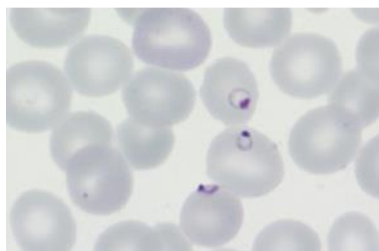


Rekommendationer för malariaprofylax 2019



Förord

Malaria är en potentiellt allvarlig och dödlig infektion för resenärer. Det är därför av största vikt att skydda sig mot malaria under vistelser till malariadrabbade områden. Risken att en resenär insjuknar i malaria påverkas av en mängd faktorer och varierar stort mellan olika geografiska områden.

Förebyggande åtgärder innefattar både skydd mot myggstick och, i områden där risken för infektion är hög, även intag av läkemedelsprofylax. Detta dokument fokuserar främst på läkemedelsprofylax, men ger även råd avseende skydd mot myggstick. Rekommendationer bygger på en genomgång av internationell litteratur inom området, guidelines från 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.

Rekommendationerna innehåller en sammanfattning av aktuellt kunnande om skyddseffekter och biverkningar av malarialäkemedel samt utarbetade doseringsscheman. Allmän information om malaria följs av en diskussion om riskbedömning inför beslut om malariaprofylax med specifika råd för olika grupper av resenärer till exempel gravida kvinnor, ammande mödrar, små barn, personer med underliggande sjukdomar, ursprung i malariaendemiska områden samt utlandsboende. Dokumentet innehåller därefter bedömningar om behovet av malariaprofylax vid resor till olika områden i världen.

Expertgruppen 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. Rekommendationerna är en avvägning för resandegruppen i stort. De kan därför inte tillämpas på den enskilde resenären utan att man noga väger in individuella faktorer i bedömningen, till exempel tiden i endemiskt område, resenärens allmänna hälsa, eventuell överkänslighet eller medicinering. En minskande risk för malariasmitta i flertalet länder har lett till att det i flertal områden ofta nu enbart rekommenderas skydd mot myggbett. Trots minskad transmission även i flera områden i Afrika kvarstår betydande malariarisk och därför också fortsatt rekommendation om läkemedelsprofylax.

Medverkande experter

Rekommendationerna har tagits fram av en expertgrupp med representanter från Svenska infektionsläkarföreningen, Svensk förening för tropikmedicin och internationell hälsa, Svensk förening för resemedicin samt Svensk förening för klinisk farmakologi. Nationella rekommendationer för malariaprofylax har funnits sedan 1997 och har tidigare publicerats på Folkhälsomyndighetens hemsida.

Expertgruppen har bestått av företrädare för närmast berörda specialistföreningar:

Andreas Mårtensson, Infektionskliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala; utsedd av Svensk förening för tropikmedicin och internationell hälsa.

Anna Färnert, Patientområde Infektionssjukdomar, Tema Inflammation och Infektion, Karolinska Universitetssjukhuset; utsedd av Svenska Infektionsläkarföreningen.

Urban Hellgren, Patientområde Infektionssjukdomar, Tema Inflammation och Infektion, Karolinska Universitetssjukhuset utsedd av Svensk förening för klinisk farmakologi.

Charlotta Zacharias, VaccinDirekt Stockholm; utsedd av Svensk förening för resemedicin.

Jaran Eriksen, Infektionskliniken, Södersjukhuset; adjungerad till gruppen av Svensk förening för klinisk farmakologi.

Linda Trönberg, enheten för Beredskap och Krishantering, Folkhälsomyndigheten.

Framsida: Anopheles mygga och Plasmodium falciparum parasiter (Bild Christine Stenström)

Innehåll

Malaria	4
Riskerna att insjukna i malaria	4
Risker med att insjukna i malaria.....	5
Olika profylaxalternativ.....	6
Skydd mot myggstick	6
Myggmedel.....	6
Skyddande kläder	7
Myggnät.....	7
Inomhusskydd.....	7
Alternativa metoder	7
Medikamentell malariaprofylax.....	8
Riskbedömning inför beslut om malariaprofylax.....	8
Malariaprofylax under graviditet.....	9
Malariaprofylax under amning	9
Malariaprofylax till små barn.....	9
Läkemedelsprofylax till resenärer uppvuxna i malariaområden	10
Malariaprofylax vid olika sjukdomstillstånd	10
Malariaprofylax vid långtidsvistelse i endemiskt område	10
Eventuell egenbehandling	11
Varning för falska läkemedel	11
Tullbestämmelser och transport av läkemedel	12
Läkemedel för profylax	12
Atovakvon/proguanil	12
Skyddseffekt och biverkningar	12
Kontraindikationer	13
Graviditet och amning	13
Doxycyklin.....	13
Skyddseffekten av doxycyklin.....	13
Biverkningar vid profylax.....	13
Kontraindikationer	13
Graviditet och amning	13
Meflokin.....	14
Skyddseffekt	14
Biverkningar vid profylax.....	14
Kontraindikationer	15
Graviditet och amning	15
Rekommendationer för olika geografiska områden	16
Nordafrika.....	16
Afrika söder om Sahara	16
Västafrika	16
Central- och Östafrika.....	16
Södra Afrika	17
Mellanöstern/Europa	17
Indiska subkontinenten	18
Ostasien/Oceanien	18
Syd- och Centralamerika.....	19
Doseringar.....	21
Atovakvon/proguanil	21
Doxycyklin.....	21
Meflokin.....	22
Glömd tablett eller gastrointestinala besvär	22
Referenser.....	23

Malaria

Malaria förblir en globalt utbredd infektion med mycket hög sjuklighet och dödlighet. Trots positiv utveckling med minskad transmission i många områden uppskattade Världshälsoorganisationen (WHO) att ca 219 miljoner malariafall och 435 000 dödsfall inträffade under 2017. Merparten av fallen (drygt 90 %) rapporteras från afrikanska länder söder om Sahara och 90% av alla malariafall är falciparum-malaria. Sedan 2010 har den globala malariaincidensen minskat med 18%, men under de senaste åren har återigen en viss ökning av antal fall skett. Malariasituationen skiljer sig dock mellan länder och vissa länder närmar sig en eliminering av sjukdomen, andra har en hög sjukdomsborða och vissa även en signifikant ökning av rapporterade malariafall ([World Malaria Report](#), WHO 2018).

