Eradikation: Argentinien, El Salvador, Mexiko und Paraguay.

WHO-Region Vorderasien

Sechs der genannten Staaten gelten als Hochrisikogebiete (Afghanistan, Djibouti, Pakistan, Somalia, Sudan und der Jemen), wobei die Speziesverteilung sehr unterschiedlich ist: Im Sudan, Jemen, Djibouti und Saudi Arabien dominiert P. falciparum, in den anderen Ländern P. vivax bis zum nahezu ausschließlichen Vorkommen von P. vivax im Iran und Irak. Insgesamt wurden in dieser Region 890.000 Malariafälle registriert - mit aller Vorsicht gegenüber dieser Zahl angesichts der politischen Situation in manchen dieser Länder. Die WHO schätzt das tatsächliche Aufkommen von Malariafällen in dieser Region zehnmal höher. 90 Prozent der Fälle kommen in vier Ländern vor: Afghanistan sieben Prozent, Pakistan 18 Prozent, Somalia zehn Prozent und Sudan 62 Prozent. Nur vier Länder melden eine Verbesserung ihrer Situation: Afghanistan, Iran, Irak und Saudi-Arabien (Abb. 4).

Anteil der Bevölkerung mit Malariarisiko in den Ländern Vorderasiens (WHO, 2009)

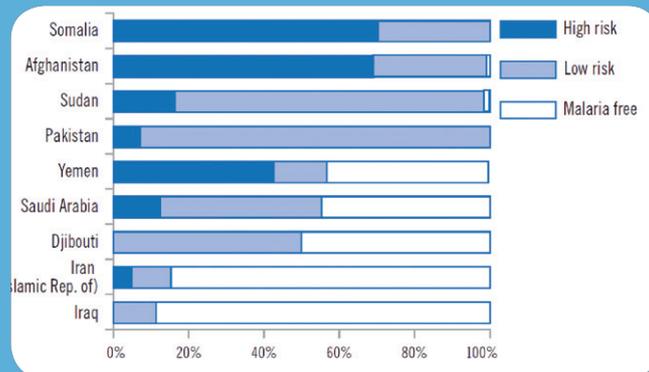


Abb. 4

Anteil der Bevölkerung mit Malariarisiko in den Ländern Südasiens (WHO, 2009)

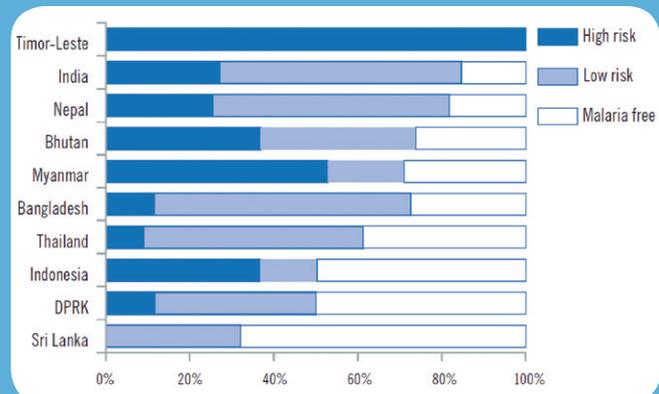


Abb. 5

Anteil der Bevölkerung mit Malariarisiko in den Ländern der WHO-Region Westpazifik (WHO, 2009)

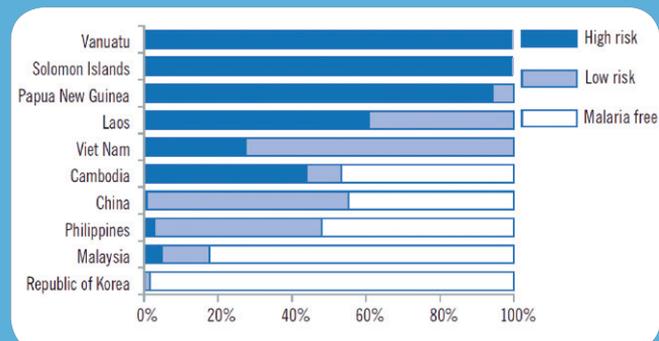


Abb. 6



►► **WHO-Region Südostasien**

Zehn von elf Ländern in dieser Region gelten als malariaendemisch, nur die Malediven sind mittlerweile gänzlich malariafrei. Insgesamt meldete diese Region 2,4 Millionen Malariafälle mit etwa 2.408 Toten; die Schätzungen der WHO gehen von 24 Millionen Fällen und rund 40.000 Toten aus. Vier Länder zeichnen für 97 Prozent aller Malariafälle

der Region verantwortlich: Bangladesh zehn Prozent, Indien 55 Prozent, Indonesien 15 Prozent und Myanmar 17 Prozent. Dominierende Malariaspezies ist *P. falciparum* in Myanmar und Timor, *P. vivax* dominiert in Korea.

Fünf Staaten haben eine mehr als 50-prozentige Reduktion ihrer Malariafälle seit 2000 zustande gebracht:

Bhutan, Korea, Nepal, Sri Lanka und Thailand. Indien hat unter 50 Prozent Reduktion erreicht. Sri Lanka und Korea sind nahe daran, die Malaria endgültig zu eliminieren (Abb. 5).

WHO-Region Westpazifik

Dabei handelt es sich um die Region mit den am meisten heterogenen Endemieverhältnissen. Intensiv und weitflächig ist die Transmission in Papua Neu Guinea, Solomonen, Vanuatu; intensiv, aber nur sehr fokal ist die Malaria-Endemizität in der Mekong-Region, also in Kambodscha, Yünnan (China), Laos, Vietnam: Hier sind vor allem abgelegene Gebiete betroffen, stark waldreiche Regionen und Regionen in denen ethnische Minoritäten zurückgezogen leben. Auch auf den Philippinen und in Malaysia ist die Malaria aus den Ballungszentren zurückgedrängt und nur noch im Hinterland anzutreffen.

