

Klinisch ondersteunende sector

 Identificatienummer
 UZG-MFC-J011

 Versienummer
 2

 Datum in
 voege

 Pagina
 1 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

Richtlijn

Diagnostiek en behandeling van malaria

	Naam	Functie	Datum	Handtekening
Auteur	Prof. Dr. S. Callens	Algemene inwendige ziekten		
nazicht	Antibioticabeleidsgroep			
machtiging	prof. L. Van Bortel	voorzitter MFC		

Wijzigingen ten opzichte van vorige versie

1. Quinine is voorkeursbehandeling, artesimine wordt een alternatief, met uitgeschreven criteria voor gebruik artesimine (toekomstige RIZIV criteria)
2. Nivaquine wordt niet meer weerhouden voor *Plasmodium vivax*, *ovale of malariae* (van formularium)
3. Symptomen en biochemische afwijkingen van ernstige malaria wordt aangepast.
4. Indicaties voor wisseltransfusie worden beperkt (persisterende of zelfs stijgende parasitemie onder artesimine behandeling is geen indicatie)

Klinisch ondersteunende sector

Identificatienummer
UZG-MFC-J011Versienummer
2Datum in
voegePagina
2 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

Diagnostiek

- De symptomen van malaria zijn vaak niet-specifiek: koorts / zweten / koude rillingen, malaise, spierpijn, hoofdpijn, diarree en hoesten
- Elke patiënt die na terugkeer (4 maanden) uit een malaria endemisch gebied koorts ontwikkelt, is verdacht voor malaria
- Ter exclusie van malaria dient steeds een dikdruppel, bloeduitstrijkje en malaria sneltest te gebeuren
- Wacht niet tot koorts aanwezig is, dikdruppel kan steeds worden afgenomen
- Een zorgvuldige reisgeschiedenis is nodig: land en gebied, met inbegrip tussenlandingen, en de datum van terugkeer
- Vraag na welke malaria profylaxe werd genomen (geneesmiddel, dosis en eventuele vroegtijdige beëindiging). Volledige adherentie aan de profylaxie sluit geen malaria uit!
- Overweeg andere reis-gerelateerde infecties, bijvoorbeeld tyfus, hepatitis, dengue, HIV
- Drie negatieve dikdruppel onderzoeken over een periode van 48 tot 72 uur zijn nodig om malaria uit te sluiten (negatieve sneltesten sluiten niet steeds malaria uit)
- Bij onverklaarde koorts bij terugkeer uit tropen: zeker opname op dient algemene inwendige ziekten/infectieziekten!
- **Malaria profylaxe moet worden gestaakt bij opname in het ziekenhuis**
- **Neem steeds hemoculturen ter exclusie van bacteriëmie, ook in afwezigheid van koorts**
- **Opname op intensieve zorgen, na overleg met intensivist of infectioloog, indien:**
 - a. Cerebrale malaria onafhankelijk van parasitemieof
 - b. Parasitemie tussen 5 en 10% met een of meerdere van de volgende criteria

Klinisch ondersteunende sector

Identificatienummer
UZG-MFC-J011Versienummer
2Datum in
voegePagina
3 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

- Verminderd bewustzijn of convulsies
- Nierfunctiestoornissen (oligurie $<0,5$ ml / kg lichaamsgewicht per uur of creatinine > 2 mg/dL zonder voorafbestaand nierlijden)
- Acidose (pH <7.35 of stijging van lactaat)
- Hypoglycemia (<0.40 g/L)
- Pulmonair oedeem op Rx thorax of gedaalde zuurstofoxygenatie $< 92\%$ bij kamerlucht.
- Hemoglobine ≤ 8 g / dL
- Shock (algiede malaria (afwezigheid van koorts) of BP $<89/60$ mmHg)
- Hemoglobinurie (zonder G6PD deficiëntie)
- INR > 1.5
- aPTT > 60 sec
- Thrombocyten < 80.000

Behandeling

A. Ernstige malaria volwassenen en kinderen

Voorkeursbehandeling of tijdens eerste trimester zwangerschap

Quininedihydrochloride intraveneus: oplaaddosis 20 mg/kg over 4 uur (oplossen in glucose 5%) onder cardiale monitoring, gevolgd door 10 mg/kg over 4 uur IV driemaal per dag (infusie snelheid niet sneller dan 5 mg quinine zout/kg per uur, max 600 mg per toediening).

Quinine kan overgeschakeld worden naar een perorale behandeling van zodra de patiënt dit verdraagt (**Quininesulfaat** 10 mg zout/kg driemaal per dag) en moet gecombineerd worden met **Vibratab**[®] (doxycycline) 200 mg éénmaal per dag of **Dalacin C**[®] (clindamycine) 10 mg base/kg tweemaal per dag peroraal (zwangeren en kinderen < 8 jaar van zodra mogelijk).