I Europa diagnostiseras årligen ca 6-8 000 fall av malaria ([Annual Epidemiological report 2016](#), ECDC 2019). De som diagnosticeras med malaria är dels resenärer och dels migranter från malariaområden.

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 fem 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 inte nödvändigtvis ett 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 ska insjukna i malaria varierar och beror på en mängd faktorer, inte minst på hur hög malariatransmissionen är på resmålet och hur man tillbringar tiden på resmålet. 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 smittas varierar också ofta med temperatur och nederbörd.

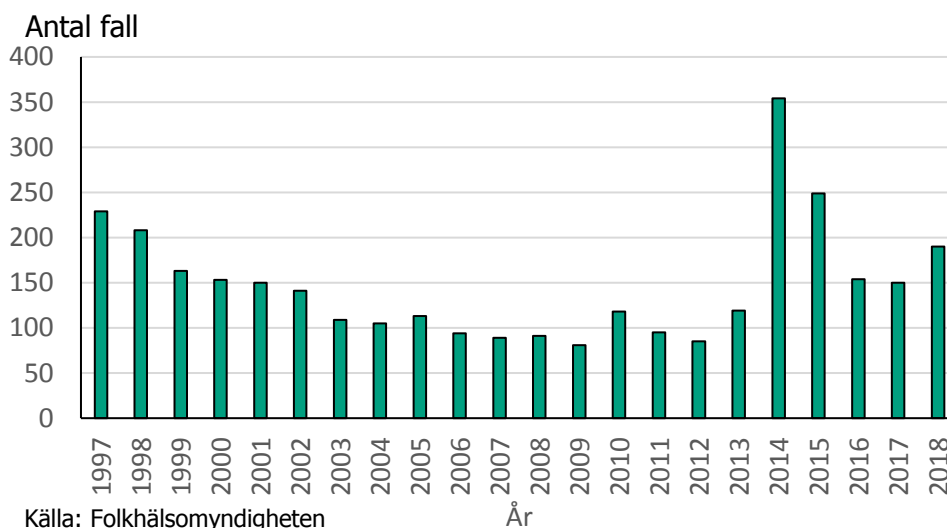
Malariatransmissionen är högst i tropiska Afrika, där framför allt oskyddade resenärer i Väst- och Centralafrika utsätter sig för stora risker. I Östafrika är risken något mindre, särskilt för resenärer som åker på safari. Trots detta är malariatransmissionen också i dessa områden högre än på de flesta andra håll i världen. Resenärer till andra kontinenter än Afrika löper i regel mycket mindre risk och risken har dessutom minskat påtagligt i Sydostasien och Sydamerika (Tatem et al 2017). Den individuella risken hos en resenär är dock svår att uppskatta och kan vara både högre och lägre för den enskilda individen (Davlanter et al 2017). Detaljerade studier vad gäller risken för olika områden inom ett visst land saknas i stor omfattning. Dessutom ändras ofta malariatransmission inom ett område över tid. 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).

I Sverige diagnostiseras årligen ca 100-200 fall av malaria, främst *P. falciparum* från Afrika och en mindre andel *P. vivax* från Asien (Figur 1). Under de senaste åren har antalet rapporterade fall av malaria varierat. Under 2014 diagnosticerades 354 malariafall i Sverige och ökningen då bestod framförallt av *P. vivax* hos nyanlända flyktingar från Eritrea (Sondén et al 2019). Under 2018 rapporterades 190 malariafall i Sverige (Figur 1). För mer information om antal fall rapporterade i Sverige hänvisas till Folkhälsomyndighetens statistik och den epidemiologiska årsrapport som Folkhälsomyndigheten publicerar varje vår (Folkhälsomyndighetens [sjukdomsstatistik](#)).

Trots att malariariskerna rapporterats ha minskat i flera områden även i Afrika bedöms det fortfarande viktigt att rekommendera malariaprofylax till flertalet resenärer. I vissa områden kan en ökning ses, varför det är viktigt att följa det epidemiologiska läget.

Figur 1. Antal fall av malaria i Sverige 1999 - 2018.



Risker med att insjukna i malaria

Malaria ger initialt ofta en influensaliknande bild med feber, frossa, huvudvärk och ont i kroppen. Symtombilden kan dock variera och till exempel hosta och gastrointestinala besvär kan vara missledande. Allvarliga former av malaria innefattas av koma, acidosis, njursvikt, anemi, lungödem, blödningar och chock. Små barn, gravida, icke-immuna resenärer och äldre samt personer med kroniska sjukdomar har en ökad risk för allvarlig malaria.

Inkubationstiden för *P. falciparum*-malaria är vanligen 2–4 veckor, dock alltid minst 1 vecka och den överstiger sällan 3 månader. Övriga arter kan ha längre inkubationstid men ger mer sällan allvarlig malaria.

