Malaria ondanks profylaxe

Guido Bastiaens, MD, PhD
AIOS Medische Microbiologie

Radboudumc

Casus

- Oktober 2017, spoedeisende hulp
- 54-jarige Nederlandse vrouw met koorts uit de tropen
- **Voorgeschiedenis**
  - 2x diep veneuze thrombose, geduid bij pilgebruik
  - 2004 *P. falciparum* malaria (Sierra Leone)
  - 2011 malaria (Centraal Afrikaanse Republiek)

Casus

- **Anamnese**
  - 2,5 dag geleden
    - Koude rillingen
    - Lichte spierpijn
    - Af en toe misselijk
  - 1 dag geleden
    - Toename klachten
    - Koorts (39,4° C)
    - Forse hoofdpijn en spierpijn
    - 1x gebraakt
    - Klachten lijken op eerdere malaria-episoden (2004 en 2011)

Casus

- **Anamnese**
  - 6,5 week geleden terug uit Centraal Afrikaanse Republiek
  - Verblijf van half jaar
  - Episoden van diarree
  - Geïmpregneerde klamboe
  - Malarone® (atovaquon-proguanil), inname met vet eten
  - Reisvaccinaties compleet



- **Lichamelijk onderzoek**
  - Zieke patiënte
  - Hf 100 bpm, T 39,0° C

Casus

- **Aanvullend onderzoek**
  - Laboratorium:
    - Hb 7.1 mmol/L
    - Leukocyten 5.1 x10^9/L
    - Thrombocyten 118 x10^9/L
    - CRP 14 mg/L
    - LDH 274 U/L
  - X-thorax: geen infiltraten
  - Urinesediment: geen afwijkingen

Casus

- **Werkdiagnose**
  1. Koorts uit de tropen
     - Malaria
     - Amoebenabces
     - Banale infectie (pneumonie, urineweginfectie)

  2. Trombocytopenie
     - Hemolyse
     - Malaria

Casus

- **Beleid**
  - ***Artesunaat i.v.***
    - 2.4 mg/kg, tevens na 12 en na 24 uur, daarna 1dd
  - ***1 L NaCl 0.9%/24u***
  - ***Aanvullend onderzoek***
    - Bloedkweken, urinekweek
    - QBC (avond/nacht)
      - Dubieus positief, zeer weinig trofozoïeten
    - Dikke druppel & uitstrijk (ochtend)
      - Zeer lage parasitemie, species onduidelijk
    - PCR

Casus

- **Beloop**
  - Ochtend: opgeknapt, geen koorts
  - Middag: PCR positief voor *Plasmodium ovale*
    - Advies:
      - Switch naar chloroquine
        - 0 uur: 10 mg/kg
        - 6, 24, 48 uur: 5 mg/kg
  - Avond: ontslag

  - Polikliniek na 1 week:
    - QBC negatief
    - G6PD status en start primaquine 1dd 15mg gedurende 14 dagen
      - 0.25 versus 0.5 mg/kg (*P. vivax* Oost-Azië/Oceanië)

