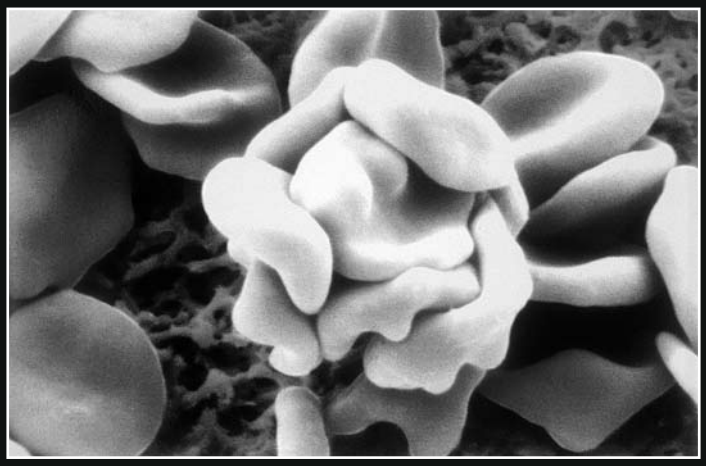
REKOMMENDATIONER FÖR MALARIAPROFYLAX



SMITTSKYDDSINSTITUTET

Swedish Institute for Infectious Disease Control

Rekommendationer för malariaprofylax

SMITTSKYDDSINSTITUTET TOG 1997 initiativet till att sammankalla en expertgrupp för att utforma rekommendationer för malariaprofylax som sedan dess årligen uppdaterats. 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 som bland annat inhämtats via en enkät till resenärer som insjuknat i falciparum-malaria.

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 och ibland även till enskilda länder.

Plasmodium falciparum är den enda av de fyra 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* eller *P. malariae* 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.

Profylaxläkemedlen klorokin och meflokin har ingen effekt på leverformen (hypnozoiterna) av *P. vivax* och *P. ovale* varför sent insjuknande i dessa infektioner kan inträffa trots adekvat intag av medlen och är ej heller uttryck för resistens hos parasiterna.

Avsikten är att rekommendationerna ska kunna tjäna som en kunskapsbas för den som regelbundet arbetar med dessa frågor. Gruppen har ställts inför svåra 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 etc. noggrant vägs in i bedömningen.

Profylaxrekommendationerna publiceras som ett appendix till Smittskydd nummer 3 men finns även på Smittskyddsinstitutets internetsidor (http://www. smittskyddsinstitutet. se).

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

Jean Henrik Braconier, utsedd av Svenska Infektionsläkarföreningen, infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Lund

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

Lars Rombo, utsedd av Svensk förening för tropikmedicin, resemedicin och internationell hälsa

Anders Blaxhult, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet

Ragnhild Janzon, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet

Detta dokument publiceras som en bilaga till Smittskydd.
Dokumentet kan också kostnadsfritt beställas från:

Smittskyddsinstitutet
avdelningen för epidemiologi
171 82 Solna
Tfn 08–457 23 00

Korrespondens:

Anders Blaxhult
Smittskyddsinstitutet
Avdelningen för epidemiologi
171 82 Solna.
Fax: 08–30 06 26.
E-post: anders.blaxhult@smi.ki.se.

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 läkemedelsprofylaxen. 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 i malariaområden riskerar att insjukna.

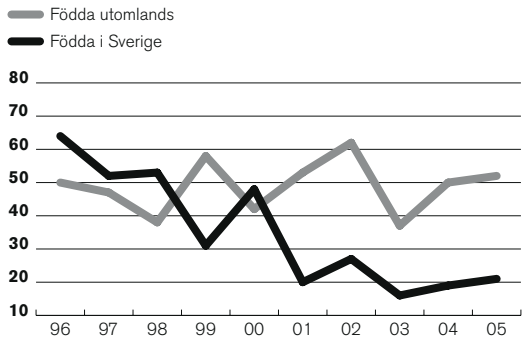


Fig. Antal fall av Falciparum-malaria i Sverige 1996–2005 fördelat på födelseland

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 övernattning 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 t.o.m. 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 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 något mer sällan kommer i kontakt med malariainfekterat blod. 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. Risken för exempelvis brittiska resenärer till Thailand att insjukna i *P. falciparum* anses vara så låg som 1/35 000. 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 falciparum. Data för de malariainsjuknade har jämförts med bland annat 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 kraftigt insjuknande i vivax-malaria, ca 5ggr vanligare än falciparum-malaria. Falciparum-malaria dominerade kraftigt i hela Afrika.

