



Malaria diagnostik og behandling



Dansk Selskab for Infektionsmedicin, 2019

Indhold

| | |
|--|----|
| Patientgruppe | 2 |
| Ætiologi | 2 |
| Epidemiologi | 2 |
| Klinik | 3 |
| Udredning | 3 |
| Anamnese | 3 |
| Undersøgelser | 4 |
| Blodudstryg | 4 |
| Rapid diagnostic tests (RDT)..... | 4 |
| PCR | 5 |
| Behandling af malaria | 5 |
| Behandling af ukompliceret falciparum-malaria | 5 |
| Artemether/lumefantrin (Riamet®) | 6 |
| Piperaquine+dihydroartemisinin (Eurartesim®) | 6 |
| Atovaquon/proguanil (Malarone® og andre)..... | 6 |
| Kinin og clindamycin, alternativt kinin og doxycyklin | 7 |
| Behandling af kompliceret falciparum-malaria..... | 8 |
| Artesunate..... | 8 |
| Kinin | 9 |
| Clindamycin..... | 9 |
| Komplikationer og anden behandling ved kompliceret malaria | 10 |
| Nyresvigt | 10 |
| ARDS..... | 10 |
| Cerebral malaria..... | 10 |
| Hypoglykæmi..... | 10 |
| Udskiftningstransfusion | 10 |
| Bakteriel co-infektion | 10 |
| Anæmi | 11 |
| Ikterus | 11 |
| Kontrol under behandling af både kompliceret og ikke-kompliceret falciparum-malaria..... | 11 |
| Behandling af benign malaria (VMO-former) | 11 |
| Anfaldsbehandling | 11 |
| Relapsprofylakse | 12 |
| Udskrivelse og ambulant kontrol..... | 12 |
| Falciparum-malaria | 12 |
| Mistænkt malaria | 13 |
| Benign malaria | 13 |
| Udarbejdet af..... | 13 |

Patientgruppe

Alle patienter med feber, der har opholdt sig i et malariaområde inden for de seneste 6 måneder, skal undersøges for malaria, selvom de har taget malariaprofylakse. Ved mistanke om vivax- eller ovale-malaria foretages undersøgelse, hvis patienten har opholdt sig i malariaområde inden for de seneste tre år.

Malaria bør endvidere overvejes hos febrile og bevidsthedssvækkede patienter, hvor man ikke kan få oplysninger om rejseanamnese.

Ætiologi

Mennesket kan naturligt inficeres af fem forskellige malariaparasitter, *Plasmodium falciparum*, *P. knowlesi*, *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*. Sidstnævnte tre former kaldes samlet VMO-former eller benign malaria og har oftest et mildt forløb. Falciparum-malaria, eller malign malaria, derimod, er en potentielt livstruende sygdom, som kræver akut undersøgelse og behandling. Tilkommet i de seneste år er humane tilfælde af malaria forårsaget af *P. knowlesi* (i modsætning til de andre, udelukkende humanpatogene malariaarter, en zoonose hvis cyklus er blandt andre primater), der udelukkende ses i SØ-Asien. *P. knowlesi* kan ved mikroskopi ikke skelnes morfologisk fra *P. malariae*, men kan identificeres ved PCR analyse. Parasitten vokser hurtigere end de øvrige malariaarter p.g.a. dens korte livscyklus på kun 24 timer, hvilket medfører høj parasitæmigrad og dermed alvorligere sygdom og højere risiko for fatale tilfælde.

Epidemiologi

Malaria er vidt udbredt i tropenerne og i mindre grad i subtropenerne. For nærmere oplysninger om forekomsten af malaria i et bestemt geografisk område henvises til WHO's publikation "International Travel and Health":

www.who.int/ith/en/

Den geografiske udbredelse af malaria i de enkelte lande kan ses på:

www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/WMR-2016-profiles.pdf

Statens Serum Institut og den nationale referencegruppe for rejsevaccinationsanbefalinger udgiver hvert år en samlet liste over landespecifikke anbefalinger og malaria risikokort til brug for rådgivning om malariaprofylakse:

www.ssi.dk/Vaccination/Rejsevaccinationer.aspx

Antallet af malariatilfælde importeret til Danmark har i de seneste år været ca. hundrede om året. Det drejer sig helt overvejende om *P. falciparum* importeret fra tropisk Afrika.