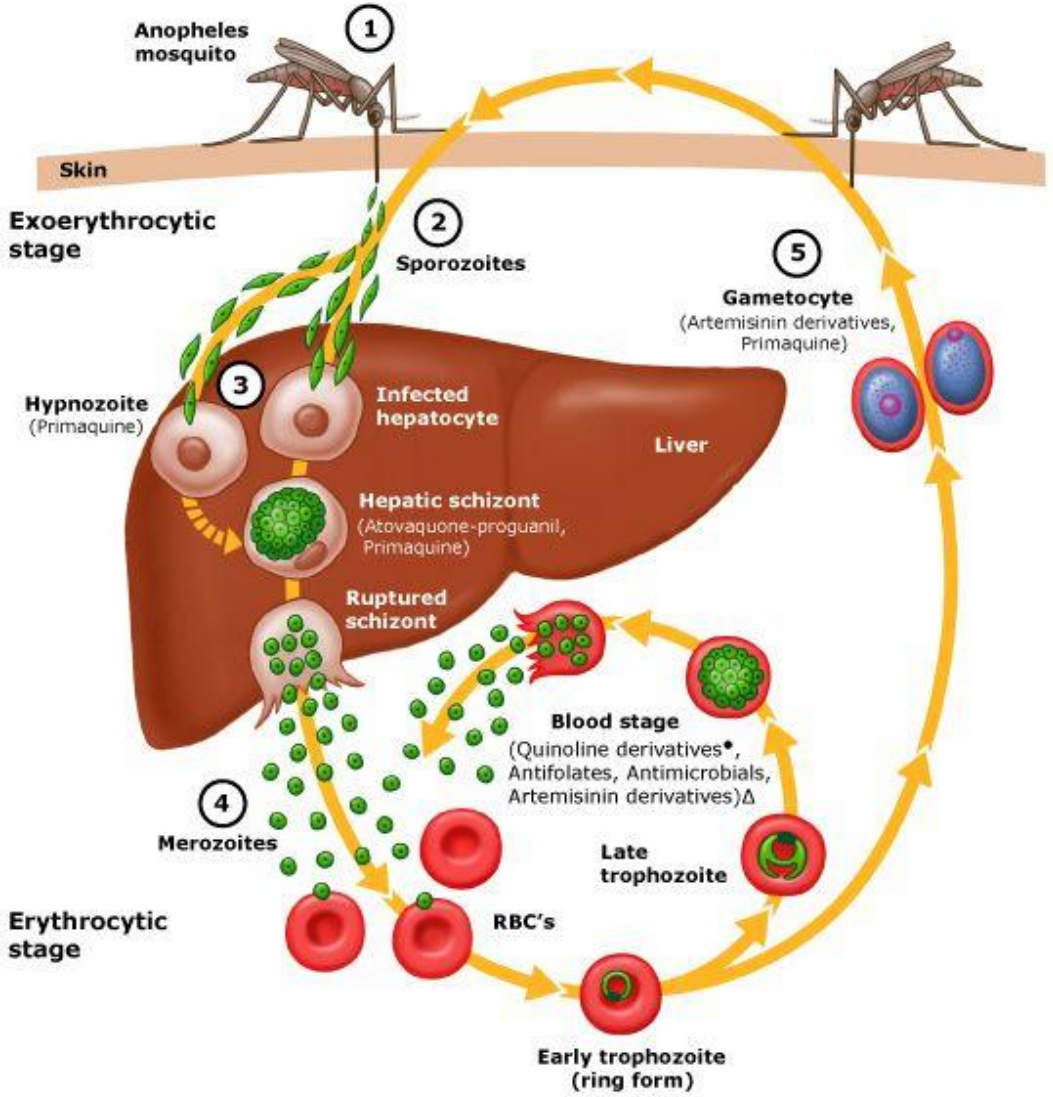
Casus

- Samenvattend *P. ovale* malaria ondanks chemoprofylaxe met atovaquon-proguanil

- *P. ovale*
- Primaquine en G6PD-status
- Profylaxe

P. ovale

- West en Centraal Afrika
- Eilanden aan westelijke zijde van Stille Oceaan
  - Papoea-Nieuw-Guinea
  - Indonesië
  - Filipijnen



Radboudumc

Collins Clin Microbiol Rev 2005

P. ovale

- Kliniek:
  - Milder dan *P. falciparum*
  - Zelden ernstig beloop
  - Lage parasitemie

- Case reports:
  - Pericarditis
  - Acute respiratory distress syndrome
  - Miltruptuur
  - Ernstige thrombocytopenie

Coton Med Trop 2011; Rojo-Marcos Am J Trop Med Hyg 2008; Patel Med J Aust 1993; Strydom Mal J

P. ovale

Table 1 Summary of published cases of severe and complicated *P. ovale* infection

