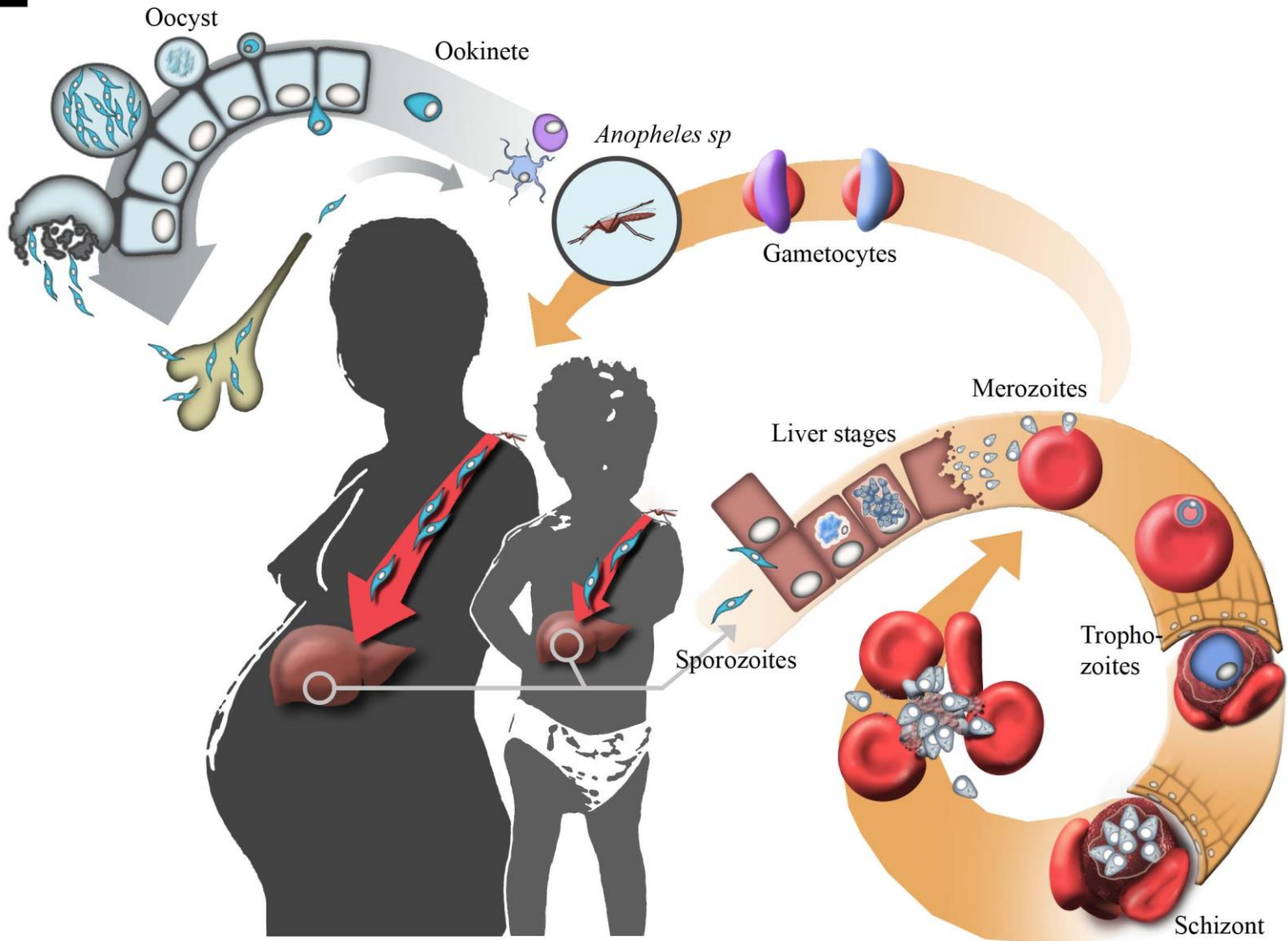




Malariaprofylax

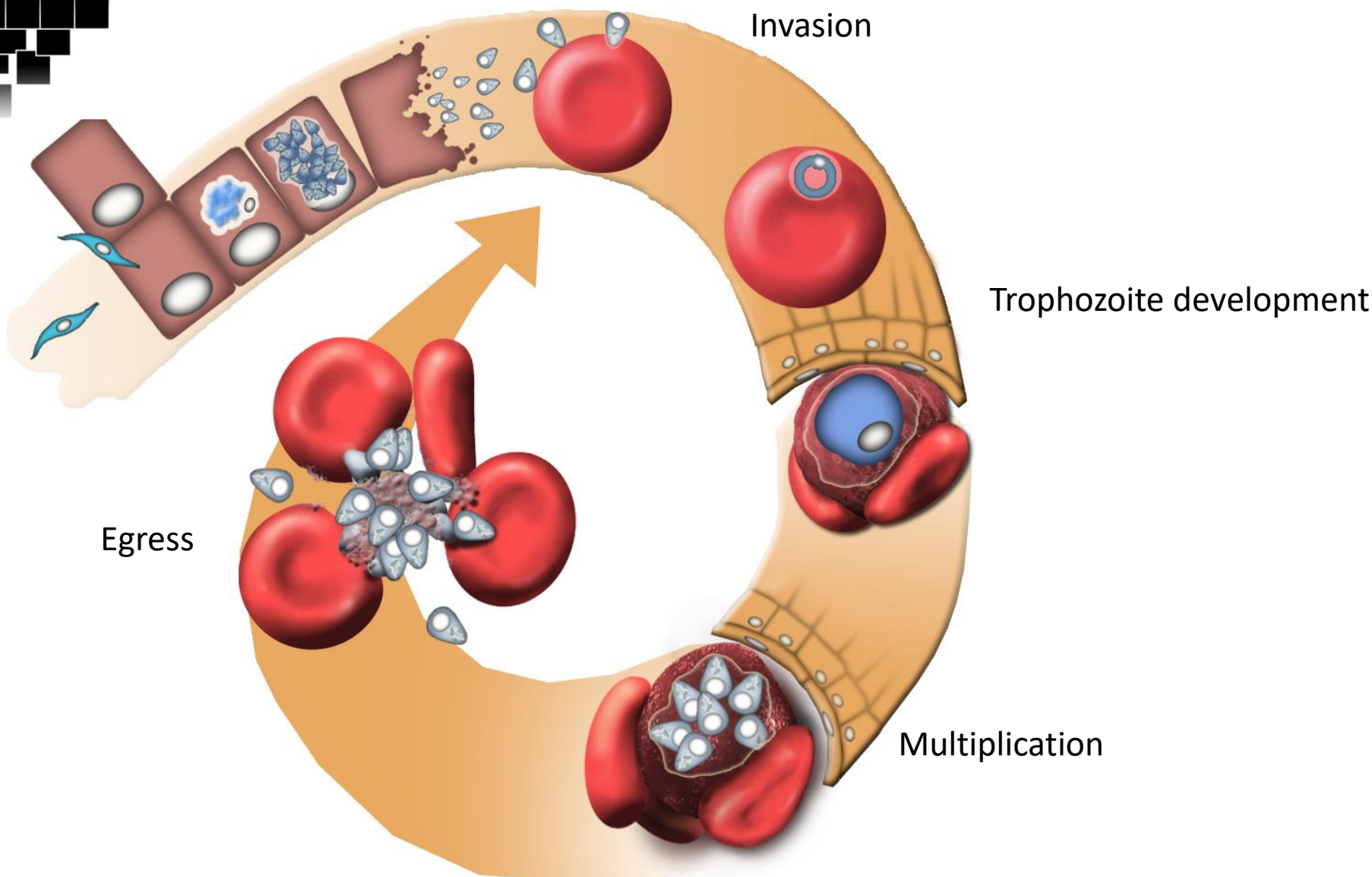
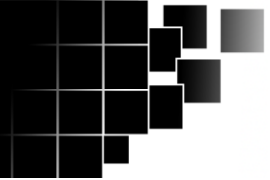
Johan Normark

Plasmodium spp livscykel





Erythrocytykeln



Typer av malaria

- Plasmodium

- *P. falciparum* (hela världen)

- *P. vivax*

- *P. ovale* (som Vivax, ffa i västafrika)

- *P. malariae* (hela världen)

- *P. knowlesi* (sydostasien)

P. falciparum *P. vivax* *P. malariae* *P. ovale*

Rings



Schizonts

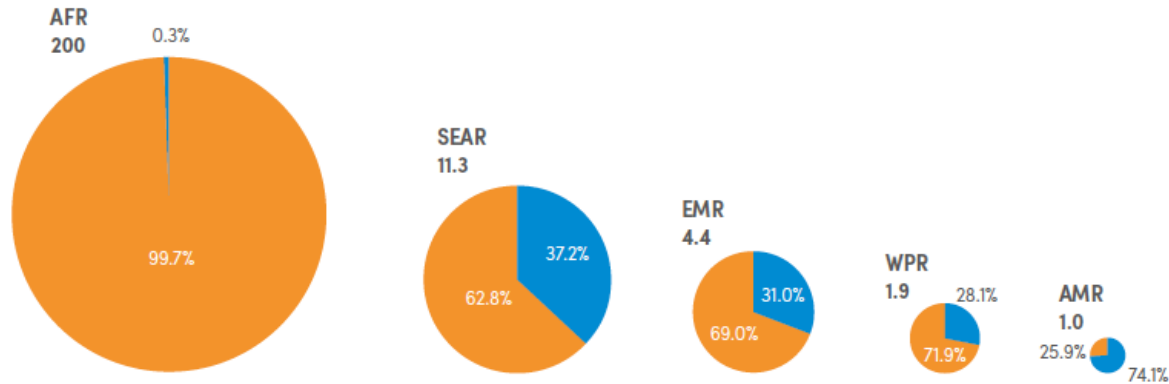


Gametocytes



Epidemiologi

■ *P. falciparum* ■ *P. vivax*



AFR: WHO African Region; AMR: WHO Region of the Americas; EMR: WHO Eastern Mediterranean Region; *P. falciparum*: *Plasmodium falciparum*; *P. vivax*: *Plasmodium vivax*; SEAR: WHO South-East Asia Region; WHO: World Health Organization; WPR: WHO Western Pacific Region.

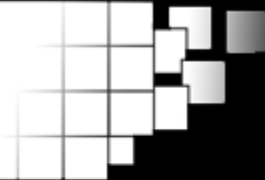
Estimated number of malaria deaths by WHO region, 2010–2017 Source: WHO estimates.

	Number of deaths							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
African	555 000	517 000	489 000	467 000	446 000	432 000	413 000	403 000
Americas	480	450	400	400	300	320	460	630
Eastern Mediterranean	8 070	7 280	7 340	6 750	8 520	8 660	8 160	8 300
European	0	0	0	0	0	0	0	0
South-East Asia	39 800	32 800	28 400	21 800	24 100	25 200	25 600	19 700
Western Pacific	3 770	3 340	3 850	4 600	4 420	2 860	3 510	3 620
World	607 000	561 000	529 000	500 000	483 000	469 000	451 000	435 000
World (children aged under 5 years)	444 600	405 000	371 000	344 000	322 000	302 000	283 000	266 000

WHO: World Health Organization.