Klinisch ondersteunende sector

 Identificatienummer
 UZG-MFC-J011

 Versienummer
 2

 Datum in
 voege

 Pagina
 4 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

De totale behandelingsduur van quinine (IV+PO) bedraagt 7 dagen.

Quinine is niet beschikbaar in de perifere officina, maar wel in de apotheek van UZ Gent.

Alternatief (behalve tijdens eerste trimester zwangerschap)

Malacef[®] (artesunate) 2.4 mg/kg IV bolus (60 mg ampul oplossen met bijgeleverd oplosmiddel (natriumbicarbonaat 5%) en verder verdunnen met 5 ml glucose 5% (niet stabiel, direct als bolus toe te dienen), na 12 uur en nadien dagelijks gedurende 7 dagen (ECG op voorhand, zo QT verlenging¹ onder cardiale monitoring toedienen)

Vibratab[®] (doxycycline) 200 mg peroraal éénmaal daags of **Dalacin C[®]** (clindamycine) 10 mg base/kg tweemaal per dag gedurende 7 dagen peroraal (zwangeren (tweede en derde trimester) en kinderen < 8 jaar)

Indicaties voor het gebruik van artesunaat

Absolute criteria voor het gebruik van IV Artesunaat:

-Parasitemie > 10% (of 400.000/μL)

of

-Minstens aanwezigheid van 3 criteria van ernstige malaria (cfr infra: de criteria met **) met ten minste een vermelding ernstige orgaanstoornis

Overweeg het gebruik van IV Artesunaat:

- (Vermoeden van) cerebrale malaria, zelfs wanneer er minder dan 3 criteria van ernstige malaria (cfr infra: de criteria met **) aanwezig zijn.

of

- Behoeft aan IV toediening (vb blijvend braken), en belangrijke intolerantie of contra-indicatie voor gebruik quinine IV

CRITERIA VOOR ERNSTIGE MALARIA (*) EN/OF ERNSTIG ORGAANFALEN()
 (gebaseerd op uitbreiding van de WHO definitie, 2000)**

1. Tekenen van cerebrale dysfunctie, verminderd bewustzijn of convulsies	**	Eén van de volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Cerebrale malaria – irreversibele coma die niet toe te wijzen is aan enige andere oorzaak bij patiënten met malaria. Coma kan gescoord worden aan de hand van de Blantyre coma scale bij kinderen of de Glasgow coma scale bij volwassenen. - Herhaalde veralgemeende convulsies - Minder uitgesproken bewustzijnsverlies dan bij irreversibele coma. Elke vermindering van het bewustzijn,
--	----	---

¹ Voor QTc cut off waardes: zie laatste blad.

Klinisch ondersteunende sector

 Identificatienummer
 UZG-MFC-J011

 Versienummer
 2

 Datum in
 voege

 Pagina
 5 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

		met in begrip van desoriëntatie , verwardheid, slaperigheid, moet beschouwd worden als cerebrale dysfunctie secundair aan malaria, tot het tegendeel bewezen is.
2. Hyperparasitemie	*	≥4% van de RBC geparasiteerd (of > 200.000 parasieten/μL bloed)
3. Ernstige anemie	*	Hemoglobine (Hb) < 7g/dl of Hematocriet (Ht) <20%
4. Metabole Acidose	**	Eén van de volgende criteria bij bloed analyse: - Bicarbonaat <15 mmol/l - pH < 7,25 - Verhoogde lactaat level > 45mg/dL
5. Acuut renaal falen	**	- Urinaire excretie <400ml/24h - En/of serum creatinine > 2,5mg/dl
6. Gestoorde coagulatie	*	Eén van de volgende criteria: - Spontane bloeding, purpura - Gedissemineerde intravasculaire coagulatie - Laag plaatjes aantal <20.000/μL
7. Hypoglycemie	*	Bloed glucose <40mg/dl
8. Circulatoire collaps	**	Eén van de volgende criteria: - Systolische BD <80mmHg (Volwassenen) of < 60mmHg (kinderen) - Toediening bloeddrukverhogende medicatie
9. Icterus en/of verhoogde lever enzymen	*	Eén van de volgende criteria: - Bilirubine >3mg/dl - ALAT/ASAT >3x bovenste normale limiet
10. Longoedeem of acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) of hypoxie	**	Eén van de volgende criteria: - RX Thorax: Diffuse pulmonaire infiltraten compatibel met longoedeem of ARDS - Arteriële O ₂ Saturatie < 90% of < 60mmHg
11. Macroscopische hemoglobinurie	*	Rode of bruine urine, met dipstick reactie op bloed met RBC < 10/μL in urine microscopy