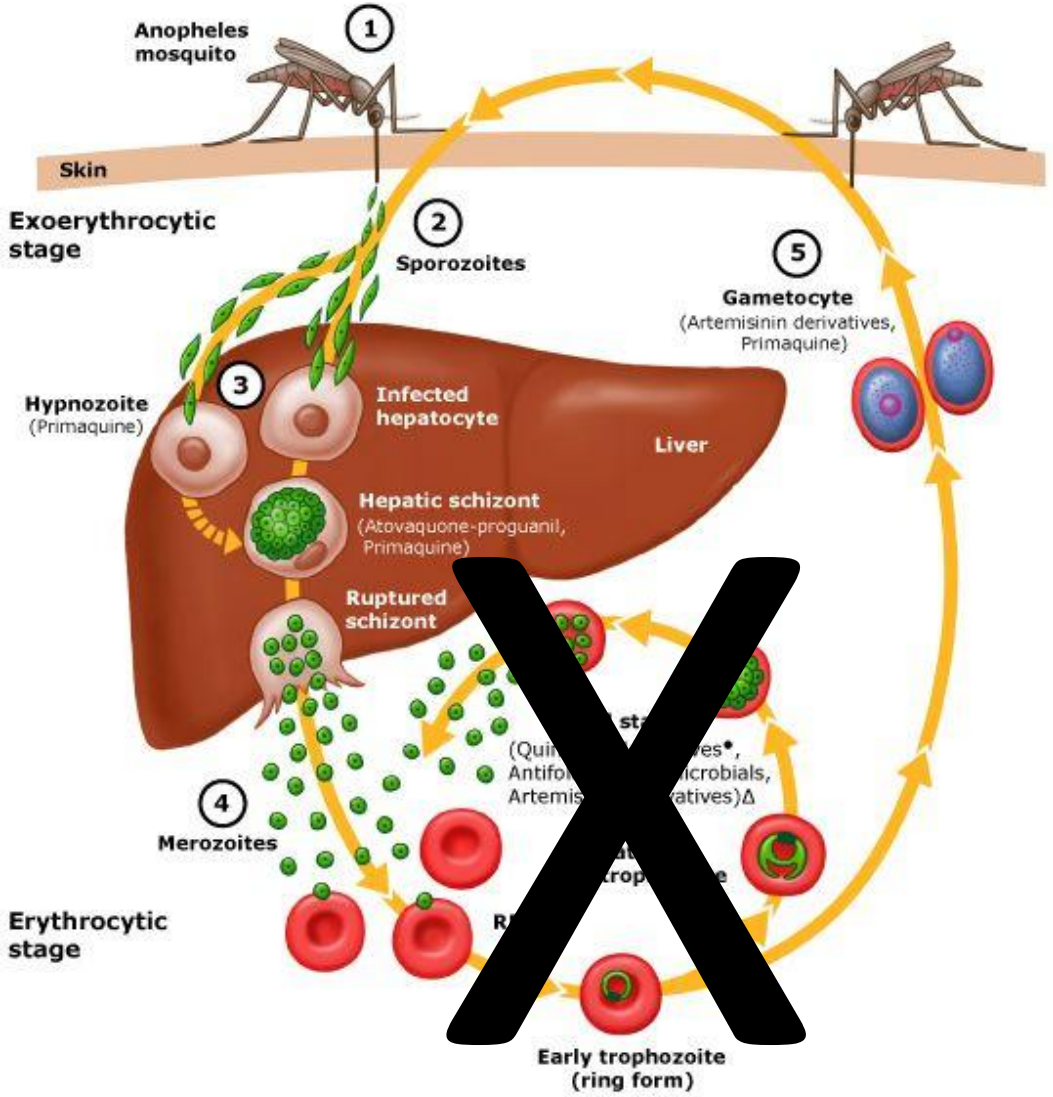
Reference	Patient age	Gender	Medical history	Travel history	Prophylaxis	Time to presentation	Parasitaemia	WHO or other severity criteria	Treatment	Outcome
This case report	42 yr	Male	None	Kalia, Guinea: 6 months ago Mozambique: 1 month ago	None	1-6 months	1.4%	Jaundice, respiratory distress, hypotension, incipient bleeding	IV quinine, 14 days primaquine	Recovered
Lee *et al.* [16]	31 yr	Female	None	Ghana	Mefloquine	10 months	0.1%	ARDS	Chloroquine, 14 days primaquine	Recovered
Rojo Marcos *et al.* [17]	43 yr	Male	Hypertensive, diabetic	Nigeria	None	N/S	6,000/μL	ARDS	Chloroquine, 14 days primaquine	Recovered
Haydoura *et al.* [18]	46 yr	Female	Methylenetetrahydrofolate reductase mutation with secondary portal vein thrombosis	Acquired by transfusion	N/A	1 month following transfusion	1.11%	ARDS	IV quinine and doxycycline, 14 days primaquine	Recovered
Roze *et al.* [19]	24 yr	Male	Tuberous sclerosis	Chad, Ivory Coas	Doxycycline	1 year	0.1%	ARDS	Chloroquine then changed to quinine	Recovered
Lau *et al.* [20]	59 yr	Male	None	Victoria Island, Nigeria	Mefloquine	6 months	0.18%	ARDS, acute renal failure, metabolic acidosis	Chloroquine plus primaquine, changed to quinine, then artesunate	Demised
Hashimi *et al.* [21]	31 yr	Male	Previous pulmonary tuberculosis (20 years ago)	Democratic Republic of Congo	N/S	7 months	0.2%	ARDS	IV quinine	Demised
Facer *et al.* [23]	51 yr	Female	N/S	Ghana	None	12 days	1.8%	Splenic rupture	None	Demised
Patel *et al.* [24]	42 yr	Male	N/S	South and Central Africa	Hydroxychloroquine, discontinued during travel	18 months	N/S	Splenic rupture	Chloroquine and primaquine	Recovered
Cinquetti *et al.* [25]	34 yr	Male	None	Senegal 2002, Ivory Coast 2004	Doxycycline	2-4 years	0.001%	Splenic infarction	IV quinine	Recovered