I løbet af de sidste 15 år er der globalt sket en halvering i antallet af malariatilfælde, både i Afrika, Asien og i Mellem- og Sydamerika. Malariaforekomsten i Sydøstasien og i Mellem- og Sydamerika er nu så lav, at myggestikprofylakse alene anses for værende tilstrækkelig malariaforebyggelse til de fleste korttidsurister til de fleste destinationer, dog med vigtige undtagelser (se anbefalinger og risikokort fra SSI). Alle henvisende og behandlende læger skal fortsat være opmærksomme på, at der uanset destination, rejsevarighed og rejsemåde fortsat i Sydøstasien og i Mellem- og Sydamerika vil kunne være en vis risiko for malariaeksposition, hvilket der skal tages højde for i udredning af alle hjemvendte rejsende med relevante symptomer.

Der er indenfor de seneste cirka 10 år i Sydøstasien registreret tiltagende udbredelse af resistens mod den vigtigste gruppe af stoffer til behandling af falciparum-malaria: Artemisinin-derivaterne. Artemisinin-resistens er indtil videre set i Cambodia, Laos, Vietnam, Thailand og Myanmar. Der er oveni konstateret resistens mod en række af de partner-præparater, der anvendes i den såkaldte ACT (artemisinin-kombinationsbehandling). Muligheden for at artemisinin-resistens breder sig til Afrika eller udvikles her de-novo overvåges nøje af WHO. På tidspunktet for skrivning af denne instruks, regnes de i instruksen anbefalede midler stadig for effektive, også for malaria erhvervet i de ovennævnte områder.

Klinik

Inkubationstiden er minimum 6 døgn. Falciparum-malaria vil næsten altid debutere inden for 3 måneder (rejsende som tager meflokinprofylakse har ofte længere inkubationstid), 90 % inden for den første måned efter at man har forladt et malariaområde, men ses undtagelsesvist hos delvist immune i op til år efter hjemkomst. Malaria forårsaget af *P. vivax* eller *P. ovale* kan debutere flere år efter ophold i et malariaområde, men sjældent mere end 3 år efter hjemkomst.

Symptomerne på malaria er uspecifikke. Typisk er feber, hovedpine, kulderystelser og muskelsmerter, hvorved tilstanden ikke klinisk kan skelnes fra f.eks. influenza eller dengue-feber. Andre symptomer omfatter diarre, kvalme / opkastning, eller hoste og åndenød, der kan forveksles med eksempelvis akut gastroenteritis og pneumoni. Der ses normalt ikke hudsymptomer ved malaria, modsat ved dengue-feber og andre myggeoverførte virussygdomme. Symptomer forenelige med anden sygdom end malaria må ikke udsætte malariaudredning hos en patient hjemvendt fra et endemisk område.

Udredning

Anamnese

Der skal i journalen anføres oplysninger om rejserute med datoer for afrejse og hjemkomst, vaccinationer, og brug af malariaprofylakse, inklusive præparatets navn og den reelle periode for dets indtagelse. For patienter, der er behandlet på mistanke om malaria i udlandet, anføres så præcise oplysninger som muligt om diagnostik og behandling (tidspunkt og præparat).

Undersøgelser

På alle patienter tages rutineblodprøver (CRP, hæmoglobin, leukocytal og differentieltælling, trombocytal, Na⁺, K⁺, kreatinin, ALAT, alkalisk fosfatase, bilirubin, LDH, albumin, glucose, bloddyrkning).

Der suppleres med rtg. af thorax, arterie-punktur og s-laktat hvis patienten er alment påvirket.

Ved malaria ses typisk trombocytopeni, normalt leukocytal, let forhøjede levertal og evt. let nedsatte koagulationsfaktorer. Anæmi ses normalt ikke ved akut importeret malaria hos danske rejsende, men kan være et fremtrædende fund hos malariapatienter opvokset eller bosat i endemiske områder (ved klinisk mistanke om anæmi suppleres med blodtype og BAS/BAC-test). Samme fund kan også ses ved dengue-feber, tyfus og rickettsioser, som er nogle af de vigtigste differentialdiagnoser.

Blodudstryg

Direkte mikroskopi af giemsa-farvede **tyk-dråbe præparater og blodudstrygninger** er forsat "gold standard" for diagnostik af malaria. Til initial akut malariaudredning, hvor der ikke er adgang til mikroskopi, kan eventuelt anvendes malaria hurtig-test ([Rapid Diagnostic Test, RDT](#)) baseret på påvisning af plasmodium-antigener (se fordele og ulemper ved RDTs senere i instruksen).

