

Malaría á Íslandi, sjaldgæf en stöðug ógn fyrir ferðalanga

Kristján Godsk Rögnvaldsson¹, Sigurður Guðmundsson^{1,2}, Magnús Gottfreðsson^{1,2}

ÁGRIP

Inngangur: Malaría er snikjudýrasýking og ein algengasta orsök ótímabærra dauðsfalla í þróunarlöndum, einkum meðal barna. Sjúkdómurinn greinist af og til á Íslandi í einstaklingum sem hafa dvalist á malaríusvæðum. Í rannsókn sem gerð var á sjúkdómnum hérlendis 1980-1997 fundust 15 staðfest tilfelli. Tilgangur þessarar afturskyggnu rannsókna var að rannsaka faraldsfræði malaríu 1998-2014 á Íslandi.

Efniviður og aðferðir: Sjúkragögn þeirra sem greindust með malaríu hér á landi samkvæmt blóðstroki eða blóðdropa voru yfirfarin. Einnig var aflað gagna um sölu malaríulyfja og um utanlandsferðir Íslendinga á tímabilinu.

Niðurstöður: Staðfestar malaríusýkingar reyndust vera 31. Í heild voru að meðaltali 1,8 tilfelli á ári, greiningartíðni um 0,6 tilfelli/100 þúsund íbúa/ári. Á tímabilinu 1980-1997 var greiningartíðni 0,3/100 þúsund/ári. Ekki

reyndist marktækur munur á tíðni milli tímabila ($p=0,056$). *Plasmodium falciparum* greindist í 71% tilfella, *P. vivax* í 16%, *P. ovale* og *P. malariae* hvor um sig í 7%. Einungis tveir sjúklingar (7%) höfðu tekið fyrirbyggjandi lyf. Einn sjúklingur fékk sýkingarbakslag. Tveir lögðust inn á gjörgæslu en enginn lést. Algengasta lyfjameðferð var atóvakón með prógúanil. Sala þess sem fyrirbyggjandi lyfs stóð í stað árin 2010-2014 en á sama tíma varð aukning í utanlandsferðum Íslendinga.

Ályktun: Á Íslandi hefur greiningum á malaríu fjölgað lítillega en á sama tímabili hefur tilfellingum í nágrenni Íslandi fækkað. Fylgjast þarf með tíðni sjúkdómsins og afdrifum sjúklinga á Íslandi næstu ár. Mikilvægt er að efla forvarnir meðal ferðamanna á malaríusvæðum, þar með talið töku fyrirbyggjandi lyfja.

Inngangur

Allir höfundarnir eru læknar.

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Landspítala.

Malaría er alvarlegur smitsjúkdómur sem tekur stóran toll af mannkyninu á hverju ári. Malaríusníkillinn berst í menn með biti moskítóflugna og er áætlaður fjöldi slíkra sýkinga talinn hafa náð hámarki á heimsvísu árið 2003 þegar 232 milljónir manna sýktust. Fjöldi látinna vegna sýkingarinnar náði hámarki ári síðar þegar 1,2 milljónir manna létust.^{1,2} Talið er að 78% þeirra sem láta lífið séu börn undir 5 ára aldri og 90% dauðsfalla eigi sér stað í Afríku. Frá árinu 2000 til 2013 hefur nýgengi malaríu í heiminum lækkað um 47% og um 54% í Afríku.²

Malaría greinist hérlendis af og til í einstaklingum sem hafa dvalið á svæðum þar sem sjúkdómurinn er landlægur. Ein rannsókn hefur verið framkvæmd á tíðni malaríusýkinga á Íslandi, tímabilið 1980-1997. Á því árabili fengu 19 einstaklingar greininguna og af þeim voru 15 með staðfesta sýkingu samkvæmt blóðstroki.³

Malaríu hefur nánast verið útrýmt sem landlægum sjúkdómi í Evrópu. Árið 2000 er talið að 32.405 einstaklingar hafi sýkst í álfunni en sú tala var komin niður í 41 tilfelli árið 2013; smit áttu sér stað einungis í Grikklandi (sem hafði verið malaríulaust í 36 ár), Tadsjikistan og Tyrklandi.² Sama er uppi á teningnum í Bandaríkjunum og Kanada, en þar voru innlend smit aðeins talin vera fjögur árið 2012.⁴

