



UPPSALA
UNIVERSITET

Malaria - på väg tillbaka till Sverige?

Elin Carlsson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Infektionssjukdomar som malaria och HIV har en enorm påverkan på jordens befolkning, inte bara p. g. a. det stora antal dödsfall de orsakar utan även därför att ett lands sjukdomsfrekvens starkt påverkar dess ekonomiska utveckling och sociala stabilitet. En mängd faktorer påverkar spridningen av infektionssjukdomar, bl. a. klimatet. Vårt klimat förändras nu, och det har observerats att en del vektorburna sjukdomars spridningsområden ändrats, men än så länge finns inget bevisat samband mellan dessa förändringar. Även vårt resande har ändrats. Allt fler människor reser till malariaendemiska länder, och antalet fall av importerad malaria ökar. En viss oro finns för att förändringar som dessa skulle kunna föra med sig att en ny malariaepidemi bryter ut i Sverige. Ett flertal studier har utförts och risken för en ny epidemi verkar liten, men mer forskning krävs för att kunna dra säkra slutsatser om malarians framtid och vilka faktorer som är avgörande för sjukdomens vara eller icke vara.

Inledning

Malaria är en världens tre största infektionssjukdomar, tillsammans med HIV och TBC. Sjukdomen finns i över 100 länder, hälften av världens befolkning lever i områden med hög smittrisk, mer än 200 miljoner människor smittas varje år, och minst en miljon människor dör till följd av malariainfektioner. Majoriteten av dödsfallen inträffar bland barn under 5 år. (54) Trots detta, och trots att resistens mot de vanligaste malarialäkemedlen blir allt vanligare, läggs endast drygt 0,4 % av hela världens biomedicinska forskningsmedel på malarieforskning (30).

Malaria är inte en specifikt tropisk sjukdom, utan har snarare bit för bit begränsats till tropikerna under 1900-talet, genom social och ekonomisk utveckling och förbättrad sjukdomskontroll (21). Under de senaste åren har dock antalet malariefall ökat igen, och sjukdomen har uppträtt i en del områden där den har varit utrotad. Viss oro finns därför att malaria är en återuppstående sjukdom. (19) Under juli till september 2007 rapporterades omkring 200 fall av chikungunyavirus (CHIKV; ett virus som orsakar akut dengueliknande feber) i två byar nära varandra i Italien. Smittan spårades tillbaka till en man av indiskt ursprung som hade hälsat på en släkting i en av byarna. CHIKV är en vektorburen infektionssjukdom liksom malaria, och sprids av myggor av släktet *Aedes*. Detta sjukdomsutbrott visar att den ökande globaliseringen medför en faktisk risk att sjukdomar ska spridas från endemiska tropiska områden till icke-endemiska tempererade områden där vektorer för tropiska sjukdomar förekommer. (41)

Malaria genom historien

Parasitinfektioner har följt människan under artens hela utveckling. För 15 000 år sedan, i slutet av den senaste istiden, hade människan spridits från Afrika och befolkat i stort sett hela jordytan. Med sig hade de en del parasiter, "arvegods" (parasiter ärvda från människans primatförfäder i Afrika), och andra fick de med sig på vägen, "souvenirer" (parasiter överförda från andra djur som människorna kommit i kontakt med). Uppkomsten av boplatser och städer förenklade smittspridningen mellan människor, och öppnandet av handelsvägar resulterade i en än vidare spridning av parasitinfektioner. Slavhandeln tog parasiter från den gamla världen till den nya världen. Under de senaste decennierna har spridningen av HIV och AIDS, och immunosuppressionen som dessa infektioner orsakar, resulterat i att ett antal opportunistiska parasitinfektioner har etablerats världen över. (7; 11)

Som sjukdom sett är malaria alltså mycket gammal. Det finns dokumenterade fall av ett mycket karaktäristiskt malariasymptom – cykliskt återkommande feberattacker – från alla historiska civilisationer; från Kina 2700 f. Kr. fram till 1800-talets Europa. En verklig förståelse för malarian och dess orsak fick man dock inte förrän framåt slutet av 1800-talet, då "the germ theory" (teorin att alla smittsamma sjukdomar orsakas av mikroorganismer) etablerades av bl. a. Louis Pasteur och mikrobiologen föddes. (7; 11)

Malariaparasiten

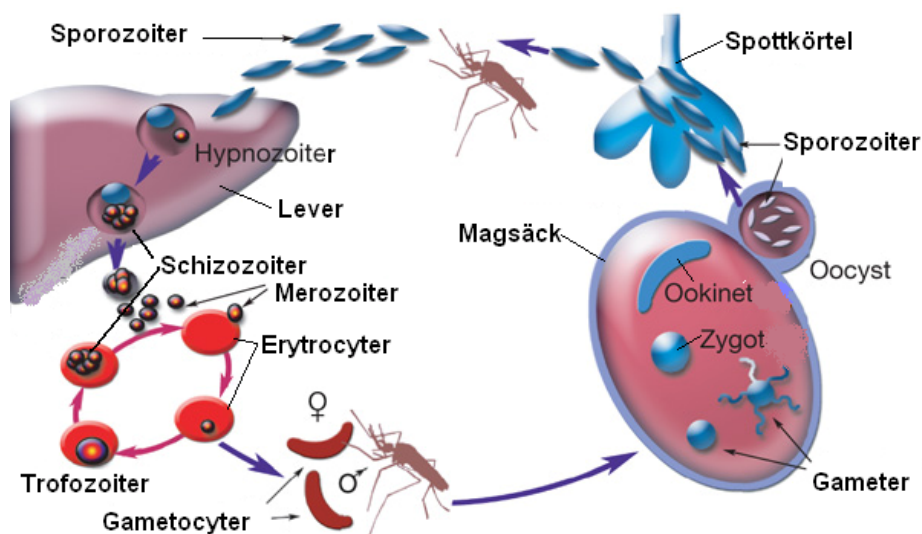
Malaria orsakas av protozoer (encelliga parasiter) av släktet *Plasmodium*. Det finns mer än

100 olika arter av *Plasmodium*, som infekterar olika vertebrater (både fåglar och däggdjur). (15) Fyra arter infekterar människor: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* och *P. ovale*. Infektioner orsakade av *P. knowlesi*, en art som annars främst infekterar *Macaca*-apor, har också rapporterats. Av dessa fem är *P. falciparum* den viktigaste; den orsakar majoriteten av alla malariainfektioner i Afrika, och mellan 80 och 90 % av världens dödsfall i malaria. (22; 46)

Livscykel

Livscykeln är i princip densamma hos samtliga arter av *Plasmodium* som infekterar människor. Den omfattar alltid två olika värdar, med en asexuell fas (**schizogoni**) i hepatocyter (leverceller) och erythrocyter (röda blodkroppar) hos vertebrater, och en sexuell fas (**sporogoni**) i myggor av släktet *Anopheles* (de så kallade malariamyggorna) (Fig. 1.). Under den asexuella fasen får parasiterna sin näring från värdens blod och vävnader, och under den sexuella fasen är den främsta näringskällan hemolymfa (cirkulationsvätska som inte cirkulerar i slutna kärl utan fritt värdmyggans kroppshåla (12)). Kombinationen av två olika värdar, och flera olika utvecklingsstadier i de respektive värdarna, gör malariaparasitens livscykel komplex, vilket kräver en mycket specialiserad biologi hos parasiten. (52)

Anopheles är alltså parasitens primära värdorganism, och även dess vektor (smittspridare). Det finns omkring 400 arter av *Anopheles* världen över. Av dem kan 60 överföra malaria under naturliga förhållanden, men endast 30 har någon större betydelse. De mest effektiva vektorerna är *A. gambiae*-komplexet och *A. funestus*. (17) *A. gambiae* är den vanligaste vektorn (4), och även den art som är mest spridd i tropiska Afrika. Närvaron av *A. gambiae* är en stor del av anledningen till den enorma spridningen av malaria i Afrika; *A. gambiae* lever länge och är starkt antropofil (föredrar att suga blod från människor), vilket gör den mycket effektiv som smittspridare. Hur länge vektorn lever är mycket viktigt, eftersom den del av parasitens livscykel som sker i vektorn tar mellan en vecka och en månad, beroende på den omgivande temperaturen. (17) Om *A. gambiae* inte finns naturligt i ett område kan dock *Plasmodium* anpassa sig till att använda en annan art inom släktet som vektor (52). Detta bidrar till att malaria har olika spridningsmönster i olika delar av världen, eftersom olika arter av *Anopheles* har olika beteendemönster. Endast honmyggor är inblandade i spridningen av malaria, eftersom hanarna inte suger blod. (18)



Figur 1. Malariaparasitens livscykel. Omarbetad från (58).

