

## III

# MALARIA

### EXPRESS-INFORMATIE

- Gebruik tussen zonsondergang en zonsopgang strikte antimuggenmaatregelen, zoals muskietennetten en insectenrepellents.
- Geen enkele chemoprophylaxe is 100% doeltreffend, maar indien correct toegepast, is er wel een zeer sterke vermindering van het malariarisico.
- Het type chemoprophylaxe is afhankelijk van het bezochte land (zie kaart).
- Binnen een zelfde land/streek kan het type malariapreventie verschillen naargelang het seizoen, de verblijfsduur en de verblijfsomstandigheden: zie landenlijst Hoofdstuk XV (of [www.itg.be](http://www.itg.be)) voor meer details.
- **Bij koorts tot 3 maanden na een verblijf in de tropen moet steeds aan malaria gedacht worden: dringend malariatest vragen (EDTA-tube) en het resultaat moet binnen enkele uren gekend zijn!**
- Tijdig herkende malaria is perfect te behandelen, zonder gevaar voor recidieven.
- Malariapreventie bij personen die langdurig in de tropen wonen: zie einde van het hoofdstuk
- Malariapreventie en zwangere vrouwen & kinderen: zie Hoofdstuk X en Hoofdstuk XI (en zie ook [www.itg.be](http://www.itg.be))

## **SAMENVATTING PROFYLACTISCHE ANTIMALARIAMIDDELEN**

	<b><i>Vanaf ... op voorhand</i></b>	<b><i>Tot .... na het verlaten van het malariagebied</i></b>	<b><i>Maximale duur van de inname</i></b>	<b><i>Zwangere vrouwen, borstvoeding en kinderen</i></b>
<b><i>Atovaquone/ Proguanil – Malarone®</i></b> 1 tablet/dag	<u>1 dag</u>	tot <u>7 dagen</u>	Maanden	In <u>afgewogen</u> situaties ook voor zwangere vrouwen, en voor zogende vrouwen (zelfs wanneer de baby minder dan 5 kg weegt). Voor kinderen vanaf 5 kg.
<b><i>Doxycycline</i></b> 1 tablet/dag	<u>1 dag</u>	tot <u>4 weken</u>	Maanden (tot jaren)	In <u>afgewogen</u> situaties ook voor zwangere vrouwen (gedurende de eerste 15 weken van de zwangerschap), en voor zogende vrouwen. Voor kinderen vanaf 8 jaar.
<b><i>Mefloquine-Lariam®</i></b> 1 tablet/week	<u>1-2 weken</u> (maar indien het product nooit eerder ingenomen werd: <u>2 en liefst 3 weken</u> )	tot <u>4 weken</u>	Maanden tot jaren	Mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap en door zogende vrouwen (zelfs wanneer de baby minder dan 5 kg weegt). Voor kinderen vanaf 5 kg
<b><i>Chloroquine-Nivaquine®</i></b> 3 tabletten/week	<u>1 week</u>	tot <u>4 weken</u>	Maanden tot jaren	Mag voor zwangere vrouwen, zogende vrouwen en kinderen

***N.B. Proguanil (Paludrine®) is sinds 2010 niet meer beschikbaar op de Belgische markt.***

---

### **1. Epidemiologie**

---

#### **Definitie**

Malaria is een infectieziekte verwekt door een eencellige parasiet van het geslacht Plasmodium, overgebracht door de steek van een (vrouwelijke) mug van het geslacht Anopheles. Vijf soorten Plasmodium kunnen de mens infecteren: P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. knowlesi en P. malariae.

#### **Transmissie**

Transmissie is alleen mogelijk in gebieden waar Anophelesmuggen aanwezig zijn, met name in een groot aantal tropische en subtropische gebieden. De muggen steken nagenoeg uitsluitend tussen zonsondergang en zonsopgang. Vanaf 1.500 tot 3.000 m komen er minder of geen Anophelesmuggen meer voor, in functie van de temperatuur en het klimaat op die hoogte. In de grote steden in Latijns-Amerika en Azië is er eveneens weinig of geen risico voor transmissie, maar er is wel degelijk risico in Afrikaanse steden (hoewel het risico kleiner kan zijn in de residentiële centra). Over het algemeen is het risico lager in Latijns-Amerika en in Azië dan in Subsaharisch Afrika. In een aantal gebieden schommelt het risico beduidend afhankelijk van het seizoen.

## Cyclus

Na een besmettende steek van de Anophelesmug wordt de mens geïnoculeerd met enkele tientallen parasieten (sporozoïeten). Deze dringen op enkele minuten tijd binnen in een hepatocyt waar ze zich in alle stilte vermenigvuldigen (met een factor van enkele duizenden). Na deze incubatieperiode (die minstens 1 week duurt) verschijnen de malariaparasieten in het bloed, waar ze de rode bloedcellen binnendringen, om er zich te vermenigvuldigen (trofozoïeten). Na 1 (*P. knowlesi*), 2 (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) of 3 (*P. malariae*) dagen barsten de rode bloedcellen open, en zullen de vrijgekomen parasieten andere rode bloedcellen besmetten. Op dit ogenblik ontstaan de ziektesymptomen (o.a. koorts). Deze cyclus zal zich nog verschillende malen herhalen. Na enkele cycli ontstaan mannelijke en vrouwelijke geslachtsvormen (gametocyten), die slechts verder kunnen evolueren bij de Anophelesmug.

### **Het aantal gevallen van importmalaria was in de laatste decaden van vorige eeuw sterk gestegen door:**

- De duidelijke toename van malaria in verschillende derdewereldlanden, wat de transmissiekans ter plaatse vergroot. De laatste jaren zijn er anderzijds in heel wat gebieden beduidend minder malariagevallen genoteerd bij de lokale bevolking (in Afrika o.a. door de combinatie van geïmpregneerde muggennetten, intermitterende preventieve therapie bij zwangere vrouwen en kinderen en het invoeren van de combinatiebehandelingen op basis van artemisininederivaten, geassocieerd met het gebruik van malariasneltesten).
- De toename van het aantal intercontinentale reizigers die naar tropische en subtropische gebieden reizen waar mogelijk malaria aanwezig is.
- De constante toename van het aantal allochtonen die vanuit malaria-endemische gebieden naar Europa migreren en na een aantal jaren opnieuw op reis gaan naar hun land van herkomst.
- Resistentie t.o.v. de preventieve antimalariamiddelen, vooral tegen Nivaquine<sup>®</sup> en Paludrine<sup>®</sup> (sinds 2010 niet meer beschikbaar op de Belgische markt) die niet meer of nog nauwelijks gebruikt worden. Sporadisch worden mislukkingen gesignaleerd met de andere geneesmiddelen, die echter meer dan 95% actief blijven. In Myanmar, Thailand, Cambodja, Zuid-China, en Vietnam zijn er een aantal gebieden met belangrijke mefloquine (Lariam<sup>®</sup>) resistentie (tot 50%) (zie landenlijst Hoofdstuk XV of [www.itg.be](http://www.itg.be) voor meer details).
- De laatste 20 jaar werden in België ongeveer 250-300 gevallen van geïmporteerde malaria per jaar gerapporteerd, het merendeel hiervan veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*. Omdat er geen verplichte aangifte bestaat, is het werkelijke aantal minstens 2-3 maal groter.

**Elk jaar opnieuw sterven er toch nog enkele Belgen door malaria**, bijna uitsluitend personen die de antimalariamiddelen niet of niet nauwkeurig innamen, en die bovendien misleid werden door de **banale symptomen gedurende de eerste dagen**, waardoor het zoeken naar adequate medische hulp te lang werd uitgesteld. Malaria kan immers op enkele dagen tijd dodelijk aflopen indien geen correcte behandeling wordt ingesteld. In verschillende gevallen is het de arts die te laat de diagnose van malaria overweegt of laat bevestigen, of te laat de hulp inroept van een deskundige. Een eenvoudige bloedafname (EDTA-tube) en een betrouwbaar labo zijn nodig om binnen enkele uren de diagnose van malaria aan te tonen of uit te sluiten. **Malaria is de infectieuze doodsoorzaak nummer één bij de tropenreizigers.** Al deze sterfgevallen kunnen voorkomen worden!

---

## 2. Fysiopathologie

---

### ***Plasmodium falciparum is de meest verspreide en de meest pathogene soort.***

De parasitemie kan zeer hoog zijn: de parasiet kan zich sterk vermenigvuldigen en een groot aantal rode bloedcellen besmetten (tot 20% en meer). De gearasiteerde rode bloedcellen worden bovendien kleverig en vormen micro-agglutinaties in de haarvaatjes van vitale organen met lokale weefselbeschadiging tot gevolg (via de activering van bepaalde immunologische processen, waarvan het precieze verloop en mechanisme nog niet volledig opgehelderd zijn). De ergste verwickeling is de 'pernicioze' aanval of 'cerebrale malaria', waarbij bijna altijd ook andere organen falen (longen, nieren, enz.). Bij een niet-immuun individu kan een dergelijke infectie op enkele dagen tijd dodelijk aflopen. Zelfs indien men in optimale omstandigheden kan verzorgd worden op intensieve zorgen, is er in geval van 'cerebrale malaria' nog een sterftkans tot 20%. Gedeeltelijke immuniteit (die beschermt tegen ernstige ziekte of dood) verwerft men slechts na herhaalde infecties gedurende meerdere opeenvolgende jaren (de meeste expatriates verwerven geen immuniteit tegen malaria, zelfs niet na vele tientallen jaren in de tropen te hebben gewoond). Deze immuniteit verliest men snel wanneer er geen blootstelling meer geweest is. Vandaar dat elke tropenreiziger als niet-immuun moet beschouwd worden, ook mensen met een migratieachtergrond, die al een tijdje in België wonen.

***Drie andere soorten (P. vivax, P. ovale, P. malariae) kunnen ook belangrijke ziekteverschijnselen geven, maar lopen in principe niet dodelijk af (de sterfte is meestal door miltruptuur; zeer uitzonderlijk bestaat er een ernstige vorm van malaria met orgaancomplicaties).*** Hun vermenigvuldigingscapaciteit is beperkt (maximaal 2% van de rode bloedcellen worden besmet). Ze vormen geen thrombi t.h.v. de microcirculatie.

***P. vivax, P. ovale*** kunnen wel slapende levervormen voortbrengen (hypnozoïeten), die late aanvallen van malaria (enkele maanden tot enkele jaren na terugkeer) kunnen veroorzaken. Dit is de reden waarom behandeling met een extra geneesmiddel om deze levervormen te elimineren noodzakelijk is.

Enkele jaren geleden werd in Maleisië nog een ***vijfde malariasoort*** beschreven ***P. knowlesi***, die ook snel een levensbedreigende ziekte-toestand kan geven, vergelijkbaar met *P. falciparum*.

Deze vorm is een zoönose, aanwezig bij apen in wouden van Zuidoost-Azië (doi:10.1371/journal.pntd.0002780).

---

## 3. Principes van de malariapreventie

---

### **I. Informatie**

Het verstrekken van informatie over malaria is een integraal onderdeel van de malariapreventie. Elke reiziger naar een endemisch gebied moet degelijk geïnformeerd zijn over het wisselende maar reële risico op malaria en de verschillende preventieve maatregelen. Tijdens de raadpleging moet men hier voldoende tijd aan besteden.

### **II. Maatregelen tegen muggenbeten: prioritair!**

Preventieve maatregelen tegen muggenbeten vormen een eerste doeltreffende stap om de kans op infectie sterk te reduceren. Ze vormen ook de belangrijkste preventieve maatregelen voor

personen die langdurig in een endemische zone dienen te verblijven! Ze zijn in het bijzonder aangewezen voor kinderen, zwangere vrouwen en bejaarden, die extra kwetsbaar zijn met hoger risico voor ernstige malaria. In laagrisicosituaties is het dikwijls de enige te nemen maatregel. Omdat bij een besmetting door *P. ovale* en *P. vivax* het ontstaan van de slapende levervormen (hypnozoïeten) niet voorkomen wordt door de chemoprophylaxe, is het toepassen van de maatregelen tegen muggenbeten de enige doeltreffende maatregel om de late aanvallen (na enkele maanden tot enkele jaren) te voorkomen.

### III. Chemoprophylaxe (preventie door geneesmiddelen)

Er bestaat géén eenvoudige, 100% doeltreffende en tezelfdertijd voor iedereen veilige chemoprophylaxe meer. Telkens moeten voor- en nadelen afgewogen worden.

Bovendien zal niet voor elke reiziger chemoprophylaxe aangewezen zijn. De indicatie zal vooral afhangen van:

- het bezochte land en de streek: er kunnen sterke regionale verschillen bestaan wat betreft risico op malaria en resistentie;
- het seizoen;
- de verblijfsduur en de verblijfsomstandigheden;
- lokale beschikbaarheid van betrouwbare malariadiagnostiek en behandeling;
- individuele factoren, zoals vroegere reiservaring, tolerantie van vroeger genomen malariatabletten, enz.

Een ongenueanceerde lijst van adviezen per land is niet bruikbaar; vandaar het belang van de details per land, zoals deze opgenomen zijn in de landenlijst (Hoofdstuk XV).

Soms zal geopteerd worden om tijdens kortere perioden van een langere reis tijdelijk chemoprophylaxe te nemen ("on demand chemoprophylaxe"), wanneer men reist doorheen een gebied met wisselend malariarisico, zie verder.

