



Folkhälsomyndigheten

Rekommendationer för malariaprofylax 2015



Rekommendationer för malariaprofylax 2015

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten 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 myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklARATION av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens publikationsservice,
e-post: publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se.

Den kan även laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

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

© Folkhälsomyndigheten, 2015.

Artikelnummer: 15143

ISBN 978-91-7603-603-7 (pdf)

ISBN 978-91-7603-604-4 (print)

Tryck: ISY Information System AB, Halmstad.

Förord

Rekommendationer för malariaprofylax utformas av en expertgrupp sammankallad av Folkhälsomyndigheten. Initiativet till rekommendationerna togs av Infektionskliniken på Huddinge sjukhus, numera Karolinska Universitetssjukhus, 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.

Folkhälsomyndigheten

Johan Carlson
Generaldirektör

Anders Tegnell
Avdelningschef, avdelningen för epidemiologi och utvärdering

Medverkande experter

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

- Andreas Mårtensson, utsedd av Svensk förening för tropikmedicin och internationell hälsa, Infektionskliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala
- Anna Färnert, utsedd av Svenska Infektionsläkarföreningen, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
- Charlotta Zacharias, utsedd av Svensk förening för resemedicin, VaccinDirekt Stockholm
- Urban Hellgren, utsedd av Svensk förening för klinisk farmakologi, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
- Jaran Eriksen, adjungerad till gruppen av Svensk förening för klinisk farmakologi, Avdelningen för Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset
- Elsie Ydring, Avdelning Epidemiologi och utvärdering, Folkhälsomyndigheten

Detta dokument publiceras på Folkhälsomyndighetens webbplats
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/>

Korrespondens om rapporten kan ske med:

Elsie Ydring, Folkhälsomyndigheten, avdelning epidemiologi och utvärdering.

E-post: elsie.ydring@folkhalsomyndigheten.se

Innehåll

Medverkande experter.....	6
Sammanfattning	9
Allmänna bedömningar.....	10
Risken att insjukna i malaria	10
Risker om man drabbas av malaria	12
Olika profylaxalternativ.....	13
Skydd mot myggstick	13
Medikamentell malariaprofylax.....	14
Läkemedel för profylax.....	20
Atovakvon/proguanil	20
Doxycyklin.....	21
Klorokinofosfat	22
Meflokin	23
Specifika rekommendationer för olika geografiska områden.....	25
Nordafrika	25
Afrika söder om Sahara	25
Västafrika	25
Central- och Östafrika	26
Södra Afrika	26
Mellanöstern/Europa	27
Indiska subkontinenten	28
Ostasien/Oceanien	29
Syd- och Centralamerika	32
Egenbehandling	34
Doseringar.....	35
Atovakvon/proguanil	35
Doxycyklin.....	35
Klorokinofosfat	36
Meflokin	36

Glömd tablett eller gastrointestinala besvär	36
Utvalda referenser	37

Sammanfattning

Risken att en person som reser till endemiska områden insjuknar i malaria påverkas av en mängd faktorer och denna rapport inleds med en diskussion kring dessa.

Därefter behandlar merparten av texten läkemedelsprofylax som skydd mot malaria men vi poängterar att det även är viktigt att skydda sig mot myggstick. Vidare förs 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 belyser olika grupper av resenärer 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 görs ett antal allmänna bedömningar om behovet av malariaprofylax vid resor till olika områden i världen samt ges rekommendationer om lämpliga profylaxregimer om sådana behövs. En förändrad malariaepidemiologi i flera geografiska områden har lett till att råden för profylax samt även egenbehandling har ändrats.

Allmänna bedömningar

Risken att insjukna i malaria minskar dels genom skydd mot stick av Anophelesmyggan som överför malariaparasiten, dels genom förebyggande medicinering. Ännu finns inget malariavaccin med indikation för resenärer till malariaendemiskt område.

Plasmodium falciparum är den enda av de 5 humanpatogena arterna av plasmodium som innebär betydande risk för dödlig sjukdom och målsättningen med malariaprofylax är främst 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 mer sällan livshotande.

Profylaxläkemedel har 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 läkemedlen. Detta är således 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 mer individualiserade och ges med hänsyn dels till att risken att insjukna i malaria varierar starkt mellan olika områden, dels till risken för biverkningar med profylaxläkemedlet. Dessutom är malariasituationen föränderlig. Det är viktigt att poängtera att ingen profylax ger ett fullständigt skydd mot malaria.

Risken att insjukna i 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 och på vistelsens längd. Besök hos släktingar eller övernattning på landsbygden innebär en högre risk medan ”vanliga turister” som vistas i rum med luftkonditionering på bättre hotell inte exponeras på samma sätt.

Risken att få malaria varierar också ofta med temperatur och nederbörd. Malariatransmissionen är högst i tropiska Afrika, där framför allt oskyddade resenärer i Väst- och Centralafrika utsätter sig för stora risker. I Östafrika är risken något mindre, särskilt för resenärer som åker på safari. Trots detta är malariatransmissionen också i dessa områden högre än på de flesta andra håll i världen.

Resenärer till andra kontinenter än Afrika löper i regel mycket mindre risk. Detaljerade studier vad gäller risken för olika områden inom ett visst land saknas i stor omfattning.

En svensk studie jämförde malariainsjuknande bland svenska resenärer 1997-2003 med intervjudata från drygt 16000 resenärer och fann att risken att insjukna i malaria (per 100 000 resenärer) var störst i Väst- och Centralafrika (>300), följt av

