

SVÅR FALCIPARUMMALARIA HOS THAILANDSRESENÄR

Blodbyte och artemisininbehandling terapeutiska alternativ

Otillräcklig malariaprofylax och fördröjd diagnos var bidragande orsaker till svår falciparummalaria hos en hemvändande resenär från Thailand. Hyperparasitemi och multiorgansvikt ledde bl a till utbytestransfusion och hemodialys. Handläggningen komplicerades av den höggradiga resistensen mot antimalarialäkemedel i Thailand.

De nya artemisininderivaten vid malariabehandling diskuteras, liksom indikationer för blodbyte.

En tidigare frisk 31-årig man insjuknade med frossa och feber tre dagar efter hemkomsten från en två veckors semesterresa i norra Thailand. Han hade på egen hand rest bl a i provinsen Tak längs gränsen mot Burma, där han också gjort vandringssturer och blivit rikligt myggbiten. Han tog klorokinfosfat 500 mg per vecka som malariaprofylax.

Två dagar efter insjuknandet uppsökte han en jourläkarmottagning, där man bedömde tillståndet som en virusinfektion. Patienten var då fortfarande arbetsför.

De närmast följande dagarna tillkom kräkningar, diarréer, smärtor i övre delen av buken samt gulfärgning av ögonvittorna. Sex dygn efter feberdebuten uppmanades mannen slutligen av anhöriga att söka läkare ånyo på grund av kvarstående hög feber och nedsatt allmäntillstånd.

Kraftig allmänpåverkan

Vid ankomsten till infektionskliniken var mannen mycket trött, med temperatur 38,1°C, förhöjd andningsfrekvens 28/minut, puls 93 slag/minut och blodtryck 105/60. Huden var gulskimrande, sclerae ikteriska. Både lever och mjälte var förstörade och ömmande vid palpation. I akuta blodprov noterades B-Hb 126 g/l, akutfasprotein (CRP) 161 mg/l, B-trombocyter 20x10⁹/l, S-kreatinin 119 µmol/l, S-bilirubin 194

µmol/l, S-ASAT 6,11 µkat/l, S-ALAT 1,76 µkat/l och P-protrombinkomplex (PK) 27 procent. P-glukos var normalt. Arteriell blodgasmätning var utan tecken till acidosis, men aB-pO₂-värdet var sänkt till 8,6 kPa.

Malariaproov visade att 23 procent av erytrocyterna innehöll plasmodier av falciparumtyp. Då patienten var allmänpåverkad med laboratoriemässiga tecken till rubbningar i flera organsystem, och han dessutom hade vistats i områden där resistens mot de flesta antimalarialäkemedel inklusive kinin finns beskriven, beslutades om kombinationsbehandling med artemether intramuskulärt och meflokin peroralt. Han fördes till intensivvårdsavdelningen och erhöll där också imipenem med cilastatin intravenöst mot en eventuell sekundär bakteriemi.

De första tolv timmarna efter ankomsten sjönk patienten successivt i medvetande, urinproduktionen avtog och han blödde spontant från en kirurgiskt frilagd central venkateter, trots att trombocyt koncentrat givits. Uttalad laboratoriemässig koagulationspåverkan förelåg med P-aktiverad partiell trombotoplastintid (APT-tid) 54 sekunder, P-antitrombin III 49 procent och P-fibrin-degradationsprodukter (FDP) 4–8 mg/l. Malariaparasitemin var oförändrat hög, 22 procent, ännu tolv timmar efter insatt behandling.

Utbytestransfusion

På grund av den kliniska försämringen beslutades om utbytestransfusion, och 6 liter blod substituerades med 10 enheter erytrocytkoncentrat, 9 enheter färskfrusen plasma och 6 enheter trombocyt koncentrat. Under blodbytet, som tog sex timmar, sjönk parasitemin till 6 procent och patienten vaknade till något. Man hade då till övrig antimalariabehandling adderat kinin intravenöst, eftersom viss osäkerhet rådde om hur mycket av intramuskulärt tillfört artemether som absorberats i det svåra septiska tillstånd patienten befann sig i, särskilt som ett hematoma skulle kunna uppstå på platsen för de intramuskulära injektionerna. Dessutom är farmakokinetiken av artemether, i motsats till kinin, ej fastställd vid utbytestransfusion.

Författare

HÅKAN EKVALL
avdelningsläkare

AGNETA AUST-KETTIS
docent, överläkare

ANDERS BJÖRKMAN
docent, högskolelektor, överläkare;
samtliga vid infektionskliniken,
Danderyds sjukhus.

Tolv timmar efter blodbytet hade parasitemin sjunkit till 1 procent, men patienten var utan påvisbara malariaparasiter först 5,5 dygn efter påbörjad antimalariabehandling. Dessförinnan utvecklade han hemoglobinuri (svartvattenfeber), stigande kreatinin samt vätskeretention med pleuravätska som ej svarade på terapi med vare sig furosemid, mannitol eller dopamin intravenöst. Hemodialys genomfördes därför vid tre tillfällen.

Långsam förbättring

Successivt restituerades patientens koagulationsvärden och allmäntillstånd, och trots episoder av hypoglykemi under kininbehandlingen kunde han lämna intensivvårdsavdelningen efter nio dygn. På vårdavdelningen genomgick han en polyurisk fas med åtföljande 8 kilos viktnedgång; nyttillkomna underbensödem gick i regress. Patienten skrevs ut, med kvarstående måttlig anemi, efter sammanlagt 16 dagars vårdtid. Vid senare poliklinisk kontroll hade Hb- och kreatininvärdena normaliserats.

En livshotande sjukdom

Plasmodium falciparum-malaria är en livshotande sjukdom för icke-immuna individer. I Thailand rapporterades 115 000 mikroskopiskt verifierade malariefall år 1993, varav 99 000 härrörde från gränsområdena mot Burma (provinsen Tak) och Kambodja (provinsen Trat) [1]. Risken för en svensk genomsnittsresenär att smittas av falciparum-malaria i Thailand är dock låg; av 95 fall anmälda till Smittskyddsinstitutet 1995 hade ingen fått sin infektion i Thailand. Multiresistent malaria är ett stort

Massiv Plasmodium falciparum-infektion med 23 procent parasiterade röda blodkroppar (Giemsa-färgning).

problem i de högendemiska gränsområdena mot Kambodja och Burma. Där har standardbehandlingen mot cerebral malaria, dvs kinin intravenöst och tetracyclin peroralt, visat sjunkande effektivitet i form av förlängd parasiteliminationstid och fördröjt uppvaknande ur koma [2]. På ett sjukhus i sydöstra Thailand har mortaliteten i kininbehandlad cerebral malaria ökat från 17 procent år 1982 till 37 procent år 1995 [3, 4]. På samma sjukhus är mortaliteten vid behandling med artemether intramuskulärt 13 procent [4].

Trots nytillskottet av artemether i behandlingsarsenalen har alltså den totala dödligheten i cerebral malaria de senaste 13 åren inte förändrats nämnvärt.

Artemisininpreparaten

På senare år har derivat av artemisinin, ursprungligen från den kinesiska medicinska växten *Artemisia annua*, lanserats som alternativ vid behandling av multiresistent malaria [5]. I stora randomiserade studier från Vietnam och Gambia, där kininresistens ej föreligger, har ingen säkerställd skillnad i mortalitet kunnat visas mellan artemether och kinin vid behandling av svår malaria hos vuxna respektive cerebral malaria hos barn [6, 7]. Detta var i sig en besvikelse, då artemisininderivat vid behandling av lindrig malaria visat snabbare parasitelimination och feberregress än jämförbara preparat. Ofta har dock parasitemin återkommit efter avslutad behandling, varför kombinationsterapi, vanligen med långverkande meflokin, visat sig nödvändig för att undvika senare uppblossande av infektionen [8]. Meflokin och artemisinin har dessutom synergistisk effekt på

både duration av feber och parasitemi [9]. Även om några säkra humana biverkningar av artemisinin ej finns beskrivna, har neurotoxicitet noterats vid daglig tillförsel av höga doser till djur [10].

