

Forekomst og behandling av malaria i Kamerun. Finnes det forskjeller mellom byer og distrikter i behandling og forebygging.



<http://www.geographicguide.net/africa/cameroon.htm>

5.årsoppgave i Stadium IV – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Kristine Rognmo og Astrid Schjelderup Berntsen, MK 05

Veileder: Jon Øyvind Odland. Professor, Institutt for Samfunnsmedisin, UIT

Tromsø 14.09.10

INNHALDSFORTEGNELSE

1	INNLEDNING	3
1.1	RESYMÉ	3
1.2	INTRODUKSJON	4
1.3	MALARIA	6
1.4	PLAN OG MÅLSETTING	6
1.5	METODE	6
2	BAKGRUNN OG TEORI	7
2.1	HISTORISK BAKGRUNN	7
2.2	UTBREDELSE	8
2.3	FOREBYGGING	9
2.3.1	<i>Myggstikkprofylakse</i>	9
2.3.2	<i>Medikamentell profylakse</i>	10
2.3.3	<i>De spesifikke malariamedikamentene som brukes i dag</i>	11
2.3.4	<i>Forebygging hos spesifikke reisegrupper</i>	13
2.4	PATOFYSIOLOGI	15
2.5	SYMPTOMER VED UKOMPLISERT MALARIA	21
2.6	DIAGNOSTISERING	22
2.7	INKUBASJONSTID	22
2.8	IMMUNITET	23
2.9	BEHANDLING AV MALARIA	23
2.9.1	<i>Mål for behandling av ukomplisert malaria</i>	23
2.9.2	<i>Behandling av ukomplisert malaria Plasmodium falciparum</i>	24
2.9.3	<i>Mål for behandling av komplisert malaria</i>	25
2.9.4	<i>Behandling av gravide</i>	26
2.9.5	<i>Ammende kvinner</i>	27
2.9.6	<i>Behandling av barn</i>	27
2.10	MALARIA – KLINISKE KOMPLIKASJONER	27
2.11	STATISTIKK	29
3	PROBLEMSTILLING	30
3.1	RESULTATER FRA KAMERUN	30
3.2	DISKUSJON:	34
3.3	KONKLUSJON:	37
4	REFERANSER	38

1 INNLEDNING

1.1 Resymé

Malaria er en verdensomfattende sykdom som lenge har vært en av de viktigste årsakene til dødelighet i den tredje verden. Vi ønsket å få bedre kjennskap til denne sykdommen og de utfordringene den gir befolkningen i fattige deler av verden. Derfor reiste vi til Kamerun, som er godt representativt for et høyendemisk land i sentral-Afrika. Med denne oppgaven ønsket vi å se om det fantes forskjeller i behandling og forebygging av malaria i by og distrikt.

Metoden vi har brukt er et litteraturstudium, samt en reise til Kamerun hvor vi selv fikk oppleve helsevesenet i landet. Der fikk vi knyttet kontakter som kunne bidra med informasjon til oppgaven. Vi var på to ulike sykehus, ett som lå sentralt i byen og ett i distriktet. Slik fikk vi anledning til å se eventuelle ulikheter. I tillegg var vi på Pasteur Instituttet, som er et anerkjent laboratorium som mottar analyseprøver fra hele landet. Vi fikk intervjuer erfarne pediatere, laboratorieteknikere og annet helsepersonell. Av disse fikk vi vite fordelingen av mottatte blodprøver med spørsmål om malaria, vanligste behandlingsformer, samt tiltak for forebygging. Dette ga oss et godt grunnlag for sammenlikning med litteraturen.

Resultatene viser at Quinine fortsatt er det mest brukte medikamentet både i distrikt og i by. Dette til tross for nye retningslinjer for anbefalt medikasjon av malaria med ACT. Forebygging av smitte ved hjelp av enkle tiltak er komplisert, både av økonomiske og logistiske årsaker. Hele landet rammes av en generell legemangel, og størst er mangelen i distriktene . Dette fører til at en stor andel av befolkningen ikke får oppfølging av profesjonelle helsearbeidere. Konklusjonen er at behandling og forebygging av malariasykdom sannsynligvis vil være betinget av pasientens egen

økonomi, legemiddelindustriens påvirkning og helsearbeidernes faglige kunnskaper, mest enn hvor i landet pasienten bor.

1.2 Introduksjon

Malaria er en av de største helsemessige, økonomiske og sosiale byrdene man står ovenfor i utviklingsland i de tropiske og subtropiske deler av verden.

Malaria forblir en av de største årsakene til morbiditet og mortalitet spesielt i afrikanske områder sør for Sahara, hvor det viser seg at sykdommen fører til 1-2 millioner dødsfall årlig. Utbredelse og utfall av malaria har vist seg å avhenge av flere faktorer, slik som sosioøkonomisk status og grad av ervervet immunitet i miljøet. Gravide, barn og unge er de mest utsatte gruppene. Det er påvist at på grunn av svekket immunforsvar vil barn fra 0 til 5 år i endemiske områder være mest mottakelige for malariainfeksjon. Vi ser en høyere prevalens i denne aldersgruppen enn hos barn over 5 år. Det er forventet at barn som bor i høyendemiske områder gradvis bygger opp immunitet med stigende alder og graden av konstant eksponering til parasitten. (1)

Barn av mødre med lav sosioøkonomisk status og som vanligvis ikke benytter seg av sykehusjenestene, trenger særlig oppmerksomhet i forebyggingen av anemi, som er en hyppig og svært alvorlig konsekvens av parasitten. Malaria falciparum er den som oftest gir alvorlig anemi og den fryktede cerebrale påvirkning. Særlig i de fattige deler av verden møter man mange utfordringer med bekjempelse av malariaparasitten i form av diagnostikk, behandling og ikke minst forebygging. Vi ser at informasjon ut til den store befolkningen ikke når de som trenger det mest, oftest er det de fattige som ikke oppsøker helsevesenet. (1)

Vi reiste i juni 09 til Kamerun, som ligger i et høyendemisk område for malaria, for å samle data samt få en forståelse av helsesystemets oppbygning og utfordringer. Gjennom vår veileder i Tromsø, Jon Øyvind Odland, fikk vi

kontakt med Dr. Richard Njouom ved Pasteur Instituttet i Yaoundé. Dette er et moderne institutt i hovedstaden av Kamerun som daglig analyserer prøver fra helseforetak i hele landet. De arbeider direkte under helsemyndighetene i Kamerun og er et WHO-akkreditert laboratorium. Vi anså dette som et godt utgangspunkt for statistikker og kontaktetablering. De første tre dagene tilbrakte vi ved Pasteurinstituttet. Her ble vi introdusert til Dr. Suzanne Ntone som viste oss behandlingsprinsipper av de forskjellige blodprøver som ble mottatt.

Etter å ha besøkt de forskjellige avdelinger ved instituttet fikk vi tilbringe én dag med laboratorietekniker Mouliom Abas som daglig diagnostiserer malaria ved mikroskopering av blodutstryk. Utstrykene gir svar på type malaria og i hvilket stadium infeksjonen befinner seg i, noe som har konsekvens for behandlingen.

Via vår hovedkontakt Dr. Njouom, fikk vi besøke to sykehus i Yaoundé: Det urbane NPS Centre Hospitalier d'Essos og utkantsykehuset Centre d'Animation Sociale & Sanitaire, CASS. Her fikk vi med egne øyne se de enorme forskjellene en som helsearbeider står overfor i landet og den forskjell i behandling og oppfølging som tilbys pasientene.

Ved CASS utkantsykehus, var det ingen som hadde tid til å snakke med oss, men vi fikk observere en dag på klinikken. Dette sykehuset ligger i en svært fattig del av Yaoundé, noe fasilitetene gjenspeiler. Utslitte bygninger og dårlig utstyr preger hverdagen til disse helsearbeiderne. Ved legevakten var det én pediater og én sykepleier på jobb. På grunn av legemangelen i Kamerun er det ikke uvanlig at sykepleiere arbeider som leger i utkantstrøk.

Ved NPS sykehuset midt i Yaoundé var situasjonen en helt annen. Her ble vi tatt godt i mot av Dr. Oben Enohtanya, sykepleier Brigitte Esaga ved føde- og neonatalavdelingen og Dr. Anne-Esther Nlend ved pediatrik avdeling. Dette moderne sykehuset ble bygd i 1978 med utvidelser i 1992. I dag er det et universitetssykehus, hvor noen av de få medisinstudentene i landet får sin praksis.

For oss var det ønskelig å se mest mulig klinikk rundt malariaproblematikken, vi fikk derfor følge pediater Dr. Nlend. Hun er en svært erfaren spesialist og kunne vise oss mange pasienter med typiske plager for området.

