



Malaria Richtlijn

Samenvatting



Verwekker: *Plasmodium* (malariaparasieten) 6 soorten *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. brasilianum*.

Besmettingsweg: Beet van een geïnfecteerde *Anopheles*-mug.

Incubatietijd: Verschilt per parasiet, meestal 12-17 dagen.

Besmettelijke periode: Verschilt per parasiet, vanaf 4 -15 dagen na infectie is mens besmettelijk voor mug, tot weken erna.

Preventie: Algemene preventieve maatregelen en chemoprophylaxe bij bezoek aan malaria-endemisch gebied.

Symptomen: Hoofdpijn, koorts(pieken) en spierpijn. Complicaties vooral bij *P. falciparum*.

Versiebeheer

Deze richtlijn is herzien onder leiding van prof. dr. L. Visser, internist-infectioloog, LUMC Leiden en vastgesteld in het LOI op 28 september 2017.

Wijzigingen:

- April 2018: Grafiek jaarlijks aantal malariameldingen in Nederland per soort *Plasmodium* geactualiseerd.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Een protozoön van het geslacht *Plasmodium*. De mens kan door zes soorten malariaparasieten worden geïnfecteerd.

Verwekker	Ziektebeeld	Koortsbeloop
<i>P. falciparum</i>	malaria tropica	grillig
<i>P. vivax</i>	malaria tertiana	derdedaags koorts
<i>P. ovale</i>	malaria tertiana	derdedaags koorts
<i>P. malariae</i>	malaria quartana	vierdedaags koorts
<i>P. knowlesi</i> *	malaria quotidiana	dagelijkse koorts
<i>P. brasilianum</i> *	malaria quartana	vierdedaags koorts

* Deze malariasoorten komen primair bij apen voor

Pathogenese

Tijdens een bloedmaal injecteert de besmette *Anopheles*-mug tientallen sporozoïeten die via de

bloedbaan de leverparenchymcellen bereiken, waarin zij zich vermenigvuldigen en ontwikkelen tot leverschizonten. Na minimaal zes dagen barsten de levercellen open en komen honderdduizenden dochtercellen of merozoïeten vrij in de bloedbaan, die dan onmiddellijk erythrocyten binnendringen. Bij *P. vivax* en *P. ovale* kan een deel van de leverstadia persisteren en langere tijd latent aanwezig blijven als zogenaamde hypnozoïeten.

In de erythrocyt ontwikkelt de merozoïet zich tot trofozoïet en vervolgens tot bloedschizont. Uiteindelijk barst de erythrocyt open en komen er 6 tot 36 merozoïeten vrij, die op hun beurt weer nieuwe erythrocyten binnendringen. Zie [Life Cycle \(CDC\)](#) In een vatbaar persoon neemt het aantal parasieten zo met een factor 6 tot 20 per cyclus toe (White 2014). De ziekteverschijnselen worden veroorzaakt door de vernietiging van erythrocyten, het vrijkomen van producten van parasiet en erythrocyt in de bloedbaan en de reactie van de gastheer hierop. Bovendien kunnen bij *P. falciparum* de geïnfecteerde erythrocyten vastlopen in de zeer kleine bloedvaten van verschillende organen (vooral hersenen en nieren, en bij zwangeren ook de placenta), waardoor in enkele dagen tijd levensbedreigende complicaties kunnen ontstaan. Bij *P. vivax* en *P. ovale* kunnen de hypnozoïeten zich met tussenposen van enkele weken tot meerdere maanden alsnog verder ontwikkelen tot leverschizonten en zo telkens opnieuw symptomen van malaria veroorzaken ('relapses').

Een deel van de merozoïeten vormt mannelijke microgametocyten en vrouwelijke macrogametocyten (begin seksuele cyclus). Deze worden tijdens een bloedmaal door de mug opgezogen. In de mug ontstaan hieruit de mannelijke microgameten en vrouwelijke macrogameten. Deze versmelten tot zygoten, die in de muggenmaag uitgroeien tot oöcysten. In de oöcyste ontstaan duizenden sporozoïeten die naar de speekselklier van de mug migreren, waarmee de cyclus opnieuw kan beginnen.

Incubatieperiode

De periode die verloopt tussen de beet van een met *Plasmodium* besmette mug en het ontstaan van symptomen bedraagt meestal 12 tot 17 dagen (White 2014). Deze kan bij malaria veroorzaakt door *P. falciparum* soms slechts 7 dagen zijn en bij malaria veroorzaakt door *P. malariae* oplopen tot meerdere weken. De momenteel geregistreerde profylactische middelen voorkómen wel de ziekteverschijnselen van *P. vivax* en *P. ovale*, maar niet de vorming van hypnozoïeten. Zo kan weken tot maanden en - zelden - tot 5 jaar na het stoppen met profylaxe een 'uitgestelde eerste aanval' optreden (Schwartz 2003). Ook bij *P. falciparum* kan een verlengde incubatietijd optreden bij personen die chemoprophylaxe toepassen of die onregelmatig antimalaria middelen slikken.