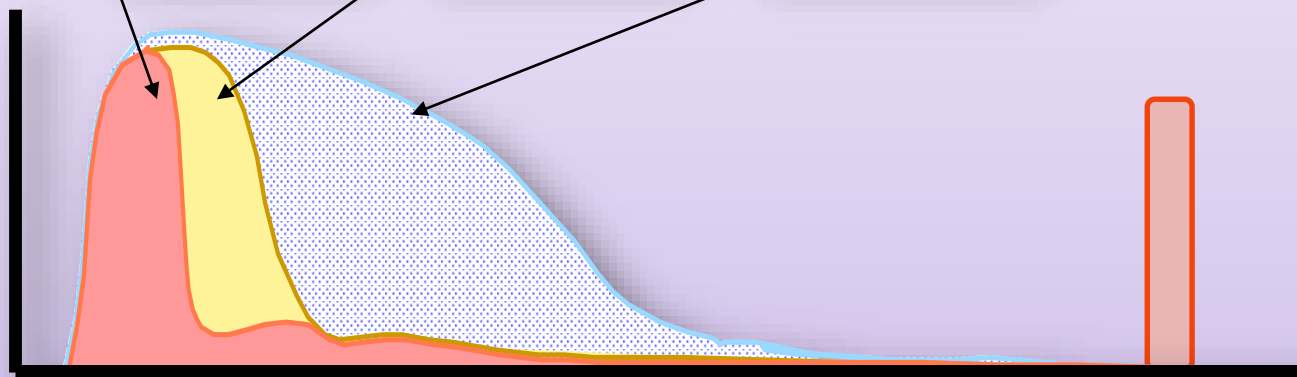
Malaria och ålder



Allvarlig malaria

Klinisk malaria

Cirkulerande parasiter
Semi-immunitet uppnådd



Age(yrs)

5

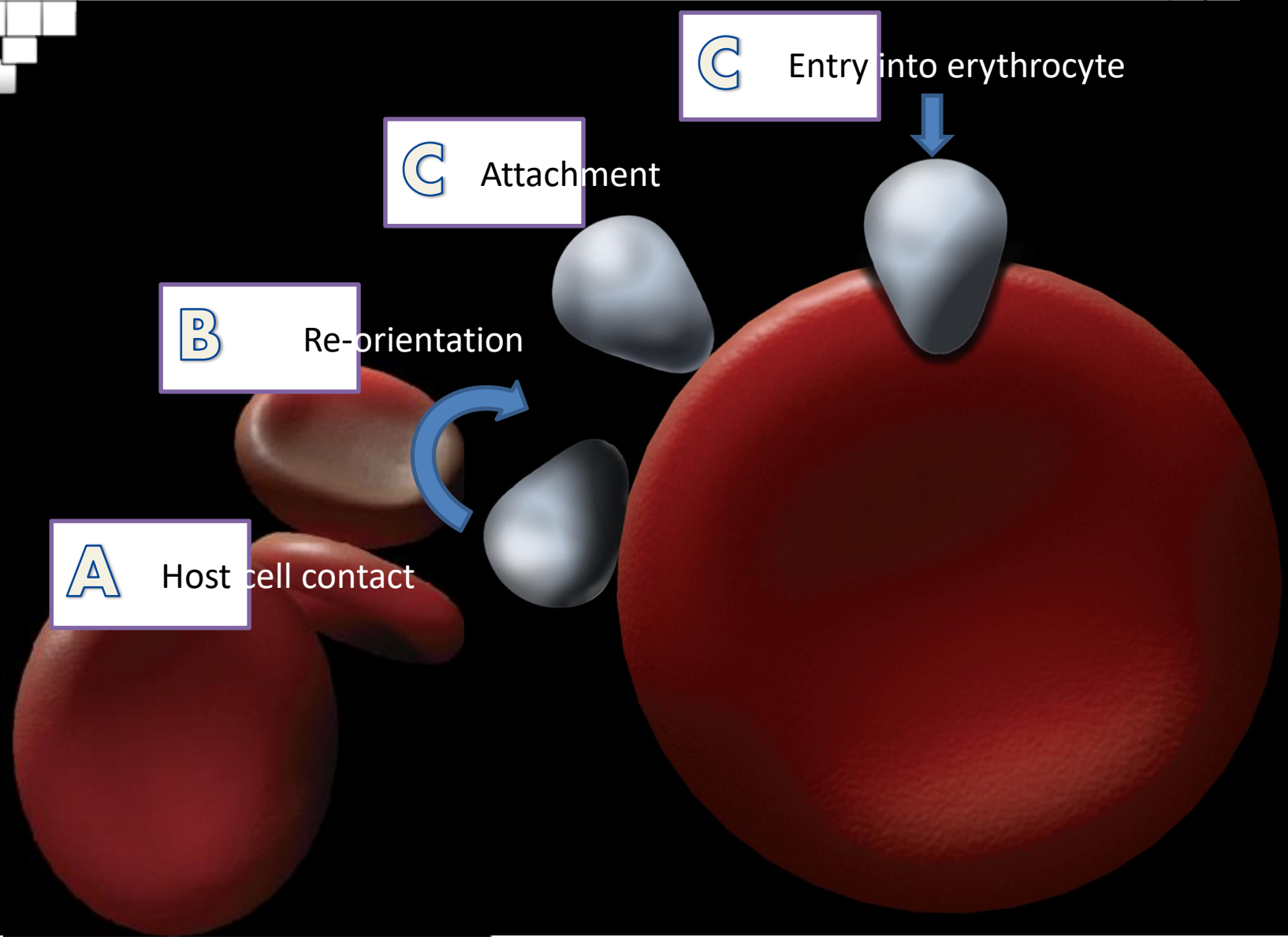
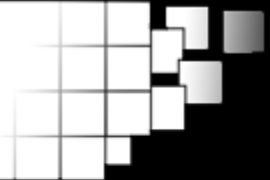
10

primigrav



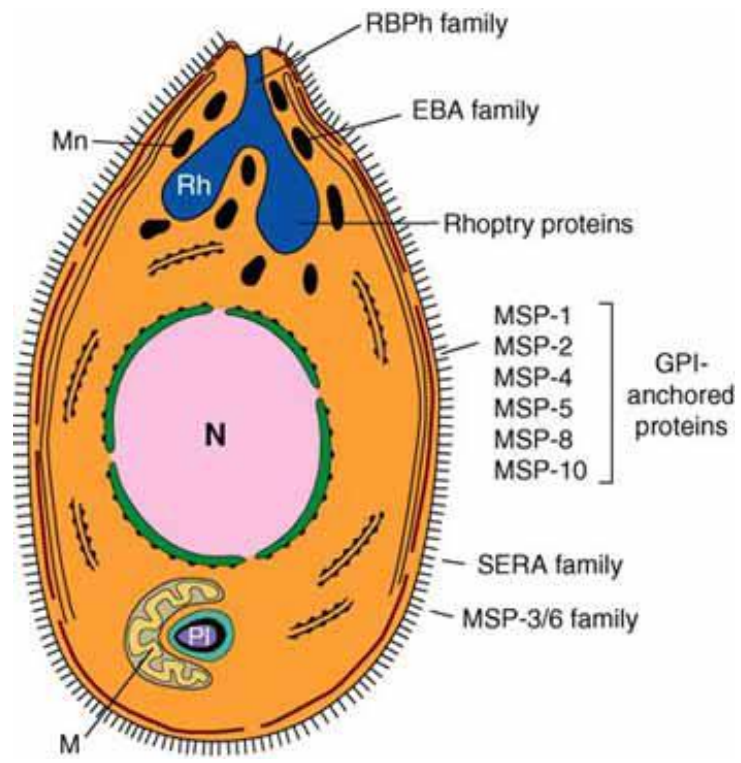
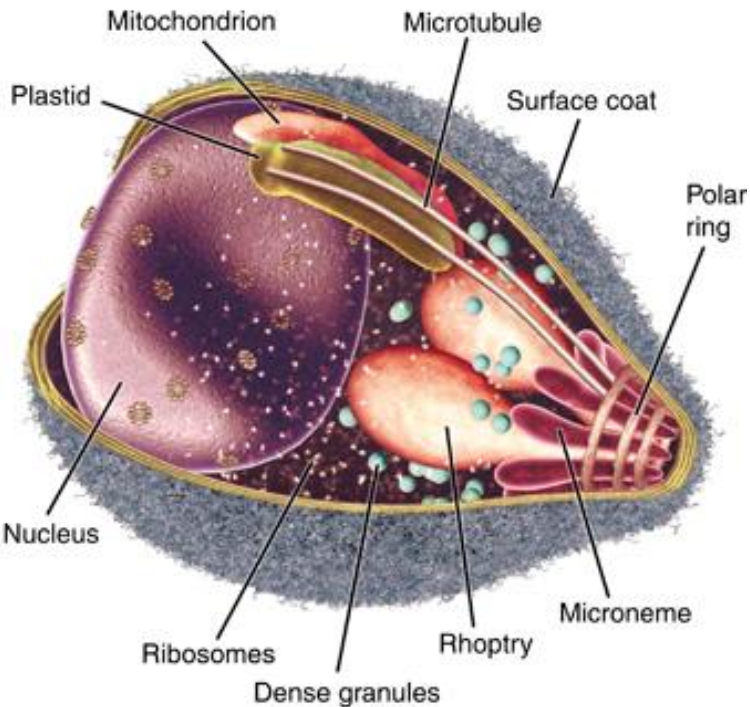
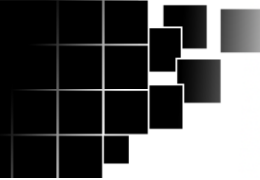


