NÄR MALARIA MISSTÄNKS ÄR DIAGNOSTIKEN AKUT!

Under 1996 har fler svenska resenärer insjuknat i malaria än tidigare år under detta decennium. Flera av dem har behövt intensivvård, och utgången har varit oviss. Håkan Ekvalls och medarbetares artikel i detta nummer av Läkartidningen exemplifierar på ett talande sätt vårt tillkortakommande när det gäller information till resenärerna och sjukvården.

Risken för att dö på grund av akut malaria är starkt korrelerad till hur lång tid som förflyter mellan sjukdomsdebut och behandling [1], men diagnosen försenas ofta [2]. Vi har under årens lopp sett upprepade exempel på flagranta avsteg från den gyllene regeln att malariadiagnostik är både akut och obligatorisk när resenärer insjuknat i feber inom ett par månader efter hemkomsten från ett malariaområde. En viktig uppgift är därför att tydliggöra detta ytterligare för resenärer och sjukvårdspersonal.

Sällan klassisk sjukdomsbild

En icke-immun patient som inte tar läkemedelsprofylax och som infekteras med P falciparum uppvisar sällan en klassisk sjukdomsbild med febertoppar varannan dag. I stället kännetecknas tillståndet av ihållande och slängande feber utan någon period av feberfrihet. Ett försämrat kapillärt blodflöde orsakar betydande muskelvärk. Den kliniska bilden kan inte skiljas från influensa!

Eftersom vissa P falciparum-parasiter är låggradigt resistenta mot de malarialäkemedel som används för profylax kan det hända att patienter som tar veckoprofylax med exempelvis klorokin insjuknar smygande med låggradig feber och vaga besvär under senare delen av veckan när koncentrationen av läkemedel är så låg att parasiterna kan växa till. Efter nästa dos uppnås till att börja med åter hämmande koncentrationer och symtomen försvinner.

Fynden i status vid akut malaria beror huvudsakligen på anemi med hemolys (bleka sklera, eventuell ikterus), feber samt eventuellt försämrad mikrocirkulation. Mjälten är inte palpabel vid den första feberattacken utan förstoras under loppet av den första sjukdomsveckan. Många gånger är status inte konklusivt, och patienterna kan te sig bedrägligt friska de första dygnen (solbrännan bidrar!).

Enklast och bäst ställer man diagnos med hjälp av »tjock droppe». En relativt liten droppe blod placeras på ett objektglas och tunnas ut till 1–2 cm diameter. Efter torkning är preparatet hållbart flera dagar innan färgning behövs.

Ett preparat anses vara negativt om man inte funnit parasiter efter tio minuters oavbruten granskning av tjock droppe. För artbestämning behövs ett utstrykspreparat (samma som för B-celler). Glöm aldrig att malariadiagnostik med tjock droppe kan vara mycket svår – lita aldrig helt på ett negativt svar!

Diagnostik i u-länder

I utvecklingsländer i Afrika är diagnostik med hjälp av tjock droppe en sällsynthet, eftersom de allra flesta feberattackerna på grund av malaria drabbar landsbygdens folk där mikroskopi inte är tillgänglig. Även om den används är det lätt att bli missledd. Många mikroskop är mer eller mindre oanvändbara på grund av dåligt (obefintligt) underhåll, frånvaro av elektricitet, dåliga färgningar och repade objektglas. En sådan utrustning gör det i det närmaste omöjligt att se ett fåtal parasiter. Eftersom konsekvenserna av ett felaktigt negativt besked kan bli att patienten dör ligger det nära till hands att överdiagnostisera när man inte är riktigt säker.

Antikroppsdiagnostik

Antikroppar mot malaria kan sällan detekteras under den första sjukdomsveckan. Serologisk analys i samband med individuell diagnostik av malaria skall därför bara användas när patienten har behandlats tidigare och man önskar få en uppfattning om huruvida diagnosen var korrekt. Antikroppsbestämning är däremot värdefull vid epidemiologiska studier.

Sedan ett par år tillbaka finns en metod (Parasight), som baseras på en monoklonal antikropp mot »histidin rich protein II» (HRPII) och som anses ha god sensitivitet och vara specifik för P falciparum. Hos oss är testet dock inte lika känsligt som mikroskopi. Eftersom antigen från avdödade parasiter cirkulerar i blodbanan någon vecka efter framgångsrik terapi kan ett positivt svar inte heller tolkas som pågående infektion.