Ziekteverschijnselen

De belangrijkste symptomen van malaria zijn koorts, hoofd- en spierpijn. Het ziektebeeld verschilt naargelang de *Plasmodium*-soort en de immunestatus van de patiënt (zie ook [Natuurlijke Immuniteit](#)). Bij de niet-immune Westerse reiziger gaat een parasitemie met *P. falciparum* altijd gepaard met symptomen. De mate van de parasitemie kan beïnvloed worden door voorafgaand profylaxegebruik. Ook de symptomen kunnen daardoor veranderd zijn (bijvoorbeeld subfebriele temperatuursverhoging). Bij semi-immune personen in endemische gebieden kan een parasitemie - afhankelijk van de leeftijd (bij volwassenen en oudere kinderen) - symptomeloos of met geringe verschijnselen verlopen (zie ook [Natuurlijke Immuniteit](#)). Bij lichamenlijk onderzoek kan bij een infectie die al meerdere dagen bestaat een anemie en/of een splenomegalie worden vastgesteld. Het koortspatroon is afhankelijk van de *Plasmodium*-soort. In de praktijk is het echter meestal niet mogelijk om uitsluitend op het koortsverloop een onderscheid te maken tussen de verschillende soorten.

P. falciparum

Malaria tropica (Engels falciparum malaria) begint met een grillig verlopende koorts, al dan niet met koude rillingen, nu eens intermitterend dan weer remitterend of continu. De typische anderdaagse koortsaanvallen komen bij malaria tropica zelden voor. In het begin ziet men een 'griepachtig' ziektebeeld met hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid, braken en soms diarree. Indien de patiënt niet tijdig wordt behandeld, kunnen er na verloop van enkele dagen levensbedreigende complicaties ontstaan zoals hersenmalaria, nierinsufficiëntie en shock. De sterfte aan malaria tropica bij niet-immune personen is vooral afhankelijk van de snelheid waarmee het ziektebeeld wordt herkend.

Men moet erop bedacht zijn dat tijdens de voortzetting van de malariaprofylaxe na terugkeer een malaria aanval kan optreden. Bij infectie met een resistente *P. falciparum*-stam kan de aanval zich voordoen tijdens de toepassing van de profylaxe of na beëindiging ervan. Bij het gebruik van mefloquine als profylacticum kan dit als gevolg van de zeer lange halfwaardetijd (13-37 dagen) uitlopen tot drie maanden na terugkeer. Gezien het mogelijk ernstige beloop van malaria tropica is snelle diagnostiek en een deskundige behandeling van levensbelang.

P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae

Malaria tertiana (derdedaagse koorts) en quartana (vierdedaagse koorts) worden gekenmerkt door regelmatig terugkerende koortspieken met koude rillingen, om de 48 uur bij *P. vivax* of *P. ovale* infectie of om de 72 uur bij *P. malariae*. Over het algemeen lopen deze vormen van malaria zelden fataal af. Bij malaria tertiana kunnen zich recidieven voordoen tot ongeveer vijf jaar na terugkeer uit het malariagebied (zie [Pathogenese](#)).

P. knowlesi

De laatste jaren zijn een aantal nieuwe *Plasmodium*-soorten ontdekt die ook malaria bij de mens veroorzaken. Het meest beschreven is *P. knowlesi* die overgebracht wordt door de *Anopheles latens* (Singh 2013). *P. knowlesi* werd lang over het hoofd gezien, maar na de ontwikkeling van nieuwe moleculaire diagnostische technieken kan deze nu onderscheiden worden van *P. malariae*. *P. knowlesi* heeft een cyclusduur van slechts 24 uur en de snel stijgende parasitemie is potentieel dodelijk. *P. knowlesi* komt wijdverspreid voor in Zuidoost-Azië (White 2014). Ook toeristen kunnen deze malaria importeren (Hellemond 2009).

P. brasilianum

Plasmodium brasilianum is een *Plasmodium*-soort die wijdverspreid voorkomt bij apen in Centraal- en Zuid-Amerika. De parasiet is morfologisch en genetisch niet te onderscheiden van *P. malariae*. Ook de mens kan door *P. brasilianum* worden geïnfecteerd (Lalremruata 2015). Het klinisch beeld is niet te onderscheiden van dat van malaria quartana.

Natuurlijke Immuniteit

In gebieden waar malaria voorkomt kan vrijwel iedereen de ziekte krijgen. Continue herinfectie of langdurige infectie kan leiden tot een bepaalde graad van verworven immuniteit. Deze semi-immuniteit beschermt tegen ziekte, niet tegen asymptomatische infectie. Het opbouwen van deze weerstand duurt meerdere jaren. Zuigelingen geboren in hoog-endemische gebieden hebben gedurende het eerste half jaar enige bescherming door passief verkregen maternale antilichamen en door het foetaal hemoglobine HbF.

Eenmaal opgebouwde semi-immuniteit gaat verloren bij verblijf in een niet-endemisch malariagebied. Semi-immune personen die langer dan één jaar onafgebroken in een gebied zonder malariatransmissie hebben gewoond, dienen dan ook dezelfde voorzorgen in acht te nemen als niet-immune personen bij een bezoek aan endemische malariagebieden. Erfelijke factoren spelen een rol bij de weerstand tegen ernstige malaria. Mensen met een heterozygote vorm (dragerschap) van sikkelcelanemie (AS) of thalassemie en personen met G6PD-deficiëntie zijn beter beschermd tegen de ernstige vormen van malaria, zij dienen echter wel de

gebruikelijke profylaxe toe te passen (WHO 2015).

