

# Het reisconsult in de huisartspraktijk

## Nieuwe ontwikkelingen rond malariapreventie

W.M.V. DOLMANS  
N.J. DE WIT

Dolmans WMV, De Wit NJ. Het reisconsult in de huisartspraktijk. Nieuwe ontwikkelingen rond malariapreventie. Huisarts Wet 2000;43(5): 219-22.

Malaria is een zeldzaam ziektebeeld onder reizigers naar de (sub)tropen, maar gezien het potentieel fatale beloop, dient tijdens het voorbereidend reisconsult uitvoerig aandacht te worden besteed aan profylactische maatregelen. Preventie is primair gericht op het voorkómen van malaria tropica. Vooral reizigers naar tropisch Afrika vormen een risicogroep. Malariapreventie omvat enerzijds maatregelen om muggenbeten te voorkomen, anderzijds chemoprophylaxe; treedt desondanks infectie op, dan dient het gezondheidsrisico te worden beperkt door snelle (diagnostiek en) therapie. Richtlijnen voor chemoprophylaxe zijn niet langer strakke, geografisch bepaalde protocollen, maar meer op de individuele reiziger en reisbestemming toegespitste adviezen. Hierbij wordt gestreefd naar een evenwicht tussen enerzijds de kans op malaria (bepaald door reisduur, bestemming en gedrag van de reiziger) en het risico van complicaties (afhankelijk van soort malaria, resistentie tegen chemoprophylactica, immuniteit en medische voorzieningen ter plaatse) en anderzijds de belasting die chemoprophylaxe met zich meebrengt.

dr. W.M.V. Dolmans, internist, sectie Tropische Geneeskunde, afdeling Algemeen Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen; e-mail: W.Dolmans@aig.azn.nl.  
dr. N.J. de Wit, huisarts, vakgroep Huisarts-geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht.  
Correspondentie: dr. W.M.V. Dolmans.

### Inleiding

Door het sterk toegenomen aantal reizen met een (sub)tropische bestemming, is de behoefte aan preventieve reizigersadviesring groter geworden.<sup>1</sup> Recent zijn door een NHG-werkgroep, in overleg met het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesring (LCR), voorwaarden voor efficiënte en verantwoorde reizigersadviesring in de huisartspraktijk opgesteld.<sup>2</sup> Die voorwaarden betreffen met name kennis en nascholing, aansluiting bij het LCR, praktijkinrichting en delegering aan de assistente.

Een belangrijk onderdeel van het reisadvies is de preventie van malaria. Tot voor kort lag het accent hierbij sterk op chemoprophylaxe, met uniforme adviezen per land of streek. In het Malariaprofylaxe Bulletin wordt de laatste jaren een meer toegespitst advies gepropageerd, gebaseerd op een individuele risico-inschatting.<sup>3</sup> In dit overzicht wordt deze aanpak besproken. Tevens wordt aandacht besteed aan indicaties en bijwerkingen van chemoprophylactica en wordt stilgestaan bij de malariaprofylaxe voor enkele bijzondere groepen reizigers.

### Risico's

Malariamorbiditeit is niet geheel te voorkomen; de kans is echter wel aanzienlijk te verkleinen. Hiervoor is juiste toepassing van voorzorgsmaatregelen essentieel. Sterfte door malaria (1-3 gevallen per jaar in Nederland, op een geschatte incidentie van circa 600 malariagevallen<sup>4</sup>) is vrijwel geheel te voorkomen; hiervoor moeten 'patient-delay' en 'doctors-delay' worden voorkomen.

De kans op malaria wordt bepaald door de intensiteit van de transmissie in het bezochte gebied (aantal besmette vrouwelijke *Anopheles*-muggen) en de feitelijke expositie van de reiziger. Deze hangt af van het gedrag van de reiziger, de duur van de reis en de effectiviteit van de genomen maatregelen om muggenbeten te voorkomen.

