

MALARIA UNDER GRAVIDITET I AFRIKA.

EN CASE STUDIE FRA KENYA.



Prosjektoppgave ved Medisinsk fakultet Universitetet i Oslo:

Cecilie Holm Moldegård og Helle Fjell Naterstad

INNHOLDSFORTEGNELSE

Abstract	S. 3
Innledning	S. 4
Metodedel	S. 7
Resultater	
• Hva er sykelighet og dødelighet for gravid kvinner i Kenya sett i relasjon til malaria	S. 9
• Retningslinjer for malaria under svangerskapet	S. 12
• Effekt av antimalariatiltak til gravide i Kenya	S. 14
• Utfordringer i gjennomføring av retningslinjer for malaria under svangerskapet i Kenya	S. 23
Diskusjon	S. 28
Kildehenvisning	S. 30

ABSTRACT

Background: Yearly 50 million women worldwide are exposed to the risk of malaria during pregnancy. 30 million of these women live in Africa south of Sahara, which are high endemic areas of plasmodium falciparum malaria. Pregnancy reduces natural immunity, and therefore the women are vulnerable for severe malaria infection, anemia and placental parasitemia. This is also a danger to the unborn child which can suffer intrauterin growth retardation and death.

Objectives: To investigate maternal morbidity and mortality during pregnancy in Africa south of Sahara caused by malarial infection, WHO and Kenyan guidelines for malaria in pregnancy and efficiency of these recommendations. We also discuss the challenges when putting these preventive strategies into action.

Methodes: Searches performed using Cochrane Library, The Lancet, Pubmed, The American Journal of Tropical Medicine, WHO, The Norwegian Medical Journal, Wikepedia and Google. 42 articles were considered.

Results and conclusion: Improvement of prevention of malaria during pregnancy is possible and necessary. WHO and Kenyan guidelines recommend preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine (SP) twice during pregnancy, insecticide nets and treatment of symptomatic malaria. These strategies are safe and can reduce maternal and fetal morbidity and mortality caused by malaria, but because of increasing resistant towards present antimalarial drugs one need further investigation on new medication. Poor national organization of health care, lack of financial recourses and qualified health workers, extreme poverty but also cultural barriers are challenges in implementation of current and new guidelines. It is necessary to improve reporting health systems, financing systems and the accessibility of health care in both rural and urban areas of Kenya.

INNLEDNING:

Problemstillinger som er besvart

Hovedproblemstillingen for vår litteraturstudie er *malaria under graviditet i Afrika, en case studie fra Kenya*, og ved denne oppgaven forsøker vi å besvare flere spørsmål knyttet til dette:

1. Hva er sykkelighet og dødelighet for gravide kvinner i Kenya sett i relasjon til malaria?
2. Hvilke retningslinjer har WHO og Kenya for malaria under svangerskapet?
3. Hva er effekten av tiltakene vist i ulike studier?
4. Hvilke utfordringer for gjennomføring av retningslinjene står Kenya overfor i praksis, og hvor tilgjengelig er helsetjenestene for gravide?



Kapsabet, Kenya august 2006. Foto: Cecilie Holm Moldegård

Bakgrunn

Kenya ligger på kysten av Øst-Afrika og grenser til Somalia, Tanzania, Etiopia, Sudan og Uganda. Landet regnes med blant verdens 40-50 fattigste land og har en inntekt pr capita på ca 1.2 US dollar pr dag (1). Det vil si at gjennomsnittet i den kenyanske befolkningen har en daglig inntekt nesten like lav som FNs fattigdomsgrense på 1.0 US dollar pr capita. Norge, med verdens nest høyeste inntekt pr capita, har til sammenligning ca 83 US dollar pr innbygger pr dag (2).

Kenya har en befolkning på ca 37 millioner mennesker (3), hvorav 50,6 % er kvinner (4). Gjennomsnittlig levealder for den totale befolkningen var i 2006 47.99 år. Kvinners gjennomsnittlig

levealder var på samme tid 47.09 år, dvs. nesten to år kortere enn den kenyanske mannens gjennomsnittlige levealder på 48.87 år (5).

Denne forskjellen i levealder skyldes i stor grad kvinners graviditetsrelaterte dødelighet. Hvert år dør over en halv million kvinner i verden på grunn av komplikasjoner relatert til svangerskap og fødsler, og disse dødsfallene skjer nesten utelukkende i verdens fattigste land (6). Spesielt utsatt er kvinner i Afrika sør for Sahara og deler av Asia. I Kenya var mødredødeligheten i 1998 590 pr 100 000 (4). I rike, vestlige land som Norge er det nesten ingen kvinner som dør.

For kvinner i fattige land er de vanligste dødelige komplikasjonene i forbindelse med graviditet og fødsel abort, blødninger, sepsis, eklampsi, obstruksjon under fødsel og anemi (4, 7). I tillegg spiller kvinnens ernæringsstatus og alder, omskjæring og kroniske tilstander som diabetes og hjerte-karsykdommer inn. Infeksjonssykdommer som malaria og seksuelt overførbare sykdommer med HIV/AIDS er også svært viktig(7,8).

Av infeksjonssykdommene er det malaria som er ledende årsak til morbiditet og mortalitet både for den gravide og den ikke-gravide delen av befolkningen (4) Det vil derfor ha enorm effekt på kvinners helse i malariautsatte områder dersom man kan kontrollere og redusere forekomsten av malaria.

Kvinnens morbiditet og mortalitet i forhold til svangerskap og fødsler påvirkes også av tilgang på helsetjenester og kvalifisert helsepersonell. I Kenya, som i mange andre fattige land, er det langt fra alle kvinner som har tilgang på slike tjenester, og det er store forskjeller både mellom rike og fattige og mellom by og bygd på dette feltet (7,8).

WHO anbefaler at gravide kvinner går til minimum fire kontroller i løpet av svangerskapet. I afrikanske land sør for Sahara kommer over 70 % av gravide kvinner til svangerskapskontroll minst en gang i løpet av graviditeten. Kenyanske kvinner går gjennomsnittlig til kontroll tre ganger i løpet av svangerskapet, men de kommer sjeldent før sent i andre trimester. Dette er av betydning fordi man kommer seint i gang med de profylaktiske antimalariatiltakene som man ønsker at alle gravide kvinner i høyendemiske malariaområder skal motta. Effekten av tiltakene blir dermed redusert (9).

Begrenset antall kvalifisert helsepersonell er også et stort problem i Kenya. Dette fører til at et stort antall helsearbeidere i Kenya er ufaglærte, samtidig som det blir u hensiktsmessig stor arbeidsbelastning på de få som har tilstrekkelig kompetanse. Begge forhold leder igjen til dårligere kvalitet på helsetjenestene som ytes (4, 8, 9).

Den totale spedbarnsdødeligheten i Kenya ble i 2005 estimert til å være 61.47 pr 1000 levende fødte (5). Som mødredødeligheten påvirkes også denne i stor grad av den høye forekomsten av malaria i landet.

Malaria er en protozysykdom, og det eksisterer fire undertyper: Plasmodium falciparum, plasmodium vivax, plasmodium ovale og plasmodium malaria. I Afrika dominerer p. falciparum. Infeksjonen overføres til mennesker via myggstikk. Mygg som har tatt opp infisert blod fra et menneske og deretter stikker et annet menneske vil overføre protozoen til denne personen. Malaria smitter også ved direkte overføring av blod og vertikalt fra mor til barn (10, 11).

Hvert år blir flere millioner kvinner i malariaendemiske områder i Afrika gravide, og hver fjerde kvinne i disse områdene får påvist malariaparasitter i placenta ved fødsel (9, 12-17). I land som

Kenya, med høy forekomst av *p. falciparum*, har kvinnene utviklet delvis immunitet mot parasitten. Malariainfeksjoner vil derfor hovedsakelig være asymptomatisk. Hos mor manifesteres dette som anemi og tilstedeværelse av malariaparasitter i placenta. Dette medfører redusert ernæring av fosteret som igjen leder til økt risiko for intrauterin fosterdød, lav fødselsvekt og økt spedbarnsdødelighet (12-30).

I områder med høy forekomst av *p. falciparum* er malaria anslått å forårsake opp til 10 000 mødredødsfall årlig, 15 % -25 % av all anemi hos gravide, 8 % - 20 % av alle barn født med lav fødselsvekt, 70 % av all intrauterin vekstretardasjon, 36 % av premature fødsler og 3 % - 8 % av all spedbarnsdødelighet. God kontroll av malaria vil derfor i stor grad kunne redusere kvinners morbiditet og mortalitet i utsatte områder, og antas å kunne forhindre opp til 200 000 spedbarnsdødsfall årlig (12, 13, 15, 21).

Malaria kan både forbygges og behandles. WHO har utarbeidet retningslinjer for kontroll av malaria hos gravide. Anbefalingene er inkorporert i Kenyas nasjonale program for å bedre kvinners helse, og gis rutinemessig til gravide som kommer til svangerskapskontroll (27).

Tiltakene omfatter per dags dato profylaktisk medikasjon med sulfadoxine-pyrimethamin, bruk av myggnett under hele svangerskapet samt effektiv behandling av gravide med symptomatisk malariainfeksjon. Flere studier har vist svært god effekten av disse tre tiltakene, men økende resistens mot SP de siste årene har ført til at det nå er behov for forskning som kan kartlegge nye trygge og effektive antimalariamedikamenter til gravide (9, 12-30).

Tidligere undersøkelser og funn:

Det er publisert en rekke studier og oversiktsartikler som tar for seg kvinners helse relatert til malaria under graviditet i Kenya og andre områder sør for Sahara. Vi søkte i Cochrane Library, The Lancet, på WHOs hjemmeside, i pubmed, The American Journal of Tropical Medicine, Tidsskrift for den Norske Lægeforening, Wikipedia og Google. Artiklene vi har benyttet i arbeidet med denne oppgaven er med noen få unntak publisert de siste fem årene.

Data om Kenyas strategier for oppfølging av gravide i forhold til malaria er delvis innhentet fra helsearbeidere i Kapsabet i Kenya etter et tre ukers besøk til den svenske organisasjonen Lakarbankens doktorlinje sommeren 2006 (Se mer metodedel).

Vi har også benyttet kapittel om infeksjonssykdommer i lærebok i indremedisin skrevet av Kumar og Clark samt kapittel om kjønn og helse av Johanne Sundby i læreboka " sosialmedisin i teori og praksis" av Jan Gunnar Mæland, Per Fugelli mfl (11, 31). I tillegg har vi funnet stoff i forelesninger for medisinstudenter ved Universitetet i Oslo høsten 2006, våren 2008 og høsten 2008. Disse har blant annet tatt for seg malaria generelt, kvinners helse i den 3. verden og globale ulikheter i helse og sykdom (6, 7, 10).

Metodedel

Oppgaven vår er en litteraturstudie. I tillegg er det gjort et tre ukers feltbesøk til Kenya i august 2006.

Materialet til oppgaven er hovedsakelig innhentet ved søk i Cochrane Library, The Lancet, WHO's hjemmeside, pubmed, The American Journal of Tropical Medicine, Tidsskrift for den Norske Lægeforening, Wikipedia og Google. Søkene er foretatt i tidsrommene desember 2007 – januar 2008 (første oppgaveperiode) og januar 2009 – februar 2009 (siste oppgaveperiode). I tillegg ble noen søk i WHO's hjemmeside foretatt før avreise til Kenya juli 2006.

