

# Malaria door *Plasmodium ovale* ondanks profylaxegebruik

Malaria caused by *Plasmodium ovale* despite the use of prophylaxis

K.J.M. van Bergen BAsc<sup>1,11\*</sup>, K. Scheltens<sup>2,12\*</sup>, dr. R. Castel<sup>3,11,14</sup>, dr. M.A.H. Braks<sup>4,13</sup>, dr. A. Hofhuis<sup>5,13</sup>, dr. R.C. Akkers<sup>6,11</sup>, dr. M.D. Levin<sup>7,14</sup>, drs. D.H. Spaan<sup>8</sup>, dr. H.J. Vermeer<sup>9,11,14,#</sup>, drs. E.B. Fanoy<sup>10,12,#</sup>

## SAMENVATTING

Dit artikel beschrijft een casus van een reiziger die terugkeerde uit Sierra Leone met een *Plasmodium ovale*-infectie, ondanks profylaxe met atovaquon/proguanil (AP). AP-profylaxe wordt veel voorgeschreven voor de preventie van chloroquineresistente malaria. AP is bij een *P. ovale*-infectie alleen werkzaam op de schizonte bloedvormen, maar niet tegen latente hypnozoïeten in de lever. Deze casus illustreert het risico van het oplopen van een *P. ovale*-infectie ondanks profylaxegebruik bij reizigers uit gebieden waar malaria endemisch is.

(TIJDSCHR INFECT 2022;17(5):175-80)

## SUMMARY

This article describes a case of a traveler returning from Sierra Leone who developed a *Plasmodium ovale* infection, despite atovaquone/proguanil (AP) prophylaxis. AP prophylaxis is widely prescribed for the prevention of chloroquine resistant malaria. In the case of *P. ovale*, AP is only effective on the schizont blood forms, but not against latent hypnozoites in the liver. This case illustrates the risk of infection with *P. ovale*, despite proper use of prophylaxis for travelers from malaria endemic areas.

## INLEIDING

Bij een patiënt met koorts na terugkomst uit de tropen moet aan malaria worden gedacht. Het uitsluiten van een infectie met *Plasmodium falciparum* is relevant vanwege de kans op een ernstig beloop en de noodzaak van tijdige behandeling. Wereldwijd zijn *P. falciparum* en *P. vivax* samen verantwoordelijk voor het overgrote deel van de malaria-gevallen; het aandeel van *P. ovale* en *P. malariae* bedraagt hoogstens 10%. Daarnaast is recentelijk meer belangstelling voor malaria veroorzaakt door *P. knowlesi* en *P. cynomolgi* bij patiënten uit Zuidoost-Azië.<sup>1</sup> Chloroquine is een

medicijn dat kan worden overwogen als profylaxe, maar resistentie komt steeds vaker voor.<sup>2</sup> Tegenwoordig wordt daarom atovaquon/proguanil (AP) voorgeschreven aan reizigers die chloroquineresistente endemische gebieden bezoeken. AP werkt tegen de bloed- en leverstadia van *P. falciparum*-parasieten, maar ondanks correcte inname van profylaxe komen *P. falciparum*-infecties voor.<sup>3</sup> In tegenstelling tot *P. falciparum* kunnen bij *P. vivax* en *P. ovale* ook hypnozoïeten achterblijven in de lever, die op een later tijdstip een uitgestelde aanval kunnen veroorzaken.<sup>4</sup> Profylaxe biedt hiertegen niet altijd voldoende bescher-

<sup>1</sup>analist moleculaire diagnostiek, <sup>2</sup>verpleegkundige maatschappij en gezondheid, infectieziektebestrijding, <sup>3</sup>klinisch chemicus, <sup>4</sup>medisch entomoloog, Centrum Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie, <sup>5</sup>epidemioloog, afdeling Gastro-enteritis en Zoönosen, <sup>6</sup>moleculair bioloog, <sup>7</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, <sup>8</sup>huisarts, Sliedrecht, <sup>9</sup>klinisch chemicus, <sup>10</sup>arts maatschappij en gezondheid, profiel infectieziektebestrijding, GGD Amsterdam, Amsterdam, <sup>11</sup>afdeling Moleculaire Diagnostiek, Result Laboratorium, Dordrecht, <sup>12</sup>GGD ZHZ, Dordrecht, <sup>13</sup>Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, <sup>14</sup>Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht, \*gedeeld eerste auteur, #gedeeld laatste auteur.

