



Falciparummalaria i Oslo og Akershus

TEMA

ELSE JOHANNE RØNNING

BJØRN MYRVANG

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

MOGENS JENSENIUS

Infeksjonsmedisinsk seksjon
Medisinsk klinikk
Aker sykehus
0514 Oslo

Importert falciparummalaria er i løpet av de siste tiårene blitt et økende helseproblem i en rekke ikke-endemiske områder. Komplikasjoner sees ofte, og i flere materialer er dødeligheten høyere enn 3 %.

Artikkelen omhandler en journalbasert retrospektiv undersøkelse av samtlige tilfeller av importert falciparummalaria i Oslo og Akershus i perioden 1988 – 97.

Vi identifiserte 232 diagnostiserte tilfeller; av disse var journalen tilgjengelig i 222 tilfeller (95 %). Insidensraten ble nesten firedoblet i løpet av studieperioden. De to største pasientgruppene var innvandrere på besøk i sitt fødeland (35 %) og norske turister (29 %). 95 % var smittet i Afrika sør for Sahara. Vi fant ingen dødsfall, og kun åtte (3,6 %) av pasientene hadde komplisert sykdom. Ved statistisk analyse var følgende risikofaktorer assosiert til komplisert sykdom: høy alder, ufullstendig eller utelatt kjemoproylakske hos ikke-immune personer, legeforsinkelse og lang tid fra første symptom til diagnose.

Vår studie indikerer at komplikasjoner som følge av falciparummalaria for en stor del kan unngås ved at ikke-immune reisende bruker kjemoproylakske og ved at behandlende lege alltid vurderer muligheten for malaria ved undersøkelse av febrile reisende fra endemiske områder.

Basert på en undersøkelse tidligere publisert i *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* (1)

Malaria har gjennom de siste tiår fått økende betydning som importsykdom i en rekke land (1, 2). Også i Norge har det siden Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) ble

etablert i 1975, vært en jevn økning i antall meldte malariatilfeller (3). Om lag halvparten av de meldte tilfellene har de senere år vært malaria forårsaket av *Plasmodium falciparum*, som i motsetning til de benigne malariaformene, ikke sjelden gir et komplisert sykdomsforløp med risiko for dødelig utfall (4).

Majoriteten av pasienter med falciparummalaria i Norge diagnostiseres og behandles ved sykehus i hovedstadsområdet. I denne retrospektive studien, som dekket samtlige diagnostiserte tilfeller i Oslo og Akershus i løpet av en tiårsperiode, ønsket vi å undersøke hvor ofte sykdommen førte til komplikasjoner og død, og hvilke faktorer som kunne ha medvirket til dette. I tillegg ville vi kartlegge en del andre epidemiologiske og kliniske data som ytterligere belyser falciparummalaria som importproblem.

Materiale og metode

Vi tok for oss alle tilfeller av falciparummalaria som i perioden fra januar 1988 til desember 1997 var blitt diagnostisert ved somatiske akuttstusykehus i Oslo og Akershus, dvs. Ullevål sykehus, Aker sykehus, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Diakonhjemmets sykehus, Rikshospitalet, Bærum sykehus, Stensby sykehus og Sentralsykehuset i Akershus. En rekke epidemiologiske, kliniske og laboratoriemessige data ble hentet ut fra journalene. Avhengig av reisesens hensikt, ble pasientene delt inn i fire grupper: norske turister, utstasjonerte nordmenn, innvandrere bosatt i Norge og på besøk i sitt fødeland, samt asylsøkere/flyktninger/besøkere fra malariaendemiske områder. Nordmenn som tidligere hadde hatt malaria samt alle immigranter ble klassifisert som antatt semiimmune, mens nordmenn som tidligere ikke hadde hatt malaria ble klassifisert som ikke-immune. Alle som enten ikke hadde brukt medikamentell profylakse i det hele tatt eller ikke hadde tatt profylakse som forskrevet, ble klassifisert som ikke-brukere. Pasienter som ifølge journalopplysninger hadde brukt de forskrevne midler som anbefalt, ble definert som profylaksebrukere.

Komplisert malaria ble definert etter Verdens helseorganisasjons (WHO) kriterier (5). Diagnosen og spesiesdiagnose ble i hvert enkelt tilfelle stilt ved mikroskopi av giemsafarget blodutstryk, såkalt tykk og tynn dråpe. Alle diagnoser ble bekreftet av spesialist i infeksjonssykdommer. Hyperparasitemi ble definert som $> 5\%$ av erytrocyttene infisert.