Verskillende profylactische schema's worden vooropgesteld, in functie van de geografische verspreiding van de verschillende soorten Plasmodium en van hun resistentie tegenover de beschikbare malariamiddelen. Deze schema's worden beschreven in de rubriek chemoprophylaxe. In deze rubriek wordt tevens een wereldkaart met de spreiding van de verschillende resistentiezones weergegeven.

### IV. Noodbehandeling (tijdige herkenning en behandeling van een eventuele aanval)

Dit zal slechts zelden noodzakelijk zijn voor de gewone toerist die op correcte wijze de preventieve maatregelen toepast.

Personen die langer dan enkele weken op risicovolle wijze in een endemisch gebied verblijven, moeten echter wel op de hoogte zijn van de malariabehandeling. Voor personen die meerdere maanden in malariagebied zullen rondreizen, personen die voor langere tijd zullen wonen en werken in de (sub)tropen en voor personen die zeer frequent naar malariagebieden reizen, is een meer gedetailleerde voorlichting betreffende malariapreventie en zelfbehandeling absoluut nodig. In het ITG is er een speciaal voor deze categorie mensen opgestelde tekst ter beschikking (titel: 'Malariapreventie en -behandeling. Informatie voor personen die langdurig in malariagebied verblijven'), waarvan de verkorte versie op de ITG-website staat (<http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/nnoodmal.pdf>).

De basisprincipes om malaria te voorkomen in malariagebied kunnen in het Engels worden **SAMENGEVAT** met de letters **A, B, C, D, E** (UK- & WHO-richtlijnen)

- Be **A**ware of the risk, the incubation period, and the main symptoms.
- Avoid **B**eing **B**itten by mosquitoes, especially between dusk and dawn.
- Take antimalarial drugs (**C**hemoprophylaxis) to suppress infection when appropriate.
- Immediately seek **D**iagnosis and treatment if a fever develops one week or more after entering an area where there is a malaria risk, and up to 3 months after departure.
- **E**nvironment: Avoid outdoor activities in environments that are mosquito breeding places, especially in late evenings and at night.

**Conclusie: malariapreventie (d.i. informatie geven, muggenbescherming en chemoprophylaxe) is bedoeld om alle vormen van malaria te voorkomen; het belangrijkste doel van chemoprophylaxe is het voorkomen van een potentieel ernstig verlopende infectie door *Plasmodium falciparum*.**

#### **N.B. Malariavaccin**

Hoewel er de laatste 25 jaar wel degelijk vooruitgang is geboekt in het ontwikkelen van een werkzaam malariavaccin, is een vaccin dat voor ongeveer 100% bescherming biedt na een minimum aantal injecties en voor een redelijk lange periode nog niet in zicht.

Een vaccin door GlaxoSmithKline ontwikkeld ('RTS,S', Mosquirix®) werd in verschillende Afrikaanse landen getest in een fase 3-studie (injectie op maand 0-1-3-18) en gaf samengevat de volgende bescherming:

- ± 50-60% tegen de klinische verschijnselen van malaria in het algemeen;
- ± 36-45% tegen ernstige vormen van malaria

De duurtijd van deze bescherming is nog niet gekend, maar vermindert 6 maanden na de vierde toediening. Er is ook geen echte bescherming tegen het optreden van de malaria-parasitemie. Dit vaccin is bedoeld ter bescherming van de lokale bevolking in endemische landen, in het bijzonder van kleine kinderen. De WHO wacht nu op de resultaten van enkele pilootstudies om te evalueren in welke mate vaccinatie tegen malaria implementeerbaar is op nationaal niveau in endemische landen. Voor de reiziger of expat is dit vaccin niet geschikt.

#### **N.B. Malariasneltest**

Een "malariasneltest" of antigenetest wordt met succes gebruikt in combinatie met een klassieke dikdruppel en bloeduitstrijkje in laboratoriumomstandigheden, uitgevoerd door getraind personeel. In theorie zou dit een aantrekkelijke tool kunnen zijn voor reizigers die reizen naar regio's waar het malariarisico matig tot laag is, of voor expats of reizigers die een lange reis maken. Maar deze techniek is niet gevalideerd voor gebruik door leken en mag dus niet voor zelftesting verkocht worden. Via internet worden allerlei testen te koop aangeboden, van soms zeer wisselende kwaliteit, maar vaak is er een probleem met het diluent (het oplosmiddel dat nodig is om de test uit te voeren, dat lekt of verdampt in de flacon) en de uitvoering en interpretatie van de test door de persoon in kwestie, die niet getraind is en geen handleiding kreeg. Omwille van al deze beperkingen is het gebruik van dit soort testen door de reiziger af te raden en zeker niet betrouwbaar genoeg om op basis hiervan te besluiten of iemand al dan niet malaria heeft en hem al dan niet een malariabehandeling te laten nemen.

---

## 4. **Maatregelen tegen muggenbeten**

---

### I. **Algemene maatregelen**

- Men dient 's avonds en 's nachts te verblijven in kamers waarvan de vensters en verluchttingsgaten afgedicht zijn met gaas. Ook de openingen voor airconditioning dienen afgeschermd te worden met gaas. Airconditioning vermindert het agressief gedrag van de muggen, maar weerhoudt ze niet altijd om te steken. Verblijf in kamers met airconditioning neemt niet weg dat de overige maatregelen tegen muggenbeten ook nog in acht genomen moeten worden.
- Men draagt best licht gekleurde kledij (men ziet de muggen zitten) die zoveel mogelijk de armen en benen bedekt (lange broek, lange mouwen, sokken). Gezien de avonden ook in de tropen koel kunnen zijn, is het dragen van kledij gemaakt uit dikkere stof dikwijls mogelijk. Indien de stof te dun is, kunnen de muggen er gemakkelijk doorheen steken.
- In combinatie met een insectenwerend middel kan men een insectenverdelgend middel (insecticide op basis van pyrethrum) verspreiden door
  - verstuiving (spuitbus) – ter plaatse aan te schaffen, mag niet op het vliegtuig – let op het correct gebruik, zodat het product niet ingeademd wordt!
  - verdamping (door elektrische verwarming van vloeistoffen of geïmpregneerde plaatjes) – ofwel tijdens de dag in een goed afgesloten kamer (terwijl men er niet in verblijft) ofwel 's nachts tijdens het slapen (mits er een goede ventilatie is),
  - door verbranding van een anti-muggenspiraal ('coils', niet verkrijgbaar in België, wel in de tropen) – niet in gesloten ruimte te gebruiken, wel bijv. als bijkomende maatregel 's avonds buiten op een terras). Echter veel van deze muggenspiraaltjes zijn namaak.

Apparaatjes die door (ultra)geluid de muggen op afstand (zouden) houden, zijn waardeloos! Van de inname van vitamine B1 heeft men nooit de doeltreffendheid kunnen bewijzen.

### II. **Insectenrepellents**

Insectenrepellents bevatten een product dat insecten afstoot, zonder ze te doden. Deze producten worden op de niet-bedekte delen van de huid aangebracht. Vergeet handen en voeten niet!

Algemeen worden volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen en in het bijzonder bij kinderen en zwangeren:

- Vermijd overdadig insmeren en voorkom contact met de lippen, de mond, de slijmvliezen en de ogen, en ook met beschadigde of geïrriteerde huid (wondjes, eczeemvlekken, ernstige zonnebrand). Indien er toch product op deze plaatsen werd aangebracht, spoel het dan onmiddellijk af met water.
- Smeer de hele blootgestelde oppervlakte in, maar gebruik net genoeg product.
- Niet aanbrengen op kinderhanden om te verhinderen dat het product zo in contact komt met de mond of de ogen.
- Was het product af wanneer het niet meer nodig is.
- Bewaar deze producten ver buiten bereik van kinderhandjes.

## Welke producten worden aanbevolen?

**DEET** (diethyl-m-toluamide – nu N,N-diethyl-3-methylbenzamide genoemd) zoals MoustiMug<sup>®</sup>, Z-stop<sup>®</sup>, Anti-M<sup>®</sup>, OTC-repellent<sup>®</sup>, Mouskito<sup>®</sup>, Care Plus<sup>®</sup> DEET en andere producten. Dit product is best gekend, maar tast kunststoffen aan. De optimale concentratie voor DEET ligt tussen 20 en 50% in de tropen; hoe hoger de concentratie, hoe langer de werkingsduur, wat handig in het gebruik is. Concentraties lager dan 20% hebben een te korte werkingsduur. Bepaalde preparaten bevatten 50% - 100% DEET, maar vanaf 50% neemt de werkingsduur niet beduidend meer toe en hogere concentraties hebben dus geen bijkomend klinisch voordeel.

De werkingsduur van DEET-producten is doorgaans korter dan aangegeven op de verpakking, en ze dienen zo nodig herhaaldelijk aangebracht te worden, gemiddeld om de 4-6 uur (DEET 20-30% geeft maar 4 à 6 uur bescherming; een hoger percentage DEET 40-50% geeft tot ongeveer 8 uur bescherming, men komt de nacht of zelfs een lange avond niet door met één applicatie!). In de toekomst zullen er wellicht nieuwe preparaten met vertraagde DEET-afgifte geïntroduceerd worden, met een veel langere werkingsduur (op dit ogenblik kan bijv. Ultrathon<sup>®</sup> crème met een doeltreffendheid van 12 uur op sommige plaatsen verkregen worden) en met veel minder kans op cutane resorptie.

De meeste internationale richtlijnen over reizigersgeneeskunde (CDC, UK, Fransen) laten het gebruik toe bij **kinderen** vanaf de leeftijd van twee maanden, hoewel de WHO het gebruik van DEET afraadt onder de leeftijd van twee jaar. Voor kinderen en **zwangere vrouwen** worden concentraties tussen 20% en 30% aanbevolen. Bij jonge kinderen onder 2 jaar wordt aanbevolen het product slechts 1x per dag aan te brengen. Indien men gelijktijdig ook zonnecrème gebruikt, gebruikt men best eerst de zonnecrème met een hogere beschermingsfactor want DEET vermindert de werkzaamheid van zonnecrème en daarna DEET.

Niet-Deet-bevattende insectenrepellents zijn minder onderzocht.

- Producten op basis van **(p)icaridine** (Care-Plus<sup>®</sup> Repel-it; Parazeet<sup>®</sup>) zijn goede en veilige producten en tasten kunststoffen niet aan. (P)icaridine mag worden gebruikt vanaf de leeftijd van 2 jaar. Het gebruik bij zwangeren is toegestaan maar weinig gedocumenteerd.
- Producten op basis van **IR3535** ( o.a. Cinq sur Cinq<sup>®</sup>, Moustidose<sup>®</sup> ) zijn goed en veilig. Sinds kort is een formule met 30% en 35% op de markt waardoor de werkingsduur de werkingsduur van DEET 30-50% benadert (volgens de verpakking tot maximaal 8 uur). Voor kinderen jonger dan 2 jaar mag de formule tot en met 20% worden gebruikt. Het gebruik bij zwangeren is toegestaan maar weinig gedocumenteerd.
- Producten op basis van het **citrodiol-extract van eucalyptusolie** (ook p-menthane 3,8 diol of PMD genoemd) (Care Plus<sup>®</sup> Natural, Mosegor<sup>®</sup>/Mosiguard<sup>®</sup>) werken in feite maar kort, en moeten dus veel frequenter worden aangebracht. Het gebruik bij jonge kinderen vanaf 6 maanden is toegestaan volgens de Franse richtlijnen, vanaf 3 jaar volgens CDC. Bij zwangeren mag dit product niet worden gebruikt.

Al deze producten zijn eveneens matig actief tegen vlooien en teken.

Andere alternatieven zijn momenteel niet aan te bevelen. Producten op basis van plantaardige stoffen zijn immers maar zeer kortdurend werkzaam (bijvoorbeeld citronella is maar enkele minuten werkzaam). Ook armbandjes met daarop een insectenrepellent zijn niet voldoende werkzaam.



### **III. Muskietennet**

#### **1) Algemene principes**

Indien men niet in een muggenvrije ruimte kan overnachten, dient men een onbeschadigd en goed sluitend en liefst geïmpregneerd muskietennet (klamboe) te gebruiken. Men dient de randen van het muskietennet onder de matras te stoppen en het net in de hoogte vast te maken. Het net dient geregeld te worden gecontroleerd op gaten. Men dient eveneens een muskietennet te gebruiken over de wieg, de relaxzetel van de baby, enz.

Een **vooraf door de fabrikant geïmpregneerd muskietennet** geniet de voorkeur en is doeltreffender dan een niet-geïmpregneerd muskietennet of een zelf geïmpregneerd muskietennet. Hierdoor worden de muggen die op het net neerstrijken gedood vooraleer ze kunnen steken. Bovendien worden ook de in de kamer aanwezige muggen weggejaagd of gedood. Indien een geïmpregneerd muggennet over een wiegje gebruikt wordt, moet men er voor zorgen dat de baby het net niet kan vastgrijpen en erop kan zuigen.