Snabb diagnos och behandling kan vara avgörande för utfallet vid malaria. En obehandlad *P. falciparum*-infektion hos icke-immuna är förenad med betydande risker för svår sjukdom och död. I internationella studier är mortaliteten upp emot 1 % hos de resenärer som drabbas av *P. falciparum*-infektion (Luthi et al 2015). I Sverige har en nationell studie med ca 2700 fall 1995-2015 funnit en mortalitet 0.25% vid *P. falciparum* malaria (Wångdahl et al 2019). Prognosen beror delvis på hur lång tid som förflyter mellan symtomdebut och behandling. Individer som är uppvuxna i malariaområden främst i Afrika kan ha en viss immunitet som skyddar mot malaria men även denna grupp har risk att drabbas av 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, ska informeras om vikten av att snabbt uppsöka läkare vid feber (oavsett andra symtom) 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. Myggor som överför malaria är aktiva främst på kvällar och nätter. I många områden rekommenderas enbart skydd mot myggstick som malariaprofylax. Skydd mot myggstick minskar även risken för andra myggöverförda sjukdomar såsom gula febern, japansk encefalit, dengue, zika och chikungunya. Information om hur man kan skydda sig mot myggstick och att söka sjukvård vid feber bör ingå i reserådsvivningen.

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 ([Kemikalieinspektionen](#)). Den i Sverige högsta godkända koncentrationen är 40 % DEET. I många andra länder tillåts myggstift som innehåller upp till 50 % DEET. Av applicerat DEET beräknas 9 - 56 % absorberas genom huden, och 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.

En alternativ produkt till DEET är icaridin (Picaridin™) men liknande längd i skyddseffekt som DEET. 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 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 ([Public Health England](#) 2018).

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 verkningsstid; 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.

Skyddande kläder

Heltäckande klädsel minimerar ytan för mygg att bita. DEET kan sprayas på 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 2018 rapporterar WHO en 32% ökning av pyretroidresistens i *Anopheles funestus* mellan 2010 och 2016. Ökningen av resistens bland *Anopheles gambiae* var moderat med 13% och liten i andra malariavektorer (5%) (WHO. [Global report on insecticide resistance in malaria vectors: 2010-2016](#), 2018). Vilken betydelse resistensbildningen i vektorer har på skyddseffekten av impregnerade myggnät är oklart. I nuläge rekommenderas impregnerade myggnät till 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 myggnät oftast undvaras. På vissa resmål, till exempel under safariturerna i Östafrika, finns ofta impregnerade myggnät på rummen.

Inomhuskydd

Inomhusmiljön bör vara myggfri, i synnerhet sovrum. Täta rum med luftkonditionering och/eller takfläkt reducerar risk för myggbett. Innan sänggående kan rummet sprayas med pyretroidinnehållande medel. Utomhus kan myggspiraler och myggfångare användas.

Alternativa metoder

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

Medikamentell malariaprofylax

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. Vi i den svenska expertgruppen anser att medikamentell malariaprofylax ska rekommenderas när malariarisken överstiger 1/10 000 resenärer. 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 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, vilket ungefär uppskattats motsvara en risk för *P. falciparum*-malaria på 1/10 000 resenärer (Petersen 2004). 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 myggstickspfylax i form av myggstift och myggnät.
- Resenärer bor oftare i hus av högre kvalitet – ofta med fönster som går att stänga och med luftkonditionering.

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 nästan aldrig aktuellt varför detta läkemedel inte tas med i detta dokument. Primakin och tafenaquin studeras som profylaxläkemedel (Kolifarhood et al 2017, Baird et al 2018). Tafenaquin har nyligen godkänts för profylax i USA, men erfarenheten är fortfarande begränsad och det är inte registrerat i Sverige.

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 graviditet

Gravida kvinnor bör undvika icke-nödvändiga resor till områden med signifikant malariarisk. En gravid kvinna med *P. falciparum*-malaria har större risk för allvarlig sjukdom än en icke-gravid kvinna och löper även risk att drabbas av missfall och andra graviditetskomplikationer (Käser et al 2014, Roggelin et al 2014, Wångdahl et al 2019). Det är därför särskilt viktigt att gravida kvinnor noggrant skyddar sig mot myggstick och intar effektiv läkemedelsprofilax.

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. Även om användandet av läkemedel som är säkert under graviditet, finns alltid den naturliga bakgrundsrisken för missbildningar, och när en kvinna som fött ett missbildat barn även har tagit malarialäkemedel kan detta leda till självförebråelser ("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 malariarisken är stor anser expertgruppen, utifrån befintliga rapporter att meflokin kan ges under hela graviditeten, att doxycyklin är ett godtagbart alternativ under tidig graviditet (första trimestern). och att atovakvon/proguanil ska undvikas under hela graviditeten.

Malariaprofylax under amning

Meflokin och doxycyklin kan användas vid amning. Atovakvon/proguanil rekommenderas inte under amning enligt produktresumé. 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. Med tanke på att atovakvon/proguanil rekommenderas till barn från 5 kg anser expertgruppen att läkemedlet kan ges till ammande kvinnor.

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 enligt FASS, men vi anser i likhet med de amerikanska, brittiska och tyska rekommendationerna att det kan ges från 5 kg kroppsvikt. Doxycyklin är kontraindicerat för barn som är yngre än 8 år.

I praktiken styrs valet av preparat av andra faktorer än vikten:

- Hur stor är risken för malaria?
- Hur ofta måste ett läkemedel ges?
- Kan tableterna 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 ofta meflokin som kan krossas om så behövs, och medlet behöver dessutom bara ges en gång per vecka.

Den internationellt rekommenderade dosen av meflokin för malariaprofylax till barn som väger mindre än 15 kg varierar. Det finns inte 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 svårligen kan dela tablettorna i mindre delar än ¼ har vi i likhet med många andra länder valt att rekommendera denna dos för de allra minsta (5–20 kg). Det fåtal barn som endast väger 5–6 kg får därmed mer än dubbel dos jämfört med den vanligen rekommenderade 5 mg/kg.

