

Malaria en zwangere vrouwen

Jaap van Hellemond

Malaria: prevalentie getallen

Risico populatie	ca. 50% wereld bevolking
Infecties / jaar	200 miljoen
Mortaliteit	600.000 /jaar (1 per minuut)
Sinds 2000	50% reductie

Doden	90% in (sub-Sahara) Afrika
Grootste groep:	kinderen < 5 jaar
	zwangere vrouwen

Nederland	
Importziekte	ca. 200 -300 reizigers / jaar
Doden	≥1 per jaar

Waarom is zwangerschap en malaria een moeizame combinatie?

- 1) (Tropische) malaria verloopt meestal ernstiger
- 2) Contra-indicatie voor veel anti malaria medicatie

Waarom verloopt een *P. falciparum* infectie ernstiger dan de andere malaria soorten?

1) Invasie van erythrocyten

- *P. vivax / ovale* -alleen jonge erythrocyten
- *P. malariae* -alleen oude erythrocyten

- *P. falciparum* - alle erythrocyten

Geen natuurlijke begrenzing van de parasitaemie

P. falciparum : ernstige tropische malaria!

Orgaan falen :

- Hersenen
- Nieren
- Longen
- Lever
- Darmen

P. falciparum : ernstige tropische malaria!

Orgaan falen :

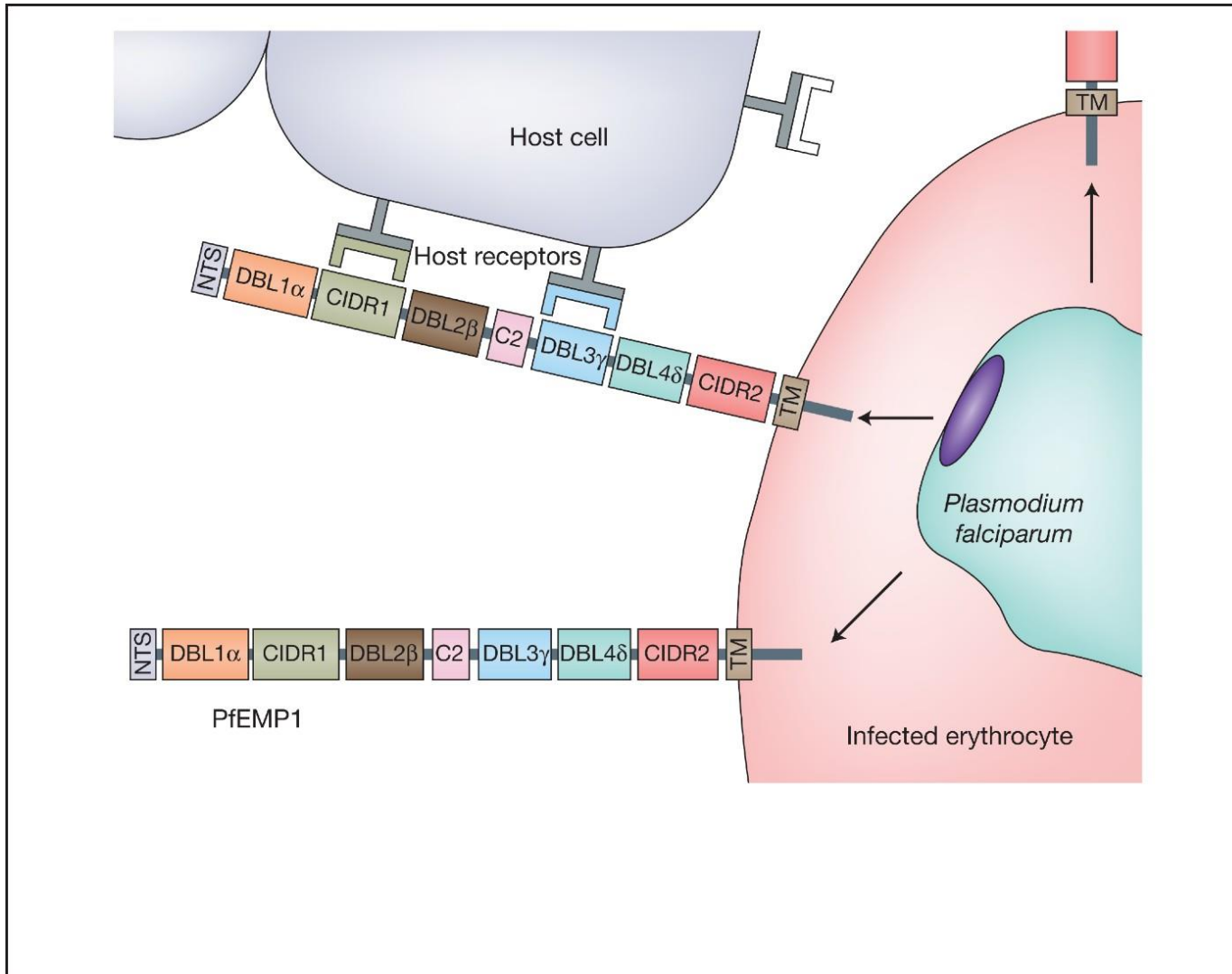
- Hersenen
- Nieren
- Longen
- Lever
- Darmen

Adherentie van “oude” trofozoiten en schizonten

aan endotheelcellen van capillairen en venulen:

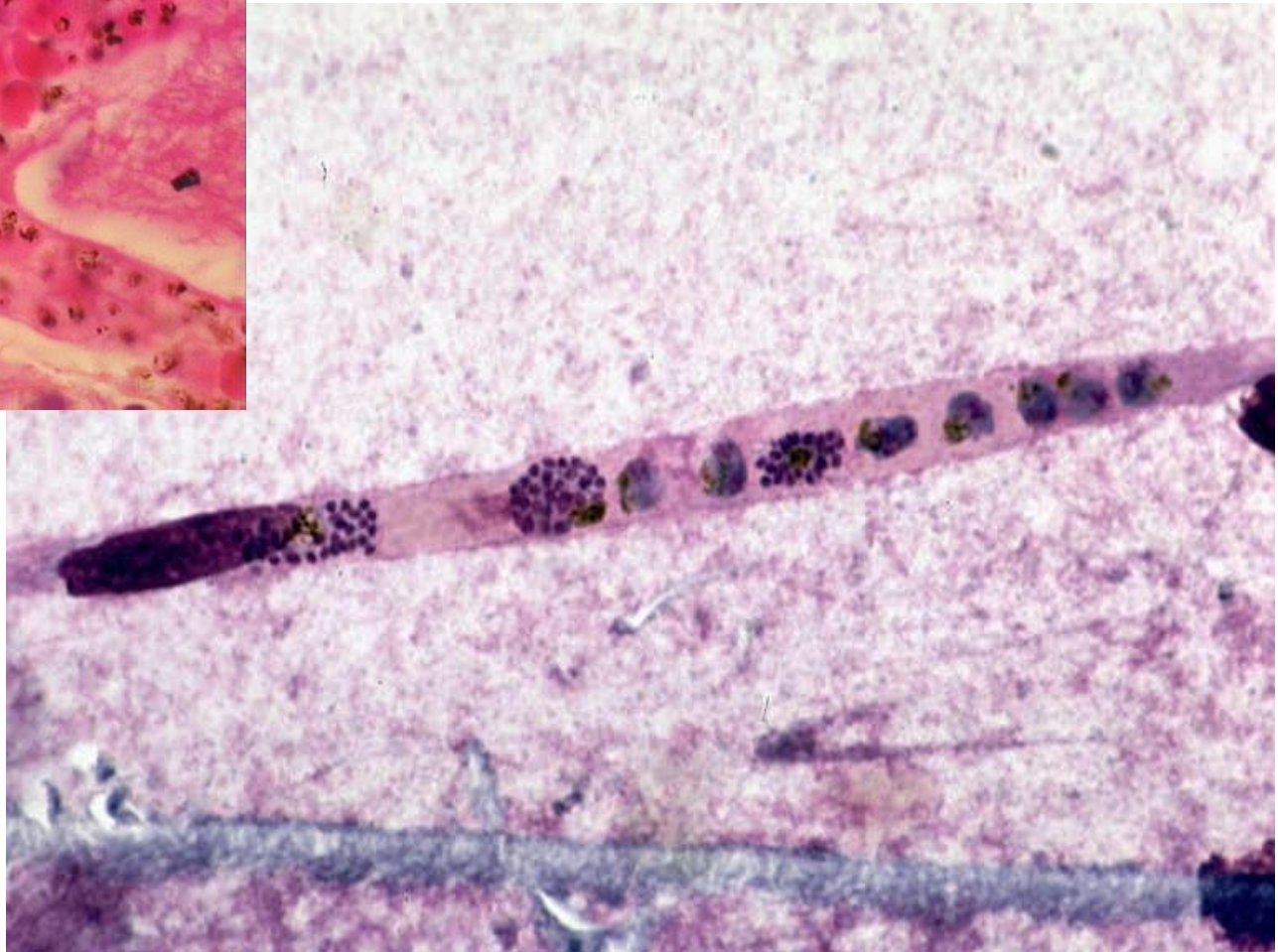
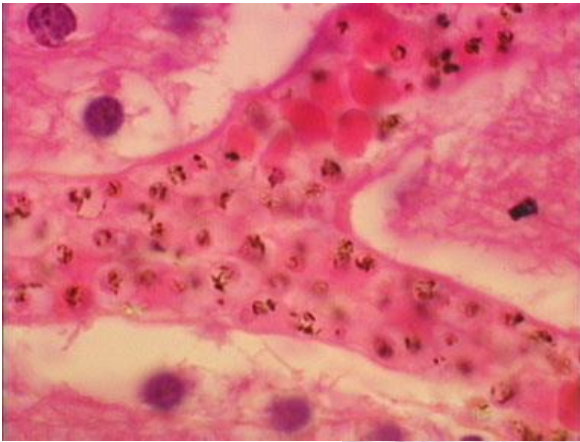
‘sequestratie’

