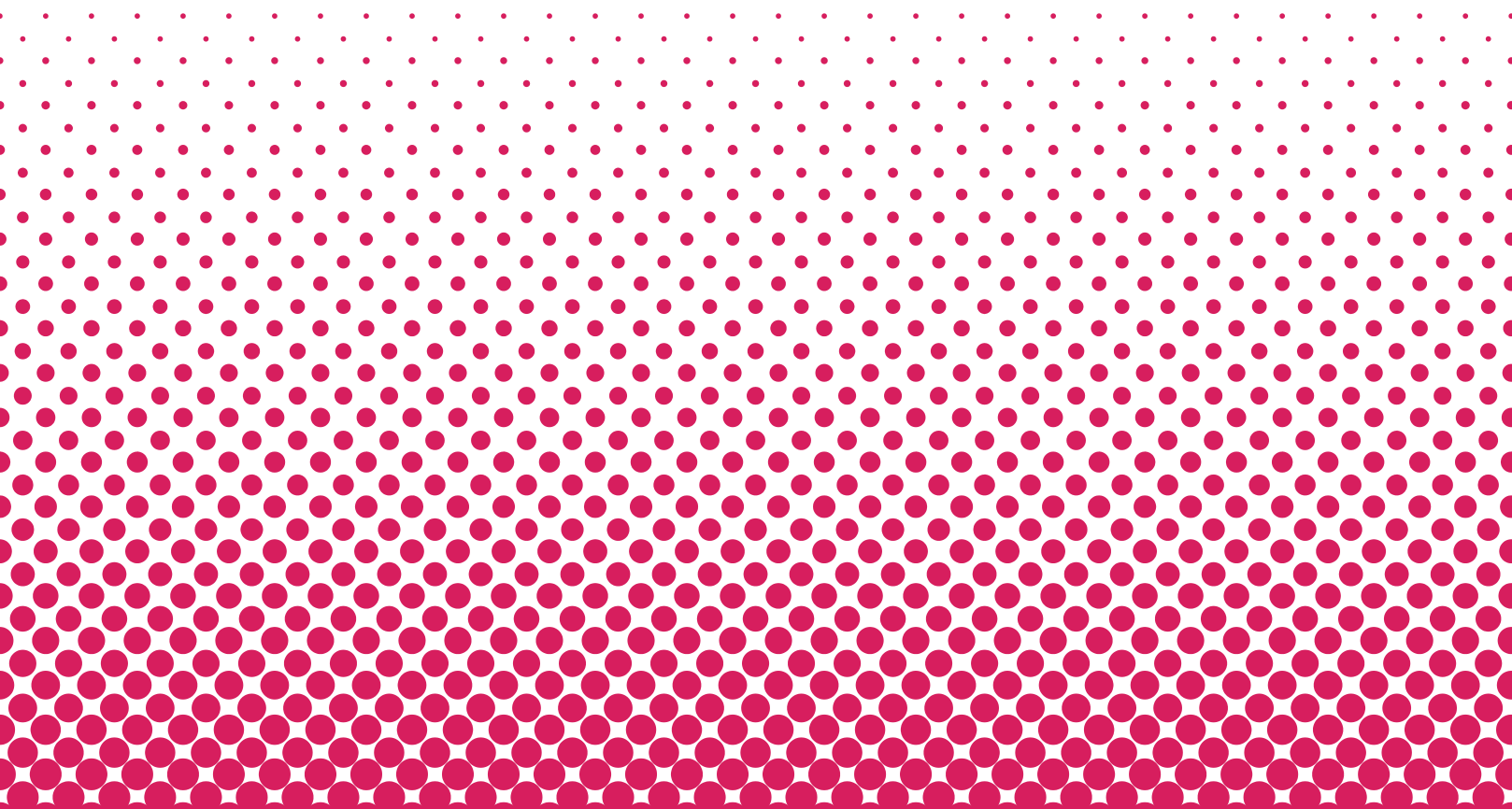


Rekommendationer för malariaprofylax 2013



Bindningar och jäv

För Smittskyddsinstitutets (SMI) egna experter och sakkunniga som medverkat i kunskapsproduktioner bedöms eventuella bindningar och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i SMI:s arbete avseende kunskapsproduktioner kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om en expert till exempel fått eller får ekonomisk ersättning från företag med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar. SMI tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att SMI föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i denna kunskapsproduktion har inför arbetet i enlighet med SMI:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. SMI har därvid bedömt att bindningar eller jäv som skulle kunna äventyra SMI:s trovärdighet inte föreligger. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på SMI.

Citera gärna Smittskyddsinstitutets rapporter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Utgiven av: Smittskyddsinstitutet 171 82 Solna. Tel: 08-457 23 00, fax: 08-32 83 30
smi@smi.se, www.smittskyddsinstitutet.se

September, 2013. Artikelnummer: 2013-101-27

Rekommendationer för malariaprofylax 2013

Förord

Rekommendationer för malariaprofylax utformas av en expertgrupp sammankallad av Smittskyddsinstitutet. Initiativet till rekommendationerna togs av Infektionskliniken på Huddinge sjukhus 1997. Expertgruppens rekommendationer bygger på en genomgång av aktuell internationell litteratur inom området, på kontakter med Världshälsoorganisationen (WHO), nationella myndigheter och expertis i andra länder samt på svenska erfarenheter. Avsikten är att rekommendationerna ska tjäna som kunskapsbas för den som regelbundet arbetar med dessa frågor.

Gruppen har ställts inför avvägningar mellan å ena sidan människors risk att insjukna i malaria och å andra sidan risker i form av de biverkningar som läkemedelsintag innebär, och rekommendationerna är en avvägning mellan just dessa faktorer applicerade på resandegruppen i stort. De kan därför inte överföras på den enskilde resenären utan att man noga väger in individuella faktorer i bedömningen, till exempel tiden i endemiskt område, hälsa, eventuell överkänslighet, resvana och resvägar.

Johan Carlson, Generaldirektör

Anders Tegnell, Avdelningschef, Avdelningen för Analys och Prevention

Medverkande experter

Expertgruppen har bestått av företrädare för Smittskyddsinstitutet och närmast berörda specialistföreningar. Följande personer har ingått i gruppen:

- 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
- Marika Hjertqvist, Avdelningen för analys och prevention, Smittskyddsinstitutet.

Detta dokument publiceras på Smittskyddsinstitutets webbplats
<http://www.smittskyddsinstitutet.se>.

Korrespondens om rapporten kan ske med:

- *Marika Hjertqvist*, Smittskyddsinstitutet, Avdelningen för analys och prevention, 171 82 Solna. Fax: 08-30 06 26. E-post: marika.hjertqvist@smi.se.

