



STAATSTOEZICHT OP DE VOLKSGEZONDHEID
Inspectie voor de Gezondheidszorg

INFECTIEZIEKTEN BULLETIN

jaargang 17 nummer 07 2006 (pagina 249 - 252)

Malariameldingen in 2005:

Evaluatie van de richtlijnen van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering (LCR) voor malariaprofylaxe

G.J.B. Sonder^{a,*}, S.M. van der Plas^b

a) Arts, bioloog. Hoofd bureau LCR, namens de leden van de LCR Malariawerkgroep*

b) Epidemioloog Projectgroep Signalering en Surveillance, RIVM-CIE e-mail: simone.van.der.plas@rivm.nl

Samenvatting

Malaria is sinds 1999 een meldingsplichtige ziekte groep C. In januari 2005 zijn op verzoek van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering (LCR) een aantal vragen toegevoegd aan het vrijwillige deel van de melding. Het doel was om meer inzicht te krijgen in het vóórkomen van malaria in Nederland bij mensen die volgens de LCR-richtlijnen profylaxe hebben gebruikt en om de LCR-richtlijnen te evalueren. De richtlijnen zijn gericht op het voorkómen van malaria veroorzaakt door *P. falciparum*. De evaluatie werd verricht op basis van alle meldingen met de eerste ziektedag in 2005. In 2005 werden 288 gevallen van malaria gemeld. Vijfenzeventig (26%) malariapatiënten gebruikten chemoprotylaxe. In totaal pasten 32 (11%) patiënten chemoprotylaxe toe volgens de LCR-richtlijnen, maar kregen desondanks toch malaria. In 8 gevallen was dit malaria veroorzaakt door *P. falciparum*. Van deze 8 patiënten gebruikten 4 een tweede keus middel waar veel resistentie tegen bestaat. Bij 1 patiënt werd geen mefloquine in het bloed aangetroffen. Van de

Malaria notifications in 2005: Evaluation of LCR-guidelines for malaria prophylaxis

In The Netherlands, malaria is a notifiable disease in group C since 1999: the laboratory where the patient tested positive has to report the test results, together with a few demographic data, to the National Center for Disease Control (CIb). Since January 2005, the National Coordination Center for Travelers Health Advice (LCR) added some questions to the voluntary part of these reports in order to obtain more insight in the prevalence of malaria in people who used prophylaxis according to the LCR guidelines, and to evaluate these guidelines. The goal of the LCR guidelines is to prevent malaria caused by *P. falciparum*. All reported cases with a disease onset date in 2005 were evaluated. In 2005, 288 cases of malaria were reported. Seventy-five (26%) malaria patients used chemoprophylaxis. In total, 32 (11%) contracted malaria despite the use of chemoprophylaxis according to the LCR guidelines. Eight of these cases concerned

overige 3 patiënten kon geen resistentieonderzoek worden verricht, omdat geen dikkedruppelpreparaat of EDTA-bloed was bewaard. Bij de overige malariagevallen ging het waarschijnlijk om een uitgestelde eerste aanval, die door de huidige chemoprofylaxe niet kan worden voorkomen. Op basis van deze gegevens is er geen reden de bestaande LCR-richtlijnen te herzien. Aanbevolen wordt om bij een doorbraak door profylaxe veroorzaakt door *P. falciparum*, de serumconcentratie van chloroquine of mefloquine te bepalen indien van toepassing, en EDTA-bloed te bewaren voor bevestiging van de species en resistentieonderzoek.

malaria caused by *P. falciparum*. Four of these had used second choice chemoprophylaxis, to which parasitic resistance is common. In the blood sample of one patient no mefloquine was detected. Of the other three, the thick smear or EDTA blood was not available for resistance tests. Most likely, all other cases had a delayed onset malaria, which cannot be prevented by the currently available chemoprophylaxis. Based on these data, we conclude that the LCR guidelines are still valid. It is advised that in cases of breakthrough malaria caused by *P. falciparum* blood samples are taken to determine chloroquine or mefloquine levels where applicable, and to save EDTA blood for molecular confirmation of the species and determination of resistant parasites.

