



<b>Titel:</b>	Malaria
<b>Forfattergruppe:</b>	Alexandra Kruse, Anja Poulsen, Mette Holm, Ulla Hartling og Birgitte Smith
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Infektionsmedicinsk udvalg
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Alexandra Kruse, alexandra.kruse@dadlnet.dk

## Malaria diagnostik og behandling

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	3
Behandling	4
Monitorering	5
Diagnosekoder	6
Referencer	6
Interessekonflikter	6
Appendiks	6

### Resumé

Malaria mistænkes hos alle med feber efter ophold i endemiske områder.

Kompliceret malaria er sjælden i Danmark, men er potentielt en livstruende tilstand. Kliniske og parakliniske diagnostiske kriterier er listet i tabellen side 2. Håndtering omfatter stabilisering, tæt overvågning, iv Artesunate, behandling af komplikationer og konference med intensiv bagvagt.

### Baggrund

Malaria er vidt udbredt i tropiske (og subtropiske) områder og rapporteret sporadisk fra Sydeuropa. Globalt er antallet af malaria tilfælde faldet drastisk. I Danmark har vi under 100 importerede tilfælde om året, primært fra Afrika.

Malaria forårsages af parasitten plasmodium. Der er primært 4 typer, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*. En ny femte type er *P. knowlesi*, som udelukkende forekommer i Sydøstasien.

*P. falciparum* er den hyppigste importerede form i Danmark. Den kan forårsage kompliceret malaria, en potentielt livstruende tilstand, der kræver akut håndtering.

For kort over malaria risiko og landespecifikke rekommandationer;

<https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution>

[www.ssi.dk/Vaccination/Rejsevaccinationer.aspx](http://www.ssi.dk/Vaccination/Rejsevaccinationer.aspx)

[www.who.int/ith/en/](http://www.who.int/ith/en/)

[www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/WMR-2016-profiles.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/WMR-2016-profiles.pdf)

[https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country\\_table/s.html](https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/s.html)

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/malaria-annual-epidemiological-report-2020>

## Symptomer og objektive fund

Det er afgørende at skelne mellem kompliceret og ukompliceret malaria. Kompliceret malaria er sjælden i Danmark, men er en akut tilstand og konfereres med infektionspædiater og intensiv bagvagt.

Kompliceret malaria involverer udover påvisning af *P. falciparum* (meget sjældent *P. Knowlesi*) et eller flere af nedenstående fund:

Kompliceret malaria	
Klinik	Laboratorie fund
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Påvirket bevidsthed/kramper (obs cerebral malaria)</li> <li>• Akut Respiratorisk Distress Syndrom</li> <li>• Cirkulatorisk kollaps (BT &lt; 90/60 mm Hg)</li> <li>• Abnorm blødningstendens (DIC)</li> <li>• Ikterus</li> <li>• Hæmoglobinuri</li> <li>• Lungeødem (radiologisk)</li> <li>• Almen svækkelse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperparasitæmi (<math>\geq 2\%</math>)*</li> <li>• Acidose (pH &lt; 7,3)</li> <li>• Hypoglykæmi (&lt; 2,2 mmol/L)</li> <li>• Nedsat nyrefunktion (urin &lt; 0,4 ml/kg/t) eller s-kreatinin &gt; 2x øvre grænse)</li> <li>• Hyperlaktatæmi (&gt; 4 mmol/L)</li> <li>• Svær anæmi (Hb &lt; 5 mmol/L)</li> </ul>

\* Hyperparasitæmi er  $\geq 2\%$  hos non-immune og  $> 5\%$  hos immune. Å priori betragtes alle børn, der indlægges i Danmark med malaria som non-immune, danske som udenlandske (der ikke har boet i malaria område de seneste år).

Symptomer på malaria omfatter feber og/eller uspecifikke almensymptomer (feber, hovedpine, kulderystelser og muskelsmerter) og ses specielt de første 3 måneder efter eksposition (inkubationstiden er minimum 6 dage og kan sjældent være op til flere år, særligt for andre typer end falciparum). Præsentationen kan ligne akut gastroenteritis, pneumoni, denguefeber eller influenza. Malaria involverer sjældent hud.

Symptomer forenelige med anden sygdom end malaria må ikke forsinke malariaudredning og behandling hos et barn, der har opholdt sig i endemisk område.

