

Bo-Erik Malmvall

Infektionsläkare i Göteborg och Jönköping

Missionsläkare i Tanzania första gången 1974-75
därefter 1982-1983 och 1988-1989 fortfarande tät
kontakt med Nkinga Hospital

Klinikchef Infektionskliniken Jönköping 1986 -2004

Chef för Futurum i Jönköping 2004 -2009 med ansvar
för utveckling av akademisk undervisning och klinisk
forskning.

Adj Professor vid Linköpings Universitet 2005- 2011

Kurser i Tropikmedicin och Global Hälsa tillsammans
med Gunnar Holmgren 2005 - 2016

Malaria (Läkarbanken 2018)

- Mal Aria – dålig luft
- Beskriven 500 BC i Italien
- Hippokrates skiljde ut olika febrar: tertiana och quartana
- 1880-talet: Myggor för med gift från sumpmarker
- Kring 1900 malariacykeln fastställdes
- 1940 malaria i Norden
- Malariafri värld 2030 ! ?

Malaria Day, 25 April 2018

to beat malaria

Partner organizations in promoting World Malaria Day theme, "Ready to...". This theme underscores the energy and commitment of the global community in uniting around the common goal of a world free of malaria. It highlights the progress achieved in tackling one of the world's oldest diseases, while also calling out to governments and donors as captured in the 2017 *World Malaria Report*.

[Announcement](#)



G. T.

216 million

There were 216 million cases of malaria

Deaths

445 000

In 2016, there were 445 000 malaria-related deaths

Funding

2.7 billion

Resources available for malaria in 2016 (in US\$)

Roll Back Malaria est. 1998

2016-2030

- Action and Investment to defeat Malaria 2016-2030 (AIM) – for a malaria-free world
 - WHO's Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030

World Malaria Report 2017

WHO - www.who.int

- About 3.2 billion people remain at risk of malaria.
- In 2016 alone, there were an estimated 216 million new cases of malaria and 445 000 deaths.
- malaria cases have marginally but consistently increased between 2014 and 2016 globally,
- Millions of people are still not accessing the services they need to prevent and treat malaria.
- Approximately 80% of malaria deaths are concentrated in just 15 countries, mainly in Africa. Taken together, these high-burden countries have achieved slower-than-average declines in malaria incidence and mortality.
- In most of these countries, weak health systems continue to impede progress.
- 2018 - our work is far from over.

Hot i kampen mot malaria

- Otillräckliga ekonomiska resurser
- Resistens mot impregneringsmedel, särskilt Pyretrum.
 - Finns i hela världen inklusive Afrika
 - Men ITN fortfarande effektiva
- Resistens mot malariamedel
 - Artemisininresistens i SO Asien Mekongfloden (Cambodia och Thailand) (Mål; P.Falcip. Utrotad 2025)
 - finns ej i Afrika, men i Sydamerika
- Snabbtest falskt negativa
 - increasing levels of histidine-rich protein 2 gene (HRP2) deletions

Bo-Eric Malmvall
Personliga erfarenheter av malaria

- Kom till Nkinga, Tanzania 1974
 - Ständiga dödsfall på den lilla barnavdelningen i malaria
 - Nästan alla sjuka barn hade malaria parasiter
 - Klorokin användes för behandling och profylax
 - Nästan alla barn hade Schistosoma hematobium och hakmask

Personliga erfarenheter av Malaria, Nkinga Tanzania

- Åter 1982
 - Fall som inte svarade på Klorokin
 - Svenskar som var mycket sjuka,
 - Började använda Kinin
- Åter 1988
 - Klorokinresistens
 - Fansidar (SP) standardbehandling
 - Icke impregnerade myggnät
 - Lariambiverkningar