Invasionsstadien

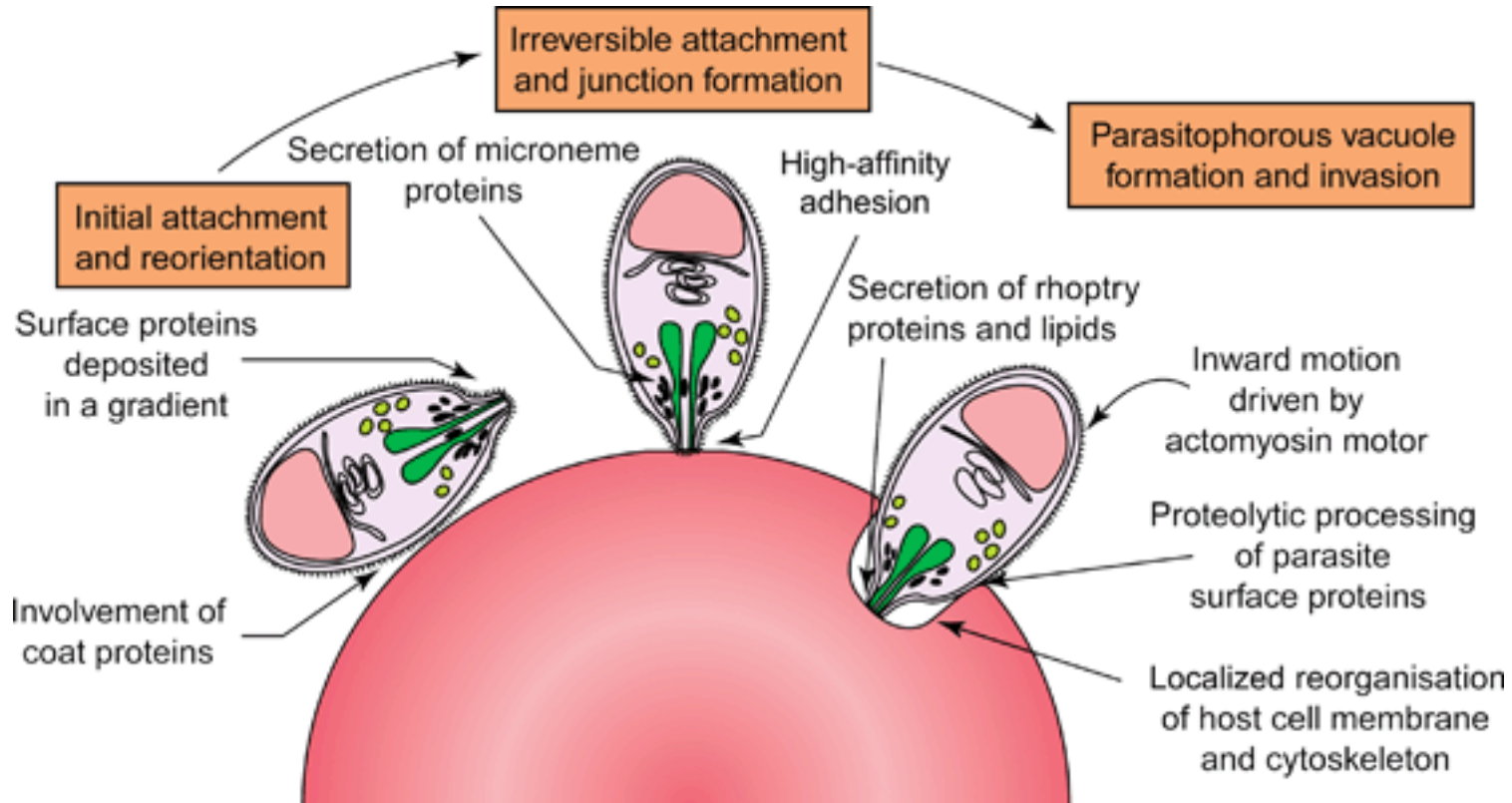




Merozoitens morfologi



Invasionsprocesser

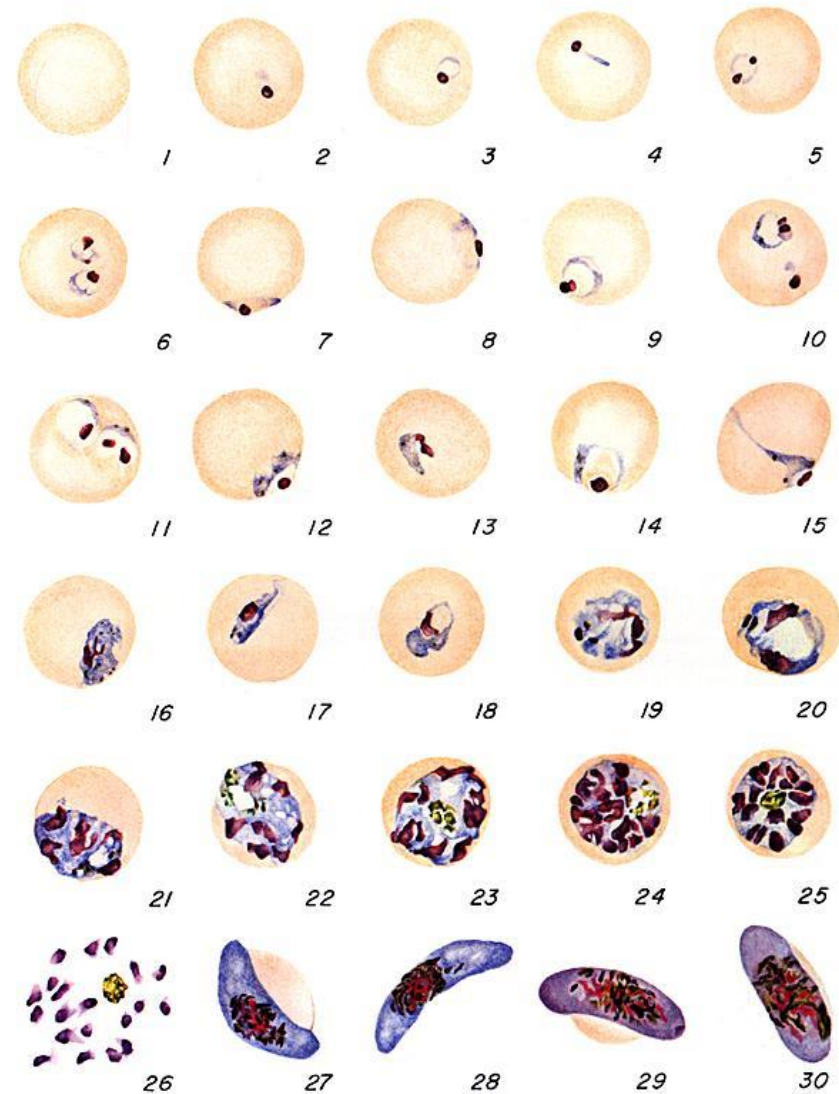


Utveckling i erythrocyten

Väl inne har den två huvudstadier
-trofisk fas
-replikativ fas

Parasiten modifierar den inre miljön så att den passar

Exempel:
Ökad membranpermeabilitet
-influx av nutrienter, små molekyler



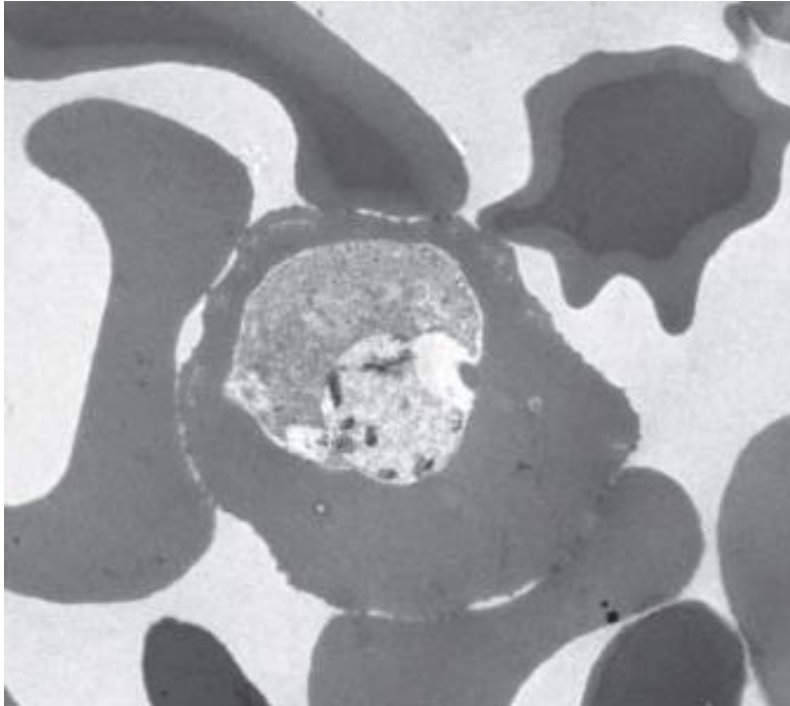
0 10 μ

PLASMODIUM FALCIPARUM

J.H. Nicholson

Erythrocytstadiet – trofisk utveckling

Trofozoitens mognande kräver en hel mängd metabola processer och involverar exakt timing av genuttryck och tystande av gener.



Parasiten digererar hemoglobin och förvara Toxiskt hemozin i matvacuolen

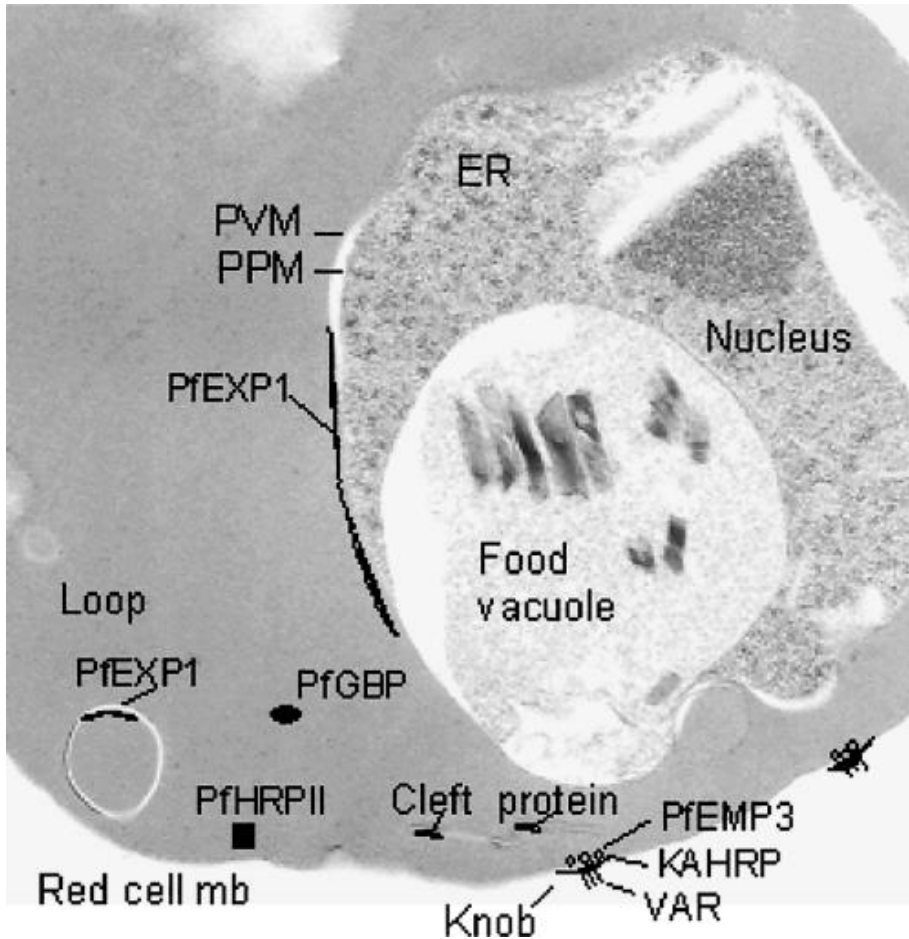
Bryter ned 80% av värdcellens Hb

Oxideras till to Fe(iii) haematin sparas som haemozin (kristalliserade haem dimerer)

Aktiva och tidsmässigt kontrollerade metabola Program för att bygga strukturkomponenter

Erythrocytstadiet – trofisk utveckling

Proteintrafik



Intag av proteiner och nutrienter skickas genom parasitvakuolmembran och Interspatiet via kolesterolinnehållande aggregat av proteiner och lipider

Exporterade använder sig av dessa också.

Maurer's cleft proteiner - PEXEL

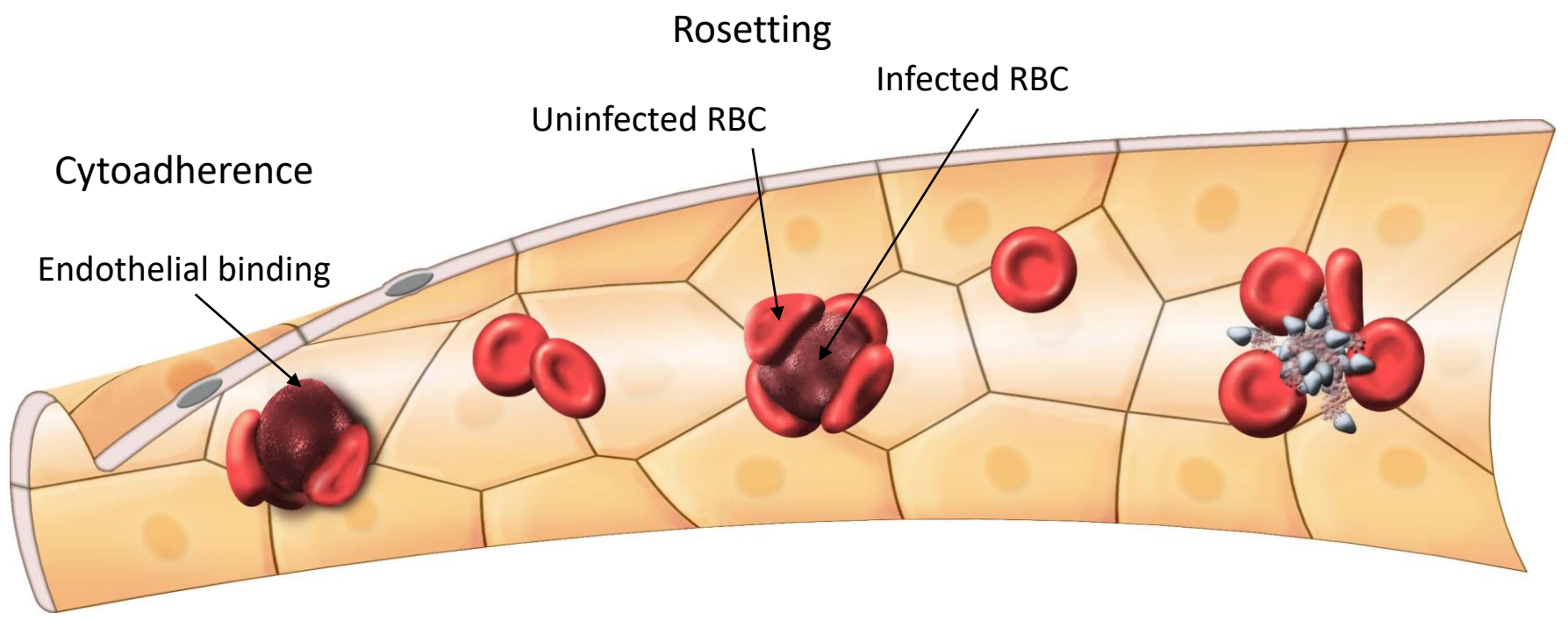
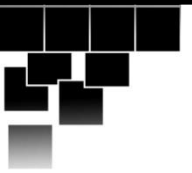
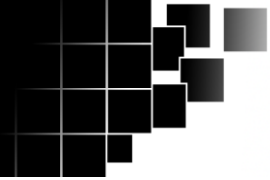
Parasiten etablerar ett tubulovesikulärt nätverk i cytoplasman i värdcellen, allt som ska genom märks med en signatursekvens

