

Malariakemoprofylakse

Overlæge Jørgen Eskild Petersen

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Infektionsmedicinsk Afdeling

Resume

Malaria hos rejsende er en alvorlig infektion, og traditionelt beskyttes den rejsende med forebyggende antimalariamidler under og efter rejsen. Forekomsten af bivirkninger ved forebyggende medicin skal sættes i relation til risiko for smitte. Der er kun udført et dobbeltblindt studie af malariaforebyggelse til rejsende, hvor bivirkninger af mefloquin (Lariam), atovaquon + proguanil (Malarone), doxycyclin og chloroquin kombineret med proguanil (Paludrine) blev sammenlignet, og anbefalinger er i udstrakt grad baseret på deskriptive studier og rapporter af enkeltstående tilfælde. Der findes få oplysninger om risiko for smitte med malaria hos turister i forskellige lande, og hvor der savnes oplysninger om antallet af rejsende, der var blevet udsat for smitte, til det pågældende land, er man henvist til registrering af hjemvendte, der er blevet diagnosticeret med malaria efter hjemkomsten. I stedet anvendes tal for antal malariatilfælde pr. år i den indenlandske befolkning, som ofte lever under forhold, der gør det sandsynligt, at smitterisikoen er større for dem end for turister. Malarone er registreret til anvendelse ved rejser på under fire ugers varighed i Europa, men der er ingen grænser for anvendelsen i USA. Det er ikke muligt at vælge en sikker malariaforebyggelse til gravide i første trimester og børn under 11 kilos kropsvægt ved rejser til tropisk Afrika.

Malaria er en alvorlig infektion, som ubehandlet ofte vil være dødelig hos nonimmune, der smittes med *Plasmodium falciparum*. Rejser til områder, hvor der er risiko for smitte med malaria medfører derfor, at den rejsende skal rådgives omkring risiko for smitte og muligheder for forebyggelse. Myggemidler, der smøres på huden, giver en vis beskyttelse mod myggestik [1], men er utilstrækkeligt ved høj smitterisiko og vil ikke blive omtalt yderligere her. Myggenet imprægneret med syntetiske pyrethroider giver op mod 50% beskyttelse anvendt omkring sengen om natten, men vil ikke blive diskuteret yderligere [2]. Der findes ingen vaccine mod malaria.

Malaria skyldes infektion med en af fire forskellige arter af Plasmodia, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*. *P. falciparum* er den alvorligste infektion, og den, som har den højeste dødelighed, og malariaforebyggelse gives primært for at forebygge infektion med *P. falciparum*.

P. falciparum findes kun i tropiske områder (Figur 1), hvor nattemperaturen ikke falder under 21°C, og det er derfor klimatiske forhold sammen med den lokale variant af malariamyggen *Anopheles*, der bestemmer udbredelsen.

Ingen malariamidler yder 100% beskyttelse. Når man skal rådgive den rejsende om forebyggelse af malaria, er der tre faktorer, der skal afvejes: 1) Hvor stor er risiko for smitte? 2) Hvor effektive er vores malariamidler? og 3) Hvilke bivirkninger har malariamidlerne?

I denne oversigtsartikel diskuteres de overvejelser, der ligger bag valget af antimalariamidler. Artiklen går ikke i detaljer mht. bivirkninger ved de enkelte midler, i stedet henvises der til Lægemeddelkataloget, og vedrørende detaljeret valg af forebyggelse ved rejser til et enkelt land eller område, henvises der til EPI-Nyt og WHO.

Materiale og metoder

Publicerede artikler blev søgt gennem PubMed (fra 1966 til august 2005) og The Cochrane Central Register of Controlled Trials [3]. Søgeordene var: *malaria and travellers, malaria and chemoprophylaxis, malaria and prophylaxis, prophylaxis and mefloquine, prophylaxis and doxycycline, prophylaxis and atovaquone, prophylaxis and chloroquine, prophylaxis and proguanil, malaria and travellers and risk, malaria and travellers and review*. Kun et Cochrane-studie og et dobbeltblindt, randomiseret, prospektivt studie blev fundet. Kasuistikker blev ikke gennemgået.

