



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Preventiv kjemoterapi mot neglisjerte tropesykdommer

- Hvordan kurere fattigdom og fortsatt rekke hjem til middag

Ingvild Ringsby Odberg MK-10

MED-3950 5.-årsoppgaven – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Veileder: Tore Lier, MD, PhD

30.05.2015, Tromsø



1 Sammendrag

Bakgrunn og formål: Neglisjerte tropesykdommer rammer 2 milliarder mennesker globalt og er et stort folkehelseproblem spesielt blant fattige. Fire av sykdommene er helmintiaser (ormesykdommer) som kan kontrolleres medikamentelt med preventiv kjemoterapi. I dag mottar 784,6 millioner mennesker en eller flere tabletter årlig mot minst én av helmintiasene gjennom sponsede kontrollprogrammer. Sykdommene har fått økt oppmerksomhet og dermed har det kommet kritikk mot de mer problematiske aspektene og utfordringene med strategien. Denne oppgavens formål er å undersøke utfordringer knyttet til kontroll med preventiv kjemoterapi, og se om dette er en god nok strategi mot neglisjerte tropesykdommer.

Metoder: Dette er en litteraturstudie basert på rapporter fra WHO, anbefalte artikler fra veileder og litteratursøk i PubMed, PLOS Neglected Tropical Diseases og UpToDate. Artikler ble valgt ut fra relevans til oppgavens formål. Utfordringer ble valgt basert på gjentakelsestendens i artiklene.

Resultater: Litteraturstudiet resulterte i utvelgelsen av 11 ulike områder som er utfordrende innenfor kontroll med preventiv kjemoterapi. Disse varierer fra finansiering til resistens. Det pekte seg ut noen overordnede problemer med anvendelsen av preventiv kjemoterapi. Disse er avhengigheten av ekstern veltledighet, store mangler innenfor relevant forskning og at bruken av preventiv kjemoterapi ikke er tilstrekkelig for å oppnå sykdomskontroll.

Diskusjon og konklusjon: Neglisjerte tropesykdommer har etter hvert fått velfortjent oppmerksomhet fra det internasjonale samfunnet. Det fins nå en rekke sponsede kontrollprogrammer. Preventiv kjemoterapi framstår som en kostnadseffektiv og velfungerende strategi mot sykdommene. Likevel fins det flere utfordringer forbundet med bruken av preventiv kjemoterapi. Utfordringene har sammenheng med at preventiv kjemoterapi har gått fra å være en av flere strategier til å bli nesten enerådende i kampen for kontroll av neglisjerte tropesykdommer. Med det store fokuset den medikamentelle tilnærmingen har fått havner andre forebyggende tiltak som tar hensyn til sykdommens kontekst i bakgrunnen. Preventiv kjemoterapi kan ikke alene fjerne årsakene til dårlig helse og fattigdom.

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	1
2	Introduksjon	3
2.1	Preventiv kjemoterapi mot helmintiaser	5
2.2	De fire utvalgte helmintiasene	7
2.2.1	Lymfatisk filariasis.....	8
2.2.2	Onchocerciasis.....	9
2.2.3	Schistosomiasis	9
2.2.4	Jord-transmitterte helmintiaser	10
2.3	Kontrollprogrammer	11
2.4	Kur mot fattigdom?	14
3	Metode og arbeidsprosess.....	16
4	Resultater.....	18
4.1	Finansiering	18
4.2	Integrering og iverksetting av kontrollprogrammer	19
4.3	Dekningsgrad.....	20
4.4	Lokal utlevering av medikamenter	21
4.5	Compliance: Tanker om sykdom	23
4.6	Bivirkninger og medikamentinteraksjoner	24
4.7	Reinfeksjon.....	25
4.8	Morbiditet.....	26
4.9	Resistens.....	27
4.10	Overvåkning og evaluering.....	28
4.11	Kritikk	29
5	Diskusjon.....	31
6	Konklusjon.....	33
7	Referanser.....	34

Tabelliste

Tabell 1: Dekningsgrad for preventiv kjemoterapi (PC) for helmintiaser i 2013(5).....	13
Tabell 2: Dekningsgrad for alle som trenger preventiv kjemoterapi (PC) for minst én av de fire helmintiasene globalt samt antall tabletter donert i 2013(5, 6).	20

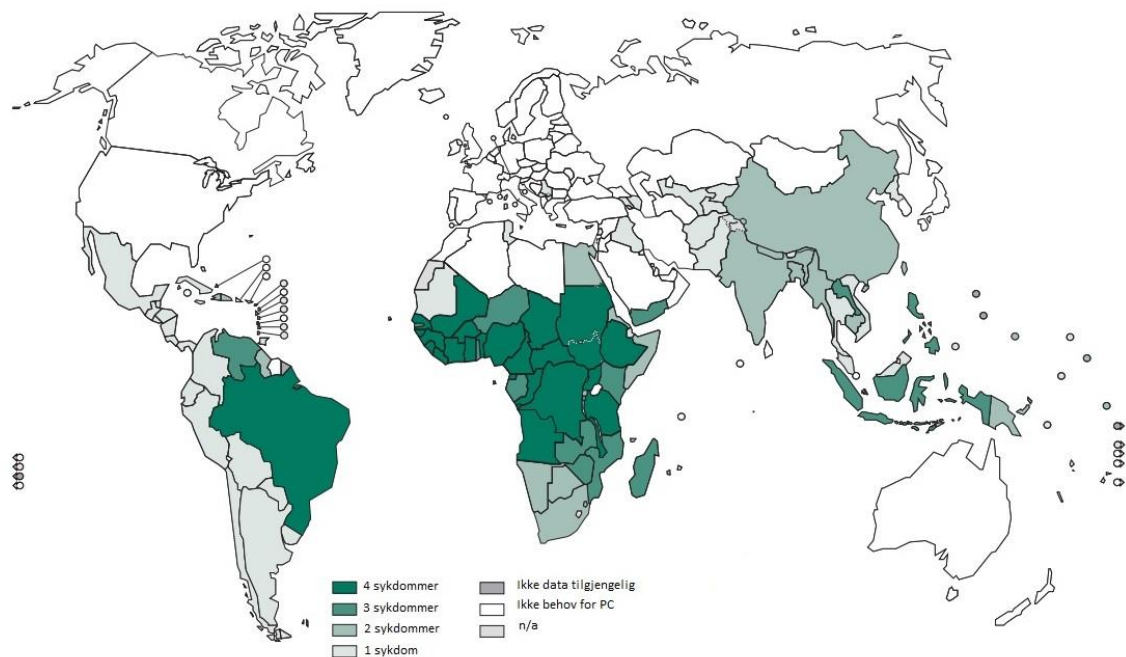
2 Introduksjon

Neglisjerte tropesykdommer er en gruppe ulike tropiske infeksjonssykdommer som er spesielt vanlige hos de fattige i verden(1). Sykdommene rammer nesten 2 milliarder mennesker globalt(2).

Verdens helseorganisasjon (WHO) prioriterer 17 neglisjerte tropesykdommer. Bakterier er årsaken til fire av disse, virus er årsaken til to, protozoer (encellede parasitter) er årsaken til tre og helminter (ormer) er årsaken til åtte(1). De neglisjerte tropesykdommene er endemiske i 149 land og territorier, hvorav minst 100 er endemiske for to eller flere av sykdommene(1).

Selv om sykdommene har ulik patologi og skyldes ulike agens deler de visse fellestrekk(1). De er tett forbundet med fattigdom: av de én milliard fattigste i verden har nesten alle minst én av de neglisjerte tropesykdommene(3). Sykdommenes utbredelse er begrenset av klimaet: de er som regel lokalisert til tropiske og subtropiske områder, der sykdomsagensene har sine vektorer og reservoarer - og der de ofte koeksisterer med hverandre. Sett i forhold til hvor vanlige de er og deres påvirkning på mortalitet og morbiditet er de relativt oversette innen forskning sammenlignet med «de tre store»; HIV/Aids, malaria og tuberkulose; derav "neglisjerte". Samtidig kan disse sykdommene kontrolleres med relativt enkle og billige virkemidler. Verdens helseorganisasjon har definert fem strategier for å takle de neglisjerte tropesykdommene. Disse er preventiv kjemoterapi, pleie av infiserte og av risikopopulasjoner, vektorkontroll, bedring av hygieniske forhold og tilgang til rent drikkevann, samt fokus på veterinærvitenskap i forbindelse med folkehelse(1).

Preventiv kjemoterapi er bruken av medikamenter for å kontrollere morbiditet og smitte i populasjoner under risiko for infeksjon som skyldes helminter(4). Bruk av anthelmintika er hovedintervensjonen mot de fire helmintiasene (helmintesykdommene) lymfatisk filariasis, schistosomiasis, onchocerciasis og jord-transmitterte helmintiaser(1). I kapittel 2.2. vil jeg gå nærmere inn på hvorfor akkurat disse sykdommene er spesielt egnet for slik intervensjon. I dag mottar 784,6 millioner mennesker minst en tablett årlig mot en eller flere av disse helmintiasene(5) (figur 1).



Figur 1: Land med behov for preventiv kjemoterapi for én eller flere av de fire helmintiasene (6).

Medikamentene som brukes til preventiv kjemoterapi er svært billige å produsere og mye av dem doneres fra legemiddelfirmaer(6). Offentlig-private samarbeid mellom ulike aktører som WHO, legemiddelfirmaer, helsedirektorater, forskningsinstitusjoner og private organisasjoner samarbeider som regel om distribusjonen av de donerte medisinene gjennom kontrollprogrammer(3). Et vedtak fattet av World Health Assembly; WHOs høyeste bestemmende organ; i mai 2013 la vekt på viktigheten av å bekjempe neglisjerte tropesykdommer og den viktige rollen offentlig-private samarbeid har i denne sammenheng(6). Sykdomsgruppen har i de senere årene blitt kjent som en helseutfordring som fortjener oppmerksomhet, særlig fra land og institusjoner som har ressurser de kan avse for bekjempelse av sykdommene(1). I det hele tatt er ikke lenger de neglisjerte tropesykdommene så oversette som de en gang var.

Samtidig med at neglisjerte tropesykdommer har fått økt oppmerksomhet har kritiske røster påpekt problemer med preventiv kjemoterapi. Kritikken omhandler aspekter som varierer fra biologi til økonomi og sosiologi. Formålet med denne oppgaven er å se nærmere på utfordringer tilknyttet kontroll med preventiv kjemoterapi for å finne ut om dette er en god nok strategi mot neglisjerte tropesykdommer. Først skal vi se på

nærmere på prinsippene bak denne strategien og sykdommene som er kvalifiserte for å kontrolleres på denne måten.