Som kan ses i figuren nedan har antalet patienter med falciparum-malaria varit sjunkande under de senaste 10 åren bland patienter med svensk härkomst (med undantag för år 2000 då ett flertal Gambiaresenärer utan adekvat profylax insjuknade).

Risken med att få malaria

Inkubationstiden för *P. Falciparum*-malaria är vanligen 2–4 veckor, dock alltid minst en vecka, och överstiger mycket sällan 3 månader. En obehandlad *P. falciparum* infektion leder till döden i ca 20 %. Med behandling klarar sig flertalet men ca 1 % av resenärer med *P. falciparum*-infektion dör trots insatt behandling.

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 profylaktiska alternativ

Skydd mot myggstick

Malariaprofylax handlar inte enbart om att ta adekvat läkemedelsprofylax. Ännu viktigare 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 flera 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 ej tillgängligt i Sverige) är effektivt som skydd mot myggstick. 85–95 % reduktion av antalet myggstick rapporteras vid 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. Tillverkaren tillråder dock viss försiktighet vid upprepad behandling av barn. DEET bör appliceras var fjärde timme för att skyddseffekten skall upprätthållas –betydligt oftare när temperaturen är hög.

KBR3023=diethylmethylbenzamid= Autan/Bayrepel från Bayer innehåller ett syntetiskt medel. Är i praktiken minst jämförbart med DEET (se WHO/CDS/WHOPES/2001.2) och enligt en studie från Burkina Faso (Costantini et al Roy Soc Trop Med Hyg 2004; 98:644–652) t.o.m. mer effektivt.

Ett tredje alternativ är Mosi-guard Natural och MyggA-natural som utvecklats från citroneukalyptusens blad och som innehåller p-menthan-3,8 diol. Andra studier ger försprång för endera av dessa tre medel. I praktiken är alla tre av stort värde.

Myggnät

Myggnät som är impregnerade med permetrin/deltametrin eller liknande medel, rekommenderas. Effekten av impregnerade myggnät är oomtvistad men varierar med den lokala myggartens stickbeteende. Bäst effekt ses i områden där myggor sticker inomhus och nattetid. Något sämre men fortfarande värdefulla effekter fås när myggan sticker tidigare på kvällen och också utomhus. Impregnerade myggnät rekommenderas alla resenärer som vistas under längre tid i malariaendemiska områden och även vidkortare 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. I andra länder, till exempel i Norge och Storbritannien, går det emellertid bra att köpa medel för reimpregnering. Färdigimpregnerade nät finns att köpa på de flesta av landets infektionskliniker.

Medikamentell malariaprofylax

Vi har idag tillgång till ett begränsat antal läkemedel för profylax. De alternativ som används är i huvudsak klorokinfosfat, proguanil (Paludrine®), meflokin (Lariam®), kombinationen atovakvon och proguanil (Malarone®) samt doxycyklin. 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 symtom. 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 unga friska män är för de medelålders personer av båda könen som tar malariaprofylax är ej 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 läkemedelsprofylax 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 graviditet

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

Under malariaprofylax är riskbedömningen en annan. Ofta är risken att få malaria liten eller kanske ibland nästan obefintlig. Kvinnorna är friska och har inte samma stora nytt av läkemedel som de med symtom. Trots användandet av ett säkert läkemedel så finns alltid den naturliga bakgrundsrisken för missbildningar (risken är ca 3,5 % och ökar något vid högre ålder hos mamman). När det inträffar att en kvinna som fött ett missbildat barn även har tagit malarialäkemedel kan detta leda till självförebråelser (hade barnet varit friskt om jag inte tagit XX) och misstänksamhet mot sjukvården. WHO har gått så långt att de rekommenderar gravida kvinnor

att undvika att resa till områden med malariatransmission (WHO –05). I vilket fall är det viktigt att gravida är extra noggranna med sitt skydd mot myggstick och som regel bör de undvika alla läkemedel som ej är helt frikända från teratogenicitet eller annan negativ påverkan på fostret.