Van alle malariagevallen in de wereld

komt 90 procent voor in tropisch Afrika.<sup>5</sup> Het risico is het grootst in West-Afrika; in andere gebieden is het veel kleiner (India of Pakistan 5-7 maal zo klein, Verre Oosten 15-24 maal zo klein, Centraal-Amerika 150-240 maal zo klein).<sup>6</sup>

Het risico op ernstige complicaties bij malaria hangt af van diverse factoren:

- Malaria tropica (door *P. falciparum*) is in principe het enige dodelijke type malaria. In Afrika vormt dit 90 procent van alle malaria; in Azië en Latijns Amerika is het aandeel van malaria tropica slechts 10-30 procent.
- Door de (soms meervoudige) resistentie tegen malariamiddelen in combinatie met de prevalentie van *P. falciparum* is de kans om aan malaria te overlijden bij een bezoek aan West-Afrika 71 maal zo groot als bij bezoek aan het Verre Oosten.
- De bereikbaarheid (binnen 24-48 uur) en kwaliteit van de gezondheidszorgfaciliteiten ter plaatse bepalen of tijdig betrouwbare diagnostiek en therapie mogelijk zijn.
- Patients' delay: overweegt de patiënt malaria (mede afhankelijk van de voor vertrek ontvangen voorlichting), dan kan tijdig medische hulp worden gezocht.
- Doctors' delay: in de tropen zal iedere arts bij koorts aan malaria denken; in Nederland heeft een (huis)arts het veel moeilijker: per jaar zal gemiddeld één op de twaalf huisartsen een malariapatiënt zien.

Een per land of streek uniform malariaprofylaxe-advies heeft als voordeel dat het eenvoudig is, waardoor algemene artsen gemakkelijk de advisering kunnen verzorgen. Er kleven echter ook nadelen aan deze aanpak, zoals het voorschrijven van overbodige medicatie bij bezoek aan gebieden waar geen malariatransmissie (meer) is, zoals in de grote steden van Zuidoost-Azië of op Bali. Een voorbeeld van een zeer beperkt malariarisico is een bezoek aan de Republiek Zuid Afrika (RSA) waarbij twee nachten in het Krugerpark worden doorgebracht. De 'inves-

tering' om 3 weken vóór tot en met 4 weken na dat bezoek mefloquine te slikken is wel erg groot, zeker gezien de potentiële bijwerkingen van dit middel. Als de reiziger nadien weer binnen het bereik van goede gezondheidsfaciliteiten is (binnen de RSA of in Nederland), is het gezondheidsrisico zeer klein. Daarom wordt momenteel voor dergelijke omstandigheden geadviseerd tijdens de twee risicodagen goede voorzorgen tegen muggenbeten te nemen en bij latere klachten terstond een arts te raadplegen; toont deze malaria aan, dan volgt meteen behandeling.

Bij een meer op de reis en reiziger toegespitst advies<sup>7</sup> hoort dat de reiziger zich goed bewust moet zijn van de omvang van het risico en de noodzaak van medische consultatie bij eventuele symptomen; dit betekent dat de reiziger meer eigen verantwoordelijkheid zal moeten dragen. De huisarts doet er goed aan hiermee rekening te houden.

De primaire doelstelling is het voorkómen van ernstige ziekte en sterfte door *P. falciparum*-infecties. Secundair wordt gestreefd naar het voorkómen van elk type malaria tijdens en na de reis. Dit kan door het nemen van drie typen maatregelen:

- voorkomen van muggenbeten;
- chemoprophylaxe
- diagnostiek en behandeling bij klachten.

### Voorkómen van muggenbeten

Voorkómen van muggenbeten is van belang van zonsondergang tot de volgende ochtend en omvat:

- Muggenvrij slapen. Als de kamer niet airconditioned is, is een muskietennet zinvol, zo mogelijk geïmpregneerd met permethrine of deltamethrine; dit moet minstens elk half jaar worden herhaald;<sup>3</sup>
- Bedekkende kleding dragen, aangevuld met smeren van 'repellents' op de huid; repellents zijn middelen (meestal op basis van diethyltoluamide, veilige concentratie  $\leq 30$  procent) die door hun geur de muggen verdrijven.

