

Malariaproblemet kräver internationell solidarisk satsning

Institutioner och industrin bör hitta nya former för samarbete



Malaria är den vanligaste sjukdomen i afrikansk primärvård och den dominerande orsaken till blodbrist hos barn. Resistens mot malarialäkemedel är ett växande problem – dödligheten ökar, särskilt bland barn i Afrika. Alternativa läkemedel finns men till ett högre pris. Det är inte acceptabelt att en försumbar bråkdel av resurserna för läkemedelsutveckling avsätts för en av u-ländernas stora sjukdomar, menar artikelförfattaren.

ANDERS BJÖRKMAN
professor, infektionskliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm
(anders.bjorkman@ks.se)

Resistens mot existerande malarialäkemedel är ett av de största globala hälsoproblemen idag med ökad dödlighet som följd, särskilt för barn i Afrika. Kombinationsbehandling, särskilt med artemisininderivat som komplement, representerar det nya koncept som av allt fler uppfattas som det bästa sättet att motverka resistens. Zanzibar blir till ett pilotprojekt för denna nya modell, vars effekter på bl a sjuklighet, dödlighet, hälsoekonomi och förebyggande av resistens kommer att studeras. Ökad satsning på forskning allmänt inom malaria – från molekylärbiomedicin till socialvetenskap – är en förutsättning för att den oacceptabla sjukligheten och dödligheten på sikt skall kunna kontrolleras. En solidarisk satsning av det internationella samhället krävs för detta.

Akut globalt hälsoproblem

Det stora problemet med malaria är den ökande resistensen mot existerande läkemedel. Resistensen är mest extrem i vissa delar av Sydostasien, särskilt Thailand, Kambodja och Burma. Resistensutvecklingens effekt är emellertid allvarligast i Afrika på grund av malarians stora utbredning och svårigheterna att bekosta alternativa behandlingar, som är dyrare, mer komplicerade och förenade med mer biverkningar.

I Afrika är malaria den vanligaste sjukdomen inom primärhälsovården. Upp till hälften av besöken på primärhälsovårdsstationerna på den afrikanska landsbygden beror på malaria, i huvudsak falciparum malaria. Det är för övrigt den dominerande orsaken till blodbrist hos barn och därigenom huvudanled-

ningen till blodtransfusioner i Afrika med risk för överföring av HIV. Malaria är dessutom speciellt allvarligt under graviditet. Det internationella samhället har länge negligerat malariaproblemet, men det finns tecken på att problemet nu tas mer på allvar.

Allvarligt i Afrika

Nyligen publicerades en studie där man hos små barn jämförde dödligheten i malaria med andra sjukdomar under tre olika perioder under 1900-talet [1]. Man jämförde tiden innan primärsjukvården hade utvecklats och malarialäkemedlet klorokin blivit allmänt tillgängligt (1960) med tiden 1960–1990 och tiden efter 1990 då klorokinresistensen blev fulminant.

Man fann en klar förbättring av den specifika malariedödligheten efter 1960 men efter 1990 en lika tydlig försämring, vilket sannolikast kan tolkas som ett resultat av klorokinresistens. Malariedödligheten visade således en helt annan trend än den totala barnadödligheten, som stadigt förbättrades under dessa tre perioder med ett allmänt medianvärde före 1960 på 54–34 per 1 000 barn och år under 1990-talet. Det innebär att den relativa barnadödligheten i malaria ökade från ca 15 procent till över 30 procent mellan åren 1950 och 2000.

Effekten av läkemedelsresistens, i detta fall mot klorokin, varierar beroende på graden av malarieendemicitet, dvs graden av malariatrasmision [2]. I ett högendemiskt område blir effekten framför allt ökad dödlighet i malaria-associerad anemi utan att nödvändigtvis antalet kliniska episoder ökar drastiskt. I ett lågendemiskt område blir däremot huvudeffekten att antalet kliniska episoder ökar – med ökad risk för t ex cerebral malaria. I longitudinella studier har vi kunnat visa betydelsen av både akuta

Global hälsa

Gästredaktör för serien Global hälsa: Staffan Bergström
Se även artiklar på sidan 378 och 390 i detta nummer samt nr 3 och 4 2004.

och kroniska malarieinfektioner på utvecklingen av allvarlig anemi [3]. Dessutom pekade data på att man från och med ca 20–25-procentig resistens måste byta till nya läkemedel för behandling, just på grund av anemiriskan.