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 myggsticksexposition? Hur ofta måste ett läkemedel ges? Kan tabletterna 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 så låg att läkemedelsprofylax helt kan undvaras. I annat fall rekommenderas i första hand Lariam som kan krossas om så behövs och dessutom bara behöver ges som mest en gång per vecka. Små barn tycks tolerera Lariam bättre än vuxna

Läkemedel för profylax

Dosering – se sid 14

Atovakvon/proguanil

Kombinationen atovakvon/proguanil (Malarone®, Malarone junior®) är godkänd för behandling av icke allvarlig falciparum-malaria (se egenbehandling) och även för malariaprofylax. Malarone har effekt mot de pre-erytrocytära leverformerna. Enligt producenten bör behandling påbörjas en till två dagar innan ankomsten men studier talar för att det räcker att börja vid ankomst. Behandlingen bör fortsätta en vecka efter utresa från malariaområde. Atovakvon/proguanil är ett fullgott alternativ speciellt vid korttidsprofylax.

Tabletterna tas med måltid, helst en fettrik sådan, (alt 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 symtomen som dock rapporterades lika ofta i placebogruppen. Kombinationen har visat sig vara effektiv för profylax bland afrikaner i högendemiska områden. I en multicenterstudie (Overbush –01) har Malarone jämförts med meflokin för icke-immuna resenärer som företrädelsevis 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 (Högh –01) insjuknade ingen av 501 resenärer i falciparum-malaria i Malaronegruppen men 3/507 bland dem som fick sedvanlig klorokin/proguanil-profylax (ej signifikant). Den genomsnittliga restiden var 2 1/2 vecka och 63 % åkte till Afrika. För rapporterade symtom (adverse events) 7 dagar efter hemkomsten, sågs ingen skillnad. Sammanlagt 14 deltagare avbröt (4 för Malarone/placebo och 10 för klorokin/proguanil) studien pga. symtom 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*. Vi har fått tillgång till företagets sammanställning av globala biverkningsrapporter. Bland de rapporterade fallen (okt –05) dominerar helt symtom från magtarmkanalen och huden. Allvarliga biverkningar förefaller vara sällsynta

Kontraindikationer och interaktioner

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

Graviditet och amning

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

Nuvarande rekommendation

Att Malarone bara behöver intas under en vecka efter möjlig exposition är en klar fördel. Tyvärr är Malarone dyrt (ca 30kr/dag). I de studier som gjorts har tolerabiliteten varit god och hittills har det efter relativt omfattande klinisk användning inte framkommit något oväntat eller oroande biverkningsmönster. Skyddseffekten i tropiska Afrika förefaller vara god. Från Sydostasien finns det mer begränsad information om profylaktisk effekt men vid behandling av *P. falciparum* har resultaten varit tillfredsställande

I nuläget får Malarone främst ses som ett fullgott alternativ till meflokin främst för korttidsresenärer. Då erfarenheten av långtidsbehandling fortfarande är begränsad har Malarone i Sverige ej rekommenderats för vistelser överstigande 28 dagar. I till exempel USA har man däremot ingen tidsgräns.

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 inhemsk befolkning i Kenya. Det har också rapporterats god effekt bland icke immuna soldater i olika delar av Afrika söder om Sahara även om dessa studier oftast varit metodologiskt undermåliga.

Doxycyklin är ett alternativ för de resenärer som inte är på ”solsemester”.

Biverkningar vid profylax

Doxycyklinprofylax tolereras vanligen väl. Milda gastrointestinala biverkningar förekommer liksom svampinfektioner. Det största problemet 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 ej använda tetracykliner.

Graviditet och amning

Tetracykliner, inkluderande doxycyklin, kan om de ges under den tid barnets tänder mineraliseras, framkalla emaljhypoplasi och missfärgning av tänderna. Doxycyklin bör därför undvikas från den 12–14 fosterveckan (Källén). Ev. missfärgning i samband med exponering under graviditet gäller endast mjölktänder. Några hållpunkter för äkta teratogen effekt av doxycyklin finnes inte (Källén). WHO anser av oklara skäl att doxycyklin är kontraindicerat under hela graviditeten och ej bara under den först trimestern (WHO -05). I produktresumén anges att substansen under sista hälften av graviditeten endast skall ges efter särskilt övervägande (Läkemedelsverket). Vår egen uppfattning är att doxycyklin i vilket fall kan ges under första trimestern utan restriktioner

Ammande mödrar kan använda doxycyklin då den mängd som kan förväntas absorberas av barnet är mycket liten.