Innehållsförteckning

Förord.....	5
Medverkande experter	6
Innehållsförteckning	7
Sammanfattning	11
Allmänna bedömningar	12
Risker för att få malaria	12
Risker med att få malaria	13
Olika profylaxalternativ.....	15
Skydd mot myggstick	15
Myggmedel och impregnering av kläder	15
Myggnät	15
Medikamentell malariaprofylax	16
Om riskbedömning inför beslut om malariaprofylax	16
Vilka risker motiverar profylax och egenbehandling?	17
Medikamentell profylax	17
Malariaprofylax under planerad eller konstaterad graviditet.....	18
Malariaprofylax under amning	18
Malariaprofylax till små barn	18
Profylax till individer med ursprung i malariaområden.....	19
Malariaprofylax vid olika sjukdomstillstånd.....	19
Malariaprofylax vid långtidsvistelse i endemiskt område.....	20
Läkemedel för profylax.....	21
Atovakvon/proguanil	21
Skyddseffekt och biverkningar	21
Kontraindikationer och interaktioner	21
Graviditet och amning	22
Doxycyklin	22
Skyddseffekten av doxycyklin	22
Biverkningar vid profylax.....	22
Kontraindikationer	22

Graviditet och amning	22
Klorokinfosfat	23
Skyddseffekten av klorokinfosfat	23
Biverkningar vid profylax.....	23
Överdoseri ng	23
Kontraindikationer	23
Graviditet och amning	23
Meflokin.....	23
Skyddseffekten av meflokin	23
Biverkningar vid profylax.....	24
Kontraindikationer	25
Graviditet och amning	25
Specifika rekommendationer för olika geografiska områden.....	26
Nordafrika.....	26
Afrika söder om Sahara	26
Västafrika	26
Central- och Östafrika	27
Södra Afrika	27
Mellanöstern/Europa.....	27
Indiska subkontinenten	29
Ostasien/Oceanien	30
Syd- och Centralamerika	32
Egenbehandling	34
Doseringar	35
Klorokinfosfat	35
Doxycyklin	35
Atovakvon/proguanil (Malarone®)	35
Meflokin (Lariam®).....	36
Glömd tablett eller gastrointestinala besvär.....	36
Referenser (manuella referenser)	37
Allmänna	37

Profylax	37
Riskbedömning	38
Afrika	38
Asien	38
Syd- och Centralamerika	39
Egenbehandling	39

Sammanfattning

Risken att en person som reser till endemiska områden infekteras av malaria påverkas av en mängd faktorer och denna rapport inleds med en diskussion om dessa faktorer. Därefter behandlar merparten av texten läkemedelsprofylax som skydd mot malaria men vi tar också upp andra profylaxalternativ och poängterar att det även är viktigt att skydda sig mot myggstick. Vidare för vi en diskussion om riskbedömning inför beslut om malariaprofylax med läkemedel och hur ordinerande läkare bäst hittar en balans mellan kostnad i form av risk för biverkningar och nytta i form av skydd. Vi lyfter in hur man kan resonera när det gäller specifika grupper, till exempel gravida kvinnor, ammande mödrar, små barn, personer med ursprung i malariaendemiska områden samt utlandsboende.

Rapporten innehåller även en sammanfattning av aktuellt kunnande om skyddseffekter och biverkningar av malarialäkemedel samt utarbetade doseringsscheman. Avslutningsvis gör vi ett antal allmänna bedömningar om behovet av malariaprofylax vid resor till olika områden i världen. Vi ger även rekommendationer om lämpliga profylaxregimer om sådana behövs.

Allmänna bedömningar

Risken att insjukna i malaria minskar dels genom skydd mot stick av Anophelesmyggan som överför malaria, dels genom förebyggande medicinering. Ännu finns inget tillgängligt malariavaccin.

Plasmodium falciparum är den enda av de fem humanpatogena arterna av plasmodium som innebär betydande risk för dödlig sjukdom och målsättningen med malariaprofylax är att förhindra allvarlig sjukdom och 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 symtom men i dessa fall är infektionen sällan livshotande.

Profylaxläkemedel har däremot ingen eller otillräcklig effekt på leverformen (hypnozoiterna) av *P. vivax* och *P. ovale* och därför kan sent insjuknande i dessa infektioner inträffa efter avslutad profylax trots adekvat intag av medlen. Detta är dock inget uttryck för resistens hos parasiterna.

Under många år innebar en resa till områden med risk för malaria att profylax med malarialäkemedel var en självklarhet. I dag är råden för varje enskild resenär mindre rigida och ges med hänsyn dels till att risken att insjukna i malaria varierar starkt mellan olika områden, dels till risken för biverkningar med profylaxläkemedlet. Det är dock viktigt att poängtera att ingen profylax ger ett fullständigt skydd mot malaria och att alla som vistas eller har vistats i malariaområden riskerar att insjukna.

Risken för att få malaria

Risken att en resenär till ett malariaområde ska insjukna i malaria varierar kraftigt och beror på en mängd faktorer, inte minst på hur man tillbringar tiden på resmålet. Besök hos släktingar eller övernattnings på landsbygden 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 också med vistelsens längd.

Risken att få malaria varierar också ofta med 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 något mindre, särskilt för resenärer som åker på safari och därmed vistas i områden där befolkningstätheten är lägre och där myggorna därför mindre ofta kommer i kontakt med malariainfektat 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. Detaljerade studier vad gäller risken för olika områden inom ett visst land saknas dock i stor omfattning.

En svensk studie jämförde malariainsjuknande 1997-2003 med intervjudata från drygt 16000 resenärer och fann att risken att insjukna i malaria (per 100000 resenärer) var störst i Väst- och Centralafrika (>300), följt av Östafrika (240), indiska subkontinenten (62), och var betydligt lägre i övriga områden i Asien, Central- och Sydamerika samt Mellersta Östern (<10) (Askling et al).

Sedan dess har risken för malaria minskat i flera områden. En stor studie av amerikanska och europeiska (inkluderande svenska) resenärer visade att antalet importerade malariafall från Sydostasien minskade med nära 50 % under perioden 2003–2008. Risken för malaria per 100 000 resenärer var < 1 i merparten av länderna i Sydostasien men var något högre i Burma (12) och Indonesien (4).

Minskningen avspeglar sig även i antalet fall av malaria som diagnostiseras hos svenska resenärer. Under 2012 anmäldes 85 malariafall i Sverige, främst *P. falciparum* från Afrika (66 fall) och *P. vivax* från Asien (8 fall). Figur 1 nedan visar att antalet Sverigefödda patienter med *P. falciparum*-malaria har minskat under de senaste fjorton åren, sannolikt tack vare bättre profylax, medan motsvarande utveckling inte skett bland utlandsfödda. Trots att malariarisken rapporterats ha minskat i flera områden även i Afrika bedöms det fortfarande som viktigt att rekommendera malariaprofylax.

