

Juš Kšela¹, Andrej Trampuž²

Novosti v preprečevanju, diagnostiki in zdravljenju malarije

*New Developments in Prophylaxis, Diagnosis
and Treatment of Malaria*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: malarija – diagnostika – zdravljenje – preprečevanje in nadzor

Malarija je najpomembnejša tropska bolezen na svetu, ki v več kot 100 endemičnih državah tropskega in subtropskega pasu povzroča enega največjih javnozdravstvenih in ekonomskih problemov. V zadnjih dvajsetih letih je pojavnost malarije v svetu narasla, v največji meri zaradi naraščajoče odpornosti *Plasmodium falciparuma* na obstoječe zdravljenje proti malariji, zaradi širjenja povzročitelja na za malarijo prej neendemična področja in zaradi porasta mednarodnih potovanj v predele sveta, kjer je malarija endemična. Pričujoči članek želi osvetliti nekatere novosti na področju diagnostičnih, profilaktičnih in terapevtskih metod za preprečevanje in zdravljenje okužb malarije, ki smo jim priča v zadnjih letih.

ABSTRACT

KEY WORDS: malaria – diagnosis – therapy – prevention and control

Malaria is the most important tropical disease which represents the major health and economic problem in over 100 tropical and subtropical countries worldwide. For the past 20 years, the incidence of malaria has been increasing. This increase can be attributed, in large part, to increasing resistance of *Plasmodium falciparum* to current antimalarial drugs, to the appearance of *Plasmodium* in nonendemic areas and to the increase in travel to and migration from areas where malaria is endemic. This paper is an attempt to review some of new developments in prophylaxis, diagnosis and treatment of malaria which we are facing in last years.

¹ Juš Kšela, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor – Učna bolnišnica, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

² Andrej Trampuž, dr. med., Division of Infectious Diseases, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland.

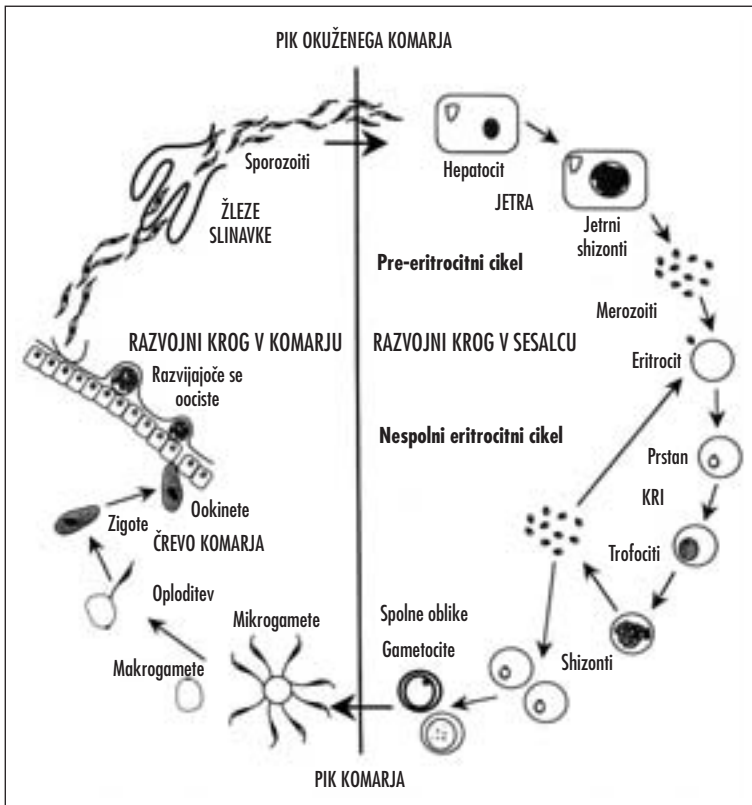
UVOD

Malaria je najpomembnejša tropska in parazitska bolezen na svetu, ki v več kot 100 endemičnih državah tropskega in subtropskega pasu povzroča enega največjih javnozdravstvenih in ekonomskih problemov, s katerim se srečujejo te, v večini najrevnejše države sveta (1). Okužbi s povzročiteljem je izpostavljeno 2,4 milijarde ljudi ali več kot 40% vsega svetovnega prebivalstva (2). Letno za malarijo zbolijo okrog 500 milijonov ljudi, 1,5 do 2,7 milijona pa jih umre. Med smrtnimi žrtvami je največ nosečnic in otrok pod 5. letom starosti. Podatki kažejo, da vsakih 12 sekund zaradi malarije umre en otrok.

Bolezen povzročajo obvezne znotrajcelične praživali iz rodu *Plasmodium* iz razreda trosorcev. Človeka lahko okužijo štiri vrste plazmodija – *P. falciparum*, ki povzroča malarijo tropiko, *P. vivax* in *P. ovale*, ki povzročata malarijo terciarno, ter *P. malariae*, ki povzro-

ča malarijo kvartano. Povzročitelje prenašajo samice komarja vrste *Anopheles*, predvsem *A. gambiae*, *A. arabiensis* in *A. funestus*. Pri plazmodijih se v razvojnem krogu izmenjuje nesporno razmnoževanje (shizogonija) v človeku in spolno razmnoževanje (gametogonija oz. sporogonija) v komarju (3). Življenjski krog povzročiteljev malarije je shematsko prikazan na sliki 1.