Reservoir

De mens en *Anopheles*-muggen zijn het reservoir voor *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* en *P. malariae*. Bij verschillende vogels en primaten komen ook andere *Plasmodium*-soorten voor, waarvan de meesten geen rol hebben als ziekteverwekker bij de mens. Sommige *Plasmodium*-soorten van primaten kunnen bij de mens wel ziekte veroorzaken: *P. knowlesi* en *P. brasilianum*. *Plasmodium*-soorten van andere diersoorten spelen geen rol als ziekteverwekker bij de mens.

Besmettingsweg

De mens raakt besmet door de beet van een geïnfecteerde vrouwelijke mug van het genus *Anopheles*. De mug is actief tussen zonsondergang en opgang. Er vindt geen overdracht van malariaparasieten plaats bij temperaturen onder de 16°C of boven de 33°C, en daarom ook niet op hoogten boven ongeveer 2.000 meter (ontwikkeling in de mug vindt dan niet plaats).

Er is in de natuur geen directe overdracht van mens op mens. De overdracht vindt plaats van mug, via de mens, naar mug. De mens is een tussengastheer.

Malaria kan ook worden overgedragen door bloedtransfusie met bloed van een malariapatiënt (Brouwer 2013), van moeder op kind, en via hergebruik van besmette naalden. In Nederland is een geval van nosocomiale transmissie beschreven bij een kind met een neurotrauma dat naast een kind met ernstige malaria werd verpleegd (Winterberg 2005).

Perinatale overdracht

Malaria kan ook worden overgedragen van moeder op kind.

Besmettelijke periode

De mug is twee weken na een infectieuze bloedmaal besmettelijk voor de mens en blijft dit tot zijn dood. (levensduur van een mug is ongeveer een maand).

Het bloed van de patiënt is voor de mug besmettelijk vanaf het moment dat er gametocyten (geslachtelijke vormen) aanwezig zijn: vanaf de vierde dag na infectie voor *P. vivax*/*P. ovale* en vanaf de vijftiende dag na infectie voor *P. falciparum* en *P. malariae*. Alleen artemisinine en primaquine zijn werkzaam tegen gametocyten (respectievelijk onrijpe en rijpe ontwikkelingsstadia) (WHO 2015).

Besmettelijkheid

De parasiet overleeft zeer kort (minder dan één uur) in menselijk bloed buiten het lichaam.

Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM

Microbiologische diagnostiek

Voor een uitgebreide richtlijn ten aanzien van malariadiagnostiek, zie de richtlijn van de [Nederlandse Vereniging voor Parasitologie](#).

Directe diagnostiek

Vanwege het fulminante en mogelijk fatale beloop van malaria bij reizigers is malariadiagnostiek in Nederland citodiagnostiek die 7 dagen per week 24 uur per dag beschikbaar moet zijn. Het is een kunstfout om bij verdenking van malaria te wachten met de bloedafname tot de eerstvolgende koortspiek. De daardoor veroorzaakte vertraging van de diagnostiek kan ernstige

gevolgen hebben. Na bloedafname dient het materiaal daarom zo snel mogelijk aan het laboratorium aangeboden worden voor beoordeling, bij voorkeur binnen 1 uur.

Microscopie bloeduitstrijk en dikke druppel

De gouden standaard voor malariadiagnostiek is het aantonen van parasieten in een bloeduitstrijk en dikkedruppelpreparaat d.m.v. lichtmicroscopie. Het dikkedruppelpreparaat is een preparaat van gelyseerd bloed waarin *Plasmodium*-parasieten door een getrainde analist kan worden aangetoond met een relatief hoge sensitiviteit (detectielimiet: circa 10 parasieten/ μ l of circa 0,00002% geïnficeerde erythrocyten). Voor het vaststellen van de *Plasmodium*-soort en het percentage geïnficeerde erythrocyten (parasitaemie) wordt gebruik gemaakt van bloeduitstrijkpreparaten.

Het dikkedruppelpreparaat moet beoordeeld worden door een goed getrainde analist die minimaal 200 microscopische beeldvelden met het olie-immersieobjectief onderzoekt alvorens de conclusie 'geen parasieten gevonden' gerapporteerd kan worden. Als er malariaparasieten zijn gezien, dan wordt de *Plasmodium*-soort vastgesteld. Het infectiepercentage wordt bepaald bij een infectie met *P. falciparum* of *P. knowlesi*, omdat dit medebepalend is voor de therapie. Bij een negatieve uitslag of bij twijfel over de *Plasmodium*-soort kan het herhalen van het dikkedruppelonderzoek na 12 uur, omdat bij het eerste onderzoek het aantal parasieten te laag kan zijn.

Malaria antigeentesten

Malaria antigeentesten, ook wel malaria sneltesten genoemd, zijn immuunchromatografische kaarttesten waarbij antigeen van *Plasmodium*-parasieten wordt aangetoond (WHO 2015b).