Binding *P. falciparum* geïnfecteerde erythrocyten aan endotheel cellen

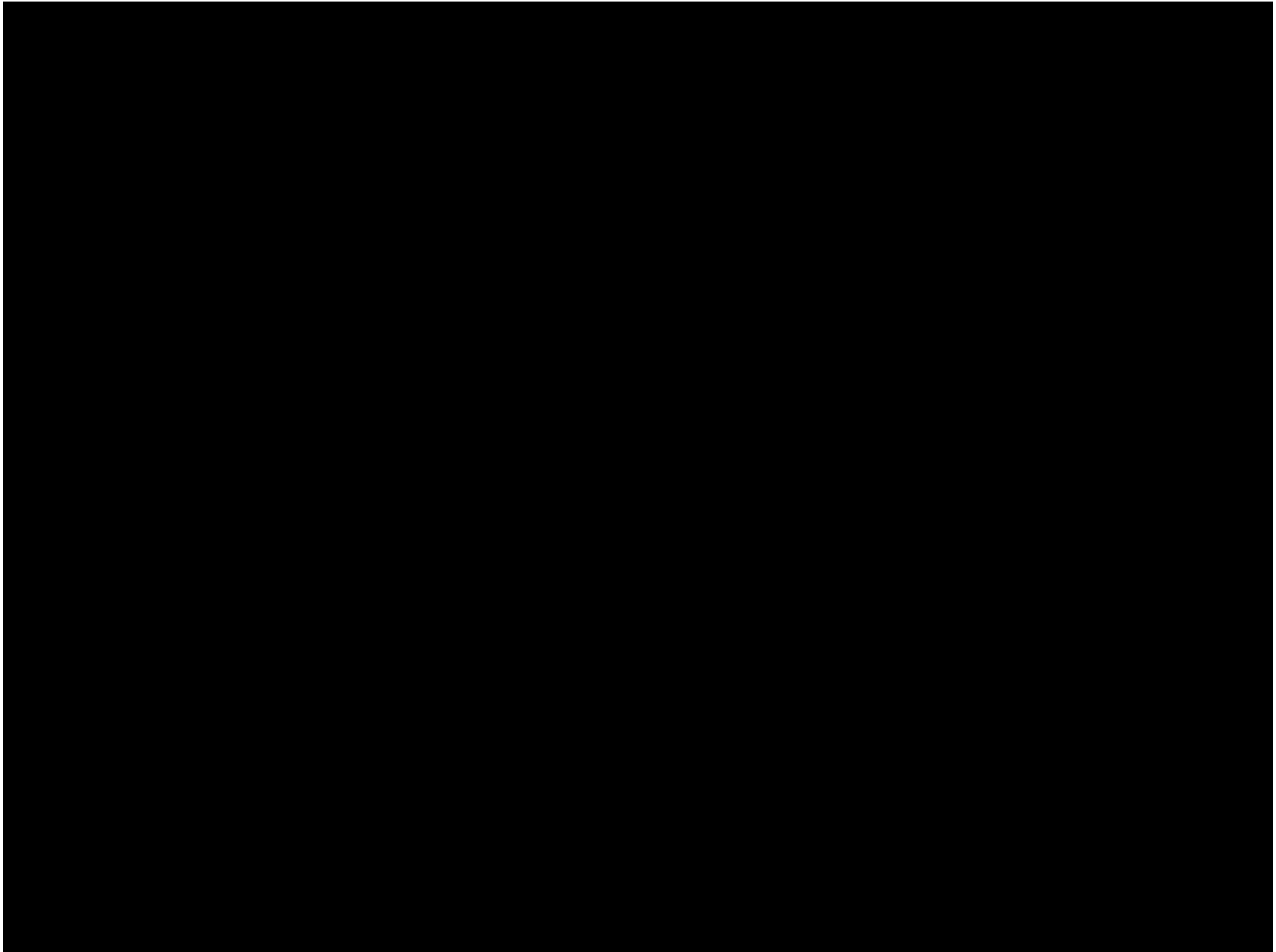


Waarom verloopt een *P. falciparum* infectie ernstiger dan de andere malaria soorten?

2) Sequestratie geïnfecteerde erythrocyten



Capillaire bloeddorstroming, Dondorp et al



P. falciparum : ernstige tropische malaria!

Orgaan falen :

- Hersenen
- Nieren
- Longen
- Lever
- Darmen

Adherentie van “oude” trofozoiten en schizonten
aan endotheelcellen van capillairen en venulen:

‘sequestratie’

Overreactie afweersysteem

Malaria bij zwangere vrouwen

30 miljoen zwangere vrouwen in Afrika / jaar
200.000 kindersterfte gevallen malaria gerelateerd

Gevolg neonaat:

- anemie
- laag geboorte gewicht

Gevolg moeder:

- Verhoogde kans ernstige malaria

Waarom malaria ernstiger beloop bij zwangeren

1) Immuno suppressie tijdens zwangerschap

- 1) Verminderde cel gemedieerde afweer
- 2) Verhoogde cortisol niveau's

2) Adherentie aan chondroïtine (endotheel receptor placenta)

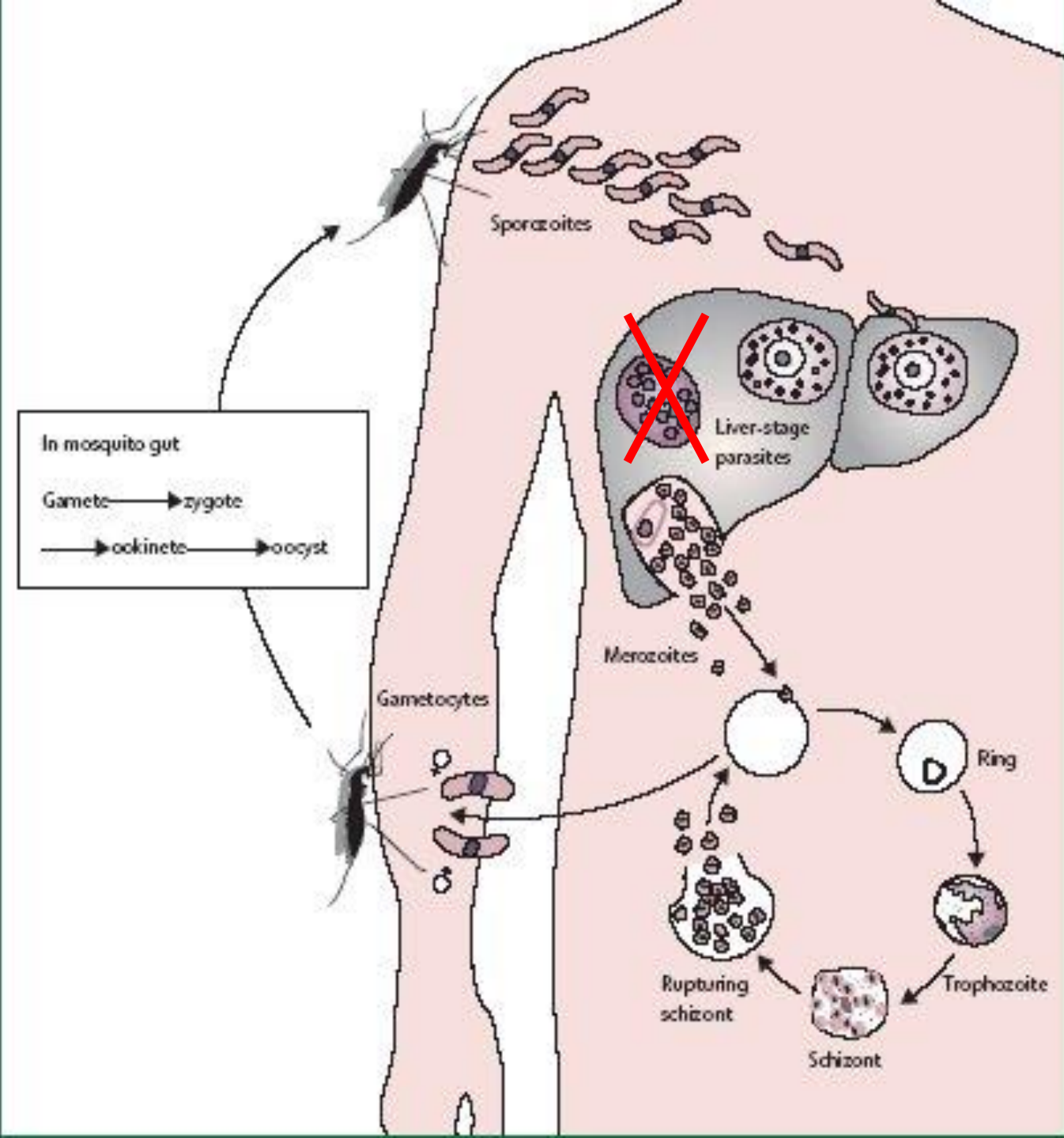
PfEMP1 heeft hoge affiniteit voor chondroïtine