Figur 1. Antal fall av *P. falciparum*-malaria i Sverige 1999-2012 fördelat på födelse land



Risken med att få malaria

Inkubationstiden för *P. falciparum*-malaria är vanligen 2–4 veckor, dock alltid minst 1 vecka och den överstiger sällan 3 månader. En obehandlad *P. falciparum*-infektion hos icke-immuna är förenad med betydande risker för svår sjukdom och

död. Med behandling klarar sig däremot flertalet, men cirka 1 procent av de resenärer som drabbas av *P. falciparum*-infektion dör trots insatt behandling. Dödligheten är högst bland små barn, gravida och äldre resenärer. Prognosen beror på hur lång tid som förflyter mellan symtomdebut och behandling. Alla som kan exponeras måste därför informeras om vikten av att snabbt söka läkare vid feber och upplysa behandlande läkare om utlandsresan så att adekvata undersökningar genomförs.

Olika profylaxalternativ

Skydd mot myggstick

Malariaprofylax handlar inte enbart om adekvat läkemedelsprofylax, utan det är också viktigt 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 heller läkemedelsprofylax utan enbart skydd mot myggstick som malariaprofylax.

Myggmedel och impregnering av kläder

Myggstift och andra myggmedel för hudapplikation innehåller ofta diethyltoluamide (DEET). Ett alternativ till DEET är diethylmethylbenzamid (Picaridin), som innehåller ett syntetiskt medel. Picaridin är i praktiken minst jämförbart med DEET. Permetrinimpregnering av kläder (vilket inte är tillgängligt i Sverige) är ger också ett gott skydd mot myggstick. Vid en korrekt användning av lokalbehandling med myggmedel eller impregnerade kläder rapporteras en minskning av antalet myggstick med 85–95 procent. Upp till 9 procent av applicerat DEET kan absorberas genom huden men trots en mycket stor användning finns endast enstaka fallrapporter om toxicitet.

På grund av en mycket låg risk för ökad irritabilitet bland små barn rekommenderar tillverkarna viss försiktighet vid upprepad användning i dessa åldersgrupper. Fabrikanterna av rekommenderar inte DEET eller Picaridin för barn under 3 år i Sverige. (Många länder har lägre eller ingen gräns för användning hos barn.) I många länder tillåts myggstift som innehåller mer än 19 procent DEET vilken är den högsta tillåtna andelen i Sverige. DEET bör appliceras var fjärde timme för att skyddseffekten ska upprätthållas – betydligt oftare när temperaturen är hög.

Ett tredje mer kortverkande alternativ är preparat som innehåller substanser som utvecklats från citroneukalyptusens blad och som innehåller p-menthan-3,8-diol.

Olika studier visar fördel för olika medel, men samtliga tre alternativ är av stort värde. Därtill varierar användningen av dem, där till exempel alla myggmedel inte behöver strykas på lika ofta. I princip har medel som är lösta i olja en längre verkningstid; däremot är den låga halten DEET i de oljebaserade medel som säljs i Sverige en nackdel. När DEET är löst i isopropylalkohol (som exempelvis i MyggA) avdunstar lösningsmedlet snabbt och halten DEET närmar sig då 100 procent. Å andra sidan är inte effekten lika långvarig, så ofta rekommenderas man att förnya skyddet redan efter ett par timmar.

Myggnät

Myggnät bör vara impregnerade med permetrin, deltametrin eller liknande medel. Effekten av impregnerade myggnät är oomtvistad men den varierar med den lokala myggartens stickbeteende. Bäst effekt ses i områden där myggor sticker inomhus och nattetid.

Impregnerade myggnät rekommenderas resenärer som vistas under längre tid i malariaendemiska områden och även vid kortare tids vistelse i områden med särskilt hög transmission. Är bostads- eller hotellstandarden på resmålet god och exempelvis innefattar luftkonditionering i sovrummet kan dock myggnät oftast undvaras. På vissa resmål, till exempel under safaritur i Östafrika, finns ofta impregnerade nät på rummen.

I Sverige är det inte tillåtet att impregnera eller återimpregnera näten på egen hand, eftersom permetrin är toxiskt för fiskar. Impregnerade nät med upp till 5 års hållbarhet finns dock att köpa på många vaccinationsmottagningar. Myggornas resistens mot permetrin har dock ökat de senaste åren och enligt WHO rapporterades 2012 resistens mot permetrin från 64 länder med malaria.

Medikamentell malariaprofylax

Om riskbedömning inför beslut om malariaprofylax

Riskerna för och med malaria måste vägas mot kostnader och biverkningar av läkemedel.

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

Expertgruppens åsikt är att WHO och CDC i USA (den amerikanska motsvarigheten till Smittskyddsinstitutet) rekommenderar läkemedelsprofylax alltför ofta, också när risken för malaria uppfattas som mycket låg. I Tyskland, rekommenderas i stället egenbehandling när risken för den enskilda resenären är låg eller medelhög

I en artikel från Danmark föreslås att läkemedelsprofylax begränsas till dem som besöker områden där lokalinvånarna har en risk som är större än 1/100 manår för *P. falciparum*-malaria. En grov uppskattning leder till att detta motsvarar en risk för *P. falciparum*-malaria på 10/100 000 resenärer, vilket föreslås i en översiktsartikel från Sverige. Resenärer löper mycket lägre risk att insjukna än lokalbefolkningen, vilket kan förklaras av flera faktorer:

1. Resenärer exponeras under kortare tid.
2. Resenärer besöker oftare urbana områden.
3. De flesta resenärer undviker regnperioden när risken för malaria är större.
4. Många resenärer använder någon form av myggsticksprofylax i form av myggstift och myggnät.
5. Resenärer bor oftare i hus av högre kvalitet – ofta med fönster som går att stänga och med luftkonditionering.

Vilka risker motiverar profylax och egenbehandling?

Expertgruppen rekommenderar profylax med läkemedel när risken för *P. falciparum*-malaria är större än 1/10 000 besök i landet. Egenbehandling kan övervägas vid lägre risk. Risken kan dock inte vara hur låg som helst eftersom även egenbehandling har nackdelar i form av möjliga biverkningar och kostnader. Vi föreslår därför att egenbehandling övervägs när risken bedöms vara i storleksordningen 1/10 000–1/50 000 besök och resenären inte kan få adekvat sjukvård inom ett dygn från feberdebuten. Så gott som alla resenärer till Sydostasien och Sydamerika kan få adekvat sjukvård inom ett dygn, vilket därmed leder till att egenbehandling sällan blir aktuell.

Medikamentell profylax

Det finns i dag tillgång till ett begränsat antal läkemedel för profylax. De alternativ som används är i huvudsak kombinationen atovakvon/proguanil (Malarone®), doxycyklin samt meflokin (Lariam®). Klorokin är endast aktuellt för resenärer som ska vistas längre tid på landsbygden i Mellanamerika.