Bij het zelf impregneren is de kwaliteit meestal ondermaats en vormt de behandeling een onnodig risico voor persoonlijke veiligheid en milieu. De werkzaamheid van een zelf geïmpregneerd muggennet is veel korter (maximaal 6 maanden voor permethrine, 500 mg/m<sup>2</sup> tot 12 maanden voor deltamethrine, 25 mg/m<sup>2</sup> actief product) en er zijn voor deze toepassing geen geregistreerde producten meer verkrijgbaar op de Belgische markt. Hopelijk zullen in de nabije toekomst verbeterde geïmpregneerde muggennetten beschikbaar zijn in België, waarbij het insecticide in de vezels verwerkt zit en daardoor de werkingsduur nog verlengt (Long Lasting Impregnated Nets (LLIN), o.a. PermaNet<sup>®</sup>).

#### **2) Deltamethrine**

Deltamethrine is niet officieel beschikbaar in België. In vele Afrikaanse landen is het wel gecommercialiseerd onder de naam K-O TAB<sup>®</sup> Aventis (insecticidetabletten), dat specifiek bedoeld is voor de impregnatie van muggennetten, maar niet voor katoenen netten.

#### **3) Permethrine**

Permethrine was tot voor kort te verkrijgen in een aantal gespecialiseerde handelszaken o.a. onder de naam Care Plus<sup>®</sup> Klamboe Impregneerset van de firma Tropenzorg. Permethrine is nog verkrijgbaar in sommige grote drogisterijen, maar die producten zijn niet geregistreerd voor het impregneren van muggennetten. Sommige professionele outdoorwinkels importeren permethrine vanuit het buitenland (bv. No Bite<sup>®</sup>).

**Deze producten zijn zeer toxisch voor vissen, en moeten dus naar het containerpark gebracht worden en zeker niet bij het rioolwater of in een rivier worden gegoten!**

### **IV. Behandeling van kledij**

#### **Repellent op de kleding**

Men kan een repellent op de kleding aanbrengen, maar repellents werken zeer weinig op afstand en zijn minder doeltreffend wanneer ze enkel op de kleding zijn aangebracht. DEET doet synthetische stoffen (o.a. brillen) bovendien oplossen. (P)icaridine tast kunststoffen niet aan.

#### **Insecticiden op de kleding**

Er bestaan vooraf geïmpregneerde kledingstukken en kledingstukken waarvan permethrine in het fabricageproces van de stof verwerkt is en daardoor volgens de fabrikant tientallen wasbeurten werkzaam zou blijven zoals Nosi Life<sup>®</sup>, Colombia Bug Shield<sup>®</sup>. Tot voor kort kon men permethrinesprays en impregneersets voor kleding kopen in de meeste outdoorwinkels, maar deze producten zijn in België uit de handel gehaald wegens te belastend voor het milieu en vooral voor vissen. Sommige professionele outdoorwinkels importeren deze producten. Hier gelden dezelfde opmerkingen als voor het impregneren van muggennetten.

---

## 5. Chemoprophylaxe

---

(In de loop van de volgende jaren kunnen de inzichten en richtlijnen wijzigen - zie voor de laatste update van de nationale richtlijnen steeds: <http://www.itg.be> → 'Reisgeneeskunde.be'.)

---

### **ER BESTAAT GEEN 100% DOELTREFFENDE CHEMOPROFYLAXE MEER, MAAR CHEMOPROFYLAXE BETEKENT WEL EEN ZEER BELANGRIJKE RISICOREDUCTIE!**

---

Het is van groot belang dat de geneesmiddelen strikt worden ingenomen zoals voorgeschreven omdat de werkzaamheid bij onregelmatige inname een stuk lager ligt.

Het al dan niet voorschrijven en het type chemoprophylaxe worden bepaald door **het risico op malaria**, het al dan niet voorkomen van *Plasmodium falciparum* en door de graad van **resistentie** tegenover malariamiddelen.

Behalve Atovaquone/Proguanil - Malarone<sup>®</sup> zijn de profylactische geneesmiddelen niet of nauwelijks actief tijdens de incubatiefase (leverfase), maar wel vanaf de erythrocytaire fase. Ze voorkomen dus niet de besmetting als dusdanig, maar wel het uitbreken van de ziekte, door de parasieten uit te roeien op het ogenblik dat ze de rode bloedcellen aanvallen (**suppressief profylactisch effect**). Daarom moeten ze allemaal 28 dagen na het verlaten van het malariagebied blijven ingenomen worden (95% van de mogelijke malaria-aanvallen doet zich voor binnen deze vier weken). Atovaquone/Proguanil – Malarone<sup>®</sup> is wel in staat om bij een infectie door *P. falciparum* te beletten dat de levervormen ontstaan (**causaal profylactisch effect**), op voorwaarde dat de inname ten minste 24 uur vóór het betreden van het malariagebied gestart werd. Atovaquone/Proguanil - Malarone<sup>®</sup> moet dan ook maar gedurende 7 dagen na terugkeer worden ingenomen. Indien men het pas begint in te nemen tijdens het verblijf in de malariazone (of indien men het één of meerdere dagen vergat in te nemen), moet het zoals alle suppressieve antimalariamiddelen tot minstens 28 dagen na de omschakeling ingenomen worden (dus in een aantal situaties langer dan de voorgeschreven 7 dagen na het verlaten van het malariarisicogebied). De reden hiervoor is dat de werkzaamheid van Atovaquone/Proguanil - Malarone<sup>®</sup> tijdens de leverfase vermoedelijk maar beperkt is tot een periode ("window") van enkele dagen en niet gedurende de 7 dagen.

Chemoprophylaxe is maar gedeeltelijk in staat om besmetting met *Plasmodium vivax of ovale* te voorkomen (hier helpen alleen de fysische maatregelen ter preventie van de muggenbeten). Zolang men de chemoprophylaxe inneemt, zal er zich geen aanval voordoen, maar de uitgestelde aanvallen, enkele maanden tot 3-5 jaar na het stopzetten van de chemoprophylaxe (zeer uitzonderlijk langer), worden niet voorkomen.

Bijzondere risicogroepen zijn: **zwangere vrouwen** (Hoofdstuk X), **kinderen** (Hoofdstuk XI) en **personen zonder (functionerende) milt** (Hoofdstuk XII).

**Mensen met een migratieachtergrond die al een tijd in België wonen**, gaan nogal eens onvoorbereid op reis naar het land van herkomst. Zij onderschatten daarbij het malariarisico en realiseren zich niet dat een eventuele vroeger opgebouwde immuniteit al na één tot enkele jaren weggeëbd is wanneer ze in niet-endemische landen wonen. Hun kinderen die hier geboren zijn, hebben zeker geen immuniteit tegen malaria. Zij moeten dus bij een verblijf in het land van herkomst evengoed de beschermende maatregelen toepassen zoals een toerist. **Als huisarts is men het best geplaatst om actief deze mensen in te lichten over het risico op malaria en het is belangrijk om erop bedacht te zijn tijdens routineconsultaties vooral vóór of tijdens de vakantieperioden.**

### **Atovaquone/Proguanil generisch- Malarone®**

#### **Indicaties**

Atovaquone/Proguanil - Malarone® bevat twee werkzame stoffen in één tablet: 250 mg atovaquone + 100 mg proguanil.

Het wordt eenmaal per dag ingenomen bij de maaltijd, vanaf 1 dag vóór aankomst in het malariagebied tot 7 dagen na het verlaten van het malariagebied. Het beschermend effect tegen *P. falciparum* is > 95%, ook in de gebieden waar meervoudig resistente malaria aanwezig is. Atovaquone/Proguanil - Malarone® is uitermate geschikt voor kortere reizen, maar kan zeker ook voor langere reizen gebruikt worden, maar het product blijft vrij duur ondanks een forse prijsdaling. Aangezien op een aantal van de SKP's (Samenvatting van de Kenmerken van het product, voorheen 'Wetenschappelijke bijsluiter') nog steeds 28 dagen als maximum innameduur vermeld staat, dient men aan de reiziger nadrukkelijk te vermelden dat **in de praktijk maandenlange** inname wel toegestaan is indien dit aangewezen is (in de UK tot 1 jaar; in de US verschillende jaren). N.B. Volgens de SKP van Malarone® is de houdbaarheid vijf jaar. Voor de generieken staat een maximale houdbaarheid van drie jaar vermeld.

Voor gezinnen die tropenreizen maken is het een gemakkelijke optie, omdat kinderen (vanaf 5 kg) slechts een gedeelte van een tablet moeten innemen, en de inhoud van 1 verpakking kan dus gedeeld worden onder meerdere kinderen. Een pillensnijder kan dan handig zijn.

Het is ook geschikt bij lange reizen met wisselend malariarisico (bijvoorbeeld bij een reis doorheen Zuid-Afrika met een korte uitstap naar het Krügerpark tijdens het malariaseizoen, een reis in Zimbabwe met een kort verblijf aan de Victoria-watervallen, een reis doorheen Brazilië met een korte uitstap naar Manaus, of een rondreis doorheen Azië).

Atovaquone/Proguanil - Malarone® is zeer doeltreffend in de **ZONE C** (WHO zone C en D). De profylactische werkzaamheid ligt boven de 95%, ook in gebieden met meervoudig resistente *Plasmodium falciparum* stammen (de grensgebieden van Birma met Thailand en China, Thailand met Cambodja, Vietnam met Cambodja waar er een hoog mislukkingspercentage met Lariam® (mefloquine) aanwezig is). Toch kan ook onder Atovaquone/Proguanil - Malarone® malaria nog doorbreken, zij het erg zelden. Als profylaxe voor *P. vivax* is het tot 80% werkzaam voor de eerste aanval, maar de uitgestelde aanvallen door de hypnozoïeten worden niet voorkomen, dus hier blijven de antimuggenmaatregelen van cruciaal belang. Atovaquone/Proguanil - Malarone® elimineert dus evenmin de hypnozoïeten bij de curatieve behandeling van *P. vivax* of ovale, hiervoor blijft primaquine nodig (zie verder onder 'Behandeling').

## Posologie en gebruiksaanwijzing

**a) Volwassenen en kinderen > 40 kg:** de aanbevolen dosis bedraagt 1 tablet 1 x per dag, in te nemen steeds op hetzelfde tijdstip, steeds tijdens of na de maaltijd (vetrijk voedsel). Bij braken binnen het uur na de inname, wordt een nieuwe dosis ingenomen.

**b) Kinderen < 40 kg :**

Gewicht (kg)	Dagelijkse dosis in tabletten
< 5 kg	Niet van toepassing
5- 7,9 kg	1/2 tablet Malarone® Junior
8-10,9 kg	3/4 tablet Malarone® Junior
11-20 kg	1/4 tablet Atovaquone/Proguanil - Malarone® of 1 tablet Malarone® Junior
21-30 kg	1/2 tablet Atovaquone/Proguanil - Malarone® of 2 tabletten Malarone® Junior
31-40 kg	3/4 tablet Atovaquone/Proguanil - Malarone® of 3 tabletten Malarone® Junior

## Tegenaanwijzingen en bijzondere voorzorgen

- Atovaquone/Proguanil - Malarone® blijkt een veilig en goed verdragen geneesmiddel te zijn. Depressie noch epilepsie vormen een tegenaanwijzing.
- Er bestaan verschillende richtlijnen over het gebruik van atovaquone/proguanil bij zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven. Wij sluiten ons aan bij de richtlijnen in Groot-Brittannië ([www.gov.uk/phe](http://www.gov.uk/phe) - Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2013) en Frankrijk ([www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)) die stellen dat Atovaquone/Proguanil - Malarone® tijdens de zwangerschap en tijdens de borstvoeding kan worden gebruikt indien er een dwingende noodzaak is voor chemoprophylaxe en er geen alternatief voorhanden is. In de Belgische bijsluiter staat vermeld dat het mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de voordelen opwegen tegen het theoretische risico voor de foetus, maar het wordt afgeraden tijdens borstvoeding (bij kinderen van minder dan 5 kg). De CDC raadt het gebruik bij zwangeren en lacterende vrouwen af en de WHO stelt dat er onvoldoende gegevens zijn, maar raadt het niet af (WHO update 2015).
- Atovaquone/Proguanil - Malarone® kan niet gebruikt worden bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/minuut).
- Vivotif® mag niet samen met proguanil (Atovaquone/Proguanil - Malarone®) worden ingenomen (liefst niet gedurende enkele dagen vóór tot een week na de inname van Vivotif®).
- Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product).

## Nevenwerkingen

- Hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken en diarree kunnen in zeldzame gevallen optreden (in placebogecontroleerde studies bleken de nevenwerkingen ongeveer even frequent voor te komen als in de groep van de placeboslikkers); de bijwerkingen zijn over het algemeen mild en van beperkte duur. Atovaquone/Proguanil - Malarone® wordt best ingenomen bij een maaltijd die een kleine hoeveelheid vet bevat, omdat het medicijn dan beter geabsorbeerd wordt.
- Soms is er wel ernstige misselijkheid die noopt tot het stoppen van de inname (ongeveer 1/50).
- Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP's (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be).