Correspondentie graag richten aan: mw. K. van Bergen BAsc, Result Laboratorium, afdeling Moleculaire Diagnostiek, Postbus 444, 3300 AK Dordrecht, tel.: 078 654 11 03, e-mailadres: k.j.m.vanbergen@resultlaboratorium.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** atovaquon/proguanil, malaria, *Plasmodium ovale*, profylaxe.

**Keywords:** atovaquon/proguanil, malaria, *Plasmodium ovale*, prophylaxis.

ONTVANGEN 3 JUNI 2021, GEACCEPTTEERD 11 AUGUSTUS 2021.

**TABEL 1.** Overzicht laboratoriumuitslagen.\*

Bepaling	Referentiewaarde	Dag 1	Dag 8	Dag 15
<b>Hematologie</b>				
Hemoglobine (mmol/l)	7,5-10,0	7,6	8,0	8,0
Leukocyten (x 10 <sup>9</sup> /l)	4,3-10	5,4	6,7	7,4
Trombocyten (x 10 <sup>9</sup> /l)	150-400	96	239	237
<b>Chemie</b>				
CRP (mg/l)	< 10	89	7	< 3
ALAT (U/l)	< 31	22	niet bepaald	niet bepaald
ASAT (U/l)	< 31	22	niet bepaald	niet bepaald
γ-GT (U/l)	< 35	16	niet bepaald	niet bepaald
Bilirubine (μmol/)	< 17	15	6	7
LDH (U/l)	< 250	285	255	236
Kreatinine (μmol/l)	45-84	73	70	69
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	> 90	> 90	> 90	> 90
<b>Andere testen</b>				
Sneltest malaria	negatief	negatief	negatief	niet bepaald
Dikkedruppel- en uitstrijkpreparaat	geen parasieten gezien	<i>P. ovale</i> -parasieten gezien	geen parasieten gezien	geen parasieten gezien

\*Waarden afwijkend van de referentiewaarden zijn weergegeven in rood.

ming.<sup>5</sup> Dit artikel beschrijft een casus van een patiënte die terugkeerde uit Sierra Leone met een *P. ovale*-infectie ondanks AP-profylaxe.

## CASUS

Een 21-jarige vrouw van Nederlandse herkomst had gedurende drie weken Sierra Leone bezocht voor vrijwilligerswerk. Ze verbleef tijdens deze periode op het platteland. Ze had AP-malariaprofylaxe volgens voorschrift ingenomen. Daarnaast had zij alle geadviseerde antimuggenmaatregelen genomen, zoals het gebruik van DEET, een geïmpregneerd muskietennet, en droeg ze buitenshuis bedekkende kleding. Na terugkeer in Nederland had zij last van toenemende vermoeidheidsklachten. Omdat zij na twee maanden ook hoge koorts ontwikkelde, met pieken tot 41,3°C om de 48 uur, zocht zij in het weekend contact met de huisartsenpost. Vanwege specifieke klachten werd in eerste instantie niet aan malaria gedacht en werd haar amoxicilline voorgeschreven, met het advies zich na het weekend bij de huisarts te melden voor verder onderzoek. Door de eigen huisarts werd vervolgens, na overleg met een internist, oriënterend laboratoriumonderzoek en malaradiagnostiek aangevraagd.