2.1 Preventiv kjemoterapi mot helmintiaser

Preventiv kjemoterapi innebærer bruken av medikamenter mot helmintinfeksjoner. Anthelmintiske medikamenter er orale enkeltdosetabletter som fungerer ved å drepe helminter eller larver som allerede lever i menneskekroppen(7). Medikamentene brukes altså ikke preventivt i den forstand at selve infeksjonen forebygges. Derimot er målet reduksjon i transmisjonen av helmintsmitte og forebygging av morbiditeten en bærerstatus bringer med seg(1).

Reduksjonen i transmisjon skyldes ikke at preventiv kjemoterapi påfører noen form for immunitet eller beskyttelse mot å bli infisert av samme agens på nytt. Helmintenes natur innebærer at reinfeksjon er et problem (se kapittel 2.2). Behandlingen senker likevel risikoen for at behandlede individer blir en smittekilde. Dette skyldes både at individene under behandling renskes for helminter og at risikoen for reinfeksjon reduseres siden behandlingen fører til redusert smitte i miljøet(8). For å oppnå eliminering av sykdom må transmisjonen avbrytes. Dersom dette skal være mulig må prevalensen reduseres til et så lavt nivå at nye helminter ikke kan erstatte antall helminter som dør i hver generasjon. Dette er teoretisk mulig med gjentatte runder preventiv kjemoterapi mot helminter som har lav transmisjonseffektivitet: det vil si lav reproduksjonsrate. Avbrytes denne behandlingen for tidlig vil helmintene igjen kunne gjenvinne sine tidligere prevalensnivåer(8).

Infeksjon er ikke ensbetydende med sykdom. Sykdom skyldes summen av skade som påføres av hver enkelt helmint i det infiserte individet(8). Antallet helminter et infisert individ bærer på er derfor positivt korrelert med dettes morbiditet(4). Reduksjonen i morbiditet skyldes at behandling med preventiv kjemoterapi reduserer antall helminter i vertsmennesket. Dermed vil administrasjon av anthelmintiske medisiner med jevne tidsintervaller holde infeksjonsintensiteten under en terskel slik at avansert morbiditet forhindres og i noen tilfeller reverseres til tross for stadige reinfeksjoner(8).

Tidsintervallene mellom hver behandling for å holde infeksjonsintensiteten nede er vanligvis mellom 6 og 12 måneder(4). Fullstendig eliminering av morbiditet oppnås ikke

før kronisk syke pasienter med irreversibel morbiditet, det vil si pasienter som ikke mottok behandling i tide, dør ut(8).

Preventiv kjemoterapi er altså en strategi som krever kontinuerlig innsats, og der målet er kontroll av helmintiaser gjennom reduksjon av insidens, prevalens, morbiditet og eventuelt mortalitet(9).

Det fins tre ulike måter å iverksette kontrollprogrammer med preventiv kjemoterapi som folkehelseintervensjon. Selektiv kjemoterapi er behandling rettet mot individene i et sykdomsendemisk område som mistenkes å være infiserte etter screening. Målrettet kjemoterapi er behandling som retter seg mot spesifikke risikogrupper i en populasjon, og der alle innenfor denne gruppen mottar behandling uavhengig av infeksjonsstatus. Massestrategien, der hele populasjonen i et avgrenset område mottar jevnlig behandling uavhengig av infeksjonsstatus, kalles mass drug administration (MDA).

Eksklusjonskriterier basert på de brukte legemidlenes sikkerhetsprofil fører likevel til at ikke alle i en populasjon er kvalifiserte til å motta preventiv kjemoterapi. MDA passer best i situasjoner der den gjeldende infeksjonen eller assosierte sykdommen forekommer relativt likt i alle grupper innenfor en populasjon og der prevalensen er høy. MDA er dessuten det beste valget dersom målet er eliminering av transmisjon, siden det dekker et stort antall individer(8). I tillegg forenkles logistikken ved at infiserte individer ikke trenger å identifiseres på forhånd. MDA er derfor den vanligste måten å iverksette preventiv kjemoterapi(4).

I dag benyttes syv anthelmintika som alle er bredspektrede: albendazol, ivermektin, dietylkarbamazin, levamisol, mebendazol, praziquantel og pyrantel(4). Disse har ulike målsykdommer. Albendazol i kombinasjon med dietylkarbamazin eller ivermektin er anbefalt mot lymfatisk filariasis. Praziquantel er det eneste anbefalte medikamentet mot schistosomiasis. Ivermektin anbefales mot onchocerciasis. Albendazol eller mebendazol anbefales som behandling mot jord-transmitterte helmintiaser. Levamisol og pyrantel har også effekt mot jord-transmitterte helmintiaser og skiller seg fra albendazol og mebendazol ved å ikke være benzimidazol-derivater. De er dermed gode medikamenter å ha i bakhånd dersom resistens skulle utvikles(4). Alle medisinene består av enkeltabletter og er derfor enkle å administrere, også for ikke-helsearbeidere. De er hver for seg effektive, trygge og har relativt få bivirkninger(4, 7). Dette bidrar til at

massestrategien for iverksetting av preventiv kjemoterapi er mulig: innenfor en populasjon som mottar MDA vil de aller fleste være kvalifiserte for å motta behandling.

2.2 De fire utvalgte helmintiasene

Av de 17 neglisjerte tropesykdommene WHO prioriterer er åtte helmintiaser. Disse skiller seg fra de andre sykdommene i den forstand at de er forårsaket av helminter, som er makroparasitter. De er flercellede, har ofte komplekse livssykluser og formerer seg som regel ikke i den menneskelige verten. Sykdommene de forårsaker er oftest kroniske i stedet for akutte. De er et stort folkehelseproblem med mye morbiditet, men har relativt lav dødelighet tatt i betraktning deres høye prevalens(1).

For at en helmintinfeksjon skal egne seg for behandling med preventiv kjemoterapi må visse kriterier være oppfylt(8, 10):

1. Sent innsettende kliniske symptomer. Pasientene er ofte ikke klare over at de er infiserte og søker derfor ikke behandling. Aktiv utlevering av preventiv kjemoterapi løser dette problemet.
2. Sen utvikling av morbiditet og transmisjonsrisiko. Ingen akutte tiltak er nødvendig, slik at pasientene kan avvente behandling til preventiv kjemoterapi utleveres.
3. Effektive, trygge og enkle behandlingsmetoder må være tilgjengelig, slik at preventiv kjemoterapi kan utleveres utenfor sykehus, med høy compliance og lav risiko.
4. Lave kostander, både når det gjelder diagnostikk, legemidler og utlevering, slik at preventiv kjemoterapi kan gjennomføres i ressursfattige områder.

Fire av de åtte prioriterte helmintiasene egner seg spesielt godt for behandling gjennom preventiv kjemoterapi. Disse er lymfatisk filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis og jord-transmitterte helmintiaser. De er de vanligste helmintiasene og har svært høye prevalenser(3, 4). Ifølge en WHO-rapport sist oppdatert 17. april 2015 med tall fra 2013 har over 1,7 milliarder mennesker globalt behov for preventiv kjemoterapi mot minst én av disse sykdommene(5). Helmintene som er årsak til sykdommene krever et opphold

utenfor menneskeverten sin; enten dette er en intermediær vert, en vektor eller et annet reservoar i miljøet; for å fullføre sin livssyklus. Dette fører til at transmisjon er en treg prosess, og at gjentatte infeksjonsepisoder som regel er nødvendig for at en menneskevert skal bli bærer av et høyt antall helminter. Dermed vil det ta tid å utvikle både symptomer og morbiditet ved infeksjon av disse sykdommene. Det fins effektive systemer for å levere medisiner, medisinerne er billige og doneres vanligvis, så kostnaden for behandling er relativt lav. Medisinene som brukes er trygge, enkle å administrere, har få bivirkninger og er svært effektive(8). Sykdommene oppfyller dermed alle kriteriene nevnt ovenfor.

2.2.1 Lymfatisk filariasis

I overkant av 1, 2 milliarder mennesker lever i land der lymfatisk filariasis er endemisk og der det er behov for behandling med preventiv kjemoterapi(5). Det er antatt at i overkant av 120 millioner mennesker er rammet av sykdommen. Av disse lever 98 % i Afrika eller Sørøst-Asia(1).

Lymfatisk filariasis skyldes infeksjon med nematodene *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* og *Brugia timori*. De bevegelige larvene til disse små, trådliknende helmintene overføres til mennesker gjennom bitt av infiserte mygg. Helmintene slår seg ned i lymfesystemet til menneskeverten, der de kan overleve i opptil 12 år(11). De modner, parer seg og produserer nye larver, kalt microfilariae. Disse frigjøres til perifere blodårer, der de kan tas opp av mygg som biter mennesket. I myggen modnes microfilariene til bevegelige larver, som kan infisere nye mennesker(4). Infeksjonen erverves som oftest i barndommen, men kan være asymptomatisk i lang tid etterpå. Symptomer på kronisk sykdom rammer som regel voksne som har blitt utsatt for infeksjon gjentatte ganger over lengre tid(1). Kronisk sykdom kommer i form av lymfødeme («elefantiasis») i armer eller bein, hydrocele hos menn og nyreskade med chyluri (lymfetilblanding i urinen)(11).

2.2.2 Onchocerciasis

Omkring 170 millioner mennesker lever i land der onchocerciasis er endemisk(5). I Afrika er det 30 land som er endemiske for sykdommen, der over 99% av de som er infiserte lever(1).

Onchocerciasis kalles også elveblindhet, og skyldes en trådliknende helmint ved navn *Onchocerca volvulus*. Modne larveformer lever i knott, og overføres til en menneskevert gjennom knottbitt. De lever i menneskekroppen i subkutane noduli, der de i løpet av et par år modner til voksne helminter som produserer små larver kalt microfilariae. Disse migrerer gjennom øynene og under huden, og kan dermed bli tatt opp av en ny knott der de modner til infeksiose larver. Symptomene kommer samtidig som microfilariene begynner å migrere, og kommer i form av utslett, kløe, lymfadenitt og øyelesjoner som fører til synstap(4, 11).

2.2.3 Schistosomiasis

Omkring 260 millioner mennesker i verden i dag har behov for preventiv kjemoterapi mot schistosomiasis(5). Over 90 % av tilfellene forekommer i Afrika sør for Sahara(1).

Schistosomiasis kalles også sneglefeber, fordi den forårsakes av trematoder(ikter) som har ferskvannssnegler som mellomvert. Sykdommen smitter i områder der det er dårlige hygieniske forhold og der den nærliggende ferskvannskilden derfor lett kan kontamineres med urin eller avføring som inneholder egg. Larver, kalt miracidia, frigjøres fra eggene og penetrerer snegleverten. Her modner de til fritt svømmende larver kalt cercariae som kan penetrere huden til et menneske som vasser eller svømmer i vann. I menneskeverten bosetter larvene seg i blodkarene til ulike organer og modner til voksne helminter som kan produsere egg. Eggene forlater kroppen gjennom urin eller avføring(4, 11).