Veel orgaanschade in placenta door adherentie geïnfecteerde erythrocyten

Therapeutica voor malaria

Artemether/lumefantrine	(Riamet)
Artemotil	(Artecef)
Artesunaat	
Doxycyline	
Proguanil	(Paludrine)
Atovaquon/proguanil	(Malarone)
(Hydroxy)chloroquine	(Plaquenil, Nivaquine ®)
Kinine	(Kinine Dragees)
Mefloquine	(Lariam)
Primaquine	

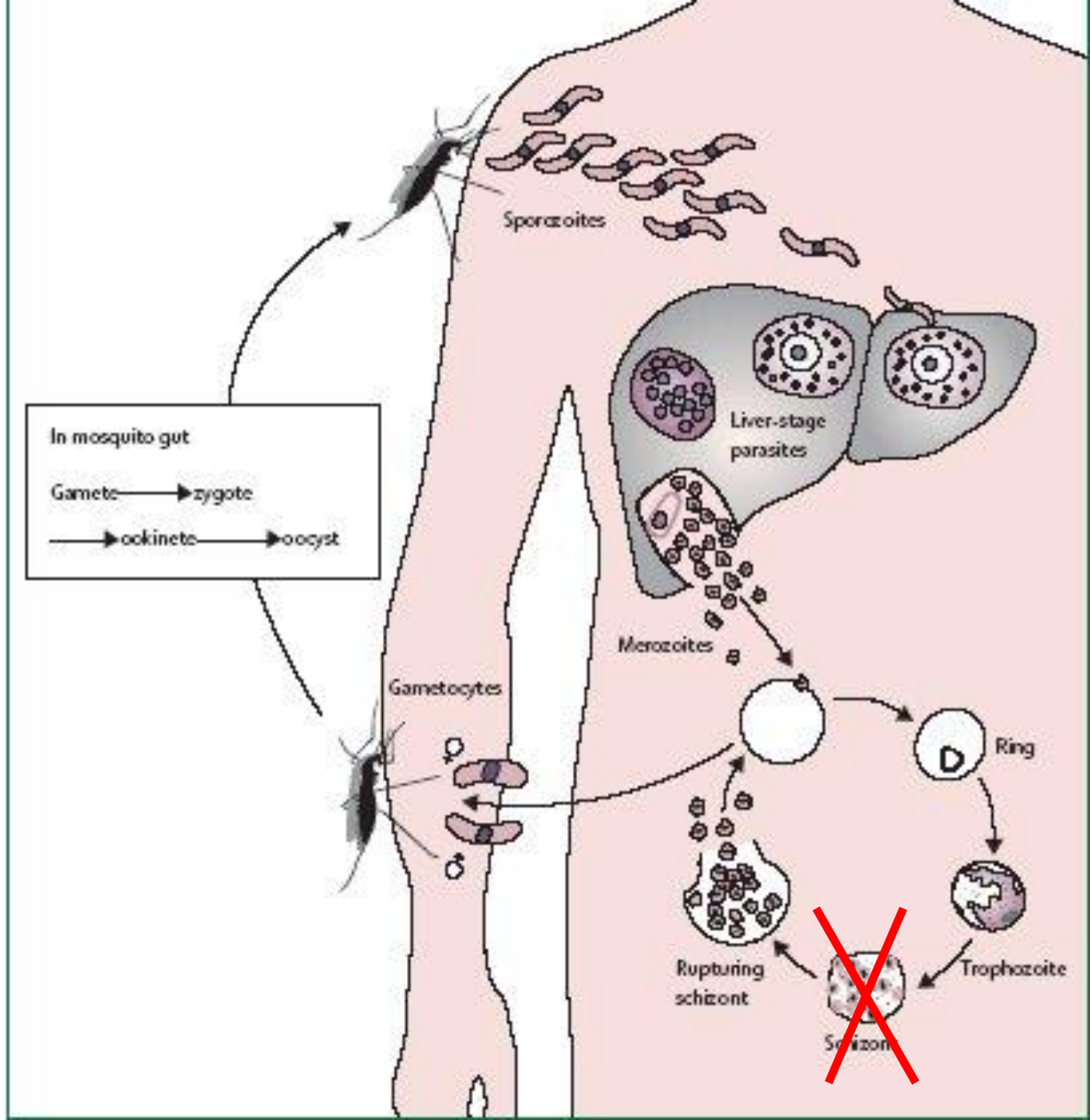
Leverschizonticide
malariamiddelen



Leverschizonticide malariamiddelen

- Doden parasieten in parenchymcellen lever
voorbeelden:
 - Atovaquone/proguanil (Malarone)
 - Proguanil
 - Doxycycline
 - Primaquine (niet bij G6PDH deficiente patienten)
- Ook gebruikt als malaria profylaxe (malarone)
- Voorkomen infectie erythrocyten en daardoor malaria aanval = causale profylaxe
- Continueren tot 7 dagen na exposure