Til mikroskopisk undersøgelse for malaria udføres som standard

Blodudstrygninger x 1 dagligt i 3 døgn

Hos patienter med malaria er den første blodudstrygning positiv i ca. 95 % af tilfældene. Der er ikke indikation for at lave blodudstrygninger med mindre end 12 timers interval og det kræver mindst tre negative blodudstrygninger, taget med 24 timers interval, at udelukke malaria hos den febrile patient. Patienter, som derimod i mellemtiden er blevet feberfri og som på alle måder er alment og cerebralt upåvirkede, behøver ikke at få lavet blodudstrygning før i forbindelse med evt. ny feberepisode. Det er vigtigt at sikre sig, at patienten har forstået, at de ikke er frikendt for at kunne debutere med malaria senere, og at han / hun skal henvende sig igen ved feber eller almensymptomer indenfor de næste dage eller uger.

Rapid diagnostic tests (RDT)

Malaria hurtig-tests (Rapid Diagnostic Test, RDT), baseret på "antigen-capture" blev første gang beskrevet i 1995. Nylige undersøgelser i Afrika har demonstreret, at udbredt brug af RDT har medført en selektion af *P. falciparum*-stammer, der er negative i RDT, fra 30 % i Ghana til 80 % i Eritrea. Indtil bedre RDT produkter kommer på markedet, kan en negativ RDT-test således ikke stå alene som primær-undersøgelse for at udelukke malaria. RDT bruges i stigende grad som initial diagnostisk metode på flere sygehuse i Danmark, og i tidsperioder, hvor man mangler personale, der kan udføre en pålidelig mikroskopi. Rejseaktiviteten er hastigt stigende, og antallet af malariatilfælde er i dag det halve af, hvad der blev importeret til Danmark for 15 år siden, hvorfor positiv-raten af blodudstryg nu er ganske lav og forventes at falde yderligere i de kommende år.

RDT har andre end førnævnte begrænsninger. RDT kan ikke anvendes til at kvantificere antallet af parasitter per mikroliter (parasitæmigrad). Endvidere kan RDT ikke differentiere mellem mono- eller blandingsinfektioner med arterne *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*. Et tredje problem er, RDT

generelt kun har lav sensitivitet overfor infektioner med lav parasitæmi, typisk en sensitivitet under 80% ved parasitter <200 per mikroliter.

Kun RDT produkter forhåndsgodkendt af WHO bør anvendes, opfyldende WHO's anbefalede minimumsstandarder (<http://www.who.int/malaria/news/2017/rdt-procurement-criteria/en/>).

Ved en positiv hurtig-test skal der altid suppleres med direkte mikroskopi eller anden artsspecifik konfirmatorisk test. Mikroskopi er nødvendig for at bestemme parasitæmigraden. I alle tilfælde af klinisk mistanke om malaria, men hvor RDT er negativ, skal der altid udføres mikroskopi af blodudstryg.

PCR

I mindst to regioner har man indført eller påtænker at indføre Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) som primæranalyse for malaria, ligesom andre PCR-analyser for malaria tilbydes på enkelte kliniske mikrobiologiske afdelinger. PCR har høj sensitivitet og specificitet, men kan endnu ikke anvendes til bestemmelse af parasitæmigrader og anvendes ikke rutinemæssigt. PCR kan være gavnlig i tilfælde, hvor man ikke ved mikroskopi kan stille en sikker artsdiagnose, herunder mistanke om blandingsinfektion. Pga. udviklingen i brugbarhed (inkl. sensitivitet) og hastighed på svar fra automatiske analysesystemer forudses malaria mikroskopi delvist at blive udfaset som akut primæranalyse på malaria-mistænkte patienter.

Alle patienter, der får påvist malaria enten ved mikroskopi eller ved hurtig-test, skal overflyttes til en infektionsmedicinsk afdeling til videre diagnostik og behandling.

Undersøgelse for malaria-antistoffer er værdiløs i diagnostik af akut malaria, men kan anvendes til screening af bloddonorer efter ophold i malariaområde, ved retrospektiv diagnostik af formodede malariaanfald, og ved udredning af splenomegali efter ophold i troperne.

Behandling af malaria

Behandling af malaria skal foregå på en infektionsmedicinsk afdeling. Patienter, der får påvist malaria på et regionshospital, kan dog med fordel starte behandling før overflytning til specialafdeling. Dette efter aftale med vagthavende infektionsmediciner.

Der er flere faktorer, som har betydning for valg af behandling. Først er det afgørende om patienten er inficeret med *P. falciparum* eller med en VMO-form. Patienter med uklassificerbar malaria skal altid behandles som havende falciparum-malaria. Ukompliceret falciparum-malaria kan behandles peroralt med tabletter, mens kompliceret falciparum-malaria initialt altid behandles parenteralt.