Det fins ulike arter trematoder som forårsaker ulike typer schistosomiasis. Fire typer schistosomer (*Schistosoma mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum* og *S. mekongi*) forårsaker intestinal schistosomiasis. De voksne helmintene bosetter seg i mesenteriske og portale blodkar, og de fleste eggene skilles ut gjennom avføring. *Schistosoma haematobium* forårsaker urogenital schistosomiasis. De voksne helmintene bosetter seg i blodkar tilknyttet blære og urinveier, og eggene skilles ut gjennom urinen(1).

Symptomer og sykdom forårsaket av infeksjonen skyldes hovedsakelig betennelsesreaksjoner som oppstår omkring trematodeeggene. I den intestinale formen for schistosomiasis kan betennelsesreaksjonene føre til portal hypertensjon med hepatosplenomegali, øsofagale varicer og ascites, og polyppdannelse i tykktarmen med kronisk blodig diaré. Symptomene er ofte uspesifikke og kommer i form av magesmerter, diaré og blod i avføringen. I den urogenitale formen kan betennelsesreaksjonene føre til blødende lesjoner i urinblæra, urinveisobstruksjon, nyresvikt og predisposisjon for blærekreft. Symptomer kan være hematuri og vannlatingssymptomer. I tillegg kan både intestinal og urogenital schistosomiasis føre til anemi(4, 11).

2.2.4 Jord-transmitterte helmintiaser

Det er beregnet at jord-transmitterte helmintiaser potensielt kan ramme i overkant av 2 milliarder mennesker globalt(4). Av disse er nesten 900 millioner barn fra 1 til 14 år(5). Det største antallet infeksjoner finner sted i Afrika sør for Sahara, Sør-Amerika, Kina, India og Sørøst-Asia(1, 4).

Jord-transmitterte helmintiaser er et fellesbegrep på fire sykdommer som skyldes infeksjon med en eller flere typer innvollshelminter. Disse er *Ascaris lumbricoides*(spolorm), *Trichuris trichiura*(piskeorm) og hakeormene *Ancylostoma duodenale* og *Necator americanus*. Helmintene har ulik biologi og forårsaker ulike sykdommer, men siden de som regel er koendemiske og smitten stammer fra kontaminert jord grupperes de likevel sammen(1). Larvene eller cystene til de jord-transmitterte helmintene kan overleve i kontaminert jord til de tas opp av en menneskelig vert. *Ascaris lumbricoides* og *Trichuris trichiura* overføres til mennesker gjennom kontaminert mat eller vann. De to hakeormene overføres gjennom direkte penetrering av huden til mennesker som går barbeint i kontaminert jord. Infiserte mennesker skiller ut parasittegg i avføringen, og fullfører slik parasittens syklus(11). Grunnet smitteveien er mennesker i områder uten gode nok hygieniske forhold spesielt utsatte.

Smitte med jord-transmitterte helmintiaser kan gi en rekke uspesifikke symptomer som ikke blir tydelige før infeksjonen er svært alvorlig. Symptomene kan variere fra kvalme, trøtthet og magesmerter til tap av appetitt, noe som kan forverre tilstander som

feilernæring og anemi(1). Dette er symptomer som har særlig store konsekvenser for barn, siden vekst og utvikling kan hemmes(1, 4).

2.3 Kontrollprogrammer

WHO har siden opprettelsen hatt fokus på sykdommene som nå havner innenfor kategorien neglisjerte tropesykdommer. Den daværende generaldirektøren i WHO kalte det et viktig paradigmeskifte da organisasjonen i 2003 bestemte seg for en strategiendring. Fokus skulle være på populasjonene som rammes av sykdommene i stedet for sykdommene i seg selv. I 2005 ble begrepet «neglisjerte tropesykdommer» tatt i bruk på det som tidligere ble kalt «andre smittsomme sykdommer». Det såkalte paradigmeskiftet igangsatte en prosess der representanter fra medlemsland i WHO, Verdensbanken, filantropiske organisasjoner, legemiddelfirmaer, forskningsinstitusjoner og andre globale institusjoner sammen forpliktet seg til å bidra med finansielle ressurser, forskning og donasjon av legemidler(1).

I 2006 publiserte WHO en manual om bruken av preventiv kjemoterapi mot helmintiaser, som fungerer som et oppskriftshefte for hvordan iverksetting av et kontrollprogram bør foregå(4). I 2010 kom den første rapporten om neglisjerte tropesykdommer fra WHO med strategier, langtidsplaner og ønskede mål. Siden har WHO utgitt nye rapporter om neglisjerte tropesykdommer i 2013 og 2015 med fokus på henholdsvis opprettholdelse av planene og den finansielle situasjonen(2, 6). WHO har dermed skapt et rammenettverk for bekjempelse av neglisjerte tropesykdommer. De har siden starten hatt flere programmer for kontroll eller eliminering av sykdommer gående, enten alene eller i samarbeid med andre aktører.

Det globale programmet for eliminering av lymfatisk filariasis ble etablert av WHO i 2000 basert på et vedtak fattet i World Health Assembly(1). Intervensjonsstrategien som benyttes er hovedsakelig preventiv kjemoterapi distribuert som MDA, men også pleie av syke og undervisningsprogrammer inngår(4). MDA anses som beste distribusjonsstrategi siden lymfatisk filariasis har en stor geografisk spredning og rammer alle grupper i en populasjon likt. I tillegg er det gode sjanser for å avbryte transmisjon av infeksjonen og redusere morbiditet med preventiv kjemoterapi, siden helmintene er avhengige av et opphold utenfor menneskeverten og gjentatte infeksjoner

for at transmisjon skal være mulig(8). Der onchocerciasis er koendemisk med lymfatisk filariasis benyttes albendazol i kombinasjon med ivermektin. Hele populasjonen under risiko er kvalifisert for behandling, med unntak av gravide, ammende i 1. uke etter fødsel, barn lavere enn 90 cm og alvorlig syke. Ellers benyttes albendazol i kombinasjon med dietylkarbamazin. Da er gravide, barn yngre enn 2 år og alvorlig syke diskvalifisert fra å motta behandling(4, 6). WHO anbefaler årlig behandling i minst 5 år i områder der prevalensen for lymfatisk filariasis er over 1 %, uavhengig av om onchocerciasis er koendemisk eller ikke(4, 6). Dekningsgraden for preventiv kjemoterapi mot lymfatisk filariasis var 40,2 % i 2013(5) (tabell 1).

WHO hadde et kontrollprogram for onchocerciasis (OCP) gående i 11 vestafrikanske land fra 1974 til 2002. I dag har de ett program for eliminering av onchocerciasis i Amerika (OEPA) og ett program for kontroll av onchocerciasis i Afrika (APOC) som retter seg inn mot land endemiske for onchocerciasis som ikke ble dekt av OCP. Fram til 1988 var vektorkontroll den eneste strategien for kontroll av sykdommen, men i dag er preventiv kjemoterapi i form av ivermektin distribuert som MDA hovedstrategien, selv om vektorkontroll fortsatt foregår i noen land eller territorier(4, 6). MDA anses som beste distribusjonsstrategi siden onchocerciasis rammer alle grupper i en populasjon likt og har svært høye prevalenstall i områder der insektvektoren trives. I likhet med lymfatisk filariasis er det gode sjanser for å avbryte transmisjon ved hjelp av preventiv kjemoterapi siden effektiviteten av transmisjon er lav(8). WHO anbefaler årlig behandling til alle i områder der prevalensen for infeksjon er over 40 %, med unntak av gravide, ammende i 1. uke etter fødsel, barn lavere enn 90 cm og alvorlig syke(4). I 2013 var dekningsgraden for preventiv kjemoterapi 59,4 %(5)(tabell 1).

Schistosomiasis og jord-transmitterte helmintiaser behandles med målrettet preventiv kjemoterapi i form av henholdsvis praziquantel og albendazol eller mebendazol(6). Dette skyldes at sykdommene er assosiert med risikogrupper innenfor populasjonen, som barn i skolealder, gravide kvinner og visse yrkesgrupper som fiskere eller bønder(4). Prevalensen av infeksjonene kan variere fra høy til lav og sykdommene transmitteres svært effektivt. Dette vanskeliggjør eliminering av transmisjon og gjør reduksjon av morbiditet til hovedmålet for behandling. Likevel fins det eksempler på at visse typer schistosomiaser (som ikke har en dyrevernt som kan erstatte mennesket i syklusen) har fått tydelige og varige reduksjoner i prevalens etter behandling med

preventiv kjemoterapi, noe som kan tyde på at stans av transmisjon kan være mulig ved distribusjon som MDA(8, 12). Når det gjelder schistosomiasis var dekningsgraden for preventiv kjemoterapi 14,1 % i 2013. For jord-transmitterte helmintiaser var dekningsgraden nesten 50 % blant barn fra 1 til 4 år, mens barn fra 5 til 14 år hadde en dekningsgrad på nesten 40 %(5)(tabell 1).

Tabell 1: Dekningsgrad for preventiv kjemoterapi (PC) for helmintiaser i 2013(5).

	Mennesker med behov for PC	Mennesker behandlet med PC	Dekningsgrad %
Lymfatisk filariasis	1228 millioner	493,5 millioner	40,2
Onchocerciasis	169,5 millioner	100,8 millioner	59,4
Schistosomiasis	Barn i skolealder: 121,2 millioner	43,1 millioner	14,1
	Voksne: 139,8 millioner		
Jord-transmitterte helmintiaser	Barn 1-4 år: 266,6 millioner	141,7 millioner	49,1
	Barn 5-14 år: 609,7 millioner	254,3 millioner	39,1

Legemiddelfirmaer donerer store mengder av medikamentene som brukes i kontrollprogrammene. GlaxoSmithKline donerer albendazol. De gir ubegrensede forsyninger av tablettene for bekjempelse av lymfatisk filariasis og opp til 400 millioner tabletter i perioden 2012-2016 for bekjempelse av jord-transmitterte helmintiaser. Johnson & Johnson donerer opp til 200 millioner tabletter mebendazol årlig i perioden 2012-2016 til bekjempelse av jord-transmitterte helmintiaser blant barn i skolealder. Dietylkarbamazin doneres fra Eisai; de bidrar med opp til 2,2 milliarder tabletter fram til år 2020. Merck & Co., Inc. donerer ubegrensede mengder med ivermektin så lenge det trengs for behandling av lymfatisk filariasis og onchocerciasis. Merck KGaA donerer opp til 250 millioner tabletter med praziquantel årlig i en ubegrenset periode for

bekjempelse av schistosomiasis. Med unntak av Merck & Co., Inc. som donerer direkte til landene, donerer alle legemiddelfirmaene medikamenter gjennom WHO(6). I 2013 donerte legemiddelfirmaer 1,35 milliarder tabletter(6). Et slikt antall tilsvarer at mer enn hele befolkningen i Europa og Nord-Amerika er under behandling med én eller flere tabletter årlig.