VÄGNING AV RISKER

Råden om malariaprofylax har sällan varit entydiga. Åsikterna varierar på samma sätt som för många andra medicinska frågeställningar. (Behandling för exempelvis okomplicerad urinvägsinfektion varierar beroende på vilken läkare som ordinerat antibiotika utan att detta anses det minsta anmärkningsvärt.)

För att en resenär skall få optimala råd om malariaprofylax krävs både tillförlitlig information om risken för att inokuleras med malaria på resmålet i allmänhet, en uppfattning om hur just denna individ skall tillbringa tiden på resmålet (=risken i förhållande till genomsnittet), en god uppfattning om lokal effektivitet av olika profylaxalternativ liksom om vilka biverkningar som måste beaktas för varje alternativ.

Vi måste alltså väga risken *för att få malaria* och *med att få malaria* mot riskerna och skyddseffekten med olika profylaxalternativ. Det säger sig självt att underlagen för våra råd oftast inte är heltäckande.

Risken för att insjukna dåligt belyst för svenskar

Vi har dålig uppfattning om hur många svenska resenärer som insjuknar i malaria utomlands. Det finns uppgifter från SOS-international om hur många som flygs hem, men i dessa fall anges inte diagnosen tillräckligt säkert.

Afrika

Enligt en gammal men fortfarande aktuell studie från USA var risken för ▶

Författare

LARS ROMBO
överläkare, Infektionskliniken, Mälarsjukhuset, Eskilstuna.

ANNONS

resenärer utan profylax att insjukna i Östafrika 1 procent och i Västafrika 4 procent [3]. Risken för en resenär att dö av en P falciparum-infektion i tropiska Afrika uppskattades där till 2 procent. I en annan studie beräknades den totala risken – dvs antalet fall av P falciparum-malaria från ett visst område oavsett om man hade tagit profylax eller ej – för en ordinär engelsk resenär till 0,33 procent i Västafrika och till 0,12 procent i Östafrika [4].

Risken för att barn skall insjukna anses vara dubbelt så stor som för vuxna, och risken för dem som besöker släktingar är betydligt högre än för en »vanlig turist» [5]. Den högre risken gäller naturligtvis också för en svensk resenär som besöker sin afrikanska partners hemland. Män löper högre risk än kvinnor och yngre större risk än äldre [6].

Risken ökar med tiden. Om risken för en enveckasresenär sätts till 1 i Västafrika är risken för den som stannar en månad 8,4. För den som stannar mellan fyra och tolv månader blir den 80 [7]. Detta speglar att en resenär som vistas där längre tid också exponeras mer »per natt».

Sydostasien

Risken för malaria varierar kraftigt mellan olika provinser inom ett land också i Sydostasien. Resenärerna vet långt ifrån alltid vilka områden de kommer att besöka, och profylax skrivs därför (alltför) ofta ut för säkerhets skull. Bara 28 procent av dem som åker till Thailand besöker områden där malaria förekommer. I Kina är risken för malaria i regel mikroskopisk – 99 procent av befolkningen bor i områden där risken för att få malaria är mindre än en per tusen manår.

Vi vet inte hur många svenska resenärer som besöker Sydostasien och kan alltså inte beräkna risken för dem. Det finns bättre statistik från England och USA. Enligt en studie från 1988 var risken för amerikanska resenärer i Sydostasien så låg som 0,001 procent [3]. Fem år senare beräknades risken för en engelsk genomsnittsresenär till Thailand att drabbas av P. falciparum-malaria till 0,003 procent [8].

Vi räknar med att risken för en svensk resenär att inokuleras är ungefär densamma som för andra västerländska resenärer och sannolikt avsevärt mindre än för den inhemska befolkningen. De flesta utländska resenärerna besöker ju Sydostasien under torrperioden, och också de som anser sig leva primitivt har tillgång till någon form av skydd mot myggstick och/eller använder läkemedelsprofylax.

Sydamerika

I stora delar av Sydamerika saknas malaria. Områden med mer betydande risk finns i stort sett endast i delar av Amazonas landsbygd med stor immigration och rörlig befolkning.

Stor risk att dö utan behandling

Risken att dö i obehandlad P falciparum-malaria anges till ca 20 procent men är förmodligen ännu större. Även med behandling dör 1–2 procent av dem som insjuknar – i regel därför att diagnosen ställs sent. Risken för att dö reduceras avsevärt av profylax, som oftast modifierar sjukdomens förlopp även om parasiterna inte helt hämmas [9].