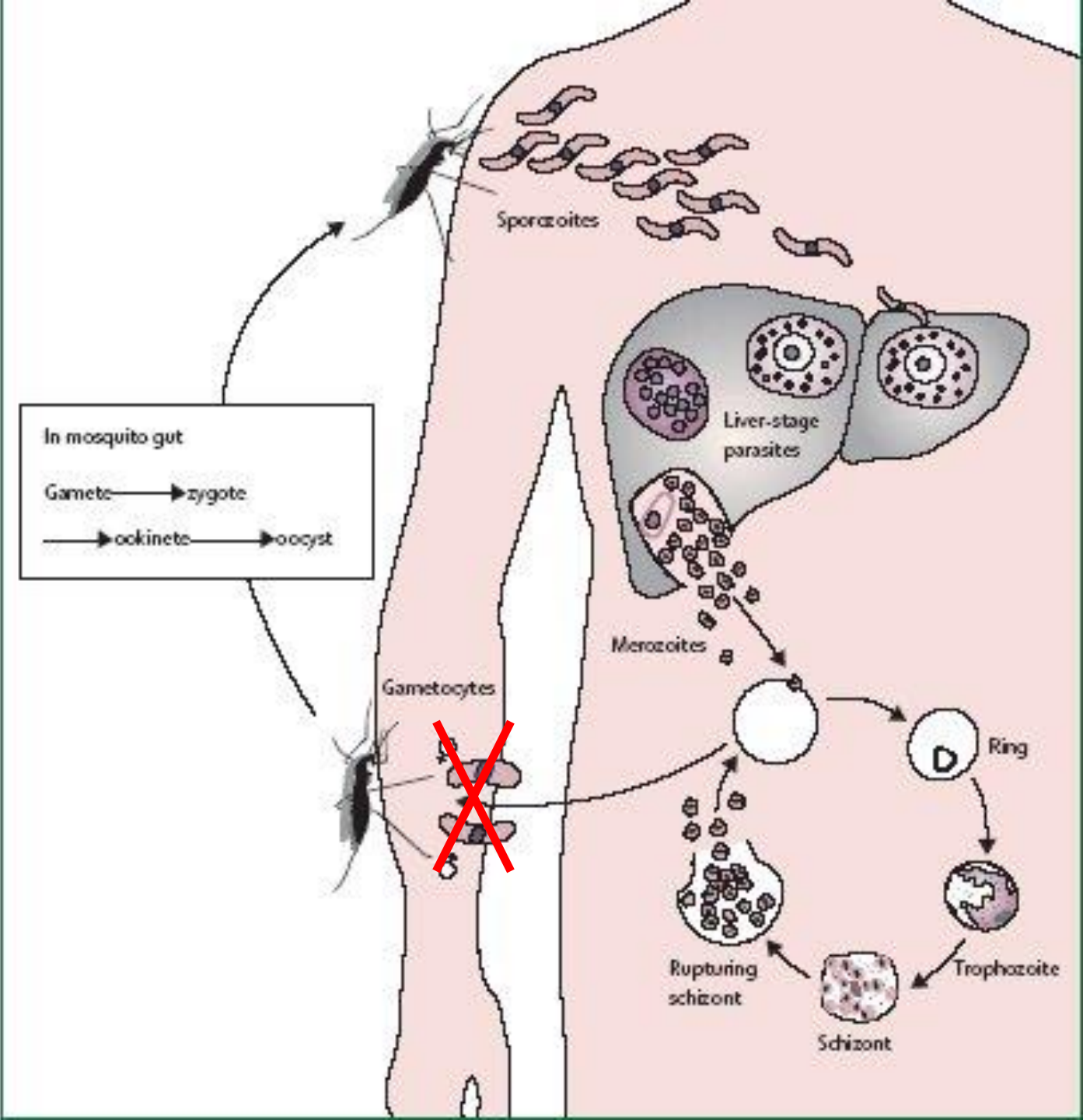
Bloed
schizonticide
malaria middelen



Bloedschizonticide malaria middelen

- Doden erythrocytaire stadia van malaria parasiet
voorbeelden:
 - Chloroquine
 - Kinine
 - Mefloquine
 - Pyrimethamine
 - Atovaquone/proguanil (malarone)
 - Artemeter/lumefantrine
- Ook gebruikt als malariaprofylaxe
- NB infectie erythrocyten wordt NIET voorkomen,
wel ontstaan klinische verschijnselen = suppressieve profylaxe
- Continueren tot 28 dagen na exposure

Gametocytocide
malaria middelen



Gametocide malaria middelen

- Doden gametocyten in bloed patiënt;
voorkomt dat patiënt nog bron van infectie kan zijn
- Alleen gametocytocide werking middel is onvoldoende voor preventie/behandeling malaria (gametocyten zijn onschuldig voor mens!)