1.3 Malaria

Malaria er en parasittsykdom som smitter mennesker gjennom myggstikk og invaderer røde blodceller. Det finnes fire ulike malaria-parasitter som gir infeksjon hos mennesker; *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* og *Plasmodium malariae*. Mennesket er eneste reservoar for disse parasittene, og parasittene overføres fra menneske til menneske gjennom stikk av blodsugende hunnmygg av *Anopheles*-arten. Malaria forekommer hyppigst i fattige tropiske og subtropiske områder. (2)

1.4 Plan og målsetting

I denne studien ønsker vi å beskrive kliniske og sosiale faktorer som påvirker forekomsten av malaria. En viktig del av studien er også å undersøke nærmere om det er forskjeller i prevalens og behandling i byer og i distriktsområder, samt de tillegg utfordringer man har i diagnostikk og behandling av gravide, barn og unge.

1.5 Metode

Vi har gjennomført en reise til Kamerun, med etablering av kontakter i helsevesenet og infeksjonsekspertene knyttet til det nasjonale Pasteur Instituttet. Egne erfaringer fra feltstudier under dette besøket er knyttet til hvilke tiltak og utfordringer som er i Kamerun; to sykehus i hovedstaden Yaoundé og hospitering ved det moderne laboratoriet til Pasteur Instituttet. Dette instituttet analyserer blodprøver og utfører diagnostikk av malaria for hele landet. Metoden vi har brukt er en litteraturstudie, kombinert med den

datatilgang vi har fått gjennom vårt nettverk i Kamerun. Vi ønsket å utrede og beskrive hva man i dag vet om utbredelse og bekjempelse av malaria i dette landet, som eksempel på et høyendemisk område av Afrika.

2 BAKGRUNN OG TEORI

2.1 Historisk bakgrunn

Malaria er en sykdom som har vært kjent helt siden antikken. Spesielt på 1800-tallet ble det beskrevet mange utbrudd, ofte nær sumpmarker. Det ble påvist allerede i 1880 at det var plasmodier som var årsak til malaria, og med økt forståelse rundt sykdommen ble smitteveiene kartlagt i 1898. Quinine har vært brukt i behandlingen siden 1600-tallet. Behandling og profylakse med kloroquine ble tilgjengelig på 1940-tallet. Det ble på 1950- 1960-tallet forsøkt bekjempelse av malaria i Europa, Nord- og Sør-Amerika og Asia med bruk av insektmidler, hvorav diklor-difenyl-trikloretan (DDT) ble hyppig brukt. Den høye bruken av insektmidler førte imidlertid til resistens mot DDT hos mygg, samt negative ringvirkninger i miljøet. Bekjempelsen ble derfor redusert på 1970-tallet og man så da igjen en økt forekomst av malaria i utviklingsland. (3)

Fram til slutten av 1800-tallet var det ikke uvanlig i Norden med små lokale utbrudd av malaria i brakkvannsområder forårsaket av *Plasmodium vivax*. Sykdommen ble i Norge kaldt koldfeber eller klimatfeber, og særlig områder rundt Oslofjorden var rammet. Det ble etter hvert større utbrudd rundt Hvalerøyene rundt 1850, og det siste lokale utbruddet i Norge var i 1870. (3)

Den første til å oppdage parasitten i blodet til en pasient var franske Charles Louis Alphonse Laveran, en krigskirurg stasjonert i Algerie. Dette var i november 1880. Han fikk Nobels fredspris for det i 1907. (4)

2.2 Utbredelse

I 2008 ble det estimert 863 000 dødsfall på verdensbasis grunnet malaria. De fleste av disse var barn i sub-Sahara Afrika. Malaria forekommer hyppigst i fattige tropiske og subtropiske områder. I mange av de affiserte landene er malaria den ledende årsaken til sykdom og død. I områder med høy transmisjon, er barn som ennå ikke har utviklet immunitet samt gravide som har nedsatt forsvar, de mest utsatte. (5)

Den høyeste andel av transmisjon finnes i Afrika sør for Sahara og i deler av Oseania, som Papua New Guinea. Afrika er den mest affiserte regionen grunnet en kombinasjon av flere faktorer:

- En svært effektiv mygg (*Anopheles gambiae*) ansvarlig for den hyppige overføringen
- Den predominante parasittarten er *P. falciparum*, som er den arten som med størst sannsynlighet forårsaker alvorlig malaria
- Lokale værforhold som tillater overføring av parasitten året rundt
- Knappe ressurser og sosioøkonomisk ustabilitet har forhindret en effektiv bekjempelse av malaria (6)

I kjøligere områder vil transmisjonen være mindre intens og mer sesongavhengig. I disse områdene vil *P. vivax* muligens være mer prevalent da den er mer tolerant for lavere temperaturer.

I mange varmere områder, slik som Sør-Europa og USA, har den økonomiske utviklingen og offentlige helsereformer bidratt til å eliminere malaria. Likevel har de fleste av disse områdene *Anopheles*mygg som kan overføre malaria. En reintroduksjon av sykdommen er derfor en konstant risiko. (7)

I Kamerun er malaria den viktigste årsaken til sykdom og død blant de mest utsatte gruppene, gravide og barn under 5 år. Store deler av landet regnes som epidemisk året rundt og smitteperioden varer fra 7-12 måneder av året. I de nordlige deler av landet samt fjellområdene i vest er transmisjonen lav og varer kun 1-3 måneder.

Statistikken viser at malaria er årsak til

- 35-40 % av dødsfall innenfor helseomsorgen
- 50 % av sykdom blant barn under 5 år
- 40-45 % av medisinske konsultasjoner
- 30 % av hospitaliseringen

Situasjonen i Kamerun ble gradvis forverret grunnet en økning av resistens mot de billige antimalariamedisinene, noe som førte til endring i de nasjonale retningslinjene av behandling i 2004. Helsemyndighetene i Kamerun anbefaler nå kombinasjonsbehandling med Artesunate og Amodiaquine. (8)

2.3 Forebygging

En god forebygging av malariasykdommen innebærer grundig informasjon om sykdommen og dens smitteveier, medikamentell profylakse samt å forhindre myggstikk. Forebygging er særlig viktig i mørket, da malariamyggen er mest aktiv mellom soloppgang og solnedgang og liker seg godt både innendørs og utendørs.

Selv om hovedformålet er utryddelse av malaria, vil dette neppe være gjennomførbart de neste 20 til 30 årene på grunn av utilfredsstillende medikamenter og mangelen på en effektiv vaksine. Likevel er antimalariske medikamenter viktige for å forhindre alvorlige komplikasjoner og død hos individuelle pasienter. Sengenett som er impregnert med insektisider kan redusere sykdom, og dermed også redusere forekomsten av infeksjoner hos befolkning under risiko. I tillegg kan mange vaksineantigen, som nå er under utforskning, redusere overførsel av malaria fra mygg til menneske eller fra menneske til mygg. (9)

2.3.1 Myggstikkprofylakse

Den beste malariaprofylaksen er å beskytte seg mot selve myggstikket, og det finnes mange måter å gjøre dette på. Ved utendørsopphold er det viktig å

bruke middelet dietyltoluamid (DEET) på huden. DEET er det mest brukte stoffet i myggmidler både i Norge og ellers i verden. I Norge er det tillatt med DEET med konsentrasjon på 20 % og den gir beskyttelse fra en til tre timer. Insektmidler som inneholder picardin (kalles også icarin, picaridine, hépidanine, Bayrepel®) har vist seg like effektive som langvarig bruk av DEET, men uten å gi hudproblemer. Andre effektive myggmidler er diethylmetylbenzamid og produkter utviklet fra citron-eucalyptusblader (som inneholder p-menthan-3,8 diol). (Bruk av soyaolje, citronellaolje, urteekstrakter eller homeopatiske stoffer som myggmidler frarådes.) Klær og myggnett bør settes inn med permetrin, som holder både mygg og andre insekter, veggdyr o.l. borte. Impregneringen kan gjøres ved å spraye tekstilene i luftige rom slik at de blir fuktige. Sprayingen kan også gjennomføres i en plastpose. Permetrin er giftig ved innånding, mens det i tørr tilstand ikke er skadelig. (9)

Det er viktig å oppholde seg minst mulig utendørs uten hudbeskyttelse etter solnedgang. Kroppen burde beskyttes med klær slik at minst mulig hud er tilgjengelig: sokker, lange bukser, lange gensere, gjerne klær impregnert med myggmiddel. Å sove under myggnetting er en viktig forebygging, både innen- og utendørs. Myggnett med permetrinimpregnering er anbefalt og er viktigst i områder med høy malariaforekomst. (9)

Innendørsarealet man oppholder seg i må gjøres mest mulig myggfritt. Det anbefales å bruke myggnetting i dører, vinduer og ventiler og ikke slå på lys før alle vinduer og dører er lukket. Det kan være lurt å hente informasjon fra den lokale befolkningen angående malariaforekomsten i det området man befinner seg i. Hotellrom med aircondition regnes som trygge. (9)

2.3.2 Medikamentell profylakse

Medikamentell profylakse mot malaria i kombinasjon med bekledning og myggnett er viktig. Hovedformålet er å beskytte seg mot den dødelige formen av malaria: *Plasmodium falciparum*.

