

Strokovni prispevek/Professional article

UČINKOVITOST PROTIMALARIČNE KEMOPROFILAKSE – ANALIZA OBOLEVANJA ŠTUDENTOV MEDICINE SEKCIJE ZA TROPSKO IN POTOVALNO MEDICINO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI NA HUMANITARNIH ODPRAVAH V TROPE V LETIH 1990–2005

EFFICIENCY OF ANTIMALARIAL CHEMOPROPHYLAXIS – AN ANALYSIS OF
MALARIA MORBIDITY AMONG MEMBERS OF SECTION FOR TROPICAL
MEDICINE, MEDICAL FACULTY OF LJUBLJANA, ON ELECTIVES IN THIRD
WORLD COUNTRIES 1990–2005

Urška Bokal,¹ Ajda Skarlovnik,¹ Franjo Pikelj²

¹ Sekcija za tropsko in potovalno medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2,
1000 Ljubljana

² Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Izveček

- Izhodišča** *Z raziskavo smo želeli proučiti obolevanje za malarijo pri mladi, zdravi in zdravstveno ozaveščeni populaciji študentov medicine in mladih zdravnikov, ki v okviru izbirnega predmeta tropska medicina odhajajo na nekajmesečne odprave v dežele tretjega sveta. Ob upoštevanju ekspozicijske profilakse smo pri naši populaciji želeli oceniti učinkovitost sodobnih antimalarikov, predvsem meflokina, pri kemoprofilaksi malarije.*
- Metode** *Študija je potekala s pomočjo vprašalnika, analize medicinske dokumentacije in pregledov udeležencev odprav po povratku. Malarijo so udeleženci diagnosticirali z mikroskopi-ranjem krvnega razmaza in debele kaplje na osnovi značilne klinične slike in učinkovitosti protimalaričnega zdravljenja.*
- Rezultati** *Od 106 udeležencev odprav, ki so dosledno upoštevali ekspozicijsko profilakso in aktualna priporočila SZO glede kemoprofilakse, jih je za malarijo zbolelo 28 (26 %). Od tega jih je 23 (82 %) potovalo v Afriko in 23 (82 %) jih je za kemoprofilakso jemalo meflokin. Nihče ni zbolel za hudo obliko malarije. Statistično pomembnih razlik v obolevanju med posameznimi regijami potovanja, spoloma ali glede na sušno oziroma deževno dobo ni bilo.*
- Zaključki** *Visoko stopnjo obolevanja za malarijo pri naši populaciji smo poskusili razložiti z razmeroma dolgo dobo potovanja v hiperendemične predele za malarijo, poudarili smo pomen pravilnosti diagnoze malarije in ustreznosti meflokina za protimalarično kemoprofilakso v hiperendemičnih ruralnih predelih tropske in savanske Afrike zaradi verjetnega razvoja večje stopnje rezistence plazmodijev. Odsotnost težkih oblik malarije med obolelimi potrjuje, da ob doslednem upoštevanju priporočene zaščite bolezen poteka v milejši obliki, ki ne ogroža življenja.*

Ključne besede *malarija; kemoprofilaksa; študenti medicine; rezistenca*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Ajda Skarlovnik, Sekcija za tropsko in potovalno medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, e-mail: ajda.skarlovnik@gmail.com

Abstract

- Background** *The aim of this study was to assess the incidence of malaria among the homogenous population of medical students and young doctors, specifically educated in tropical medicine, travelling to the third world countries for electives of two to four months' duration with professional and humanitarian purposes. We focused on the efficiency of currently widely recommended antimalarial chemoprophylaxis, especially mefloquine.*
- Methods** *The data were collected by a questionnaire, analysis of medical documentation and medical examinations of elective participants after their return. Malaria was diagnosed either microscopically or on basis of typical clinical features, followed by marked improvement after antimalarial therapy.*
- Results** *From 106 expedition members that were adherent to regular exposure prophylactic measures as well as recommended chemoprophylaxis, 28 (26 %) reported malaria. 23 (82 %) among them visited Africa and 23 (82 %) were taking mefloquine for chemoprophylaxis. None suffered from complicated form of disease. No statistically significant differences in malaria morbidity with reference to travel destination, gender or weather season were found.*
- Conclusions** *High incidence of malaria in our population could be partially explained by a relatively long period of travel in malaria hyperendemic regions. We carefully examined the possibility of erroneous diagnosis of malaria as well as probable increase in mefloquine resistance in hyperendemic rural regions of Africa. Absence of complicated malaria proves the benefits of complete adherence to antimalarial exposure and chemoprophylaxis.*
- Key words** *malaria; chemoprophylaxis; medical students; resistance*