N/S: Not stated; N/A: not applicable; ARDS: Acute respiratory distress syndrome.

Strydom Mal J 2014

Behandeling

- Chloroquine eerste keus behandeling
- Geen resistentie beschreven

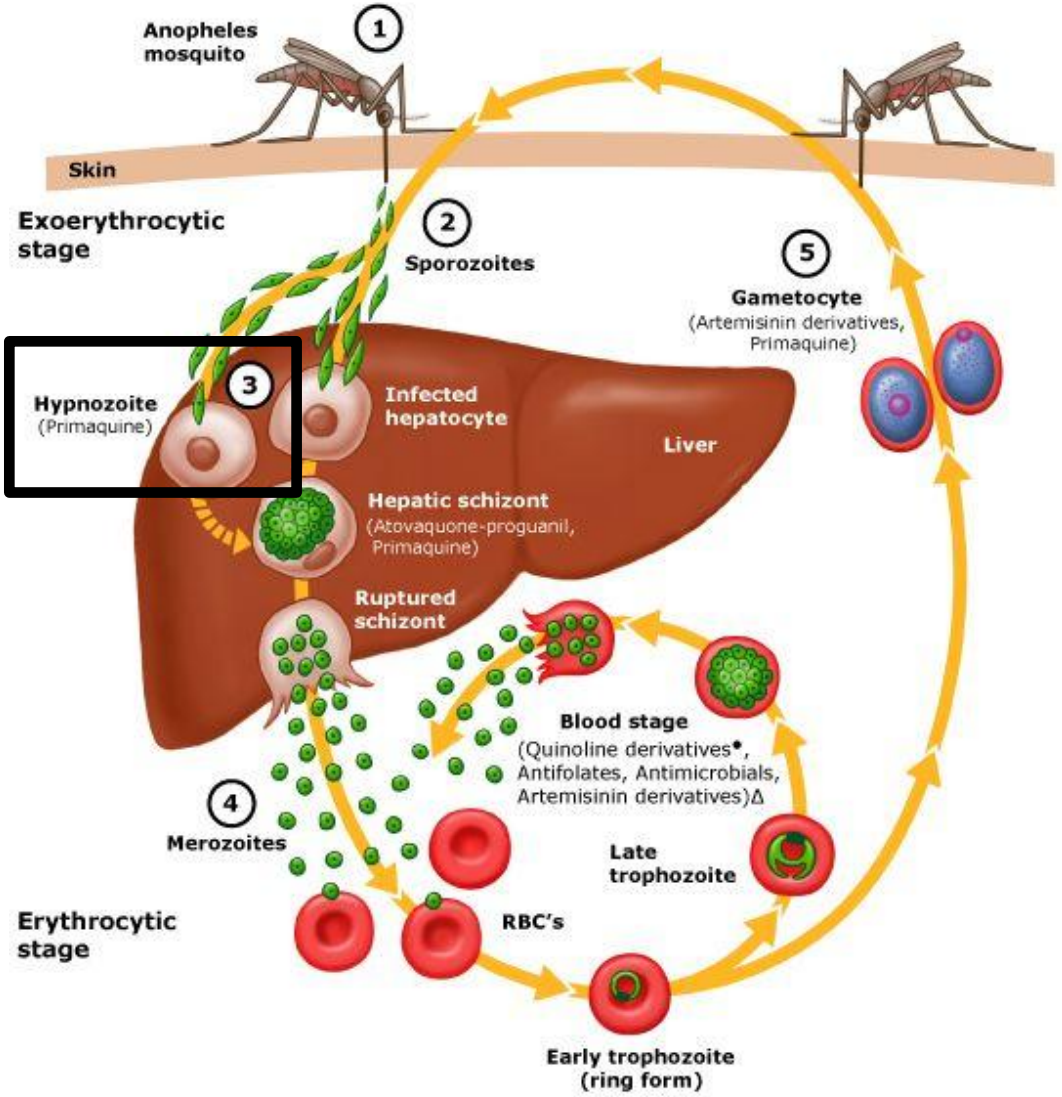


Radboudumc

Guidelines for the treatment of malaria WHO 2015

Behandeling

- Latente vorm
- Relaps beschreven tot 45 maanden na primaire infectie