Kloroquine er en effektiv kjemoprofylakse i de delene av verden hvor *P. falciparum* ikke har utviklet resistens. I de fleste høyendemiske områder for malaria må reisende nå ta en nyere og sterkere medisinkombinasjon.

Ingen av medikamentene gir fullstendig beskyttelse mot malaria. Medikamentene med primærprofylakse, også kalt kausal profylakse, har innvirkning på den pre-erytrocyttære fase, det vil si i inkubasjonstiden før parasittene når erytrocyttene (f.eks. Atovakvon-proguanil). Andre medikamenter virker ved å hemme formeringen av parasittene i erytrocyttfasen (Kloroquine, Meflokin), og benevnes schizontocider. Dette kalles suppresjonsprofylakse. (9)

Bivirkninger kan forekomme ved alle disse medikamentene, derfor er det viktig å unngå medikamentell profylakse så langt det lar seg gjøre. Ved korttidsbruk er bivirkningene som regel alltid reversible. Ingen malariaprofylakse er helt sikker, og vi må derfor alltid mistenke malariagjennombrudd ved uklar febersykdom og oppsøke lege raskt. Dette gjelder ikke bare under reisen, men også de første månedene etter hjemkomst. Malaria har vanlig inkubasjonstid på 1-4 uker, men ved bruk av medikamentell profylakse kan inkubasjonstiden øke. Dersom en har blitt smittet med en delvis resistent parasitt, kan denne formere seg igjen når medikamentet er ute av kroppen. (9)

2.3.3 De spesifikke malariamedikamentene som brukes i dag

a) Atovakvon-proguanil (Malarone®)

Dette medikamentet er velutprøvd hos voksne og det er ikke registrert alvorlige bivirkninger. Bivirkninger som kan forekomme ved Atovakvon-proguanil er utslett, håravfall, munnsår og lette abdominale plager.

Medikamentet har en annen sammensetning enn aminokinolonene og gir ikke nevropatiske bivirkninger, ei heller påvirkning av hjertets ledningssystem. Atovakvon-proguanil egner seg derfor bra når man anbefaler

beredskapspakke til selvbehandling. Medikamentets virkning er at det dreper både haptiske og erythrocyttære schizonter. Medikamentet skal tas fra en dag før avreise til en uke etter opphold i malariaområde. Oppholdet bør ikke overskride 28 dager ved denne profylaksen. (9)

b) Meflokin (Lariam®)

Dette medikamentet brukes profylaktisk i områder hvor det forekommer Kloroquineresistente parasitter. Medikamentet virker på de aseksuelle intraerythrocyttære formene av humane malariaparasitter: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* og *P. vivax*. Ved bruk av denne profylaksen sees bivirkninger i form av søvnproblemer, mareritt, depresjon, forvirring, svimmelhet og koordinasjonsproblemer. Hyppigheten er riktignok ikke så høy, henholdsvis 8,8 % hos kvinner og 2,6 % hos menn. Kvinner får høyere serumkonsentrasjoner enn menn. Det kan dermed forklare forskjellen. (9)

Meflokin kan brukes i profylaksedoser i flere år. De fleste bivirkningene som oppstår har vist seg å komme når tre doser er tatt. Dersom reisende er usikre på om de tåler Meflokin som malariaprofylakse, kan medisineringsen påbegynnes to til tre uker før avreise. Dersom det oppstår bivirkninger etter noen ukers bruk, er det bedre å halvere den ukentlige dosen istedetfor å seponere profylaksen. (9)

c) Doksisyklin

Dette er ikke en anbefalt malariaprofylakse, men brukes i enkelte områder med lite turisme i Thailand, Kambodsja og Burma. Doksisyklin kan være et alternativ dersom den reisende ikke kan bruke Meflokin eller Atovakvon-proguanil. Det er ikke anbefalt å bruke dette medikamentet i over tre måneder, da dette kan føre til resistens hos diverse andre mikrober. (9)

d) Hydroksykloroquinesulfat (Plaquenil®) og Proguanil (Paludrine®)

Det brukes sjeldent Kloroquineforbindelser i malariaprofylakse til turister. Det er effektivt mot *P. vivax*, men de stedene hvor denne malariasorten dominerer, anbefales det heller myggstikkprofylakse fremfor medikamentell

profylakse. I Afrika er det høy risiko for Kloroquineresistent malaria, og da anbefales ikke lenger Kloroquine, ei heller i kombinasjon med Proguanil. (9)

2.3.4 Forebygging hos spesifikke reisegrupper

a) Innvandrere på besøk i tidligere hjemland

Innvandrere som kommer hjem til Norge etter besøk i sitt tidligere hjemland, er den største gruppen som blir diagnostisert med malaria både i Norge og i andre vesteuropeiske land. Størst risiko finnes hos mennesker med pakistansk og afrikansk bakgrunn. Disse folkegruppene vurderer ikke malariaprofylakse, da de ofte ikke tenker at de har svekket immunitet mot malaria og at barna har manglende immunitet. Dersom de reiser i regnperioden og i områder med svekket helsetilbud, er risikoen for smitte enda større. I slike tilfeller vil det være viktig å gi medikamentell profylakse i tillegg til myggstikkprofylakse. (9)

b) Ryggsekkurister

Turister som reiser mye og befinner seg mye utendørs og gjerne i myggfylte områder er særlig utsatte. Her vil det være viktig med medikamentell profylakse i kombinasjon med myggstikkprofylakse. (9)

c) Gravide

Gravide som reiser i høyendemiske områder vil være under særlig risiko.

Dette skyldes flere faktorer:

- de mest effektive forebyggende medisinene bør ikke tas av gravide i første trimester av svangerskapet
- gravide blir stukket dobbelt så ofte av malariainfisert mygg
- gravide har økt risiko for å utvikle alvorlig sykdom og død ved smitte

Smitte med *P. falciparum* hos gravide kan forårsake abort eller prematur fødsel. Derfor skal gravide frarådes fra å reise til høyendemiske malariaområder. Dersom dette ikke kan unngås, må den gravide få adekvat medikamentell profylakse. I første trimester frarådes bruk av Meflokin på

grunn av økt fare for spontanabort. Graviditet bør også unngås de første tre månedene etter avsluttet profylakse. Det har ikke blitt påvist økt forekomst av fosterskader ved bruk av Meflokin i andre og tredje trimester. (9)

Bruk av Atovakvon-proguanil (Malarone) eller Meflokin (Lariam) under graviditet bør kun gjøres dersom de forventede fordeler for moren overveier mulig risiko for foster. (9)

Det viktigste for gravide som reiser i malariaområder, er å være svært nøye med myggstikkprofylaksen. Doksisyklin er kontraindisert under graviditet. (9)

c) Små barn

Barn under 5 år har høyere risiko for å få malaria med et ondartet forløp. Selv *P. vivax* malaria som ikke er særlig aggressiv, kan være dødelig for små barn. Sykdomsforløpet kan være ukarakteristisk og *P. falciparum* malaria kan ha et stormende forløp. Det er begrenset erfaring angående medikamentbruk og profylakse hos barn. Det anbefales ikke med profylaktisk behandling med Meflokin (Lariam) hos barn under 5 kg, ei heller Malarone hos barn under 11 kg. Doksisyklin er kontraindisert hos barn under 12 år.

Hydroksykloroquinesulfat og Proguanil (Paludrine) kan benyttes til de minste barna, helt fra fødselen av. Det er svært viktig med god myggstikkprofylakse hos barn. (9)

e) Immunsvekkede personer

Personer med immunsvikt kan være mer utsatt for å utvikle alvorlig malaria. Dette gjelder også personer som bruker immunsupprimerende medisiner samt TNF-alfa-blokkere. Av den grunn vil det være svært viktig å informere denne pasientgruppen om alvorlighetsgraden dersom de får smitte av malaria. De trenger god rådgivning og grundig innsikt i myggstikkprofylakse, særlig ved reise i høyendemiske områder. Dersom de skal reise i områder som vanligvis ikke krever medikamentell profylakse, kan det likevel vurderes å skrive ut medisiner for denne pasientgruppen. (9)

f) Reisende som befinner seg langt fra lokalt helsevesen.

Dersom den reisende skal befinne seg mer enn en dagsreise unna lokalt helsevesen i høyendemisk malariaområde, kan det være nyttig å ha en beredskapspakke for selvbehandling. (9)

2.4 Patofysiologi

Det som primært forårsaker sykdom ved malaria er destruksjon av erythrocytter, frigivelse av parasitt- og erythrocyttmaterial til sirkulasjonen og vertens påfølgende reaksjon til disse hendelsene. Man sier derfor at malaria er en intravaskulær infeksjon.

P. falciparum infiserte erythrocytter går i tillegg inn i kapillærer og venyler til vitale organer som igjen forstyrrer den mikrosirkulatoriske flowen og vertesvevets metabolisme. Denne varianten av malaria er svært dødelig, mens de tre andre malariaparasittene sjelden er dødelig.