Våren 2012 ändrade TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) reglerna för vilken malariaprofylax som kunde skrivas ut i enlighet med förmån. Nu är det inte längre tillåtet att skriva ut läkemedel för profylax med rabatt vilket framförallt gör doxycyklin och Malarone® betydligt dyrare.

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, men när man ska bedöma risken för biverkningar vid malariaprofylax uppstår en rad speciella metodologiska problem. En resa till ett fjärran land med annan kultur, ett annat klimat och därtill en tidsomställning medför i sig en radikal förändring av det dagliga livet. Många resenärer får sömnbesvär, oro, yrsel och koncentrationssvårigheter av detta. Dessa besvär kan lätt tillskrivas eventuella nya läkemedel som intas under resan och 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 ska kunna upptäckas.

Det fåtal studier av god kvalitet som finns är dessutom ofta gjorda bland militärer och man har inte studerat hur representativa dessa är för andra personer som tar malariaprofylax.

Nyttan med profylax är också svårbedömd och avhängig såväl den generella risken för att få malaria i området som individens eget beteende. Även om det i dag finns relativt god kunskap om olika läkemedels skyddseffekt i vissa områden 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.

Malariaprofylax under planerad eller 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 vad gäller 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 däremot en annan, eftersom risken att få malaria ofta är liten. Trots användandet av ett säkert läkemedel finns nämligen alltid den naturliga bakgrundsriskerna för missbildningar, och när en kvinna som fött ett missbildat barn även har tagit malarialäkemedel kan detta leda till självförefrånelser ("Hade barnet varit friskt om jag inte tagit läkemedlet?"). Detta kan i sin tur leda till misstänksamhet mot sjukvården som sådan. WHO (2012) avråder gravida kvinnor från att resa till områden med malariatransmission.

Det är viktigt att gravida är extra noggranna med sitt skydd mot myggstick. 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 dock inte alltid möjligt i realiteten. Riskerna är dock inte så stora att malariaprofylax under graviditet utgör abortindikation.

Avsaknad av kontrollerade studier försvårar valet av profylaxläkemedel under graviditet men om malariariskerna är stora anses, utifrån befintliga rapporter, doxycyklin vara det minst dåliga/bästa alternativet när graviditet planeras och under den första trimestern, medan meflokin (Lariam®) det enda alternativet under andra och tredje trimestern. Klorokin är säkert under hela graviditeten men är å andra sidan endast aktuellt till ett fåtal resmål. Atovakvon /proguanil ska undvikas under hela graviditeten

Malariaprofylax under amning

Klorokin, meflokin och doxycyklin kan användas vid amning; däremot rekommenderas inte atovakvon/proguanil. De läkemedel som används som malariaprofylax återfinns endast i låga koncentrationer i bröstmjölken men för atovakvon /proguanil saknas tillförlitliga data. Det är också viktigt att understryka att läkemedelskoncentrationerna i bröstmjölken 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 dock valet av preparat av andra faktorer än vikten:

- Hur stor är risken för malaria?
- Hur ofta måste ett läkemedel ges?
- Kan tableterna 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 är risken för malaria oftast mycket låg. I första hand rekommenderas Lariam® som kan krossas om så behövs, och medlet behöver dessutom bara ges en gång per vecka.

Den internationellt använda dosen av meflokin (Lariam®) för malariaprofylax till barn som väger mindre än 15 kg varierar. Det finns inte heller några detaljerade farmakokinetiska studier av friska barn eller av barn som tar malariaprofylax. Förhållandet mellan dos och koncentration verkar emellertid vara linjärt och halveringstiden verkar vara i samma storleksordning som för vuxna. Data saknas dock för de allra minsta barnen.

Det anses allmänt att barn tolererar malariaprofylax med meflokin (Lariam®) bättre än vuxna och eftersom man svårigen kan dela tableterna i mindre delar än 1/4 har vi i likhet med många andra länder valt att rekommendera denna dos för de allra minsta (5–12kg). Det lilla fåtal barn som endast väger 5–6 kg får därmed ungefär dubbel dos jämfört med den vanliga rekommenderade 5mg/kg.

Profylax till individer med ursprung i malariaområden

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

Malariaprofylax vid olika sjukdomstillstånd

Förskrivning av malariaprofylax till personer med underliggande sjukdomar bör bedömas i samråd med ordinarie läkare eftersom det kan finnas viktiga interaktioner mellan malarialäkemedel och övriga mediciner. Nedsatt lever- och njurfunktion kan dessutom påverka läkemedelskoncentrationen. Man bör även ta hänsyn till risken för försämring av grundsjukdomen under resan. Individer med nedsatt immunförsvar (till exempel vid hiv eller avsaknad av mjälte) löper större risk vid malaria.

Malariaprofylax vid långtidsvistelse i endemiskt område

Långtidsresenärer och utlandsboende har generellt sett låg följsamhet vid malariaprofylax. Detta beror ofta på att risken att insjukna gradvis felaktigt uppfattas som lägre, i kombination med dels motvilja mot att inta läkemedel under längre tid, dels kostnadsaspekter. Vi föreslår att man i dessa fall strävar efter att skraddarsy olika profylaxstrategier som är anpassade till individen.

Först och främst är det viktigt att klarlägga den faktiska risken:

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

Även i områden med hög transmission kan i många fall ett bra boende (med till exempel luftkonditionering, ordentliga fönster och nät) ge ett betydande skydd tillsammans med myggstift och andra försiktighetsåtgärder. Man kan då välja att bara ta profylax under perioder med hög transmission, alternativt egenbehandla vid sjukdom (se sidan 34). En viktig aspekt är att kvaliteten på de malarialäkemedel som säljs lokalt kan variera. Därför rekommenderas att man i stället medför malarialäkemedel hemifrån. Om resenären 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 dock iaktas eftersom det är vanligt att läkemedel säljs utan att de har genomgått adekvat kontroll och de kan därför sakna eller innehålla för låga nivåer aktiv substans (*counterfeit drugs*).

Det finns få studier om kontinuerlig malariaprofylax under längre perioder än sex månader. Generellt sett är dock risken för allvarliga biverkningar vid långtidsanvändning av klorokin låg. Det finns inte heller några data som talar för en ökad risk för allvarliga biverkningar av meflokin vid långtidsanvändning, om resenären tolererar läkemedlet under kortare perioder. Dokumentation finns för perioder på upp till 24 månaders profylax. Vad gäller doxycyklin finns studier vid 6–19 månaders användning med goda resultat. Atovakvon/proguanil (Malarone ®) anges enligt FASS numera kunna användas utan tidbegränsning. Långtidsanvändning begränsas dock i många fall av kostnaden.