Malaria antigeentesten worden door veel verschillende fabrikanten gemaakt. Malaria antigeentesten zijn eenvoudig in het gebruik, maar minder sensitief en specifiek dan microscopie. Malaria is dus niet uitgesloten bij een negatief antigeentestresultaat. Een positieve malaria antigeentest moet worden gevolgd door een dikkedruppelonderzoek om het infectiepercentage te bepalen. Malaria-antigeentesten zijn daarom een aanvulling op microscopie en kunnen microscopie niet vervangen. Als "zelf-test" voor reizigers zonder praktische training worden ze afgeraden. (Kattenberg 2011, Maltha 2013c, Rossie 2012)

Overige directe methoden

Andere methoden voor malariadiagnostiek zijn onder andere quantitative buffy coat (QBC), fluorescentie of donkerveldmicroscopie en PCR. PCR-diagnostiek is vooral nuttig ter confirmatie van het microscopisch onderzoek of bij twijfel over de *Plasmodium*-soort en is beschikbaar in de meeste expertisecentra voor parasitologische diagnostiek ([zie website Nederlandse Vereniging Parasitologie](#)).

Indirecte diagnostiek

Antistoffen zijn pas een week na ontstaan van het ziektebeeld aantoonbaar in het bloed en blijven tijdelijk (enkele maanden) in het bloed aanwezig. Antistofbepaling heeft geen plaats in de acute diagnostiek of de klinische follow-up van malaria.

Typering voor bron- en contactonderzoek

Niet van toepassing.

Niet-microbiologische diagnostiek

Niet van toepassing. De sensitiviteit van een leukocytengetal van $<10 \times 10^9/L$ en trombopenie ($<150 \times 10^9$)

9/L) bedroeg respectievelijk 97 (91-99)% en 60 (49-70)% (D'Acremont 2002)

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Reizigers naar of terugkomend uit gebieden waar malaria voorkomt en die zich niet adequaat beschermd hebben.

Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Personen die beroepsmatig reizen naar endemische gebieden (denk ook aan militairen) hebben risico malaria op te lopen. (Cout 2009)

Verhoogde kans op ernstig beloop

Semi-immune personen

- Semi-immune zwangere vrouwen in gebieden met hoge transmissie in het bijzonder tijdens een eerste en tweede zwangerschap. De vasculaire complicaties van malaria in de placenta kunnen resulteren in miskraam, vroeggeboorte of laag geboortegewicht.
- Personen met hiv/aids. Hivgeïnfecteerde zwangeren met een malaria-infectie van de placenta hebben een hogere kans om een hivinfectie door te geven aan hun kind.

Niet-immune personen

- Zwangeren
- Ouderen
- Miltlozen en functionele asplenie
- Homozygote sikkelcelanemie
- heterozygote drager van sikkelcel- en thalassemie-gen samen

Verhoogd risico bij zwangerschap

- Semi-immune zwangere vrouwen in gebieden met hoge transmissie in het bijzonder tijdens een eerste en tweede zwangerschap. De vasculaire complicaties van malaria in de placenta kunnen resulteren in miskraam, vroeggeboorte of laag geboortegewicht.

Niet-immune personen

- Zwangeren

Medisch kwetsbare werknemers

Zwangeren en immuungecompromiteerde werknemers (hierboven genoemd) hebben een verhoogd risico op een ernstiger verloop van malaria. (WHO 2013) (CDC 2014) (WHO 2004)

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Malaria is een ziekte van de subtropen en tropen. In Afrika overheerst *P. falciparum*, in Midden-Amerika, delen van Zuid-Amerika, Azië en het Midden-Oosten *P. vivax*. In Afrika komt tevens *P. ovale* voor. De overige malariagebieden (Zuidoost-Azië, Amazonegebied) hebben ongeveer evenveel *P. falciparum* als *P. vivax*. *P. malariae* komt overal voor, maar weinig frequent. *P. knowlesi* komt in Zuidoost-Azië voor ([Malaria Atlas Project](#)); *P. brasilianum* in Centraal- en Zuid-Amerika. In Europa komt malaria vrijwel alleen als importziekte voor. Sinds 2009 wordt er autochtone *P. vivax* in Laconia, Griekenland, gerapporteerd. Incidenteel zijn in de buurt van (lucht)havens gevallen van malaria beschreven bij mensen die nooit in de tropen zijn geweest.