Ved starten av en febril tilstand hos en pasient anslår man at verten har ca 10^8 malariaparasitter i kroppen. I epidemiske områder, kan en pasient med antitoksisk immunitet tåle en parasitemi opp til ca 10^7 per ml blod uten å kjenne seg syk. (10)

Alvorlighetsgraden av en infeksjon avhenger av mange verts- og parasittfaktorer. Blant annet er vertens alder viktig for skadeomfanget på de vitale organer.

Barn er mer utsatt for å utvikle alvorlig anemi, hypoglykemi og krampeanfoll, mens voksne individer er mer utsatt for ikterus samt å utvikle renal svikt eller akutt lungeødem.

Alvorlig malaria er relativt uvanlig hos babyer, men dersom de utvikler sykdom er dødeligheten høyere enn hos nyfødte og barn. (10)

I en infisert blodcelle vil malariaparasitten vokse inni erythrocytten. Den normalt fleksible bikonkave platen blir progressivt mer kuleformet og stiv, overflaten blir irregulær og dekt av små utspring. Infiserte celler er vanskeligere å filtrere gjennom kapillærene grunnet den stive formen. (10)

Patogenese av koma som følge av *P. falciparum* malaria er assosiert med 15-20 % dødelighet, likevel vil 90 % av barn og over 98 % av voksne overlevende tilhøre uten sekvele. Videre vil majoriteten av de med sekvele ha en god prognose for å bli helt frisk. (10)

Økt cerebral laktatproduksjon indikerer en signifikant anaerob respirasjon, men det er uklart om dette alene resulterer i komatøs tilstand. Det antas at den metabolske tilstanden som oppstår i tillegg til svært metabolsk aktive parasitter forstyrrer nervernes signaloverføring, men hvordan dette eksakt foregår er ikke kjent.

Noen pasienter med alvorlig *P. falciparum* malaria, spesielt små barn, kan komme i en status epilepticus. De vil kunne gjenoppnå bevissthet når anfallet er over. (10)

Det er en svak økning i systemisk vaskulær permeabilitet ved alvorlig malaria, som sammen med en økning i det cerebrale blodvolumet vil påvirke det intrakranielle trykket (ICP).

Økningen av det intracerebrale blodvolumet er en konsekvens av den mengde sirkulerende blod som trengs for å opprettholde tilfredsstillende cerebral perfusjon og den betydelige plasskrevende statiske massen beslaglagt av de parasittinfiserte erytrocyttene.

Barn er spesielt sårbare etter lukking av furene da det er relativt mindre rom for kranieell ekspansjon enn hos voksne.

Noen pasienter med cerebral malaria dør grunnet akutt respiratorisk arrest med neurologiske symptomer som tyder på hjernestammekompresjon.

Likevel er ikke direkte målt ICP en god nok indikator på utfall, da de samme neurologiske funn kan, med unntak av unormal pupillerespons, være tilstede i mange timer hos pasienter som overlever. (10)

Renal svikt er en vanlig manifestasjon hos voksne pasienter med alvorlig *P. falciparum* malaria, som resultat av spesifikk immunmediert skade. Omtrent halvparten av disse pasientene vil ha tegn på svekket nyrefunksjon, og mange vil trenge livslang dialysebehandling. Nyresvikt er sjeldent hos afrikanske

barn med alvorlig *P. falciparum* malaria, selv om mild svekkelse av nyrefunksjonen ikke er uvanlig.

Nyresvikten kommer som direkte følge av akutt tubulær nekrose, og man ser at mange barn er relativt resistente mot tubulære skader uansett årsak. (10)

Lungefunksjonen er vanligvis normal ved malariainfeksjon, men pasienter med alvorlig *P. falciparum* malaria, spesielt gravide, kan utvikle akutt lungeødem på grunn av plutselig økning i pulmonalkapillær permeabilitet. (10)

Væskebalanse og elektrolyttforandringer er en utfordring hos de fleste pasienter med malaria. Pasienter med alvorlig malariainfeksjon som ikke har inntatt parenteral væske er ofte dehydrert, særlig om de har vært syke noen dager. Påfølgende rehydrering øker plasmavolumet, mens ekstracellulært volum er normalt. Mild hyponatremi og hypokloremi er vanlig, særlig ved alvorlig malaria, men til tross for kraftig hemolyse er serumkaliumkonsentrasjon vanligvis normal.

Acidose er et klassisk kjennetegn på alvorlig malaria. Måling av pH og bufferkapasitet er en presis prognostisk indeks. Acidosen er i hovedsak forårsaket av laktatsyre, som er en viktig årsak til mortalitet. Opphopning av andre organiske syrer og svekket hydrogenionekstraksjon grunnet redusert nyrefunksjon bidrar også til acidose. (10)

Anemi er en uunngåelig konsekvens av malaria. Generelt kan man si at graden av anemi korresponderer med varigheten og alvorlighetsgraden av infeksjonen. Patogenesen til anemi er multifaktoriell. Det er en automatisk destruksjon av parasittinfiserte røde blodceller med schizont ruptur. Selv om ikke alle er dødsdømte, på grunn av at milten kan ekstrahere unge parasitter og etterlate engangsinfiserte erythrocytter intakte. Samtidig skjer en økt destruksjon av friske røde blodceller som svarer til sykdommens alvorlighetsgrad. Ved alvorlig malaria utvikles anemi svært hurtig. (10)

Overlevelsen av de røde blodcellene er redusert ved malaria, og dette er uaffisert av kortikosteroidbehandling. Den patofysiologiske konsekvensen av

anemi er redusert frakt av oksygen. Oksygenleveringen er opprettholdt av økt kardiell index, og et kompensatorisk høyreskift i oksygen-dissosiasjonskurven.

I områder med lav og middels transmisjon av *P. falciparum*, er alvorlig anemi grunnet malaria en vanlig årsak til sykehusinnleggelse i barndommen. I områder med høy transmisjon er anemi hovedmanifestasjonen for alvorlig malaria og forekommer hovedsaklig hos unge. Alvorlig anemi er dødelig. Mortaliteten øker kraftig når hematokritkonsentrasjonen faller under 5g/dl, særlig kombinert med rask og dyp respirasjonsfrekvens, som indikerer assosiert metabolsk acidose. Tidligere ble død sett som følge av kardiell svikt, mens senere studier har foreslått at vevshypoksi og alvorlig metabolsk acidose er en viktigere faktor, noe som igjen understreker nødvendigheten av umiddelbar blodtransfusjon til disse pasientene. (10)

Milten øker raskt i størrelse ved malariainfeksjon. Det er assosiert med økt kapasitet til å fjerne røde blodceller fra sirkulasjonen både ved Fc-reseptormedierte mekanismer og filtrering av deformerte blodceller. Milten spiller en sentral rolle i å begrense den akutte ekspansjonen av malariainfeksjon ved å fjerne de parasittholdende erythrocytter. Følgelig vil en manglende miltkapasitet raskt forverre alvorlighetsgraden av en malariainfeksjon. (10)

Blackwater-fever refererer til massiv intravaskulær hemolyse og passasje av mørkerød, brun, eller vanligvis sort urin. Denne tilstanden kan skyldes tre omstendigheter:

- Når pasienter med glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PD) mangel tar et oksydant medikament uavhengig om de har malaria eller ikke
- Når pasienter med G6PD mangel har malaria og mottar behandling med Quinine eller Artemisininderivater
- Når pasienter med alvorlig *P.falciparum* malaria som er behandlet med Quinine eller Artemisininderivater og har normale erythrocytt-G6PD nivåer

Blackwater-fever er vanligvis ikke forbundet med nyresvikt, selv om forbigående nyresvekkelse er vanlig. (10)