PEXEL/VTS – Plasmodium export element

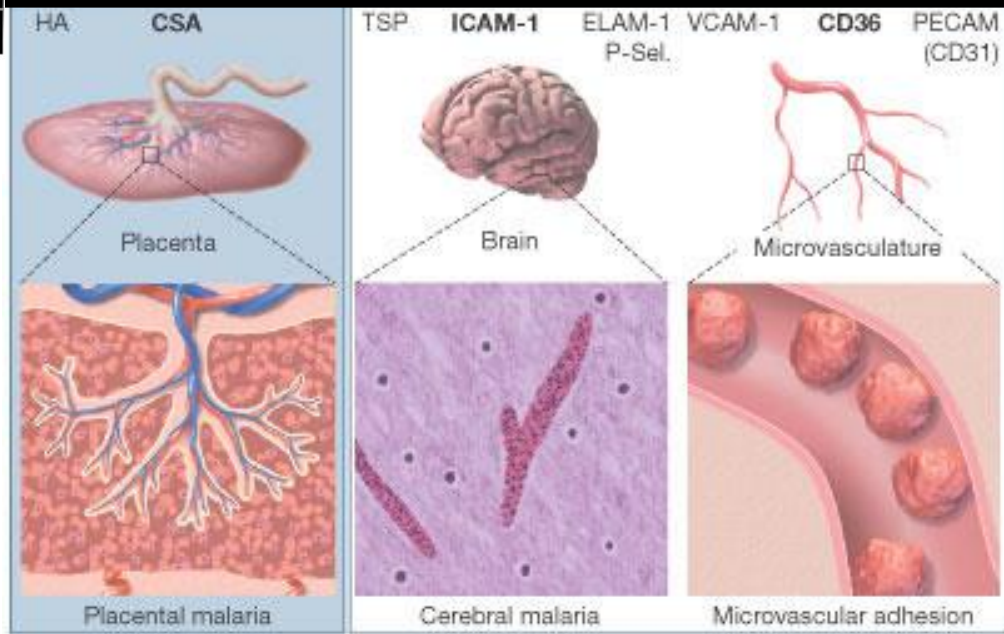




Sekvestrering



Antigenisk variation



CR1
HS-like GAGs, IgM, blood group A



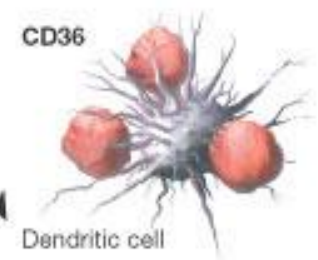
Rosetting

CD36



Clumping

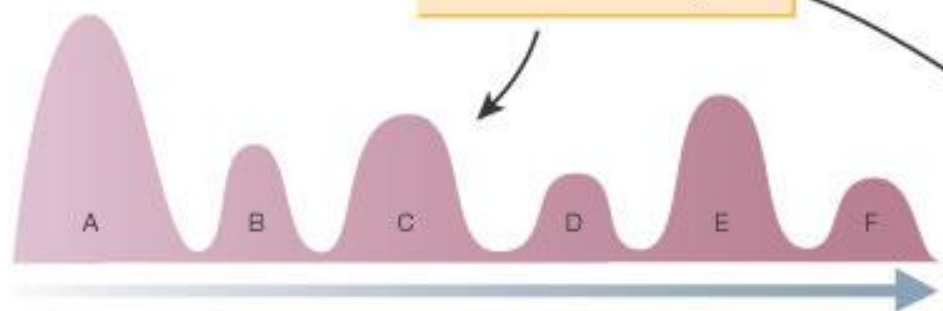
CD36



Dendritic cell

Sequestration

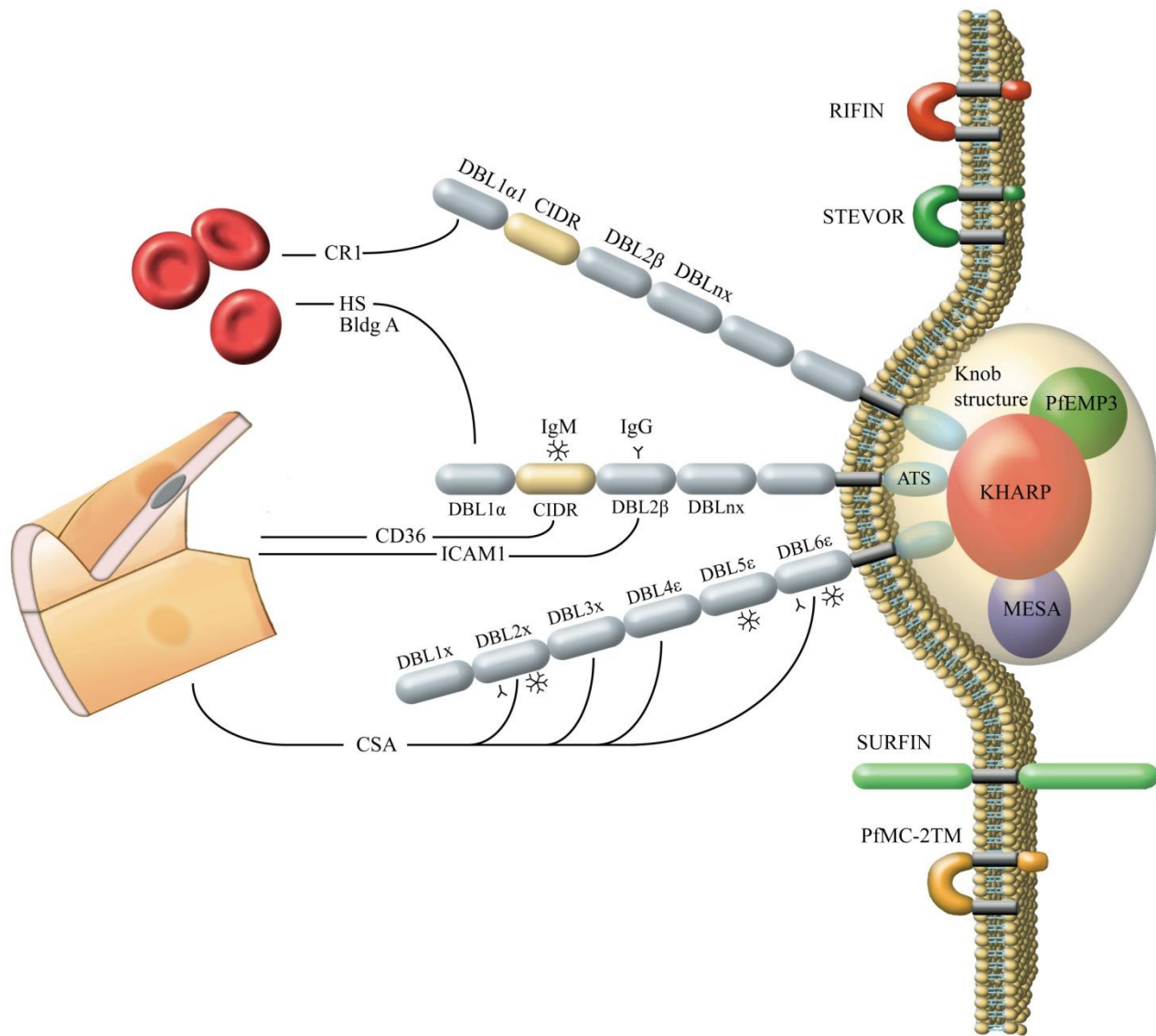
PFEMP1 variant antigens





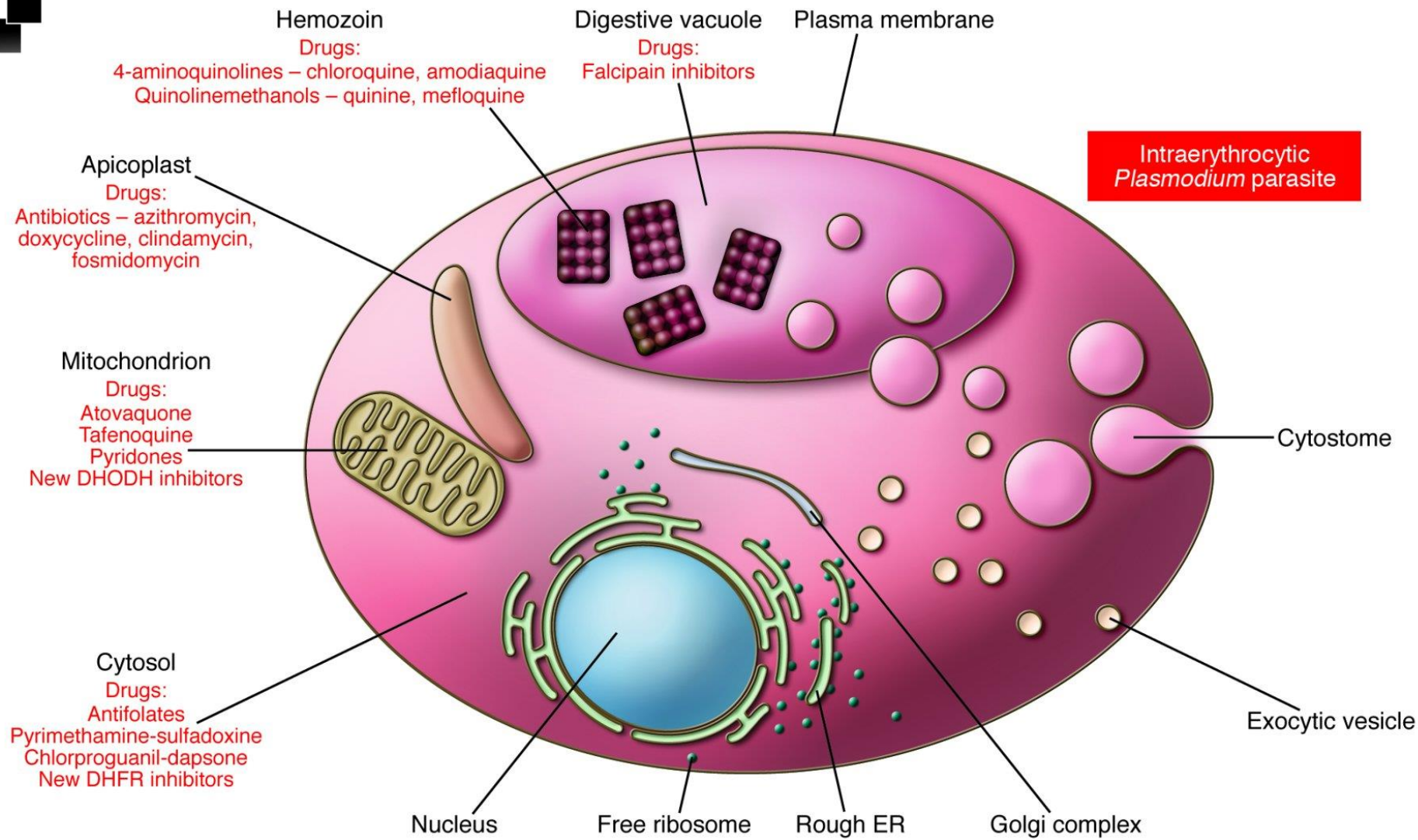
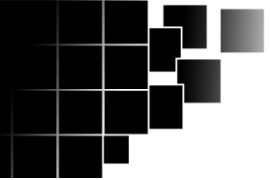
PfEMP1 – *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1

- PfEMP1 kudas av 60 var-geneer per parasitgenom
- Medierar bindning till yt-receptorer på endotel och RBC





Läkemedel - profylax





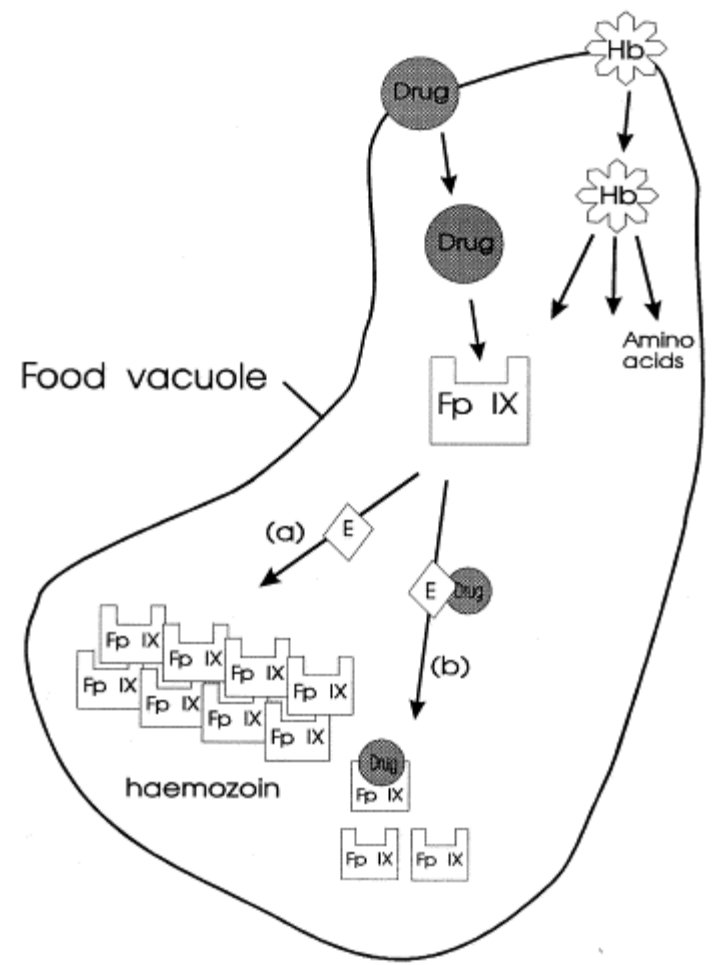
Klorokin

Target är ferriprotoporphyryn IX (FP), som faciliterar kristalliseringen av heme
Till hemozoin

Chloroquine blockerar polymeriseringen –
något oklart hur.

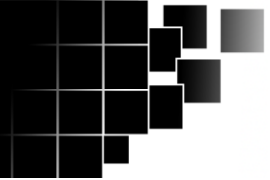
Klorokin blockerar de asexuella stadierna
("hemo-schizontocidal effect"). Funkar inte
på gametocyter och leverstadier

Ökad **resistens chloroquine** ses **ökad känslighet**
mot **mefloquine**, varför?





