

## **Koorts uit de tropen: verdenking malaria**

### **Inleiding**

Diagnose malaria overwegen bij koorts en verblijf (al of niet recent) in gebied waar malaria endemisch is. Cave tussenlandingen op tropische vliegvelden.

Er dient zowel een bloeduitstrijk (andere kleuring dan voor diff: Giemsa) als een dikkedruppelpreparaat gemaakt te worden. Voor de diagnostiek is het essentieel dat het EDTA-bloed binnen 1 uur en bij voorkeur binnen 30 minuten verwerkt wordt. De malariadiagnostiek in het UMCG wordt uitgevoerd door het Laboratorium voor Medische Microbiologie. De aanvraag dient vooraf aangemeld te worden bij het laboratorium . In diensturen dient men voorafgaande aan de bloedafname contact op te nemen met de dienstdoende arts-microbioloog . Zie ook de Bepalingenwijzer op Intranet.

Patiënten met malaria dienen zo snel mogelijk behandeld te worden. Vóór start behandeling moet determinatie van soort plaats vinden. Indien de soort niet vastgesteld kan worden dan behandelen als malaria tropica (*P.falciparum*). Bij malaria tropica moet ook altijd de graad van parasitemie (parasitemie-index) vastgesteld worden. Een percentageschatting kan al gedaan worden door in een goed gedeelte van de uitstrijk (ery's fraai naast elkaar gestreken) bij 1000x vergroting aan te nemen dat 1 gezichtsveld 200 ery's bevat; in de dikke druppel kan het aantal parasieten met het aantal leuko's per gezichtsveld vergeleken worden om tot een schatting van de parasietendichtheid te komen.

In geval van malaria tropica is het belangrijk zich te realiseren dat door sequestratie de parasitemie-index laag uit kan vallen: een lage parasitemie-index sluit cerebrale malaria bijvoorbeeld niet uit. De laboratoriumuitslagen mogen dus nooit los van het klinisch beeld worden geïnterpreteerd. Wanneer patiënt ernstig ziek (gedaald bewustzijn, convulsies, hypoglycemie, ernstige anemie) is, braakt, of een parasitemie-index >2% heeft, moet intraveneus behandeld worden met artesunaat; zo nodig opname op een Intensive care afdeling.

Cerebrale malaria heeft een mortaliteit van 10-30%. Bij malaria bestaat (vooral bij kinderen) een verhoogd risico op bacteriële (m.n. gramnegatieve) superinfecties.

Bij ongecompliceerde malaria tropica infecties kan behandeling oraal geschieden. Atovaquon/proguanil gedurende drie dagen, vooral geschikt voor behandeling van infecties opgelopen in gebieden met chloroquine- of multidrugresistentie, of artemether/lumefantrine gedurende 3 dagen, of kinine drie maal daags gedurende 7 dagen gecombineerd met doxycycline (vooral bij *P. falciparum* uit Zuidoost-Azië), of mefloquine (zie verder).

### **MALARIA TROPICA**

**Verwekker:** *Plasmodium falciparum*

### **NOTA BENE**

- malaria tropica is mogelijk ondanks adequaat gebruik van profylaxe
- malaria tropica is mogelijk tot max 2 mnd na staken van de profylaxe
- malaria tropica heeft geen specifiek koortspatroon
- cave presentatie als griep, gastro-enteritis, dyspnoe, neurologische symptomatologie, hepatitis
- aanwijzingen bij lab onderzoek: anemie, hemolyse, trombopenie
- malaria tropica kent geen recidieven na adequate behandeling, wel recrudescenties bij onvoldoende behandeling (resistentie, te lage plasmaspiegels)

### **Diagnostiek:**

1. Antigeentest, bloeduitstrijk en dikkedruppelonderzoek van EDTA-bloed i.o.m. laboratorium medische microbiologie (zie boven):
  - a. malaria-parasieten aanwezig,
  - b. typering,
  - c. parasitemie-index (indien >2% erythrocyten geïnfecteerd, vrijwel zeker malaria tropica dwz *P. falciparum*);
2. lab: BSE, Hb, Ht, MCV, leu + diff, thr, Na, K, Kreat, glucose, bili, LDH, ALAT, lactaat, stolling (PT, aPTT), arteriële bloedgas, urine kwalitatief + sediment;
3. ECG + X-thorax;
4. bloedkweken 3 x (evt. bijkomende sepsis).