Insgesamt wurden in der Region 2008 nur 240.000 Malariafälle registriert, die WHO geht aber auch hier von mindestens 1,75 Millionen Fällen aus. Papua Neu Guinea mit 68 Prozent und Kambodscha mit 15 Prozent aller Malariafälle der Region verzeichnen somit mehr als vier Fünftel aller Malariafälle in dieser Region. Drei Staaten haben sehr erfolgreich gegen die Malaria gekämpft: Laos, Korea und Vietnam verzeichnen mehr als 50 Prozent Rückgang im Vergleich mit 2000; drei weitere Länder sind nahe an diesem Ziel: Malaysia, Solomonen und Vanuatu (Abb. 6).

WHO-Region Europa

In der WHO-Region Europa melden nur sechs Länder Malaria; *P. vivax* ist fast ausschließlich die vorkommende Malaria-Spezies und die Malariaübertragung ist nur saisonal zwischen Juni und Oktober. Außerdem kommt Malaria in den genannten Ländern (Abb. 7) nur fokal vor, meist in entlegenen Regionen. Immerhin 32.474 Malariafälle wurden 2008 registriert; in allen Ländern außer in Kirgisistan fallen die Fallzahlen konstant. Tajikistan und die Türkei zeichnen für mehr als 80 Prozent der gemeldeten Fälle verantwortlich.

Anteil der Bevölkerung mit Malariarisiko in den Ländern Europas (WHO, 2009)

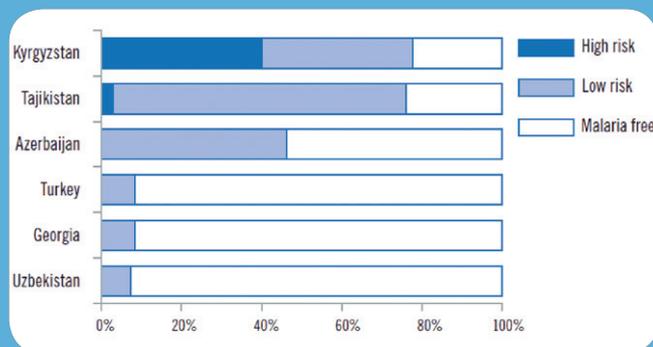
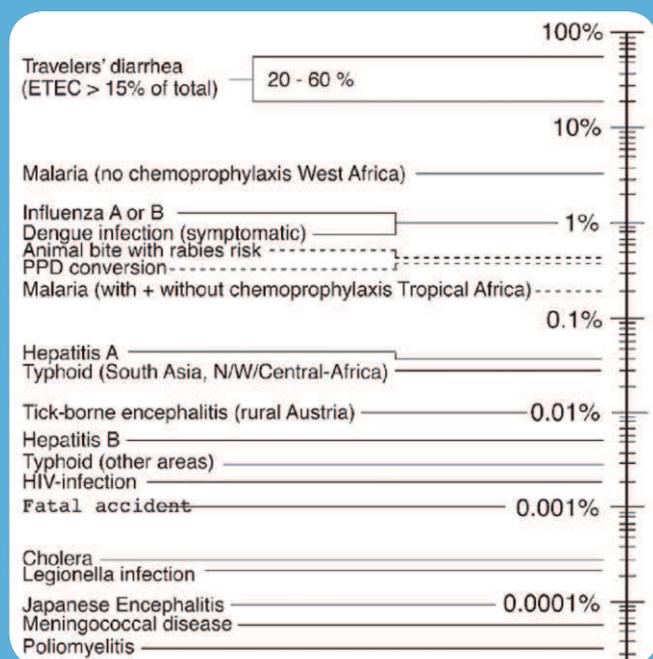


Abb. 7

Inzidenzraten pro Monat Aufenthalt in Entwicklungsländern*



* für bestimmte Erkrankungen (Steffen, Journal Travel Medicine, 2008)

Abb. 8





Vom Wunsch zur WAHRHEIT. „ ... der wahre β -Blocker“*

Höchste β_1 -Selektivität^{1,2}, überlegene Frequenzsenkung³ und Zulassung für Hypertonie⁴, Herzinsuffizienz⁴ und Angina pectoris⁴.



Concor[®]

Bisoprolol

Concor[®] COR

Bisoprolol

Concor[®] PLUS

Bisoprolol+HCTZ

*) Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber



►► Noch immer zeigt die Diskrepanz zwischen den gemeldeten Fällen und den Schätzungen der WHO in vielen Regionen auf, dass die Surveillance der Malaria Lücken hat. Unzweifelhaft sind aber die Zahlen des Report 2009 der WHO diejenigen Daten mit der höchsten Validität, die je zur Verfügung standen.

B) Malariaepidemiologie bei Reisenden

Malaria besitzt im Gefüge der reisedeizinisch relevanten Erkrankungen

noch immer hohen Stellenwert, wie erst kürzlich wieder bestätigt wurde (Abb. 8).

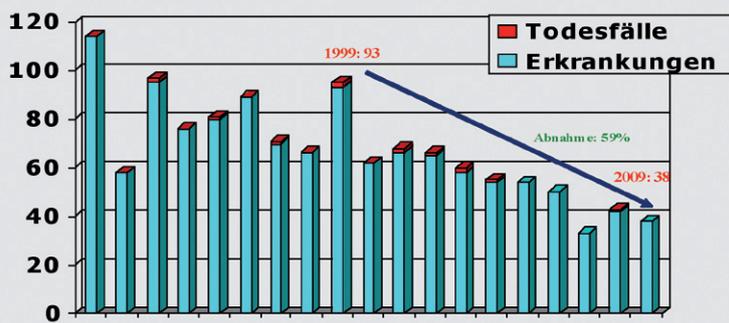
Die weitaus häufigste importierte Malariaart ist *P. falciparum*; ihr Anteil an den Importen steigt in den letzten Jahren stetig an und bewegt sich derzeit bei drei Viertel aller importierten Fälle. Auch das Spektrum der Reisenden, die Malaria nach Europa bringen, hat sich signifikant geändert: In den 1980er und 1990er Jahren waren typischerweise

Urlaubsreisende die Malariakranken, nun liegt das Hauptgewicht auf Personen mit Migrationshintergrund, die als „VFR’s“ (visiting friends and relatives) in ihre ursprünglichen Heimatländer zurückkehren, dort meist abgelegene Gebiete aufsuchen und meist keine Prophylaxe nehmen, weil sie sich in der irrigen Sicherheit wiegen, durch ihre Geburt im Malariagebiet eine Immunität erworben zu haben. Die Angaben zu dieser Populationsgruppe als Malaria-Importeure schwanken naturgemäß von Land zu Land; gesichert ist, dass sie heute zwischen 50 und 80 Prozent der Malariafälle importieren, obwohl sie von der Gruppengröße natürlich eine den Touristen deutlich unterlegene Zahl darstellen (Abb. 9a und 9b).