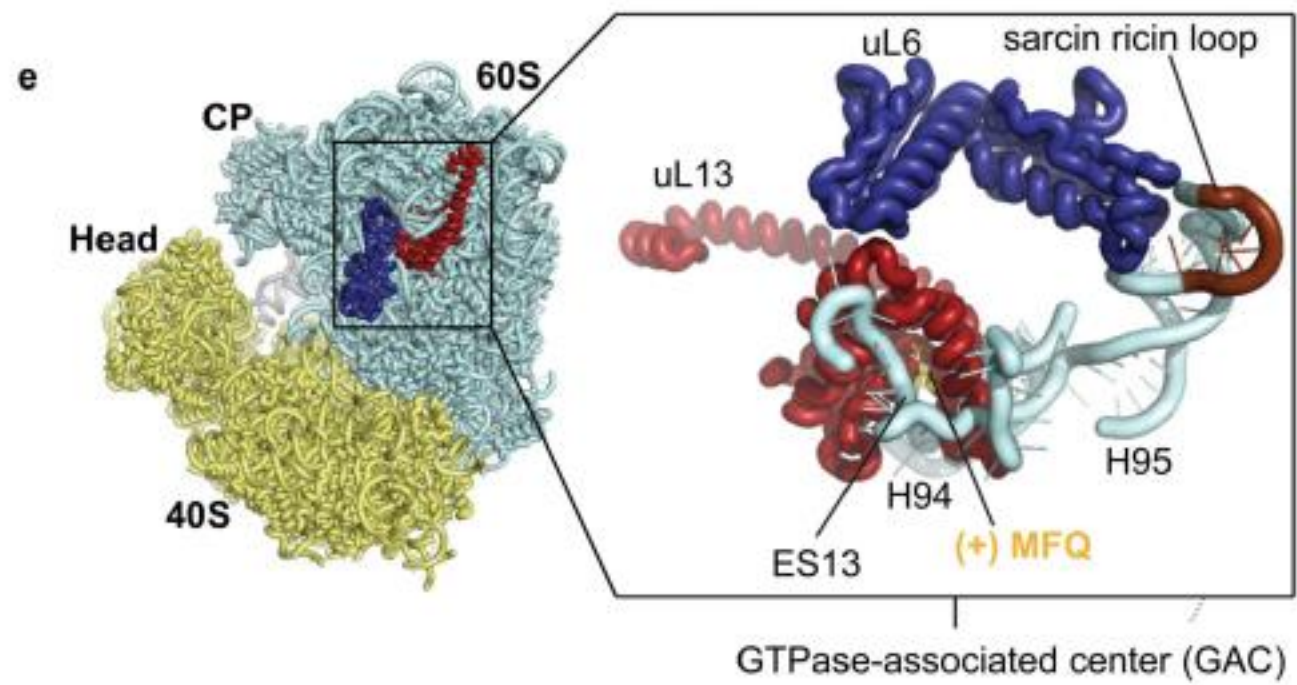
Mefloquine



Blockerar 80S subenheten I parasitens ribosom– relativt ny upptäkt (2017)

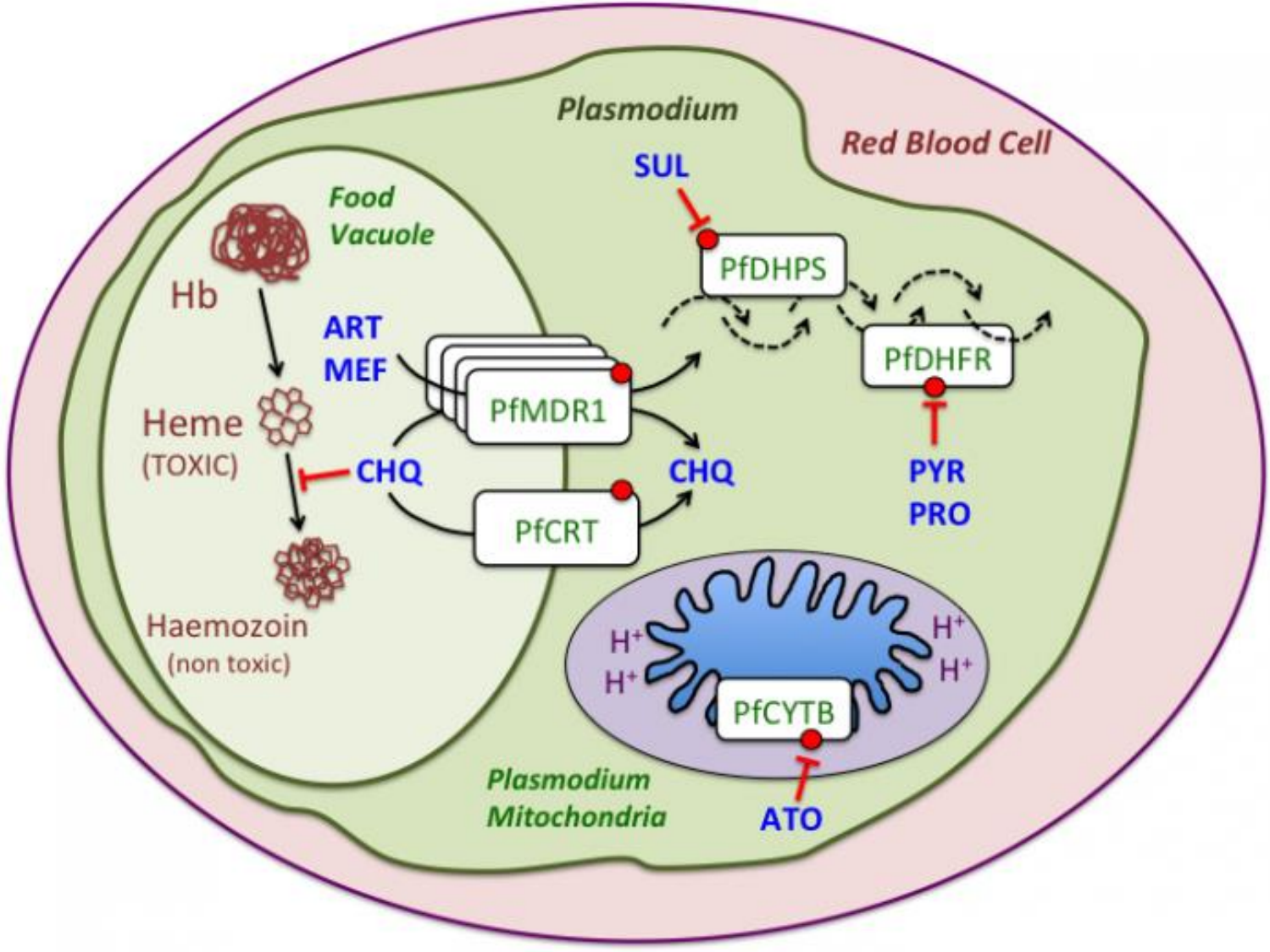
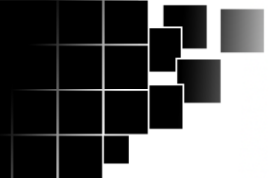
Helt ny verkningsmekanism.

Verkar inte a någon större effekt på heme inlagring





Verksamma sites



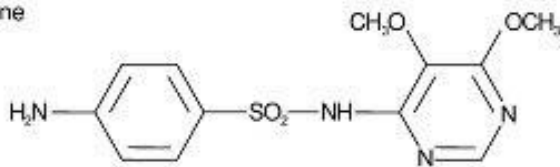
Antifolater

Reducerad folsyra behövs för parasitens nukleotid och aminosyrasyntes.

Kombinationen **2,4-diaminopyrimidin pyrimethamin**, en inhibitor av dihydrofolate reductase (DHFR) och **sulfadoxin**, en sulfonamid som interfererar med dihydroopteroate synthase (DHPS), ett annat enzym i folatkedjan

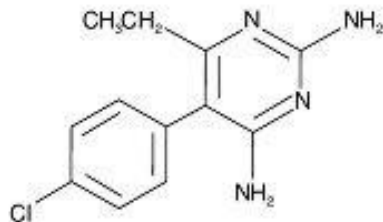
Resistens – punktmutationer i dessa gener så att proteinet inte binder läkemedlet

Sulfadoxine

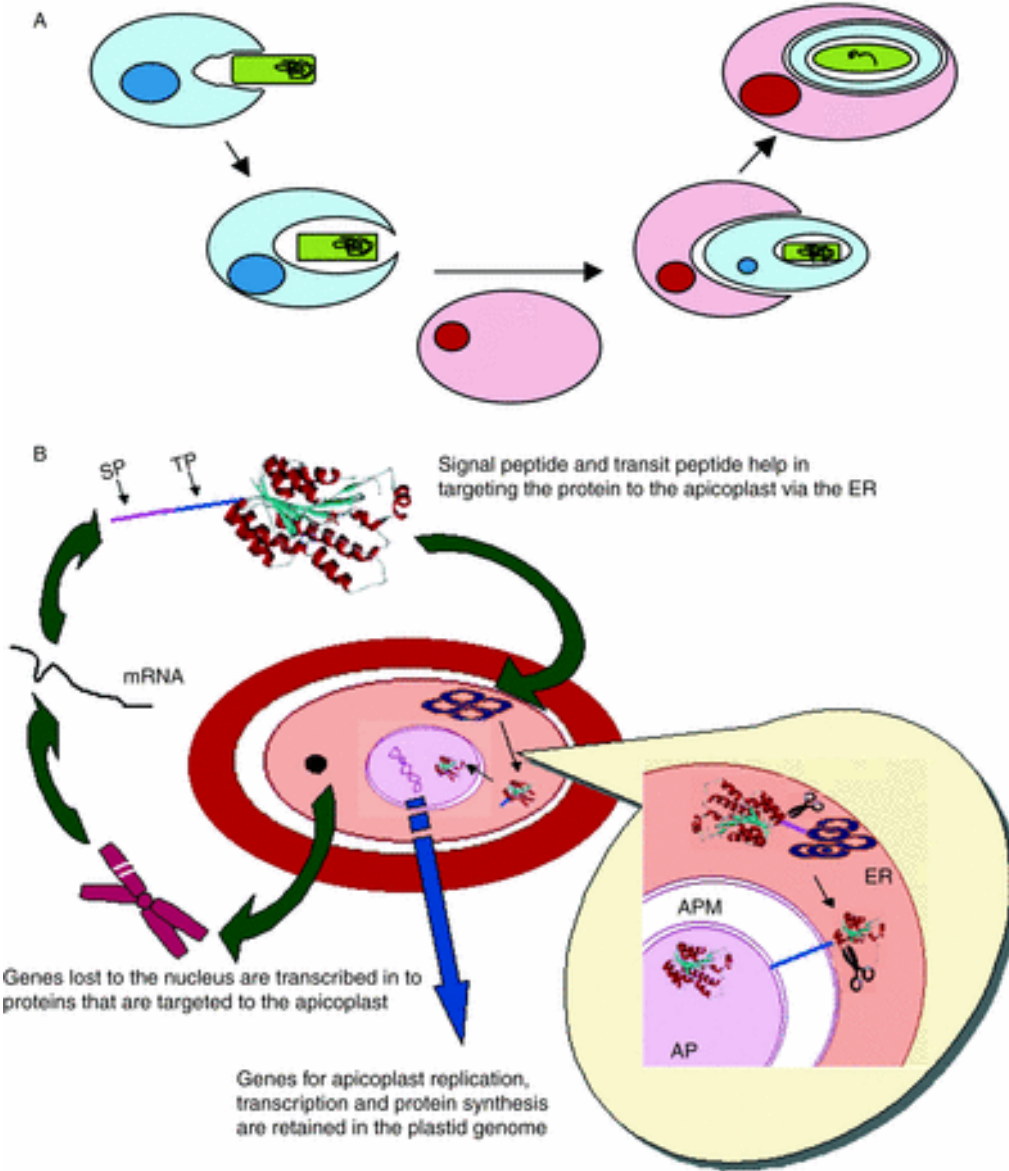


Heter = Fansidar

Pyrimethamine



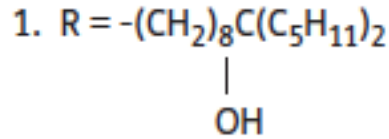
Apikoplasten gammal och grön



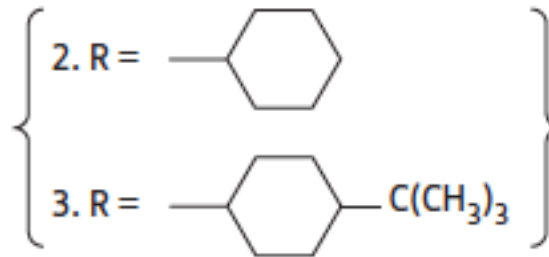
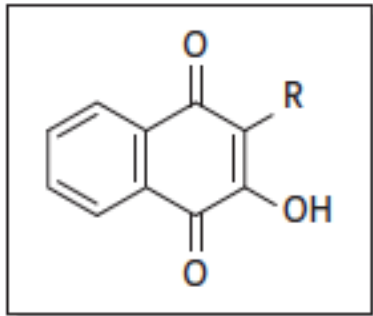
This plastid organelle contains a 35-kilobase circular genome that encodes elements of a prokaryotic transcription and translation system