## II. Doxycycline

### Indicaties, posologie en gebruiksaanwijzing

Als alternatief kan men in **ZONE C** (*WHO zone C en D*) zeker ook doxycycline voorschrijven, 100 mg per dag 's avonds, in te nemen met veel vloeistof of tijdens de maaltijd, (risico voor slokdarmulceratie indien men het zonder vloeistof inneemt of indien men s' avonds te vlug gaat neerliggen na de inname), te starten de avond vóór aankomst in het malariagebied, en in te nemen tot 4 weken na thuiskomst, met een maximale totale innameduur van 12 maanden, alhoewel dit in geselecteerde gevallen (indien echt nodig én goed verdragen), met **vele maanden tot enkele jaren** kan verlengd worden (UK, US). Doxycycline heeft weliswaar een hoge werkzaamheid, toch is er dikwijls een suboptimale doeltreffendheid, omdat de therapietrouw bemoeilijkt wordt door de dagelijkse inname en omdat het nog 4 weken na het verlaten van het malariagebied moet worden ingenomen.

Omdat deze toepassing van doxycycline niet op de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product - [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)) staat, dient men de reiziger hierover nadrukkelijk te informeren.

Reizigers die het aan doxycycline verwante minocycline (100 mg per dag) innemen ter behandeling van acne, kunnen ook als beschermd worden beschouwd. Indien 50 mg per dag wordt ingenomen voor de acne, moet de dosering wel naar 100 mg worden gebracht.

### Tegenaanwijzingen en voorzorgen

**Zwangerschap:** in Scandinavië en volgens de Franse richtlijnen ([www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)) kan doxycycline tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en in Groot-Brittannië ([www.gov.uk/phe](http://www.gov.uk/phe) - Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2013) tot de 14de zwangerschapsweek gebruikt worden indien er een dwingende noodzaak is voor chemoprophylaxe en er geen alternatief voorhanden is (men moet wel uitrekenen dat men na terugkeer uit malariagebied nog 4 weken doxycycline moet kunnen doornemen). Potentiële bijwerkingen zijn gele verkleuring van de melktanden, maar deze worden pas later in de zwangerschap gevormd. Officieel op de Belgische bijsluiter staat echter dat gebruik tijdens de zwangerschap (en bij kinderen jonger dan 8 jaar) wordt afgeraden. De WHO raadt het gebruik eveneens af.

**Borstvoeding:** is in principe een tegenaanwijzing, maar volgens de richtlijnen in Groot-Brittannië ([www.gov.uk/phe](http://www.gov.uk/phe) - Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2013) is doxycycline tijdens de borstvoeding toch mogelijk indien er een dwingende noodzaak is voor chemoprophylaxe en er geen alternatief is. Ook de American Academy of Pediatrics in de Verenigde Staten vindt dat de inname van doxycycline verenigbaar is met de borstvoeding, omdat er maar zeer kleine hoeveelheden van in de borstvoeding terecht komen.

### Nevenwerkingen

Nevenwerkingen van doxycycline zijn o.a. fotosensibilisatie (gevoelige personen dienen langdurige directe zonnebloomstelling te vermijden, en bovendien een zonnecrème met hoge beschermingsfactor te gebruiken), candida-infecties (vooral vaginitis, maar soms ook oesofagitis), maagdarmlast, en diarree. Zeer zeldzaam wordt er nagelloslating opgemerkt, traag reversibel bij het stoppen van de inname.

Vrouwen die gevoelig zijn voor candidavaginitis nemen enkele dosissen van een oraal anticandidamiddel mee (fluconazole één dosis van 150 eenmalig (korte reis) of 200 mg per 14 dagen (lange reis) of itraconazol één dosis van 2 x 2 tabletten per maand) ofwel

een tube met vaginale crème, of vaginale ovulen. De tabletten zijn beter houdbaar in de warmte en dus makkelijker te vervoeren in de bagage.

Het is de bedoeling dat ze de doxycycline-profylaxe kunnen verderzetten.

De inname van doxycycline interfereert niet met de werkzaamheid van de orale contraceptiva.

### III. Mefloquine (Lariam®)

#### Indicaties

**1) Mefloquine (Lariam®)** wordt enkel voorgeschreven voor verblijven in malariagebieden aangeduid met **ZONE C** op de WHO-kaarten en de landenlijst. In praktijk wordt dit product steeds minder gebruikt omwille van de potentiële bijwerkingen. De doeltreffendheid van Lariam® (mefloquine) als profylacticum tegen *P. falciparum* is zeer hoog ( $\geq 95\%$ ), maar toch kan malaria nog doorbreken, zij het erg zelden. Dit is vooral mogelijk in de hoogendemische zones in Indochina (de grensgebieden van Birma met Thailand en China, Thailand met Cambodja, Vietnam met Cambodja) waar de mefloquineresistentiepercentages meer dan 50% kunnen bedragen. Ook in enkele beperkte regio's in West-Afrika werden resistentiepercentages tot 10% beschreven (maar er is zeker geen toename van de resistentie in Afrika).

Omdat mefloquine zo traag wordt uitgescheiden is een wekelijkse inname voldoende, maar is er wel een periode vooraf nodig om tot een werkzame bloedspiegel te komen.

**2) Mefloquine (Lariam®)** zal **vervangen** worden door Atovaquone/Proguanil - Malarone® of doxycycline in volgende gevallen:

- bij diegenen die de chemoproylaxe met mefloquine moeten stopzetten o.w.v. het optreden van bijwerkingen;
- wanneer er uit veiligheidsoverwegingen contra-indicaties bestaan voor mefloquine (piloten, vrachtwagenchauffeurs, e.a.), omdat bij hen niet de geringste kans op duizeligheid kan worden toegestaan. Ook bij diepzeeduikers wordt mefloquine om die reden afgeraden (tenzij ze het bij vroegere gelegenheden perfect verdragen hebben). Het risico voor bergbeklimmers ligt daarentegen niet per se hoger, alhoewel de symptomen van hoogteziekte wel kunnen verward worden met de nevenwerkingen van mefloquine.

#### Posologie

##### a) Volwassenen en kinderen > 45 kg:

- Voor een patiënt waarvan men reeds met zekerheid weet dat hij of zij eerder mefloquine verdragen heeft, is de aanbevolen dosis 1 tablet per week, te beginnen twee tot drie weken voor vertrek, verder te zetten tot 4 weken na het verlaten van het malariagebied. Mefloquine wordt bij voorkeur ingenomen tijdens de maaltijd.
- Omdat het in totaal een zevental weken duurt vooraleer een werkzame bloedspiegel wordt bereikt, is het echter stellig aangeraden om voor vertrek reeds 3 tabletten mefloquine te hebben ingenomen (er is een incubatieperiode van 2-4 weken). Dus start men steeds 3 weken voor vertrek (snellere schema's met 3 tabletten zijn mogelijk, zie tabel verderop).
- Oplaaddosis: indien er tijd te kort is, én indien mefloquine vroeger reeds zonder probleem werd ingenomen, kan men vlak voor vertrek gedurende 3 opeenvolgende dagen 1 tablet innemen (dag 1, 2, 3), de vierde tablet 7 dagen na de derde tablet (dag 10), en verder om de week (zie kadertje over tolerantietest).
- Indien mefloquine nooit eerder werd ingenomen dient de patiënt voldoende ingelicht te worden over de mogelijke nevenwerkingen ervan en wordt aangeraden de inname steeds 3 weken vóór vertrek te starten om de tolerantie van de patiënt te kunnen

testen en het eventueel optreden van nevenwerkingen te kunnen ondervangen (zie 'Nevenwerkingen').

- De innameduur wordt niet meer zoals vroeger beperkt tot 16 weken (2 verpakkingen). Indien mefloquine goed verdragen wordt en indien het werkelijk aangewezen is, kan de innameduur zonder problemen met **vele maanden** en, indien echt nodig en goed verdragen, **zelfs vele jaren** (US, UK) verlengd worden, zonder risico voor cumulatieve toxiciteit (zie 'Indicaties').
- De ervaring in ons centrum leert dat tengere meisjes/vrouwen, beneden de 50 kg, meer risico voor nevenwerkingen hebben indien ze de volwassen dosis nemen: een zorgvuldige tolerantietest van 3 weken is aangewezen, en wellicht is het beter om een lagere dosis mefloquine te blijven gebruiken (zie schema in Hoofdstuk XI).
- **Voor personen vanaf 90 kg** wordt er in een aantal Europese landen (Duitsland, Italië, Oostenrijk en Zwitserland) ook een dosisaanpassing aanbevolen: vanaf 90 kg 1,5 tablet per week en **vanaf 120 kg 2 tabletten per week** (met bijvoorbeeld een inname op dag 1 en dag 4 van elke week).

**b) Kinderen < 45 kg:** aangepaste dosis, zie de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) en Hoofdstuk XI. Niet aan kinderen < 5 kg of < 3 maanden.

### Tegenaanwijzingen en voorzorgen

Mefloquine mag niet voorgeschreven worden voor profylactisch gebruik

- Indien mefloquine bij vorige inname niet goed werd verdragen.
- Bij patiënten met epilepsie (koortsstuipen in de voorgeschiedenis is geen echte contra-indicatie; bij recente koortsstuipen is men voorzichtig). Bij familiale antecedenten van epilepsie dient men ook voorzichtig te zijn.
- Bij patiënten met klachten van duizeligheid of bij patiënten met andere neurologische aandoeningen en evenwichtsstoornissen
- Bij depressie, zelfmoordgedachten of andere psychische klachten, zoals angststoornis (angstaanvallen), schizofrenie of psychose (verlies van contact met de werkelijkheid). Ook bij patiënten in psychisch labiele toestand, of behandeld met anxiolytica, of met antecedenten van angstaanvallen dient mefloquine vermeden te worden. Bij personen met uitgesproken familiale antecedenten van psychiatrische stoornissen dient men ook voorzichtig te zijn.
- Bij ernstige leverfunctiestoornissen.
- Bij allergie voor kinine, kinidine of mefloquine.
- Bij zwartwaterkoorts (een complicatie van malaria die het bloed en de nieren aantast).

Voorzorgen

- Mefloquine dient vermeden te worden bij patiënten met bepaalde hartritmestoornissen die behandeld worden met bètablokkers (behandeling met bètablokkers o.w.v. arteriële hypertensie vormt geen contra-indicatie), digoxine, kinidine en calciumantagonisten.
- Zwangerschap: volgens CDC en WHO en volgens de Belgische samenvatting van productkenmerken (bijsluiter) mag mefloquine gebruikt worden als preventie tijdens gans de zwangerschap.
- Borstvoeding: In de Belgische bijsluiter wordt dit nog afgeraden, maar volgens de richtlijnen in Groot-Brittannië ([www.gov.uk/phe](http://www.gov.uk/phe) - Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2013), WHO en CDC is mefloquine tijdens de borstvoeding veilig, ook bij baby's die minder dan 5 kg wegen, dus in de praktijk kan dit in afgewogen situaties worden gebruikt.
- Vivotif® mag worden ingenomen samen met mefloquine, volgens de WHO pas 72 uur na de laatste inname van mefloquine.
- Duiken is een relatieve contra-indicatie (zie Hoofdstuk VIII).
- Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagq-afmps.be](http://www.fagq-afmps.be).

## Nevenwerkingen

- Men schat dat ongeveer 1 op 5 personen enige hinder van bijwerkingen kan ondervinden, dikwijls van mineure en voorbijgaande aard. Waarschijnlijk dient 1 persoon op 20 (dus ongeveer 5%) het geneesmiddel uiteindelijk te stoppen wegens het optreden van nevenwerkingen, zoals hartkloppingen en maagdarmlast, maar voornamelijk wegens storende draaiduizeligheid, slapeloosheid, nachtmerries, gevoel van kortademigheid, ongewoon schommelende stemmingen en opwinding, neerslachtigheid, depressieve gevoelens, onverklaarbare angst, hoofdpijn.
- De inname van mefloquine 's avonds kan soms een deel van de ongemakken doen verdwijnen. Vermoeidheid, stress en uitputting, evenals overdreven alcoholgebruik zouden anderzijds de kans op psychoneurologische nevenwerkingen kunnen doen toenemen. Ook met chloroquine (al of niet in combinatie met proguanil, dat sinds 2010 niet meer beschikbaar is op de Belgische markt) zijn dergelijke psychoneurologische nevenwerkingen beschreven, maar de frequentie ervan bedraagt bij Lariam® (mefloquine) minstens het dubbele, namelijk tussen 0,1 en 1% voor mefloquine (volgens een studie in Engeland).
- In 1 op 10.000-15.000 innames kunnen er **ernstigere psychoneurologische** problemen optreden zoals epilepsie, zelfmoordneiging of psychose. Ook de **psychologische "kater"** die de patiënt er (gelukkig uitzonderlijk) kan aan overhouden mag niet onderschat worden. In al deze gevallen dient de patiënt **zorgvuldig deskundig psychologisch/ psychiatrisch begeleid** te worden.
- Sinds begin 2014 is het **verplicht om de reiziger te waarschuwen over potentiële bijwerkingen** en dient de reiziger een **"waarschuwingskaart voor de patiënt"** te ondertekenen en bij zich te houden tijdens de innameperiode. Op deze waarschuwingskaart staan ook de contactgegevens van de arts in geval van nevenwerkingen. Indien de nevenwerkingen te hinderlijk worden, dient de patiënt immers, zo snel mogelijk, betrouwbaar medisch advies in te winnen.
- **Tolerantietest:** indien nooit eerder mefloquine werd ingenomen of bij twijfel over het al dan niet optreden van nevenwerkingen, wordt aangeraden de inname minimum 2, liefst 3 weken vóór vertrek te starten, wat toelaat een deel van de eventuele intolerantieverschijnselen nog tijdig op te sporen. Drie kwart van de nevenwerkingen doen zich immers voor ter gelegenheid van de inname van de eerste drie tabletten (en meer dan 90% binnen de eerste 5 weken); een deel van de nevenwerkingen vermindert bovendien in intensiteit na verloop van tijd.
- **Intolerantieverschijnselen kunnen soms nog laattijdig optreden, of nog worden uitgelokt door stress en/of oververmoeidheid, slapeloosheid.**
- Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product).

