



Myndigheten för  
samhällsskydd  
och beredskap

# **Är det möjligt att eliminera malaria från Zanzibar?**

## **- ett pilotprojekt för Afrika söder om Sahara**

The image features a large, abstract graphic design. It consists of several overlapping geometric shapes in a teal color against a white background. At the top, there is a solid teal rectangle. Below it, a white shape with a stepped, staircase-like profile is visible. This white shape is partially covered by another teal shape that has a similar stepped profile. The overall effect is a layered, architectural composition. In the lower-left area, the word "FORSKNING" is written in a bold, teal, sans-serif font. Below the text, there is a teal shape that tapers to a point on the right side.

**FORSKNING**

MSB:s kontaktpersoner:  
Sara Brunnberg, 010-240 4087

Publikationsnummer MSB918- september 2015



---

# Innehållsförteckning

<b>1. Projektbeskrivning .....</b>	<b>Fel! Bokmärket är inte definierat.</b>
1.1 Bakgrund, syfte och upplägg	<b>Fel! Bokmärket är inte definierat.</b>
1.2 Delstudier och resultat .....	<b>Fel! Bokmärket är inte definierat.</b>
1.2.1 Delstudie	
1.....	<b>Fel!</b>
<b>Bokmärket är inte definierat.</b>	
1.2.2 Delstudie 2 .....	<b>Fel! Bokmärket är inte definierat.</b>
1.2.3 Delstudie 3 .....	<b>Fel! Bokmärket är inte definierat.</b>
1.2.4 Delstudie 4 .....	<b>Fel! Bokmärket är inte definierat.</b>
1.3 Slutsatser .....	<b>Fel! Bokmärket är inte definierat.</b>
<b>Bilaga 1: Publikationer .....</b>	<b>11</b>

# Sammanfattning

Malaria utgör ett ständigt hot mot liv och hälsa för ca 40% av jordens befolkning. På Zanzibar har man under det senaste decenniet varit mycket framgångsrik i kampen mot malaria. Med enkla metoder innefattande både förebyggande åtgärder samt förbättrat omhändertagande av malariasjuka patienter har Zanzibar lyckats reducera sjuk- och dödlighet i malaria till en så låg nivå att ambitionsnivån för malariakontroll officiellt har ändrats till att försöka utrota malaria från ögruppen. Detta vetenskapliga projekt, uppdelat i fyra delstudier, har utvärderat om det nya målet att försöka utrota malaria från Zanzibar är genomförbart och dess folkhälsobetydelse.

# 1. Projektbeskrivning

## 1.1 Bakgrund, syfte och upplägg

Malaria är en av vår tids viktigaste sjukdomar ur ett globalt perspektiv. Sjukdomen utgör ett ständigt hot mot liv och hälsa för de ca 40 % av jordens befolkning som lever i områden där malariatransmission förekommer. Årligen dör ca 700 000 människor i malaria, framför allt barn under 5 års ålder och gravida kvinnor i Afrika söder om Sahara.

Under det senaste decenniet har tillgång till bland annat nya effektiva läkemedel, impregnerade myggnät och besprutning av hus och hyddor med regelbundna intervaller gjort att malariasituationen förbättrats i delar av världen. Zanzibar har varit ledande och mycket framgångsrika med att kombinera användandet av dessa moderna malariakontrollinterventioner. Detta har resulterat i att man lyckats reducera sjuklighet och dödsfall i malaria till en så låg nivå att ambitionsnivån för malariakontroll officiellt har ändrats till att försöka utrota malaria från Zanzibar.

Syftet med detta projekt har varit att studera om det nya målet att försöka utrota malaria från Zanzibar är genomförbart och dess folkhälsobetydelse.

Projektet har bestått av fyra delstudier, vilka inkluderar övervakning av antalet rapporterade malariafall från primärhälsovården samt förekomst av bekräftade malariainfektioner bland befolkningen över tid, övervakning av årliga antal dödsfall hos barn under 5 år, användandegraden av förebyggande metoder såsom kemikalieimpregnerade myggnät, men även hur nya malariakontrollverktyg och strategier skulle kunna bidra till en förbättrad övervakning av malariaförekomsten som ett led i kampen att försöka utrota malaria från Zanzibar.

## 1.2 Delstudier och resultat

### 1.2.1 Delstudie 1

I delstudie 1 har vi utvärderat om malariaelimination varit möjligt att uppnå på Zanzibar år 2012 med hjälp av kombinerade moderna malariakontrollinterventioner. Studien har genomförts i två distrikt på Zanzibar, North A på huvudön Unguja och Micheweni på den nordliga ön Pemba. Totalt bor det ca 100 000 personer i de vardera studiedistrikten. Data har insamlats på årlig basis från tvärsnittsstudier i slumpmässigt utvalda byar där malariaförekomsten i befolkningen har mätts med hjälp av mikroskopisk undersökning av blodprover och snabbtester för malariainfektion också detta från blodprover. I tillägg har användandegraden över tid av förebyggande åtgärder bland befolkningen såsom att sova under impregnerade myggnät

studerats i tvärsnittstudierna. Även förekomsten av laboratorieverifierad malariainfektion har studerats på samtliga primärvårshälsostationer i de båda distrikten under studietiden. Slutligen har även data samlats in från officiella födelse- och dödsfallsregister i de två studiedistrikten för att utvärdera hur överlevnaden hos barn under 5 års ålder förändrats under projektiden. Samtliga data har även jämförts med tidigare insamlad information mellan 2003-2008.