Das Risiko für eine Malariainfektion stellt nur noch in wenigen Regionen der Welt (Schwarzafrrika und einige kleine Regionen in Asien sowie Amazonien) für den Reisenden eine unmittelbare und große Bedrohung dar; die Infektionsraten liegen pro einmonatigem Aufenthalt zwischen einem Prozent und maximal fünf Prozent. Touristisch gut erschlossene Gebiete sind selten hochendemisch. So liegt nach neueren Angaben das Risiko einer Malariaerkrankung zum Beispiel in Thailand bei einem Aufenthalt in touristisch hocherschlossenen Gebieten in einer Größenordnung von 1:1,500.000 pro Aufenthalt.

Importierte Malaria nach Österreich 1991-2009*

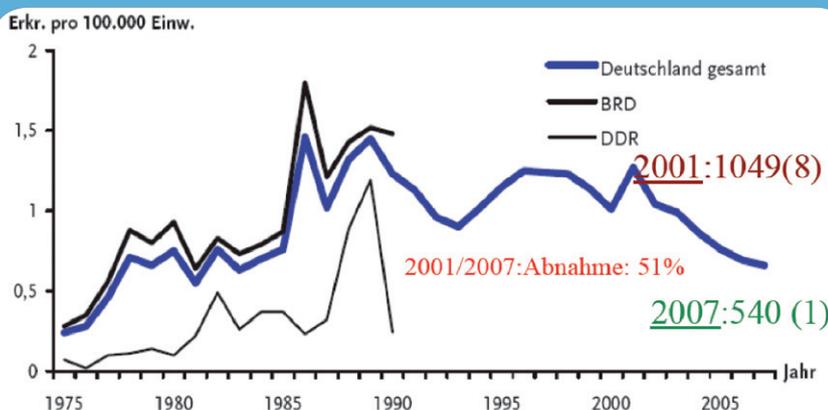
Malariaimporte 1991 -2009: Österreich



* adaptiert nach den Meldezahlen des BMG

Abb. 9a

Importierte Malaria nach Deutschland 1975-2007*



* in Erkrankungen pro 100.000 und als Absolutzahlen (adaptiert nach RKI, EpiBull 2008; Todesfälle in Klammer)

Abb. 9b

Diagnostik

Auch nach mehr als 100 Jahren gilt die Mikroskopie als Goldstandard der Malariadiagnostik. Die letzten Jahre haben hier allerdings auch einige interessante neue Optionen gebracht. Für die Routinediagnostik bieten sich neben der Mikroskopie hauptsächlich Schnelltests an. Obwohl die Symptomatik der Malaria so unspezifisch ist wie bei kaum einer anderen Infektionskrankheit, zeichnet in der sogenannten Dritten Welt auch heute noch die klinische Diagnose für die meisten Malariadiagnosen verantwortlich. Die klinische Diagnose der Malaria weist eine kaum zu unterbietende Spezifität auf, ist für die meisten Fehldiagnosen ver-

„Jeder status febrilis eines Rückkehrers aus einem Malaria-Endemiegebiet gilt solange als Malaria-verdächtig, bis die Erkrankung ausgeschlossen wurde - unabhängig von einer eventuellen Prophylaxe.“

antwortlich, stellt gleichzeitig aber in vielen Ländern auch die einzig verfügbare Option dar. Somit ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass bei einem Patienten, bei dem in den Tropen Malaria diagnostiziert wurde, die Diagnose ausschließlich auf der klinischen Symptomatik basiert (Tab. 2).

Mikroskopie

Die mikroskopische Diagnose der Malaria hat in den letzten Jahrzehnten wenig Veränderung erfahren. Nach wie vor ist die Sensitivität und Spezifität dieser Methode auf das Engste mit der Erfahrung und dem Können des Mikroskopierenden verbunden. Die Diagnose erfolgt mittels eines Giemsa-gefärbten sogenannten Dicken Tropfens, die Speziesdiagnostik im fixierten und gefärbten Ausstrich. Die unbestreitbaren Vorteile der Mikroskopie liegen in der Tatsache, dass diese Technik - in den richtigen Händen - hochsensitiv ist, eine Quantifizierung der Parasitendichte und gleichzeitig eine Speziesdiagnostik ermöglicht. Eine modifizierte Form der mikroskopischen Diagnostik stellt die Anreicherung der Pa-

rasiten in mit Acridin-Orange beschichteten Kapillaren mit nachfolgender Untersuchung im Fluoreszenzmikroskop dar (sogenannter Quantitative Buffy Coat Test).

Die morphologische Unterscheidung von Malariaspezies stellt jedoch immer eine Herausforderung dar und sollte daher unbedingt dem Experten überlassen werden. In jedem Fall aber sollte der Grundsatz gelten, dass bis zum Beweis des Gegenteils jede Malariainfektion wie eine Malaria tropica zu behandeln ist. Eine Malaria quartana, die fälschlicherweise als Malaria tropica behandelt wird, bedeutet für den Patienten ein ungleich geringeres Risiko als der umgekehrte Fall (oder eine übersehene gemischte Infektion mit *P. falciparum*).

