

Rekommendationer för malariaprofylax 2010



SMITTSKYDDSIINSTITUTET

Swedish Institute for Infectious Disease Control

Innehåll

Rekommendationer för malariaprofylax 2010.....	3
Allmänna bedömningar	4
Olika profylaxalternativ	5
Om riskbedömning inför beslut om malariaprofylax	6
Malariaprofylax vid långtidsvistelse i endemiskt område	8
Läkemedel för profylax	9
Specifika rekommendationer	12
Egenbehandling.....	16
Doseringar	17
Referenser	18



KORRESPONDENS:

Marika Hjertqvist,
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna
Fax: 08-30 06 26
E-post: marika.hjertqvist@smi.se

SMI-tryck 172-2010

ISSN 1400-3473

Rekommendationer för malariaprofylax 2010

SMITTSKYDDSinSTITUTET tog 1997 initiativet till att sammankalla en expertgrupp för att utforma rekommendationer för malariaprofylax som sedan dess uppdaterats årligen. Expertgruppens rekommendationer bygger på en genomgång av aktuell internationell litteratur inom området, på kontakter med WHO, nationella myndigheter och annan expertis i andra länder samt på svenska erfarenheter. Dokumentet innehåller allmänna bedömningar om behovet av malariaprofylax i olika geografiska områden samt en sammanfattning av aktuellt kunnande kring skyddseffekter och biverkningar av malarialäkemedel. På basen av detta ges rekommendationer om olika profylaxregimer vid resa till olika regioner.

Plasmodium falciparum är den enda av de fem humanpatogena arterna av plasmodium med betydande risk för dödlig sjukdom. Målsättningen med all malariaprofylax är att förhindra dödsfall på grund av infektioner med denna art. Även infektion med *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* eller *P. knowlesi* kan ge upphov till kraftiga symptom men infektionen är sällan livshotande. Dessa malariaformer är också i allmänhet känsliga för klorokinfosfat även om klorokinresistenta *P. vivax*-stammar har beskrivits från Asien och Sydamerika. Profylaxläkemedel

har ingen eller otillräcklig effekt på leverformen (hypnozoiterna) av *P. vivax* och *P. ovale* varför sent insjuknande i dessa infektioner kan inträffa trots adekvat intag av medlen, vilket inte är uttryck för resistens hos parasiterna.

Avsikten är att rekommendationerna skall kunna tjäna som en kunskapsbas för den som regelbundet arbetar med dessa frågor. Gruppen har ställts inför avvägningar mellan å ena sidan risken att insjukna i malaria och å andra sidan de risker (i form av biverkningar) som läkemedelsintag innebär. Rekommendationerna är en avvägning mellan dessa faktorer applicerade på resandegruppen i stort och kan därför inte överföras på den enskilde resenären utan att individuella faktorer som individens tid i endemiskt område, hälsa, eventuella överkänslighet, resvana, resvägar etcetera noggrant vägs in i bedömningen.

Nytt med rekommendationerna i år är att referensgruppen har valt att inte längre rekommendera klorokin i områden med klorokinresistens även om klorokin med all sannolikhet oftast dämpar utvecklingen av symptom. Totalt sett rekommenderar gruppen läkemedelsprofylax mindre ofta än tidigare men när en sådan rekommendation ges är det angeläget att välja ett preparat som inte är associerat med utbredd resistens.

EXPERTGRUPPEN, som består av företrädare för Smittskyddsinstitutet och för närmast berörda specialistföreningar, har ingått:

Anders Björkman, utsedd av Svensk förening för tropikmedicin och internationell hälsa, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Anna Färnert, utsedd av Svenska Infektionsläkarföreningen, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Urban Hellgren, utsedd av Svensk förening för klinisk farmakologi, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Lars Rombo, utsedd av Svensk förening för resemedicin, Infektionskliniken, Mälarsjukhuset Eskilstuna

Jean Henrik Braconier, adjungerad medlem, docent i infektionsmedicin, Lund

Marika Hjertqvist, Avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet.

Allmänna bedömningar

RISKEN ATT INSJUKNA I MALARIA minskas genom skydd mot stick av Anophelesmyggan som överför malaria, och genom skydd med medikamentell profylax. Under många år innebar en resa till områden med risk för malaria att profylax med malarialäkemedel var en självklarhet. Idag är råden för varje enskild resenär mindre rigida och givna med hänsyn tagen till att risken att insjukna i malaria varierar starkt mellan olika områden, och med hänsyn till risken för biverkningar med profylaxläkemedlet. Detta kommer att belysas mer i detalj i detta dokument. Det är viktigt att poängtera att ingen profylax ger ett fullständigt skydd mot malaria och att alla som vistas/vistats i malariaområden riskerar att insjukna.

Risken för att få malaria

Risken för att en resenär till malariaområde skall insjukna i malaria varierar kraftigt och är beroende av en mängd faktorer. Risken är självklart beroende av hur man tillbringar tiden på resmålet. Besök hos släktingar eller övernattnings på landsbygd innebär en högre risk medan "vanliga turister" som vistas i rum med luftkonditionering på bättre hotell inte exponeras på samma sätt. Risken för att få malaria ökar med vistelsens längd, till och med så att risken ökar snabbare än tiden eftersom man successivt lever mer oförsiktigt. Årstidsvariationer i risken att få malaria varierar också ofta beroende på temperatur och nederbörd. Malariatransmissionen är högst i tropiska Afrika där framför allt oskyddade resenärer i Västafrika utsätter sig för stora risker. I Östafrika är risken mindre, särskilt för de resenärer som åker på safari och därmed vistas i områden där befolkningstätheten är lägre och där myggorna därför kommer i kontakt med malariainfektat blod mindre ofta. Trots detta är malariatransmissionen också i dessa områden högre än på de flesta andra håll i världen. Resenärer till andra kontinenter löper i regel mycket mindre risk. Detaljerade studier avseende risken saknas i stor omfattning för olika områden inom ett visst land.

Askling och medarbetare har undersökt risken för svenska resenärer att insjukna i malaria under åren 1997–2003. Efter exklusion av immigranter och flyktingar noterades totalt 857 fall varav 348 orsakades av *P. falciparum*. Data för de malariainsjuknade har jämförts bland annat med intervjudata från drygt 16 000 resenärer. Risken för malaria (alla typer) per 100 000 resenärer var i Ostasien 5, Sydamerika 7, Indiska subkontinenten 62, Östafrika 240 samt Väst- och Centralafrika > 300. I Mellersta Östern samt Centralamerika och Karibien var risken < 2. I Ostasien och på Indiska subkontinenten dominerade *P. vivax*, ca 5 ggr vanligare än malariainfektion med *P. falciparum*. Malaria orsakad av *P. falciparum* dominerade kraftigt i hela Afrika.

Som kan ses i figuren nedan har antalet Sverigefödda patienter

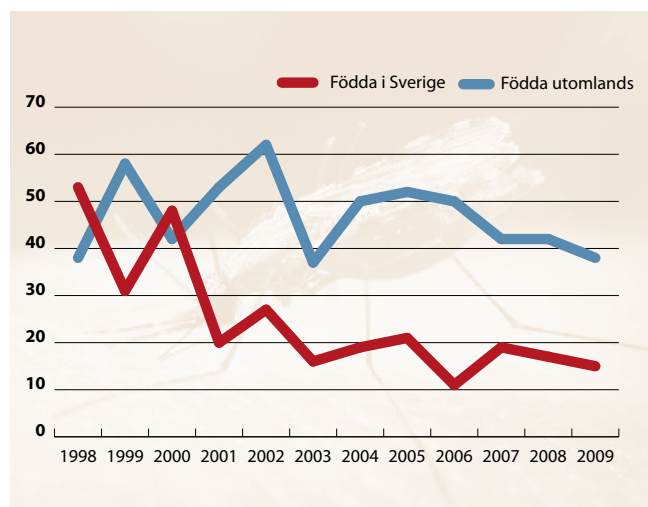


Fig. Antal fall av *P. falciparum*-malaria i Sverige 1998–2009 fördelat på födelseort.

ter med *P. falciparum*-malaria minskat under de senaste 10 åren (sannolikt på grund av bättre profylax) medan motsvarande utveckling inte skett bland utlandsfödda. År 2009 anmäldes totalt 81 malariefall och så få fall har det inte rapporterats något år under de senaste 30 åren.

Trots att malaria nyligen rapporterats ha minskat i flera områden även i Afrika så bedöms det viktigt att rekommendera malariaprofylax.

Risken med att få malaria

Inkubationstiden för *P. falciparum*-malaria är vanligen 2–4 veckor, dock alltid minst en vecka, och överstiger sällan 3 månader. En obehandlad *P. falciparum*-infektion hos icke-immuna är förenad med betydande risk för svår sjukdom och död. Med behandling klarar sig flertalet, men ca 1% av resenärer med *P. falciparum*-infektion dör trots insatt behandling. Dödligheten är högst bland små barn och äldre resenärer. Prognosen är beroende av hur lång tid som förflyter mellan symptomdebut och behandling. Alla som kan exponeras måste därför informeras om vikten av att snabbt söka läkare vid feber och att upplysa behandlande läkare om utlandsresan så att adekvata undersökningar genomförs.

