

# Malariaprofylax

Waldemar Kulle, Fabian Sönne, Nils Thorin

## I. ABSTRACT

Malaria är ett stort problem världen över, vilket enklast behandlas med hjälp av malariaprofylax. Denna studie syftar till att ta fram hur ett nytt profylax kan doseras på ett sätt som är så effektivt som möjligt samtidigt som biverkningarna minimeras. Detta testades genom att tio försökspersoner medicinerades med 15 mg profylax, vilka sedan bevakades för biverkningar under fyra dygn. Resultatet gav en övre gräns på vilken koncentration av profylaxet i blodplasman som kunde tolereras. Resultatet ledde till slutsatsen att doseringen bör göras i form av 7.5 mg profylax var åttonde timme som sedan halveras om man upplever värre biverkningar.

## II. INTRODUKTION

Malaria är en infektionssjukdom som sprids över stora delar av södra halvklotet. Den är framförallt framträdande i Afrika, men sprids även i delar av södra Asien samt Latinamerika. Vid sen upptäckt och behandling kan sjukdomen i många fall leda till dödsfall. 2020 var det uppskattat att 627 000 personer gick bort i sjukdomen, varav majoriteten av dödsfallen skedde i Afrika. [1] Malaria sprids genom att en mygghona suger blod samtidigt som den injicerar parasiterna som är orsaken till själva sjukdomen. [2]

För att förebygga och bota sjukdomen används malariaprofylax som förstör parasiterna när de stöts på i blodet. [3] I och med att profylaxet även tas i förebyggande syfte bör det användas från och med 48 timmar innan man anländer till en malaria-drabbad plats tills en stund efter hemkomst. Nackdelen med profylaxet är dock att det kan ge upphov till mycket biverkningar. Biverkningarna innefattar mer ofarliga symptom som huvudvärk, illamående, magsmärtor och diarré, men det kan även ge upphov till hallucinationer och ångestreaktioner. [4]

Denna studie syftar till att testa hur ett nytt malariaprofylax mest effektivt kan doseras samtidigt som biverkningarna till profylaxet ska minimeras. För studien har ett läkemedel på 5 mg tagits fram som ska testas på ett antal försökspersoner vilka ska bevakas under fyra dygn.

## III. METOD

Studien bestod av tio försökspersoner som vid ett tillfälle medicinerades med tre tabletter av det tilltänkta malariaprofylaxet på 5 mg. Därefter testades koncentrationen av läkemedlet i plasman hos försökspersonerna vid tio tillfällen under loppet av fyra dygn. Vid dessa tillfällen fick försökspersonerna uppge om de känner några biverkningar

samt hur påtagliga dessa skulle vara. Biverkningarna bokfördes på en skala av 3, där 1 innebar milda biverkningar i form av lätt huvudvärk eller illamående, 2 innebar moderata biverkningar som magsmärtor eller svår huvudvärk samt 3 vilket innebar svåra biverkningar i form av psykotiska symptom.

När försöken var genomförda modellerades datan i MATLAB. Profylaxets koncentration i blodplasman,  $C(t)$ , efter tiden  $t$  anpassades mot följande ekvation,

$$C(t) = Fk_a \left( \frac{A}{k_a - \lambda} (e^{-\lambda t} - e^{-k_a t}) + \frac{B}{k_a - \mu} (e^{-\mu t} - e^{-k_a t}) \right), \quad (1)$$

där konstanten  $F$  sattes till 0.7 [5] och parametrarna  $A$ ,  $B$ ,  $k_a$ ,  $\lambda$ ,  $\mu$  skattades för varje enskild patient med hjälp av minsta kvadratmetoden mot den givna datan. Därefter kunde de klassiska farmakokinetiska parametrarna för varje patient beräknas enligt följande.

$$\text{Den terminala eliminationshastigheten, } \lambda_{el} = \min[k_a, \lambda, \mu]. \quad (2)$$

$$\text{Area under curve, AUC} = \int_0^\infty C(t) dt. \quad (3)$$

$$\text{Clearance, CL} = \frac{\text{dos}}{\text{AUC}}. \quad (4)$$

$$\text{Mean residence time, MRT} = \frac{\int_0^\infty tC(t) dt}{\text{AUC}}. \quad (5)$$

$$\text{Volume in steady state, } V_{ss} = \text{CL} \cdot \text{MRT}. \quad (6)$$

Med dessa parametrar beräknade för varje patient så sammanställdes även en modell av relevanta statistiska mått för att lättare kunna se variationer och avvikelser i datan. Se tabell 1. Dessutom ritades en graf för den anpassade funktionen samt biverkningar för varje patient utifrån den råa datan. Se figur 2. Utifrån dessa grafer, tillsammans med den givna vetskapen om att minst 1 mg/L profylax behövs i blodet, kunde vi få både en undre och en övre gräns för det terapeutiska intervallet. Den övre gränsen gavs genom att observera vid vilken profylaxkoncentration moderata till svåra biverkningar uppkom.

Profylaxkoncentrationen i plasma för alla patienter modellerades även för längre dosering, dvs. en fix dos gavs vid fixa intervall. Utifrån känd farmakokinetisk teori gäller att

$$C(t) = (G * a)(t), \quad (7)$$

där  $G(t)$  är plasmakoncentrationen efter en enhetsdos, och  $a(t)$  är tillförsningshastigheten. Impulssvaret  $G(t)$  är just det vi anpassade mot datan (där en enhet är 3 tabletter). Så vi tillför läkemedlet kommer att vara bolusdoser vid jämna intervall, vilket rent matematiskt blir  $a(t) = \sum_{k=0}^{\infty} d \cdot \delta(t - kT)$ , där  $T$  är intervallet mellan varje dos, och  $d$  är storleken av dosen. Doseringen beräknades utefter simulering av flera exempeldoser och tidsintervall. Däremot insågs det att det var omständigt att hitta en dos-intervall-kombination som passade alla patienter, troligen på grund av deras varierande vikt. Därför inkluderade vi en halvering av dosen om profylaxkoncentrationen översteg det terapeutiska intervallet i modellen. Då stabiliserades även extremfallen, patient nio och tio, till inuti det terapeutiska intervallet efter relativt kort tid.

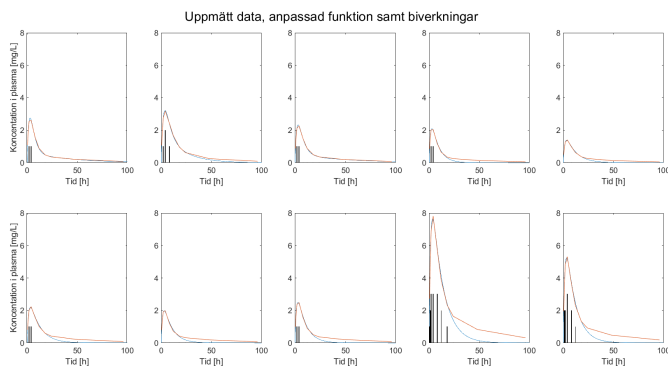
#### IV. RESULTAT

Vi fick fram farmakokinetiska parametrar för varje individ, som sammanfattas i tabell 1 nedan.

FK-parameter	min	$\mu$	max	$\sigma$
$\lambda_{el}$	0.0200	0.0878	0.1436	0.0420
AUC	19.2659	45.1777	116.6893	29.7653
CL	0.1285	0.4411	0.7786	0.2128
MRT	8.4092	15.2637	33.5068	8.5268
$V_{ss}$	1.6284	6.1567	11.9128	3.2032

Figur 1. Tabell med skattade farmakokinetiska parametrar

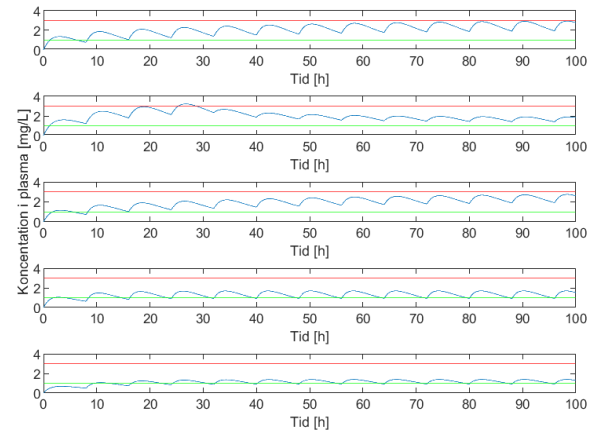
Modellen vi fick jämfördes mot datan och plottades tillsammans med biverkningarna i figur 2. Utifrån detta avlästes att den övre gränsen för det terapeutiska intervallet låg vid ungefär 3 mg/L.