Schnelltests

Dank ihrer einfachen Verfügbarkeit, Schnelligkeit und der Tatsache, dass sie relativ kostengünstig sind, erfreuen sich Schnelltests (immunochromatographische Tests) in den letzten Jahren sicher nicht zu Unrecht einer zunehmenden Beliebtheit. Die derzeit zur Verfügung stehenden Malaria-Schnelltests beruhen auf dem Nachweis diverser parasitenspezifischer Antigene (zum Beispiel Histidinreiches Protein 2, parasitenspezifische Lactatdehydrogenase, Aldolase) im Blut des Patienten. Abhängig von der Anzahl der nachgewiesenen Antigene unterscheidet man Schnelltests, die nur *P. falciparum*, *P. falciparum* und *P. vivax*, oder *P. falciparum* und ein so genanntes pan-malaria Antigen (hier dient ein Antigen als Nachweis für

alle humanpathogenen Spezies) nachweisen können. Die Schnelltests werden in verschiedenen Formaten angeboten. Das derzeit am weitesten verbreitete Format ist das Kassettenformat, das eine einfache und relativ sichere Handhabung des Tests gewährleistet und die Wahrscheinlichkeit eines Kontakts mit der Blutprobe weitgehend minimiert. Dies gilt in ähnlichem Ausmaß auch für das Kartenformat, nicht aber für viele klassische Streifentests.

Der große Vorteil der Schnelltests liegt zweifelsohne in der relativen Einfachheit der Durchführung, der Geschwindigkeit mit der die Ergebnisse verfügbar sind und der relativ hohen Sensitivität (allerdings nur für *P. falciparum*). Ihre größten Nachteile liegen in der limitierten Speziesdiagnostik sowie der Tatsache, dass das Ergebnis qualitativ ist, also keine Quantifizierung der Parasitendichte erlaubt. Schnelltests sollten daher ausschließlich im Zusammenhang mit mikroskopischer Diagnostik durchgeführt werden, niemals jedoch als deren Ersatz. Hierzu sei auch angemerkt, dass sich Schnelltests als wenig geeignet erwiesen haben, von Laien beim Auftreten von Fieber während einer Reise für die Selbstdiagnose einzusetzen.

Molekularbiologischer Nachweis

Die Diagnostik mittels molekularbiologischer Methoden (also im weitesten Sinne mittels Polymerase-Kettenreaktion oder PCR) stellt zweifelsohne die sensitivste Form der Malariadiagnose dar und ist besonders bei Infektionen mit mehr als einem Erreger (sogenannten gemischten

Vor- und Nachteile diagnostischer Verfahren in der Routinediagnostik

	Sensitivität / Spezifität	Speziesdiagnose	Quantifizierung der Parasitendichte	Einfachheit der Durchführung	Geschwindigkeit
Mikroskopie	++	++	+++	--	+
Schnelltests	+ / +++*	+	+	+++	+++
Molekularbiologie	+++	+++	- / +++**	-	--
Klinische Diagnose	---	---	---	++	++
Serologie	-	-	-	+	-

* Nur *P. falciparum* ** Nur bei quantitativen Verfahren

Tab. 2



►► Infektionen) oft die einzige Möglichkeit, diese nachzuweisen. Gleichzeitig ist sie aber durch ihren relativ hohen Aufwand auch nur beschränkt für die Routinediagnostik geeignet. Sie eignet sich somit eher für Qualitätskontrolle und wissenschaftliche Fragestellungen.

Antikörpernachweis

Im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen ist die Bedeutung von Antikörpernachweisen bei der Diagnostik der Malaria mehr als limitiert. Sie erlauben zwar den Nachweis einer durchgemachten Erkrankung, nicht aber den einer akuten Infektion. Ihre Anwendung ist daher auf wenige Spezialgebiete beschränkt, wie zum Beispiel epidemiologische Studien oder das Screening in Blutbanken.

Klinik

Fieber ist das klassische Leitsymptom jeder Malaria, ein bestimmter Fiebertypus oder eine bestimmte Fieberhöhe am Krankheitsbeginn jedoch nicht. Auch wenn Fieber bei den meisten Malariapatienten nachweisbar ist, so ist es dennoch kein sine qua non für die Diagnose einer Malaria. Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerzen, insbesondere aber auch Durchfall sind häufige, oft das klinische Bild dominierende Symptome. Auch die Veränderungen im Blutbild und in der Blutchemie sind unspezifisch. Die meist mit dem klinischen Bild der Malaria assoziierten regelmäßigen Fieberschübe (kontinuierlich bei der Malaria tropica, alle 48 Stunden bei Malaria tertiana und alle 72 Stunden bei der Malaria quartana) sind zwar besonders bei längerem Krankheitsverlauf häufig zu beobachten, können jedoch auch fehlen. Während sich die „benignen“ Malariaformen (tertiana und quartana) klinisch meist auf das fieberhafte Zustandsbild beschränken, zeigen sich bei der Malaria tropica im späteren Krankheitsverlauf sehr rasch durch Sauerstoffmangel in verschiedenen Organen bunte klinische Bilder, wobei die zerebrale Malaria (mit einer Vielzahl möglicher neurologischer Symptome) bei mehr als 80 Prozent der unbehandelten Erkrankten

dominiert. Ein Abdriften ins Lungenödem und ein beginnendes Multiorganversagen sind prognostisch ernst zu bewerten. Unbehandelt liegt die Letalität der M. tropica beim nichtimmunen Europäer bei 40 bis 60 Prozent. Bei rechtzeitiger (Zeitpunkt der Intervention ist oft entscheidend für den Ausgang) und chemotherapeutisch korrekter Behandlung sowie entsprechenden intensivmedizinischen Ressourcen sinkt die Letalität auf rund ein Prozent.

Therapie

Die Therapiekonzepte hängen von der infizierenden Plasmodien-Spezies und dem Schweregrad der klinischen Erkrankung ab. Während die Therapie der Malaria tropica (P. falciparum) insbesondere durch eine Anpassung an das regionale Resistenzmuster gekennzeichnet ist, so steht bei der Malaria tertiana (P. vivax und P. ovale) die Behandlung der Leberstadien (der so genannten Hypnozoiten) im Vordergrund. Weiters muss bei der Therapie der Malaria tropica zwischen der Behandlung der schweren und unkomplizierten Malaria unterschieden werden.

