

Importmalaria: betere herkenning van ernst en complicaties

Imported malaria: improving assessment of severity and complications

Mw. dr. M.E. van Wolfswinkel¹

SAMENVATTING

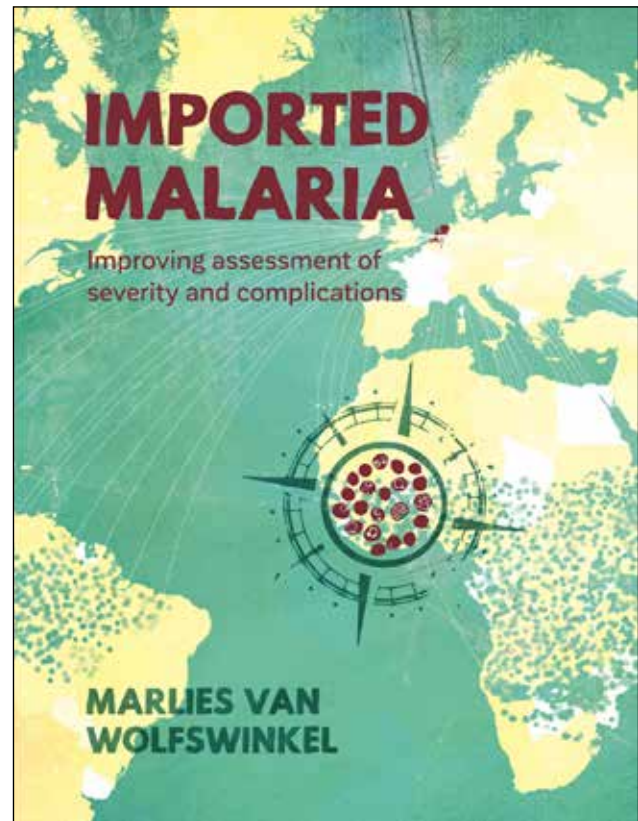
Op 6 september 2017 promoveerde Marlies van Wolfswinkel aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift getiteld 'Imported malaria: improving assessment of severity and complications'. Het onderzoek werd verricht onder leiding van de promotor prof.

dr. A. Verbon (Erasmus MC, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten), en copromotor dr. P.J.J. van Genderen (Havenziekenhuis, Rotterdam). In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken.

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(2):55-7)

INLEIDING

Het overgrote deel van de door malaria veroorzaakte ziektelast wordt gedragen door de endemische gebieden. Patiënten en medisch personeel in deze regio's kampen vaak met beperkte medische faciliteiten en een gebrek aan intensive-carebedden voor patiënten met een ernstige infectie. Heel anders is de situatie in westerse landen, waar teruggekeerde reizigers over het algemeen toegang hebben tot zeer goede zorg.¹ Het probleem ligt hier op een ander terrein; door de lage incidentie is de ervaring met malaria vaak beperkt, en de aspecificiteit van de initiële symptomen bemoeilijkt het stellen van een tijdige diagnose.² Ziekenhuizen buiten endemisch gebied beschikken niet altijd over mogelijkheden voor *Plasmodium*-speciesdifferentiatie of een kwantitatieve bepaling van de parasitaire 'load'. Deze 'load' is echter belangrijk voor het inschatten van de ernst van de infectie en het bepalen van de behandeling.³ Een eenvoudiger te bepalen parameter die op een betrouwbare manier patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop kan identificeren zou in deze situaties van belangrijke toegevoegde waarde zijn. Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft een zoektocht naar dergelijke parameters onder patiënten uit het Rotterdam Malaria Cohort. Het tweede deel



¹ Internist-infectioloog, afdeling Interne geneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht.

Correspondentie richten aan: mw. dr. M.E. van Wolfswinkel, internist-infectioloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, afdeling Interne geneeskunde, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, e-mailadres: m.van.wolfswinkel@mumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: acute nierinsufficiëntie, biomarkers, complicaties, ernst, hyponatriëmie, malaria, *Plasmodium falciparum*.

Keywords: acute kidney injury, biomarkers, complications, hyponatremia, malaria, *Plasmodium falciparum*, severity.

beschrijft 2 complicaties die bij patiënten in dit cohort veelvuldig werden gezien: hyponatriëmie en acute nierinsufficiëntie.

ROTTERDAM MALARIA COHORT

Het Rotterdam Malaria Cohort werd in 1998 gestart om de incidentie en het klinisch beloop van importmalaria te bestuderen. Sindsdien zijn geanonimiseerde gegevens van alle patiënten met malaria die in het Havenziekenhuis zijn gediagnosticeerd hierin opgenomen. Op 1 januari 2016 waren dit er 724, waarvan 518 met een *Plasmodium falciparum*-infectie.

