# Ernstige *Plasmodium falciparum* infectie; is wisseltransfusie geïndiceerd?

NVP/WAMM bijeenkomst

Dr. M. J. D. (Mirjam) Dautzenberg
AIOS Medische Microbiologie
18 september 2018

Radboudumc

## Casus

- 39-jarige vrouw
- 2010-2014: 3x malaria bij wonen in Ghana

- dag -15 tot -5: Vakantie Malawi
  Resort bij een groot meer, gesnorkeld
  DEET gebruikt, geen malariaprofylaxe

- dag 1: Progressieve buikkrampen en waterdunne diarree 10x/dag zonder bloed of slijm, gevoel van koorts

- dag 3: Progressieve klachten: naar SEH in Ede
  Paracetamol + medicatie tegen reizigersdiarree



## Casus

- dag 5: Opnieuw forse klachten: hoofdpijn, gewrichtsklachten en temp >40°C, herkende dit van eerdere malaria
  Dikke druppel: 1.8% *Plasmodium falciparum*, waarvoor malarone en paracetamol

- dag 6: Nog niet lekker, retour SEH
  Parasitemie 13% (medicatie niet genomen?)
  Met ambulance naar Radboudumc



## Lichamelijk onderzoek bij opname

- Algemeen: Niet acuut ziek, wel vermoeid ogende patiënte, helder en adequaat.
- Bloeddruk: 96/80 mmHg
- Pols 105/min
- Saturatie 100% bij kamerlucht
- AF 18/min
- Temperatuur 37.5 °C

- Hoofd/hals, hart, longen: geen afwijkingen.
- Abdomen: Lever: pijnlijk bij palpatie en percutoir vergroot.
  Milt: percutoir vergroot; niet te palperen.
  Milde drukpijn epigastrio.
- Perifeer: Extremiteiten warm tot lauw. Huid: geen afwijkingen.

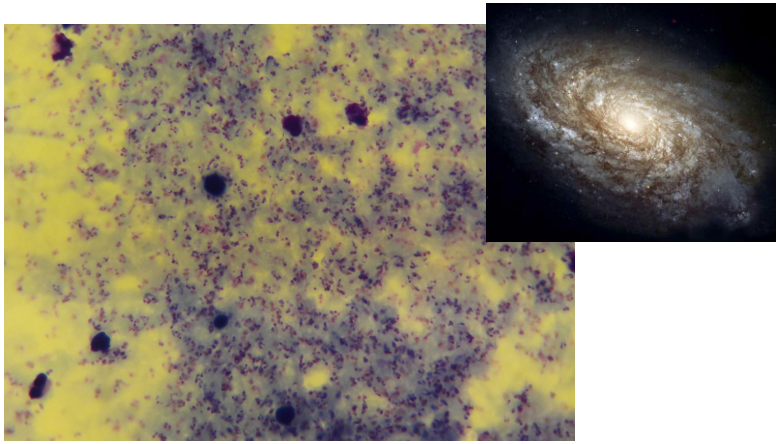
# Laboratoriumonderzoek bij opname

| | | |
|---|---|---|
| Hemoglobine | 10,1 ▲ | 8,1 |
| Hematocriet | 0,45 | 0,36 |
| Leukocyten | 5,9 | 6,5 |
| Erytrocyten | 4,73 | 3,85 ▼ |
| Trombocyten | 22 ▼ | 17 ▼ |
| MCV | 95 | 95 |
| MCH | 2,14 | 2,10 |
| MCHC | 22,5 | 22,2 |
| Red Cell Distribut... | 13,0 | 13,1 |
| PT | 16 ▲ | 16 ▲ |
| APTT | 34 | 34 |
| D-Dimeer | 71.880 ▲ | 31.220 ▲ |
| Fibrinogeen | 2.590 | 2.010 |
| Ureum | 7,9 ▲ | 6,8 |
| Kreatinine | 96 ▲ | 83 |
| MDRD-GFR | 56 * | 66 * |
| CKD-EPI-GFR | 64 * | 77 * |
| ALAT | 89 ▲ | |
| ASAT | 110 ▲ | |
| LDH | 599 ▲ | |
| CK | 105 | |