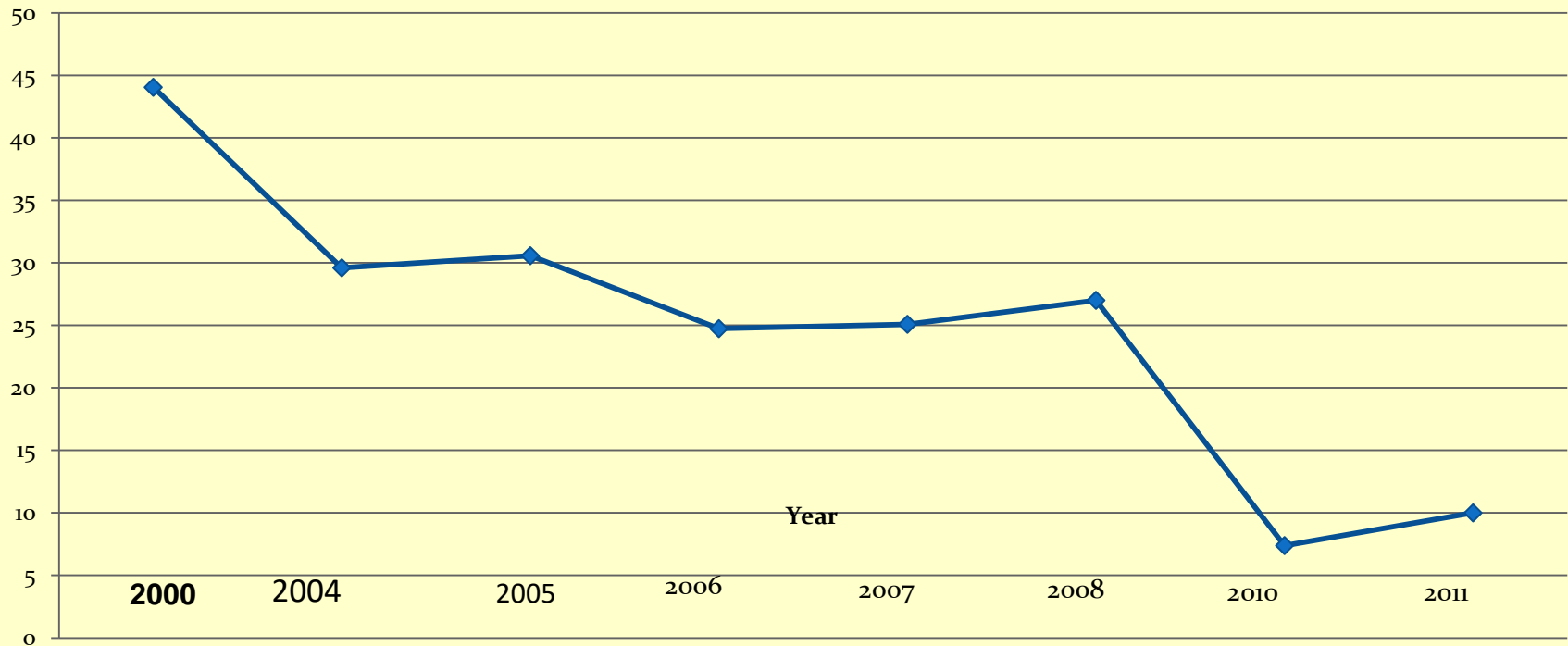
Personliga erfarenheter av Malaria

- 2012 Nkinga
 - Fortfarande många fall och dödsfall i malaria
 - Folk har skaffat myggnät
 - Behandling med ALU (Artemeter+Lumefantrin)
 - Fortfarande Kinin till svåra fall
 - På barnavd 840 fall inlagda varav 33 dog 2012.
- 2016 Ungefär samma situation med dödsfall i svår malaria
 - Alla behandlas med artemesininpreparat
 - Så ser **Roll Back Malaria** ut på lokalplanet !

Andel B/s positiva av alla malariaprov på Nkinga

% Pos B/s

—◆— %



Malaria

- Test, Treat and Track !
 - Diagnos före behandling
 - Behandling bygger på Artemeter preparat
 - Impregnerade Sängnät och Indoor spraying
 - Läkemedelsprofylax på tapeten igen !
 - Vaccin inget genombrott
- Hot
 - Artemisininresistens (finns ej i Afrika !?)
 - Pyrethrum resistens
 - Mutation som ger falskt negativa snabbtest

Nobelpris 2015:

Tu You You

Artemisinin mot malaria

- Under kulturrevolutionen 1967 i Kina gav ordförande Mao en order:
 - Hitta ett medel mot malaria. Utgå från gammal kinesisk medicin ! Soldater i Vietnam dör av malaria.
 - I recept från Han dynastin 200 BC finns *Artemesia Annu*a beskrivet som medicin mot febersjukdom.
 - **Tu You You** testade massor av örtmediciner och fann 1972 att extrakt av kinesisk sommarmalört, *Artemesia Annu*a, hade effekt mot malaria. Snabb övergång till kliniska prövningar. Preparatet fick namnet qinghaosu, Artemisinin.
 - Västvärlden skeptisk. Första registrering i Schweiz 1999.
 - Rek behandling mot malaria 2004
 - Nu förstahands medicin mot alla typer av malaria

Anopheles hon mygga



Suger blod inför ovulation. I tropikerna var 2-3 dag. Har sparat sperma.
Parasiten behöver 9 – 22 dagar för att mogna