Olika profylaxalternativ

Skydd mot myggstick

Malariaprofylax handlar inte enbart om att ta adekvat läkemedelsprofylax. Minst lika viktigt är sannolikt att skydda sig mot myggstick. Kunskaper om hur man skyddar sig mot mygg är därför av största vikt vid resor i malariaområde. I många områden rekommenderas inte läkemedelsprofylax utan enbart skydd mot myggstick som malariaprofylax.

Myggstift, impregnering av kläder

Preparat som innehåller diethyltoluamide (DEET) är vanligast. DEET-innehållande myggstift och/eller permetrinimpregnering av kläder (det senare är inte tillgängligt i Sverige) är effektivt som skydd mot myggstick. 85–95% reduktion av antalet myggstick rapporteras vid korrekt användning av myggstift/impregnerade kläder. Upp till 9% av applicerat DEET kan absorberas genom huden men trots en mycket stor användning finns endast enstaka rapporter om toxicitet. På grund av en mycket låg risk för ökad irriterabilitet bland små barn anbefaller tillverkarna dock viss försiktighet vid upprepad användning i dessa åldersgrupper. DEET bör appliceras var fjärde timme för att skyddseffekten skall upprätthållas – betydligt oftare när temperaturen är hög.

KBR3023= diethylmethylbenzamid innehåller ett syntetiskt medel. Är i praktiken minst jämförbart med DEET och enligt en studie från Burkina Faso till och med mer effektivt.

Ett tredje alternativ är substanser som utvecklats från citronkalyptusens blad och som innehåller p-menthan-3,8-diol.

Olika studier ger försprång för endera av dessa tre medel. Alla alternativ är av stort värde. Flera myggmedel rekommenderas inte till barn under 3 år.

Myggnät

Myggnät bör vara impregnerade med permetrin/deltametrin, eller liknande medel. Effekten av impregnerade myggnät är oomtvistad men varierar med den lokala myggartens stickbetende. Bäst effekt ses i områden där myggor sticker inomhus och nattetid. Impregnerade myggnät rekommenderas alla resenärer som vistas under längre tid i malariaendemiska områden och även vid kortare tids vistelse i malariaendemiska områden med särskilt hög transmissionsrisk. Är bostads/hotellstandarden på resmålet god och till exempel innefattar luftkonditionering i sovrummet kan myggnät oftast undvaras. På vissa resmål, till exempel under safariturer i Östafrika, finns oftast redan impregnerade nät som alltså inte behöver tas med. I Sverige är det inte tillåtet att impregnera/reimpregnera näten på egen hand, på grund av att permetrin är toxiskt för fiskar. Impregnerade nät med lång hållbarhet finns att köpa på många vaccinationsmottagningar.



Svenskar som reser till malariadrabbade områden gör klokt i att skydda sig med myggnät och profylax.

Om riskbedömning inför beslut om malariaprofylax

RISKEN FÖR OCH MED MALARIA måste vägas mot kostnader och biverkningar av läkemedel på samma vis som för all annan läkemedelsbehandling av sjukdomar.

Man är överens om att risken för allvarlig *P. falciparum*-malaria i tropiska Afrika är så stor att läkemedelsprofilax rekommenderas hela året om. För övriga delar av världen skiljer sig uppfattningar ofta åt, både mellan nationella myndigheter och bland enskilda förskrivare.

Som vi ser det rekommenderar WHO och CDC i USA läkemedelsprofilax alltför ofta, också när risken för malaria uppfattas som mycket låg. I Tyskland, Österrike och Schweiz väljer man istället egenbehandling när risken för den enskilda resenären understiger 1/1000. För resenärer till Sydostasien rekommenderar en grupp resemedicinare och malariaforskare i Europa att läkemedelsprofilax bara skall ges till selekterade personer, eftersom risken bland brittiska resenärer att insjukna med *P. falciparum* beräknades vara så låg som ca 1/30 000 manår i Indien och ca 1/20 000 manår i Pakistan. I en review-artikel från Danmark föreslås att läkemedelsprofilax begränsas till dem som besöker områden där lokala innevånare har en risk som är större än 1/100 manår för *P. falciparum*-malaria.

En grov uppskattning leder till att risken 1/100 manår bland lokalinnevånare i artikeln från Danmark ganska väl motsvarar en risk för *P. falciparum*-malaria på 1/10 000 resenärer som föreslås i en review-artikel från Sverige.

Vi vet att resenärer löper mycket lägre risk att insjukna än lokal befolkning. Detta förklaras av flera faktorer:

- 1 Resenärer exponeras under kortare tid än ett år
- 2 Resenärer besöker oftare städer och samhällen än isolerad landsbygd
- 3 De flesta resenärer undviker regnperioden då risken för malaria är större
- 4 De allra flesta resenärer använder någon form av myggstickspröfylax, vare sig det är i form av myggstift, myggnät och/eller luftkonditionering
- 5 Resenärer bor oftare i hus med högre kvalitet än lokalinnevånare – ofta med fönster som går att stänga etcetera.

Vilka risker motiverar profylax och egenbehandling?

Generell profylax med läkemedel rekommenderas enbart när risken är större än 1/10 000. Risken måste rimligen vara lägre än 1/10 000 för att överväga egenbehandling. Risken kan inte vara hur låg som helst eftersom egenbehandling har nackdelar i form av möjliga biverkningar och kostnader. Vi föreslår att egenbehandling kan övervägas när risken bedöms vara i storleksordningen 1/10 000 – 1/50 000 och resenären inte kan få adekvat sjukvård inom ett dygn från feberdebuten.

Medikamentell malariaprofylax

Vi har idag tillgång till ett begränsat antal läkemedel för profylax. De alternativ som används är i huvudsak kombinationen atovakvon och proguanil (Malarone®), doxycyklin samt meflokin (Lariam®). Klorokin är endast aktuellt för resenärer som skall vistas längre tid på landsbygd i Mellanamerika.

När malariaprofylax övervägs för en resenär är uppgiften för den ordinerande läkaren att hitta en balans mellan kostnad i form av risk för biverkningar och nytta i form av skydd. Vid bedömning av biverkningar vid malariaprofylax uppstår en rad speciella metodologiska problem. En resa till ett fjärran land med annan kultur, klimat och tidsomställning medför i sig en radikal förändring av det dagliga livet. Många resenärer får sömnbesvär, oro, yrsel, koncentrationssvårigheter samt inte minst magbesvär.

Ett nytt läkemedel under resan tillskrivs ofta eventuella symptom. Att motbevisa detta i kontrollerade studier är metodologiskt svårt och dyrbart. Ett annat problem är att de flesta studier, särskild de placebokontrollerade, har för få deltagare för att existerande skillnader i frekvens av mer ovanliga biverkningar skall kunna upptäckas. Det fåtal studier av god kvalitet som finns är dessutom ofta gjorda bland militärer. Hur representativa dessa är för de medelålders personer av båda könen som tar malariaprofylax är inte studerat.

Nyttan med profylax är också svårbedömd och avhängig såväl den generella risken för att få malaria i området som individens eget beteende. Även om vi idag har en relativt god kunskap om olika läkemedels skyddseffekt i vissa områden så saknas studier från många håll och man har därför ibland att förlita sig till anekdotiska rapporter om resistens. I det följande kapitlet redogörs för förväntad skyddseffekt av olika medel. Generellt kan sägas att det faktum att risken för biverkningar av läkemedelsprofilax är störst initialt medan risken för malaria ökar med längden av vistelsen innebär att vi har lättare att acceptera att läkemedel används för långtidsresenärer.

Malariaprofylax under planerad/konstaterad graviditet

En gravid kvinna med *P. falciparum*-malaria löper större risk att drabbas av allvarlig sjukdom. Vid behandling av gravida kvinnor som insjuknat är den osäkerhet som ibland finns avseende eventuell teratogenicitet eller annan skadlig effekt av behandlingen i stor sett alltid underordnad den stora risk som malaria orsakad av *P. falciparum* innebär för mamman och fostret (för mer information se www.infpreg.se).

För malariaprofylax är riskbedömningen en annan. Ofta är risken att få malaria liten eller nästan obefintlig. Trots användandet av ett säkert läkemedel så finns alltid den naturliga bakgrundsrisken för missbildningar. När en kvinna som fött ett missbildat barn även har tagit malarialäkemedel kan detta leda

till självförebärser (hade barnet varit friskt om jag inte tagit XX) och misstänksamhet mot sjukvården. WHO (-09) har gått så långt att de rekommenderar gravida kvinnor att undvika att resa till områden med malariatransmission.