Under arbeidet med oppgaven benyttet vi søkeordene:

- *Maternal health Kenya*
(The Lancet, WHO's hjemmeside, pubmed)
- *Maternal health*
(The Lancet, WHO's hjemmeside, pubmed)
- *Malaria in pregnancy*
(The Lancet)
- *Infections in pregnancy*
(The Lancet)
- *Pregnancy and malaria and ITP*
(Cochrane Library, The American Journal of Tropical Medicine)
- *Pregnancy and malaria and SP*
(Cochrane Library, The American Journal of Tropical Medicine)
- *Pregnancy and malaria and insecticide-treated nets*
(Cochrane Library, The American Journal of Tropical Medicine)
- *Pregnancy and malaria and Kenya*
(pubmed, WHO's hjemmeside)
- *Pregnancy and Kenya*
(pubmed, WHO's hjemmeside)
- *Malaria and Kenya*
(pubmed, WHO's hjemmeside)
- *Infections and Kenya*
(pubmed, WHO's hjemmeside)
- *Kenya*
(Wikipedia, Google)

Søkene førte til et stort antall treff, spesielt i Pubmed og på WHO's hjemmeside. Det var litt vanskelig å velge ut de mest aktuelle artiklene, men vi forsøkte å avgrense søkene både etter hvilket årstall artiklene var publisert og etter hvor relevante vi synes de var i forhold til vår oppgave. Dataene vi har benyttet er derfor med noen få unntak publisert de siste fem årene, det vil si fra og med 2004 og framover. Fra The Lancet og The American Journal of Tropical Medicine er kun artikler fra og med 2006 tatt med. Vi ekskluderte artikler som måtte bestilles og dermed betales for.

Data om Kenyas strategier for oppfølging av gravide i forhold til malaria er delvis innhentet etter et tre ukers feltbesøk til Kapsabet i Kenya sommeren 2006. En av studentene hospiterte på den svenske

organisasjonen Lakarbankens doktorlinje, og fulgte en norsk lege, en kenyansk sykepleier og en kenyansk HIV/AIDS arbeider i deres arbeid på lokale helseklinikker. Helseklinikkene er lagt til de delene av den kenyanske landsbygda som har dårligst tilgang på helsetjenester, og hensikten er å bedre helsetilbudet til befolkningen i disse områdene. Skandinaviske leger jobber på frivillig basis i perioder på seks uker av gangen og samarbeider med kenyanske helsearbeidere som er ansatt på fulltid. Svangerskapskontroller og oppfølging av gravide er en del av jobben ved doktorlinjen. Det ble i den forbindelse utdelt et hefte med de kenyanske retningslinjene for oppfølging av gravide generelt og i forhold til malaria spesielt. Disse retningslinjene samsvarer med WHO's anbefalte retningslinjer og vi har brukt dem i oppgaven vår.

Som bakgrunnsstoff har vi også benyttet relevante kapitler i to medisinske lærebøker. Disse er kapittel om infeksjonssykdommer og herunder malaria i "Clinical medicin, sixth edition" av Kumar og Clark samt kapittel om kjønn og helse av Johanne Sundby i læreboka "Sosialmedisin i teori og praksis" av Jan Gunnar Mæland, Per Fugelli mfl.

I tillegg har vi brukt stoff fra forelesninger for medisinstudenter ved Universitetet i Oslo; "Malaria" ved Bjørn Myrvang september 2006, "Maternal health in 3. World" ved Babill Stray Pedersen vår 2008 og "Deres helse – vårt ansvar – etiske utfordringer" ved Per Nortvedt høst 2008.

Resultater:

Hva er sykkelighet og dødelighet for gravide kvinner i Kenya sett i relasjon til malaria?

Globalt vil 50 millioner kvinner årlig utsettes for smitterisiko med malaria under svangerskapet (32). 30 millioner av disse kvinnene lever i høyendemiske områder i Afrika(2), hvorav 90 % er bosatt i områder sør for Sahara(15). I disse områdene er det særlig stor risiko for smitte med *P.faci-parum*, som kan forårsake alvorlige svangerskapskomplikasjoner hos kvinnene.



Kenya august 2006. Foto: Cecilie Holm Moldegård

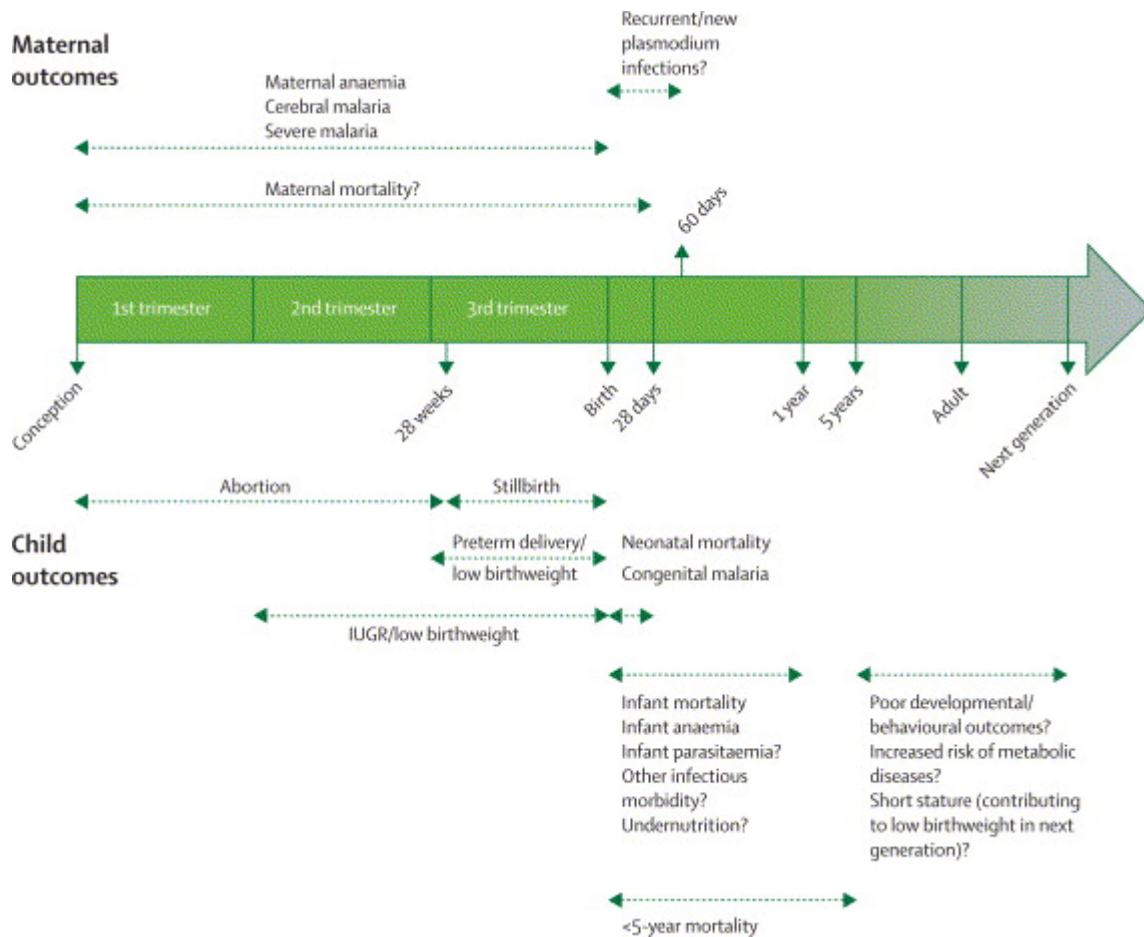
Malaria er en trussel for kvinnen

Som gravid utgjør kvinnene en høyrisikogruppe fordi svangerskapet reduserer kvinnens naturlige immunitet (16). Kvinnens sårbarhet bestemmes av paritet, maternell alder og gestasjonsalder; kvinner som er primigravidae, i ung alder og gravide i andre trimester har økt risiko for smitte (33). Samtidig vil de infiserte erythrocyttene kunne lagres i placenta hos den gravide kvinnen. Antistoff som normalt skal beskytte mot infiserte erythrocytter, synes å mangle under det første svangerskapet (32). Disse vil senere være tilstede og gjenopprette immunitet for kvinnen. Det er kjent sammenheng mellom fallende prevalens av malaria med økt antall svangerskap (17), unntatt kvinner koinfisert med HIV.

Man har sett økende prevalens av malaria for kvinner som bor ruralt og under dårlige forhold, for eksempel i jordhytter, samt ved lav bruk av beskyttende faktorer – som nett, insektmidler og bekledning (17).

For kvinnen vil symptomer og komplikasjoner av malaria under svangerskapet være avhengig av transmisjonsintensitet, kvinnens immunitet og den epidemiologiske situasjonen (15).

Dette kan best illustreres ved denne figuren (13):



Man skiller mellom høy til moderat endemiske(stabile) områder, som Afrika sør for Sahara, og lav endemiske(ustabile) områder, Asia, Sør-Amerika m fl.(15) I Afrika lever majoriteten av gravide kvinner i områder der det er relativ stabil transmisjon av *P.falciparum*. Gjennom år med eksponering vil kvinnen erverve immunitet mot parasitten før en eventuell graviditet. Immunitet hindrer imidlertid ikke en infeksjon, men reduserer risiko for alvorlige komplikasjoner.

Symptomatologi ved malariasmitte er tydeligst i første og eventuelt andre svangerskap. Oftest er kvinnen plaget med feber med eller uten frostrier, hodepine, asteni, sykdomsfølelse, kvalme, oppkast, redusert matlyst, samt ledd og muskelsmerter (27). Ved undersøkelse finner man parasittemi i perifert blod. For multipara eller senere svangerskap vil infeksjonen oftest være asymptomatisk, trass høy parasittprevalens sammenlignet med ikke-gravide. Malariasmitte viser seg da heller ved maternell anemi og lav fødselsvekt hos barnet (15, 17).

Vel 50 % av gravide kvinner i malariaendemiske områder i Afrika estimeres å få anemi under svangerskapet. Malaria forårsaker opp til 15 % av tilfellene med maternell anemi (33). Destruksjon av ikke-parasittære og immunologisk nedbrytning av parasittære erytrocytter, samt nedsatt erythropoiese grunnet benmargsdysfunksjon er noen av mekanismene som medfører anemi grunnet malariainfeksjon. (17)

5-10 % av de gravide kvinnene utvikler alvorlig anemi (<80 gram/liter). Sett i forhold til det totale antallet gravide utgjør dette 26 %. 1 av 4 kvinner kan altså unngå å utvikle alvorlig anemi dersom man forebygger malaria. (32) Anemi er imidlertid multifaktoriell - jernmangel, folatmangel, infektiose sykdommer (schistosomiasis, HIV, innvollsorm) og hemoglobinpatier må inkluderes i enhver vurdering av anemi hos gravide.

Det foreligger lite data om effekten av malaria på kvinners mortalitet, men dødeligheten for gravide med malariainfeksjon er høyere enn for ikke-gravide malariasmittede pasienter (29). Epidemiologiske studier estimerer malariaassosiert maternell mortalitet til å ligge mellom 0,5-23 % i sykehusstudier, mens den er estimert til 2,9-17,6 % i samfunnsstudier(13).