WHOs stora misslyckande

Omkring år 1955 beslöt WHO att lansera ett globalt malarieutrottningsprogram – för övrigt samtidigt med en likartad ambition avseende smittkoppor. Man ansåg att en global satsning skulle kunna utrota malaria under de närmaste decennierna tack vare nya läkemedel som kommit under 1940-talet samt myggbesprutningsåtgärder, framför allt DDT.

Det gick någorlunda bra på en hel del områden, till att börja med. Men malarieparasiter blev resistent mot standardläkemedlet klorokin, myggor blev resistent mot DDT och, framför allt, tanken att utrota malaria var illusorisk. Varken logistiken eller de ekonomiska resurserna räckte till.

Till skillnad från succéprogrammet mot smittkoppor blev sålunda malarieprogrammet WHOs stora misslyckande. Det tog lång tid att förändra ambitionsnivån och strategin till en mer realistisk målsättning, bl a på grund av prestige. Efter en tid av kaos och miss-tröstan tog man sig dock samman och proklamerade slutgiltigt den nya globala strategin mot malaria den 25 oktober 1992 i Amsterdam i närvaro av de flesta



Det globala projektet på 1950-talet att utrota malaria genom myggbesprutning med DDT blev ett fiasko. Myggen blev resistent mot DDT.

av världens hälsoministerier/utrikesdepartement. Den nya strategin lyfte fram malariabehandlingens betydelse. Basen för malariakontroll var snabb diagnos och adekvat behandling. Myggbekämpning skulle bara vara aktuell under speciella betingelser, t ex i samband med en epidemi, men ansågs för övrigt inte kostnadseffektiv eller ekologiskt försvarbar. Väsentligt var också kontinuerlig övervakning av malariasituationen, inte minst avseende läkemedelsresistens. Alla hälsoministrar skrev under denna deklaration, men det krävdes ännu mer krafttag för att få en fullödig insats i praktiken.

»Roll Back Malaria«

Gro Harlem-Brundtlands ambition att högprioritera malaria när hon blev chef för WHO 1998 blev därför en avgörande insats. Hon deklarerade malaria som sin högsta prioritet jämte antirökningskampanjen och lanserade ett nytt initiativ som hon benämnde »Roll Back Malaria« (RBM). Initiativet med dess »RBM Partnership« har som mål att halvera malarias effekter på sjuklighet och dödlighet till år 2010. Man betonar partnerskap för flera samhällsfunktioner inklusive internationella institutioner. Fortfarande är diagnos och behandling av klinisk malaria grundbulten i den globala strategin, men flera andra aktiviteter är också väsentliga (Fakta 1).

Det idag största problemet vad gäller malariakontroll är behandlingsproblematiken (se vidare nedan). Ett annat problem är hur man optimalt skall utveckla/förbättra bruket av insekticidbehandlade myggnät. Särskilt diskuteras hur dessa skall distribueras och reimpregneras.

II Fakta 1

Global strategi för malaria-kontroll

Diagnos och behandling av klinisk malaria är grunden i strategin

- Myggprevention, särskilt med impregnerade myggnät
- Bättre kartläggning av malarias epidemiologi, särskilt vad gäller övervakning av läkemedelsresistens
- Förstärkning av primärhälsovården
- Utveckling av forskningsverksamhet relaterad till kontrollstrategierna

ras. Vem skall betala dem och hur skall det ske? Vissa biståndsorgan har visat speciellt intresse för att stödja detta.

Malarialäkemedel

Malarialäkemedel har tillkommit via två olika vägar. Dels finns två viktiga läkemedel med ursprung i traditionell örtmedicin. Det ena är kinin, från Sydamerika, som i flera hundra år använts mot feber. Substansen kommer från Cinchona-trädets bark. Kininet nådde Europa under 1600-talet. Det andra representeras av en familj av substanser, artemisininderivat, som kommer ur växten Artemisia annua från Kina. Det är en släkting till vår egen Artemisia vulgaris (malört). Artemisininderivatet nådde inte västvärlden förrän på 1990-talet – efter det att kontakterna med Kina ökat i samband med »pingpongdiplomatiken«.