Schizogoni

En malarieinfektion hos en människa börjar med ett bitt från en smittad *Anopheles*-mygga. Vid bittet injicerar myggan saliv, som innehåller ämnen som utvidgar blodkärlen och hindrar blodet från att koagulera, men som hos en smittad mygga även innehåller parasiter i det första stadiet av den asexuella fasen av livscykel; **sporozoiter**. Sporozoiterna tar sig via blodomloppet till levern, där de tar sig in i hepatocyterna. I hepatocyterna genomgår parasiterna asexuell förökning, kallad schizogoni eller merogoni, och bildar stora mängder dotterceller, **merozoiter**. *P. ovale* och *P. vivax* sporozoiter kan även gå in i en vilofas, där de istället för att genomgå omedelbar schizogoni bildar **hypnozoiter**, som kan ligga vilande i hepatocyterna i månader, till och med år. *P. falciparum* och *P. malariae* bildar aldrig hypnozoiter. (5; 35)

Sporozoiter som bildar merozoiter kallas **schizozoiter**. Efter en dryg vecka brister schizozoiten och merozoiterna släpps ut i blodomloppet, varifrån de invaderar erythrocyterna och bildar parasitens ringform, **trofozoiter**. I erythrocyterna bildar de flesta trofozoiterna nya schizozoiter, som i sin tur bildar nya merozoiter. Nybildade merozoiter släpps ut var 48:e till 72:a timme (beroende på *Plasmodium*-art), och invaderar nya erythrocyter. Några få trofozoiter bildar förstadiet till gameter (könsceller); **gametocyter**. (5; 35)

Sporogoni

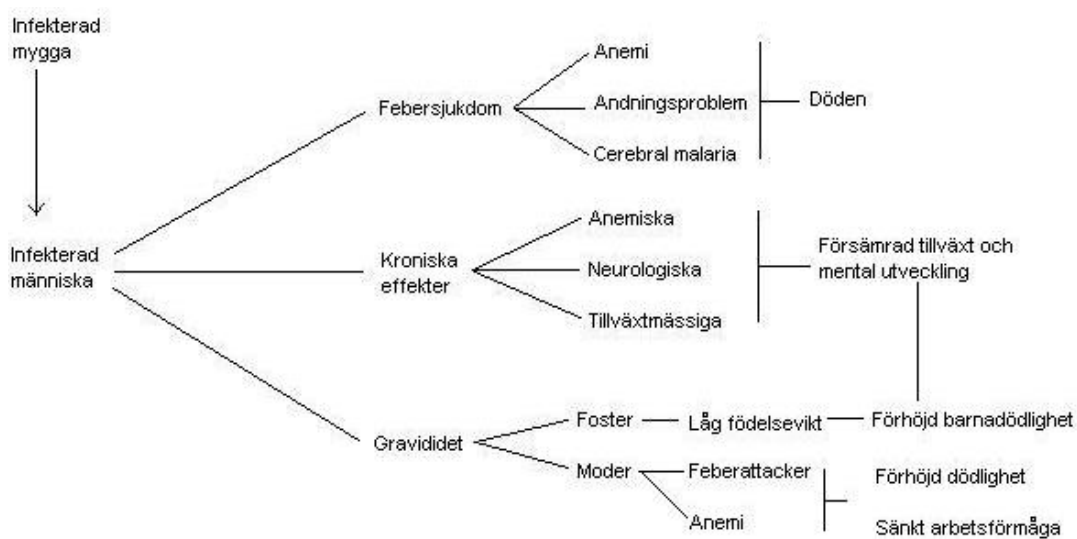
En mygga blir smittad då den suger blod från en infekterad människa, vars blod innehåller *Plasmodium* gametocyter. I värdmyggans mag-tarm-kanal aktiveras gametocyterna och bildar honliga och hanliga gameter, vilka sammansmälter och bildar diploida **zygoter**. Detta är det enda diploida stadiet i *Plasmodiums* livscykel. Zygoterna utvecklas till **ookineter** vilka penetrerar värdmyggans tarmvägg och bildar **oocyster**, tjockväggiga strukturer mellan epitelet och basalmembranet, där nya sporozoiter bildas. När oocysten brister släpps sporozoiterna ut i värdmyggans kroppshåla, varifrån de migrerar till spottkörtlarna. När värdmyggan suger blod från en människa nästa gång injiceras sporozoiterna i en ny mänsklig värd, och den asexuella cykeln börjar om. (5; 35) Hela sporogoni-stadiet tar vanligtvis 10 till 28 dagar, beroende på art, men cykeln är helt beroende av den omgivande temperaturen eftersom *Anopheles* är poikiloterma (kroppstemperaturen varierar beroende på den omgivande temperaturen) (52). Optimal temperatur för sporogoni är 25 till 30° C, vid lägre temperaturer går sporogonins hastighet ner, och under 16° C avstannar den helt (4).

Symptom och patogenes vid malarieinfektion

En malarieinfektion kan leda till en helt symptomlös parasitinfektion, normal klinisk malaria med feberattacker, allvarlig klinisk malaria med neurologiska symptom, eller döden (Fig. 2.). De kliniska symptomen kan variera mycket, beroende på en mängd olika faktorer relaterade både till parasiten (art, geografiskt ursprung, et c.) och till värden (ålder, immunstatus, eventuell undernäring, graviditet, et c.) Symptomen kan även vara svåra att skilja från andra febersjukdomar och virusinfektioner, exempelvis influensa. I kombination med att det krävs laboratorieutrustning för att ställa en säker diagnos blir ofta diagnostisering av en malarieinfektion osäker. (4)

De vanligaste symptomen är plötslig feber följt av frossa, illamående, värk i kroppen, samt

kräkningar och diarré. Det mest typiska symptomet är de cykliskt återkommande feberattackerna som varar i några timmar. (46) Feberattackerna uppkommer när erythrocyterna sprängs för att släppa ut nybildade merozoiter vilket släpper ut antigener, så kallade malariatoxiner (främst proteiner från parasiterna), i blodet vilket i sin tur aktiverar immunförsvaret (33). När merozoiterna har invaderat nya erythrocyter, och immunförsvaret har rensat kroppen från toxiner försvinner symptomen till dess parasiterna har genomgått en ny förökningscykel. Längden på febercyklerna beror alltså på längden på den asexuella förökningscykeln i erythrocyterna, och febercyklerna är därför olika långa beroende på vilken art som har orsakat infektionen. Generellt orsakar *P. vivax*, *P. falciparum* och *P. ovale* 48-timmarscykler, och *P. malariae* 72-timmarscykler. Längden på febercyklerna, hur tydliga cyklerna är, och hur allvarliga sjukdomssymptomen är beror dock även till stor del på hur synkroniserade de asexuella förökningarna är, d. v. s. mängden erythrocyter som sprängs samtidigt. (55; 46)



Figur 2. Symptom av malariainfektion. Omarbetad från (4).

Vid en allvarlig malariainfektion (vanligtvis orsakad av *P. falciparum*) är dock symptomen ofta kontinuerliga, och sjukdomstillståndet kan förvärras mycket snabbt. Cerebral malaria, ett sjukdomstillstånd som kännetecknas av extremt sömnbehov eller koma, är den mest välkända formen av allvarlig malaria. De första kliniska symptomen av cerebral malaria är huvudvärk, krampanfall och varierande medvetandegrad, vilka snabbt förvärras och leder till koma; patologiska tecken är främst hjärnkapillärer blockerade av parasitinvalderade erythrocyter. (18; 27) Vid infektion med övriga arter är symptomen oftast betydligt mildare, och de karaktäristiska cykliska feberattackerna och temperaturkurvorna är vanligen relativt tydliga (55; 46).

Malariainfektion orsakar även anemi hos den infekterade patienten, eftersom parasiterna förstör de röda blodkropparna. Infekterade röda blodkroppar förstörs också av patientens immunförsvaret. (18)

När blodkropparna sprängs släpps dessutom hemoglobin fritt i blodet och täpper igen tunna blodkärl, vilket bland annat kan skada blodtillförseln till hjärnan och orsaka problem med njurarna. Njurproblem orsakas främst av *P. falciparum* och *P. malariae*. De kliniska symptomen varierar från tillfällig eller mild glomerulonefrit (inflammatoriskt tillstånd i glomeruli, orsakat av antigen-antikropsreaktion) till akut njursvikt, men kliniska symptom

kan även saknas helt. (10) Blodkärl täpps även till av att parasiterna (främst *P. falciparum*) producerar ett protein (PfEMP1; *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1) som uttrycks på ytan av de röda blodkropparna, ett slags "proteinkluster" som gör att cellerna dels klumpar ihop sig, dels fäster vid kärlväggarna. Troligtvis är detta en evolutionär anpassning hos parasiten för att motverka att blodkropparna passerar igenom mjälten, där infekterade blodkroppar angrips av immunförsvaret. (6)

Inkubationstiden för en malariainfektion är i regel två till fyra veckor, beroende på vilken art av *Plasmodium* som orsakat infektionen, men i undantagsfall kan inkubationstiden uppgå till flera år eftersom vissa arter av *Plasmodium*, som nämnts ovan, kan ligga vilande i kroppen i flera år (46).