Medikamentenresistenz

Eine der größten Herausforderungen sowohl für die optimale Therapie als auch für die Prophylaxe - speziell der Malaria tropica - stellt zweifellos die rasch zunehmende Entwicklung von Resistenzen gegenüber praktisch allen derzeit verfügbaren Medikamenten dar. Eine umfassende Kenntnis der regional stark unterschiedlichen Resistenzmuster aber auch der Malariaepidemiologie ist daher die Grundvoraussetzung für die adäquate Therapie und Prophylaxe (Abb. 1).

Therapie der unkomplizierten Malaria tropica (P. falciparum)

In den wenigen Gegenden, in denen bisher keine Chloroquin-Resistenz nachgewiesen wurde, kann die unkomplizierte Malaria tropica theoretisch auch weiterhin mit Chloroquin (Resochin®) therapiert werden. Da jedoch mittlerweile neuere, besser wirksame Kombinationspräparate verfügbar sind, kommt dieses Medikament heute nur

noch sehr selten zum Einsatz. Grundsätzlich eignen sich fast alle Therapien auch als Stand-by-Medikation. Da diese meist ohne adäquate Diagnostik erfolgt und von Laien angewandt wird, stehen dabei besonders die einfache Anwendung (also ein möglichst einfaches Therapieschema) und gute Verträglichkeit im Vordergrund.

Mefloquin: LARIAM®

Mefloquin stellt ein Malariamedikament der neueren Generation dar. Es ist ebenfalls ein Chinin-Abkömmling und wirkt auch auf die Blutformen des Erregers. Außer in Gebieten mit Multiresistenz (Indochina) ist dieses Medikament als gut wirksam einzustufen. Neuere Untersuchungen haben aber nachdrücklich belegt, dass Mefloquin in erster Linie hinsichtlich der Verträglichkeit problematisch ist - dies eindeutig mehr in der Therapie, jedoch auch in der Prophylaxe. Die Hauptnebenwirkungen betreffen neuropsychiatrische Probleme wie Schwindel, Schlaflosigkeit, Panikattacken, Depressionen. Sie treten dann umso schwerer und häufiger auf, wenn der Patient diesbezügliche Episoden in der Anamnese hat. Vor jeder Verschreibung des Mefloquin ist daher eine genaue Explorationspflicht. Die Verwendung des Mefloquin als Stand-by ist zwar aus Überlegungen der Wirksamkeit des Malaria-Medikamentes heraus denkbar, die wirklich schlechten Daten zur Verträglichkeit und die häufigen Ressentiments der Patienten disqualifizieren das Präparat für diese Indikation aber weitgehend - dies umso mehr, als besser verträgliche Optionen vorhanden sind. Mefloquin ist für die Prophylaxe im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft freigegeben; im ersten Trimenon nur nach Nutzen/Risiko-Abwägung.

Bevorzugter Einsatz: Prophylaxe

Atovaquon-Proguanil (MALARONE®)

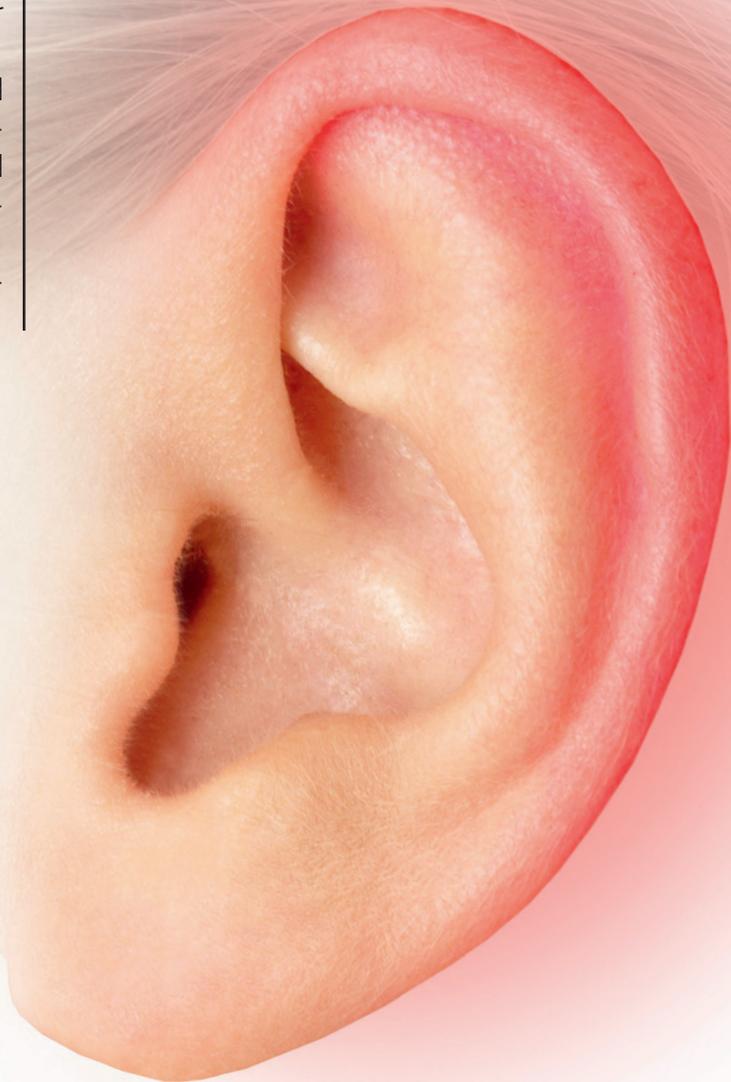
Das aus Proguanil und Atovaquone bestehende Kombinationspräparat ist schnell wirksam und gilt als im Allgemeinen sehr gut verträglich. Die komplette Therapie einer M. falciparum besteht aus drei Einzeldosen an drei aufeinander folgenden Tagen. Es ist für Kinder ab elf Kilogramm zugelassen; eine spezielle Formulierung ►►

Achtung: Fortbildung von gestern kann Ihre Gesundheit gefährden!