Jag har blivit allt mer tveksam till rapporter om dödsfall i Plasmodium falciparum-malaria efter sjukdomsperioder som påstås ha varat endast ett eller ett par dygn. Troligen har flertalet av dessa patienter varit sjuka under längre tid.

LÄKEMEDEL FÖR PROFYLAX

Svenska läkare rekommenderar huvudsakligen tre alternativa eller komplementära läkemedel för malariaprofylax: klorokin (Klorokinfosfat Pharmacia), proguanil (Paludrine) och meflokin (Lariam).

Internationellt tillkommer doxycyklin som där betraktas som ett alternativ för resenärer vilka löper stor risk att insjukna i allvarlig svårbehandlad malaria.

Under 1996 har också primakin, som tidigare bara använts för behandling av leverfasen av malaria, visat sig användbart som profylax.

Neuropsykiatriska biverkningar av profylax

I Sverige har vi använt *klorokin* under mer än 40 år. Mellan 1971 och 1997 har 200 rapporter om biverkningar som har ett troligt samband med klorokinmedicinering kommit till Läkemedelsverket. Merparten gäller hudbiverkningar, men 26 fall av psykiska biverkningar har också redovisats. Sex patienter har insjuknat med psykos. Oro, depression eller konfusion har rapporterats med tre fall vardera, och nedstämdhet, sömnrubbning eller »psykisk påverkan» i vardera två fall. Vidare har sömnlöshet, irritation eller hypomani redovisats i vardera ett fall [Information från Drug research and information centre, avdelningen för klinisk farmakologi, Huddinge sjukhus].

Rapporteringen är emellertid inte fullständig, och ett så välkänt preparat som klorokin kan ibland felaktigt uteslutas som orsak till en biverkan om en sådan inte redan finns rapporterad.

Vi kan tyvärr inte heller bedöma hur stor risken är för resenärer som använder klorokin som malariaprofylax, eftersom endast den totala förbrukningen av klorokin, dvs inklusive för behandling av reumatiker, är känd.

Sannolikt finns det en mindre grupp individer som inte tål klorokin utan reagerar med ångest, sömnsvårigheter etc.

Biverkningarna av *meflokin* är dosberoende på samma sätt som för klorokin. Under pågående profylax beräknas risken för psykos (av fabrikanten) till omkring 1/13 000, en risk av samma storleksordning som för klorokin.

Liksom vad gäller klorokin finns det en del individer som reagerar med yrsel, ångest, sömnsvårigheter etc på meflokin. Inte heller denna grupp är väl definierad. Majoriteten av meflokinbiverkningar debuterar inom en till tre veckor [10].

Är risken för *neuropsykiatriska biverkningar* större för meflokin än för klorokin? I flera studier har man jämfört biverkningarna i samband med olika läkemedel för malariaprofylax, men fortfarande saknas en stor dubbelblind prospektiv studie om klorokin versus meflokin i en kaukasisk befolkning. Sannolikt är risken för ospecifika neuropsykiatriska biverkningar större för meklokin än för klorokin [11, animerad debatt om detta finns i BMJ 1996; 313: 1552-4].

Skydd av profylaxmedel

Hur väl skyddar klorokin, proguanil och meflokin mot allvarlig P falciparum-malaria?

Resistens hos P falciparum har av hävd indelats i tre grader: R I, R II och R III. (Denna indelning tillkom egentligen för klorokin och är inte säkert sann för övriga preparat, men den används ändå generellt.)

R I betecknar låggradig resistens med temporärt god effekt av standardbehandling med respektive preparat. Inga parasiter kan påvisas under den närmaste tiden efter behandling, men patienten får återfall i malaria.

R II kännetecknas av att antalet parasiter minskar under pågående behandling, men de försvinner inte helt. Många

Resistensmönster i olika regioner

1. Klorokin

I Sydostasien har klorokinresistenta P falciparum-parasiter spritts över stora delar av kontinenten från ett ursprungligt fokus i gränstrakterna mellan Thailand och Kambodja.

Man räknar med att det finns resistens av grad II och III i ett centralt område i Sydostasien, omfattande Burma, Thailand, Laos, Kambodja, Vietnam, Malaysia, Filippinerna, Indonesien och Nya Guinea.