Malaria is een meldingsplichtige ziekte uit groep C. Indien sprake is van een passend klinisch beeld en aanwezigheid van malariaparasieten in het diagnostisch materiaal, dan dient het betreffende laboratorium dit, conform de Infectieziektenwet, te melden aan de GGD. Naar schatting wordt tweederde van het werkelijke aantal zieken gerapporteerd.¹

De GGD levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten aan het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Naast demografische gegevens, de eerste ziektedag en de risicogroep waartoe een patiënt behoort, worden gegevens verstrekt over de gevonden Plasmodium-species, het meest waarschijnlijke land van besmetting en het gebruik van malariaprofylaxe, al dan niet volgens de richtlijnen van het LCR (Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing).²

De LCR-richtlijnen voor profylaxe van malaria zijn gericht op het voorkomen van malaria veroorzaakt door *P. falciparum*, de gevaarlijke vorm van malaria die onbehandeld in enkele dagen tot de dood kan leiden. Zolang profylaxe wordt toegepast kan wel een aanval van malaria tertiana, veroorzaakt door *P. vivax* of *P. ovale*, worden voorkomen, maar na het staken van de profylaxe kan alsnog een uitgestelde eerste aanval optreden vanuit de hypnozoïeten in de lever.³ Geen van de in Nederland geregistreerde profylactische middelen beschermt hiertegen.⁴ Vierdedaagse koorts veroorzaakt door *P. malariae* wordt bij trouw gebruik voorkomen. Bij deze *Plasmodium*-soort worden, net als bij *P. falciparum* geen hypnozoïeten gevormd.

Uitbreiding vrijwillige aangifte 2005

Om meer inzicht te krijgen in het vóórkomen van malaria in Nederland bij mensen die wel volgens de LCR-richtlijnen profylaxe hebben gebruikt, zijn op verzoek van de Malariawerkgroep van het LCR per 1 januari 2005 een aantal vragen toegevoegd aan het vrijwillige deel van de melding, waaronder een vraag over de laatste dag van inname van de malariaprofylaxe ten opzichte van de eerste ziektedag. Met de 5 GGD'en die in de voorgaande jaren de meeste malariagevallen hadden gemeld werden afspraken gemaakt om te streven naar een zo compleet mogelijke verzameling van gegevens, ook in het vrijwillige deel van de aangifte. Tevens werd gevraagd te streven naar een zo snel mogelijke aangifte, zodat eventueel ontbrekende gegevens nog achterhaald kunnen worden. De extra vragen werden in Osiris opgenomen zodat ook meldingen van GGD'en uit andere regio's, waarmee geen afspraken werden gemaakt, kunnen worden meegenomen in de evaluatie. Daarnaast werd aan de betreffende ziekenhuizen gevraagd om, als zich een geval van malaria

veroorzaakt door *P. falciparum* voordeed onder gebruik van mefloquine, een mefloquinespiegel te bepalen en, indien van toepassing, EDTA-bloed van patiënt te bewaren voor speciebevestiging en resistentieonderzoek door middel van PCR.

Malaria-aangiften

In 2005 werden 288 gevallen (68% mannen) van malaria gemeld. Hiermee lijkt de sterke afname van het aantal gevallen per jaar die sinds 2000 is begonnen, zich te hebben gestabiliseerd.⁵ Ongeveer de helft (140, 49%) was in de leeftijd van 30-49 jaar en 45% (n=129) was immigrant of vluchteling en 27% (n=77) was toerist en/of bezocht familie in het buitenland.

Plasmodium species

In de meerderheid van de gevallen (224,78%) werd *P. falciparum* aangetoond. *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae* werden in respectievelijk 34 (12%), 19 (7%) en 7 (2%) gevallen gediagnosticeerd. Eenmaal werd een co-infectie van *P. falciparum* en *P. ovale* vastgesteld. Eén persoon overleed als gevolg van infectie door *P. falciparum*. Dit betrof een Europese student die na 1,5 jaar in Ghana te zijn geweest op bezoek was in Nederland. Zij had geen chemoprophylaxe genomen. Op de eerste ziektedag startte de patiënte op eigen initiatief met 1 maal daags 1 tablet atovaquon-proguanil (Malarone®). Enige dagen later werd zij in het ziekenhuis opgenomen waar de verwekker werd vastgesteld. Drie weken later overleed de patiënt aan complicaties van malaria. Van 3 gevallen was de verwekker onbekend.