Voorbeelden:

- *Kinine* (gametocyten *P. malariae*, *P. vivax*)
- *Chloroquine* (gametocyten *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*)
- *Primaquine* (gametocyten *P. falciparum*)
- (*Proguanil*)

Malaria profylaxe

Doel:

Voorkomen van ernstige tropische malaria.

100% voorkomen niet mogelijk vanwege:

- 1) Hypnozoieten *P. vivax*, *P. ovale*
- 2) Toenemende resistentie *P. falciparum*
- 3) Non-compliance (& onvoldoende resorbtie)

Malaria profylaxe middelen

Gewicht in kg		>45	40-45	31-40	21-30	11-20	9-10	5-8	< 5
Middel	Dosering								
Atovaquon/ proguanil [#]	Tabletten/dag	1 volw tab		3 kindertab	2 kindertab	1 kindertab	$\frac{3}{4}$ kindertab	$\frac{1}{2}$ kindertab	Niet geven
Mefloquine [#]	Mg/week	250	187,5	125	62,5	5mg/kg		Niet geven	
	Tabletten à 250 mg/week	1	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	Capsule*		Niet geven	
^{^ #} Doxycycline	Mg/dag	100	2 mg/kg (kinderen < 8 jaar niet geven)						
	Tabletten à 100 mg/dag	1	$\frac{1}{2}$ -1						
Proguanil	Mg/dag	200	150	100	50	25	25		
	Tabletten à 100 mg/dag	2 dd 1	2 dd $\frac{3}{4}$	2 dd $\frac{1}{2}$	1 dd $\frac{1}{2}$	1 dd $\frac{1}{4}$	1 dd $\frac{1}{4}$		
Chloroquine	Mg base/week	300	250	150	100	50	5 mg/ kg		
	Tabletten à 100 mg/week	3	2 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		

Doxycycline: niet in NL geregistreerd als malaria profylacticum, niet bij kinderen

Malaria profylaxe middelen en resistentie

Gewicht in kg		>45	40-45	31-40	21-30	11-20	9-10	5-8	< 5
Middel	Dosering								
Atovaquon/ proguanil [#]	Tabletten/dag	1 volw tab		3 kindertab	2 kindertab	1 kindertab	$\frac{3}{4}$ kindertab	$\frac{1}{2}$ kindertab	Niet geven
Mefloquine [#]	Mg/week	250	187,5		125	62,5	5mg/kg		Niet geven
	Tabletten à 250 mg/week	1	$\frac{3}{4}$		$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	Capsule*		Niet geven
^{^ #} Doxycycline	Mg/dag	100	2 mg/kg (kinderen < 8 jaar niet geven)						
	Tabletten à 100 mg/dag	1	$\frac{1}{2}$ -1						
Proguanil	Mg/dag	200	150		100	50	25		25
	Tabletten à 100 mg/dag	2 dd 1	2 dd $\frac{3}{4}$		2 dd $\frac{1}{2}$	1 dd $\frac{1}{2}$	1 dd $\frac{1}{4}$		1 dd $\frac{1}{4}$
Chloroquine	Mg base/week	300	250		150	100	50		5 mg/ kg
	Tabletten à 100 mg/week	3	2 $\frac{1}{2}$		1 $\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$		$\frac{1}{2}$

LCR onderscheidt 3 gebieden:

P : proguanil werkzaam tegen Pf (midden Amerika, Midden Oosten, delen ZO Azië)

AP/M: Pf multi resistent waardoor Mefloquine of Malarone noodzakelijk
(Amazone, sub Sahara Afrika, grote delen ZO Azië)

AP/D Pf multi resistent (ook tegen mefloquine) = delen ZO Azië

Malaria profylaxe middelen en resistentie

Gewicht in kg		>45	40-45	31-40	21-30	11-20	9-10	5-8	< 5
Middel	Dosering								
Atovaquon/ proguanil [#]	Tabletten/dag	1 volw tab		3 kindertab	2 kindertab	1 kindertab	$\frac{3}{4}$ kindertab	$\frac{1}{2}$ kindertab	Niet geven
Mefloquine [#]	Mg/week	250	187,5		125	62,5	5mg/kg		Niet geven
	Tabletten à 250 mg/week	1	$\frac{3}{4}$		$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	Capsule*		Niet geven
^{^ #} Doxycycline	Mg/dag	100	2 mg/kg (kinderen < 8 jaar niet geven)						
	Tabletten à 100 mg/dag	1	$\frac{1}{2}$ -1						
Proguanil	Mg/dag	200	150	100	50	25	25		
	Tabletten à 100 mg/dag	2 dd 1	2 dd $\frac{3}{4}$	2 dd $\frac{1}{2}$	1 dd $\frac{1}{2}$	1 dd $\frac{1}{4}$	1 dd $\frac{1}{4}$	1 dd $\frac{1}{4}$	
Chloroquine	Mg base/week	300	250	150	100	50	50	5 mg/ kg	
	Tabletten à 100 mg/week	3	2 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	

Meest gebruikte malaria profylaxe:

Atovaquone/Proguanil

Mefloquine

Doxycycline (Angelsaksische landen)

Malaria profylaxe middelen en zwangerschap

Gewicht in kg		>45	40-45	31-40	21-30	11-20	9-10	5-8	< 5
Middel	Dosering								
Atovaquon/ proguanil[#]	Tabletten/dag	1 volw tab		3 kindertab	2 kindertab	1 kindertab	$\frac{3}{4}$ kindertab	$\frac{1}{2}$ kindertab	Niet geven
Mefloquine[#]	Mg/week	250	187,5	125	62,5	5mg/kg		Niet geven	
	Tabletten à 250 mg/week	1	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	Capsule*		Niet geven	
Doxycycline^{^ #}	Mg/dag	100	2 mg/kg (kinderen < 8 jaar niet geven)						
	Tabletten à 100 mg/dag	1	$\frac{1}{2}$ -1						
Proguanil	Mg/dag	200	150	100	50	25	25		
	Tabletten à 100 mg/dag	2 dd 1	2 dd $\frac{3}{4}$	2 dd $\frac{1}{2}$	1 dd $\frac{1}{2}$	1 dd $\frac{1}{4}$	1 dd $\frac{1}{4}$		
Chloroquine	Mg base/week	300	250	150	100	50	50	5 mg/kg	
	Tabletten à 100 mg/week	3	2 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	

Contra indicatie: Doxycycline, AP en Mefloquine

Probleem in AP/M en AP/D gebieden!!