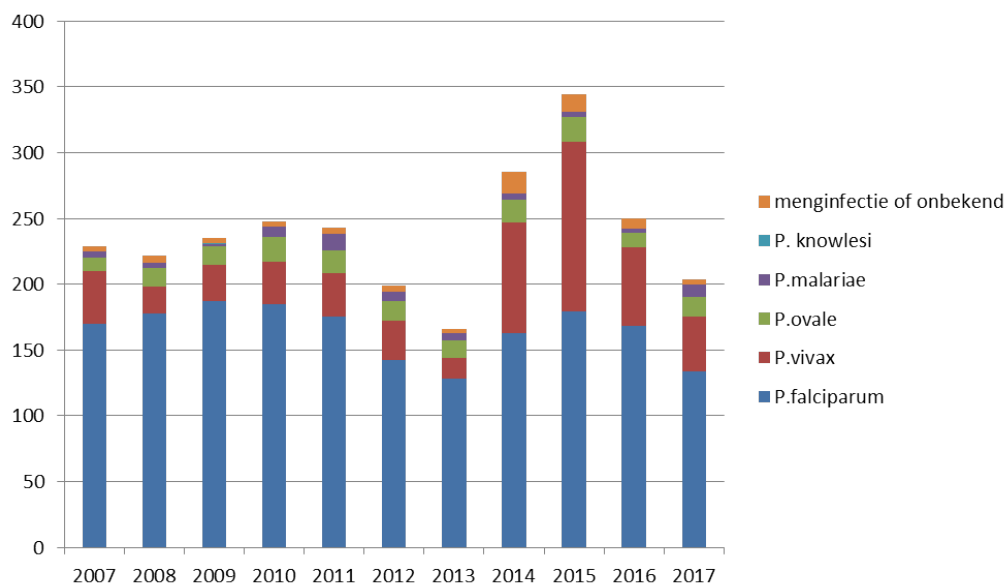
Voorkomen in Nederland

In 1946 was de piek van de laatste epidemie van endemische malaria in Noord-Holland (*P. vivax*). Daarna was er tot 1958 slechts een beperkt aantal meldingen van endemische malaria. Op 17

november 1970 is Nederland officieel malariavrij verklaard (Kaaden 2003). Tussen 2000 en 2013 is de jaarlijkse incidentie van importgevallen afgenomen van 535 naar 160 (van Rijckevorsel 2010

en aangiftecijfers RIVM). Vanaf 2014 stijgen de meldingen weer. Dit is voornamelijk toe te schrijven aan malaria tropica bij mensen met een West-Afrikaanse achtergrond, opgelopen tijdens bezoek aan familie en vrienden, en aan asielzoekers uit de Hoorn van Afrika met een *P. vivax*-infectie (de Gier 2017).

Ook in de buurt van Nederlandse (lucht-)havens zijn enkele gevallen van besmetting met malaria tropica beschreven bij mensen die nooit in de tropen zijn geweest. Deze infecties worden toegeschreven aan de import van geïnfecteerde muggen uit de tropen en komen voornamelijk voor gedurende de warme zomermaanden (Mouchet 2000).



De actuele situatie van malaria in Nederland is te zien in de [Atlasinfectieziekten](#).

Meldingen van beroepsgerelateerde infecties

In de periode 2011-2015 werden bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten 20

arbeidsgerelateerde gevallen van malaria gemeld. Het merendeel van de meldingen betrof luchtvaartpersoneel (14). De overige meldingen betroffen werknemers op zakenreis of met verblijf in het buitenland. In de periode 2011-2016 werden jaarlijks 32-47 arbeidsgerelateerde ziektegevallen gemeld in Osiris (RIVM), die tijdens werkzaamheden in het buitenland zijn opgelopen. Het betreft onder andere werkzaamheden in het toerisme (reisorganisatie), transportsector (luchtvaart, zeevaart), bouw (baggerwerkzaamheden, sanitatie, bouwwerkzaamheden) en NGO's.

Preventie

Immunisatie

Actieve immunisatie

Geen. Er is in de nabije toekomst geen effectief vaccin voor reizigers te verwachten. Drie doses van het RTS,S/AS01 malariavaccin halveren het aantal malaria gevallen bij Afrikaanse kinderen tussen 5 en 17 maanden. Helaas gaat de immuniteit zonder booster dosis binnen enkele jaren verloren (RTS,S Clinical Trials Partnership 2015).

Passieve immunisatie

Geen.

Algemene preventieve maatregelen

Preventie van malaria in landen waar malaria endemisch voorkomt, is gericht op controle van de mug (applicatie insecticidenspray) en muggenlarve (leeft in stilstaand water: verwijderen plasjes en poelen; chemicaliën in water, inzet van larvenetende vissen), het vermijden van contact met de mug (gebruik geïmpregneerde muggennetten en muggenwerende middelen), en chemoprofylaxe. (www.lcr.nl)

Zie de pagina '[Muggenwerende maatregelen](#)'.

Chemoprofylaxe en noodbehandeling

(LCR-protocol 'Malaria')

Chemoprofylaxe van malaria is primair gericht op het voorkómen van malaria tropica. Arts en reiziger moeten zich ervan bewust zijn dat, mede door de in ernst toenemende en zich uitbreidende meervoudige resistente parasieten, de bescherming nooit 100% is. Bij koorts na terugkeer uit de tropen dient malaria altijd binnen 48 uur te worden uitgesloten, ook als men profylaxe toepast (zie ook [incubatieperiode](#)).

In Nederland worden, mefloquine, atovaquon/proguanil en doxycycline geadviseerd als chemoproylactica voor *gebieden met een hoge infectiekans*. Mefloquine en doxycycline zijn suppressieve chemoproylactica; zij werken op de bloedstadia van de parasiet. Omdat het, vanaf het moment van geïnfecteerde muggensteek, enige weken kan duren voordat de bloedstadia uit de lever vrijkomen, moeten deze middelen tot vier weken na het verlaten van het malariagebied worden ingenomen.

