

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Universität Leipzig und der Klinik für Infektions- und Tropenkrankheiten, Nephrologie und Geriatrie des Städtischen Klinikums „St. Georg“ Leipzig

St. Schubert, B. Ruf

Komplizierte Malaria tropica und ihre Verhütung

Seitdem es auch in den Neuen Bundesländern leicht möglich ist, tropische Länder zu bereisen, werden wir als Ärzte hier ebenfalls häufiger mit Erkrankungen durch den Ferntourismus konfrontiert. Eine besondere Herausforderung stellt dabei die Malaria (M.) dar, v. a. die *M. tropica* (Erreger: *Plasmodium falciparum*), da sie mit vermeidbaren Todesfällen verbunden ist. Mehrere Todesfälle und lebensgefährliche Erkrankungen allein im Raum Leipzig während der vergangenen Monate geben Anlaß, zur Verhütung solch komplizierter Verläufe Stellung zu nehmen.

In den ersten 24 Stunden nach Erkrankungsbeginn ist jede *M. tropica* leicht heilbar. Todesfälle entstehen erst in einigen Fällen durch mehrtägige Verzögerung der Diagnosestellung durch Patient und/oder Arzt. Dabei genügen jedoch verhängnisvollerweise bereits wenige Tage, und eine Verknennung ist anfangs sehr leicht möglich, da die *M. tropica* uns geläufigeren Erkrankungen täuschend ähnlich sein kann. Die ganze Tragik der leichten Verknennbarkeit offenbart sich besonders darin, daß bis in die jüngste Vergangenheit selbst erfahrene Ärzte aus Deutschland durch eigene Fehleinschätzung an Malaria verstorben sind. Durch diese leichte Verknennbarkeit und die kurze Zeitspanne zwischen einfacher Heilbarkeit und infauster Prognose gehört die *M. tropica* sicherlich zu den heimtückischsten Erkrankungen in der Medizin überhaupt. Die leichte Verwechselbarkeit führt in Einzelfällen sogar dazu, daß bei erkrankten Tropenrückkehrern, bei denen sofort an die Malaria gedacht wurde, das Vorliegen einer Malaria einfach nicht für möglich gehalten wird und man zunächst nicht weiter danach fahndet, weil ein ganz typisches klinisches Bild wie bei einem grippalen Infekt, einer Bronchopneumonie, akuten Gastroenteritis, Pyelonephritis o. ä. vorliegt. Dazu kommt als nächste tückische Eigenschaft der Verlauf: Oft bessern sich in den Folgetagen zunächst die subjektiven und objektiven Beschwerden, was leicht zu falscher Sicherheit führt. Wer noch nie mit dieser Problematik zu tun hatte, fühlt sich dann erst recht in der Annahme eines grippalen Infektes oder in der Richtigkeit einer Antibiotikaverordnung unter Verdacht auf eine bakterielle Infektionskrankheit scheinbar bestätigt.

Nach einigen Tagen, oft innerhalb weniger Minuten, tritt ein lebensbedrohlicher komatöser oder Schockzustand ein, bei dem nicht in jedem Falle trotz sofortiger Therapie und Einweisung auf eine Intensivtherapiestation mit spezieller Erfahrung das Krankheitsbild beherrscht werden kann und der Patient schließlich am Multiorganversagen verstirbt. Wenn bei Diagnosestellung bereits reife Teilungsformen (sog. erwachsene Schizonten), die sich lange Zeit lediglich in den parenchymatösen Organen aufhalten, im peripheren Blut erscheinen, ist die Prognose nahezu infaust (Abb 1).

Dem Gesagten zufolge kann die Verhütung komplizierter *M. tropica*-Fälle nur in der Frühdiagnostik bestehen - möglichst in den ersten 24 Stunden nach Krankheitsbeginn. Zeitlich kann eine *M. tropica* frühestens 6 Tage nach Einreise in ein Malariagebiet bis maximal 6 Monate nach Verlassen des Gebietes auftreten. In diesem Zeitraum sollte daher bei folgenden akuten Gesundheitsstörungen unverzüglich eine Malariadiagnostik veranlaßt

(oder mitveranlaßt) werden:

- Fieber/Schüttelfrost (unregelmäßig, teilweise septisch, teilweise vom Kontinua-Typ, jedoch bis zu 10 % der Fälle subfebril oder afebril!) (2)
- akute grippale Symptome (Kopf-, Glieder-, Rückenschmerzen)
- akute Abgeschlagenheit
- akutes Erbrechen oder Brechdurchfall
- akute bronchitische Reizungen
- akute Wesensveränderungen wie Reizbarkeit und Desorientierung

Häufigste Differentialdiagnose, aber auch häufigste fatale Fehldiagnose stellt der „grippale Infekt“ dar.