2.4 Kur mot fattigdom?

De neglisjerte tropesykdommene er sterkt assosierte til fattigdom. Landene som huser verdens mest underprivilegerte er også landene endemiske for mange av infeksjonene(3). Mye tyder på at infeksjonsrisikoen er høyere blant de laveste sosioøkonomiske gruppene i disse landene(6). Sykdommene kan føre til nedsatt funksjon, misdannelser, smerter, underernæring og anemi. Dette igjen medfører redusert arbeidsevne med tap av inntekter, negativ effekt på utdanning, økte utgifter til behandling og pleie, og økt spedbarnsdødelighet. Dermed bidrar sykdommene til å forsterke fattigdommen(1, 3).

Behandling med preventiv kjemoterapi har effekt. En systematisk oversikt over randomiserte kontrollerte studier utgitt i 2007 viste at medikamentell behandling førte til redusert prevalens av helmintiaser(13). Andre studier kan vise til reduksjon av morbiditet og infeksjonsintensitet etter behandling. En studie viste at behandling med preventiv kjemoterapi reduserte insidensen av akutte anfall av lymfødem hos mennesker allerede infisert med lymfatisk filariosis(14). Langtidsdistribusjon av ivermektin for kontroll av onchocerciasis reduserer tilfellene av okulære komplikasjoner som fører til blindhet(15). En studie publisert i 2007 tydet på bedring i hemoglobin-konsentrasjon og reduksjon i morbiditet blant barn infiserte med *Schistosoma haematobium* etter kun én behandling med praziquantel. Bedringen var særlig tydelig blant barna med stor infeksjonsbyrde(16). Cochrane Collaboration har publisert flere systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier om effekten av preventiv kjemoterapi mot jord-transmitterte helmintiaser(17, 18). De konkluderer med at behandlingen har usikker effekt på vekt, hemoglobinnivå, kognisjon og skoleprestasjoner når alle behandles gjennom MDA. Når kun infiserte barn mottar behandling viser resultatene økning i vekt og sannsynligvis økning i hemoglobin.

Studiene de inkluderte i sin oversikt hadde alle kort oppfølgingstid. Heldigvis fins det en historisk studie som viser langtidseffekten behandling mot jord-transmitterte helmintiaser kan ha: programmet for utrydding av hakeormer i sørstatene i USA som ble igangsatt i 1910. Programmet ble sponset av The Rockefeller Sanitary Commission som undersøkte påstanden om at det var en sammenheng mellom ulikhetene i helse og rikdom mellom nord - og sørstatene. Gjennom medikamentell behandling ble hakeormsykdom redusert betraktelig. Langtidsoppfølging kontrollert for andre variabler viste at områder der det var høy infeksjonsprevalens gjennomgikk en økning i skoledeltagelse og lese- og skrivedyktighet etter behandling. En retrospektiv studie viste at voksne som ble behandlet for hakeorminfeksjon i sin barndom hadde 45 % større arbeidsinntekt enn de som ikke ble behandlet(19). Preventiv kjemoterapi hadde altså en tydelig positiv virkning på fattigdommen i Sørstatene.

3 Metode og arbeidsprosess

Dette er en litteraturstudie basert på rapporter fra WHO, anbefalte artikler fra veileder og litteratursøk i PubMed, PLOS Neglected Tropical Diseases og UpToDate.

Innledningsvis leste jeg orienterende og svært omfattende rapporter fra WHO samt evidensbasert bakgrunnsinformasjon fra UpToDate om preventiv kjemoterapi og neglisjerte tropesykdommer. Deretter anbefalte veileder kritiske artikler skrevet av sosialantropologene Melissa Parker og Tim Allen. Dette skapte et godt grunnlag for å finne flere kritiske røster innenfor temaet. Litteratursøket ble i den innledende perioden gjennomført med søkeordene «mass drug administration» og «preventive chemotherapy» sammen med «neglected tropical diseases» og «helminths». Jeg selekterte artikler som omhandlet effekt av preventiv kjemoterapi basert på tittel. I disse artiklene ble utfordringer knyttet til strategien som regel nevnt i noen avsnitt i diskusjonen, men sjeldent utdypet. Jeg leste deretter artiklene det ble referert til i disse avsnittene. Etter hvert dannet det seg et bilde av hva utfordringene med preventiv kjemoterapi var basert på oppstillingen i rapportene til WHO, vanskene som ble tatt opp i de kritiske artiklene til Parker og Allen og gjentatt andre steder, samt andre problemer gjentatt over et bredt utvalg av artikler som omhandlet ulike kontrollprogrammer. Dette gav meg nye relevante søkeord som «anthelmintic resistance», «reinfection rates» og «coverage». Basert på dette bygget jeg opp en liste med utfordringer som gjengis her. I mitt arbeid med denne oppgaven har jeg lest i overkant av 75 artikler eller rapporter.

Jeg avgrenset oppgaven til å omhandle neglisjerte tropesykdommene som har hatt preventiv kjemoterapi som en kontrollstrategi gjennom flere år. I utgangspunktet var planen å skrive om utfordringer knyttet til preventiv kjemoterapi gjennom å bruke én sykdom som eksempel. Jeg valgte nesten umiddelbart å «globalisere» oppgaven, da jeg så at utfordringene stort sett var de samme på tvers av ulike kontrollprogrammer for ulike sykdommer. Jeg valgte dessuten å avgrense oppgaven slik at jeg ikke diskuterer utfordringer som krig, naturkatastrofer, klimaendringer, populasjonsvekst og migrasjon. Dette er både fordi de er såpass generelle og er problematiske innenfor de fleste områder innenfor helse og fattigdom, men også fordi emnene er svært omfattende. Jeg anser kildene jeg har brukt for å være pålitelige fordi de baserer seg på vitenskapelige metoder og er tilgjengelige i anerkjente tidsskrifters databaser. På grunn av at det er relativt få artikler som eksplisitt omhandler oppgavens tematikk er det likevel vanskelig

å være sikker på at jeg har funnet tilstrekkelig materiale som svarer på problemstillingen. Dette kan begrense oppgavens validitet. Jeg syns likevel metoden jeg har brukt for å finne materiale kan forsvares med at jeg kun har skrevet om utfordringer som har en sterk gjentakelsestendens i artiklene jeg har lest og dermed fremstår som velkjente innenfor fagområdet.

Arbeidsprosessen startet høsten 2013 da jeg fant veileder og utarbeidet en prosjektbeskrivelse. Prosjektbeskrivelsen avviker fra arbeidet som nå leveres grunnet uforutsette hendelser som førte til at det planlagte laboratoriearbeidet ikke kunne gjennomføres. Dermed begynte ikke arbeidet med denne versjonen av oppgaven før våren 2015. Temaet for oppgaven ble bestemt delvis via mailutveksling med veileder mens jeg fortsatt var i 5. årspraksis og delvis på et møte med ham rett etter avsluttet praksis. Da begynte arbeidet med planlegging av oppgaven og samling av relevant litteratur. Mars måned gikk med til å lese gjennom og organisere den første gruppen med artikler og rapporter, som hovedsakelig bestod av bakgrunnsinformasjon og kritiske artikler. Etter dette lagde jeg en grovdisposisjon som tydeliggjorde hvilke mangler og behov jeg hadde innenfor litteraturen. Deretter gjennomførte jeg nye søk basert på dette, leste de tilhørende artiklene og organiserte referansene i Endnote innen utgangen av april. I slutten av april startet jeg skriveprosessen som har pågått til slutten av mai.

4 Resultater

Det er en rekke utfordringer knyttet til anvendelsen av preventiv kjemoterapi som hovedstrategi mot helmintiaser. Flere av disse nevnes i WHO sine rapporter om neglisjerte tropesykdommer, men utdypes ikke i rapportene. Noen av utfordringene har vært kjent i årevis, andre har oppstått eller har blitt oppdaget relativt nylig. Det som følger er 11 kapitler som tar opp ulike problematiske temaer innenfor bruken av preventiv kjemoterapi.

4.1 Finansiering

Det er dyrt å tilby preventiv kjemoterapi for de neglisjerte tropesykdommene. Selv om medikamentene i seg selv er relativt billige trengs det store mengder, og utgifter til utlevering kommer i tillegg. Menneskene som trenger medikamentene mest er de samme som ikke har råd til å kjøpe dem. På grunn av dette har kontrollprogrammene vært avhengige av veldedighet fra de ble opprettet. Neglisjerte tropesykdommer fikk som nevnt fornyet fokus etter intens lobbyvirksomhet på starten av 2000-tallet, og flere kontrollprogrammer ble stiftet gjennom internasjonale resolusjoner. Sykdommene vant dermed oppmerksomhet nok til å sikre finansiering av preventiv kjemoterapi. Donasjonene kom fra veldedige stiftelser, internasjonale hjelpeorganisasjoner og legemiddelfirmaer.

Problemet med dette er at kontrollprogrammene nå har blitt avhengige av en ytre faktor for å kunne fungere. Sponsorene er få og store og donasjonene er tidsbegrensete. Selv om flere av sponsorene har forpliktet seg for fem- eller tiårsperioder av gangen er dette ofte for kortvarig til å skape sikkerhet og forutsigbarhet. De sykdomsendemiske landene ender med fragmenterte prosjekter som gir dekning som ikke er langvarig nok til å avbryte transmisjon av smitte(6). Siden det internasjonale fellesskapet har tatt ansvaret fra starten av, er det mange sykdomsendemiske land som ikke har integrert kontrollprogrammer i sine nasjonale helseplaner og budsjetter(20). Avhengigheten av ytre sponsorer har på et vis fratatt sykdomsendemiske land for handlekraft, siden de sitter igjen med lite kunnskap om hvor store eller små investeringer som er nødvendige for at kontrollprogrammer skal kunne gjennomføres i eget land(6).

4.2 Integrering og iverksetting av kontrollprogrammer

De fire høyprevalente helmintiasene har en stor grad av geografisk overlapp og eksisterer som regel koendemisk med hverandre(20). Som vi har sett i et tidligere kapittel behandles alle helmintiasene med et lite antall ulike legemidler. Det er derfor logisk å integrere behandling med preventiv kjemoterapi mot flere ulike neglisjerte tropesykdommer. For eksempel virker kombinasjonsbehandlingen albendazol og ivermektin mot lymfatisk filariasis også mot jord-transmitterte helmintiaser (albendazol) og onchocerciasis (ivermektin). En utfordring ved kombinasjonsprogrammer er at de ulike sykdommene har ulike behandlingsmål. Dette gjør det vanskelig å evaluere effekten av kontrollprogrammet (se kapittel 4.10). For eksempel er reduksjon av morbiditet målet når det gjelder jord-transmitterte helmintiaser, mens reduksjon av transmisjon er målet når det gjelder lymfatisk filariasis og onchocerciasis. Ulike behandlingsmål kan også skape problemer dersom behandling for en sykdom legges til et allerede eksisterende kontrollprogram for en annen sykdom. Hvis behandlingsmålet nås for sykdommen programmet ble opprettet til, kan den tillagte sykdommen risikere å oversees(21). Til tross for dette er kombinasjonsprogrammer kostnadseffektive siden de kan kartlegge behov og distribuere legemidler i én omgang i stedet for flere(22). Kabatereine et al. påpeker at ikke alt innenfor et kombinasjonsprogram bør integreres. Integrerte informasjonshefter skaper for eksempel mer forvirring enn opplysning. Det er heller ikke alle typer anthelmintika som bør distribueres i kombinasjon(23)(se kapittel 4.6.).