Atovaquon/proguanil is een causaal profylacticum en werkt in op de leverstadia van de parasiet. Omdat leverstadia veel vroeger na infectie ontstaan, hoeft atovaquon/proguanil maar tot zeven dagen na het verlaten van het malariagebied te worden ingenomen. Omdat atovaquon/proguanil niet werkzaam is tegen hypnozoïeten, kan na het staken van dit middel nog wel een uitgestelde aanval van *P. vivax* of *P. ovale* optreden.

De profylaxe van malaria wordt bemoeilijkt door het optreden van resistentie tegen de gebruikte middelen. Aanbevelingen over de te gebruiken middelen wordt periodiek aangepast op basis van veranderingen in infectiekans en geografische verspreiding van resistente parasieten.

Voor *gebieden met een lage infectiekans* wordt het meenemen van een noodbehandeling geadviseerd. In geval van verschijnselen die kunnen wijzen op malaria en die langer dan 24 uur aanhouden wordt de noodbehandeling ingenomen als er geen arts kan worden geraadpleegd.

Voor *gebieden met een verwaarloosbare infectiekans* worden uitsluitend muggenwerende maatregelen geadviseerd.

Om optimaal uniform beleid te handhaven wordt verwezen naar het meest recente LCR-protocol 'Malaria'. (voor abonnees via www.mijnlcr.nl). Hierin wordt extra aandacht gegeven aan adviezen voor bijzondere groepen zoals reizigers naar gebieden met meervoudige resistentie, zwangeren, jonge kinderen, miltlozen en langverblijvers.

Preventieve maatregelen op het werk

Het is aan te bevelen om werknemers, die voor het werk naar tropische gebieden reizen langs te laten gaan bij een gespecialiseerde arts reizigersadviesing. Tijdens dit consult kan er advies gegeven worden t.a.v. chemoproylaxe (en juist gebruik hiervan) en maatregelen om muggenbeten te voorkomen, zie ook [Preventie](#). Het type malariaprofylaxe hangt af van het (sub)tropische gebied dat wordt bezocht, de reisduur, eventueel onderliggende ziekten en geneesmiddelengebruik. Zwangere werknemers of werknemers met onderliggend medisch lijden verdienen hierbij speciale aandacht.

Werknemers dienen daarnaast toegang te hebben tot adequate medische zorg, informatie over noodbehandeling (indien geen arts of ziekenhuis bereikbaar is) en postexpositie procedures

Als werknemers bij terugkomst ziek worden dienen zij hun arts te informeren dat zij gereisd/gewerkt hebben in gebieden waar malaria voorkomt en mogelijk zijn blootgesteld aan malariaparasieten. Zie www.lcr.nl voor meer informatie over preventie maatregelen tegen malaria.

Plasmodium falciparum valt in risicoklasse 3 en *Plasmodium spp* in risicoklasse 2 van de biologische agentia.

Laboratoriummedewerkers die gericht onderzoek doen naar de Plasmodiumparasiet voeren hun werkzaamheden uit op BSL-3 niveau (*P. falciparum*) of BSL-2 niveau (*P. spp*)

Desinfectie

Conform de richtlijn [standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#)

Maatregelen

Meldingsplicht

Malaria is een meldingsplichtige ziekte groep C. Het laboratorium waar de ziekteverwekker is vastgesteld en de arts dienen dit te melden aan de GGD. De GGD meldt anoniem conform de [Wet publieke gezondheid](#) en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

Meldingscriterium:

- een persoon met koorts
- en
- aantonen van malariaparasieten

Inschakelen van andere instanties

Niet van toepassing.

Bronopsporing

Niet nodig, met uitzondering van personen die mogelijk in Nederland zijn besmet.

Wel gegevensverzameling: land van besmetting, periode van verblijf, profylaxe, risicogroep en type malaria. Bij waarschijnlijke bron in Nederland nader brononderzoek in overleg met het Clb.

Contactonderzoek

Niet nodig.

Maatregelen ten aanzien van de patiënt en contacten

Geen.

Wering van werk, school of kindercentrum

Wering is niet van toepassing. Malaria is niet van mens op mens overdraagbaar.

Overige activiteiten

Aan elke bloeddonor moet voor donatie gevraagd worden of hij een malariagebied heeft bezocht.

1. Personen die een malariagebied hebben bezocht, mogen de eerstkomende zes maanden na vertrek uit het gebied geen bloed geven.
2. Wanneer betrokkene malariaprofylaxe heeft toegepast, geldt een termijn van zes maanden na het staken van deze behandeling.
3. Wanneer betrokkene na het vertrek uit het gebied, of na het staken van de malariaprofylaxe, onverklaarde koorts heeft gehad, geldt een periode van zes maanden na het einde van de koorts.
4. Personen die zijn geboren en getogen in een malariagebied, of die daar langer dan vijf jaar hebben gewoond mogen niet eerder bloed geven dan drie jaar na het vertrek uit het gebied en moeten voor donatie negatief zijn getest voor malaria.