## Differentialdiagnoser

Akut gastroenteritis  
 Pneumoni  
 Influenza/virusinfektioner  
 Denguefeber  
 Tyfus  
 Rickettsiosis  
 Sepsis  
 Encefalitis/meningitis



## Undersøgelser

### Biokemi

For alle børn; Hæmoglobin, leukocytter og differentialtælling, trombocytter, CRP, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, kreatinin, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, LDH, albumin, glukose, koagulationstal og bloddyrkning.

Hvis almen påvirkning, suppleres med syre-base status, inklusive laktat, og thorax røntgen.

Typisk findes trombocytopeni, normale leukocytter, let forhøjede levertal og evt. let påvirkede koagulationstal. Anæmi ses sjældent hos rejsende, men kan ses hos børn fra endemiske områder.

### Mikrobiologi

For alle børn kontaktes vagthavende mikrobiolog telefonisk mhp. malaria diagnostik. Hvilke tests der er tilgængelige, kræves, i hvilken rækkefølge, og hvordan de evt. skal gentages, afhænger af lokale forhold.

### **PCR**

Påvisning af malaria DNA (LAMP teknik (loop-mediated isothermal amplification)). PCR er den foretrukne test, hvis den er tilgængelig (høj sensitivitet og specificitet).

Hvis PCR er negativ, er der vanligvis ikke behov for andre mikrobiologiske malaria undersøgelser. Hvis PCR er positiv, udføres antigen test og mikroskopi for at identificere parasittype og parasitantal (parasitæmigrad).

### **Antigen**

Hurtig test påviser pLDH (*Plasmodium* spp lactate dehydrogenase) i de 4 hyppigste typer (falciparum, vivax, ovale og malariae) og HRP2 (Histidine Rich Protein 2), som er specifik for *P. falciparum*.

### **Mikroskopi**

Mikroskopi af blodudstryk og tyk-dråbe præparater (efter giemsa farvning), til diagnosticering af malaria, bestemmelse af type og parasitæmigrad. Undersøgelsen kræver rutine at udføre.

Hvis negativ, kan undersøgelsen gentages dagligt 3 på hinanden følgende dage ved fortsat feber og malariamistanke.

### **Anden mikrobiologi**

Anden mikrobiologisk diagnostik afhænger af symptomer (bloddyrkning, urin, fæces undersøgelse, billeddiagnostik m.fl.).

Det er vigtigt at sikre sig, at familien har forstået, at *negativ malariaudredning ikke udelukker senere debut af malaria*.



## Behandling

Flere faktorer har betydning for valg af behandling; parasittype, komplikationer/sværhedsgrad, profylakse (hvis barnet har fået profylakse, vælges et andet præparat til behandling) og evt. risiko for G6PDH-mangel. Ved tvivl om parasittype, behandles barnet som falciparum malaria.

### Behandling af kompliceret falciparum malaria

Ved kompliceret malaria er et eller flere af de fund, som er anført i tabellen ovenfor, tilstede.

Behandlingen er Artesunate iv initialt. Første dosis Artesunate er 2,4 mg/kg iv *se uddybning i appendix*

Initialbehandlingen kombineres med bredspektret sepsis behandling, da bakteriel sepsis kan være vanskelig at skelne fra kompliceret malaria. Vær opmærksom på andre importerede sygdomme som salmonella typhi.

Artesunate i.v. kan skiftes til per os ACT (artemisinine combination terapi), når sikker klinisk bedring og parasitæmigrad <1% to dage i træk. Mere end tre dages Artesunate iv er sjældent nødvendigt. Opfølgende po ACT gives som ved ukompliceret falciparum (fuld dosis og længde). Artesunate gives ikke som eneste behandling pga. relaps risiko.

Monitorering og støttebehandling, se afsnit nedenfor.

### Behandling af ukompliceret falciparum malaria

Patienter uden komplikationer, dvs. alment og cerebralt og velbefindende og parasitæmigrad <2 % (se tabel ovenfor).