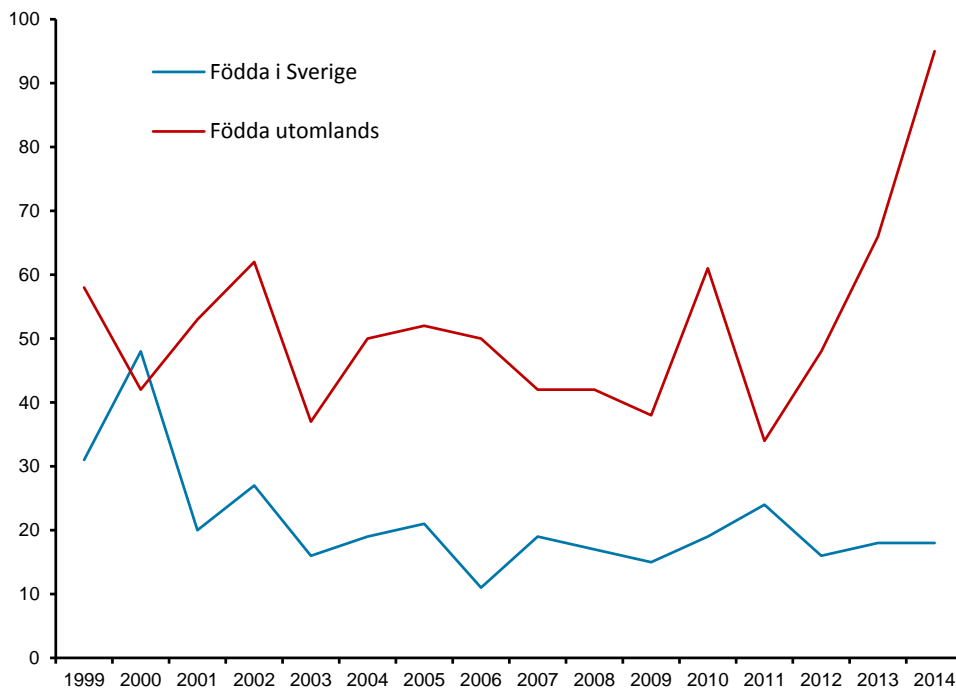
Östafrika (240), indiska subkontinenten (62), och var betydligt lägre i övriga områden i Asien, Central- och Sydamerika samt Mellanöstern (<10) (Askling et al. 2005).

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 Myanmar (Burma) (12/100 000) och Indonesien (4/100 000) (Behrens et al. 2010).

Minskningen avspeglar sig även i antalet fall av malaria som diagnostiseras hos svenska resenärer. Under det senaste decenniet har ca 100 fall av malaria diagnostiserats årligen i Sverige. Främst *P. falciparum* från Afrika och en mindre andel *P. vivax* från Asien.

Under 2014 diagnosticerades 354 malariafall och ökningen bestod framförallt av *P. vivax* hos nyanlända flyktingar från Eritrea (Sondén et al. 2014). Figur 1 nedan visar att antalet svenskfödda patienter med *P. falciparum*-malaria har minskat under de senaste 15 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 viktigt att rekommendera malariaprofylax. I vissa områden kan man se en ökning varför det är viktigt att följa det epidemiologiska läget.

Figur 1. Antal fall av *P. falciparum*-malaria i Sverige 1999 - 2014. Det ökade antalet nyanlända flyktingar under 2014 har resulterat i en ökning av *P. falciparum*-fallen.



Risker om man drabbas av 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. Trots insatt behandling är mortaliteten upp emot 1 % hos de resenärer som drabbas av *P. falciparum*-infektion. Dödligheten är högst bland små barn, gravida och äldre resenärer. Prognosen beror på hur lång tid som förflyter mellan symtomdebut och behandling. Individer som är uppvuxna i malariaområden t.ex. i Afrika har även de risk för allvarlig malaria i samband med resa, särskilt om de har bott många år i Sverige (Färnert et al. 2015).

Alla som vistas i ett malariaområde, även de som intar profylax, måste informeras om vikten av att snabbt uppsöka läkare vid feber, på resmålet samt efter hemkomsten. Det är även viktigt att påminna resenären att 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. Information om hur man kan skydda sig mot myggstick och att söka sjukvård vid feber och influensaliknande symtom bör ingå i reserådgivningen.

Myggmedel

Myggstift och andra myggmedel för hudapplikation innehåller ofta diethyltoluamide (DEET). DEET är ett välbeprövat myggmedel med låg risk för biverkningar om det används enligt produktanvisningen. DEET finns i olika koncentrationer i myggmedel för hudapplikation. Den i Sverige högsta godkända koncentrationen är 20 % DEET. I många andra länder tillåts myggstift som innehåller mer än 20 % DEET. Av applicerat DEET beräknas 9 - 56 % absorberas genom huden. Trots en stor användning av DEET finns endast enstaka fallrapporter om toxicitet (Koren et al. 2003). DEET bör appliceras var tredje till fjärde timme för att skyddseffekten ska upprätthållas och betydligt oftare när temperaturen är hög. Om både solkräm och myggmedel ska användas, är rekommendationen att först smörja in sig med solkräm och därefter myggmedel, då man behöver förnya applikationen av myggmedel oftare. Ett alternativ till DEET är diethylmethylbenzamid. Ett tredje mer kortverkande alternativ är preparat som innehåller substanser som utvecklats från citroneukalyptusens blad och som innehåller p-menthan-3,8-diol (PMD).

Fabrikanterna rekommenderar inte DEET eller diethylmethylbenzamid för barn under 2 år i Sverige. Många länder har lägre eller ingen gräns för användning hos barn. Med avvägning av riskerna av att insjukna i en myggburen sjukdom rekommenderas i Storbritannien DEET upp till 50 % till barn från 2 månaders ålder och till gravida kvinnor (för mer information se – Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK: 2015).

Olika studier visar fördel för olika medel, men samtliga 3 alternativ är av stort värde. 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 avdunstar lösningsmedlet snabbt och halten DEET närmar sig då 100 %. Å andra sidan är inte effekten lika långvarig, så ofta rekommenderas man att förnya skyddet redan efter ett par timmar.

Impregnering av kläder

Permetrinimpregnering av kläder (vilket inte är tillgängligt i Sverige) ger också ett gott skydd mot myggstick. Vid korrekt användning av lokalbehandling med myggmedel och impregnerade kläder rapporteras en minskning av antalet myggstick med upp till 99 % (Banks et al. 2014).

Myggnät

Effekten av pyretroid- (permetrin, deltametrin eller liknande ämnen) impregnerade myggnät är oomtvistad men varierar med den lokala myggvektorns stickbeteende. Bäst effekt ses i områden där myggor sticker inomhus och nattetid. Resistens mot pyretroider har ökat det senaste decenniet. År 2014 rapporterade WHO om resistens i tre fjärdedelar av alla länder med endemisk spridning av malaria.

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 myggnät på rummen.

