

En femte plasmodiumart som kan gi malaria

Sammendrag

Bakgrunn. Siden 2004 har malaria med en «femte» type plasmodium, *Plasmodium knowlesi*, som finnes hos makakeaper, blitt diagnostisert hos en rekke mennesker i Sørøst-Asia. Artikkelen inneholder en kort oversikt over epidemiologi, sykdomsbilde, diagnostikk og behandling ved infeksjon med *P. knowlesi*.

Materiale og metode. Artikkelen er i hovedsak basert på artikler publisert i internasjonale tidsskrifter gjennom de fem siste år.

Resultater. De fleste påviste tilfeller av infeksjon med *P. knowlesi* har vært i Sarawak (malaysisk del av Borneo). Sykdomsbildet er i hovedsak som ved andre former for malaria, bortsett fra at febertoppene kommer med 24 timers intervall. Mikroskopisk likner blodbildet i tidlig fase av sykdommen på *P. malariae*, og mange pasienter har feilaktig fått denne diagnosen. Uten behandling vil sykdomsbildet og blodbildet kunne bli som ved alvorlig infeksjon med *P. falciparum*, og dødsfall forekommer. Klorokintabletter gis ved lavgradig parasitemi, mens parenteral behandling med artesunat eller kinin er nødvendig ved alvorlige symptomer og høygradig parasitemi. Infeksjon med *P. knowlesi* har forekommet hos turister som har besøkt Malaysia.

Fortolkning. Risikoen for å pådra seg *P. knowlesi* så vel som annen malaria er liten i Malaysia og andre områder hvor *P. knowlesi* forekommer.

I snart hundre år har det vært akseptert og velkjent at fire plasmodiumarter gir malaria hos mennesker. *Plasmodium falciparum* er utbredt særlig i Afrika, men også i deler av Asia, Oseania og Sør- og Mellom-Amerika, og forårsaker de aller fleste dødsfall av malaria. I tillegg har vi tre arter som vanligvis gir mindre alvorlige sykdomsbilder: *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*. *P. vivax* er utbredt i alle de nevnte verdensdelene, mens de to andre artene forekommer i mer begrensede områder på kloden.

Et stort antall plasmodier er også funnet hos dyr som flaggermus, gnagere, aper og andre pattedyr. Flere av plasmodiene som infiserer aper, er nært beslektet med de ovennevnte humane arter, og noen har i sjeldne tilfeller gitt klinisk malaria også hos mennesker enten eksperimentelt, ved uhell i laboratorium eller ved naturlig infeksjon. En av disse artene er *P. knowlesi*, som forårsaker malaria hos makakeaper, som finnes over store områder av Sørøst-Asia (fig 1). Vektorer for *P. knowlesi* er mygg som tilhører *Anopheles leucosphyrus*-gruppen. Dette er myggarter som vanligvis ikke har hyppig kontakt med mennesker, og inntil 2004 var oppfatningen at infeksjon med *P. knowlesi* hos mennesker var en sjeldenhet (1). I 2004 fant man imidlertid at mer enn halvparten av over 200 personer med malaria i Sarawak i Malaysia hadde *P. knowlesi*-infeksjon etter først å ha blitt feildiagnostisert, de fleste som *P. malariae*-infeksjon (2). Med polymerasekjedereaksjonsteknikk (PCR) kunne man vise at pasientene hadde infeksjon med *P. knowlesi* og ikke med *P. malariae*, som knapt forekommer i Sarawak (3).

Materiale og metode

Artikkelen er i hovedsak basert på lesing av artikler publisert i internasjonale tidsskrifter gjennom de siste fem år.

P. knowlesi i Sørøst-Asia

Etter 2004 er det gjennomført flere undersøkelser for å kartlegge forekomsten av *P. knowlesi* hos mennesker i Sørøst-Asia, et arbeid som ikke er fullført. Best undersøkt er forekomsten i staten Sarawak på den malaysiske delen av Borneo (3, 4), og etter hvert er forekomsten undersøkt også i Sabah (3), på nordspissen av Borneo og på fastlandsdelen av Malaysia (5).

I Sarawak viste en PCR-undersøkelse av 960 pasienter med malaria at 27,7% var infisert med *P. knowlesi* (4). I et område var *P. knowlesi* ansvarlig for hele 71% av mala-

riatilfellene. Også i nabostaten Sabah på nordspissen av Borneo er *P. knowlesi*-infeksjon utbredt (4, 5). Undersøkelsen fra Malayahalvøya viste at *P. knowlesi* også forekommer i de fleste av statene der, og denne parasitten ble funnet i 77 av 111 prøver som ble undersøkt (6).