Det är viktigt att gravida är extra noggranna med sitt skydd mot myggstick och som regel bör gravida och de som planerar att bli gravida undvika alla läkemedel som inte är helt frikända från teratogenicitet eller annan negativ påverkan på fostret. Detta är inte alltid möjligt i realiteten och riskerna är inte så stora att malariaprofylax under graviditet utgör abortindikation. Avsaknad av kontrollerade studier försvårar val av profylaxläkemedel under graviditet. Om malariariskerna är stora anses, utifrån befintliga rapporter, doxycyklin vara det minst dåliga/bästa alternativet när graviditet planeras och under den 1a trimestern medan meflokin (Lariam®) det enda alternativet under 2a och 3e trimestern. Klorokin är säkert under hela graviditeten men endast aktuellt till ett fåtal resmål.

Malariaprofylax under amning

Klorokin, meflokin och doxycyklin kan användas vid amning, men atovakvon / proguanil rekommenderas inte. Vistelsens längd och barnets vikt kan påverka val av läkemedel. De läkemedel som används som malariaprofylax återfinns endast i låga koncentrationer i bröstmjolk och det är viktigt att understryka att läkemedelskoncentrationerna i bröstmjolk inte är tillräckliga för att skydda barnet mot malaria.

Malariaprofylax till små barn

Urvalet av profylaxläkemedel för små barn är begränsat. Lariam® kan enligt tillverkaren inte användas för barn som väger mindre än 5 kg. Motsvarande gräns för Malarone® är 11 kg. Doxycyklin är kontraindicerat för barn som är yngre än 8 år.

I praktiken styrs valet av preparat av andra faktorer än vikten. Hur stor är risken för malaria? Hur ofta måste ett läkemedel ges? Kan tablettarna krossas?

Barn som är yngre än ett år exponeras betydligt mindre för myggstick i och med att barnen ofta sover inomhus under den mörka delen av dygnet och då gärna med myggnät över sängen.

Finns dessutom luftkonditionering blir risken för malaria oftast mycket låg. I första hand rekommenderas Lariam® som kan krossas om så behövs och dessutom bara behöver ges som mest en gång per vecka.

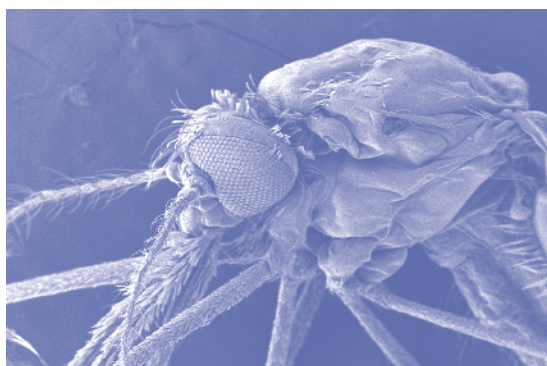
Den internationellt använda dosen av meflokin (Lariam®) för malariaprofylax till barn som väger <15 kg varierar. Det finns inga detaljerade farmakokinetiska studier av friska barn eller av barn som tar malariaprofylax. Förhållandet mellan dos och koncentration verkar emellertid vara linjärt och halveringstiden i samma storleksordning för barn som för vuxna. Data saknas dock för de allra minsta barnen. Det anses allmänt att barn tolererar malariaprofylax bättre än vuxna. Då man svårigen kan dela tablettorna i mindre delar än 1/4 har vi i likhet med många andra (Danmark, England, Kanada) valt att rekommendera denna dos även för de allra minsta (5–12kg). Det lilla fåtal barn som endast väger 5–6 kg får då ungefär dubbel dos jämfört med den vanligen rekommenderade 5mg/kg.

Profylax till individer med ursprung i malariaområden

Människor som är uppvuxna i malariaområden utvecklar successivt immunitet som framför allt skyddar mot allvarliga symptom av malaria. Denna immunitet avtar dock vid avsaknad av fortsatt exponering. Invandrare som bott i Sverige under några år och besöker sina forna hemländer insjuknar därför inte sällan i malaria. Det är viktigt att denna grupp rekommenderas profylax och ges allmänt preventiva råd inklusive myggnät. Barn till invandrare löper särskilt stor risk då de saknar immunitet och ofta vistas i områden med hög transmission.

Malariaprofylax vid olika sjukdomstillstånd

Föreskrivning av malariaprofylax till individer med underliggande sjukdomar bör bedömas i samråd med ordinarie läkare. Det kan finnas viktiga interaktioner mellan malarialäkemedel och övriga mediciner. Nedsatt lever- och njurfunktion kan påverka läkemedelskoncentrationer. Även risk för försämring i grundsjukdomen under resan bör beaktas. Individer med nedsatt immunförsvar (såsom HIV och avsaknad av mjälte) löper större risk vid malaria.



Malariaprofylax vid långtidsvistelse i endemiskt område

LÅNGTIDSRESENÄRER OCH UTLANDSBOENDE har generellt låg följsamhet vid malariaprofylax. Detta beror ofta på att risken att insjukna gradvis felaktigt uppfattas som lägre i kombination med motvilja mot att inta läkemedel under längre tid samt kostnadsaspekter. Referensgruppen föreslår att man i dessa fall strävar efter att skraddarsy olika profylaxstrategier anpassade till individen. Först och främst är det viktigt att klarlägga den faktiska risken:

- Malariatransmission i det område där resenären kommer att vistas?
- Boende- och arbetsförhållanden?
- Lokal tillgång till god sjukvård?
- Lokal tillgång till malarialäkemedel?

Även i områden med hög transmission kan i många fall ett bra boende (luftkonditionering, ordentliga fönster, nät etcetera) tillsammans med myggstift och andra försiktighetsåtgärder ge ett betydande skydd. Man kan då ta profylax endast under perioder av hög transmission, alternativt egenbehandla vid sjukdom (se sid. X). En viktig aspekt är att kvaliteten på malarialäkemedel som säljs lokalt kan variera varför det rekommenderas att man istället medför läkemedel för profylax hemifrån åtminstone för att täcka det inledande behovet. Om man kommer att vistas i en större stad, där man på förhand kan försäkra sig om tillgänglighet och god kvalitet på läkemedel, kan man

möjligen införskaffa preparat för vidare behov på plats. Försiktighet bör iaktas då det är vanligt att läkemedel säljs utan att ha genomgått adekvat kontroll och som därför kan sakna eller innehålla för låga nivåer aktiv substans (counterfeit drugs).

Om man ändå beslutar sig för kontinuerlig profylax bör man som vid all läkemedelsbehandling beakta risken för biverkningar, och följsamhet hos resenären. Det finns få studier rörande kontinuerlig malariaprofylax under längre än 6 månader. Generellt är risken för allvarliga biverkningar vid långtidsanvändning av klorokin låg. Det finns inga data som talar för ökad risk för allvarliga biverkningar av meflokin vid långtidsanvändning om man tolererar läkemedlet under kortare perioder. Dokumentation finns för perioder upp till 24 månaders profylax. Vad gäller doxycyklin finns studier vid 6–19 månaders användning med goda resultat (2). Atovakvon/proguanil är i Sverige registrerat för användning under maximalt 28 dagar. En studie från Holland (5) talar dock för att även detta preparat kan användas under längre tidsrymd utan ökad förekomst av biverkningar. I Storbritannien rekommenderas atovakvon/proguanil upp till 12 månader och i USA finns ingen tidsbegränsning.

Sammanfattningsvis kan sägas att information om lokala förhållanden är mycket viktig. I de fall där det inte går att få kännedom om situationen på förhand, bör man inleda med full profylax med adekvat preparat för att sedan överväga en mindre strikt regim då situationen klarlagts.



Läkemedel för profylax

Dosering – se sid 17

Atovakvon/proguanil

Kombinationen atovakvon/proguanil (Malarone®, Malarone junior®) är godkänd för behandling av okomplicerad falciparum-malaria (se Egenbehandling) och även för malariaprofylax. Malarone® har effekt mot de pre-erytrocytära leverformerna av *P. falciparum*. Enligt producenten bör behandling påbörjas en till två dagar före ankomsten men studier talar för att det räcker att börja vid ankomst. Behandlingen bör fortsätta en vecka efter utresa från malariaområde. I nuläget får Malarone® främst ses som ett fullgott alternativ till meflokin främst för korttidsresenärer. Då erfarenheten av långtidsbehandling är något begränsad har Malarone® inte godkänts i Sverige för vistelser överstigande 28 dagar. I USA och Schweiz har man ingen övre tidsgräns och enligt vår uppfattning stöder dokumentationen att man kan använda Malarone® i åtminstone 1 års tid.

Tabletterna tas med måltid, helst en fettrik sådan (alternativt mjölk), då detta förbättrar upptaget av atovakvon.