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 när situationen klarlagts.

Läkemedel för profylax

(För dosering – se sidan 35)

Atovakvon/proguanil

Kombinationen atovakvon/proguanil (Malarone®, Malarone junior®) är godkänd för behandling av okomplicerad *P. falciparum*-malaria (se avsnittet ”Egenbehandling”) och även för malariaprofylax. Malarone® har effekt mot de preerytrocytära leverformerna av *P. falciparum*. Enligt producenten bör behandlingen påbörjas en till två dagar före ankomst 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 i första hand för korttidsresenärer men kan även användas av långtidsresenärer.

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

Skyddseffekt och biverkningar

Malarone® tolereras väl. Dock förekommer buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk och utslag; dessa biverkningar är vanligare med den högre behandlingsdosen. I kliniska prövningar för malariaprofylax var huvudvärk, buksmärtor och diarré de vanligaste symtomen men dessa 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 företrädevis åkte till Afrika och ingen av de totalt 976 deltagarna drabbades av malaria. Vår slutsats är att studien inte visade någon skillnad i tolerabilitet mellan Malarone® och Lariam® meflokin.

God tolerabilitet för Malarone® bland resenärer till Afrika har även visats i en studie från Schweiz.

Bland icke-immuna personer som flyttat till Papua i Indonesien var skyddseffekten 96 procent mot *P. falciparum* och 84 procent mot *P. vivax*. Trots att Malarone® verkar i levern under inkubationstiden (och därför endast behöver tas en vecka efter hemkomst) finns det flertal rapporter av *P. ovale*- och *P. vivax*-infektioner efter Malarone®-intag. Läkemedlet skyddar således inte mot hypnozoitfasen (vilofasen i levern) som är specifik för dessa arter, varför man kan insjukna flera månader efter hemkomst.

Kontraindikationer och interaktioner

Vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30ml/min) är profylax med Malarone® kontraindicerad. Samtidig behandling med rifampicin reducerar nivån

av atovakvon med cirka 50 procent men även metoklopramid och tetracyklin medför lägre plasmakoncentration av atovakvon.

Graviditet och amning

Proguanil är säkert under graviditeten men det finns otillräcklig information om atovakvon. Av denna anledning rekommenderas inte kombinationen (Malarone®) under graviditet. Djurstudier har inte visat några tecken på teratogenicitet men graviditet ska undvikas de närmaste tre veckorna efter avslutat intag. Uppgift saknas om huruvida atovakvon passerar över i modersmjölken och därför rekommenderas inte Malarone® 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 1980-talet och på Papua Nya Guinea under 1990-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 i okontrollerade studier av icke-immuna soldater i olika delar av Afrika söder om Sahara.

Biverkningar vid profylax

Doxycyklinprofylax tolereras vanligen väl. Milda gastrointestinala biverkningar förekommer dock liksom svampinfektioner. Ett problem är fotosensibilitet (cirka 3 procent), varför solexponering ska undvikas. Doxycyklin kan liksom övriga tetracykliner orsaka missfärgning av tänderna hos barn.

Kontraindikationer

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

Graviditet och amning

Tetracykliner inkluderande doxycyklin kan framkalla emaljhypoplasi med missfärgning av tänderna och hämma skelettillväxten om de ges under den tid barnets ben mineraliseras. Doxycyklin bör därför undvikas från den 14:e fosterveckan. I produktresumén anges att substansen endast ska ges under första hälften av graviditeten och då efter särskilt övervägande. WHO anser att doxycyklin är kontraindicerat under hela graviditeten. Några hållpunkter för teratogena effekter av doxycyklinintag under första trimestern ses inte i svenska missbildningsregistret.

Vår uppfattning är att doxycyklin kan ges som profylax vid tidig graviditet. Doxycyklin är dock endast aktuellt för ett litet antal kvinnor eftersom intaget (inklusive fyra veckor efter hemkomst) bör vara avslutat i 14:e graviditetsveckan.

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

Klorokinfosfat

Skyddseffekten av klorokinfosfat

Klorokinresistent *P. falciparum* är ett stort globalt problem. De enda områden där resistens saknas och där klorokin fortfarande kan rekommenderas för profylax är Centralamerika norr om Panamakanalen och i Karibien.

Biverkningar vid profylax

Klorokinprofylax tolereras vanligen väl. Övergående ackommodationsproblem med svårighet att ställa om seendet från långt till nära håll upplevs ibland några timmar efter tablettintag vid tiden för maximala koncentrationer. Klorokin kan dessutom 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 tio tabletter hos vuxna, där huvudrisken är hjärttoxicitet med arytmier och asystolier. Flera personer i Sverige har avlidit efter överdos. 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 symtomfrihet och vid mild lokaliserad psoriasis kan klorokin användas. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion behöver dosen inte reduceras.

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 thaiburmesiska gränsen (Takprovinsen). I Afrika är meflokin fortfarande i hög grad effektivt men enstaka rapporter om låggradig 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 effekten är god. Meflokin är ett fullgott alternativ speciellt vid långtidsprofylax.

Biverkningar vid profylax

Debatten kring malariaprofylax har bland annat fokuserat på biverkningar vid intag av meflokin, och därför kommer denna fråga att behandlas här mer i detalj. Som tidigare anförts är dock en bedömning av läkemedelsbiverkningar alltid svår.

Vid malariabehandling med meflokin har ett brett biverkningspektrum rapporterats, exempelvis (i fallande frekvens) illamående, diarré, yrsel, kräkningar, sinusbradykardi och buksmärter. Vidare har allvarliga CNS-biverkningar, till exempel generella kramper, konfusion och hallucination, rapporterats vid terapeutisk användning av meflokin, varför det inte är lämpligt att använda vid egenbehandling. Kvinnor rapporterar generellt sett ungefär dubbelt så stor biverkningsfrekvens som män.

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 än för andra alternativ. Sammanlagt 3 procent av deltagarna i meflokingroupen avbröt sitt deltagande – dock inte alla på grund av misstänkta biverkningar. För övriga alternativ (totalt fyra studier) var det också 3 procent som avbröt; i placebogrupporna var dock antalet signifikant lägre (1 procent).

I samband med profylax har allvarliga CNS-biverkningar som till exempel generella krampanfall, depression eller psykos rapporterats. De har i 80 procent av fallen debuterat inom tre veckor efter påbörjad profylax. Den sanna incidensen är dock svår att beräkna eftersom det dels säkert föreligger en underrapportering, dels finns en naturlig bakgrundsförekomst.

I en stor studie noterades fem fall (1/10 600) av allvarliga CNS-biverkningar bland användare av meflokin som malariaprofylax. Sammanfattningsvis kan sägas att den rädsla för betydligt mer frekvent förekommande allvarliga biverkningar (jämfört med andra preparat) som omgett 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 oftast eventuella besvär debutera hemma i lugn och ro och också skiljas från resestressen som sådan. Det finns även tid för byte till annan profylax om detta är nödvändigt. Detta är även fördelaktigt farmakokinetiskt, eftersom den långa halveringstiden (två–tre 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.