Sammanfattningsvis visar studien att malariaförekomsten minskat till en mycket låg nivå, <1-2% i både tvärsnittstudierna samt bland febersjuka patienter som sökt vård inom primärvården på Zanzibar. I tillägg har dödligheten bland barn <5 år reducerats med ca 30% sedan de nya malariakontrollinterventionerna började introduceras på Zanzibar 2002/3. Men även om resultaten från samtliga studerade datakällor visat på en kraftig minskning i både sjuklighet och dödlighet i malaria kvarstår infektionen om än på en mycket lägre nivå, och således har malariaelimination ej uppnåtts på Zanzibar till och med år 2012. Studieresultaten har sammanställts och är för närvarande föremål för referentgranskning i vetenskaplig tidskrift (Bilaga 1: Björkman och medarbetare , manuskript).

### 1.2.2 Delstudie 2

I delstudie 2 studerades effektiviteten av snabbtester jämfört med både mikroskopi och molekylärt baserad diagnostik (PCR) för påvisande av malariainfektion i den nya epidemiologiska kontexten av mycket låg malariaförekomst på Zanzibar. Därtill utvärderades följsamheten till snabbtesternas resultat avseende förskrivning av malariabehandling bland hälsoarbetare på Zanzibar. Studien genomfördes på totalt 12 primärhälsovårdsstationer, sex vardera i North A och Micheweni distrikten år.

Totalt inkluderades 3890 personer med okomplicerad febersjukdom, varav 3.1% hade påvisbar malariainfektion med snabbtester. Följsamheten till snabbtesternas resultat var hög, 100% av patienterna med positivt snabbtest och enbart 3 av 3768 patienter med negativt snabbtest erhöll behandling med malariamediciner. Känsligheten för påvisande av malariainfektion med snabbtester jämfört med mikroskopi och PCR var 78.6% respektive 76.5% och specificiteten 99.7% samt 99.9%.

Sammanfattningsvis visar resultaten på en relativt låg känslighet för påvisbarhet av malariainfektion med snabbtesterna jämfört med både mikroskopi och PCR, medan följsamheten till snabbtesternas resultat bland hälsoarbetare var mycket god. Detta understryker betydelsen av utveckling av snabbtester med förbättrad känslighet samt system för kvalitetskontroll av användning av snabbtesterna för att säkerställa att samtliga parasitbärare identifieras och behandlas i den nya kontexten av mycket låg förekomst av malariainfektion på Zanzibar. Resultaten är publicerade av Shakely och medarbetare (Bilaga 1).



### 1.2.3 Delstudie 3

Nya metoder och verktyg för förbättrad övervakning av malaria är en grundförutsättning för att kunna eliminera malaria. I delstudie 3 applicerades och validerades därför malaria snabbtester som ett nytt verktyg för förbättrad identifiering av malariainfektion och övervakning av molekylära malarialäkemedelsresistensmarkörer.

Tre olika metoder för DNA extraktion av parasit DNA från två olika malariasnabbtester (Paracheck-Pf® och SD Bioline Malaria Pf/Pan®) utvärderas. I den första delen av studien analyserades känsligheten och detektionsnivån av de olika extraktionsmetoderna från spädningsserier av parasitkulturer som applicerats på de två olika snabbtesterna. I ett andra steg utvärderades 855 (121 positiva och 734 negativa) parade snabbtester och standard blodprover sparade och intorkade på filterpapper från patienter som deltagit i en fältstudie genomförd på Zanzibar.

Resultaten visar att detektionsnivån för parasitpåvisande varierade mellan extraktionsmetod och de två snabbtesterna. Chelex-100 var den extraktionsmetod som fungerade bäst för påvisande av malariaparasiter med PCR teknik från båda snabbtesterna. Ingen skillnad i parasitpåvisade eller utfall i resistensmarkörer med PCR kunde påvisas mellan snabbtester och blod intorkat på filterpapper från patientprover insamlade på Zanzibar.

Sammanfattningsvis stärker resultaten malaria snabbtesternas betydelse som lättillgänglig källa för parasit DNA och därmed som ett verktyg för förbättrad identifiering av malariainfektion samt övervakning av läkemedelsresistensmarkörer hos parasiten. Resultaten är publicerade av Morris och medarbetare (Bilaga 1).