Voor mefloquine blijft de **tolerantietest** van 2-3 weken een absolute noodzaak. In feite is het voor iedereen aan te raden om minstens 3 tabletten mefloquine te hebben ingenomen voor vertrek wegens farmacokinetische redenen (werkzame plasmaspiegel). Verkorting van die 3 weken is mogelijk onder de vorm van:

1. Schema voor de geroutineerde gebruiker: één tablet per dag, gedurende drie opeenvolgende dagen vlak voor vertrek (oplaaddosis), de volgende tablet wordt ingenomen op dag 7.
2. Schema voor de nieuwe gebruiker: één tablet per dag, gedurende twee opeenvolgende dagen bijv. 10 dagen voor vertrek, de derde tablet wordt ingenomen op dag 7, wat nog steeds enkele dagen voor vertrek is, en wat als tolerantietest kan doorgaan.



*N.B.* De inname van één tablet per dag, gedurende drie opeenvolgende dagen (oplaaddosis) gaat gepaard met een iets hogere kans op nevenwerkingen en kan in afgewogen gevallen gebruikt worden als een versnelde tolerantietest.

**VOOR ZONE C MALARIAGEBIEDEN**

**ATOVAQUONE/PROGUANIL - MALARONE®:**

- 1 inname/dag, te starten 1 dag voor aankomst in het malariagebied tot en met 7 dagen na het verlaten van malariagebied
- Steeds bij de maaltijd (of met een melkdrink).
- Mag meerdere maanden doorgenomen worden (veel langer dan vermeld op de SKP, CAVE kostprijs).
- Toegestaan bij kinderen vanaf 5 kg, in aangepaste dosis
- Toegestaan bij zwangere vrouwen of lacterende vrouwen indien noodzakelijk en geen alternatieven (ook als de baby minder dan 5 kg weegt).
- Is meer dan 95% werkzaam.

**DOXYCYCLINE:**

- 1 tablet (100 mg of ½ tabl. 200 mg) per dag, te starten 1 dag voor aankomst in het malariagebied tot 4 weken na het verlaten van malariagebied;
- Inname zittend en met veel vloeistof of tijdens de maaltijd (risico voor slokdarmulceratie indien men het zonder vloeistof of liggend inneemt).
- Mag meerdere maanden ingenomen worden.
- Niet voor kinderen < 8 jaar.
- Volgens sommige richtlijnen mag doxycycline bij zwangeren tijdens het eerste zwangerschapstrimester;
- Gebruik bij lacterende vrouwen kan in uitzonderlijke omstandigheden.
- Kan soms aanleiding geven tot schimmelinfecties van de mond en vagina, en tot fototoxische huiduitslag (zonne-allergie).
- Is meer dan 95% werkzaam.

**MEFLOQUINE-LARIAM®:**

- 1 tablet/week 's avonds bij de maaltijd, tot 4 weken na terugkeer of na het verlaten van malariagebied.
- Mag worden gebruikt bij kinderen vanaf 5 kg.
- Toegestaan tijdens de zwangerschap en bij lacterende vrouwen (ook als de baby minder dan 5 kg weegt).
- Is meer dan 95% werkzaam in de meeste gebieden, maar minder werkzaam in een aantal gebieden van Thailand, Myanmar, Cambodja, Vietnam, Papoea en Papoea-Nieuw-Guinea.

**1. TEGENAANWIJZINGEN** te bespreken met de arts; waarschuwingskaart mee te geven.

- **depressie**, zelfmoordgedachten
- andere **psychische** klachten, zoals **angststoornis (angstaanvallen)**, schizofrenie of **psychose** (verlies van contact met de werkelijkheid)
- epilepsie
- bepaalde hartritmestoornissen
- bij vorige inname niet voldoende goed verdragen, allergie voor kinine, kinidine of mefloquine
- ernstige leverklachten of zwartwaterkoorts (een complicatie van malaria die het bloed en de nieren aantast).

**2. STARTEN: steeds 3 tabletten ingenomen vóór vertrek**

Indien mefloquine <u>nooit eerder werd ingenomen</u>	Klassiek:	In geval er geen tijd meer is vóór vertrek & <u>alleen indien mefloquine reeds eerder goed verdragen werd</u>
Doe een ' <b>tolerantietest</b> '	Neem 1 tablet/week, te starten	Neem <b>1 tablet</b>

<p>= 1 tablet per week, 2-3 weken voor vertrek  <b>= minstens 3 tabletten in te nemen voor vertrek</b></p>	<p>ruim 2 weken voor vertrek <b>of</b> neem 1 tabl./dag gedurende <b>2 dagen, ruim 1 week vóór vertrek</b> (<i>oplaaddosis</i>), en neem verder 1 tabl./week</p>	<p><b>per dag gedurende de 3 opeenvolgende dagen vlak vóór vertrek</b> (<i>oplaaddosis</i>), en neem verder 1 tablet per week</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3. MOGELIJKE NEVENWERKINGEN

<p>De grote meerderheid verdraagt mefloquine zonder problemen</p>	<p>Intolerantieverschijnselen kunnen zijn :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• draaiduizeligheid, nachtmerries, slapeloosheid, opgejaagd gevoel, gevoel van kortademigheid, rusteloosheid, gevoel van verwardheid, stemmingswisselingen, gevoel van wantrouwen (paranoia), ongewoon gedrag of agressie, onverklaarde angst, paniekaanvallen, neerslachtigheid tot depressieve gevoelens, zelfmoordgedachten, gedrag waarbij men zichzelf in gevaar brengt, psychose, hallucinaties, hoofdpijn, hartkloppingen, maagdarmbezwaren</li> </ul> <p><b>75% van de intolerantie-verschijnselen treden op ter gelegenheid van de eerste drie pillen; 95% heeft zich aangediend na de eerste 6 pillen; de kansen op nevenwerking nemen dus duidelijk af naarmate men het product langer verdragen heeft. Soms kunnen nevenwerkingen toch nog laattijdig optreden, of nog worden uitgelokt door stress en / of oververmoeidheid, slapeloosheid.</b></p>
<p>Mag vele maanden, en indien nodig, meerdere jaren ingenomen worden</p>	<p><b>Soms treden deze nevenwerkingen maar zeer geleidelijk op waardoor ze relatief laattijdig onderkend worden – wees hiervoor alert.</b></p> <p>Onmiddellijk en definitief stoppen bij ernstige nevenwerkingen ! Overweeg mefloquine te stoppen indien te lastig, en schakel over naar een ander antimalariamiddel. Bij ernstige neveneffecten, pleeg zo VLUK mogelijk overleg met de voorschrijvende arts OF met een arts met ervaring (in een van de Belgische Travel Clinics)</p>

**4. ALTERNATIEVEN:** men kan op reis zonder problemen overschakelen van de ene dag op de andere naar:

**Atovaquone/Proguanil - Malarone®:** 1 tablet per dag. Indien men reeds in malariarisicogebied vertoeft of er geweest is, en er wordt overgeschakeld naar Atovaquone/Proguanil als malariapreventie (of men is meer dan 1 pil vergeten in te nemen), dan moet Atovaquone/Proguanil - Malarone® altijd worden doorgenomen tot **minstens 4 weken na die omschakeling** – dit betekent in een aantal situaties dat het langer dan de voorgeschreven 7 dagen na het verlaten van het malariarisicogebied moet ingenomen worden (gebaseerd op CDC & WHO - 2010):

- Verandering  $\geq$  3 weken voor terugreis: inname tijdens de rest van het verblijf - tot 7 dagen na het verlaten van het malariagebied;
- Verandering  $<$  3 weken voor terugreis: inname tot 4 weken na de omschakeling;
- Verandering na terugreis (= na het verlaten van het malariagebied): nog **4 weken** innemen.

Atovaquone/Proguanil - Malarone is meer dan 95% werkzaam en mag zeker maandenlang gebruikt worden (houd rekening met de kostprijs).

**Doxycycline:** 1 tablet 100 mg of ½ tabl. 200 mg/dag, te starten 1 dag voor vertrek tot 4 weken na het verlaten van malariagebied.

## IV. Chloroquine-Nivaquine® (verpakking met 100 tabletten)

### Indicaties

Profylaxe met alleen chloroquine wordt enkel nog aanbevolen in **ZONE A/B (WHO zone B)**. Het zijn gebieden waar voornamelijk malaria door *P. vivax* heerst, en waar *P. falciparum* afwezig is of waar *P. falciparum* nog 100% gevoelig is aan chloroquine. In praktijk zal dit in zeldzame omstandigheden worden voorgesteld in beperkte gebieden van Centraal-Amerika, Peru en Bolivia en in Haïti. Echter het gebruik van chloroquine voorkomt niet de vorming van hypnozoïeten in geval van besmetting door *P. vivax* of *P. ovale*, dus antimugmaatregelen zijn in die regio's uiterst belangrijk!

### Posologie en gebruiksaanwijzing

**a) Volwassenen en kinderen > 13 jaar:** de aanbevolen dosis bedraagt 3 tabl. van 100 mg in één maal in te nemen, 1 x per week, bijv. 's zondags. Deze medicatie wordt genomen tijdens een maaltijd. In geval van gastro-intestinale intolerantie mag de dosis verdeeld worden over 2 innames per week.

**b) Kinderen < 13 jaar:** zie Hoofdstuk XI.

### Tegenaanwijzingen en bijzondere voorzorgen

- Chloroquine zal met grote voorzichtigheid gebruikt worden bij antecedenten van epilepsie en psoriasis.
- Tegenaangewezen bij patiënten met veralgemeende psoriasis, myasthenia gravis en porphyria cutanea tarda.
- Niettegenstaande de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) vermeldt dat chloroquine niet zal voorgeschreven worden voor profylactisch gebruik bij patiënten met antecedenten van retina-afwijkingen, hoeven vooraf bestaande oogafwijkingen niet per se een contra-indicatie voor kortdurend chloroquinegebruik te zijn. In individuele gevallen is de oogarts het best geplaatst om hierover te oordelen.
- Chloroquine zal met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.
- Mag gebruikt worden bij zwangerschap en borstvoeding.
- Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be).

### Nevenwerkingen

- Men schat dat ongeveer 1 persoon op 5 last zal hebben van nevenwerkingen, en dat waarschijnlijk 1 persoon op 20 het gebruik ervan zal dienen te stoppen. Deze incidentie is vergelijkbaar met deze van mefloquine.
- De voornaamste nevenwerkingen van chloroquine zijn van gastro-intestinale aard.
- Jeuk, urticaria en voorbijgaande accommodatiestoornissen werden eveneens gemeld.
- Oogafwijkingen (reversibele opacificatie van de cornea, soms irreversibele retinopathieën) en gehoorstoornissen (voor hoge tonen) doen zich alleen voor na langdurige behandeling met hoge dosissen, en werden tot op heden nooit beschreven bij het gebruik van de lage dosis van 3 tabletten per week (de WGO raadt wel aan om bij een cumulatieve dosis van 100 g chloroquine of vanaf een inname langer dan 5 jaar een tweejaarlijkse screening van de oogfundus te laten uitvoeren om vroege opstapelingsverschijnselen in de retina op te sporen).
- Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product).
- Bij intolerantie voor chloroquine of bij het niet beschikbaar zijn van chloroquine (begin 2008) is de inname van **Plaquenil®** (het aan chloroquine verwante hydroxychloroquinesulfaat) 2 tabletten van 200 mg in één enkele inname per week

het alternatief in ZONE A/B (*WHO B*). Voor volledige informatie in verband met de tegenaanwijzingen en de voorzorgen wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product).

*N.B.* Reizigers die dagelijks Plaquenil® innemen ter behandeling van bepaalde reumatische aandoeningen, kunnen ook als beschermd worden beschouwd indien er chemoprophylaxe nodig is in een A/B-ZONE (*WHO B*).

## **V. Nivaquine®-Paludrine®**

Aangezien Paludrine sinds 2010 niet meer beschikbaar is op de Belgische markt en omwille van de onwerkzaamheid van deze combinatie in de meeste landen, wordt hier geen verdere informatie meer over verstrekt.

## **VI. Andere preventieve geneesmiddelen**

In zeer uitzonderlijke omstandigheden kan **primaquine** 30 mg per dag overwogen worden als preventie (te starten 1 dag voor aankomst in het malariagebied tot 7 dagen na het verlaten van malariagebied). Dit kan alleen maar in een gespecialiseerd centrum beslist worden, omdat het product niet verkrijgbaar is via de apotheek en omwille van de mogelijke nevenwerkingen (ernstige hemolyse bij glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie – er moet steeds eerst een test gebeuren). In de toekomst wordt wel **tafenoquine** verwacht, een zeer werkzaam derivaat van primaquine, dat een zeer lang eliminatiehalfleven heeft, en dat wellicht mits de inname van een beperkt aantal tabletten gedurende enkele dagen voor vertrek voor meerdere weken bescherming biedt.