Uvod

Malaria pomeni največje tveganje za popotnike v endemske kraje. Vsako leto za malarijo zbolijo približno 30.000 popotnikov^{1,2} iz razvitega sveta. Tveganje popotnikov, da zbolijo, se močno razlikuje glede na kraj popotovanja, daleč največje je v subsaharski Afriki, glede na čas zadrževanja na endemičnem področju za malarijo ter glede na primernost protimalarične zaščite.³

Pred malarijo se lahko zaščitimo na dva načina: z zaščito pred piki komarjev (ekspozicijska profilaksa) in z zdravili (kemoprofilaksa).⁴ Med številnimi možnostmi kemoprofilakse se odločamo glede na to, kam potujemo (vzorec rezistence) glede na morebitne stranske učinke antimalarikov ter glede na njihovo ceno. Aktualno stanje rezistence plazmodijev lahko spremljamo na spletnih straneh CDC⁵ in SZO⁶ ter v periodičnih publikacijah SZO.⁷ Pomembna je razširjenost rezistence *P. falciparum* na klorokin skoraj na vseh področjih, kjer se malarija endemsko pojavlja,⁵ zadnje čase pa poročajo tudi o rezistenci na meflokin v večjem delu JV Azije (predvsem Mjanmar, Tajska, Vietnam in Kambodža). *P. vivax* je odporen na klorokin v Oceaniji, v Mjanmaru, Gvajani, Kolumbiji in Braziliji, na primakini pa v Oceaniji, JV Aziji in Somaliji.⁸

Sekcija za tropsko in potovalno medicino (STPM) je združenje absolventov in študentov višjih letnikov Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ter Visoke šole za zdravstvo, ki že petnajst let deluje pod okriljem te fakultete in Slovenskega zdravniškega društva. V okviru STPM imajo študenti možnost obiskovati iz-

birni predmet tropska medicina, temu pa sledijo 2- do 4-mesečne odprave v gospodarsko in zdravstveno manj razvite države. Prva odprava v dežele tretjega sveta je bila organizirana leta 1990 v Zambijo.⁹ Od takrat so se zvrstile še mnoge druge odprave v skupno 18 različnih držav Afrike, Južne in Srednje Amerike, Azije in Oceanije. Doslej se je strokovno-humanitarnih odprav v tretji svet udeležilo že več kot 200 študentov medicine in mladih zdravnikov. Podatki o njihovem obolenju za malarijo do sedaj še niso bili podrobneje analizirani in objavljeni.

Namen in hipoteza

Člani odprav STPM predstavljajo homogeno skupino zdravih mladih ljudi, usmerjeno izobraženih v tropski in potovalni medicini. Imajo lahek in hiter dostop do natančnih in najaktualnejših informacij s tega področja. Poučeni so o načinu prenosa, okužbi, diagnostiki, poteku in možnih zapletih malarije ter izpostavljenosti malariji na področjih, kamor potujejo. Ob enem so seznanjeni z objektivnimi podatki o učinkovitosti posameznih antimalarikov ter o njihovih stranskih učinkih. Čas zadrževanja odprav na endemičnih področjih za malarijo je približno enak, dejavniki tveganja za zbolevanje udeležencev se pomembneje razlikujejo le po epidemioloških pogojih v obiskanih državah.

Z raziskavo smo želeli ugotoviti, koliko članov odprav STPM je kljub priporočeni protimalarični zaščiti zbolelo za malarijo v času njihovega bivanja v tropih in

tako oceniti učinkovitost sodobne priporočene kemoprofilakse. Predvidevali smo, da so člani odprav obolevali za blažjimi oblikami malarije. Zanimalo nas je, ali je bila zaradi malarije kdaj potrebna hospitalizacija in/ali predčasna vrnitev domov.

Metode

Podatke smo zbirali s pomočjo vprašalnika, analize medicinske dokumentacije in pregledov udeležencev odprav po povratku. Merilo vključitve v raziskavo je bila skladnost tako ekspozijske profilakse kot tudi kemoprofilakse s priporočili SZO. Kot ustrezno ekspozijsko profilakso smo smatrali, če so udeleženci pritrdilno odgovorili na vprašanje o redni uporabi mrež proti komarjem ter repelentov. Ustreznost kemoprofilakse smo preverjali glede na smernice SZO v letu odprave za državo, kamor so odpotovali. Poleg ustrezne izbire antimalarika je bilo pomembno tudi dosledno jemanje izbranega antimalarika tako v času odprave kot po vrnitvi iz endemičnega področja. Pri statistični analizi zbranih podatkov smo uporabili razmerje obetov s 95-odstotnim intervalom zaupanja ter test hi-kvadrat (χ^2). Za statistično pomembno smo vzeli vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