| | | |
|---|---|---|
| Gamma GT | 27 | |
| Alkalische fosf. (... | 51 | |
| Bilirubine totaal | 14 | |
| Bilirubine direct ... | 8 ▲ | |
| | | |
| pH (bloedgas) | 7,31 ▼ | 7,34 |
| PCO2 (bloedgas) | 5,8 | 5,4 |
| PO2 (bloedgas) | 3,8 ▼ | 2,9 ▼ |
| HCO3 (bloedgas) | 21,1 ▼ | 21,5 ▼ |
| Base Excess (bloed... | -5,1 ▼ | -3,9 ▼ |
| O2 saturatie (bloe... | 45 | 33 ▼ |
| Zuurstoffractie (b... | 44 | 32 ▼ |
| Methemoglobine (bl... | 0,7 | 0,8 |
| Koolmonoxide (bloe... | 0,6 | 0,4 |
| Hemoglobine (bloed... | 10,5 ▲ | 8,7 |
| Lactaat (bloedgas) | 4,7 ▲ | 3,0 ▲ |

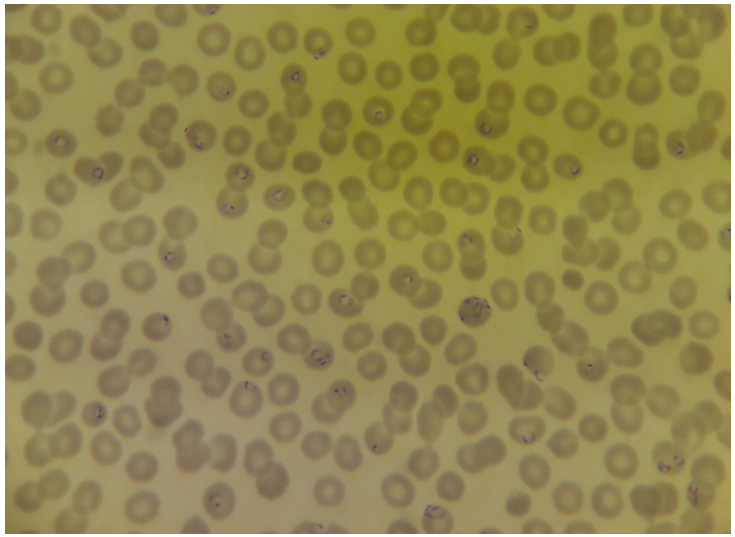


# Microscopie – dikke druppel





# Microscopie – uitstrijk



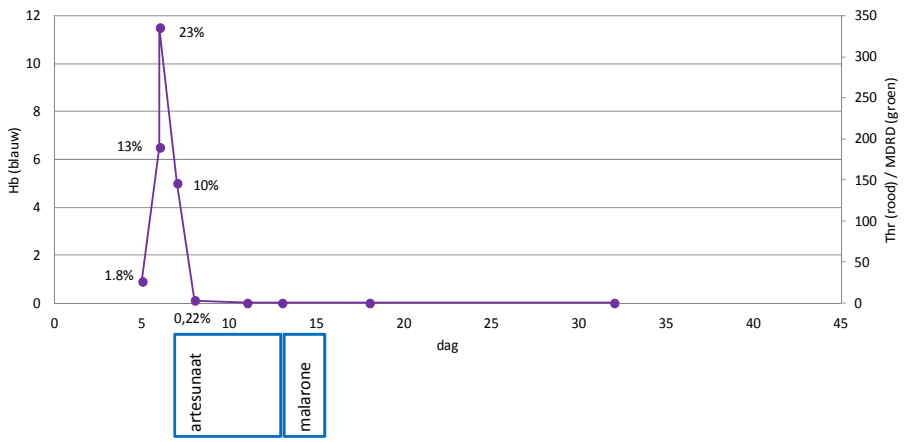


# Casus

- dag 6: Opname IC met parasitemie >20%
  wisseltransfusie niet aan de orde → was dit juist?
  Artesunaat 2,4mg/kg oplaad, nadien 1dd
- dag 7: 8.00 Parasitemie 10%, over naar afdeling interne geneeskunde