V zadnjih dvajsetih letih je pojavnost malarije v svetu narasla, v največji meri zaradi naraščajoče odpornosti *P. falciparum* na obstoječa zdravila proti malariji, zaradi širjenja povzročitelja na za malarijo prej neendemična področja in zaradi porasta mednarodnih potovanj v predele sveta, kjer je malarija endemična. Leta 1999 je mednarodne meje prečkalo več kot 650 milijonov ljudi, število popotnikov naj bi se še pred letom 2010 povzpelo na 1 milijardo (4). Število popotovanj v predele sveta, kjer je nevarnost za okuž-



Slika 1. Življenjski krog povzročiteljev malarije.

bo z malarijo velika, kot je na primer podsaharska Afrika, se je od leta 1960 povečalo za več kot 20-krat. Vsi omenjeni dejavniki so pripeljali do dejstva, da vsako leto za malarijo zbolijo kar 30.000 popotnikov iz industrializiranih držav, ki potujejo v predele sveta, kjer je bolezen endemična. Kljub veliki številki je podatek najbrž podcenjen, saj v tej oceni niso zajeti posamezniki, pri katerih je malarija diagnosticirana v deželah, kamor potujejo, ter zaradi nerednega javljanja vnesenih tropskih boleznih. Največ smrtnih žrtev med vnesenimi primeri malarije zahteva okužba s *P. falciparum*. Stopnja smrti se pri teh bolnikih giblje od 0,6 do 3,8 % in se med starejšimi bolniki in bolniki s hudo obliko bolezni lahko povzpne celo preko 20 %. Skoraj vsi smrtni izidi vnešene malarije so posledica neuporabe ali nepravilne uporabe antimalarične kemoprofilakse, nepravilne klinične ali laboratorijske diagnoze in nepravilnega ali prepoznega zdravljenja (4). To pomeni, da je ob pravilni antimalarični kemoprofilaksi, pravilni in hitri diagnozi ter pravilnem in pravočasem zdravljenju malarija praviloma ozdravljiva bolezen brez trajnih posledic (2).

Naraščanje pogostnosti in pojavnosti malarije v svetu, ki smo mu priča zadnjih 20 let, je povzročilo razvoj novih metod za preprečevanje in zdravljenje malarije. Porast primerov vnešene malarije v razvitem svetu je spodbudil farmacevtsko industrijo k hitrejšemu in bolj zagnanemu razvoju novih antimalarikov, na katere so povzročitelji malarije še občutljivi. Pričujoči članek želi osvetliti novosti v preprečevanju, diagnostiki in zdravljenju malarije. Toda zavedati se moramo, da je malarija lokalno specifična bolezen, ki se v svojih značilnostih pomembno razlikuje od države do države, in da lahko celo znotraj samih držav prihaja do pomembnih razlik. Zato nobena strategija preprečevanja in zdravljenja ni ustrezna za vse endemične države in predele sveta (2).

NOVOSTI V NADZORU IN PREPREČEVANJU MALARIJE

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) opozarja na tri pglavitne elemente nadzora in preprečevanja malarije:

1. Zmanjševanje števila komarjev z uničenjem ali zmanjšanjem za komarja ugodnih bivalnih okolij, uničevanje larv, ličink in odraslih oblik prenašalca (vektorja) in zmanjševanje stika med človekom in komarjem.
2. Hitra diagnoza in učinkovito zdravljenje boleznih v vseh endemičnih področjih, ne glede na ekonomske in socialne razmere v prizadetih področjih in državah. Zdravljenje mora zmanjšati tako obolevnost in umrljivost kot tudi razsoj parazitov po krvi, kar onemogoči okužbo novih komarjev.
3. Dobro napovedovanje in hitro ugotavljanje novih epidemij s takojšnjo uvedbo kontrolnih ukrepov.

Izkušnje zadnjih let kažejo, da je preprečevanje najuspešnejše v državah, kjer problem malarije rešujejo s timskim delom v sklopu aktivnosti javnega zdravstva, torej kot široko zastavljen program znotraj primarnega zdravstva (5). Čeprav je situacija v današnjem obdobju še vedno zaskrbljujoča, je v zadnjih letih opazen napredek predvsem na področju biološkega nadzora vektorja, uvajanja novih zdravil, ki zmanjšujejo razsoj parazitov po krvi, razvoja cepiv in novosti v preprečevanju stika med človekom in komarjem.

Biološki nadzor vektorja

Večanje in širjenje odpornosti komarjev na kemične insekticide je pripomoglo k hitrejšemu odkrivanju bioloških snovi, ki vplivajo na razmnoževanje in razvojni krog vektorja. Takšne biološko aktivne snovi so na primer larvicidni toksini bakterij *Bacillus sphaericus* in *B. thuringiensis*, ki med sporulacijo izločata protoksin. Ta postane toksičen za larve po tem, ko ga te zaužijejo kot hrano. Tak protoksin je za višje razvite živali in okolje neškodljiv, ubije pa larve, predvsem larve komarjev *Culex quinquefasciatus*, *C. pipiens* in *Aedes aegypti*. Njegova toksičnost na vrsto *Anopheles* je na žalost mejna in spremenljiva (6, 7). Uporaba omenjenega biološkega nadzora je zaenkrat še omejena, predvsem zaradi visoke cene, nižje stopnje učinkovitosti v primerjavi s kemičnimi insekticidi, fizikalnih lastnosti (na primer občutljivost na ultravijolično svetlobo) in njihove specifičnosti za vrsto vektorja (8).