Under sommaren 2015 har impregnerade myggnät dragits tillbaka från den svenska marknaden efter att Kemikalieinspektionen infört tillståndskrav för import och försäljning av impregnerade myggnät. Detta är mycket olyckligt eftersom impregnerade myggnät är en viktig del av malariaprofylax. Det bör noteras att flera andra europeiska länder inte ställer samma krav som den svenska Kemikalieinspektionen, vilket gör att impregnerade myggnät fortsatt finns att köpa i dessa länder, så väl som i malariaendemiska områden.

Alternativa metoder

Det finns inget vetenskapligt belägg för att intag av B-vitaminer, vitlök, örter skyddar mot myggstick (Ives et al. 2005, Rajan et al. 2005).

Medikamentell malariaprofylax

Om riskbedömning inför beslut om malariaprofylax

Riskerna för och med malaria måste vägas mot kostnader för och biverkningar av läkemedel. Risken för allvarlig *P. falciparum*-malaria i tropiska Afrika är i allmänhet så stor att läkemedelsprofylax rekommenderas året om. För övriga delar av världen skiljer sig uppfattningar ofta åt, både mellan olika nationella myndigheter och enskilda förskrivare.

Expertgruppens åsikt är att WHO och amerikanska Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 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 personår för *P. falciparum*-malaria. En grov uppskattning leder till att detta motsvarar en risk för *P. falciparum*-malaria på 1/10 000 resenärer (Petersen 2005).

Resenärer löper mycket lägre risk att insjukna än lokalbefolkningen, vilket kan förklaras av flera faktorer:

- Resenärer exponeras under kortare tid.
- Resenärer besöker mindre ofta högendemiska områden.
- De flesta resenärer undviker regnperioden när risken för malaria är större.
- Många resenärer använder någon form av myggstickprofylax i form av myggstift och myggnät.
- Resenärer bor oftare i hus av högre kvalitet – ofta med fönster som går att stänga och med luftkonditionering.

Varning för falska läkemedel

Falska läkemedel (*counterfeit drugs*) och läkemedel av oklar/bristande kvalitet, inklusive malariamediciner, är ett snabbt växande problem i världen, inte minst i låg- och medelinkomstländer med bristande reglering och övervakning av den inhemska läkemedelsmarknaden både avseende import, produktion, distribution och försäljning. Omfattningen av problemet avseende malarialäkemedel är svårbedömd men en nyligen publicerad systematisk genomgång av publicerade data gör gällande att uppskattningsvis 30 % av malarialäkemedel i Afrika är antingen falska eller av oklar/bristande kvalitet. Studier från Sydostasien indikerar att ca 40 % av artemisinin-derivaten är falska (Karunamoorthi 2014). För svenskar existerar ofta inte tanken på att läkemedel kan vara falska. Det är dessutom viktigt att understryka att det ofta är svårt även för de som arbetar med läkemedel att skilja äkta från falska produkter. För detta krävs i regel laboriebaserade läkemedelsanalyser. Förekomsten av och riskerna för falska läkemedel bör därför tas i beaktande av svenska resenärer som överväger att inköpa malarialäkemedel för egenbehandling och profylax i malariaendemiska länder (för mer information – se Läkemedelsverkets hemsida www.lakemedelsverket.se).

Alternativmedicinska produkter rekommenderas inte för att förebygga malaria.

Vilka risker motiverar profylax och egenbehandling?

Expertgruppen rekommenderar profylax med läkemedel när risken för *P. falciparum*-malaria är större än 1/10 000 besök till det aktuella resmålet. Egenbehandling kan ibland rekommenderas vid lägre risk om sjukvård inte kan nå inom ett dygn efter feberdebut. Så gott som alla resenärer kan dock få adekvat sjukvård inom ett dygn, vilket därmed leder till att egenbehandling sällan blir aktuell (se avsnittet – Egenbehandling).

Medikamentell profylax

Det finns idag tillgång till ett begränsat antal läkemedel för profylax. De alternativ som används är i huvudsak atovakvon/proguanil, doxycyklin samt meflokin. Klorokin är endast aktuellt för resenärer som ska vistas längre tid på landsbygden i Centralamerika.

När malariaprofylax övervägs för en resenär är uppgiften för den ordinerande läkaren att hitta en balans mellan risk i form av 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 av resenären lätt tillskrivas eventuella nya läkemedel som intas under resan men att belägga eller 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 manliga 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 viss kunskap om olika läkemedels skyddseffekt saknas aktuella studier från många områden. Generellt kan sägas att det faktum att risken för biverkningar av läkemedelsprofylax är störst initialt medan risken för malaria ökar med längden av vistelsen.

Sedan 2012 är det inte tillåtet att skriva ut läkemedel för profylax med högkostnadsskydd.

Malariaprofylax under planerad eller konstaterad graviditet

En gravid kvinna med *P. falciparum*-malaria har större risk för allvarlig sjukdom och löper även stor risk att drabbas av missfall och andra graviditetskomplikationer. Det är därför särskilt viktigt att gravida kvinnor skyddar sig mot malaria dels genom noggrant skydd mot myggstick och dels genom intag av läkemedelsprofylax. WHO avråder generellt, gravida kvinnor från att resa till områden med malariatransmission.

Som regel bör gravida och de som planerar att bli gravida undvika alla läkemedel som inte anses säkra för fostret. Vid behandling av gravida kvinnor som insjuknat i malaria 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 INFPREG www.infpreg.se).

För malariaprofylax är riskbedömningen en annan eftersom risken att få malaria ofta är liten. Trots användandet av ett under graviditet säkert läkemedel finns alltid den naturliga bakgrundsrisk 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 hälso- och sjukvården som sådan. Riskerna vid intag av de malarialäkemedel som ej rekommenderas under graviditet är dock inte så stora att en kvinna som blivit gravid under pågående malariaprofylax rekommenderas abort.

Avsaknad av kontrollerade studier försvårar valet av profylaxläkemedel under graviditet men om malariariskerna är stora anser expertgruppen, utifrån befintliga rapporter, doxycyklin vara det minst dåliga/bästa alternativet när graviditet planeras och under den första trimestern, medan meflokin är det enda rekommenderade alternativet under andra och tredje trimestern.