- Primaquine



Radboudumc

Guidelines for the treatment of malaria WHO 2015; Trager Am J Trop Med Hyg 1963

Behandeling – primaquine

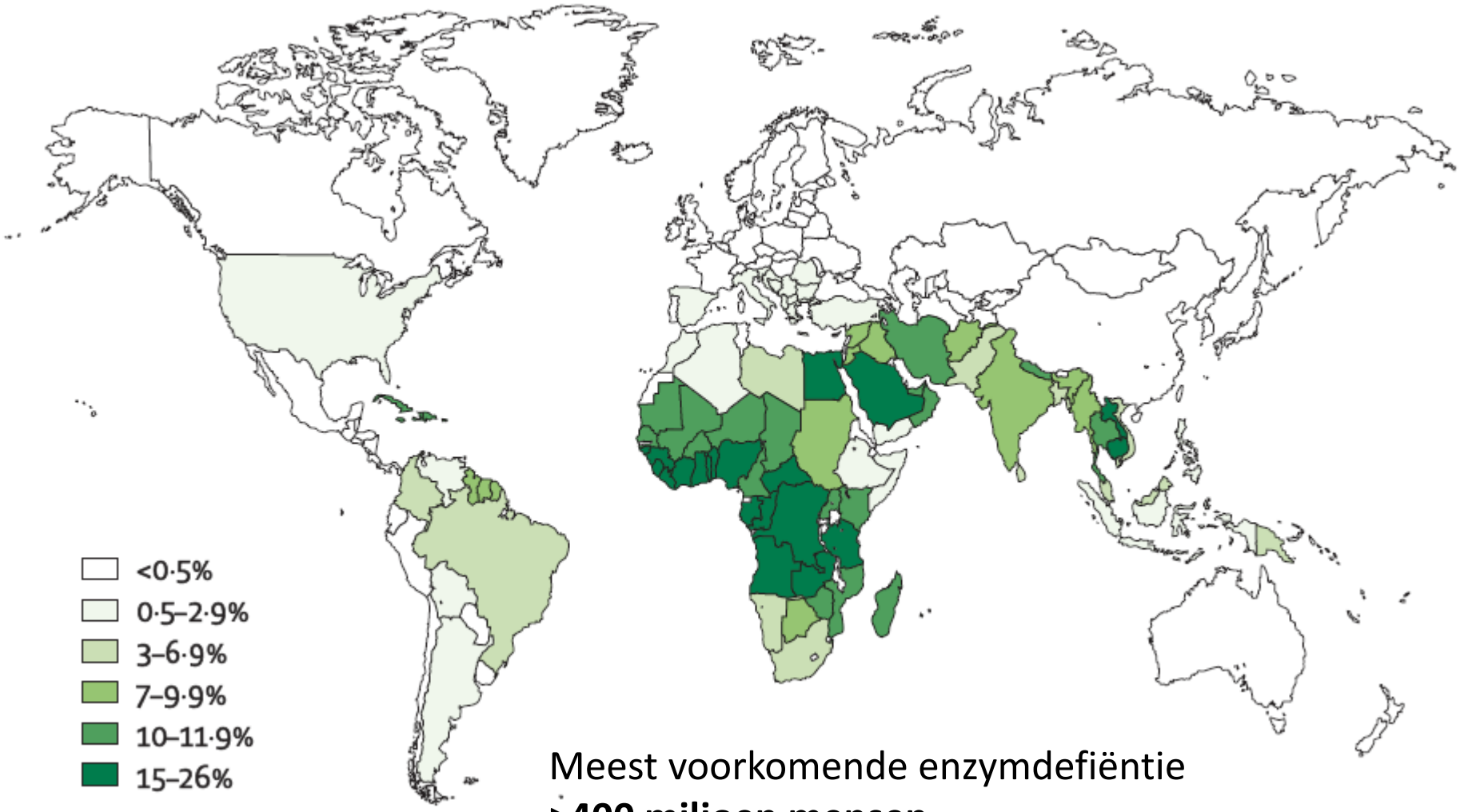
- Dosis-afhankelijke tijdelijke intravasculaire hemolyse in glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) deficiënte individuen