Malariainfektion vid graviditet

Risken att infekteras av malaria ökar kraftigt i samband med graviditet eftersom kvinnan då av okända anledningar delvis förlorar den partiella immunitet som de flesta vuxna i endemiska områden har (17). De kliniska symptomen på malaria vid graviditet beror mycket på kvinnans immunstatus, vilken i sin tur beror på hennes exponering för malaria under de senaste 5-10 åren. Infektionen är dock ofta symptomlös hos kvinnor från endemiska områden, vilket ökar riskerna för både modern och barnet eftersom obehandlad infektion i samband med graviditet leder till ökad risk för missfall eller dödfödsel (på grund av feber hos modern) och spädbarnsdödlighet (på grund av låg födelsevikt). Det finns också en viss risk för parasitinfektion i placenta vilket kan leda till att barnet föds med parasitinfektion (congenital malaria). (4; 43; 57)

Diagnostisering och behandling av malariainfektion

Säker diagnos av en malariainfektion kan endast ställas genom mikroskopisk undersökning av blodutstryk, vilket leder till stora svårigheter att diagnostisera malaria i de områden där den förekommer mest: på landsbygden i utvecklingsländer (46). På grund av detta är det mycket vanligt att patienter som behandlas för malaria egentligen lider av någon annan infektion, och vice versa, att många malariainfektioner diagnostiseras som något annat. I många fall diagnostiseras de inte alls, då en stor andel av alla som infekteras aldrig kommer i kontakt med hälso- och sjukvården, antingen på grund av att man inte har råd att betala för läkarvård, eller för att närmaste läkare helt enkelt finns för långt bort. (18)

I malariaendemiska områden är det också vanligt med en partiell immunitet (vid långvarig exponering för smitta blir äldre barn och vuxna fortfarande infekterade, och kan få lätt feber i samband med infektionen, men de utvecklar sällan allvarliga symptom) (43), vilket gör att en individ som uppvisar malarialiknande symptom kan ha malariaparasiter i kroppen, utan att det är dessa som faktiskt orsakar symptomen (18).

Behandling av malariainfektion inriktas främst på att döda parasiter i blodet. Det finns ett flertal läkemedel med olika verksamma substanser. Prototypen för malarialäkemedel är klorokin, en kininbaserad substans. Klorokin dödar parasiterna under erythrocytstadiet, men hur detta sker är inte helt känt. Substansen kan användas både för att förebygga och behandla malariainfektion. Folsyraantagonister (hämmare av enzymet dihydrofolatreduktas (tetrahydrofolatdehydrogenas), som omvandlar dihydrofolat till tetrahydrofolat) som sulfadoxin och pyrimetamin kan också användas, och ges ofta i kombination med varandra.

(18; 55; 57) Klorokin och folsyraantagonister som sulfadoxin och pyrimetamin är billiga och säkra, och används därför fortfarande i många malariaendemiska områden. Den ökande resistensen gör dem dock mindre effektiva, och ett alltför utbrett användande av dem riskerar att öka förekomsten av resistenta parasiter ännu mer. (58)

Den nyaste behandlingsmetoden är artemisininbaserade kombinationsbehandlingar (ACT; artemisinin-based combination therapy) där syntetiska derivat av artemisinin (en substans som utvinns ur *Artemisia annua*, en asiatisk malörtsväxt) ges i kombination med en annan substans för att förlänga verkningstiden. Vid kombinationsbehandlingar är det viktigt att de olika komponenterna har ungefär samma halveringstid så att parasiten inte exponeras för en enskild komponent ensam under en längre period, eftersom det ökar risken för att parasiten utvecklar resistens mot komponenten. (18; 55; 57) Artemisininbaserade läkemedel är effektiva, men har däremot en kort halveringstid och är kemiskt komplexa; syntetisering av dessa substanser är därför än så länge kostnadskrävande och komplicerade (58). Resistens har påvisats mot alla malarialäkemedel utom artemisininderivat, och WHO avråder därför starkt från behandling med enbart artemisininderivat för att minska risken att resistens uppkommer även mot dessa (18; 55; 57). Primakin (en aminokinolin) är den enda substans som har verklig effekt vid infektion med *P. vivax* (58).

Vissa antibiotika (vanligen doxycyklin, ett tetracyklinderivat) kan också användas för behandling av malariainfektion, främst vid resistens mot andra läkemedel (45; 14).

Feldiagnostisering och överdiagnostisering blir ett allt större problem i samband med den ökande resistensen mot malarialäkemedel, eftersom användande av dessa läkemedel i onödan kan leda till utveckling av nya resistenta parasitstammar. Att hitta en rimlig balans mellan presumtiv behandling (medicinsk behandling av troliga men odiagnostiserade malariafall) för att möjliggöra snabb behandling och försöken att reducera överförskrivningen av malarialäkemedel är en utmaning för framtiden. Ett annat problem är att det blir allt viktigare att inte bara ställa en säker diagnos, utan också att fastställa vilken art som orsakar infektionen, eftersom olika arter av *Plasmodium* har utvecklat resistens mot olika läkemedel, och olika behandlingar alltså krävs för olika infektioner. (18; 55; 57)

Förebyggande av malariainfektion

I princip kan man som individ förebygga malariainfektion på två sätt: genom att använda kemoprofylax (ordination av läkemedel i förebyggande syfte), och genom att skydda sig mot myggstick. Inom malariaendemiska områden är även vektorkontroll (kontrollmetoder för att minska antalet vektormyggor i ett område) en delvis effektiv metod för att minska antalet infektioner. (4)

Kemoprofylax

Kemoprofylax används främst av personer från icke-endemiska områden då de befinner sig i endemiska områden. Det finns ett flertal profylaktiska läkemedel, och vilket eller vilka som är lämpliga att använda beror på det aktuella malarialäget, och känslighetsmönster och eventuell resistens hos de arter av *Plasmodium* som förekommer i området som skall besökas. Hur länge man skall vara i området, och vad man skall göra där påverkar också typen av profylax. (46; 57) De läkemedel som används för profylax är i huvudsak Klorokinfosfat Recip

(klorokinbaserat), Lariam® (baserat på meflokin, ett kininderivat), Paludrine® (baserat på proguanil, en biguanidförening), samt Malarone® (en kombination av proguanil och naftalenföreningen atovakvon). Medicinsk profylax är i sig ingen garanti för att man inte drabbas av en infektion när man slutar ta läkemedlet i fråga, varför kemoprofylax alltid bör tas under en kortare eller längre period (beroende på läkemedel) efter det att man har kommit hem från resan, för att minska risken för att parasiter finns kvar i kroppen. (45; 14)

Användning av kemoprofylax i endemiska områden har visats minska mortalitet (dödlighet) och morbiditet (sjuklighet) orsakade av malaria kraftigt, men är svår att upprätthålla över längre perioder, kan öka läkemedelsresistensen, och även förhindra uppkomsten av naturlig immunitet. Kemoprofylax under graviditeten (IPTp; intermittent preventive therapy in pregnancy), har dock visats minska risken för anemi hos kvinnan och öka barnens födelsevikt, och användning av detta i områden med medelhög till hög smittspridning rekommenderas av WHO. Olyckligtvis är effekten av IPTp reducerad hos HIV-positiva kvinnor. (43; 18)

Vektorkontroll

Genom att skydda sig mot myggstick kan man minska risken att drabbas av malaria och andra insektsöverförda smittor. Enklast är att bära heltäckande kläder, och använda myggmedel. På natten bör man ligga under myggnät. (46) Försök i endemiska områden med myggnät behandlade med insektsgift (ITN; insecticide-treated net) har visat att dessa minskar både barnadödligheten och det totala antalet malariainfektioner under en period av 1-2 år, samt att skyddet sträckte sig även till närliggande hus utan ITN. Problemet med ITN är att de än så länge måste impregneras om regelbundet, något som är svårt att genomföra praktiskt i många malaria-endemiska områden, speciellt om användarna måste betala för det. Troligen kan problemet lösas genom utveckling av långtidsverkande insektsgifter, eller nät där insektsgift är inkorporerat i nätets fibrer. (18; 56) Ett annat problem är att användande av impregnerade nät kan förhindra uppkomsten av den naturliga immunitet som förekommer hos invånare i endemiska områden (31).