Bovenstaande beperkingen gelden niet voor donoren van wie uitsluitend plasma wordt ingezameld.

5. Personen die zelf malaria hebben gehad mogen de eerste drie jaar niet doneren en moeten voor donatie negatief zijn getest voor malaria. (zie [Sanquin Blood Transfusion Guideline](#))

Melden als beroepsziekte

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB), www.beroepsziekten.nl.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Niet van toepassing. Malaria is niet direct van mens op mens overdraagbaar.

Malariaprofylaxe in de zwangerschap

Chloroquine en proguanil kunnen gedurende de hele zwangerschap en in de conceptieperiode veilig worden toegepast. Mefloquine is geregistreerd voor gebruik tijdens de zwangerschap en kan binnen de indicaties tijdens de gehele zwangerschap veilig worden toegepast.

Overige preventieve antimalariamiddelen zijn gecontra-indiceerd gedurende de gehele zwangerschap. Noodbehandeling wordt niet geadviseerd aan zwangeren.

Het gebruik van een geïmpregneerd muskietennet en (tot 30%) DEET-houdende anti-muggenproducten worden sterk aangeraden. Zie de [folder muggenwering op reis](#). (Bron: LCR)

Behandeling

Bij iedereen die binnen enkele maanden na het verlaten van de tropen ziek wordt en koorts heeft, moet de mogelijkheid van malaria overwogen worden. De enige juiste handelwijze is malaria binnen 48 uur na het begin van de koorts aan te tonen dan wel uit te sluiten. De uitslag dient binnen enkele uren bekend te zijn, inclusief *Plasmodium*-soort en het infectiepercentage.

Artemisinine is de hoeksteen van de behandeling van malaria tropica. In geval van ernstige malaria tropica is intraveneuze behandeling met artesunaat de eerste keuze. Voor ongecompliceerde malaria tropica is een op artemisinine-gebaseerde combinatietherapie het meest werkzaam. Voor meer informatie over de behandeling van malaria zie de richtlijn van de Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid.

De behandeling van malaria tropica wordt bemoeilijkt door *P. falciparum*-stammen in Zuid-Oost Azië die verminderd gevoelig zijn voor artemisinine, het meest werkzame antimalariamiddel (White 2014). Er dient ook rekening te worden gehouden met chloroquineresistente *P. vivax*-stammen in Zuidoost-Azië. Malaria door chloroquineresistente *P. vivax* kan goed behandeld worden met een op artemisinine-gebaseerde combinatietherapie (Bukirwa 2014, Gogtay 2013).

malaria tropica

<http://swabid.nl/node/8957>

malaria tertiana:

<http://swabid.nl/node/8940>

malaria quartana:

<http://swabid.nl/node/8951>

en
het LCR-protocol Malaria (besloten website)

Historie

Ongeveer 10.000 en 60.000 jaar geleden maakten voorlopers van respectievelijk *Plasmodium falciparum* en *P. vivax* de overstap van de grote mensapen naar de mens (Loy 2017). Samen met onze voorouders verspreidden *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae* zich over de wereld (Carter 2002). De apenmalaria, *P. knowlesi*, werd pas in 1965 voor het eerst bij de mens beschreven (Chin 1965). De typische ziekteverschijnselen met koortsaanvallen en miltvergroting waren in China al meer dan 5000 jaar bekend (Carter 2002). De Indische Veda's beschreven de kenmerkende derdedaagse (*P. vivax*) en vierdedaagse koortsaanvallen (*P. malariae*).

Hippocrates beschreef de relatie tussen deze intermitterende koortsaanvallen en de aanwezigheid van de ongezonde lucht in moerasgebieden. De term "mala-aria" (slechte lucht) verwijst hiernaar en werd voor het eerst gebruikt in de 15^{de} eeuw (Hempelmann 2013).

In 1880 ontdekte de in Algerije gestationeerde Franse legerarts Alphonse Laveran exflagelerende gametocyten in ongekleurde bloeduitstrijkjes van een patiënt die aan malaria leed. Twintig jaar later ontrafelden de Italiaanse parasitoloog Giovanni Battista Grassi en de Schotse arts Ronald Ross de rol van de *Anopheles* mug (uit het Grieks "nergens goed voor") in de transmissie. Zowel Laveran als Ross ontvingen voor hun ontdekkingen een Nobelprijs.

Tot 1959 kwam *Plasmodium vivax* endemisch voor in Noord-Holland. In 1970 werd Nederland door de WHO malariavrij verklaard.

De jaarlijkse wereldwijde incidentie van malaria werd in 2016 door de WHO geschat op 212 miljoen (spreiding 148-304 miljoen) gevallen. Er overlijden naar schatting 429.000 (spreiding 235.000 – 639.000) mensen per jaar aan malaria, het merendeel daarvan zijn Afrikaanse kinderen onder de vijf jaar ([WHO Malaria 2016](#)). Sinds 2000 is het aantal gevallen van klinische malaria in Afrika gehalveerd. Vooral de grootschalige toepassing van geïmpregneerde klamboes heeft hieraan bijgedragen (<http://www.map.ox.ac.uk>).