Land van besmetting

Van alle malariagevallen geïnfecteerd door *P. falciparum* noemden 207 patiënten (92%) een Afrikaans land als meest waarschijnlijke land van besmetting. Hiervan werd het meest frequent Ghana (73 gevallen, 35%) en Nigeria (33 gevallen, 16%) genoemd. Vijf procent van de *P. falciparum*-gevallen werd besmet in Azië: Afghanistan (1 geval), India (2), Indonesië (8) en 1% in Zuid-Amerika: Brazilië (1), Suriname (2). Infectie met *P. vivax* werd in de meerderheid van de gevallen (n=24, 71%), opgelopen in landen in Azië: India (5), Indonesië (7), Pakistan (1), Papoea-Nieuw-Guinea (10), Thailand (1)), echter ook landen in Zuid- en Midden-Amerika (5) en Afrika (5). De malariagevallen veroorzaakt door *P. ovale* en *P. malariae* werden voornamelijk in diverse Afrikaanse landen opgelopen: alleen Ghana (*P. ovale*: 5 gevallen; *P. malariae*: 2 gevallen) en Guinee (*P. ovale*: 2 gevallen) werden meer dan 1 keer genoemd als meest waarschijnlijk land van besmetting. Een enkel geval van *P. malariae* en *P. ovale* werd opgelopen in respectievelijk Suriname en Papoea-Nieuw-Guinea.

Gebruik van malariaprofylaxe

Vijfenzeventig van de 288 malariapatiënten (26%) gebruikten chemoprophylaxe. Echter, meer dan de helft (43, 57%) week daarbij af van de LCR-richtlijn.

In totaal hadden 32 patiënten (11%) chemoprophylaxe volgens de LCR-richtlijnen toegepast, maar kregen desondanks toch malaria. Hieronder worden deze gevallen van malaria per *Plasmodium*-species, naar chemoprophylaxe en land van besmetting besproken.

Malaria veroorzaakt door *P. falciparum*

Bij trouw gebruik van de aanbevolen malariaprofylaxe behoort malaria tropica veroorzaakt door *P. falciparum* te worden voorkomen. Desondanks werden in 2005 8 gevallen van deze vorm van malaria gemeld bij mensen die profylaxe hadden gebruikt, 7 verbleven ten tijde van de besmetting in Afrika en 1 in Indonesië (zie tabel 1a). Zes van hen kregen malaria tijdens het gebruik van profylaxe, 1 een week na het staken van mefloquine en bij 1 was de relatie tussen het gebruik van het profylacticum en het begin van de malaria niet geregistreerd.

Vier van deze personen hadden de combinatie proguanil met chloroquine gebruikt, terwijl zij reisden naar gebieden met multipiele resistentie. Het gebruik van deze combinatie wordt in deze gebieden uitsluitend aangeraden als tweede keus, bijvoorbeeld aan mensen die bijwerkingen hebben gehad van

andere middelen, of aan zwangere vrouwen die geen mefloquine kunnen (of willen) toepassen. Drie van de 8 gevallen liepen malaria tropica op in Ghana tijdens het gebruik van mefloquine; alle 3 waren van

Ghanese afkomst. Slechts bij 1 van de 3 werd bij het stellen van de diagnose een mefloquinespiegel bepaald; er werd geen mefloquine gevonden. Gezien de lange halfwaardetijd had deze patiënt dus geen mefloquine ingenomen, of niet volgens voorschrift. Van de overige 2 patiënten werd helaas geen mefloquinespiegel bepaald.

Eén van de 8 gevallen kreeg malaria tropica tijdens het gebruik van atovaquon/proguanil na een verblijf in Kenia. Navraag bij patiënt leerde dat hij zeer nauwkeurig dagelijks zijn medicijnen had ingenomen, en dat hij tijdens zijn verblijf niet ziek was geweest. Helaas was van patiënt geen dikke druppel of bloed bewaard zodat er geen bevestiging van de *Plasmodium*-species of resistentiebepaling door middel van PCR kon worden uitgevoerd. Resistentie van *P. falciparum* voor atovaquon/proguanil is bij profylactisch gebruik nog niet overtuigend beschreven, maar wel bij behandeling. Of de malaria in dit geval werd veroorzaakt door resistentie of door een slechte medicijnopname in het bloed is niet meer te achterhalen.