I de lav endemiske områder, hvor kvinnene oftest har ingen eller svært lav immunitet, har gravide kvinner 2-3 ganger så stor risiko for malariasmitte under svangerskapet sett i forhold til ikke-gravide(15). Klassiske symptomer for alvorlig malaria er anemi, høy feber, pustevansker, alvorlig dehydrering, spontane blødninger fra hud, slimhinner og innstikksteder, ikterus, mørk urin (black water feber). Noen presenteres også med tegn på cerebral affeksjon som trøtthet, forvirring, kramper og bevisstløshet. Kvinnene vil oftere utvikle alvorlige komplikasjoner som ARDS, hypoglykemi, nyresvikt, væske og elektrolyttforstyrrelser, hypovolemisk sjokk, DIC, spontan abort og intrauterin fosterdød (12, 14, 16, 27, 29) Den totale maternelle mortaliteten for disse områdene vil ligge nær de høyendemiske områdene med 0,6-12,5 %. (13)

Den perifere parasitemien synes å forsvinne 1-2 dager etter fødsel, sannsynlig grunnet sekvestrering av parasitter i placenta under graviditeten. (32) Noen kvinner vil allikevel ha økt risiko for malaria under barseltiden. Dette feltet er imidlertid fortsatt uklart og trenger ytterligere forskning.

Fosterkomplikasjoner ved maternell malaria under svangerskap:

En studie fra Tanzania har vist tre ganger økt risiko for død hos barn født av anemiske mødre sammenlignet med barn født av ikke-anemiske mødre. Like alvorlig er følgene av parasitemi i placenta ved kronisk infeksjon. Placentainsuffisiens ansees som årsak til lav fødselsvekt (<2500 gram) i 35 % av tilfellene, samt 70 % av tilfellene med intrauterin vekstretardasjon. Videre gir dette økt risiko for prematuritet og anemi i spedbarnsalder. Lav fødselsvekt anses som den viktigste risikofaktoren for at barnet dør i løpet av de første levemånedene (13,17,33).

Det er kjent assosiasjon mellom tilstedeværelse av parasitter i placenta og for tidlig fødsel (før gestasjonsuke 37). Samtidig gir malaria økt risiko for spontan abort og dødfødsel. Over 200 000 nyfødte dør årlig som følge av komplikasjoner til malaria (16,32).

Komorbiditet med HIV

77 % av verdens HIV infiserte kvinner er bosatt i Afrika sør for Sahara. (13) Det er altså geografisk overlapp mellom malaria og HIV. I Kenya lever 14 % av den voksne befolkningen (15-49 år) med HIV eller AIDS.

Gravide kvinner vil ha høyere risiko for malariasmitte i høyendemiske områder sammenlignet med ikke-gravide. Ved samtidig HIV infeksjon økes risikoen ytterligere ved at HIV reduserer kvinnens evne til å kontrollere p.falciparuminfeksjonen. Samtidig vil mengden HIV-virus øke grunnet samtidig infeksjon med malaria (8, 15, 34, 35).

De fleste kvinnene er heterofilt smittet, og de har økt risiko for smitte sammenlignet med menn. Koinfeksjon med HIV forsterker effekten av malaria på de gravide, da den øker sannsynligheten for placentainfeksjon, febrile episoder og høy parasitemi. Assosiasjonen mellom maternell anemi og lav fødselsvekt vil også forsterkes utover den effekten HIV gir i seg selv (13, 35)

Da HIV reduserer kvinnens naturlige immunitet, vil effekten av ervervet immunitet gjennom paritet bortfalle. HIV-positive multigravidae vil derfor likestilles med HIV-negative primigravidae og man får en forskyvning av malariabyrden til å gjelde alle gravide kvinner. Dette gir en økning i prevalens av malaria fra 5,5 til 18 % (13).

Retningslinjer for malaria under svangerskapet

Malariainfeksjon under svangerskapet er som tidligere nevnt en viktig årsak til maternell og neonatal morbiditet og mortalitet. WHO har utarbeidet retningslinjer for kontroll av malaria hos gravide. Anbefalingene er inkorporert i Kenyas nasjonale program for å bedre kvinners helse og gis rutinemessig til gravide som kommer til svangerskapskontroll (14-16, 27, 33, 36).

Tiltakene omfatter:

1 – Profylaktisk bruk av antimalariamedikamenter, fortrinnsvis sulfadoxin-pyrimethamin(SP):

- a. Minst to doser bør gis i løpet av svangerskapet for kvinner i høyendemiske områder, da dette er nødvendig for optimal effekt. Første dose gis i andre trimester etter at mor kjenner bevegelser.
- b. Dosene skal gis selv om kvinnen ikke har symptomer på malaria og hennes blodverdier er normale. Hver dose bør gis med fire-seks ukers intervall og under observasjon av helsearbeider.
- c. Unntaket gjelder for HIV positive kvinner – best effekt sees med månedlige doseringer og majoriteten oppnår da tre-fire doser SP under svangerskapet.
- d. Sulfadoxin-pyrimethamin anbefales da det er sikkert å bruke under svangerskap, effektivt for fertile kvinner og kan utleveres som engangsdose under observasjon av helsearbeider.
- e. I høyendemiske områder skal SP gis ved alvorlig anemi (hb under 7 g/dl) selv ved negativt funn av parasitter i perifert blod.
- f. Ved symptomatisk malaria kan SP gis uavhengig av gestasjonslengde (heftet).
- g. SP skal ikke tas samtidig med folsyre – da folsyre reduserer effekten av SP.
- h. Ved administrasjon av SP skal kvinnen alltid bli spurt om allergi mot sulfapreparat, og man må kartlegge eventuelle bivirkninger av første dose før kvinnen tildeles ny dose.

- i. Dersom kvinnen er allergisk mot sulfapreparat, eller hun får uttalte bivirkninger av SP, bør hun informeres godt om alvorlige tegn og symptomer på malaria. Hun bør oppfordres til å rekontakte klinikken dersom dette skulle forekomme, og det anbefales monitorering av kvinnen for en eventuell anemi. Råd og opplæring om forebyggende tiltak med bekledning og myggolje er viktig.

2 – Bruk av myggnett, impregnert med insektsider:

- a. Bør gis til kvinnen så tidlig som mulig i svangerskapet.
- b. Bør brukes under hele svangerskapet og i barselperioden.
- c. Impregnering må fornyes hver 6. mnd.
- d. Nett hentes vanligvis på nærmeste svangerskapsklinikk.

3 – Effektiv behandling av gravide med symptomatisk malaria og anemi:

- a. Ulike alternative antimalaria behandlingsregimer avhengig av svangerskapslengde og alvorlighetsgrad.
- b. Ønskelig med screening for anemi av alle gravide. Ved behov behandling etter nasjonale retningslinjer.
- c. Jerntilskudd gis til alle kvinner som kommer til kontroll – for forebygging eller behandling av anemi.
- d. Folsyre vil gis for forebygging / behandling av anemi, men må tas 2 uker etter inntatt dose av SP.

WHO anbefaler at det tilbys minst fire svangerskapskontroller, hvorav tre av kontrollene utføres etter andre trimester (etter at mor har kjent liv). Dette øker sannsynligheten for at kvinnen vil motta to profylaktiske doser SP. Flertallet av kvinnene vil allikevel møte til et færre antall kontroller. Man må derfor se på hver kontroll som om det var den eneste kontrollen kvinnen vil møte til, og informasjon og undersøkelse av mor må derfor være utførlig (27).

Helsepersonell bør støtte, forsikre og opprettholde det maternelle og føtale velværet gjennom svangerskap og fødsel. I høyendemiske områder vil nøkkelkomponentene i beskyttelse av gravide være profylaktisk behandling og myggnetting (16). Effekten av tiltakene vil forsterkes dersom:

1. Kvinnen er godt informert om farlige tegn og symptomer under svangerskapet: man kan slik tidlig oppdage og behandle komplikasjoner (alvorlig anemi, malaria, mindre liv mm).
2. Kvinnen opplæres i adekvat ernæring, hydrering og god hygiene.
3. Kvalifisert helsepersonell kan bistå under fødsel.
4. Det er etablert ett velfungerende referansesystem for kommunikasjon, transport av utstyr og finansiell støtte.

Effekt av antimalariatiltak til gravide i Kenya:

Effekten av tiltak mot malaria under svangerskapet er gjenstand for stadig evaluering. Ved søk i pubmed, Cochrane Library, The Lancet, WHO's hjemmeside og The American Journal of Tropical Medicine kan man finne en rekke randomiserte-kontrollerte studier og oversiktsartikler som tar for seg effekt av medikamentell malariaprofylakse og bruk av myggnett i Afrika sør for Sahara. I tillegg er tiltakene drøftet og retningslinjer i forhold til malaria og graviditet gitt i veiledningsheftet for kenyanske helsearbeidere (27).

1) Effekt av medikamentell profylakse med sulfadoxine-pyrimethamine:

Effekt av medikamentell profylakse med SP er i studier vurdert i forhold til:

- 1) Maternell anemi: Hb < 7 g/dl eller Hb < 8 g/dl = alvorlig anemi
 Hb < 11 g/dl = anemi
- 2) Tilstedeværelse av malariaparasitter i placenta og i maternelt blod.
- 3) Lav fødselsvekt: <2500 gram

SP og effekt på malaria hos gravide:

Flere studier, oversiktsartikler samt veiledningsheftet for kenyanske helsearbeidere tar for seg SP og effekt på malaria hos gravide. Studiene er utført i årene 2000-2006 i Kenya, Malawi, Mozambique, Burkina Faso og Gabon.

Effekt av SP: Samtlige studier og oversiktsartikler konkluderer totalt sett med at forekomst av anemi hos mor, tilstedeværelse av malariaparasitter i placenta og i maternelt blod samt prevalens av lav fødselsvekt reduseres signifikant ved bruk av SP som medikamentell profylakse. Dette forutsetter at den gravide mottar to eller flere doser i løpet av svangerskapet. Dosene bør fortrinnsvis gis i andre og tredje trimester (9, 12-14, 18-23, 25, 27, 28).

Antall doser SP som bør gis under svangerskapet for å oppnå maksimal effekt: En av studiene nevnt over legger vekt på at det ikke er signifikant effekt av SP ved inntak av kun en dose i løpet av svangerskapet (21). Dette samsvarer ikke med artikler fra WHO og American Journal of Tropical Medicine (14, 22) som konkluderer med at en dose i løpet av svangerskapet er fordelaktig sammenlignet med ingen dose SP. De poengterer allikevel at maksimal effekt oppnås best ved to til tre doser.

Redusert effekt ved økende antall graviditeter: De fleste studier viser at effekten av profylaktisk antimalariamedikasjon synker med økende antall graviditeter. Det er klart redusert effekt hos kvinner som er gravide for tredje gang eller mer. Dette gjelder særlig for områder som Kenya med høy forekomst av malaria (12, 22, 26).

SP administreres som enkeltdoser:

Det er fordelaktig at SP kan gis som enkeltdoser. Dette gir mulighet for god compliance da helsepersonell har mulighet til å observere at kvinnene tar medikamentet mens de er på svangerskapskontroll (12, 27).

SP og kostnadseffektivitet:

SP er et billig preparat. Dette er svært fordelaktig med tanke på den store brukergruppen medikamentet skal administreres til når det brukes som antimalariaprofylakse til gravide i land som Kenya (12).