Skyddseffekt och biverkningar

Malarone® tolereras väl. Buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk och utslag förekommer och är vanligare med den högre behandlingsdosen. I kliniska prövningar för malariaprofylax var huvudvärk, buksmärtor och diarré de vanligaste symptomen som dock rapporterades lika ofta i placebogrupper. Kombinationen har visat sig vara effektiv för profylax bland afrikaner i högendemiska områden. I en multicenterstudie har Malarone® jämförts med meflokin för icke-immuna resenärer som företrädesvis åkte till Afrika. Ingen av de totalt 976 deltagarna drabbades av malaria. Vår konklusion är att studien inte visade någon skillnad i tolerabilitet mellan Malarone® och meflokin. I en multicenterstudie med liknande design insjuknade ingen av 501 resenärer i *P. falciparum*-malaria i Malarone®-gruppen men 3/507 bland dem som fick sedvanlig

klorokin/proguanil-profylax (inte signifikant). För rapporterade symptom (adverse events) 7 dagar efter hemkomsten, sågs ingen skillnad. Sammanlagt 14 deltagare avbröt (4 för Malarone®/placebo och 10 för klorokin/proguanil) studien på grund av symptom vilka hänfördes till tablettintaget. God tolerabilitet för Malarone® bland resenärer till Afrika har nyligen även visats i en studie från Schweiz. Bland icke immuna personer som flyttat till Papua, Indonesien, var skyddseffekten 96% mot *P. falciparum* och 84% mot *P. vivax*. Trots att Malarone® verkar under inkubationstiden i levern (och därför endast behöver tas 1 vecka efter hemkomst) finns det flertal rapporter av *P. ovale*- och *P. vivax*-infektioner efter Malarone®-intag. Läkemedlet skyddar inte mot hypnozoitfasen (vilofasen i levern) som är specifik för dessa arter, och relaps kan inträffa flera månader efter hemkomst.

Kontraindikationer och interaktioner

Vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30ml/min) är profylax kontraindicerad. Samtidig behandling med rifampicin reducerar nivån av atovakvon med ca 50% men även metoklopramid och tetracyklin medför lägre plasmakoncentration av atovakvon.

Graviditet och amning

Proguanil är säkert under graviditeten men det finns otillräckligt med information om atovakvon. Av denna anledning rekommenderas inte kombinationen (Malarone®) under graviditet (kategori B:3). Djurstudier har emellertid inte visat några tecken på teratogenicitet men graviditet ska undvikas de närmaste 3 veckorna efter avslutat intag. Uppgift saknas om huruvida atovakvon passerar över i modersmjölken, varför Malarone® inte rekommenderas vid amning.

Doxycyklin

Skyddseffekten av doxycyklin

Doxycyklin används allt mer som malariaprofylax mot klorokinresistent *P. falciparum*. Den profylaktiska effekten bland icke immuna individer är dokumenterad i Thailand under 80-talet och på Papua Nya Guinea under 90-talet. I Afrika finns det randomiserade prospektiva studier som har visat ett mycket gott skydd mot *P. falciparum* bland semi-immun inhemska befolkning i Kenya. Det har också rapporterats god effekt i okontrollerade studier av icke immuna soldater i olika delar av Afrika söder om Sahara.

Biverkningar vid profylax

Doxycyklinprofylax tolereras vanligen väl. Milda gastro-intestinala biverkningar förekommer liksom svampinfektioner. Ett problem är fotosensibilitet (ca 3%) varför solexponering skall undvikas. Doxycyklin kan liksom övriga tetracykliner orsaka missfärgning av tänderna hos barn.

Kontraindikationer

Barn som är yngre än 8 år skall inte använda tetracykliner.

Graviditet och amning

Tetracykliner, inkluderande doxycyklin, kan om de ges under den tid barnets ben mineraliserar, framkalla emaljhypoplasi med missfärgning av tänderna och hämma skelettillväxten. Doxycyklin bör därför undvikas från den fjortonde fosterveckan. I produktresumén anges att substansen endast skall ges under sista hälften av graviditeten efter särskilt övervägande. WHO anser att doxycyklin är kontraindicerat under hela graviditeten. Några hållpunkter för teratogena effekter av doxycyklin-intag under första trimestern ses inte i svenska missbildningsregistret (Källén). Vår uppfattning är att doxycyklin kan ges som profylax om risken för malaria är stor. Doxycyklin är dock endast aktuellt för ett litet antal kvinnor då intaget (inklusive 4 veckor efter hemkomst) bör vara avslutat i fjortonde graviditetsveckan.

Ammande mödrar kan använda doxycyklin då den mängd som kan förväntas absorberas av barnet är mycket liten. Vid behov av långtidsprofylax bör andra alternativ övervägas i första hand.

Klorokinfosfat

Skyddseffekten av klorokinfosfat

Klorokinresistens hos *P. falciparum* är fortfarande oftast relativ och därmed har klorokin ändå en modifierande effekt på sjukdomsförloppet. Resistens mot klorokin saknas i Centralamerika norr om Panamakanalen och i Karibien. Höggradig klorokinresistens är vanlig i Sydostasien medan parasiterna fortfarande till stor del är klorokinkänsliga i södra Indien. I Sydamerika finns utbredd resistens särskilt i Brasilien, Colombia, Franska Guyana, Guyana och Surinam. Klorokinresistenta parasiter är vanliga i hela tropiska Afrika.

Biverkningar vid profylax

Klorokinprofylax tolereras vanligen väl. Övergående ackommodationsproblem med svårigheter att ställa om seendet från långt till nära håll ses ibland några timmar efter tablettintag vid tiden för maximala koncentrationer. Klorokin kan förvärra psoriasis. Toxisk retinopati är inte dokumenterat vid de doser som tas vid malariaprofylax och rutinmässig kontroll av ögonstatus är därför inte indicerat. Fallrapporter om neuropsykiatriska biverkningar med generella krampanfall och psykos föreligger.

Överdoser

Klorokin har ett smalt terapeutiskt intervall med risk för allvarlig intoxication redan efter 10 tabletter hos vuxna. Hjärttoxicitet med arytmier och asystolier är huvudrisken. Flera personer har avlidit efter en överdos i Sverige. För att undvika att överblivet klorokin blir kvar i medicinskåpet bör minsta möjliga förpackning skrivas ut.

Kontraindikationer

Patienter med epilepsi bör inte använda klorokin. Psykos anses vara en mer relativ kontraindikation. Patienter med pågående generaliserad psoriasis bör inte använda klorokin men vid symptomfrihet och vid mild lokaliserad psoriasis kan klorokin användas. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion behöver dosen inte reduceras. Vid gravt nedsatt njurfunktion, kreatininclearance 10–20 ml/min, bör profylaxdosen reduceras till max 350 mg/veckan (motsvarande ca 210 mg bas/vecka).

Graviditet och amning

Klorokin i profylaktisk dosering anses säkert under graviditet och kan även användas av ammande mödrar.

Meflokin

Skyddseffekten av meflokin

Eftersom meflokin har börjat användas senare än klorokin och proguanil är det naturligt att resistensutvecklingen hittills har varit relativt begränsad. Nedsatt känslighet har främst rapporterats från Kambodja och angränsande delar av Thailand (Tratprovinsen) samt inom ett område vid den thai-burmesiska gränsen (Takprovinsen). I Afrika är meflokin fortfarande i hög grad effektivt men enstaka rapporter om lågradig resistens finns. En genomgång av svenska resenärer som insjuknat i malaria orsakad av *P. falciparum* under vistelse i Afrika 1997–2006 stöder att meflokin har en mycket god skyddseffekt. Information avseende skyddseffekten av meflokin i Sydamerika är ofullständig men in vitro-data och behandlingsstudier talar för att meflokin-effekten är god. Meflokin är ett fullgott alternativ speciellt vid långtidsprofylax.

Biverkningar vid profylax

Debatten kring malariaprofylax har bland annat fokuserats på biverkningar vid intag av meflokin varför denna fråga kommer att behandlas mer i detalj. Som tidigare anförts så är bedömning av läkemedelsbiverkningar svår.

Vid behandling med meflokin har ett brett biverkningspektrum rapporterats, till exempel (i fallande frekvens) illamående, diarré, yrsel, kräkningar, sinusbradykardi och buksmärter. Vidare har allvarliga neuropsykiatriska biverkningar såsom generella kramper, konfusion och hallucination rapporterats vid terapeutisk användning av meflokin. Risken för biverkningar är dosberoende och symptomen är reversibla. Den dosberoende effekten innebär att man vid profylax med meflokin har en betydligt gynnsammare biverkningsprofil, både vad avser biverkningarnas frekvens och allvarlighetsgrad. Kvinnor rapporterar generellt ungefär dubbelt så stor biverkningsfrekvens som män.

Vid malariaprofylax är den allmänna tolerabiliteten för meflokin (mätt som profylaxavbrott eller total frekvens rapporterade symptom) jämförbar med den för kombinationen klorokin/proguanil men något sämre än för placebo. En systematisk genomgång av utförda studier talar för att insomningsbesvär och trötthet är vanligare för meflokin jämfört med andra alternativ. Sammanlagt 3% av de i meflokingruppen avbröt sitt deltagande – alla dock inte på grund av misstänkta biverkningar. För övriga alternativ (totalt 4 studier) var det också 3% som avbröt men i placebogrupperna var antalet signifikant lägre (totalt 1%).