Helstu vopn í baráttunni við sjúkdóminn eru aðferðir gegn moskítóflugum sem bera malaríu, notkun

flugnaneta, fyrirbyggjandi lyfjagjöf þegar við á og viðeigandi meðferð sýktra. Markviss meðferð er háð réttri greiningu. Alþjóðaheilbrigðisstofnunin hefur síðan 2010 mælt til þess að blóð allra sem grunur leikur á að kunni að vera með malaríu sé prófað fyrir sýkingunni.² Greining hefur um áratuga skeið byggt á smásjárskoðun á blóðstroki og þykkum blóðdropa, en aðferðirnar krefjast lágmarks tækjabúnaðar og vel þjálfaðs starfsfólks. Mikill skortur hefur verið á aðgengi að þessum greiningaraðferðum víða og hefur reynt gríðarlega tímafrekt og dýrt að koma þeim upp. Af þessum sökum hafa ný og einföld skyndipróf (*rapid tests*) sem byggja á greiningu mótefnavaka malaríu verið þróuð og eru komin í almenna notkun víða um heim. Árið 2013 var búið að dreifa meira en 160 milljónum skyndiprófa á heimsvísu, þar af 133 milljónum prófa til Afríkuríkja.²

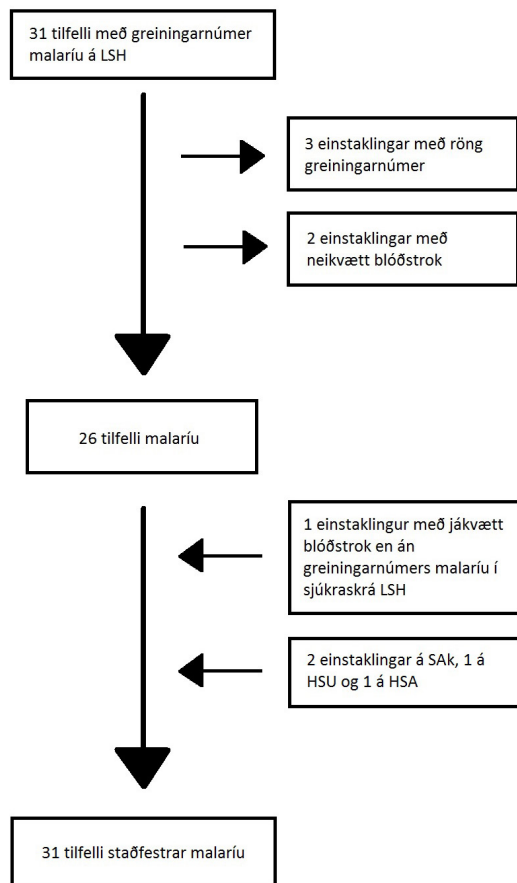
Malaríusýkingum sem eiga uppruna sinn utan Evrópu en greinast í álfunni, það er innfluttum tilfellum, hefur fækkað síðustu ár.⁵ Sem dæmi má nefna að árið 2000 voru slík tilfelli 15.528 en hafði fækkað í 5970 árið 2013.⁶ Fækkunin varð mest á árunum 2000 til 2008 en árlegur fjöldi hefur haldist nokkuð stöðugur síðan.⁶ Afleiðingar malaríu eru misalvarlegar eftir því hvaða sníkill á í hlut en einnig er talið að nýlegt ónæmissvar gegn fyrri sýkingum geti dregið úr einkennum smitist maður á nýjan leik.⁷ Í nýlegri rannsókn í Bretlandi var dánartíðni vegna innfluttrar malaríu 3% þess hóps fólks sem ferðaðist til malaríusvæða sem ferðamenn en tífalt

Greinin barst 2. desember 2015, samþykkt til birtingar 4. maí 2016.

Höfundar hafa útfyllt eyðublað um hagsmunatengsl.

Fyrirspurnir: Magnús Gottfreðsson

magnusgo@landspitali.is



Mynd 1. Val rannsóknarþýðis.

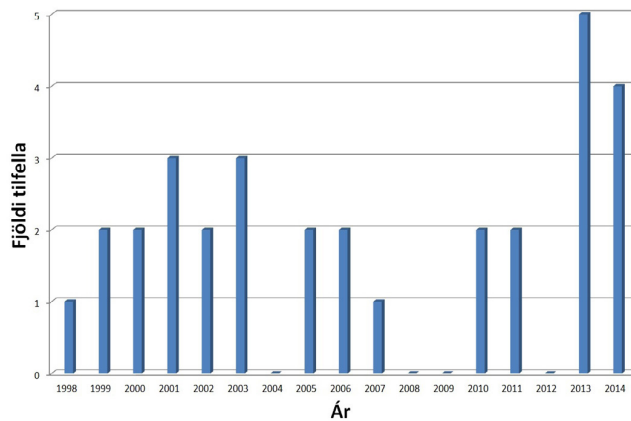
lægri, 0,32%, meðal þess hóps sem hafði búið á malaríusvæðum áður og ferðaðist þangað aftur til að heimsækja ættingja og vini. Í sömu rannsókn sást að dánartíðni var 5% meðal þeirra sem voru eldri en 65 ára, en um 0,5% fyrir aldurshópinn 18-35 ára. Þá komu einnig fram vísbendingar um að dánartíðni væri hærri meðal þeirra Breta sem greindust með malaríu eftir heimkomu og bjuggu í héruðum þar sem fáir höfðu áður greinst með sjúkdóminn.⁸