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. Se under proguanil för bedömningar av skyddseffekten av kombinationen klorokinfosfat + proguanil.

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.

Överdosering

Klorokin har ett smalt terapeutiskt intervall med risk för allvarlig intoxikation redan efter 10 tabletter hos vuxna. Hjärttoxicitet med arytmier och asystolier är huvudrisken. Åtminstone nio personer har avlidit efter intag av en överdos under 90-talet i Sverige. För att undvika att överblivet klorokin blir kvar i medicinskåpet bör minsta möjliga förpackning skrivas ut.

Kontraindikationer

Patienter med epilepsi bör ej använda klorokin. Psykos anses vara en mer relativ kontraindikation. Patienter med pågående generaliserad psoriasis bör ej använda klorokin men vid symptomfrihet och vid mild lokaliserad psoriasis kan klorokin användas. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion behöver dosen ej 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 rapporter om låggradig resistens finns. En genomgång av svenska resenärer som insjuknat i falciparum-malaria under vistelse i Afrika 1996–2005 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 meflokineffekten är god. Meflokin är ett fullgott alternativ speciellt vid långtidsprofylax.

Biverkningar vid profylax

De senaste årens debatt 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 biverkningsspektrum rapporterats, till exempel (i fallande frekvens) illamående, diarré, yrsel, kräkningar, sinusbradykardi och buksmärtor. Vidare har allvarliga neuropsykiatriska biverkningar såsom generella kramper, konfusion och hallucination rapporterats vid terapeutisk användning av meflokin. Risken för biverkningar är dosberoende, symtomen är reversibla. Den dosberoende effekten innebär att man vid profylax med meflokin har en betydligt gynnsammare biverkningsprofil, både vad avser biverkningarnas frekvens och allvarlighetsgrad.

Vid malariaprofylax är den allmänna tolerabiliteten för meflokin (mätt som profylaxavbrott eller total frekvens rapporterade symtom) 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 och tre fall bland användare av klorokin (1/13 600). 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, liksom för klorokin, 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 innan 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. Uppladdningsdos (till exempel 1 tablett dagligen under 3 dagar) har emellertid visats öka risken för biverkningar och bör ej användas. För att optimera absorptionen bör meflokin intagas 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 såsom piloter inte ta meflokinprofylax.

Graviditet och amning

Meflokin är teratogent när mycket höga doser ges till möss och råttor. Av försiktighetsskäl bör meflokin inte användas under första trimestern som malariaprofylax. Enligt en detaljerad genomgång baserad på 1627 kvinnor som intog meflokin (95 % som profylax) innan konception och/eller under första trimestern så noterades emellertid ej någon ökad risk för missbildningar (4 %) eller något specifikt mönster av dessa (Vanhauwere -98). Meflokin kan användas av ammande mödrar då mängden som passerar över i bröstmjölken är liten.

Proguanil

Skyddseffekten av proguanil

Resistens har rapporterats från alla regioner där *P. falciparum* förekommer. Preparatet har använts i mycket stor omfattning tillsammans med klorokin av svenska resenärer till Afrika men rekommenderas nu alltmer sällan. En genomgång av de senaste årens importfall av falciparum-malaria till Sverige visar till exempel att i stort sett alla profylaxgenombrott skett hos personer som medicinerat med enbart klorokin eller med klorokin i kombination med proguanil. Det ter sig därför naturligt att för resor till en rad länder i Afrika (se nedan) i första hand rekommendera Malarone, meflokin eller doxycyklin.

Skyddseffekten av kombinationen klorokin/proguanil

I många studier har man jämfört hur stor risken för *P. falciparum* är bland resenärer som tar kombinationen av klorokin och proguanil med dem som enbart tar meflokin och i regel är det senare preparatet betydligt mer effektivt.

Biverkningar vid profylax

Proguanil har få biverkningar. Milda magbesvär och munblåsor förekommer.

Kontraindikationer

Dosen bör reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Proguanil kan interagera med warfarin.

Graviditet och amning

Proguanil kan både ges till både gravida kvinnor och ammande mödrar.

Specifika rekommendationer

Nordafrika

Risken att insjukna i malaria är generellt låg i detta område, särskilt i områden där turister vistas. Tillräckligt skydd erhålls därför genom att undvika myggstick.