Atovakvon/proguanil ska undvikas under hela graviditeten. Klorokin är säkert under hela graviditeten men är å andra sidan med tanke på resistenssituationen endast aktuellt till ett fåtal resmål.

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 bröstmjolk men för atovakvon/proguanil saknas tillförlitliga data. Det är också viktigt att understryka att läkemedelskoncentrationerna i bröstmjolk inte är tillräckliga för att skydda barnet mot malaria.

Malariaprofylax till små barn

Urvalet av profylaxläkemedel för små barn är begränsat. Meflokin kan ges till barn som väger ≥ 5 kg. Motsvarande nedre gräns för atovakvon/proguanil är 11 kg, men det bör noteras att i både USA och Storbritannien rekommenderas atovakvon/proguanil till barn från 5 kg kroppsvikt. 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 tablettorna krossas eller delas?

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 impregnerade myggnät över sängen om inte luftkonditionering finns tillgänglig. Till barn rekommenderas i första hand meflokin som kan krossas om så behövs, och medlet behöver dessutom bara ges en gång per vecka.

Den internationellt använda dosen av meflokin 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 bättre än vuxna och eftersom man svårigen kan dela tablettarna i mindre delar än $\frac{1}{4}$ har vi i likhet med många andra länder valt att rekommendera denna dos för de allra minsta (5–20 kg). Det lilla fåtal barn som endast väger 5–6 kg får därmed mer än dubbel dos jämfört med den vanligen rekommenderade 5 mg/kg.

Internationellt används atovakvon/proguanil i dosen $\frac{1}{2}$ pediatrik tablett för barn som väger 5–8 kg, och $\frac{3}{4}$ pediatrik tablett för barn som väger 8–11 kg men detta är inte en officiell rekommendation enligt produktresumén för den pediatrika formulering av atovakvon/proguanil som marknadsförs i Sverige.

Läkemedelsprofylax till individer med ursprung i malariaområden

Människor som är uppvuxna i malariaområden utvecklar successivt en immunitet som framför allt skyddar mot allvarlig malariasjukdom. Denna immunitet avtar dock vid avsaknad av fortsatt exponering. Personer födda i malariaendemiska områden som vistats under en längre tid i Sverige och besöker sina tidigare hemländer insjuknar därför inte sällan i malaria och kan även drabbas av allvarlig malaria, särskilt om de bott många år utanför malariaområde (Färnert et al. 2015). Det är därför viktigt att denna grupp rekommenderas läkemedelsprofylax och ges allmänt preventiva råd, inklusive myggnät. Barn till invandrare födda i Sverige löper särskilt stor risk om de vistas i områden med hög malariatransmission, eftersom de i motsats till sina föräldrar helt saknar immunitet (Askling et al. 2005).

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 felaktigt uppfattas som lägre med tiden, i kombination med dels motvilja mot att inta läkemedel under längre tid, dels kostnadsaspekter. Vi föreslår att man i dessa fall strävar efter att skräddarsy olika profylaxstrategier som är anpassade till individen.

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

- Malariatransmissionen i området där resenären kommer att vistas?
- Boende- och arbetsförhållanden?
- Lokal tillgång till god sjukvård?
- Lokal tillgång till malarialäkemedel?

Även i områden med hög malariatransmission kan i många fall ett bra boende (med till exempel luftkonditionering och ordentliga fönster med 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 avsnittet Egenbehandling). Oavsett profylax eller ej så bör individen alltid uppsöka vård för malariadiagnostik i händelse av feber. En viktig aspekt är att kvaliteten på de malarialäkemedel som säljs lokalt kan variera. 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*) (se avsnittet – Varning för falska läkemedel). Därför rekommenderas i regel att man i stället medför malarialäkemedel hemifrån.

Det finns få studier om kontinuerlig malariaprofylax under längre perioder än 6 månader. 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 anges enligt FASS numera kunna användas utan tidsbegränsning. Långtidsanvändning begränsas dock i många fall av kostnaden. Risken för allvarliga biverkningar vid långtidsanvändning av klorokin är generellt sett låg.

Sammanfattningsvis kan sägas att information om lokala förhållanden är mycket viktig. I de fall där det inte går att få kännedom om malariasituationen 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 avsnitt ”Doseringar”)

Atovakvon/proguanil

Kombinationen atovakvon/proguanil har effekt mot de preerytrocytära leverformerna av *P. falciparum* och är godkänd för malariaprofylax och behandling av okomplicerad *P. falciparum*-malaria (se avsnittet ”Egenbehandling”).

Enligt producenten bör behandlingen påbörjas 1 – 2 dagar före ankomst till malariaendemiskt område men studier talar för att det räcker att börja vid ankomst.

En aktuell studie hos ett litet antal frivilliga (n=12) visade god skyddseffekt när atovakvon/proguanil gavs en dag före eller 4 dagar efter exponering för *P. falciparum* (Deye et al. 2012) Expertgruppen anser dock att den begränsade dokumentationen inte är tillräcklig för att ändra den officiella rekommendationen om att alltid fortsätta en vecka efter utresa.

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

Skyddseffekt och biverkningar

Atovakvon/proguanil 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, munblåsor, buksmärtor och diarré de vanligaste symtomen men dessa rapporterades lika ofta i placebogruppen.

Tidiga studier visade att kombinationen var effektiv för profylax bland inhemsk befolkning i högendemiska områden. I en multicenterstudie har atovakvon/proguanil jämförts med meflokin för icke-immuna resenärer som företrädesvis åkte till Afrika och ingen av de totalt 976 deltagarna drabbades av malaria. Studien visade inte heller några kliniskt relevanta skillnader i tolerabilitet mellan atovakvon/proguanil och meflokin (Overbosch et al. 2001).

God tolerabilitet för atovakvon/proguanil bland resenärer till Afrika har även visats i en studie från Schweiz (Schlagenhauf et al. 2003)

Bland icke-immuna personer som flyttat till Papua i Indonesien var skyddseffekten 96 % mot *P. falciparum* och 84 % mot *P. vivax*. (Ling et al. 2002). Trots att atovakvon/proguanil 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 atovakvon/proguanil-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 < 30 ml/min) är profylax med atovakvon/proguanil kontraindicerad. Samtidig behandling med rifampicin reducerar nivån av atovakvon med cirka 50 % 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 atovakvon/proguanil under graviditet. Djurstudier har inte visat några tecken på teratogenicitet men graviditet ska undvikas de närmaste 3 veckorna efter avslutat intag. Uppgift saknas om huruvida atovakvon passerar över i modersmjölken och därför rekommenderas inte atovakvon/proguanil vid amning.