Vprašalnik smo poslali 121 udeležencem odprav STPM, od katerih smo uspeli dobiti kontaktne informacije. Dobili smo 114 izpolnjenih vprašalnikov (response rate 94 %); 8 udeležencev ni izpolnjevalo meril za ustreznost protimalarične zaščite in jih tako nismo vključili v študijo. Od njih sta dva prebolela malarijo. V statistično obdelavo smo tako vključili 106 udeležencev odprav STPM, ki so bili po priporočilih SZO ustrezno zaščiteni pred malarijo. Udeleženci so bili v času odprave stari med 23 in 27 let in so imeli končan vsaj 5. letnik medicinske fakultete, opravljen izpit iz infekcijskih bolezni z epidemiologijo ter izbirni predmet iz tropske in potovalne medicine. Med njimi je bilo 43 moških in 63 žensk iz 42 odprav v 14 držav.

Od tega jih je daleč največ obiskalo države Vzhodne Afrike (Madagaskar, Tanzanija – Aruska, Zambija, Kenija – Majiwa, Uganda, Gana), sledijo Oceanija (Papua Nova Gvineja), Zahodna Afrika (Benin, Slonokoščena obala), Južna (Paragvaj – Chaco, Venezuela – Altagracia de Orituco, Brazilija – Manaus) in Srednja Amerika (Haiti) ter Indija – Mairang. Za kemoprofilakso so udeleženci v skladu z aktualnimi priporočili uporabljali 8 protimalaričnih sredstev (meflokin, atovakon, progvanil, klorokin, amodiakin, doksiciklin, kinin, artemeter) samostojno ali v kombinaciji.

Za malarijo je zbolelo 28 (26 %) udeležencev odprav, ki so bili vključeni v statistično analizo. 20 jih je zbolelo med samo odpravo, 8 po vrnitvi domov. Kar 23 (82 %) obolelih je potovalo v Afriko. Od obolelih je 23 (82 %) kot kemoprofilakso jemalo meflokin, 3 (11 %) so jemali samo klorokin, po 1 pa klorokin s progvanilom ali atovakon in progvanil (Razpr. 1).

14 udeležencev je malarijo dokazala s krvnim razmazom oz. gosto kapljo, od tega jih je 8 navedlo kot povzročitelja *P. falciparum*. 6 udeležencev je diagnozo postavilo na podlagi tipične klinične slike ter hitrega (v 24 do 48 urah) odziva na antimalarično zdravljenje. Za 8 obolelih o načinu dokazovanja malarije nimamo podatka. Uporabe hitrih testnih lističev za diagnozo malarije ni navedel nobeden od anketiranih. Nikomur od obolelih za malarijo se zaradi bolezni ni bilo treba predčasno vrniti domov. Prav tako se nobeden ni zdravil zaradi zapletov malarije ali bil zaradi nje hospitaliziran.

Primerjali smo tri regije, v katerih so člani odprav obolevali za malarijo: Zahodno Afriko, Vzhodno Afriko in Oceanijo, vendar razlika ni bila statistično pomembna ($p \leq 1$). Prav tako nismo našli statistično pomembne razlike med primerjanjem obolevanja po spolu ($p \leq 0,2$) ter v sušni in deževni dobi ($p \leq 1$).

Razpravljanje

Presenetila nas je velika obolevnost za malarijo med člani odprav STPM, ki je bistveno višja od obolevanja splošne populacije popotnikov Italije, Nemčije in

Razpr. 1. Prikaz obolevanja za malarijo glede na kemoprofilakso ter regijo potovanja ($n = 106$).

Table 1. Malaria incidence according to chemoprophylaxis and travel region ($n = 106$).

N = 106	Zboleli za malarijo	Vzhodna Afrika	Zahodna Afrika	Oceanija	Južna in Srednja Amerika	Indija
	Malaria reported	East Africa	West Africa	Oceania	South America and Caribbean	India
Meflokin	ne / no	32	2	10	2	3
Mefloquine	da / yes	15	3	5		
Atovakon in progvanil	ne / no	8	1			
Atovaquone and proguanil	da / yes	1				
Klorokin	ne / no	1*			3	
Chloroquine	da / yes	3*				
Drugi antimalariki	ne / no	2	2	1		1
Other antimalarials	da / yes		1			
Brez kemoprofilakse	ne / no				10	
No chemoprophylaxis						

* 4 udeleženci so bili v Vzhodni Afriki v letih 1992/1993, še preden so se uradna priporočila s strani WHO za antimalarično profilakso spremenila in klorokin za ta področja ni bil več priporočena profilaksa.