Pyrimethamine (**Daraprim®**) en de associatie pyrimethamine/dapsone (**Maloprim®**, niet gecommercialiseerd in België) zijn beduidend minder doeltreffend, zelfs in combinatie met chloroquine. Indien de dosis Maloprim® verdubbeld zou worden, neemt de doeltreffendheid weliswaar toe, maar ten koste van een ontoelaatbaar toxiciteitsrisico (beenmergdepressie). Om deze redenen dienen beide producten niet meer gebruikt te worden!

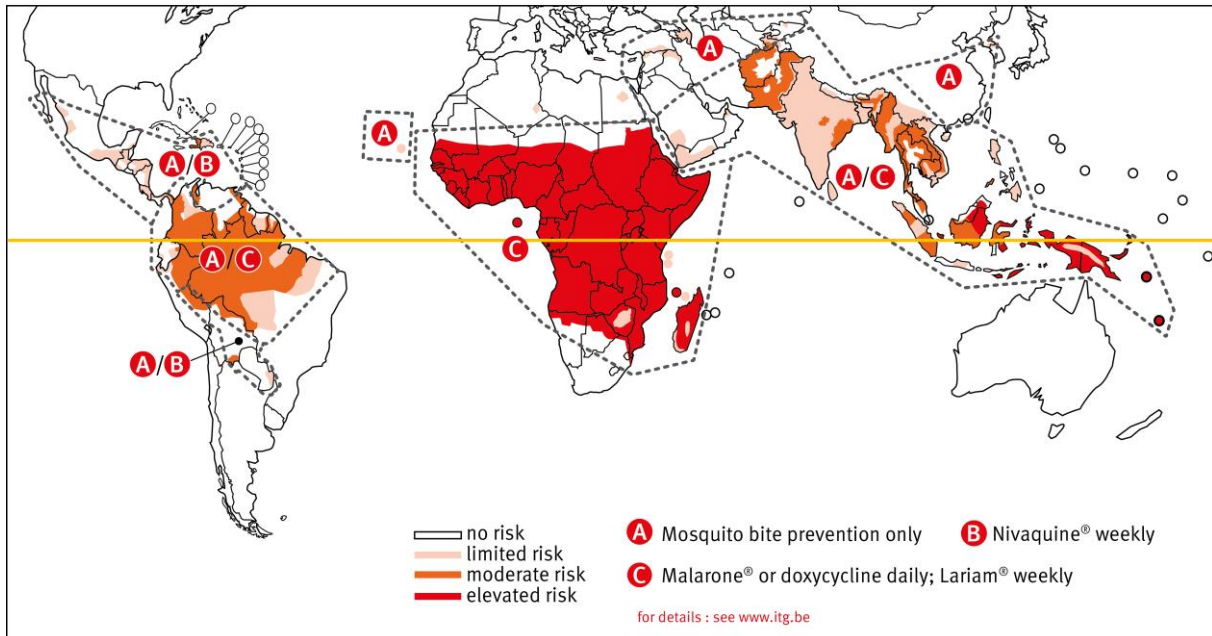
Er wordt veel gesproken over het geneesmiddel **artemisinine** (en afgeleide producten zoals artemether), afkomstig van Chinese planten. Dit malariamiddel is zeer doeltreffend, maar is absoluut niet geïndiceerd voor preventieve inname. Het is onjuist dat dit geneesmiddel elke preventie zou overbodig maken.

Extracten van de plant *Artemisia annua* onder de vorm van thee of kruidenpilletjes zijn absoluut af te raden, want de werkzaamheid hiervan is onbeduidend tot afwezig.

## VERSPREIDING VAN MALARIA

<http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-World.jpg>

### Malaria 2016 (source WHO 2010, World Malaria Report 2015)



Reproduced, by permission, from: International travel and health. Geneva, World Health Organization, 2016.

De verschillende malariazones worden in België onderverdeeld volgens

- hoe hoog het risico is
  - wit: geen risico,
  - roze: laag risico
  - rood: matig tot hoog risico
- welk type malaria het meest voorkomt (cfr. onderstaand schema).

Deze onderverdeling is grotendeels gebaseerd op de WHO-malariacategorieën, maar er zijn kleine verschillen (zo gebruiken wij geen categorie D).

**ZONE A = Very limited risk of malaria transmission = Mosquito bite prevention only**

**ZONE B = Risk of *P. vivax* malaria or fully chloroquine-sensitive *P. falciparum* only = Mosquito bite prevention plus (sometimes) chloroquine chemoprophylaxe**

**ZONE C = Moderate to high risk of falciparum malaria resistant to chloroquine and sulfadoxine/pyrimethamine, or multidrug resistant falciparum malaria**

## Malaria-advies voor expatriates

**Personen die reeds langere tijd op een vaste plek in de tropen verblijven kunnen** dikwijls (in situaties met lage tot middelmatige transmissie van malaria) preventie met malariapillen stoppen. In het algemeen wordt goede malariaprofylaxe geadviseerd tijdens een overbruggingsperiode van ongeveer 3-6 maanden. Deze tijd moet gebruikt worden om de andere maatregelen toe te passen, met name het muggenvrij maken van de woning, met eventueel het gebruik van geïmpregneerde muggennetten, het oriënteren op de lokale medische zorg voor goede diagnostiek en adequate snelle behandeling (eventueel noodbehandeling, die men liefst vanuit Europa meeneemt, rekening houdend met het grote risico voor totaal onwerkzame namaak-malariatabletten op de lokale markt).

Indien men na enkele maanden (of na enkele weken of na enkele jaren) besluit om de preventieve geneesmiddelen te stoppen, is het van het allergrootste belang:

- (1) om zich maximaal tegen muggenbeten te beschermen 's avonds en 's nachts,
- (2) en dient men een mogelijke malaria-aanval te kunnen herkennen (of althans vermoeden) en correct te kunnen behandelen.

Aangezien men ondanks maximale preventie toch een doorbraakmalaria kan krijgen, zijn alertheid (koorts is malaria tot het tegendeel bewezen) en de juiste behandeling een heel belangrijk aspect van de informatie. De seizoensgebonden inname van antimalariamiddelen kan in een aantal gevallen ook een oplossing zijn.

Voor opgroeiende kinderen, zwangere vrouwen en personen die om één of andere reden verzwakt zijn, blijft het echter dikwijls te riskant om zonder overleg te stoppen met preventieve medicatie en dit moet dus **individueel bekeken** worden.

Reizigers, die slechts voor korte periodes in malariagebied verblijven, bevinden zich niet in dezelfde situatie als personen die reeds geruime tijd op een vaste plek in de tropen wonen.

Zij bevinden zich in een veel kwetsbaarder positie en veranderen ook continu van plaats, met voortdurend wisselend malariarisico. De inname van preventieve geneesmiddelen speelt ook bij hen een veel belangrijker rol, zeker in **Afrika**. Een expatriate die risicovolle uitstappen of missies doet naar andere malariagebieden dient eveneens chemoprofylaxe in te nemen.

In de meeste gebieden in **Azië en Latijns Amerika**

[http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/01086/index.html?lang=de#sprungmarke0\\_6](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/01086/index.html?lang=de#sprungmarke0_6)) (→ paludisme) kan men opteren om geen preventieve malariapillen in nemen mits strikte antimugmaatregelen van zonsopgang tot zonsopgang en mits lokale beschikbaarheid van betrouwbare malariadiagnose en behandeling. Het malariarisico is meestal laag tot verwaarloosbaar en wordt bepaald door de bezochte regio, het seizoen, en of men in de stad of het platteland verblijft, maar vooral door de manier waarop men de avonden en de nachten doorbrengt. Bij ziekte moet men steeds aan malaria denken en dringend een arts raadplegen). In sommige gevallen kan men een malarianoodbehandeling met begeleidende instructies meenemen (Atovaquone/Proguanil - Malarone<sup>®</sup> of Riamet<sup>®</sup> / Eurartesim<sup>®</sup> (mits inachtnaam van strikte voorzorgsmaatregelen, zie verder).

<http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/NNOOMAL.pdf>

---

## 6. Noodbehandeling

---

### Algemeenheden

**1)** Indien men koorts heeft (vanaf 38 °C in de oksel, continu of met schommelingen, langer durend dan 24 uur) tijdens een verblijf in malariagebied of tot 3 maanden erna, moet men steeds aan de mogelijkheid van malaria denken (behalve tijdens de eerste 7 dagen van het verblijf), en dringend medische hulp inroepen (malariatest en/of malariabehandeling). Malaria kan dodelijk verlopen indien de behandeling met enkele dagen wordt uitgesteld. De beginsymptomen van malaria kunnen overigens zeer banaal lijken. De reiziger dient steeds zijn temperatuur te meten bij onwel voelen, zelfs als hij persoonlijk meent geen of maar amper koorts te hebben. Het valt immers geregeld voor dat de zieke de eerste dagen hoegenaamd niet 'het gevoel van koorts' heeft, wat de situatie erg verraderlijk maakt, omdat er kostbare tijd waarin men nog vlot een malaria kan behandelen, verloren gaat. Een **thermometer** is dan ook een onontbeerlijk onderdeel van de reisapotheek.

Een "malariasneltest" of antigenetest wordt met succes gebruikt in combinatie met een klassieke dikdruppel en bloeditstrijkje in laboratoriaomstandigheden, uitgevoerd door getraind personeel. In theorie zou dit een aantrekkelijke tool kunnen zijn voor reizigers die reizen naar regio's waar het malariarisico matig tot laag is, of voor expats of reizigers die een lange reis maken, maar deze techniek is niet gevalideerd voor gebruik door leken en mag dus niet voor zelftesting verkocht worden. Er worden allerlei testen te koop aangeboden via internet, van soms zeer wisselende kwaliteit, maar vaak is er een probleem met het diluent (het oplosmiddel dat nodig is om de test uit te voeren lekt of verdampt soms in de flacon) en de uitvoering en interpretatie van de test door de persoon in kwestie, die niet getraind is en geen handleiding kreeg. Omwille van al deze beperkingen is het gebruik van dit soort testen door de reiziger af te raden en zeker niet betrouwbaar genoeg om op basis hiervan te besluiten of iemand al dan niet malaria heeft en hem al dan niet een malariabehandeling te laten nemen.

**2)** Omdat niet overal ter wereld een aangepaste behandeling voorhanden is of omdat er een groot risico is voor onwerkzame **namaakmalariatabletten**, is het in een aantal gevallen nodig om de malariabehandeling op zak te hebben. In vele gebieden van Latijns-Amerika en Azië kan voor avontuurlijke reizigers, na een zorgvuldige evaluatie van het malariarisico in functie van verblijfsmodaliteiten, gopteerd worden om geen chemoprophylaxe te nemen, mits strikte maatregelen tegen muggenbeten van zonsondergang tot zonsopgang. Bij ziekte moet men aan malaria denken en meteen een arts consulteren. In sommige gevallen kan men een malarianoodbehandeling meenemen met begeleidende instructies ("standby emergency treatment of SBET").

**3)** Men start de behandeling liefst onder medisch toezicht. Slechts indien geen adequate medische hulp voorhanden is, kan de reiziger zelf de behandeling starten. Dan nog moet snel nadien medische hulp gezocht worden, omdat niet elke koortsaanval, zelfs met succes behandeld met antimalariamiddelen, noodzakelijk malaria is!

**4)** De volgende **behandelingsschema's** worden aanbevolen: (zie ook de hand-out 'malaria-noodbehandeling' <http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/nnoodmal.pdf>).

I.	Atovaquone/proguanil- Malarone®
II.	Artemeter/lumefrantine- Riamet®
III.	Dihydroartemisine/piperaquine-Eurartesim®
IV.	Kinine+ doxycycline



**Chloroquine (NIVAQUINE®)** kan ook nog als zelfbehandeling gebruikt worden in Midden-Amerika (en dus ook in Haïti en de Dominicaanse republiek)

**5)** Indien op reis een zelfbehandeling voor malaria nodig was, is een medische controle bij thuiskomst geïndiceerd.

**Het is belangrijk om de reizigers aan wie een zelfbehandeling werd meegegeven erop te wijzen dat deze uitsluitend bedoeld is voor gebruik tijdens de reis, en dan nog enkel wanneer er binnen de 24 uur geen betrouwbare medische hulp voorhanden is.**

**Het gebruik van deze noodbehandeling op eigen initiatief bij koorts of andere symptomen optredend na thuiskomst kan immers leiden tot gevaarlijke vergissingen.**

### **SCHEMA I: Atovaquone/Proguanil - MALARONE®**

Een zeer werkzaam, veilig en goed verdragen geneesmiddel in geval van ongecompliceerde malaria is het product Atovaquone/Proguanil - **Malarone**® (250 mg atovaquone + 100 mg proguanil per tablet; 12 tabletten per verpakking). In België gebruiken we dit product als eerste keuze voor een noodbehandeling (SBET) tijdens de reis.

#### **Posologie en gebruiksaanwijzing**

Een **volwassene** neemt 4 tabletten in eenmaal per dag, drie dagen na elkaar op hetzelfde uur, steeds met voedsel of met een melkdrank. Soms lokt de inname van het geneesmiddel braken uit.