Dels finns den andra gruppen av malarialäkemedel, som huvudsakligen har



Insekticidimpregnerade myggnät provas nu för malariaprevention. Hur de ska distribueras och reimpregneras diskuteras.

skapats i västvärlden i samband med två krig: andra världskriget (klorokin, pyrimetamin, proguanil, atovakvon, amodiakin m fl) och Vietnamkriget (me-flokin, primakin, halofantrin). Incitamentet har då varit att hålla soldater friska på slagfältet.

På senare tid har man även i Kina arbetat med en del gamla preparat, t ex piperakin (även detta en produkt från tiden kring andra världskriget), och också utvecklat ett relativt nytt preparat, pyronaridin, men det är osäkert i vad mån detta kommer att registreras i övriga världen. Mer intressant är då lumefantrin, som man i Kina utvecklade i samband med sitt eget krig mot Vietnam (se nedan).

Standardterapi drabbad av resistens

Klorokinets tillkomst under 1950-talet innebar en fantastisk möjlighet. Det var effektivt, billigt, lätt att ta både peroralt och parenteralt (intramuskulärt) och hade ringa biverkningar. Det blev standardbehandling vid feber i Afrika.

Resistens mot denna gyllene standard-behandling beskrevs emellertid i Thailand och Colombia omkring 1960. En patient med lågradigt resistent parasiter rapporterades på vardera stället. Tyvärr var detta början på en utveckling där resistensen ökade i både grad och utbredning. Den nådde slutligen den afrikanska kontinenten i början av 1980-talet och spred sig snabbt över hela Afrika. Resistensen gällde visserligen Plasmodium falciparum, den huvudsakliga parasiten vad gäller sjuklighet och dödlighet, men nu börjar vi se resistens även hos Plasmodium vivax i vissa delar av Sydostasien.

I Thailand tvingades man redan på 1970-talet byta till alternativa läkemedel, och här har resistens snabbt utvecklats mot varje nytt preparat man provat. Till och med det gamla medlet kinin visade nedsatt känslighet, framför allt under 1990-talet. Artemisininderivatet blev då en skänk från ovan och ingår idag i kombination med annat läkemedel som förstahandsbehandling i flera områ-

den i Sydostasien. Lyckligtvis finns ingen resistens beskriven för detta läkemedel, ännu.

Kombinationsbehandling – ny strategi

Man tvingas nu tänka i nya banor avseende malariabehandling. Ett nytt koncept är kombinationsbehandling. Genom att kombinera minst två läkemedel skall effekten öka, gärna synergistiskt, och resistensutveckling motverkas och förebyggas [2]. En huvudhypotes är att om två läkemedel har olika grundmekanismer och därför kräver olika mutationer hos parasiten för resistensutveckling förväntas risken minska att resistens uppkommer, särskilt om parasit-»biomassan« snabbt minskar [4].

Liknande koncept har tidigare applicerats på behandling av lepra, tuberkulos, HIV och cancer. Trots att denna tanke är ny vad gäller malaria är redan kombinationen artemisininderivat och meflokin standardbehandling i stora delar av Sydostasien. Nyligen har man i samarbete med Novartis dessutom utvecklat en ny kombination, artemeter och lumefantrin (ett kinesiskt preparat, se ovan). Kombinationen saluförs i två former, en för i-länder (Riamet) och en för u-länder (Coartem). Man erbjuder således detta läkemedel till två olika priser.