Behandling af ukompliceret falciparum-malaria

Patienter med ikke-livstruende falciparum-malaria, dvs. som er cerebralt og alment upåvirkede og med parasitæmigrad <2 %.

Ukompliceret falciparum-malaria behandles peroralt med enten 1) artemether + lumefantrin (Riamet®), 2) piperazine+dihydroartemisinin (Eurartesim®), eller 3) atovaquon + proguanil (Malarone® og andre), der er ligeværdige som behandling. Sjældent er der indikation for 4) kinin + doxycyklin / clindamycin i prioriteret rækkefølge. Der skal altid anvendes et andet præparat til behandling, end det patienten har anvendt til malaria-profylakse.

Patienter, der ikke kan indtage tabletter pga. kvalme og opkastninger, kan behandles med parenteral artesunate som beskrevet under kompliceret falciparum-malaria.

Artemether/lumefantrin (Riamet®)

| | |
|---|---|
| Tabl. Riamet® indeholder 20 mg artemether og 120 mg lumefantrin | |
| Dosis voksne og børn > 35 kg Tbl. Riamet® 4 stk. til tiden 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer | |
| Børn 25-35 kg | Tbl. Riamet® 3 stk til tiden 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer |
| Børn 15-25 kg | Tbl. Riamet® 2 stk til tiden 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer |
| Børn 5-15 kg | Tbl. Riamet® 1 stk til tiden 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer |
| Bemærkninger: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Gravide bør ikke behandles med Riamet® i 1.trimester. 2. Artemether + lumefantrin (Riamet®) skal tages med et måltid. | |

Piperaquine+dihydroartemisinin (Eurartesim®)

| | |
|--|--|
| Tabl. Eurartesim® findes i to styrker til voksne og børn og indeholder hhv. 40 (20) mg dihydroartemisinin og 320 (160) mg piperaquintetrafosfat | |
| Dosis voksne og børn > 75 kg Tbl. Eurartesim® 4 stk. a 320/40 mg dagligt i 3 dage | |
| Dosis voksne/børn 36-75 kg Tbl. Eurartesim® 3 stk. a 320/40 mg dagligt i 3 dage | |
| Dosis børn 24 til <36 kg | Tabl. Eurartesim® 2 stk a 320 / 40 mg dagligt i 3 dage |
| Dosis børn 13 til <24 kg | Tabl. Eurartesim® 2 stk a 320 / 40 mg dagligt i 3 dage |
| Dosis børn 7 til <13 kg | Tabl. Eurartesim® 1 stk a 160 / 20 mg dagligt i 3 dage |
| Dosis børn 5 til <7 kg | Tabl. Eurartesim® ½ stk a 160 / 20 mg dagligt i 3 dage |
| Bemærkninger: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Gravide bør ikke behandles med Eurartesim® i 1.trimester. 2. Dihydroartemisinin + piperaquintetrafosfat (Eurartesim®) skal tages fastende. | |

Atovaquon/proguanil (Malarone® og andre)

| | |
|---|---|
| Tabl. Malarone® m.fl. findes i to styrker til voksne og børn og indeholder hhv. atovaquon 250 (62,5) mg og proguanil 100 (25) mg | |
| Dosis voksne og børn > 40 kg Tbl. atovaquon+proguanil 250/100 mg 4 stk. x 1 dgl i 3 døgn | |
| Børn 30-39 kg | Tbl. Malarone® (250/100mg) 3 stk x 1 dgl i 3 døgn |
| Børn 20-29 kg | Tbl. Malarone® (250/100mg) 2 stk x 1 dgl i 3 døgn |

| | |
|--|---|
| Børn 10-19 kg | Tbl. Malarone® (250/100mg) 1 stk x 1 dgl i 3 døgn |
| Børn 9-10 kg | Tbl. Malarone® (62,5/25mg) 3 stk x 1 dgl i 3 døgn |
| Børn 5-8 kg | Tbl. Malarone® (62,5/25mg) 2 stk x 1 dgl i 3 døgn |
| Bemærkninger: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Gravide bør ikke behandles med atovaquon + proguanil. 2. Atovaquon + proguanil (Malarone® m.fl.) skal indtages på samme tid hver dag ledsaget af et fedtholdigt måltid, da absorptionen af atovaquon ellers er utilstrækkelig. 3. Tabletterne skal så vidt muligt synkes hele. Ved indgivelse til små børn kan tabletterne dog knuses og blandes med mad eller mælk. 4. Hvis opkastning finder sted inden for en time efter dosering, bør dosis gentages. 5. Samtidig brug af metoclopramid (Primperan®) frarådes, da det nedsætter plasmakoncentrationen af atovaquon. | |