Anopheles hon mygga

Lever 10 – 14 – 20 dagar. Dvs en parasitcykel



Mygga Plasmodiums levnadscykel



9 – 22 dagar

Sporogoni

Inkubationstid: 9- 14 dagar

Hypnozoit
Pl. Vivax

Sporozoit

Exo erythrocyt
cycle

Lever

Gametozyt

Röd blodkropp

48h

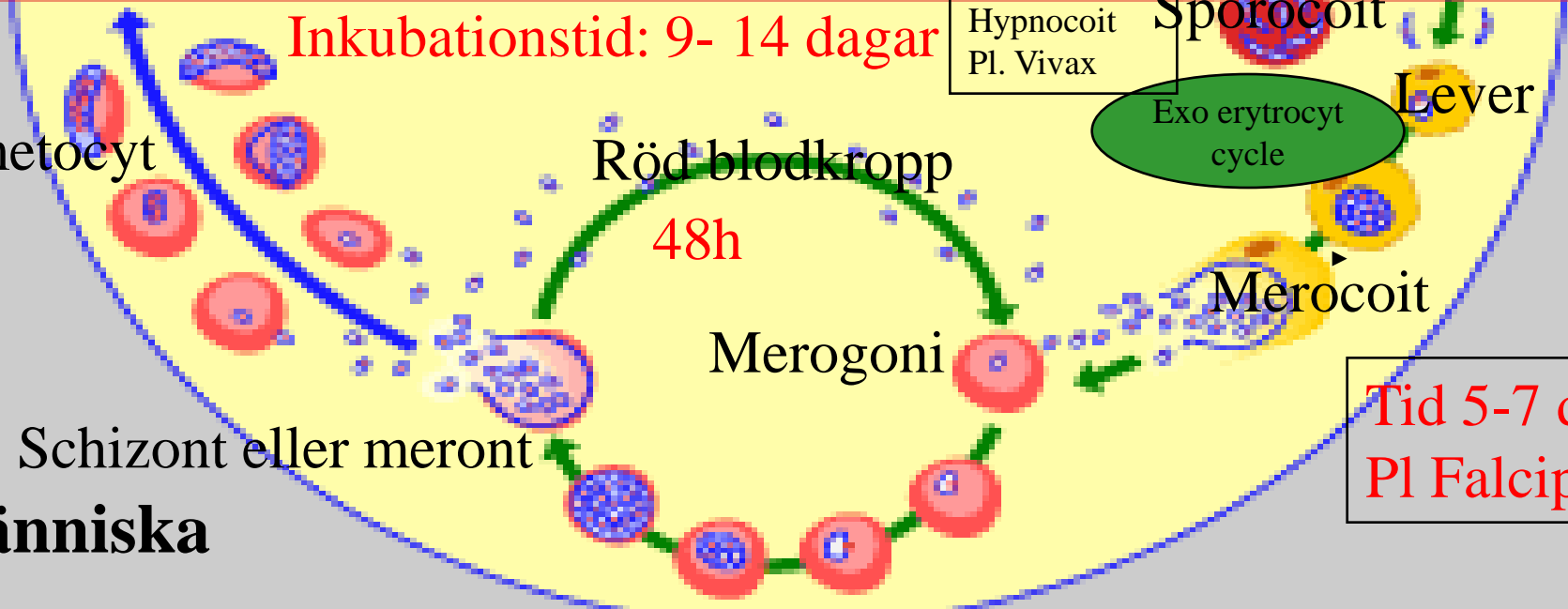
Merozozyt

Merogoni

Schizont eller meront

Tid 5-7 dagar
Pl Falciparum

Människa



MALARIA i Sverige

- 85 fall 2012,
- 354 fall 2014 och
- 249 fall 2015
- 150 fall 2017

MALARIA

Pl. Falciparum - malign tertiana-
tropikerna

Pl. Vivax - benign tertiana- hela världen
men ej V. Afrika

Pl ovale - (variant av vivax) - Afrika

Pl malariae malariae - quartana – Afrika
(Pl. Knowlesi – SO Asien)

Malaria - epidemiologi

- Endemisk - stabil
 - Alltid malaria
 - Befolkningen får viss immunitet
 - I huvudsak barn och gravida drabbas
 - Låg dödlighet bland vuxna
- Epidemisk - instabil
 - Malaria i epidemier
 - Ingen immunitet
 - Vuxna och barn svårt sjuka o dör

Malaria- drabbar främst barn och gravida kvinnor



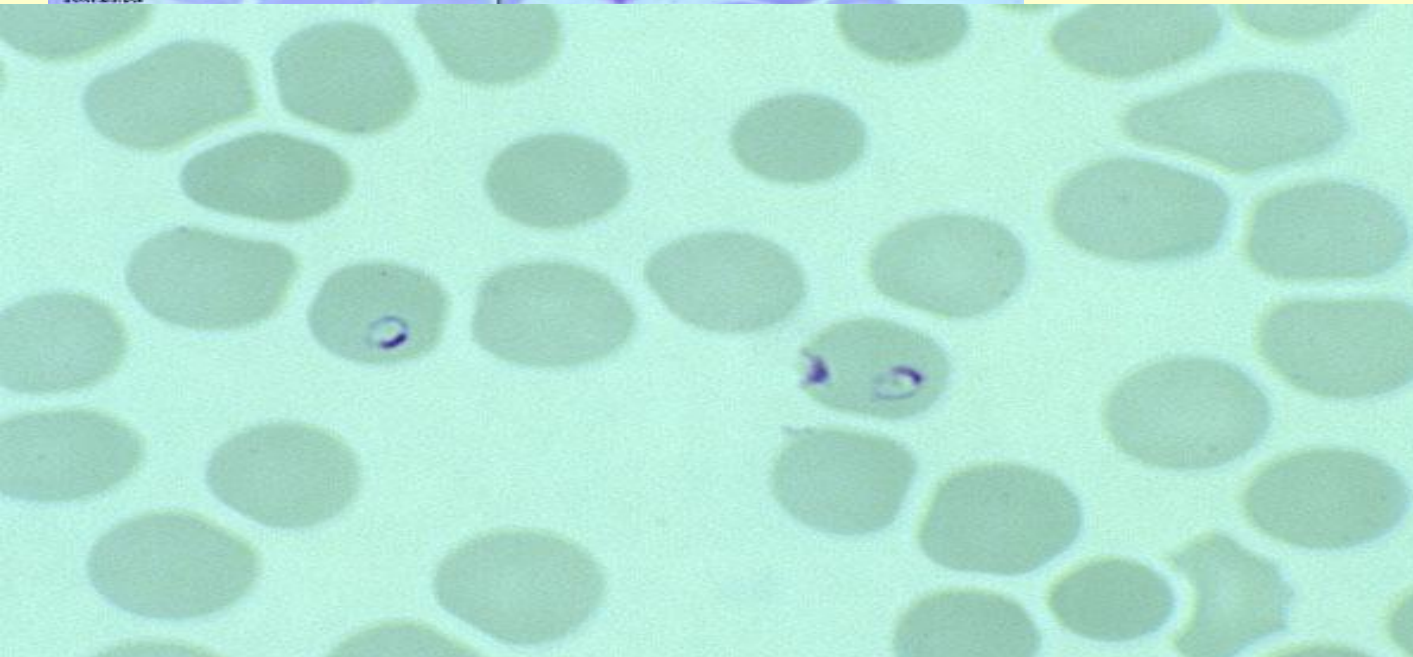
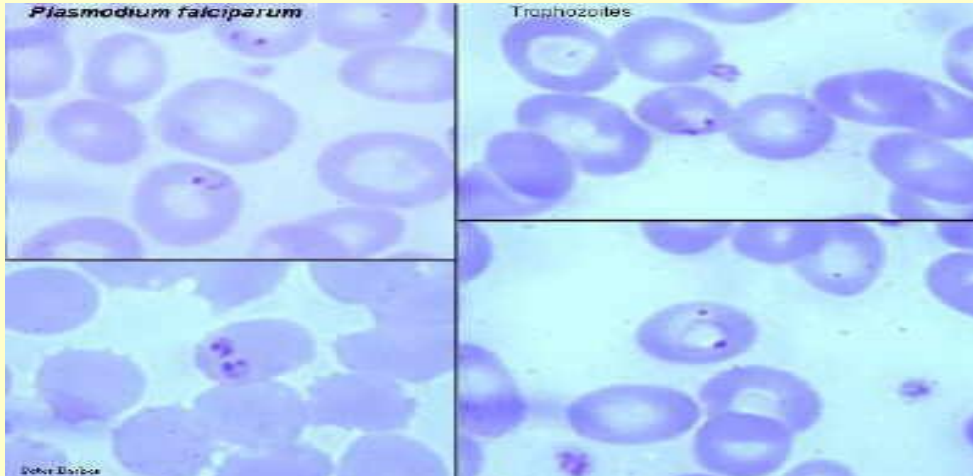
MALARIA