Repelenti

Repelenti, ki jih nanašamo na kožo, zaščitijo samo uporabnika, so aktivni le nekaj ur in jih zato priporočamo samo posameznikom, ki se nahajajo v malaričnem področju krajši čas (9). Na njihovo učinkovitost vpliva vrsta dejavnikov: okolje (temperatura, relativna vlažnost, sončna svetloba, veter), sestava (koncentrat ali raztopina), del izpostavljenosti kože (telo, glava) in individualne lastnosti posameznika (potenje, prodiranje repelenta skozi različno debelo kožo, higienske navade). Trenutno se največ uporabljajo dietiltoluamid (DEET), dimetilftalat (DMP), etileksandiol (Rutgers 612) in N-butil-N-acetil-3-etilaminopropionat (35/35). Repelent prve izbire je še vedno DEET, ker zanj obstaja največ podatkov. Omenjene repelente uporabljamo po shemah, kot jih prikazuje tabela 1.

Impregnirane mreže proti komarjem

Ena najbolj vzpodbudnih ugotovitev v preprečevanju malarije v zadnjem času je ta, da s kemičnimi insekticidi in repelenti impregnirane posteljne mreže proti komarjem in zavese pomembno zmanjšajo obolevnost in umrljivost za malarijo (2). Choi in sodelovci so z raziskavami v Aziji in Afriki v različnih epidemioloških razmerah ugotovili, da impregnirane posteljne mreže znižajo pojav za malarijo značilnih kliničnih znakov za kar 50 % (10). Kljub dobrim rezultatom raziskav pa program dolgoročne uporabe impregniranih mrež izpostavlja vprašanje izostanka razvoja pridobljene imunosti v populaciji izpostavljeni okužbi. Pridobljena imunost proti malariji se razvija postopno in je funkcija frekvence okužb. Raziskave so pokazale, da se pri odraslih ljudeh po dvoletnem bivanju v endemičnem področju pomembno

zmanjša smrtnost zaradi okužbe s parazitom, kar nakazuje, da se pridobljena imunost razvije v dobi dveh let (2, 11). Pri otrocih je ta doba pet let. Pridobljena imunost je po vsej verjetnosti vrstno specifična in za njeno ohranitev je najbrž potrebna nenehna izpostavljenost okužbi, saj ljudje, ki so že razvili takšno imunost, le-to izgubijo, če daljši čas ne živijo v endemičnem področju. Ob zmanjšani izpostavljenosti okužbi zaradi uporabe mrež se upočasnijo pridobivanje imunosti, to pa, predvsem pri otrocih, ki so uporabljali takšno zaščito, vodi do večje pojavnosti malarije v kasnejših letih (angl. *rebound* učinek).

Poleg mrež lahko impregniramo tudi oblačila, in sicer jih določen čas (ki ga proizvajalec navede na embalaži) namakamo v koncentratih insekticidov in repelentov. Aktivna snov ostane v oblačilih v zadostnih količinah tudi po večkratnem pranju. Toda tako kot pri antimalaričnih zdravilih se tudi pri insekticidih in repelentih pojavlja odpornost. Za impregnacijo se danes uporabljajo permetrin, deltametrin, lambdakilhaltrin in alfametrin (9).

Transgeni komarji

Komarja bi lahko izključili kot vektor pri prenosu malarije, če bi z manipulacijo njegovih genov onemogočili popolni razvoj parazita v njem (2, 12). Ambiciozni načrt predvideva zamenjavo naravne populacije vektorjev z gensko spremenjeno populacijo, v kateri spolno razmnoževanje plazmodija ne bi bilo mogoče. Strategija je odvisna od napredka in razvoja na več področjih. Tako je treba prepoznati parazitno-inhibitorne gene, poiskati najprimernejšo tehniko vnosa teh genov v komarja in poiskati način, kako novo populacijo komarjev zamenjati z naravno. Raziskave, ki so se osredotočile predvsem na komarje

Tabela 1. Uporaba repelentov (predelano po (9)).

Značilnost	DEET	DMP	RUTGERS 612	35/35
Optimalna koncentracija	35–50 %	40 %	30–50 %	20 %
Povprečen čas delovanja	4–6 ur	1,5 ure	1 uro	2 uri
Uporaba na koži	da	da	da	da
Uporaba na obleki	da	ne	da	ne
Posebnosti	Pri nosenčnicah in majhnih otrocih zmanjšamo odmere	Pri temperaturi nad 23 °C se učinek zmanjša		

A. gambiae, *A. arabiensis* in *A. funestus*, že kažejo prve pozitivne rezultate (13). Odkriti so mehanizmi, s katerimi je komar sposoben zavreti razvoj parazitov v svojem telesu, in obstajajo dobre možnosti za prepoznavo in kloniranje genov, ki delujejo protiparazitorno. Poleg tega so prepoznani in osamljeni tudi mobilni genetski elementi, ki delujejo kot genski vektorji.

Cepiva

Z večanjem rezistence na insekticide in anti-malarična zdravila se pričakuje, da bodo izhod iz nastale situacije prinesla razvijajoča se cepiva proti malariji. Prva velika skupina cepiv deluje na različne faze življenjskega kroga parazita, od katerih se vsaka izraža s svojim antigenskim repertoarjem (1, 14–17).