Kontrollprogrammer kan iverksettes i et sykdomsendemisk land på ulike måter. Vertikale programmer styres, overvåkes og utføres av en spesialisert helsetjeneste. Hovedoppgaven består i bekjempelse av en eller flere neglisjerte tropesykdommer. Horisontale programmer inngår som en del av eksisterende helse- og undervisningstilbud, og retter seg mot langvarig forvaltning av folkehelse(20, 23). Horisontale programmer er avhengige av et helsesystem som allerede er velfungerende de kan integreres inn i. Da kan programmene være effektive og bærekraftige uten å stjele ressurser fra andre helseinitiativer. Problemet er at mange land som er endemiske for neglisjerte tropesykdommer har underutviklede helsesystemer i bunn. Kontrollprogrammer innføres derfor vanligvis vertikalt. Disse programmene er tidsbegrensete, intensive, lettstyrte og målrettede. Det positive er at programmene er

veldefinerte og kortvarige, noe som lettere høster støtte fra sponsorer. Det negative er at programmene er lite bærekraftige og stjeler menneskelige og finansielle ressurser fra et helsevesen som allerede er sårbart(20). Cavalli et al. beskriver et eksempel fra Mali der det ble gjennomført et stort kontrollprogram mot flere neglisjerte tropesykdommer i 2007. Arbeidere på helsesentre ble opptatt med oppgaver relatert til kampanjen, og gjennomførte ikke sine rutineoppgaver. Barn som stod i kø for å motta preventiv kjemoterapi ble ikke behandlet for åpenbare plager som ikke var relaterte til de neglisjerte tropesykdommene. Dette var spesielt merkbart på mindre robuste helsesentre med få ansatte og få ressurser(24). Offentlig helse ble ikke nødvendigvis styrket til tross for at kampanjen var rettet mot noe som er et reelt problem i landet. Gyapong et al. bruker begrepet «islands of excellence» til å beskrive det som skjer i en underfinansiert helsesektor ved innføring av vertikale programmer(20).

4.3 Dekningsgrad

Dekningsgraden for preventiv kjemoterapi beregnes som antall mennesker som mottar behandling av antall mennesker med behov for det. Som nevnt i kapittel 2.3. er dekningsgraden for lymfatisk filariosis 40,2 %, for onchocerciasis 59,4 %, for schistosomiasis 14,1 % og for jord-transmitterte helmintiaser mellom 49,1 og 39,1 % globalt. Dekningsgraden for alle som trenger preventiv kjemoterapi for minst én av disse fire er 43,4 % globalt(5)(tabell 2).

Tabell 2: Dekningsgrad for alle som trenger preventiv kjemoterapi (PC) for minst én av de fire helmintiasene globalt samt antall tabletter donert i 2013(5, 6).

Antall mennesker med behov for PC	1,776 milliarder
Antall mennesker behandlet med PC	784,6 millioner
Dekningsgrad %	43,3
Antall tabletter donert	1,35 milliarder

WHO har bestemte behandlingsmål som bør oppnås før intervensjoner mot hver enkelt sykdom avsluttes. Målene er at 100 % av sykdomsendemiske områder skal dekkes geografisk av preventiv kjemoterapi, og at mellom 65 og 85 % av befolkningen skal delta

i kontrollprogrammer(6). I dag oppfylles ikke disse målene for noen av de fire sykdommene. Det er dessuten stor forskjell i dekningsgrad mellom ulike verdensdeler. For eksempel varierer dekningsgraden for behandling av schistosomiasis fra 55,8 % i Sørøst-Asia til 11,5 % i Afrika(5). Dette forklares av at noen sykdomsendemiske land har fått innført kontrollprogrammer mens andre ikke har det. Likevel sees store forskjeller selv innad i land. En systematisk oversikt av Babu og Babu som inkluderte studier om et kontrollprogram mot lymfatisk filariasis i India, viste at dekningsgraden varierte fra 48,8 % til 98,8 % når både urbane og rurale områder ble inkludert(25).

Det er flere forklaringer på den varierende dekningsgraden. Mye kan forklares av det som er omtalt i kapittel 4.1. og 4.2. Hotez et al. tar opp manglende produksjonskapasitet og potensielt mangel på råvarer hos legemiddelfirmaer som donerer medikamenter som et problem(3). Ifølge WHO er problemet snarere at distribusjonen av medikamenter er utilstrekkelig, siden antallet behandlingsdoser donert er høyere enn antall mennesker som har mottatt behandling(5, 6)(tabell 2). Tilstrekkelig tilgang til praziquantel mot schistosomiasis var for eksempel et problem tidligere, men er ikke lenger en begrensende faktor(6). Problemet ligger snarere i manglende eller for dårlig innføring av kontrollprogrammer på grunn av variasjoner i tilgjengelige ressurser innad i land(20). En annen forklaring har tett sammenheng med innholdet i kapittel 4.5. Det er ikke direkte sammenheng mellom dekningsgrad; det vil si hvor mange som mottar tabletter; og compliance: hvor mange som svelger tablettene de mottar. I en undersøkelse ble det funnet at forskjellen mellom de to gjennomsnittlig var 22 %(25, 26).

4.4 Lokal utlevering av medikamenter

Samfunnsstyrt behandling (community directed treatment) er en strategi for utlevering av preventiv kjemoterapi som baserer seg på dugnadsinnsats fra frivillige i lokalsamfunnet. Dette er den vanligste utleveringsmåten tilknyttet vertikale programmer, siden disse ikke støtter seg på de sykdomsendemiske landenes formelle helsesystemer(20). En undersøkelse fra 2000 konkluderte med at samfunnsstyrte kontrollprogrammer hadde større suksess dersom lokalsamfunnet hadde

medbestemmelsesrett, lokale frivillige ble brukt aktivt og de frivillige fikk kompensasjon for arbeidet(27).

Hvem som er frivillige distributører har direkte innvirkning på compliance blant menneskene som mottar medikamentene. Det hjelper at distributørene har tilstrekkelig opplæring slik at de kan motivere mottakerne. Compliance påvirkes dessuten positivt av at distributøren er fra samme område som mottakeren eller kjenner mottakeren personlig(28). Som et eksempel på det motsatte har det blitt observert vansker med samfunnsstyrt behandling i India når distributøren og mottakeren er fra ulike kaster(20). Rollen som distributør gir en viss status i lokalsamfunnet, men kun dersom distributøren selv er lokal. I motsatt fall kan sosiale, politiske og økonomiske hierarkier tydeliggjøres, noe som vekker motvilje og mistro blant mottakerne av medikamentene(29). Under et samfunnsstyrt kontrollprogram mot jord-transmitterte helmintiaser og schistosomiasis i Uganda registrerte Parker et al. betydelig motvilje blant de frivillige distributørene i løpet av det andre året med behandling. I en rapport fra 2008 fortelles det at de frivillige uttrykte irritasjon over at de måtte utføre arbeid uten å få betalt for det. I tillegg hindret dagnadsjobben dem i å gjøre annet lønnet arbeid så lenge det pågikk. I denne sammenhengen ble det oppdaget at flere av de frivillige beholdt oversiktsregistre med tallmateriale som «gissel» inntil de mottok kompensasjon. Andre fortalte at de var fristet til å selge medikamentene som skulle deles ut. Om dette faktisk ble gjort sier ikke rapporten noe om(29). Kabatereine et al. foreslår en løsning på dette: ansettelse av flere distributører som kan betales på lokalsamfunnsnivå dersom dette ønskes av innbyggerne(30). Dette er allerede foreslått i et kontrollprogram i Mali, der det rapporteres om usikkerhet knyttet til programmets bærekraftighet dersom det skal være avhengig av at samfunnet må lønne de frivillige. De programmene som lønner sine frivillige fra administrativt nivå møter et annet problem, nemlig varierende utbetalinger basert på hvilke sponsorer som er involverte(24).

De fleste vanskene tilknyttet lokal distribusjon av medikamenter henger tett sammen med manglende kunnskap og bruk av lokale normer, systemer og strukturer. Det er dermed ikke overraskende at sosialforskere anbefaler at det gjennomføres antropologiske studier før lokal distribusjon av preventiv kjemoterapi innføres(28).

4.5 Compliance: Tanker om sykdom

Menneskers tanker om sykdom farges av kulturell bakgrunn. Det kan by på utfordringer i møte med kontrollprogrammer som innføres av det internasjonale samfunnet.

Antropologene Tim Allen og Melissa Parker har gjennomført flere feltstudier i Uganda og Tanzania for å kartlegge compliance blant lokalbefolkningen som skal motta preventiv kjemoterapi. Funnene deres illustrerer hvorfor det er nyttig å ta hensyn til kulturforskjeller i internasjonalt arbeid.

Ideer om sykdommers etiologi påvirker compliance. De fleste blant lokalbefolkningen i Uganda og Tanzania visste ikke at det var en forskjell på urogenital og intestinal schistosomiasis. Det swahiliske begrepet for schistosomiasis betyr «rød urin», og var altså nærmere forbundet med den urogenitale formen for sykdom som fører til hematuri. Siden dette symptomet er vanligst hos barn ble schistosomiasis sett på som en barnesykdom som smitter ved svømming i forurenset vann. For voksne sees ikke denne sykdommen på som noe problem og de trenger heller ikke å behandles for det. Den intestinale formen for schistosomiasis var forstått som en helmintsykdom som medførte kraftige symptomer som oppblåst buk, blodig diaré og hematemese. Ifølge lokalbefolkningen kunne årsakene variere fra inntak av skittent vann, kontakt med avføring eller svømming i skittent vann. Symptomene kunne dessuten skyldes heksekunst og forbannelser. Dersom dette var årsaken ville bruk av medikamenter forverre forbannelsen. Tegnene på lymfatisk filariasis; forstørrede testikler og hovne lemmer; ble sett på som to ulike sykdommer med ulik årsak. Forstørrede testikler ble tilskrevet seksuell omgang, heksekunst, brokk eller diett, mens hovne lemmer ble tilskrevet heksekunst eller myggbitt. Siden inntak av preventiv kjemoterapi ikke har noen virkning på morbiditet som allerede har oppstått virket det ikke som om tablettene hadde noen positivt effekt på de som tok dem. Kontrollprogrammene ble derfor enten sett på som meningsløse eller mistenkelige blant lokalbefolkningen. Det var større aksept for behandling av jord-transmitterte helmintiaser siden effekten var synlig i form av døde helminter i avføringen(31).