Atovaquone/proguanil (Malarone) en zwangerschap

Voorkomen van zwangerschap tot

- 2 maanden na inname laatste tablet (Summary Product Characteristics)
- 1 menstruatie na inname laatste tablet (LCR)

Borstvoeding: alleen bij kinderen > 5 kg

Doxycycline en zwangerschap

Contra indicatie bij zwangerschap en borst voeding

Mefloquine en zwangerschap

SPC: contra-indicatie zwangerschap gedurende

- 1^e trimester
- Zwanger worden <3 mnd inname laatste tablet

Borstvoeding: geen contra indicatie (lage spiegels in moedermelk)

Zwangerschap en reis/profylaxe advies

Vrouwen die zwanger willen worden of zwanger zijn (1^e trimester):

- 1) Negatief reis advies naar AP/M en AP/D gebieden
 - 1) Bijwerking profylaxe
 - 2) Risico's op ernstige malaria bij infectie

Zwangerschap en reis/profylaxe advies

Vrouwen die zwanger willen worden of zwanger zijn (1^e trimester):

- 1) Negatief reis advies naar AP/M en AP/D gebieden
 - 1) Bijwerking profylaxe
 - 2) Risico's op ernstige malaria bij infectie

- 2) Negatief reis advies naar AP/M en AP/D gebieden

LCR: probleem bij zwangere reiziger naar AP/M gebieden

Zwangerschap en reis/profylaxe advies

Vrouwen die zwanger willen worden of zwanger zijn (1^e trimester):

- 1) Negatief reis advies naar AP/M en AP/D gebieden
 - 1) Bijwerking profylaxe
 - 2) Risico's op ernstige malaria bij infectie

- 2) Negatief reis advies naar AP/M en AP/D gebieden

LCR: probleem bij zwangere reiziger naar AP/M gebieden

Gelimiteerde gegevens:

mefloquine gebruik 1^e trimester geen verhoogde kans afwijkingen, etc.

Indien reis noodzakelijk in hoog endemisch gebied dan advies:

Mefloquine profylaxe (voordelen wegen op tegen nadelen)

LCR zwangerschap en reis/profylaxe advies

Bijzondere groep	Profylaxe
Zwangeren \leq 12 wk	M of C+P (NB: M niet geregistreerd; zie 3.3.3 en 4.3.1)
Zwangeren $>$ 12 wk	M of C+P

P =proguanil
C =chloroquine
M =mefloquine
D =doxycycline
AP =atovaquon/proguanil

LCR advies zwangeren AP/D gebieden

Geen optimale profylaxe mogelijk!

Voor bereid zijn op nood behandeling:

Bijzondere groepen	Noodbehandeling
Zwangeren 1 ^e trimester	K+ CL
Zwangeren 2 ^e en 3 ^e trimester	AL

K =kinine

D =doxycycline

CL =clindamycine

AP = atovaquon/proguanil

AL =arthemeter-lumefantrine

LCR advies zwangeren AP/D gebieden

Geen optimale profylaxe mogelijk!

Voor bereid zijn op nood behandeling:

Bijzondere groepen	Noodbehandeling
Zwangeren 1 ^e trimester	K+ CL
Zwangeren 2 ^e en 3 ^e trimester	AL

K =kinine

D =doxycycline

CL =clindamycine

AP = atovaquon/proguanil

AL =arthemeter-lumefantrine

- **Ongecompliceerde malaria tijdens zwangerschap:**

kinine sulfaat: 3dd 10 mg/kg po (max. 3dd 600 mg) 7 dagen + clindamycine p.o. 2dd 10 mg/kg 7 dagen

2e keuze: artemether/ lumefantrine (Riamet ®) po, 80/480 mg op t=0, 8, 24, 36, 48 & 60 uur (= 4 tabletten a 20/120mg per dosis)

- **Ernstige malaria tropica** (= opname IC!)

1e keuze: artesunaat iv 2.4 mg/kg op t=0, 12, 24, 48, en 72 uur (switch naar orale therapie als parasitemie < 2% en patiënt niet braakt)

2e keuze: kinine dihydrochloride iv. oplaad dosis: 20 mg/kg (max 1800 mg) in 4 uur gevolgd door: 30 mg/kg/dag (max. 1800 mg/dag) per continue infuus (switch naar orale therapie als parasitaemie < 2% en patiënt niet braakt).