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 alla fyra humanpatogena plasmodieformer förekommer men *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 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). Mer eller mindre uttalad klorokinresistens rapporteras från hela tropiska Afrika. Kombinationen klorokin/proguanil har sämre skyddseffekten än nu rekommenderade preparat.

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. 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 medikamentell malariaprofylax. 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 anses ej 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 omgivningar. Falciparum-malaria dominerar och klorokinresistensen är utbredd. Alla resande till områden med malaria i regionen bör ta medikamentell malariaprofylax. 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

Falciparum-malaria dominerar och klorokinresistensen är utbredd. 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. Större risk under perioden oktober-maj. I Swaziland föreligger viss risk för malaria i låglänta delar av landet året om men den motiverar bara läkemedelsprofylax november-juni. På Mauritius är malariarisken mycket begränsad. Alla resande till endemiska områden med hög risk i regionen bör ta medikamentell malariaprofylax. Malarone, meflokin, eller doxycyklin rekommenderas i första hand. Några nätters vistelse i Krügerparken motiverar i regel inte medikamentell profylax. På Mauritius är medikamentell profylax 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 falciparum. Profylax med Malarone, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid resa till malariaområden > 1 vecka.

Förenade arabemiraten

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

Forna Sovjetrepubliker – Azerbadjan, Armenien, Georgien, Kazakstan, Turkmenistan, Uzbekistan)

Låg förekomst av nästan uteslutande vivax-malaria. Läkemedelsprofylax rekommenderas ej.

Irak

Informationen är bristfällig. Framför allt vivax-malaria finns i norra delen. Läkemedelsprofylax rekommenderas ej.

Iran

Malaria förekommer i sydöstra och tropiska delarna under tiden mars till november. Vivax-malaria dominerar. Läkemedelsprofylax rekommenderas ej.

Oman

Låg förekomst av malaria, framför allt falciparum, i otillgängliga områden. Läkemedelsprofylax rekommenderas ej.

Saudiarabien

Låg förekomst av framför allt falciparum-malaria i sydliga och västliga områden. Läkemedelsprofylax rekommenderas ej.

Syrien

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

Turkiet

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

Yemen

Malaria, huvudsakligen falciparum, förekommer i hela landet. Huvudstaden är malariafri.

Vid resa på landsbygden > 1 vecka rekommenderas klorokinprofylax 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. Risken varierar också med årstiden. Vanligast på den indiska kontinenten är den ofarligare vivax-formen. Klorokinresistens är inte ovanlig hos 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). Internationellt rekommenderas proguanil i kombination med klorokin även för vissa resenärer till Asien. Något vetenskapligt stöd för detta finns emellertid ej och arbetsgruppen har därför valt att inte rekommendera att klorokin kombineras med proguanil i Asien.

Bangladesh

Malaria finns i hela landet, dock ingen risk i Dakha. Vid övernattning på landsbygd i mer än ett par veckor rekommenderas klorokinfosfat. På grund av klorokinresistens och hög malariaförekomst rekommenderas Malarone, meflokin eller doxycyklin till den som övernattar mer än en vecka på landsbygd runt Chittagong och angränsande gränsområden till Myanmar.

Butan

Risken för att få malaria i gränsområdet mot Indien är relativt hög. Resenärer rekommenderas klorokinfosfat vid mer än en veckas vistelse i denna del av landet.

Indien

Låg malariarisk. Sydspetsen av Indien anges som malariafri. Ingen rutinmässig medikamentell profylax. Vid övernattningar mer än ett par veckor på landsbygd rekommenderas klorokinfosfat under monsuntid och 2 månader efter.

Nepal

Risken för malaria är lägre än i Indien. Vivax-malaria dominerar och andelen falciparum-fall anges som låg. Klorokin rekommenderas bara den som reser runt och övernattar på landsbygd mer än 2 veckor i de södra provinserna.

Pakistan

Risken för falciparum-malaria är låg och endast resenärer och som vistas på landsbygden mer än 2 veckor i södra delen av Pakistan behöver klorokinprofylax. Vid gränsområdena mot Afghanistan förekommer troligen utbredd resistens mot klorokin och där rekommenderas istället Malarone, meflokin eller doxycyklin

Sri Lanka

Risken för malaria på Sri Lanka är högre än i de andra länderna i detta område. *P. vivax* dominerar och andelen falciparum-malaria är låg. Klorokin rekommenderas till resenärer som övernattar mer än en vecka i norra eller inre sydöstra delarna av Sri Lanka. Dessa områden sammanfaller i stort med platser för inbördesstrider. Resenärer huvudstaden och till vanliga turistområden söder därom behöver inte läkemededelsprofylax.