Der Goldstandard der **Diagnostik** besteht im Blutausschlag und „Dicken Tropfen“. Die Blutentnahme muß nicht - im Gegensatz zu früherer Ansicht - im Fieberanfall geschehen. Erfolgt sie nicht in einem hämatologischen Labor, kann eine EDTA-Blutmonovette in ein darin erfahres Labor eingeschickt werden. Auf alle Fälle haben Auswertung und Rückinformation an den Arzt innerhalb von 24 Stunden zu erfolgen. Ein negatives Ergebnis schließt Malaria nicht aus, bei Fortbestehen der

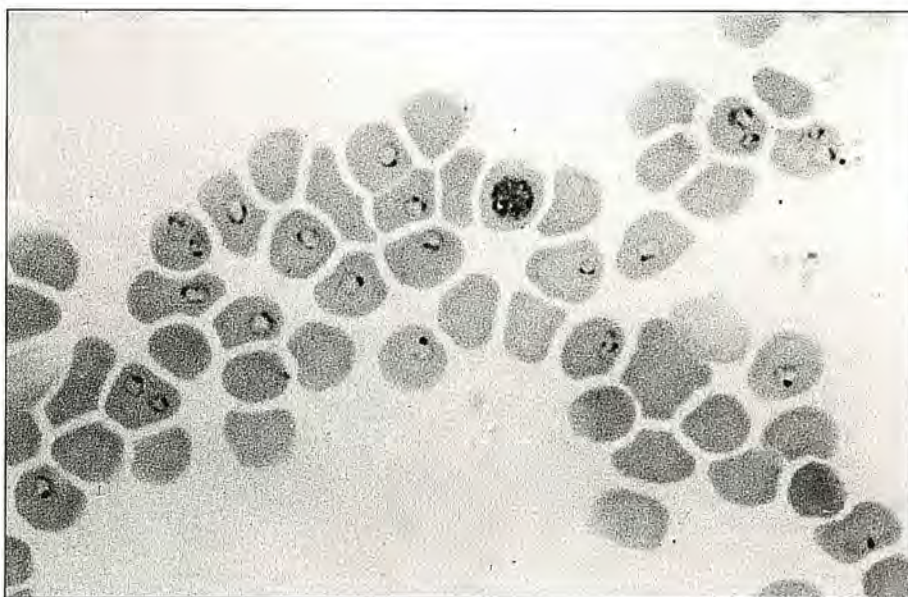


Abbildung 1:

Malaria tropica im Blutausschlag mit typischen „Siegelringformen“ sowie einem sogenannten erwachsenen Blutschizonten (reife Teilungsform) - einige Tage nach Erkrankungsbeginn. Wenn die Malaria in solch einem Stadium festgestellt wird, ist die Prognose trotz aller intensivmedizinischen Bemühungen nahezu infaust, da bei der *M. tropica* die erwachsenen Blutschizonten fast ausschließlich erst in der Agonie im peripheren Blut erscheinen (1) und daher ein prognostisch äußerst ungünstiges Zeichen darstellen (s. Text).

Beschwerden sind Wiederholungsuntersuchungen erforderlich. Bestehen bei der ambulanten Erstvorstellung die Beschwerden bereits seit mehreren Tagen oder sind bereits am ersten Tag schwere Krankheitssymptome vorhanden, sollte eher unverzüglich - ohne ambulante Diagnostik - eine stationäre Einweisung unter Malariaverdacht erfolgen. Für die Abschätzung, ob bereits eine fortgeschrittene *M. tropica* vorliegt und ein baldiges Umkippen in eine komplizierte Verlaufsform bevorstehen kann, ist die Thrombozytenzahl sehr nützlich, da es im Prinzip keine komplizierte *M. tropica* ohne Thrombopenie gibt. Das Blutbild einschließlich der Thrombozytenzahl sollte daher stets bei Malariaverdacht mitbestimmt werden, und bei einer Thrombopenie unter $50/\mu\text{l}$ sollte unverzüglich eine stationäre Einweisung zur weiteren Abklärung erfolgen, zumal außer der Malaria auch andere akute Infektionskrankheiten oder sogar Hämoblastosen vorliegen können. Demgegenüber kann bei normaler Thrombozytenzahl, wenn noch kein Malariauntersuchungsergebnis vorliegt und kein schwerkranker Zustand besteht, der Patient auf alle Fälle für mindestens den nächsten Tag ambulant weiterbeobachtet werden.