Voor **kinderen** is een dosisaanpassing nodig (zie ook Hoofdstuk XI):

Beneden de 5 kg	– niet van toepassing
5-8 kg	2 pediatrische tabletten/dag, in één inname, 3 opeenvolgende dagen
9-10 kg	3 pediatrische tabletten/dag, in één inname, 3 opeenvolgende dagen
11-20 kg	1 tablet voor volwassenen/dag, in één inname, 3 opeenvolgende dagen
21-30 kg	2 tabletten voor volwassenen/dag, in één inname, 3 opeenvolgende dagen
31-40 kg	3 tabletten voor volwassenen/dag, in één inname, 3 opeenvolgende dagen
Vanaf 40 kg	4 tabletten voor volwassenen/dag, in 1 inname x 3 dagen = volwassen dosis

1 pediatrische tablet Malarone Junior® bevat 62,5 mg atovaquone en 25 mg proguanil.

#### **Tegenaanwijzingen en bijzondere voorzorgen**

Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagq-afmps.be](http://www.fagq-afmps.be).

- Atovaquone/Proguanil - Malarone® kan niet gebruikt worden bij kinderen die minder dan 5 kg wegen (zie Hoofdstuk XI).
- Atovaquone/Proguanil - Malarone® mag enkel als malariabehandeling tijdens de zwangerschap of bij lacterende vrouwen als er geen aanvaardbare alternatieven voor handen zijn. Er zijn weinig gegevens over deze indicatie.
- Atovaquone/Proguanil - Malarone® kan niet gebruikt worden bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van minder dan 30 ml/minuut).

#### **Nevenwerkingen**

Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagq-afmps.be](http://www.fagq-afmps.be).

- Hoofdpijn, buikpijn, braken en diarree kunnen voorkomen; de bijwerkingen zijn over het algemeen mild en van beperkte duur.
- Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product).

## **SCHEMA II: Artemether/ lumefantrin - RIAMET®**

**Riamet®** is een vaste combinatie van 20 mg artemether en 120 mg lumefantrine per tablet (24 tabletten per verpakking). Dit is een zeer werkzaam geneesmiddel voor de behandeling van acute, niet-gecompliceerde malaria door *Plasmodium falciparum*, bij patiënten vanaf een lichaamsgewicht van 5 kg.

In België en Nederland is men restrictief in het gebruik van dit product als noodbehandeling en wordt dit enkel in afgewogen situaties meegegeven. In Zwitserland en Groot-Brittannië wordt Riamet® als een alternatief voor Atovaquone/Proguanil - Malarone-noodbehandeling meegegeven. Omwille van een theoretisch risico voor QT-tijdverlenging moet voor de toediening een EKG worden genomen (zie verder bij voorzorgsmaatregelen), en combinatie met andere geneesmiddelen die een QT-tijdverlenging kunnen geven, zoals macroliden of fluorochinolonen moet vermeden worden.

### **Posologie en gebruiksaanwijzing**

Een **volwassene** (of **kind** vanaf 12 jaar, en vanaf 35 kg of meer) neemt zes dosissen van vier tabletten, dus in totaal 24 tabletten, toegediend over een periode van 60 uur volgens dit schema:

- de eerste dosis van vier tabletten, toegediend op het ogenblik van de initiële diagnose, wordt gevolgd door vijf opeenvolgende dosissen van vier tabletten, toegediend 8, 24, 36, 48 en 60 uur later; steeds met enig voedsel.

### **Kinderen en baby's die 5 tot 35 kg wegen**

Een kuur van 6 doses wordt aanbevolen met 1 tot 3 tabletten per dosis, afhankelijk van het lichaamsgewicht:

- 5 tot minder dan 15 kg lichaamsgewicht: de eerste dosis van één tablet die gegeven wordt op het moment van de initiële diagnose, dient gevolgd te worden door 5 volgende doses van één tablet die gegeven worden na 8, 24, 36, 48 en 60 uur.
- 15 tot minder dan 25 kg lichaamsgewicht: de eerste dosis van twee tabletten die gegeven wordt op het moment van initiële diagnose, dient gevolgd te worden door 5 volgende doses van twee tabletten die gegeven worden na 8, 24, 36, 48 en 60 uur.
- 25 tot minder dan 35 kg lichaamsgewicht: de eerste dosis van drie tabletten, die gegeven wordt op het moment van initiële diagnose, dient gevolgd te worden door 5 volgende doses van drie tabletten die gegeven worden na 8, 24, 36, 48 en 60 uur.

Er is geen specifieke verpakking verkrijgbaar voor de behandeling van kinderen en baby's.

Gegevens bekomen bij een beperkt aantal patiënten in een malaria-endemische zone hebben aangetoond dat nieuwe infecties kunnen worden behandeld met een tweede kuur Riamet®. Bij gebrek aan gegevens over de carcinogeniteit en de klinische ervaring, is de toediening van meer dan twee Riamet® behandelingen niet aan te raden.

### **Tegenaanwijzingen en bijzondere voorzorgen**

- Riamet® mag tijdens het tweede en derde trimester van een **zwangerschap** gebruikt worden (bijsluiter 2015 "als het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor de foetus"). In Nederland is het momenteel eerste keuze in deze situatie. Het mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wegens vermoeden van teratogeniciteit of borstvoeding (wegens gebrek aan gegevens), tenzij in levensbedreigende

situaties, waarin geen andere effectieve malariamiddelen beschikbaar zijn.

- Wegens het theoretisch risico voor QT-tijdverlenging wordt in principe best een ECG genomen voor de toediening (voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product, [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)), en dient de combinatie met andere geneesmiddelen die een QT-tijdverlenging kunnen geven, zoals macroliden of fluorochinolonen (in de reisapotheek aanwezig voor reizigersdiarree) vermeden te worden. In Zwitserland en Groot-Brittannië wordt Riamet<sup>®</sup> wel als een alternatief voor Atovaquone/Proguanil - Malarone-noodbehandeling meegegeven. In Nederland is men ook restrictief in het gebruik. In de tropen wordt anderzijds het identieke product **Co-artem**<sup>®</sup> zeer dikwijls gebruikt om zieke reizigers en expatriates te behandelen, blijkbaar zonder problemen van hartritmestoornissen. Recente studies leren bovendien dat het wel veilig is in gebruik, en ook de WHO neemt het op in de lijst van aanbevolen producten voor malarianoodbehandeling (2010).
- Voorzichtigheid is geboden wanneer Riamet<sup>®</sup> wordt toegediend aan patiënten met ernstige lever-, nier-, of hartproblemen. Bij deze patiënten is een ECG-controle en een controle van de kaliëmie aangewezen.

### **Nevenwerkingen**

Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be).

- Riamet<sup>®</sup> blijkt een veilig en goed verdragen geneesmiddel te zijn.
- Hoofdpijn, duizeligheid, slaapstoornissen, buikpijn, diarree, anorexie, braken, nausea, palpitations, pruritus, rash, artralgieën, myalgieën, asthenie, vermoeidheid, hoest kunnen voorkomen; de bijwerkingen zijn weinig frequent, en over het algemeen mild en van beperkte duur.

### **SCHEMA III: Dihydroartemisinin/ piperaquine - EURARTESIM®**

**Eurartesim®** is een vaste combinatie van piperaquine en dihydroartemisinin.

Dit is een zeer werkzaam geneesmiddel voor de behandeling van acute, niet-gecompliceerde malaria door *Plasmodium falciparum*, bij patiënten vanaf een lichaamsgewicht van 5 kg.

De 320 mg/40 mg tabletten hebben twee 'σ' letters aan één zijde en zijn beschikbaar in doordrukstrips met 3, 6, 9 of 12 tabletten.

De 160 mg/20 mg tabletten (voor kleine kinderen van 5 tot 12 kg) hebben de letters 'S' en 'T' aan één zijde en zijn beschikbaar in doordrukstrips met 3 tabletten.

#### **Posologie en gebruiksaanwijzing**

Eurartesim dient gedurende drie opeenvolgende dagen in totaal 3 doses, elke dag op hetzelfde tijdstip te worden toegediend:

##### **Een volwassene**

- van 36 tot minder dan 75 kg neemt drie tabletten van 320 mg/40 mg per dag (in totaal 9 tabletten)
- van 75 tot 100 kg neemt vier tabletten van 320 mg/40 mg per dag (in totaal 12 tabletten)

##### **Kinderen en baby's die 5 tot 35 kg wegen**

- van 5 tot minder dan 7 kg : een halve tablet van 160 mg/20 mg per dag (in totaal 1,5 tablet)
- van 7 tot minder dan 13 kg : één tablet van 160 mg/20 mg per dag (in totaal 3 tabletten)
- van 13 tot minder dan 24 kg : één tablet van 320 mg/40 mg per dag (in totaal 3 tabletten)
- van 24 tot minder dan 36 kg : twee tabletten van 320 mg/40 mg per dag (in totaal 6 tabletten)

#### **Tegenaanwijzingen en bijzondere voorzorgen**

Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be).

- **Eurartesim® mag gebruikt worden tijdens de zwangerschap vanaf het tweede trimester.** Het mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wegens vermoeden van teratogeniciteit of borstvoeding (wegens gebrek aan gegevens), tenzij in levensbedreigende situaties, waarin geen andere effectieve malariamiddelen beschikbaar zijn.
- Wegens het theoretisch risico voor QT-tijdverlenging wordt in principe best een ECG genomen voor de toediening (voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)), en dient de combinatie met andere geneesmiddelen die een QT-tijdverlenging kunnen geven, zoals macroliden of fluorochinolonen (in de reisapotheek aanwezig voor reizigersdiarree) vermeden te worden.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer Eurartesim® wordt toegediend aan patiënten met ernstige lever-, nier-, of hartproblemen. Bij deze patiënten is een ECG-controle en een controle van de kaliëmie aangewezen.

#### **Nevenwerkingen**

Voor volledige informatie wordt verwezen naar de SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be).

- Eurartesim<sup>®</sup> blijkt een veilig en goed verdragen geneesmiddel te zijn. Hoofdpijn, duizeligheid, slaapstoornissen, buikpijn, diarree, anorexie, braken, nausea, palpaties, pruritus, rash, artralgieën, myalgieën, asthenie, vermoeidheid, hoest kunnen voorkomen; de bijwerkingen zijn weinig frequent, en over het algemeen mild en van beperkte duur.

#### **SCHEMA IV: KININE + DOXYCYCLINE**

*Quinine in combinatie met doxycycline is ook zeer werkzaam, maar is niet handig als "stand-by emergency treatment".*

#### **Posologie en gebruiksaanwijzing**

**1)** De behandeling zal gestart worden met KININE.

- Voor een doorsnee **volwassene**: 500 mg kininesulfaat (magistraal voorschrift) om de 8 uur gedurende minstens 3 dagen.
- Voor **kinderen**: 10 mg kininesulfaat per kg gewicht (max. 500 mg) om de 8 uur.

**2)** Geassocieerd met (of vanaf de 2de of de 3de dag) van de kininekuur (op het ogenblik dat de nausea minder uitgesproken is) start men DOXYCYCLINE, 200 mg de eerste dag, gevolgd door 100 mg per dag gedurende de volgende 6 dagen. Doxycycline dient zittend ingenomen te worden met voldoende vloeistof.

**3)** Zo de koorts traag daalt, neemt men nadien best de kinine nog enkele dagen verder in. Bij een aanval van falciparum-malaria in het Verre Oosten en in het Amazonegebied dient de behandeling met kinine en doxycycline 7 dagen te worden volgehouden o.w.v. de mogelijke resistentie.

#### **Tegenaanwijzingen en bijzondere voorzorgen**

- Doxycycline zal niet toegediend worden aan zwangere vrouwen of kinderen onder de 8 jaar! Voor deze patiënten is **CLINDAMYCINE**, in associatie met kinine, een aanvaardbaar alternatief.
- Blootstelling aan zonlicht dient vermeden te worden tijdens een behandeling met tetracyclines, omwille van het risico voor fotosensibilisatie.

#### **Nevenwerkingen**

- Kinine kan hinderlijke nevenwerkingen geven. Bij een kortdurende behandeling zijn ze meestal slechts middelmatig uitgesproken: het gaat vooral om oorsuizen, gehoordaling, duizeligheid en hoofdpijn. Deze verschijnselen zijn omkeerbaar, en verdwijnen snel na het stoppen of verminderen van de dosis (vanaf de derde dag kan men dan 500 mg om de 12 uur laten innemen). De patiënt dient hiervan wel verwittigd te zijn.
- Voor de nevenwerkingen van doxycycline wordt verwezen naar de SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be).

## Mefloquine (Lariam®)

Omwille van de bijwerkingen en omdat er goede alternatieven zijn, wordt Lariam® (mefloquine) niet meer als noodbehandeling mee gegeven aan tropenreizigers.

## ARTEMISININE-COMBINATIES

Artemisinine en zijn derivaten zijn zeer doeltreffend als malariabehandeling, en zijn momenteel beschikbaar in de meeste landen in het Verre Oosten en in sub-Saharisch Afrika. Het mag enkel in combinatie met een ander geneesmiddel gebruikt worden; vaste combinaties zijn onder andere:

- **Riamet®** (artemether + lumefantrine) is momenteel in de meeste Europese landen verkrijgbaar (= **Co-artem®** in Afrika) zie hoger;
- **Eurartesim®** (sigma-tau) (1 tablet bevat 160 mg piperaquinetetrafosfaat en 20 mg DHA = dihydroartemisinine) : 3-4 tabletten voor een volwassene (in functie van het lichaamsgewicht) gedurende drie opeenvolgende dagen in totaal 3 doses, elke dag op hetzelfde tijdstip. Voor verdere details en voor de nevenwerkingen wordt verwezen naar de SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) zie [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be);
- er zijn hierop vele varianten met vele lokale merknamen.