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 ingen risk att få malaria. Troligen har en överanvändning skett av malariaprofylax för turister till detta område. För flertalet resenärer är medikamentell malariaprofylax således ej indicerad.

Betydande risk för malaria föreligger i skogklädda delar av Kambodja, utmed Thailands gränser mot Myanmar och Kambodja (inom lokalbefolkningen ställvis mer än 100 fall/1000 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 falciparum-malaria utbredd.

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 klorokinprofylax.

Indonesien

Risken är svårvärderad. Vivax-malaria dominerar. Klorokinresistens av varierande grad förekommer hos falciparum. Bali anses fritt från malaria. På Sumatra är risken låg. Större delen av Java är malariafri. Klorokin rekommenderas däremot till den som tillbringar mer än en vecka på Sumatras landsbygd, centrala delar av Java samt på den indonesiska delen av Borneo. På Irian Jaya, Aceh samt på öarna norr och öster om Bali (till exempel Lombok) finns betydande risk för klorokinresistent 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. Området kring huvudstaden Phnom Penh liksom närområdet vid Angkor Wat är väsentligen malariafritt. Risken för malaria är stor i norra och östliga delar av Kambodja samt utmed gränsen mot Thailand. 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. I västra provinserna (mot Thailand) rekommenderas profylax med doxycyklin eller Malarone. Kontakta dock helst infektionsklinik för individuell rådgivning.

Kina

I Kina förekommer malaria i mycket låg frekvens. Falciparum-malaria förekommer endast i några av de sydligaste provinserna 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 Laos och Vietnam. Falciparum-malaria dominerar och klorokinresistens är vanlig. Malarone, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid övernattningar mer än några nätter i riskområde.

Malaysia

Risken för malaria är låg, men varierar mellan olika regioner. Falciparum-malaria dominerar och (vanligen låggradig) klorokinresistens förekommer. På Malackahalvön och de vanligaste turistområdena på Borneo behövs vanligen ingen malariaprofylax. Vid resor med övernattningar mer än en vecka i det inre av Sabah rekommenderas Malarone, meflokin eller doxycyklin.

Myanmar (Burma)

Varierad, men ställvis hög risk i landet. Falciparum-malaria dominerar. Klorokin- och meflokinresistens förekommer. Låg risk i ”turistområden”, till exempel flodfärd på Irravady, för övrigt betydande risk. Malarone, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid resor med flera övernattningar utanför ”turistområde” Meflokin är pga av resistens mot detta ej lämpligt vid gränsområden mot Thailand.

Singapore

Singapore är fritt från malaria.

Thailand

Kraftigt varierande risk inom landet men generellt sett låg. Falciparum-malaria dominerar. De senaste åren har som mest någon enda svensk 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. Medikamentell profylax behövs inte för majoriteten av resenärerna det vill säga för resor till större städer inkl. Bangkok och Chiangmai med omgivningar och till de flesta badorter (Pattaya, Phuket, Koh Chang etc.). Profylax behövs ej vid ett par dygns utflykter och övernattningar vid till exempel floden Kwai eller Chang Mai. Hela centrala Thailand är väsentligen malariafritt. Vid rundresor på landsbygd (framför allt vid 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. Falciparum-malaria dominerar. Klorokinresistens förekommer. Obetydlig risk föreligger i turistområdena med de större städerna, i Röda Flodens delta och utmed kustslätten norr om Nha Trang, 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 doxy-

cyklin 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 mycket hög. Falciparum-malaria dominerar och klorokinresistens är vanlig. Malarone, meflokin eller doxycyklin rekommenderas för besökare som vistas här mer än några dagar.