- Feber med febertoppar
 - falciparum oregelbunden
 - vivax regelbunden varannan dag
 - malaria, malaria regelbunden var tredje dag
- muskelvärk, huvudvärk, illamående, diarré
- medvetslöshet, kramper
- Anemi
- ikterus
- mjältförstoring

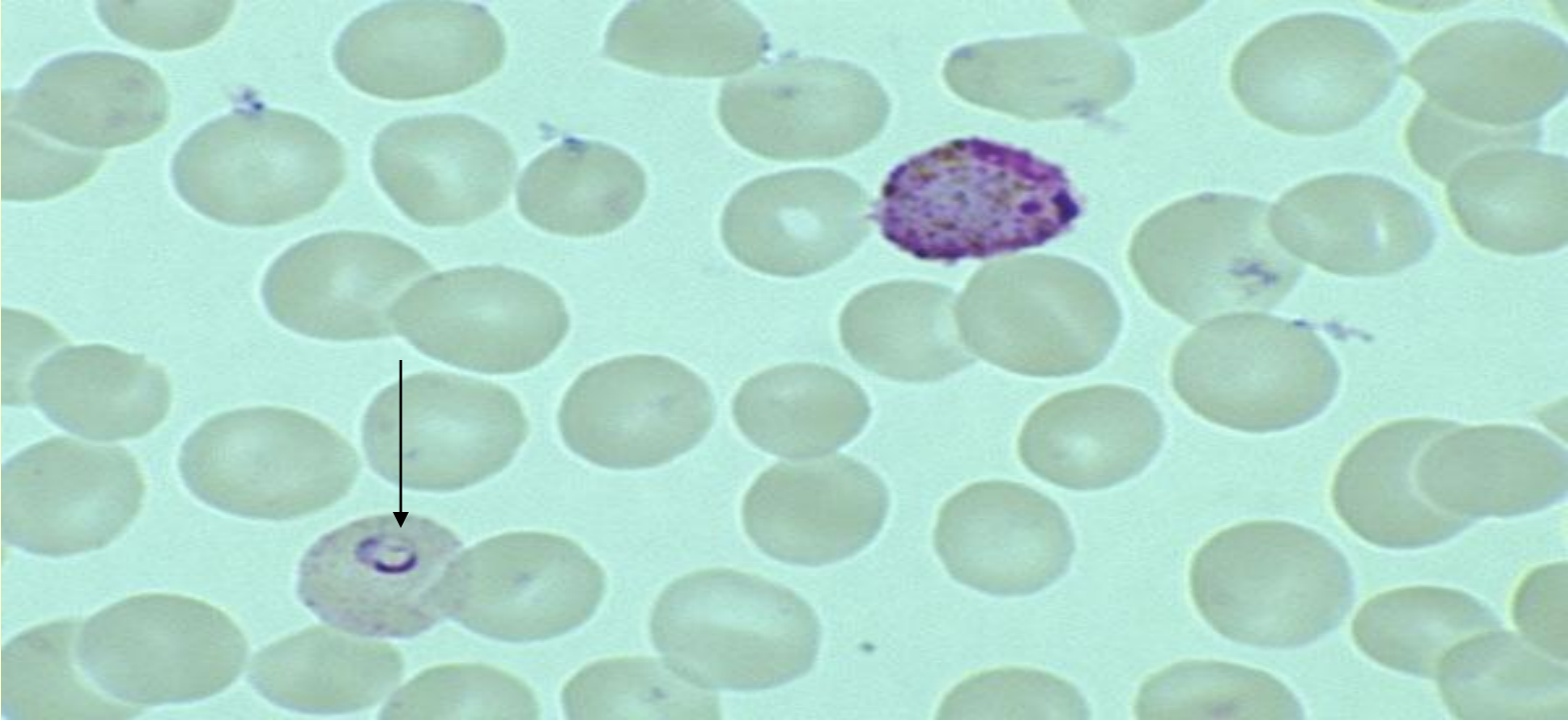
MALARIA

- Diagnostik - Påvisa parasiten
 - Tjock droppe - screening, ger ej typen
 - Blodutstryk - för kvantifiering och typ
 - RDT Rapid diagnostic tests
 - spec för falciparum (HRP-2)
 - pan-malaria antigen (pLDH)