- **Cepiva prederitocitne faze** oziroma cepiva, ki vplivajo na sporozoite in jetrne oblike, so za popotnike najbolj zanimiva, saj pomenijo popolno zaščito (2). V telo vnesemo obsevane sporozoite, kar povzroči razvoj imunosti. Metoda je sicer uspešna, je pa nepraktična in zaenkrat neizvedljiva, saj terja večkratne izpostavitve stotinam pikov obsevanih okuženih komarjev. Poskusi imunizacije s proteini sporozoitov zaenkrat niso dali zadovoljivih rezultatov.
- **Cepiva eritrocitne faze** poskušajo posnemati naravno dogajanje v obolelih posameznikih – razvoj s protitelesi posredovane imunosti, pridobljene s ponavljajočimi se okužbami.
- **Cepiva faze gametogonije (altruistična cepiva)** naj bi preprečila, da bi spolne oblike parazita, ki jih samica komarja posrka iz okužene osebe, dokončale svoj razvojni krog v komarju. S tem bi preprečili prenos parazita na druge osebe in tako zmanjšali pojavnost okužbe. Ta, tako imenovana altruistična cepiva, ne ščitijo cepljenega, pač pa doprinesejo k zaščiti skupnosti. Kljub uspešnosti cepiv na modelih je njihov razvoj omejen, predvsem zaradi slabe imunogenosti in pomanjkanja naravnega osvežitvenega (angl. *boosting*) učinka (1, 2).

Druga velika skupina cepiv so cepiva, ki ne prekinjajo življenjskega cikla parazita, pač pa naj bi delovala proti toksinom. Ta, tako imenovana protitoksinska cepiva, so prvič uspešno

predstavili Schofield in sodelavci ob poskusih na miših, okuženih s *Plasmodium berghei* (18). Cepivo deluje proti glikolipidu glikozilfosfatidilinozitolu (GPI), ki se sprošča iz membrane parazita, in naj bi deloval kot toksin. V prihodnje bi morda cepljenje najmlajših otrok s sintetičnim GPI omogočalo razvoj zadostne imunosti za preživetje prvih okužb malarije. S tem bi se premostil tisti kritični čas do razvoja pridobljene imunost teh otrok.

Kljub naporom in velikim vlaganjem v raziskave pa tridesetletno obdobje razvoja cepiv kaže predvsem na to, da je bila kompleksnost parazita podcenjena in da imunski mehanizmi, ki nas ščitijo pred okužbo, niso dovolj poznani, saj uspešnega cepiva še vedno ni (1). Pombo in sodelavci so dokazali razvoj celično posredovane imunosti pri prostovoljcih po administraciji izredno nizkih odmerkov eritrocitov, okuženih s *P. falciparum* (19). Trenutno pa je najbolj razvito cepivo RTS, pri katerem je cirkumsporozoitni protein vezan na površinski antigen virusa hepatitisa B. Raziskave so pokazale, da zaradi polimorfizma na kritičnih epitopih cirkumsporozoitnega proteina takšno cepivo zaščiti samo pred paraziti, ki imajo homologni protein tistemu, ki je bil uporabljen v cepivu (1).

Uspešna cepiva proti malariji bodo najbrž morala biti večfazna in multivalentna. Kot že rečeno, so antigeni plazmodija različni v različnih stopnjah razvoja in so torej fazno specifični. Cepiva, ki delujejo tarčno le na eno razvojno stopnjo parazita zaradi sprememb antigenov v naslednji stopnji, na le-to ne delujejo več, zato je večjo učinkovitost upravičeno pričakovati od cepiv, ki bodo vsebovala antigene več razvojnih stopenj (14–17).

Kemična zaščita

Za kemoprofilakso proti malariji uporabljamo zdravila, ki uničujejo eritrocitne in/ali jetrne razvojne faze plazmodija (4). V času naraščajoče odpornosti plazmodijev na anti-malarična zdravila in širjenja za malarijo endemičnih področij postaja primerna izbira kemoprofilaktičnih sredstev vse težja in zahtevnejša (20). Ustrezni antimalarik izberemo na osnovi individualne ocene tveganja za pojav malarije in znanih vzorcev porazdelitve odpornih plazmodijev, poleg tega pa na izbiro vplivajo tudi učinkovitost zdravila,

način delovanja, odpornost organizma, enostavnost jemanja in cena zdravila. Preden se popotniku svetuje uporaba kemprofilakse, je treba pretehtati, kakšna je verjetnost, da popotnik sploh zboli za malarijo, in kakšna je verjetnost pojava stranskih učinkov, povezanih z uporabo antimalarikov (4). Tveganje za pojav malarije, ki ga ocenjujemo z natančno anamnezo o načrtu potovanja, je odvisno od geografskega področja, letnega časa, trajanja potovanja, nadmorske višine obiskane regije, načina potovanja, načina nastanitve in ozaveščenosti posameznika. V kolikor je verjetnost za pojav stranskih učinkov večja kot tveganje za pojav malarije, kemprofilakso odsvetujemo, namesto nje pa se svetuje tako imenovano samozdravljenje (angl. *stand-by emergency treatment*), ki ga podrobneje opisujemo v poglavju Novosti v zdravljenju malarije (4).

Trenutno se na tržišču najpogosteje pojavljajo naslednja kemoprofilaktična sredstva:

- Klorokvin (Resochin®): Na klorokvin odporni plazmodiji se pojavljajo v vseh endemičnih območjih sveta, z izjemo določenih predelov Mehike, Karibskega otočja, Srednje Amerike, Argentine, Bližnjega vzhoda in Kitajske. Deluje na eritrocitne oblike plazmodijev. Njegova učinkovitost proti *P. falciparum* je 60–70%. Klorokvin je primeren za vse starostne skupine in je varen tudi v času nosečnosti. Stranskih učinkov je malo, predvsem se pojavlja splošen srbež, redkeje ledvična odpoved.
- Meflokvini (Lariam®): Center za nadzor in preprečevanje boleznih (angl. *Center for Disease Control and Prevention – CDC*) v Atlanti, ZDA, in Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) v Ženevi, Švica, navažata meflokvini kot profilaktično sredstvo izbora za vse popotnike, ki potujejo v visoko endemične predele sveta. Deluje na eritrocitne oblike plazmodijev, njegova učinkovitost proti *P. falciparum* in *P. vivax* je nad 90%. Slaba stran so pogosti stranski učinki, kot so slabost, glavobol, driska, spremenljivo razpoloženje, žive sanje in psihoze.
- Atovakvon + progvanil (Malarone®): Priporočamo ga predvsem posameznikom, ki pogosto in za krajše časovno obdobje potujejo v visoko endemična področja. Deluje tako na eritrocitne kot na jetrne oblike plazmodijev. Njegova učinkovitost proti *P. falciparum* je 98%.
- Doksiciklin (Vibramycin®): Njegova učinkovitost je podobna tisti, ki jo doseže meflokvini (> 90%) in je primeren za zaščito pred na meflokvini odpornim *P. falciparum*. Deluje na eritrocitne oblike plazmodijev. Ne sme se ga uporabljati med nosečnostjo in dojenjem ter pri otrocih, mlajših od 8 let.
- Klorokvin + progvanil: Je uspešna kombinacija, ki lahko nadomesti zaščito z meflokvinom, atovakvon + progvanilom ali doksiciklinom. Deluje na eritrocitne oblike plazmodijev, učinkovitost kombinacije proti *P. falciparum* je 72%. Kemoprofilaksa samo s progvanilom ni priporočljiva (4).
- Azitromicin je azalidno protimikrobno zdravilo. Deluje na eritrocitne oblike plazmodijev, njegova učinkovitost proti *P. vivax* je nad 90%, proti *P. falciparum* pa 70–83%, kar je premalo, da bi se ga uporabljalo kot edino kemoprofilaktično sredstvo.

Vse pogostejša odpornost plazmodijev, predvsem na klorokvin in progvanil, ter neodpornost za standardne profilaktične agense, kot je meflokvini, sta v zadnjem času izpostavili potrebo po novih zdravilih (4). Največ si raziskovalci obetajo od dveh 8-aminokvinoлинov – primakvina in tafenokvina.

- Primakvin deluje na eritrocitne in jetrne oblike plazmodijev, njegova učinkovitost proti *P. falciparum* in *P. vivax* je med 85 in 95%.
- Tafenokvin je dolgodelujoči analog primakvina, ki deluje proti eritrocitni in jetrni obliki plazmodija. Pri testiranju na živalih je preparat pokazal 10-krat večjo moč kot primakvin. Njegova učinkovitost proti *P. falciparum* je med 89 in 100%, proti *P. vivax* pa 95% (21, 22).

Obe omenjeni zdravili pri ljudeh z okvaro glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze povzročata methemoglobinemijo in hemolizo, kar pomeni, da je pred njuno uporabo treba preveriti serumske vrednosti glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze. Kljub dobrim rezultatom, ki so jih dale številne randomizirane študije v visoko endemičnih področjih, zaenkrat nobeno od obeh zdravil še ni registrirano kot kemoprofilaktik proti malariji (21).

Režim jemanja nekaterih kemoprofilaktičnih sredstev prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Režim jemanja nekaterih kemoprofilaktičnih sredstev.

Antimalarik	Način profilaktičnega odmerjanja
Meflokvin (Lariam [®])	1 tbl (250 mg učinkovine)/teden (ob hudih stranskih učinkih možno jemanje 1/2 tbl na 3 dni); prične 1 teden pred odhodom, jemljemo celoten čas potovanja, nadaljujemo še 4 tedne po odhodu iz endemičnega področja
Atovakvon + progvanil (Malarone [®])	1 tbl (250 mg atovakvona + 100 mg progvanila)/dan; začnemo 2 dni pred odhodom, jemljemo celoten čas potovanja, nadaljujemo še 7 dni po odhodu iz endemičnega področja
Doksiciklin (Vibramycin [®])	1 tbl (100 mg učinkovine)/dan; prične 1 teden pred odhodom, jemljemo celoten čas potovanja, nadaljujemo še 4 tedne po odhodu iz endemičnega področja
Klorokvin (Resochin [®])	1 tbl (600 mg učinkovine)/teden, režim jemanja kot za Lariam; uporaben samo za omejena področja Srednje Amerike, kjer ni odpornosti <i>P. falciparuma</i> na klorokvin

Klinično oceno nekaterih kemoprofilaktikov, ki vključuje oceno učinkovitosti, način delovanja, toleranco organizma, enostavnosti uporabe in ceno zdravlila, podaja tabela 3.

Čprav se v preprečevanju pojavlja nekaj novosti, so klasična opozorila popotnikom v endemične kraje še vedno v ospredju. Svetuje se uporaba mrež na oknih in nad posteljami, uporaba repelentov, ki jih lahko nanesemo na kožo ali obleko in primešamo milom, uporaba dolgih rokavov, dolgih hlač in nogavic ter uporaba gorečih spiral. Vsi ti postopki preprečijo pike komarjev in s tem vnos parazitov v telo.