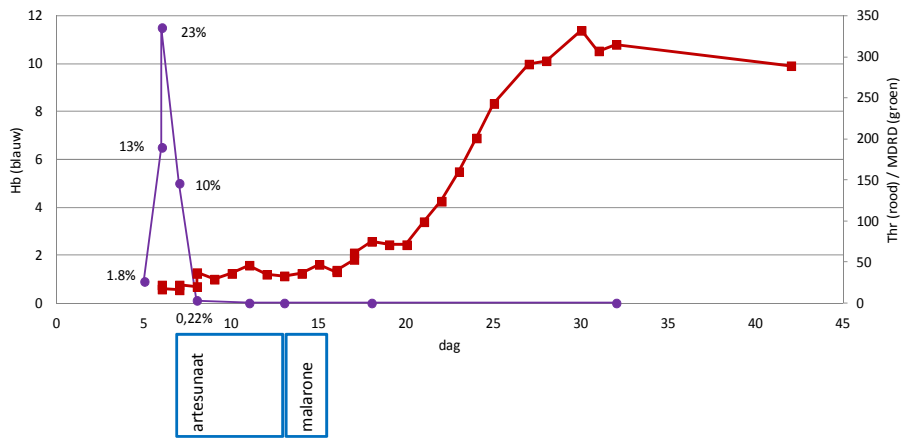
  In de nacht overname IC ivm respiratoire insufficiëntie, DD ARDS bij *P. falciparum* malaria, wv intubatie