Läkemedelsprofylax till resenärer uppvuxna i malariaområden

Människor som växer upp i malariaområden utvecklar successivt en immunitet som först skyddar mot allvarlig malaria och senare mot att bli sjuk vid smitta. 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. Risken för malaria blir särskilt stor för barn som följer med sina utlandsfödda föräldrar till områden med hög malariatransmission, eftersom barnen särskilt om de är födda i Sverige i motsatt 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; för detaljerad information om interaktioner se <https://janusinfo.se/>. Nedsatt lever- och njurfunktion kan dessutom påverka läkemedelskoncentrationen. Man bör även ta hänsyn till risken för försämring av grundsjukdomen under resan. Resenärer med underliggande sjukdomar och särskilt hiv, diabetes och fetma löper större risk att drabbas av allvarlig malaria (Wyss et al 2017). Avsaknad av mjälte utgör även det en 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 skraddarsy olika profylaxstrategier som är anpassade till individen.

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

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

Även i områden med 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 i undantagsfall egenbehandla om det inte finns tillgång till adekvat sjukvård inom 24 timmar (se avsnitt [Eventuell 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 ett område där man på förhand inte kan försäkra sig om tillgänglighet och god kvalitet på läkemedel, kan man möjligen

införskaffa preparat för vidare behov. Försiktighet avseende införskaffande av läkemedel på plats bör iakttagas 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 avsnitt [Varning för falska läkemedel](#)). Därför rekommenderas i regel att man i stället medför malarialäkemedel från Sverige.

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.

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.

Eventuell egenbehandling

Förskrivning av egenbehandling, d.v.s. en full kur av malariabehandling att medtaga i händelse av misstänkt okomplicerad malariasjukdom, kan övervägas i sällsynta fall. Vid feber som uppstår under eller efter vistelse i malariaområde bör malaria uteslutas inom ett dygn. Enstaka resenärer bör så isolerat att de inte säkert har möjlighet att nå kontakt med adekvat sjukvård inom ett dygn efter feberdebut och för dess kan egenbehandling vara ett alternativ. Den positiva globala ekonomiska utvecklingen har emellertid medfört att man i de allra flesta malariaendemiska områden kan nå sjukvård inom denna tid. Det finns dessutom oftast snabbtester för malaria (RDT = rapid diagnostic tests) och tillgång till effektiva malarialäkemedel även på små lokala hälsostationer. Snabbtester för malaria är relativt känsliga och pålitliga för *P. falciparum* men något sämre för andra malariaarter. Egenbehandling är därför nästan aldrig aktuellt utom i extrema undantagsfall. Det läkemedel som finns tillgängligt i Sverige och som lämpar sig för egenbehandling är artemeter/lumefantrine (Riamet®).

Varning för falska läkemedel

Falsa läkemedel (*counterfeit drugs*) och läkemedel av oklar/bristande kvalitet, inklusive malariamediciner, är ett stort 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 systematisk genomgång av publicerade data uppskattade att 30 % av malarialäkemedel i Afrika är antingen falska eller av oklar/bristande kvalitet och att ca 40 % av artemisinin-derivaten i Sydostasien är falska (Karunamoorthi et al 2014). Två nyare studier från Västafrika respektive Myanmar visade mindre andel falska läkemedel och läkemedel av bristande kvalitet (Guo et al 2017, Yemoa et al 2017), men problemet anses ändå vara stort. 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 laboratoriebaserade 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.

Alternativmedicinska produkter rekommenderas inte för att förebygga malaria.

Tullbestämmelser och transport av läkemedel

Det är av vikt att informera resenären att transportera sina mediciner i handbagaget och förvara medicinerna i originalförpackningar tillsammans med originalrecept eller utskrift av elektroniskt recept. Som regel kan en resenär medföra läkemedel för 3 månaders eget bruk. Behöver resenären läkemedel för längre tid än 3 månader ska förskrivande läkare skriva ett intyg om "Medical certificate for carrying of medication". Innan avresa bör man i god tid ta reda på tullbestämmelser för införsel av läkemedel till respektive land; se länk: <http://www.incb.org/incb/en/travellers/country-regulations.html>.

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 avsnitt [Eventuell egenbehandling](#)). Enligt produktresumén bör behandlingen påbörjas 1 – 2 dagar före ankomst till malariaendemiskt område men studier talar för att det räcker att börja vid ankomst.

Baserat på studier där friska frivilliga infekterats med malariaparasiter under kontrollerade former och på viss erfarenhet bland resenärer har det föreslagits att det räcker att fortsätta med atovakvon/proguanil endast en dag efter exponering för *P. falciparum* (Deye et al 2012, Leshem et al 2013). En aktuell genomgång konkluderade att det finns viss evidens för detta men dokumentationen för att fortsätta en vecka efter exponering är bättre och det krävs mer forskning innan ett förkortat intag kan rekommenderas (Savelkoel et al 2018).

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 placebogrupperna.

God tolerabilitet och skyddseffekt för atovakvon/proguanil har även visats i tre randomiserade studier bland resenärer till Afrika (Høgh et al 2000, Overbosch et al 2001, Schlägenhauf 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). I en metaanalys av 27 studier av atovakvon-proguanil var behandlingseffekten 89-98 % vid *P. falciparum* malaria (Staines et al 2018), tydande på god effekt av läkemedlet trots ökande resistensutveckling.

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

Vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är profylax med atovakvon/proguanil kontraindicerad.

Graviditet och amning

Klinisk erfarenhet av atovakvon/proguanil till gravida kvinnor är begränsad och profylax med denna kombination rekommenderas inte. Någon ökad risk för missbildningar har inte visats vare sig i en registerstudie (Pasternak et al 2011) eller en liten observationell studie (Tan et al 2018) och ej heller i en nyligen publicerad sammanfattande meta-analys (Andrejko et al 2019) men mer data behövs avseende säkerhet av atovakvon/proguanil under graviditet. Proguanil utsöndras i små mängder i modersmjölk och för atovakvon saknas data, men expertgruppen tycker ändå att läkemedlet kan användas under amning eftersom det kan ges till barn från 5 kg.