### **Aanwijzingen voor complicaties:**

1. cerebraal: sufheid, coma, convulsies, delier, meningisme, haardverschijnselen (zn CT scan / LP);
2. oligurie, ernstige nierfunctiestoornis (kreat >265 µmol/l);
3. dyspnoe, longoedeem;
4. ernstige anemie (Hb <3.0 mmol/l of Ht <0.15);
5. shock, acidose;
6. hypoglycemie (gluc <2,2 mmol/l; cave verergering tijdens kininetherapie);
7. diffuse intravasale stolling (zelden);
8. duidelijke icterus.

#### Beleid:

**A.** De patiënt kan (met telefonisch contact na 24h en poliklinische controle na 3 dagen) thuis behandeld worden met orale middelen indien:

- de parasitemie-index <2 % is, en
- geen rijpe trofozoieten of delingsvormen (schizonten) in het bloed aanwezig zijn, en
- niet braakt, en
- er geen aanwijzingen voor complicaties zijn, en
- niet alleen thuis is, en kan (laten) waarschuwen als zich alsnog complicaties voordoen.

Bij patiënten met een partiële immuniteit tegen malaria is de kans op een gunstig beloop groter, maar de patiënten die in het UMCG gezien worden behoren meestal niet tot die groep.

#### Orale therapie:

Hoewel er gebieden in de wereld zijn waar men theoretisch *P.falciparum* kan oplopen die nog gevoelig is voor chloroquine (Midden-Amerika/Cariben, Noord-Afrika en Nabije- en Midden-Oosten), moet altijd uitgegaan worden van chloroquineresistentie.

Keuze therapie in volgorde van voorkeur;

1. Atovaquon/proguanil (Malarone®)
2. Artemether/lumefantrine (Riamet®)
3. Kinine + doxycycline (zwangerschap: kinine + clindamycine)
4. Mefloquine (Lariam®); niet indien *P.falciparum* uit Thailand, Cambodja, Myanmar, of Vietnam)

#### Dosering:

Atovaquon/proguanil 250/100 mg	1 x daags 4 tab gedurende 3 dagen. Met (vetrijk) voedsel innemen.
Artemether/lumefantrine 20/120mg.	Behandeling bij personen ≥ 12 j en ≥ 35 kg bestaat uit zes doses van vier tabletten: T=0, T=8u, 24u, 36u, 48u en 60u. Bij voorkeur met voedsel innemen.
Kinine (kininesulfaat tab à 100 mg)	3 dd 10 mg/kg; max 3 dd 600 mg gedurende 7 dagen. Patiënt wijzen op reversibele gehoorsvermindering en oorsuizen als bijwerking.
Doxycycline	2 dd 100 mg. Met name geïndiceerd bij <i>P. falciparum</i> uit Z.O.-Azië.
Clindamycine	3 x daags 450 mg
Mefloquine tbl à 250 mg	15 mg/kg, na 8–24 uur 10 mg/kg

**NB** Bij zwangeren alleen kinine of (bij infectie uit gebieden zonder chloroquineresistentie) chloroquine gebruiken (schema: zie malaria tertiana); kinine in 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester samen met clindamycine, z.n. ook in 1<sup>e</sup> trimester. Artesunaat is een alternatief, hoewel over veiligheid in 1<sup>e</sup> trimester van artemisininederivaten onvoldoende bekend is.

**B.** In alle andere gevallen is opname aangewezen:

- parasitemie-index <2% , niet voldoende aan de onder **A** genoemde criteria
- parasitemie-index 2 - 5% zonder complicaties: verpleging op afdeling mogelijk;
- parasitemie-index >5 %: overleg internist-achterwacht c.q. dienstdoend infectioloog en IC-arts;
- bij complicaties of parasitemie-index >10 %: IC opname.

1. Klinische behandeling met orale middelen is verantwoord indien de parasitemie-index <2 %, patiënt niet braakt en bij ontbreken van complicaties.