Tetracycline, doxycycline and clindamycin, blockerar prokaryotisk translation

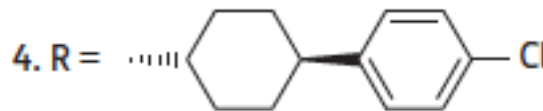
Kombinationsprofilax



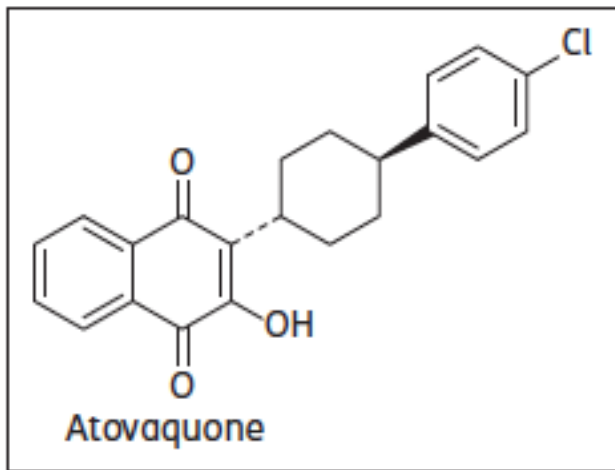
1960s - Lapinone - showed clinical activity against *P. vivax*



1980s - Designed to investigate the metabolic stability of quinones in humans by Wellcome Research Laboratories



Atovaquone - Only quinone found to be inert to human microsomes



	ATOVAQUONE
MW	366.837
Log P	5.8 (m), 4.74 (p)
PSA	54.37
Solubility (water) (g/L)	Insoluble (m), $7.96e^{-04}$ (p)
PPB (1-90 $\mu\text{g/mL}$)	99.9%
Half-life (days)	2.2-3.2

Kombinationsprofylax – Atovaquone/proguanil (Malarone, Malarstad)

Atovaquone:

Hög proteinbindningsgrad: 99,9%

Ingen metabolism i msk

Utsöndras intakt via galla 90%

Ubiquinolinhämmare – hämmar mitokondriefunktion och Purin samt Pyrimidinbiosyntes hos parasiterna

Dödar företrädesvis leverstadier men verkar långsammare på blodstadier

Bättre upptag med fet mat.

Ingen effekt på hypnozoiter

Ingen korsresistens med kinolonderivat eller ASN

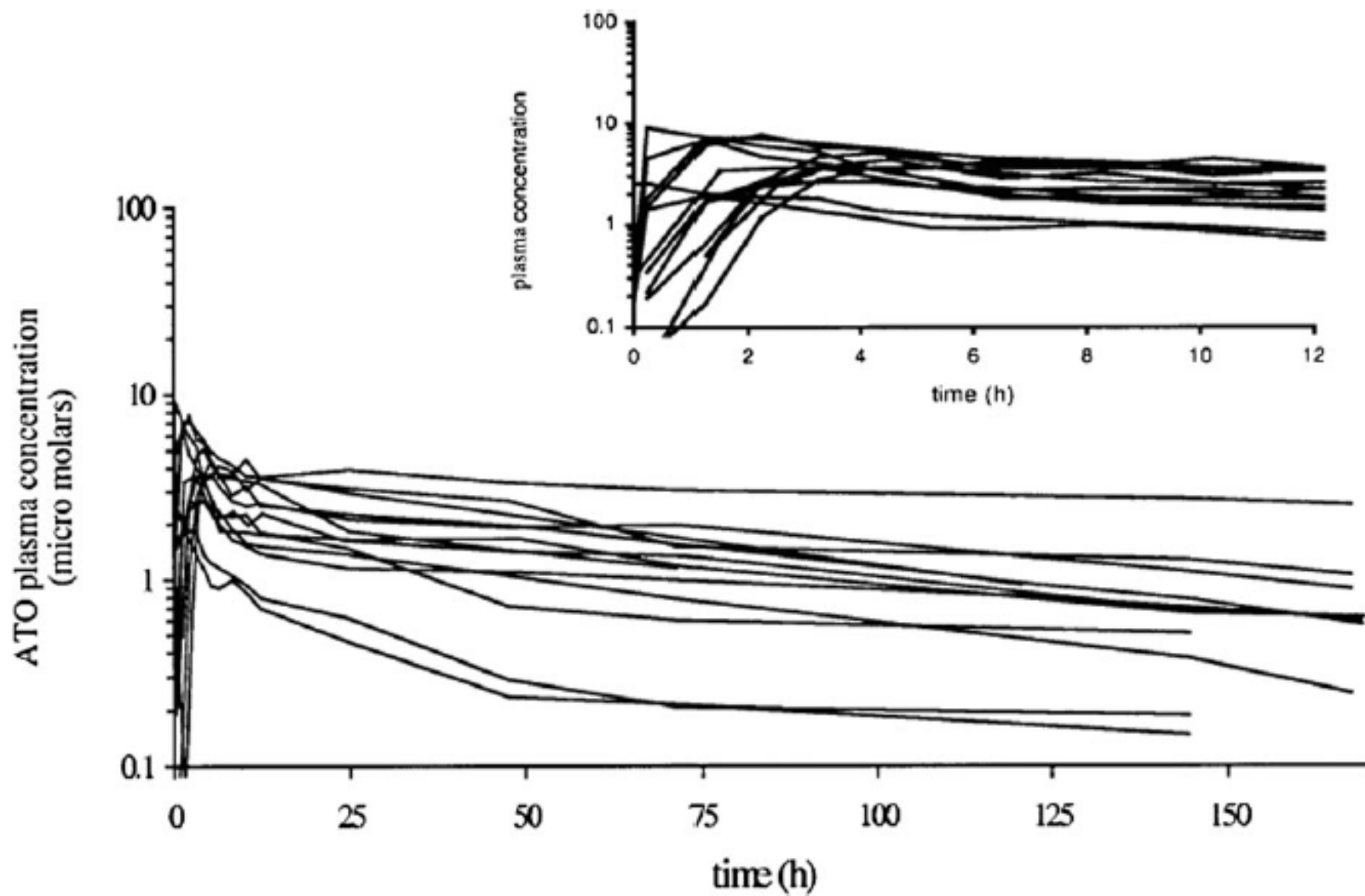
clearance: 2,2-3,2 dagar

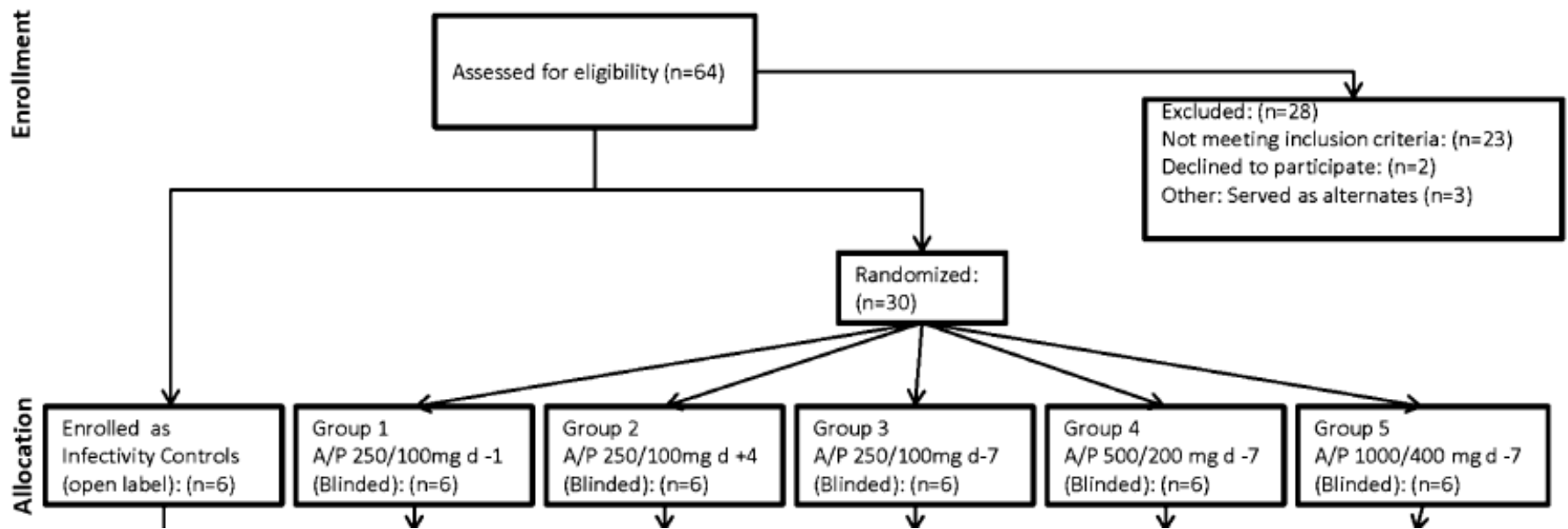
Proguanil clearance: 12-21 h

Dihydrofolatreduktas-hämmare (antifolat) – synergisk effekt med ATO, inte utredd hur.

Men ATO ensamt ger snabb resistens.

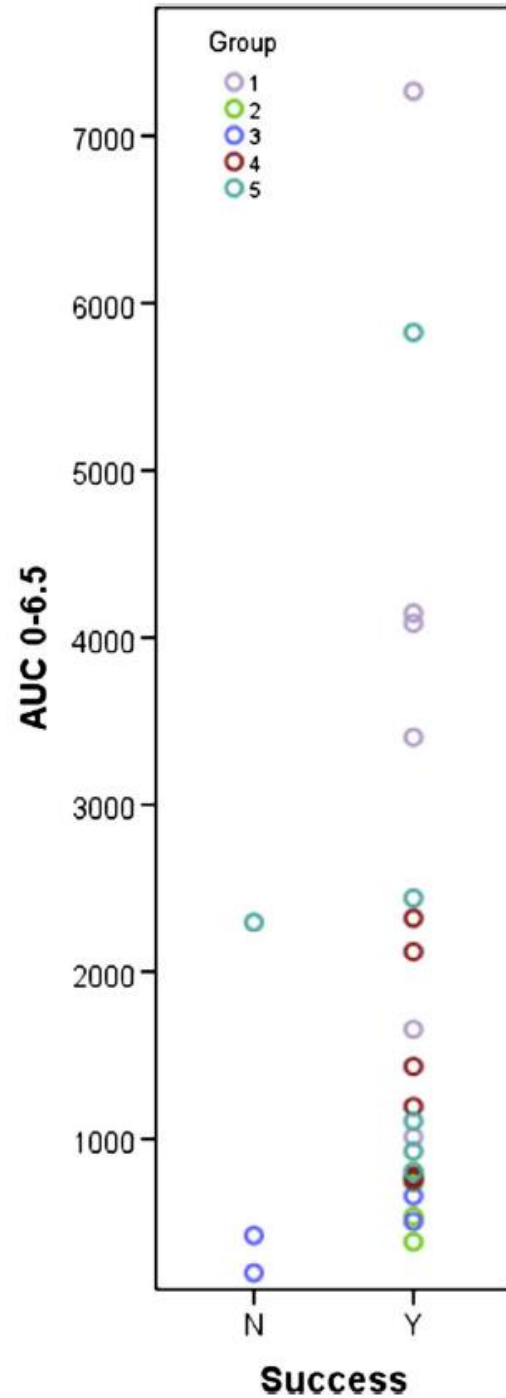
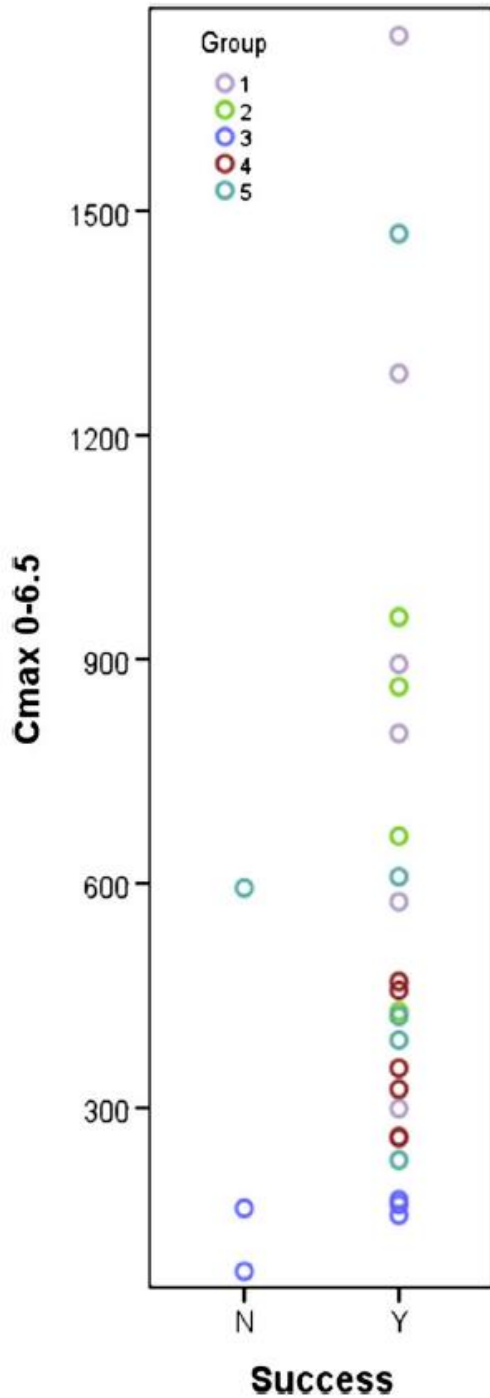
Funkar också både på lever och blodstadier