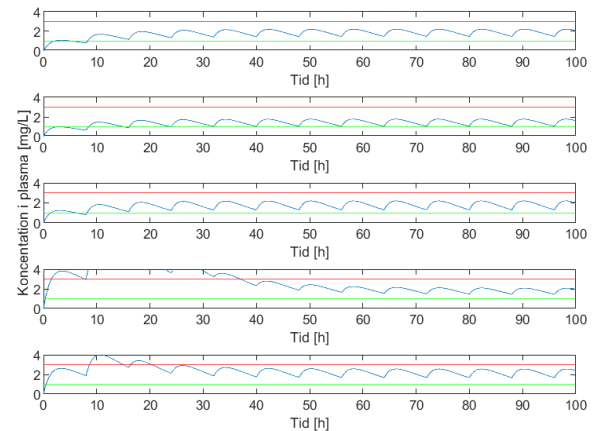
Figur 2. Profylaxkoncentration (data i rött, modell i blått) samt biverkningar (svart kolonn) hos personerna under testerna

Vår rekommenderade modell av att ta 7.5 mg var 8:e timme, och halvera doseringen vid biverkningar (modellerat som att få koncentration över 3 mg/L) visas i figur 3. Där ser man att efter ungefär 40 timmar håller sig koncentrationen inom det terapeutiska intervallet för alla personerna. Dock så är koncentrationen för en av individerna mycket höga vid inledningen av doseringen innan de går ned vid minskad dosering.

#### Patient 1-5 under rekommenderad dosering



#### Patient 6-10 under rekommenderad dosering



Figur 3. Koncentrationskurvor vid dosering som följer 7.5 mg var 8:e timme, med halvering då koncentrationen överstiger 3 mg/L.

#### V. DISKUSSION

##### A. Kinetik

Modellen vi valde utgå ifrån principen att dela upp kroppen i det centrala och perifera rummet. Enligt [6] ger denna modell koncentrationsfördelningen som givet i ekvation (1). Utifrån denna modell kunde vi sedan beräkna de olika farmakokinetiska parametrarna enligt ekvationer (2)-(6).

##### B. Terapeutiskt intervall

Kravet på att läkemedlet skulle vara effektivt var att koncentrationen av profylaxet i blodplasman skulle vara över 1 mg/L under större delen av tiden. Därmed måste den undre gränsen för det terapeutiska intervallet vara 1 mg/L. Vi kan även se, i figur 2, att alla patienter med profylaxkoncentration över 3 mg/L får biverkningar av minst grad två. Dessa biverkningar ansåg vi för svåra för att leva med under en längre tid. Därför bestämde vi den övre gränsen till det terapeutiska intervallet till 3 mg/L.

### C. Dosering

När det kommer till doseringen antar vi att man börjar ta tabletterna några dagar innan resan för att säkerställa att man har tillräckligt med profylax i blodet så att man inte riskerar att få malaria direkt när man kommer ner. Dosen vi rekommenderar är 7.5 mg var åttonde timme. Detta är för att den är då tillräckligt hög för att den genomsnittliga patientens profylaxkoncentration snabbt överstiger 1 mg/L vilket var den undre gränsen av det terapeutiska intervallet. Sedan ser vi i figur 3 att profylaxkoncentrationen för person nio och tio snabbt överstiger 3 mg/L vilket var den övre gränsen av det terapeutiska intervallet. Det kan vara på grund av att de kanske är mindre personer än de resterande patienterna. Detta åtgärdar vi genom att rekommendera dem att halvera sin dos när de känner någon av biverkningarna av grad två eller högre.

### REFERENSER

- [1] World Health Organization et al. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. 2020.
- [2] Anil Ghosh, MJ Edwards, and M Jacobs-Lorena. The journey of the malaria parasite in the mosquito: hopes for the new century. *Parasitology Today*, 16(5):196–201, 2000.
- [3] Francesco Castelli, Silvia Odolini, Beatrice Autino, Emanuele Foca, and Rosario Russo. Malaria prophylaxis: a comprehensive review. *Pharmaceuticals*, 3(10):3212–3239, 2010.
- [4] AMJ Croft, TC Clayton, and MJ World. Side effects of prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(2):199–203, 1997.
- [5] Bophades Pitbull, Leif GW Persson. The academically determined unequivocal constants of experimental pharmaceuticals in malaria prophylaxis research. *Journal journal*, 3(14):420–1337, 2069.
- [6] Mannen myten Källénen. Lite grundläggande läkemedelskinetik. *Matematisk Modellering med Statistiska Tillämpningar (FMAF25)*, 1(1):1–5, 2017?