Doxycyklin

Skyddseffekten av doxycyklin

Doxycyklin används allt mer som malariaprofylax mot klorokinresistent *P. falciparum*. Bedömningen av preparatets profylaktiska skyddseffekt mot *P. falciparum* infektion baseras väsentligen på studier genomförda på 1990-talet och början av 2000-talet. Dessa studier visade genomgående en hög skyddseffekt, vanligen > 90 %, både hos icke-immuna individer i Thailand, Papua Nya Guinea och i olika delar av Afrika samt bland semi-immun inhemsk befolkning i Kenya.

Biverkningar vid profylax

Doxycyklinprofylax tolereras vanligen väl. Milda gastrointestinala biverkningar förekommer dock liksom svampinfektioner framförallt vulvo-vaginit hos kvinnor. Ett annat problem är fotosensibilitet, cirka 3 % vid dosering 100 mg/dag, varför solexponering bör undvikas (Drucker et al. 2011). Doxycyklin kan liksom övriga tetracykliner orsaka missfärgning av tänderna hos barn.

Kontraindikationer

Barn <8 år.

Graviditet och amning

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 4 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 intoxikation 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

Den profylaktiska skyddseffekten av meflokin mot *P. falciparum*-infektion har i tidigare studier varit hög (> 90 %). Nedsatt känslighet i behandlingsstudier har främst rapporterats från Sydostasien (Kambodja och angränsande delar av Thailand (Tratprovinsen)) samt inom ett område vid den thaiburmesiska gränsen (Takprovinsen). Data från Afrika är sparsamma men meflokin anses i Afrika fortfarande i hög grad vara effektivt även om enstaka rapporter om låggradig resistens finns. 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 spektrum av möjliga biverkningar rapporterats - i fallande frekvens: illamående, diarré, yrsel, kräkningar, sinusbradykardi, och buksmärter (WHO 1984). Allvarliga CNS symtom t. ex generella kramper, förvirring och hallucinationer har också rapporterats varför det inte anses lämpligt för egenbehandling. Under profylax har allvarliga CNS biverkningar noterats i en låg frekvens (1/10 600) jämförbar med den för kombinationen klorokin och proguanil (Steffen et al. 1993).

Det finns stora metodologiska svårigheter med att göra studier av läkemedelsbiverkningar. De symtom (adverse events) som rapporteras under en studie beror mycket på hur man frågar. Vet deltagaren om att det finns risk för specifika symtom så rapporteras dessa oftare. Det finns även en hög frekvens av milda neurologiska och psykiatriska symtom bland de som får placebo. De mest tillförlitliga studierna är de som är dubbel blinda och med aktiv kontroll eller placebokontroll. I det 10-tal små placebokontrollerade studier (totalt n=772 som fick meflokin) som finns publicerade sågs inga påtagliga skillnader i tolerabilitet jämfört med placebo. Riktade studier kunde inte visa någon negativ effekt av meflokin på förmågan att flyga i simulator eller köra bil.

Två dubbel blinda studier har fokuserat på tolerabilitet av meflokin jämfört med andra profylaxalternativ. I en studie från Holland hade de i meflokingruppen (n=483) jämfört med A/P ingen skillnad i primära och sekundära endpoints; frekvens rapporterade symtom dag 7 efter hemkomst samt antal som avbröt profylaxen. Man har sedan gjort en ytterligare analys (tertiär endpoint) av läkemedelsrelaterade symtom (treatment emerging adverse events) med stora metodologiska frågetecken där man såg fler symtom och fler neuropsykiatriska symtom i meflokingruppen (Overbosch et al. 2001). I en något mindre schweizisk studie där meflokin (n=153) jämfördes med A/P, doxycyklin och klorokin +

proguanil sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende primära (moderate and severe adverse events) eller sekundära (profile of mode states och quality of life) endpoints (Schlagenhauf et al. 2003).

Det har gjorts många öppna (inte blindade) studier med eller utan kontrollgrupp. Dessa studier har lågt evidensvärde och resultaten är svårtolkade med många olika risker för s.k. bias. Det finns data som talar för att kvinnor oftare rapporterar symtom såsom trötthet och nedsatt stämningsläge jämfört med män.

Utan att det tillkommit några nya väsentliga vetenskapliga studier utfärdade den amerikanska myndigheten Food and Drug Administration (FDA) i juli 2013 en varning avseende meflokinbiverkningar och risk för vestibulära symtom såsom yrsel, balansproblem och öronsusningar. Senare skärptes skrivningen även avseende kontraindikationer i den svenska produktresumén med mycket utförlig information om att meflokin kan orsaka ett flertal psykiatriska symtom som ångest, paranoia, depression, hallucinationer och psykos. Resenärer ska informeras om risker för neuropsykiatriska biverkningar, sluta använda meflokin om sådana symtom uppträder och kontakta läkare. I de senaste brittiska rekommendationer (2014) anses istället att meflokin tolereras av majoriteten av resenärer som intar läkemedlet och WHO (2014) har inte heller skärpt sin biverkningstext.

Den nationella gruppen anser att meflokin fortfarande är ett värdefullt och effektivt läkemedel. De utvidgade mer specificerade kontraindikationerna (se nedan) bör beaktas men det finns ingen anledning att sluta använda meflokin som malariaproylax.

Kontraindikationer

Aktiv depression, tidigare depression, generaliserat ångestsyndrom, psykos, självmordsförsök, självmordstankar, och självskaðebeteende, schizofreni eller andra psykiatriska sjukdomar eller konvulsioner oavsett ursprung.

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 malariaproylax under första trimestern. I enlighet med detta ska graviditet undvikas 3 månader efter sista dosen. I en detaljerad genomgång baserad på 1 627 kvinnor som intog meflokin (varav 95 % som proylax) före befruktning eller under första trimestern noterades emellertid varken någon ökad risk för missbildningar (4 %) eller något specifikt mönster för dessa (Vanhauwere et al. 1998). I vissa länder, inklusive USA, är meflokin numera godkänt som proylax under hela graviditeten och en aktuell översiktsartikel kunde inte finna några indikationer på att meflokin är fosterskaðande (González et al. 2014).

