

# Complicaties na artemisinine-gebaseerde (combinatie)therapie bij malaria tropica

Lisa Meekes, Els van Nood, Jean-Luc Murk, Foekje Stelma, Jaap van Hellemond, Guido Bastiaens

## Samenvatting

Wij bespreken drie casus waarbij complicaties optreden na eerstekeuzetherapie voor malaria tropica: klinisch recidief (recrudescentie) na artemether-lumefantrine-therapie en postartesunaat-hemolyse. Recrudescentie na artemether-lumefantrine-therapie is relatief vaak beschreven bij non-immune, volwassen mannen met een gewicht van meer dan 70 kilogram. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door de combinatie van te lage lumefantrine-doseringen en dus inadequate plasmaspiegels en het ontbreken van malaria-immuniteit. Postartesunaat-hemolyse treedt op als gevolg van de verkorte levensduur van eerder geïnfecteerde erythrocyten. Vanwege het optreden van deze complicaties wordt geadviseerd om patiënten circa één en twee weken na behandeling met artemisinine-gebaseerde (combinatie)therapie terug te zien voor zowel het uitsluiten van anemie als het tijdig opsporen van recrudescentie.

## Abstract

Three cases are discussed in which various complications occur after first-line treatment of falciparum malaria: a repeated attack of malaria (recrudescence) after artemether-lumefantrine treatment and post-artesunate delayed haemolysis. Recrudescence after artemether-lumefantrine treatment has been described in adult, non-immune males weighing over 70 kilograms. This could be due to inadequate dosing regimens of lumefantrine and therefore inadequate plasma levels in combination with the absence of malaria-immunity. Post-artesunate delayed haemolysis occurs due to a reduced lifespan of previously infected erythrocytes. Because of the occurrence of these complications, it is recommended to schedule a follow-up visit approximately 1 and 2 weeks after treatment with artemisinin-based (combination) therapy to rule out anaemia and

exclude recrudescence.

## Inleiding

Jaarlijks keren ongeveer twee- tot driehonderd reizigers uit de tropen met malaria terug naar Nederland. Gemiddeld heeft circa 70 procent van deze patiënten malaria tropica, veroorzaakt door *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*).<sup>1</sup> De WHO-richtlijn onderscheidt met behulp van klinische en laboratoriumparameters ongecompliceerde van ernstige malaria tropica.<sup>2</sup> De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) adviseert artemether-lumefantrine als middel van eerste keuze voor ongecompliceerde malaria tropica.<sup>3</sup> Indien sprake is van ernstige malaria tropica is intraveneus artesunaat het middel van eerste keuze.<sup>3</sup> Wij bespreken drie casus met een gecompliceerd beloop na behandeling met een artemisinine-derivaat voor malaria tropica.

## Casuïstiek

### Casus 1 en 2

Een 43-jarige en 24-jarige man van respectievelijk 96 en 95 kilogram (kg), meldden zich apart van elkaar op twee verschillende spoedeisende-eerstehulpafdelingen in Nederland. Beide patiënten hadden eerder een reis gemaakt naar een malariagebied, waarna zij in Nederland werden behandeld met een volledige kuur

Erasmus MC / Havenpolikliniek, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam, L.M. Meekes, E. van Nood, J.J. van Hellemond. Laboratorium voor medische microbiologie en immunologie, St. Elisabeth Tweesteden ziekenhuis, Tilburg, J.L. Murk. Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen. F.F. Stelma, G.J.H. Bastiaens. Correspondentieadres: Dr. J.J. van Hellemond (j.vanhellemond@erasmusmc.nl)

**Tabel 1.** Klinische gegevens casus 1 en 2. Afwijkende laboratoriumwaarden zijn dikgedrukt.

	<b>Casus 1</b>	<b>Casus 2</b>
<b>Leeftijd, geslacht</b>	Man, 43 jaar	Man, 24 jaar
<b>Voorgeschiedenis</b>	16 dagen eerder opname vanwege malaria tropica	18 dagen eerder opname vanwege malaria tropica
<b>Reisanamnese</b>	1 maand geleden in Gabon	1 maand geleden in Zuid-Afrika en Swaziland
<b>Malariaprofylaxe</b>	Geen	Geen
<b>Klachten</b>	Hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid, koorts, koude rillingen, nachtzweeten	Acuut ontstane koorts en malaise
<b>Temperatuur</b>	40,2 °C	39,4 °C
<b>Gewicht</b>	96 kg	95 kg
<b>Laboratorium</b>	<b>Hb 7,4 mmol/l</b> , leukocyten $4,5 \times 10^9/L$ , trombocyten $214 \times 10^9/l$ , <b>LDH 725 U/l</b> , $116 \mu\text{mol/l}$ , <b>CRP 42 mg/l</b>	Hb 9,7 mmol/l, leukocyten $7,6 \times 10^9/l$ , trombocyten $223 \times 10^9/l$ <b>CRP 32 mg/l</b>
<b>Dikke druppel</b>	<i>P. falciparum</i> (1,12%)	<i>P. falciparum</i> (0,3%)