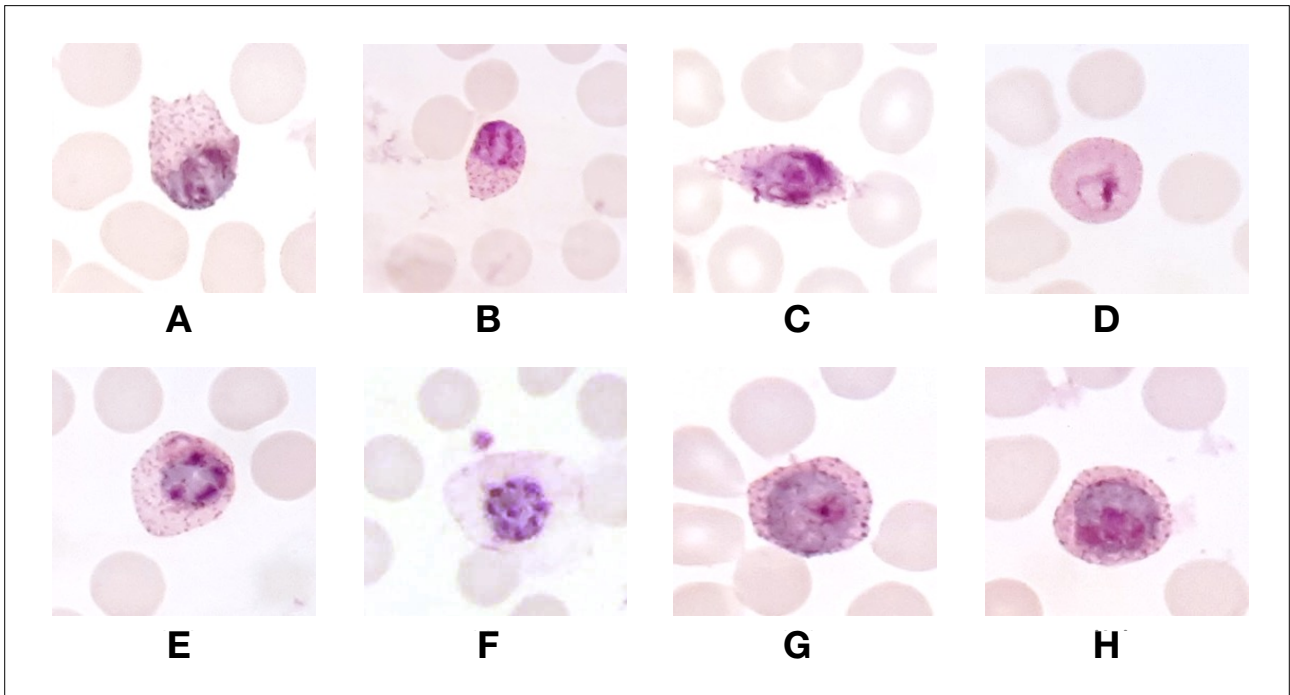
## DIAGNOSTIEK

De resultaten van het laboratoriumonderzoek toonden een milde trombocytopenie, een matig verhoogde CRP-waarde en licht verhoogde LDH-waarde (zie Tabel 1). De sneltest

op bloed (Palutop®+4 Optima, Biosynex, Straatsburg, Frankrijk) was negatief voor *Plasmodium* spp. Bij microscopisch onderzoek van het perifere bloed werden echter oudere trofozoïten, schizonten en gametocyten gezien met de morfologische kenmerken van *P. ovale* (zie Figuur 1). Veel van de geïnfecteerde erythrocyten waren ovaal van vorm, hadden compact cytoplasma en grove Schüffnerse stippling was duidelijk aanwezig. De schizonten in het preparaat bevatten circa 8-10 merozoïeten regelmatig geordend rond het pigmentbrok. Dit is, in combinatie met de koortspieken om de 48 uur (derdedaagse koorts), zeer kenmerkend voor *P. ovale* (zie Tabel 2 voor koortspatronen van verschillende *Plasmodium*-soorten).<sup>6</sup> Het percentage geïnfecteerde erythrocyten, de parasitemie, werd microscopisch vastgesteld op 0,1%. *P. ovale*-malaria kan worden veroorzaakt door twee (onder)soorten die morfologisch niet van elkaar te onderscheiden zijn: *P. ovale wallikeri* en *P. ovale curtisi*.<sup>7</sup> Met een PCR-test kan dit onderscheid op DNA-niveau wel gemaakt worden: hieruit bleek dat het in deze casus ging om een *P. ovale wallikeri*-infectie.

## BEHANDELING

Voor behandeling en verdere diagnostiek werd de patiënte doorverwezen naar het ziekenhuis. De behandeling bestond uit chloroquine oraal (1.250 mg gedurende 2 dagen, gevolgd door 625 mg gedurende 1 dag) en primaquine oraal (30 mg gedurende 14 dagen) om reactivatie van de infectie te voorkomen. Vanwege het risico op het ontwik-



**FIGUUR 1.** Morfologie van *Plasmodium ovale wallikeri* in een bloeduitstrijk van de patiënte (Giemsa-kleuring). De geïnfecteerde erythrocyten zijn licht vergroot, ovaal van vorm, bevatten compact cytoplasma, hebben een rafelig uiteinde aan 1 kant, en grove Schüffnerse stippeling is aanwezig. **(A-C)** Voorbeelden van de kenmerkende trofozoïten van *P. ovale* **(D)** Jonge trofozoït met compact cytoplasma. **(E, F)** Schizonten met enkele merozoïten. **(G,H)** Gametocyten.

kelen van ernstige intravasale hemolyse werd primaquine pas gegeven nadat een glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie bij de patiënte was uitgesloten. Van zwangerschap, een andere contra-indicatie voor primaquine, was geen sprake. Bij follow-up na 7 dagen en 14 dagen werden met zowel microscopie als een PCR-test geen *Plasmodium*-parasieten meer gevonden in het bloed van de patiënte, normaliseerden de laboratoriumafwijkingen en was de patiënte, op vermoeidheid na, klachtenvrij.