### Chemoprophylaxe

Of chemoprophylaxe wordt geadviseerd – en zo ja, welke – wordt primair bepaald door de vraag of in het bezochte gebied vooral *P. falciparum*-malaria voorkomt en of deze resistent is tegen malariamiddelen, of dat er overwegend *P. vivax*, *P. ovale* dan wel de zeldzame *P. malariae* voorkomt. Daarnaast is de transmissie-intensiteit van belang. Verder spelen bij de keuze een rol: verblijfsduur, beschikbaarheid en kwaliteit van de lokale gezondheidszorg, contra-indicaties tegen en intolerantie voor de beschikbare middelen (tabel 1) en bijzondere omstandigheden zoals zwangerschap. Ook een inschatting van de compliance van de reiziger wordt in het advies meegenomen.

Welke chemoprophylaxe in eerste instantie voor een bepaald land wordt aanbevolen, is na te gaan in het Malariaprofylaxe Bulletin; deze lijst is ook opgenomen in de 'Landenlijst vaccinaties en profylaxe voor reizigers' van het LCR.<sup>8</sup> Bovendien is deze informatie beschikbaar via het computerprogramma Reisvacc Pro, te bestellen bij Gebruikersvereniging Orego, Oude Trambaan 117-119, 2265 DA Leidschendam; telefoon 070 3176488; fax 070 3178676.

Op basis van de geografische verspreiding van resistente *P. falciparum* kunnen globaal twee categorieën malariagebieden worden onderscheiden:

- Gebieden in Midden-Amerika, het Nabije Oosten, Centraal-Azië en delen van Indonesië, waar voornamelijk *P. vivax* voorkomt en waar de *P. falciparum*-stammen die er voorkomen gevoelig zijn voor vrijwel alle malariamiddelen. Omdat proguanil (100 mg 2 dd) weinig bijwerkingen heeft (incidenteel pijnlijke ulceraties in de mond), wordt dit middel hier aanbevolen. Chloroquine (300 mg base eenmaal per week) is een goed alternatief.<sup>3,9</sup> Bij een verblijf van 1-2 nachten in deze gebieden is het verantwoord uitsluitend maatregelen ter voorkoming van muggenbeten te nemen, mits de reiziger goed wordt duidelijk gemaakt dat er dan meer kans op malaria is.
- De andere malariagebieden. Hier komt

resistente *P. falciparum* voor (soms resistent tegen verschillende middelen); daarom wordt hier primair mefloquine aanbevolen, tenzij er contra-indicaties zijn (met name neuropsychiatrische afwijkingen en zwangerschap in de eerste 12 weken).<sup>3</sup> Is het risico beperkt (kort verblijf in malariagebied met matige transmissie, goede lokale gezondheidszorg), dan is soms een alternatief regime verantwoord, bijvoorbeeld proguanil gecombineerd met chloroquine of – in bepaalde delen van Zuidoost-Azië – doxycycline 100 mg 1 dd. Ook bij dit laatste middel zijn er echter contra-indicaties (met name zwangerschap of borstvoeding en leeftijd <8 jaar) en bijwerkingen (met name fotosensibiliteit en vaginale candidiasis). De eerste ervaringen met primaquine in Kenya<sup>10</sup> en op Irian Jaya<sup>11</sup> zijn veelbelovend, evenals die met atovaquone plus proguanil in Afrika.<sup>12,13</sup> Beperkingen van primaquine zijn de zeldzaam optredende hemolyse (met name bij personen met ernstige G6PD-deficiëntie) en de hoge prijs van atovaquone plus proguanil.

De nieuwe middelen voor chemoprophylaxe werken ook op de pre-erythrocytaire leverstadia van *P. falciparum* en voorkomen daardoor de ontwikkeling van bloedstadia. Daarom behoeft de profylaxe slechts zes dagen in plaats van vier weken te worden gecontinueerd na het verlaten van het malariagebied.<sup>14</sup>

### Noodbehandeling

Wanneer moet worden uitgeweken naar een middel van tweede keuze, dan is extra aandacht voor het voorkómen van muggenbeten geboden; bij reizen >1 maand naar gebieden waar eigenlijk mefloquine was geïndiceerd, wordt geadviseerd een noodbehandeling mee te nemen (tabel 2). Dat laatste geldt ook bij mefloquineprophylaxe in geval van een verblijf >1 maand in Laos, Irian Jaya, Papua Nieuw Guinea, Myanmar en/of Cambodja, waar veel *P. falciparum*-stammen resistent tegen mefloquine zijn.<sup>3,7</sup>

Omdat malaria niet geheel kan worden voorkomen door profylactische maatregelen, kan het idee ontstaan dat men net zo goed geen chemoprophylaxe kan nemen.