Kinin og clindamycin, alternativt kinin og doxycyklin

| | |
|---|---|
| Tabl. kinin + clindamycin / doxycyklin er førstevalgsbehandling til gravide med ukompliceret falciparum-malaria i 1.trimester | |
| Dosis voksne | Tbl. kinin 10 mg/kg x 3 dagligt + kaps. clindamycin 600 mg x 3 dagligt i 7 dage |
| Dosis børn | Tbl. kinin 10 mg/kg x 3 dagligt + kaps. clindamycin 20 mg/kg x 3 dagligt i 7 dage |
| Bemærkninger: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Clindamycin kan erstattes af tabl. doxycyklin (Vibradox®) 100 mg x 2 dagligt, dog er doxycyklin kontraindiceret til gravide i 2.-3. trimester og børn < 8 år. 2. Kinin i terapeutiske doser kan give anledning til en række bivirkninger kendt som cinkonisme. I mild form er cinkonisme karakteriseret ved tinnitus, nedsat hørelse, hovedpine, kvalme og synsforstyrrelser. Ved sværere manifestationer kan opkastning, abdominalsmerter, diarré og svimmelhed forekomme. Kinin kan endvidere medføre kardiale rytme- og ledningsforstyrrelser (breddeforøget QRS-kompleks, forlænget PQ-interval, ændring i ST-segment, ventrikelflimren eller asystoli og doseres derfor efter vægt! | |

Behandling af kompliceret falciparum-malaria

Definitionen på kompliceret falciparum-malaria er ifølge WHO påvisning af *P. falciparum* samt ét eller flere af følgende kliniske eller laboratoriemæssige fund:

| WHO's definition på kompliceret falciparum-malaria | |
|--|---|
| Klinik | Laboratorie fund |
| <ul style="list-style-type: none">• Påvirket bevidsthedsniveau og / eller kramper (= mistanke om cerebral malaria)• Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS)• Cirkulatorisk kollaps (BT < 90/60 mmHg)• Abnorm blødningstendens / DIC• Ikterus• Hæmoglobinuri• Lungeødem (radiologisk)• Almen svækkelse | <ul style="list-style-type: none">• Hyperparasitæmi => 2 %• Acidose, pH < 7,3• Hypoglykæmi < 2,2 mmol/l• Påvirket nyrefunktion (oliguri < 0,4 ml/kg/time eller s-kreatinin > 265 µmol/l)• Hyperlaktatæmi > 4 mmol/l• Svær anæmi ≤ 5 mmol/l |

WHO's definition på hyperparasitæmi er $\geq 2\%$ (100.000 parasitter/ μ l) hos non-immune og $> 5\%$ (250.000 parasitter/ μ l) hos immune. À priori må alle patienter, der indlægges i Danmark med malaria, danske som udenlandske (som ikke har boet i et malariaområde i de seneste år), betragtes som non-immune.

Behandlingen af kompliceret malaria er initialt altid parenteral baseret enten på [artesunate](#) eller [kinin](#), efterfulgt af et peroralt antimalaria-middel, så snart patienten er stabil. Artesunate er førstevalg både til voksne og børn, da flere studier har vist højere overlevelse ved behandling med artesunate sammenlignet med kinin. Senere, i stabil fase, færdiggøres behandlingen med [Riamet](#)[®], [Eurartesim](#)[®] eller [atovaquon/proguanil](#).

Artesunate

Ampuller med artesunate indeholder 60 mg artesunate, der opløses i vedlagte 5 % natrium bikarbonat. Til ampullen tilsættes 5,4 ml 5 % glukose eller 0,9 % natriumklorid og opløsningen gives langsomt intravenøst over 2 min.

Dosering

- mg Artesunate per kg i.v. til tiden 0 timer
- mg Artesunate per kg i.v. efter 12 timer
- mg Artesunate per kg i.v. efter 24 timer

Herefter samme dosis dagligt.

Det anbefales at man bruger et helt antal ampuller i henhold til nedenstående:

- Person på 40 - 50 kg initialt 120 mg (= 2 amp.), derefter 120 mg (= 2 amp.)
- Person på 51 - 75 kg initialt 180 mg (= 3 amp.), derefter 180 mg (= 3 amp.)
- Person på 76 - 100 kg initialt 240 mg (= 4 amp.), derefter 240 mg (= 4 amp.)
- Person på 101- 124 kg initialt 300 mg (= 5 amp.), derefter 300 mg (= 5 amp.)