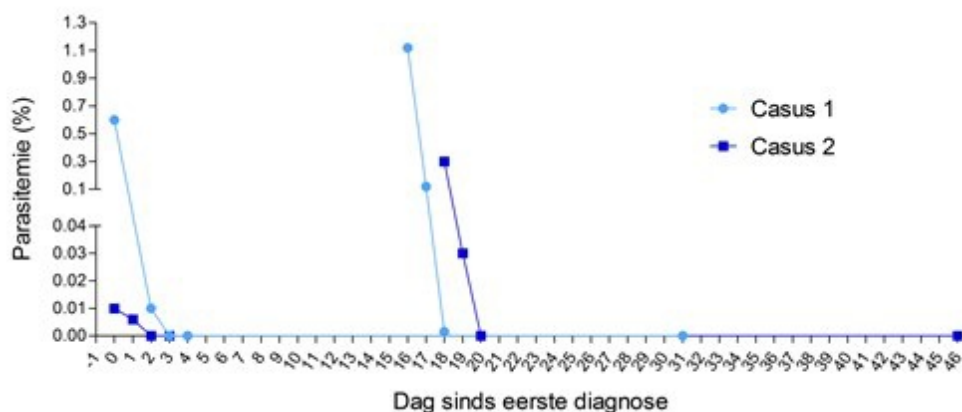
artemether-lumefantrine voor ongecompliceerde malaria tropica. Tijdens de behandeling was de dikke druppel na respectievelijk twee en drie dagen negatief. Bij presentatie op de spoedeisende hulp na 16 dan wel 18 dagen werd bij beide patiënten de dikke druppel wederom positief bevonden met een parasitemie van respectievelijk 1,12 en 0,3 procent (zie tabel 1 en figuur 1). Voor de werkdiagnose recrudescentie na artemether-lumefantrine werden beide patiënten behandeld met intraveneus artesunaat gevolgd door een volledige kuur atovaquone-proguanil.

### Casus 3

Een 58-jarige man meldde zich op de polikliniek

voor controle na behandeling van een ernstige *P. falciparum*-infectie met een oorspronkelijke parasitemie van 16,1 procent. Hij was tweeënhalve week eerder behandeld met intraveneus artesunaat gevolgd door een volledige orale kuur atovaquone-proguanil. Hij was twee weken voor de controle ontslagen met een hemoglobine (Hb) van 7,2 mmol/l. Tijdens de poliklinische controle had hij klachten van hoofdpijn, vermoeidheid en nachtzweeten en was sprake van geringe icterus. Laboratoriumonderzoek sloot malaria uit, maar toonde een normocytair anemie met een Hb van 4,0 mmol/l. Echografisch was sprake van een vergrote milt van 16 à 17 cm. De hemolytische

**Figuur 1.** Bij presentatie op de spoedeisende hulp na 16 dan wel 18 dagen werd bij beide patiënten de dikke druppel wederom positief bevonden met een parasitemie van respectievelijk 1,12 en 0,3 procent.



anemie werd geduid als vertraagde hemolyse na behandeling met artesunaat. Na transfusie van drie 'packed cells'-erythrocyten was het Hb gestegen naar 5,1 mmol/l en werd de patiënt ontslagen. Bij controle drie weken na de erythrocytentransfusie was het Hb gestegen tot 7,3 mmol/l.

## Beschouwing

Artemether-lumefantrine is momenteel het middel van eerste keuze bij ongecompliceerde malaria tropica, vanwege de snelle werking van dit orale middel.<sup>3</sup> Bij casus 1 en 2 was sprake van recrudescentie na artemether-lumefantrine -behandeling. Een recrudescentie is een klinisch recidief nadat de parasitemie is gedaald tot onder het detectieniveau.<sup>4</sup> Artemether-lumefantrine is oorspronkelijk geregistreerd op basis van studies bij semi-immune populaties, waarbij effectiviteitspercentages werden gevonden van 97 procent.<sup>5</sup> Bij non-immune reizigers ligt de effectiviteit iets lager, rond de 95 procent.<sup>6-8</sup> In een recente retrospectieve studie werd echter bij een subgroepanalyse bij non-immune mannelijke reizigers (> 70 kg) een effectiviteitspercentage gevonden van slechts 73,7%.<sup>6</sup> Het is aannemelijk dat recrudescentie optrad bij casus 1 en 2 door een te lage dosering lumefantrine voor het lichaamsgewicht (respectievelijk 95 en 96 kg), wat leidde tot inadequate plasmaspiegels in combinatie met het ontbreken van malaria-immuniteit. De dosering artemether-lumefantrine is gelijk voor alle patiënten met een gewicht van meer dan 35 kg.<sup>2</sup> Daarnaast is berekend dat hogere lumefantrine-spiegels nodig zijn voor effectieve therapie indien immuniteit voor *P.*