**BESCHOUWING**

**MALARIA-EPIDEMIOLOGIE IN NEDERLAND**

De reden dat malaria voor behandelend artsen en laboratoria meldingsplichtig is aan de GGD, is om te monitoren of het malariaprofylaxe-advies aan reizigers voldoet. Dit is onder andere van belang vanwege parasitaire resistentie in bepaalde gebieden.<sup>8</sup> De GGD neemt hiertoe een vragenlijst af en geeft deze gegevens geanonimiseerd door aan het RIVM. Het aantal meldingen van malaria in Nederland ligt ongeveer tussen 150-300 per jaar. Slechts een klein deel hiervan wordt veroorzaakt door *P. ovale* (zie *Figuur 2* op pagina 178).<sup>8</sup> Sinds 2014 wordt, ook via de meldingsplicht, informatie verzameld over het gebruik van profylaxe. In de periode 2014-2019 zijn per jaar 1-6 meldingen gedaan van een *P. ovale*-infectie onder profylaxe (zie *Figuur 3* op pagina 178). Van 89 patiënten die gemeld werden met een *P. ovale*-

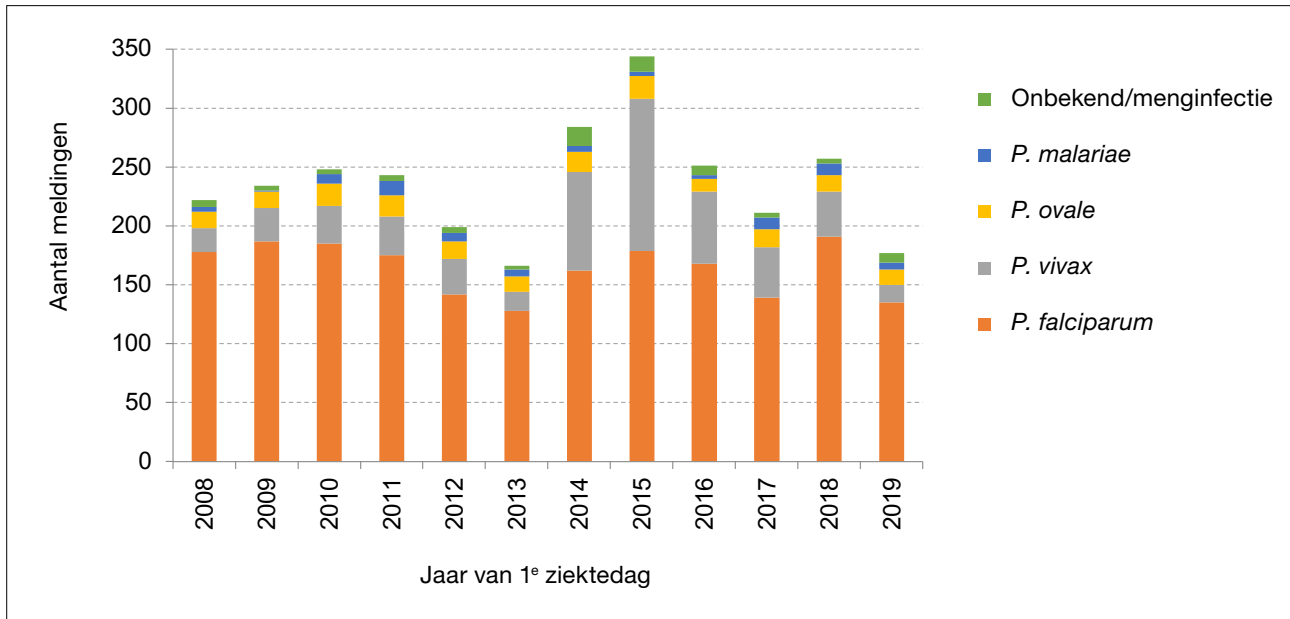
**TABEL 2.** Ziektebeeld en koortsbeloop van verschillende *Plasmodium*-soorten.<sup>6</sup>