Artesunate i.v. kan seponeres når parasitæmigraden i to dage i træk har været <1 %, og såfremt patienten klinisk er klart bedre; det er sjældent nødvendigt med i.v. artesunate i mere end 3 døgn.

På dette tidspunkt gives afsluttende oral behandling, enten [Riamet®](#), [Eurartesim®](#) eller [atovaquon/proguanil](#) i fuld dosering som ved ukompliceret falciparum-malaria (se ovenfor) i en vanlig tre-dages kur.

Artesunate må aldrig være eneste malaria-behandling, idet det indebærer en stor risiko for tilbagefald (recrudescens) af malaria.

Artesunate anbefales til behandling af gravide med kompliceret falciparum-malaria i alle trimestre.

Kinin

Første dosis (loading dose): Infusion kinin 20 mg/kg i 300 ml glucose 5,5 % over 4 timer.

Hvis patienten har anvendt mefloquin-profylakse, gives 10 mg kinin/kg i stedet for.

Efter 8 timer og derefter hver 8.time, dvs. x 3 dgl.: Infusion kinin 10 mg/kg i 300 ml glucose 5.5 % givet over 4 timer.

Kinin gives indtil patienten er stabiliseret og parasitæmigraden ved to målinger er under 1 %. Når patienten er helt stabiliseret, kan kinin gives per os, eller der kan skiftes til andet peroralt malariamiddel.

Kinin skal gives over 4 timer med dråbetæller og patientens hjerterytme skal monitoreres kontinuerligt. Ved for hurtig infusion er der risiko for hypotension og arytmier. Kinin kan medføre hypoglykæmi, og det anbefales enten at give enten kontinuerlig 10 % glucose i.v. (25 ml/time) eller at måle p-glucose x 6 dgl., før og efter hver kinin-infusion.

Hørenedsættelse, tinnitus, kvalme, opkastninger og synsforstyrrelser er hyppige bivirkninger.

Clindamycin

Så længe i.v. behandling er nødvendig, dvs. patienten endnu ikke er stabiliseret og ikke er i stand til at tage medicin per os, suppleres med i.v. clindamycin.

Inj. clindamycin børn 10 mg/kg og voksne 600 mg i.v. x 3.

Når patienten er stabiliseret, kan tage medicin per os, og parasitæmigraden er under 1 % ved to på hinanden følgende målinger, ophører i.v. behandlingen, og der gives oral behandling, enten [Riamet®](#), [Eurartesim®](#) eller [atovaquon/proguanil](#) i fuld dosering som under "ukompliceret falciparum-malaria" i en vanlig tre-dages kur.

Førstevalg til behandling af gravide med kompliceret falciparum-malaria i alle trimestre er [artesunate](#), men alternativt kan behandles med [kinin og clindamycin](#), begge initialt i.v. som angivet ovenfor, og senere, når de er stabile med tabl. kinin 10 mg/kg x 3 og kaps. clindamycin 600 mg x 3 til en total behandlingstid på 7 dage.

Komplikationer og anden behandling ved kompliceret malaria

Nyresvigt

Debuterer oftest tidligt i forløbet (dag 1-2). Hos alle patienter med kompliceret falciparum-malaria anlægges KAD til monitorering af timediureser. Ved hæmoglobinuri er behandlingen forceret diurese på 4-5 l/døgn, og prednisolon 20 mg x 3 kan overvejes. Nyresvigt, hyperkaliami og laktatacidose behandles efter vanlige retningslinjer, evt. med dialyse.

ARDS

Der vil ofte være respirationspåvirkning ved debut af svær malaria, men regelret ARDS udvikler sig typisk dag 2-4. Der er også en høj risiko for lungeødem pga. direkte skade på lungekapillærer forårsaget af malariaparasitter, og tilstanden kan være refraktær overfor furosemid behandling. Væskebehandling af patienter med svær falciparum-malaria skal ske med forsigtighed.

Cerebral malaria

Kan manifestere sig som sløvhed, konfusion, kramper og coma. Behandles symptomatisk, inkl. evt. respiratorbehandling. Steroid er kontraindiceret. Krampeanfald behandles efter sædvanlige retningslinjer.

Hypoglykæmi

Kan optræde ved svær falciparum-malaria, hos voksne hyppigst hos gravide, og forværres ved behandling med kinin. Korrigeres med glucoseinfusion.