Trots att användande av ITN har påvisad effekt, och dessutom är en relativt kostnadseffektiv metod, har det visat sig svårt att åstadkomma någon större spridning av användandet. I de flesta länder i subsahariska Afrika (där huvuddelen av världens malariainfektioner sker) är det bara en liten andel av dem som borde skyddas av ITN som faktiskt använder dem. Utdelning av gratis ITN, ofta i kombination med andra folkhälsoprojekt som exempelvis vaccinering, skulle troligen öka andelen användare kraftigt och ha en begränsande effekt på malariaspridningen men skulle även kräva mycket stora bidrag. (18)

Resistens har även påvisats hos värdmyggan, framförallt mot pyretrider (syntetiska versioner av pyretriner, ett ämne som produceras av blommor av släktet *Chrysanthemum*), men framsteg har gjorts med att identifiera nya insektsgifter att använda för behandling av myggnät, och även andra material. En annan metod för att undvika resistens hos värdmyggan skulle kunna vara att, i likhet med medicinsk kombinationsbehandling, använda blandningar av olika insektsgifter på näten. (18)

Bekämpning och spridningskontroll av vektormyggan har länge spelat en stor roll i försöken att utrota malaria. Främst har man använt sig av besprutning med insektsgifter, som till exempel DDT (diklor-difenyl-trikloretan), både inomhus och utomhus. (18; 56) Numera är användningen av DDT strängt kontrollerad av bl. a. WHO, främst p. g. a. de katastrofala effekter på miljön som DDT visade sig ha, men även till viss del av oro för toxiska effekter

på den mänskliga befolkningen där besprutning har skett. (53)

Andra metoder för kontroll av världmyggan har också visat sig vara effektiva i vissa situationer, exempelvis förändring av den lokala miljön (dränering av vattensamlingar där myggan kan föröka sig, o. dyl.) och hus byggda för att inte släppa in insekter. (18; 56)

Socioekonomiska effekter av malaria

Effekterna av malaria sträcker sig längre än bara direkta siffror på antal sjukdoms- och dödsfall. Malaria är lika mycket en orsak *till* fattigdom, som den orsakas *av* fattigdom. Länder med endemisk malaria, och länder med utbredd fattigdom och långsam/dålig ekonomisk utveckling är ofta de samma. (10) Detta visar naturligtvis inte ett direkt orsakssamband, men det är ett faktum många människor i de fattiga länder där malarian är mest spridd inte har de ekonomiska möjligheterna att behandla och förebygga sjukdomen. När de väl är smittade bidrar sjukdomen till att öka deras fattigdom, både direkt, då sjuka människor inte orkar arbeta, och indirekt, då den ekonomiska utvecklingen i endemiska länder påverkas mycket negativt av sjukdomen på många sätt (den vuxna befolkningen orkar inte arbeta, sjuka barn orkar inte gå till skolan, sjukdomsbehandling och sjukdomsförebyggande medför höga kostnader både privat och för samhället, ökad familjestorlek på grund av förväntad barnadödlighet och dålig tillgång till preventivmedel och abort medför även det ökade kostnader för samhället, et c.). (18; 30)

Malariainfektioner drabbar i hög grad unga människor och barn. De effekter sjukdomen därmed får på ett lands utbildningsnivå är därför en stor del i den totala påverkan sjukdomen får på ett lands ekonomiska utveckling, inte bara genom förlorade utbildningsdagar på grund av sjukdom, utan även därför att malaria (framförallt cerebral malaria) kan skada eller hindra den intellektuella utvecklingen. Som nämnts ovan tenderar även familjestorleken att öka i fattiga länder, vilket relativt sett ger varje barn mindre utbildningsresurser. En annan faktor är att i ett land med hög barnadödlighet finns det också risk att det inte satsas ekonomiskt på utbildning av barn som kanske ändå kommer att dö, vilket startar en ond cirkel; ett fattigt land har inte råd att skydda sin befolkning från sjukdomar eller ge dem den utbildning som behövs för en förbättrad ekonomisk utveckling, vilket leder till hög dödlighet, låg utbildningsnivå och fortsatt dålig ekonomisk utveckling och fattigdom. (3; 49)

Att hävda att utplåning av malaria direkt skulle leda till förbättrad ekonomisk utveckling och minskad fattigdom skulle dock vara en allt för stor förenkling av en mycket komplex socioekonomisk och epidemiologisk situation. Malaria är inte den enda dödliga sjukdom som fattiga människor riskerar att drabbas av, och det finns mängder av faktorer som påverkar ett lands ekonomiska situation. (3)

Epidemiologi

Epidemiologi är läran om sjukdomars utbredning i befolkningen, och om hur smittor sprids (Tab. 1).

Tabell 1. Nyckeltermerna inom malariaepidemiologi. ^a

Epidemiologisk typ	Definition
endemisk malaria	malaria förekommer naturligt i området
autokton malaria	malariainfektion orsakad i ens hemområde
importerad malaria	malariainfektion efter smitta i ett område med inhemsk malaria
introducerad malaria	sekundärt sjukdomsfall; smittad lokalt, men smittan är ursprungligen importerad
inducerad malaria	infektion genom smittad blodtransfusion, smutsiga nålar, et c.
anophelism (utan malariainfektioner)	<i>Anopheles</i> förekommer naturligt i området, men är inte smittade av malaria och sprider inga infektioner

^a Omarbetad från Malaria in Armenia (<http://www.malaria.am/eng/epidemiology.php>).

Malariainfektion går både att förebygga och behandla. Men både förebyggande av infektion och kontroll av smittspridningen försvåras av fattigdom (dåligt utbyggd infrastruktur försvårar transport av läkemedel o. dyl., dåligt utrustade kliniker eller inga kliniker alls på landsbygden där de flesta sjukdomsfallen inträffar, et c.). Många andra faktorer påverkar också smittspridningen och möjligheterna att kontrollera den allt mer; klimatet, både normala variationer och den globala uppvärmningen, befolkningsökningen, krig och oroligheter i endemiska områden, patologisk samverkan med HIV och andra infektioner, resistens mot malarialäkemedel och insektsmedel, och ökat resande, både inom endemiska områden och från icke-endemiska områden till endemiska. (18; 46; 57)

Demografiska faktorer

För en vektorburen sjukdom som malaria är den andel av befolkningen som riskerar att smittas av malaria direkt beroende av den andel av befolkningen som lever i malaria-endemiska områden, samt graden av endemicitet i dessa områden. Andelen av den globala populationen som lever under malariarisk har minskat under hela 1900-talet, men samtidigt har jordens totala befolkning ökat från omkring 1 till 6 miljarder, vilket innebär att i absoluta termer har antalet personer under smittrisk ökat konsekvent från 0,9 till 3 miljarder över samma period (omkring 1900-2002). Den överväldigande majoriteten av dessa lever i Afrika och Sydostasien. Det enda område där det har skett en konsekvent minskning av populationsandelen som riskerar smitta är den europeiska regionen. I den amerikanska regionen har befolkningsandelen under smittrisk hållit sig relativt stabil, främst eftersom befolkningsökningen har kompenserat för den relativt kraftiga förbättringen av sjukdomskontroll under 1900-talet. (21; 46; 57)

Värd-, vektor- och parasitfaktorer

Ett flertal faktorer relaterade till värden (människan), vektorn (*Anopheles*) och parasiten själv påverkar malarians geografiska spridning och hur allvarliga konsekvenser sjukdomen får för en smittad individ, ett endemiskt område, eller globalt. Mänskliga populationer som lever i malaria-endemiska områden kan vara olika känsliga för infektion och uppvisa olika grader av

kliniska symptom vid olika specifika tidpunkter. Vad som avgör en populations infektionskänslighet är främst genetiska faktorer, medan immunstatusen hos en individ eller en population avgör det kliniska svaret på infektion. Genetiska faktorer som visats påverka känsligheten för malariainfektion är främst mutationer som påverkar erytrocyterna, exempelvis sickelcell-anemi. En individs eller en populations immunstatus påverkas främst av socioekonomiska faktorer, som nämnts ovan, men även av individuella faktorer såsom graviditet och eventuella andra infektioner, och naturligtvis även här genetiska faktorer. (4; 46; 57)

Den genetiska variationen hos parasiterna är stor, både inom och mellan arterna, troligen på grund av det hårda selektionstryck som immunförvaret hos människa och *Anopheles* skapar i kombination med behandling med olika läkemedel. Den genetiska variationen påverkar smittspridningen och den kliniska presentationen av infektion hos olika åldersgrupper. (4) Samtidig infektion med olika arter av *Plasmodium*, vilket förekommer relativt ofta i områden där flera arter samexisterar, påverkar också spridning och symptom (44).

