

Alvorlig falciparum malaria behandlet med utskiftingstransfusjon

Bakgrunn. Akutt, alvorlig malaria som importproblem kan forekomme ved et hvert norsk sykehus.

Materiale og metode. To sykehistorier fra pasienter med alvorlig falciparum malaria er behandlet med utskiftingstransfusjon.

Resultater. To norske kvinner, 23 og 22 år, reiste i flere måneder i henholdsvis Sørøst-Asia og Sentral- og Sør-Afrika uten adekvat malariaprofylakse. Få dager etter at de hadde forlatt endemisk område, fikk de begge høy feber, muskel- og leddsmerter og hodepine. Hos den ene ble symptomene tolket som uttrykk for influensa, og hun ble først innlagt en uke senere med alvorlig malaria. Den andre pasienten ble innlagt samme dag som hun returnerte til Norge – seks dager etter at hun ble febril. Tynndråpepreparater fra blod viste henholdsvis 30 % og 40–50 % parasitemi. Begge pasientene var ikteriske, hadde en betydelig trombocytopeni og tegn til nyreskade. Den første pasienten utviklet alvorlig nyresvikt og tegn på cerebral påvirkning. Hun ble behandlet med hemodialyse og utskiftingstransfusjon. Den andre pasienten ble behandlet med utskiftingstransfusjoner på grunn av høygradig parasitemi. Begge kom seg helt og ble utskrevet etter tre og to uker uten tegn til sekvele.

Fortolkning. Alvorlig falciparum malaria er en tilstand med potensielt høy dødelighet dersom diagnostikk og behandlingsmuligheter er suboptimale. I særlig alvorlige tilfeller kan blodutskifting være effektiv og livreddende behandling.

Hvert år dør mer enn en million mennesker i verden av falciparum malaria, og de fleste av disse er barn i Afrika sør for Sahara (1). Dødsfall hos reisende fra i-land har vanligvis sammenheng med inadekvat profylakse, diagnostikk eller behandling (2). Det har i det siste årlig vært meldt ca. 80 tilfeller av importert malaria til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) (3). Tidligere var Plasmodium vivax dominerende, men siden 1992 har Plasmodium falciparum

Kristine Mørch*

Indremedisinsk avdeling
Aust-Agder sykehus
4809 Arendal

Siri L. Feruglio

Medisinsk overvåkningsavdeling

Vidar Ormaasen

Johan N. Bruun

j.n.bruun@ioks.uio.no

Infeksjonsmedisinsk avdeling

Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

*Nåværende adresse:

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Mørch K, Feruglio SL, Ormaasen V, Bruun JN.

Imported severe falciparum malaria treated with exchange transfusions.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 999–1001.

Background. Acute severe malaria can be seen at any Norwegian hospital. The prognosis of this serious disease depends on rapid and effective treatment.

Material and methods. Two case reports of patients treated with exchange transfusions are presented.

Results. Two young Norwegian women travelled without adequate prophylaxis against malaria in South-East Asia and Central and Southern Africa respectively. A few days after leaving the endemic areas they got high fever, joint and muscular pain, and headache. In one of the patients the symptoms were interpreted as flu symptoms; one week later the patient was admitted to hospital suffering from severe malaria. The other patient was admitted to hospital on the day she returned to Norway, six days after getting febrile. Thin blood films showed Plasmodium falciparum, with 30% and 40–50% parasitaemia respectively. Both patients were icteric with thrombocytopenia and increased creatinine. The first patient had severe renal failure and signs of cerebral affection. She was treated with haemodialysis and exchange transfusions. The other patient was treated with exchange transfusions because of her high parasitaemia. Both patients made a complete recovery and were discharged after three and two weeks.

Interpretation. Severe falciparum malaria is a condition with high case-fatality if diagnostics and treatment is not optimal. In especially severe cases, exchange transfusion may be lifesaving.

vært den vanligste formen av malaria i Norge (4). I 2000 ble det i MSIS registrert ett dødsfall (3), mens det i perioden 1992–99 ikke ble registrert noe dødsfall i Norge pga. malaria (5).