Graviditet och amning

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

Meflokin kan användas av ammande mödrar eftersom mängden som passerar över i bröstmjölken är liten.

Specifika rekommendationer för olika geografiska områden

Nordafrika

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

Afrika söder om Sahara

Även om risken att insjukna i malaria varierar i olika delar av Afrika söder om Sahara 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 huvuddelen av den totala *P. falciparum*-malariaincidensen och dödligheten i världen. Totalt 80–90 procent av de svenskar som insjuknar i *P. falciparum*-malaria har ådragit sig infektionen i detta område.

Det är viktigt att poängtera att ingen profylaxregim ger alla ett helt fullständigt skydd mot malaria och att man därför måste förbereda resenären på att profylaxgenombrott kan förekomma i sällsynta fall och betona vikten av att alltid söka sjukvård för adekvat diagnostik vid oklar feber. Till ett fåtal resenärer kan läkemedel för egenbehandling förskrivas (se särskilt kapitel, sidan 34). 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 Västafrika inkluderande de flesta storstäder. *P. falciparum*-malaria dominerar. Västafrika har den högsta transmissionen av malaria i världen med ofta mer än 100 infekterade myggstick per år. Malariaincidensen hos oskyddade icke-immuna resenärer kan vara upp till 4 procent per tvåveckorsperiod. 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 dock fritt från malaria. I Kap Verde är risken minimal och medikamentell profylax är därmed inte indicerad.

Central- och Östafrika

Kamerun, Tchad, Ekvatorialguinea, Gabon, Centralafrikanska Republiken, Sudan, Etiopien, Eritrea, Djibouti, Somalia, Kenya, Tanzania, Uganda, Rwanda, Burundi, Kongo (rep.), Kongo (före detta Zaire), Komorerna, Sao Tomé och Seychellerna

Risken är hög i större delen av Central- och Östafrika, inkluderande de flesta storstäderna. I vissa höglänta områden i Kenya och Etiopien är dock transmissionen av malaria mycket låg eller obefintlig, liksom på vissa öar i Indiska Oceanen (se nedan). Centrala Nairobi anses fritt från malaria men detta gäller inte stadens omgivningar.

Malaria orsakad av *P. falciparum* dominerar. Alla resande till områden i regionen där malaria finns 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, Sydafrika och Swaziland

Malaria orsakad av *P. falciparum* dominerar. Alla resande till endemiska områden med hög risk i regionen bör ta malariaprofylax med Malarone®, meflokin eller doxycyklin.

Risken är hög i hela området (inkluderande de flesta storstäderna) förutom i vissa randområden där transmissionen är mer begränsad i tid och rum.

I Namibia finns malariarisk enbart i de norra delarna av landet i november–juni. Windhoek är malariafritt. I Botswana finns malariarisk enbart på landsbygden i landets norra delar i november–juni; ingen risk finns i huvudstaden. I Sydafrika är malariarisken låg och begränsad till landsbygden i landets nordöstra delar, inkluderande Krügerparken. Malaria finns hela året men risken är något större i oktober–maj. Några natters vistelse i Krügerparken motiverar dock 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 resenären vistas på landsbygd under längre tid än en vecka i november–juni. Mauritius är malariafritt.

Mellanöstern/Europa

Risken att insjukna i malaria är generellt sett mycket låg i Mellanöstern, särskilt i områden där turister vistas. *P. vivax* dominerar i stora områden men *P. falciparum* förekommer. Tillräckligt skydd erhålls vanligen genom att man undviker 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

Förekomsten av malaria är på vissa ställen hög i områden under 1 800 meters höjd. *P. falciparum* förekommer men *P. vivax* dominerar. Profylax med Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid resa till malariaområden i mer än 2 veckor under april–december.

Förenade Arabemiraten

Förekomsten av malaria är låg, framför allt finns *P. vivax* i avlägsna gränsområden mot Oman. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Före detta Sovjetrepublikerna Azerbajdzjan, Armenien, Georgien, Kazakstan, Turkmenistan och Uzbekistan

Förekomsten av malaria låg är och det rör sig nästan uteslutande om *P. vivax*-malaria. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Irak

Inga fall av malaria har rapporterats till WHO de senaste åren. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Iran

Malaria förekommer i de sydöstra och tropiska delarna av Iran i mars–november. *P. vivax*-malaria dominerar. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Oman

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

Saudiarabien

Låg förekomst av framför allt *P. falciparum*-malaria på landsbygden i de sydliga och västliga områdena. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Syrien

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

Turkiet

Låg risk för *P. vivax*-malaria i maj–oktober, framför allt i områden i sydöstra Turkiet, vilka sällan besöks av turister. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Yemen

Låg risk för malaria, huvudsakligen *P. falciparum* som förekommer i hela landet utom på höglandet. Huvudstaden Sana är dock fri från malaria. Vid resa på landsbygden mer än en vecka rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin i september–februari.

Grekland

Inhemsk spridning av *P. vivax* malaria har skett i Grekland sedan 2009. Den lokala spridningen har varit relativt begränsad och främst i Lakonien. Under 2012 rapporterades 16 inhemska fall. Den låga risken indicerar inte intag av malariaprofylax.

Indiska subkontinenten

Risken att insjukna i malaria är liten för resenärer till Bangladesh, Indien, Nepal, Pakistan eller Sri Lanka, framför allt i områden som vanligen besöks av turister. Risken varierar dock med årstiden. På den indiska kontinenten är den ofarligare *P. vivax*-formen vanligast. Med utgångspunkt från antalet importfall till Europa relaterat till antalet resenärer uppskattades 2006 risken att insjukna i *P. falciparum*-malaria efter resa till området till cirka 1/20 000 expositionsår. Klorokinresistens är inte ovanlig hos *P. falciparum* och rapporteras från samtliga länder, framför allt i den östliga delen av regionen. Medikamentell malariaprofylax är inte indicerad annat än under speciella omständigheter (se nedan).

Bangladesh

Vid övernattnings på landsbygd mer än en vecka öster om Chittagong och angränsande gränsområden till Burma rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin.

Butan

Viss risk att få malaria i gränsområdet mot Indien. Vid övernattnings mer än ett par veckor på landsbygd i detta område rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin under monsuntid (juni–september) samt i oktober–november

Indien

Malariarisken är låg och sydspetsen av Indien anges som malariafri. Ingen rutinmässig medikamentell profylax behövs. Vid övernattnings mer än ett par veckor på landsbygd rekommenderas dock Malarone®, meflokin eller doxycyklin under monsuntid (juni–september) samt i oktober–november. Risken är större i Orissa och framförallt i Assamområdet.