Syd- och Centralamerika

Risken att smittas i Sydamerika är betydligt 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 norr 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 den senaste perioden 1994–2005 har endast sju 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 tänkas 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, Venezuela, Surinam

Vid vistelse under enstaka dagar i malariaområde i dessa länder är läkemedelsprofylax i normalfallet ej nödvändig. I Amazonasområdet i Brasilien, speciellt i djungelområden som under senare år tagits i anspråk för gruvdrift, skogsavverkning eller jordbruk, och i angränsande delar av Bolivia, Colombia, Venezuela och Peru finns klorokinresistent falciparum-malaria. För dessa resmål rekommenderas Malarone, meflokin eller doxycyklin vid längre tids vistelse på landsbygd än några nätter. Dessa preparat rekommenderas även för resenärer som övernattar flera nätter på landsbygd utmed Stilla havskusten i Colombia, norra Ecuador, Franska Guyana, Guyana och Surinam. För övriga delar av norra och mellersta Sydamerika rekommenderas sällan läkemedelsprofylax, i så fall enbart klorokin. 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 ej besöks särskilt ofta av turister. För landsbygdsbesökare till riskområden i Centralamerika rekommenderas klorokin om besöket varar längre än en vecka.

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 medikamentell profylax sällan rekommenderas.

Självbehandling

DEN NORMALA PROFYLAXEN för en resenär till malariatrakter kan någon enstaka gång kompletteras. Avsikten är att personer, som under längre tid besöker avlägsna trakter (mer än 1 dygn till sjukvård), skall ha möjlighet att själv sätta in kurativ behandling av klorokinresistent falciparum-malaria.

Det är mycket få resenärer som får så här långt till sjukvård och det har visat sig, att i de flesta fall som självbehandling sätts så har inte den sjuke malaria. En person som redan står på ”effektiv” malariaprofylax som doxycyklin, Malarone eller meflokin skall inte använda självbehandling. Vanligtvis krävs sjukvårdskontakt vid svikt av ”effektiv” profylax och dessutom ofta annan terapi än den som rekommenderas som självbehandling.

På grund av risk för biverkningar och svårigheter att själv ställa diagnos bör förskrivningen för självbehandling vara restriktiv. Det läkemedel som är mest lämpat vid självbehandling är Malarone. Doseringen för vuxna är 4 tabl (varje tablett innehåller 250 mg atovakvon och 100 mg proguanil) en gång dagligen under 3 dagar.

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 ev. 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.

Doseringar

Flera olika doseringsscheman för malariaprofylax finns utarbetade. Doserna nedan överensstämmer väsentligen med dem som rekommenderas av WHO (2005). Alla profylaxmedel intas med föda (alt 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)	160mg (100 mg bas)
5–6	<4 mån	1/4	1/4
7–10	4–1 mån	1/2	1/2
11–14	1–2 år	1/2	3/4
15 -18	3–4	3/4	1
19 -24	5–7	1	1 1/4
25 – 35	8–10	1	2
36 – 50	11–13	2	2 1/2
51 – 74	14	2	3
75–90		2 1/2	4
>90		3	4 1/2

Proguanil (Paludrine®)

Profylaxen påbörjas vid resa till malariaområde och kan avslutas en vecka efter utresa från malariaområde.

Kroppsvikt (kg)	Ålder (år)	Antal tabl/dag (á 100 mg)
5–8	<8 mån	1/4
9–16	8 mån -3 år	1/2
17 -24	4–7	3/4
25 -35	8–10	1
36 -50	11–13	1 1/2
>50	14	2

Doxycyklin

Profylaxen påbörjas vid resa till malariaområde och avslutas först fyra veckor efter utresan.

Kroppsvikt (kg)	Ålder (år)	Antal tabl/dag (á 100 mg)
<25	<8	kontraindicerat
26 -35	8–10	1/2
36 -50	11–13	3/4
>50	14	1

Atovakvon/proguanil (Malarone®)

Profylaxen påbörjas helst 1–2 dagar före ankomst till malariaområde och avslutas en vecka efter utresan. Malarone har tidigare ej använts för vistelser överstigande 28 dagar. I USA saknas dock rekommenderad tidsgräns. 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 tabl). I avvaktan på detta anser vi att för resenärer som är borta i en vecka så är det acceptabelt att börja vid avresan och fortsätta endast 5 dagar efter utresan.

Vuxentablett: 250 mg atovakvon/100 mg proguanil, 12 tab./förpackning

Till vuxna och barn >40 kg: 1 tablett dagligen

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

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

Meflokin (Lariam®)

Den rekommenderade dosen är 5 mg/kg/vecka. Profylaxen påbörjas om möjligt 3 veckor – men senast en vecka innan avresa till malariaområde för att säkerställa att man tål läkemedlet (se sid 7) och den avslutas först fyra veckor efter utresan.