Socioekonomiska, politiska och miljöfaktorer

Malaria sprids främst i tropiska områden, där den höga temperaturen, den ofta kraftiga nederbörden, och den höga luftfuktigheten främjar vektormyggans livslängd och förökning, samt ökar sporogonins hastighet (17).

Mänsklig bebyggelse och den ökade urbaniseringen leder dels till att fler människor samlas på samma ställe vilket ökar smittspridningen, men även till att terrängen förändras på ett sätt som främjar förekomsten av *A. gambiae*. Myggan förökar sig snabbt i små och stora ansamlingar av stillastående varmt vatten, sådana som bildas överallt där jordbruk praktiseras, byggnadsarbeten pågår, et c. (4)

Förbättring av utbildning och av sociala och ekonomiska förhållanden minskar risken för malaria, likaså förbättring av allmän hygien och folkhälsa. Åtgärder som troligen har haft stor effekt på smittspridningen inkluderar igenfyllning av träsk, samt eliminering av öppna dräneringsdiken och andra öppna vattensamlingar i närheten av bebyggelse. Ekonomiska och utbildningsmässiga förbättringar tillsammans med effektivt användande av DDT och andra insektsgifter har troligen haft ännu större påverkan på malariabördan i tempererade områden. De nuvarande strategierna för kontroll och förebyggande av malaria inkluderar individuell skydd genom förbättrade möjligheter till snabb medicinsk behandling och genom arbete för ökat användande av impregnerade myggnät, samt vektorkontroll. Stor fokus ligger även på utveckling av ett eller flera vacciner mot malaria. (4; 49)

Interaktion med HIV

Patologiska interaktioner mellan HIV och malaria hos dubbelinfekterade patienter har påvisats. Malariainfektion ökar virusbelastningen (den mätbara mängden viruspartiklar i blodet) hos HIV-infekterade patienter, och HIV-infektion ökar kraftigt mottagligheten för malariainfektion, troligen på grund av den immunosuppression som orsakas av HIV-infektion. I Afrika uppskattas 40 miljoner människor vara infekterade med HIV, och det finns en ansevärd geografisk överlappning mellan de två infektionernas spridningsområden, främst i subsahariska Afrika. Att länka samman sjukvården för HIV och malaria skulle därför vara fördelaktigt, exempelvis genom att se till att HIV-infekterade personer använder impregnerade myggnät för att skydda sig mot malariainfektion. (1)

Klimatfaktorer

Naturliga ekosystem anpassar sig till de varande klimatförhållandena, eftersom dessa vanligen ändras långsamt över tiden. Även vektorburna sjukdomar är mycket känsliga för klimat och temperatur. (28) Som nämnts ovan sker ingen sporogoni i vektormyggan vid temperaturer under 16 till 18° C. Nederbördsförhållanden och luftfuktighet är en annan viktig faktor vid smittspridning. (7)

Att vårt klimat nu förändras är ingen nyhet. Den globala medellandtemperaturen har ökat med $0,6 \pm 0,2^\circ \text{C}$ sedan mitten av 1800-talet, och klimatfenomen som El Nino orsakar stora förändringar av nederbördsförhållandena. Klimatförändringarna verkar vara starkast i norra hemisfären. (26; 28; 50) Hypoteser har lagts fram om att dessa förändringar skulle kunna orsaka en ökning av den globala spridningen av främst vektorburna sjukdomar (49).

Klimatförändringars biologiska effekter har delats upp i fyra kategorier. En av dem är effekter på distributionen; reaktioner på förändringar i medeltemperatur och nederbördsförhållanden. (24) Med tanke på vad som är känt om *Plasmodiums* och *Anopheles* livscyklar skulle det inte vara orimligt att tänka sig att en global temperaturhöjning och/eller förändrade nederbördsförhållanden skulle kunna förändra malarians spridningsområde. Det har också observerats att vissa vektorburna sjukdomars spridningsområden har ändrats. (28) Men observationen att klimatförändringar har skett samtidigt med förändringar hos vektorer och/eller patogener bevisar inte i sig ett orsak-verkan-samband. Framförallt saknas långvariga data (mer än 10 år) om infektions- och vektorspridning i områden där klimatförändringar har observerats och en reaktion på dessa skulle kunna ha skett. Alternativa förklaringar som socioekonomiska förhållanden, demografiska och miljömässiga faktorer är således fortfarande tillräckligt plausibla för att klimatförändringarnas roll ska kunna ifrågasättas. (34; 39) Det har även funnits tendenser att förenkla mekanismerna genom vilka klimatförändringar kan påverka smittspridning, t. ex. med mycket fokus på just temperaturförändringar, men allt mer tyder på att nederbördsförhållandena spelar en minst lika stor roll (28). Man bör också ta med i beräkningen att lokala miljöförändringar påverkar mikroklimatet, t. ex. påverkar avverkning av skog både temperaturen och avdunstningen från marken (och därmed luftfuktigheten); båda två faktorer som i sin tur påverkar infektionssjukdomars spridning. (34; 39)

Importerad och introducerad malaria

Resandet har ökat under de senaste decennierna; 80 miljoner människor reser varje år till tropiska områden på semester, i affärer, för att hälsa på släkt och vänner, eller av andra anledningar (47). Vad många inte tänker på är att resenärer kan agera vektorer för infektionssjukdomar när de reser över internationella gränser (51). Individer från länder med låg endemicitet är mer mottagliga för infektionssjukdomar än personer från endemiska områden (51), och hälsoproblem hos resenärer är därför mycket vanliga (tre av fyra resenärer i utvecklingsländer hade någon form av hälsoproblem under eller efter resan) (47). Importerad malaria hos resenärer är en ökande dödsorsak i icke-endemiska områden (52). Inom EU rapporteras 11 000 fall av malaria varje år, av vilka 8 000 är orsakade av *P. falciparum* (29).

Risken att som resenär infekteras av malaria beror på den allmänna förekomsten av malaria på destinationen, vilken tid på året resan företas och hur lång tid den pågår, vad resenären gör under resan samt resenärens individuella immunstatus och användande av medicinsk profylax och andra skyddsmedel. Den kumulativa risken att drabbas av en malariainfektion kan öka ju längre resenären stannar i ett endemiskt område. (40) Smittrisken är mindre i endemiska områden i Asien och Latinamerika än i Afrika (47).

Störst risk att smittas löper emigranter och barn till emigranter som besöker släkt och vänner i hemlandet (malariaincidensen hos dessa är närmare tre gånger så hög som hos turister i Afrika). Av registrerade fall av importerad malaria i icke-endemiska länder i Europa var 43 % inflyttade i landet, och en stor andel av dessa var emigranter efter besök i hemlandet. Troligen beror detta på att dessa resenärer inte använder kemoprofylax och andra skyddsmedel i lika stor utsträckning som andra resenärer, eftersom de är omedvetna om att den partiella immunitet som de flesta invånare i endemiska områden har minskar kraftigt då de varit bosatta en tid i ett område utan endemisk malaria. Andra faktorer som ökar smittrisen kan vara att de i högre grad än andra resenärer besöker landsbygden, och att de ofta reser under sommaren då smittrisen är högre p. g. a. högre temperatur och ökad nederbörd. (42)

Män (framförallt unga män) verkar löpa högre risk att smittas än kvinnor. En anledning kan vara att män generellt sett är sämre på att använda kemoprofylax och andra skyddsmedel än kvinnor. Yngre resenärer är också sämre på att använda profylax än äldre resenärer. (40; 22; 48) Otillräcklig eller ingen profylax under resor i endemiska områden verkar generellt vara ganska vanligt, och den andel som använder adekvata skyddsmedel verkar minska. Bland annat Hervius Askling m. fl. (2005b) och Dahlgren m. fl. (2006) har studerat svenska resenärers inställning till och kunskap om sjukdomar som kan drabba dem under resan, och kommit fram till att svenska resenärer visserligen ofta är väl förberedda inför resor till områden med hög sjukdomsfrekvens, men att många tyvärr slarvar med profylaxen och förnekar eller är omedvetna om smittrisen. Bland svenska resenärer som skulle resa till malariaendemiska områden ansåg 10 % sig inte ha haft tid att söka information eller att det inte var någon risk för att de skulle smittas (9). Av svenska resenärer som drabbades av malaria efter hemkomsten hade nästan hälften inte sökt medicinsk rådgivning innan resan, och även om majoriteten av dessa antingen hade sökt information från andra källor eller hade tidigare erfarenhet av medicinsk profylax så kan den stora andel dessa resenärer har av det totala antalet importerade malariafall tyda på att otillräcklig kunskap om hur man skyddar sig leder till en större risk att smittas (23).