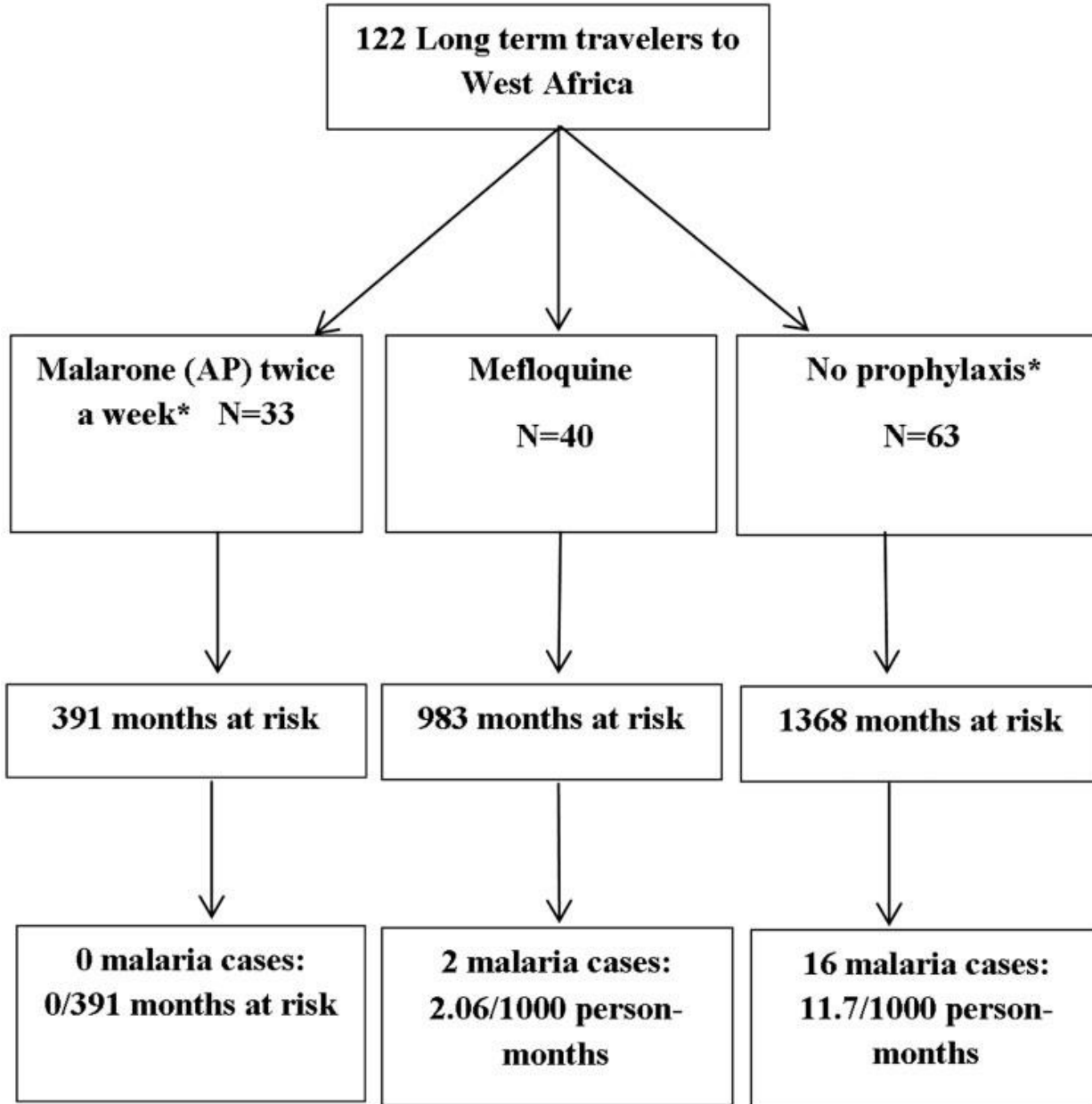


Stor interindividuell variation vad gäller farmakokinetik atovakvone

Deye et al. 2012 – 35 frivilliga i olika grupper + 6 kontroller som erhöill olika stora doser olika dagar och blev inokulerade med levande sporozoiter före eller efter dos.



Behandlingsvikt sågs hos de som hade lägre plasmakoncentrationsnivåer ATO.



*Including the 14 expatriates from Angola who contributed at their first period to the no-prophylaxis group and at their second period to the AP twice weekly group.

Malariaprofylax hos gravida

- Undvik att resa till malariaområde under graviditeten
- Större risk att bli allvarligt sjuk av malaria om man är gravid.
- Gäller även om man har preimmunitet mot malaria
- **Avråd från resa, eller annat resmål**
- Orsak: Större risk och ingen profylax är säker.

Om gravid kvinna ändå måste åka

- Första trimestern
 - Doxycyclin (Doxyferm®)
 - **OBS! Måste avslutas före 14 graviditetsveckan**
- Andra och tredje trimestern
 - Mefloquin (Lariam)®

Riskfaktorer för malaria hos resenärer

- Kemoprofylaxanvändning/insektsnät
- Kön (65% män)
- Resans syfte: "Visiting friends and family" –
dvs återvändare, ca 6x ökad risk än turist.
Affärsresenärer x2.
- Land – endemicitetsgrad/resistens
- Säsong (regnperiod)

Självbehandling

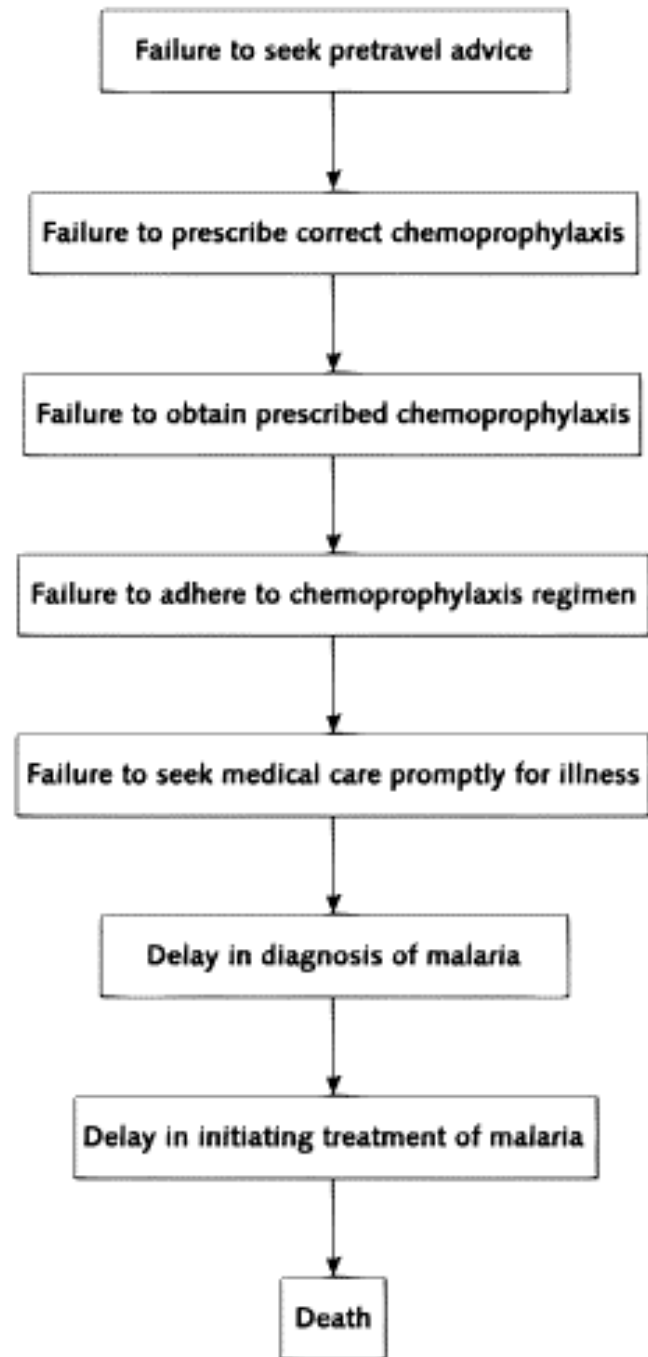
- Vid lång tids exposition och lågendemiskt område (vid resa till högendemiskt område bör man övertala patienten till profylax)
- Skicka med en behandlingskur med artemeter-lumefantrin (Riamet©) och instruera patienten att söka läkarvård vid typiska symptom. Dvs egenbehandling ska inte ersätta läkarbedömning utan förkorta tiden till behandling.

Riskfaktorer för mortalitet i malaria hos resenärer

- Inte använda profylax el. rätt profylax (hälften av de döda)
- Sjukdomspresentation (19% döda presenterade utan feber/frossa)
- Ålder (äldre)
- Patient/Läkar delay (i diagnos och behandlingsstart)
- *P. falciparum* infektion
- Kön (män -75% av de döda i en studie, el. gravida kvinnor)

Flowchart of death

I de flesta studier som har gjorts på malaria-relaterade dödsfall hade 100% gått att förebygga

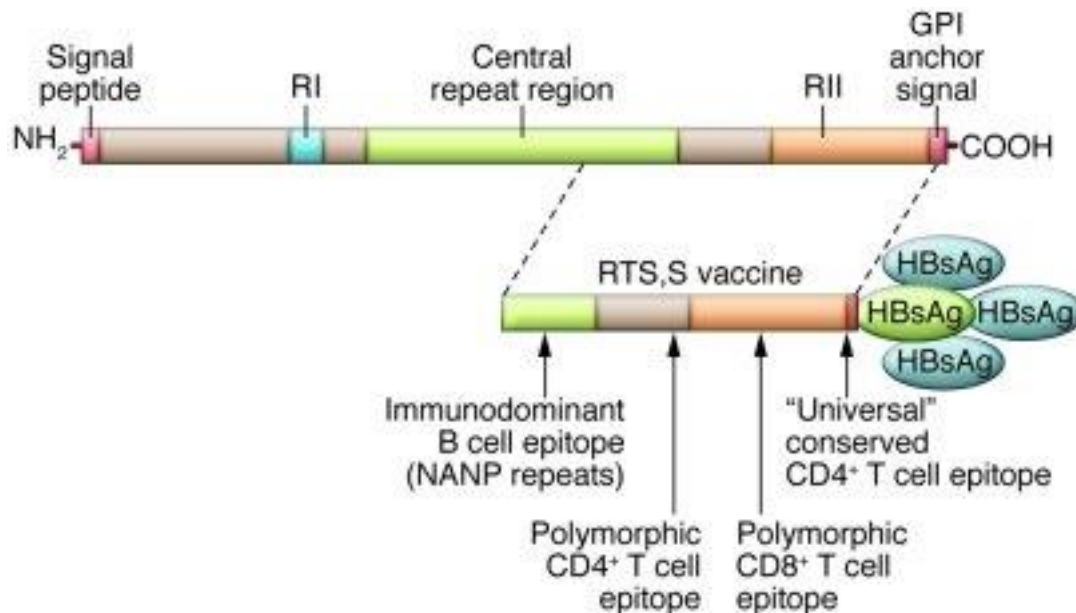


Biverkningar

- A/P: huvudvärk, magsmärtor och diarré vanligast (feber – svårt att skilja från sjukdom!), lägre förekomst av psykiatriska biverkningar men händer (sömnstörningar, etc)
- Mefloquine: Som ovan men mer frekvent hjärttox (QT-tid), neuro-psykiatriska biverkningar (obs krampsjukdom), synrubbningar etc
- Doxycyklin: obs fototoxicitet