I samband med profylax har allvarliga neuropsykiatriska biverkningar såsom generella krampanfall, depression eller psykos rapporterats. De har i 80% av fallen debuterat inom

tre veckor efter påbörjad profylax. Den sanna incidensen är svår att beräkna då det dels säkert föreligger en underrapportering men även en naturlig bakgrundsförekomst. I en stor studie noterades fem fall (1/10 600) av allvarliga neuropsykiatriska biverkningar bland användare av meflokin. Bland tyska resenärer uppskattades den sammantagna risken för allvarlig och något mindre allvarlig neuropsykiatrisk biverkan till 1:13 000 användare. Allvarliga neuropsykiatriska biverkningar är således mycket sällsynta under profylax och kan delvis bero på den naturliga bakgrundsförekomsten.

Sammanfattningsvis kan sägas att den rädsla för betydligt mer frekvent förekommande allvarliga biverkningar (jämfört med andra preparat) som omgivit användningen av meflokin är överdriven vad avser de lägre doser som används vid malariaprofylax. Eftersom biverkningar vanligen kommer inom de första veckorna under profylaktiskt intag bör meflokinprofylax helst påbörjas tre veckor före avresan. Då hinner eventuella besvär oftast debutera hemma i lugn och ro och kan skiljas från resestressen som sådan. Det finns i så fall också tid för byte till annan profylax om detta är nödvändigt. Farmakokinetiskt är detta även fördelaktigt då den långa halveringstiden (2–3 veckor) gör att det kan ta lång tid innan skyddande koncentrationer uppnås. För att optimera absorptionen bör meflokin tas med föda.

Kontraindikationer

Meflokin bör inte användas av personer med en anamnes på psykiatriska sjukdomar eller epilepsi annat än i undantagsfall. Av försiktighetsskäl bör personer med höga krav på finmotorik och rumsorientering, exempelvis piloter, inte ta meflokinprofylax.

Graviditet och amning

Meflokin är teratogent när mycket höga doser ges till möss och råttor. I likhet med WHO 2009 anser vi att meflokin av försiktighetsskäl inte bör användas under första trimestern som malariaprofylax. I enlighet med detta ska graviditet undvikas tre månader efter sista dosen. I en detaljerad genomgång baserad på 1 627 kvinnor som intog meflokin (95% som profylax) före konception och/eller under första trimestern så noterades inte någon ökad risk för missbildningar (4%) eller något specifikt mönster av dessa. I vissa länder, inklusive USA, är meflokin numera godkänt som profylax under hela graviditeten. Meflokin kan användas av ammande mödrar då mängden som passerar över i bröstmjölken är liten.

Specifika rekommendationer

Nordafrika

Risken att insjukna i malaria är generellt mycket låg eller obefintlig i detta område, särskilt i områden där turister vistas.

Afrika söder om Sahara

Även om risken att insjukna i malaria varierar i olika delar av denna kontinent så kan den generellt sägas vara hög förutom i vissa höglänta områden, på vissa öar samt i randområden i områdets norra och södra delar. Skydd mot myggstick och adekvat läkemedelsprofylax mot malaria är därför av yttersta vikt för alla resenärer till dessa områden. Transmission med *P. falciparum* dominerar. Länderna i tropiska Afrika beräknas svara för 90% av den totala malariaincidensen i världen och för huvuddelen av alla dödsfall i malaria. 80–90% av de svenskar som insjuknar i *P. falciparum*-malaria har ådragit sig infektionen i detta område. Det är särskilt viktigt att poängtera att ingen profylaxregim ger ett fullständigt skydd mot malaria och att man därför måste förbereda resenären på att profylaxgenombrott kan förekomma och vikten av att i sådant fall söka adekvat vård. Till ett fåtal resenärer kan läkemedel för egenbehandling förskrivas (se särskilt kapitel). Klorokinresistens rapporteras från hela tropiska Afrika.

Västafrika

Mauretanien, Senegal, Gambia, Guinea Bissau, Guinea (Conakry), Sierra Leone, Liberia, Mali, Elfenbenskusten, Ghana, Togo, Benin, Burkina Faso, Nigeria, Niger, Kap Verde

Risken är hög i stora delar av området inkluderande de flesta storstäder. *P. falciparum*-malaria dominerar och klorokinresistensen är utbredd. Västafrikas skogsområden har den högsta transmissionen av malaria i världen. Man räknar med mer än 100 infekterade myggstick per år och en malariaincidens på upp till 4% per tvåveckorsperiod hos oskyddade icke-immuna resenärer. Pålitliga data saknas dock från många områden. Alla resande till regionen bör ta malariaprofylax med läkemedel. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas i första hand. Norra delen av Mauretanien är fritt från malaria. På Kap Verde är risken begränsad och medikamentell profylax inte indicerad.

Central- och Östafrika

Kamerun, Tchad, Ekvatorialguinea, Gabon, Centralafrikanska Republiken, Sudan, Etiopien, Eritrea, Djibouti, Somalia, Kenya, Tanzania, Uganda, Ruanda, Burundi, Kongo (rep), Kongo (f.d. Zaire), Komorerna, Sao Tomé, Seychellerna

Risken är hög i större delen av detta område inkluderande de flesta storstäder. I vissa höglänta områden i Kenya och Etiopien är transmissionen av malaria mycket låg eller obefintlig liksom på vissa öar i Indiska Oceanen (se nedan). Centrala Nairobi anses fritt från malaria men inte stadens omgivning. Malaria orsakad av *P. falciparum* dominerar och klorokinresistensen är utbredd. Alla resande till områden med malaria i regionen bör ta malariaprofylax med läkemedel. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas i första hand. Seychellerna är malariafritt.

Södra Afrika

Angola, Namibia, Zambia, Moçambique, Malawi, Madagaskar, Mauritius, Zimbabwe, Botswana, Sydafrikanska republiken, Swaziland

Malaria orsakad av *P. falciparum* dominerar och klorokinresistensen är utbredd. Alla resande till endemiska områden med hög risk i regionen bör ta malariaprofylax med läkemedel. Malarone®, meflokin, eller doxycyklin rekommenderas i första hand. Risken är hög i hela området (inkluderande de flesta storstäder) förutom i nedanstående randområden där transmissionen är mer begränsad i tid och rum: I Namibia finns malariarisk enbart i de norra delarna av landet under perioden november-juni. Windhoek är malariafritt. I Botswana finns malariarisk enbart på landsbygden i landets norra delar under november-juni. Ingen risk i huvudstaden. I Sydafrika är malariarisken begränsad till landsbygden i landets nordöstra delar, inkluderande Krügerparken, hela året. Risken är något större under perioden oktober-maj. Några natters vistelse i Krügerparken motiverar i regel inte medikamentell profylax. I Swaziland finns viss risk för malaria i låglänta delar av landet året om men den motiverar bara läkemedelsprofylax om man vistas på landsbygd under längre tid än en vecka i perioden november-juni. På Mauritius är malariarisken mycket begränsad och profylax med läkemedel inte indicerad.

Mellanöstern

Risken att insjukna i malaria är generellt låg i detta område och särskilt i områden där turister vistas. *P. vivax* dominerar i stora områden men *P. falciparum* förekommer. Tillräckligt skydd erhålles vanligen genom att undvika myggstick. Medikamentell malariaprofylax är sällan indicerad men rekommenderas under delar av året vid vistelse mer än en vecka i vissa landsbygdsområden i Afghanistan och Yemen.

Afghanistan*

Ställvis hög förekomst av malaria i områden < 1800 m höjd. Troligen betydande klorokinresistens hos *P. falciparum*. Profylax med Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid resa till malariaområden under tiden april-december.

Förenade arabemiraten

Låg förekomst av malaria, framför allt *P. vivax* i avlägsna gränsområden mot Oman. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Forna Sovjetrepubliker (Azerbajdzjan, Armenien, Georgien, Kazakstan, Turkmenistan, Uzbekistan).

Låg förekomst av nästan uteslutande *P. vivax*-malaria. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Irak

Informationen är bristfällig. Framför allt *P. vivax*-malaria finns i norra delen. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Iran

Malaria förekommer i sydöstra och tropiska delarna under tiden mars till november. *P. vivax*-malaria dominerar. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Oman

Låg förekomst av malaria, framför allt *P. falciparum*, i otillgängliga områden. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Saudi arabien

Låg förekomst av framför allt *P. falciparum*-malaria på landsbygd i sydliga och västliga områden. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Syrien

Låg risk för *P. vivax*-malaria i framför allt områden gränsande mot Turkiet under maj till oktober. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Turkiet

Låg risk för *P. vivax*-malaria under maj till oktober i framför allt områden i sydöstra delen, som sällan besöks av turister. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Yemen*

Malaria, huvudsakligen *P. falciparum*, förekommer i hela landet. Huvudstaden, Sana, är malariafri. Vid resa på landsbygden > 1 vecka rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin under tiden september till februari.

Indiska subkontinenten

Risken att insjukna i malaria för en resenär till Bangladesh, Indien, Nepal, Pakistan och Sri Lanka är liten, framför allt i de områden som vanligen besöks av turister. Med utgångspunkt från antalet importfall till Europa relaterat till antalet resenärer har man år 2006 uppskattat risken att insjukna i *P. falciparum*-malaria efter resa till området till ca 1/20 000 expositionsår. Risken varierar också med årstiden. Vanligast på den indiska kontinenten är den ofarligare *P. vivax*-formen. Klorokinresistens är inte ovanlig hos *P. falciparum* och rapporteras från alla staterna framför allt i den östliga delen av regionen. Medikamentell malariaprofylax är därför inte indicerad annat än under speciella omständigheter (se nedan).