I feltstudiene ble det oppdaget at det var lite tilgang på god informasjon om sykdommene og hvorfor gjentatt behandling var nødvendig. Informasjonen som fantes var enten villedende, forvirrende eller feil. Noen informasjonshefter gav for eksempel inntrykk av at schistosomene er synlige med det blotte øye(29). Kommunikasjon med

målbefolkningen var lite prioritert. Informasjonen som fulgte med utdelingen av medikamentene var som regel begrenset til hvordan og når tablettene skulle tas. Likevel var det ikke alle som mottok tablettene som faktisk svelget dem. Noen informanter kunne fortelle at de sparte på tablettene til de følte seg syke, mens andre gav tablettene sine til syke slektninger(31).

Frykt ble oppgitt som en årsak til å ikke svelge tablettene. For noen var det frykt for reelle bivirkninger som kan oppstå ved behandling av kraftige infeksjoner, for andre var det frykt for imaginære bivirkninger som infertilitet, abort og død(31). Særlig praziquantel ble fryktet. Tabletten er stor, lukter sterkt og smaker vondt og kan gi bivirkninger som diaré dersom den tas på tom mage. Noen informanter fortalte at de var for fattige til å ta tablettene: inntak av medikamenter ville føre til diaré og manglende evne til å arbeide så lenge det varte(29). Bivirkninger vil som regel ha negativ effekt på compliance, men det fins eksempler på det motsatte. Rapporter fra kontrollprogrammer i Indonesia forteller at bivirkninger ble sett på som bevis på at medikamentene hadde effekt(28). Flere studier tyder på at personlig kjennskap til sykdommene det behandles for og oppfatningen av sykdommene som et samfunnsproblem øker compliance(28). Økt og bedret informasjon og kommunikasjon vil sannsynligvis kunne bedre compliance.

4.6 Bivirkninger og medikamentinteraksjoner

Når det gjelder preventiv kjemoterapi er sannsynligvis frykt for bivirkninger vanligere enn faktiske bivirkninger. De må likevel tas hensyn til fordi de begrenser hvem som kan motta behandling og påvirker compliance. I følge WHO er bivirkningene som skyldes preventiv kjemoterapi som regel milde og forbigående. Reaksjonene som følger behandling skjer vanligvis i infiserte individer og skyldes kroppens immunologiske respons på døende helminter. Jo kraftigere infeksjonen er, jo mer sannsynlig er det at individet vil få reaksjoner(4). I kontrast til dette ble det ikke påvist noen sammenheng mellom frekvensen av bivirkninger og intensiteten av infeksjonen i et kontrollprogram mot schistosomiasis og jord-transmitterte helmintiaser i Uganda. Der ble det rapportert om bivirkninger hos 76 % av de behandlede individene. Bivirkningene oppstod innen tre dager etter å ha svelget tablettene, og inkluderte svimmelhet (21,8%), diaré (18,9%), magesmerter (13,7%), utslett (12,5%) og hodepine (10,8%)(30). Avviket kan skyldes at

bivirkninger generelt underrapporteres. I en systematisk oversikt over randomiserte kontrollerte studier om effekten av preventiv kjemoterapi bemerkes det at bivirkninger enten ikke nevnes eller at frekvens og alvorlighetsgrad ikke spesifiseres i slike undersøkelser(13).

Med tanke på helmintesykdommers koendemitet er det nødvendig å ta hensyn til om det er trygt å kombinere ulike medikamenter. Det er etablert at albendazol og praziquantel trygt kan kombineres i behandlingen av jord-transmitterte helmintiaser og schistosomiasis. I tillegg er det trygt å kombinere albendazol med ivermektin eller dietylkarbamazin for behandling av lymfatisk filariasis, og albendazol med ivermektin mot jord-transmitterte helmintiaser og onchocerciasis(4). Sannsynligvis er det trygt å kombinere praziquantel med albendazol og ivermektin, men for sikkerhets skyld anbefales det at praziquantel gis separat fra de to andre medikamentene i begynnelsen av et kontrollprogram(22).

4.7 Reinfeksjon

Helminter har kompliserte livssykluser og er en svært integrert del av sitt naturlige miljø. Dette medfører høy risiko for reinfeksjon hos mennesker som har gjennomgått behandling med preventiv kjemoterapi. Fordelene med preventiv kjemoterapi er hovedsakelig reduksjon i morbiditet og transmisjon av smitte, mens eliminering av sykdom ikke blir sett på som mulig i alle sammenhenger. Noen av helmintene har større potensiale for få avbrutt sine livssykluser slik at reinfeksjon ikke lenger er mulig. Som nevnt er det større sjanser for å avbryte transmisjon ved bruk av preventiv kjemoterapi hos lymfatisk filariasis og onchocerciasis. Dette skyldes deres absolutte avhengighet av et opphold utenfor mennesket og at menneskeverten må infiseres gjentatte ganger for at smittebyrden skal være stor nok til at livssyklusen skal fullføres. Med schistosomiasis og jord-transmitterte helmintiaser er det ikke slik. De har på grunn av infisert jord og vann en mer effektiv transmisjon som er vanskeligere å avbryte uten å gripe inn i dagliglivet til mennesker. Dette skaper et spørsmål om hva endepunktet for kontrollprogrammer skal være. Hvor lenge skal det gjennomføres gjentatte runder med preventiv kjemoterapi dersom målbeholdningen aldri blir kvitt trusselen om reinfeksjon?

Det fins flere tilfeller av at eliminering av transmisjon har blitt oppnådd i begrensede områder tidligere. Tilfellene hadde til felles at de dreide seg om geografisk isolerte områder eller populasjoner(9). Helsesystemer og hygieniske forhold som er bedre utviklet i noen områder kan også skape en form for isolasjon, og muliggjøre eliminering av en sykdomsagens der(32).

Det fins nyere eksempler på at kontrollprogrammer lykkes i å stanse transmisjon slik at programmene potensielt kan avsluttes. Flere rapporter forteller om reduserte infeksjonsrater eller avbrutt transmisjon i visse områder etter gjennomgåtte kontrollprogrammer for lymfatisk filariasis(33-36). Traore et al. observerte fortsatt synkende infeksjonsrate fem år etter avslutning av et 17 år langt kontrollprogram mot onchocerciasis i visse endemiske områder i Mali og Senegal(37). Hvor mange behandlingsrunder som er nødvendige for å oppnå varige resultater avhenger av infeksjonsintensitet og prevalens ved oppstarten av programmet(33). Når det gjelder schistosomiasis fins det også der eksempler på at gjentatt massebehandling har effekt. Rapporter kan vise til redusert intensitet av infeksjonen hos de som er syke og beskjedne reduksjon av prevalens etter behandling(12, 38). Resultatene tyder på at det potensielt er mulig å stanse transmisjon også av schistosomiasis, men da kreves en mer intensiv tilnærming som inkluderer hyppigere behandling med bedre dekningsgrad og lengre varighet(38, 39). Utzinger et al. påpeker at det er urealistisk å forvente at dette skal skje kun ved hjelp av preventiv kjemoterapi(40). Flere forskere innenfor sosialvitenskapelige fagområder har sagt det samme: at det er for mye fokus på biomedisinske intervensjoner som ikke er bærekraftige(41, 42). Gryseels skriver: «I fravær av strukturelle tiltak som trygg vanntilgang og bedring av hygieniske forhold, er det uunngåelig at mange mennesker blir reinfiserte og behandlingene må gjentas i det uendelige»(43). Likevel viser eksemplene over at det er mulig å avbryte transmisjonen av helmintesykdommer under passende forhold.

4.8 Morbiditet

Infeksjon fører til patologiske endringer som er assosiert med akutt inflammasjon. I fravær av behandling vil inflammasjonen utvikles til kroniske stadier som inkluderer fibrose(8). Dette kan oversettes til åpenbar sykdom som øyelesjoner ved onchocerciasis,

hydrocele og lymfødem ved lymfatisk filariasis og lever-eller nyreskade ved schistosomiasis(4). Preventiv kjemoterapi tar livet av helminter og stanser den inflammatoriske prosessen før kroniske skader oppstår. Hos mennesker utsatt for gjentatte infeksjoner i fravær av behandling vil alvorlige sekveler bli resultatet. Selv om medikamenter fortsatt vil fjerne infeksjon hos slike individer har det ikke effekt på allerede oppstått morbiditet(8). Visse sekveler kan til og med forverres etter at infeksjonen er behandlet(9). Preventiv kjemoterapi vil altså ikke være til hjelp for disse individene.

4.9 Resistens

Resistens er et velkjent problem i bakterieverdenen, men er også en utfordring når det gjelder helminter. Helmintkontroll avhenger av få ulike typer medikamenter og er derfor svært sårbar for resistensutvikling(44). Som eksempler er praziquantel det eneste tilgjengelige medikamentet mot schistosomiasis, mens ivermektin er det eneste medikamentet som kan brukes til MDA mot onchocerciasis. Ettersom svært mange mennesker mottar preventiv kjemoterapi og programmene pågår over flere år er det et kraftig seleksjonstrykk for utvikling av anthelmintisk resistens(10, 44). Det ble antatt at det var mindre sannsynlig at helminter ville utvikle resistens mot medikamenter siden de formerer seg sakte. Dette ble motbevist innenfor veterinærmedisinen, der multiresistente helminter oppstod som et problem så raskt at det ikke var mulig å snu trenden før det var for sent(45). Anthelmintisk resistens har vanligvis en lang inkubasjonsperiode før en plutselig eksplosjon i antall tilfeller. For å takle resistensproblematikk er det altså viktig å sette inn tiltak mens resistensfrekvensen fortsatt er lav(44).

I de senere årene har det blitt gjennomført flere studier som tyder på at resistens er under utvikling. Det er kjent at hakeormer er spesielt utsatte for å utvikle resistens(4, 45, 46). I en undersøkelse publisert i 2008 ble det oppdaget at vanlige anthelmintika hadde utilfredsstillende behandlingseffekt på *Trichuris trichiura*. I Haiti har det blitt observert at MDA utøvde seleksjonspress på populasjoner av lymfatisk filariasis(35). Mutasjoner relatert til benzimidazolresistens i veterinærmedisin har blitt gjenfunnet i genomet til *Wuchereria bancrofti* i Ghana og Burkina Faso. Helmintene hos mennesker

som hadde blitt behandlet med preventiv kjemoterapi hadde høyere frekvens av disse mutasjonene(47). Dette indikerer at resistens selekteres fram under MDA.

Selv om resistens foreløpig ikke er et stort problem i praksis er det åpenbart behov for utvikling av nye anthelmintika. Dette er en utfordring med tanke på at svært lite av medisinsk produktutvikling skjer innenfor tropemedisinen(13). Foreløpig bør derfor fokus være på å forsøke å utsette det uunngåelige så lenge som mulig. Geerts og Gryseels anbefaler en rekke tiltak i den sammenheng. Flere medikamenter med ulike virkningsmekanisme bør brukes samtidig dersom dette er mulig, andre kontrolltiltak i tillegg til preventiv kjemoterapi bør benyttes og utviklingen av resistens bør overvåkes. De anbefaler dessuten målrettede intervensjoner med et redusert antall behandlinger(45). Behandlingen skal likevel ikke avsluttes for tidlig for å unngå at overlevende helminter som kanskje er mer resistente klarer å reinfisere vertspopulasjonen på nytt(44).