Auricula ardens

(Glühohr)

Schmerzhafte Entzündung der Ohrmuschel, die unbehandelt zu Gleichgewichtsstörungen und pathologischer Fortbildungsunlust führen kann. Gefährdet sind vor allem Personen, die Unterlagen und Teilnahmebestätigungen mittels exzessiven Telefonkontakts „ohrganisieren“ müssen.



Gesünder: Das online Fortbildungskonto! Mit einem Click zur übersichtlichen Fortbildungsdokumentation ohne Stress und Papierkrieg: www.meindfp.at



powered by



MERCKacademy
Fortbildung für beste Aussichten





► für Kinder ist verfügbar. Sein Nachteil ist bei der Prophylaxe durch die tägliche Anwendung der hohe Preis. Es ist in der Selbstverwendung ein gut einsetzbares Medikament, da der Patient sich damit einerseits kaum Schaden zufügen kann und andererseits eine gute Wirksamkeit gegeben ist. Hinsichtlich der Anwendung in der Gravidität liegen keine Erfahrungen aus dem Humanbereich vor, im Tierversuch ergab sich bisher kein Hinweis auf Teratogenität. Zu beachten ist, dass die Resorption von Atovaquon aus dem Darm nach oraler Aufnahme von der gleichzeitigen Zufuhr fettreicher Nahrung abhängig ist (zum Beispiel auch Milch) und die Gabe daher nicht auf nüchternen Magen erfolgen sollte.

Bevorzugter Einsatz: Therapie der unkomplizierten Malaria, Kurzzeitprophylaxe (bis drei Monate), Notfallselbstmedikation

Doxycyclin (Vibramycin®)

Doxycyclin ist ein außerordentlich zuverlässiges und auch in der Langzeitanwendung unproblematisches Malaria-prophylaktikum, das stark unterbewertet ist. Es gibt praktisch keine Prophylaxe-Versager. Es ist ungeeignet als Notfall-selbstmedikation. Neuere Daten deuten darauf hin, dass Doxycyclinmonohydrate (zum Beispiel Vibramycin®) den Doxycyclinhyclaten (zum Beispiel Doxybene®) deutlich überlegen sind, wenn es um die Wahrscheinlichkeit dermatologischer Reaktionen bei chronischer Einnahme und gleichzeitiger Sonnenbestrahlung geht. Die bisherigen Erfahrungen haben auch gezeigt, dass Hautreaktionen an sich relativ selten auftreten; trotzdem sollten Badeurlauber von dieser Medikation Abstand nehmen. Aus anderer Indikation (Q-Fieber-Endocarditis) weiß man, dass

eine Einnahme von bis zu fünf Jahren und 100 mg täglich - wenn auch bei einer kleinen Patientenzahl - keine Probleme ergab. Die Lehrmeinung sagt heute, dass eine Einnahme bis zu zwei Jahre im Sinn einer kontinuierlichen Prophylaxe vertretbar ist. Doxycyclin ist auch in der Therapie als Co-Medikation zu Chinin einsetzbar, niemals jedoch als alleiniges Therapeutikum.

Bevorzugter Einsatz: Prophylaxe; ev. als Co-Medikation in der Therapie mit Chinin

Artemether-Lumefantrin (Riamet®)

Diese Kombination zählt zu den so genannten Artemisinin basierenden Kombinationspräparaten (ACTs), die heute in den meisten Malaria-endemischen Gebieten als Standardtherapie zum Einsatz kommen. Es ist schnell wirksam und gilt als im Allgemeinen sehr gut verträglich, ist jedoch

Stand by und Prophylaxe: Vor- und Nachteile

Notfallselbstmedikation („Stand by“)

Vorteile

- Billiger als Prophylaxe
- Bei guter Aufklärung (schriftlich!) geringere Compliance-Probleme
- Medikation erfolgt erst im Anlassfall vor Ort
- Einsatz ist selten (1,5% der Reisenden)
- Höhere therapeutische Nebenwirkungsquote wird durch seltenen Einsatz aufgewogen
- Bisher keine Todesfälle an Malaria bei korrekter Nutzung

Nachteile

- Begleitendes Erbrechen (häufiges Symptom der Malaria und häufige Nebenwirkung der Präparate) kann Therapieerfolg beeinträchtigen, Mefloquin in der Laientherapie extrem ungünstig
- Lipophilie der Komponenten des Malarone und des Riamet erschweren die Selbstbehandlung bei Übelkeit
- 1,35% aller Reisenden riskieren unkontrolliert und unbeaufsichtigt schwere Nebenwirkungen durch Medikamenteneinnahme ohne wirklichen Grund, nur 0,15% nehmen NSM berechtigterweise
- Die (oft schweren) Nebenwirkungen erzwingen unmittelbare ärztliche Intervention - mit den entsprechenden Risiken

Permanente Prophylaxe

Vorteile

- Größter Vorteil ist sicherlich die Überprüfung der Verträglichkeit des Malariamedikamentes VOR Reiseantritt und die Option des Wechsels
- Die hohe Sicherheit der korrekten permanenten Prophylaxe ist v.a. bei Risikoreisenden (ältere polymorbide Personen, Immunsupprimierte, Herz-Kreislaufpatienten u.a.) ein Vorteil gegenüber einer Therapie
- Interaktionen mit Dauermedikationen können vor Reiseantritt geklärt werden

Nachteile

- (Meist) teuer
- Reisende fürchten nach Lektüre des Beipackzettels Nebenwirkungen und brechen ab
- Erfordert Einnahmedisziplin auch NACH der Reise
- Bei geringem Malariarisiko sicherlich negative Nutzen-Risiko Relation

Tab. 3

durch seine Artemisinin-Komponente nicht für die Prophylaxe geeignet. Die komplette Therapie einer falciparum Malaria besteht aus sechs Einzeldosen verteilt auf drei aufeinander folgende Tage. Es ist für Kinder ab fünf Kilogramm zugelassen. Hinsichtlich der Anwendung in der Gravidität liegen derzeit noch wenige Erfahrungen aus dem Humanbereich vor. In diesem Fall sind beide kombinierten Substanzen lipophil; es gilt daher zu beachten, dass für eine adäquate Resorption aus dem Darm eine gleichzeitige Zufuhr fettreicher Nahrung wichtig ist (zum Beispiel auch Milch). Riamet® ist außerordentlich gut wirksam, auch gegen multiresistente Malaria tropica-Stämme. Ebenfalls hervorragend ist das Nebenwirkungsprofil, das in allen bisherigen Studien keinen Hinweis auf schwerwiegende Folgen ergab. An Nebenwirkungen wurden vor allem Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gemeldet, dies allerdings im Rahmen der Behandlung von Malariakranken, was eine eindeutige Zuordnung der Probleme zum Präparat unmöglich macht, da diese Symptome auch krankheitsimmanent sind. Über Interaktionen mit anderen Medikamenten ist noch wenig bekannt. Eine gleichzeitige Gabe von Chinin oder Halofantrin sollte vermieden werden.