I en randzon som omfattar södra Kina, delar av Oceanien, Sri Lanka, Indien, Pakistan och Bangladesh är klorokinresistensen än så länge mest av graderna R I och R II.

I Sydamerika finns utbredd resistens (mest R I och R II) i Brasilien, Colombia, Guyana och Surinam. Dessutom finns lokalt resistens i Bolivia, Ecuador, Panama (söder om kanalzonen) och Venezuela.

I Afrika redovisades det första fallet av klorokinresistens (R I) 1978 från Kenya. Idag rapporteras klorokinresistenta parasiter från hela tropiska Afrika, även av graderna R II och R III.

2. Proguanil

Resistens mot proguanil sågs redan för 30 år sedan och var höggradig redan från början. Resistens har rapporterats från alla regioner där P falciparum förekommer. Förmodligen är proguanil betydligt mindre effektivt i Sydostasien än i Östafrika. Mycket litet är känt om hur effektivt proguanil är i Sydamerika, men sannolikt är inte effekten särskilt bra.

3. Kombinationen klorokin–proguanil

Här är informationen mindre säker. I många studier har man jämfört risken för P falciparum vid kombinationen klorokin–proguanil och vid meflokin. I regel är det senare preparatet mer effektivt. Enligt Bradley [10] är skyddseffekten av klorokin + proguanil liten i Sydostasien.

4. Meflokin

Eftersom meflokin har börjat användas senare än de övriga nämnda preparaten är det naturligt att resistensutvecklingen hittills har varit begränsad. I Thailand, där medlet har använts i störst omfattning, är dock situationen oroande med upp till 50 procents resistens av grad R I i gränstrakterna mot Myanmar och mot Kambodja. I Afrika och Sydamerika är meflokin fortfarande i stort sett effektivt.

patienter blir feberfria, om än kortvarigt.

R III karakteriseras av obetydlig eller utebliven effekt av preparatet.

Det finns en tendens att tala om resistens som ett allt-eller-intet-fenomen – dvs att helt underkänna ett preparat för användning i områden där resistenta parasiter har påvisats. En sådan linje blir ohållbar i en situation där resistens grovt sett har påvisats mot alla läkemedel som används.

Så gott som alla R I-resistenta parasiter hålls tillbaka av profylax i standarddos, och de tillväxer inte så länge profylax tas (men väl efteråt). R II-resistenta parasiter tillväxer trots profylax, men i de flesta fall långsammare. Man vinner alltså tid för att söka läkarvård, och risken för att dö av sjukdomen blir mindre – ett genombrott av P falciparum av grad R II under pågående profylax är inte livshotande förutsatt att febern leder till snabb kontakt med adekvat sjukvård. (En grov redovisning av resistensläget i olika regioner ges i rutan här intill).

Befogad återhållsamhet med nya medel

Sedan länge har det i Sverige funnits en tämligen konservativ inställning till att ändra rekommendationerna om malariaprofylax. Det saknas ingalunda motiv för detta.

Vi har i flera fall sett hur nya medel (alltför) snabbt blivit populära och hur biverkningar sedan lett till att de mer eller mindre försvunnit från marknaden.

Ett klassiskt exempel är sulfadoxin–pyrimetamin (Fansidar), som användes i mycket stor omfattning i början av 1980-talet, också av resenärer till områden med mycket liten risk för malaria. Trots att flera drabbades av allvarliga allergiska biverkningar – två patienter i Sverige avled [12] – var tveksamheten stor till om detta kunde bero på Fansidar och många ansåg att risken för allergiska reaktioner var större för skandinaver och engelsmän än för resenärer från andra länder.

Ungefär samtidigt visade det sig att 1/2 000 resenärer som ordinerats en kombination av amodiaquin och proguanil insjuknade i agranulocytos [13].

På senare tid har vi läst om hur halofantrin (Halfan), som blivit mycket populärt för egenbehandling av malaria i fransktalande länder i Afrika, är associerat med risk för allvarliga ventrikeltakykardier och dödsfall [14]. Det har alltså funnits goda skäl att vara avvaktande mot nyare preparat.

Under senare år har en förskjutning i rekommendationerna skett så att resenärer till områden med mycket låg risk för malaria inte alltid rekommenderas läkemedel som profylax. Numera betonas allt oftare att nyttan med profylax måste överstiga nackdelarna i form av risken för mer eller mindre allvarliga biverkningar.