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

Specifika rekommendationer för olika geografiska områden

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 feber. Till ett fåtal resenärer kan läkemedel för egenbehandling övervägas. Dessutom kan egenbehandling vara aktuellt i utvalda fall som komplement till profylax till resenärer som kommer att ha dålig tillgång till sjukvård (se avsnittet – Egenbehandling).

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 % av de svenskar som insjuknar i *P. falciparum*-malaria har ådragit sig infektionen i detta område.

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 % per tvåveckorsperiod. Pålitliga data saknas dock från många områden.

Alla resande till regionen bör ta malariaprofylax med läkemedel. Atovakvon/proguanil, 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 (för Zanzibar se nedan), Uganda, Rwanda, Burundi, Demokratiska republiken Kongo (Kongo-Kinshasa), Republiken Kongo (Kongo-Brazzaville), 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. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas i första hand. Seychellerna är malariafritt.

Zanzibar

Zanzibar har under de senaste 10 åren genomfört ett mycket framgångsrikt arbete för att minska förekomsten av malaria. Detta har resulterat i att förekomsten av *P. falciparum*-malaria hos febersjuka barn har reducerats från ca 30-40 % år 2003 till ca 1 % under de senaste åren (Björkman och medarbetare, opublicerade data). Den förändrade malariaepidemiologin innebär att risken för korttidsresenärer till Zanzibar har reducerats kraftigt, vilken för närvarande beräknas till < 1/10 000.

Vår bedömning är därför att läkemedelsprofilax mot malaria för närvarande inte längre är indicerat vid turistresor till Zanzibar. Rekommendation om sedvanliga icke-farmakologiska förebyggande åtgärder kvarstår dock.

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 atovakvon/proguanil, 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 profilax.

Risken för malaria i Swaziland är nu så låg att läkemedelsprofilax inte längre rekommenderas.

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 i vissa landsbygdsområden i Afghanistan och Yemen.

Afghanistan

Malaria transmission förekommer i områden under 2000 meters höjd framförallt mellan april-och december. *P. vivax* dominerar starkt bland de rapporterade inhemska fallen, men *P. falciparum* förekommer sporadiskt. Profylax med atovakvon-proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid resa till malariaområden i mer än 2 veckor under april–december.

Förenade Arabemiraten

Ingen inhemsk malaria transmission förekommer.

Azerbajdzjan, Armenien, Georgien, Kazakstan, Turkmenistan och Uzbekistan

Förekomsten av malaria är mycket låg 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 men även *P. falciparum* förekommer. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Oman

Ingen inhemsk malariatransmission förekommer.

Saudiarabien

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

Syrien

Inga fall av malaria har rapporterats till WHO de senaste åren. Risk kan finnas men troligen mycket låg. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Turkiet

Mycket låg risk för *P. vivax*-malaria i maj–oktober, framför allt i områden i sydöstra Turkiet, vilka sällan besöks av turister. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte. Inga inhemska fall rapporterades 2013.

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 atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin i september–februari.

Grekland

Inhemska 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. 2013 endast 3 fall och under 2014 rapporterades inga fall. Den låga risken indikerar inte intag av malariaprofylax.

Övriga länder södra Europa

Enstaka fall av inhemska spridning av malaria har rapporterats de senaste åren t.ex. i Italien. Den låga risken indikerar inte intag av malariaprofylax.

Indiska subkontinenten

Risken att insjukna i malaria är liten för resenärer till Bangladesh, Indien, Nepal, eller Pakistan, framför allt i områden som vanligen besöks av turister. Risken varierar dock med årstiden. På den indiska kontinenten är *P. vivax* 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 expositionår. Medikamentell malariaprofylax är inte indicerad annat än under speciella omständigheter (se nedan). Sri Lanka är numera malariafritt.

Bangladesh

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

Butan

Butan är i pre-elimineringsfas och hade endast 15 inhemska fall under 2013. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Indien

Malariarisken finns i stort sett hela landet men är låg och sydspetsen av Indien anges som malariafri. Ingen rutinemässig medikamentell profylax behövs. Vid övernattnings mer än ett par veckor på landsbygd rekommenderas dock atovakvon/proguanil, 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. *P. vivax*-malaria dominerar medan andelen *P. falciparum*-fall anges som låg. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas bara för personer som reser runt och övernattar på landsbygden mer än 2 veckor i de södra provinserna under monsontid (juni–september) samt i oktober–november.

Pakistan

Risken för *P. falciparum*-malaria är relativt låg *P. vivax* dominerar. Endast resenärer som vistas på landsbygden mer än 2 veckor i södra delen av Pakistan eller vid gränsområdena mot Afghanistan behöver profylax med atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin.

Sri Lanka

Sri Lanka anses nu vara i malariaelimineringssfas. De senaste inhemska fallen var 2012. Läkemedelsprofylax behövs inte.

Ostasien/Oceanien

Malariarisken i området varierar betydligt men generellt sett är den låg eller mycket låg. Resenärer till större städer och de allra 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 Myanmar (Burma) och Indonesien. I Oceanien finns stor malariarisk på Papua Nya Guinea, Salomonöarna och Vanuatu.

P. knowlesi, som kan ge allvarlig malaria, har makakapor som sin naturliga värd och finns spridd i anslutning till skogsområden framför allt på malaysiska Borneo och har nu även påträffats i flera andra länder i Sydostasien där dessa apor är vanligt förekommande.

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 låggradig klorokinresistens finns beskriven. Vid rundresor mer än 2 veckor på öarna Luzon, Mindanao, Mindoro och Palawan rekommenderas profylax med atovakvon/proguanil, 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 15 åren och de senaste 5 åren har endast 3 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*.

Atovakvon/proguanil, 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 2 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 inte 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 flertal malarialäkemedel inklusive meflokin förekommer.

Till resenärer som övernattar mer än några nätter på landsbygden inom riskområdena rekommenderas atovakvon/proguanil eller doxycyklin som profylax.

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. Atovakvon/proguanil, 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 från 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 atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin.