Verwekker	Ziektebeeld	Koortsbeloop
<i>P. falciparum</i>	malaria tropica	grillig
<i>P. vivax</i>	malaria tertiana	derdedaagse koorts
<i>P. ovale</i>	malaria tertiana	derdedaagse koorts
<i>P. malariae</i>	malaria quartana	vierdedaagse koorts
<i>P. knowlesi</i>	malaria quotidiana	dagelijkse koorts

infectie gedurende 6 jaar, vermeldde 18% (95%-BI: 11-27%) profylaxegebruik conform de voorschriften van het Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing.

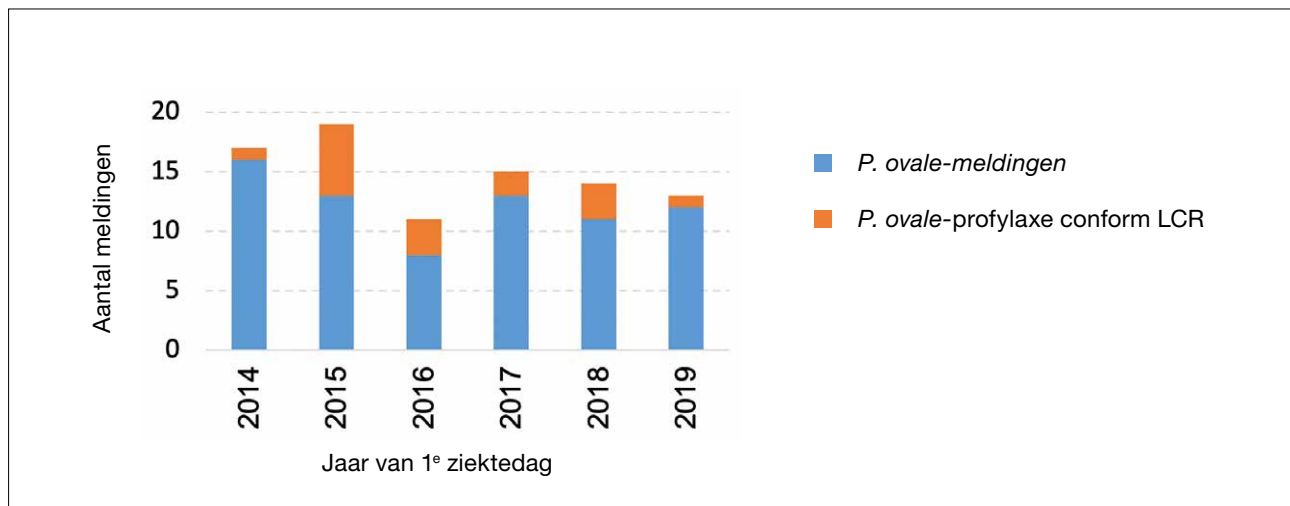
**FALEN PROFYLAXE: MOGELIJKE VERKLARINGEN**

Zoals het aantal meldingen laat zien, komt het voor dat een patiënt malaria ontwikkelt ondanks correct gebruik van profylaxe. Resistentie is hier een mogelijke oorzaak voor. Resistentie van *P. ovale* is echter niet eerder beschreven en resistentie van *P. falciparum* tegen AP is enkel sporadisch beschreven.<sup>3</sup> Het is niet uit te sluiten, maar er zijn geen aanwijzingen dat de patiënte zich de inname van medicatie niet goed herinnerde of de GGD hierover onjuist infor-



**FIGUUR 2.** Jaarlijks aantal malariameldingen in Nederland van de verschillende soorten *Plasmodium* van 2008-2019. (Bron: RIVM/EPI-meldplichtsurveillance.)

*P.* = Plasmodium.