Mikilvægt er fyrir íslenska lækna að hafa þessa greiningu í huga meðal veikra ferðalanga, einkum þeirra sem nýlega hafa dvalist í Afríku eða Asíu. Þrátt fyrir það eru litlar sem engar upplýsingar til um faraldsfræði malaríu hér á landi, upprunaland smits eða afdrif þeirra sem greinast. Með þessari rannsókn var markmiðið að bæta úr því og gefa yfirlit yfir malaríutilfelli á Íslandi 1998-2014.

Efniviður og aðferðir

Val þýðis og leyfi

Rannsóknin miðast við þau tilfelli sem greindust hér á landi árábilid 1998-2014. Jákvætt blóðstrok eða þykkur blóðdropi malaríu var sett sem skilyrði fyrir því að tilfelli teldust gjaldgeng í úrtakshópin. Öll sýni á Íslandi þar sem grunur er um malaríu eru send á sýklafræðideild Landspítala til staðfestingar og tegundargreiningar. Eftir leit í gagnagrunni sýklafræðideildar fannst 31 jákvætt sýni fyrir malaríu. Sýnin komu frá Landspítala, Sjúkrahúsinu á Akureyri, Heilbrigðisstofnun Suðurlands og Heilbrigðisstofnun Austurlands. Einnig var leitað að ICD-greiningarnúmerum fyrir



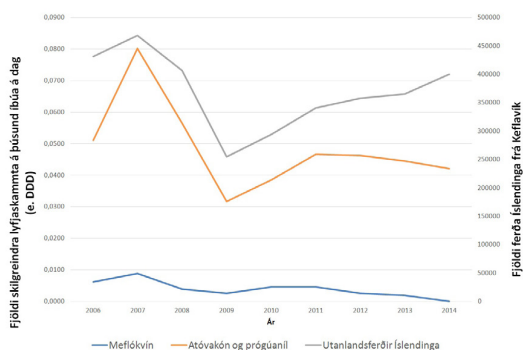
Mynd 2. Fjöldi staðfestra malaríusýkinga á Íslandi 1998-2014. Ekki greindist marktæk aukning tilfella innan tímabilsins.

malaríu (B50-B54) á Landspítala og komu þau fyrir í 31 tilviki en þar af voru þrjú sem höfðu augljóslega fengið rangan kóða og tveir með neikvætt blóðstrok. Sjúkraskrá eins sjúklings sem var á pappír fannst ekki í skjalasöfnum Landspítala og því fengust einungis takmarkaðar upplýsingar um þann aðila. Einn einstaklingur fékk malaríu í tvígang með eins árs millibili. Tvö tilfelli höfðu komið bæði á Landspítala og Sjúkrahúsið á Akureyri, þau voru ekki tvískráð. Staðfest tilfelli malaríu á tímabilinu 1998-2014, greind með jákvæðu blóðstroki, voru því 31 en ítarleg gögn fundust um 30 tilfelli (mynd 1). Þegar mat var lagt á töku fyrirbyggjandi lyfja gegn malaríu var miðað við töku þeirra innan við fjórum vikum fyrir upphaf einkenna, ella var talið að um enga slíka notkun hefði verið að ræða.

Til að bera saman hlutfallstölu þeirra sem fengu malaríu á rannsóknatímabilinu við fyrra tímabil var fjöldi sýkinga á fjölda íbúa á Íslandi notaður til að reikna greiningartíðni.⁹ Ekki er hægt að kalla þessa stöðlun nýgengi þar sem um innflutt smit er að ræða í öllum tilvikum og íbúahópurinn á Íslandi er ekki allur í hættu á að fá malaríu. Leyfi fyrir rannsókninni voru fengin hjá vísindasiðanefnd (VSN-15-031), og framkvæmdastjórum lækninga á Landspítala (Tilv. 16, LSH 25-15), Sjúkrahúsinu á Akureyri, Heilbrigðisstofnun Suðurlands og Heilbrigðisstofnun Austurlands.