NOVOSTI V DIAGNOSTIKI MALARIJE

Mikroskopski pregled debele kaplje in/ali razmaza krvi, ki temelji na 100 let stari tehnologiji, je zelo specifičen, poceni in enostaven in je prav zaradi tega še vedno zlati standard diagnostike malarije. A kljub omenjenim dejstvom je resničnost učinkovite uporabe

mikroskopiranja v revnih endemičnih predelih sveta povsem nasprotna in skoraj zaskrbnjujoča. Tako na primer v večini medicinskih centrov v Afriki mikroskopske diagnostike sploh ne izvajajo, če jo, pa je zaradi slabe opreme, neznanja kadra in preiskovalčeve subjektivne ocene stanja njena specifičnost ponavadi slaba (1). Zato večino diagnoz še vedno postavljajo na podlagi nespecifične klinične slike. Ker je specifičnost takšne diagnoze v primerjavi z mikroskopijo le 20–60%, se v teh območjih zdravi vsako vročinsko stanje najprej kot malarija ne glede na laboratorijsko diagnozo. Po nekaterih podatkih kar 50–75% ljudi, zdravljenih za malarijo, te boleznii dejansko sploh nima. Takšna prekomerna uporaba zdravil še dodatno širi odpornost na starejše antimalarike in terja razvoj in proizvodnjo novejših in dražjih zdravil. Ravno zaradi teh problemov se v zadnjem času pojavlja vse več novih metod, ki predstavljajo alternativo mikroskopski diagnostiki in jo poskušajo v njenih pomanjkljivostih dopolniti (1, 23).

Tabela 3. Klinična ocena kemoprofilaktikov (predelano po (4)). Učinkovitost: 1: <75%, 2: 75–89%, 3: ≥90%. Toleranca: 1: občasni hudi stranski učinki, 2: redki hudi stranski učinki, 3: redki blagi stranski učinki. Enostavnost uporabe: 1: dnevno in tedensko jemanje, 2: dnevno jemanje, 3: tedensko jemanje. Učinkovitost na jetrne faze: 0: ne učinkuje na jetrne faze, 1: učinkuje na jetrne faze. Cena: 1: >100 US\$ za 1 mesec potovanja, 2: 50–100 US\$, 3: <50 US\$. ^a— potrebna je predhodna določitev serumske vrednosti glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze.

Zdravilo	Učinkovitost	Toleranca	Enostavnost uporabe	Delovanje na jetrne oblike	Cena	Skupno št. točk
Meflokvin	3	1	3	0	2	9
Doksiciklin	3	2	2	0	3	10
Klorokvin + progvanil	1	2	1	0	2	6
Azitromicin	2	2	2	0	1	7
Primakvin ^a	2	2	1 ^a	1	3	10
Atovakvon + progvanil	3	3	2	1	1	11

Mikroskopski pregled krvi

Za potrditev v periferni krvi prisotnih parazitov pripravimo debelo kapljo in/ali razmaz takoj, ko posumimo na malarijo, še pred začetkom zdravljenja (23). Najboljše vzorce, ki jih pripravimo iz sveže venske ali kapilarne krvi, dobimo ob malaričnem napadu mrzlice, ker je takrat količina parazitov v periferni krvi največja. V idealnih pogojih lahko primerno izobrazena oseba z dobro opremo zazna že 20–50 parazitov na μl krvi.

Hitri testi za malarijo

Hitri testi za malarijo, ki se zadnje čase pojavljajo na tržišču, imajo kar nekaj dobrih lastnosti: njihova uporaba je enostavna in znanje mikroskopske diagnostike za izvedbo testa ni potrebno, rezultat, dobljen z njimi, je manj podvržen subjektivni oceni preiskovalca kot mikroskopiranje, izvedejo se lahko v manj kot 15 minutah in njihova specifičnost za *falciparum* malarijo je nad 90% (1). Delujejo na podlagi testnega lističa, na katerega so nanesena monoklonalna protitelesa proti dvema parazitnima antigenoma: histidinsko bogatemu proteinu 2 (PfHRP2) in parazitno specifični laktatni dehidrogenazi (pLDH). Slabi strani sta zaenkrat visoka cena (0,5 do 3 \$ na test) in nižja specifičnost pri diagnozi malarije, ki jo povzročajo drugi plazmodiji. Uporabni so na potovanjih, v primeru epidemij *falciparum* malarije, v primeru nujnih stanj, v mobilnih klinikah, na klinikah, kjer je kvaliteta mikroskopiranja slaba, in v predelih, kjer je cena simptomatskega zdravljenja višja kot cena hitrega testa. Posebna uporabnost testov se je pokazala tudi v visoko endemičnih področjih, kjer je prekuženost prebivalstva visoka in imajo ljudje v vsakem trenutku v krvi tudi do 10.000 parazitov na μl krvi, čeprav niso nujno bolni (1).

Nove laboratorijske metode

Med nove laboratorijske metode spadajo centrifugacijski hematološki sistem s kvantitativno analizo levkocitokrita (angl. *buffy-coat*), imunofluorescenca, test ELISA za dokaz antigena *P. falciparum* in uporaba verižne reakcije s polimerazo (PCR). Zaradi zahtevne izvedbe in visoke cene omenjenih metod zaenkrat rutinsko še ne uporabljamo.

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU MALARIJE

Hitro in učinkovito zdravljenje je najbrž najboljši in najcenejši način nadzora malarije (1, 24). Toda, ko govorimo o zdravljenju malarije, lahko trenutno stanje strnemo v nekaj zaskrbljujočih ugotovitev:

- v endemičnih področjih je razširjeno uporabljanje neučinkovitih zdravil,
- podcenjena je problematika boleznih,
- skoraj vsi antimalariki, ki so danes v uporabi, so bili razviti več kot 30 let nazaj in skoraj pri vseh se je pojavila odpornost,
- pojavlja se hitro širjenje sevov plazmodijev, odpornih na vse antimalarike (angl. *multidrug resistance*),
- širjenje odpornosti je hitreje kot razvoj novih antimalarikov s strani zaenkrat nezainteresirane farmacevtske industrije (1).