WHO registrerte ca. 37 000 tilfeller av malaria i Europa i 1999, 13 000 tilfeller var importerte, hovedsakelig i Frankrike, Storbritannia, Italia og Tyskland (6). Det ble registrert 680 dødsfall pga. malaria i Europa i perioden 1989–99.

Falciparum malaria er en akutt, alvorlig tilstand som krever rask diagnostikk og behandling (7). Viktigheten av dette illustreres med to kasustikker fra pasienter behandlet med utskiftingstransfusjon.

Pasient 1. En 23 år gammel kvinne reiste i 11 måneder i India, Thailand og Indonesia uten adekvat malariaprofylakse. 11.2. 1998 kom hun hjem til Norge. Fem dager senere fikk hun høy feber med frostanfall, hodepine, diaré og etter hvert så godt som ingen vannlating. Tilstanden ble oppfattet som influensa. 22.2. ble hun innlagt ved Aust-Agder sentralsykehus. Hun var da høyfebril med temperatur 40 °C, var urolig og hadde smerter i hele kroppen, men var klar og orientert. Kliniske tegn og blodprøver viste splenomegali, icterus (s-bilirubin 100 µmol/l), nyresvikt (s-kreatinin 374 µmol/l), dehydrering og hyponatremi (s-Na 126 mmol/l), anemi (Hb 10 g/100 ml) og hypoglykemi (s-glukose 3 mmol/l). Hun hadde trombocytopeni (trombocytter 25 · 10⁹/l) og forhøyet D-dimer (12 mg/l), men normal NT. Vi fant moderat leukocytose (leukocytter 10,5 · 10⁹/l), og for øvrig kraftig forhøyede infeksjonsparametere (CRP 319 mg/l og SR 74 mm). Leverprøver var moderat forhøyet (ASAT 318 U/l, ALAT 150 U/l og GT 60 U/l).

Plasmodium falciparum ble påvist i tynndråpepreparat, som viste 30 % parasitemi (fig 1) og flere karakteristiske bananformede gametocytter.

Pasienten fikk straks etter innkomst behandling med kinin 600 mg · 3 og samtidig glukose intravenøst. Neste dag ble hun mentalt påvirket, og nyresvikten ble forverret. Tynndråpepreparat viste uendret parasitemi. Det ble gjort hemodialyse. I løpet av dagen ble hun somnolent, og 23.2. ble hun overflyttet til Ullevål universitetssykehus. Det ble der gjort blodutskifting av 2,4 l blod. Vi fortsatte med kinin intravenøst og gav i tillegg doksyklyn. 26.2. kunne vi ikke lenger påvise parasitter i tynndråpepreparat. Intravenøs behandling kunne avsluttes til fordel for peroral behandling med meflokin og doksyklyn. 2.3. ble pasienten flyttet tilbake til Aust-Agder sentralsykehus. 13.3. var hun ikke lenger dialysetrengende. 18.3. kunne hun utskrives i god allmenntilstand, tilsynelatende uten tegn til nevrologisk sekvele.

30.4. ble pasienten innlagt på ny pga. feber. Tynndråpepreparat viste infeksjon med P vivax (fig 2). Dobbelinfeksjon forelå sannsynligvis ved første innleggelse, men diagnosen ble den gang ikke stilt, og leverstadiet av vivaxparasitten var derfor ikke behandlet. Hun fikk nå behandling

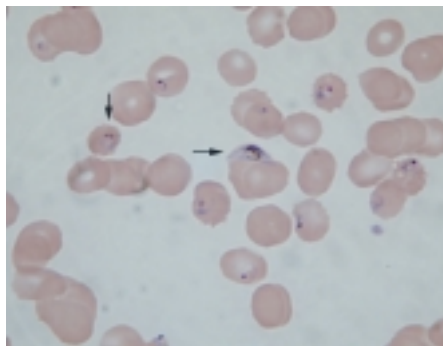
med klorokin og primakin, og var da ferdigbehandlet for sin malaria.