Det er etter den første rapporten fra Sarawak kommet rapporter fra flere andre land i Sørøst-Asia om *P. knowlesi*-infeksjon hos mennesker, bl.a. fra Thailand (7), Myanmar (8), Filippinene (9) og Singapore (10), men omfanget av *P. knowlesi*-malaria i disse områdene kjenner man foreløpig ikke til.

Klinisk presentasjon

Symptomene ved *P. knowlesi*-infeksjon er stort sett de samme som ved andre former for malaria, med feber som det dominerende symptom. Spesielt for *P. knowlesi* er at syk-lusen i erytrocyttene bare tar 24 timer, slik at febertoppene kommer hver 24. time, mens syk-lusen tar 48 timer ved infeksjoner med *P. falciparum*, *P. ovale* og *P. vivax* og 72 timer ved *P. malariae*. Det medfører at parasittmengden i løpet av få dager kan bli stor, i motsetning til forholdene ved *P. malariae*-infeksjon. Den høye parasittgraden som pasientene kan få hvis infeksjonen forblir ubehandlet, er en vesentlig årsak til at sykdommen kan få fatal utfall (3, 4). I studien der fatale tilfeller ble rapportert, hadde alle som døde høy grad av parasitemi og betydelig lever- og nyredysfunksjon (3, 4). Sykdomsbildet liknet det vi ser ved fatal *falciparum*-malaria (4). I en nylig publisert artikkel er det anført at om lag en av ti pasienter utvikler sykdom med potensielt alvorlige komplikasjoner, og respirasjonsproblemer var den

Hovedbudskap

- I tillegg til *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae* kan også *P. knowlesi*, som forårsaker malaria hos makakeaper, gi malaria hos mennesker
- *P. knowlesi*-infeksjon forekommer i Sørøst-Asia, og de fleste tilfeller er rapportert fra Sarawak i Malaysia
- De fleste tilfeller er ukomplisert og svarer raskt på behandling, men dødsfall forekommer
- *P. knowlesi* representerer en meget beskjeden risiko for turister

Bjørn Myrvang

bjmy@uus.no

Kompetansesenter for import- og tropesykdommer
Oslo universitetssykehus, Ullevål
0407 Oslo

hyppigste komplikasjonen som ble registrert (3).

Diagnostikk

Dersom man står overfor en pasient som har ervervet malaria i Sørøst-Asia, og særlig i Malaysia, skal man ha muligheten for P knowlesi i tankene. Har pasienten febertopper med ca. 24-timersintervaller, er det særlig grunn til å mistenke slik infeksjon. Likner mikroskopifunnet det man finner ved P malariae-infeksjon, er sannsynligheten for P knowlesi-infeksjon svært stor. Skal man sikkert skille mellom infeksjon med P malariae og P knowlesi, må det gjøres PCR-undersøkelse. Det gjøres ikke i Norge, men en prøve kan f.eks. sendes til London School of Hygiene and Tropical Medicine i London eller til Swiss Tropical Institute i Basel, Sveits. Senere i forløpet vil det mikroskopiske bildet likne det som man ser ved alvorlig infeksjon med P falciparum (4).

Det er også laget en antigenhurtigtest som er spesifikk for P knowlesi, men testen er ikke kommersielt tilgjengelig (11).

Behandling

Hos pasienter med lavgradig parasitemi har det vanligvis ingen behandlingsmessig betydning om man skiller mellom P malariae og P knowlesi. Behandlingen i tidlig fase av sykdommen er lik for begge infeksjoner – nemlig klorokintabletter (3). I og med at klorokinfattabletter er avregistrert i Norge, vil valget være behandling med tablett som inneholder hydroksyklorokinsulfat (Plaquenil). En svensk turist som pådro seg infeksjon med P knowlesi i Sarawak, ble effektivt behandlet med meflokin (Lariam) (12). Fordi P knowlesi formerer seg hver 24. time, er rask diagnose og behandling viktig, som ved falciparummalaria.

P knowlesi har ikke hypnozoit stadium, en «dvaletilstand» i lever som P vivax og P ovale har, og som vanligvis behandles med medikamentet primakin. Behandling med primakin for å hindre tilbakefall, er derfor ikke nødvendig.