Behandlingen er peroral med et af følgende præparater:  
Dihydroartemisinin/piperaquintetrafosfat (Eurartesim®)  
Artemether/lumefantrin (Riamet®)  
Atovaquone/proguanil (Malarone®)  
*For doser, se appendix*

Hvis per os ikke mulig (kvalme, opkastning) behandles med iv artesunate som ved kompliceret falciparum malaria

### Behandling af ikke-falciparum malaria

De øvrige parasitarter *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* og *P. knowlesi* behandles med en af følgende præparater:

Hydroxychloroquin, obs rapporteret vivax resistens i Sydøstasien samt Central- og Sydamerika  
*For doser, se appendix*

Til *P. vivax* og *P. ovale* suppleres efterfølgende med Primaquin for at sanere hvilende leverstadier (hypnozoitter) og nedsætte risiko for relaps. Obs bivirkninger (særligt åndenød og cyanose) og kontraindikation ved graviditet og G6PD-mangel (risiko for svær hæmolyse). Enzymaktivitet kontrolleres før opstart, hvis nedsat konfereres infektionspædiater.



## Monitorering af kompliceret falciparum malaria

Stabilisering og intensiv støtte som andre patienter. Særlige overvejelser ved kompliceret malaria omfatter:

### Airway

Intubation overvejes ved cerebral malaria (Glasgow Coma Scale <9) eller respirationsinsufficiens.

### Breathing

Saturation, evt. ilttilskud og thorax røntgen obs ARDS

ARDS udvikles typisk dag 2-4. Desuden høj risiko for lungeødem (direkte skade på lungekapillærer), som kan være svær at behandle (furosemid refraktær). Væskebehandling med forsigtighed.

### Circulation

Hypotension og shock ses særligt ved sekundær bakteriel sepsis. Behandles efter vanlige retningslinjer

### Disability

Cerebral malaria.

GCS. Obs sløvhed, konfusion, kramper og coma

Steroid er kontraindiceret.

### Kramper:

Behandles efter sædvanlige retningslinjer, dog er valproat kontraindiceret pga. leverpåvirkning.

### Hypoglykæmi:

Blodsukker måles hver 2-4 timer initialt. Korrigeres efter vanlige retningslinjer.

### Nyrepåvirkning:

KAD og timediuresser initialt hos alle børn med kompliceret malaria. Nyrepåvirkning opstår oftest tidligt i forløbet (dag 1-2). Ved hæmoglobinuri (blackwater fever) er behandlingen forceret diurese og evt prednisolon. Nyresvigt, hyperkaliæmi og laktacidose behandles efter vanlige retningslinjer, evt. med dialyse. Konfereres med børnenefrolog.

### Parasitæmigrad:

Graden af parasitæmi undersøges dagligt indtil negativt malariaudstryg. Markant fald er forventeligt indenfor 1-2 dage. Ved manglende fald mistænkes resistens og konfereres med mikrobiologisk vagthavende.

## Udskrivelse og opfølgning

Børn med falciparum-malaria indlægges i afdeling med infektionspædiatrisk ekspertise og kan udskrives, når den kliniske tilstand tillader det og parasitæmigrad <1% i 2 dage i træk.

Ambulant opfølgning med kontrol af parasitæmi og monitorering af hæmoglobin, obs sen hæmolytisk anæmi den første måned. Malaria mikroskopi undersøges dag 7 og 28 efter behandlingsopstart sammen med hæmoglobin, infektions-, lever- og væsketal efter behov.



Åben indlæggelse 3 måneder ved feber og anæmitegn (risiko for hæmolytisk anæmi i 1 måned efter iv artesnate).

Børn med andre typer malaria end falciparum kan udskrives efter behandlingsstart og følges ambulant med behandling af leverstadier (ved ovale og vivax malaria).

## Diagnosekoder

DRG-udvalget

## Referencer

[www.who.int/ith/en/](http://www.who.int/ith/en/)

[www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/WMR-2016-profiles.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/WMR-2016-profiles.pdf)

<https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html>

[https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country\\_table/s.html](https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/s.html)

[https://www.infmed.dk/guidelines#malaria\\_2019.pdf](https://www.infmed.dk/guidelines#malaria_2019.pdf)

UK malaria guidelines 2016, DG Laloo et al, J Inf, 2016

Treatment and prevention of malaria, EA Ashely et al, Lancet Child Adolesc 2020

Malaria in Children: Updates on Management and Prevention, D Choutos et al, PIDJ 2023

## Interessekonflikter

Ingen

## Appendiks

### Malaria præparater og dosis

#### Arinate<sup>®</sup>/Artesunate

Ampul Artesunate 60 mg, opløses i natriumbikarbonat (vedlagt) og tilsættes 5,4 ml glukose 5% eller natriumklorid 0,9%.