Risken för malaria är låg men varierar mellan olika regioner. *P. falciparum*-malaria dominerade tidigare. *P. knowlesi* som sprids av apor i anslutning till skogsområden framför allt i Sarawak på malaysiska Borneo har ökat (William et al. 2014). 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 atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin.

Myanmar (Burma)

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

Singapore

Landet uppges fritt från malaria.

Thailand

Risken varierar men är generellt sett mycket låg. *P. falciparum*-malaria dominerar. De senaste åren har enstaka svenskar kommit hem med malaria från Thailand, vilket ger en insjuknandefrekvens på $< 1/100\ 000$. I vissa områden finns omfattande meflokinresistens rapporterad. Medikamentell profylax behövs inte för den absoluta majoriteten av resenärerna. Undantaget är vistelse i gränsområden mot Myanmar (Burma) och Kambodja mer än ett par veckor under mer primitiva förhållanden då profylax med atovakvon/proguanil eller doxycyklin rekommenderas.

Vietnam

Risken är generellt låg men den varierar inom olika delar av landet. *P. falciparum*-malaria dominerar. 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 atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin.

Östtimor

Sannolikt är risken hög. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas till besökare på landsbygd mer än några dygn.

Oceanien

Malaria finns bara på Salomonöarna, Vanuatu och Papua Nya Guinea. Här är risken för malaria ofta hög. Både *P. falciparum* och *P. vivax*-malaria sprids och klorokinresistens är vanlig. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas.

Syd- och Centralamerika

Risken att smittas av malaria 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 ännu inte 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 1998–2014 har endast 4 personer av svensk härkomst anmälts till Folkhälsomyndigheten med *P. falciparum*-malaria från detta område, 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, Chile, Paraguay

Inga inhemska fall av malaria rapporterades under 2013 i Argentina, Chile och Paraguay. Profylax rekommenderas inte.

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

I Amazonasområdet i Brasilien, speciellt i djungelområden som under senare år tagits i anspråk för gruvsavverkning 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 atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin vid vistelser som är längre än en vecka. Vid vistelse upp till en vecka i malariaområden i dessa länder är läkemedelsprofylax i normalfallet inte nödvändig.

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 Guatemala, Honduras, Nicaragua och Panama. I Panama finns *P. falciparum* främst öster om Panamakanalen. Belize och El Salvador är i stort sett helt fria från malaria. Costa Rica rapporterade inga inhemska fall av malaria under 2013.

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 2 veckor på isolerad landsbygd i riskområden i Centralamerika rekommenderas klorokin.

Karibien

Haiti är de enda platsen 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 2 veckor i dessa områden. I Dominikanska republiken finns risk för lokala utbrott. Vid sådan bör malariaprofylax övervägas.

Egenbehandling

Föreskrivning av egenbehandling, d.v.s. en full kur av malariabehandling att medtaga på resan i händelse av misstänkt okomplicerad malarisjukdom, kan övervägas i sällsynta fall.

Vid feber som uppstår i och efter vistelse i malariaområde bör malaria uteslutas inom ett dygn. Enstaka resenärer vistas så isolerat att de inte säkert har möjlighet att nå kontakt med sjukvård inom ett dygn efter feberdebut. I de flesta malariaendemiska områden kan sjukvård dock numera nås inom denna tid och dessutom finns snabbtester för malaria (RDT = *rapid diagnostic tests*) tillgängliga långt ut i periferin. Dessa tester är relativt känsliga och pålitliga för *P. falciparum*-malaria men något sämre för andra malariaarter. Egenbehandling är därför aktuellt endast i enstaka fall.

Egenbehandling kan vara ett alternativ om risken att insjukna fortfarande är så låg att läkemedelsprofylax inte blir aktuell, men där risken för malaria ändå inte är helt försumbar. För det fåtal individer som vistas i mycket avlägsna delar av tropiska Afrika och står på effektiv profylax kan även kompletterande egenbehandling övervägas som en extra säkerhet. Det läkemedel som lämpar sig bäst för egenbehandling är artemether/lumefantrine men atovakvon/proguanil är ett alternativ.

Det finns dock flera nackdelar med egenbehandling. Det är bara en minoritet av dem som ordinerats egenbehandling som tagit en kur när de insjuknat med feber som skulle kunna bero på malaria. Merparten av behandlingarna tas också i onödan och många ersätter dessutom läkarkontakt med egenbehandling, vilket kan fördröja adekvat omhändertagande av icke-malariaorsakade feberepisoder. God information angående för- och nackdelar till dem som rekommenderas egenbehandling är därför fundamental.

Doseringar

Flera olika doseringsscheman för malariaprofylax finns utarbetade. Doserna nedan överensstämmer väsentligen med dem som rekommenderas av WHO (2014).
Atovakvon/proguanil och meflokin bör intas med föda (alternativt mjölk).

Atovakvon/proguanil

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

Olika fabrikat finns numera. Vanligaste förpackningen innehåller 12 tabletter, varför en förpackning med denna dosering endast räcker för 3–4 dagars vistelse.

250 mg atovakvon/100 mg proguanil, till vuxna och barn > 40 kg: 1 tablett dagligen.

62,5 mg atovakvon/25 mg proguanil, till barn < 40 kg.

Kroppsvikt (kg)	Antal tabletter/dag
11–20	1 a/p 62,5mg/25mg
21–30	2 a/p 62,5mg/25mg
31–40	3 a/p 62,5mg/25mg
> 40kg	1 a/p 250mg/100mg

Doxycyklin

Profylaxen påbörjas vid ankomst till malariaområde och avslutas 4 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

Klorokinfosfat

Den rekommenderade dosen är 5 mg bas/kg/vecka. Profylaxen påbörjas vid ankomst till malariaområde och avslutas 4 veckor efter utresan. Läkemedlet tas en gång per vecka.

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

Meflokin

Den rekommenderade dosen är 5 mg/kg/vecka. Tabletterna kan emellertid svårligen delas i annat än 1/2 och 1/4. Profylaxen påbörjas om möjligt 3 veckor, men senast en vecka, före ankomst till malariaområdet för att säkerställa att resenären tål läkemedlet. Profylaxen avslutas 4 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

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 atovakvon/proguanil och doxycyklin.