Bivirkninger/teratogen påvirkning ved bruk av SP:

Sulfadoxine-pyrimethamine i terapeutiske doser er ikke assosiert med alvorlige bivirkninger for mor eller barn. Milde bivirkninger som lett hodepine, kvalme og oppkast forekommer. Svært sjeldent sees hud- og slimhinnereaksjoner som Stevens Johnsons Syndrom (27).

SP er et antifolat preparat. Prekliniske forsøk utført på rotter indikerer at svært store doser av medikamentet kan ha teratogen effekt i form av økt forekomst av leppe-ganespalte og andre misdannelser. Dette skyldes trolig medikamentets hemmende effekt på folat. Innsamling av data fra over 2000 gravide kvinner som har brukt SP i terapeutiske doser i andre og tredje trimester viser derimot ingen økt forekomst av malformasjoner hos fosteret. Medikamentet ansees derfor som trygt å bruke under svangerskapet (29, 37).

Det foreligger ingen data eller publiserte studier om preparatets farmakokinetikk under graviditet. Mange medikamenter får endret farmakokinetikk under svangerskap, og det kan ikke utelukkes at anbefalte doser for ikke-gravide voksne er utilstrekkelige for gravide. Det er derfor usikkerhet knyttet til hvor store doser gravide bør motta som antimalaria profylakse for å oppnå maksimal effekt, og det er derfor behov for videre forskning på dette området (12, 28, 29, 37).

Resistens mot SP:

I flere afrikanske land sees nå økende resistens mot SP. Dette skyldes mutasjoner i p.falciparums gener som koder for dihydrofolat reduktase og dihydropteroate syntetase. Parasitter som har over fire mutasjoner i disse genene er fullstendig resistente mot SP. Slike parasitter er allerede observert i Malawi, Uganda og deler av Kenya, og det er vanskelig å forutsi hvor raskt de resistente typene av p.falciparum vil spre seg. Det er mulig at man kan hemme hastigheten på spredningen dersom man kun bruker SP som profylakse til gravide og ikke som kurativ behandling av malariasyke ikke-gravide individer(12).

I områder med høy forekomst av resistente stammer av p.falciparum er det usikkert hvor effektivt SP er som profylakse under svangerskapet. Gravide kvinner som er delvis immune mot p.falciparum har vist seg å respondere bedre på SP enn ikke-immune barn, men det er ikke utført studier som klart

kartlegger om SP fortsatt har nytteverdi som profylakse til gravide i disse områdene. Her er det behov for ny forskning. I områder med lav til moderat forekomst av resistens (vist ved behandlingssvikt opp til 20 – 40 % ved malariabehandling av barn) er det derimot utført studier på første og andregangsgravide, og disse studiene viser at SP som profylakse fortsatt gir god beskyttelse her (9, 12).

Det er flere mulige tiltak som kan være aktuelle for å oppnå bedre medikamentell beskyttelse av gravide i områder med høy forekomst av resistens mot SP. Et alternativ kan være å øke antall doser SP, for eksempel til en dose pr måned gjennom hele svangerskapet. Problemet knyttet til dette er at det, som nevnt over, ikke foreligger studier som utelukker at SP kan ha teratogen effekt i større doser. Et annet mulig tiltak er å kartlegge nye effektive og sikre antimalariapreparater som kan gis under svangerskap. Begge alternativene krever ny forskning og evaluering. Det er i tillegg viktig at helsearbeidere holder seg stadig oppdatert på nye retningslinjer (9, 12, 14, 29, 37).

Alternativer til SP som profylakse til gravide

Sulfadoxine-pyrimethamine er per dags dato det eneste medikamentet som brukes profylaktisk mot malaria til gravide i Kenya (12, 28). Dette skyldes, som tidligere nevnt, at preparatet er billig, kan administreres som enkeltdoser, er ansett som trygt både for mor og barn og tidligere hadde god profylaktisk effekt mot *p.falciparum*.

På grunn av dagens økende resistensutvikling mot SP er det nå et stort behov for rask kartlegging av nye profylaktiske antimalariaregimer til gravide (12, 28, 29). Medikamentene må være trygge og effektive både for den gravide og for fosteret, de må kunne administreres enkelt for å unngå dårlig compliance og de bør være billige. Ingen av de nåværende alternative medikamentene fyller alle disse kriteriene. Det er sannsynlig at framtidens antimalariaprofylakse vil innebære dyrere og mer kompliserte regimer enn tidligere. I tillegg blir gravide kvinner ofte ekskludert fra medikamentstudier pga frykt for potensielle fosterskader (31). Dette gjør at man per dags dato har lite kunnskap om mange av de alternative medikamentene i forhold til effekt, sikkerhet og farmakokinetikk hos gravide. Det kreves nye studier som følger kvinnene under hele svangerskapet, undersøker nyfødte med tanke på mulige anomalier og følger barnet i en viss tid etter fødselen. Det bør utarbeides standardregimer for hvordan slike studier skal gjennomføres.

Det finnes flere alternative medikamenter til SP. Disse nevnes i ulike artikler (12, 14, 29, 37):

- 1) Mefloquine
- 2) Amodiaquine i kombinasjon med SP eller artesunate
- 3) Klorproguanil-dapsone (lapdap)
- 4) Klorokin
- 5) Azitromycin
- 6) Artemisinbaserte medikamenter

Mefloquine har effekt både på *P.falciparum* og *P.vivax*, og resistens er sjeldent i Afrika. Medikamentet har relativt lang halveringstid og kan administreres som enkeltdoser. Dette er fordelaktig. Ulempene er at preparatet er relativt dyrt og at det er vist skjelett- og muskulære malformasjoner hos fostre ved dyreforsøk. Det er i tillegg usikkert om bruk av medikamentet under

graviditet kan føre til økt risiko for dødfødsler. Dette funnet ble gjort i en retrospektiv studie i 1999, men ble ikke bekreftet i en stor prospektiv Malawisk studie utført noe senere. Det er derfor fortsatt usikkerhet knyttet til om det er en reel økt risiko for dødfødsler ved bruk av mefloquine under svangerskapet. Dersom medikamentet skal kunne anbefales som profylakse til gravide i framtiden kreves det store studier som avkrefter dette. Vanlige bivirkninger er gastrointestinale og nevrologiske. Medikamentets farmakokinetikk endres som en følge av graviditet, og dosejustering kan derfor bli nødvendig dersom medikamentet skal brukes som profylakse til gravide i framtiden (12, 29, 37).

Amodiaquine i kombinasjon med SP eller artesunate er førstevalg ved behandling av malariasykdom i mange afrikanske land, men det foreligger lite data om farmakokinetikk, effekt og sikkerhet når medikamentet gis som profylakse til gravide. Amodiaquine alene har vist svakt mutagen effekt og mulig beinmargstoksisitet i forsøk på mus. Det foregår i dag studier i Ghana som i årene framover vil kunne gi informasjon om medikamentet kan brukes profylaktisk mot malaria under svangerskapet (12, 29, 37).

Klorproguanil-dapsone (Lapdap) er et relativt nytt preparat som har god effekt på klorokinresistente parasitter. I tillegg er medikamentet billig. Hver av de to preparatene alene er ansett som trygge å bruke under graviditet. Ulempene er at preparatet kan føre til alvorlig anemi hos individer med glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel, og at medikamentet har kort halveringstid. Dette gjør at behandlingen ikke kan administreres som enkeltdoser, men må gis over tre dager. En oversiktsartikkel fra Lancet (30) poengterer dessuten at det er usikkert hvor trygt det er å gi en kombinasjon av de to preparatene til gravide. Det eksisterer nemlig bare en studie som tar for seg bruk av kombinasjonen klorproguanil-dapsone under graviditet. Denne ble utført i Kenya og viste at preparatet var mer effektiv som malariabehandling enn klorokin, men det ble ikke registrert hvilke følger bruken hadde for svangerskapsutfallet. I tillegg endres proguanils farmakokinetikk under svangerskapet slik at man trolig må øke doseringen til gravide med opp til 50 % i forhold til ikke-gravide for å oppnå god effekt. Det er da usikkert om påfølgende økningen av dapsone kan ha toksisk påvirkning på mor eller barn (12, 29, 37).

Klorokin var fram til midten av 1990-tallet det mest brukte profylaktiske antimalariapreparatet. På grunn av utbredt resistens mot medikamentet i store deler av Afrika, deriblant Kenya, er dette ikke lenger ansett som effektivt (12, 14, 29, 37). En studie utført i Nigeria (24) som sammenlignet SP med klorokin og pyrimethamine i forhold til effekt på malaria under graviditet, fant at SP hadde klart bedre effekt både i forhold til maternell anemi, parasitter i mors blod og lav fødselsvekt hos barna. Allikevel har en studie fra Malawi nylig vist klorokinsensitivitet etter at preparatet har vært tatt av markedet i mange år (12). Fordi klorokin er trygt å bruke under hele svangerskapet, er det gunstig om man i framtiden igjen kan ha effekt av preparatet.

Azitromycin har liten effekt mot *p.falsiparum* når det brukes alene (37), men en studie i Malawi har vist at azitromycin i kombinasjon med SP har effekt på malaria hos gravide (30). I tillegg har azitromycin i kombinasjon med kinin og klorokin vist effekt på *p.falsiparum* i in vitro forsøk (12).

Artemisinbaserte antimalariamedikamenter er viktige på grunn av deres effekt på resistente parasitter. Artemisin gis vanligvis i kombinasjon med andre antimalariapreparater. Behandling av gravide med artemisinpreparater i andre og tredje trimester har ikke vist bivirkninger verken hos mor eller barn. En oversiktsartikkel fra Lancet (29) framhever at det er innsamlet data fra over 1000

tilfeller av gravide som har brukt artemisinbaserte preparater under svangerskapet uten at det er registrert skadelige effekter som en følge av dette. Allikevel poengterer både denne artikkelen og flere andre (12, 29, 37) at dyreforsøk har indikert at medikamentet kan ha teratogen effekt i form av hjerte- og skjelettanomalier dersom det gis i første trimester. I tillegg er det bare 124 rapporterte tilfeller av bruk av medikamentet til gravide i første trimester. Dette gjør at men foreløpig er forsiktig med å administrere artemisin til gravide tidlig i svangerskapet. Artemisin må dessuten gis i tre dager, noe som øker risikoen for dårlig compliance og deretter utvikling av resistens.

SP til HIV-positive

Profylaktisk antimalariabehandling med SP under svangerskapet har mindre effekt hos HIV-positive enn hos HIV-negative. Studier har vist at HIV-positive gravide bør motta tre eller flere doser SP i løpet av svangerskapet for å oppnå tilsvarende effekt på maternell anemi, tilstedeværelse av parasitter i placenta og lav fødselsvekt som HIV-negative kvinner får ved å motta to doser SP (12, 27, 34). I følge en oversiktsartikkel fra The Lancet er dette antimalariaregimet til HIV-positive foreløpig ikke en fastsatt del av Kenyas nasjonale retningslinjer i forhold til gravide. Kun Zambia og Mozambique har per dags dato denne strategien som en del av sin nasjonale politikk (12). Allikevel oppgis det i heftet med retningslinjer for kenyanske helsearbeidere at HIV-positive gravide bør motta tre doser SP, men det foregår fortsatt forskning på dette feltet (27).