DEEL 1: HET INSCHATTEN EN VOORSPELLEN VAN DE ERNST VAN IMPORTMALARIA

GASTHEERGERELATEERDE BIOMARKERS

Biomarkers zijn de laatste jaren steeds belangrijker geworden binnen de infectieziekten en reeds veel verschillende biomarkers zijn geëvalueerd als voorspellers van uitkomst bij patiënten met bacteriële sepsis. We hebben verschillende biomarkers die succesvol zijn gebleken bij septische patiënten onderzocht op hun bruikbaarheid in de voorspelling van de ernst van malaria.⁴⁻⁶ Twee van de biomarkers die we analyseerden zijn neopterine en procalcitonine. Uit de studies bleek dat reizigers met een ernstige *P. falciparum*-infectie bij opname significant hogere waarden van deze 2 biomarkers hebben dan reizigers met ongecompliceerde malaria. Zowel neopterine als procalcitonine bij opname had goede ‘area’s under the receiver operating characteristic curve’ (AUROC’s) van respectievelijk 0,85 en 0,78 en zeer goede negatief voorspellende waarden (0,98 en 1,00) voor het ontstaan van WHO-gedefinieerde ernstige malaria, maar hun positief voorspellende waarden waren matig (0,38 en 0,30).⁶

PARASIETGERELATEERDE BIOMARKERS

Hoewel sneltests zeer sensitief zijn voor het vaststellen van malaria, zijn ze niet bedoeld om de parasitemie te kwantificeren. Een hoge parasitemie is echter een belangrijke determinant van een ernstige infectie. In een multicenter laboratoriumstudie hebben we aangetoond dat de veel gebruikte Binax NOW® Malaria-sneltest kan worden gebruikt voor een semikwantitatieve bepaling van de parasitemie, door te differentiëren tussen reactiviteit van alleen het *P. falciparum*-specifieke ‘*Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2’ (PfHRP-2) bandje of zowel het PfHRP-2 als het pan-plasmodiale aldolase-bandje. Co-activiteit van aldolase en PfHRP-2 werd gezien bij alle patiënten met een parasitemie boven de 50.000 asexuele parasieten/ μ l en ook bij alle patiënten met ernstige malaria. Aldolase-co-activiteit had een hoge negatief voorspellende waarde (1,00), maar een slechte positief voorspellende waarde (0,21) doordat aldola-

se-co-activiteit ook aanwezig was bij de meerderheid van de patiënten met ongecompliceerde malaria. In een situatie waar er sneltests worden gebruikt zonder dat er mogelijkheden zijn voor conventionele kwantificatie van de parasitemie, kan het echter veilig worden gebruikt om een hoge parasitemie of ernstige malaria uit te sluiten.⁷

De tweede parasietgerelateerde biomarker die we onderzochten is de aanwezigheid van schizonten in het perifere bloed. Door *P. falciparum* gearasiteerde erythrocyten hebben de neiging vast te plakken aan het vasculaire endotheel en daarmee uit het perifere bloed te verdwijnen. Daarom correleert de perifere parasitemie niet altijd goed met de totale parasietenload. Het verschijnen van schizonten in het perifere bloed wordt gezien als een teken van een hoog volume van gesekwestreerde gearasiteerde erythrocyten. We vonden dat de aanwezigheid van schizonten geassocieerd was met de noodzaak tot IC-opname, nierfunctievervangende therapie, kunstmatige beademing en een langere opnameduur. Schizontemie is een onafhankelijke risicofactor voor ernstige malaria, ook na correctie voor de parasitemie. Omdat artemisininederivaten een goede schizontocide werking hebben, gaat de voorkeur bij schizontemie uit naar behandeling met deze klasse middelen.⁸

DEEL 2: ACUTE NIERINSUFFICIËNTIE EN HYPONATRIËMIE

Nierinsufficiëntie is een bekende complicatie van malaria, maar de in eerdere studies gemelde incidenties verschillen onderling sterk. We onderzochten de incidentie van nierinsufficiëntie in een groot cohort patiënten met importmalaria. Anders dan in de meeste eerdere studies gebruikten we hiervoor de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-stadiëring, waarmee niet alleen ernstige, maar ook vroege of minder ernstige nierinsufficiëntie (AKI) wordt geïnccludeerd. We vonden dat nierinsufficiëntie optrad bij 8% van alle patiënten met malaria en bij 38% van de patiënten met ernstige malaria. Bij de meerderheid van de patiënten herstelde de nierfunctie nog tijdens opname volledig. 31% van deze patiënten die tijdens de opname een AKI ontwikkelden, had bij opname echter nog een normale kreatiniewaarde. Deze bevinding illustreert de beperking van het gebruik van deze waarde: de kreatinineconcentratie begint pas 48 tot 72 uur na het ontstaan van de structurele nierschade te stijgen. We onderzochten daarom de diagnostische waarde van 2 markers van structurele nierschade: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) en Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). We vonden een goede diagnostische waarde van serum-NGAL, urine-NGAL en urine-KIM-1. Met name urine-NGAL bij presentatie had een uitstekende voorspellende waarde voor het ontstaan van AKI tijdens opname, met een