Ferðalög Íslendinga og heilðsölutölur malaríulyfja

Fengin voru gögn hjá Lyfjastofnun um heilðsölutölur malaríulyfja og tölur frá Hagstofu Íslands um ferðalög Íslendinga um Leifstöð. Einnig voru niðurstöður kannana sem birtust á síðu Ferðamálaráðs sem Markaðs- og miðlararannsóknir ehf. hafði framkvæmt nýttar við samanburð í rannsókninni. Helstu vandkvæði sem fylgja því að skoða sölutölur lyfja sem notuð eru á fyrirbyggjandi hátt gegn malaríu eru meðal annars að þau hafa margar ólíkar ábendingar. Doxycýklín sem er tetracyklín-sýklalyf er mikið notað við ýmsum bakteríusýkingum, hýdroxyklórókin er notað í meðferð ýmissa gigtsjúkdóma. Atóvakón-prógúaníl og meflókvín hafa meðferð og fyrirbyggjandi meðferð malaríu sem ábendingu, en ekki aðra sjúkdóma. Því gefur það bestu nálgun á notkun fyrirbyggjandi lyfja við malaríu að nota sölutölur tveggja síðastnefndu lyfjanna. Atóvakón-prógúaníl kom á markað árið



Mynd 3. Yfirlit um sölu fyrirbyggjandi malaríulyfja og ferðir Íslendinga um Leifstöð. Á vinstri y-ás er fjöldi skilgreindra lyfjaskammta á þúsund íbúa á dag af atóvakón-prógúanil og meflókvíni. Á hægri y-ás er fjöldi Íslendinga sem ferðaðist í gegnum Keflavík á leið til útlanda. Þessi fyrirbyggjandi malaríulyf voru valin þar sem þau hafa bæði einungis meðferð og fyrirbyggjandi meðferð malaríu sem ábendingar. Meflókvín var tekið af markaði í ágúst 2013.

2005 og meflókvín var tekið af markaði árið 2013. Það veldur því að tímabilið þar sem hægt er að meta sölu lyfja til fyrirbyggjandi meðferðar malaríu er styttra en tímamörk þessarar rannsóknar. Þar sem einungis eru að meðaltali 1,8 staðfest tilfelli malaríu á ári er langstærstur hluti seldra lyfja vegna fyrirbyggjandi notkunar.

Tölfræðiúrvinnsla

Notast var við forritið Microsoft Excel 2013 við skráningu gagna. Tölfræðileg greining var unnin í R (3.1.2) og Rstudio (0.98.1103).^{10,11} Gerð voru Fisher's exact próf, kí kvaðrat próf, línuleg og lógistísk aðhvarfsgreining eftir því sem við átti. Notast var við tvíhliða próf með $p < 0,05$ til þess að ákveða hvort tölfræðilegri marktækni hafi verið náð.

Tafla I. Lýsing þýðis (%).

Meðalaldur	32,6 (31)*
Fjöldi kvenna	9
Fjöldi karla	22
Fjöldi barna 10-18 ára	4
Fjöldi barna <10 ára	0
Tími frá upphafi einkenna til greiningar	6,6 dagar (5)*
Algengustu einkenni	Hiti (97), slappleiki (93), hrollur (59), uppköst (45), beinverkir (45) og höfuðverkir (45)
Heimshluti	Afrika sunnan Sahara (90)
Dvalarland	Gana í 5 tilfellum, Malaví, Nígería, Úganda og flakk um mörg lönd hvert með þrjú tilfelli.
Ástæða dvalar erlendis	Atvinna og búseta (48) Heimsækja vini og ættingja (23) Túristaferð (16) Nýfluttur til Íslands (7) Ekki vitað (7)
Fyrirbyggjandi lyf	2/30 (7)**

*miðgildi í sviga. **Einn hafði tekið lyfið atóvakón-prógúanil stopult, annar einstaklingur hafði tekið fyrirbyggjandi malaríulyf en mundi ekki hvaða lyf.

Tafla II. Niðurstöður blóðrannsóknna.

Blóðrannsókn	Mælibil	Fjöldi tilfella (%)
Lægstu blóðflögugildi	10 ± 30 x 10 ⁹ /L	7
	30 ± 100 x 10 ⁹ /L	11
	100 ± 150 x 10 ⁹ /L	6
	>150 x 10 ⁹ /L	6
	Ekki til mæling	1
Lægsta hemóglóbíngildi	70-100 g/L	6
	100-134 g/L	15
	>134 g/L	9
	Ekki til mæling	1
Snikladreyri við komu	0-0,5%	12
	0,5-2%	3
	>2%	9
	Ekki til talning	7
Hæsta laktat-dehýdrógenasagildi	105-205 U/L	1
	205-300 U/L	5
	>300 U/L	16
	Ekki til mæling	9
Hæsta kreatínigildi	0-100 µmól/L	22
	100-150 µmól/L	5
	>150 µmól/L	2
	Ekki til mæling	2
Hæsta bílírúbíngildi	5-25 µmól/L	11
	25-50 µmól/L	4
	>50 µmól/L	5
	Ekki til mæling	11
CRP-gildi við komu	0-10 mg/L	0
	10-50 mg/L	6
	50-100 mg/L	10
	>100 mg/L	9
	Ekki til mæling	6
Tegundargreining malaríu	<i>Plasmodium falciparum</i>	22 (71)
	<i>P. vivax</i>	5 (16)
	<i>P. ovale</i>	2 (7)
	<i>P. malariae</i>	2 (7)