HIV-positive gravide kan bruke antiretrovirale medikamenter for å hindre vertikal overføring av viruset fra mor til barn, eller for å bedre mors helse. Preparatene er vanligvis nevirapine, lamivudine eller zidovudine. Disse gis enten som en enkeltdose ved fødselen eller som en kur under svangerskapet, og brukes selv om kvinnen tar SP. Det foreligger allikevel lite kunnskap om mulige interaksjoner mellom antiretrovirale- og antimalariamedikamenter både i forhold til sikkerhet, farmakokinetikk og effekt hos gravide. Dette er et felt hvor det er behov for ny forskning (12, 34).

En del HIV-positive mottar ikke antiretroviral behandling under svangerskapet. Dette kan for eksempel skyldes at medikamentene ikke er tilgjengelige grunnet dårlig utrustet helsevesen i deres land eller region. Disse kvinnene anbefales å bruke co-trimoxazole profylaktisk mot opportunistiske infeksjoner dersom de enten har CD4 tall over 350 celler pr mikroliter eller WHO stadium tre eller fire uavhengig av CD4 tall. Problemet med dette er at sulfadoxine-pyrimethamine og co-trimoxazole begge inneholder en sulfonamidgruppe og dermed har samme virkningsmekanisme. Gravide som bruker begge medikamentene har derfor økt risiko for bivirkninger. En oversiktsartikkel publisert i The Lancet trekker fram alvorlige hudreaksjoner som den vanligste bivirkningen. En annen opplyser at en studie utført i Zambia rapporterte både dødsfall hos gravide HIV-positive kvinner, og sepsis hos nyfødte etter inntak av begge preparatene under svangerskapet. WHO fraråder derfor gravide HIV-positive som bruker co-trimoxazole å innta sulfadoxine-pyrimethamine samtidig. Det er mulig at co-trimoxazole i seg selv kan fungere som antimalariaprofylakse hos HIV-positive gravide, men det foreligger per dags dato ingen studier som har kartlagt dette (13, 35).

2)Effekt av bruk av myggnett impregnert med insekticider:

Effekt av bruk av myggnett impregnert med insekticider er i studiene vurdert i forhold til:

- 1) Maternell anemi: Hb < 7 g/dl eller Hb < 8 g/dl = alvorlig anemi
 Hb < 11 g/dl = anemi
- 2) Tilstedeværelse av malariaparasitter i placenta og i mors blod.
- 3) Lav fødselsvekt: <2500 gram
- 4) Risiko for dødfødsler.

Flere studier utført i sørlige deler av Afrika, deriblant Kenya, har vist at bruk av myggnett impregnert med insekticider reduserer den totale mortaliteten for barn under fem år med hele 18 %. Det er heller ingen tvil om at tiltaket har effekt både på maternell anemi, tilstedeværelse av parasitter i placenta og lav fødselsvekt. WHO anbefaler at alle gravide og barn i områder med høy forekomst av *p.falciparum* malaria sover under myggnett innsatt med insekticider. Dette er beskrevet i flere oversiktsartikler fra blant annet WHO, The Cochrane Library og The Lancet (12-16, 26, 28), og er gjeldende retningslinjer for kenyanske helsearbeidere i forhold til malaria og svangerskapsoppfølging (27).

Tall fra 2004 publisert i en artikkel fra WHO oppgir at bruk av myggnett reduserer insidensen av maternell anemi med 47 %, forekomst av parasitter i placenta med 38 % og prevalensen av barn født med lav fødselsvekt med 28 % (14).

En revidert metaanalyse publisert av The Cochrane Library januar 2009 (første gang publisert i 2006) har identifisert og oppsummert alle randomiserte kontrollerte studier gjort på gravide og bruk av myggnett (26). Seks studier ble identifisert, fem av disse utført i sørlige deler av Afrika og en i Asia. Analysen konkluderer med at gravide kvinner som bruker myggnett impregnert med insekticider reduserer sin risiko for parasitter i placenta med 21 %, risikoen for lav fødselsvekt med 23 % og risikoen for dødfødsel med 33 % sammenlignet med kvinner som ikke sover under myggnett. Metaanalysen fant at effekten på anemi hos de gravide kvinnene vist i de ulike studiene ikke var signifikant, men at tendensen pekte i retning av at bruk av myggnett også har en gunstig effekt på dette. Tiltaket har ingen effekt på kvinner som er gravide for femte gang eller mer. De samme tallene er brukt i en oversiktsartikkel fra Lancet publisert i 2007. Denne legger også vekt på at det er fordelaktig at myggnett i tillegg gir barna beskyttelse etter fødselen fordi mange spedbarn sover sammen med mødre sine (12).

Metaanalysen fra Cochrane Library og flere oversiktsartikler konkluderer med at det ikke er behov for flere studier for å kartlegge signifikant effekt av bruk av myggnett under graviditet da dette, som beskrevet over, allerede er godt dokumentert. Ny forskning er derimot nødvendig for å kartlegge hvordan distribusjonen av myggnett kan forbedres i de aktuelle landene. Målet for områder med høy forekomst av malaria er at alle gravide skal bruke myggnett impregnert med insekticider, men per dags dato sover bare ca 50 % av gravide kvinner i Kenya og andre land i sørlige deler av Afrika under slike nett (12, 26, 28).

Turn your home into a **MALARIA FREE ZONE...**

A case study by Sel T class on their families

**ANALYSIS ROUND 1
TO BE COMPLETED IN MARCH 2006**

1. % of family members who have ever had malaria -
of family members had malaria / Total # of family members = $\frac{100}{100} = 100\%$
2. % of families with a net -
of families with net / Total # of families = $\frac{50}{100} = 50\%$
3. % of families with two or more nets -
of families with 2 or more nets / Total # of families = $\frac{22}{100} = 22\%$
4. % of families with treated net -
of families with treated net / Total # of families = $\frac{40}{100} = 40\%$
5. % of families with pregnant women sleeping under net -
of families with PW sleeping under net / Total # of families with PW = $\frac{10}{40} = 25\%$
6. % of families with children under five sleeping under net -
of families with <5 sleeping under net / Total # of families with <5 = $\frac{38}{100} = 38\%$
7. % of students sleeping under a net -
of students sleeping under net / Total # of students = $\frac{15}{100} = 15\%$

**ANALYSIS ROUND 2
TO BE COMPLETED IN JUNE 2006**

1. % of families with a net -
of families with a net / Total # of families = $\frac{91}{100} = 91\%$
2. % of families with two or more nets -
of families with 2 or more nets / Total # of families = $\frac{55}{100} = 55\%$
3. % of families with treated net -
of families with treated net / Total # of families = $\frac{76}{100} = 76\%$
4. % of families with pregnant women sleeping under net -
of families with PW sleeping under net / Total # of families with PW = $\frac{8}{40} = 20\%$
5. % of families with children under five sleeping under net -
of families with <5 sleeping under net / Total # of families with <5 = $\frac{50}{100} = 50\%$
6. % of students sleeping under a net -
of students sleeping under net / Total # of students = $\frac{41}{100} = 41\%$
7. % of children that showed the book to anyone -
of students that showed the book / Total # of children given the book = $\frac{10}{100} = 10\%$
8. Average number of people that each student showed the book to -
Total # of people students showed book / Total # of students given the book = $\frac{27}{100} = 0.27$

...make sure you sleep under a treated net every night

MALARIA SHINDIE

Oppslag på helseklinikk med oppfordring om at gravide kvinner og barn bør sove under myggnett. Kapsabet, Kenya, august 2006. Foto: Cecilie Holm Moldegård.

Redusert effektivitet ved feil bruk av myggnett:

For at myggnett skal ha maksimal effekt må de brukes under hele svangerskapet og være impregnert med insekticider. Myggnettene må reimpregneres hver sjettede måned. Effektiviteten av tiltaket reduseres dersom myggnettet ikke brukes korrekt. Mulige feil er at kvinnene først bruker myggnett seint i svangerskapet, at det er mannen og ikke gravide kvinner og barn som sover under familiens myggnett, eller at nettet ikke reimpregneres med insekticider (12, 27).

Kostnadseffektivitet av myggnett impregnert med insekticider:

Tidligere studier har vist at myggnett er et kostnadseffektivt tiltak til bekjempelse av malaria under svangerskapet. Det er ønskelig med flere studier som kartlegger hvilke metoder som er best egnet økonomisk sett for administrering av myggnett til gravide (28).

Bivirkninger/teratogen påvirkning ved bruk av insekticider:

Pyrethroider er den eneste gruppen insekticider som brukes til innsetting av myggnett i dag. Stoffgruppen ansees som trygg å bruke under svangerskapet da det ikke er sett skadelige effekter på fostre, eller bivirkninger hos gravide kvinner. Det er ikke utført formelle studier som bekrefter dette. Resistens mot pyrethroidene er oppdaget i visse områder, og det er derfor behov for utvikling av nye og trygge typer insekticider. Forskning på dette feltet er allerede i gang (28).

Effekt av kombinasjon av myggnett og medikamentell profylakse:

Relativt få studier tar for seg effekten av medikamentell antimalariaprofylakse og bruk av myggnett i kombinasjon. Det er utført en randomisert-kontrollert studie i Kenya, og det pågår for øyeblikket tre studier i henholdsvis Uganda, Mozambique og Rwanda. Ingen av disse gir foreløpig holdepunkter for at det er en synergistisk effekt mellom de to tiltakene. Studien i Kenya sammenlignet kvinner som fikk kombinasjon myggnett og medikament med kvinner som bare fikk et av tiltakene, og fant kun en lett reduksjon av anemi hos førstegangsgravide kvinner i kombinasjonsgruppen. Det er derfor mulig at myggnett innsatt med insekticider som brukes under hele svangerskapet kan være like effektivt alene som i kombinasjon med SP eller annen profylaktisk medikasjon. Dette er gunstig med tanke på at man kanskje kan redusere behovet for hyppigere dosering av SP eller bruk av nye, mindre trygge antimalarieregimer i områder med høy forekomst av resistente *p.falciparum*-stammer (12, 28).

3) Effekt av behandling av gravide med symptomatisk malariainfeksjon:

Behandling av akutt symptomgivende malariainfeksjon er mest aktuelt i deler av verden med lav eller ustabil forekomst av *p.falciparum*, for eksempel i områder i Asia og Latin-Amerika. Befolkningen her har ikke utviklet immunitet mot protozoen, og bruk av medikamentell antimalariaprofylakse er lite effektivt. Akutt malariainfeksjon hos gravide forekommer allikevel også i land som Kenya (12, 14, 16, 27, 29).

Det er flere problemer knyttet til medikamentell behandling av malaria hos gravide. Særlig er det knyttet usikkerhet til mange av de ulike antimalariapreparatenes effekt under svangerskapet, og hvor trygge de er for mor og barn. Dette skyldes flere forhold. Som tidligere nevnt ekskluderes gravide kvinner i stor grad fra medikamentstudier av frykt for mulige fosterskader. Dette har medført mindre kunnskap om hva som er riktig medikamentell behandling av ulike sykdommer hos denne sårbare delen av befolkningen (31). I tillegg er opp til 95 % av all medisinsk forskning i verden i dag rettet mot i-landenes klassiske lidelser som cancer og hjertekarsykdommer. Denne enorme skjevfordelingen av forskningsressurser fører til at man i mindre grad får jevnlig oppdatert kunnskap om typiske u-lands sykdommer som malaria (6). Et annet aspekt er at svangerskapet i seg selv fører til en rekke endringer som økt plasmavolum, redusert tarmmotilitet, endret nyrefunksjon, hormonelle forandringer og endret funksjon av en rekke reseptorer og transportproteiner. Dette endrer medikamentenes farmakokinetikk, uten at man har klart å kartlegge utfallet av dette for de enkelte preparatene (37). Nye store studier som tar for seg effekt, sikkerhet og dosering av antimalariamedikamenter til gravide er derfor helt nødvendig i nærmeste framtid.