Generellt är dock problemet för Afrika att kostnaden för klorokinbehandling för ett barn för närvarande är i storleksordningen 50 öre, medan de nya alternativa läkemedlen innebär 20–100 gånger högre kostnader. I Afrika har ansvariga för malariakontrollprogrammen i samråd med WHO fattat ett konsensusbeslut om att kombinationsbehandling är den framtida vägen att gå. Troligen bör något artemisininderivat kombineras med ett annat mer långverkande. Hittills har bara några afrikanska länder fattat beslut om kombinationsbehandling, och endast i Östafrika. Stora delar av Västafrika har fortfarande klorokin som förstahandspreparat, och några länder i Central- och Östafrika har gått över till Fansidar (sulfadoxin/pyrimetamin) som förstahandsbehandling. Några enstaka länder har valt en övergång med kombinationen klorokin–Fansidar eller amodiakin–Fansidar. Beslut om artemisininbaserade kombinationer har endast fattats i Zambia och Zanzibar, ögruppen inom Tanzania med ett relativt självstyre.

Val av malarialäkemedel, dvs kombinationsbehandling, är en huvudfråga på de flesta hälsoministerier i Afrika idag.

Modellprojekt på Zanzibar

Zanzibar beslöt sålunda i oktober 2001 att planera för övergång till artemisininbaserad kombinationsbehandling mot malaria. Övergången iscensattes i okto-



Artemisia annua – växt som använts i kinesisk örtmedicin i flera tusen år – är i modern tappning det viktigaste som hänt inom malaria de senaste åren.

ber 2003 med stöd från FN:s globala fond för inköp av mediciner. Ett stort forskningsprojekt har påbörjats och utvecklas inom ett samarbetsprojekt mellan Zanzibars malariakontrollprogram och malariaforskningsenheten på Karolinska sjukhusets infektionsklinik samt med stöd från WHO.

Flera forskningskomponenter ingår. Dels studeras fortlöpande läkemedlens effekt och eventuell uppkomst av resistens (in vivo, in vitro och med genetiska markörer) samt allvarliga biverkningar (»pharmacovigilance«), dels studeras den nya behandlingsstrategins effekt på sjuklighet och framför allt dödlighet samt dess socioekonomiska effekter på både makro- och mikronivå. För övrigt utvärderas hela implementeringsproces-

Generellt är dock problemet för Afrika att kostnaden för klorokinbehandling för ett barn för närvarande är i storleksordningen 50 öre, medan de nya alternativa läkemedlen innebär 20–100 gånger högre kostnader.

sen, inklusive hur läkemedlen når ut i offentlig och privat sjukvård. Forskningsansatsen är således mycket multidisciplinär för de olika komponenterna (demografi, hälsoekonomi osv). Forskningsprojektet stöds av framför allt WHO, en privat donation och i mindre utsträckning Sida/SAREC.

Projektet kommer att fungera som en pilotstudie och förhoppningsvis bilda modell för övriga Afrika om det faller väl ut, dvs håller vad som trots allt bara är hypotetiskt än så länge, dvs öka behandlingseffektiviteten, motverka resistensutveckling och rädda liv.

Vaccinforskning bör fortgå trots bakslag

Nyligen har de fullständiga genomen för falciparumparasiten, anofelesmyggan, och människan kartlagts. Detta förväntas ge helt nya forskningsmöjligheter och därigenom utveckling av olika metoder mot malaria i framtiden.

Vaccinforskningen har varit och är fortfarande mycket svår och komplicerad. Parasitens breda antigenrepertoar och förmåga att förändra den och därigenom skapa stor variabilitet är en av orsakerna till svårigheterna. Den naturliga immuniteten tar sålunda lång tid, blir aldrig fullständig och kräver upprepade stimulering för att bevaras. Att då kunna skapa ett vaccin, som dessutom helst skall vara bättre än immunitetens naturliga induktion, är givetvis en svår uppgift.

Utvecklingen av malariavaccin inrymmer också flera besvikelser eller snarare alltför optimistiska och delvis omotiverade förhoppningar. Detta gällde sporozoitvaccinet under 1980-talet (R Nussenweig) samt SPf66-vaccinet från Colombia (M Pattarayo). Forskningen har trots dessa besvikelser fortgått, och nu har man flera potentiella vaccinkomponenter under utprovning. Men här behövs en mer ödmjuk inställning än tidigare. Troligen får vi med tiden något som åtminstone kan ge partiell immunitet och förhoppningsvis minska risken för dödlig utgång när man trots allt blir infekterad. Men även detta återstår att se. På grund av antigenvariabiliteten är det stor risk att »vaccinresistenta« parasiter selekteras fram och tillintetgör vaccinet effekter.