*falciparum* laag is of ontbreekt.<sup>9</sup> Ten slotte is inname van artemether-lumefantrine met vet voedsel van groot belang, aangezien dit zorgt voor betere opname van met name lumefantrine en hogere plasmaspiegels.<sup>10,11</sup> Bij een doseringsschema waarbij de doses artemether-lumefantrine in afwijking van de bijsluiter over vijf dagen in plaats van over drie dagen verspreid worden gegeven, worden gedurende langere periode adequate lumefantrine-spiegels bereikt.<sup>10,11</sup>

De plaats van de standaarddosering van artemether-lumefantrine als middel van eerste keuze voor de behandeling van ongecompliceerde malaria tropica dient in ieder geval bij non-immune reizigers met een gewicht van meer dan 70 kg te worden heroverwogen. Voor deze categorie malariapatiënten zou een vijfdaags doseringsschema artemether-lumefantrine<sup>12</sup> met extra aandacht voor inname in combinatie met vet voedsel, of atovaquone-proguanil, eventueel na een enkele gift intraveneus artesunaat, een alternatieve behandeling kunnen zijn.

Intraveneus artesunaat is het middel van eerste keuze bij ernstige malaria tropica.<sup>3</sup> Artesunaat zorgt voor snelle doding van de erythrocytaire vormen van de malariaparasiët. In de milt worden de gedode parasieten vervolgens uit de erythrocyt gehaald. Dit gebeurt door middel van 'pitting'; een proces waarbij in de milt macrofagen intracellulaire deeltjes uit de erythrocyt wegnemen inclusief een stuk van de celmembraan. De celmembraan wordt hierna hersteld en de 'gepitte' erythrocyten keren terug naar de circulatie. Deze

'gepitte' erythrocyten hebben een verkorte levensduur van gemiddeld 7,9 dagen in tegenstelling tot de 43 dagen van normale erythrocyten.<sup>4,13</sup> Bij 20 tot 25 procent van de patiënten treedt na meer dan zeven dagen na behandeling met artesunaat hemolyse op (post-artesunate delayed haemolysis, PADH) met mogelijk ernstige anemie tot gevolg.<sup>4,13</sup> Onduidelijk is of dit alleen optreedt ten gevolge van het toegenomen verval van 'gepitte' erythrocyten of dat een auto-immuunfenomeen meespeelt. De hoogte van de initiële parasitemie is een voorspellende factor voor het optreden van postartesunaat-hemolyse, waarschijnlijk vanwege een groter aandeel 'gepitte' erythrocyten in de circulatie.<sup>13</sup>

## Conclusie

Verschillende complicaties kunnen optreden na eerste-keuzetherapie met artemisinine-derivaten voor malaria tropica. Vanwege het risico op deze complicaties wordt geadviseerd om patiënten na behandeling met artemisinine-gebaseerde (combinatie)therapie na circa één week en twee weken terug te zien op de polikliniek. Tijdens beide poliklinische controles wordt aanbevolen om zowel het hemoglobinegehalte te controleren vanwege het risico op postartestunaat-hemolyse als de malaria-diagnostiek te herhalen voor het tijdig opsporen van eventuele recrudescentie.

## Referenties

1. NVP. Medische Parasitologie. Utrecht: Syntax Media; 2017. 316 p.
2. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third ed April 2015.

3. SWAB. Malaria tropica (*P. falciparum*) Available from: [www.swabid.nl/node/8957](http://www.swabid.nl/node/8957).
4. White NJ. Malaria parasite clearance. *Malar J*. 2017;16:88.
5. WWARN. The effect of dose on the antimalarial efficacy of artemether-lumefantrine: a systematic review and pooled analysis of individual patient data. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:692-702.
6. Sonden K, Wyss K, Jovel I, et al. High Rate of Treatment Failures in Nonimmune Travelers Treated With Artemether-Lumefantrine for Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Sweden: Retrospective Comparative Analysis of Effectiveness and Case Series. *Clin Infect Dis*. 2017;64:199-206.
7. Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:241-7.
8. Grynberg S, Lachish T, Kopel E, et al. Artemether-lumefantrine compared to atovaquone-proguanil as a treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92:13-7.
9. WWARN. Artemether-lumefantrine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a systematic review and meta-analysis of day 7 lumefantrine concentrations and therapeutic response using individual patient data. *BMC Med*. 2015;13:227.
10. White NJ, van Vugt M, Ezzet F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37:105-25.
11. Ezzet F, van Vugt M, Nosten F, Looareesuwan S, White NJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumefantrine (benflumetol) in acute falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:697-704.
12. Visser LG, Berger P, den HJ, van Wout JW. Behandeling van malaria tropica met artemether-lumefantrine volgens een 5-daags schema: resultaten van onderzoek bij 21 patiënten en aanbevelingen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:2208-13.
13. Jaureguierry S, Ndour PA, Roussel C, et al. Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. *Blood*. 2014;124:167-75.