Ett annat problem är tyvärr bristande kunskap inom sjukvården. Nästan en fjärdedel (23 %) av de resenärer som faktiskt hade sökt information om smittrisk och hur de skall förebygga den hade fått felaktig eller otillräcklig information, vilket ledde till exempelvis felaktiga doseringar och användande av läkemedel som inte längre är effektiva, och mer än en femtedel (15 av 70 personer) av dem som kom hem med en infektion fick rådet att inte uppsöka läkare då de kontaktade sjukvården med sina symptom. (23)

Epidemiologiska förhållanden i Sverige

Vanligen anses endemisk malaria begränsas norrut av temperaturen, eftersom parasitens utveckling i vektormyggan är så starkt temperaturberoende (se ovan). Men trots att somarmedeltemperaturen i stora delar av Sverige ligger en bra bit under 16° C har malaria funnits och kunnat spridas naturligt här. Sjukdomen försvann av sig själv på 1930-talet, av orsaker som inte är helt klarlagda. Dock bidrog säkert sådana insatser som t. ex. utdikning av våtmarker, förbättrade bostäder, och ökad tillgång till sjukvård. (25; 46)

Importerad malaria har varit ett ökande problem i Västeuropa och i Sverige de senaste decennierna. Jämförelser tyder visserligen på att svenska resenärer är relativt sett bättre förberedda inför resor till endemiska områden än andra resenärer från industrialiserade länder (9). Men ändå rapporteras omkring 100 fall av malariainfektion och ett dödsfall orsakat av malaria årligen i Sverige. Samtliga fall är importfall; majoriteten av patienterna är turister som

smittats av *P. falciparum* efter att ha rest i subsahariska Afrika (mellan 1997 och 2003 rapporterades totalt 975 malariafall i Sverige, av vilka 118 var nyanlända immigranter eller flyktingar och 857 ”svenska” resenärer; av resenärerna var 348 infekterade av *P. falciparum*). Av övriga patienter, som smittats i Asien eller Syd- och Mellanamerika, har de allra flesta infekterats av *P. vivax* (178 av ovan nämnda 857 resenärer). Det totala antalet fall kan ses som relativt säkert, de exakta andelarna av de olika *Plasmodium*-arterna är dock mer osäkra då infektion med andra arter än *P. falciparum* kan vara mer svårdiagnosticerade eftersom symptomen är mindre allvarliga, speciellt hos personer med partiell immunitet (269 fall av 857 var av ospecificerad eller odiagnosticerad art). Andelen *P. falciparum* minskade dock troligen över tiden. (22; 23; 46)

Nordlig malaria har vanligen kopplats till *P. vivax*. Huldén m. fl. (2005) har studerat endemisk malaria i Skandinavien och norra Europa, och också kommit till slutsatsen att *P. vivax* troligen var orsaken. *P. vivax* tål lägre temperaturer än andra *Plasmodium*-arter, och har en snabbare utveckling i myggan, men studien visar att anledningen till att malaria kunde spridas troligen var att vektormyggorna övervintrade i den varma skyddade miljön i mänskliga bostadshus och att det var där det stora flertalet människor blev infekterade. Med tanke på att bostadsförhållandena i Sverige har förändrats kraftigt till det bättre sedan 1930-talet, framförallt genom tätare och bättre byggda hus vilket försvårar för vektormyggan att utnyttja dem för övervintring, och med tanke på förbättrad folkhälsa och förbättrade behandlingsmöjligheter torde risken att importerad malaria skulle kunna starta en ny malariaepidemi i Sverige vara minimal.

Malariaforskning idag

Den kraftiga minskning av både det totala antalet malariafall i världen och sjukdomens utbredningsområde som skedde i början av 1900-talet gjorde att många trodde att en total utrotning av sjukdomen låg nära i tiden. Under de senaste decennierna har det dock blivit tydligt att malaria inte alls är på väg bort utan snarare till viss del på väg tillbaka. (2) Den högre befolkningstillväxten i tropiska områden kommer troligen även att öka den andel av den globala populationen som lever under smittrisk (21). Forskning runt vad som påverkar spridningen av malaria, och utveckling av nya läkemedel är därmed ett högaktuellt område.

Genetisk forskning

Malariaforskningen har förändrats genom användandet av nya genetiska tekniker. Sekvensering av *P. falciparum*s genom inleddes 1996 av Consortium of Genome Centres, och 2002 publicerades det (16). Värdefull information om hur läkemedelsresistenta parasiter selekteras och sprids har fått från identifieringen av genetiska markörer för resistens, bl. a. att det är en enda gen hos *P. falciparum* som överför resistens mot klorokin (4), och att läkemedelsresistenta parasiter inte verkar spridas lika lätt som vildtypsparasiter i en läkemedelsfri miljö. Totalt stopp för användandet av läkemedel mot vilka det uppkommit resistens skulle därmed kunna göra dessa läkemedel verksamma igen, åtminstone i kombinationsbehandlingar. (18)

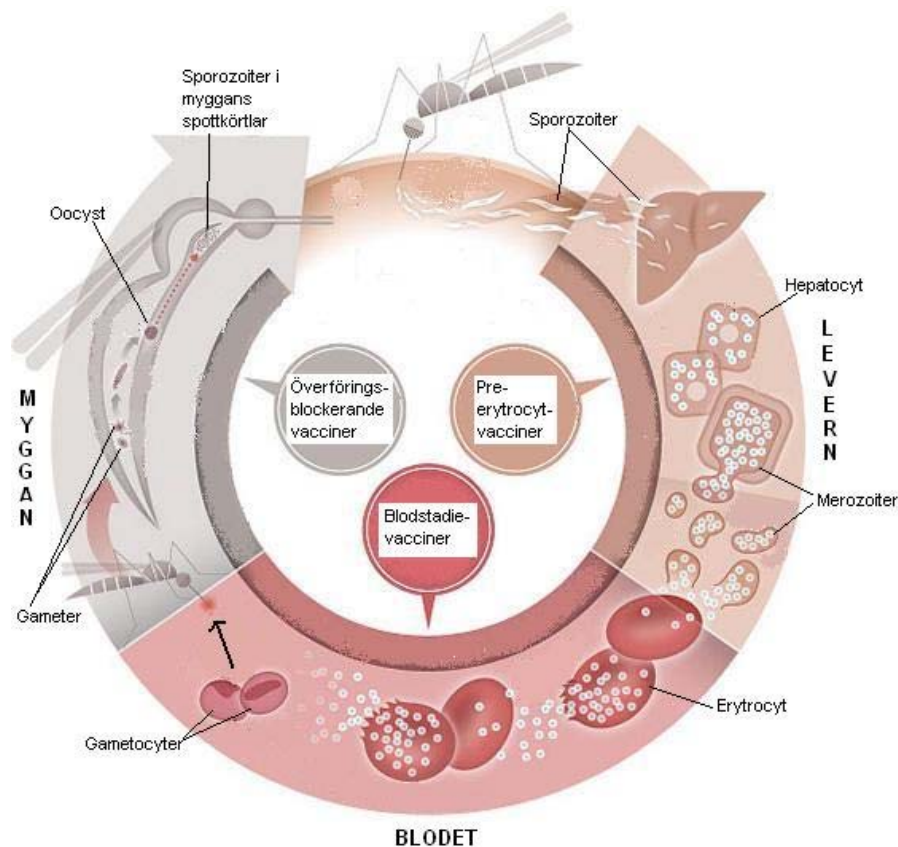
Även om *P. falciparum*-malaria förtjänar stor uppmärksamhet behöver även den ökande sjukdomsburden orsakad av andra *Plasmodium*-arter, främst *P. vivax*, och kontrollen av dessa mer uppmärksamhet och resurser (4). Klorokinresistens hos *P. vivax* verkar exempelvis uppstå på annat sätt än hos *P. falciparum*, och helt andra metoder kan alltså krävas för att undvika

resistens hos *P. vivax*. *P. vivax*-malaria är sällan dödlig, men på vissa sätt mer problematisk är *P. falciparum*-malaria då medicinsk behandling måste eliminera inte bara parasiter i blodet utan även hypnozoiter i hepatocyter. (19; 44)

Alla myggor kan inte fungera som vektorer för *Plasmodium*. Troligen beror detta på att parasiten inte är kompatibel med den fysiologiska miljön i alla myggarter. Exempelvis har en förhöjd trypsinliknande aktivitet i magsäcken, vilket skulle kunna inhibera ookinetutveckling, påvisats hos resistenta myggarter. (52) Genomet hos flera underarter i *A. gambiae*-komplexet har nu sekvenserats, vilket ger möjligheter för nya, ”målsökande” vektorkontrollmetoder. Exempelvis använder myggorna olfaktoriska signaler, som komponenter i mänsklig svett, för att hitta sina mänskliga värdar och identifieringen av receptorer för dessa signaler (odorantbindande proteiner) i myggornas antenner kan leda till utveckling av nya typer av insektsfällor och myggmedel. (18) Kännedom om vektorns genom kan förhoppningsvis också hjälpa till att identifiera nya insektsgifter, metoder att förhindra resistens mot dessa, och förenkla försöken att ta fram en mygga som är resistent mot malariainfektion (17).