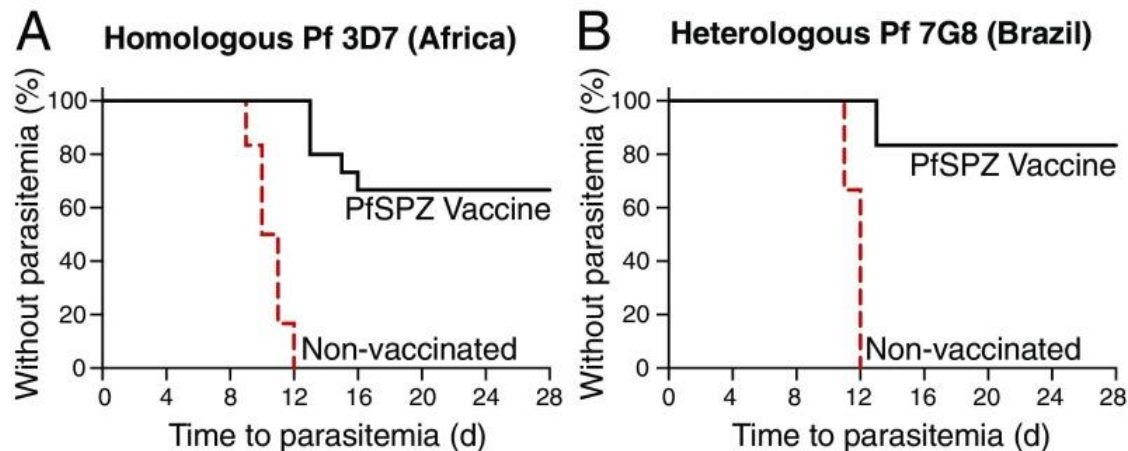
RTS,S vaccin

- Består av ett fusionsprotein ac sporozoitens “circumsporozoite protein (CS) repeat Region”, T-cell epitoper samt HBsAG
- Hybridpartikelvaccin som ges med adjuvant (AS01B görs av GSK)
- Ett av två vaccin som nått fas III nivå
- Inducerar CD4 men inte CD 8 svar i msk
- Man får strainspecifikt skydd (1 av 10 varianter av CS)



Sanaria©

- Irradierade asepiska, renade, kryopreserverade Pf sporozoiter $1,3-2,7 \times 10^5$ st
- I.v. ger bättre skydd än s.c. eller im. Dosering håller på att prövas ut
- Ökad mängd vaccin och upprepade vaccinationer ger bättre skydd från 25-75% efter 21v
- Neutraliserande antikroppar och gamma-delta T-celler viktig för att generera skydd.



Tack för uppmärksamheten!

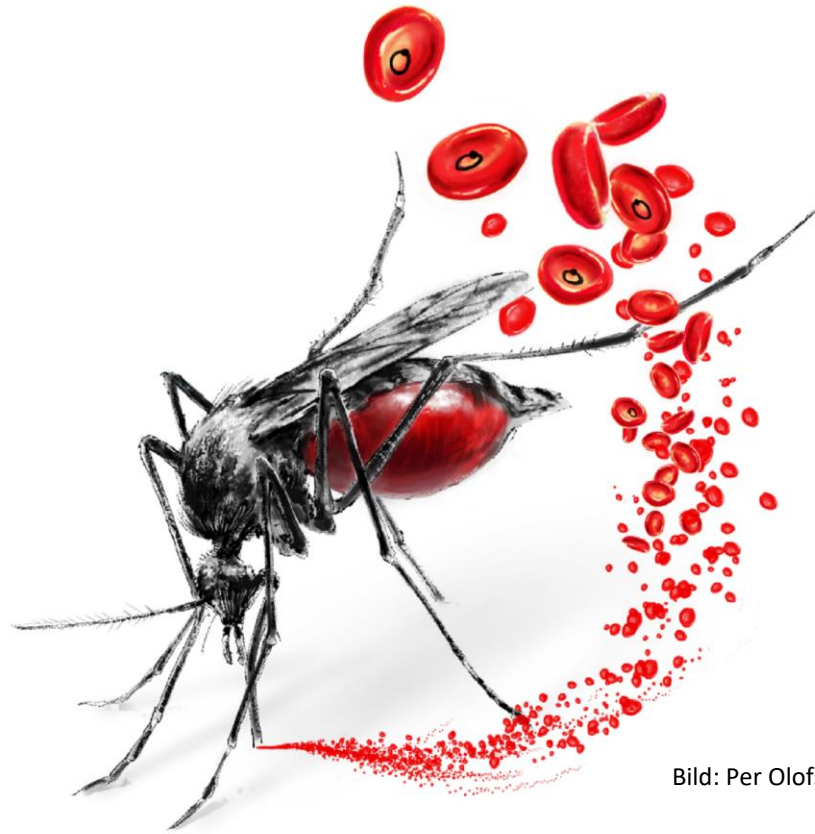


Bild: Per Olofsson

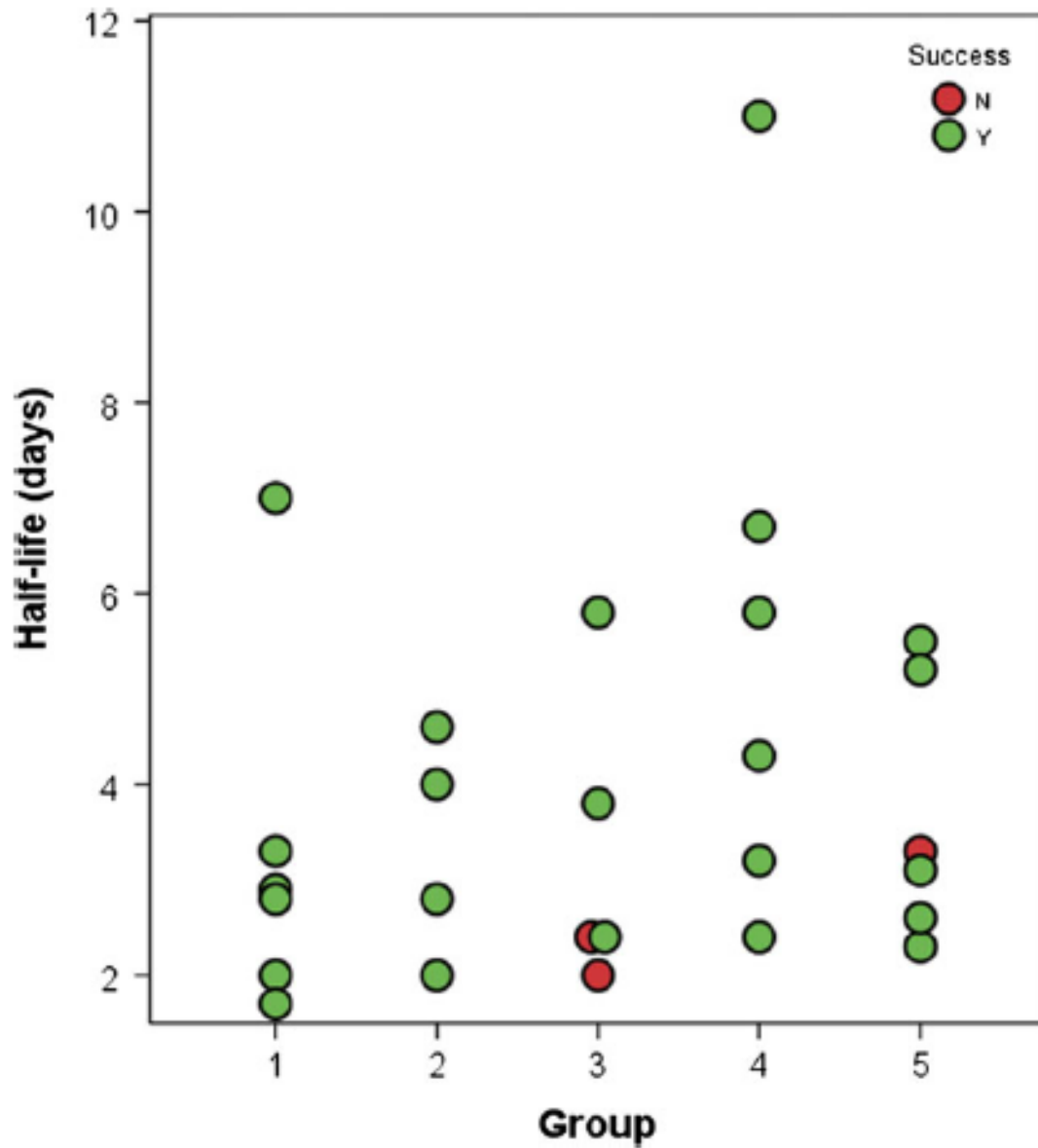
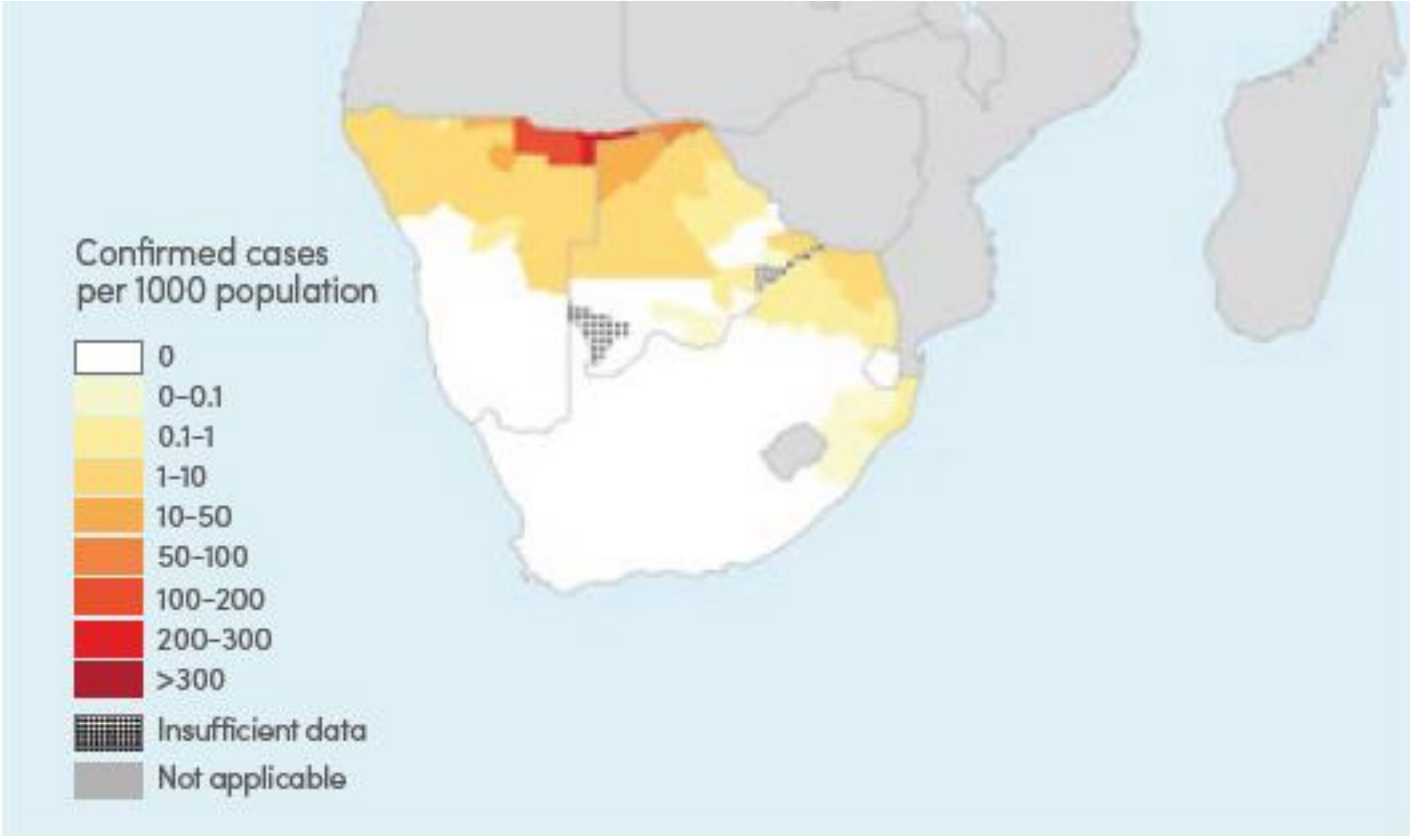


Figure 3. Scatterplot depicting plasma elimination half-life of atovaquone by study group. Red circles indicate prophylactic failures, and green circles indicate prophylactic successes.



WHO