På grunn av mangelen på kunnskap om medikamentene, bør de fleste antimalariapreparater unngås i første trimester dersom det ikke er klare indikasjoner for at kvinnen skal motta slik behandling. Alle kvinner i fertil alder med akutt malariainfeksjon bør derfor undersøkes med tanke på mulig graviditet før hun mottar antimalariapreparater (37).

Anbefalt behandling av p.falciparum malaria (Hentet direkte fra kilde nr 29):

Ukomplisert malaria (symptomatisk eller asymptomatisk):

Alternative behandlingsregimer første trimester: Alle administreres per os:

- 1) Kinin 10 mg/kg x 3 i 7 dager + clindamycin 5 mg/kg x 3 i 7 dager
(standardregime som brukes både ved første gangs malariainfeksjon og ved residiverende malariainfeksjoner under svangerskapet)
- 2) Artemisinbaserte kombinasjonspreparater i 7 dager
(brukes ved residiverende malariainfeksjoner under svangerskapet)
- 3) Artesunate 2 mg/kg x 1 i 7 dager + clindamycin 5 mg/kg x 3 i 7 dager
(brukes ved residiverende malariainfeksjoner under svangerskapet)

Alternative behandlingsregimer 2. og 3. trimester: Alle administreres per os:

- 1) Artemisinbaserte kombinasjonspreparater i 7 dager
(brukes kun ved første gangs malariainfeksjon under svangerskapet)
- 2) Artesunate 2 mg/kg x 1 i 7 dager + clindamycin 5 mg/kg x 3 i 7 dager
(brukes både ved første gangs malariainfeksjon og ved residiverende malariainfeksjoner under svangerskapet)
- 3) Kinin 10 mg/kg x 3 i 7 dager + clindamycin 5 mg/kg x 3 i 7 dager
(brukes ved residiverende malariainfeksjoner under svangerskapet)

Alvorlig malaria:

- 1) Artesunate 2.4 mg/kg iv etter 0, 12 og 24 timer første døgn, deretter hver 24. time til pasienten er frisk nok til å gå over til per os artesunate 2 mg/kg x 1 i 7 dager + clindamycin 5 mg/kg x 3 i 7 dager.
- 2) Kinin iv med startdose 20 mg/kg gitt i løpet av de 4 første timene, deretter 10 mg/kg hver 8. time i 7 dager. Overgang til per os kinin 10 mg/kg x 3 i 7 dager + clindamycin 5 mg/kg x 3 i 7 dager

Effekt av de ulike tiltakene:

Kinin: I følge to oversiktsartikler fra Lancet publisert i 2007 (29, 37) har kinin i kombinasjon med clindamycin vist seg å være svært effektiv behandling mot resistente stammer av p.falciparum. Kombinasjonen er førstevalg ved malariainfeksjon i første trimester. Flere dyreforsøk med kinin er utført på ulike arter (rotter, mus, hunder etc.), og det konkluderes med at medikamentet ikke har kjente fosterskadelige effekter. Historisk sett har kinin vært assosiert med mulig økt risiko for spontanabort (29), men denne påstanden er ikke lenger ansett som korrekt. Dette skyldes at det er utført en stor studie hvor man har gått gjennom data fra flere hundre gravide kvinner behandlet med kinin under svangerskapet, deriblant ca 400 i første trimester, som konkluderer med at medikamentet ikke fører til økt risiko for spontanabort. Få kliniske studier har tatt for seg bivirkninger og sikkerhet ved bruk av kinin under svangerskapet, men det er kjent at de vanligste problemene er tinnitus, svimmelhet og hypoglykemi (37).

Clindamycin har, som nevnt over, god effekt på resistente *p.falciparum*stammer dersom det gis i kombinasjon med kinin. I tillegg endres ikke preparatets farmakokinetikk under svangerskapet, og det er trygt å bruke for gravide kvinner (29, 37).

Artemisinbaserte kombinasjonspreparater og deres effekt er beskrevet under alternativer til SP som profylakse til gravide.

Artesunate er ansett som trygt å bruke under graviditet. En oversiktsartikkel fra Lancet viser til den største undersøkelsen gjort på bruk av artesunate hos gravid. Denne studien hadde 539 deltagende kvinner, og den eneste observerte bivirkningen var mild kløe hos 0,2 %. Behandlingene varierte i styrke og varighet uten at dette hadde innvirkning på resultatet. Ulempen med artesunate er, som for mange av de andre antimalariapreparatene, at medikamentets farmakokinetikk endres under svangerskapet, og at man derfor kan få dårligere effekt hos gravide enn hos ikke-gravide (29, 37).

Atovaquone-proguanil (malarone) har ikke vist teratogene effekter i dyreforsøk, det tolereres godt av gravide og har vist seg å være effektivt som profylakse mot malaria til ikke-gravide. Ulempene er at det er utført få kliniske studier på mennesker, man har derfor lite informasjon om preparatets effekt og sikkerhet ved bruk under svangerskap. I tillegg er dette et dyrt medikament og det er sett raskt økende *p.falciparum* resistens mot malarone slik at det må brukes i kombinasjon med artemisinderivater. Preparatets farmakokinetikk endres som en følge av svangerskap. Det foreligger derfor ingen gode retningslinjer om hva som er mest effektiv dosering til gravide (29, 37).

Klorproguanil-dapsone (Lapdap) og effekt av dette preparatet er beskrevet under alternativer til SP som profylakse til gravide.

Mefloquine og effekt av dette preparatet er beskrevet under alternativer til SP som profylakse til gravide.

Utfordringer i gjennomføring av retningslinjer for malaria under svangerskapet i Kenya

Mødre med nyfødte og barn er, i følge rapport fra WHO, samfunnets fremtidspotensial. God helse er en universell rettighet, og reproduktiv helse er viktig for individet, men også for utvikling på samfunnsnivå. Vinner av Nobels fredspris, Amara Sens, vektlegger at helse for mødre og barn kanskje er den viktigste faktoren for utvikling i mange land (38). Gjennom gode helseprogram kan man sikre de helsetilbud som er nødvendige for å styrke og opprettholde god helse for mor og barn.

WHO foreslår seks strategier der man legger vekt på organisering av helsetjenestene (38);

1. Styrke samarbeid mellom helsetjenestene og idelle hjelpeorganisasjoner.
2. Etablere en kontinuerlig omsorgskjede for mødre, nyfødte og barn.
3. Bedre tilgang på arbeidskraft i helsetjenestene.
4. Opprette og utbygge nasjonale helsefinansieringsmekanismer.
5. Helseprogram for mødre, nyfødte og barn må i større grad bygges inn i eksisterende helsesystem.

6. I helsetjenester for barn må man legge mer vekt på vekst og utvikling fremfor bare overlevelse.

Helsetjenesten og helsearbeideren – mangler og ubalanse

Integrering av program for familieplanlegging og bedre helse for mødre har vist å gi positive resultater i fattige land. Det er dokumentert redusert mødredødelighet gjennom sikker og hygienisk fødselsomsorg med en utdannet helsearbeider tilstede, men i følge WHO mangler det i dag totalt 2,4 millioner helsearbeidere på verdensbasis, da henholdsvis leger, jordmødre og sykepleiere. I Kenya har man estimert at det er 14 leger pr 100 000 innbyggere.

Trass i erkjennelsen av at helsetjenestene for mødre og barn er ett offentlig ansvar, viser WHO til at myndighetene i mange land unnlater å ta konsekvensen av dette. Strategier for helsetjenester blir raskt fragmentert. For at sykdomsbehandling og helsefremmende arbeid skal være vellykket må man ha en riktig organisering av helsetjenesten. Med mange aktører trenger man godt samarbeid, rolleavklaring og ansvarstaging fra alle. Det er kjent at sikker og god koordinering mellom primær og sekundærhelsetjenesten reduserer risiko for dødsfall. (38) WHO foreslår derfor at myndigheter øker oppbygging og integrering av effektive helsetjenestesystem. Man må forsøke å tilstrebe god helsetjeneste for hele befolkningen.

Ett av de viktigste tiltakene for å nå dette vil være å motarbeide mangelen på og ubalansen i helsepersonell. Tilstrekkelig tilgang på helsepersonell bør bli en nasjonal prioritering gjennom stabile sosiale miljø, sunne helsetjenester uten korrupsjon og stabil nasjonal økonomisk utvikling (8,38, 39). Fokus må særlig rettes mot rurale områder. 80 % av Kenyas befolkning bor ruralt og vil oppleve manglende dekning av helsepersonell (8,38). Migrasjon av kvalifisert helsepersonell skjer både innad i landet, fra bygd til by, men også fra offentlig til privat praksis. I tillegg vil lave arbeidsvilkår, urettferdig lønnsnivå og dårlige karriereutsikter trekke kvalifiserte og utdannede helsearbeidere til andre land. Mange leger engasjeres også i humanitært arbeid innen store, internasjonale organisasjoner (39).

Den aktuelle stat har ansvar for å bedre overnevnte forhold og forebygge nasjonal hjerneflukt. Blant annet kan det utarbeides retningslinjer for organisasjoner for bruk av den allerede eksisterende arbeidskraften og kompetansen i fattige land. Bistand fra i-land kan hjelpe til å øke ressurser og kapasitet innen utdanning, og flere studenter kan få mulighet til å utdanne seg i andre land. Man bør bygge opp og opprettholde fagmiljø lokalt, men enkeltmenneske har fortsatt rett til å migrere og dette må på samme tid vernes om (6, 39).

Tilgjengelighet av helsetjenestene vil også spille en avgjørende rolle for lik tilgang på helsetilbud i befolkningen. I Kenya, som i mange andre fattige land, er det langt fra alle kvinner som har tilgang på slike tjenester, og det er store forskjeller mellom rike og fattige, og mellom by og bygd på dette feltet. Lang reisevei, mangel på transportmidler, for dårlig økonomi til å betale for transport, samt kulturelle og familiære faktorer kan spille inn. En oversiktsartikkel med tall fra 1999 viser at 59 % av kenyanske kvinner i byene hadde tilgang på sikre helsetjenester under svangerskapet, mens bare 35 % av kvinnene på landsbygdene hadde ett tilsvarende tilbud. (7, 8)

WHO anbefaler minst fire svangerskapskontroller i løpet av graviditeten(9, 14, 27). Kontrollene skal omfatte informasjon og veiledning i forhold til familieplanlegging, svangerskap og fødsel. Videre skal

det tilbys HIV test og smitteforebygging for mor og barn hos HIV positive gravide. Tetanusvaksine, samt testing av og behandling for kjønnsykdommer, urinveisinfeksjon og anemi, og profylaktiske antimalaria tiltak hører også med.

I Afrikanske land sør for Sahara kommer ca 70 % av gravide kvinner til svangerskapskontroll minst en gang i løpet av graviditeten. Kenyanske kvinner går til gjennomsnittlig kontroll tre ganger i løpet av svangerskapet, men de kommer sjeldent før i slutten av andre trimester. Dette gjør at man blant annet kommer sent i gang med de profylaktiske antimalariatiltakene som alle gravide kvinner i høyendemiske malariaområder skal motta.