Opløsningen gives langsomt intravenøst over 2 min.

Vægt	Dosis	Varighed
<40kg	2.4 mg/kg iv	Til 0, 12 og 24 timer, herefter x1 dagligt

Fra 40 kg anbefales det at anvende et helt antal ampuller:

40 - 50 kg 120 mg (2 ampuller)

51 - 75 kg 180 mg (3 ampuller)

76 - 100 kg 240 mg (4 ampuller)

**Eurartesim®/ Dihydroartemisinin-piperaquintetrafosfat**

Tablet à 320 mg/40 mg og 160 mg/20 mg.

Bør tages samme tidspunkt hver dag og fastende (fra 3 timer før til 3 timer efter tabletindtag).

Tabletter kan knuses og opslemmes i vand.

Obs: EKG før opstart pga. risiko for forlænget QT-interval

Tablet 160 mg/20 mg

Vægt	Dosis	Varighed
5-6 kg	0.5 tbl x 1	3 dage
7-12 kg	1 tbl. x 1	3 dage

Tablet 320 mg/40 mg

Vægt	Dosis	Varighed
13 - 23 kg	1 tbl. x 1	3 dage
24 - 35 kg	2 tbl. x 1	3 dage
36 - 75 kg	3 tbl. x 1	3 dage
> 75 kg	4 tbl. x 1	3 dage

**Malarone®/Atovaquon-proguanil**

Tbl Atovaquone 250 mg /Proguanil 100 mg og Atovaquone 62.5 mg/Proguanil 25 mg. Tages på samme tid hver dag med fedtrigt måltid

Tabletterne skal så vidt muligt synkes hele. Til små børn kan tabletterne dog knuses og blandes med mad eller mælk. Opkastning er en almindelig bivirkning, hvis inden for en time efter indtagelse, gentages dosis. Samtidig brug af metoclopramid frarådes (nedsætter plasmakoncentrationen af atovaquon).

Tbl. Atovaquone 62.5 mg / Proguanil 25 mg

Vægt	Dosis	Varighed
5-8 kg	2 tbl. x 1 dgl	3 dage
9-10 kg	3 tbl. x 1 dgl	3 dage

Tbl. Atovaquone 250 mg/ Proguanil 100 mg

Vægt	Dosis	Varighed
11 - 20 kg	1 tbl. x 1 dgl	3 dage
21 - 30 kg	2 tbl. x 1 dgl	3 dage

31 - 40 kg	3 tbl. x 1 dgl	3 dage
> 40 kg	4 tbl. x 1 dgl	3 dage

### **Riamet®/Artemether-lumefantrin**

Tbl 20 mg artemether/120 mg lumefantrin tages med fedtholdigt måltid

Vægt	Dosis	Tid (timer)
Børn 5-15 kg	1 tbl.	0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer
Børn 15-25	2 tbl.	0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer
Børn 25-35	3 tbl.	0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer
>35 kg	4 tbl.	0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer

### **Hydroxychloroquin**

Hydroxychloroquin (Plaquenil®) tbl. 200 mg.

Ligeværdigt med chloroquin (ikke længere registreret i Danmark) til behandling af malaria)  
 Initial behandling til vivax, ovale, malariae og knowlesi malaria. Obs resistensområder.

#### **Dosering**

Dosis	Tid (timer)
10 mg/kg	0 timer
5 mg/kg	6, 24 og 48 timer

### **Primaquin**

Tabletter primaquinbase 15 mg kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen rekvireres fra apotek/sygehusapotek.

Supplerende behandling til vivax og ovale af hvilende leverstadier for at undgå relaps.

#### **Dosering**

> 10 kg. 250-300 mikrogram/kg x1 dgl i 2 uger i 14 dage (max 15 mg/dag)

OBS risiko for hæmolytisk anæmi ved Glucose-6-fosfatdehydrogenase mangel. Enzymaktiviteten bør bestemmes inden behandling. Ved nedsat aktivitet konfereres infektionspædiater (alternativ behandling eller behandling under indlæggelse)