Malaria-mortaliteit treedt echter vooral op in de groep die geen profylaxe gebruikt.<sup>15</sup> Bij doorbraak door de profylaxe is het klinisch beeld minder foudrayant. Dit geeft de reiziger meer tijd iets te ondernemen:

zelf een noodbehandeling nemen of naar een plaats met onderzoeks- en behandelingsfaciliteiten reizen. Daardoor is er wel morbiditeit, maar – vergeleken met niet-gebruikers – minder mortaliteit.

In tabel 3 is het huidige Nederlandse chemoprophylaxe-advies kort samengevat; voor zwangeren, kinderen <3 maanden, reizigers uit bepaalde beroepsgroepen en langverblijvers, gelden aparte richtlijnen.

**Tabel 1** Malaria chemoprophylaxe; overzicht van beschikbare middelen

Soortnaam	Merknaam	Dosis (volwassene)
proguanil	Paludrine	100 mg 2 dd
chloroquine-base	Nivaquine	300 mg 1/wk
mefloquine	Lariam	250 mg 1/wk
doxycycline	Doxycycline	100 mg 1 dd
proguanil + chloroquine	Paludrine + Nivaquine	100 mg 2 dd + 300 mg 1/wk
primaquine-base <sup>10,11</sup>	Primaquine*	0,5 mg/kg 1 dd
atovaquone + proguanil <sup>12,13</sup>	Malarone*	250/100 mg 1 dd

\* In Nederland (nog) niet geregistreerd voor malariaprofylaxe.

**Tabel 2** Middelen voor noodbehandeling tijdens de reis\*

Soortnaam	Merknaam	Dosis	Duur
kinine	Chinini Sulfas tabl. 200 mg	600 mg 3dd (kinderen: 10 mg/kg 3 dd)	7 dagen
doxycycline†	Doxycycline tabl. 100 mg	100 mg 1dd (kinderen: 2 mg/kg 1 dd)	7 dagen
clindamycine†	Clindamycine caps. 150 en 300 mg	4 mg/kg 4dd (kinderen)	7 dagen
atovaquone + proguanil	Malarone‡ tablet. 250/100 mg	4 tabletten 1dd (kinderen: 15/6 mg/kg 1 dd)	3 dagen

\* halofantrine (Halfan) wordt niet meer geadviseerd wegens gevaar voor ernstige hartritme stoornissen.

† Alleen in combinatie met kinine.

‡ In Nederland (nog) niet geregistreerd.

**Tabel 3** Malaria chemoprophylaxe ; overzicht van de huidige adviezen in Nederland<sup>8</sup>

Geografisch gebied*	Verblijfsduur (nachten)			Alternatief
	1-2	3-7	>7	
M-Amerika, deel Z-Amerika, N-Afrika, W-Azië, Indiaas subcontinent, deel Indonesië	–	P	P	C
Tropisch Afrika	C+P	C+P	M	C+P‡
Amazone-gebied, deel Azië, Oceanië, Republiek Zuid-Afrika	–	C+P	M	C+P‡
Laos, Cambodja, Myanmar, Papua Nieuw Guinea, Irian Jaya, Vietnam	–	M	M‡	D‡

P: proguanil; C: chloroquine; M: mefloquine; D: doxycycline.

\* Voor details zie de landenlijst.<sup>9</sup>

† Bij contra-indicatie/intolerantie of bij verwachte slechte compliantie van de reiziger.

‡ Bij verblijf >4 weken noodbehandeling meenemen (bij reizen naar Vietnam niet nodig).