Bangladesh*

Malaria finns i hela landet, framför allt runt Chittagong. Det är låg risk i Dakha. Vid övernattnings på landsbygd mer än en vecka runt Chittagong och angränsande gränsområden till Myanmar rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin.

Butan*

Risken för att få malaria i gränsområdet mot Indien är relativt hög. Resenärer rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin vid mer än en veckas vistelse i denna del av landet.

Indien*

Låg malariarisk. Sydspetsen av Indien anges som malariafri. Ingen rutinemässig medikamentell profylax. Vid övernattnings mer än ett par veckor på landsbygd rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin under monsontid (juni-september) och 2 månader efteråt. Större risk i Assamområdet.

Nepal*

Risken för malaria är lägre än i Indien. Ingen risk i Kathmandu eller i områden > 1500 meter över havet *P. vivax*-malaria dominerar och andelen *P. falciparum*-fall anges som låg. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas bara den som reser runt och övernattar på landsbygd mer än 2 veckor i de södra provinserna.

Pakistan*

Risken för *P. falciparum*-malaria är låg och endast resenärer som vistas på landsbygden mer än 2 veckor i södra delen av Pakistan eller vid gränsområdena mot Afghanistan behöver profylax med Malarone®, meflokin eller doxycyklin.

* Risken för malaria är för många resenärer liten och egenbehandling med Riamet® eller Malarone® kan därför vara ett alternativ till de resenärer som hittills rekommenderats profylax. (Se avsnitt Egenbehandling sidan 16)

Sri Lanka*

Risken för malaria på Sri Lanka är låg med undantag för de nordliga delarna. *P. vivax* dominerar och andelen *P. falciparum*-malaria är låg. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas till resenärer som övernattar mer än en vecka i norra delarna av Sri Lanka. Resenärer till huvudstaden och till vanliga turistområden behöver inte läkemedelsprofylax.

Ostasien/Oceanien

Inom detta område varierar malariarisken betydligt men generellt sett är den låg. Resenärer till större städer (Bangkok, Singapore, Kuala Lumpur) och många badorter (Pattaya, Phuket, Penang) löper i stort sett ingen risk att få malaria. För flertalet resenärer är medikamentell malariaprofylax således inte indicerad. Betydande risk för malaria föreligger i skogsklädda delar av Kambodja, utmed Thailands gränser mot Myanmar och Kambodja (inom lokalbefolkningen ställvis mer än 100 fall/1 000 personår) samt även i delar av Laos, Vietnam, och östra Indonesien. Hos turister är dock risken lägre. Inom dessa riskområden är resistens mot klorokin vid *P. falciparum*-malaria utbredd. *P. knowlesi*, som kan ge allvarlig malaria, finns spridd i anslutning till skogsområden framför allt på Malaysiska Borneo men har även påträffats i andra delar av Sydostasien.

Brunei

Fritt från malaria.

Filippinerna*

Malaria finns i hela landet men risken för malaria är låg. Större städer och badorter är malariafria. *P. falciparum* är den oftast förekommande malariaformen och vanligen låggradig klorokinresistens är beskriven. Vid rundresor > 2 veckor på Luzon, Mindanao, Mindoro och Palawan rekommenderas profylax med Malarone®, meflokin eller doxycyklin.

Indonesien*

Risken är svårvärderad. *P. vivax*-malaria dominerar. Klorokinresistens av varierande grad förekommer hos *P. falciparum*. Bali anses fritt från malaria. På Sumatra är risken mestadels låg. Större delen av Java är malariafritt. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas däremot till den som tillbringat mer än en vecka på Sumatras landsbygd, centrala delar av Java samt på den indonesiska delen av Borneo. På Irian Jaya samt på öarna norr och öster om Bali (till exempel Lombok) finns betydande risk för klorokinresistent *P. falciparum*-malaria och där rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin för resenärer som övernattar mer än några nätter.

Kambodja*

Malaria förekommer i större delen av landet. Områden kring huvudstaden Phnom Penh, sjön Tonle Sap, större badorter vid Siambukten som Sihanoukville liksom närområdet vid Ang-

kor Wat är väsentligen malariafria. Risken för malaria är stor i norra och östliga delar av Kambodja samt utmed gränsen mot Thailand. *P. falciparum*-malaria dominerar. Resistens mot klorokin och meflokin förekommer. Till den som övernattar mer än några nätter på landsbygd inom riskområden rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin alternativt egenbehandling. I västra provinserna (mot Thailand) rekommenderas profylax med doxycyklin eller Malarone®.

Kina

I Kina förekommer malaria i mycket låg frekvens. *P. falciparum*-malaria förekommer endast i några av de sydligaste provinserna, inklusive ön Hainan, och här förekommer även klorokinresistens. Risken är så låg att läkemedelsprofylax inte rekommenderas för vanliga resenärer.

Laos*

Betydande risk för malaria i områden som gränsar mot Kambodja och Vietnam. Ingen risk i huvudstaden Vientiane med omgivning. *P. falciparum*-malaria dominerar och klorokinresistens är vanlig. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid övernattningsar mer än några nätter i riskområde.

Malaysia*

Risken för malaria är låg, men varierar mellan olika regioner. *P. falciparum*-malaria dominerar och (vanligen låggradig) klorokinresistens förekommer. *P. knowlesi* sprids av apor i anslutning till skogsområden framför allt i Sarawak på Malaysiska Borneo. På Malackahalvön och de vanligaste turistområdena på Borneo behövs vanligen ingen malariaprofylax. Vid resor med övernattningsar mer än en vecka i det inre av Sabah och Sarawak rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin.

Myanmar (Burma)*

Varierad, men ställvis hög risk i landet. *P. falciparum*-malaria dominerar. Klorokin- och meflokinresistens förekommer. Låg risk i ”turistområden”, till exempel flodfärd på Irravady, i Rangoon och i Mandalay, för övrigt betydande risk. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid resor med flera övernattningsar utanför ”turistområde”. Meflokin är på grund av resistens mot detta inte lämpligt vid gränsområden mot Thailand.

Singapore

Malariarisken i Singapore är mycket låg. Läkemedelsprofylax behövs inte.

Thailand*

Kraftigt varierande risk inom landet men generellt sett låg. *P. falciparum*-malaria dominerar. De senaste åren har som mest enstaka svenskar årligen hemkommit med malaria från Thailand, vilket ger en insjuknandefrekvens på < 1/100 000. Höggradig klorokinresistens förekommer och i vissa områden finns även omfattande meflokinresistens rapporterad. Medikamen-

tell profylax behövs inte för majoriteten av resenärerna, till exempel till större städer inklusive Bangkok och Chang Mai med omgivningarna eller kuststräckorna. Profylax behövs inte vid ett par dygns utflykter och övernattningsar vid till exempel floden Kwai, Chang Rai eller Chang Mai. Hela centrala Thailand är väsentligen malariafritt. Vid vistelse i gränsområden mot Myanmar och Kambodja mer än ett par veckor under mer primitiva förhållanden rekommenderas profylax med Malarone® eller doxycyklin.

Vietnam*

Generellt låg risk, men den varierar inom olika delar av landet. *P. falciparum*-malaria dominerar. Klorokinresistens förekommer. Obetydlig risk föreligger i turistområdena med de större städerna, i Röda Flodens delta och utmed kustslätten från Hanoi till Ho Chi Minh, låg risk i övriga kustområden. Vid rundresor över en vecka på landsbygden utmed gränsen mot Kambodja och södra Laos under mer primitiva förhållanden rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin.

Östtimor

Sannolikt hög risk för malaria. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas till besökare som vistas i landet mer än några dygn.

Oceanien

Malaria finns bara i Papua Nya Guinea, på Salomonöarna och på Vanuatu. Här är risken för malaria ofta mycket hög. *P. falciparum*-malaria dominerar och klorokinresistens är vanlig. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas.

Syd- och Centralamerika

Risken att smittas i Sydamerika är mycket lägre än i Afrika. Stora områden och många städer (till exempel alla huvudstäder) är helt fria från malaria. Klorokinresistens hos *P. falciparum* är känd sedan länge men har aldrig passerat nord/väster om Panamakanalen och inte heller till den karibiska övärlden. Aktuella data om resistens mot de olika profylaxläkemedlen är sparsamma och avser oftast de inre delarna av Amazonasområdet i Brasilien där klorokinresistensen är utbredd och ibland höggradig. Meflokin synes fortfarande vara mycket effektivt vid behandling och profylax. Det finns sparsam information om skyddseffekter för atovakvon/proguanil som kan vara ett alternativ till meflokin för korttidsresenärer.