Doxycyklin

Skyddseffekten av doxycyklin

Doxycyklin kan användas 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 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 det ges under den tid som barnets ben mineraliseras. Doxycyklin bör därför undvikas från den 14:e fosterveckan. I produktresumén anges att substansen ges endast efter särskilt övervägande under andra hälften av graviditeten. WHO anser däremot fortfarande att doxycyklin är kontraindicerat under hela graviditeten (WHO 2017). Några hållpunkter för teratogena effekter av doxycyklinintag under första trimestern ses inte i det svenska missbildningsregistret ([Läkemedel och graviditet Janusinfo](#)).

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.

Meflokin

Skyddseffekt

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.

Biverkningar vid profylax

Debatten kring malariaprofylax har till stor del 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 buksmärtor (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 dubbelblinda och med aktiv kontroll eller placebokontroll.

Två dubbelblinda studier har fokuserat på tolerabilitet av meflokin jämfört med andra profylaxalternativ. I en studie från Holland hade de i meflokingroupen (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 (Overbosch et al 2001). Man har sedan gjort en ytterligare analys (tertiär endpoint) av läkemedelsrelaterade symtom (treatment emergent adverse events) med stora metodologiska frågetecken där man såg fler symtom och fler neuropsykiatriska symtom i meflokingroupen (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 and quality of life) endpoints (Schlagenhauf et al 2003). Riktade studier har inte kunnat visa någon negativ effekt av meflokin på förmågan att flyga i simulator eller köra bil.

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.

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. Resenäring ska informeras om risker för neuropsykiatriska biverkningar, sluta använda meflokin om sådana symtom uppträder och kontakta läkare. I de senaste brittiska rekommendationerna (2018) anses istället att meflokin tolereras av majoriteten av resenärer som intar läkemedlet och WHO (2017) har inte skärpt sin biverkningstext. En

mycket omfattande Cochrane publikation där man även inkluderat icke blindade studier har nyligen publicerats (Tickell-Painter et al 2017). Jämfört med atovakvon/proguanil var illamående och yrsel vanligare i meflokingruppen (high quality evidence). Man konkluderar att en del resenärer föredrar meflokin då det ges en gång i veckan men detta ska balanseras mot en ökad frekvens av abnorma drömmar, oro, insomningsbesvär och nedstämdhet.

Expertgruppen anser att meflokin är ett värdefullt och effektivt läkemedel. De utvidgade mer specificerade kontraindikationerna (se nedan) bör beaktas.

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. Den kliniska erfarenheten har dock ökat och WHO anser att meflokin går att använda under hela graviditeten ([WHO 2017](#)). I en detaljerad genomgång baserad på 1 627 kvinnor som intog meflokin (varav 95 % som profylax) före befruktning eller under första trimestern noterades varken någon ökad risk för missbildningar (4 %) eller något specifikt mönster för dessa (Vanhouwere et al 1998). I vissa länder, inklusive USA, är meflokin numera godkänt som profylax under hela graviditeten och en aktuell översiktsartikel kunde inte finna några indikationer på att meflokin är fosterskadande (González et al 2014). Med tanke på det ökande kunskapsunderlaget anser även den svenska expertgruppen att meflokin kan användas som malariaprofylax under hela graviditeten. Meflokin kan även användas av ammande mödrar eftersom mängden som passerar över i bröstmjölken är liten.

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 god följsamhet till profylaxregimen samt att alltid söka sjukvård för adekvat diagnostik vid feber.

Nordafrika

Risken att insjukna i malaria är generellt mycket låg eller obefintlig i Nordafrika, särskilt i områden som vanligen besöks av turister och malariaprofylax är aldrig motiverat (<https://www.who.int/malaria/areas/elimination/malaria-free-countries/en> besökt 6 juni 2019).

Afrika söder om Sahara

Länderna i tropiska Afrika beräknas svara för huvuddelen av den totala *P. falciparum*-malariaincidensen och dödligheten i världen. Totalt 80-90 % av de rapporterade *P. falciparum*-malariafallen i Sverige har smittats i detta område. Skydd mot myggstick och adekvat läkemedelsprofylax mot malaria är därför av yttersta vikt för resenärer till dessa områden.

Risken att insjukna i malaria varierar både mellan och inom länder så väl som under olika tider på året. Generellt sett kan dock risken sägas vara hög förutom i vissa höglänta områden, på vissa öar samt i randområden i områdets norra och södra delar. Mellan 2015 och 2017 har minskningen av malariafall i världen till viss del stagnerat. Länder såsom Nigeria, Madagaskar och Demokratiska Republiken Kongo har även haft en stark ökning av det totala fallen medans Etiopien och Rwanda har kunnat visa en fortsatt trend med färre fall. Trots minskad risk för malaria i många områden, ska läkemedelsprofylax rekommenderas till de flesta områden i Afrika söder om Sahara.

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 storstäder. *P. falciparum*-malaria dominerar. Västafrika har den högsta transmissionen av malaria i världen med ofta mer än 100 infekterade myggstick per år. Alla resenärer till regionen bör ta malariaprofylax med läkemedel. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas i första hand. I norra delen av Mauretanien är dock malariarisken låg. Kap Verde drabbades under 2017 av en lokal övergående epidemi med totalt 423 rapporterade fall, samtliga från huvudstaden Praia med omnejd på ön Santiago. Malariarisken i både norra Mauretanien och på Kap Verde bedöms för närvarande som så låg att medikamentell profylax inte är 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 omgivning. Malaria orsakad av *P. falciparum* dominerar. Alla resenärer till områden i regionen där malaria förekommer bör ta malariaprofylax med läkemedel. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas i första hand. Seychellerna är malariafritt.