Pl. Falciparum



Pl Vivax



MALARIA

- Falciparum malaria
 - Den malariaform som dödar
 - Dominerar i Afrika (>90)
 - Resistent mot flera malariamedel i hela världen
 - Standardbehandling: Artemisininpreparat

MALARIA

- Falciparum malaria
 - inkubationstid 10 dagar - 3 mån
 - oregelbunden feber
 - Diarré, huvudvärk, allmän sjukdomskänsla
 - snabbt dåligt allmäntillstånd hos icke immun
 - Cirkulationssvikt shock
 - cerebral malaria
 - blackwater fever eller anuri särskilt vid Kinin behandl

Falciparum malaria dödar barn och gravida

- Svår anemi
 - kronisk anemi
 - akut malaria attack
 - ytterligare anemi
 - circulationssvikt, lungödem
- Cerebral malaria
- Malaria under graviditet
 - mödra dödlighet
 - låg födelsevikt

Svår malaria - patogenes

- Infekterade erythrocyter klibbar (pfEMP1-protein) fast i venoler och kap. (Sequestration) och blir hårdare och mindre formbara – Cirkulationsobstruktion – lokal O₂-brist – glucos ned, laktat upp.
- I lungan snabb ökning av permeabilitet –lungödem utan hjärtsvikt
- Njursvikt – akut tubulär nekros svarar ej på dopamin vasodilaatation

Malaria läkemedel

- Klorokinkur 10 tabl enkelt, billigt men tyvärr resistens
- Amodiaquine - resutv.
- Kinin, tabl. eller iv. (sju dagar)
- Meflokvin (Lariam) (dyrt, biverkningar), resutv.
- Malarone (Atovaquone+proguanil)
- Fansidar (Sulfadoxin- Pyrimetamin) -sulfaallergi, resutv.
- Tetracyklin + Kinin
- Doxycyklin + Kinin
- Artemetherpreparat
- Riamet (Sverige) (Coartem)
 - (Artemeter+Lumefantrin) ALU
 - Artesunate

Resistens mot malariamedel

Pl. Falciparum

Klorokinresistens

- 1960-talet SO Asien och Sydamerika
- 1982 första fallet i Afrika
- 1980 - 1990-talet spridning över hela Afrika
- Fansidar (sulfadoxin-pyremetamin) nu global
- Meflokvinresistens SO Asien. Rapporter från Amazonas och Afrika
- Kininresistens endast i Thailand
- Atovaquone utv res. snabbt. I kombination med proguanil långs res utv
- Artemisinin med nedsatt känslighet vid Thai-Cambodjagränsen rapport oct 2007. Fortf begränsat till länder i Sydost Asien