* 4 elective participants visited East Africa in 1992/1993, before the official WHO chemoprophylaxis regimen recommendations for this region have been changed and chloroquine alone was no longer the drug of choice.

ZDA. V Italiji je bila incidenca malarije med popotniki v letih 1998, 1999 in 2000 4,0/10.000 (385 zbolelih), 3,4/10.000 (337 zbolelih) in 2,5/10.000 (263 zbolelih) v tem vrstnem redu.¹⁰ V ZDA so v letu 2002 zabeležili vsega 1121 primerov uvožene malarije,¹¹ v Nemčiji jih je med 900 in 1000 primeri letno,¹² ocena števila potnikov v endemična področja za malarijo v ZDA in Nemčiji ni bila navedena.

Glede na obravnavano populacijo in na dejstvo, da je bilo izpolnjevanje vprašalnika prostovoljno in po želji anonimno, se na resničnost pozitivnih odgovorov o rednem jemanju zdravil vseeno v veliki meri zanesemo. Delno si lahko veliko obolevnost razlagamo z razmeroma dolgo dobo (povprečno treh mesecev) zadrževanja na endemičnem področju za malarijo ter bivanjem v lokalnih ruralnih skupnostih, v tesnih stikih z domačini in njihovim prirodnim načinom življenja. Malarija se lahko pojavi tudi kot neznačilna vročinska bolezen s simptomi, podobnimi mnogim drugim okužbam, npr. arbovirusnim,^{13,14} zato se tukaj postavlja vprašanje pravilne diagnoze.¹⁵ Poudariti velja, da so bili pri večini obolelih izpolnjena laboratorijska merila za diagnozo malarije z najdbo povzročitelja, pri ostalih pa sta bila prisotna značilna klinična slika in dober odziv na protimalarično zdravljenje v prvih 48 urah. Natančna analiza je pokazala, da rezultatov raziskave ne moremo povezovati s klimatskimi razmerami v določenem letnem času, kar kaže na veliko izpostavljenost prenašalca *Anophelesu* tako v sušni kot deževni dobi. Pri analizi naših rezultatov je seveda treba upoštevati, da so velikosti posameznih podskupin v našem vzorcu razmeroma majhne; to prispeva k temu, da pri primerjanju nikjer nismo ugotovili statistično pomembne razlike.

Ob pričakovani neoporečni kakovosti farmacevtskega pripravka smo zaradi velike obolevnosti med člani odprav v Afriko, ki so za profilakso jemali meflokin, podvomili v ustreznost tega pripravka za kemoprofilakso v hiperendemičnih ruralnih predelih tropske in savanske Afrike. Kljub razmeroma majhnemu vzorcu je bila opazna velika obolevnost za malarijo, kar ob doslednem upoštevanju protimalarične zaščite vzbudi sum na pojav večje stopnje rezistence plazmodijev na meflokin v subtropskih predelih Afrike. Prva poročila o odpornosti plazmodijev na meflokin v Zahodni Afriki (Sierra Leone, Burkina Faso, Slonokoščena obala) so bila objavljena že leta 1991,¹⁶ leta 2003 pa je bil objavljen prvi primer profilaktičnega neuspeha meflokina v Vzhodni Afriki (Tanzanija).¹⁷ Tako v Zahodni kot tudi Vzhodni Afriki so se pojavljali sevi *P. falciparum*, odporni tudi že na novejšo kombinacijo antimalarikov atovakon-progvani.^{18,19}

Dejstvo, da pri nobenem od obolelih ni prišlo do hujših zapletov bolezni, da nikoli ni bila potrebna niti hospitalizacija niti predčasna vrnitev domov, dokazuje, da je dosledna protimalarična zaščita vseeno smiselna. Podobno ugotavljajo Lewis et al.²⁰ Posredno je odsotnost težjih oblik bolezni tudi dokaz, da so udeleženci kemoprofilakso dejansko upoštevali. Višja starost je dejavnik tveganja za težji potek malarije,²¹ lažji potek bolezni pri udeležencih odprav STPM je sicer pričakovani tudi zaradi odsotnosti pridruženih kroničnih bolezni.