### 1.2.4 Delstudie 4

Moderna och effektiva artemisinin-baserade kombinationsläkemedel är en hörnsten i global malariakontroll. Om malariaparasiten *Plasmodium falciparum* börjar utveckla nedsatt känslighet (resistens) mot dessa läkemedel är risken stor att de senaste årens förbättringar i malarisituationen i världen snabbt kan komma att försämrats.

I delstudie 4 studerades selektion av molekylära läkemedelsresistensmarkörer över tid bland malariaparasiter i Bagamoyo distriktet i Tanzania efter introduktionen av nya artemisinin-baserade kombinationsläkemedel (artemether-lumefantrine) år 2006. Specifikt studerades selektion i genetiska markörer för läkemedelsresistens lokaliserade i två parasitgener (pfert och pfmdr), vilka i tidigare studier visat sig vara förknippade med känslighet hos parasiten för artemether-lumefantrine behandling.

Resultaten visar att det skett en statistiskt säkerställd selektion i ett flertal av de läkemedelsresistensmarkörer som studerats mellan år 2006, dvs just före introduktionen av artemether-lumefantrine, och under fem års uppföljning, dvs till och med år 2011. Samtidigt har behandlingseffektiviteten av det aktuella

läkemedlet ej försämrats. Detta indikerar att longitudinell övervakning av läkemedelsresistensmarkörer hos *P. falciparum* skulle kunna utgöra ett viktigt komplement till läkemedelsstudier som ett tidigt varningssystem för begynnande toleransutveckling mot malarialäkemedel långt innan klinisk behandlingssvikt är ett faktum.

### **1.3 Slutsatser**

Zanzibar har under det senaste decenniet varit mycket framgångsrikt i sin kamp mot malaria, men målet att utrota denna parasitinfektion är ännu inte uppnådd. Malaria kvarstår om än i mycket låg förekomst trots 10 års extensivt användande av kombinerade moderna malariakontrollinterventioner på Zanzibar. Resultaten från detta projekt understryker betydelsen av fortsatt och intensifierad övervakning av malaria om målet med elimination skall kunna uppnås. I tillägg har detta projekt bidragit till att öka förståelsen för och betydelsen av nya, förbättrade verktyg för identifiering och övervakning av malaria i områden där malaria eliminationsförsök pågår såsom på Zanzibar.

## Bilaga 1: Publikationer

1. Aydin-Schmidt B, Xu W, González IJ, Polley SD, Bell D, Shakely D, Msellem MI, Björkman A, Mårtensson A.  
Loop Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Accurately Detects Malaria DNA from Filter Paper Blood Samples of Low Density Parasitaemias.  
PLoS One. 2014 Aug 8;9(8):e103905. doi: 10.1371/journal.pone.0103905.  
eCollection 2014. PMID: 25105591
  
2. Shakely D, Elfving K, Aydin-Schmidt B, Msellem MI, Morris U, Omar R, Weiping X, Petzold M, Greenhouse B, Baltzell KA, Ali AS, Björkman A, Mårtensson A.  
The usefulness of rapid diagnostic tests in the new context of low malaria transmission in Zanzibar.  
PLoS One. 2013 Sep 4;8(9):e72912. doi: 10.1371/journal.pone.0072912.  
PMID:24023791
  
3. Baltzell K, Elfving K, Shakely D, Ali A, Msellem M, Gulati S, Mårtensson A.  
Febrile illness management in children under five years of age: a qualitative pilot study on primary health care workers' practices in Zanzibar  
Malaria Journal 2013 Jan 28;12:37. doi: 10.1186/1475-2875-12-37.  
PMID: 23356837
  
4. Morris U, Aydin-Schmidt B, Shakely D, Mårtensson A, Jörnhagen L, Ali AS, Msellem MI, Petzold M, Gil JP, Ferreira PE, Björkman A.  
Rapid diagnostic tests for molecular surveillance of Plasmodium falciparum malaria - assessment of DNA extraction methods and field applicability.  
Malaria Journal 2013 Mar 19;12:106. doi: 10.1186/1475-2875-12-106.  
PMID: 23510231
  
5. Malmberg M, Ngasala B, Ferreira PE, Larsson E, Jovel I, Hjalmarsson A, Petzold M, Premji Z, Gil JP, Björkman A, Mårtensson A.  
Temporal trends of molecular markers associated with artemether-lumefantrine tolerance/resistance in Bagamoyo district, Tanzania.  
Malaria Journal 2013 Mar 18;12:103. doi: 10.1186/1475-2875-12-103.  
PMID: 23506218
  
6. Björkman A, Shakely D, Ali AS, Morris U, Mwinyi Msellem, Abbas AK, Xu W, Cook J, Bhattarai A, Al-Mafazy A-W, Omar R, Mcha J, Rand A, Elfving K, Bennet A, Petzold M, McElroy P, Drakeley C, Mårtensson A.  
Persistent low malaria transmission following a decade of interventions in Zanzibar requires new tools and strategies.  
Manuskript