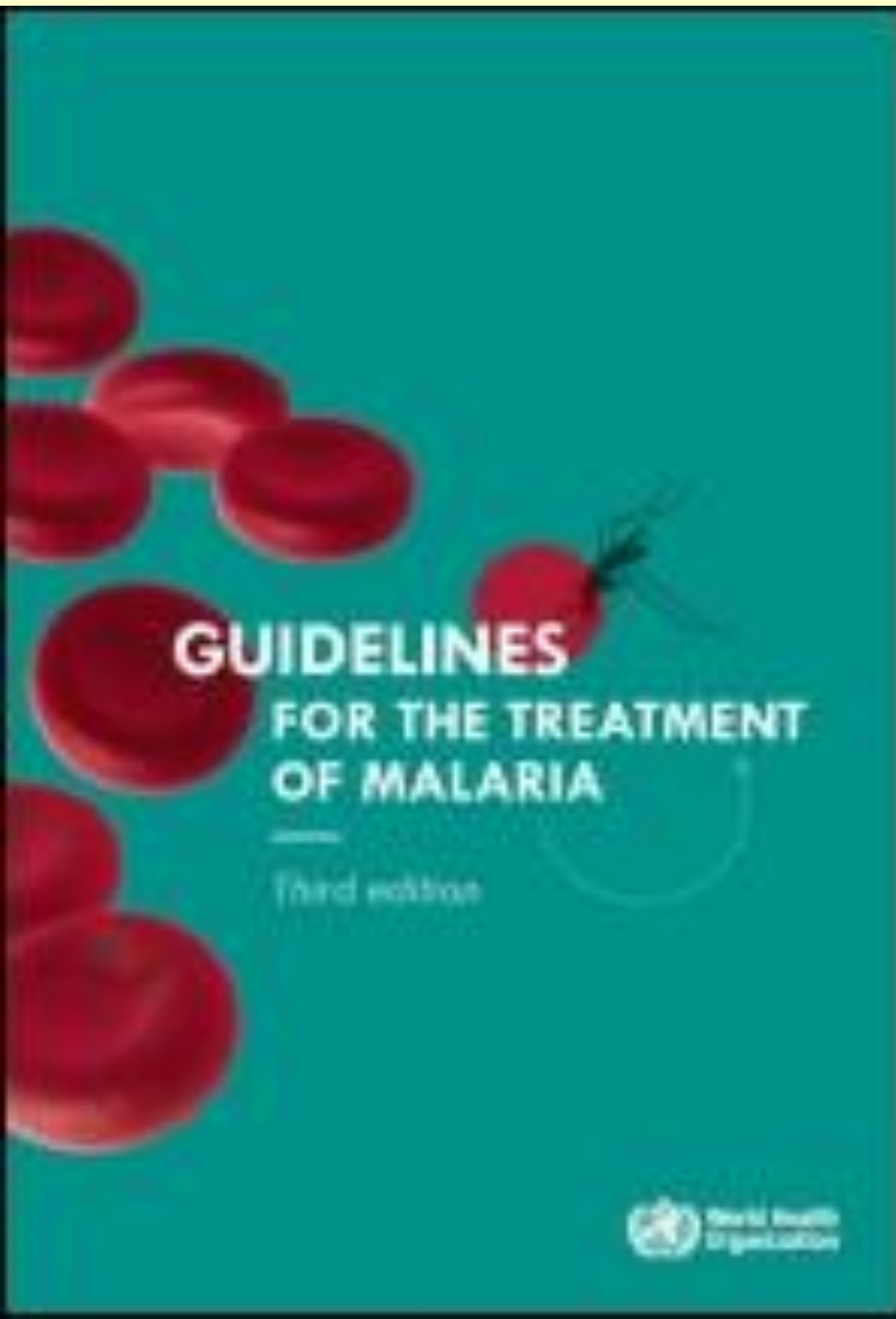
Resistens mot malariamedel

Pl. Vivax

- Klorokinresistens
 - Papau -Nya Guinea
 - Spridning till övriga Asien, Afrika och Latinamerika med enstaka rapporter

Malaria behandling i Afrika med vadå ???





Publication details

Number of pages: 316

Publication date: April 2015

Languages: English

ISBN: 978 92 4 154912 7

Downloads

[Guidelines for the treatment of malaria.](#)

[Third edition](#)

pdf, 2.59 Mb

www.who.int/malaria/publications

Guidelines for the treatment of malaria.

Third edition 2015 WHO

The core principles underpinning this edition (2015) include:

- early diagnosis and prompt, effective treatment; rational use of antimalarial treatment to ensure that only confirmed malaria cases receive antimalarials;
- the use of combination therapy in preventing or delaying development of resistance; and appropriate weight-based dosing of antimalarials to ensure prolonged useful therapeutic life and an equal chance of being cured for all patients.

Recommendations

Diagnosis of malaria

All cases of suspected malaria should have a parasitological test (microscopy or Rapid diagnostic test (RDT)) to confirm the diagnosis.

Both microscopy and RDTs should be supported by a quality assurance programme.

Good practice statement

Treating uncomplicated *P. falciparum* malaria

*Treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria*

Treat children and adults with uncomplicated *P. falciparum* malaria (except pregnant women in their first trimester) with one of the following recommended artemisinin-based combination therapies (ACT):

- artemether + lumefantrine
- artesunate + amodiaquine
- artesunate + mefloquine
- dihydroartemisinin + piperazine
- artesunate + sulfadoxine–pyrimethamine (SP)

Strong recommendation, high-quality evidence

Duration of ACT treatment

ACT regimens should provide 3 days' treatment with an artemisinin derivative.

Strong recommendation, high-quality evidence

Revised dose recommendation for dihydroartemisinin + piperazine in young children

Children < 25kg treated with dihydroartemisinin + piperazine should receive a minimum of 2.5 mg/kg body weight (bw) per day of dihydroartemisinin and 20 mg/kg bw per day of piperazine daily for 3 days.

Strong recommendation based on pharmacokinetic modelling

*Reducing the transmissibility of treated *P. falciparum* infections*

In low-transmission areas, give a single dose of 0.25 mg/kg bw primaquine with ACT to patients with *P. falciparum* malaria (except pregnant women, infants aged < 6 months and women breastfeeding infants aged < 6 months) to reduce transmission. Testing for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is not required.

Malariabehandling -principer

- Diagnos före behandling
- Ett artemisine prep + res.utv. skydd
 - Vanligast artemeter+ lumefantrine (ALU) i tre dagar
- Barn dos efter vikt
- Bedömning;
 - Allvarligt fall - icke allvarligt fall
 - Oral eller parenteral (rectal) behandling
 - Hellre överskatta än underskatta allvarlighetsgraden

Treatment of uncomplicated malaria

Artemisinin-based combination therapies (ACTs) are the recommended treatments for uncomplicated *P. falciparum* malaria. Fixed combinations for three days

- **Artemether (20 mg) plus Lumefantrin (120 mg) ALU (Riamet)**

Adults 4 tabl 6 times 0,8,24,36,48 and 60 h

Children

- (5–14 kg: 1 tablet; 6 times during 3 days
- 15–24 kg: 2 tablets; 6 times during 3 days
- 25–34 kg: 3 tablets; 6 times during 3 days
- > 34 kg: 4 tablets), 6 times during 3 days

TREATMENT OF UNCOMPLICATED *P. FALCIPARUM* MALARIA IN SPECIAL RISK GROUPS 2015

Pregnancy

First trimester:

- quinine plus clindamycin to be given for 7 days (artesunate plus clindamycin for 7 days is indicated if the treatment fails);
- an ACT is indicated only if this is the only treatment immediately available, or if treatment with 7-day quinine plus clindamycin fails or uncertainty of compliance with a 7-day treatment.