### Bijwerkingen van mefloquine

Ernstige neuropsychiatrische bijwerkingen zijn bij profylactisch gebruik van mefloquine zeer zeldzaam (circa 1 op 10.000 gebruikers)<sup>16</sup> en de frequentie verschilt in de meeste onderzoeken niet van de frequentie bij gebruik van de combinatie van proguanil en chloroquine.<sup>17</sup> Wel werd bij gebruikers van mefloquine significant vaker een depressieve stemming vastgesteld.<sup>18</sup> Ook de frequentie van ernstige neuropsychiatrische bijwerkingen als verwardheid, depressie en angsten ligt hoger: 0,7 versus 0,1 procent.<sup>19</sup>

Wanneer gebruikers van mefloquine bijwerkingen krijgen, gebeurt dat in 82 procent van de gevallen binnen 3 weken na het begin van de behandeling.<sup>20</sup> Het advies is daarom tijdig met de profylaxe te beginnen; bij bijwerkingen kan men dan nog overgaan op een alternatief. Bovendien wordt dan ook tijdig een juiste bloedspiegel (oplaaddosis) bereikt.<sup>18</sup> In verband met de bijwerkingen van mefloquine is het indicatiegebied van dit middel beperkt. Het biedt echter de beste bescherming tegen (multi)resistente malaria.<sup>21</sup>

### Diagnostiek en behandeling bij klachten

Ondanks anti-muggenmaatregelen en chemoprophylaxe blijft malaria mogelijk, zowel op reis als na terugkeer; daarom moet de reiziger geattendeerd worden op de verschijnselen van malaria. Meestal presenteert malaria zich met koorts, vergezeld van hoofdpijn en spierpijn, soms ook met diarree. Geen enkel symptoom is echter specifiek voor malaria. De meest frequente oorzaak van koorts in de tropen is niet malaria maar een virale infectie, bijvoorbeeld dengue.

Als de lokale gezondheidszorg onbereikbaar of slecht van kwaliteit is, kan de reiziger op basis van de eigen (waarschijn-

lijkheden)diagnose de meegenomen noodbehandeling nemen, in afwachting van professioneel onderzoek en advies. Niet-microscopische tests voor zelfdiagnostiek van malaria<sup>22</sup> blijken in handen van zieke reizigers onvoldoende betrouwbaar. Als de lokale faciliteiten voor onderzoek en behandeling van malaria goed zijn, hoeft men ook bij verblijf >4 weken geen noodbehandeling mee te nemen, mits optimale profylaxe wordt gebruikt. Bij een niet-optimaal alternatief is dit wel aan te raden (tabel 2).

Sinds kort wordt door de Werkgroep Malariaprofylaxe voor bezoeken aan Thailand, het aangrenzend deel van Maleisië, Armenië en Costa Rica geen chemoprofylaxe meer geadviseerd, ofschoon in deze gebieden wél malaria voorkomt.<sup>8</sup> Het betreft hier echter overwegend *P. vivax* en slechts voor 10-30 procent *P. falciparum*, terwijl bovendien de transmissie-intensiteit laag is. Ook in Thailand is de effectiviteit van mefloquine ten gevolge van toenemende resistentie teruggelopen. Daarom is nu gekozen voor het advies optimale anti-muggenmaatregelen te nemen en zich bij klachten prompt tot een arts te wenden voor onderzoek en eventueel behandeling.

Na terugkeer in Nederland moet bij koorts altijd de mogelijkheid van malaria worden overwogen, met name in het eerste jaar na terugkeer.

### Adviezen voor bijzondere reizigers

#### Allochtonen afkomstig uit malariagebieden

Veel allochtonen die afkomstig zijn uit de tropen, menen dat zij, door de in hun kinderjaren opgebouwde immuniteit, kunnen afzien van chemoprofylaxe bij een hernieuwd bezoek aan de tropen. De malaria-premuniteit (partiële immuniteit), die alleen wordt opgebouwd door jaren van intensief contact met de malariaparasiet, is echter na een half à één jaar verblijf buiten malariagebieden (c.q. aankomst in Nederland) verdwenen. Het is daarom van belang deze reizigers ervan te overtuigen dat

zij dezelfde voorzorgsmaatregelen tegen malaria moeten toepassen als iemand anders die nog nooit in de tropen is geweest.