Får parasittene anledning til å formere seg i flere dager, kan parasitemien bli høygradig og tilstanden ende fatalt (4). Pasientene som døde i Sarawak, var middelaldrende/eldre og hadde høygradig parasitemi, noe man ikke ser ved infeksjon med P malariae. Pasienter med høygradig parasitemi skal behandles som P falciparum-pasienter (3, 4) dvs. med intravenøs medikamentell behandling med kinin eller artesunat samt nødvendig supplerende terapi. Internasjonale retningslinjer for behandling av P knowlesi-infeksjon er foreløpig ikke utarbeidet.

Profylakse/betydning for turister

Det er rapportert at turister fra Europa er blitt smittet med P knowlesi i Sørøst-Asia, og både i Sverige (12) og i Finland (13) har man diagnostisert P knowlesi-infeksjon hos personer som har besøkt Malaysia. Den finske



Figur 1 Langhalet makakeape er naturlig vert for P knowlesi. Foto © MOODBOARD/GV-Press/NordicPhotos

pasienten hadde ervervet infeksjonen på Malayahalvøya (13), mens svensken var infisert i Sarawak (på Borneo) (12). Ingen av dem hadde brukt medikamentell malariaprofylakse under oppholdet i Malaysia. Det kan ikke sies å være uforstandig, da kjemoprofylakse vanligvis ikke er indisert ved korttidsopphold i Malaysia (14, 15).

Sannsynligvis har flere turister og andre gjennom årene pådratt seg P knowlesi-infeksjon i Malaysia og andre steder uten at diagnosen er stilt spesifikt på art, dvs. infeksjonen er oppfattet som infeksjon med P malariae eller en annen av de humane plasmodiene. Risikoen for smitte må imidlertid bedømmes som liten, som den er for malaria generelt i de områder hvor P knowlesi er utbredt.

God myggprofylakse vil beskytte mot infeksjon med P knowlesi, og det vil stort sett ikke være aktuelt med medikamentell profylakse i de områder der P knowlesi forekommer. Skal man oppholde seg i skog hvor det er mye makaker, vil noen likevel velge å bruke medikamentell profylakse. Litt spesielt er det at P knowlesi er rapportert ervervet i Singapore, som er antatt å være fri for andre former for malaria. Man skal selvsagt tenke seg muligheten for P knowlesi dersom man står overfor en pasient som har pådratt seg malaria i Sørøst-Asia og spesielt i Malaysia. Det må imidlertid understrekes at det er svært sjelden vi i Norge ser pasienter med malaria ervervet i disse områdene.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Yap FL, Cadigan FC, Coatney GR et al. A presumptive case of naturally occurring Plasmodium knowlesi malaria in man in Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971; 65: 839–40.
2. Singh B, Kim Sung L, Matusop A et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet* 2004; 363: 1017–24.

3. Daneshvar C, Davis TM, Cox-Singh J et al. Clinical and laboratory features of human Plasmodium knowlesi infection. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 852–60.
4. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 165–71.
5. Cox-Singh J, Singh B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? *Trends Parasitol* 2008; 24: 406–10.
6. Vythilingam I, NoorAzian YM, Huat TC et al. Plasmodium knowlesi in humans, macaques and mosquitoes in peninsular Malaysia. *Parasit Vectors* 2008; 1: 26.
7. Jongwutiwes S, Putaporntip C, Iwasaki T et al. Naturally acquired Plasmodium knowlesi malaria in human, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2211–3.
8. Zhu HM, Li J, Zheng H. Human natural infection of Plasmodium knowlesi. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2006; 24: 70–1.
9. Luchavez J, Espino F, Curameng P et al. Human infections with Plasmodium knowlesi, the Philippines. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 811–3.
10. Ng OT, Ooi EE, Lee, CC. Naturally acquired human Plasmodium knowlesi infection, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 814–6.
11. McCutchan TF, Piper RC, Makler MT. Use of malaria rapid diagnostic test to identify Plasmodium knowlesi infection. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1750–2.
12. Bronner U, Divis PC, Färnert A et al. Swedish traveller with Plasmodium knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo: a case report. *Malar J* 2009; 8: 15.
13. Kantele A, Marti H, Felger I et al. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1434–6.
14. Folkehelseinstituttet. Forebygging av malaria hos reisende 2009. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2009. www.fhi.no/dav/9c67f9b20a.pdf [19.11.2009].
15. Smittskyddsinstituttet. Rekommandationer för malariaprofylax 2009. Solna: Smittskyddsinstituttet, 2009: 14–15. www.smittskyddsinstituttet.se/publikationer/ovriga-publikationer/malariaprofylax [19.11.2009].

Manuskriptet ble mottatt 22.4. 2009 og godkjent 26.11. 2009. Medisinsk redaktør Siri Lunde.