Zadnjih 50 let se za zdravljenje malarije uporabljata dve glavni skupini zdravil: antifolati in kinolin vsebujoča zdravila (2). Antifolati vključujejo diaminopirimidine (pirimetamin, trimetoprim), bigvanide (progvanil, klorprogvanil) in sulfatna zdravila (sulfanamidi, sulfoni). Med kinolin vsebujoča zdravila pa prištevamo kinhonske alkaloidne (kinin, kinidin, aminoalkoholni kininski analogi meflokvina, halofantrina in lumefantrina), 8-aminokinoline (primakvin) in 4-aminokinoline (klorokvin, amodiakvin). Poleg omenjenih dveh skupin zdravil se v zadnjih letih v zdravljenju uporabljajo tudi nekateri antibiotiki (doxiciklin, azitromicin in tetraciklini), hidroksinaftokinon (atovakvon), pironaridin in artemisinski derivati (vodotopni artesunata in lipidotopna artemeter in arteter). Zaradi širjenja odpornosti povzročitelja, ki se je, z izjemo artemetra, pojavila pri vseh omenjenih antimalarikih, se danes raje poslužujemo kombinacij omenjenih zdravil, ki delujejo vzajemno. Tako se znane in učinkovite kombinacije artemetra in lumefantrina (Riamet[®]), atovakvona in progvanila (Malarone[®]), artesunata in meflokvina, amodiakvina, sulfadoksina/pirimetamina ali atovakvona/progvanila, dihidroartemisina in piperakvina. Nekatero od teh kombinacij so še v fazi kliničnih preizkušanj.

Za boj proti malariji je trenutno v različnih fazah predkliničnih in kliničnih raziskav

še nekaj novih preparatov. Potencialna nova zdravila za zdravljenje malarije so: kombinacije, temelječe na artemisininu, ali samostojni artemisinski preparati (dihidroartemisin, artesunat, artemison), novi 8-aminokvinolini (tefenokvin, bulakvin), antifolatne kombinacije (kloroproguanil in dapson), klorokvin z modificirano stransko verigo, novi kinolini (izokvin), nove bigvanidne kombinacije in druga.

Izmenjalna transfuzija

V svetu je bilo izvedenih kar nekaj raziskav, ki so želele oceniti pomen izmenjalne transfuzije kot dodatnega zdravljenja pri hudih oblikah malarije, povzročeni s *P. falciparum*. Sicer zaenkrat nobeni od raziskovalnih skupin ni uspelo predstaviti dovolj specifične, randomizirane in nadzorovane študije, a kakor kaže, izmenjalna transfuzija ne poveča preživetja pri teh bolnikih. Za pravilno oceno pa bo vsekakor treba počakati na kakšno bolj reprezentativno študijo (25).

Samozdravljenje popotnikov

Samozdravljenje (angl. *stand-by emergency treatment*) se kot oblika zaščite oziroma zdravljenja svetuje popotnikom, ki za krajši čas potujejo v predele sveta, kjer je verjetnost okužbe majhna in profilaksa ni potrebna. Samozdravljenje pomeni, da popotnik ob sumu na malarijo, in kadar v 24 urah ne more

Tabela 4. Navodilo za samozdravljenje, z dovoljenjem povzeto po (26).

Ob mrzlici, vročini in potenju + vsaj še enem od znakov: bolečine v mišicah, sklepih, kosteh, glavobol, slabost, bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, temen urin, rumene oči ali koža (blaga zlatenica), suh kašelj, pospešeno dihanje,
+ če v 24 urah ni možno dobiti zdravniške pomoči, vzamemo zdravila po shemi:

- **Lariam**[®]: 2 tbl takoj, po 8 urah 2 tbl, po nadaljnjih 8 urah še 2 tbl (2 + 2 + 2 = 6 tbl)
- ali **Riamet**[®]: 4 tbl hkrati ob urah 0, 8, 24, 36, 48 in 60 (skupaj 24 tbl)
- ali **Malarone**[®]: 4 tbl hkrati, 3 dni zapored (skupaj 12 tbl)

Za samozdravljenje ne uporabljamo istega zdravila kot za preprečevanje. Kljub samozdravljenju pojdemo čimprej k zdravniku zaradi možnih zapletov boleznii.

Pozor: samozdravljenje pride v poštev samo v določenih endemičnih področjih in samo takrat, ko ni dostopa do zdravniške pomoči.

priti do zdravniške pomoči, vzame predpisano količino antimalarikov.

Enostavno navodilo za uporabo samozdravljenja za popotnike podaja tabela 4.