Pasient 2. En 22 år gammel kvinne reiste i fire måneder rundt i Sør-Afrika, Mosambik og Malawi uten adekvat malariaproylaks. I Malawi fikk hun feber, diaré og frostanfall. Det ble ved prøvetaking ikke påvist malaria, og hun ble frisk uten noen form for behandling. Hun kom tilbake til Norge i midten av juni 2001, og hadde da siste uke på nytt fått feber, frostanfall samt ledd- og muskelsmerter. Rett etter hjemkomsten ble hun innlagt ved Ullevål universitetssykehus. Ved innleggelse var hun lett irritabel, men klar og orientert. Ved undersøkelse fant vi ikteriske sclerae (bilirubin 235 $\mu\text{mol/l}$). Lever og milt var ikke forstørret. Laboratorieprøver viste Hb 13,6 g/100 ml, hvite blodceller $15,4 \cdot 10^9/\text{l}$ med normal differensialtelling og trombocytter kun $17 \cdot 10^9/\text{l}$. Pasienten hadde moderat nyresvikt med kreatinin 145 $\mu\text{mol/l}$, elektrolyttforstyrrelser (natrium 128 mmol/l og kalium 3,4 mmol/l) og hypoglykemi (glukose 3,0 mmol/l). CRP var forhøyet (252,0 mmol/l) og LD var 1 850 U/l, som uttrykk for en viss hemolyse. I tynn dråpe påviste vi en parasitemi på ca. 40–50 % med *P falciparum*, og mange av erytrocyttene var infisert med opptil 4–5 trofozoitter (fig 3). Hun fikk behandling med kinin 600 mg \cdot 3, doksycyklin 100 mg \cdot 2 og glukose intravenøst (glukoseverdier første dag 3,0–1,6 mmol/l). Hun fikk utskiftingstransfusjon med til sammen 4,5 l blod. Tykk og tynn dråpe fire timer etter avsluttet utskiftingstransfusjon viste en parasitemi på rundt 1 % (fig 4). To dager ut i forløpet ble hun ble takypneisk og fikk diaré og mørk urin. Røntgen thorax viste økt sløring basalt bilateralt. Hun fikk forsert alkalisk diurese for å forebygge nyreskade som følge av hemolysen, og kreatininnivået falt ned til 82 $\mu\text{mol/l}$ fire dager etter innkomst. LD var da falt til 1 070 U/l. Etter fem døgn kunne vi senere intravenøs behandling til fordel for atovakon + proguanil (Malarone) fire tabletter à 250/100 mg daglig i tre dager. Hun reiste hjem etter avsluttet behandling med Malarone, og var ved senere kontroller i god allmenntilstand.

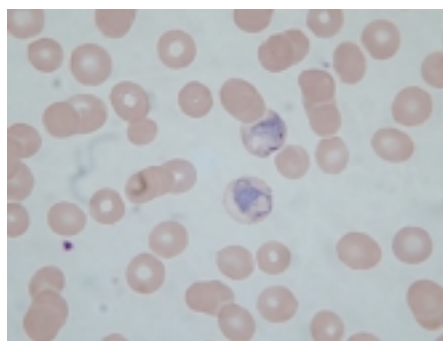
Praktisk håndtering av utskiftingstransfusjonene

Pasient 1 ble tappet for i alt åtte enheter på 300 ml blod fra dialysekateter i lysken i løpet av ti timer. Blodet ble erstattet med sju enheter SAG-blod (7 \cdot 300 ml) og to enheter plasma (2 \cdot 200 ml). I tillegg fikk hun to enheter trombocytter for å redusere blødningsrisikoen. Infusjon og tapping ble utført avvekslende gjennom hvert sitt løp i dialysekateteret. De første fire blodtappingene ble utført i løpet av tre timer, resten med større intervall.