#### Zwangeren en kleine kinderen

Zwangeren, met name primigravidae, hebben door de veranderde immuniteit een grotere kans om malaria te krijgen, en vervolgens ook een grotere kans op een gecompliceerd beloop van de ziekte. Bovendien is er een extra risico voor de vrucht tijdens een malaria-aanval van de moeder (bijvoorbeeld vroeggeboorte). Daarom dient de arts bij een zwangere de noodzaak van een voorgenomen tropenreis – zeker als deze gaat naar gebieden met meervoudig resistente *P. falciparum* – nadrukkelijk aan de orde te stellen. Gaat de reis door, dan zijn zeer strikte anti-muggenmaatregelen nodig, onder meer gebruik van een geïmpregneerd muskietennet.

In aanvulling hierop is gebruik van chemoprofylaxe uitdrukkelijk wél aanbevolen, echter alleen met middelen die in de zwangerschap veilig zijn: proguanil, chloroquine en, na de twaalfde zwangerschapsweek, mefloquine; zo nodig kan kinine als noodbehandeling worden meegegeven.

Bij kinderen <3 maanden moet eveneens extra aandacht aan het voorkomen van muggenbeten worden besteed. Op plaatsen waar mefloquine het middel van eerste keuze zou zijn, moet dit vervangen worden door chloroquine in combinatie met proguanil. Bij reizen >1 maand wordt aanbevolen als noodbehandeling kinine in combinatie met clindamycine mee te nemen (tabel 2).

#### Langverblijvers (expatriates)

Ontwikkelingswerkers, missionarissen, consultants en anderen met een werkterrein in malariagebieden zien vaak op tegen jarenlang gebruik van chemoprofylactica. Dit is begrijpelijk, ofschoon het uitblijven van bijwerkingen gedurende de eerste maanden meestal betekent dat ook later geen bijwerkingen zullen optreden.

Langverblijvers kennen de lokale situatie goed en weten waar goede diagnostische en therapeutische faciliteiten zijn.

Als deze binnen 24-48 uur bereikbaar zijn en de transmissie-intensiteit in het gebied niet erg hoog is (buiten tropisch Afrika), kan het verantwoord zijn te kiezen voor optimale anti-muggenmaatregelen zonder chemoprofylaxe. In tropisch Afrika is de kans op besmette muggenbeten echter te groot.

Een bekend misverstand bij expatriates is dat zij geleidelijk immuun zouden zijn geworden. Dat is echter *niet* het geval; daarvoor is hun expositie te gering, ook na een tropenverblijf van jaren. Als de langverblijver ervoor kiest geen chemoprofylaxe te nemen, is extra voorlichting nodig over verschijnselen en risico's van malaria.

#### Literatuur

- 1 De Wit NJ, Van Balen FAM. Naar vreemd gaan... Het reisconsult in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1996;39:276-83.
- 2 Van Egmond N. Reizigersadvies in de huisartspraktijk. NHG-Bouwsteen voor de praktijkvoering. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 1999.
- 3 Malariaprofylaxe Bulletin. Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing. Amsterdam, augustus 1999.
- 4 Reep-van den Bergh CM, Docters van Leeuwen WM, Kessel van RP, Lelijveld JL. Malaria: onderrapportage en risicoschatting voor tropenreizigers. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:878-82.
- 5 The World Health Report 1996. Genève: World Health Organization, 1996.
- 6 Lobel HO, Phillips-Howard PA, Brandling-Bennett AD, et al. Malaria incidence and prevention among European and North American travellers to Kenya. Bull World Health Organ 1990;68:209-15.
- 7 Dolmans WMV, Van der Kaay HJ, Leentvaar-Kuijpers A, et al. Malariaprofylaxe: op individuele reiziger toegespitst advies. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:912-4.
- 8 Landenlijst vaccinatie en malariaprofylaxe. Amsterdam: Landelijk Coördinatiecentrum reizigersadviesing, 1999.
- 9 Bradley DJ, Warhkurst DC, et al. Guidelines for the prevention of malaria in travellers from the United Kingdom. Communicable Disease Review 1997;7:137-52.
- 10 Weiss WR, Oloo AJ, Johnson A, et al. Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya. Comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil. J Infect Dis 1995;171:1569-75.

Vervolg op pag. 229.