Det er lav dekning av helseklinikker i Kenya sett relatert til folketallet. Kombinert med et stort antall ufaglærte helsearbeidere blir det en uhensiktsmessig stor arbeidsbelastning på de få som har tilstrekkelig kompetanse. Begge forhold leder til lav kvalitet på helsetjenestene som ytes (4, 9).

Den økonomiske påvirkningen

En sterk stat er nødvendig for å bygge nasjonale mekanismer for helsefinansiering der det er økt offentlig ansvar. Dette er utfordrende dersom man ønsker en universell tilgang på effektive helsetjenester, særlig for fattige land. Beregning av sykdomskostnad i ett samfunn og i hvilken grad man har råd til å treffe tiltak, kan være nødvendig for å kommunisere tydeligere med dem som utformer politikken. (38)

I fattige land vil staten ha begrensede midler til finansiering av helseprogram. Dette kan medføre dårlig monitorering og effektiv registrering av data. Når alle nivå har begrensede økonomiske ressurser kan det bli vanskelig å dokumentere effekt av tiltak – som effekt av antimalariamedikamenter. Dette er oftest en forutsetning for ytterligere økonomisk støtte fra stat og organisasjoner (9). Økonomisk sikkerhet vil dessuten være en forutsetning for å hindre forsinkelse i gjennomføring av nye retningslinjer.

Også på mikronivå er økonomi sentralt for valg og bruk av helsetjenester. Humanitære kriser, utbredt fattigdom, Hiv og Aids skaper negativ økonomisk utvikling både for samfunnet som helhet, men også for enkeltindividet. Store deler av Kenyas befolkning er svært fattige og flere vil ikke kunne velge deltakelse i helseprogram grunnet lave økonomiske ressurser. Dette er blant annet vist i studier der man fant klare forskjeller i bruk av myggnetting mot malaria, med hyppigere bruk av nett i favør for mennesker i mellomklasse og høyere sosiale lag, samt for mennesker bosatt i by (9, 38). Kostnadene ved tiltak mot malaria kan slik bli en barriere mot effektiv malariakontroll for fattige familier. Ved økt inntekt kan familiene bruke mer midler på forebygging og behandling av malaria.

Særlig sårbare er familier hvor man har komorbiditet med HIV / AIDS. For en gravid kvinne vil dette medføre hyppigere og mer alvorlig symptomatisk malaria enn for HIV negative gravide. Etter nasjonale retningslinjer anbefales disse kvinnen hyppigere behandling med antimalaria medikamenter, som igjen medfører økt økonomisk kostnad (40). En fryktet konsekvens av dette vil være at kvinnene velger å ikke oppsøke helsetjenestene, eller motsetter seg forebyggende og nødvendig behandling når det er indisert. Det er viktig å finne kvinnene som faller utenfor og sikre dem det nødvendige. Staten står dermed ansvarlig for adopsjon og implementering av nye helseprogram i helsepolitikken, men skal også sikre at tiltakene er tilgjengelige og rimelige. (33)

Målet for ethvert land må være å levere nøkkelintervensjoner enkelt og rimelig til alle helseklinikker. For malaria vil dette inkludere effektive, sikre og tilgjengelige antimalariamedikamenter og myggnetting. Allikevel vil de fattigste områdene ha vansker med dette grunnet overnevnte forhold. (9, 41)

Kulturelle påvirkninger

Før oppstart av en intervensjon er det viktig å identifisere spesifikke risikogrupper som gravide kvinner med særlig høy risiko for malaria. Samtidig må det skapes forståelse for effekten av tiltakene blant helsepersonellet (41). Risiko og nytteverdi av intervensjonen må formidles til de gravide kvinnene, samtidig som man bør forsøke å få forståelse for kvinnens forventninger, følelser og forutsetninger. Svangerskapet forbindes med flere kulturelle overbevisninger som kan spille inn på kvinnens ønske om å bruke profylaktiske tiltak som antimalaria medikamenter eller myggnetting under svangerskapet. Selv om kvinnene er informert om faren av malaria under svangerskapet, vil mange ha en frykt for medikamentell skade på foster ved bruk av antimalariamedikamenter. Dette er kanskje mest aktuelt i høyendemiske områder, hvor kvinnene stort sett har asymptomatiske malariainfeksjon. I noen tilfeller kan også kulturell overbevisning hos helsepersonell spille inn og hindre adekvat profylaktisk behandling. (9)

På samme måte kan kultur innad i familien virke på helseoppsøkning fra kvinnens side. Mannens hierarkiske rolle kan for eksempel stå sterk innad i noen samfunn. Kvinnen har ofte manglende stemmerett i avgjørelser vedrørende egen helse, samtidig som hun har lite tilgang til eller kontroll over familiens ressurser.(8)

Dersom kvinnen ønsker å søke helsetjenester kan dette forutsette at hun må få tillatelse fra familien. For mange kan dette medføre manglende oppsøkning av nødvendig helsehjelp. Særlig sees dette når kvinnen har behov for tjenester ved behandling av seksuell overførbart sykdom, familieplanlegging og abort(8). Rollemønsteret innad i familien kan også påvirke gjennomføring av intervensjoner, som for bruk av myggnetting. Selv om det er den gravide, eventuelt kvinnen med hennes nyfødte barn som er ønsket brukere av myggnett, kan mannen være den som bruker nettet grunnet kvinnens lavposisjon i samfunnet og innad i familien.



Kenyanse kvinner og barn på i kø for å komme til helsekontroll. Helseklinikken er organisert av den svenske organisasjonen Lakarbanken for å sikre befolkningen på landsbygda i Kenya et bedre helsetilbud. Kapsabet, Kenya august 2006. Foto: Cecilie Holm Moldegård.

Overvåkning av malariabyrden – mørketall

Nasjonale overvåkningssystem for folkehelse i Kenya, og trolig for mange andre afrikanske land, er av varierende kvalitet og fullstendighet. En konsekvens av dette er at epidemiologiske data over malaria får begrenset verdi i disse landene. Allikevel kan det skape økt forståelse for epidemiologiske trender for de ulike områdene (42), som forhøyet malariainsidens under regntid.

Det er allikevel faktum at sikker vitenskap og informasjon er nødvendig i dannelsen og utforming av helseprogram (38). Dette ville inkludere tall som gir god oversikt over symptomatiske kvinner, men også kvinnene som utgjør risikopopulasjonen. I dag er dette sterkt underestimerte tall, blant annet ved at uidentifiserte graviditeter ikke registreres i noe system. Når bare fullførte svangerskap registreres, tapes den kliniske effekten av malaria under graviditeten; majoriteten av aborter vil forekomme tidlig i svangerskapsforløpet. På samme tid mistes nyttig epidemiologiske fakta som kvinnens alder, gestasjonsuke, symptomer og tidligere svangerskapsutfall. (13, 36, 38)

Nøyaktig registrering av malariaassosiert mødredødelighet er nødvendig for å utelukke misklassifisering og underestimering. Ved dødsfall der det er tvil om diagnose eller bakenforliggende årsak, er det viktig at man utelukker en eventuell infeksjon med malaria. (13)

Diskusjon

Vår prosjektoppgave er hovedsakelig en litteraturstudie. Som beskrevet i metoddelen er materialet i stor grad innhentet ved søk i Cochrane Library, The Lancet, WHO's hjemmeside, pubmed, The American Journal of Tropical Medicine, Tidsskrift for den Norske Lægeforening, Wikipedia og Google. I tillegg har vi brukt retningslinjer fra et veiledningshefte utdelt under feltbesøk i Kenya sommeren 2006.

The Cochrane Library, The Lancet, WHO's hjemmeside, pubmed, Tidsskrift for den Norske Lægeforening og The American Journal of Tropical Medicine er store medisinske databaser som vi anser som pålitelige kilder. Wikipedia og Google er derimot databaser det er tilknyttet større usikkerhet når det gjelder oppdatert og pålitelig kunnskap. Disse ble kun benyttet i mindre grad blant annet til å finne informasjon om Kenyas folketall og lignende bakgrunnsstoff. Vi kan ikke utelukke at det finnes andre relevante databaser som vi ikke har søkt i. Dette har vi ikke undersøkt, da vi synes at materialet ble stort nok etter søk i de overnevnte kildene.

Det er publisert en stor mengde studier og artikler som omhandler malaria under graviditet i Kenya og andre afrikanske land. Det var vanskelig å begrense antall artikler på en god måte. Vi har forsøkt å avgrense søkene med henhold til årstall slik at kun artikler fra de siste fem årene er inkludert i oppgaven. Vi synes det er riktig å legge mest vekt på nye data, da medisin er et fagfelt under stadig utvikling og eldre litteratur trolig vil være mindre pålitelig enn nyere litteratur. Videre har vi ikke brukt artikler som må betales for. Vi kan av den grunn ha mistet nyttig litteratur.

Mye av materialet for oppgaven baseres på oversiktsartikler og metaanalyser. Vi synes særlig at oversiktsartiklene fra The Lancet og The Cochrane Library er relevante og gode. De baseres på et stort antall studier (fra kilde nr 29 med 14 referanser til kilde nr 14 med 112 referanser), og de fleste er publisert fra 2007 til 2009. Vi mener derfor at de bør være tilstrekkelig pålitelige og oppdaterte kilder. Konklusjonen støttes også av at disse artiklene samsvarer med retningslinjer og artikler fra WHO's hjemmeside. I tillegg har vi brukt data fra mindre studier og enkeltstudier hovedsakelig funnet i pubmed, The American Journal of Tropical Medicine og The Cochrane Library. Det er knyttet større usikkerhet til enkeltstudier enn til oversiktsartikler og metaanalyser. Dette gjør at disse studiene må ansees som noe mindre pålitelige kilder. I vårt materiale samsvarer allikevel enkeltstudiene i stor grad med de store artiklene og metaanalysene, og vi anser dem derfor som relevante.

Man kan drøfte pålitelighet knyttet til heftet som ble utdelt under besøket til Kapsabet i Kenya sommeren 2006. Heftet er utgitt av det kenyanske helsedepartementet, og er ment som en veiledning til kenyanske helsearbeidere som jobber med svangerskapsomsorg og malaria under graviditet. Retningslinjene opplyses å være basert på retningslinjer fra WHO samt nasjonale kenyanske retningslinjer utarbeidet av det kenyanske helsedepartementet, divisjon for reproduktiv helse og divisjon for kontroll av malaria. Ut i fra dette vurderer vi informasjonen som pålitelig og relevant, og vi har valgt å bruke dette som en av kildene våre. Heftet er datert september 2004, og man kunne derfor tenke seg at dataene i kilden utdaterte. Retningslinjene synes imidlertid å samsvare med retningslinjene fra blant annet WHO, The Lancet og The Cochrane Library, følgelig har vi valgt å se på informasjonen som rimelig sikker.

Søkene er foretatt i tidsrommene desember 2007 – januar 2008 (første oppgaveperiode) og januar 2009 – februar 2009 (siste oppgaveperiode). I tillegg ble noen søk i WHO's hjemmeside foretatt før

avreise til Kenya juli 2006. Det ble derfor foretatt resøk i januar 2009, hvor man fant igjen mange av de samme artiklene på WHO's hjemmeside som man gjorde i 2006. Ut i fra dette har vi valgt å se på disse kildene som oppdaterte og brukt dem i oppgaven vår.