Udskiftningstransfusion

Der er ikke dokumenteret effekt på mortaliteten. Eftersom parenteral artesunate hurtigt reduceret antallet af malariaparasitter, vurderes der ikke længere indikation for brug af udskiftningstransfusion, selv ved parasitæmigrad > 30 % eller ved parasitæmigrad > 10 % og samtidigt multiorgansvigt.

Bakteriel co-infektion

Bakteriel co-infektion ses hos 25-30 % af hjemvendte rejsende med svær falciparum-malaria, mens bakteriami kun påvises hos 0-5 %. Det kliniske billede kan være svært at skelne fra effekterne af malaria, hvorfor der på vid indikation samtidig bør behandles med bredspektret antibiotikum, f.eks. i.v. ceftriaxon, i tilfælde af svær malaria. Hypotension og septisk shock understøtter mistanken om bakteriel infektion, da det sjældent ses ved malaria alene. Opmærksomhed skal også rettes mod den øgede risiko for hospitalserhvervede infektioner, særlig VAP, som kan udvikles i forløbet.

Shock behandles efter sædvanlige retningslinjer, dog med øget opmærksomhed på udvikling af lungeødem i forbindelse med væskebehandling.

Anæmi

Svær anæmi som følge af malaria ses kun sjældent hos hjemvendte rejsende. Indikation for blodtransfusion følger vanlige transfusionsgrænser. Trombocytopeni ses næsten altid og der bør kun iværksættes trombocyttransfusion ved et trombocytaltal < 50.000/ μ l og aktiv blødning.

DIC behandles i øvrigt efter vanlige retningslinjer.

Ikterus

Hypptigt forekommende og skyldes destruktion af røde blodlegemer snarere end leverpåvirkning.

Kontrol under behandling af både kompliceret og ikke-kompliceret falciparum-malaria

Parasitæmigraden følges dagligt, indtil der foreligger negative blodudstrygninger. Klinisk bedring og fald i parasitæmigrad sker normalt indenfor 1-2 døgn, men det er ikke usædvanligt at se en enkelt feberstigning eller stigning i parasitæmi inden for de første 24-36 timer efter start af behandling, hvilket ikke i sig selv indikerer behandlingssvigt.

Patienter med kompliceret malaria givet artesunate-behandling, har en betragtelig risiko for sen hæmolytisk anæmi og bør monitoreres op til 4 uger efter behandling med kontrol af hæmoglobin op til 2 gange/uge.

Hæmoglobin, hæmatokrit, trombocytaltal, kreatinin, ALAT, p-glucose, lactat m.m. kontrolleres efter behov til patienten er over den akutte fase.

Som standard bør der kontrolleres blodudstryg på dag 7 og 28 efter behandling.

Behandling af benign malaria (VMO-former)

Anfaldsbehandling

P. vivax, *P. ovale* og *P. malariae* behandles med tbl. hydroxyklorokin. Til voksne gives tbl. hydroxyklorokin 200 mg fordelt med:

Initialdosis 800 mg = 4 tbl.; 6 timer senere 400 mg = 2 tbl.; herefter 2 tbl. dgl. i 2 døgn (i alt 10 tbl. over 3 dage).

Der er rapporteret om klorokin-resistent *P. vivax* primært fra Papua Ny Guinea og Indonesien, men også fra Myanmar og Indien, samt Central- og Sydamerika. Klorokin-resistent *P. vivax* behandles som [ukompliceret falciparum-malaria](#).

Ukompliceret malaria med *P. knowlesi* behandles med klorokin som ved VMO-malaria. Ved høj parasitæmigrad eller ved tegn på komplikationer (se falciparum-malaria) behandles med i.v. artesunate fulgt af [Riamet](#)[®] eller [Eurartesim](#)[®] i fuld tre dages kur.

Relapsprofylakse

Patienter med malaria forårsaget af *P. vivax* eller *P. ovale* behøver supplerende behandling med primakin, der er det eneste malariamiddel, som er virksomt overfor de hvilende leverformer (hypnozoitter). Ved at give radikal behandling med primakin forhindres tilbagefald (relaps).

| Dosering af primakin som relapsprofylakse ved | | |
|---|---|---|
| | <i>P. ovale</i> | <i>P. vivax</i> |
| Voksne | Tbl. primakin 15 mg* x 1 dgl. i 14 dage | Tbl. primakin 30* mg x 1 dgl. i 14 dage |

* beregnet som primakin base.

Behandling med primakin kan startes, når patienten er klinisk rask efter sin vivax- el. ovale-malaria. Ved svigt af primakin-behandling med tilbagefald af vivax-malaria behandles det akutte anfald atter med klorokinofosfat som ovenfor beskrevet. Herefter kan forsøges med tbl. primakin 45 mg x 1 ugentlig og tbl. klorokinofosfat 500 mg x 1 ugentlig i 8 uger. Relaps ses ikke helt sjældent trods primakin-behandling.