Radboudumc

Baird CID 2004; Cappellini Lancet 2008; Guidelines for the treatment of malaria WHO 2015

G6PD-deficiëntie



Meest voorkomende enzymdefiëntie

>400 miljoen mensen

Cappellini Lancet 2008

G6PD-deficiëntie

- **Class V**
  - Increased enzyme activity (>100%), no clinical sequelae
- **Class IV**
  - Normal activity (60–100%), no clinical sequelae
- **Class III (most common in Africa)**
  - Moderately deficient (10–60% residual enzyme activity): haemolysis with stressors only
- **Class II**
  - Severely deficiency (1–10% residual enzyme activity) with intermittent episodes of haemolytic anaemia
- **Class I**
  - Severely deficiency (<10% residual enzyme activity) with **chronic** haemolytic anaemia

WHO Bull WHO 1989

Behandeling – primaquine

- Ernst van hemolyse bij G6PD-deficiënte individuen afhankelijk van:
  1. Dosis primaquine
  2. Mate van enzymdeficiëntie (G6PD-klasse)
  3. Comorbiditeit

- Primaquine doodt *P. falciparum* gametocyten na ACT

Baird CID 2004; White LID 2013; Gonçalves BMC Med 2016; Dicko LID 2016; Cappellini Lancet 2008

Profylaxe - atovaquon-proguanil

- Profylaxe:
  - Starten: 2 dagen voor aanvang reis
  - Eenmaal daags
  - Stoppen: 7 dagen na terugkomst

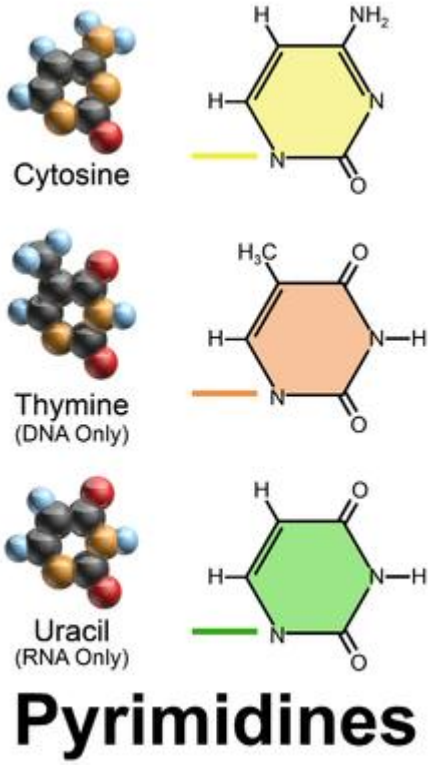
- Eliminatiehalfwaardetijd:
  - Atovaquon: 2-3 dagen
  - Proguanil: 12-15 uur