For å beregne meldingsfrekvensen, ble våre data sammenliknet med nominativt meldte tilfeller fra Oslo og Akershus i den aktuelle perioden ved Seksjon for forebyggende infeksjonsmedisin, Statens institutt for folkehelse.

STATISTISK METODE

Alle registrerte data ble behandlet i et databaseprogram, EPI Info versjon 6,04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA). Sammenlikninger ble utført med Wilcoxon rangsumtest og Fishers eksakte test. For binære variabler ble det beregnet relativ risikorate med 95 % konfidensintervaller. Forskjeller ble betraktet som signifikante med $p < 0,05$ for tosidige tester.

Resultater

I tiårsperioden var det 226 pasienter som fikk diagnosen falciparummalaria ved sykehus i Oslo og Akershus. Noen få pasienter hadde sykdommen to ganger, slik at 232 tilfeller totalt ble registrert. Da ti journaler ikke lot seg oppspore, inngår 222 tilfeller av falciparummalaria i materialet.

Vi registrerte en jevn økning i antall importerte tilfeller av falciparummalaria, fra 12 i 1988 til 42 i 1997, tilsvarende en økning i insidensraten fra 1,2 til 4,2 per 100 000 innbyggere. 80 % av tilfellene ble diagnostisert og pasientene behandlet ved infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål sykehus, mens sykehusene i Akershus, med Bærum sykehus på topp, stod for tilsammen ca. 16 %. 80 % av tilfellene var meldt skriftlig til MSIS som nominativt meldingspliktig sykdom.

PASIENTKARAKTERISTIKK

De to største pasientgruppene var immigranter på besøk i hjemlandet (35 %) og norske turister (29 %) (tab 1). Andelen antatt semiimmune utgjorde mer enn 70 %. Andelen tilfeller med dokumentert bruk av medikamentell kjemoprofylakse varierte betydelig mellom de ulike pasientgruppene. Mens ingen i gruppen asylsøkere/flyktinger/besøkere fra endemisk område brukte profylakse, hadde vi opplysninger om at 107 av 171 (62 %) reisende fra Norge hadde tatt noen form for medikamentell malariaprofylakse, hovedsakelig kombinasjonen klorokin + proguanil. Ingen hadde brukt meflokin. Profylakseslurv var likevel vanlig, og kun 67 (63 % av dem som startet med kjemoprofylakse) ble klassifisert som profylaksebrukere.

	• Norske turister • n = 65	• Utstasjonerte nordmenn • n = 29	• Innvandrere på besøk i fødelandet • n = 77	• Asylsøkere/ flyktinger/ besøkere fra endemisk område • n = 51	• Totalt • N = 222
Antall kvinner (%)	26 (40)	9 (31)	19 (25)	14 (28)	68 (31)
Alder (år), gjennomsnitt (spredning)	33,3 (1 - 77)	40,8 (19 - 65)	31,4 (1 - 64)	25,9 (2 - 52)	31,9 (1 - 77)
Antall antatt semiimmune (%)	12 (19)	18 (62)	77 (100)	51 (100)	158 (70)
Antall profylaksebrukere (%)	39 (60)	11 (38)	17 (22)	0 -	67 (30)

Alle, så nær som 12 pasienter (5 %), var smittet i Afrika sør for Sahara. Gjennomsnittlig opphold i malariaendemisk område var 28 dager for norske turister, og 65 dager for immigranter som var på besøk i hjemlandet.

KLINISKE MANIFESTASJONER

176 pasienter utviklet malarisymptomer først etter at de var kommet til Norge, gjennomsnittlig 11,0 dager etter ankomst. Det tok i gjennomsnitt 3,6 dager (median to dager) fra de første symptomer debuterte, til lege ble kontaktet, og i gjennomsnitt 1,3 dager (median null dager) fra første legekontakt til malariadiagnosen ble stilt. Den gjennomsnittlige diagnostiske forsinkelsen var 4,6 dager (median tre dager). I 186 tilfeller (84 %) ble pasienten innlagt for behandling, med en gjennomsnittlig liggetid på 3,3 dager.

De vanligste dokumenterte symptomene var frostanfall, hodepine, myalgier, diare... og oppkast, og de viktigste kliniske funn var feber, hyperpyreksi (>40,0 °C) samt takykardi. Temperaturstigning og frysning hver 48. time ble dokumentert i kun 21 tilfeller (10 %). De vanligste patologiske laboratoriefunn var anemi (33 %), trombocytopeni (73 %), forhøyet LD-nivå (82 %) samt hyponatremi (62 %). Dessuten var CRP-verdien forhøyet i de fleste tilfellene (>90 %) og spredningen var stor, med enkelte verdier over 200. Hypoglykemi, med glukose < 3,5 mmol/l, ble ikke registrert hos noen. I 171 tilfeller ble parasitemigraden kvantifisert, og kun 18 (10,5 %) hadde hyperparasitemi.