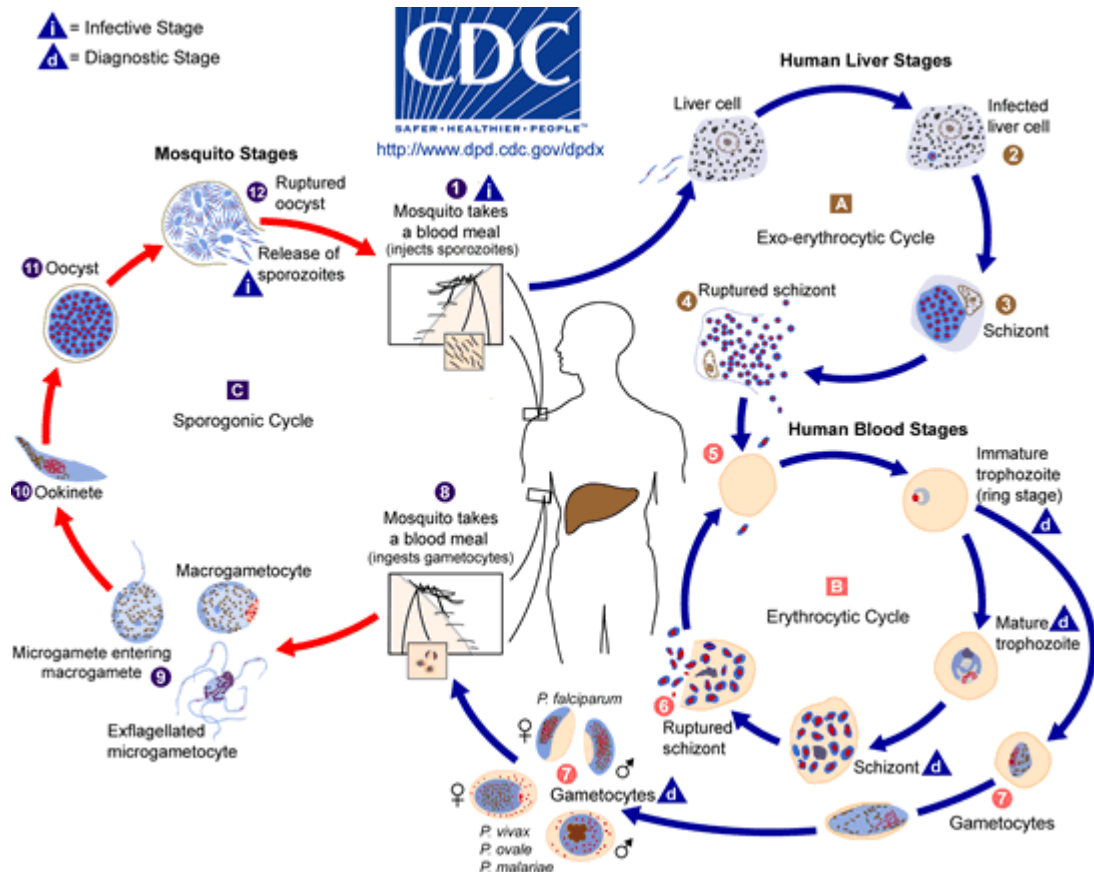
Hepatisk dysfunksjon og ikterus er vanlig ved alvorlig malaria, særlig hos voksne. Det forekommer redusert koaguleringsfaktorsyntese, metabolsk clearance av medikamenter og bilirubinutskillelse. I tillegg får man svikt i glukoneogenesen som bidrar til laktacidose og hypoglycemi. Dog er leversvikt svært sjeldent. Ikterus ved malaria har hemolytisk, hepatisk og cholestatiske komponenter.

Hypoglykemi er tett assosiert med hyperlaktatemi og er et resultat av de samme patofysiologiske prosessene;

- Økt perifert behov for glukose som følge av anaerob glykolyse (Pasteur effekten)
- Økt metabolske behov ved febril sykdom, en hypermetabolsk tilstand med økt glykolyse
- Obligatoriske krav fra parasittene som bruker glukose som primært drivstoff (økt etterspørsel)
- Variabel svikt i hepatisk glukoneogenese og glukogenolyse (redusert tilgang) (10)

Hepatisk glykogen blir raskt oppbrukt. Man antar at en fastende voksen person har lagret nok til ca to døgn, mens ett barn har kun et lager som holder nok glykogen for ca 12 timer. Hypoglykemi forårsaker dysfunksjon i nervesystemet. (10)

Ved graviditet er kvinner mer utsatt for malaria. Dette skyldes mest sannsynlig en supprimert systemisk- og placentacellemediert immunrespons. Det er en intens avgrensning av *P. falciparum* infiserte erytrocytter i placenta. Dette leder til fortykkelse av synsytotrofoblastene, unormal ureterplacental blodstrøm, og en utilstrekkelig placentafunksjon. Fosterveksten hemmes som følge av dette. Lokal produksjon av inflammatoriske cytokiner som krysser placentabarrieren kan også bidra til hemmet fostervekst. Maternell mortalitet ved alvorlig malaria når 50 % og fosterdød er vanlig. (10)



The malaria parasite life cycle involves two hosts. During a blood meal, a malaria-infected female *Anopheles* mosquito inoculates sporozoites into the human host **1**. Sporozoites infect liver cells **2** and mature into schizonts **3**, which rupture and release merozoites **4**. (Of note, in *P. vivax* and *P. ovale* a dormant stage [hypnozoites] can persist in the liver and cause relapses by invading the bloodstream weeks, or even years later.) After this initial replication in the liver (exo-erythrocytic schizogony **A**), the parasites undergo asexual multiplication in the erythrocytes (erythrocytic schizogony **B**). Merozoites infect red blood cells **5**. The ring stage trophozoites mature into schizonts, which rupture releasing merozoites **6**. Some parasites differentiate into sexual erythrocytic stages (gametocytes) **7**. Blood stage parasites are responsible for the clinical manifestations of the disease.

The gametocytes, male (microgametocytes) and female (macrogametocytes), are ingested by an *Anopheles* mosquito during a blood meal **8**. The parasites' multiplication in the mosquito is known as the sporogonic cycle **C**. While in the mosquito's stomach, the microgametes penetrate the macrogametes generating zygotes **9**. The zygotes in turn become motile and elongated (ookinetes) **10** which invade the midgut wall of the mosquito where they develop into oocysts **11**. The oocysts grow, rupture, and release sporozoites **12**, which make their way to the mosquito's salivary glands. Inoculation of the sporozoites **1** into a new human host perpetuates the malaria life cycle. (11)

2.5 Symptomer ved ukomplisert malaria

Det klassiske malariaanfallet varer 6 til 10 timer i form av:

- Et froststadie (følelse av kulde, skjelvinger)
- Et varmestadie (feber, hodepine, oppkast og anfall hos små barn)
- Et svettestadie hvor temperaturen går mot normal

Klassisk vil anfallene forekomme annenhver dag ved *P. falciparum*, *P. vivax* og *P. ovale* og hver tredje dag ved *P. malariae*. (12)

De vanligste kombinasjoner ved malaria er følgende symptomer:

- Feber
- Frostrier
- Svette
- Hodepine
- Kvalme og oppkast
- Muskelsmerter (12)

Kliniske funn kan bestå av:

- Stigende temperatur
- Klam hud
- Nedsatt allmenntilstand
- Forstørret milt
- Mild ikterus
- Forstørret lever
- Økt respirasjonsrate (12)

Diagnostisering av malaria avhenger av identifisering av parasitten i blodutstryk. Andre blodprøvefunn kan være:

- Mild anemi
- Mild trombocytopeni
- Økt bilirubin
- Økte aminotransferaser (12)

Vi regner malaria som alvorlig når infeksjonen kompliseres av alvorlig organsvikt eller abnormaliteter i pasientens blod eller metabolisme. (12)

2.6 Diagnostisering

Det er svært viktig med en rask diagnostisering av en malariasyk pasient, ikke bare for prognosen for pasienten, men også for å unngå videre spredning via lokale mygg i området.

I lavendemiske områder kan det være en utfordring da klinikerne ikke har like god erfaring med denne sykdommen. Det er derfor viktig å kartlegge en eventuell utenlandsreise, symptomdebut og karakter, samt de kliniske funn. En infeksjon kan resultere i et bredt spekter av symptomer, alt fra milde symptomer til alvorlige og i noen tilfeller død. Malaria blir som regel kategorisert som ukomplisert eller alvorlig. (13)

De første symptomene er ofte lite spesifikke og kan bli funnet i mange andre sykdomsforløp, som for eksempel influensa. Dette er typisk feber, frostrier, svettetokter, hodepine, muskelverk, kvalme og oppkast.

Ved alvorlig malaria (forårsaket av *P. falciparum*) er de kliniske funnene mer karakteristiske. Man vil da kunne se forvirring, koma, nevrologiske utfall, alvorlig anemi samt respiratoriske utfall som vil kunne rette mistanken mot malaria. (13)

2.7 Inkubasjonstid

I etterkant av ett infisert bitt fra en Anophelesmygg, vil det ta tid før de første symptomene gir seg til kjenne. For malaria vil denne inkubasjonstiden vanligvis variere fra 7 til 30 dager.

Dersom antimalariamedisin er tatt som profylakse kan dette forsinke symptomdebuten med uker og måneder etter at den reisende har forlatt malariaområdet.

En slik forsinkelse mellom eksponering og utvikling av symptomer kan resultere i feildiagnostisering, og det er derfor svært viktig å få opplysninger om de siste 12 måneders reisehistorikk. (12)

2.8 Immunitet

Vertens tidligere eksposisjon av malaria og alder bestemmer graden av antiparasittisk og antitoksisk immunitet.

Tilegnet immunitet påvirkes i stor grad av individet og miljøfaktorer. Etter gjentatte angrep av malaria vil personen utvikle en delvis beskyttende immunitet. Slike semi-immune personer kan fortsatt bli smittet av malariaparasitter, men slipper mest sannsynlig å utvikle alvorlig sykdom.

(14)

I områder med *P. falciparum*overføring er nyfødte beskyttet av antistoffer fra placenta de første levemånedene. Disse antistoffene vil gradvis minke og barnet blir derfor svært sårbart for infeksjon og påfølgende død. Dersom de blir smittet og overlever i ung alder (2-5 år) vil de utvikle den beskyttende semi-immune status.