Ob der jetzt zur Verfügung stehende Malaria-Schnelltest zukünftig den mikroskopischen Erregernachweis weitgehend ersetzen kann, bleibt abzuwarten. In der Hand des Arztes, eventuell auch des geübten Laien kann er eine wertvolle Soforthilfe darstellen, seine Bewährung für die Praxis steht aber noch aus. Außerdem sind ökonomische Gesichtspunkte für den niedergelassenen Arzt zu bedenken.

Die serologischen Methoden sind niemals für die Akutdiagnostik der Malaria angezeigt. Unter stationären Bedingungen gehören bei unklaren, hochfieberhaften Zuständen normalerweise Blutkulturen und kalkulierte Antibiotikainfusionen zu den ersten Maßnahmen. Danach wird gewöhnlich mehrtägig der weitere Verlauf bis zum Eintreffen der mikrobiologischen Kulturergebnisse abgewartet. Dies kann jedoch bei Vorliegen von *M. tropica* zum Verhängnis werden. Es sollte daher stets bei Patienten, die sich innerhalb der letzten 6 Monate in den Tropen befanden, eine Malariadiagnostik an erster oder mit an

erster Stelle stehen. Weiterhin sollte, auch wenn keine Tropenreiseanamnese vorliegt, lieber einmal mehr bei unklarem Fieber und gleichzeitiger Thrombopenie eine sofortige Malariadiagnostik mit veranlaßt werden, da durch den intensiven interkontinentalen Flugverkehr und Massentourismus gelegentlich infektiöse Malaria-Mücken zu uns nach Mitteleuropa eingeschleppt wurden und hier bereits in unserer einheimischen Bevölkerung, wenn auch extrem selten, zu Malariainfektionen - dann häufig mit letalem Ausgang - geführt haben („Flughafenmalaria“, „Rucksackmalaria“ - s. u.).

Zum Therapiebeginn: Wird in entlegenen Krankenhäusern eine komplizierte Malaria festgestellt oder vermutet, sind in Anbetracht der Seltenheit oder des erstmaligen Vorkommens dieser Problematik für das Krankenhaus Malariamedikamente in der Regel nicht sofort verfügbar. Dies betrifft besonders Chinin- bzw. Chinidinampullen für erbrechende und komatöse Patienten. In diesen Fällen ist es immer gerechtfertigt, von dem meist vorhandenen Doxycyclin, welches ebenfalls eine gewisse Malariawirksamkeit besitzt, 200 mg (Erwachsene) intravenös vor dem Abtransport oder der Notverlegung in eine entsprechende Intensivtherapiestation zu applizieren, neben all den anderen Sofortmaßnahmen, die zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen erforderlich sind. Eine Chance, das Leben dieser Malaria-Patienten mit beginnendem Multiorganversagen doch noch zu retten, besteht besonders in internistischen Intensivtherapiestationen, die über das gesamte Repertoire der Behandlungen von akutem Herzkreislaufversagen, akutem respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS), akutem Nierenversagen, disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC), septischer Schockbehandlung und partiellem Blutaustausch verfügen, gleichzeitig die Besonderheiten in der Behandlung komplizierter Malariaerkrankungen kennen (z. B. möglichst geringe Infusionsvolumina) und zusätzlich die neuen Erkenntnisse für die Verbesserung der Überlebenschancen, die in internationalen Malariazentren gewonnen werden (zukünftig möglicherweise durch zusätzlichen Einsatz von bestimmten Immunmodulatoren u. a.), ständig ver-

folgen und rasch in die Behandlung von solch verzweifelten Fällen überführen. Als entsprechende Intensivtherapie- bzw. Anlaufstationen in Sachsen können u. a. genannt werden:

- Universität Leipzig, Medizinische Klinik und Poliklinik I - Arbeitsbereich Intensivmedizin/Station IN 1A (Tel. (03 41) 9 71 27 05)
 - Städtisches Klinikum „St. Georg“ Leipzig, ITS der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie (Tel. (03 41) 9 09 25 87)
 - Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Aufnahmestation P 47 (Tel. (03 51) 4 80 14 27)
 - Krankenhaus Küchwald des Klinikums Chemnitz, Internistische Intensivtherapiestation (Tel. (03 71) 33 34 25 11)
- Diese Stationen stehen in engem Kontakt mit den tropenmedizinischen Einrichtungen am Ort und im jeweiligen Klinikum.

Es ist hier nicht Raum, auf die **Prophylaxe** gegenüber Malariaerkrankungen näher einzugehen. Soviel sei erwähnt: Einen absoluten Schutz gibt es nicht. Mückenschutz - bei starker Mückenexposition (Individualtourismus unter einfachen Bedingungen u. a.) gegebenenfalls mit Imprägnieren der Kleidung vor Reiseantritt (z. B. Nobite*) - ist überall bedeutsam, schließlich auch gegenüber anderen mückenübertragenen Erkrankungen wie Dengue-Fieber. In Hochrisikogebieten der *M. tropica* kann die Erkrankungsgefahr zusätzlich durch prophylaktische Medikamenteneinnahme vor, während und bis 4 Wochen nach Aufenthalt deutlich gesenkt, aber (infolge von Erregerresistenzen u. a.) niemals absolut beseitigt werden. Von den 34 bekanntgewordenen sächsischen Malariapatienten 1997 hatten z. B. immerhin 13 eine vollständige Prophylaxe durchgeführt (3). Im allgemeinen wird die Malariagefahr überschätzt. Sie ist in den subsahelischen Staaten Afrikas wie Gambia und Kenia mit Abstand am höchsten und liegt hier bei 4-wöchigem Aufenthalt ohne medikamentöse Prophylaxe bei etwa 3 %, während sie in vielen Gebieten Lateinamerikas und Südasiens lediglich etwa 0,05 % beträgt. Nebenwirkungen der Medikamente und Erkrankungsrisiko sind gegeneinander abzuwägen. Eine Malariakarte, wie sie zur Beratung in der Schweiz verwandt

wird, eignet sich dafür viel besser als die in Deutschland immer noch gebräuchliche Karte mit den ABC-Regionen, aus denen das Erkrankungsrisiko nicht hervorgeht, sondern lediglich die Höhe der Erregerresistenz gegenüber Chloroquin. Insgesamt kann nicht genug betont werden: **Medikamente zur Malariaprophylaxe können lediglich das Erkrankungsrisiko senken, Malariatodesfälle dagegen lassen sich nur durch Frühdiagnose vermeiden - unabhängig davon, ob eine medikamentöse Prophylaxe durchgeführt wurde oder nicht.**

Hinsichtlich Früherkennung werden auch in Deutschland die weitaus meisten Malariaerkrankungen frühzeitig genug erfaßt und adäquat behandelt. Mit 2,5 % (25 Todesfälle unter den ca. 1000 Malariaerkrankungen) ist die Malariatalität unter deutschen Tropenreisenden jedoch 1996 im Vergleich zu den Vorjahren wieder angestiegen und gleichzeitig höher gewesen als in europäischen Nachbarländern wie der Schweiz, wo sie im selbigen Jahr nur bei 1,5 % lag, obwohl dort - im Gegensatz zu Deutschland - für viele außerafrikanische Tropengebiete generell keine Medikamente zur Malariaprophylaxe empfohlen werden. Zurückgeführt wird diese günstigere Bilanz auf einen signifikant besseren tropen- und reisemedizinischen Kenntnisstand bei schweizerischen Ärzten im Vergleich zu deutschen Ärzten, wie eine Studie ergab (durchgeführt in der Nordschweiz und Südwestdeutschland (4); Sachsen war nicht beteiligt).