Zanzibar har under de senaste 15 åren genomfört ett mycket framgångsrikt arbete för att minska förekomsten av malaria, vilket resulterat i att Zanzibar för närvarande bedöms vara i en malaria pre-eliminationsfas (Björkman et al 2019). Den nuvarande malariaepidemiologin innebär att risken för korttidsresenärer till Zanzibar har reducerats kraftigt, vilken för närvarande beräknas till < 1/10 000. Vår bedömning är därför att läkemedelsprofylax mot malaria för närvarande inte 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 eSwatini (tidigare Swaziland): Malaria orsakad av *P. falciparum* dominerar. Alla resenärer 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 (KwaZulu-Natal, Limpopo och Mpumalanga), inkluderande Krügerparken. Malaria finns hela året men risken är något större i september –maj. Några (3-5) nätters vistelse i Krügerparken motiverar dock i regel inte läkemedelsprofylax. Risken för malaria i eSwatini är så låg att läkemedelsprofylax inte rekommenderas. Mauritius, La Réunion (Frankrike) och Seychellerna är malariafritt.

Mellanöstern/Europa

Risken att insjukna i malaria är generellt sett mycket låg i Mellanöstern särskilt i områden som vanligen besöks av turister. *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 maj-november. *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 maj-november.

Yemen Låg risk för malaria, huvudsakligen *P. falciparum* som förekommer i hela landet utom på höglandet. Vid resa på landsbygden mer än en vecka rekommenderas atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin i september–februari.

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

Tadzjikistan Malaria förekommer i västra delen av landet under maj-oktober. Förekomsten av malaria är mycket låg och det rör sig nästan uteslutande om *P. vivax*-malaria. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Turkiet Sporadiska inhemska fall av *P. vivax* förekommer. Läkemedelsprofylax rekommenderas inte.

Övriga länder i Mellanöstern och södra Europa Ingen inhemsk malariatransmission förekommer.

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 expositionsår. Medikamentell malariaprofylax är inte indicerad annat än under speciella omständigheter (se nedan).

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

Butan Butan är i pre-elimineringsfas och rapporterade endast 11 inhemska fall under 2017.

Läkemedelsprofilax rekommenderas inte.

Indien Malariarisken finns i stort sett hela landet men är låg och sydspetsen av Indien anges som malariafri. Ingen rutinmässig medikamentell profilax rekommenderas. Vid övernattningar mer än ett par veckor på landsbygd rekommenderas dock atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin under och efter monsontid (juni–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 sydväst och södra delen av Pakistan eller vid gränsområdena mot Afghanistan behöver profilax med atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin.

Maldiverna och Sri Lanka är malariafria.

Ostasien/Oceanien

Malariarisken i området varierar betydligt men generellt sett är den låg eller mycket låg. För de allra flesta resenärer är medikamentell malariaprofylax inte indicerad. 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. 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 på öarna Mindanao, Mindoro och Palawan. Större städer och badorter är malariafria. *P. falciparum* är den oftast förekommande malariaformen. Vid rundresor mer än 2 veckor på öarna Mindanao, Mindoro och 1 vecka Palawan rekommenderas profilax 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 under åren 2014-2018 har endast 4 fall som smittats med *P. vivax* i Indonesien rapporterats i Sverige. Inhemskt är andelen *P. falciparum* 60% och *P. vivax* 40%. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin är de preparat som rekommenderas. Bali och Java är i princip malariafria. Låg risk på Lombok, inklusive Giliöarna, varför profilax inte är motiverat där. Städer på Kalimantan, Sulawesi och Sumatra kan betraktas som malariafria. Dock rekommenderas malariaprofylax vid övernattningar på landsbygden i mer än en vecka på Kalimantan (indonesiska Borneo), Sumbawa (första ön öster om Lombok), samt landsbygd på Sulawesi samt för landsbygdsvistelse i mer än 2 veckor på Sumatra. Resenärer till Papua, Muluckerna, Östra Nusa Tenggara (östra delen av Små Sundaöarna) bör använda läkemedelsprofilax.

Kambodja Malaria förekommer i större delen av landet, men risken är generellt låg. 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 (3-5) nätter på landsbygden inom riskområdena rekommenderas atovakvon/proguanil eller doxycyklin som profylax.

Kina Kina rapporterade inga inhemska malariafall under 2017. *P. falciparum*-malaria har tidigare förekommit endast i några av de sydligaste provinserna, inklusive ön Hainan. Risken bedömes nu vara så låg att läkemedelsprofylax inte rekommenderas.

Laos Risken för malaria är generellt låg, men förekommer i områden som gränsar mot Kambodja och Vietnam. Ingen risk finns dock i huvudstaden Vientiane med omgivning. *P. falciparum*-malaria dominerar. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid övernattningar på landsbygd mer än en vecka i riskområden.

Malaysia Risken för malaria är låg men varierar mellan olika regioner. *P. vivax*-malaria dominerar. *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 övernattningar mer än en vecka i de inre delarna av Sabah och Sarawak (ej vid kusten) rekommenderas dock atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin.

Myanmar (Burma) Malariarisken varierar men är generellt låg. *P. falciparum*-malaria dominerar. Meflokinresistens förekommer. Risken är mycket låg i turistområden, till exempel vid flodfärder på Irravady samt i Rangoon och Mandalay; i övrigt är risken högre. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas vid resor med övernattningar utanför turistområdena eller på landsbygd. 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. vivax malaria* dominerar. Under åren 2014-2018 har endast en svensk kommit hem med malaria från Thailand. 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 (Timor-Leste) Risken för malaria har minskat påtagligt under de senaste åren till följd av ett framgångsrikt malariakontrollprogram. Östtimor är i pre-elimineringsfas för malaria. År 2017 rapporterades enbart 26 inhemska malariafall. Atovakvon/proguanil, meflokin eller doxycyklin rekommenderas enbart till besökare på landsbygd mer än en vecka.