Nepal

Risken för malaria är lägre än i Indien. Ingen risk i Katmandu eller i områden som är belägna mer än 1 500 meter över havet. *P. vivax*-malaria dominerar medan andelen *P. falciparum*-fall anges som låg. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas bara för personer som reser runt och övernattar på landsbygden mer än två veckor i de södra provinserna under monsuntid (juni–september) samt i oktober–november.

Pakistan

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

Sri Lanka

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

Ostasien/Oceanien

Malariarisken i området varierar betydligt men generellt sett är den låg eller mycket låg. Resenärer till större städer och de flesta badorter (Pattaya, Phuket, Penang, Bali) löper ingen risk att få malaria. Mycket låg risk för malaria längs hela Mekongfloden. För de allra flesta resenärer är medikamentell malariaprofylax inte indicerad. Något större risk för malaria finns i delar av Burma och Indonesien. I Oceanien finns stor malariarisk på Papua Nya Guinea, Salomonöarna och Vanuatu.

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

Landet är fritt från malaria.

Filippinerna

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

Indonesien

Risken är svårvärderad och varierar kraftigt mellan och även inom de olika öarna. Dock syns en tydlig nedgång i antalet fall hos svenska resenärer de senaste femton åren och de senaste fem åren har endast tre fall som smittats med *P. vivax* i Indonesien rapporterats i Sverige. Inhemskt är andelen *P. falciparum* och *P. vivax* ungefär densamma. Klorokinresistens förekommer i varierande grad i hela Indonesien hos både *P. falciparum* och *P. vivax*.

Malarone, meflokin eller doxycyklin är de preparat som rekommenderas.

Resenärer till Papua, Muluckerna, Östra Nusa Tenggara (östra delen av Små Sundaöarna) bör använda läkemedelsprofylax om vistelse mer än ett par nätter. För vistelse på landsbygden i centrala och södra Kalimantan (indonesiska Borneo), Sumbawa (första ön öster om Lombok), samt landsbygd på norra och centrala Sulawesi rekommenderas malariaprofylax om vistelse mer än en vecka. Profylax rekommenderas för landsbygdsvistelse i mer än två veckor på Sumatra och övriga delar av Sulawesi och Kalimantan.

Bali och Java är i princip malariafria. Låg risk på Lombok, inklusive Giliöarna, varför profylax ej är motiverat där. Städer på Kalimantan, Sulawesi och Sumatra kan betraktas som malariafria.

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 Angkor Wat är dock väsentligen malariafria. Risken för malaria föreligger framför allt i de norra och östliga delarna av Kambodja samt utmed gränsen mot Thailand. *P. falciparum*-malaria dominerar. Resistens mot klorokin och meflokin förekommer.

Till resenärer som övernattar mer än några nätter på landsbygden inom riskområdena rekommenderas Malarone®, meflokin eller doxycyklin som profylax 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.

Laos

Risk finns för malaria i områden som gränsar mot Kambodja och Vietnam. Ingen risk finns dock i huvudstaden Vientiane med omgivning. *P. falciparum*-malaria dominerar och klorokinresistens är vanlig. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid övernattningsmer än en vecka i riskområden.

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 ingen malariaprofylax. Vid resor med övernattningsmer än en vecka i det inre av Sabah och Sarawak rekommenderas dock Malarone®, meflokin eller doxycyklin.

Burma

Malariarisken varierar men på vissa platser är risken hög. *P. falciparum*-malaria dominerar. Klorokin- och meflokinresistens förekommer. Risken är låg i turistområdena, till exempel vid flodfärder på Irravady samt i Rangoon och Mandalay; i övrigt är risken betydande. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid resor med flera övernattningsmer än en vecka utanför turistområdena. Meflokin är dock inte lämpligt vid gränsområden mot Thailand på grund av resistens.

Singapore

Landet är fritt från malaria.

Thailand

Risken varierar men är generellt sett mycket låg. *P. falciparum*-malaria dominerar. De senaste åren har som mest enstaka svenskar årligen kommit hem 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 den absoluta majoriteten av resenärerna. Undantaget är vistelse i gränsområden mot Burma och Kambodja mer än ett par veckor under mer primitiva förhållanden då profylax med Malarone® eller doxycyklin rekommenderas.

Vietnam

Risken är generellt låg men den varierar inom olika delar av landet. *P. falciparum*-malaria dominerar. Klorokinresistens förekommer. Obetydlig risk föreligger i turistområdena, inklusive de större städerna, i Röda Flodens delta och utmed kustslätten från Hanoi till Ho Chi Minh-staden; i övriga kustområden är risken låg. 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 är risken hög. Malarone®, meflokin eller doxycyklin rekommenderas till besökare på landsbygd 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 norr/väster om Panamakanalen och inte heller till den karibiska övärlden.

Antalet svenska resenärer som insjuknat i malaria efter vistelse i Syd- och Centralamerika har varit mycket lågt under lång tid. Perioden 1998–2012 har endast fyra personer av svensk härkomst anmälts till Smittskyddsinstitutet med *P. falciparum*-malaria, vilket troligen också avspeglar att få svenskar vistats i högriskområdena.

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 har enbart en liten del av den nordligaste delen av båda länderna (gränsområdet Argentina–Bolivia–Paraguay) malaria och mer än 95 procent av fallen är *P. vivax*-malaria. 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 malariaområden i dessa länder är läkemedelsprofylax i normalfallet inte nödvändig. I Amazonasområdet i Brasilien, speciellt i djungelområden som under senare år tagits i anspråk för gruvdrift, skogsavverkning eller jordbruk, samt 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 vistelser som är längre än en vecka.

Samma preparat rekommenderas för resenärer som övernattar längre tid än en vecka på isolerad landsbygd utmed Stilla havskusten i Colombia, norra Ecuador, Franska Guyana, Guyana eller Surinam. För övriga delar av norra och mellersta Sydamerika rekommenderas sällan läkemedelsprofylax. Isla Margarita utanför Venezuelas kust är fri från malaria.

Centralamerika och Mexiko

P. vivax-malaria är den vanligast förekommande formen. 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 mellan olika regioner inom länderna. I Belize, Guatemala, Honduras och Nicaragua är sjukdomen sannolikt mer utbredd än i Costa Rica, El Salvador och Panama. Mexiko har praktiskt taget enbart *P. vivax*-malaria och risk föreligger enbart i vissa landsbygdsregioner (framför allt i låglänta kustområden) som inte besöks särskilt ofta av turister. För besökare som övernattar längre tid än två veckor på isolerad landsbygd i riskområden i Centralamerika rekommenderas klorokin.