CRP= C-reaktíft prótein

Niðurstöður

Greiningartíðni og faraldsfræði

Staðfestar malaríusýkingar á rannsóknatímabilinu voru 31 alls (mynd 2). Í heild greindust 1,8 tilfelli á ári að meðaltali, greiningartíðni reiknaðist því um 0,6 tilfelli/100.000 íbúa/ári. Samkvæmt tölum úr fyrri rannsókn 1980-1997 og mannfjölda frá Hagstofu var reiknuð tíðni staðfesta sýkinga á því tímabili 0,3/100.000 íbúa/ári,⁹ en munurinn á greiningartíðni reyndist ekki marktækur ($p=0,056$, Fisher's exact). Upplýsingar um sjúklingaþýði rannsóknarinnar má finna í töflu I. Algengasti dvalarstaður fyrir smit var Gana. Flestir höfðu dvalist erlendis vegna atvinnu eða tímabundinnar búsetu. Tveir af hinum smituðu (7%) kváðust hafa tekið malaríulyf í fyrirbyggjandi skyni, en upplýsingar um notkun fyrirbyggjandi lyfja voru takmarkaðar.

Niðurstöður blóðrannsóknna

Samantekt á niðurstöðum helstu blóðrannsóknna má finna í töflu II. Meirihluti sjúklinga hafði blóðflögugildi neðan viðmiðunarmarkna og í aðeins einu tilviki reyndist laktat-dehýdrógenasa (LDH)-gildi vera eðlilegt. Við túlkun mæliniðurstaðna á hemóglóbíni, LDH

Tafla III. Meðferð, lengd legu og úrræði vegna alvarlegs sjúkdóms.

Lyf*	Fjöldi tilfella
Atóvakón-prógúanil	15
Kínín	8
Doxycyklín eða tetracyklín	9
Melfkókvín	6
Prímakvín	5
Klórókín	4
Artesúnat	2
Klindamýcín	1
Súlfadoxín-pýrimethamín	1
Ekki til upplýsingar	1
Lengd legu	4,1 dagur að meðaltali, miðgildi 2 dagar
Úrræði vegna alvarlegra veikinda	Fjöldi tilfella
Fengu rauðblóðkornagjöf	2
Fengu blóðflögugjöf	3
Lega á gjörgæsludeild	2
Blóðskilun vegna nýrnabilunar	2
Öndunarvél	1
Sýkingarbakslag	1
Dauðsföll	0

*Notkun á fleira en einu malaríulyfi er algeng og því er heildarfjöldi lyfja hærri en fjöldi tilfella

og kreatíníni verður að hafa í huga að viðmiðunarmörkin eru mismunandi fyrir ólíka hópa, einnig geta mörkin verið misjöfn milli ára og rannsóknarstofa. Ef frá er talin *Plasmodium knowlesi* greindust allar fjórar tegundir malaríu á Íslandi á tímabilinu, algengasta tegundin var *Plasmodium falciparum*. Marktækt línulegt samband var milli sníkladreyra (*parasitemia*) og hæsta CRP-gildis í legu, hæsta kreatíníns og lægsta hemóglóbíns ($p=0,005$; $p=0,04$; $p=0,04$ í sömu röð samkvæmt línulegri aðhvarfsgreiningu). Marktækt samband var milli lengdar sjúkralegu og lægsta blóðflögugildis ($P=0,02$, línuleg aðhvarfsgreining) og einnig milli lengdar sjúkralegu og sníkladreyra ($p=0,047$, línuleg aðhvarfsgreining).

Afdrif og gangur í legu

Tafla III inniheldur samantekt á meðferð sjúklinga, lengd legu og afdrifum. Atóvakón-prógúanil var oftast notað sem meðferð. Helmingurinn af einstaklingunum (15/30) var meðhöndlaður með tveimur eða fleiri lyfjum, því er fjöldi lyfjameðferða meiri en fjöldi tilfella. Sjúklingar með *P. falciparum* sníkladreyra yfir 2% voru 9 talsins og þar af voru fjórir einstaklingar hvorki meðhöndlaðir með artesúnati né kíníni. Einn sjúklingur fékk bakslag sýkingar. Enginn fékk malaríu með heilafylgikvillum (*cerebral malaria*) á tímabilinu en einn sjúklingur fékk brátt andnaðarheilkenni og þurftu á öndunarvélarmedferð að halda. Tveir fengu bráða nýrnabilun og þurftu á blóðskilun að halda, kreatínín beggja fór yfir 800 $\mu\text{mol/L}$. Enginn sjúklingur greindur með malaríu á rannsóknartímabilinu lést.