# Casus - vervolg



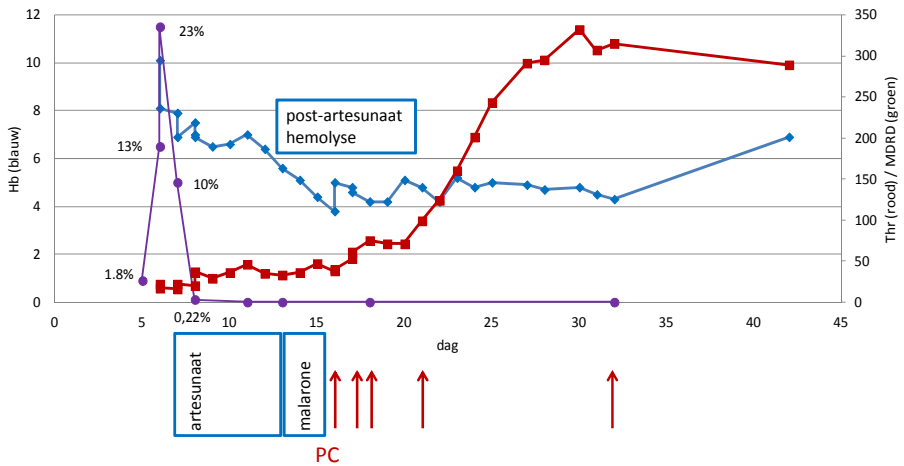



# Casus - vervolg



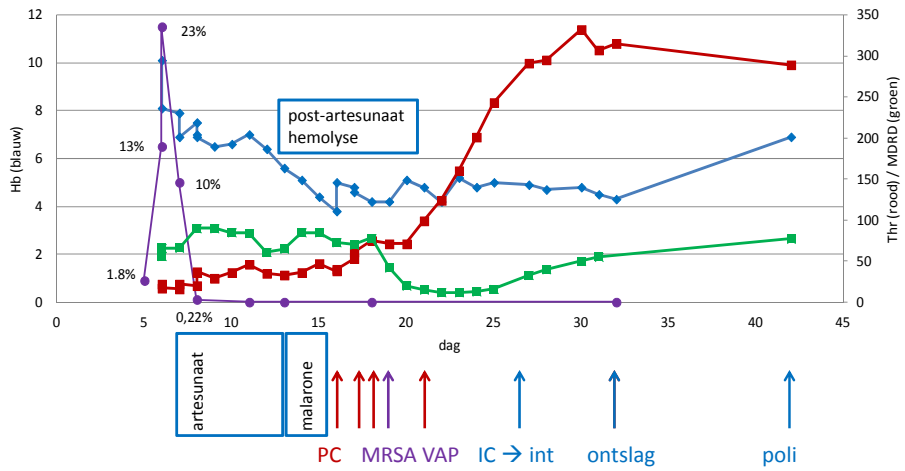



# Casus - vervolg






# Casus - vervolg



# *Is wisseltransfusie geïndiceerd?*



# Richtlijnen

- WHO

  Exchange blood transfusion requires intensive nursing care and a relatively large volume of blood, and it carries significant risks. There is no consensus on the indications, benefits and dangers involved or on practical details such as the volume of blood that should be exchanged. It is, therefore, not possible to make any recommendation regarding the use of exchange blood transfusion.

- CDC

  "CDC no longer recommends the use of exchange transfusion as an adjunct procedure for the treatment of severe malaria."

WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. April 2015
CDC. Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians). July 2013



# Wisseltransfusie

- Wisseltransfusie vs erytrocytaferese
- Verminderde vervormbaarheid, toegenomen hechting → sequestratie in microcirculatie, lokale hypoxie, ischemie en lokale release van proinflammatoire cytokines
- Mogelijke voordelen
  - WT verwijdert geïnfecteerde rode bloedcellen en toxische bijproducten
    - Verbetering viscositeit
    - Vermindering sequestratie
    - Verbeterde zuurstoftransporterende capaciteit
    - Verwijderen van parasitaire antigene en toxische producten
    - → toegenomen survival
  - Studies suggereren snellere klaring bij toevoegen WT aan quinidine, maar effect op survival niet aangetoond.



# Risico's

- Overvulling
- Transfusiereacties
- Infectie op de transfusie site/ potentiële transmissie van bloedoverdraagbare ziektes
- Elektrolytstoornissen
- Gegevens over adverse events van WT bij malaria zijn zeldzaam
  - Complicatie van malaria of WT?

# WT bij malaria

- Snelle daling parasietenload

- Artemisinine-preparaten zijn 1e keus volgens WHO
- PCT < 24 uur

- WT verwijdert alleen circulerende RBC
- Artemisinine doodt ook gesequestreerde parasieten en voorkomt dat trofozoïeten zich ontwikkelen → behandeling milt en voorkomen verdere sequestratie.



# Parasite clearance time

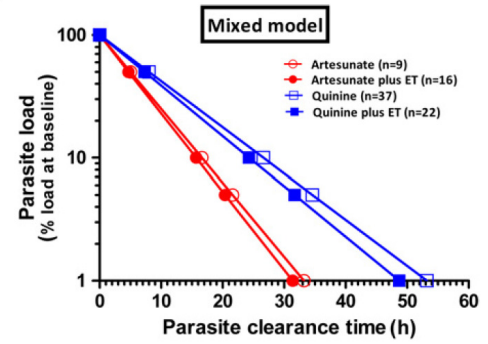



**Figure 2** Parasite clearance curves of log transformed data according to linear mixed model analysis.

- 87 patiënten
  - 61 kinine
  - 26 artesunaat
  - 39 WT
-
  - Parasitaemia of more than 10% infected RBCs
  - Presence of schizonts in peripheral blood
  - Indication of organ damage (serum creatinine > 250 µmol/L; systolic pressure < 80 mm Hg with cold extremities; Glasgow Coma Scale of less than 12; convulsions; pulmonary oedema; serum bilirubin > 50 µmol/L)
  - Acidaemia (pH < 7.25)
  - Diffuse intravascular coagulation
  - Haemoglobinuria