Oceanien Malaria finns bara på Salomonöarna, Vanuatu och Papua Nya Guinea. Här är risken för malaria ofta hög dock ej över 1800 m ö.h. på Papua Nya Guinea. Både *P. falciparum* och *P. vivax*-malaria sprids. 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 1998–2018 har endast 4 personer 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, Uruguay är malariafria.

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

P. vivax-malaria är den vanligast förekommande formen. 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 12 inhemska fall av malaria under 2017. 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 malariaprofylax.

Karibien Haiti är den enda platsen i Karibien med regelbunden malariatransmission. Endast *P. falciparum* förekommer och finns huvudsakligen i skogsområden och på landsbygden. Profylax rekommenderas vid vistelse mer än 2 veckor i dessa områden. I Dominikanska republiken finns risk för lokala utbrott. Vid ett eventuellt utbrott rekommenderas malariaprofylax till personer som vistas utanför städer och turistområden.

Doseringar

Flera olika doseringsscheman för malariaprofylax finns utarbetade. Doserna nedan överensstämmer väsentligen med dem som rekommenderas av WHO. 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.
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. Övrig viktdosering enligt tabell nedan.

Kroppsvikt (kg)	Antal tabletter/dag	Tablett styrka atovakvon/proguanil
5-7,9	1/2	62,5mg/25mg
8-9,9	3/4	62,5mg/25mg
10–19,9	1	62,5mg/25mg
20–29,9	2	62,5mg/25mg
30–39,9	3	62,5mg/25mg
> 40kg	1	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

Meflokin

Den rekommenderade dosen är 5 mg/kg/vecka. Tablettarna kan emellertid svårligen delas i annat än $\frac{1}{2}$ och $\frac{1}{4}$. 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 (à 250 mg)
<5	Rekommenderas ej
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 diarré 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.

Referenser

- Andrejko KL, et al. The safety of atovaquone-proguanil for the prevention and treatment of malaria in pregnancy: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2019;27:20-26.
- Angelo KM, et al; GeoSentinel Network. Malaria after international travel: a GeoSentinel analysis, 2003-2016. *Malar J.* 2017 6(1):293.
- Asking HH, et al. Travellers returning to Sweden with falciparum malaria: Pre-travel advice, behaviour, chemoprophylaxis and diagnostic delay. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2005; 37:760-765.
- Asking HH, et al. Malaria risk in travellers. *Emerging Infectious Diseases.* 2005; 11 (3):436-41.
- Baird JK. Tafenoquine for travelers' malaria: evidence, rationale and recommendations. *J Travel Med.* 2018;25(1).
- Banks SD, et al. Insecticide-treated clothes for the control of vector-borne diseases: a review on effectiveness and safety. *Medical and Veterinary Entomology* 2014, 28: 14-25.
- Behrens R. Standby emergency treatment of malaria for travellers to low transmission destinations. Does it make sense or save lives? *J Travel Med.* 2017;24(5).
- Behrens RH, et al. The incidence of malaria in travellers to South-East Asia: is local malaria transmission a useful risk indicator? *Malaria Journal* 2010, 9:266
- Björkman A, Shakely D, et al. From high to low malaria transmission in Zanzibar-challenges and opportunities to achieve elimination. *BMC Med.* 2019;17(1):14.
- Boubaker R, Hérard Fossati A, Meige P, et al. Malaria prevention strategies and recommendations, from chemoprophylaxis to stand-by emergency treatment: a 10-year prospective study in a Swiss Travel Clinic. *J Travel Med.* 2017;24(5).
- Centers for Disease Control and Prevention: Health information for International Travel Yellow Book 2018.
- Chen LH, et al. Prevention of malaria in long-term travellers. *JAMA* 2006;296:2234-44.
- Croft AMJ, et al. Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:199-203.
- Croft AMJ, et al. Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis. *Lancet* 1996;347:3426.
- Davis TM, et al. Neurological, cardiovascular and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: a double-blind, placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:415-421.
- Davlatov EA, et al. Quantifying malaria risk in travellers: a quixotic pursuit. *J Travel Med.* 2017;24(6).
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. Malariaempfehlungen. Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der Malaria der DTG 2018 <https://www.dtg.org/empfehlungen-und-leitlinien/empfehlungen/malaria.html>
- Deye GA, et al. 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, et al. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf.* 2011;34(10):821-37 38.
- European Center for Disease Prevention and Control. Malaria: In: ECDC. Annual Epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2019
- Ferrara P, et al. Stand-by emergency treatment (SBET) of malaria in Spanish travellers: a cohort study. *Malar J.* 2018;17(1):134.
- Folkhälsomyndighetens sjukdomsstatistik <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/malaria/> (besökt 2019-06-14)
- Färnert A, et al. Duration of residency in a non-endemic area and risk of severe malaria in African immigrants. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:494-501.
- Gonzalez R, et al. Mefloquine safety and tolerability in pregnancy: a systematic literature review *Malaria Journal* 2014; 13.
- Guo S, et al. Quality Testing of Artemisinin-Based Antimalarial Drugs in Myanmar. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Oct;97(4):1198-1203.
- Infpreg. Malaria under graviditet (www.infpreg.se)
- Høgh B et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. *Malarone International Study Team. Lancet.* 2000; 356(9245):1888-94.
- International Narcotics Control Board. Country Regulations for Travellers Carrying Medicines Containing Controlled Substances <http://www.incb.org/incb/en/travellers/country-regulations.html>.
- Ives AR, et al. Testing vitamin B as a home remedy against mosquitoes. *Journal of the American Mosquito Control Association.* 2005;21(2):213-7. 33.
- Kemikalieinspektionen. Bekämpningsmedelsregistret. <https://webapps.kemi.se/BkmRegistret/Kemi.Spider.Web.External/Aemne/Details/646> (besökt 20190528).
- Karunamoorthi K. The counterfeit anti-malarial is a crime against humanity: a systematic review of the scientific evidence. *Malar J.* 2014;13:209. Review.
- Kliner M, et al. Preventing malaria in international travellers: an evaluation of published English-language guidelines. *BMC Public Health.* 2014;14:1129.
- Kolifarhood G, et al. Prophylactic efficacy of primaquine for preventing Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax parasitaemia in travelers: A meta-analysis and systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2017;17:5-18.
- Koren G, et al. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ.* 2003 169:209-12.
- Korhonen C, et al. Self-reported adverse events associated with antimalarial chemoprophylaxis in peace corps volunteers. *Am J Prev Med* 2007; 33(3) 194-9.
- Janusinfo. Interaktioner, <https://janusinfo.se/beslutsstod/janusmedinteraktionerochrisprofil.4.72866553160e98a7ddf1cdc.html> (besökt 20190614)
- Janusinfo. Läkemedel och graviditet <https://www.janusinfo.se/beslutsstod/janusmedfosterpaverkan/databas/doxycyklin.4.4bc1be9b166e94c89705fc95.html> (besökt 20190614).
- Käser AK, et al. Imported malaria in pregnant women: A retrospective pooled analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(4):300-10.
- Lell B, et al. Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998;351:709-13.
- Leshem E, et al. Effectiveness of short prophylactic course of atovaquone-proguanil in travelers to sub-saharan Africa. *J Travel Med.* 2014;21:82-5.
- Ling J, et al; 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.
- Lüthi B, et al. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: a literature review. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(1):48-60.
- Läkemedelsverket. Produktresuméer (SPC) (www.lakemedelsverket.se)
- Nevin RL, et al. Prevalence of contraindications to mefloquine use among USA military personnel deployed to Afghanistan. *Malaria J.* 2008;7:30.