Totalt har vi basert oppgaven på 42 kilder. Vi mener at materialet vårt bør være stort nok og derfor pålitelig.

Nær alle våre kilder (4, 9, 12-30, 34) beskriver at infeksjon med malaria under graviditet øker sykkeligheten og dødeligheten for mor og barn i Kenya og andre afrikanske land sør for Sahara. Morbiditeten og mortaliteten er i stor grad knyttet til at malariainfeksjonen forårsaker anemi hos kvinnene og at parasittene koloniserer placenta. Tilstedeværelsen av *p.falciparum* parasitter i placenta fører igjen til redusert ernæring av fosteret og dermed økt risiko for intrauterin fosterdød, lav fødselsvekt og økt spedbarnsdødelighet. I tillegg vil gravide kvinner være mer mottakelige for infeksjon og ha større risiko for å utvikle alvorlig malaria med fatale komplikasjoner. Det er liten tvil om at dette er sikker kunnskap.

Kildene våre har bekreftet at malaria under graviditet i langt større grad enn i dag kan bekjempes. Kenya har et nasjonalt program med retningslinjer for dette utarbeidet av underavdelinger av det kenyanske helsedepartementet (27). Disse retningslinjene bygger på WHO's retningslinjer for bekjempelse av malaria under graviditet med målsetning om å bedre mødre helsen i malariautsatte deler av verden. Per dags dato ønsker man at det gis profylaktisk medikasjon med sulfadoxine-pyrimethamin gitt to eller flere ganger i løpet av svangerskapet, da fortrinnsvis i 2. og 3. semester. Bruk av myggnett impregnert med insekticider under hele svangerskapet og effektiv behandling av gravide med symptomatisk malaria er også viktig (14-16, 27, 33).

Det er vist effekt av de tre tiltakene i en rekke studier som beskrevet under resultatene (9, 12-14, 18-23, 25-27, 28, 29, 34, 37), men flere av disse påpeker at man har for lite kunnskap på mange områder. Det kreves spesielt forskning på nye insekticider og nye antimalariamedikamenter som kan brukes til gravide både som profylakse under svangerskapet og til behandling av akutt malaria. I tillegg trengs studier som kartlegger behandling av kvinner med koinfeksjon med HIV og malaria da det fortsatt er usikkerhet knyttet til dette feltet.

De overnevnte retningslinjene og tiltakene følges ikke fullt ut i praksis. Det er flere årsaker til dette. Dårlig statlig organisering og finansiering av helsetjenestene, lavt antall kvalifiserte helsearbeidere, sterk fattigdom samt kulturelle og familiære barrierer utfordrer gjennomføringen av gjeldende og nye helseprogram. Dette bekreftes i flere av våre kilder (4, 6, 7-9, 33, 38-40). I midlertid er kunnskap om forekomst av malaria hos gravide i Kenya fortsatt noe usikkert grunnet manglende data. Dette skyldes blant annet dårlige nasjonale overvåkningssystem og misklassifisering av malariatilfeller i helseregistre. De fleste artiklene viser at det er nødvendig å utbedre rapporteringssystemer, finansieringssystemer og tilgjengelighet av helsetjenestene til alle.

Kildehenvisning

1. Wikipedia: Kenya. 2009: <http://en.wikipedia.org/wiki/Kenya#Economy>
2. Wikipedia: Norway. 2009: <http://en.wikipedia.org/wiki/Norway#Economy>
3. Wikipedia. 2009: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_population
4. WHO. WHO country cooperation strategy: Republic of Kenya 2002 - 2005. Brazzaville: World Health Organization, Regional office for Africa.
http://www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccs_ken_en.pdf
5. About: Kenya. About.com: Geography, 2005.
<http://geography.about.com/library/cia/blckenya.htm>
6. Per Nortvedt: Deres helse – vårt ansvar – etiske utfordringer. Forelesning for 10.semester medisinstudenter ved UiO høsten 2008
7. Babill Stray-Pedersen: Maternal health in 3.world. Forelesning for 9.semester medisinstudenter ved UiO våren 2008
8. USAID, Policy Project: MNPI Maternal and Neonatal Program Effort Index. Kenya. USA, Glastonbury: The Maternal health study 2001?
http://www.policyproject.com/pubs/MNPI/Kenya_MNPI.pdf
9. Crawley J, Hill J, Yartey J, Robalo M, Serufilira A, Ba-Nguz A, Roman E, Palmer A, Asamoia K, Steketee RW: From evidence to action? Challenges to policy change and program delivery for malaria in pregnancy. Lancet Infect Dis 2007, 7: 145-155
10. Bjørn Myrvang: Malaria. Forelesning for 6.semester medisinstudenter ved UiO 18.09.06.
11. Finch RG, Moss P, Jeffries J, Anderson J: Infectious diseases, tropical medicine and sexually transmitted diseases. I Kumar P, Clark M (eds): Clinical medicine. Sixth edition. ISBN 0702027634, Elsevier Saunders Health Sciences 2005 side 19 – 153.
12. Menendez C, D`Alessandro U, ter Kuile FO: Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. Lancet Infect Dis 2007, 7: 126-135
13. Desai M, Kuile FOT, Nosten F; McGready R, Asamoia K, Brabin B, Newman RD: Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. Lancet Infect Dis 2007, 7: 93-104
14. WHO. Reducing the burden of malaria in pregnancy. Geneva: World Health Organization, Roll Back Malaria Department, 2004.
<http://www.who.int/malaria/rbm/Attachment/20040713/MeraJan2003.pdf>
15. WHO. Malaria in pregnancy. Geneva: World Health Organization, Roll Back Malaria Partnership 2001-2010.
http://www.rbm.who.int/cmcc_upload/0/000/015/369/RBMInfosheet_4.htm
16. WHO. Lives at risk: Malaria in pregnancy. World Health Organization 2009.
<http://www.who.int/features/2003/04b/en/>
17. Ouma P, van Eijk AM, Hamel MJ, Parise M, Ayisi JG, Otieno K, Kager PA, Slutsker L: Malaria and anemia among pregnant women at first antenatal clinic visit in Kisumu, western Kenya. Trop Med Int Health 2007, volume 12 no 12: 1515 – 1523

18. van Eijk AM, Ayisi JG, Slutsker L, ter Kuile FO, Rosen DH, Otieno JA, Shi YP, Kager PA, Steketee RW, Nahlen BL: Effect of haematinic supplement and malaria prevention on maternal anemia and malaria in western Kenya. *Trop Med Int Health* 2007, volume 12 no 3: 342 – 352
19. WHO. Brentlinger PE, Dgedge M, Correia MAC, Rojas AJB, Saute F, Gimbel-Sherr KH, Stubbs BA, Mercer MA, Gloyd S: Intermittent preventive treatment of malaria during pregnancy in central Mozambique. World Health Organization 2008.
<http://www.who.int/bulletin/volumes/85/11/06-033381/en/print.html>
20. Ramharter M, Schuster K, Bouyou-Akotet MK, Adegnika AA, Schmits K, Mombongo G, Agnandji ST, Nemeth J, Afene SN, Issifou S, Onnas IN, Kombila M, Kremsner PG: Malaria in pregnancy before and after the implementation of a National ITPp Program in Gabon. *Am J. Trop. Med. Hyg* 2007, 77(3): 418 – 422
21. Sirima SB, Cotte AH, Konate A, Moran AC, Asamoah K, Bougouma EC, Diarra A, Ouedraogo A, Parise ME, Newman R: Malaria prevention during pregnancy: Assessing the disease burden one year after implementing a program of intermittent preventive treatment in Koupela district, Burkina Faso. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006, 75 (2): 205-211
22. Greenwood B: The use of anti-malaria drugs to prevent malaria in the population of malaria-endemic areas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004, 70 (1): 1-7
23. Tukur IU, Thacher TD, Sagay AS, Madaki JKA: A comparison of sulfadoxine-pyrimethamine with chloroquine and pyrimethamine for prevention of malaria in pregnant Nigerian women. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007, 76(6): 1019-1023
24. Gies S, Coulibaly SO, Ouattara FT, Ky C, Brabin BJ, D'Alessandro U: A community effectiveness trial of strategies promoting intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine in pregnant women in rural Burkino Faso. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* 2009, 1: CN-00652893
25. Challis K, Osman NB, Cotrio M, Nordahl G, Dgedge M, Bergstrøm S: Impact of a double dose of sulfadoxine-pyrimethamine to reduce prevalence of pregnancy malaria in southern Mozambique. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* 2009, 1: CN-00492176
26. Gamble CL, Ekwaru JP, ter Kuile FO: Insecticide-treated nets for preventing malaria in pregnancy (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, 1: DOI: 10.1002/14651858.CD003755.pub2.
27. Kenyan ministry of health: Focused antenatal care and malaria in pregnancy. Division of Reproductive Health and Division of Malaria Control, Nairobi, Kenya. September 2004.
28. Greenwood B, Alonso P, ter Kuile FO, Hill J, Steketee RW: Malaria in pregnancy: priorities for research. *Lancet Infect Dis* 2007, 7: 169-174
29. Nosten F, McGready R, Mutabingwa T: Case management of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007, 7: 118-125

30. Kalilani L, Mofoko I, Chabonda M, Rogerson SJ, Alker AP, Kwiek JJ, Meshnick SR: A randomized controlled pilot trial of azithromycin or artesunate added to sulfadoxine-pyrimethamine as treatment for malaria in pregnant women. The Cochrane Central Register of Controlled Trials 2009, 1: CN-00637177
31. Sundby J: Kjønn og helse. I Mæland JG, Fugelli P mfl: sosialmedisin i teori og praksis
32. Rogerson et al. Malaria in pregnancy: Pathogenesis and immunity. The Lancet 2007, 7: 105-113
33. WHO. Malaria and pregnancy – The hidden risk factor. World Health Organization, Roll Back Malaria Partnership 2006. <http://rbm.who.int/docs/ADM/pregnancy.htm>
34. Brentlinger PE, Behrens CB, Micek MA: Challenges in the concurrent management of malaria and HIV in pregnancy in Sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis 2006, 6: 100-111
35. Van Eijk et al. HIV, malaria and infant malaria as risk factors for postneonatal infant mortality among HIV-seropositive women in Kisumu. The Lancet 2007, 7: 105-107
36. WHO. Malaria in pregnancy: Guidelines for measuring key monitoring and evaluation indicators. 2007. ISBN: 978 92 41 59 5636
37. Ward SA, Sevine EJP, Hastings IM, Nosten F, McGready R: Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics and pharmacovigilance. Lancet Infect Dis 2007, 7: 136-144
38. Du et al. Ny global strategi for mors og barns helse. Tidsskriftet for den Norske Lægeforening. 2005; 125: 3142-5
39. Rødeland. Global helse. Tidsskriftet for den Norske Lægeforening. 2008; 128: 1095
40. Woral et al. The economics of Malaria in Pregnancy – a review of the evidence and research priorities. Lancet inf. dis. 2007; 7: 156-158
41. Parise et al. A rapid assessment for public health division – making related to the prevention of Malaria during pregnancy. Bulletin of the world health org. 2003; 815 (5)
42. WHO. Roll Back Malaria. Monitoring and evaluation. Kenya, 2005