Resultater

Risiko for smitte

Risiko for smitte med *P. falciparum*-malaria varierer fra en pr. 58.000 danskere, der besøger Thailand [4] til en pr. 77 rejsende, der besøger familie og venner i Ghana [5]. Det er naturligvis ikke muligt at have et detaljeret kendskab til smitterisiko på en konkret destination, men overordnet kender man risiko for smitte i f.eks. Øst- og Vestafrika. En oversigt over risiko for smitte er for nylig blevet publiceret, og den viser, at risiko for smitte er relativt konstant og kun langsomt ændrer sig over årene [6].

De forhold, man rejser under, har også betydning for smitterisiko. Hvis man bor godt i et rum med aircondition, vil rummet være lukket, og myggene vil have vanskeligere ved at komme ind om natten. Anvender man yderligere et imprægneret myggenet omkring sengen, mindskes risikoen yderligere [2]. I et nyligt publiceret svensk studie fandt man stort set samme risiko for smitte på forskellige destination som i den danske undersøgelse [4]; således 133 pr. 1.000 rejsende til Vestafrika og 0,2 pr. 1.000 rejsende til Sydøstasien [7]. Risiko er også opgivet for forskellige aldersgrupper, og man fandt interessant nok, at børn i aldersgruppen under seks år har den højeste risiko, hvilket sandsynligvis afspejler vanskeligheden ved at give forebyggelse til små børn, som ikke samarbejder om indtagelsen af tabletter [7].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Hvor effektivt beskytter lægemidler mod malaria

Det første lægemiddel mod malaria var quinin, som har været kendt siden det 16. århundrede i Europa. For ca. 60 år siden blev chloroquin introduceret og få år derefter folsyreantagonisterne pyrimetamin og proguanil. Samtidigt fandt man, at sulfa virkede mod malaria, og at sulfa kombineret med pyrimethamin eller proguanil havde en synergistisk virkning.

Effektiviteten af malariamidler er dels et udtryk for, hvor hurtigt lægemidlet påvirker parasitten, men i praksis er det udvikling af resistens mod et givet middel, der afgør, om midlet kan bruges eller ej. Oplysninger om resistens stammer primært fra undersøgelser, der er udført i forskellige lande på forskellige tidspunkter, og er ofte undersøgelser over behandling af patienter med malaria.

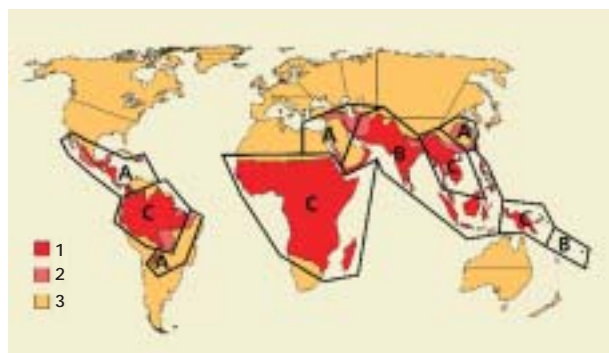
Man går ud fra, at hvis der er nedsat følsomhed mod et bestemt middel anvendt til behandling, vil midlet også være mindre effektivt til forebyggelse. Traditionelt har man anvendt *in vitro*- eller *in vivo*-test til undersøgelse af følsomhed, dvs. at man har dyrket malariaparasitterne i forskellige koncentrationer og bestemt følsomheden, eller man har givet midlet til et antal personer og set, hvor hurtigt de blev raske dvs. hvor hurtigt feberen faldt, og parasitterne forsvandt fra blodet. I de senere år har man lært mere og mere om de molekylære mekanismer, der forårsager resistens, og i dag kan man vurdere resistens i et område ved at kende forekomsten af bestemte mutationer i bestemte gener hos *Plasmodium falciparum*. De mest undersøgte molekylære markører er for resistens mod chloroquin, pyrimethamin og proguanil samt sulfamidler. WHO udgiver regelmæssigt bogen »International Travel and Health«, som bl.a. indeholder oplysninger om resistensforhold med anbefalinger af, hvilke malariamidler der kan anvendes til forebyggelse i forskellige områder [8].