Kroppsvikt (kg)	Ålder (år)	Antal tabl/vecka (á 250 mg)
<5	<3 mån	rek ej
5–6	3 mån	1/4
7–8	4 -7 mån	1/4
9–12	8 -23 mån	1/4
13 -16	2–3	1/3
17 -24	4–7	1/2
25 -35	8–10	3/4
36 -50	11–13	1
>50	14	1

Referenser

Allmänna

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

Askling 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. Poblem 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. Produktresumér (SPC) (www.lakemdelsverket.se)

PhillipsHoward PA, Radalowicz A, Mitchell D, Bradley DJ. Risk of malaria in British residents returning from malarious areas. BMJ, 1990;300:499–503. WHO. Malaria, 1982–1997. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:265–270.

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

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

Profylax

Ohrt 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.

Malarone produktresumé (uppdaterad 24/3 2006).

(nås via www.mpa.se)

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

Behrens RH, Bradley DJ, . Snow RW, Marsh K. Impact of UK malaria prophylaxis policy on imported malaria. Lancet 1996;348:344–345.

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, KayeEddie SA, Hewitt Bj, 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.

Drysdale SF, PhillipsHoward PA, Behrens RH. Proguanil, chloroquine, and mouth ulcers. Lancet 1990;335:164.

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

Huzly D, Schönfeld C, Beuerle W, Bienzle U. Malaria chemoprophylaxis in German tourists:a prospective study on compliance and adverse reactions. J Travel Med 1996;3:148–155.

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

Le Goff G. Robert V. Carnevale P. Evaluation d'un repulsif a base de DEET sur trois vecteurs du paludisme en Afrique centrale. Sante 1994;4:269–273.

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

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

Petersen E. Malariakemoprofylaxe. UgeskrLaeger, 2005;167:3984–3987.

Personne M, Rombo L, Sandler H ch 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.

Shanks GD, Gordon DM, Klotz FW, et al. Efficacy and safety of atovaquone/pro guanil for suppressive prophylaxis against Plasmodium falciparum malaria. Clin Infect Dis 1998;27:494–99.

Stich AH, Maxwell CA, Haji AA, Haji DM, Machano A, Mussa JK, Matteelli A, Haji H, Curtis CF. Insecticideimpregnated bed nets reduce malaria transmission in rural Zanzibar. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 1994;88:150–154.

Sukwa TY, Mulenga M, Chisaka N, Roskell NS, Scott TR. A randomized double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety f Malarone (atovaquone/proguanil)for the prophylaxis of malaria in Zambia. Am J Trop Med Hyg 1999;60:521–25.

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. International Travel and Health 2005 (www.who.int)

Wongsrichanalai C, Pickard AL, Werndorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. Lancet Infect Dis 2002;2:209–218.

Afrika

McLarty DG, Webber RH, Jaatinen M. , Kihamia CH, Murru M, Kumano M, Aubert B, Magnuson LW. Chemoprophylaxis of malaria in nonimmune residents in Dar es Salaam, Tanzania. Lancet 1984;2:656–659.

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 epidemilogy of drug resistance markers of Plasmodium falciparum malaria in Thailand. Tropical Medicine and International Health 2005;10:717–722.

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

Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, Shanks D, Fitriadi J, Fryauff DJ, Handshin J, Tang D, Sandjaja B, Tjitra E, Hadiasro L, Watt G, Wignall FS. Mefloquine compared with doxycycline for the profylaxis of malaria in Indonesian soldiers. Ann Intern Med 1997;126:963972.

Sumawinata IW, Bernadeta, Leksana B, Sutamihardja 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-och 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.

Självbehandling

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

Bustos DG, Canfield CJ, CaneteMiguel E, Hutchinson DBS. Atovaquone-proguanil compared with chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in the Philippines. J Infect Dis 1999;179:1587–1590.

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.

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 travelers. J Clin Microbiol 1999;37:721–723.

Looareesuwan S, Chulay JD, Canfield CJ, Hutchinson DBA, for the Malarone clinical trials study grouP. Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. Am J Trop Med Hyg 1999;60:533–541.

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