4.10 Overvåkning og evaluering

Overvåkning og evaluering er essensielle deler av kontrollprogrammer mot helminter. Overvåkning er en prosess som foregår parallelt med behandlingsaktiviteter for å finne ut om programmet har effekt. Slik kan programmet modifieres underveis. Evaluering gjøres underveis og i etterkant av kontrollprogrammer for å finne ut om ønskede mål ble oppnådd(23). Overvåkning er nyttig for å vurdere utvikling av resistens, oppdage bivirkninger, vurdere kvaliteten på medikamentdistribusjon og undervisning, og undersøke dekningsgrad. Evaluering fokuserer på oppnådde resultater innenfor morbiditets- og transmisjonsreduksjon(48). Evaluering blir ofte nedprioritert som en del av kontrollprogrammene, selv om mer kunnskap om effekt og kostnadseffektivitet stadig etterlyses og ikke er målbare før etter lang tids oppfølging(49, 50). En av de store utfordringene innenfor evaluering er at det ikke brukes standardiserte definisjoner som har med dekningsgrad og effekt å gjøre på tvers av ulike programmer(51). Dette vanskeliggjør sammenligning og integrering av resultatene av behandling. Et eksempel er bruken av ordene effekt (efficacy) og effektivitet (effectiveness). Førstnevnte brukes om resultater under ideelle situasjoner som i randomiserte placebo-kontrollerte studier, mens sistnevnte brukes om resultater i naturlig kontekst, som under et

kontrollprogram(48). Effektivitet er derfor et mer realistisk begrep å bruke ved evaluering av preventiv kjemoterapi(21). Når effekt og effektivitet brukes om hverandre oppstår misforståelser om hva som faktisk kan forventes å oppnå. Kontrollerte studier som tyder på manglende resultater av preventiv kjemoterapi har på forhånd selektert vekk alle resultater som oppnås i naturlige settinger; sånn som kontrollprogrammer som pågår over flere år(52, 53). En annen utfordring er at mange kontrollprogrammets resultater bare vurderes ut fra antall mennesker som mottar behandling og antall tabletter som deles ut. Ved MDA vil også mennesker som ikke er infiserte motta preventiv kjemoterapi. Disse oppnår ikke noen «kur» av å svelge tablettene, men fortynner de positive effektene behandlingen har på de som er infiserte i populasjonen(50). På grunn av dette er det mer nyttig å bruke indikatorer som parasittprevalens, infeksjonsintensitet og ulike morbiditetsindikasjoner(anemi, hematuri, vekst) for å evaluere hvor godt et kontrollprogram fungerer(23).

4.11 Kritikk

Kontrollprogrammene er svært avhengig av sponsorer for å fungere. Denne avhengigheten speiles i de offisielle rapportene om neglisjerte tropesykdommer fra WHO(1, 2, 6). Vurderingene om hva som kan oppnås og hvilke mål som allerede er nådd er svært positive, og selv om utfordringer nevnes utbroderes de i liten grad i rapportene. Rollene til ulike sponsorer fremheves på en måte som understreker avhengigheten av dem. Deler av rapportene ligner nesten søknader om videre finansiering. Det virker som den gjennomgående holdningen er at kritikk av kontrollprogrammer kan føre til tap av sponsorer. Frykten som bunner i avhengighet av sponsorer gjennomsyrrer alle nivåer innenfor programmene, slik at det fins få åpent kritiske røster innenfor det tropemedisinske miljøet. På bakkenivå fins det eksempler fra Tanzania om inflasjon av behandlingstall for hvert rapporteringstrinn oppover i systemet. Ansatte innenfor distribusjon i kontrollprogrammer forteller at de ikke forteller om eventuelle vansker med programmene i frykt for å miste finansiering(31). Publikasjonsbias rammer også tropemedisinen. Forsøk med anthelmintika hadde for eksempel større sannsynlighet for publikasjon dersom resultatene var positive(54). Artikkelforfattere som tar opp utfordringer med preventiv kjemoterapi har en tendens til å dementere sine standpunkter i konklusjonsteksten. Ofte begynner kritikken med en setning som for

eksempel «Det er ikke tvil om at preventiv kjemoterapi er viktig, men...»(31, 41). Det tydeligste problemet er likevel kontroversen som møter de som påpeker problemer eller publiserer kritiske artikler om preventiv kjemoterapi. Informasjon som ikke passer inn i «søknadsbrev om donasjoner» avfeies og kritikere marginaliseres. Kritikere har blitt betegnet som uetiske, usolidariske og kyniske(42). Det er vanskelig å utfordre en politikk som på nåværende tidspunkt er totalt avhengig av anskaffelse av ressurser og medikamenter fra sponsorer.

5 Diskusjon

Neglisjerte tropesykdommer har velfortjent vunnet det internasjonale samfunnets gunst og veldedighet. Preventiv kjemoterapi har særlig vunnet fram som en effektiv strategi mot de mest høyprevalente sykdommene som rammer de fattige i verden. Mye tyder på at bruken av preventiv kjemoterapi ikke er udelt positiv. Vi har sett at det fins en rekke utfordringer knyttet til denne strategien. Basert på gjennomgangen av disse peker det seg ut noen overordnede problemer. Disse er avhengigheten av ekstern veldedighet; som kan finnes igjen i kapitlene om finansiering, integrering, dekningsgrad og kritikk; at bruken av preventiv kjemoterapi ikke er tilstrekkelig for å oppnå kontroll av sykdommene; som særlig gjenfinnes i kapitlene om integrering, reinfeksjon og morbiditet; og de store manglene innenfor relevant forskning. Mangelen på forskning gjennomsyrrer alle kapitlene: biomedisinsk i kapitlene om bivirkninger, resistens og reinfeksjon; sosialantropologisk i kapitlene om lokal utlevering og compliance; og lingvistisk i kapitlene om integrering og evaluering.

Problemene henger nøye sammen med det store fokuset preventiv kjemoterapi har fått. Preventiv kjemoterapi har gått fra å være en av flere strategier til å bli nesten enerådende i kampen for kontroll av neglisjerte tropesykdommer(23). Dette til tross for at flere har påpekt at det er nødvendig med andre forebyggende tiltak i tillegg til de medikamentelle(12, 13, 40, 41). Tilgang til rent vann, bedring av hygieniske forhold og god helseundervisning er nødvendige faktorer i forebyggende medisin som ikke blir mindre viktige av at det fins fungerende medikamenter tilgjengelig. Når preventiv kjemoterapi blir framstilt som den viktigste tilnærmingen til å forebygge sykdom oppstår et overdrevent patogenfokus. Løsningene som oppstår er enkle og verken varige eller bærekraftige fordi de ikke tar hensyn til at det er flere årsaker til at sykdom oppstår, og at sykdom oppstår innenfor en politisk, økonomisk, sosial, geografisk og kulturell kontekst(41). De grunnleggende årsakene til dårlig helse tas ikke opp(42). På grunn av de neglisjerte tropesykdommenes tette forbindelse med fattigdom har det blitt påstått at prevalensreduksjon av disse sykdommene vil ha en samtidig og varig effekt på reduksjon av fattigdom(3). Denne påstanden ignorerer hvordan sykdom og fattigdom henger sammen: de to påvirker hverandre gjensidig. Det er ikke bare slik at sykdom fører til fattigdom; fattigdom øker også sårbarheten for sykdom og påvirker hvordan utfallet av behandling blir(41). Medikamenter kan ikke kurere fattigdom, og kan derfor

heller ikke kurere sykdommene de fattige er mest utsatte for. Bedring av sosial og økonomisk utvikling og dermed reduksjon av ekstrem fattigdom er en viktig strategi for å oppnå kontroll av neglisjerte tropesykdommer(12).

Preventiv kjemoterapi har likevel fått en tydelig hovedrolle i bekjempelsen av neglisjerte tropesykdommer. Årsakene til dette kan forsøksvis forklares med at det var oppmuntrende å oppdage at det var mulig å anvende en medisinsk strategi mot noen infeksjonssykdommer etter vanskene med å få på plass en respons mot sykdommer som HIV/AIDS, tuberkulose og malaria(31). Preventiv kjemoterapi var en enkel og tilfredsstillende tilnærming som kunne tilby en form for sosial rettferdighet uten komplikasjoner(42). Behandling med preventiv kjemoterapi gav målbare resultater, noe som gjorde tilnærmingen attraktiv for sponsorer.

Sponsorer er mindre villige til å investere i en holistisk tilnærming som er dyrere og vanskeligere å bygge opp(23). Siden preventiv kjemoterapi har utpekt seg som en så ideell vidunderkur havner forskning på andre tiltak i bakgrunnen. Det er lite interdisiplinær forskningsinnsats for å utforske akseptable alternative løsninger på utfordringen med neglisjerte tropesykdommer(41). Det er dessuten lite forskning innenfor paradigmet om at preventiv kjemoterapi er den beste løsningen(55). Fordi det fins medikamenter som fungerer her og nå er det mangel på nye farmakologiske alternativer som for eksempel vaksiner(54, 56, 57). Et annet problem som oppstår når det er mest interessant for sponsorer å innføre kontrollprogrammer for de mest høyprevalente helmintiasene, er at neglisjerte tropesykdommer som ikke er kvalifiserte for kontroll med preventiv kjemoterapi havner i skyggen.

Preventiv kjemoterapi har utvilsomt positiv effekt (se kapittel 2.4.). Spørsmålet en må stille seg er om effekten er god nok til å rettferdiggjøre fokuset. Gryseels har uttrykt at preventiv kjemoterapi distribuert som MDA ikke har noen altruistisk effekt fordi det ikke gir noen fordeler til individer som ikke er infiserte(43). Det stemmer at disse ikke oppnår noen direkte kur (se kapittel 4.10.), men de får likevel positive effekter ved å leve i et samfunn der transmisjonen og dermed risikoen for å bli infisert er lavere. Denne spillovereffekten gjør at analyser som kun tar hensyn til syke som mottar behandling undervurderer fordelene ved kontrollprogrammer(55). Kontrollprogrammene er altså mer kostnadseffektive enn det de beregnes til å være.

Kostnadseffektiviteten øker ytterligere når det er sponsorer som betaler(50). Den økte kostnadseffektiviteten er et målbart resultat av programmets suksess. Dette fremstår som attraktivt for sponsorer som dermed igjen donerer slik at kontrollprogrammet får økt kostnadseffektivitet og fremstår som enda mer attraktivt. Resultatet blir en evig runddans der kontrollprogrammenes avhengighet av sponsorer tydeliggjøres.