Vårt största problem är alltså inte längre att bedöma vilken profylax som är mest effektiv utan att bedöma om profylax med läkemedel över huvud taget är motiverad. (Att uppfattningarna är delade framgår bland annat av ett nyligen publicerat inlägg i Läkartidningen [15].

Om risken för att insjukna i allvarlig malaria är så låg som 0,01 procent och risken för att drabbas av en psykos av ett rekommenderat läkemedel är i samma storleksordning är det ingalunda självklart att risken för psykos är försvarbar och att föredra.

I stället måste vi starkt betona att ingen profylax är helt säker och att resenärer till områden med risk för allvarlig malaria måste kontakta infektionssjukvården för akut diagnostik om de får feber inom tre månader efter hemkomsten.

Begränsad malariarisk för charterturister

Vi har följt statistiken över hur många svenska resenärer som årligen insjuknat i P falciparum-malaria i Afrika sedan 1978. Antalet varierade länge mellan 20 och 40, men under de senaste två åren har fler insjuknat per år. Fortfarande har den alldeles övervägande delen smittats i den tropiska delen av Afrika. Relativt få har varit charterturister, vilket talar för att risken för denna grupp fortfarande är begränsad.

I rutan på nästa sida redovisas den viktigaste informationen om malaria avpassad för resenärer i allmänhet. Allra bäst är naturligtvis att förhindra myggstick över huvud taget – alldeles särskilt som myggor överför många andra sjukdomar än malaria. Tropikmedicinens traditionella råd om att bära långbyxor och långärmade skjortor är därför fortfarande aktuella, men de kan många gånger upplevas som orealistiska vid mycket höga temperaturer.

Myggstift finns att köpa i många varuhus. Medel med DEET (dietyltoluamid) löst i isopropylalkohol (MyggA) kladdar inte och har en betydande repellerande effekt.

Permetrinimpregnerade myggnät anses förhindra upp till 90 procent av

myggsticken. Näten rekommenderas till alla resenärer som kommer att sova i rum utan luftkonditionering eller utan tillförlitliga myggnät för fönster och dörrar.

Tillsammans kan myggstift och myggnät idag anses vara tillräckliga som skydd för resenärer som löper mycket låg risk att exponeras för malaria. Detta gäller de flesta charterresenärer som stannar på ett resmål i Sydostasien inklusive Indien eller i Syd- och Mellanamerika.

Rekommendation om profylax vid större risk för malaria

Klorokin och klorokin–proguanil. Kringresande turister i Sydostasien inklusive Indien samt i Syd- och Mellanamerika rekommenderas ofta att använda klorokin trots att parasiterna sällan är helt känsliga eftersom klorokin har en bromsande effekt på de flesta parasiterna så att resenären får tid för att söka läkare.

Samma resonemang är giltigt för alla affärsresenärer och charterturister till Afrika under förutsättning att de kombinerar sin läkemedelsprofylax med proguanil. Observera att resenärer som skall vistas i nära kontakt med inhemsk befolkning eller som skall bo på landsbygden i Afrika inte tillhör denna grupp även om de har rest med charterflyg och att svenska resenärer med afrikansk partner ofta fått höra att malariaprofylax är onödig trots att just denna grupp löper stor risk att insjukna.

Meflokin. Resenärer som stannar mer än vecka i Afrika och som inte tillhör grupperna ovan löper större risk att insjukna. För dem rekommenderas i första hand både myggnät/myggstift och profylax med meflokin. Samma rekommendation tillämpar vi för ett fåtal resenärer som skall vistas mer än en vecka i isolerade djungelområden med större risk för malaria i Sydostasien och Sydamerika.

Information om malaria för resenärer

Alla resenärer till områden med risk för malaria kan insjukna i malaria oavsett vilken profylax som rekommenderats. Risken för att dö på grund av malaria ökar starkt när behandlingen försenas. Akut provtagning för att se om du har malaria är nödvändig om du insjuknar med feber och sjukdomskänsla inom två till tre månader efter utresa från ett malariaområde.

Vad kan du göra för att minska risken för att insjukna (och dö) i malaria?

Malaria överförs med myggstick. Allra bäst är naturligtvis att förhindra myggstick över huvud taget – alldeles särskilt som myggor överför många andra sjukdomar än malaria. Myggstift finns att köpa i många varuhus. Impregnerade myggnät finns att köpa på de flesta infektionskliniker idag, och de anses förhindra upp till 90 procent av myggsticken. Näten rekommenderas för alla resenärer som kommer att sova i rum utan luftkonditionering eller utan tillförlitliga myggnät för fönster och dörrar.