B. Niet ernstige malaria

a. Kinderen, volwassenen en zwangeren in tweede en derde trimester van zwangerschap

Malaria soort en species identificatie	Behandeling en caveats
---	-------------------------------

Geen gebruik van Malarone[®] profylaxie

Malarone[®] (atovaquon/proguanil)

Wel gebruik van Malarone[®] profylaxie

Eurartesim[®] (dihydroartemisinine/piperaquine) → ECG obligaat ter exclusie van QT verlenging, overweeg malarone zo QT verlengd¹

Klinisch ondersteunende sector

 Identificatienummer
 UZG-MFC-J011

 Versienummer
 2

 Datum in
 voege

 Pagina
 6 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

P. vivax, ovale of malariae (met uitzondering van Zuid-Oost Azië)

 Acute episode: zie hierboven
 Nabehandeling met **A-PQ 30[®]** (primaquinesulfaat) → G6PD deficiëntie bijbepalen bij ontslag uit spoedgevallen

b. Niet ernstige malaria: eerste trimester zwangerschap

Malaria soort en species identificatie

Behandeling en Caveats

Geen definitieve identificatie en geen gebruik van Malarone[®] profylaxie
Quinine en **Dalacin C[®]** (clindamycine) gedurende 7 dagen

P. vivax, ovale of malariae (met uitzondering van Zuid-Oost Azië)
Zie hierboven
 Nabehandeling met **A-PQ 30[®]** (primaquinesulfaat) → G6PD deficiëntie bijbepalen bij ontslag uit spoedgevallen

c. Opvolging

Patiënten met milde malaria dienen niet steeds te worden gehospitaliseerd. Overleg met supervisie van spoed of infectioloog van wacht wie kan ontslaan worden. Bij ontslag naar huis dient steeds een opvolgraadpleging te worden voorzien na één week op de raadpleging algemene inwendige ziekten/infectieziekten.

d. Dosage, gebruik en aandachtspunten antimalaria therapie

i. Malarone[®] (atovaquone 250 mg/proguanil 100 mg)

1. Volwassenen

4 tabletten, met voedsel éénmaal per dag, gedurende drie dagen

2. Kinderen

Malarone[®] voorschrijven, aangepast aan gewicht

Gewicht	Malarone [®]
11 tot 20 kilogram	1 tablet éénmaal per dag gedurende drie opeenvolgende dagen
21 to 30 kilogram	2 tabletten éénmaal per dag gedurende drie opeenvolgende dagen
31 tot 40 kilogram	3 tabletten éénmaal per dag gedurende drie opeenvolgende dagen
> 40 kilogram	Volwassen dosis

Nota:

- Malarone junior wordt enkel gebruikt in de profylaxe, niet in de behandeling van malaria!

Klinisch ondersteunende sector

 Identificatienummer
 UZG-MFC-J011

 Versienummer
 2

 Datum in
 voege

 Pagina
 7 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

- Veiligheid van Malarone® bij kinderen die minder wegen dan 11 kilogram is niet vastgesteld, overweeg Eurartesim® als behandeling

3. Orgaanlijden

Geen dosisaanpassing in nier- of leverlijden nodig

ii. Eurartesim® (dihydroartemisinine 20 mg/piperaquinetetrafosfaat 160 mg)

1. dosering

Lichaams gewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg)		Tabletsterkte en aantal tabletten per dosis
	PQP	DHA	
5 tot <7	80	10	½ x 160 mg/20 mg tablet
7 tot <13	160	20	1 x 160 mg/20 mg tablet
13 tot <24	320	40	1 x 320 mg/40 mg tablet
24 tot <36	640	80	2 x 320 mg/40 mg tabletten
36 tot <75	960	120	3 x 320 mg/40 mg tabletten
75 tot 100	1.280	160	4 x 320 mg/40 mg tabletten
>100	Er zijn geen gegevens waarop een dosisaanbeveling kan worden gebaseerd bij patiënten die >100 kg wegen.		

Wanneer een patiënt binnen 30 minuten na het innemen van Eurartesim braakt, dient de hele dosis opnieuw te worden toegediend; wanneer een patiënt binnen 30 - 60 minuten braakt, dient de helft van de dosis opnieuw te worden toegediend. Opnieuw toedienen van Eurartesim mag slechts één keer worden geprobeerd. Wanneer de tweede dosis wordt uitgebraakt, dient een alternatieve antimalariabehandeling te worden ingesteld.

Wanneer een dosis is overgeslagen, dient hij te worden ingenomen zodra men dit beseft en daarna dient het aanbevolen regime te worden vervolgd tot de volledige behandelingskuur is voltooid

Er zijn geen gegevens over een tweede behandelingskuur.