Profylaxe - atovaquon-proguanil

- Werkingsmechanisme:
  - Biosynthese pyrimidines geremd
    → geen nucleïnezuurreplicatie

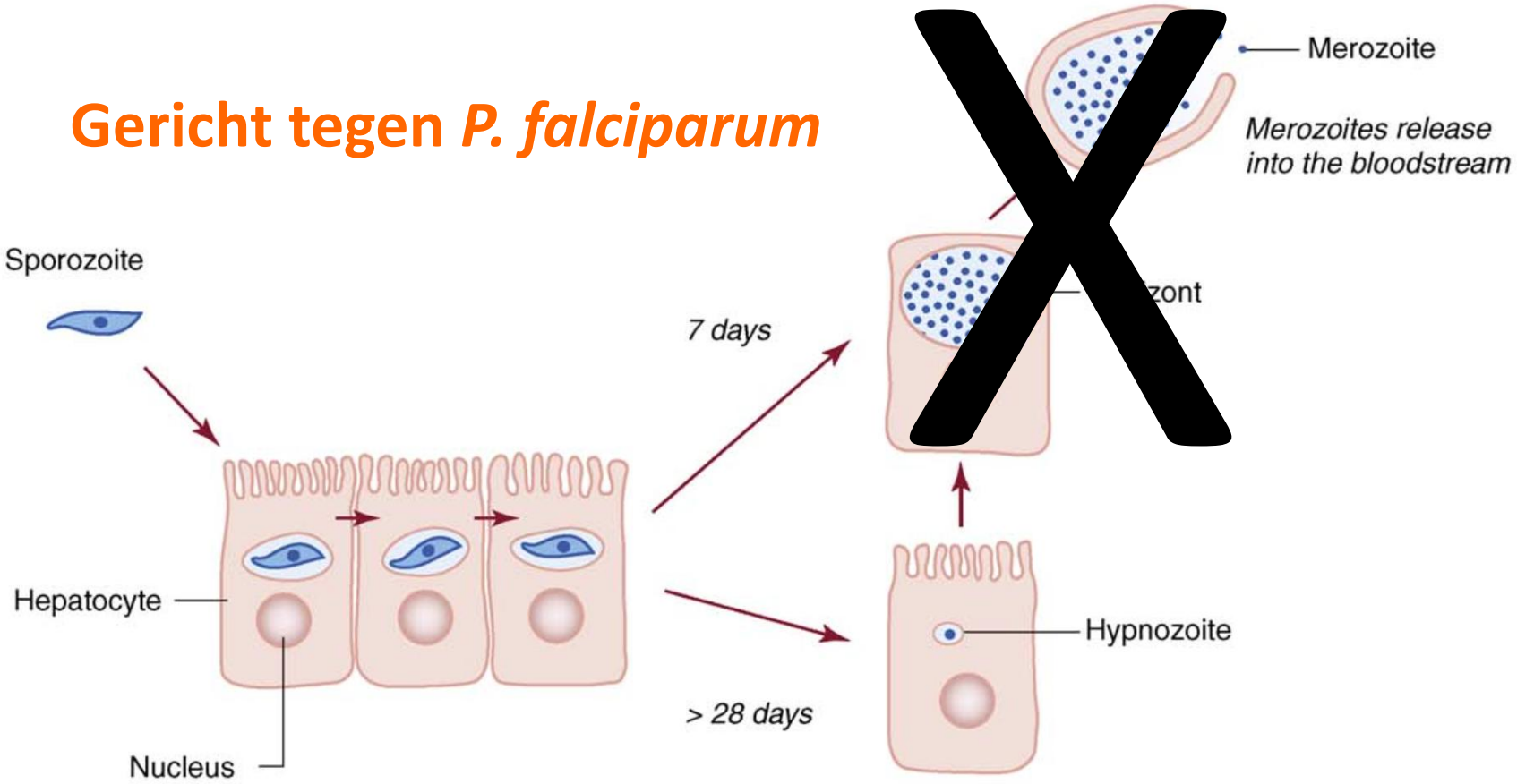
  - Atovaquon:
    - Verstoort mitochondriale membraanpotentiaal en elektronentransport