I høyendemiske områder er småbarn svært utsatte og er derfor et prioritert mål i arbeidet med å beskytte mot malaria.

I de lavendemiske områder er infeksjonen mindre hyppig, mange har derfor ikke utviklet immunitet. I disse områdene rammer sykdommen i alle aldre og epidemier er ikke uvanlige. (14)

2.9 Behandling av malaria

2.9.1 Mål for behandling av ukomplisert malaria

Ukomplisert malaria er definert som symptomatisk malaria uten tegn til alvorlighet eller tegn til dysfunksjon av vitale organer. Symptomene på ukomplisert malaria er som nevnt uspesifikke. Ukomplisert malaria vil derfor hovedsaklig være mistenkt klinisk sett ved reisehistorie og feber. Målet ved behandling av ukomplisert malaria er å eliminere infeksjonen så raskt som mulig. Dette forhindrer utvikling av mer alvorlig sykdom og påfølgende mortalitet assosiert med behandlingssvikt. For folkehelsa er målet å forhindre smitte av infeksjonen til andre, for eksempel ved å minske

infeksjonsreservoaret samt forhindre økende forekomst av resistens mot malariamedisin. (15)

2.9.2 Behandling av ukomplisert malaria Plasmodium falciparum

For å forhindre resistens ved behandling av *P. falciparum* ved monoterapi, og for å øke utfallet av behandlingen, har WHO anbefalt Artemisinin-basert kombinasjonsterapi (ACT) ved behandling av ukomplisert *P. falciparum* malaria. Selv om den gunstige effekten av Artemisinin-baserte kombinasjoner er bevist, er det fortsatt geografisk variasjon. Det er derfor viktig at de utsatte landene måler effekten av ACT, slik at den lokalt best egnede varianten kan benyttes i behandling. (15)

Artemisinin-basert kombinasjonsterapi:

Dette er en kombinasjon der en komponent er Artemisinin og det andre er dens derivat (Artesunat, Artemether, Dihydroartemisinin). Artemisininer fører til rask eliminering av parasittemien og rask bedring av symptomene ved å redusere parasittantallet mer effektivt enn de andre tilgjengelige antimalariamedisinene. Ettersom Artemisinin og dens derivater elimineres raskt er det anbefalt med en kur på syv dager. Behandlingstiden kan reduseres til 3 dager dersom den benyttes sammen med antimalaria med lengre halveringstid. (15)

En tilleggsfaktor som gjør Artemisinin velegnet, er evnen til å redusere gametocyttenes bæreegenskaper og dermed også overførselen av malaria. Dette fører til bedre malariakontroll, spesielt i de lavendemiske områder. (15)

Det er anbefalt å bruke Artemisinin i minst tre dager for å eliminere minst 90 % av parasittene. I kombinasjonsterapi med et annet antimalariamiddel med lengre halveringstid (f. eks. artemisinderivater), vil dette andre middelet ta de resterende 10 % av parasittene. Slik reduserer en potensialet for resistensutvikling. (15)

Det finnes flere alternativer av ACT som brukes i behandlingen av ukomplisert *P. falciparum*. Blant disse er det minimale forskjeller i oral absorpsjon og biotilgjengelighet. Det som derimot påvirker effekten er hvilken kombinasjonsmedisin man velger å bruke. ACTs effekt påvirkes av resistens til Artemisins kombinasjonsmedisiner. Kombinasjonene som er anbefalt av WHO er: (15)

1. Artemether og Lumefantrine
2. Artesunate og Amodiaquine
3. Artesunate og Mefloquine
4. Artesunate og Sulfadoxine-pyrimethamin
5. Dihydroartemisinin og Piperaquine

Behandlingssvikt innen 14 dager:

Behandlingssvikt i løpet av en 14-dagers behandling med ACT er svært uvanlig. Behandlingssvikt forekommer derimot oftere to uker etter initial behandling. Ved behandlingssvikt innen 14 dager etter behandlingsstart skal dette behandles med en andrelinje antimalaria. Dette kan være:

- et alternativ ACT som er kjent for å ha behandlingssvirkning i området
- Artesunate og Tetracycline eller Doxycyclin eller Clindamycin gitt i totalt 7 dager
- Quinine og Tetracycline eller Doxycyclin eller Clindamycin gitt i totalt 7 dager (15)

2.9.3 Mål for behandling av komplisert malaria

Hovedformålet ved behandling av alvorlig malaria er å forhindre død. Ved behandling av cerebral malaria vil også et viktig element være å forhindre neurologiske sekveler. Ved behandling av alvorlig malaria hos gravide er hovedfokus å redde mors liv. Mortaliteten ved ubehandlet alvorlig malaria er tilnærmet 100 %. Ved rask og effektiv antimalariabehandling vil mortaliteten kunne falle til 15-20 %. Død ved alvorlig malaria forekommer ofte i løpet av

få timer, derfor er det svært viktig at terapeutiske konsentrasjoner av en effektiv antimalariamedisin oppnås så tidlig som mulig. (15)

Spesifikk antimalariabehandling:

Det er essensielt at effektiv, parenteral eller rektal antimalaria behandling i fulle doser gis øyeblikkelig ved alvorlig malaria. Det finnes to klasser av medisin som er tilgjengelig for parenteral behandling av alvorlig malaria:

- Quinine og Quinidine
- Artemisininderivater (Artesunate, Artemether og Artemotil)

Parenteral Kloroquine er ikke lenger anbefalt ved behandling av alvorlig malaria på grunn av utbredt resistens. (15)

Artemisinderivater:

Flere artemisinderivater har vært brukt i behandlingen av alvorlig malaria. Et randomisert forsøk i Sørøst-Asia som sammenlignet Artesunate og Quinine, viste klar fordel ved bruk av Artesunate. Dette, i samråd med flere andre forsøk, har resultert i at intravenøs Artesunate er den anbefalte behandlingen hos voksne med alvorlig malaria. Det finnes derimot ikke nok data av barn til å trekke konklusjoner i denne pasientgruppen. (15)

Quinine:

Behandling med Quinine ved alvorlig malaria var etablert før moderne kliniske prøvemethoder var utviklet. Det finnes ulike salter av Quinine som har blitt utviklet for parenteral bruk, men den mest brukte er Dihydrochloride. Rask administrering av Quinine er utrygt. Hver dose av parenteral Quinine må administreres langsomt og under svært kontrollerte forhold ved infusjon. (15)

2.9.4 Behandling av gravide

Gravide kvinner som har symptomatisk akutt malaria er en høyrisikogruppe, og de må raskt få effektiv behandling. Malariasmitte under graviditeten er assosiert med lav fødselsvekt, økende anemi og også større fare for alvorlig

malaria og død. I første trimester er det trygt å bruke Quinine, Kloroquine, Clindamycin og Proguanil. Gravide kvinner i første trimester med ukomplisert *P. falciparum* malaria burde behandles med Quinine og Clindamycin i 7 dager. Dersom denne behandlingen ikke virker tilfredsstillende kan man da gi Artesunate og Clindamycin i 7 dager. I andre og tredje trimester er det anbefalt å bruke artemisininderivater, da det antas at fordelene med medikamentbruken er større enn ulempene. Da burde det velges en ACT som er kjent med å være effektiv i det landet eller alternativt Artesunate i kombinasjon med Clindamycin i 7 dager. (15)

2.9.5 Ammende kvinner

Medikamentmengden som overføres til brystmelken og som konsumeres av spedbarn er relativt små. Tetracycliner er kontraindisert for ammende mødre ettersom det kan påvirke barnets bein og tenner. Ammende kvinner burde derfor få den anbefalte antimalariabehandling for det området de er fra, inkludert ACT, men unntatt Primaquine og Tetracycline. (15)

2.9.6 Behandling av barn

ACT burde være førstelinjebehandling hos barn med ukomplisert malaria. Det skal følges nøye med i behandlingen for å oppnå riktig dosering og sørge for at medikamentet inntas riktig. Dersom barnet ikke klarer å svelge antimalariamedisinen skal det henvises til et helsesenter eller sykehus. Dersom barnet ikke kan komme til sykehus innen 6 timer, er det indikert å gi rektal Artesunate. (15)

2.10 Malaria – Kliniske komplikasjoner

Prognosene er gode ved ukomplisert malaria. Prognosen er generelt også god ved rask behandling uansett malariatype. (12)

Ved *P. falciparum* malaria med vedvarende feber kan det imidlertid oppstå komplikasjoner som kan gi et alvorlig forløp og død. Komplikasjoner kan være alvorlig blodmangel, nyresvikt og leverskade. Komplikasjonene som kan oppstå ved alvorlig malaria er: (12)