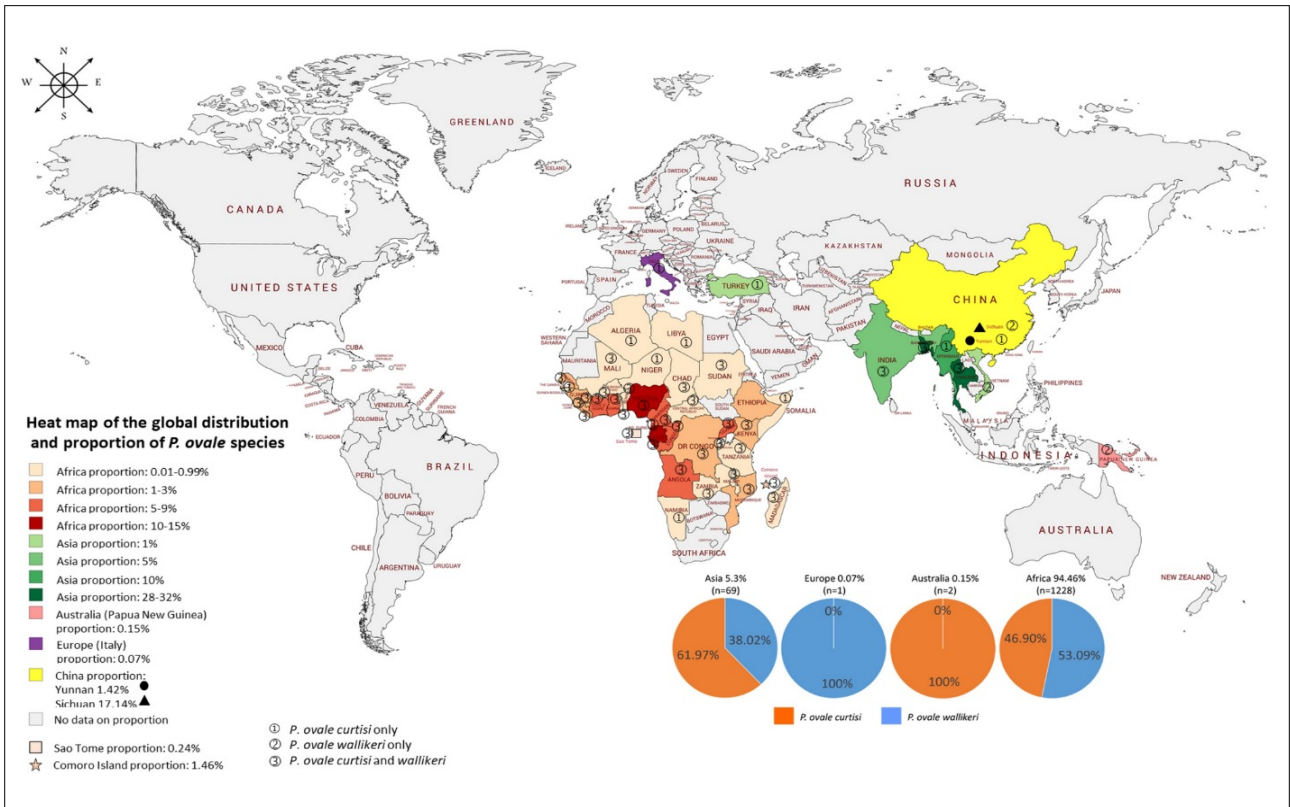
**FIGUUR 3.** Jaarlijks aantal meldingen van *Plasmodium ovale* in Nederland van 2014-2019, met het gebruik van profylaxe conform het Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing apart weergegeven. (Bron: RIVM/EPI-meldplichtsurveillance.) LCR = Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing, *P.* = Plasmodium.

meerde. De patiënte gaf aan dat door de vrijwilligersorganisatie bij het ontbijt een gezamenlijk moment voor inname van de eigen profylaxe georganiseerd was, om te voorkomen dat dit vergeten werd. Een andere reden voor het falen van AP-profylaxe kan buikgriep zijn, waardoor de opname wordt beperkt. De patiënte gaf echter aan niet ziek te zijn geweest gedurende haar verblijf.

#### REACTIVATIE BIJ *P. OVALE*- EN *P. VIVAX*-INFECTIES

Van malaria veroorzaakt door *P. ovale* of *P. vivax* zijn geval-

len met dodelijke afloop beschreven, maar in het algemeen kennen deze vormen van malaria een milder beloop dan malaria veroorzaakt door *P. falciparum*. Wel is bij *P. ovale* en *P. vivax*, in tegenstelling tot de andere soorten *Plasmodium*, het fenomeen reactivatie beschreven: malaria veroorzaakt door activatie van hypnozoïeten in de lever. Activatie vindt op een later tijdstip plaats, variërend van weken tot enkele jaren.<sup>9</sup> De veronderstelling is dat AP-profylaxe juist tegen deze hypnozoïeten niet effectief is; primaquine is dat wel.<sup>10</sup> AP-profylaxe kan symptomen van een eerste *P. ovale*-infectie onderdrukken, maar kan niet voorkomen dat de