Heildsöluölur malaríulyfja og ferðalög Íslendinga

Eins og sjá má á mynd 3 fylgja söluölur atóvakón-prógúanil vel ferðalögum Íslendinga út fyrir landsteinana árin 2006-2010, en eftir það virðist salan dragast saman, bæði á atóvakóni-prógúaníli og meflókvíni. Leitað var að gögnum um það hvert Íslendingar

væru að ferðast og hvort það hefði breyst á rannsóknartímanum. Spurningakönnun MMR sem gerð var fyrir Ferðamálastofu árin 2012-2014 sýndi að hlutfall Íslendinga sem ferðuðust út fyrir Evrópu, Bandaríkin og Kanada var 6,2% árið 2012, 5,5% 2013 og 7,6% árið 2014 (skekkiþáttur 1,8-2%).¹²⁻¹⁴ Einnig fundust gögn frá Hagstofunni sem sýndu að frá maí 2007 til apríl 2008 ferðuðust 3,8% ferðamanna frá Íslandi til landa utan Evrópu, Bandaríkjanna og Kanada.¹⁵

Umræður

Faraldsfræði, blóðrannsóknir og afdrif

Í þessari rannsókn sýnum við fram á tilhneigingu til aukinnar greiningartíðni malaríu á Íslandi á sama tíma og greiningum sjúkdómsins fækkaði lítillega í nágrennaríkjunum. Malaríusýkingum fjölgaði miðað við tímabilið 1980-1997 að teknu tilliti til íbúafjölda. Innfluttum malaríutilfellum í Evrópu síðustu ár hefur fækkað lítillega. Greiningartíðni innfluttra malaríusýkinga í Evrópu í heild árið 2012 var 0,88 tilfelli/100.000 íbúa.⁵ Útreiknuð tíðni var 2,02/100.000 íbúa á ári í Danmörku á árunum 1998-2013 miðað við íbúafjöldatölur dönsku hagstofunnar fyrir hvert ár og 0,56/100.000 íbúa/ári á Íslandi sömu ár.^{6,16} Á tímabilinu 1994-2012 fækkaði hins vegar malaríugreiningum í Danmörku.^{17,18}

Í rannsókninni sem gerð var hér á landi árin 1980-1997 höfðu flestir smitast í Afríku sunnan Sahara, eða 68%, en í okkar rannsókn reyndust 90% sjúklinga hafa smitast þar. Enginn lést vegna malaríu fremur en í fyrri rannsókninni. Flestir reyndust hafa *P. falciparum* á báðum tímabilum.³ Hlutfall *P. falciparum* sýkinga er hátt hér á landi og skýrist það að einhverju leyti af því að í 90% tilvika má rekja smitið til Afríkúríkja þar sem tíðni *P. falciparum* er hæst.² Hlutfall malaríutilfella sem smitast í Afríku var 96% í Danmörku árið 2014,¹⁸ þar hafði sýkingum upprunnum í Asíu fækkað undanfarin ár en sýkingum frá Afríku ekki.¹⁷ Vitað er að *P. falciparum* sýkingar eru almennt alvarlegri en þær sem orsakast af *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*,^{19,20} því má velta fyrir sér hvort vægar sýkingar með *P. vivax* og *P. ovale* kunni að vera vangreindar á Íslandi.

Niðurstöður úr blóðrannsóknnum eru í samræmi við það sem greint hefur verið frá í erlendum greinum enda er blóðflögufæð mjög algeng við malaríusýkingar.²⁰⁻²² Nýrnabilun er einnig velþekktur fylgikvilli sjúkdómsins.²³ Blóðflögur, rauð blóðkorn og hemóglóbín-gildi sýna neikvæða fylgni við magn sníkladreyra.²⁴ Því hefur verið lýst að CRP, LDH og bílírúbín hækki í malaríusýkingum.^{22,25} Lungnabjúgur og brátt andnaðarheilkenni er alvarlegur fylgikvilli sjúkdómsins með dánartíðni um 80% ef öndunarvél er ekki til staðar og rúmlega 50% þrátt fyrir öndunarvélarmedferð,²⁰ voru því að minnsta kosti tveir sjúklinganna í þessari rannsókn í bráðri lífshættu.

Einingis lítill hluti þeirra sem greindist með malaríu hér á landi virðist hafa tekið fyrirbyggjandi lyf. Í nýlegri rannsókn kom í ljós að enginn í hópi finnskra sjúklinga með malaríu árin 2003-2011 hafði tekið fyrirbyggjandi lyf á réttan hátt.²⁶ Í danskri rannsókn höfðu 65% þeirra sem fengu malaríu ekki tekið nein fyrirbyggjandi lyf.¹⁷ Því virðist sem afar sjaldgæft sé að fá malaríu séu lyfin á annað borð tekin samkvæmt ráðleggingum.