Bevorzugter Einsatz: Therapie der unkomplizierten Malaria, Notfallselbstmedikation

Chinin

Chinin ist ebenso wie Chinidin ein Cinchonalkaloid, das aus der Chinarinde gewonnen wird und ist das älteste heute noch verwendete Malariamedikament, ist allerdings heute in vielen Ländern kaum mehr erhältlich. Chinin findet heute vor allem in der Therapie der schweren Malaria Anwendung, kann aber auch allein beziehungsweise in Kombination (zum Beispiel mit Doxycyclin) für die Therapie der unkomplizierten Malaria tropica verwendet werden. Es hat eine sehr kurze Halbwertszeit und muss daher dreimal täglich und über mindestens sieben Tage verabreicht werden. Chinin zeigt einen vergleichsweise langsamen Wirkungseintritt und ein charakteristisches Nebenwirkungsspektrum: Es führt nach mehrtägiger Einnahme zum

so genannten Cinchonismus (typischerweise mit Ohrensausen, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Erbrechen). Zu beachten ist insbesondere auch, dass Chinin zu einer weiteren Senkung des bei vielen Malaria-Patienten ohnehin niedrigen Glucosespiegels führen kann. Infolge seines Nebenwirkungsprofils ist Chinin nicht für die Prophylaxe geeignet, sehr wohl aber für die Therapie während der Schwangerschaft (nicht allerdings in Kombination mit Doxycyclin).

Bevorzugter Einsatz: Therapie der schweren Malaria tropica

Antibiotika

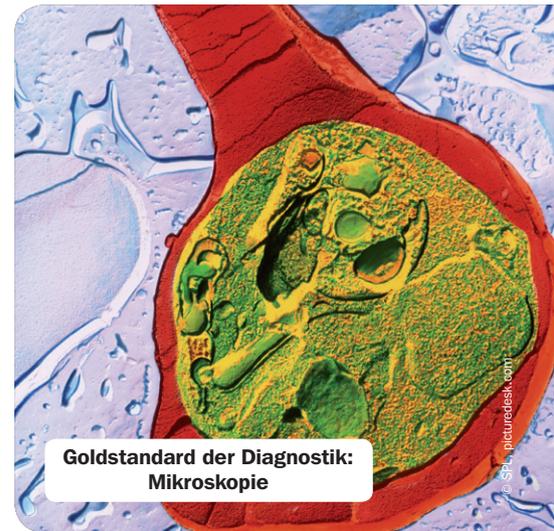
Mehrere Antibiotika finden in der Therapie der unkomplizierten Malaria tropica Anwendung. Das gilt insbesondere für Doxycyclin, aber auch für Clindamycin und Azithromycin. Alle erwähnten Antibiotika zeigen einen sehr langsamen Wirkungseintritt, müssen daher unbedingt mit einer schneller wirkenden Substanz (zum Beispiel mit einem Artemisininderivat oder Chinin) kombiniert werden. Eine siebentägige Therapie mit Chinin und Doxycyclin gilt als eine der verlässlichsten (allerdings auch nebenwirkungsträchtigsten) Therapien der Malaria tropica. Es gilt zu bedenken, dass Doxycyclin niemals in der Schwangerschaft und bei Kindern unter acht Jahren angewendet werden darf.

Künftige Therapieoptionen

Die Forschungen der letzten Jahre haben sich vor allem auf die Entwicklung neuer Artemisinin basierender Kombinationstherapien (ACTs) konzentriert. Dazu zählt unter anderem auch Dihydroartemisinin und Piperaquin (Eurartesim®), eine im Allgemeinen gut verträgliche Kombination aus einem Artemisininderivat und einem Chloroquinverwandten mit sehr langer Halbwertszeit.

Therapie der Malaria tertiana (P. vivax, P. ovale)

Die Therapie der Malaria tertiana unterscheidet sich in zwei grundlegenden Aspekten von jener der Malaria tropica. Einerseits ist hier die Resistenzlage (abgesehen von einer geographisch limitierten



Goldstandard der Diagnostik: Mikroskopie

Chloroquinresistenz in Ozeanien und Teilen Südostasiens bei P. vivax) deutlich besser, andererseits gilt es hierbei unbedingt die Behandlung der Leberstadien (Hypnozoiten) in die Therapie einzubinden. Die Standardtherapie der Malaria tertiana besteht daher in der Gabe von Chloroquin (mit Ausnahme von P. vivax in Indonesien und Papua Neuguinea - hier bieten sich ACTs als Alternative an) und dem einzigen derzeit verfügbaren Hypnozoitizid Primaquin. Primaquin ist ein 8-Aminoquinolin, das 14 Tage hindurch täglich eingenommen werden muss, um die Leberstadien zu eliminieren. Zu beachten ist besonders, dass es bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel zu gravierenden Nebenwirkungen kommen kann. Eine Testung auf G6PD-Mangel ist daher vor Anwendung von 8-Aminoquinolinen unbedingt indiziert.

Therapie der Malaria quartana und P. knowlesi malaria

Weder P. malariae noch P. knowlesi bilden Hypnozoiten aus. Auch gibt es keine Berichte von weitreichenden Resistenzen gegenüber Chloroquin, das somit die Standardtherapie darstellt.