ZAKLJUČEK

Ronald Ross je potem, ko je leta 1897 objavil ugotovitev, da parazit, ki povzroča malarijo, lahko okuži samico komarja, in leto kasneje, ko je dokazal, da parazit svoj življenjski cikel zaključi v komarju, dejal: »Moje odkritje je najbrž tako pomembno kot odkritje Amerike!« Na začetku 20. stoletja je, ob Rossovem odkritju in hkratnem odkritju učinkovitega antimalarika kinina, upravičeno vladalo prepričanje, da bo človeštvo uspelo omejiti ali celo izbrišati malarijo. A na žalost je resnica ta, da smo na začetku 21. stoletja, več kot 100 let po ključnem odkritju, od tega cilja še vedno krepko oddaljeni. Danes nedvomno stojimo na drugačnih izhodiščih: spektakularen razvoj molekularne biologije, biokemije in sorodnih znanosti, s čemer so znanstveniki dekodirali genom plazmodija in začeli razvijati prva cepiva, razvoj farmacevtske in kemijske industrije, ki predstavljata nova zdravila in nove kemikalije za nadzor vektorja, in nenazadnje vse bolj globalen in povezan svet, v katerem razvite družbe vse težje stojijo križem rok ob nesrečah in boleznih v manj razvitih državah. Toda tako kot stojimo na novih izhodiščih, tako so novi tudi izzivi: nenehno širjenje odpornosti plazmodijev na antimalarike, širjenje odpornosti komarjev na repelente in pa žalostni dejstvi, da je malarija endemična v državah, kjer namenijo za zdravje ljudi povprečno manj kot 10 ameriških dolarjev na prebivalca, in da je do največjega napredka v boju z malarijo v zgodovini prihajalo ob vojnah in konfliktih. V katero smer in s kakšnim tempom bodo potekale raziskave v zvezi z malarijo? Bodo bogate družbe vlagale v neprofitni razvoj zdravil in cepiv, ki si jih največji porabniki – prebivalci endemičnega, nerazvitega, tretjega sveta – sami ne bodo mogli privoščiti? Ali bodo interes farmacevtskih podjetij povečale vedno večje množice mednarodnih popotnikov, ki največ pripomorejo k širjenju povzročitelja na prej neendemična področja? To so samo nekatere od vprašanj, ki stojijo pred raziskovalci na začetku

novega tisočletja. Kot je zapisal R. S. Phillips: »Vznemirljivi časi so pred raziskovalci malarije, a zgodovina nas uči, da mora biti opti-

mizem današnjih dni prežet z realizmom, saj je pot od laboratorija do 'bojnega polja' resničnega sveta dolga in mučna!« (1)

LITERATURA

1. Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F, et al. Malaria: current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis* 2002; 2 (9): 564-73.
2. Phillips RS. Current status of Malaria and Potential for Control. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (1): 208-26.
3. Logar J. Malarija: povzročitelj in njegov življenjski krog. *Med Razgl* 2000; 39: Suppl 8: 101-3.
4. Kain KC, Shanks GD, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance I. Currently recommended drug regimens. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (2): 2-34.
5. Greenwood B, Marsh K, Snow RW. Why do some African children develop severe malaria? *Parasitol Today* 1991; 7 (10): 277-81.
6. Porter AG. Mosquitocidal toxins, genes and bacteria: the hit squad. *Parasitol Today* 1996; 12 (5): 175-9.
7. Priest FG. Biological control of mosquitoes and other biting flies by *Bacillus sphaericus* and *Bacillus thuringiensis*. *J Appl Bacteriol* 1992; 72 (5): 357-69.
8. Lereclus D, Vallade M, Chaufaux J, et al. Expansion of insecticidal host range of *Bacillus thuringiensis* by in vivo genetic recombination. *Biotechnology* 1992; 10 (4): 418-21.
9. Zucker JR, Carnevale PJ. Malaria: Epidemiology and Prevention of Exposure. In: DuPont HL, Steffen R. *Textbook of travel medicine and health*. Hamilton: B. C. Decker inc; 1997. p101-8.
10. Choi HW, Breman JG, Teutsch SM, et al. The effectiveness of insecticide-impregnated bed nets in reducing cases of malaria infection: a meta-analysis of published results. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52 (5): 377-82.
11. Baird JK. Host age as a determinant of naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum*. *Parasitol. Today* 1995; 11: 105-11.
12. Collins FH, Besansky NJ. Vector biology and the control of malaria in Africa. *Science* 1994; 264 (5167): 1874-5.
13. O'Brochta DA, Atkinson PW. Recent developments in transgenic insect technology. *Parasitol Today* 1997; 13 (3): 99-104.
14. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJ, Targett GA. Malaria. *Lancet* 2005; 365: 1487-1498.
15. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, et al. Efficacy of the RTS, S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1411-20
16. Jenwitheesuk, E., Samudrala, R. Identification of Potential Multitarget Antimalarial Drugs. *JAMA* 2005; 294: 1490-1
17. Gerrish, S. J., De Koning, L., Smego, R. A. Jr. et al. Effectiveness of Antimalarial Drugs. *NEJM* 2005; 353: 420-422
18. Bradbury J. Antitoxin vaccine could provide new way to fight malaria. *Lancet* 2002; 360: 551.
19. Pombo DJ, Lawrence G, Hirunpetcharat C, et al. Immunity to malaria after administration of ultra-low doses of red cells infected with *Plasmodium falciparum*. *Lancet* 2002; 360 (9333): 610-7.
20. Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, et al. Delayed onset of Malaria - implications for chemoprophylaxis in travelers. *N Engl J Med* 2003; 349 (16): 1510-6.
21. Shanks GD, Kain KC, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. II. Drugs that may be available in the future. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (3): 381-5.
22. Lell B, Faucher JF, Missinou MA, et al. Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study. *Lancet* 2000; 355 (9220): 2041-5.
23. Modrica Kobe J. Laboratorijska diagnostika malarije. *Med Razgl* 2000, 39: Suppl 8: 111-4.
24. Goodman CA, Coleman PG, Mills AJ. Cost-effectiveness of malaria control in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1999; 354 (9176): 378-85.
25. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, et al. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Inf Dis* 2002; 34 (9): 1192-8.
26. Kšela J, Štrus P, Zupan A. Tropi - priročnik potovalne medicine. Studentska organizacija univerze v Ljubljani, Ljubljana 2004.