Second and third trimesters:

- ACTs known to be effective in the country/region or artesunate plus clindamycin to be given for 7 days, or quinine plus clindamycin to be given for 7 days.

Lactating women:

- lactating women should receive standard antimalarial treatment (including ACTs) except for dapson, primaquine and tetracyclines.

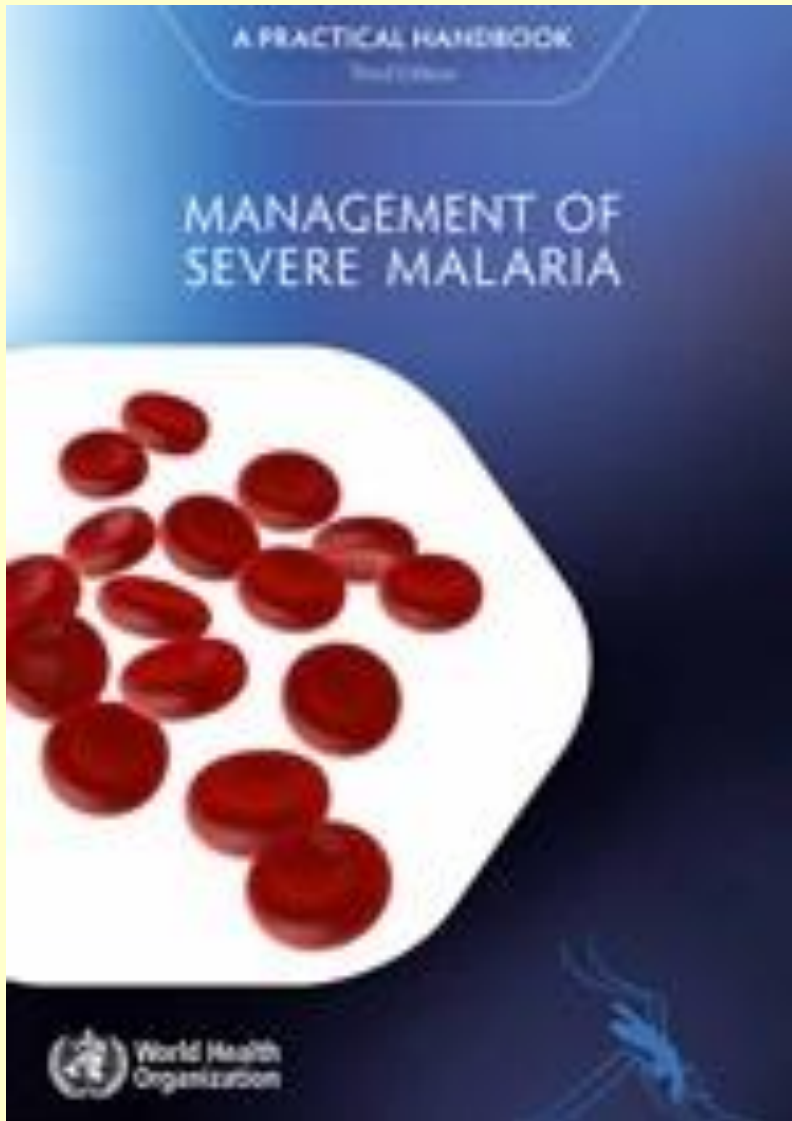
Infants and young children:

- ACTs for first-line treatment in infants and young children with attention to accurate dosing and ensuring the administered dose is retained.

Travellers returning to non-endemic countries:

- ■ artemether-lumefantrine;
- quinine plus doxycycline or clindamycin.

Severe malaria



Ny handbok från WHO, April 2013

www.who.int/malaria/publications

Svår Malaria

- Pl. Falciparum
 - Den helt dominerande orsaken
- Pl Vivax
 - Förekommer hos barn i områden med hög transmission
- Pl Knowlesi
 - Borneo

Svår malaria

- Påverkad vakenhet (coma)
- Påverkat allmäntillstånd (Prostration)
 - Kan inte sitta, stå eller gå utan stöd
- Kramper
 - (mer än två kramper under 24 tim.)
- Andnöd eller djup andning
- Lungödem
- Shock syst BT < 80 vuxna, < 50 hos barn
- Njursvikt
- Ikterus
- Onormal blödning

Svår malaria- labfynd

- Hypoglucemi < 2.2 mmol/l (40 mg/dl)
- Metabol acidosis (plasmabikarbonat < 15 mmol/l)
- Anemi (Hb < 5 g/dl)
- Hemoglobinuri
- Laktat över 5 mmol/l
- Kreatininstegring över 265 mmol/l
- Lungödem på röntgen

Behandling svår *Falciparum* malaria

- Utan behandling 100% mortalitet. Ofta under första dygnet på sjukhus
- Med behandling mortalitet 15-20%
- De som överlever blir nästan alla friska

Svår MALARIA

- Snabb klinisk bedömning
- Mikroskopi för diagnostik alt Snabbtest
- Blodsocker och Hb
- Vård på intensivrum
- Ge artesunate i.v. (alt arthemeter im eller Kinin im)

Severe malaria

anti – malaria treatment

- **For adults and children, artesunate 2.4 mg/kg body weight IV or IM given on admission (time = 0), then at 12 h and 24 h, then once a day is the recommended treatment.**
- **Artemether, or quinine, is an alternative if parenteral artesunate is not available:**
 - **artemether 3.2 mg/kg BW IM given on admission then 1.6 mg/kg BW per day ; or**
 - **quinine 20 mg salt/kg BW on admission (IV infusion or divided IM injection), then 10 mg/kg BW every 8 h; infusion rate should not exceed 5 mg salt/kg BW per hour.**
- **Give parenteral treatment for 24 h.**
 - **complete treatment by giving a full course of oral artemether plus lumefantrine or other available combination**
 - **Broad spectrum Antibiotics also indicated to all cases of severe malaria**