Genmodifierad mygga – möjligt hopp

Genmanipulerade myggor har också blivit ett hett forskningsområde. Det är biomedicinskt realistiskt att påverka myggors överlevnad och förmåga att erbjuda parasiterna det obligatoriska utvecklingsstadiet i myggan. Hur realistiskt det är att en sådan genmanipulerad mygga skall kunna få så högt överlevnadsvärde att den utmanövrerar de nuvarande kan emeller-

ANNONS

ANNONS

tid diskuteras. De ekologiska och etiska aspekterna är också problem som måste lösas.

Nya läkemedel – skäl till optimism

När det gäller läkemedelsutvecklingen har vi trots allt litet av en ny era. Med genomet kan man utgå från molekylära funktioner hos t ex enzymssystem för att därefter utveckla lämpliga molekyler som stör nyckelfunktioner. Några sådana utvecklingslinjer med potentiellt positiva resultat är redan på gång. Tidigare har man prövat allehanda molekyler empiriskt för antimalariaaktivitet utan att tänka funktionellt, som nu. Att det trots detta gick bra när man akut behövde nya mediciner i samband med krig och tilldelade resurser tyder på att det kanske inte ens är speciellt svårt. Det finns således anledning till optimism, om viljan finns.

Gemensamt internationellt ansvar

I den akuta situation som uppkommit vad gäller malaria är det uppenbart att det internationella samhället måste ta ansvar för malariakontrollen globalt. Det är inte acceptabelt att barn avlider i malaria på grund av bristande effekt hos tillgängliga läkemedel när alternativa effektiva läkemedel finns, visserligen något dyrare men inom rimlig nivå. Det är inte acceptabelt att en försumbar bråkdel av resurserna för läkemedelsutveckling ägnas de stora sjukdomarna i u-världen, såsom malaria, medan jättelika resurser avsätts för att utveckla läkemedel med endast marginellt förbättrad effekt mot i-världens sjukdomar. Det internationella samfundet bör samarbeta med läkemedelsindustrin på ett helt nytt sätt.

Vissa initiativ kan skönjas när det gäller malariakontroll. Bill och Melinda Gates Foundation stöder kunskapsutveckling inom malariakontroll på liknande sätt som för andra infektioner som drabbar små barn i u-länder. FNs globala fond satsar på stöd till kostnader för kontroll av de tre stora infektionssjukdomarna aids, malaria och tuberkulos. När det gäller forskning inom malaria är det på tiden att också Sida/SAREC tar ett större ansvar än tidigare, särskilt som Sverige har en god tradition av malariaforskning. Det finns få områden inom medicinen där forskningsmedel kan förväntas ha sådan stor och kraftfull kostnadseffektivitet i form av förbättrad hälsa som malariaforskningen.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Snow RW, Trape JF, Marsh K. The past, present and future of childhood malaria

mortality in Africa. Trends Parasitol 2001; 17:593-7.

2. Björkman A. Malaria associated anaemia, drug resistance and antimalarial combination therapy. Int J Parasitol 2002;32:1637-43.
3. Ekvall H, Premji Z, Bennet S, Björkman A. Hemoglobin concentration in children in a malaria holoendemic area is determined by cumulated Plasmodium falciparum parasite densities. Am J Trop Med Hyg 2001;64:58-66.
4. White NJ. Preventing antimalarial drug resistance through combinates. Drug Res Updates 1998;1:3-9.



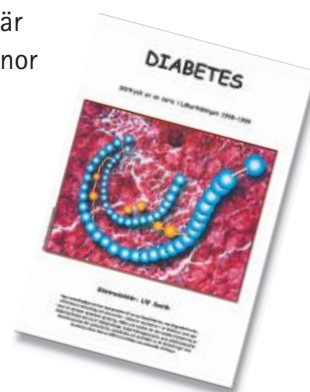
= artikeln är referentgranskad

Särtryck

Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är
70 kronor



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker