



Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk o Zdrowiu z
Oddziałem Pielęgniarstwa i
Instytutem Medycyny Morskiej i
Tropikalnej



Lekarz Anna Kuna

Numer albumu NZ-2-12

**Analiza przypadków malarii w aspekcie leczenia, powikłań,
profilaktyki oraz epidemiologii tej choroby**

Rozprawa doktorska w zakresie nauk medycznych
w dyscyplinie: medycyna

Praca wykonana pod kierunkiem
dr hab. n. med. Joanny Stańczak, profesor nadzw. GUMed
Zakład Parazytologii Tropikalnej
Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa
i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdynia, kwiecień 2017 r.

Słowa kluczowe

Malaria, *Plasmodium*, profilaktyka, badania seroepidemiologiczne, przebieg kliniczny, powikłania

Tytuł pracy w języku angielskim:

**Analysis of malaria patients in terms of treatment,
complications, prevention and epidemiology**

Key words:

Malaria, *Plasmodium*, prevention, seroepidemiological studies, clinical course, complications

Spis treści

1. Streszczenie w języku polskim
2. Streszczenie w języku angielskim
3. Piśmiennictwo
4. Publikacje włączone do rozprawy doktorskiej:
 - 4.1 Kuna A, Szostakowska B, Nahorski WL, Stępień M, Kowalczyk D, Stańczak J, Myjak P. An attempt to estimate the minimal number of Poles infected and treated for malaria in Poland and abroad. *Int Marit Health*. 2015;66(4):233-7. doi: 10.5603/IMH.2015.0044
 - 4.2 Kuna A, Gajewski M, Szostakowska B, Nahorski WL, Myjak P, Stańczak J. Imported Malaria in the Material of the Institute of Maritime and Tropical Medicine: A Review of 82 Patients in the Years 2002-2014. *Biomed Res Int*. 2015;2015:941647. doi: 10.1155/2015/941647. Epub 2015 Sep 16.
 - 4.3 Kuna A, Wroczyńska A, Bykowska M, Kulawiak N, Rymer W, Stańczak J. Clinical picture of imported *Plasmodium vivax* malaria in patients of a Polish tertiary center. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(1): 57-59
 - 4.4 Kuna A, Gajewski M, Stańczak J. Evaluation of knowledge and use of the malaria prevention measures among the patients of the Department of Tropical and Parasitic Diseases University Center of Maritime and Tropical Medicine, Gdynia, based on a questionnaire performed in the years 2012-2013 / Ocena znajomości i stosowania metod zapobiegania malarii wśród pacjentów Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych UCMMiT w Gdyni na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2012-2013. *Przeegl Epidemiol* 2017;71(1): 33-44
 - 4.4.1 Kwestionariusz ankiety
 - 4.5 Kuna A, Wroczyńska A, Mayer L. Malaria. Profilaktyka i leczenie. Alfa-medica Press Bielsko-Biała 2016; ISBN 978-83-7522-145-9, stron 62
5. Informacje dodatkowe

Streszczenie

Malaria (zimnica) jest jedną z trzech najgroźniejszych chorób zakaźnych obok HIV/AIDS oraz gruźlicy. W 2015 r. na świecie zachorowało na nią ok. 214 milionów osób, a 438 tysięcy, przede wszystkim afrykańskich dzieci, zmarło [<https://www.cdc.gov/malaria/>]. Od wielu lat podejmowane są wysiłki, aby ograniczyć lub wyeliminować zachorowania oraz zgony z powodu malarii. Był to m.in. jeden z Milenijnych Celów Rozwoju ONZ, planowanych do osiągnięcia na 2015 rok [<http://www.un.org/millenniumgoals/>]. Dzięki temu, w porównaniu z rokiem 2000, zachorowalność spadła o 37%, a śmiertelność o 60% [World Malaria Report 2013. Geneva: World Health Organization; 2015].

Malaria jest chorobą pasożytniczą, której czynnikiem etiologicznym są wewnątrzkomórkowe pierwotniaki *Plasmodium* spp. przenoszone przez komary z rodzaju *Anopheles* (Diptera, Culicidae), przede wszystkim w tropikalnych rejonach świata. Obecnie znanych jest 5 gatunków zarodźców wywołujących tę chorobę u ludzi: *P. falciparum* (zarodziec sierpowaty), będący przyczyną malarii tropikalnej, *P. vivax* (zarodziec ruchliwy) i *P. ovale* (zarodziec owalny), powodujące malarię trzeciaczkę, *P. malariae* (zarodziec pasmowy), czynnik malarii czwartaczki oraz *P. knowlesi*, pochodzący od makaków długoogonowych, wywołujący tak zwaną malarię małpią. Do transmisji patogenów dochodzi podczas ukłucia człowieka przez zarażoną samicę komara, będącego żywicielem ostatecznym. Człowiek jest żywicielem pośrednim pasożytów, u którego dochodzi do ich bezpłciowego rozmnażania i w konsekwencji do zarażenia i niszczenia erytrocytów. Do objawów klinicznych towarzyszących inwazji należy: gorączka, bóle stawowo-mięśniowe, dreszcze, bóle głowy, niekiedy wymioty oraz biegunka. Większość zgonów występuje w przebiegu malarii tropikalnej wskutek śpiączki mózgowej, kwasicy, niewydolności nerek, ciężkiej niedokrwistości czy obrzęku płuc.

W diagnostyce choroby złotym standardem wciąż pozostaje mikroskopowa ocena barwionych preparatów krwi obwodowej (gruba kropla, cienki rozmaz) w kierunku obecności zarodźców. W leczeniu malarii jako lek pierwszego rzutu stosuje się obecnie pochodne artemizyny.

Najważniejszym czynnikiem w prewencji powikłanego (ciężkiego) przebiegu zimnicy jest wczesna diagnoza i włączenie odpowiedniego leczenia przyczynowego [Askling et al. 2012]. W przypadku malarii tropikalnej ocenia się, że wystarczy opóźnienie rozpoznania o 24 godziny od wystąpienia objawów klinicznych, aby narazić pacjenta na ciężki lub śmiertelny przebieg choroby [World Health Organization 2012].

W zapobieganiu zachorowaniu kluczowe są metody chroniące przed ukłuciami komarów, czyli stosowanie moskitier, repelentów, insektycydów, odpowiedniej odzieży. Warto dodać, że komary przenoszą także etiologiczne czynniki takich chorób, jak żółta gorączka, denga czy gorączka Zika. Należy więc zalecać stosowanie powyższych metod ochrony wszystkim osobom udającym się do rejonów tropikalnych oraz mieszkającym tam na stałe. W niektórych populacjach proponuje się także chemioprowfilaktykę malarii. Dotyczy to osób wyjeżdżających do krajów, gdzie ryzyko zachorowania jest wysokie oraz ciężarnych kobiet mieszkających w rejonach endemicznych [White 2009]. Ta postać prewencji polega na przyjmowaniu określonych preparatów farmakologicznych (najczęściej atowakwonu z proguanilem, doksycykliny lub meflochiny) w celu zmniejszenia ryzyka zarażenia.