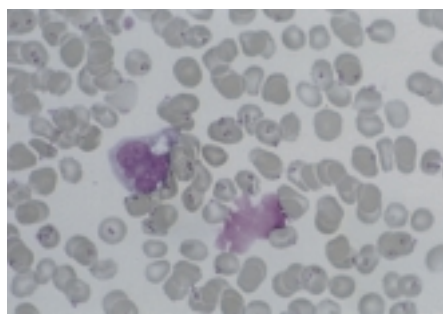
Hos pasient 2 ble blod tappet fra arteriekran og erstattet gjennom en stor perifer kanyle. Det ble utskiftet et volum svarende til 4,5 l fullblod i løpet av 15 timer. Det var ingen anemi, og vi erstattet derfor kun det uttappede volum. Hun fikk to enheter trombocytter før utskiftingstransfusjonen ble startet. Blodet ble kontinuerlig gitt i form av først tre enheter SAG-blod og deretter ni enheter nytappet fullblod. En enhet SAG-blod eller fullblod ble infundert i løpet av en time. I samme tidsrom ble tilsvarende blodvolum tappet ut via arteriekranen, ved at 80–100 ml ble tappet ut hvert 15. minutt. For å unngå forverring av trombocyttopenien ble det to ganger mellom blodtransfusjonene gitt to enheter trombocyttkonsentrat.



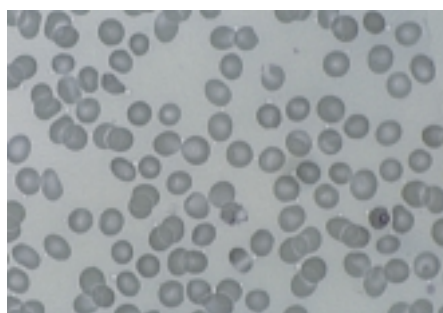
Figur 1 Pasient 1. *Plasmodium falciparum*-trofozoitter (ringformer) (vertikal pil) i tynddråpepreparat og bananformet gametocyt (horisontal pil), parasitemi på 30 %



Figur 2 Pasient 1. To amøboide *Plasmodium vivax*-trofozoitter ved innleggelse på grunn av residiv



Figur 3 Pasient 2. Erytrocytter infisert med opptil 4–5 *P falciparum*-trofozoitter, parasitemi på 40–50 %



Figur 4 Pasient 2. Reduksjon av parasitemien til ca. 1 % etter utskiftingstransfusjon

Diskusjon

Alvorlig malaria

Mer enn 2 % parasitemi med *P falciparum* hos ikke-immune eller gravide, og mer enn 5 % parasitemi hos semiimmune, gir risiko for utvikling av multiorgansvikt og cerebral malaria i løpet av timer eller dager (8, 9). En retrospektiv undersøkelse av barn med malaria i Gambia viste gjennomsnittsvarighet mellom symptomdebut og død på 2,8 dager (10). Prognosen er derfor avhengig av rask og effektiv behandling.

Kliniske symptomer

Falciparummalaria hos en ikke-immun gir ofte initialt langtrukne feberepisoder, uten det samme klassiske mønster som ved de brennende malariaformer (8, 11).

Øvrige tidlige symptomer inkluderer hodepine, slapphet, artralgi, myalgi eller ryggsmerte, kvalme, oppkast, magesmerter og diaré (8, 9). Ukomplisert malaria kan raskt utvikle seg til en livstruende tilstand med komplikasjoner i form av cerebral malaria (definert som koma i mer enn seks timer) (7), kramper, nyresvikt, lungeødem, sjokklunge (adult respiratory distress syndrome, ARDS), hemoglobinuri (black water fever), hypoglykemi, laktacidemi, alvorlig anemi, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og icterus. To enkle kliniske funn som indikerer alvorlig prognose, er endret bevissthet og respirasjonspåvirkning som tegn på laktacidemi. Bakterielle superinfeksjoner i form av sepsis, aspirasjonspneumoni eller pyelonefritt er ikke uvanlig.

Patogenese ved multiorgansvikt ved alvorlig malaria

Patogenesen ved alvorlig malaria og cerebral malaria er ikke avklart. Det er kjent at parasittinfiserte erytrocytter adhererer til endotel, og at de også binder til seg normale røde blodceller (8). En hypotese går ut på at dette gir mikrovaskulær obstruksjon og iskeemi i vitale organer som hjerne, placenta, nyrer, tarm o.a., med anaerob glykolyse og hypoglykemi og laktacidemi som resultat (12, 13). Ut fra denne mekaniske hypotesen er koma ved cerebral malaria en følge av iskeemi.