Antalet svenska resenärer som insjuknat i malaria efter vistelse i Syd- och Centralamerika har under lång tid varit mycket lågt. Under perioden 1998–2009 har endast två personer av svensk härkomst anmälts till SMI med *P. falciparum*, vilket troligen avspeglar att få svenskar vistats i högriskområden. Resenärer till Amazonasområdet och till landsbygden i mellersta

och norra delarna av Sydamerika, Centralamerika, Dominikanska republiken och Haiti kan i enstaka fall behöva läkemedelsprofylax.

Argentina och Paraguay

I Argentina och Paraguay är det enbart en liten del av den nordligaste delen av båda länderna (gränsområdet Argentina-Bolivia-Paraguay) som har malaria och mer än 95% av fallen är *P. vivax*. Resenärer till detta område rekommenderas enbart skydd med myggmedel och myggnät.

Bolivia, Brasilien, Colombia, Ecuador, Franska Guyana, Guyana, Peru, Surinam, Venezuela

Vid vistelse upp till en vecka i malariaområde i dessa länder är läkemedelsprofylax i normalfallet inte nödvändig. I Amazonasområdet i Brasilien, speciellt i djungelområden som under senare år tagits i anspråk för gruvsyning, skogsavverkning eller jordbruk, och i angränsande delar av Bolivia, Colombia, Venezuela och Peru finns klorokinresistent *P. falciparum*-malaria. För resa på isolerad landsbygd i dessa områden rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin vid längre tids vistelse på landsbygd än en vecka. Samma preparat rekommenderas även för resenärer som övernattar längre tid än en vecka på isolerad landsbygd utmed Stilla havskusten i Colombia, norra Ecuador, Franska Guyana, Guyana och Surinam. För övriga delar av norra och mellersta Sydamerika rekommenderas sällan läkemedelsprofylax. Isla Margarita utanför Venezuelas kust är fri från malaria.

Centralamerika och Mexico

P. vivax är den vanligast förekommande formen och malaria finns framför allt ute på landsbygden men transmission sker även i vissa stadsmiljöer, till exempel i Nicaragua. Förekomsten av malaria varierar mellan länderna och olika regioner inom länderna.

I Belize, Guatemala, Honduras och Nicaragua är sjukdomen sannolikt mer utbredd än i Costa Rica, El Salvador och Panama. Mexico har praktiskt taget enbart *P. vivax*-malaria och risk föreligger enbart i vissa landsbygdsregioner (framför allt låglänta kustområden) som inte besöks särskilt ofta av turister. För besökare som övernattar längre tid än en vecka på isolerad landsbygd i riskområden i Centralamerika rekommenderas klorokin.

Karibien

Haiti och Dominikanska republiken är de enda platserna i Karibien med malaria. Endast *P. falciparum* förekommer och finns huvudsakligen i skogsområden och på landsbygden. Det är dock ovanligt att turister besöker dessa områden varför medicamentell profylax sällan rekommenderas. Ett undantag gör vi åtminstone under våren 2010 för Haiti där jordbävningen som inträffade ökar risken för epidemier av malaria och profylax med klorokin därför rekommenderas.

* Risken för malaria är för många resenärer liten och egenbehandling med Riamet® eller Malarone® kan därför vara ett alternativ till de resenärer som hittills rekommenderats profylax. (Se avsnitt Egenbehandling sidan 16)

Egenbehandling

I MÅNGA OMRÅDEN I ASIEN OCH LATINAMERIKA är risken för malaria så låg att profylax med läkemedel inte längre rekommenderas generellt. Majoriteten av resenärer får istället rådet att undvika myggstick med hjälp av myggstift och antingen myggnät eller luftkonditionering samt att genast söka sjukvård om de trots allt insjuknar med feber eftersom malaria inte helt kan uteslutas.

Enstaka resenärer kommer att vistas så isolerat att de inte säkert har möjlighet att nå kontakt med sjukvård inom ett dygn efter en feberdebut. I sådana fall står valet mellan att ändå ge profylax eller att skriva ut läkemedel för egenbehandling.

Egenbehandling kan vara ett attraktivt alternativ för resenärer som löper låg men inte helt försumbar risk att insjukna. Det finns dock flera nackdelar. Cirka 0,5–3% av dem som ordinerats självbehandling tar en kur men betydligt fler har insjuknat i symptom som skulle kunna vara malaria. Egenbehandling kräver därför en god information till dem som rekommenderas använda sådan. Merparten av egenbehandlingarna tas också i onödan och hela 39% av dem som tagit egenbehandling ersätter läkarkontakt med egenbehandling. Det finns också en risk

att den malaria som debuterar efter hemresan nonchaleras och att resenären då inte söker sjukvård i tid.

Risken för att resenärer avstår från att söka vård för en annan febersjukdom än malaria leder till att egenbehandling bör reserveras för ett fåtal resenärer som löper låg risk att insjukna i malaria och som kan komma att befinna sig långt från adekvat sjukvård. Efter egenbehandling måste resenären försöka kontakta lokal sjukvård.

Egenbehandling skall inte rekommenderas för dem som hittills enbart fått rekommendationer om myggstift och myggnät/luftkonditionering och egenbehandling får inte ersätta så snabb kontakt med sjukvård som möjligt eftersom feber mycket oftare orsakas av någon annan sjukdom än malaria.

En person som står på ”effektiv” profylax med doxycyklin, Malarone® eller meflokin ska inte använda egenbehandling. Det läkemedel som lämpar sig bäst för egenbehandling är Riamet®. Malarone® är ett alternativ.



Doseringar

FLERA OLIKA DOSERINGSSCHEMAN för malariaprofylax finns utarbetade. Doserna nedan överensstämmer väsentligen med dem som rekommenderas av WHO (2010). Alla profylaxmedel intas med föda (alternativt mjölk).

Klorokinfosfat

Den rekommenderade dosen är 5 mg bas/kg/vecka. Profylaxen påbörjas vid ankomst till malariaområde och avslutas först 4 veckor efter utresan.

Kroppsvikt (kg)	Ålder (år)	Antal tabl/vecka	
		250 mg (150 mg bas)	160 mg (100 mg bas)
5–6	<4 mån		¼
7–10	4–11 mån		½
11–14	1–2 år	½	¾
15–18	3–4	¾	1
19–24	5–7	1	1 ¼
25–35	8–10	1	2
36–50	11–13	2	2 ½
51–74	14	2	3
75–90		2 ½	4
>90		3	4 ½

Doxycyklin

Profylaxen påbörjas vid ankomst till malariaområde och avslutas först 4 veckor efter utresan.

Kroppsvikt (kg)	Ålder (år)	Antal tabl/dag (å 100 mg)
	<8	kontraindicerat
<36	8–10	½
36–50	11–13	¾
>50	14	1

Atovakvon/proguanil (Malarone®)

Profylaxen kan påbörjas senast vid ankomst till malariaområde trots att fabrikanter rekommenderar 1–2 dagar före ankomst. Intaget avslutas en vecka efter utresan. Malarone® är inte godkänt i Sverige för vistelser överstigande 28 dagar men vi anser att preparatet kan användas i åtminstone 1 års tid. Varje förpackning innehåller 12 tabletter varför en förpackning med denna dosering endast räcker för 3–4 dagars vistelse. Referensgruppen har till tillverkaren framfört önskemål om bättre anpassad

förpackningsstorlek (15 tabletter). I avvaktan på detta anser vi att för resenärer som vistas i malariaområde i en vecka så är det acceptabelt att börja vid ankomst till malariaområde och fortsätta endast 5 dagar efter utresan.

Malarone®: 250 mg atovakvon/100 mg proguanil, 12 tabletter/förpackning.

Till vuxna och barn >40 kg: 1 tablett dagligen.

Malarone Junior®: 62,5 mg atovakvon/25 mg proguanil, 12 tabletter/förpackning.

Kroppsvikt (kg)	Antal tabl/dag
11–20	1 Malarone Junior
21–30	2 Malarone Junior
31–40	3 Malarone Junior
> 40kg	1 Malarone

Meflokin (Lariam®)

Den rekommenderade dosen är 5 mg/kg/vecka. Tabletterna kan emellertid svårigen delas i annat än ½ och ¼. (se sid ref till vad som står under malariaprofylax för barn). Profylaxen påbörjas om möjligt 3 veckor, men senast en vecka, före ankomst till malariaområde för att säkerställa att man tål läkemedlet (se sid ?) och den avslutas först 4 veckor efter utresan.

Kroppsvikt (kg)	Antal tabl/vecka (å 250 mg)
5–20	1/4
20–30	1/2
30–45	3/4
> 45	1

Glömd tablett eller gastrointestinala besvär

Har man glömt sin malariaprofylax någon eller några dagar bör man ta ny tablett och fortsätta i nytt schema till exempel ny meflokin efter ytterligare en vecka.

Vid kräkning omedelbart efter tablettintag bör ny tablett tas. Vid kräkning 30–60 min efter intag rekommenderas extra ½ dos av meflokin och full dos av Malarone® och doxycyklin.