Samenvatting LCR advies malaria & zwangeren

	resistentie	Transmissie	INDELING GEBIEDEN	NACHTEN RISICO			ALTERNATIEF
				1 - 2	3 ¹ / _m 28	> 28	
Zwangeren*	Multi	Hoog	Tropisch Afrika	M*	M*	M*	C+P, evt. nood-K+Cl
		Hoog	Papua-Nieuw Guinea en Papua, delen van Laos, Cambodja, Myanmar, Vietnam, China (zie kaart)	*	M*	* evt. nood-K+Cl	
	Middel	Amazone, deel Azië, Oceanië & Z. Afrika, deel Filippijnen, delen van Laos, Cambodja, Myanmar, Vietnam, China (zie kaart)	-	M*	M*	C+P, evt. nood-K+Cl	
	Geen		M. Amerika, deel Z. Amerika, West-Azië	-	P	P	C

C= chloroquine; P= proguanil; M= mefloquine; D= doxycycline; AP= atovaquon/proguanil

K= kinine; Ci = clindamycine

Noodbehandeling bij verblijf > 4 weken in gebieden met slechte of niet binnen 48 uur bereikbare medische voorzieningen

Therapie 'standaard' tropische malaria

- **Ongecompliceerde malaria in volwassenen:**

1e keuze: atovaquone/proguanil (Malarone®) po, 1dd 1000/400 mg, 3 dagen (= 4 tabletten a 250/100mg per dosis)

2e keuze: artemether/ lumefantrine (Riamet ®) po, 80/480 mg op t=0, 8, 24, 36, 48 & 60 uur (= 4 tabletten a 20/120mg per dosis)

3e keuze: kinine sulfaat: 3dd 10 mg/kg po (max. 3dd 600 mg) + clindamycine p.o.: 3dd 7mg/kg, gedurende 7 dagen

- **Ernstige malaria tropica** (= opname IC!)

1e keuze: artesunaat iv 2.4 mg/kg op t=0, 12, 24, 48, en 72 uur (switch naar orale therapie als parasitemie < 2% en patiënt niet braakt)

2e keuze: kinine dihydrochloride iv. oplaad dosis: 20 mg/kg (max 1800 mg) in 4 uur gevolgd door: 30 mg/kg/dag (max. 1800 mg/dag) per continue infuus (switch naar orale therapie als parasitaemie < 2% en patiënt niet braakt).

NB: na iv therapie altijd aansluitend nog een volledige kuur orale therapie (zie en volg beschrijving ongecompliceerde malaria).

Overige maatregelen ernstige malaria tropica:

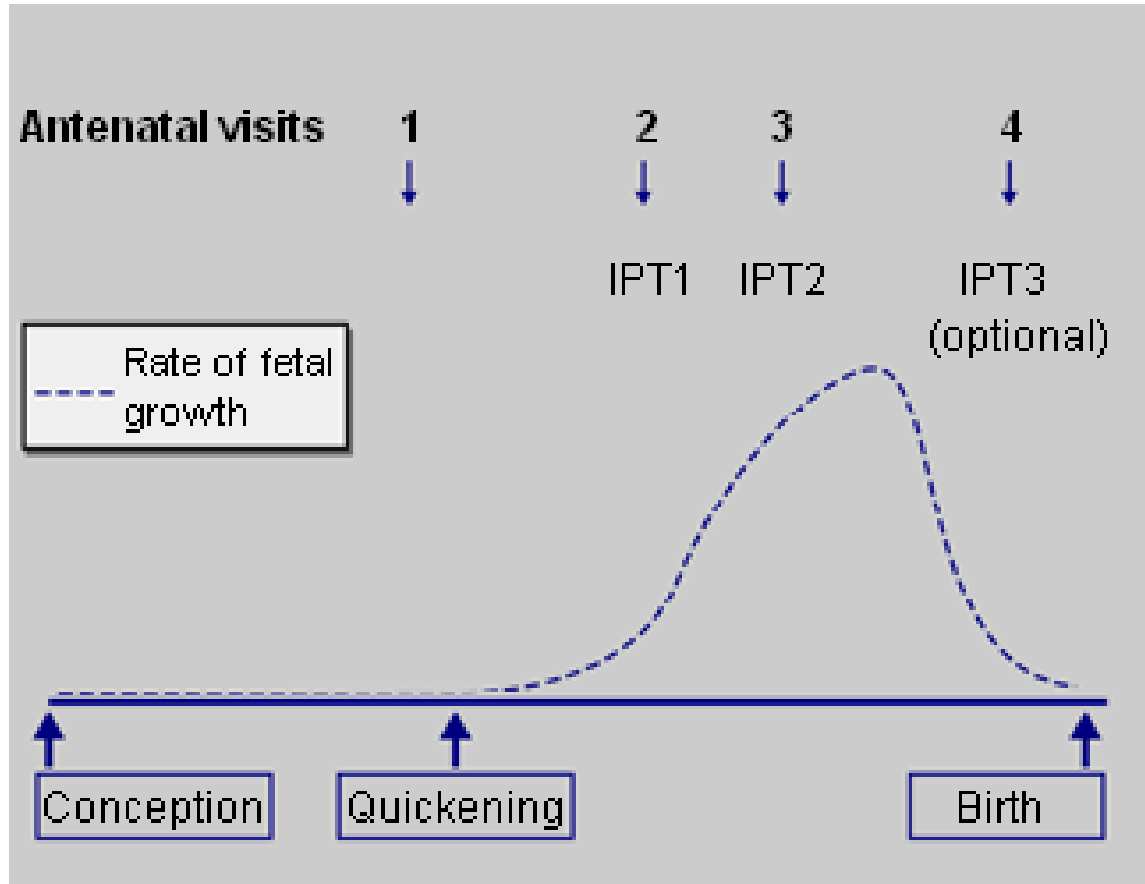
1. Start ten alle tijden zo spoedig mogelijk therapeutische behandeling (iedere minuut telt)!

Bron Erasmus MC & Havenziekenhuis antibioticumboekje:

<http://erasmusmc.swabid.nl/node/147953>

Ook beschrijving therapie bij kinderen

Malaria preventie in tropen bij zwangere vrouwen



Intermittent Preventive Therapy (IPT)

- Hoog endemische gebieden
- PS therapie (Pyrimethamine & Sulfadoxine)

Malaria en zwangerschap

Voorkomen is beter dan genezen!

Niet reizen is het allerbeste!!