Í gögnum þar sem sala atóvakón-prógúaníls og meflókvíns var skoðuð í samhengi við ferðalög Íslendinga til erlendra ríkja virðist sala þeirra ekki fylgja auknum ferðalögum síðustu þrjú til fjögur ár. Greina má aukningu á ferðalögum Íslendinga eftir efnahags-hrun og svo virðist sem hlutfall ferðalaga út fyrir Evrópu, Kanada og Bandaríkin sé einnig að hækka. Við þetta má bæta að síðustu tvö árin, 2013 og 2014, greindust tæp 30% tilfella. Hvort kúfurinn síðustu tvö ár endurspeglir tilviljun eða afleiðingar af minnkandi notkun á malaríulyfjum í fyrirbyggjandi tilgangi skal ósagt látið en þessi niðurstaða gefur tilefni til að skoða það nánar. Í því samhengi væri mögulegt að rannsaka betur ávísanir allra fyrirbyggjandi malaríulyfja á grunni greiningarkóða. Hins vegar skekkir það lyfjasölutölurnar að ferðalangar kaupa fyrirbyggjandi lyf gegn malaríu erlendis í sumum tilvikum.

Takmarkanir þessarar rannsóknar eru svipaðar og almennt gildir um sjúkraskrárrannsóknir. Hafa verður í huga að skráningu getur stundum verið áfátt, til dæmis að því er varðar einkenni, fyrirbyggjandi lyfjanotkun, ástæðu dvalar erlendis og tíma frá upphafi einkenna til greiningar. Því þarf að taka þeim með ákveðnum fyrirvara. Á hinn bóginn er rannsóknin lýðgrunduð og tekur til allra staðfesta sýkinga. Afar ólíklegt er að við höfum misst af

tilfellum sem greindust annars staðar á landinu, þó hugsanlegt sé að önnur tilvik af malaríu hafi verið meðhöndluð án staðfestrar greiningar. Fjöldi tilfella hér á landi er lágur og sveiflast mikið milli ára sem gerir ályktanir um breytingar á tíðni innan tímabils og milli tímabila erfiðar. Ekkert bendir þó til að sýkingunum fari fækkandi og þvert á móti má reikna með að ferðamönnum í áhættuhópi muni jafnvel fjölga í takt við aukin ferðalög, ekki sist ef töku lyfja í fyrirbyggjandi skyni er áfátt. Því er mikilvægt að læknar hafi þessa sýkingu áfram í huga varðandi ferðalanga sem veikjast með hita, sér í lagi hafi leiðir þeirra legið um Afríku.

Þakkarorð

Sérstakar þakkarir fá eftirfarandi aðilar fyrir veitta aðstoð: Karl G. Kristinsson, Hólmfríður Jensdóttir og Linda Helgadóttir á sýklafræðideild Landspítala, Ingibjörg Richter og Ubaldo Benitez Hernandez á Landspítala, Sigurður E. Sigurðsson og Snæbjörn Friðriksson hjá Sjúkrahúsinu á Akureyri, Pétur Heimisson hjá Heilbrigðisstofnun Austurlands, Hjörtur Kristjánsson á Heilbrigðisstofnun Suðurlands og Mímir Arnórsson hjá Lyfjastofnun.