Risiko for bivirkninger

Malariamidler er receptpligtige, og udskrivelse af recept på lægemidler til malariaforebyggelse skal ledsages af information fra en læge om eventuelle bivirkninger som et led i rådgivningen.

Der er mange enkeltstående rapporter om bivirkninger og få randomiserede, blindede undersøgelser. Der er kun udført en randomiseret, dobbeltblind undersøgelse, hvori man sammenlignede mefloquin (Lariam), atovaquon/proguanil (Malarone), doxycyclin og chloroquin plus proguanil [9]. Undersøgelsen omfattede 623 rejsende, som blindt blev allokeret til de fire ovennævnte lægemidler, og som rapporterede om symptomer under og efter rejsen.

4% ophørte med Lariamforebyggelse på grund af mistanke om bivirkninger, 5%, 3% og 2% ophørte med forebyggelse med chloroquin plus proguanil, doxycyclin og Malarone af samme grund ($p > 0,05$). I undersøgelsen grupperede man rapporterede bivirkninger i neuropsykiatriske, gastrointestinale og dermatologiske. Signifikant flere Lariambrugere (37%) rappor-



Figur 1. Kortet viser udbredelsen af malaria i verden. A, B og C angiver områder, hvor WHO anbefaler anvendelse af chloroquin (A), chloroquin og proguanil (B) og atovaquon + proguanil (Malarone) eller mefloquin (Lariam) eller doxycyclin (C). Signaturforklaring: 1) Områder med malaria. 2) Områder med lille risiko. 3) Områder uden malaria.

terede om moderate neuropsykiatriske bivirkninger sammenlignet med 30% af chloroquin- og proguanilbrugere, 24% og 20% af doxycyclinbrugere blandt Malaronebrugere. 20% af chloroquin- og proguanilbrugerne rapporterede om gastrointestinale symptomer, mod 16% af Malaronebrugerne og 9% af doxycyclinbrugerne. 8% af chloroquin og proguanilbrugere rapporterede om moderate hudsymptomer mod 3% af doxycyclin, 2% af Malarone- og 1% af Lariambrugere [9].

Den væsentligste konklusion på studiet er, at brugere af chloroquin og proguanil oplevede væsentlig flere gastrointestinale og dermatologiske symptomer end brugere af Lariam, doxycyclin og Malarone. Lariambrugere oplevede signifikant flere neuropsykiatriske bivirkninger [9]. Undersøgelsens resultater bekræfter resultaterne fra et tidligere dansk studie, hvori man fandt, at ca. 12% af de rejsende, der brugte chloroquin og proguanil i mere end tre uger ophørte med forebyggelsen på grund af mistænkte bivirkninger mod ca. 8% af Lariambrugere [10].

Lariam og Malarone kan anvendes til selvbehandling i større doser, og her vil forekomsten af bivirkninger være større, end når midlerne anvendes til forebyggelse.

De enkelte lægemidler og kombinationer af lægemidler**Chloroquin og proguanil**

Chloroquinresistens blev første gang påvist i Thailand og Colombia i 1966 og spredte sig til tropisk Afrika i 1980. I det følgende tiår spredte chloroquinresistens sig hurtigt gennem Afrika, men chloroquin bruges stadigvæk som primær behandling af egne indbyggere i mange lande i Afrika [6]. Efter at der var fundet resistens mod chloroquin forsøgte man empirisk at gøre forebyggelsen mere effektiv ved at kombinere chloroquin med proguanil, og kombinationen af chloroquin og proguanil har været standardanbefaling i mange år til brug i områder med moderat chloroquinresistens. Imidlertid er der ikke udført kontrollerede studier af virkningen af chloroquin og proguanil, og proguanil alene anses ikke for at have nogen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Malariaforebyggelse til gravide og børn.