**FIGUUR 4.** Geografische spreiding van gevallen van *Plasmodium ovale* in de wereld.<sup>15</sup>

achtergebleven hypnozoïeten een uitgestelde aanval veroorzaken. Reactivatie is bij *P. ovale* onder het gebruik van profylaxe als zeldzaam beschreven, maar is een mogelijke verklaring voor de falende profylaxe bij deze patiënte. Interessant is dat in de recente literatuur het dogma van hypnozoïeten die reactivatie van een *Plasmodium*-infectie veroorzaken ter discussie wordt gesteld.<sup>11</sup>

**P. OVALE WALLIKERI EN P. OVALE CURTISI**

*P. ovale* komt endemisch voor in Afrika ten zuiden van de Sahara en Zuidoost-Azië.<sup>12</sup> In Sierra Leone zijn *P. falciparum* (>90%), *P. malariae*, en *P. ovale* verantwoordelijk voor het veroorzaken van malaria. *Anopheles gambiae*, *A. funestus* en *A. melas* zijn hier belangrijke vectoren voor de transmissie.<sup>13</sup> De introductie van PCR-technieken heeft geleid tot de ontdekking van de 2 verschillende (onder)soorten *P. ovale*: *P. ovale wallikeri* en *P. ovale curtisi*.<sup>14</sup> De geografische spreiding tussen deze 2 soorten is vergelijkbaar (zie Figuur 4), alleen onder de geïmporteerde gevallen van *P. ovale* wordt een hoger percentage *P. ovale curtisi* gevonden.<sup>15</sup> Een van de beschreven verschillen tussen *P. ovale wallikeri* en *P. ovale curtisi* is het vaker voorkomen van (diepe) trombocytopenie bij *P. ovale wallikeri* dan bij *P. ovale curtisi*.<sup>16</sup> Momenteel is *P. falciparum* nog steeds de belangrijkste oorzaak van ernstige malaria. Ernstige malaria komt echter bij infecties met beide *P. ovale*-soorten voor, en voornamelijk

maakt het voor de behandeling niet uit welke soort het betreft. Een recent onderzoek naar ernstige *P. ovale*-malaria bij reizigers en migranten, toonde aan dat 5,3% van de patiënten met een *P. ovale*-infectie ernstige complicaties ontwikkelde volgens de WHO-criteria van 2015.<sup>17</sup>

**MALARIASNELTESTEN VERSUS MICROSCOPISCH ONDERZOEK**

Microscopie in een bloeduitstrijk en dikkedruppelpreparaat is nog steeds de gouden standaard voor malariadiagnostiek. Malaria-antigeensneltesten zijn immuunchromatografische kaarttesten die binnen 20 minuten resultaat geven, maar een lagere sensitiviteit en specificiteit hebben dan microscopisch onderzoek. Bij een negatieve sneltest, zoals in deze casus, is malaria dus niet uitgesloten. Van de hier gebruikte Palutop®+4-sneltest in een niet-endemische setting is de beschreven sensitiviteit voor *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* en *P. ovale* respectievelijk 85%, 66%, 32% en 5%.<sup>18</sup> Lage parasitemie en daarbij een lage parasiet-LDH-concentratie, een van de eiwitten waarop een sneltest reageert, worden beschreven als oorzaken voor het falen van de sneltesten voor *P. ovale*. Daarnaast wordt ook genoemd dat de 2 verschillende ondersoorten *P. ovale* de sensitiviteit van de sneltest kunnen beïnvloeden.<sup>19</sup> Bij hogere parasitemie worden hogere sensitiviteiten gerapporteerd.<sup>18</sup> Antigeensneltesten zijn dan ook een aanvulling op



## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Profylaxe biedt geen 100% bescherming tegen het oplopen van een infectie met malaria.
- 2** Falen van malariaprofylaxe kan optreden als gevolg van resistentie van de *Plasmodium*-soort, malabsorptie of onjuiste inname.
- 3** Profylaxe met atovaquon/proguanil is bij een *P. ovale*-infectie alleen werkzaam tegen de schizonte bloedvormen en niet tegen latente hypnozoïeten in de lever.
- 4** Alertheid op de diagnose malaria bij teruggekeerde reizigers met klachten is geboden, ook bij het gebruik van profylaxe, en tot maanden na terugkeer.