6 Konklusjon

Preventiv kjemoterapi skulle i utgangspunktet være en av flere strategier mot neglisjerte tropesykdommer. Med tiden har den blitt en kjempe innenfor tropemedisinen som stort sett får stå som det eneste tiltaket sponsorene satser på. Utfordringene som er kartlagt i denne oppgaven tyder på at den partielle tilnærmingen til kontroll av neglisjerte tropesykdommer som dominerer nå ikke er tilstrekkelig. Helse er mer enn fravær av sykdom og sykdom oppstår innenfor en kontekst som ikke kan medisineres bort. Preventiv kjemoterapi kan ikke alene fjerne årsakene til dårlig helse og fattigdom.

7 Referanser

1. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organisation, 2010.
2. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Second WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organisation, 2013.
3. Hotez PJ, Fenwick A, Savioli L, Molyneux DH. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *The Lancet*. 2009;373(9674):1570-5.
4. Preventive chemotherapy in human helminthiasis. Coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. Geneva: World Health Organisation, 2006.
5. (NTD) DoCoNTD. Update on the global status of implementation of preventive chemotherapy (PC). Geneva: World Health Organization, 2015 17. Apr. Report No.
6. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases Third WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organisation, 2015.
7. Report of the WHO informal consultation on the use of chemotherapy for the control of morbidity due to soil-transmitted nematodes in humans. Geneva: World Health Organisation, 1996.
8. Gabrielli AF, Montresor A, Chitsulo L, Engels D, Savioli L. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: theoretical and operational aspects. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011;105(12):683-93.
9. Molyneux DH, Hopkins DR, Zagaria N. Disease eradication, elimination and control: the need for accurate and consistent usage. *Trends in parasitology*. 2004;20(8):347-51.
10. Fenwick A. Host-parasite relations and implications for control. *Advances in parasitology*. 2009;68:247-61.
11. WHO Model prescribing information. Drugs used in parasitic diseases. Geneva: World Health Organisation, 1995.
12. Knopp S, Stothard JR, Rollinson D, Mohammed KA, Khamis IS, Marti H, et al. From morbidity control to transmission control: time to change tactics against helminths on Unguja Island, Zanzibar. *Acta Trop*. 2013;128(2):412-22.
13. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: A systematic review. *Jama*. 2007;298(16):1911-24.
14. Tisch DJ, Alexander ND, Kiniboro B, Dagoro H, Siba PM, Bockarie MJ, et al. Reduction in acute filariasis morbidity during a mass drug administration trial to eliminate lymphatic filariasis in Papua New Guinea. *PLoS neglected tropical diseases*. 2011;5(7):e1241.
15. Tielsch JM, Beeche A. Impact of ivermectin on illness and disability associated with onchocerciasis. *Tropical Medicine & International Health*. 2004;9(4):A45-A56.
16. Koukounari A, Gabrielli AF, Toure S, Bosque-Oliva E, Zhang Y, Sellin B, et al. *Schistosoma haematobium* infection and morbidity before and after large-scale administration of praziquantel in Burkina Faso. *The Journal of infectious diseases*. 2007;196(5):659-69.
17. Taylor-Robinson D, Jones A, Garner P. Deworming drugs for treating soil-transmitted intestinal worms in children: effects on growth and school performance. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):CD000371.
18. Taylor-Robinson DC, Maayan N, Soares-Weiser K, Donegan S, Garner P. Deworming drugs for soil-transmitted intestinal worms in children: effects on nutritional indicators, haemoglobin and school performance. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;7:CD000371.
19. Bleakley H. Disease and Development: Evidence from Hookworm Eradication in the American South. *The Quarterly Journal of Economics*. 2007;122(1):73-117.
20. Gyapong JO, Gyapong M, Yellu N, Anakwah K, Amofah G, Bockarie M, et al. Integration of control of neglected tropical diseases into health-care systems: challenges and opportunities. *The Lancet*. 2010;375(9709):160-5.
21. Padmasiri EA, Montresor A, Biswas G, de Silva NR. Controlling lymphatic filariasis and soil-transmitted helminthiasis together in South Asia: opportunities and challenges. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100(9):807-10.
22. Lammie PJ, Fenwick A, Utzinger J. A blueprint for success: integration of neglected tropical disease control programmes. *Trends in parasitology*. 2006;22(7):313-21.

23. Kabatereine NB, Malecela M, Lado M, Zaramba S, Amiel O, Kolaczinski JH. How to (or Not to) Integrate Vertical Programmes for the Control of Major Neglected Tropical Diseases in Sub-Saharan Africa. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(6):e755.
24. Cavalli A, Bamba SI, Traore MN, Boelaert M, Coulibaly Y, Polman K, et al. Interactions between Global Health Initiatives and Country Health Systems: The Case of a Neglected Tropical Diseases Control Program in Mali. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(8):e798.
25. Babu BV, Babu GR. Coverage of, and compliance with, mass drug administration under the programme to eliminate lymphatic filariasis in India: a systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014;108(9):538-49.
26. Alexander ND. Are we nearly there yet? Coverage and compliance of mass drug administration for lymphatic filariasis elimination. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;109(3):173-4.
27. Katabarwa NM, Mutabazi D, Richards FO, Jr. Controlling onchocerciasis by community-directed, ivermectin-treatment programmes in Uganda: why do some communities succeed and others fail? *Annals of tropical medicine and parasitology*. 2000;94(4):343-52.
28. Krentel A, Fischer PU, Weil GJ. A Review of Factors That Influence Individual Compliance with Mass Drug Administration for Elimination of Lymphatic Filariasis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(11):e2447.
29. Parker M, Allen T, Hastings J. Resisting control of neglected tropical diseases: dilemmas in the mass treatment of schistosomiasis and soil-transmitted helminths in north-west Uganda. *Journal of biosocial science*. 2008;40(2):161-81.
30. Kabatereine NB, Tukahebwa E, Kazibwe F, Namwangye H, Zaramba S, Brooker S, et al. Progress towards countrywide control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100(3):208-15.
31. Allen T, Parker M. The "other diseases" of the Millennium Development Goals: rhetoric and reality of free drug distribution to cure the poor's parasites. *Third world quarterly*. 2011;32(1):91-117.
32. WR D. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ*. 1998;76((Suppl 2)):22-5.
33. Grady CA, Beau de Rochars M, Direny AN, Orelus JN, Wendt J, Radday J, et al. Endpoints for Lymphatic Filariasis Programs. *Emerging Infectious Diseases*. 2007;13(4):608-10.
34. Simonsen PE, Pedersen EM, Rwegoshora RT, Malecela MN, Derua YA, Magesa SM. Lymphatic Filariasis Control in Tanzania: Effect of Repeated Mass Drug Administration with Ivermectin and Albendazole on Infection and Transmission. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(6):e696.
35. Won KY, Beau de Rochars M, Kyelem D, Streit TG, Lammie PJ. Assessing the Impact of a Missed Mass Drug Administration in Haiti. *PLoS neglected tropical diseases*. 2009;3(8):e443.
36. Ramzy RM, El Setouhy M, Helmy H, Ahmed ES, Abd Elaziz KM, Farid HA, et al. Effect of yearly mass drug administration with diethylcarbamazine and albendazole on bancroftian filariasis in Egypt: a comprehensive assessment. *Lancet*. 2006;367(9515):992-9.
37. Traore MO, Sarr MD, Badji A, Bissan Y, Diawara L, Doumbia K, et al. Proof-of-Principle of Onchocerciasis Elimination with Ivermectin Treatment in Endemic Foci in Africa: Final Results of a Study in Mali and Senegal. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(9):e1825.
38. Landouré A, Dembélé R, Goita S, Kané M, Tuinsma M, Sacko M, et al. Significantly Reduced Intensity of Infection but Persistent Prevalence of Schistosomiasis in a Highly Endemic Region in Mali after Repeated Treatment. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(7):e1774.
39. Wang X, Gurarie D, Mungai PL, Muchiri EM, Kitron U, King CH. Projecting the Long-Term Impact of School- or Community-Based Mass-Treatment Interventions for Control of Schistosoma Infection. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(11):e1903.
40. Utzinger J, Bergquist R, Shu-Hua X, Singer BH, Tanner M. Sustainable schistosomiasis control--the way forward. *Lancet*. 2003;362(9399):1932-4.
41. Allotey P, Reidpath D, Pokhrel S. Social sciences research in neglected tropical diseases 1: the ongoing neglect in the neglected tropical diseases. *Health Research Policy and Systems*. 2010;8(1):32.
42. Parker M, Allen T. De-politicizing parasites: reflections on attempts to control the control of neglected tropical diseases. *Medical anthropology*. 2014;33(3):223-39.
43. B G. Mass treatment for worms is mistaken *Financial Times*. 2006 23.11.
44. Churcher TS, Basanez MG. Sampling strategies to detect anthelmintic resistance: the perspective of human onchocerciasis. *Trends in parasitology*. 2009;25:11-7.

45. Geerts S, Gryseels B. Drug resistance in human helminths: current situation and lessons from livestock. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(2):207-22.
46. Urbani C, Palmer K. Drug-based helminth control in Western Pacific countries: a general perspective. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2001;6(11):935-44.
47. Schwab AE, Boakye DA, Kyelem D, Prichard RK. Detection of benzimidazole resistance-associated mutations in the filarial nematode *Wuchereria bancrofti* and evidence for selection by albendazole and ivermectin combination treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(2):234-8.
48. Brooker S, Whawell S, Kabatereine NB, Fenwick A, Anderson RM. Evaluating the epidemiological impact of national control programmes for helminths. *Trends in parasitology*. 2004;20(11):537-45.
49. The L. Evaluation: the top priority for global health. *The Lancet*. 2010;375(9714):526.
50. Bundy DA, Walson JL, Watkins KL. Worms, wisdom, and wealth: why deworming can make economic sense. *Trends in parasitology*. 2013;29(3):142-8.
51. Baker MC, Mathieu E, Fleming FM, Deming M, King JD, Garba A, et al. Mapping, monitoring, and surveillance of neglected tropical diseases: towards a policy framework. *Lancet*. 2010;375(9710):231-8.
52. Nagpal S, Sinclair D, Garner P. Has the NTD Community Neglected Evidence-Based Policy? *PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(7):e2238.
53. Montresor A, Gabrielli AF, Engels D, Daumerie D, Savioli L. Has the NTD Community Neglected Evidence-Based Policy? *PLOS NTDs 2013 Expert Commentary of the Viewpoint by Nagpal S, Sinclair D, Garner P. PLoS neglected tropical diseases*. 2013;7(7):e2299.
54. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2008;299(16):1937-48.
55. Musgrove P, Hotez PJ. Turning Neglected Tropical Diseases Into Forgotten Maladies. *Health Affairs*. 2009;28(6):1691-706.
56. Bergquist NR. Schistosomiasis: from risk assessment to control. *Trends in parasitology*. 2002;18(7):309-14.
57. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al. Control of Neglected Tropical Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(10):1018-27.