	Chloroquin	Chloroquin + proguanil	Atovaquon + proguanil (Malarone)	Mefloquin (Lariam)	Doxycyclin
Gravide	+	+	–	+ ^a	–
Børn <1 år	+	+	–	(+) ^b	–
Børn 1-11 år	+	+	+	+	–
Voksne og børn ≥12 år	+	+	+	+	+

a) Kan anvendes efter 16. graviditetsuge.

b) Kan ikke doseres præcis til børn med en kropsvægt på < 15 kilo.

væsentlig beskyttelse alene og har derfor ikke nogen plads i forebyggelse eller behandling af malaria.

I områder, hvor chloroquin og proguanil ikke har tilstrækkelig beskyttende effekt, har vi i dag tre præparater, vi kan anvende: Lariam, doxycyclin og Malarone.

Malarone

Malarone blev registreret i Danmark til forebyggelse og behandling af ukompliceret malaria og forebyggelse ved rejser af op til fire ugers varighed i 1999. Der er udført flere store kliniske afprøvninger, som har vist, at Malarone er effektiv til både forebyggelse og behandling af *P. falciparum*-malaria i områder med resistens mod chloroquin og proguanil [11-13]. Malarone er også undersøgt over for chloroquin og mefloquin i et randomiseret, dobbeltblindt studie, hvori man fandt, at Malarone gav signifikant færre bivirkninger end både chloroquin og proguanil og Lariam [14]. Undersøgelsen omfattede kun rejser af op til fire ugers varighed, hvilket er baggrunden for, at registreringen kun gælder for rejser op til fire ugers varighed.

Der findes få undersøgelser af langtidsanvendelse af Malarone. Danske soldater udstationeret til Eritrea i seks måneder anvendte Malarone, uden at man fandt en øget forekomst af formodede bivirkninger [15]. Hvilke bivirkninger man eventuelt vil se ved flere års anvendelse, er endnu ikke undersøgt. I EU er anvendelsen af Malarone begrænset til rejser af op til fire ugers varighed, men i USA er der ingen øvre grænse for længden af den periode, man anvender Malarone. Hvis man vælger at anvende Malarone til forebyggelse i længere tid f.eks. en udstationeringsperiode på flere år, skal den rejsende være informeret om, at der ikke findes oplysninger om eventuelle langtidsbivirkninger.

Lariam

Lariam blev udviklet i den amerikanske hærs malariaprogram og fundet effektivt over for chloroquinresistent malaria [16, 17]. Efter 1980 var Lariam WHO's første forslag til malariaforebyggelse ved rejser til Afrika og dele af Sydøstasien, selv om vi i Danmark holdt fast ved chloroquin og proguanil frem til 1997. Der er ingen tvivl om, at Lariam stadigvæk er et effektivt malariamiddel i tropisk Afrika, med en god kompliance og veldokumenteret til langtidsanvendelse gennem flere år [18].

Lariam kan give neuropsykiatriske bivirkninger, som kan

være alvorlige og langvarige, men der hersker stor usikkerhed om hyppigheden, og tal fra en pr. 200 til en pr. 10.000 er fundet i forskellige undersøgelser [19, 20]. Lariam udfylder et behov hos langtidsrejsende og udstationerede i højrisikoområder som tropisk Afrika, enten hvis de ikke har råd til Malarone eller doxycyclin, eller som er borte i mere end seks måneder og ikke ønsker at tage Malarone eller doxycyclin i flere år. Det er vigtigt, at den rejsende orienteres grundigt om bivirkningerne, således at behandlingen med Lariam standses ved tegn på bivirkninger. Det er almindelig praksis at afprøve Lariam hjemmefra, således at der er givet mindst tre doser inden afrejsen. Der er anekdotiske beretninger om resistens over for Lariam i tropisk Afrika, men resistens er ikke veldokumenteret, og Lariam må derfor stadigvæk anses for at være effektivt i hele tropisk Afrika. Der er udbredt resistens mod Lariam i Thailand og Cambodia, og det kan derfor ikke anvendes til forebyggelse eller behandling her.