Den kommersiella tillgängligheten av artemisininpreparat är begränsad. Det vattenlösliga derivatet artesunat – som finns som peroral, intravenös, intramuskulär och rektal beredning – tillverkas lokalt i Kina och Vietnam, där läkemedelskontrollen dock är ringa och kravet på »good manufacturing practice» ej kan sägas vara uppfyllt.

Det fettlösliga artemether, däremot, framställs även av läkemedelsföretag i Europa, men finns då tillgängligt endast som intramuskulär beredning, även om substansen också kan ges peroralt.

Arteether, slutligen, är fortfarande under utveckling för WHO:s räkning av ett internationellt konsortium.

Eftersom malariabehandling med artemisininderivat blir aktuell i Sverige framför allt till svårt sjuka patienter illustrerar vårt fall, där artemether tillfördes intramuskulärt, de frågeställningar och den osäkerhet som uppkommer då läkemedel ej kan ges intravenöst.

Värdet av blodbyte

Värdet av utbytestransfusion vid malariahyperparasitemi har ej visats i kontrollerade studier, och erfarenheten i Sverige av metoden är begränsad. Teoretiskt bör blodbyte snabbt leda till sjunkande parasitemi och reducerade halter av toxiska substanser och cytokiner. Förfarandet är dock kontroversiellt, och bland riskerna nämns framför allt »acute respiratory distress syndrome» (ARDS) och kateterrelaterade infektioner. Överföring av blodsmitta kan ej heller säkert uteslutas på grund av den mängd blodprodukter som är aktuell.

Det är den kliniska progressen, snarare än upprepade mätningar av parasitmängden i blodutstryk, som bör vara avgörande för ställningstagande till blodbyte. Parasitemin kan fluktuera det första dygnet beroende på malarians livscykel och huruvida synkronisering av infektionen föreligger eller ej [11]. Det är egentligen endast förekomst av schizonter, sena utvecklingsstadier av plasmodier, i perifert blod som indikerar en större mängd sekvestrerade parasiter i djupa kapillärer, och därmed en sämre prognos [12]. Däremot är graden av parasitemi 48 timmar (en livscykel) efter insatt behandling ett viktigt mått på resistensen mot malarialäkemedel.

Vi har genomfört utbytestransfusion om parasitemin överstigit 15 procent och patienten samtidigt är svårt sjuk med påverkan på funktioner hos vitala organ såsom hjärna, lungor, njurar och lever. Vid parasitnivåer på 5–15 procent är indikationen svagare, men kan övervägas om det finns andra tecken till dålig prognos [13]. Samtidig kininbehandling behöver då inte dosjusteras på grund av dess stora distributionsvolym. De farmakologiska analysmetoderna för artemether är däremot komplicerade, och farmakokinetiken i samband med blodbyte ofullständigt känd.

Ingen medikamentell profylax är säker

Ingen medikamentell malariaprofylax är säker. I takt med den tilltagande utbredningen av läkemedelsresistent malaria blir i stället mekaniskt skydd mot myggor av ökande betydelse. Resenärens eget medhavda, gärna insekticidimpregnerade, sängnät är då en av hörnstenarna bland förebyggande åtgärder, tillsammans med myggstift och väl täckta armar och ben efter skymningen. Standarden på, och hålen i, de lokala hotellens sängnät kan variera kraftigt.

Vår patient förlitade sig till klorokinofosfat som profylax i ett multiresistent malariaområde. Om resmålet var känt vid avresan kunde han ha erbjudits doxycyklin, vilket specifikt rekommenderas till provinserna Trat och Tak i Thailand [14]. Ett alternativ till att invagga patienten i falsk säkerhet genom att ge honom otillräcklig tablettbehandling är att avstå från medikamentell profylax och i stället rekommendera eget sängnät och att patienten omedelbart söker läkarvård vid feber eller sjukdomskänsla; man bör framhålla vikten av att han då anger att han har vistats i ett malariaområde.

Klorokinofosfat i denna del av Thailand har sannolikt ingen som helst effekt på falciparummalaria och kommer därmed inte ens att partiellt förskjuta ett insjuknande så mycket att patienten får

längre tid på sig att söka sjukvård. Där-
emot skyddar klorokinfosfat mot vivax-
malaria, men då denna är varken dödlig
eller behäftad med svåra komplikatio-
ner får detta skydd anses vara av sekun-
därt intresse.