2. Bij braken, parasitemie-index >2 % of complicaties is - onafhankelijk van regio – iv therapie geïndiceerd. Eerste keus: i.v. artesunaat. Dosering: 2,4 mg/kg op t=0, 12 en 24 uur en daarna 1 xdd. Na 3 à 4 dagen overgaan op oraal schema zoals boven bij A aangegeven. N.B.: artesunaat is in Nederland niet geregistreerd. Middel is echter op artsenverklaring te verkrijgen en staat op voorraad in de ziekenhuisapotheek van het UMCG.

All measurements and assessments done on entry to study. A single criterion, in addition to asexual *P falciparum* parasites on the peripheral blood film, was sufficient.

- Glasgow coma scale <11/15 in adults, or Blantyre coma scale  $\leq$ 3/5 in children
- Shock, as assessed by admitting physician (low blood pressure and cool peripheries)
- Blood bicarbonate <15 mmol/L
- Haematocrit <20% and *P falciparum* parasitaemia >100 000/ $\mu$ L
- Visible jaundice and *P falciparum* parasitaemia >100 000/ $\mu$ L
- Blood urea nitrogen >17 mmol/L
- Asexual *P falciparum* parasitaemia >10%.
- Plasma glucose <2.2 mmol/L
- Respiratory distress (>32 breaths per min)

Dondorp A, et al. *Lancet* 2005;366(9487):717-25

3. Tweede keus en 1<sup>e</sup> keus bij zwangeren is intraveneus kinine (kinine-dihydrochloride). Bij parasitemie-index 2-5%: kinine i.v. Bij parasitemie-index >5%: kinine i.v. met oplaaddosis; dan wegens cardiotoxiciteit opname op IC; geen oplaaddosis indien <12 uur tevoren kinine of mefloquine is gebruikt. Dosering: oplaaddosis 20 mg/kg (max 1800 mg) in 4 uur (alternatief, b.v. bij cerebrale malaria: 7 mg/kg in 30 min) gevolgd door 30 mg/kg/24 uur (max 1800 mg) opgelost in NaCl 0,9 % continu i.v. via infuuspomp, of 3 dd 10 mg/kg (max. 600 mg) in 4 uur (te snelle infusie kan ernstige gevolgen hebben). Doorgaan tot voldaan wordt aan criteria voor orale therapie ( zie boven), dan therapie afmaken volgens schema als boven onder A.
4. Alternatief bij patiënten met niet-ernstige malaria die braken en bij patiënten met een parasitemie-index 2-5% zonder complicaties: intramusculair artemotil (Artecef®). In Nederland geregistreerd voor kinderen t/m 16 jaar, voor volwassenen alleen op individuele basis na toestemming van patiënt of begeleider. Zie opmerking bij Inleiding. Dosering: opladen met 4,8 mg/kg i.m. gelijk verdeeld over beide bovenbenen, na 6, 24, 48 en 72 uur 1,6 mg/kg i.m. (1 ml ampullen artemotil à 50 mg/ml of 150 mg/ml). Indien klinisch verantwoord na 24 of 48 uur overgaan op orale therapie volgens schema als boven onder A.

#### **Bewaking/controles:**

- RR, pols, ademhaling, bewustzijn, diurese, CAVE overhydratie/longoedeem;
- lab (zie boven), mn glucose ivm risico hypoglykemie tgv malaria èn kinine;
- QT-tijd: 10 - 15 % verlenging is te verwachten;
- initiële parasitemie-index >5 %: 2 dd dikkedruppelonderzoek tot een overtuigende daling is bereikt, daarna 1 dd tot negatief;
- erythrocytaferese overwegen bij parasitemie-index >10%, coma, DIC of acute nierinsufficiëntie (protocol op ICB);
- trombocytentransfusie alleen bij hemorrhagische diathese, en dan nog alleen bij voorgenomen ingrepen;
- cave secundaire/bijkomende gramnegatieve sepsis.

**Poliklinische follow up:** alleen op indicatie.

#### **Literatuur:**

SEAQUAMAT group. Artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomised trial.

*Lancet* 2005;366:717-25

Griffith KS, et al. Treatment of malaria in the United States. A systematic review. *JAMA* 2007;297:2264-77

Laloo DG, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infection* 2007;54:111-21.