het microscopisch onderzoek en kunnen het microscopisch onderzoek niet vervangen. Als bij het microscopisch onderzoek geen *Plasmodium*-parasieten worden gezien, wordt bij een blijvende verdenking op malaria aanbevolen om tot 2 keer toe na 8-12 uur het microscopisch onderzoek te herhalen.<sup>6</sup> Sneltesten gebaseerd op PCR, waarmee binnen een uur resultaat kan worden verkregen, zijn veelbelovend als eerste test bij het uitsluiten of aantonen van malaria.<sup>20</sup> Diverse laboratoria maken al gebruik van een dergelijke sneltest. De huidige beschikbare PCR-sneltesten geven geen informatie over de *Plasmodium*-soort of de parasitemie.

## CONCLUSIE

Deze casus illustreert dat het gebruik van AP-profylaxe niet altijd afdoende is om een infectie met *P. ovale* te voorkomen. Het is belangrijk om hier alert op te zijn bij patiënten met koorts na een bezoek aan een gebied waar malaria endemisch is, ook als dat maanden geleden is.

## REFERENTIES

1. Anstey NM, Grigg MJ. Zoonotic malaria: the better you look, the more you find. *J Infect Dis* 2018;219:679-81.
2. Takala-Harrison S, Laufer MK. Antimalarial drug resistance in Africa: key lessons for the future. *Ann NY Acad Sci* 2015;1342:62-7.
3. Drijkoningen JJ, Peters FP, Jansen JK, et al. Ernstige malaria ondanks profylaxe; blijf alert bij de patiënt uit de tropen! *Tijdschr Infect* 2013;8:122-7.
4. White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malaria J* 2011;10:297.
5. Campo B, Vandal O, Wesche D, et al. Killing the hypnozoite – drug discovery approaches to prevent relapse in *Plasmodium vivax*. *Pathog Glob Health* 2015;109:107-22.
6. LCI-richtlijn Malaria. Te raadplegen op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/malaria>
7. Saralamba N, Nosten F, Sutherland CJ, et al. Genetic dissociation of three antigenic genes in *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri*. *PLoS One* 2019;14:e0217795.
8. Gier BD, Suryapranata ST, Croughs M, et al. Increase in imported malaria in the Netherlands in asylum seekers and VFR travellers. *Malaria J* 2017;16:60.
9. Collins WE, Jeffrey GM. *Plasmodium ovale*: parasite and disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:570-81.
10. Gallien S, Taieb F, Schlemmer F, et al. Failure of atovaquone/proguanil to prevent *Plasmodium ovale* malaria in traveler returning from Cameroon. *Travel Med Infect Dis* 2008;6:128-9.
11. Richter J, Franken G, Holtfreter MC, et al. Clinical implications of a gradual dormancy concept in malaria. *Parasitol Res* 2016;115:2139-48.
12. Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet* 2018;391:1608-21.
13. U.S. Global Malaria Coordinator. U.S. President's Malaria Initiative. Washington: USAID.
14. Sutherland CJ, Tanomsing D, Nolder M, et al. Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. *J Infect Dis* 2010;201:1544-50.
15. Masangkay FR, Mahittikorn A, Kotepui KU, et al. Comparison of *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* infections by a meta-analysis approach. *Nature* 2021;11:6409.
16. Frickmann H, Wegner C, Ruben S, et al. A comparison of two PCR protocols for the differentiation of *Plasmodium ovale* species and implications for clinical management in travellers returning to Germany: a 10-year cross-sectional study. *Malaria J* 2019;18:272.
17. Wangdahl A, Wyss K, Saduddin D. Severity of *Plasmodium falciparum* and non-falciparum malaria in travelers and migrants: a nationwide observational study over 2 decades in Sweden. *J Infect Dis* 2019;220:1335-45.
18. Van Dijk DP, Gillet P, Vlieghe E, et al. Evaluation of the Palutop+4 malaria rapid diagnostic test in a non-endemic setting. *Malaria J* 2009;8:293.
19. Tang J, Tang F, Zhu H, et al. Assessment of false negative rates of lactate dehydrogenase-based malaria rapid diagnostic tests for *Plasmodium ovale* detection. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007254.
20. Lucchi NW, Ndiaye D, Britton S, et al. Expanding the malaria molecular diagnostic options: opportunities and challenges for loop-mediated isothermal amplification tests for malaria control and elimination. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:195-203.