BEHANDLING

I 157 av tilfellene (71 %) var behandlingen meflokin, mens klorokin ble brukt i 49, sulfadoksin-pyrimetamin i 25 og kinin i 11 tilfeller. Behandlingen av falciparummalaria har klart endret seg i løpet av undersøkelsesperioden, og etter 1994 er verken sulfadoksin-pyrimetamin eller klorokin blitt brukt i nevneverdig grad. I tillegg til antimalariamidler, ble det i to tilfeller gjort utskiftningstransfusjon pga. hyperparasitemi, og tre pasienter fikk blodtransfusjon på grunn av alvorlig anemi. Krystalloider ble gitt intravenøst i 61 tilfeller.

KOMPLIKASJONER

Ingen fatale tilfeller ble registrert, og kun åtte pasienter (3,6 %) hadde et komplisert sykdomsbilde. Fire av disse var nordmenn, som alle var antatt ikke-immune, og ingen av dem hadde fulgt den anbefalte malariaprofylakse. Av de øvrige fire med komplisert sykdomsbilde, var to immigranter som hadde vært på besøk i hjemlandet og to var flyktninger. Heller ingen av disse hadde brukt malariaprofylakse. Alle åtte hadde pådratt seg smitte i Afrika sør for Sahara. Diagnosen komplisert malaria var basert på følgende WHO-kriterier (5): nyresvikt, koma, lungeødem, hemoglobinuri, hyperparasitemi og/eller icterus. Varige senfølger ble sett hos kun én pasient, en 54-år gammel nordmann smittet i Nigeria som utviklet et mindre hjerneinfarkt i etterforløpet til alvorlig cerebral malaria.

I tabell 2 er tilfellene med komplisert forløp sammenliknet med de ukompliserte tilfellene. Følgende risikofaktorer var statistisk assosiert med utvikling av komplisert malaria: høy alder, lang tid fra symptomdebut til diagnose ble stilt, legeforsinkelse og manglende kjemoproylakse hos antatt ikke-immune individer.

	• Komplisert sykdom • n = 8	• Ukomplisert sykdom • n = 214	Risikorate	95 % konfidens- intervall	P-verdier
Alder (år), gjennomsnitt (SD)	43,5 (12,3)	31,5 (13,9)	-	-	0,02
Ikke-immunitet, antall (%)	4 (50)	60 (28,0)	2,51	0,69 - 10,35	0,23
Ikke-immunitet og manglende bruk av malaria- profylakse, antall (%)	4 (50)	22 (10,3)	8,73	2,04 - 37,37	0,008
Pasientforsinkelse (dager), gjennomsnitt (SD)	3,2 (2,8)	3,6 (7,1)	-	-	0,45
Legeforsinkelse (dager), gjennomsnitt (SD)	2,7 (3,1)	1,2 (3,0)	-	-	0,032
Total forsinkelse for diagnostikk (dager), gjennomsnitt (SD)	6,1 (3,2)	4,5 (5,3)	-	-	0,048

Diskusjon

Importert falciparummalaria er blitt studert i flere arbeider de siste årene, både i Europa, Nord-Amerika og Asia. Denne studien, som er en av de største som er publisert, bekrefter ferske MSIS-data og viser at antall tilfeller stadig øker, også i Norge (3). Vår studie understreker i tillegg at de aller fleste som får diagnosen falciparummalaria i Norge, er smittet i Afrika sør for Sahara.

Sammenliknet med andre studier (2, 6), der opptil 10 % av pasientene hadde et komplisert forløp, fant vi i vårt materiale en komplikasjonsrate på 3,6 %. I tillegg, og selvsagt svært gledelig, registrerte vi ingen dødsfall. Også dette er i kontrast til situasjonen i mange andre vestlige land hvor den rapporterte letalitet er i størrelsesorden 2 - 3% (7).

Hvordan kan man forklare våre lave komplikasjonsrater? For det første har kriteriene for alvorlig malaria vært noe ulike i de forskjellige studiene. I vår studie fulgte vi nøye WHOs kriterier, som understreker at mindre alvorlige manifestasjoner, som f.eks. hyperpyreksi, icterus og hyperparasitemi skal brukes med forsiktighet og med skjønn som definisjon på alvorlig malaria. I vårt materiale ble f.eks. kun to av 60 tilfeller med hyperpyreksi klassifisert som komplisert malaria.