Gravide må ikke få primakin, men kan undtagelsesvist sættes i langtidsprofylakse med klorokinofosfat (voksne 300 mg klorokin base (= 400 mg hydroxyklorokin) per uge) indtil de kan behandles med primakin. Graviditet bør undgås, for kvinder ved forebyggelse af graviditet 4 uger efter afsluttet behandling, for mænd ved at undgå at gøre deres partner gravid i 3 måneder efter afsluttet behandling.

Primakin kan medføre methæmoglobin dannelse, anæmi, leukopeni, abdominalsmerter, og hos individer med G6PD-mangel, desuden hæmolytisk anæmi (se nedenfor). Patienter skal oplyses om bivirkninger med besked på at henvende sig ved åndenød og / eller cyanose.

NB: Ikke primakin til patienter med G6PD-mangel

Primakin kan udløse svær hæmolytisk anæmi hos patienter med glucose-6-fosfatdehydrogenase (G6PD)-mangel. Derfor skal alle patienter undersøges for G6PD-mangel før start på primakinbehandling. Hvis patienter påvises at have G6PD-mangel, behandles ikke med primakin. I tilfælde med risikopatienter kan overvejes anfaldsforebyggende behandling med ugentlig klorokin.

Udskrivelse og ambulant kontrol

Falciparum-malaria

Patienter med falciparum-malaria skal være indlagt mindst 24 timer, men kan udskrives, når den kliniske tilstand tillader det, og der er signifikant faldende parasitæmi. Patienterne følges med daglige blodudstrygninger til parasitfrihed. Se instruks ovenfor for kontrol af komplicerede falciparum patienter.

Der skal foretages ambulant blodudstrygning på dag 7 og 28 efter opstart af behandling. Ved begge lejligheder skal de være parasitfri. I modsat fald må patienten formodes at have resistent malaria og skal have gentaget malariabehandling med et andet regime. I disse tilfælde bør pt. konfereres med en højt specialiseret klinisk mikrobiologisk afdeling, der er i stand til at foretage

genotypisk resistensundersøgelse (på tidspunkt for skrivning af denne instruks er det Center for Medicinsk Parasitologi under KMA, Rigshospitalet).

Patienter skal informeres om at henvende sig ved forværring og ved recidiv af feber indenfor 3 måneder.

Mistænkt malaria

Patienter, der har været indlagt på mistanke om malaria, skal informeres om, at selvom der ikke under den aktuelle indlæggelse er påvist malaria, udelukker det ikke, at de kan være smittet med malaria. De bør derfor som alle andre undersøges for malaria igen ved fornyet feberepisode op til 6 måneder efter hjemkomst fra malariaområde.

Benign malaria

Patienter med benign malaria kan behandles ambulant, hvis tilstanden tillader det. Ved infektion med *P. vivax* eller *P. ovale* udleveres tbl. primakin til 14 dages behandling, såfremt patientens G6PD genotype er fundet normal (se ovenfor). Patienterne skal desuden instrueres i at henvende sig, hvis de får bivirkninger.

Udarbejdet af

Overlæge, ph.d. Kim David
Infektionsmedicinsk Afdeling
Hvidovre Hospital

Overlæge, dr. med. Carsten Schade Larsen
Infektionsmedicinsk Afdeling Q
Aarhus Universitetshospital

Overlæge, ph.d. Peter Ellekvist
Medicinsk Afdeling
Herlev Hospital

Afdelingslæge Signe Maj Sørensen
Infektionsmedicinsk Afdeling
Aalborg Universitetshospital

Afdelingslæge, ph.d. Lasse Vestergaard
Nationalt Referencelaboratorium for Malaria
Statens Serum Institut

Tak for bidrag og kommentarer fra

Professor, overlæge, ph.d. Jørgen Kurtzhals, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet.

Interessekonflikter

Carsten Schade Larsen har modtaget honorarer for undervisning fra GSK, Crucell/SBL vaccines, Sanofi-Pasteur MSD, MSD og Janssen-Cilag. Desuden modtaget støtte til forskningsprojekter fra Baxter og Crucell/SBL og deltaget i Advisory Board for Gilead. Kim David har modtaget honorar for undervisning fra lægeforeningen, CSL Behring & Astra-Zeneca. Ingen interessekonflikt hos Peter Ellekvist, Signe Maj Sørensen eller Lasse Vestergaard.