Da man am besten anhand von Beispielen

aus der Praxis lernt, seien abschließend einige **charakteristische Fälle** aus der Literatur und aus eigenen Erfahrungen dargestellt:

- Von einem Ehepaar erkrankte einige Tage nach einem Kenia-Urlaub die Ehefrau mit Fieber. Der hinzugezogene Arzt veranlaßte sofort eine Malariadiagnostik, das Ergebnis war negativ. Einige Tage später erkrankte der Ehemann ebenfalls mit Fieber. Da es seiner Frau inzwischen wieder besser ging, wurde der Arzt zunächst nicht geholt, sondern erst nach 6 Tagen, als sich sehr rasch eine Bewußtlosigkeit einstellte. Nach sofortiger stationärer Einweisung wurde *M. tropica* festgestellt. Nach anfänglicher Zeitverzögerung mit adäquater Antimalariatherapie erfolgte bald die Verlegung auf eine ITS, wo er trotz aller sachgerechten Therapie und trotz weitgehender parasitologischer Sanierung am 5. Tag an unbeherrschbarem Multiorganversagen verstarb (5). - Hier hatte der Anamneseschluß: „Weil es bei meiner Frau die Grippe ist, wird es bei mir auch die Grippe sein“ maßgeblich zu diesem tödlichen Verhängnis beigetragen.

- Ein langjähriger Afrikaforscher kam an einem Freitagnachmittag in eine Ambulanz, um sich Hustentropfen verordnen zu lassen. Eine von der Krankenschwester empfohlene Malariauntersuchung wurde von ihm zunächst abgelehnt - er habe schon mehrfach Malaria gehabt, das sei stets anders gewesen, diesmal habe er lediglich seit einigen Tagen etwas Bronchi-

tis, ein Malariatest könne gegebenenfalls auch am Montagmorgen durchgeführt werden. Schließlich konnte ihn die Krankenschwester doch noch überreden. Als er eine halbe Stunde später im tropenmedizinischen Labor ankam, bestanden bereits Gangunsicherheit, Schwindel und Unruhe. Es zeigte sich *M. tropica*, und gerade noch rechtzeitig konnte mit einer oralen Chinintherapie unter stationärer Beobachtung begonnen werden. Hier hätte die eigene Fehlannahme, daß Malaria immer ein gleiches Krankheitsbild hervorrufen würde, ihn beinahe das Leben gekostet. Am Montag wäre es sicher zu spät gewesen. Die Ambulanzkrankenschwester hatte ihm das Leben gerettet.

- Vor Jahren erkrankte in England ein Tropenreisender nach einem längeren beruflichen Aufenthalt in Südamerika mit Fieber und Kopfschmerzen. Die Frage des Hausarztes, ob es dort Malaria gegeben hätte, wurde verneint. Das Gebiet war malariefrei, weshalb keine Malariauntersuchung veranlaßt wurde und man einen grip-palen Infekt annahm. Nach 10 Tagen kam es rasch zu Bewußtseinstrübung und letalem Herz-Kreislaufversagen. Als Todesursache wurde zerebrale Malaria festgestellt. Wie nachträglich eruiert wurde, war der Rückflug für wenige Stunden mit einem nächtlichen Zwischenaufenthalt auf einem Flugplatz in Westafrika (Dakar/Senegal) verbunden gewesen, wo mit hoher Wahrscheinlichkeit die Malariainfektion erfolgt war (Transmalaria) (6).

- Im Juli 1996 wurde in Genf ein 50-jähriger Patient mit Fieber und Tremor stationär aufgenommen, bei dem die Erkrankung wenige Tage zuvor mit grippalen Erscheinungen begonnen hatte und bei dem sich rasch Anämie, Thrombopenie, Krampfanfälle, Schocksymptome und Nierenversagen entwickelten. Es wurde eine *M. tropica* festgestellt, jedoch trat bereits am 2. Tag trotz sofortigen Beginns mit Chinininfusionen und intensivmedizinischen Maßnahmen der Tod ein. Da sich der Patient nicht in Malariagebieten aufgehalten hatte und auch Bluttransfusionen und andere Infektionswege ausschieden, er jedoch lediglich 2,5 km vom internationalen Flughafen Genf - Cointrin entfernt wohnte, war es am wahrscheinlichsten, daß er von einer mit dem Flugverkehr eingeschleppten Anophelesmücke infiziert wurde, welche durch die in dieser Zeit im Raum Genf herrschenden hochsommerlichen Temperaturen in Flughafennähe überlebt hatte und auch infektiös geblieben war (Flughafenmalaria) (7).