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** In situaties waarin er geen faciliteiten zijn voor microscopische diagnostiek voor het kwantificeren van de *Plasmodium falciparum*-parasitemie, kan de aldolase-co-activiteit van de malariasneltest worden gebruikt om een hoge parasitemie en WHO-gedefinieerde ernstige malaria uit te sluiten.
- 2** De aanwezigheid van schizonten in perifeer bloed is een onafhankelijke voorspeller voor een ernstig beloop van een *Plasmodium falciparum*-infectie en vormt een extra argument voor behandeling met artesunaat.
- 3** Acute nierinsufficiëntie komt frequent voor bij importmalaria en wordt bij ruim een derde van de patiënten met ernstige malaria gezien. Urine-NGAL lijkt een goede vroege voorspeller van deze nierschade, maar deze bevinding moet nog in grotere studies worden bevestigd.

positief voorspellende waarde van 1,00 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,54-1,00) en een negatief voorspellende waarde van 1,00 (95% BI 0,89-1,00). Omdat dit een pilotstudie was met slechts een klein aantal patiënten, zijn er grotere studies nodig om deze bevindingen te bevestigen.^{9,10}

Hoewel hyponatriëmie eerder is beschreven als complicatie van *P. falciparum*-infecties in endemische gebieden, is er weinig bekend over de incidentie bij importmalaria of bij patiënten met non-falciparum-infecties. In onze studie bij importmalaria vonden we een hoge incidentie in alle patiëntengroepen; 77% bij ernstige *P. falciparum*-infecties, 48% bij ongecompliceerde *P. falciparum*-infecties en 34% bij non-falciparum-malaria. Serumnatrium <131 mmol/l was een onafhankelijke voorspeller voor ernstige malaria. Hyponatriëmie kan worden beschouwd als een verstoring van de waterbalans, en wordt meestal veroorzaakt door waterretentie door een toegenomen secretie van argininevasopressine (AVP, ook wel het antidiuretisch hormoon genoemd). Deze AVP-afgifte kan 'terecht' zijn, zoals bij hyperosmolaliteit of hypotensie, maar kan ook 'onterecht' worden afgegeven als respons op specifieke stimuli als stress en pijn. In een cohort van 204 patiënten met importmalaria vonden we een uniform verhoogde AVP-afgifte. In een kleine, prospectieve substudie bleek dat er bij ongeveer de helft van de patiënten met hyponatriëmie sprake was van een terechte, en bij de andere helft van een onterechte AVP-afgifte. Dit onderscheid kan van belang zijn in het kiezen van het optimale rehydratiebeleid.^{11,12}

REFERENTIES

1. Wellems TE, Miller LH. Two worlds of malaria. *N Engl J Med* 2003;349:1496-8.
2. Checkley AM, Smith A, Smith V, et al. Risk factors for mortality from imported

falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ* 2012;344:e2116.

3. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 3rd ed. Geneva; 2015.
4. Van Wolfswinkel ME, Vliegthart-Jongbloed K, Melo MD, et al. Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. *Malaria J* 2013;12:101.
5. Van Wolfswinkel ME, Hesselink DA, Hoorn EJ, et al. Copeptin does not accurately predict disease severity in imported malaria. *Malar J* 2012;11:6.
6. Te Witt R, van Wolfswinkel ME, Petit PL, v et al. Neopterin and procalcitonin are suitable biomarkers for exclusion of severe *Plasmodium falciparum* disease at the initial clinical assessment of travellers with imported malaria. *Malar J* 2010;9:255.
7. Van Gool T, van Wolfswinkel ME, Koelewijn R, et al. A simple and fast method to exclude high *Plasmodium falciparum* parasitaemia in travellers with imported malaria. *Malar J* 2011;10:300.
8. Van Wolfswinkel ME, de Mendonca Melo M, Vliegthart-Jongbloed K, et al. The prognostic value of schizontaemia in imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J* 2012;11:301.
9. Van Wolfswinkel ME, Koopmans LC, Hesselink DA, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts the occurrence of malaria-induced acute kidney injury. *Malar J* 2016;15:464.
10. Koopmans LC, van Wolfswinkel ME, Hesselink DA, et al. Acute kidney injury in imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J* 2015;14:523.
11. Hoorn EJ, van Wolfswinkel ME, Hesselink DA, et al. Hyponatraemia in imported malaria: the pathophysiological role of vasopressin. *Malar J* 2012;11:26.
12. Van Wolfswinkel ME, Hesselink DA, Zietse R, et al. Hyponatraemia in imported malaria is common and associated with disease severity. *Malar J* 2010;9:140.

ONTVANGEN 28 FEBRUARI 2018, GEACCEPTEERD 22 MAART 2018.