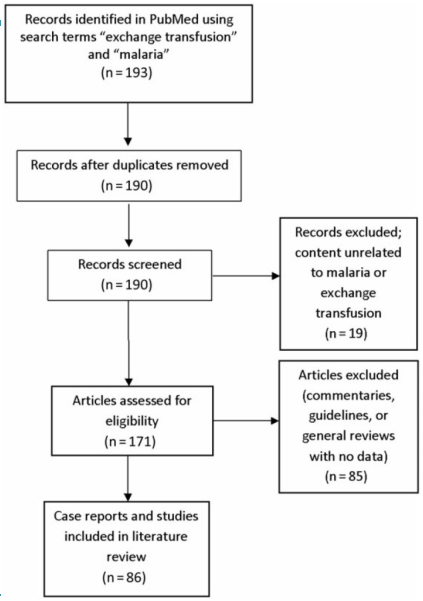
Kreeftmeijer-Vegter, Malar J 2013; 12:115.

# Review CDC

- 73 case reports en case series
  - Overlijden 9/157 patiënten
  - Publicatiebias!

- 12 vergelijkende studies
  - 8 niet-gerandomiseerd, in meta-analyse summary OR 1.2 (95% CI 0.7-2.1)
  - → geen effect op survival

- 1 RCT (n=8): geen verschil in survival






Tan CID 2013;57(7):923-8.

# Review CDC

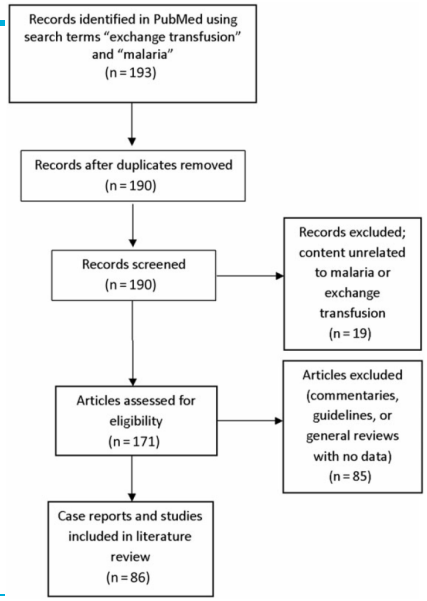
- 3 retrospectieve cohort studies

- Studie 1 (n=25 met en n=31 zonder):
  - iv kinine
  - gemiddelde parasitemie 10 en 6%
  - tijd tot parasitemiedaling 90% 24.2 vs 38.7 uur
  - geen verschil in survival

- Studie 2 (n=5 met en n=8 zonder):
  - iv kinine en clindamycine
  - 1 overlijden met WT

- Studie 3

## Underpowered






Tan CID 2013;57(7):923-8. 1. Van Genderen Transfusion 2010; 50:787-94. 2. Auer-Hackenberg Mala J 2012; 11:158. 3. Kreeftmeijer-Vegter, Malar J 2013; 12:115.

# Review CDC

- Ernstige malaria (1985-2010)
  - 1317 patiënten
- Gematched op propensity score
  - 101 patiënten met WT; 314 geen WT

- Mortaliteit:
  - WT: 17.8%
  - niet-WT: 15.9%



Tan CID 2013;57(7):923-8.

# Conclusie

- Studies zeer divers en klein, niet richtinggevend.

- Er is geen evidence dat wisseltransfusie toegevoegde waarde heeft bij de behandeling van ernstige malaria.

- In richtlijnen geen aanbeveling voor wisseltransfusie.

- Terecht geen wisseltransfusie.