Nieuwenhuis JA, et al. Automated erythrocytapheresis in severe falciparum malaria: a critical appraisal. *Acta Tropica* 2006;98:201-6

Nosten F, White NJ. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:181-92.

Kager PA. Behandeling van malaria tropica. *NTvG* 2007;151: 2192-3

## **MALARIA TERTIANA**

**Verwekker:** *P. vivax* of *P. ovale*

### **NOTA BENE**

- malaria tertiana kan een 'uitgestelde eerste aanval' betreffen: d.w.z tot enige jaren na verlaten endemisch gebied kan de malaria-aanval optreden
- malaria tertiana kent na adequate behandeling recidieven vanuit hypnozoïeten ('slaapcellen') in de lever en moet daarom 'nabehandeld' worden
- *P. vivax* uit Zuidoost-Azië, m.n. Irian Jaya (West Papoea), Papoea Nieuw Guinea en Indonesië is soms chloroquineresistent

### **Diagnostiek:**

Zie bij malaria tropica

### **Therapie:**

opname meestal niet nodig

- Chloroquine base 25 mg/kg totaal; op dag 1, 2 en 3 resp. 10, 10 en 5 mg/kg (Nivaquine® tab à 100 mg)
- *P. vivax* uit Irian Jaya (West Papoea), Papoea Nieuw Guinea en Indonesië:
  - Atovaquon / Proguanil 250/100 mg (Malarone®) 1 dd 4 tbl gedurende 3 dagen. Met vetrijk voedsel innemen
  - Alternatief: mefloquine eenmalig 10 mg/kg

### **Nabehandeling:**

Aansluitend Primaquine<sup>1,2</sup> base per os: 1 dd 0.5 mg/kg, maximaal 1 dd 30 mg base gedurende 14 dagen.

<sup>1</sup>Primaquine capsules FNA 15, 22.5 of 30 mg.

<sup>2</sup>Primaquine niet voorschrijven bij ernstige G6PD-deficiëntie (<10% van normale waarde). Tevoren hierop testen. G6PD-deficiëntie komt vooral voor bij mensen van mediterrane, Afrikaanse of Aziatische afkomst of bij mensen die oorspronkelijk uit het Midden-Oosten komen. Prevalentie Noord-Europese bevolking 0,1%. Primaquine ook niet voorschrijven tijdens zwangerschap.

**Poliklinische follow-up:** alleen op indicatie

### **Literatuur:**

Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004;39:1336-45

Griffith KS, et al. Treatment of malaria in the United States. A systematic review. *JAMA* 2007;297:2264-77

Dors N, et al. Glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie: klinische presentatie en uitlokkende factoren. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1029-33

## **MALARIA QUARTANA (zeldzaam)**

**Verwekker:** *P. malariae*

### **NOTA BENE**

- \* malaria quartana kan een 'uitgestelde eerste aanval' betreffen: d.w.z tot (veel) jaren na verlaten endemisch gebied kan de malaria-aanval optreden
- \* malaria quartana kent geen recidieven na adequate behandeling en behoeft dus geen nabehandeling.

**Diagnostiek:**

Zie bij malaria tropica

**Therapie:** chloroquine per os: schema zie bij malaria tertiana.

**Poliklinische follow-up:** alleen op indicatie.

**APENMALARIA** (zeer zeldzaam)

**Verwekker:** *P. knowlesi*

**NOTA BENE**

\* zoönose, alleen in regenwoud Zuidoost Azië: Sarawak (Maleisisch Borneo), Thailand, Birma, Singapore en de Filippijnen)

\* kent een 24 uurs asexuele cyclus

\* kan ernstig verlopen, parasitemie-index kan >5% zijn

**Diagnostiek:**

Zie bij malaria tropica, morfologisch gelijkend op *P. malariae*

**Therapie:**

Ongecompliceerde gevallen: chloroquine per os: schema zie bij malaria tertiana.

Gecompliceerde c.q. ernstige infecties: zie schema ernstige malaria tropica, 1<sup>e</sup> keus: artesunaat

**Literatuur:**

*Van Hellemond JJ, Van Genderen PJ. Apenmalaria in Nederland bij een reiziger uit Maleisië. Ned Tijdschr Geneesk 2010; 154:A1353*

22 februari 2010