Vid svår gastroenterit rekommenderar vi ingen extra dos av meflokin med hänsyn till den mycket långa halveringstiden och eventuella biverkningsproblem. Atovakvon/proguanil 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.

Utvalda referenser

Allmänna bedömningar

- 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.
- Behrens RH, Carroll B, Hellgren U, Visser LG, Siikamäki H, Vestergaard LS, Calleri G, Jänisch T, Myrvang B, Gascon J, Hatz C. **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.
- 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. **Problem pathogens: prevention of malaria in travellers.** Lancet Infect. Dis 2006; 6:139–149.
- Sondén K, Castro E, Törnberg L, Stenstrom C, Tegnell A, Farnert A. **High incidence of Plasmodium vivax malaria in newly arrived Eritrean refugees in Sweden since May 2014.** Euro Surveill. 2014;19(35).
- Färnert A, Wyss K, Dashti S, Naucler P. **Duration of residency in a non-endemic area and risk of severe malaria in African immigrants.** Clin Microbiol Infect 2015;21:494-501
- 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

- Banks SD, Murray N, Wilder-Smith A, Logan JG. **Insecticide-treated clothes for the control of vector-borne diseases: a review on effectiveness and safety.** Medical and Veterinary Entomology 2014, 28: 14–25. doi: 10.1111/mve.12068
- 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.
- Deye GA, Miller RS, Miller L, Salas CJ, Tosh D, Macareo L, Smith BL, Fracisco S, Clemens EG, Murphy J, Sousa JC, Dumler JS, Magill AJ. **Prolonged protection provided by a single dose of atovaquone-proguanil for the chemoprophylaxis of Plasmodium falciparum malaria in a human challenge model.** Clin Inf Dis 2012; 54:232-239
- Drucker AM, Rosen CF. **Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention.** Drug Saf. 2011 Oct 1;34(10):821-37

- Gonzalez R, Hellgren U, Greenwood B, Menéndez C. **Mefloquine safety and tolerability in pregnancy: a systematic literature review** *Malaria Journal* 2014; 13
- Goodyer L, Behrens RH: Short report: **The safety and toxicity of insect repellents.** *Am J Trop Med Hyg* 1998 Aug;59(2):32–34.
- Ives AR, Paskewitz SM. **Testing vitamin B as a home remedy against mosquitoes.** *Journal of the American Mosquito Control Association.* 2005;21(2):213-7. 33. Khan A, Maibach H,
- Karunamoorthi K. **The counterfeit anti-malarial is a crime against humanity: a systematic review of the scientific evidence.** *Malar J.* 2014 Jun 2;13:209. doi: 10.1186/1475-2875-13-209. Review.
- Koren G, Matsui D, Bailey B. **DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women.** *CMAJ* August 5, 2003 vol.169 no.3
- 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, Sismadi P, Bangs MJ, Lacy M, Barcus MJ, Gramzinski R, Maguire JD, Kumusumangsih M, Miller GB, Jones TR, Chulay JD, Hoffman SL; Naval Medical Research Unit 2 Clinical Trial Team. **Randomized, placebo controlled trial of atovaquone / proguanil for the prevention of Plasmodium falciparum or Plasmodium vivax malaria among migrants to Papua, Indonesia** *Clin Inf Dis* 2002;35(7):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, Shanks GD, Fitriadi J, Fryauff DJ, Handschin J, Tang D, Sandjaja B, Tjitra E, Hadiarso L, Watt G, Wignall FS **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, Clarke PD, Toovey S, Knobloch J, Nothdurft HD, Shaw D, Roskell NS, Chulay JD **Atovaquone-Proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers – Results from a randomized, double blind study.** *Clinical Infectious Diseases* 2001;33;1015–21.
- Petersen E. **Malariakemoprofylaxe.** *UgeskrLaeger,* 2005;167:3984–3987.
- Personne M, Rombo L, Sandler H, Wegener T. **Allvarliga skador vid överdos av klorokin.** *Läkartidningen,* 1999;46;5086–5087.
- Rajan T, Hein M, Porte P, Wikel S. **A double-blinded, placebo-controlled trial of garlic as a mosquito repellent: a preliminary study.** *Medical and Veterinary Entomology.* 2005;19(1):84-9.
- Schlagenhauf P, Lobel H, Steffen R, Johnson R, Popp K, Tschopp A, Letz R, Crevoisier C. **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.
- Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Schlagenhauf P, Phillips-Howard P, Nevill C, Stürchler D. **Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa.** *Lancet* 1993;341:1299–1303
- 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 Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES) WHO/CDS/WHOPES/2001.2

WHO. International Travel and Health 2014 (www.who.int)

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit Empfehlungen zur Malariavorbereitung, April 2013, www.dtg.org

Public Health England Advisory Committee on malaria prevention [Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK: 2015](#)

Centers for Disease Control and Prevention: Health information for International Travel 2014.

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.

Asien

Behrens RH, Bisoffi Z, Bjorkman A, Gascon J, Hatz C, Jelinek T, Legros F, Mühlberger N, Voltersvik P; TropNetEurop. **Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Subcontinent.** 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;10:717–722.39

Kidson C, Singhasivanon P, Supavej S. **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.

William T, Jelip J, Menon J, Anderios F, Mohammad R, Awang Mohammad TA, Grigg MJ, Yeo TW, Anstey NM, Barber BE. **Changing epidemiology of malaria in Sabah, Malaysia: increasing incidence of Plasmodium knowlesi.** Malar J. 2014 Oct 2;13:390.

Malaria Atlas Project - The spatial distribution of Plasmodium vivax malaria endemicity map in 2010 in India http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/endemicity/Pf_mean/IND/

Malaria Atlas Project - The spatial distribution of Plasmodium vivax malaria endemicity map in 2010 in India http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/endemicity/Pv_mean/IND/

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 highdose 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.

Eigenbehandlung

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.

Rekommendationer för malariaprofylax 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.

Risken att en person som reser till endemiska områden insjuknar i malaria påverkas av en mängd faktorer och rapporten inleds med en diskussion kring dessa. Därefter diskuteras läkemedelsprofilax som skydd mot malaria samt 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.

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

Avsikten är att rekommendationerna ska tjäna som kunskapsbas för den som regelbundet arbetar med dessa frågor.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, SE-171 82 Solna **Östersund** Forskarens väg 3, SE-831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se