  - Proguanil:
    - Via metaboliet cycloguanil
      - Remt foliumzuursynthese, dus uiteindelijk DNA, RNA en eiwitsynthese
    - Versterkt werking atovaquon



Profylaxe - atovaquon-proguanil

Gericht tegen *P. falciparum*



Radboudumc

Wells Trends in Parasitology 2010; Boggild Am J Trop Med Hyg 2007

P. ovale ondanks profylaxe

- Malariasurveillance data uit Israël en Verenigde Staten
- 1994-1999

Table 1. Characteristics of Imported Cases of Malaria among 300 Israeli Travelers from 1994 through 1999.

Plasmodium Species	No. of Cases	Early Onset (≤2 mo after Return)		Late Onset (>2 mo after Return)	
		Total	Use of Effective Prophylaxis	Total	Use of Effective Prophylaxis
		number (percent)			
P. falciparum	135	135 (100)	14 (10.4)	0	0
P. vivax	156	27 (17.3)	3 (11.1)	129 (82.7)	104 (80.6)
P. ovale	5	1 (20)	0	4 (80)	4 (100)
P. malariae	4	3 (75)	0	1 (25)	Unknown
Total	300	166 (55.3)	17 (10.2)	134 (44.7)	108 (80.6)

Table 2. Characteristics of Imported Cases of Malaria among 2822 U.S. Travelers from 1992 through 1998.

Plasmodium Species	No. of Cases	Early Onset (≤2 mo after Return)		Late Onset (>2 mo after Return)	
		Total	Use of Effective Prophylaxis	Total	Use of Effective Prophylaxis
		number (percent)			
P. falciparum	1290	1231 (95.4)	167 (13.6)	59 (4.6)	20 (33.9)
P. vivax	1321	510 (38.6)	148 (29.0)	811 (61.4)	501 (61.8)
P. ovale	87	21 (24.1)	9 (42.9)	66 (75.9)	54 (81.8)
P. malariae	124	73 (58.9)	23 (31.5)	51 (41.1)	39 (76.5)
Total	2822	1835 (65.0)	347 (18.9)	987 (35.0)	614 (62.2)

Radboudumc

Schwartz NEJM 2003

P. ovale ondanks profylaxe

- Case reports *P. ovale* na atovaquon-proguanil:
  - 1 maand - endemisch gebied (Hogh 2000)
  - Paar maanden - Ghana (Kofoed 2003)
  - 4,5 maand - Kameroen (Jiménez 2006)
  - 2 maanden - Kameroen (Gallien 2008)
  - 8 maanden - Kenia (Morgan 2012)

Hogh Lancet 2000; Kofoed J Travel Med 2003; Jiménez J Travel Med 2006; Gallien Travel Med Infect Dis 2008; Morgan Br J Gen Pract 2012

Conclusie

- Patiënte 6,5 week geleden teruggekomen uit CAR
- Chemoprofylaxe met atovaquon-proguanil
- *P. ovale*

Conclusie: relaps van *P. ovale* malaria veroorzaakt door hypnozoïeten na chemoprofylaxe met atovaquon-proguanil

Take home message

- Koorts na tropenbezoek én adequate malariaprofylaxe?
  - Denk aan *P. ovale* of *P. vivax* infectie!
  - Malariaprofylaxe ontwikkeld om mortaliteit van *P. falciparum* infecties tegen te gaan
  - Malariaprofylaxe niet effectief tegen hypnozoïeten van *P. ovale* of *P. vivax*

Dankwoord

- Foekje Stelma