I en Cochrane-gennemgang af studier af Lariam til malariaforebyggelse sammenlignet med andre midler fandt man en højere forekomst af rapporterede symptomer hos Lariambrugere end hos placebobrugere, men ingen forskel i rapporterede symptomer, når Lariam blev sammenlignet med andre malariamidler [19].

Doxycyclin

Sammenlignende studier mellem Lariam og doxycyclin er udført på enten militært personel eller malariimmune personer, og resultaterne viser, at doxycyclin har samme effekt som Lariam [21-23]. Der er nogen usikkerhed om, hvor hyppigt man oplever fotoallergisk udslet ved brug af doxycyclin, og der er fundet tal på 3-15% af brugerne, men det skal igen understreges, at studierne ikke er udført på solbadende turister.

Man har erfaring med langtidsbehandling af patienter med acne vulgaris med tetracykliner og anvendelse til malariaforebyggelse i måneder burde ikke indebære større risiko hos voksne, ikkegravide. Kvinder kan opleve vaginal *Candida*-infektion og bør informeres om dette, evt. medgives canesten til selvbehandling. I en undersøgelse har man påvist, at doxycyclin-monohydratsaltet (Vibradox) gav signifikant færre bivirkninger end doxycyclinhyklat (ikke registreret i Danmark), der tidligere var den mest almindelige formulering [24].

Børn og gravide

Valg af midler til malariaforebyggelse hos børn og gravide fremgår af **Tabel 1**. Chloroquin og proguanil har været anvendt i over 50 år, uden at man har registreret teratogene bivirkninger, og begge midler anses for at kunne anvendes under graviditet og til børn i alle aldre inklusive spædbørn. Proguanil er en folinsyreantagonist, og ud fra teoretiske overvejelser bør man give tilskud af folinsyre til gravide, der anvender proguanil som malariaforebyggelse.

Der savnes erfaring med Malarone under graviditet, men har man anvendt Malarone og finder ud af, at man har været gravid under anvendelsen, er det ikke indikation for abort. Malarone findes som børnetabletter med en kvart styrke og anbefales til børn med en kropsvægt på ned til 11 kilo. Tabletterne er filmovertrukket og kan ikke deles, og Malarone findes ikke som mikstur, hvorfor det ikke kan doseres sikkert til børn, der vejer mindre end 11 kilo. Der findes et sammenlignende studie af Malarone og Lariam til børn, hvori det blev påvist, at Malarone var veltålt [25]. Hvis en gravid utilsigtet anvender malariamidler under graviditeten, anses det ikke for at være en abortindikation.

Ifølge WHO kan Lariam anvendes efter 16. graviditetsuge, hvor der ikke længere er risiko for teratogene bivirkninger, men også her savnes der konkrete data, der viser, om det er skadeligt for fostret. Anvendelse af Lariam under første trimester anses normalt ikke for indikation for afbrydelse af graviditeten [8]. Lariam findes ikke som mikstur, og tabletterne har krydskærv, og kan derfor ikke doseres sikkert i mindre end en kvart voksendosis. Selv om WHO anfører, at Lariam kan anvendes til børn med en kropsvægt ned til 5 kg, bør man være forsigtig og diskutere dette grundigt med forældrene, da doseringen bliver upræcis, hvis man skal til at dele tabletterne i mindre dele end kvarte.

Tetracykliner (herunder doxycyclin og Vibradox) er helt kontraindiceret til børn under 12 år og gravide. Konklusionen er derfor, at man i dag ikke kan tilbyde gravide kvinder før 16. graviditetsuge og børn med en kropsvægt på under 11 kilo en effektiv profylakse ved rejser til malariaområder med *P. falciparum*, der er resistent over for chloroquin og proguanil.