Zaključki

Povsem zanesljive protimalarične kemoprofilakse danes ne poznamo, vsekakor pa ob upoštevanju priporočene zaščite bolezni poteka v milejši obliki, ki manj ogroža življenje. Velik odstotek obolevanja med tistimi, ki so za profilakso v ruralnih področjih Afrike jemali meflokin, skoraj zanesljivo kaže na razvoj rezistence plazmodijev na meflokin v tej regiji. Prihodnje odprave STPM bodo prispevale k dodatni razjasnitvi tega opažanja.

Zahvala

Najprej bi se želeli iskreno zahvaliti vsem udeležencem odprav v okviru STPM, ki so bili pripravljene sodelovati v tej študiji. Številni med njimi so zdaj zdravniki specialisti, ki so si že začrtali poklicno pot in tudi družinsko življenje. Zavedamo se, kako dragocen je njihov čas in cenimo voljo, da so z nami delili svoje izkušnje. Najlepša hvala tudi mag. Tadeji Kotar, dr. med., DTM & H, za vse ideje, pobude, spodbude in sploh nepogrešljivo pomoč pri tej študiji.

Literatura

1. Dosegljivo na URL: <http://www.cdc.org/travel>
2. Kotar T, Pikelj F, ured. Potovalna medicina 3. Zbornik predavanj. Med Razgl 2004; 43 Suppl 3.
3. Jereb M, Bombek M, Kšela J, Modrica-Kobe J, Muzlovič I, Trampuž A. Zdravljenje težke oblike malarije. Zdrav Vestn 2004; 73: 131-7.
4. Kotar T. Okužbe in obolevanje slovenskih popotnikov v tropske in subtropske dežele [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 2006.
5. Dosegljivo na URL: http://www.cdc.gov/malaria/drug_resistance.htm
6. Dosegljivo na URL: <http://www.who.int/drugresistance/malaria/en/>
7. WHO, UNICEF. Roll back malaria. World Malaria Report 2005.
8. Suh KN, Kain KC, Keystone JS. Malaria. CMAJ 2004; 170: 1693-702.
9. Dosegljivo na URL: <http://www.stpm.org>
10. Romi R, Boccolini D, Majori G. Malaria in Italy: Incidence and mortality in 1999 and 2000. Eurosurveillance 2001; 6: 143-7.
11. Shah S, et al. Malaria surveillance - United States, 2002. MMWR 2004; 53: 21-36.
12. Schoeneberg I, et al. Erfassung der Malaria in Deutschland - Daten und Fakten zu den Erkrankungen in Deutschland 2000/2001. Uebergang zu einem neuen Meldesystem. Gesundheitswesen 2003; 65: 263-9.
13. Pasvol G. Malaria. In: Eddleston M, Pierini R, Wilkinson R, Davidson R, eds. Oxford handbook of tropical medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005. p. 9-38.
14. Lang W. Malaria. In: Lang W, ed. Tropenmedizin in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1993. p. 7-33.
15. Causer LM, Filler S, Wilson M, Papagiotos S, Newman RD. Evaluation of reported malaria chemoprophylactic failure among travelers in a US University Exchange Program, 2002. Clin Infect Dis 2004; 39: 1583-8.
16. Raccurt CP, Dumestre-Toulet V, Abraham E, Le Bras M, Brachet-Liermain A, Ripert C. Failure of falciparum malaria prophylaxis by mefloquine in travelers from West Africa. Am J Trop Med Hyg 1991; 45: 319-24.
17. Wichmann O, Betschart B, Loscher T, Nothdurft HD, Sonnenbura FV, Jelinek T. Prophylaxis failure due to probable mefloquine resistant *P. falciparum* from Tanzania. Acta Trop 2003; 86: 63-5.
18. Fivelman QL, Butcher GA, Adagu IS, Warhurst DC, Pasvol G. Malaria treatment failure and in vitro confirmation of resistance of *Plasmodium falciparum* isolate from Lagos, Nigeria. Malar J 2002; 1: 1.

19. Farnert A, Lindberg J, Gil P, Swedberg G, Berqvist Y, Thapar MM, et al. Evidence of Plasmodium falciparum malaria resistant to atovaquone and proguanil hydrochloride: case reports. *BMJ* 2003; 326: 628-9.
20. Lewis SJ, Davidson RN, Ross EJ, Hall AP. Severity of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis. *BMJ* 1992; 305: 741-3.
21. Schwartz E, Sadetzki S, Murat H, Raveh D. Age as a risk factor for severe Plasmodium falciparum malaria in nonimmune patients. *Clin Inf Dis* 2001; 33: 1774-7.

Prispelo 2006-11-20, sprejeto 2007-03-28