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

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

Overbosch D, et al. Atovaquone-Proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers – Results from a randomized, double blind study. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1015-21.

Pasternak B, et al. Atovaquone-proguanil use in early pregnancy and the risk of birth defects. *Arch Intern Med.* 2011;171(3):259-60.

Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: when should we use it and what are the options? *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.

Public Health England Advisory Committee on malaria prevention: Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2018 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/774781/ACMP_guidelines_2018.pdf

Rajan T, et al. A double-blinded, placebo-controlled trial of garlic as a mosquito repellent: a preliminary study. *Medical and Veterinary Entomology.* 2005;19(1):84-9.

Roggelin L, et al. Malaria prevention in the pregnant traveller: a review. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(3):229-36

Savelkoel J, et al. 2018 Abbreviated atovaquone-proguanil prophylaxis regimens in travellers after leaving malaria-endemic areas: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2018;21:3-20.

Schlagenhauf P, et al. Tolerance of mefloquine by SwissAir trainee pilots. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:235-240.

Schlagenhauf P, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003;327(7423):1078.

Shellvarajah M, et al. Malaria prevention recommendations for risk groups visiting sub-Saharan Africa: A survey of European expert opinion and international recommendations. *Travel Med Infect Dis.* 2017 Sep;19:49-55.

Sondén K, et al. Malaria in Eritrean migrants newly arrived in seven European countries, 2011 to 2016. *Euro Surveill.* 2019 Jan;24(5).

Staines HM, et al. Clinical implications of Plasmodium resistance to atovaquone/proguanil: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Mar 1;73(3):581-595. Steffen R, et al. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet* 1993;341:1299-1303.

Steffen R. et al. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting East Africa. *Lancet.* 1993; 341: 1299-1303

Tan KR, et al. A survey on outcomes of accidental atovaquone-proguanil exposure in pregnancy. *Malar J.* 2018;17(1):198.

Tatem AJ, et al. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):98-107.

Taylor R, et al. Antimalarial Drug Toxicity. *Drug Safety* 2004; 27 (1): 25-61.

Tickell-Painter M, et al. Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 30;10:CD006491.

Van Genderen PJ, et al. 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, et al. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam®) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998 58:17-21.

WHO Technical report series No 711. Advances in malaria chemotherapy. World Health Organization 1984

WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES) WHO/CDS/WHOPES/2001.2

WHO International Travel and Health Chapter 7. Malaria. World Health Organization. 2017. <https://www.who.int/ith/2017-ith-chapter7.pdf>

WHO Global report on insecticide resistance in malaria vectors: 2010-2016. Geneva. World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241514057/en/>

WHO World Malaria Report 2018. Geneva. World Health Organization; 2018 <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/>

WHO Malaria. Countries and territories certified malaria-free by WHO 2019. <https://www.who.int/malaria/areas/elimination/malaria-free-countries/en/> (besökt 1 juni 2019)

Wångdahl A, et al Severity of Plasmodium falciparum and non-falciparum malaria in travelers and migrants: a nationwide observational study over 20 years in Sweden. *J Infect Dis* 2019, in press

Wyss K, et al. Obesity and Diabetes as Risk Factors for Severe Plasmodium falciparum Malaria: Results from a Swedish Nationwide Study. *Clin Infect Dis.* 2017;65:949-958.

Yemoa A, et al. Detection of Poor Quality Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) Medicines Marketed in Benin Using Simple and Advanced Analytical Techniques. *Curr Drug Saf.*