Cytokinteorien bygger på at koma ved cerebral malaria skyldes at infiserte erytrocytter som har klebet seg fast i mikrosirkulasjonen i hjernen, gir en lokalt høy produksjon av parasittoksiner som induserer cytokinproduksjon, spesielt tumornekrosefaktor (TNF) (12, 13). Denne stimulerer til danning av nitrogensid, som gir koma. Laktacidemi og hypoglykemi ved alvorlig malaria er ut fra denne teorien uttrykk for cytokiners hypermetabole funksjoner, og ikke resultat av iskeemi og anaerob glykolyse. Bare 5–10 % av pasienter med cerebral malaria som overlever får neurologisk sekvele, og CT eller MR er normale i de fleste tilfeller, noe som ikke er forenlig med forandringene

man ville forvente ved langvarig coma pga. iskemi (13).

Behandling

Ved alvorlig malaria anbefales behandling med kinin langsomt intravenøst, eventuelt med tillegg av et parenteralt tetrasyklin. Alternativt kan det brukes et artemisininderivat (artemether eller artesunate), som synes like effektivt og har få bivirkninger (9, 11, 14). Artemisininbehandling bør også kombineres med enten meflokin eller doksykyklin. Samtidig infusjon med glukose er viktig pga. risikoen for hypoglykemi, som også kan forsterkes av kininbehandling. Artemisininderivater og kinin er ikke registrerte preparater (11). Artemisininpreparater finnes i beredskap ved noen større sykehus, men alle norske sykehus må ha kinin injeksjonsvæske tilgjengelig.

Bruk av utskiftingstransfusjon ved alvorlig malaria

Flere rapporter viser et svært raskt fall i antall parasitter i blodet ved utskiftingstransfusjon (15). Vi vet at prognosen forverres ved høy parasitemi, og utskiftingstransfusjon for å redusere parasitemien synes derfor logisk. Det finnes ingen randomiserte kontrollerte kliniske forsøk som dokumenterer nytten av utskiftingstransfusjon, men flere kasuistiske meddelelser rapporterer om gunstig klinisk effekt (15, 16). Samtidig er det lite trolig at eventuell mislykket bruk av transfusjon blir publisert. Bruk av utskiftingstransfusjon må derfor vurderes på teoretisk grunnlag.

Vår pasient 1 hadde allerede utviklet organkomplikasjoner, noe som i tillegg til en parasitemi på 30% gav indikasjon for utskiftingstransfusjon. Hos pasient 2 var indikasjonen den meget høygradige parasitemien alene (40–50%). Hos begge pasientene fikk vi en rask reduksjon i parasitemien, hvilket vi tror var vesentlig for det gunstige forløp.

Utskiftingstransfusjon kan utføres på to måter: Man kan via perifere tilganger tappe ut og infundere blod, eller man kan utføre maskinell erytrocyttaferese, hvor man bare skifter ut erytrocyttene. Ved den første metoden fjerner man og må erstatte plasma og eventuelt andre celler som trombocytter, mens man ved aferese beholder plasma. Fordelen med den maskinelle metoden er at man langt raskere kan skifte ut erytrocyttene.

Hva som er viktigst å fjerne ved alvorlig malaria er usikkert. Det er viktig å fjerne infiserte erytrocytter, men samtidig er det i plasma en rekke betennelsesmediatorer og toksiner som må antas å ha betydning for sykdomsbilde og multiorganaffeksjon ved alvorlig malaria. Det vil derfor teoretisk også være gunstig å fjerne disse. Gunstig effekt av plasmaferese ved malaria er også rapportert (17). På den annen side vil tap av viktige proteiner, som for eksempel koagulasjons-

faktorer, være ugunstig. Ved blodutskifting får man heller ikke fjernet de modne formene av *P. falciparum*, da disse finnes i erytrocytter som er klebet fast i mikrosirkulasjonen.