Literatuur

- Mouchet J. Airport malaria : a rare disease still poorly understood. Euro Surveill. 2000 Jul;5(7):75-76.
- Brouwer EE, van Hellemond JJ, van Genderen PJ, Slot E, van Lieshout L, Visser LG, Wismans PJ. A case report of transfusion-transmitted Plasmodium malariae from an asymptomatic non-immune traveller. Malar J. 2013;12:439
- Bukirwa H, Unnikrishnan B, Kramer CV, Sinclair D, Nair S, Tharyan P. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2014;3:Cd006404
- Carter R, Mendis KN. Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria. Clin Microbiol Rev. 2002;15: 564–594
- Chin W, Conatacos PG, Coatney GR, Kimball HR. A naturally acquired quotidian-type malaria in man transferable to monkeys. Science. 1965 Aug 20; 149(3686):865
- D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pecoud A, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting: an aid to medical decision making in returning travelers with fever. Am J Trop Med Hyg 2002;66: 481-486
- Gier B de, Suryapranata F, Croughs M, Genderen P van, Keuter M, Visser L, Vugt M van, Sonder G. Increase in imported malaria in the Netherlands in asylum seekers and VFR travellers. Malaria J 2017, in press
- Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination

therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. The Cochrane database of systematic reviews 2013;10:Cd008492

- Hellemond JJ van, Rutten M, Koelewijn R, Zeeman AM, Verweij JJ, Wismans PJ, Kocken CH, van Genderen PJ. Human *Plasmodium knowlesi* infection detected by rapid diagnostic tests for malaria. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1478-80
- Hempelmann E, Krafts K. Bad air, amulets and mosquitoes: 2,000 years of changing perspectives on malaria. *Malar J*. 2013; 12: 232
- Kaaden JJvd, Geschiedenis van de inheemse malaria in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003;14
- Kattenberg JH, Ochodo EA, Boer KR, Schallig HD, Mens PF, Leeflang MM. Systematic review and meta-analysis: rapid diagnostic tests versus placental histology, microscopy and PCR for malaria in pregnant women. *Malaria journal* 2011;10:321
- Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in endemic settings. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19:399-407 (b)
- Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:408-15 (a)
- Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19:408-15 (c)
- Lalremruata A, Magris M, Vivas-Martínez S, Koehler M, Esen M, Kempaiah P, Jeyaraj S, Perkins DJ, Mordmüller B, Metzger WG. Natural infection of *Plasmodium brasilianum* in humans: Man and monkey share quartan malaria parasites in the Venezuelan Amazon. *EBioMedicine* 2015;2:1186-92
- Loy DE, Liu W, Li Y, Learn GH, Plenderleith LJ, Sundararaman SA, Sharp PM, Hahn BH. Out of Africa: origins and evolution of the human malaria parasites *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. *Int J Parasitol* 2017;47:87-97
- Rijckevorsel GG van, Sonder GJ, Geskus RB, et al. Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000-2007. *Malaria journal* 2010;9:300.
- Rossi IA, D'Acremont V, Prod'Hom G, Genton B. Safety of falciparum malaria diagnostic strategy based on rapid diagnostic tests in returning travellers and migrants: a retrospective study. *Malar J*. 2012;11:377
- Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:165-84
- Spanjaard L, Dankert J. A boy with nosocomial malaria tropica contracted in a Dutch hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:89-91
- Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. Delayed onset of malaria--implications for chemoprophylaxis in travelers. *The New England journal of medicine* 2003;349:1510-6.
- White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet*. 2014;383:723-35
- WHO. Guidelines for the treatment of malaria – 3rd edition, 2015
- http://www.who.int/malaria/publications/rapid_diagnostic/en/ accessed August 9 2015b
- WHO. Fact sheet World Malaria Report 2016. <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2016/en/> accessed March 13 2017
- RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;386(9988):31-45.
- Winterberg DH, Wever PC, van Rheenen-Verberg C, Kempers O, Durand R, Bos AP, Teeuw AH, Spanjaard L, Dankert J. A boy with nosocomial malaria tropica contracted in a Dutch hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:89-91.
- Williams TN1, Mwangi TW, Wambua S, Peto TE, Weatherall DJ, Gupta S, Recker M, Penman BS, Uyoga S, Macharia A, Mwacharo JK, Snow RW, Marsh K. Negative epistasis between the malaria-protective effects of alpha+-thalassemia and the sickle cell trait. *Nat*

Literatuur [Arbo]

- Couturier A. Occupational and environmental Infectious diseases. Second edition. Beverly Farms: OEM Press, 2009 (Cout 2009)
- [Centers for Disease Control and Prevention](http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014). CDC Health Information for International Travel:<http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014> (Page last updated: November 13, 2015) (CDC 2014)
- WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). April 2013 (revised January 2014) <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/iptp-sp-updated-policy-brief-24jan2014.pdf> (WHO 2013)
- WHO. Malaria and HIV/AIDS interactions and implications. July 2004. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70076/1/WHO_HIV_2004.08_eng.pdf(WHO 2004)
- Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) <https://www.lcr.nl/>