Heimildir

- Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 1005-70.
- World Health Organization, World malaria report 2014, in World malaria report, W.H. Organization, Editor. World Health Organization, Genf 2014.
- Hjaltested EK, Hilmarsdóttir I, Guðmundsson S, Kristjánsson M. Malaríusýkingar á Íslandi árin 1980-1997, í: Rannsóknir í læknadeild Háskóla Íslands, IX. ráðstefna, 1999. Læknablaðið 1998; 84: 121.
- Cullen KA, Arguin PM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance—United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2014; 63: 1-22.
- Albu C, Brusin S, Ciancio B. Annual epidemiological report 2014 - Emerging and vector-borne diseases. 2014, European Centre for Disease Prevention and Control: ecdc.europa.eu/. - nóvember 2015.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Imported malaria cases. Centralized information system for infectious diseases (CISID). data.euro.who.int/cisid - nóvember 2015.
- Menard R, Tavares J, Cockburn I, Markus M, Zavala F, Amino R. Looking under the skin: the first steps in malarial infection and immunity. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 701-12.
- Checkley AM, Smith A, Smith V, Blaze M, Bradley D, Chiodini PL, et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ* 2012; 344: e2116.
- Hagstofa Íslands. Lykiltölur mannfjöldans 1703-2015. 2015, Hagstofa Íslands, Reykjavík 2015: hagstofan.is
- Rstudio Team, RStudio: Integrated development environment for R 2015.
- R Development Core Team R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vínarborg 2015.
- MMR/Markaðs og miðlarannsóknir ehf. Ferðalög Íslendinga (ferðalög Íslendinga 2012 og ferðaáform þeirra 2013). Ferðamálastofa, Reykjavík 2013.
- MMR/Markaðs og miðlarannsóknir ehf. Ferðalög Íslendinga (ferðalög Íslendinga 2013 og ferðaáform þeirra 2014). Ferðamálastofa, Reykjavík 2014.
- MMR/Markaðs og miðlarannsóknir ehf. Ferðalög Íslendinga (ferðalög Íslendinga 2014 og ferðaáform þeirra 2015). Ferðamálastofa, Reykjavík 2015.
- Hagstofa Íslands. Ferðir erlendis eftir áfangastað 2007-2008. Hagstofa Íslands, Reykjavík 2008.
- Danmarks Statistik, FOLK2: Folketal 1. januar efter køn, alder, herkomst, oprindelsesland og statsborgerskab. Statistikkbanken 2015: dst.dk
- Moller CH, David K. Imported malaria is stable from Africa but declining from Asia. *Dan Med J* 2014; 61: A4827.
- Vestergaard LS, Nielsen HV. Malaria 2014, in EPI-NYT. Statens serum institut, Kaupmannahöfn 2015.
- Gorbach SL, Bartlett John G, Blacklow III, Bartlett NR. *Infectious Diseases*. 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfíu 2004.
- White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet* 2014; 383: 723-35.
- Coelho HC, Lopes SC, Pimentel JP, Nogueira PA, Costa FT, Siqueira AM, et al. Thrombocytopenia in Plasmodium vivax malaria is related to platelets phagocytosis. *Plos One* 2013; 8: e63410.
- Gjorup IE, Vestergaard LS, Moller K, Ronn AM, Bygbjerg IC. Laboratory indicators of the diagnosis and course of imported malaria. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 707-13.
- Shukla VS, Singh RG, Rathore SS, Usha. Outcome of malaria-associated acute kidney injury: a prospective study from a single center. *Ren Fail* 2013; 35: 801-5.
- Kotepui M, Piwkhram D, PhunPhuech B, Phiwklam N, Chupeerach C, Duangmano S. Effects of malaria parasite density on blood cell parameters. *PLoS One* 2015; 10: e0121057.
- Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, et al. The usefulness of serum C-reactive protein and total bilirubin levels for distinguishing between dengue fever and malaria in returned travelers. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 90: 444-8.
- Siikamäki H, Kivelä P, Lyytikäinen O, Kantele A. Imported malaria in Finland 2003-2011: prospective nationwide data with rechecked background information. *Malar J* 2013; 12: 93.

ENGLISH SUMMARY

Malaria in Iceland, a rare but looming threat for travelers

Kristján Godsk Rögnvaldsson¹, Sigurður Guðmundsson^{1,2}, Magnús Gottfreðsson^{1,2}

Introduction: Malaria is one of the most common causes of preventable deaths in the developing countries, especially among children. A previous study of imported malaria in Iceland during 1980-1997 identified 15 confirmed cases. The objective of this retrospective study was to update epidemiological data on malaria in Iceland, 1998-2014.

Materials and methods: The inclusion criteria were a positive thick or thin blood smear for malaria parasites at the Dept. of Microbiology at Landspítali University Hospital, which serves as a referral laboratory for malaria diagnosis in the country. Medical records of confirmed cases, nationwide sales data for antimalarial agents and international travel of Icelanders were reviewed.

Results: Thirty-one cases of malaria were confirmed in Iceland during 1998-2014, 1.8 cases/year on average, a rate of 0.6 cases/100.000 inhabitants/year. The rate was 0.3/100.000 inhabitants/year in the previ-

ous study 1980-1997 ($p=0.056$). *Plasmodium falciparum* was identified in 71% of cases, *P. vivax* in 16%, *P. ovale* and *P. malariae* in 7% each. Only 2 patients (7%) had used chemoprophylaxis prior to diagnosis. Two patients needed intensive care, but no fatalities were documented. One patient had a relapse. The most common agent used for treatment was atovaquone with proguanil, however annual sales figures plateaued during 2010-2014 despite a significant increase in foreign travel by Icelanders during the same period.

Conclusion: The detection rate for malaria in Iceland showed a tendency for increase between study periods while a slight decrease was noted in the neighbouring countries at the same time. The importance of antimalarial chemoprophylaxis and other preventive measures among Icelandic travellers to endemic areas needs to be emphasized.

¹Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland, ²Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland.

Key words: malaria, epidemiology, complications, treatment, travelers' health

Correspondence: Magnús Gottfreðsson, magnusgo@landspitali.is