Vid svår gastroenterit rekommenderar vi ingen extra dos av meflokin med hänsyn till den mycket långa halveringstiden och eventuella biverkningsproblem. Malarone® har normalt låg absorption och låg risk för allvarliga biverkningar, därför rekommenderar vi en extra dos vid något dygns svår diarré. För doxycyklin rekommenderas ingen extra dos vid diarré.

Referenser

Allmänna

Asklings HH, Ekdahl K, Janzon R, Braconier JH, Bronner U, Hellgren U, Rombo L, Tegnell A. Travelers returning to Sweden with *falciparum malaria*: Pre-travel advice, behaviour, chemoprophylaxis and diagnostic delay. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2005; 37: 760–765.

Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travellers. *JAMA* 2006; 296:2234–44.

Asklings HH, Nilsson J, Tegnell A, Janzon R, Ekdahl K. Malaria risk in travellers. *Emerging Infectious Diseases*. 2005 Mar; 11 (3):436–41.

Franco-Paredes C, Santos-Preicado JI. Problem pathogens: prevention of malaria in travellers. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:139–149.

Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM, Targett GAT. Malaria. *Lancet* 2005;365:1487–1498.

Infpreg. Malaria (www.infpreg.se)

Källén B. Läkemedel och graviditet (www.janusinfo.org)

Läkemedelsverket. Produktresuméer (SPC) (www.lakemedelsverket.se)

Schlagenhauf P, Beallor C, Kain KC. Malaria Chemoprophylaxis, *Travel Medicine, Keystone J, Kozarsky P, Freedman D, Nothdurft H, Connor B.* redaktörer, Mosby Elsevier Science, 2004.

Swales CA, Chiodini PL, Bannister BA. Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention in UK travellers. New guidelines on malaria prevention: A summary. *J Infect*. 2007 Feb;54(2):107–10.

Taylor R, White NJ. Antimalarial Drug Toxicity. *Drug Safety* 2004; 27 (1): 25–61.

Profylax

Croft AMJ, World MJ. Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis. *Lancet* 1996;347:3426.

Croft AMJ, Clayton TC, World MJ. Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:199–203.

Davis TM, Dembo LG, Kaye Eddie SA, Hewitt B, Hislop RG, Batty KT. Neurological, cardiovascular and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: a double-blind, placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:415–421.

Goodyer L, Behrens RH: Short report: The safety and toxicity of insect repellents. *Am J Trop Med Hyg* 1998 Aug;59(2):32–34.

Hellgren U, Angel VH, Bergqvist Y, Forero-Gomez JS, Rombo L. Plasma concentrations of sulfadoxine-pyrimethamine, mefloquine and its main metabolite after regular malaria prophylaxis for two years. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991 May-Jun; 85(3):356–7.

Högh B, Clark PD, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M et al. Atovaquone proguanil versus chloroquine proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised double-blind study. *Lancet* 2001;356:1888–94.

Korhonen C, Peterson K, Bruder C, Jung P. Self-reported adverse events associated with anti-malarial chemoprophylaxis in peace corps volunteers. *Am J Prev Med* 2007 Sep; 33(3) 194–9.

Lell B, Luckner D, Ndjavé M, Scott T, Kremsner PG. Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998;351:709–13.

Ling J, Baird JK, Fryauff DJ et al. Randomized, placebo-controlled trial of atovaquone/proguanil for the prevention of *Plasmodium falciparum* or *Plasmodium vivax* malaria among migrants to Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis* 2002;35:825–33.

Nevin RL, Pietrusiak PP, Caci JB. Prevalence of contraindications to mefloquine use among USA military personnel deployed to Afghanistan. *Malaria J*. 2008 Feb 11;7:30.

Ohr C, Richie TL, Widjaja H et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Int Med*. 1997;15:963–72.

Osimitz TG, Murphy JV. Neurological effects associated with use of the insect repellent N, N-diethyltoluamide (DEET). *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(5):435–441.

Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC et al. Atovaquone-Proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travellers – Results from a randomised, double blind study. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1015–21.

Petersen E. Malariakemoprophylaxe. *Ugeskr Laeger*, 2005;167:3984–3987.

Personne M, Rombo L, Sandler H, Wegener T. Allvarliga skador vid överdos av klorokin. *Läkartidningen*, 1999;46:5086–5087.

Schlagenhauf P, Lobel H, Steffen R, Johnson R, Popp K, Tschopp A, et al. Tolerance of mefloquine by Swissair trainee pilots. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:235–240.

Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, Herold M, Krebs B, Veit O, Allwin R, Steffen R. tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003 Nov 8;327(7423):1078.

Van Genderen PJ, Koene HR, Spong K, Overbosch D. The safety and tolerance of atovaquone/proguanil for the long-term prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune travelers and expatriates. *J Travel Med*. 2007 Mar-Apr; 14(2):92–5.

Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam®) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 17–21.

WHO/CDS/WHOPES/2001.2

WHO. International Travel and Health 2009 (www.who.int)

Riskbedömning

Petersen E *Expert Rev Antiinfect Ther* 2004;2:89–102.

Rombo L. Who needs drug prophylaxis against malaria – my personal view. *J Travel Med* 2005;12:217–21.

Afrika

Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Schlagenhauf P, et al. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet* 1993;341:1299–1303.

Asien

Behrens RH, Bisoffi Z, Bjorkman A, et al. Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Sub Continent. *Malaria Journal* 2006, 5:7. (www.journal.com/content/5/1/7)

Briet OJT, Gunawardena DM, van der Hoek W, Amerasinghe FP. Sri Lanka Malaria Maps. *Malaria Journal*, www.malariajournal.com/content/2/1/22.

Chungpuong K, Bangchang K Na, Mungthin M, Bualombai P, Wernsdorfer WH. Molecular epidemiology of drug resistance markers of *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Tropical Medicine and International Health* 2005;10:717–722.

Jelinek T, Behrens R, Bisoffi Z, Bjorkmann A, Gascon J, Hellgren U, Petersen E, Zoller T; TropNetEurop, the European Network on Imported Infectious Disease; Andersen RH, Blaxhult A. Recent cases of *falciparum malaria* imported to Europe from Goa, India, December 2006–January 2007. *Euro Surveill*. 2007 Jan 11;12(1):E070111.1.

Kidson C, Singhasivanon P, Supavej S (ed). Mekong malaria. Malaria, multi-drug resistance and economic development in the Greater Mekong sub-region of Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Publ Health* 1999, 30 (suppl).

Kumar A, Valecha N, Jain T, Dash A P. Burden of Malaria in India: Retrospective and Prospective view. *Am J Trop Med Hyg* 2007,77 (suppl 6):69–78.

Sumawinata IW, Bernadeta, Leksana B, Sutami-hardja A, Purnomo, Subianto B, Sekartuti, Fryauff DJ, Baird JK. Very high risk of therapeutic failure with chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria in Indonesian Papua. *Am J Trop Med Hyg*. 2003 Apr;68(4):416–20.

Tang L. Progress in malaria control in China. *Chin Med J* 2000;113:89–92.

Syd-Centralamerika

Calvosa VSP, Adagu IS, Póvoa MM. *Plasmodium falciparum*: emerging mefloquine resistance in vitro in Para State, North Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95: 330–331.

Caraballo A, RodriguezAcosta A. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarial drugs in Guayana area, Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:120124.

Loiola CC, da Silva CJ, Tauil PL. Malaria control in Brazil 1965–2001. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11:235–44.

Phillips EJ, Keystone JS, Kain KC. Failure of combined chloroquine and high dose primaquine therapy for *Plasmodium vivax* malaria acquired in Guyana, South America. *Clin Infect Dis* 1996;23:11711173.

Zalis MG, Pang L, Silveira MS, Milhous WK, Wirth DF. Characterization of *Plasmodium falciparum* isolated from the Amazon region of Brazil: evidence for quinine resistance. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:630637.

Egenbehandling

Anabwani G, Canfield CJ, Hutchinson DBA. Combination atovaquone and proguanil hydrochloride vs. halofantrine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:456–461.

de Alencar FEC, Cerutti C Jr, Durlacher RR, Boulos M, Alves FP, Milhous W, Pang LW. Atovaquone and proguanil for the treatment of malaria in Brazil. *J Infect Dis* 1997;175:1544–1547.

Hatz et al *Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit* 2005; 9:138–39.

Jelinek T, Grobusch MP, Scwenke S, Steidl S, von Sonnenburg F, Nothdurft HD, Klein E, Löscher T. Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travellers. *J Clin Microbiol* 1999;37:721–723.

Schlagenhauf P, Steffen R. Standby treatment of malaria in travellers: a review. *J Trop Med Hyg* 1994;97:151–160.

Schlagenhauf et al *Bull WHO* 73, 2, 215–21 1995.

Schlagenhauf & Steffen *J Trop Med Hyg* 97; 151–60 1994.

Travel medicine Acapulco 1995, abstract 174.



SMITTSKYDDSinSTITUTET

Swedish Institute for Infectious Disease Control

SmittskyddsInstitutet 171 82 Solna

Tel: 08-457 23 00 Fax: 08-32 83 30

smi@smi.se

www.smittskyddsinstitutet.se