- Cerebral malaria, med avvikende oppførsel, svekket bevissthet, krampeanfall, koma, eller andre neurologiske avvik
- Alvorlig anemi på grunn av hemolyse
- Hemoglobinuri på grunn av hemolyse
- Akutt respiratorisk distress syndrom (ARDS), en inflammatorisk reaksjon i lungene som hemmer oksygenutvekslingen, som kan oppstå selv etter at parasittmengden har sunket etter behandling
- Uregelmessighet i blodkoagulasjonen
- Lavt blodtrykk på grunn av kardiovaskulært kollaps
- Akutt nyresvikt
- Hyperparasitemi, hvor mer enn 5 % av de røde blodcellene er infisert av malariaparasitten
- Metabolsk acidose (overflødig aciditet i blod og vevsvæske), ofte i assosiasjon med hypoglycemi
- Hypoglycemi. Dette kan også forekomme hos gravide kvinner med ukomplisert malaria, eller etter behandling med Quinine

Andre manifestasjoner av malaria:

- Nevrologiske defekter kan av og til være persisterende etter cerebral malaria, særlig hos barn. Slike defekter kan være problemer med bevegelse (ataksi), palsier, språkvansker, døvhet og blindhet
- Tilbakevendende infeksjoner med *P. falciparum* kan forårsake alvorlig anemi. Dette forekommer særlig hos unge barn i subtropiske Afrika med hyppige infeksjoner som behandles inadekvat
- Malaria under graviditet, særlig *P. falciparum*, kan forårsake alvorlig sykdom hos mor, og kan føre til prematur fødsel, eller fødsel av et svært lavvektig barn
- I sjeldne tilfeller kan *P. vivax* malaria forårsake miltruptur
- Ved kronisk eller hyppig infeksjon av *Plasmodium malariae* kan det gi nefrotisk syndrom
- Hyperreaktiv malaria splenomegali (kalles også tropisk splenomegali syndrom) forekommer sjelden. Den skyldes en unormal immunrespons på gjentatte malaria infeksjoner. Sykdommen karakteriseres med en svært forstørret milt og lever, unormale immunologiske funn, anemi, og en mottakelighet for andre infeksjoner (for eksempel hud eller respiratoriske infeksjoner) (12)

2.11 Statistikk

Malaria er ett av de alvorligste helseproblemene i verden. Det er en ledende årsak til sykdom og død i mange utviklingsland hvor barn og gravide er de mest utsatte. Tall fra Verdens Helseorganisasjons World Malaria Report 2009 viser at:

- 3.3 milliarder mennesker bor i områder med risiko for malaria overføring

- I 2008 forårsaket malaria 190-311 millioner kliniske episoder og 708,000- 1, 003,00 dødsfall
- 89 % av verdens malariadødsfall skjer i Afrika
- Malaria er den femte største årsak til dødsfall fra infeksjøs sykdommer i utviklingsland
- I Afrika er malaria den andre ledende dødsårsak fra infeksjøs sykdommer, etter HIV/Aids (18)

3 PROBLEMSTILLING

3.1 Resultater fra Kamerun

Malariaanalyser utgjør 3,2 % utav alle analysene Pasteur Instituttet mottar. 13,5 % av prøvene som kommer inn med spørsmål om malaria er positive. Fordelingen fra juli 09 til juni 10 viser at det er 1 357 prøver med *P. falciparum*, 15 prøver med *P. malariae* og 8 prøver med *P. ovale*. De ulike modningsstadiene av positive malariaprøver viser at det var 1 325 trophozoite, 25 schizonte og 28 gametocyt. (Dr. S. Ntone)

Quinine er fortsatt den medisinen som dominerer markedet i landet, men laboratoriet overlater behandlingsregimet til henvisende kliniker (Laborarietekniker Abas).

På CASS fikk gravide i 2. og 3. trimester komme til jordmor som kunne gi dem gratis malariaproylakse (Sulphadoxine-pyrimethamine). Dersom kvinnene var HIV-positive ville de også få gratis behandling for å beskytte det ufødte barnet. Som resultat av dette er transmisjonen mor-barn i Kamerun nede i ca 5 %. (Dr. Nleno). Ved dette sykehuset observerte vi at de som kom inn med feber og oppkast fikk malariabehandling uten videre diagnostikk (en blodprøve er kostbar). Vi erfarte at det ikke ble gitt forebyggende råd til de pasientene vi fikk følge. Helsearbeiderne ved dette sykehuset ble oppfattet

som svært overarbeidet og i en fortvilet situasjon. Daglig måtte de diagnostisere sykdommer uten at pasienten hadde råd til å betale for behandlingen.

På føde- og neonatalavdelingen på NPS observerte vi store likheter med de vestlige retningslinjer både ved undersøkelse av den gravide, fødsel og de første timene til den nyfødte.

For malariapasienter ble det startet behandling av barn med feber og oppkast og blodprøver ble i tillegg sendt for analysering. Dr. Nleno kunne fortelle oss viktigheten av å informere om de enkle tiltak som kunne gjøre for å forebygge malariainfeksjon, noe som sto i kontrast til CASS. Det kan være flere årsaker til at denne viktige informasjonen ble gitt her, sannsynligvis kombinasjonen av færre pasienter og høyere utdanning blant de ansatte.

Antall myggnettinger som er rapportert delt ut av helsemyndighetene og antall utleverte myggnettinger rapportert fra produsent i utsatte land i Afrika

	Antall myggnett delt ut til helsemyndighetene av produsent:				Antall myggnett delt ut til populasjonen av helsemyndighetene som er rapportert til WHO		
	<i>Populasjon under risiko</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>
Kamerun	4424294	38605	146225	1187372	16800	0	802105
Zambia	12154060	806564	3226109	671119	1162578	2458183	1188443

Tabell 1: Fordeling av myggnett (18)

Andel myggnett delt ut til populasjonen fra myndighetene sammenlignet med antall myggnett myndighetene har tilgjengelig fra produsent

	<i>2006</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>
Kamerun	43,50 %	0,00 %	67,00 %
Zambia	144,00 %	76,00 %	177,00 %

Tabell 2: Prosentvis fordeling av myggnett

Nasjonale undersøkelser som gir informasjon om behandling av malaria i 2006 i utsatte land i Afrika:					
		Behandling			Forebygging under graviditet:
	<i>Populasjon</i>	<i>Prosent behandlet med ett antimalaria</i>	<i>Prosent behandlet med antimalaria innen 24 t:</i>	<i>Prosent behandlet med ACT:</i>	<i>2 eller flere doser under graviditet</i>
Kamerun	18 mill	59	39	2	6
Zambia	12 mill	53	32	10	59
Nasjonale undersøkelser som gir informasjon om behandling av malaria i 2008 i utsatte land i Afrika, WHO:					
Her finnes ikke tall for Kamerun					
Zambia	12 mill	43	29	13	66
Tabell 3. Behandling og profylakse av malaria.(18)					

3.2 Diskusjon:

Etter å ha tilegnet oss egne erfaringer fra Kamerun samt studium i litteratur, finner vi at behandling og diagnostisering av malaria er en stor utfordring både i byene og i distriktene. Å få behandlet de store pasientmassene byr på mange utfordringer i dette fattige landet med få ressurser.

Det er mange faktorer som spiller inn på sykdomsutviklingen. Til tross for tydelige retningslinjer fra helsemyndighetene for behandling, viser det seg å være vanskelig å få kontroll over sykdommen. Det er en svært stor andel pasienter fordelt på få kvalifiserte helsearbeidere. Dette var særlig synlig i distriktet, hvor legene bar preg av utmattelse og lite overskudd til å opplære pasientene sine i deres respektive sykdommer og patogenese. Situasjonen var noe annerledes i de mer sentrale og moderne sykehus, hvor fasilitetene og ressursene var bedre. Imidlertid er den dominerende fattigdommen i landet en stor utfordring for behandling, da mange ikke har råd til medikamenter og profylaktiske tiltak.

Tabell 1 og 2 viser tall fra WHO som beskriver fordelingen av myggnett i Kamerun. Vi finner at kun 43,5 % av myggnettene som myndighetene mottok fra produsent, ble videredistribuert til folket i 2006. I 2008 ser vi en økning til 67 %. Årsaken til dårlig utlevering i Kamerun kan i følge WHO forklares ved bruk av flere mellomledd, inadekvat loggføring og innrapportering. I land med store private sektorer kan det være at myndighetene ikke rapporterer om denne private utleveringen. Vår kilde i Kamerun, Dr. Nlend, fortalte imidlertid at helsemyndighetene hadde delt ut myggnettinger til hele landet og at dette skulle fordeles til befolkningen. På grunn av korrupsjon, var store partier underslått og solgt videre med stor fortjeneste. Dette innebar at de fattigste ikke kunne kjøpe seg myggnetting og et slikt enkelt tiltak for beskyttelse mot malaria ble derfor mislykket.

Etter endt hospitering ved de to sykehusene i Yaoundé, sitter vi igjen med en større forståelse av hvor vanskelig det kan være å nå ut med informasjon til befolkningen og til helsearbeiderne. Eksempelvis vil betydningen av endrede retningslinjer for behandling av malaria for en lege i utkantstrøk bety minimalt, da de færreste av hans pasienter har råd til selv den billigste medisinen. Likevel ser vi et stort forbedringspotensial da det enkle ofte kan hjelpe mye, som for eksempel noen få ord om hensikten ved bruk av myggnett. Vi snakket med foreldre til malariasyke barn som hadde mottatt myggnett uten å ta det i bruk, på grunn av mangelfulle instruksjoner.