In een periode van 12 maanden mogen maximaal twee Eurartesim-kuren worden gegeven. Een tweede Eurartesim-behandelingskuur dient niet binnen 2 maanden na de eerste kuur te worden gegeven in verband met de lange eliminatie-halfwaardetijd van piperaquine.

2. QT verlenging

Klinisch ondersteunende sector

Identificatienummer
UZG-MFC-J011Versienummer
2Datum in
voegePagina
8 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

Men dient zo snel mogelijk tijdens de behandeling met Eurartesim een ECG te verkrijgen en ECG monitoring dient te worden toegepast bij patiënten die mogelijk een hoger risico hebben om aritmie te ontwikkelen in verband met QTc-verlenging.

Wanneer het klinisch mogelijk is, dient te worden overwogen een ECG te verkrijgen van alle patiënten voordat de laatste van de drie dagelijkse doses wordt ingenomen en ongeveer 4-6 uur na de laatste dosis, daar het risico van QTc-intervalverlenging tijdens deze periode het hoogst kan zijn.

QTc-intervallen van meer dan 500 ms worden in verband gebracht met een uitgesproken risico van mogelijk levensbedreigende ventriculaire tachy-arritmieën. Daarom dient ECG-monitoring gedurende de volgende 24-48 uur te worden toegepast voor patiënten die een verlenging in deze mate blijken te hebben. Deze patiënten dienen geen volgende dosis Eurartesim te ontvangen en voor hen dient een alternatieve antimalariabehandeling te worden ingesteld.

3. Nier- of leverfunctiestoornissen

Eurartesim is niet onderzocht bij proefpersonen met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Daarom wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het toedienen van Eurartesim aan deze patiënten.

- **A-PQ 30[®] (Primaquine)**

NB: Bij *vivax malaria* dient A-PQ 30[®] nabehandeling om hypnozoïten in de lever uit te roeien. Hoewel Malarone[®] en artesimine derivaten op de schizonten en merozoïten in de lever ageren, hebben ze geen invloed op de hypnozoïten.

1. **Dosage volwassenen**

Na het uitsluiten van G6PD deficiëntie (dus praktisch altijd op controleconsultatie te starten of bij hospitalisatie), 30 mg per dag gedurende 14 dagen; alternatief (vooral bij milde G6PD deficiëntie): 45 mg éénmaal per week gedurende 8 weken

2. **Dosage kinderen**

Pas te starten na het uitsluiten van G6PD deficiëntie (dus praktisch gezien altijd op controleconsultatie of bij hospitalisatie van enkele dagen), oraal: (reizigers uit Oceanië en Zuid-Oost Azië) 0.5 mg/kg éénmaal per dag gedurende 14 dagen, alle andere gebieden 0,25 mg/kg (maximum dosis: 30 mg/day); alternatief (vooral bij milde G6PD deficiëntie): 45 mg éénmaal per week gedurende 8 weken².

Wisseltransfusie

Er bestaan geen gerandomiseerde vergelijkende studies om een eventueel overlevingsvoordeel na wisseltransfusie aan te tonen, noch zijn er gestandaardiseerde

² *International Travel and Health, Januari 2010, WHO; Guidelines for the treatment of malaria, Second edition, WHO, 2010).*

Klinisch ondersteunende sector

Identificatienummer
UZG-MFC-J011

Versienummer
2

Datum in
voege

Pagina
9 van 9

Diagnostiek en behandeling van malaria.

richtlijnen voor de uitvoering ervan. Met het gebruik van artesimine derivaten bij ernstige malaria is de indicatie voor wisseltransfusie quasi nooit meer aanwezig.

Bij ernstige malaria met

$\geq 5\%$ besmette RBC en orgaanfalen
of
 $\geq 10\%$ besmette RBC zonder orgaanfalen
en
 contra-indicatie voor artesimine

kan wisseltransfusie overwogen worden.

Doel van de wisseltransfusie is de parasitemie te doen dalen tot onder 5%.

Standaard zullen bij hoge parasitemie 5 eenheden PC van 500 nodig zijn om de parasitemie te doen dalen van 30% naar minder dan 10%.

Cave:

- Let op evolutie naar ARDS
- Vullingsstatus nauwgezet controleren!! (Keep them on dry side!)

Bacteriëmie

Bij persisterende koorts of deterioratie (ontwikkelen hypotensie met/of zonder koorts) na 24 uur behandeling, dient breed spectrum antibioticum geassocieerd te worden (na afname extra koppel hemoculturen):

- Volw. Ceftriaxone[®] 2 gr IV 1x maal per dag
- Kinderen: Ceftriaxone[®]: 100 mg/kg/d in 1x per dag

Nota: QT cut off waardes

QTc tijd (ms)	Man	Vrouw
Normaal	≤ 430	≤ 450
Borderline	431-450	451-470
Abnormaal	> 450	> 470