Korrespondance: *Jørgen Eskild Petersen*, Infektionsmedicinsk Afdeling, Skejby Sygehus. Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N. E-mail epf@sks.aaa.dk

Antaget: 10. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002;347:13-8.
2. Marbiah NT, Petersen E, David K et al. Control of clinical malaria due to *Plasmodium falciparum* in children in an area of rural Sierra Leone with perennial transmission: a community-wide trial of lambda-cyhalothrin-impregnated mosquito nets alone and/or with fortnightly dapson/pirimethamine/placebo chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:1-6.
3. The Cochrane Library Issue 3, 2005.
4. Kofoed K, Petersen E. The efficacy of chemoprophylaxis against malaria with chloroquine plus proguanil, mefloquine and atovaquone plus proguanil in travellers from Denmark. *J Trav Med* 2003;10:150-4.
5. Phillips-Howard PA, Radalovicz A et al. Risk of malaria in British residents returning from malarious areas. *BMJ* 1990;300:499-503.
6. Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: when should we use it and what are the options? *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2004;2:89-102.
7. Askling HH, Nilsson J, Tegnell A et al. Malaria risk in travellers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:436-41.
8. <http://www.who.int/ith/> april 2005.
9. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003;327:1078-83.
10. Petersen E, Rønne T, Rønn A et al. Reported side effects to chloroquine, chloroquine plus proguanil and mefloquine as chemoprophylaxis against malaria in Danish travellers. *J Trav Med* 2000;7:79-84.
11. Shanks GD, Gordon DM, Klotz FW et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis against *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 1998;27:494-9.
12. Lell B, Luckner D, Ndjave M et al. Randomised-placebo controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998;351:709-13.
13. Sukwa TY, Mulnga M, Chisdaka N et al. A randomised, double-blind, placebo controlled field trial to determine the efficacy and safety of malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:521-5.
14. Högh B, Clarke PD, Camus D et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double blind study. *Lancet* 2000;356:1888-91.
15. Petersen E. The safety of atovaquone/proguanil in long-term malaria prophylaxis of nonimmune adults. *J Travel Med*. 2003;10(suppl 1):S13-5.
16. Rieckmann KH, Trenholme GM, Williams RI et al. Prophylactic activity of mefloquine hydrochloride (WR 142.490) in drug resistant malaria. *Bull WHO* 1974;51:375-7.
17. Pearlman EJ, Dobertstyn EB, Sudsok S et al. Chemosuppressive field trials in Thailand. IV. The suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitemias by mefloquine (WR 142.490), a 4-quinolinemethanol. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:1131-7.
18. Helligren U, Angel VH, Bergqvist Y et al. Plasma concentrations of sulfadoxine-pyrimethamine, mefloquine and its main metabolite after regular malaria prophylaxis for two years. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:356-7.
19. Croft AMJ, Garner P. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4, 2000 Art. No.: CD000138. DOI: 10.1002/14651858.CD000138.
20. Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD et al. Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalaria prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996;313:525-8.
21. Shanks GD, Roessler P, Edstein MD et al. Doxycycline for malaria prophylaxis in Australian soldiers deployed to United Nations missions in Somalia and Cambodia. *Mil Med* 1995;160:443-5.
22. Boudon D, Martet G, Pascal B et al. Efficacy of daily antimalarial chemoprophylaxis in tropical Africa, using either doxycycline or chloroquine-proguanil: a study conducted in 1996 in the French Army. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93:3002-3.
23. Ohrt C, Richie TL, Widjaja H. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. *Ann Intern Med* 1997;126:963-72.
24. Pagès F, Boutin JP, Meynard JB. Tolerability of doxycycline monohydrate salt vs. chloroquine-proguanil in malaria chemoprophylaxis. *Trop Med Intl Health* 2002;7:919-24.
25. Overbosch D, Schilthuis H, Bienle U et al. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1015-21.