Tabel 1a. Gemelde malariagevallen in 2005 door *P. falciparum* bij personen die chemoprofylaxe hadden toegepast volgens de LCR-richtlijn, naar type chemoprofylaxe en land van besmetting.

| Chemoprofylaxe | | | | | |
|----------------|--------------|---------------------|------------|-----------------------|--------|
| Continent | Land | Atovaquon/Proguanil | Mefloquine | Proguanil Chloroquine | Totaal |
| Afrika | Burkina Faso | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | Ghana | 0 | 3 | 1 | 4 |
| | Guinee | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | Kenia | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Azië | Indonesië | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Totaal | | 1 | 3 | 4 | 8 |

Malaria veroorzaakt door *P. vivax*

Veertien mensen liepen malaria veroorzaakt door *P. vivax* op, 11 hadden hun infectie opgelopen in Zuidoost-Azië, 2 in Zuid- of Midden-Amerika en 1 in Afrika (zie tabel 1b). Bij 10/14 (71%) lag de eerste ziektedag meer dan 4 weken na de laatste profylaxe-inname, bij de overige 4 bestond onzekerheid over de eerste ziektedag of de laatste profylaxe-inname. Het gaat in deze gevallen waarschijnlijk om een uitgestelde eerste aanval vanuit de hypnozoïeten in de lever, en niet om resistente malariaparasieten.

Tabel 1b. Gemelde malariagevallen in 2005 door *P. vivax* bij mensen die chemoprofylaxe hadden gebruikt volgens de LCR-richtlijn, naar type chemoprofylaxe en land van besmetting.

| Chemoprofylaxe | | | | | | | |
|----------------|---------------------|---------------------|-------------|------------|-----------------------|-----------|--------|
| Continent | Land | Atovaquon/Proguanil | Doxycycline | Mefloquine | Proguanil Chloroquine | Proguanil | Totaal |
| Afrika | Namibië | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Amerika | Brazilië | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | Dominicaanse Rep. | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Azië | Indonesië | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| | Papoea-Nieuw-Guinea | 1 | 2 | 2 | 0 | 2 | 7 |

| | | | | | | | |
|--------|--|---|---|---|---|---|----|
| Totaal | | 2 | 3 | 5 | 1 | 3 | 14 |
|--------|--|---|---|---|---|---|----|

Malaria veroorzaakt door *P. ovale*

Acht mensen liepen malaria veroorzaakt door *P. ovale* op, allen in Afrika (zie tabel 1c). Bij 5 van de 8 lag de eerste ziektedag 6 weken of langer na de laatste profylaxe-inname, en bij 1 was dit niet duidelijk geregistreerd. Het gaat in deze gevallen dus waarschijnlijk om een uitgestelde eerste aanval. In 2 gevallen werd malaria gemeld tijdens het gebruik van profylaxe: 1 keer was dit tijdens mefloquinegebruik en 1 keer tijdens doxycyclinegebruik. In beide gevallen is niet met zekerheid te zeggen of het gaat om resistente parasieten. Bij het geval tijdens mefloquinegebruik is het niet zeker of een voldoende hoge mefloquinespiegel in het bloed aanwezig was. Ook bij het geval tijdens doxycyclinegebruik is dit niet gemeten. Bekend is dat verschillende andere medicijnen en zuivelproducten de resorptie van doxycycline kunnen verminderen. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor deze doorbraak door de profylaxe.

Tabel 1c: Gemelde malaria gevallen in 2005 door *P. ovale* bij mensen die chemoprofylaxe hadden gebruikt volgens de LCR-richtlijn, naar type chemoprofylaxe en land van besmetting.

| Chemoprofylaxe | | | | | | |
|----------------|---------------------|---------------------|-------------|------------|--------|--------|
| Continent | Land | Atovaquon/Proguanil | Doxycycline | Mefloquine | Overig | Totaal |
| Afrika | Ethiopië | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | Ghana | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | Guinee | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Madagaskar | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | Siërra Leone | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Azië | Papoea-Nieuw-Guinea | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Onbekend | Onbekend | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Totaal | | 2 | 3 | 5 | 1 | 14 |