Mange utlandske studier er basert på enten nominativt meldte tilfeller (7) eller på

materialer fra spesialiserte tropemedisinske avdelinger (2, 6, 8). I begge situasjoner kan man lett overestimere andelen kompliserte tilfeller. Vår undersøkelse, hvor vi inkluderte praktisk talt alle diagnostiserte tilfeller i et bestemt geografisk område, gir derfor muligens et mer korrekt og nyansert bilde av importert falciparum malaria.

En annen faktor av sannsynligvis vesentlig betydning er tiden fra symptomstart til behandling ble igangsatt. I vår studie var gjennomsnittlig legeforsinkelse kun 1,3 dager, og i over 50 % av tilfellene var korrekt diagnose stilt i løpet av de første 24 timene etter første legekontakt. Dette er i motsetning til en nylig publisert kanadisk studie der gjennomsnittlig legeforsinkelse var mer enn tre ganger så lang (6). Våre data indikerer at allmennpraktiserende leger i Oslo og Akershus ofte handler adekvat og raskt henviser pasienter med malariasuspekt importfeber til sykehus. Som naturlig er, ble langt de fleste tilfellene i vår studie diagnostisert og behandlet ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål sykehus, hvor man i en årrekke har hatt et velfungerende opplegg for pasienter med importfeber.

Den lave andelen komplikasjoner i vårt materiale kan også ha sammenheng med at 70 % av tilfellene ble klassifisert som antatt semiimmune. Selv om nivået av målbare antistoffer faller raskt etter akutt sykdom, støtter vår studie andres rapporter om at også personer som har hatt malaria for flere år siden, sjeldnere utvikler komplikasjoner (8). Mekanismen for en slik immunitet er ukjent, men det er helt klart at andre immunitetsfaktorer enn serumantistoffer er essensielle i forsvaret mot malaria.

En ytterligere faktor som kan ha bidratt til få komplikasjoner er at hele 30 % av tilfellene i vårt materiale de facto representerte kjemoprofylaksesvikt, dvs. var pasienter som fikk malaria *til tross* for adekvat profylaksebruk. Kjemoprofylaksesvikt skyldes ofte infeksjon forårsaket av resistente plasmodiumarter. Likevel er slik resistens sjelden total, og særlig ved klorokinresistens i Afrika sør for Sahara er det mer snakk om grader av nedsatt følsomhet. Dette er viktig, og sagt med andre ord: selv om kjemoprofylakse ikke alltid forebygger malaria, vil den likevel kunne bremse sykdomsforløpet og derved trolig kunne forebygge komplikasjoner. Vårt materiale, hvor ingen av pasientene med kjemoprofylaksesvikt utviklet alvorlig sykdom, støtter denne tankegang. Men fordi de aller fleste av våre pasienter kom svært raskt til behandling, og fordi nettopp rask behandling trolig er den viktigste enkeltfaktoren for å forebygge alvorlig malaria, må man likevel være forsiktig med en slik tolking.

Konklusjon

Falciparum malaria i Oslo og Akershus var en sykdom med få komplikasjoner i perioden 1988 – 97. Den viktigste årsaken var sannsynligvis at sykdommen hos de fleste pasientene ble raskt diagnostisert og behandlet.

Vi takker Arvid Bjørneklett, Rikshospitalet, Kjell Block Hellum Sentralsykehuset i Akershus og Aira Bucher, Bærum sykehus for hjelp til innsamling av materiale; Hans Blystad, Statens institutt for folkehelse for opplysninger om nominativt meldte tilfeller og Lise Lund Håheim, Ullevål sykehus for hjelp til statistisk analyse.

LITTERATUR:

1. Jensenius M, Rønning EJ, Blystad H, Bjørneklett A, Hellum KB, Bucher A et al. Low frequency of complications in imported falciparum malaria: a review of 222 cases in south-eastern Norway. *Scand J Infect Dis* 1999; 30: 73 – 8.
2. Alfandari S, Sante C, Chidiac C, Senneville E, Leroy O, Beuscart C et al. Imported malaria: presentation and outcome of 111 cases. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2: 86 – 90.
3. Blystad H, Iversen BG. Importerte malariatilfeller til Norge i -96 og -97. *MSIS-rapport* 1998; 26: 4.
4. Lewis SJ, Davidson RN, Ross EJ, Hall AP. Severity of imported malaria: effect of taking antimalarial

prophylaxis. *BMJ* 1992; 305: 741–3.

5. World Health Organisation. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84 (suppl 2): 1–65.

6. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 142–9.

7. Apizsch L, Rasch G, Kiehl W. Imported malaria in Germany in 1996. *Eurosurveillance* 1998; 3: 35–6.

8. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995; 155: 861–8.

Publisert: 30. mai 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no