Medicinsk forskning och vaccinutveckling

Malariavaccinforskningen har gjort stora framsteg under de senaste åren, till stor del tack vare större finansiella bidrag förmedlade av organisationer som The PATH Malaria Vaccine Initiative. Alla parasitens utvecklingsstadier bör kunna ligga till grund för vacciner (Fig. 3.); det viktiga är att den genprodukt hos parasiten som fungerar som antigen har en kritisk funktion för parasiten, för att minska risken för att det selektionstryck som vaccinet skapar utplånar antigenet. Generellt inriktas forskningen på antigener som associerats med naturligt tillägnad immunitet. (18; 35)



Figur 3. Stadier i parasitens livscykel som bör kunna ligga till grund för vacciner. Omarbetad från (35).

Hittills har de flesta ansträngningar riktats mot utvecklingen av vacciner designade för att hindra sporozoiter från att invadera hepatocyter eller för att förstöra infekterade hepatocyter, d. v. s. den pre-erytrocytiska fasen av parasitens utveckling. En typ av pre-erytrocyt-vaccin är helorganismvacciner grundade på sporozoiter med försvagad virulens. Om dessa försvagade sporozoiter ges som vaccin, så ger det en partiell immunitet liknande den som uppstår vid upprepade naturliga infektioner, men betydligt starkare (13). Blodstadielvacciner, inriktade på de stadier av parasiten som förekommer i blod, ska istället förhindra invasion av erythrocyterna. Även överföringsblockerande vacciner, designade för att förhindra parasitutveckling i vektormyggor som suger blod från vaccinerade individer, är ett alternativ. Dessa vacciner bör kunna reducera smittspridningen och därmed ge ett indirekt skydd åt hela befolkningen i ett endemiskt område. (35)

Utveckling av vacciner mot både *P. falciparum*- och *P. vivax*-malaria pågår (18). Omkring 40 olika vacciner är under utveckling och av dessa befinner sig nu omkring 16 i olika stadier av kliniska studier. Den längst komna vaccinkandidaten (RTS,S) har hittills visat lovande resultat. (36) Vaccinet är baserat på två olika proteiner: RTS, ett rekombinerat *P. falciparum*-protein involverat i den pre-erytrocytiska fasen, och S, ett ytprotein från hepatit B (HBsAg), och ska därför kunna ge skydd mot både malaria och hepatit B (37; 38).

Epidemiologisk forskning

Epidemiologisk forskning syftar främst till att identifiera samband mellan yttre och inre faktorer och hälsotillståndet, d. v. s. identifiera sjukdomsorsaker och riskfaktorer, och därigenom förebygga sjukdom och ohälsa.

I det vetenskapliga samhället idag verkar folk rörande överrens om att den ökande koncentrationen av växthusgaser i atmosfären orsakar uppvärmning av jorden och även andra klimatförändringar. Den globala medelnederbörden kommer att öka, och variationer i klimatet kommer också att de öka. Många av dessa förutsägelser baseras på modeller, och modellering är ingen exakt vetenskap; förutsägelser varierar mellan olika modeller. Mycket lite forskning har gjorts på hur klimatförändringar påverkar socioekonomiska och demografiska förhållanden. I områden där låg temperatur, liten nederbörd och/eller frånvaro av vektorhabitat förhindrar smittspridning kan klimatförändringar tippa den ekologiska balansen och starta en epidemi. Epidemier kan också startas av migrationer av människor eller vektorer, orsakade av klimatförändringar. (31)

Det är troligt att klimatförändringarna kommer att orsaka en ytterligare ökning av den totala population som riskerar att smittas, och det är även troligt att större delen av riskpopulationen fortfarande kommer att finnas i fattiga länder. Mer utvecklade länder som kan kontrollera malariarisken nu anses allmänt kunna fortsätta kontrollera smittrisken även i framtiden. Effekterna av klimatförändringar kommer med största sannolikhet även att variera geografiskt, t. ex. kommer troligen spridningen av malaria att minska i områden där nederbörden beräknas minska, bl. a. Centralamerika. (39)

Geografiska informationssystem (GIS) är mycket användbara vid förutsägande av epidemier: bl.a. kan studier av förändringar i de globala klimatmönstren, såsom El Nino-aktivitet, ge viss varning om ökad risk för malariaepidemi (18). GIS kan också användas för att studera förändringar i sjukdomens spridningsområde, och se var förbättrad infrastruktur eller ökade sjukvårdsresurser behövs. Exempelvis visade en studie i Kenya att ITN-program främst fanns

i områden där NGO (Non-Governmental Organisations; politiskt obundna hjälporganisationer) hade stark representation, och inte i områden där malariarisken var störst. (17; 32)

Diskussion

Det finns en klart ökande risk att enstaka malariainfektioner importeras till Sverige från endemiska områden, via resenärer och emigranter. Det finns också en teoretisk risk att dessa infektioner skulle kunna spridas till vektormyggor, eftersom *Anopheles* förekommer naturligt i Sverige. Däremot skulle jag säga att risken för att importerad malaria skall skapa en epidemi i Sverige är minimal. Många av de förutsättningar som en gång gjorde det möjligt för malaria att spridas har försvunnit. Våtmarker och andra liknande öppna vattensystem har dikats ut, vilket har utplånat många av vektorns förökningsplatser i närheten av mänskliga boplatser. Otäta boningshus är inte längre lika vanligt, vilket försvårar vektorns övervintring i en miljö med tillräckligt hög temperatur för att sporogoni skall kunna ske. Människor bor inte längre lika tätt ihop, vilket försvårar smittspridningen. Svenskar är även relativt medvetna om skyddsmetoder och behandling, och känner till vilka symptom de skall vara uppmärksamma på efter resor till malariaendemiska områden. En viss förbättring av informationen till resenärer skulle kanske behövas, för att minska antalet faktiska importerade fall, men en ny malariaepidemi i Sverige är inte trolig.

Referenser

1. Abu-Raddad LJ, Patnaik P & Kublin JG, 2006. Dual Infektion with HIV and Malaria Fuels the Spread of Both Diseases in Sub-Saharan Africa. *Science* 314: 1603-1606. (corrected 2 February 2007)
2. Alilio MS, Bygbjerg IC & Breman JG, 2004. Is multilateral malaria research and control programs the most successful? Lessons from the past 100 years in Africa. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 71: 268-278.
3. Bowden S, Michailidou DM & Pereira A, 2008. Chasing mosquitoes: An exploration of the relationship between economic growth, poverty and the elimination of malaria in Southern Europe in the 20th century. *Journal of International Development* 20: 1080-1106.
4. Breman JG, 2001. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 64: 1-11.
5. Campbell NA & Reece JB, 2005. *Biology*. 7:e uppl. Pearson/Benjamin Cummings, San Fransisco.
6. Chen Q, Schlichtherle M & Wahlgren M, 2000. Molecular aspects of severe malaria. *Clinical Microbiology Reviews* 13: 439-450.
7. Cox FEG, 2002. History of Human Parasitology. *Clinical Microbiology Reviews* 15: 595-612.
8. Cox JSH, Mouchet J & Bradley DJ, 2002. Determinants of malaria in Sub-Saharan Africa. I: Casman E & Dowlatabadi H (red.), *The Contextual Determinants of Malaria*, pp. 167-189. Resources For the Future Press, Washington DC.
9. Dahlgren A-L, Deroo L & Steffen R, 2006. Prevention of travel-related infectious diseases: Knowledge, practices and attitudes of Swedish travellers. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 38: 1074-1080.
10. Elsheikha HM & Sheashaa HA, 2007. Epidemiology, pathophysiology, management and outcome of renal dysfunction associated with plasmodia infection. *Parasitology Research* 101: 1183– 1190.
11. Encyclopædia Britannica, 2009a. WWW-dokument 2009-01-21: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/230610/germ-theory>. Hämtad 2009-06-10.
12. Encyclopædia Britannica, 2009b. WWW-dokument 2009-01-21: http://www.britannica.com/EBchecked/topic/118377/circulation/33688/Main_features-of-circulatory-systems#. Hämtad 2009-06-15.
13. Epstein JE, Rao S, Williams F, Freilich D, Luke T, Sedegah M, de la Vega P, Sacci J, Richie TL & Hoffman SL, 2007. Safety and clinical outcome of experimental challenge of human volunteers with *Plasmodium falciparum*-infected mosquitoes: an update. *The Journal of Infectious Diseases* 196: 145–154.
14. FASS, 2009. WWW-dokument: <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>. Hämtad 2009-06-15.
15. Färnert A & Bronner U, 2009. *Plasmodium knowlesi* – den femte malarian. *Läkartidningen* 106: 1465-1469.
16. Gardner MJ, Hall N, Fung E, White O, Berriman M, Hyman RW, Carlton JM, Pain A, Nelson KE, Bowman S, Paulsen IT, James K, Eisen JA, Rutherford K, Salzberg SL, Craig A, Kyes S, Chan M-S, Nene V, Shallom SJ, Suh B, Peterson J, Angiuoli S, Pertea M, Allen J, Selengut J, Haft D, Mather MW, Vaidya AB, Martin DMA, Fairlamb AH, Fraunholz MJ, Roos DS, Ralph