Malaria veroorzaakt door *P. malariae*

Ondanks juist profylaxegebruik werden 2 gevallen van malaria gemeld veroorzaakt door *P. malariae*. Eén patiënt had proguanil en chloroquine gebruikt en had de infectie opgelopen in Kameroen. Van deze patiënt waren geen gegevens bekend over de eerste ziektedag ten opzichte van de laatste profylaxe-inname. Resistentie van *P. malariae* tegen chloroquine is niet beschreven. Mogelijk is daarom een slechte compliantie een betere verklaring. De andere patiënt had de infectie opgelopen in Kenia en had atovaquon/proguanil gebruikt. De ziekteverschijnselen traden op 6 weken na de laatste profylaxe-inname. In tegenstelling tot *P. vivax* en *P. ovale* maakt *P. malariae* geen hypnozoïeten en komt bij deze vorm dus geen uitgestelde eerste aanval voor. Waarschijnlijk gaat het hier om een uitgestelde eerste aanval van *P. vivax* of *P. ovale*, met een misclassificatie in het laboratorium.

Conclusies

Toevoeging van extra vragen aan het vrijwillige deel van de aangifte sinds 2005 levert een duidelijker beeld op van importmalaria in Nederland met betrekking tot doorbraken ten gevolge van resistente *Plasmodia*. Voor zover uit de beschikbare gegevens van 2005 is af te leiden, zijn geen resistente malariaparasieten geïmporteerd. Op basis van deze gegevens is er geen reden de bestaande LCR-richtlijnen te herzien.

De helft van het aantal malariagevallen veroorzaakt door *P. falciparum* in 2005 onder (anamnestisch)

juist profylaxegebruik, was ontstaan tijdens het gebruik van de combinatie proguanil en chloroquine in multiresistente malariagebieden. Hieruit blijkt het belang voor reizigersadviseurs om aan reizigers naar deze gebieden niet te snel dit tweedekurs middel te adviseren, bijvoorbeeld uit angst voor bijwerkingen of vanwege de kosten. Mede vanwege dit risico heeft de LCR-malariawerkgroep onlangs het advies voor zwangere vrouwen die naar multiresistente malariagebieden reizen herzien. In bepaalde gevallen wordt geadviseerd ook tijdens het eerste trimester van de zwangerschap mefloquine te gebruiken. Onderzoek naar de veiligheid is verricht maar nog niet gepubliceerd.

Uit de aangifte blijkt tevens dat uitgestelde aanvallen van malaria tertiana door de huidige profylactische middelen niet worden voorkomen.

Het verdient aanbeveling om bij doorbraak door profylaxe het dikkedruppelpreparaat, of nog beter EDTA-bloed, van patiënt te bewaren voor speciebevestiging en resistentieonderzoek door middel van PCR. Bovendien is bepaling van de serumconcentratie van chloroquine of mefloquine zinvol indien de patiënt deze middelen volgens de richtlijnen zou hebben toegepast. Het serum moet worden afgenomen in een gelvrije stolbuis. Op deze manier kan een beter inzicht worden verkregen in de import van resistente malariaparasieten in Nederland.

Leden LCR-malariawerkgroep

- Dhr. R.L. Ligthelm, internist, Havenziekenhuis Rotterdam, voorzitter
- Mw. dr. J.A.R. van den Hoek, arts-epidemioloog, GGD Amsterdam
- Mw. dr. M. Keuter, internist, UMC St. Radboud Nijmegen
- Dhr. dr. L.G. Visser, internist, LUMC Leiden
- Mw. A.A. Warris-Versteegen, Inspecteur IGZ
- Mw. dr. J.C.F.M. Wetsteyn, internist, AMC Amsterdam

Literatuur

1. Van Hest NAH, Smit F Verhave JP. Sterke onderrapportage van malaria in Nederland, een vangst-hervangst analyse. *NTvG* 2001; 145(4)175-9
2. Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering. *Malariabulletin* 2005.
3. Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. Delayed onset of malaria. Implications for chemoprophylaxis in Travelers. *N Engl J Med* 2003; 349: 1510-6.
4. Vrouwenraets SME, Kager PA. Malaria ondanks profylaxe. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 1 mei; 148 (18): 904-5.
5. www.rivm.nl GGD surveillance meldingsplichtige infectieziekten.

[Inf. Bulletin Home page](#)

[RIVM Home](#)

Copyright © 2006 RIVM/CIE
Update: 01-08-2006