Tiden till diagnos är helt avgörande
för risken att dö i malaria [15]. I det här
fallet, liksom i många tidigare, hade för-
loppet inslag av både »doctor's» och
»patient's delay». Anmärkningsvärt är
att patienten endast på anhörigas upp-
maning sökte läkarvård en andra gång.
Detta kan givetvis tala för en cerebral
påverkan av infektionen och en redan
då begynnande cerebral malaria.

Sammanfattning

Tidig diagnos och behandling har
utomordentligt stor betydelse för pro-
gnosen vid falciparummalaria. Då till-
tagande läkemedelsresistens har för-
svårat användningen av profylaktisk
medicinering, bör resenären upplysas
om vikten dels av skydd mot myggstick,
dels av att omedelbart söka vård vid fe-
ber.

I anamnesupptagandet vid oklar fe-
ber skall alltid en fråga om utlandsresor
ingå. Under sådana omständigheter har
de nya artemisininderivaten en snabbt
insättande effekt, även vid multiresi-
stent malaria, och extraordinära åtgär-
der såsom utbytetransfusion kan und-
vikas.

Referenser

1. Weekly Epidemiological Record 1996; 6: 46.
2. Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Looareesuwan S, Vanijanonta S, White N. Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 324-7.
3. Warrell DA, Looareesuwan S, Warrell MJ, Kasemsarn P, Intaraprasert R, Bunnag D et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria: a double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* 1982; 306: 313-9.
4. Karbwang J, Tin T, Rimchala W, Sukontason K, Namsiripongpun V, Thanavibul A et al. Comparison of artemether and quinine in the treatment of severe falciparum malaria in south-east Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 668-71.
5. Hien TT, White NJ. Qinghaosu. *Lancet* 1993; 341: 603-8.
6. Hien TT, Day N, Phu NH, Hoang Mai NT, Hong Chau TT, Phu Loc P et al. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 76-83.
7. Boele van Hensbroek M, Onyiorah E, Jaffar S, Schenider G, Palmer A, Frenkel J et al. A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 69-75.
8. Looareesuwan S. Overview of clinical studies on artemisinin derivatives in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(suppl 1): S9-S11.
9. Hassan Alin M, Ashton M, Kihamia CM, Mtey GJB, Björkman A. Clinical efficacy

and pharmacokinetics of artemisinin mo-
notherapy and in combination with meflo-
quine in patients with falciparum malaria.
Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 587-92.

10. Brewer TG, Peggens JO, Grate SJ, Petras JM, Levin BS, Weina PJ et al. Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(suppl 1): S33-S36.
11. White NJ, Chapman D, Watt G. The effects of multiplication and synchronicity on the vascular distribution of parasites in falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86: 590-7.
12. Silamut K, White NJ. Relation of the stage of parasite development in the peripheral blood to prognosis in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 436-43.
13. White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 800-6.
14. Rombo L, Hellgren U. Malariaprofylax rekommendationer för 1994. *Epid-aktuellt* 1994; 3: 8, 14.
15. Greenberg AE, Lobel HO. Mortality from *Plasmodium falciparum* malaria in travelers from the United States, 1959 to 1987. *Ann Intern Med* 1990; 113: 326-7.

Se även medicinsk kommentar
i detta nummer.

Särtryck!



Kvalitetssäkring har blivit ett
etablerat begrepp inom hälso-
och sjukvården. Utvecklingen
har påskyndats av den pågå-
ende omprövningen av orga-
nisations- och styrformer.

Läkartidningens serie kring
detta fick rubriken "medicinsk
revision", som ligger nära den
engelska beteckningen "me-
dical audit". Härmed avses en
process som består i definition
av mått på vårdverksamhet-
en, observation och mätning
av utfall samt åtgärdande av
brister eller avvikelser från
den standard man definierat.

Serien omfattade 32 artik-
lar, som publicerades 1991
–1992. Den har nu samlats i
ett 84-sidigt särtryck och kan
beställas med kupongen ned-
an.

Pris 80 kronor. Vid 11–50 ex
72 kronor, vid högre upplagor
67 kronor/ex.

..... ex Medicinsk revision

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Beställning per fax:
08-20 76 19