- SA, McFadden GI, Cummings LM, Subramanian GM, Mungall C, Venter JC, Carucci DJ, Hoffman SL, Newbold C, Davis RW, Fraser CM & Barrell B, 2002. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 419: 498-511.
17. Greenwood BM & Mutabingwa T, 2002. Malaria in 2002. *Nature* 415: 670-672.
 18. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM & Targett GAT, 2005. Malaria. *Lancet* 365: 1487-1498, doi 10.1016/S01406736(05)66420-3.
 19. Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F, Druilhe P, Laxminarayan R, Binka F, Kilama WL, Nathan Ford N & White NJ, 2002. Malaria: current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. *Lancet* 2: 564-573.
 20. Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D & Corvalan C, 2006. Climate change and human health: impacts, vulnerability and mitigation. *Lancet* 367: 2101-2109.
 21. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM & Snow RW, 2004. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet* 4: 327-336.
 22. Hervius Askling H, Nilsson J, Tegnell A, Janzon R & Ekdahl K, 2005a. Malaria Risk in Travelers. *Emerging Infectious Diseases* 11: 436-441.
 23. Hervius Askling H, Ekdahl K, Janzon R, Braconier JH, Bronner U, Hellgren U, Rombo L & Tegnell A, 2005b. Travellers returning to Sweden with falciparum malaria: Pre-travel advice, behaviour, chemoprophylaxis and diagnostic delay. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 37: 760-765.
 24. Hughes L, 2000. Biological consequences of global warming: is the signal already apparent? *Trends in Ecology and Evolution* 15: 56-61.
 25. Huldén L, Huldén L & Heliövaara K, 2005. Endemic malaria: an 'indoor' disease in northern Europe. Historical data analysed. *Malaria Journal*, doi 10.1186/1475-2875-4-19.
 26. Hulme M, Osborn TJ & Johns TC, 1998. Precipitation sensitivity to global warming: comparison of observations with HadCM2 simulations. *Geophysical research letters* 25: 3379-3382.
 27. Karolinska Institutet, 2009. Svensk MeSH (Medical Subject Headings). WWW-dokument: http://mesh.kib.ki.se/swemesh/swemesh_se.cfm.
 28. Kovats RS, Campbell-Lendrum DH, McMichael AJ, Woodward A & Cox JSH, 2001. Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne disease? *Philosophical Transactions of The Royal Society* 356: 1057-1068.
 29. Legros F, Danis M, 1998. Surveillance of malaria in European Union countries. *Eurosurveillance*. WWW-dokument 1998-05-01: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=103>. Hämtad 2009-05-17.
 30. Lewison G & Srivastava D, 2008. Malaria research, 1980-2004, and the burden of disease. *Acta tropica*, doi 10.1016/j.actatropica.2008.01.009.
 31. McMichael AJ, Woodruff RE & Hales S, 2006. Climate change and human health: present and future risks. *Lancet* 367: 859-869.
 32. Martin C, Curtis B, Fraser & Sharp B, 2002. The use of GIS-based malaria information system for malaria research and control in South Africa. *Health & Place* 8: 227-236.
 33. Miller LH, Good MF & Milon G, 1994. Malaria Pathogenesis. *Science* 264: 1878-1883.
 34. Pascual M, Ahumada JA, Chaves LF, Rodó X & Bouma M, 2006. Malaria resurgence in the East African Highlands: Temperature trends revisited. *PNAS* 103: 5829-5834.

35. The PATH Malaria Vaccine Initiative, 2009a. WWW-dokument:
<http://malariavaccine.org/malvac-approaches.php>. Hämtad 2009-06-15.
36. The PATH Malaria Vaccine Initiative, 2009b. WWW-dokument:
<http://malariavaccine.org/malvac-state-of-vaccine-dev.php>.
Hämtad 2009-06-15.
37. The PATH Malaria Vaccine Initiative, 2009c. WWW-dokument:
<http://www.malariavaccine.org/rd-vaccine-candidates.php>.
Hämtad 2009-06-15.
38. The PATH Malaria Vaccine Initiative, 2009d. WWW-dokument:
http://www.malariavaccine.org/files/RTS,S_FS.pdf.
Hämtad 2009-08-10.
39. Patz JA & Olson SH, 2006. Malaria risk and temperature: Influences from global climate change and local land use practices. *PNAS*, 103: 5635-5636.
40. Phillips-Howard PA, Radalowicz A, Mitchell J & Bradley DJ, 1990. Risk of malaria in British residents returning from malarious areas. *British Medical Journal* 300: 499-503.
41. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Cordioli P, Fortuna C, Boros S, Magurano F, Silvi G, Angelini P, Dottori M, Ciufolini MG, Majori GC & Cassone A, 2007. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 370: 1840-1846.
42. Schlagenhauf P, Steffen R & Loutan L, 2003. Migrants as a Major Risk Group for Imported Malaria in European Countries. *Journal of Travel Medicine* 10: 106-107.
43. Shulman CE & Dorman EK, 2003. Reducing childhood mortality in poor countries: Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 97: 30-35.
44. Sina B, 2002. Focus on *Plasmodium vivax*. *Trends in Parasitology* 18: 287-289.
45. Smittskyddsinstitutet, 2007. Rekommendationer för malariaproylax 2007. Publicerad som en bilaga till Smittskydd.
46. Smittskyddsinstitutet, 2008. Sjukdomsinformation om malaria. WWW-dokument 2008-12-19: <http://smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/malaria/>.
Hämtad 2009-04-22.
47. Steffen R, deBernardis C & Banos A, 2003. Travel epidemiology – a global perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents* 21: 89-95.
48. Stäger K, Legros F, Krause G, Low N, Bradley D, Desai M, Graf S, D'Amato S, Mizuno Y, Janzon R, Petersen E, Kester J, Steffen R & Schlagenhauf P, 2009. Imported Malaria in Children in Industrialized Countries, 1992-2002. *Emerging Infectious Diseases* 15: 185-191.
49. Tol RSJ, 2008. Climate change, development and malaria: an application of FUND. *Climate Change* 88: 21-34.
50. Vose RS, Easterling DR & Gleason B, 2005. Maximum and minimum temperature trends for the globe: An update through 2004. *Geophysical research letters* doi:10.1029/2005GL024379.
51. Werkö L, 2002. Vem tar ett samlat grepp på "resemedicinen"? *Läkartidningen* 99: 4870-4872.
52. WHO/TDR Malaria Database, 2000. Introduction. WWW-dokument 2000-12-10: <http://www.wehi.edu.au/MalDB-www/intro.html>. Hämtad 2009-04-22.
53. WHO, 2005a. Frequently asked questions on DDT use for disease vector control.
54. WHO, 2005b. World Malaria Report 2008.
55. WHO, 2006a. Guidelines for the treatment of malaria.

56. WHO, 2006b. Malaria vector control and personal protection. WHO Technical report series, 936.
57. WHO, 2009. Health Topics – Malaria.
WWW-dokument: <http://www.who.int/topics/malaria/en/>. Hämtad 2009-05-17.
58. Winzeler EA, 2008. Malaria research in the post-genomic era. *Nature* 455: 751-756.