W medycynie podróży istnieją liczne szczepionki skuteczne w walce z różnymi chorobami spotykanymi w tropikalnych rejonach świata. Niestety, jak dotąd brak jest powszechnie dostępnej, niezawodnej szczepionki przeciw malarii. Najbardziej zaawansowane są prace nad szczepionką RTS,S/AS01, przeznaczoną dla afrykańskich dzieci w wieku od 6 tygodni do 17 miesięcy, której skuteczność ocenia się na 27% po trzech pierwszych dawkach oraz do 18,3% w 48 miesiącu obserwacji. Z uwagi na niską skuteczność i krótkotrwałą odporność, WHO (ŚOZ) nie zaleca włączenia tej szczepionki do programu uodpornienia [Gosling et von Seidlein 2016].

W XX wieku malaria została zwalczona (wyeliminowana) w większości krajów o klimacie umiarkowanym. Również w Polsce, gdzie jeszcze w okresie międzywojennym stwierdzano tysiące zachorowań, a od drugiej połowy ubiegłego wieku nie ma żadnych już przypadków rodzimych. Obecnie w Europie 99% przypadków zimnicy notuje się u osób powracających z krajów endemicznych dla tej choroby (tzw. malaria zawleczona, importowana).

W 2012 r. odnotowano 5161 potwierdzonych zachorowań, z czego 85% przypadków stwierdzono w Wielkiej Brytanii, Francji, Niemczech, Hiszpanii i Belgii. W tym czasie nieliczne zachorowania rodzime wystąpiły w Grecji (26; była to malaria trzeciaczka, wywoływana przez *P. vivax*), w Belgii (zachorowały trzy osoby) i we Francji (jedna osoba). Z doniesień epidemiologicznych wiadomo, że zachorowania w Grecji były skutkiem krótkotrwałej miejscowej transmisji malarii, natomiast we Francji do zarażenia doszło poprzez przetoczenie krwi od bezobjawowej osoby, u której badanie serologiczne krwi metodą ELISA nie wykazało przeciwciał przeciw *Plasmodium* spp. [ECDC 2014].

Ostatnie dostępne w chwili obecnej dane dla krajów EU/EEA obejmują 2014 rok. Stwierdzono wówczas ogółem 6017 zachorowań [ECDC 2016]. Natomiast w krajach endemicznych w 2012 r. stwierdzono 207 milionów zachorowań i 627 tys. zgonów, zaś w 2015 r. – 212 mln zachorowań i 429 tys. zgonów [WHO 2013, WHO 2016]. Pomimo więc wyraźnego trendu spadkowego w liczebności zgonów oraz niemal stabilnym wskaźniku zachorowań w krajach endemicznych w powyższych latach, wzrasta jednak liczba przypadków malarii zawlekanej do krajów europejskich. Prawdopodobnie jest to wynik rosnącej liczby podróży lotniczych do krajów tropikalnych oraz powiększającej się grupy imigrantów zamieszkujących Europę, odwiedzających swoje rodziny w strefach występowania malarii i powszechnie niestosujących profilaktyki malarii [White 2009; Jelinek et al. 2002].

W Polsce jeszcze w roku 1955 zapadalność w granicach 10-50/100 tys. utrzymywała się w województwie szczecińskim oraz w Warszawie i Łodzi. Ostatecznie w roku 1957 transmisja malarii została przerwana i od 1963 r. nasz kraj uznawany jest za wolny od rodzimej malarii. Jednak z uwagi na obecność w Polsce wektora *Plasmodium* oraz przystosowanie niektórych szczepów zarodźca do rozwoju w temperaturach umiarkowanych, uważa się, że realnie istnieje możliwość reintrodukcji malarii, choć ryzyko uznawane jest za minimalne [Knap et Myjak 2009]. Liczba zgłaszanych przypadków malarii zawlekanej jest w Polsce stabilna i wynosi od kilkunastu do kilkudziesięciu rocznie. W ostatnich latach zanotowano przykładowo 28 zachorowań w 2012 r. (zapadalność 0,07), 36 w 2013 r. (0,09), 19 w 2014 r. (0,05) oraz 28 w 2015 r. (0,07) [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01]. Nie wiadomo jednak dokładnie, ilu Polaków choruje na malarię poza granicami kraju (misjonarze, wolontariusze, pracownicy kontraktowi w krajach tropikalnych, podróżnicy) oraz w Polsce, lecząc się samodzielnie (misjonarze).

Niepokój budzi fakt, że w Polsce śmiertelność w przebiegu malarii jest wielokrotnie wyższa niż w innych krajach europejskich. W okresie od 2003 do 2011 roku wyniosła ona 2,64%, czyli dziesięciokrotnie więcej niż np. we Francji, gdzie na przestrzeni 14 lat oszacowano ją na 0,27% [Stępień et Rosińska 2014; Casalino et al. 2016]. Natomiast w Wielkiej Brytanii odsetek zgonów w roku 2004 i 2014 wynosił odpowiednio: 0,92 i 0,42%, czyli 3-6 razy mniej niż w Polsce [Public Health England 2015].

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była analiza przypadków malarii w aspekcie leczenia, powikłań, profilaktyki oraz epidemiologii tej choroby w materiale Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych UCMMiT w Gdyni w latach 2002 – 2014.

Postawiono trzy hipotezy badawcze:

- (i) rzeczywista liczba Polaków chorujących na malarię jest wyższa od stwierdzanej w oficjalnych meldunkach epidemiologicznych NIZP – PZH,
- (ii) podróżujący Polacy niechętnie stosują prewencję malarii, co naraża ich na zachorowanie i ewentualne powikłania,
- (iii) istnieje konieczność utworzenia propozycji rekomendacji profilaktyki i leczenia malarii do użytku dla polskich podróżników jak i lekarzy, aby ułatwić planowanie profilaktyki malarii, zapobiegać opóźnieniom w diagnostyce choroby i włączeniu leczenia przyczynowego.

W latach 2002 – 2014 leczono w UCMMiT 82 chorych z malarią. Nie wiadomo natomiast ilu obywateli polskich poddawało się w tym czasie leczeniu poza granicami Polski. Z kolei część osób w kraju leczy się samodzielnie w przypadku objawów sugerujących malarię, w czym celują misjonarze przyjeżdżający do kraju na urlop, mający ze sobą leki przeciw zimnicy. Brak również oficjalnych danych, ile osób rocznie odwiedza służbowo czy prywatnie kraje endemiczne dla malarii, nie można więc określić ilu obywateli Polski może być narażonych na zachorowanie. Powszechnie wiadomo także o niepełnej zgłaszalności chorób zakaźnych przez lekarzy, pomimo obowiązku ich zgłaszania zgodnie z wykazem zakażeń i chorób zakaźnych objętych ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dziennik Ustaw 2008 nr 234 1570 z późniejszymi zmianami) [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#rr].

Na podstawie porównania liczby osób leczonych z powodu malarii w UCMMiT i liczby zgłoszonych przypadków zachorowań do NIZP-PZH w tym samym okresie czasu oszacowano, że w ośrodku gdyńskim leczonych jest około 1/3 pacjentów w Polsce.

Analizując badania serologiczne można wykazać przebycie malarii w przeszłości, ponieważ przeciwciała utrzymują się przez okres 8-12 miesięcy, a nawet dłużej [Myjak et al. 1993]. Przeanalizowano zatem dane pacjentów diagnozowanych w UCMMiT w latach 2003-2012, których surowice badano w Zakładzie Parazytologii Tropikalnej GUMed. W tym czasie w całej Polsce z powodu malarii leczeniu poddano 222 osoby.

W UCMMiT pacjentom zgłaszającym nawracającą gorączkę lub inne objawy chorobowe po powrocie z rejonów tropikalnych, podającym pobyt w krajach endemicznych

dla malarii oraz wykazującym zachorowanie na malarię w przeszłości wykonywano odczyn immunofluorescencji pośredniej (OIP – ang. IFA) dla antygeny *P. falciparum*. W podanym okresie zbadano surowice 4710 osób. Wykluczono badania wykonywane powtórnie w kolejnych latach u tych samych pacjentów, pacjentów z aktualnie leczoną malarią, pacjentów z innych szpitali oraz obywateli innych krajów. Wiadomo, że wynik IFA $\geq 1:20$ uznawany jest za diagnostyczny dla malarii, a IFA $\geq 1:80$ za swoisty dla tej choroby. Uwzględnić też należy, że wśród pacjentów z potwierdzoną wcześniej malarią u 69% osób wytworzą się przeciwciała w mianie $\geq 1:20$, a u 52% - w mianie $\geq 1:80$ [Myjak et al. 1993] .

Na podstawie opracowanych wzorów własnych oraz wyników badań serologicznych obliczono, że na malarię rocznie choruje od 174 do 211 Polaków. Oznacza to, że z powodu zimnicy co roku w Polsce i poza granicami kraju leczy się 8-10 razy więcej osób, niż wynikałoby to z danych epidemiologicznych.

Przeanalizowano dokumentację medyczną wszystkich, tj. 82 pacjentów chorujących na malarię i leczonych w UCMMiT w latach 2002 – 2014. Jedenaście osób było płci żeńskiej (13,4%), a 71 płci męskiej (86,6%). Średnia wieku wynosiła 39,9 lat (zakres: 11 – 70 lat). Długość pobytu w szpitalu wahała się od trzech do 44 dni, średnio 11,4 dnia. Pacjenci wracali z podróży przede wszystkim do Afryki (64 osoby; 78%), Azji (10 osób; 12,1%), Ameryki Środkowej lub Południowej (7 osób; 8,5%).

Średni czas pobytu w strefie endemicznego występowania malarii wynosił 59,9 tygodni (od 0,5 do 520 tygodni). Przeważały dłuższe wyjazdy w celach służbowych (37 osób; 45,1%) takich jak: misje religijne, wojskowe, praca na statkach lub platformach wiertniczych, wyjazdy na kontrakty do pracy w charakterze speleologa, wiertacza, operatora ciężkich maszyn. W celach prywatnych wyjechało 28 osób (34,1%), natomiast 17 (20,7%) nie podało w wywiadzie przyczyny wyjazdu.

Właściwą chemioprowfilaktykę malarii (odpowiedni lek dla danego rejonu świata, poprawny sposób przyjmowania) stosowało tylko 14 osób (17%). Wśród metod chroniących przed ukłuciami komarów najczęściej używano moskitier naokiennych (39 osób; 47,5%) oraz repelentów (20 osób; 24,4%). Moskitiery nadłóżkowe stosowane były jedynie przez trzy osoby (3,6%), a insektycydy przez 5 osób (6,1%). Żadnej metody prewencji nie używało aż 14 (17%) osób.

Jak się okazało, odsetek osób stosujących metody ochrony przed malarią był niższy w porównaniu do innych badań europejskich, np. wśród podróżujących z Wielkiej Brytanii do Nigerii lub Ghany chemioprowfilaktykę stosowało aż od 50 do 82% osób [Behrens et Alexander 2013].

Wśród pacjentów UCMMiT, średni czas od powrotu ze strefy malarii endemicznej do wystąpienia objawów klinicznych wynosił 16 dni (od 0 do 164 dni). Natomiast średni okres od początku objawów do postawienia właściwego rozpoznania wyniósł 7 dni (od 1 do 28 dni). W ośrodku barcelońskim średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy oszacowano na 8 dni (IR 5-20) [Millet et al. 2008]. W ośrodku słoweńskim czas od zachorowania do rozpoznania wynosił średnio 24 dni (mediana 18 dni) [Šubelj et Sočan 2012]. Warto podkreślić, że ten czas powinien być jak najkrótszy dla bezpieczeństwa pacjenta, zależy jednak od wielu czynników: momentu zgłoszenia się pacjenta do lekarza, doświadczenia lekarza prowadzącego i możliwości diagnostycznych.

Do najczęstszych objawów klinicznych zgłaszanych przez pacjentów przed hospitalizacją zaliczano: gorączkę (91,5%), dreszcze (42,7%), wzmożoną potliwość (22%), osłabienie (18,3%), objawy grypopodobne: ogólne zmęczenie i rozbicie (18,3%), bóle głowy (18,3%) i biegunkę (11%). Skąpomocz wystąpił u 7 (8,53%) chorych, a 4 z nich wymagało leczenia nerkozastępczego.

Wśród najczęściej obserwowanych odchyłeń laboratoryjnych stwierdzono małopłytkowość, ze średnią liczbą płytek krwi 83 G/l (od 7 do 225 G/l, śr. 62. Zakres normy 150-400 G/l).

W badaniach obrazowych najczęściej wykazywano hepatomegalię (63,4%) i splenomegalię (54,9%).

Ciężki przebieg choroby, przy przyjęciu kryterium $\geq 2\%$ parazytemii w krwi obwodowej, wystąpił u 25 osób (30,4%). Średnia parazytemia wyniosła 3,2% (od 0,01 do 37%).

W oparciu o badania mikroskopowe u większości (96,3%) chorych możliwe było określenie gatunku pasożyta. Najczęściej stwierdzano *P. falciparum* (52 osoby, 63,4%) i *P. vivax* (23 osoby, 28%). Zarażenie *P. ovale* odnotowano u 4 osób (4,8%), *P. malariae* również u 4 (4,8%). Ponadto u 4 kolejnych osób (4,8%) wykazano mieszaną inwazję: *P. falciparum* wraz z *P. vivax* (dwie osoby, 2,4%) oraz *P. vivax* z *P. ovale* (dwie osoby, 2,4%).

Do leczenia włączano zwykle chininę (51 pacjentów, 64,3%) i pochodne artemizyny (23 osoby, 28%).

W trakcie analizowanego okresu zanotowano jeden zgon (1,2%), związany z zimnicą, który nastąpił w czwartym dniu hospitalizacji. Dotyczył 34-letniego, dotąd zdrowego pacjenta, który nie stosował żadnej profilaktyki w trakcie wyjazdu do Afryki i po powrocie do Polski prezentował objawy grypopodobne. Przez niemal dwa tygodnie przyjmował leki objawowe oraz antybiotyk zalecony przez lekarza rodzinnego z powodu podejrzenia infekcji

górných dróg oddechowych. Do UCMMiT został przyjęty z bezmoczem i zaburzeniami świadomości, następnie wystąpiła niewydolność wielonarządowa. Pomimo natychmiastowego wdrożenia właściwego leczenia przyczynowego w Oddziale Intensywnej Terapii, nie uzyskano poprawy. W badaniu sekcyjnym we wszystkich analizowanych organach stwierdzono dużą liczbę zarodźców w naczyniach krwionośnych. Badanie lekooporności wykazało wrażliwość zarodźców nawet na chlorochinę, lek od lat w Afryce nieskuteczny z powodu rozpowszechnionej oporności. W tym przypadku brak profilaktyki, opóźnienie diagnozy i włączenia leczenia przyczynowego było ewidentną przyczyną zgonu pacjenta.

W analizowanej grupie 85 pacjentów z malarią leczonych w UCMMiT w latach 2003-2015, 29,4% chorych ($n=25$) było zarażonych *P. vivax*. Jest to więcej niż w innych badaniach europejskich, gdzie odsetek ten wynosił 12,9 – 25,4% [Mühlberger et al. 2004]. Zapewne wynika to z odwiedzanych przez tych pacjentów rejonów świata oraz niewielkiej w Polsce liczby imigrantów odwiedzających rodzinę w Afryce (VFR - Visiting Friends and Relatives), gdzie dominuje zarodziec sierpowaty, którzy stanowią znaczącą grupę w badaniach nad malarią w innych krajach europejskich. Zarodziec ruchliwy jest drugim co do częstości patogenem, po *P. falciparum*, stwierdzanym u pacjentów z malarią zawlekaną w Europie. W rejonach endemicznych dominuje w Azji, Ameryce Środkowej i Południowej [Carlton et al. 2011; Mühlberger et al. 2004; Price et al. 2007; Price et al. 2009].

Plasmodium vivax wywołuje malarię trzeciaczkę, której przebieg kliniczny różni się od malarii tropikalnej, istotne są także odmienności w cyklu rozwojowym tego pasożyta. Nazwa ta pochodzi od obserwowanych niegdyś w przebiegu zarażenia nawrotów gorączki co 48 godzin, co obecnie nie jest już często stwierdzaną cechą charakterystyczną tego rodzaju malarii. Malaria trzeciaczka jest zwykle postrzegana jako łagodna postać choroby (*ang.* „benign malaria”), jednak opisywane są ciężkie przebiegi choroby ze zgonami włącznie, których odsetek wzrósł szczególnie w ostatniej dekadzie [Anstey et al. 2009; Douglas et al. 2012].

Podobnie jak w przypadku omawianej grupy wszystkich chorych z malarią, w wyodrębnionej podgrupie jedynie 5 osób stosowało właściwie chemioprophylaktykę malarii.

U wszystkich chorych wśród objawów wystąpiła gorączka.

W porównaniu z malarią tropikalną, w której okres wylęgania (inkubacji) jest zwykle znacznie krótszy, w malarii trzeciaczce zdarzają się nawet kilkuletnie okresy od zarażenia do wystąpienia objawów [Price et al. 2007]. W UCMMiT, u pacjentów z malarią tropikalną

okres wylegania wyniósł 1,7 tygodnia, a w grupie osób z malarią trzeciaczką - 5,5 tygodnia. U jednego chorego czas ten wyniósł 20 tygodni.

W omawianej grupie, dwóch pacjentów (8%) spełniało kryteria ciężkiej malarii, natomiast nie zanotowano żadnego zgonu. W porównaniu z innymi badaniami, gdzie stwierdzono 2,6% pacjentów z ciężką malarią [Mühlberger et al. 2004] odsetek w UCMMiT był znacznie wyższy, co należy jednak interpretować z ostrożnością z uwagi na małą liczbę pacjentów. Warto jednak zacząć postrzegać malarię trzeciaczkę jako postać choroby także mogącej zagrażać życiu.

W trakcie leczenia malarii trzeciaczki należy pamiętać, że w cyklu rozwojowym *P. vivax* występują hipnozoity, postaci przetrwalne zarodźca, które odpowiadają za nawroty choroby nawet po wielu latach. Aby im zapobiec, do leczenia trzeba dołączyć prymachinę. W badanej grupie stwierdzono trzy nawroty (12%), przy czym dwóch pacjentów przyjmowało zalecony lek, a jedna osoba nie zastosowała się do zaleceń. Z uwagi na nawroty występujące pomimo leczenia, zaleca się obecnie zwiększenie dawki prymachiny i/lub wydłużenie czasu leczenia [Baird et Hoffman 2004], co stosuje się obecnie w UCMMiT w wyniku powyższych obserwacji.

Jak już wspomniano, wobec braku szczepionki przeciw malarii, kluczowe w zapobieganiu tej chorobie jest stosowanie metod profilaktycznych (środków przeciw ukłuciom komarów i chemioprophylaktyki) oraz, w przypadku zachorowania po pobycie w tropiku, szybka diagnoza i włączenie leczenia przyczynowego [Kain et al. 1998; Freedman 2008]. Celem zweryfikowania postaw polskich podróżników wobec stosowania leków profilaktycznych i środków ochrony osobistej oraz oceny potrzeby działań edukacyjnych w zakresie medycyny podróży, zaplanowano badanie ankietowe. W latach 2012–2013 na udział w badaniu ankietowym zgodziło się 245 pacjentów UCMMiT z objawami chorobowymi po pobycie w krajach tropikalnych i subtropikalnych oraz osoby przebywające w tropiku, głównie misjonarze i wolontariusze hospitalizowani celem oceny ich stanu zdrowia.

Ankieta zawierała pytania o wiek, płeć, wykształcenie, szczegóły dotyczące podróży jak i jej cel, czas, rejon wyjazdu, wizytę w Poradni Tropikalnej czy Medycyny Podróży poprzedzającą wyjazd. Pytano także o stosowane metody profilaktyczne chroniące przed ukłuciami owadów, chemioprophylaktykę malarii i objawy uboczne przy stosowaniu tych leków. Zapytano też o ocenę dostępności informacji o malarii w Polsce.

Najczęstszą przyczyną wyjazdu z Polski była praca (167 osób, 68,2%). Siedemdziesiąt

sześć osób (31%) wskazało na turystyczny cel swojej podróży, a dwóch pacjentów (0,8%) było imigrantami odwiedzającymi rodzinę w rejonie tropikalnym.

Tylko 43 osoby (17,5%) zasięgnęły porady medycznej przed podróżą. Zapewne złożyło się na to kilka przyczyn: mała dostępność Poradni Medycyny Podróży, brak refundacji przez NFZ takich porad, nieświadomość potrzeby odpowiednich przygotowań, przekonanie o braku zagrożeń w miejscu docelowym.

Ankietowani pacjenci podróżowali głównie do Afryki (167 osób, 68,2%), następnie do Azji (49 osób, 20%), Ameryki Południowej oraz Środkowej. Odwiedzane przez nich rejony świata oceniono następnie wg zaleceń CDC Yellow Book jako tereny o wysokim, umiarkowanym, niskim lub żadnym ryzyku zachorowania na malarię dla podróżujących [Centers for Disease Control and Prevention 2012]. Na tej podstawie oszacowano, że chemioprophylaktykę powinny przyjmować 73 osoby (29,7%). Tymczasem w tej grupie lek stosowało prawidłowo (odpowiedni lek, przyjmowany w zalecany sposób) 26 osób (35,6%). Wśród metod chroniących przed ukłuciami komarów najczęściej używano moskitier naokiennych (154 osoby, 62,8%). Warto dodać, że jest to standardowy element wyposażenia domów w tropiku i osoby mieszkające tam na stałe wskazały na używanie ich znacznie częściej (83% misjonarzy) niż pozostałe ankietowane osoby (7,4%). Inne środki ochrony były stosowane znacznie rzadziej: moskitiery nadłóżkowe przez 39 osób (15,9%), repelenty przez 52 osoby (21,2%) oraz insektycydy przez 52 osoby (21,2%).

Poprawne stosowanie chemioprophylaktyki wraz ze wszystkim czterema metodami ochrony osobistej przeciw ukłuciom owadów wskazały tylko trzy osoby (4,1%) w grupie ryzyka malarii (73 osoby). Odpowiedni lek z jedną metodą ochrony również zaznaczyły jedynie trzy osoby (4,1%). Objawy uboczne przy stosowaniu leków profilaktycznych podało 10 osób ze stosujących prawidłowo preparat (38,4%), jednak żadna z nich nie odstawiła leku z tego powodu.

W badanej grupie tylko 61 osób (24,8%) miało pozytywną opinię o chemioprophylaktyce malarii. Z pewnością znaczenie dla stosowania leków profilaktycznych ma ich dostępność i cena. Dwa z trzech najczęściej zalecanych preparatów są zarejestrowane w Polsce (atowakwon z proguanilem i doksycyklina), natomiast trzeci (meflochina) trzeba sprowadzać w ramach importu docelowego. Koszt najlepiej tolerowanego leku oscyluje wokół 200 złotych za 12-tabletkowe opakowanie, jednak oczekiwany wkrótce lek generyczny powinien być bardziej przystępny cenowo. Istotną rolę odgrywa także obieg informacji w Internecie, gdzie rozpowszechniana jest opinia o (rzekomej?) szkodliwości leków przeciw malarii.

Podsumowanie:

1. uzyskane wyniki sugerują, że ogólna liczba Polaków chorujących na malarię w Polsce i poza granicami kraju jest (może być) wielokrotnie (od 8 do 10 razy) wyższa niż podają dostępne źródła,
2. opisany pojedynczy zgon pacjenta chorego na malarię był skutkiem wszystkich możliwych błędów w prewencji i diagnostyce malarii: braku chemioprowfilaktyki i stosowania środków ochrony osobistej przed ukłuciami owadów oraz opóźnienia diagnostyki i włączenia w odpowiednim czasie skutecznego leczenia przyczynowego. Pacjent trafił do UCMMiT za późno, w stanie rozpoczynającej się niewydolności wielonarządowej i zmarł pomimo natychmiastowego rozpoczęcia leczenia przeciwwzimmniczego,
3. malarię trzeciaczkę należy traktować jako chorobę potencjalnie zagrażającą życiu,
4. zbyt mało osób wyjeżdżających korzysta z fachowego poradnictwa medycznego przed podróżą, stosuje chemioprowfilaktykę zimnicy i środki ochrony osobistej przeciw ukłuciom komarów.

Wnioski:

Jednym z podstawowych wymogów rzetelnych badań epidemiologicznych jest pełna zgłaszalność chorób zakaźnych zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. Pomimo takiego obowiązku wiadomo, że dane epidemiologiczne są w dalszym ciągu niepełne. W celu odpowiedniego nadzoru sanitarnego, ochrony kraju przed zawleczonymi chorobami i możliwą, choć mało prawdopodobną, reintrodukcją zimnicy w naszym kraju, należy poprawić obieg informacji o zachorowaniach i proces zgłaszania przypadków chorób zakaźnych (infekcyjnych i inwazyjnych, w tym również malarii) w Polsce.

Zarażenie *Plasmodium* spp. jest potencjalnie śmiertelne, dlatego należy podkreślić, że każdy objaw chorobowy po powrocie z rejonów endemicznych dla malarii musi być sygnałem alarmowym dla lekarza i spowodować wszczęcie diagnostyki w kierunku zarażenia *Plasmodium* sp. U pacjentów niezimmunizowanych (nieuodpornionych) (którzy nie mieszkają na stałe w rejonach endemicznych, nie mają licznych epizodów malarii w wywiadzie) najczęściej występuje gorączka i objawy grypopodobne. Należy wówczas obowiązkowo zlecić badania diagnostyczne w kierunku malarii, bez próby empirycznego leczenia innych możliwych chorób, na przykład włączania antybiotykoterapii, jak wydarzyło się w analizowanym przypadku śmiertelnym. W przypadku wątpliwości, lekarze powinni korzystać z możliwości konsultacji ze specjalistami medycyny tropikalnej lub chorób zakaźnych, którzy mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu malarii.

Biorąc pod uwagę fakt, że niestosowanie zasad profilaktyki malarii kilkakrotnie zwiększa ryzyko zachorowania, należy zintensyfikować zarówno propagowanie medycznego przygotowania do podróży jak i stosowanie chemioprophilaktyki malarii oraz metod ochrony przed komarami. Ważne jest nie tylko kontynuowanie edukacji prozdrowotnej przez służbę zdrowia, ale także egzekwowanie obowiązku nałożonego na agencje turystyczne o informowaniu klientów na temat ryzyka zdrowotnego w miejscu docelowym wyjazdu [Ustawa z dnia 29 sierpnia 1997 r. o usługach turystycznych, art. 13, pkt. 2. Dz. U. 1997 nr 133 poz. 884] oraz popularyzowanie właściwych zachowań w czasie podróży poprzez media (Internet, prasa, telewizja).

W tym właśnie, edukacyjnym celu zostały stworzone propozycje standardów profilaktyki i leczenia zimnicy, będące zwieńczeniem niniejszej rozprawy doktorskiej. Publikacja ta [Kuna et al. 2016] ma na celu propagowanie w Polsce wiedzy na temat malarii wśród osób wyjeżdżających na tereny endemiczne oraz ułatwienie służbie zdrowia oraz osobom zajmującym się organizacją podróży w rejonach tropikalnych upowszechniania aktualnych wytycznych profilaktyki malarii. W przypadku zaś rozpoznania malarii u pacjenta, w poradniku podano najnowsze zalecenia dotyczące skutecznego leczenia.

Summary

Malaria is, along with tuberculosis and HIV/AIDS, one of the three most dangerous infectious diseases in the world. Approximately 214 million people suffered from it in 2015 and 438 thousand of them, primarily African children, died [<https://www.cdc.gov/malaria/>]. For many years, efforts have been undertaken to limit or to eliminate completely the morbidity and mortality due to the disease. It was, among others, one of the UN Millennium Goals, which were set to be achieved until 2015 [<http://www.un.org/millenniumgoals/>]. Due to these efforts, morbidity has fallen in 2015 by 37% and mortality by 60% in comparison with 2005 [World Malaria Report 2013. Geneva: World Health Organization; 2015].

Malaria is a parasitic disease caused by the intracellular protists *Plasmodium* spp. which are transmitted by mosquitoes of the *Anopheles* (Diptera, Culicidae) genus primarily in the falciparum areas of the world. Currently, five species are known to cause the disease in humans: *P. falciparum* which is the causative agent for the falciparum malaria, *P. vivax* and *P. ovale* which cause the tertian malaria, *P. malariae* responsible for the quartan malaria and *P. knowlesi* which originates from the long-tailed macaques and causes the so-called monkey malaria. The transmission of the pathogens occurs during biting of human by an infected female mosquito, which is the definite host. Human is the intermediate host where the parasite undergoes asexual reproduction, thus, infecting and destroying the erythrocytes. The clinical symptoms accompanying infection include: fever, musculoskeletal pains, tremor, headaches, and sometimes vomiting or diarrhea. The majority of deaths occurs in the course of falciparum malaria due to encephalopathy, acidosis, renal failure, severe anemia or pulmonary edema.

Microscopic examination of the stained thin and thick blood smears remains the gold standard for the diagnosis of the disease. The first-line treatment is currently based on artemisinin derivatives.

The most important factor in the prevention of complicated (severe) malaria is the early diagnosis and initiation of appropriate antimicrobial treatment [Askling et al. 2012]. In the case of falciparum malaria, it is estimated that a 24-hour delay in diagnosis after appearance of the first symptoms is sufficient to endanger the patient with severe or lethal course of the disease [World Health Organization 2012].

In the prevention of malaria, the measures against mosquito bites including mosquito-nets, insect repellents, insecticides and appropriate clothing are pivotal. Of note, mosquitoes

also transmit agents of other infectious diseases such as yellow fever, dengue or Zika fever. Therefore, the abovementioned measures should be recommended to all persons traveling to tropical areas as well as to the local residents. In some populations, chemoprophylaxis may also be recommended, in particular, in people traveling to countries with high risk of malaria infection as well as to the pregnant women living in malaria-endemic areas [White 2009]. This mode of prophylaxis consists of taking specific medication (usually atovaquone/proguanil, doxycycline or mefloquine) in order to decrease the risk of infection, or, in case the infection occurs, to protect against severe/lethal course of the disease.

In the field of travel medicine, numerous vaccines are used to combat various diseases prevalent in the tropical areas. Unfortunately, there is no universally available, effective vaccine against malaria. The most advanced clinical trials of the RTS,S/AS01 intended for African children aged 6 weeks-17 months demonstrate 27% effectiveness after 3 initial doses and up to 18.3% after 48 months of observation. Due to low effectiveness and sustainability of immunization, this vaccine has not been recommended by the WHO for inclusion in routine vaccination programs [Gosling et von Seidlein 2016].

In the 21st century, malaria was eradicated in the majority of temper-climate countries. This is also true for Poland, where thousands of cases were registered in the interwar period and no domestic cases have been registered since the 1960s. Nowadays, over 99% of malaria cases are registered in people returning from malaria-endemic countries (so-called imported malaria).

In 2012, 5161 confirmed cases were registered, 85% of them were diagnosed in United Kingdom, France, Germany, Spain and Belgium. Meanwhile, a few domestic infections occurred in Greece (26; all cases were caused by *P. vivax*), in Belgium (3 cases) and in France (1 case). It is known from epidemiological reports, that the cases in Greece were due to short-lived local transmission of the disease while the case registered in France was related to blood transfusion from an asymptomatic donor [ECDC 2014]. In the newest epidemiological data for the EU/EEA countries for 2014, 6017 malaria cases were registered [ECDC 2016].

In the countries endemic for the disease, 207 million malaria infections including 657 thousand deaths were registered in 2012 and 212 million infections including 429 thousand deaths were reported in 2015 [WHO 2013, WHO 2016]. Therefore, in spite of a significant downward trend in mortality and almost stable morbidity in endemic countries in the

abovementioned years, the number of cases of malaria imported to European countries is increasing. It is probably a result of increasing air travels to tropical areas and of the increasing number of immigrants inhabiting Europe who visit their friends and relatives in malaria-endemic areas and frequently neglect the prophylaxis measures against malaria [White 2009; Jelinek et al. 2002].

Even in 1955, the malaria prevalence in Poland was 10-50/100 thousand people in the Szczecin region, as well as in Warsaw and Łódź. The transmission was finally broken in 1957 and Poland has been declared malaria free since 1963. However, because of the presence of the vector for *Plasmodium* and the adaptation of some Plasmodium strains to temperate climate, the risk of malaria reintroduction to Poland still exists, although it is considered very low [Knap et Myjak 2009]. The number of imported malaria cases is stable and ranges from dozen to several-dozen. In the recent years, for example, 28 cases were registered in 2012 (incidence 0.07), 36 cases in 2013 (0.09), 19 cases in 2014 (0.05) and 28 cases in 2015 (0.07) [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01]. It is not known, however, how many Poles suffer malaria abroad (missionaries, volunteers, contract employees in the tropical countries, tourists) or self-treat the disease in Poland (missionaries).

The disturbing fact is the high malaria mortality in Poland compared to other European countries. In the years 2003-2011 it amounted to 2.64% which is ten times higher than in France where it was estimated during 14 years at 0.27% [Stępień et Rosińska 2014; Casalino et al. 2016]. In the United Kingdom, malaria mortality in 2004 and 2014 was 0.92% and 0,42%, respectively, which is 3-6 times lower than in Poland [Public Health England. Malaria Imported Into the UK: 2014: Implications for those advising travelers. PHE, London, 2015].

The aim of this doctoral dissertation was analysis of malaria patients in terms of treatment, complications, prevention and epidemiology in the material of the Department of Tropical and Parasitic Diseases, UCMMiT Gdynia, in the years 2002-2014.

Three scientific hypotheses have been developed:

- (i) the real number of Poles suffering from malaria is higher than reported in the NIZP-PZH official epidemiological reports,
- (ii) traveling Poles are reluctant to use prophylaxis measures against malaria which endangers them with infection and its possible complications,

- (iii) there is a need for draft recommendations of malaria prophylaxis and treatment to be used by Polish travelers and physicians in order to facilitate malaria prophylaxis planning and in order to prevent delays in diagnosis and initiation of specific treatment of malaria.

In the years 2002-2014, 82 patients were treated for malaria in UCMMiT. However, it is not known how many Polish citizens underwent treatment abroad. On the other hand, some of the travelers returning to Poland from malaria-endemic areas self-treat in case of onset of symptoms suggesting malaria, this is particularly true for the missionaries returning to Poland for vacation who usually carry antimalarial treatment with themselves. There is also lack of data concerning the annual number of people travelling for occupational or private reasons to malaria-endemic countries which prohibits the estimation of the number of Poles at risk of infection. It is also widely known that the reporting of malaria cases to medical authorities in Poland by physicians is unsatisfactory, in spite of the obligations set out in the Act of 05 December 2008 on prevention and combating of infections and infectious diseases in humans (Journal of Laws of the Republic of Poland 2008 No 234 Item 1570 with later amendments) [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#tr].

Based on the comparison of the number of patients treated for malaria in UCMMiT with the number of malaria cases reported to NIZP-PZH in the same period, it has been estimated that approximately one-third of all malaria patients in Poland are treated in the UCMMiT. Patients that had malaria in the past may be identified by the analysis of serologic assays results because the specific antibodies persist for 8-12 months or even longer [Myjak et al. 1993]. Therefore, the medical data of patients undergoing diagnostics in UCMMiT in the years 2003-2012, whose serum samples were examined in the Department of Tropical Parasitology, were analyzed. At the same time, the total number of Poles treated for malaria in Poland was 222.

The indirect immunofluorescence assay (IFA) for the *P. falciparum* antigen was performed in the patients of UCMMiT reporting recurrent fever or other pathological signs after return from the tropical areas, reporting travel to malaria endemic countries or reporting a history of malaria in the past. Samples of 4710 patients were tested in the abovementioned period. The criteria for exclusion were: samples collected in the same patient admitted due to a malaria relapse or reinfection, patients with ongoing malaria infection, patients of other hospitals and citizens of foreign countries. It is known, that IFA titer $\geq 1:20$ is considered diagnostic for malaria, while IFA titer $\geq 1:80$ is considered specific for malaria [Myjak et al.

1993].

Based on the designed own formula and results of serologic assays, it was estimated, that 174 to 211 Poles suffer from malaria annually. It means that the annual number of people treated for malaria at home and abroad is 8-10 times higher than reported in the official statistics.

Analysis of all patients (82 cases) treated for malaria in the UCMMiT in the years 2002-2014 was performed. Eleven patients were female (13.4%), while 71 (86.6%) were male. The average age was 39.9 years (range: 11-70 years). The length of hospitalization varied from 3 to 44 days, it was 11.4 days on average. The patients returned primarily from Africa (64 people, 78%), Asia (10 people, 12.1%) and Middle or South America (7 people, 8.5%).

The average time of sojourn in the malaria-endemic areas was 59.9 weeks (0.5 to 520 weeks). Longer stays due to occupational purposes were dominant (37 people, 45.1%), they included such reasons for travel as: religious missions, work on ships or offshore installations, contract employments as speleologist, drilling specialist, heavy equipment operator. Twenty-eight people (28%) traveled for private reasons, while 17 (20.7%) did not report their purpose of travel.

The appropriate malaria chemoprophylaxis (medication appropriate for the travel destination, correct dosage) was used only by 14 people (17%). Among the measures against mosquito bites, window mosquito screen were the most commonly used (39 people, 47.7%) followed by insect repellents (20 people, 24.4%). Bed mosquito-nets were used only by three people (3.6%) while insecticides by 5 people (6.1%). As many as 14 people (17%) did not use any prophylactic measure.

It has been demonstrated that the percentage of people using prophylactic measures against malaria was lowered when compared to other European countries. For example, British travelers to Nigeria or Ghana used chemoprophylaxis in 50 to 82% of cases.

Among the patients of UCMMiT, the average time from the return from malaria-endemic area to the onset of symptoms was 16 days (0 to 164 days). On the other hand, the average time from the onset of symptoms to the correct diagnosis was 7 days (1 to 28 days). In a center in Barcelona, the average time from the onset of symptoms to correct diagnosis was estimated at 8 days (IR 5-20) [Millet et al. 2008], while in a Slovenian center it was 24 days (median 18 days) [Šubelj et Sočan 2012]. It is worth mentioning that this time should be

as shortest as possible for the benefit of the patient's safety, however, it depends on many factors: the time to first medical consultation, the experience of the physician and the availability of diagnostic methods.

The most frequent clinical signs included fever (91.5%), tremors (42.7%), increased sweating (22%), malaise (18.3%), influenza-like symptoms (18.3%), headaches (18.3%) and diarrhea (11%).

Oliguria developed in 7 (8.53%) of the patients while 4 of them required renal replacement therapy.

The most common laboratory results abnormalities included thrombocytopenia with average blood platelets number of 83 G/l (7 to 225 G/l, normal value: 150-400 G/l). Imaging studies revealed most often hepatomegaly (63.4%) and splenomegaly (54.9%).

Severe course of the disease, defined as peripheral blood parasitemia $\geq 2\%$, developed in 25 people (30.4%). The average parasitemia was 3.2% (0.01 to 37%).

Based on microscopic studies, it was possible in the majority of cases to determine the species of the parasite. *P. falciparum* was the most frequently found parasite (52 people, 63.4%), followed by *P. vivax* (23 people, 28%). *P. ovale* was diagnosed in 4 people (4.8%), *P. malariae* also in 4 people (4.8%). Moreover, mixed infection with *P. falciparum* and *P. vivax* was diagnosed in 2 patients (2.4%) and further 2 people (2.4%) had mixed infections with *P. vivax* and *P. ovale*.

Treatment usually included quinine (51 patients, 64.3%) and artemisinin derivatives (23 people, 28%).

During the analyzed period, one death due to malaria occurred on the fourth day of hospitalization. It was a 34 years old male with no underlying illnesses who used no prophylactic measures during his travel to Africa and presented influenza-like symptoms after return to Poland. He took symptomatic therapy drugs and an antibiotic prescribed by his general practitioner for 2 weeks. At admittance to UCMMiT, he presented anuria and consciousness disorders, followed by multi-organ failure. In spite of immediate introduction of appropriate anti-parasitic treatment in the intensive care unit, no clinical improvement was obtained. The autopsy revealed high number of plasmodia in the blood vessels of every organ. The drug resistance testing revealed susceptibility of the parasite even to chloroquine, to which resistance is common in Africa. In this case, the lack of prophylaxis, the delay in the diagnosis and in the introduction of specific treatment were the obvious reasons of the

patient's death.

In the analyzed group of 85 patients treated for malaria in UCMMiT in the years 2003-2015, 29.4% ($n=25$) were infected with *P. vivax*. This is more than in other European studies where this percentage was 12.9 – 25.4% [Mühlberger et al. 2004]. It is probably to the travel destinations of the patients and the low number of immigrants living in Poland visiting friends and relatives (VFR) in Africa where *P. falciparum* dominates, while they constitute a significant group in other European countries. *P. vivax* is the second most-common pathogen (after *P. falciparum*) found in the patients with imported malaria in Europe. In the endemic areas, it is dominant in Asia as well as in Middle and South America [Carlton et al. 2011; Mühlberger et al. 2004; Price et al. 2007; Price et al. 2009] .

P. vivax causes tertian malaria whose clinical course is different from that of falciparum malaria and there are also significant differences in the life cycle of the two pathogens. The name originates from the fever recurring every 48 hours which was once a typical sign of the disease but is not such a common feature nowadays. Tertian malaria is usually viewed as benign but cases with severe course of the disease including deaths have been reported and their percentage has increased significantly over the last decade [Anstey et al. 2009; Douglas et al. 2012].

Similar to the analyzed group of all the malaria patients, only 5 people used correct chemoprophylaxis in this subgroup.

In contrast to falciparum malaria where the incubation period is usually shorter, tertian malaria may remain asymptomatic even for years after infection [Price et al. 2007]. In the UCMMiT, incubation time for falciparum malaria patients was 1.7 on average while for the tertian malaria patients it was 5.5 weeks and in one of the patients it was 20 weeks.

In the analyzed group, 2 patients (8%) fulfilled the criteria of severe malaria but no death was observed. The rate of patients with severe course of the disease was much higher in comparison to other studies [Mühlberger et al. 2004] but it should be interpreted with caution due to low number of patients in the group, nevertheless, it is worth to consider also tertian malaria as a potentially life-threatening disease.

When treating tertian malaria, it is necessary to remember that the life cycle of *P. vivax* includes hypnozoites, a latent form of plasmodium which are responsible for recurrence even years after infection. In order to prevent it, primaquine should be included in the treatment regimen. In the analyzed group, three cases of recurrence were observed; two of the

patients took the prescribed medication while one did not comply with the medical recommendations. Due to recurrences observed in spite of the treatment, it is currently recommended to increase the primaquine dose or to prolong the treatment which is also followed in the UCMMiT [Baird et Hoffman 2004].

As already mentioned, due to lack of anti-malaria vaccine, prophylactic measures (measures against mosquito bites and chemoprophylaxis) are crucial for avoiding the infection while, in case the infection already develops, the early diagnosis and introduction of the anti-parasitic treatment are pivotal for the treatment outcome [Kain et al. 1998; Freedman 2008]. In order to verify the attitudes of Polish travelers towards chemoprophylaxis and prophylactic measures against mosquito bites and to identify the needs of educational activities in the field of travel medicine, a questionnaire study was designed. The questionnaire included questions concerning age, sex, education level, details concerning the travel such as purpose of travel, destination, history of medical consultation in an outpatient clinic of tropical or travel medicine prior to departure. There were also questions regarding the methods used against mosquito bites, malaria chemoprophylaxis and side effects related to it. The questioned people were also asked to assess the availability in Poland of information concerning malaria.

The most common purpose of travel was work (167 people, 68.2%). Seventy-six people (31%) reported tourism as the reason of travel while two patients (0.8%) were immigrants visiting friends or relatives in the tropical areas.

Only 43 people (17.5%) attended a medical consultation prior to the travel. It is possibly due to several reasons: low availability of travel medicine centers, lack of coverage of such consultations by the national health insurance, lack of knowledge of the necessity of appropriate preparations, conviction of the lack of threats in the destination country.

The questioned patients traveled mainly to Africa (167 patients, 68.2%) followed by Asia (49 people, 20%) Middle or South America. The areas visited were classified according to the CDC Yellow Book as high-risk, intermediate-risk, low-risk or no-risk areas for malaria infection. Based on this assessment, it has been estimated that 73 (29.7%) people should be taking chemoprophylaxis. In reality, correct chemoprophylaxis (appropriate medication, correct dosage) was used only by 26 people (35.6%).

Among the measures protecting against mosquito bites, window mosquito-screens were the most commonly used (154 people, 62.8%). It is worth mentioning that they are the

standard equipment of houses in the tropical areas and people staying there for a long time indicated their use significantly more often (83% of missionaries) than other people questioned (7.4%). Other measures against mosquitoes were used much less frequently: bed mosquito-nets were used by 39 people (15.9%), insect repellents by 52 people (21.2%) and insecticides by 52 people (21.2%).

The correct usage of chemoprophylaxis in combination with all the four protective measures against mosquito bites was reported only by 3 people (4.1%) in the group at risk of malaria (73 people). Appropriate medication in conjunction with one of the mosquito bite prevention methods was indicated also only by 3 people (4.1%). Side effects during the usage of chemoprophylaxis were reported by 10 people using it correctly (38.4%), but in none of the cases did it precipitate premature termination of the chemoprophylaxis.

Only 61 people in the studied group had favorable opinion about malaria chemoprophylaxis. The availability and price of the prophylactic drugs certainly influence their usage. Two out of three most commonly recommended medications (atovaquone/proguanil and doxycycline) are registered in Poland while the third one (mefloquine) is available through individual import. The cost of the most tolerated drug amounts to 200 PLN for a 12-pill package but an awaited generic brand should have a more accessible price. The information disseminated in the Internet has also a significant impact because there are opinions circulating about (said?) harmfulness of drugs preventing malaria.

Summary:

1. the results obtained suggest that the general number of Poles suffering from malaria at home and abroad is (may be) many times (8-10 times) higher than reported in available resources,
2. the recorded death of a patient with severe malaria was due to a combination of several circumstances: lack of prophylaxis usage, delay in diagnosis and in introduction of effective anti-parasitic treatment,
3. tertian malaria should be considered a potentially life-threatening disease,
4. the number of people attending a specialist medical consultation prior to travel is too low. A disturbingly low number of people traveling to malaria-endemic countries use malaria chemoprophylaxis and measures against mosquito bites.

Conclusions

One of the most important prerequisites for reliable epidemiologic studies is the full

reporting of infectious diseases in accordance with the law in force. In spite of such obligation, it is known that the epidemiological data are not full. In order to provide adequate epidemiological surveillance, protect the country against possible (but not probable) malaria reintroduction, the circulation of information concerning malaria morbidity as well as the process of reporting of infectious diseases should be improved.

Plasmodium spp. infection is potentially life threatening and it should be underlined, that every pathological symptom in a patient returning after travel to malaria-endemic areas has to be an alarming sign to the physician and has to precipitate initiation of diagnostic tests for *Plasmodium* spp. infection. In the non-immunized patients (who are not permanent residents of malaria-endemic areas and do not have history of numerous malaria episodes in the past), fever and influenza-like symptoms are the most common. In such cases, ordering diagnostic tests for malaria without initiating empiric treatment (such as antibiotic therapy, as it in the analyzed case of death) for various other diseases is mandatory.

Promotion of medical preparations to travel as well as of the usage of chemoprophylaxis should be intensified, as well as of the prophylactic measures against mosquito bites. Continuous health educations should be conducted not only by the healthcare providers, but also by the touristic agents in line with the obligation to inform tourists about the health risks in the destination country set out in the law in force. Appropriate behavior during travel should also be promoted in the media (Internet, press, TV), because it has been demonstrated that neglecting the rules of malaria prophylaxis increases the risk of infection fourfold.

It is for this educational purpose that draft recommendations of malaria prophylaxis and treatment in Poland have been developed. This publication [Kuna et al. 2016] has been elaborated in order to facilitate dissemination in Poland of information about malaria as well as to provide healthcare providers and touristic agents marketing travels to tropical areas with the current recommendations of malaria prophylaxis. In the case the infection already develops in a patient, the guide includes current recommendations of effective treatment.