Hvor stort volum som bør skiftes ut er usikkert. Ved fullblodsutskifting varierer volumet i publiserte studier i størrelsesorden 1–12 l, men hovedtyngden ligger på et volum rundt 4–5 l over 10–15 timer.

Hemodynamisk instabilitet og hypersensitivitetsreaksjoner vil kunne forekomme. Risiko for overføring av smittestoffer, spesielt ved bruk av fersktappet fullblod, foreligger også. Andre komplikasjoner som er beskrevet er elektrolyttforstyrrelser og intracerebral blødning (18).

Autoriteter på området anbefaler utskiftingstransfusjon ved mer enn 15–30% parasitemi og vurdering av det samme ved parasitemi over 5% dersom alvorlige organkomplikasjoner foreligger (19, 20). Det anbefales primært utskifting av et volum svarende til 4–5 l fullblod. Hvorvidt man velger manuell blodutskifting eller erytrocyttaferese, vil avhenge av erfaring og ekspertise ved det enkelte sykehus.

Konklusjon

Sykehistoriene viser at forsinket behandling av falciparummalaria raskt kan føre til en livstruende tilstand. Alvorlig malaria kjenetegnes ved mikrovaskulær obstruksjon og toksinfrisetting fra parasitter. Dette gir affeksjon av vitale organer, bl.a hjerne, tarm og nyrer. I tillegg til nødvendigheten av rask diagnostikk er det viktig at sykehusene har tilgjengelig de nødvendige medikamenter ved klorokinresistent *P. falciparum*: kinin og ev. artemisinin. Blodutskifting kan være nødvendig og livreddende behandling.

Litteratur

1. The world health report 1999. Genève: WHO, 1999: 49–63.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria deaths following inappropriate malaria chemoprophylaxis – United States, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 597–9.
3. Blystad H, Løvoll Ø. Malaria i Norge 2000. MSIS rapport 2001; 29: 15.
4. Blystad H, Iversen BG, Lystad A. Malaria-insidens av import til Norge. MSIS rapport 1997; 25: 3.
5. Blystad H. Import av malaria til Norge 1989–98. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1653–7.
6. Sabatinelli G, Ejov M, Joergensen P. Malaria in the WHO European Region (1971–1999). Eur Surveill 2001; 6: 61–5.
7. World Health Organisation. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94 (suppl 1): 1–90.
8. Krogstad DJ. Plasmodium species (Malaria). I: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 5. utg. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2817–31.
9. Stanley J. Malaria. Emerg Med Clin of North Am 1997; 15: 113–55.

10. Greenwood BM, Bradley AK, Greenwood AM, Byass P, Jammeh K, Marsh K et al. Mortality and morbidity from malaria among children in rural area of the Gambia, West Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987; 81: 478–86.

11. Myrvang B. Malaria i Norge – diagnostikk, behandling og profylakse. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1648–52.

12. Warrell DA. The 1996 Runme Shaw Memorial Lecture: malaria – past, present and future. Ann Acad Med Singapore 1997; 26: 380–7.

13. Clark IA, Al Yaman FM, Jacobson L. The biological basis of malarial disease. Int J Parasitol 1997; 27: 1237–49.

14. Gundersen SG. Malaria. I: Vennerød AM, red. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2001. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2001: 81–5.

15. Phillips P, Nantel S, Benny WB. Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria: case report and review. Rev Infect Dis 1990; 12: 1100–7.

16. Strand EA, Strand ØA, Hellum KB, Smith-Erichsen N, Myrvang B. En ung stuporøs, afebril mann med icterus og neseblødning. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 619–23.

17. White NJ. What is the future of exchange transfusions in severe malaria? J Infect 1999; 39: 185–6.

18. Pasvol G, Jacobs M. What is the future of exchange transfusion for falciparum malaria? J Infect 1999; 39: 183–4.

19. White NJ. The treatment of malaria. N Engl J Med 1996; 335: 800–6.

20. Ekvall H, Aust-Kettis A, Bjørkman A. Svår falciparummalaria hos thailandsresenær. Läkartidningen 1997; 94: 1713–5.

○