Therapie der schweren Malaria tropica

Das komplexe klinische Bild der schweren Malaria stellt immer eine intensivmedizinische Herausforderung dar. Patienten, die zumindest eines der von der WHO definierten Kriterien für schwere Malaria erfüllen, bedürfen raschest einer parenteralen Malariatherapie. Darüber hinaus ist eine umfassende intensivmedizinische Betreuung des Patienten notwen-



► dig. Mittel der Wahl für die antiparasitäre Therapie ist derzeit nach wie vor Chinin. Zu beachten ist auch hier, dass Chinin (ähnlich wie auch Chinidin) zu Hypoglykämien führt. Eine Alternative stellt die intravenöse Gabe von Artesunat dar. Verfügbare Daten aus Asien belegen zwar eine klare Überlegenheit von Artesunat gegenüber Chinin im Sinne einer verringerten Mortalität, die Publikation entsprechender Daten aus Afrika steht allerdings noch aus.

Prophylaxe

Die Malariaphylaxe stützt sich auf mehrere Säulen:

- Infektionsverhütung durch IPM („Insect Protection Measures“): bei konsequenter Anwendung bis zu 50 Prozent Infektionsreduktion
- Krankheitsverhütung durch Chemoprophylaxe (tötet meist bereits entwickelte Blutformen des Erregers): Effizienz mehr als 95 Prozent bei korrektem Präparat und Einnahme
- Krankheitsbehandlung durch EST („emergency self treatment“) oder NSM: Malariamedikament wird erst nach (subjektivem) Krankheitsbeginn zur Therapie eingenommen

Insect Protection Measures, IPM

Diese Maßnahmen sind die einzigen, die eine echte Infektionsverhütung bewirken. Im Fall der Malaria kann davon ausgegangen werden, dass die Hauptaktivitätszeit der Anopheles die Dämmerungs- und Nachtstunden sind, daher sind die IPM vor allem dann notwendig. Bedenkt man jedoch, dass zahlreiche andere Infektionen in den Tropen durch nicht nur dämmerungsaktive Stechmücken übertragen werden (Dengue, Chikungunya, Japan Encephalitis, Gelbfieber u.v.a.), sollte jeder Tropenreisende auch tagsüber Mückenschutz betreiben.

Methoden:

- Tragen hautbedeckender Kleidung (idealerweise mit zwei Prozent Permethrin imprägniert)
- Einreiben von repellents (DEET, Icaridin, u.a.); nur Markenprodukte verwenden!

- Schlafen in mückensicheren Räumen (Fliegengitter, Klimaanlage)
- Moskitonetze (Bettnetze, vorzugsweise imprägniert)
- Diverse Insektizide

Die Kombination der einzelnen Methoden erhöht die Effizienz.

Chemoprophylaxe und Notfallselbstmedikation

Die meisten Chemoprophylaktika und Malaria-Notfallselbstmedikationen sind rein blutschizontozid, das heißt sie töten die in den Erythrozyten befindlichen Malaria-Parasiten ab, wirken aber nicht auf die exoerythrozytäre Schizogonie (Ausnahme: Atovaquon/Proguanil) und nicht auf die bei *P. vivax* für Spätrezidive (Relaps) verantwortlichen Hypnozoiten.

Besonders wichtig ist die Entscheidung, ob man einen Reisenden in ein malariaendemisches Gebiet nun mit einer kontinuierlich einzunehmenden Chemoprophylaxe versorgt oder ob ein Malariamedikament zur Selbstmedikation als ausreichend empfunden wird (Tab. 3).

Um die Entscheidung zu erleichtern, sollte in der Beratung ein Punkteprogramm mit dem Reisenden abgearbeitet werden.

- Malariarisiko in der zu bereisenden Region (siehe dazu Malariaepidemiologie)
- Zu erwartendes persönliches Risiko, das durch Reiseroute im Endemiegebiet, der Unterbringung und dem Reisestil beeinflusst wird
- Aufenthaltsdauer
- Resistenzsituation für *P. falciparum* und in der westpazifischen Region auch für *P. vivax*
- Persönliche Kontraindikationen für einzelne Malariamedikamente (cave: auf Interaktionen mit Dauermedikation achten!!)
- Persönliche Unverträglichkeiten
- Persönliches Complianceprofil und Ressentiments

Aus diesen Parametern kann eine Nutzen-Risiko-Kalkulation getroffen wer-

den, die dann bei der Entscheidung hilft. Überdies bieten mehrere Internetseiten Detailinformationen zum Malariarisiko, zur Speziesverteilung und Saisonalität des Malariarisikos an:

www.cdc.gov/travel/yellowBookCh5-MalariaYellowFeverTable.aspx und www.who.int/ith/countries/en/index.html.

Die deutschsprachigen Länder Europas haben in einem jahrelangen Konsensprozess gemeinsame Prophylaxe-Empfehlungen ausgearbeitet, die im Vergleich zu WHO und CDC mehr Gewicht auf die sogenannte Notfallselbstmedikation als auf die permanente Prophylaxe legen. Die zonale Einteilung der malariaendemischen Regionen in Prophylaxegebiete und Selbstmedikationsgebiete bietet einen relativ einfachen Zugang zur Prophylaxeempfehlung (Abb. 1).

Es sei abschließend ausdrücklich betont, dass die Empfehlungen zur Malariaphylaxe niemals dogmatischen Charakter haben, sondern Grundlage für eine individuell anzustrebende Entscheidung sein sollen. ◀◀

Literatur bei den Verfassern

*) **Priv. Doz. Dr. Harald Nödl, Univ. Prof. Dr. Herwig Kollaritsch;** beide: Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Kinderspitalgasse 15, 1010 Wien, Tel.: 01/4277-64850, Fax: DW 64899, E-Mail: herwig.kollaritsch@meduniwien.ac.at

Herausgeber:

Österreichische Gesellschaft für Reise- und Touristikmedizin

Lectureboard:

Univ. Prof. Dr. Heinz Stemberger/Institut für Reise- und Tropenmedizin, Wien
Univ. Doz. Dr. Christoph Wenisch/Kaiser Franz Josef-Spital/4. Medizinische Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin, Wien
Univ. Prof. Dr. Walter H. Wernsdorfer/Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