Resenärer rekommenderas ofta profylax med läkemedel. All malariaprofylax med läkemedel innebär emellertid också en risk för biverkningar. I många fall överstiger risken för biverkningar nyttan, vilket leder till att läkemedelsprofylax inte bör rekommenderas trots en (låg) risk för malaria.

Lågriskresenärer

Tillsammans kan myggstift och antingen myggnät eller luftkonditionering idag anses vara tillräckliga som skydd för resenärer vilka löper mycket låg risk att exponeras för malaria. Detta gäller de flesta charterresenärer som stannar på ett resmål i Sydostasien inklusive Indien samt i Syd- och Mellanamerika.

Övriga resenärer

Kringresande turister i Sydostasien inklusive Indien samt i Syd- och Mellanamerika löper något större risk att insjukna och rekommenderas ofta klorokin (klorokinfosfat m fl) trots att parasiterna sällan är helt känsliga. Detta förklaras av att klorokin har en bromsande effekt på de flesta parasiterna och därmed ger resenären tid för att söka läkare.

Resenärer till Afrika löper betydligt större risk att insjukna och rekommenderas i första hand såväl myggstift, myggnät eller luftkonditionering som profylax med meflokin (Lariam). Samma rekommendation gäller de få resenärer som skall vistas mer än en vecka i isolerade djungelområden med större risk för malaria i Sydostasien och Sydamerika.

Undantag: Charterturister och korttids affärsresenärer till Afrika kan fortfarande rekommenderas klorokin under förutsättning att detta kombineras med proguanil (Paludrine).

Referenser

1. Greenberg AE, Lobel HO. Mortality from Plasmodium falciparum malaria in travellers from the United States, 1959 to 1987. Ann Intern Med 1990; 113: 326-7.
2. Kyriacou DN, Spira AM, Talan DA, Mabey DC. Emergency department presentation and misdiagnosis of imported falciparum malaria, Ann Emerg Med 1996; 27 (6): 696-9.
3. Pappaioanou M, Lobel HO, Campbell CC. A quantitative approach to recommendations on malaria prophylaxis. Bull WHO 1988; 66, 477-84.
4. Phillips-Howard PA, Radalowicz J, Mitchell J, Bradley DJ. Risk of malaria in British residents returning from malarious areas. BMJ 1990; 300: 499-503.
5. Phillips-Howard PA, Bradley DJ, Blaze M, Hurn M. Malaria in Britain. BMJ 1988; 296: 245-8.
6. Held TK, Weinke T, Mansmann U, Trautmann M, Pohle HD. Malaria prophylaxis: identifying risk groups for non-compliance. Q J Med 1994; 87: 17-22.
7. Behrens RH, Curtis CF. Malaria in travellers: epidemiology and prevention. Br Med Bull 1993; 49: 363-81.
8. Hill DR, Behrens RH, Bradley DJ. The risk of malaria in travellers to Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90, 680-1.
9. Lewis SJ, Davidson RN, Ross EJ, Hall AP. Severity of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis. BMJ 1992; 305: 741-3.
10. Bradley D. Prophylaxis against malaria for travellers from United Kingdom. Malaria reference laboratory and Ross institute. BMJ 1993; 306: 1247-52.
11. Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events associated with the use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. BMJ 1996; 313, 525-8.
12. Hellgren U, Rombo L, Berg B, Carlsson J, Wiholm BE. Adverse reactions to sulphadoxine–pyrimethamine in Swedish travellers - implications for prophylaxis. BMJ 1987; 295: 365-6.
13. Phillips-Howard PA, West LJ. Serious adverse drug reactions to pyrimethamine–sulfadoxine, pyrimethamine–dapsone and amodiaquine in Britain. J R Soc Med 1990; 83: 82-5.
14. Toivonen L, Viitasalo M, Siikamaki H, Raatikka M, Pohjola-Sintonen S. Provocation of ventricular tachycardia by antimalarial drug halofantrine in congenital long QT syndrome. Clin Cardiol 1994; 17, 403-4.
15. Nilsson-Ehle I. Falciparum malaria förekommer hos Indienresenärer. Läkartidningen 1997; 94: 934.