- Im Dezember 1997 wurde in Südhessen eine 67-jährige Frau wegen eines flüchtigen apoplektischen Insultes zunächst eine Woche stationär behandelt, nach einer weiteren Woche war eine erneute stationäre Aufnahme wegen Fiebers bis 40 °C notwendig. Ein anfänglicher Malariaverdacht wurde wegen einer in dieser Hinsicht völlig leeren Anamnese nicht weiter verfolgt. Thrombopenie, Verbrauchskoagulopathie und Hämolyse machten eine baldige intensivmedizinische Betreuung erforderlich. Ab 5. Tag erhielt die Patientin Doxycyclin, und am 8. Tag wurden im Blutaustich überraschend Erreger von *M. tropica* entdeckt. Durch entsprechende Malaria-medikamente konnte zwar bald eine parasitologische Sanierung erreicht werden, jedoch waren bis zur 12. Krankheitswoche noch Leber- und Niereninsuffizienz vorhanden und temporäre Dialysen und maschinelle Beatmung erforderlich, möglicherweise waren auch zerebrale Dauerschäden eingetreten. - Die Übertragung dieser Malaria blieb weitestgehend ungewiß. Eine Flughafenmalaria schied aus, da die Patientin 30 km vom Flughafen Frankfurt/M. entfernt wohnte und außerdem winterliche Außentemperaturen herr-

schten. Am ehesten konnte man sich eine Infektion durch eine mit Gepäckstücken anderer Menschen in das Wohngebiet eingeschleppten Anophelesmücke vorstellen (Rucksack- bzw. Baggage-Malaria) (8). In der Vergangenheit wurden bereits mehrfach solche Fälle von Baggage-Malaria, u. a. in Frankreich, Italien und der BRD, vermutet (8).

- Ein leitender Mitarbeiter eines Ärztehauses erkrankte nach einem Gambia-Urlaub an typischen grippalen Störungen, bei denen er nach eigenen Angaben nie gedacht hätte, daß dies etwas mit Malaria zu tun haben könnte. Eine wegen eines erneuten Fieberschubes nach ca. 3 Tagen hinzugezogene Ärztin dachte sofort an Malaria, hörte bei der Auskultation jedoch wie bei einer Pneumonie ganz typische RG, verordnete daraufhin Antibiotika und kam gewissenhaft während der folgenden Tage zu mehreren Hausbesuchen, bei denen eine Besserung festzustellen war. Weitere 5 Tage später fiel der Ehefrau plötzlich Desorientierung auf. Eine Untersuchung im Krankenhaus erbrachte jetzt *M. tropica* mit sehr hoher Parasitenlast und eine deutliche Thrombopenie. Durch umgehende, gerade noch rechtzeitige Verlegung mit dem Rettungshubschrauber in eine entsprechende intensivmedizinische Einrichtung konnte der Patient innerhalb von zwei Wochen folgenlos geheilt werden.

Anliegen dieses Artikels war es, durch Aufklärung über das gelegentlich äußerst heimtückische Wesen der *M. tropica* zur Früherkennung und damit zur Senkung der letalen Fälle beitragen zu können. Hundert Jahre nach der Aufklärung des Malariazyklus in der Malariaemücke durch Sir Ronald Ross (1897/98 im indischen Secunderabad) sollten Todesfälle bei uns weitgehend vermeidbar sein. Wir sollten aber dabei nicht vergessen, daß die Malaria immer noch zu den größten medizinischen Weltproblemen gehört, und daß jährlich etwa 2 Millionen Menschen an Malaria sterben müssen, weil sie durch ihre ungeschützten Wohnbedingungen in den Tropen einer hohen Infektionsgefahr ausgesetzt sind und keinerlei Zugang zu Diagnostik und Therapie im Erkrankungsfall haben.

Literatur bei den Verfassern

Korrespondenzadresse:
Doz. Dr. med. Stefan Schubert
Abt. Infektions- und Tropenmedizin der
Universität
Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig
Tel. (03 41) 9 72 49 70

Danksagung:

Herrn Dr. med. B. Gronemann, Gesundheitsamt der Stadt Leipzig, sei für die Anregung zu diesem Artikel - aus dem gemeinsamen Grundanliegen weiterer Vermeidung von Malariatodesfällen bei uns - recht herzlich gedankt.

Artikel eingegangen: 14. 9. 1998
Artikel angenommen: 14. 10. 1998