De Wereldgezondheidsorganisatie keurt sinds 2005 formeel het gebruik van artemisinine als monotherapie af, wegens de vrees voor het ontstaan van resistentie. Enkel de combinatie met een ander werkzaam malariageneesmiddel is aanvaardbaar. Wanneer dit geneesmiddel alleen en zo kortdurend gebruikt wordt, is er een reële kans op herval (minstens 5-10%). Wanneer het korter dan 5 dagen wordt ingenomen, daalt de werkzaamheid zeer sterk. De dosis voor artesunaat is 200 mg de eerste dag, gevolgd door 100 mg per dag gedurende de volgende 4 dagen; **steeds in een combinatie met doxycycline** (zoals bij kinine), of Lariam® (mefloquine) (standaardbehandeling in bijv. Thailand) of Fansidar®, om tot een volledige en definitieve eliminatie van de malariaparasiet te komen.

Extracten van de plant Artemisia annua onder de vorm van thee of kruidenpilletjes zijn absoluut af te raden, want de werkzaamheid hiervan is onbeduidend tot afwezig.

### N.B: CHLOROQUINE

Indien men beslist om een malaria-aanval toch te behandelen met chloroquine alléén (b.v. zo men zich in een gebied bevindt waar DE KANS OP CHLOROQUINE-RESISTENTIE ERG GERING OF ONBESTAANDE IS, en zo men geen chloroquine innam als preventie en men beginnende symptomen heeft van een mogelijke malaria), dan is het van het grootste belang om dit op een correcte manier te doen: 25 mg/kg lichaamsgewicht op 3 dagen, niet korter en niet langer.

### NIVAQUINE®

	Voor volwassenen	Voor kinderen
dag 1	6 tabletten van 100 mg ineens 3 tabletten van 100 mg 8 u later	10 mg/kg 5 mg/kg
dag 2	3 tabletten van 100 mg	5 mg/kg
dag 3	3 tabletten van 100 mg	5 mg/kg

---

## 7. Na terugkeer

---

**(1)** Gedurende de eerste drie maanden na terugkeer blijft het raadzaam om bij koorts die langer dan 24 uur duurt, aan malaria door Plasmodium falciparum te denken als mogelijke oorzaak, o.w.v. volgende redenen:



- **geen enkele vorm van chemoprophylaxe (hoewel zeer werkzaam) is 100% doeltreffend;**
- de incubatieduur kan variëren (van 10 dagen tot enkele weken, soms tot enkele maanden).

(2) Falciparum-malaria geeft **meestal geen typisch koortspatroon**, en kan door de aanwezigheid van andere symptomen heel verschillende aandoeningen nabootsen (zoals griepaal syndroom, diarree en soms zelfs dysenterie).

- **Diagnose:** het correct laten uitvoeren en interpreteren van een **dikdruppel-onderzoek** en van een **bloeduitstrijkje** in combinatie met een sneltest, waarbij **het resultaat dient gekend te zijn binnen enkele uren**, is van het allergrootste belang. Men moet hiervoor niet wachten tot er een nieuwe koortsaanval optreedt! De arts moet niet zelf de preparaten vervaardigen, doch **enkel een tube bloed afnemen (EDTA-tube)** en van het labo de verzekering krijgen voor een snelle uitvoering van de testen. Het vitale belang van de snelle diagnose dient dan ook duidelijk te worden uitgelegd aan de reiziger **vóór zijn vertrek**. Het grootste deel van de sterfgevallen door malaria na terugkeer zijn het gevolg van een verkeerde of laattijdige diagnose ('doctor's delay').
- **Behandeling:** indien iemand malaria doormaakt na een verblijf in een regio waar er de geringste kans op chloroquineresistentie bestaat, dient men deze malaria als potentieel chloroquineresistent te beschouwen, en wordt ze per definitie niet meer met chloroquine behandeld. Soms evolueert een aanvankelijk onverwikkeld malaria tot een levensgevaarlijke toestand tijdens het toepassen van een verouderde en niet meer werkzame therapie.

(3) De drie andere plasmodiumsoorten (**P. vivax, P. ovale, P. malariae**) kunnen laattijdige aanvallen of recidieven van malaria veroorzaken na terugkeer in eigen land. **Geen enkele chemoprophylaxe voorkomt immers besmetting met Plasmodium vivax of ovale** (hier helpen alleen de fysische maatregelen ter preventie van de muggenbeten op het ogenblik van de reis). Zolang men de chemoprophylaxe inneemt zal er zich geen aanval voordoen, maar de uitgestelde aanvallen, enkele maanden tot maximum twee jaar na het stopzetten van de chemoprophylaxe worden niet voorkomen. De parasiet kan immers gedurende meerdere maanden tot enkele jaren in latente vorm in de lever (*P. vivax, P. ovale*) of in het bloed (*P. malariae*) aanwezig blijven, alvorens een nieuwe aanval uit te lokken.

Bijna steeds gaan deze vormen van malaria gepaard met een kenmerkend koortspatroon: duidelijke koortspieken om de 48 uur (soms om de 24 of om de 72 uur), afgewisseld met symptoomvrije tussenperioden. De diagnose en de behandeling gebeuren best in samenwerking met een centrum dat vertrouwd is met malariabehandeling:

- chloroquinekuur (start met 6 tabletten van 100 mg ineens; 8 u later 3 tabletten van 100 mg; op dag twee en op dag drie : telkens 3 tabletten van 100 mg);
- gevolgd door primaquine, 30 mg per dag gedurende 14 dagen (het product is niet verkrijgbaar via de apotheek en omwille van de mogelijke nevenwerkingen (ernstige hemolyse bij glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie) moet er steeds eerst een test gebeuren).

(4) De vijfde plasmodiumsoort (**P. knowlesi**) geeft koortsaanvallen om de 24 uur; is gevoelig voor alle klassieke malariabehandelingen, chloroquine inbegrepen.

(5) Hier kan tenslotte nog opgemerkt worden dat indien een malaria-infectie correct wordt behandeld er géén recidieven kunnen optreden! De mythe 'eens malaria in het bloed, voor altijd malaria in het bloed' is absoluut onjuist. Wel kan men uitzonderlijk na behandeling van malaria door *P. falciparum* nog een aanval met *P. vivax* of *P. ovale* doormaken, omdat deze parasieten immers gedurende meerdere maanden tot enkele jaren in latente vorm in de lever aanwezig kunnen blijven. Daarom is het steeds aangewezen na een 'malaria-aanval' behandeld in de tropen of na zelfopgestarte

noodbehandeling zich steeds bij een gespecialiseerd centrum aan te bieden voor verdere bevestiging van de diagnose en eventueel nabehandeling met Primaquine®.

---

## **8.    *Probleem van de malaria-overdiagnose en de pseudoresistentie in Afrika***

---

Een van de problemen waar residenten en ook toeristen geregeld mee geconfronteerd worden, is het probleem van de verkeerde diagnose van malaria in heel wat Afrikaanse landen. Soms gaat het over een gemiste diagnose, maar meestal gaat het om een probleem van "overdiagnose". En vooral dit laatste is moeilijk uit te leggen aan de terugkerende reiziger of expatriate.

Immers, enerzijds moet de waakzaamheid in verband met een mogelijke malaria zeer groot zijn: elke koorts boven de 38 °C langer dan 24 uur vanaf 7 dagen na het betreden van malariagebied tot 3 maanden na het verlaten ervan moet aan malaria doen denken (zie eerder; we accepteren hier zelfs dat men liever '10 keer te veel behandelt dan één keer te weinig').

Toch worden we geregeld geconfronteerd met het probleem van vermeende malaria, ondanks correcte inname van doeltreffende malariamiddelen. Dit heeft met volgende elementen te maken:

- De overtuiging bij de expatriates én de plaatselijke gezondheidswerkers dat elke malaise en elke koorts ook daadwerkelijk malaria is, zeker indien de zogenaamde karakteristieke symptomen aanwezig zijn zoals pijn in de rug, hoofdpijn en vermoeidheid, ongeacht de aanwezigheid van koorts. Men mag de zaken echter niet omdraaien: indien men malaria heeft, kan men deze en andere opvallende symptomen hebben; maar dezelfde symptomen zijn niet per definitie te wijten aan malaria. Deze symptomen zijn immers allemaal **zeer specifiek**, en noch de aanwezigheid, noch de afwezigheid ervan hebben een diagnostisch aantoonende of uitsluitende waarde. Een zeer belangrijk element is verder een verkeerde interpretatie van het verdwijnen van sommige symptomen onder malariatherapie: wanneer schouderpijn onder chloroquine verdwijnt, wordt dit geïnterpreteerd als causaal, als bewijs dat dit een malaria-aanval was.
- Verder is de idee dat malaria zonder koorts frequent voorkomt, erg verspreid in Afrika. Dit geldt echter maar voor zeer specifieke situaties:
  - Soms kan men tijdens de inname van chemoprophylaxe (bijvoorbeeld bij het minder werkzame nivaquine-proguanil (sinds 2010 niet meer beschikbaar op de Belgische markt) een atypische malaria hebben, omdat de symptomen een tijdje onderdrukt worden, maar de parasitemie niet uitgeroeid wordt.
  - Ook in de eindfase van een ernstige malaria, of wanneer er een gelijktijdige septicemie aanwezig is, kan op een bepaald moment de koorts terug verdwijnen. Op dat moment is men echter steeds zeer zwaar ziek.
  - De voornaamste reden voor deze verkeerde perceptie is echter het feit dat men bij koortsvrije semi-immune lokale inwoners dikwijls enkele malariaparasieten (trofozoïeten) kan vaststellen in het bloed, zonder dat dit enige betekenis heeft. Er is dan wel malaria-besmetting, maar geen malaria-ziekte.
- **Vals-positief dikdruppelonderzoek.** In Afrikaanse labo's wordt het resultaat van een dikdruppelonderzoek dikwijls als positief doorgegeven, ten onrechte echter:
  - Het labo durft dikwijls niet anders - bij een negatief resultaat van het dikdruppelonderzoek wordt hen onkunde verweten, want de lokale

- behandelende arts vindt dat het overduidelijk is op klinische gronden dat de patiënt wél malaria heeft.
- Artefacten door het gebruik van onzuivere reagentia.
  - Vele labo's geven dan vergoelijkend 'één kruisje positief' door ('de rares trophozoites'), wat de indruk moet wekken dat het niet om een uitgesproken besmetting gaat. Dit is echter misleidend voor een niet-immune reiziger of expatriaat, omdat zelfs de bewezen aanwezigheid van maar één parasiet in het bloedonderzoek op een levensbedreigende situatie kan wijzen. Bij de lokale semi-immune bevolking heeft de aanwezigheid van een schaarse parasitemie heel dikwijls inderdaad geen of nauwelijks betekenis.
  - Het gebruik van de moderne sneltesten (antigeendetectie) kan hier oplossing bieden, maar dan moet men weer voor ogen houden dat na een geslaagde behandeling van (een bewezen of een vermoede) malaria sommige van deze testen nog enkele dagen tot enkele weken een positieve uitslag kunnen geven, zonder dat er nog sprake is van een echte malaria-infectie.
- In de praktijk betekent deze houding dat men dikwijls een vermeende malaria behandelt, zonder dat de behandeling effect lijkt te hebben. In plaats van de diagnose dan in vraag te stellen, concludeert men ten onrechte dat het gebruikte geneesmiddel daar ter plaatse onwerkzaam is geworden. Dezelfde reactie zien wij bij reizigers met een vermeende malaria onder Lariam® (mefloquine)-, doxycycline- of Atovaquone/Proguanil - Malarone®-preventie, die te horen krijgen dat ze er beter mee stoppen, omdat het toch niet meer werkzaam is = probleem van **pseudoresistentie**. Dikwijls heeft de patiënt dan een 'banale' febrile gastro-enteritis (en zeldzaam ook buiktyfus, pneumonie of leverabces), en vergeet men deze te behandelen, wat de ziekteduur had kunnen inkorten van enkele dagen tot enkele uren (zie Hoofdstuk IV 'Reizigersdiarree'). Door het stoppen van de chemoprophylaxe voor de rest van de reis loopt de reiziger verder onnodig risico om vooralsnog malaria op te lopen.

***N.B. Een uiteenzetting over de differentiële diagnose van koortsige aandoeningen bij terugkeer uit de tropen valt buiten het bestek van dit boekje. We kunnen wel verwijzen naar een Engelstalige website van de universiteit van Lausanne 'Practice Guidelines for Evaluation of Fever in returning Travelers or Migrants', [www.fevertravel.ch](http://www.fevertravel.ch), waar een internationaal panel aan meegewerkt heeft (o.a. het ITG). De arts wordt op interactieve wijze doorheen een uitgebreid algoritme geloodst, en kan over de verschillende aandoeningen nuttige achtergrondinformatie inkijken.***