Vi opplevde til en viss grad at kunnskapsnivået angående malariasykdommen var lavere i distriktene enn i byene. Dette kan skyldes at ukvalifisert helsepersonell arbeidet som leger i distriktene, som igjen førte til dårligere opplæring av befolkningen i distriktene. Dette er et naturlig resultat av at det utdannes bare 80 leger i året i Kamerun, noe som fører til en voldsom underbemanning av kvalifisert helsepersonell i distriktet.

En annen utfordring er at det forekommer mistro til ACT-behandling, som skyldes de tidligere dårlige erfaringer med Amodiaquine som monobehandling. Fra Pasteur Instituttet ble vi fortalt at Quinine fortsatt var den mest brukte behandlingen. Tabell 3 viser at 59 % i Kamerun ble behandlet med et vilkårlig tilgjengelig antimalariapreparat. Kun 2 % ble behandlet med ACT. Dette finner vi igjen i artikkel 1 og 2 (Mathieu Gausseres et al.), hvor man fant at Quinine var det mest foreskrevne parenterale antimalariamedikamentet for voksne pasienter (65,3 prosent i utkantsstrøk, 44,5 prosent i urbane strøk). 2 prosent av helsearbeiderne foreskrev den anbefalte kombinasjonsbehandlingen AS/AQ til voksne i distrikt, mens 4,6 % rapporterer om bruk i by. Til gravide gis Quinine (71,2 % i utkantstrøk, 52,5 % i urbane strøk). For behandling av barn foretrekkes generelt Amodiaquine (67,3 prosent i distrikt, 62,8 prosent i by).

Til tross for tilgang til informasjon angående de nye retningslinjer for behandling av ukomplisert malaria i Kamerun., visste kun 7,7 prosent av de intervjuede profesjonelle helsearbeiderne at ACT var den anbefalte

behandling. I følge 92,3 % av helsearbeiderne var fortsatt monoterapi med Amodiaquine den anbefalte behandling i retningslinjene. 19,2 % uttrykte misnøye vedrørende manglende informasjon knyttet til bruk av ACT i de nye retningslinjene (16,17).

I artikkel 1 og 2 (Mathieu Gausseres et al.) påpekes det flere utfordringer med innføring av et nytt behandlingsregime mot malaria. Som tidligere nevnt er kostnader, tilgjengelighet og kunnskaper om bruk en essensiell faktor. I de urbane strøk anses det derimot at konkurransen fra den private legemiddelindustrien er hovedårsaken til den manglende innføringen av nye antimalariamedikamenter.

En generell holdning blant helsearbeiderne var misnøye med manglende alternative administrasjonsformer for barn, og for høye medikamentkostnader for pasientene.

Andre årsaker til at majoriteten velger å bruke Quininepreparater er dårlig tilgjengelighet av ACT i utkantstrøk, og manglende informasjon om faktiske fordelene av disse kombinasjonsmedikamentene. Kun 5,8 % av helsearbeiderne har fått direkte undervisning fra helsemyndighetene i Kamerun. (16,17)

I 2007 kom et nytt regime i behandlingen med ACT med én tablett daglig i 3 dager som skulle forenkle administreringen. Prisen ble samtidig redusert til mellom 0,3 – 1,3 US\$ i offentlige sykehus og helsestasjoner. Dermed skulle også tilgjengeligheten være forbedret. (16)

I WHO's undersøkelser foreligger det ikke tall for behandling i Kamerun i 2008, hvor man skulle forvente å se en økende bruk av ACT. Våre kilder i Kamerun lyktes heller ikke i å finne tall på dette. Vi har derfor valgt å bruke tall fra Zambia, som også ligger i et høyendemisk område for malaria. I Zambia i 2006 ble 53 % behandlet med et tilgjengelig antimalariapreparat og 10 % behandlet med ACT. Vi ser i 2008 en økning med ACT-behandling til 13 %. Om vi antar at økningen vil være tilsvarende i Kamerun, er den fortsatt lavere enn vi skulle kunne forvente etter det nye behandlingsregimet. (18)

Vi ønsket å kommentere prevalens av malaria i by og distrikt, men dette har vi ikke lyktes med å finne tall på. På grunn av manglende forebygging og informasjon rundt sykdomsforløpet, vil vi anta at prevalensen er høyere i distriktene enn i byene. Men fortsatt er sykdommen et stort problem i hele landet. Når det gjelder gravide, opplevde vi at det var god profylaktisk behandling både i distriktene og i byene, men tall fra WHO i 2006 viser at kun 6 prosent fikk to eller flere doser profylaktisk behandling under graviditeten. Jordmødre i distriktene fortalte oss at det var ett problem at gravide ikke møtte opp til svangerskapskontroll, imidlertid kan mangelfull innrapportering forklare WHO's tall.

3.3 Konklusjon:

Fra Pasteur Instituttet som mottar prøver fra hele landet er 13,5 % av prøvene med spørsmål om malaria positive. Vi lyktes ikke i å finne separate tall for dette i by og distrikt.

Det viser seg at behandling og diagnostisering av malaria er en stor utfordring både i byene og i distriktene. Forebygging er vanskelig på grunn av fattigdom, få helsearbeidere og vanskeligheter med å inkludere hele befolkningen. Dette kommer særlig frem i distriktet hvor fasilitetene er dårlige og pasientmassene større.

Til tross for nye retningslinjer for behandling av malaria, er monobehandling med Quinine fortsatt dominerende i både by og distrikt i Kamerun. En årsak til dette kan være behandlingskostnader, dårlig tilgjengelighet på ACT i distrikt, og manglende informasjon om faktiske fordelene.

Den uttalte legemangelen i landet skaper store utfordringer med behandling av pasientene. For det første finnes de mest attraktive jobbene sentralt i landet, noe som bidrar til dårlig legedekning i distriktene. I tillegg er fattigdommen mer uttalt i distriktene enn i byene, slik at terskelen for å oppsøke lege vil være høyere i distriktene av økonomiske årsaker. Det kan tenkes at dersom legedekningen hadde vært like god i både by og distrikt, hadde en ikke sett de store forskjellene i forebygging av Malaria.

Behandlingen vil sannsynligvis være betinget av pasientens egen økonomi, legemiddelindustriens påvirkning og helsearbeidernes faglige kunnskaper, i større grad enn geografisk plassering.

4 REFERANSER

1. P.M. Jourdan, P. Lanoussou, A. Lybie, E. F. Kjetland, Indicators of Anaemia in under-fives with Malaria at a Hospital in Northern Cameroon, West African Journal of Medicine vol. 27, january 2008.
2. Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2009, Forebygging av malaria hos reisende: <http://www.fhi.no/dav/9c67f9b20a.pdf?src=HR>
3. Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Malaria, 2005:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,1904:1:0:0:::0:0&MainLeft_5799=5544:55943::1:5800:77:::0:0
4. Centers for disease Control and Prevention:
<http://www.cdc.gov/malaria/about/history/>
5. Centers for disease Control and Prevention
http://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/index.html
6. Centers for disease Control and Prevention:
<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/ecology.html>
7. Centers for disease Control an Prevention:
<http://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html>
8. CCAM, Cameroon Coalition Against Malaria: <http://www.cameroon-coalition-malaria.org/pages/malaria.html>
9. Folkehelseinstituttet: <http://www.fhi.no/dav/9c67f9b20a.pdf>

10. Irwin W. Sherman. (1998). Malaria pathophysiology. N.J. White (Red.), *Malaria: Parasite biology, pathogenesis, and protection*. (ss 371-386). Washington DC: ASM press.
11. Centers for disease Control and Prevention:
<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
12. Centers for disease Control and Prevention:
<http://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>
13. Centers for disease Control and Prevention
http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnosis.html
14. Centers for disease Control and Prevention
http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/human_factors.html
15. World Health Organization, 2010, Guidelines for the treatment of malaria, 2nd edition,
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
16. Artikkel 1: Mathieu Gausseres, Denis Malvy, Pascal Millet, Collins Sayang, Treatment of malaria from monotherapy to artemisinin-based combination therapy by health professionals in rural health facilities in southern Cameroon, 2009, *Malaria Journal* 2009, 8:174, (doi: 10.1186/1475-2875-8-174) tilgjengelig på <http://www.malariajournal.com/content/8/1/174>
17. Artikkel 2: Mathieu Gausseres, Denis Malvy, Pascal Millet, Collins Sayang, Treatment of malaria from monotherapy to artemisinin-based combination therapy by health professionals in urban health facilities in Yaoundé, central province, Cameroon, 2009, *Malaria Journal* 2009, 8:176, (doi: 10.1186/1475-2875-8-176) tilgjengelig på <http://www.malariajournal.com/content/8/1/176>

18. WHO World Malaria Report 2009:

http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/en/index.html