Artesunate – new recommendation april 2011

- The AQUAMAT trial, *Lancet* 2010; 376: 1647–57
- a multi-centre study conducted in African children hospitalized with severe malaria. This very large randomized controlled trial, which enrolled 5425 children < 15 years of age across Africa,
- a significant mortality reduction by 22.5% in the artesunate group when compared to the quinine group.
- The incidence of convulsions, coma, and hypoglycaemia developing after hospital was also significantly reduced.
- Importantly there was no significant difference in the incidence of severe neurological sequelae

Behandling av Svår Malaria

- Kramper
- Ge bensodiazepimer
 - t.ex diazepam 0.3-05 mg/kg
 - Om fortfarande kramper efter 10 min ge ytterligare en dos BBS aldrig mer än 1 mg /kg diazepam per 24 h
 - Om fortfarande kramper ger phenytoin 18 mg/kg eller phenobarbitone 15 mg/kg

Behandling av svår malaria Svår malaria

- Försiktig iv vätskebehandling dextrose 5 % eller koksalt. 3-4 ml/kg varje timme. Kolla urin
- Hypoglucemi är vanligt- måste snabbt korrigeras
- Differentialdiagnoser ?
- Antibiotikabehandling rek eftersom samtidig svår bakteriell infektion inte är ovanligt

Severe Malaria -Hypoglucaemia

If hypoglycaemia (threshold for intervention, 3mmol/l) is detected by blood testing or suspected on clinical grounds, give

Adults:

- 25g of dextrose (preferably as 10% dextrose) over a few minutes..

• **Children**

– Immediately give 5ml/kg of 10% dextrose through a peripheral line, and ensure enteral feeding or if not possible maintain with up to 5ml/kg per hour of 10% dextrose.

• Continue to monitor blood glucose levels (with a rapid ‘stix’ method if available) in order to regulate the dextrose infusion. Remember that hypoglycaemia may return even after treatment with intravenous dextrose.

Behandling svår *Falciparum* malaria

- Akut behandling utanför sjukhus
 - Artesunate som suppositorier
 - Artesunate eller artemether i.m.
 - Kinin i.m.

Om möjligt endast en dos, ska följas av ACT

Behandling av svår anemi pga malaria



Behandling av svår anemi pga malaria

- Blodtransfusion om hotande cirkulations svikt eller $\text{Hb} > 50 \text{ g/l}$
- Malariabehandling som vid svår malaria
- Bredspektrum antibiotika

Behandling cerebral malaria



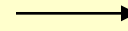
Cerebral malaria

- Pl. Falciparum
 - 500.000 barn i Afrika drabbas årligen
 - Snabbt förlopp. Inom 24 h medvetslöshet och kramper
 - 10-20 % dödlighet
 - 7-10 % får neurologiska beståendeskador
- Snabb bot utan men (93%) - om rätt behandling
 - 7% av överlevande får neurol. skador

Malariavaccine projekt

Vaccine candidate RTS,S/AS01: RTS,S/AS01
(RTS,S) – also known as Mosquirix

In November 2016, WHO announced that
the RTS,S vaccine would be rolled out in
pilot projects in selected areas in 3 countries
in sub-Saharan Africa: Ghana, Kenya and
Malawi



Verktyg att minska malaria incidens och dödlighet

- Behandling med artemisinin
- Snabb och korrekt diagnos (RDT)
- Insecticide – Treated mosquito Nets (ITN)
 - I Afrika antal hushåll med minst ett ITN ökat från 3 – 50% på 10 år. (LLIN – long lasting insecticide nets)
- Indoor residual spraying (IRS)
- Intermittent preventive treatment (IPTp) av gravida. (Sulfadoxine-Pyramethamine - SD eller Fansidar)
- IPTi -3 doser SD under första året nu rek men inga länder har infört detta ännu

MILESTONES AND TARGETS FOR 2016-2030

	2020	2025	2030
Reduce malaria mortality rates globally compared with 2015	40%	75%	90%
Reduce malaria case incidence globally compared with 2015	40%	75%	90%
Eliminate malaria from countries in which malaria was transmitted in 2015	10	20	35
Prevent reestablishment of malaria in all malaria free countries			



Du arbetar på ett sjukhus i Östafrika

Fyra årig välnärd pojke förs till sjukhuset medvetslös. Mamman är förtvivlad Pojken har alltid varit frisk. Har utvecklats helt normalt. I förrgår var han helt frisk. igår feber. I morse inte väckbar. Kramper i armar och bens om varat mer än 10 min. Mamman har fått tag i en bil och barnet kommer till dig ca kl 12. Vid din undersökning är barnet medvetslös. Ligger bakåtböjd. Sträcker armar och ben.

Reagerar med avvärjningsrörelser vid smärtstimulering

Puls 140 Andningsfrekvens 30. Buk palp mjälte strax nedom arcus.

Vad gör Du. Beskriv steg för steg i din handläggning



CNS

Unrousable coma

Opisthotonus

No neck stiffness

No seizure movements

Examination:

T 36.8C

Pulse 140 regular

BP 90/60

Breathing 42/min regular

Chest clear

Pale ++





Diff diagnoser;

Akuta åtgärder;