Karibien

Haiti och Dominikanska republiken är de enda platserna i Karibien med regelbunden malariatransmission. Endast *P. falciparum* förekommer och finns huvudsakligen i skogsområden och på landsbygden. Profylax med klorokin rekommenderas vid vistelse mer än två veckor i dessa områden.

Egenbehandling

I många områden i Asien och Latinamerika är risken för malaria så låg att profylax med läkemedel inte längre kan rekommenderas. Majoriteten av resenärer får i stället rådet att undvika myggstick med hjälp av myggmedel och myggnät eller luftkonditionering samt att genast söka sjukvård om de trots allt insjuknar med feber eftersom malaria inte helt kan uteslutas.

Enstaka resenärer vistas så isolerat att de inte säkert har möjlighet att nå kontakt med sjukvård inom ett dygn efter feberdebut. I dessa fall står valet mellan att ändå ge profylax eller att skriva ut läkemedel för egenbehandling, där egenbehandling kan vara ett attraktivt alternativ för resenärer om risken att insjukna fortfarande är så låg att profylax inte blir aktuell, men där risken för malaria ändå inte är helt försumbar.

Det finns dock flera nackdelar. Exempelvis har bara en minoritet av dem som ordinerats egenbehandling tagit en kur när de insjuknat med feber som skulle kunna bero på malaria. Merparten av egenbehandlingarna tas också i onödan och en avsevärd andel av dem som tagit egenbehandling ersätter dessutom läkarkontakt med egenbehandling. Egenbehandling kräver därför god information till dem som rekommenderas använda sådan och resenärer måste framförallt förstå att egenbehandling inte ska innebära att man avstår från att söka vård.

Egenbehandling får *inte* heller 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® men Malarone® är ett alternativ.

Att diagnostisera malaria med hjälp av mikroskopi kan vara mycket svårt. I många utvecklingsländer är underhållet av mikroskoperna kraftigt eftersatt, vilket ökar svårigheten än mer. I valet mellan att bedöma ett prov som negativt (med åtföljande risk att malaria inte behandlas) eller positivt (med efterföljande behandling som resultat) väljer många mikroskopister att bedöma ett prov som positivt ”för säkerhets skull”. Tyvärr leder detta till att den som får diagnosen malaria dels uppfattar sjukdomen som banal, dels slutar ta profylax med läkemedel som ”ändå inte fungerade”. I en studie från Tanzania visade sig hela 80 procent av analyserna vara falskt positiva.

I dag finns möjlighet att använda snabbtester (RDT = *rapid diagnostic tests*) som alternativ till mikroskopi för att påvisa malaria. Dessa tester är relativt känsliga och pålitliga för *P. falciparum*-malaria men något sämre för andra malariaarter. Än så länge rekommenderas dessa sällan att användas av resenärer men testerna har kommit till stor användning i många länder där mikroskopi saknas.

Doseringar

Flera olika doseringsscheman för malariaprofylax finns utarbetade. Doserna nedan överensstämmer väsentligen med dem som rekommenderas av WHO (2012).

Malarone® och meflokin bör intas med föda (alternativt mjölk).

Klorokinfosfat

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

Antal tabletter/vecka

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

Doxycyklin

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

Kroppsvikt (kg)	Ålder (år)	Antal tabletter/dag (å 100 mg)
	< 8	kontraindicerat
< 36	8–10	1/2
36–50	11–13	3/4
> 50	14	1

Atovakvon/proguanil (Malarone®)

Profylaxen kan påbörjas senast vid ankomsten till malariaområde trots att fabrikanten rekommenderar 1–2 dagar före ankomst. Intaget avslutas en vecka efter utresan..

Varje förpackning innehåller 12 tabletter, varför en förpackning med denna dosering endast räcker för 3–4 dagars vistelse. Vi har därför framfört önskemål till tillverkaren om en bättre anpassad förpackningsstorlek (15 tabletter). I avvaktan på detta anser vi att det är acceptabelt att resenärer som vistas i malariaområde i en vecka påbörjar profylaxen vid ankomst till malariaområde och fortsätter 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 tabletter/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 svårligen delas i annat än ½ och ¼. Profylaxen påbörjas om möjligt tre veckor, men senast en vecka, före ankomst till malariaområdet för att säkerställa att resenären tål läkemedlet. Profylaxen avslutas fyra veckor efter utresan från malariaområde.

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

Glömd tablett eller gastrointestinala besvär

Glömmer resenären sin malariaprofylax någon eller några dagar bör de ta en ny tablett och fortsätta i ett nytt schema, till exempel för meflokin intas nästa dos efter ytterligare en vecka.

Vid kräkning omedelbart efter tablettintag bör ny tablett tas. Vid kräkning 30–60 minuter efter intag rekommenderas en extra halv 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 och 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. Travellers returning to Sweden with falciparum malaria: Pre-travel advice, behaviour, chemoprophylaxis and diagnostic delay. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2005; 37:760–765.
- Behrens R.H. m.fl. The incidence of malaria in travellers to South-East Asia: is local malaria transmission a useful risk indicator? *Malaria Journal* 2010, 9:266
- 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.*
- wales CA, Chiodini PL, Bannister BA. Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention in UK travellers. New guidelines on malaria prevention: A summery. *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 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.
- Goodyer L, Behrens RH: Short report: The safety and toxicity of insect repellents. *Am J Trop Med Hyg* 1998 Aug;59(2):32–34.
- Korhonen C, Peterson K, Bruder C, Jung P. Self-reported adverse events associated with antimalarial 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 m.fl. 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 m.fl. 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, Ndiethylmtoluamide (DEET) *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(5):435–441.
- Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC m.fl. Atovaquone-Proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travellers – Results from a randomised, double blind study. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33;1015–21.
- 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, m.fl. 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 2012 (www.who.int)
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit Empfehlungen zur Malariavorbeugung, April 2013, www.dtg.org

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, m.fl. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in touristsvisiting east Africa. *Lancet* 1993;341:1299–1303.

Asien

- Behrens RH, Bisoffi Z, Bjorkman A, m.fl. 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 (red). Mekong malaria. Malaria, multi-drug resistance and economic development in the Greater Mekong subregion 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, 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, Rodriguez Acosta A. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarial drugs in Guayana area, Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:120–124.

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;23:1171–1173.

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;58:630–637.

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 m.fl. *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 m.fl. *Bull WHO* 73, 2, 215–21 1995.

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

Travel medicine Acapulco 1995, abstract 174.

Smi

SMITTSKYDDSinSTITUTET

Denna rapport kan beställas från:
Smittskyddsinstitutets beställningsservice
c/o Strömberg, 120 88 Stockholm.
Fax: 08-779 96 67
E-post: smittskyddsinstitutet@strd.se
Webbutik: www.smittskyddsinstitutet.se/publikationer

Publikationen kan även laddas ner från:
www.smittskyddsinstitutet.se/publikationer