

HET GEVECHT MET DE MALARIAMUG

Het resultaat blijft achter bij de mogelijkheden

Aan de bestrijding van malaria wordt meer geld en aandacht besteed dan ooit. Toch neemt het aantal slachtoffers niet af. Malaria-expert Nick White: 'We hebben één kans om malaria eronder te krijgen. Daarvoor zijn duurlopers nodig, geen sprinters.'

ANOUCK VISSCHER

Malaria is 'in'. Er was nog nooit zoveel aandacht voor de infectieziekte. Het onderwerp staat

hoog op de internationale agenda sinds onder andere de Wereldgezondheidsorganisatie WHO, de Wereldbank, Unicef en het United Nations Development Program (UNDP) besloten samen te strijden tegen malaria. In 1998 lanceer-

den zij 'Roll Back Malaria'. Het doel is het aantal dodelijke malariaslachtoffers, momenteel tussen de 1 en 3 miljoen per jaar, in 2010 te hebben gehalveerd.

Een ander ambitieus initiatief komt van de Verenigde Naties. Zij lanceerden

Nick White: 'We moeten actie ondernemen voordat de aandacht weer verslapt en de geldstroom voor malaria opdroogt.'



BEELD: DE BEELDREDACTIE, MARCO ORKHUIZEN

1. LEVENSCYCLUS MALARIAPARASIET

De vrouwelijke *Anopheles*-muggen injecteren de malariaparasiet in het bloed van een mens. De parasiet, dan sporozöiet geheten, vermenigvuldigt zich in de levercellen. Na het openbarsten van de levercellen komen de zogeheten merozoïeten vrij in de bloedbaan, dringen de erythrocyten binnen en vermenigvuldigen zich daar aseksueel verder. Sommige merozoïeten ontwikkelen zich tot gametocyten. Als de mug een patiënt prikt bij wie de malaria-infectie in dit stadium verkeert, krijgen de gametocyten de kans in de muggenmaag te rijpen tot mannelijke en vrouwelijke gameten. Na bevruchting groeit de gameet uit tot een beweeglijke vorm (oökiëet) die door de maagwand heen kan dringen en ontwikkelt zich tot oöcyste. Hierin vormen zich opnieuw sporozöieten. Deze komen in de speekselklieren van de mug terecht waar ze wachten om opnieuw te worden geïnjecteerd.

De seksuele stadia zijn noodzakelijk voor de transmissie van de malaria. Het stadium in de lever is de incubatieperiode; op dat moment is er nog geen sprake van klinische pathologie. Pas in de erythrocytaire fase, als de merozoïeten in het bloed komen, is de patiënt ziek. De merozoïeten delen zich net zo lang in de erythrocyt tot deze uiteenvalt en infecteren daarna een volgende erythrocyt. In het geval van *falciparum*-malaria raken hierdoor de nauwe bloedvaten van vitale organen verstopt. In de hersenen kan dit fataal zijn. ■



BEELD: PHIL

in 2000 acht concrete doelstellingen om de (gezondheids)problematiek in ontwikkelingslanden aan te pakken. 'Millenniumdoel zes' betreft de bestrijding van malaria, tbc en hiv. In 2015 moet de verspreiding van deze infectieziekten zijn gestopt en moet zijn begonnen met het terugdringen ervan.

Nick White, professor in de tropische geneeskunde aan de universiteit van Oxford en Mahidol (Thailand), is blij met alle aandacht voor malaria. White, die ook de WHO adviseert over richtlijnen voor malariabehandeling en betrokken is bij malariaonderzoek, plaatst wel een kanttekening: 'We moeten actie ondernemen voordat de aandacht weer verslapt en de geldstroom voor malaria opdroogt vanwege een nieuwe humanitaire ramp, de klimaatverandering of een andere infectieziekte. Na de eerste successen zijn sponsors vaak geneigd af te haken. We moeten erop hameren dat we alleen met continuïteit duurzaam resultaat kunnen behalen. We hebben toezeggingen nodig voor de lange termijn. Duurlopers, geen sprinters.'

RESISTENTIE

Of de internationale plannen om malaria terug te dringen nu haalbaar zijn of niet, het malariaonderzoek profiteert ondertussen wel van alle publiciteit. Er is nu meer geld voor het ontwikkelen

lariamedicatie. Dat werkt, maar eigenlijk stoppen we oude medicijnen in een nieuw jasje door al die slimme combinaties. Echt nieuwe middelen zijn er niet.'

Het ontstaan van resistentie wordt versterkt door overbehandeling. Sauerwein: 'Slechts 20 procent van de diagnoses wordt met de microscoop gesteld. Kinderen die binnenkomen met koorts, krijgen eerst antimalariamedicatie en pas daarna kijkt men verder.' Sauerwein is betrokken bij het ontwikkelen van een alternatief. Zijn onderzoeksgroep richt zich op de ontwikkeling van een malariavaccin tegen *Plasmodium falciparum*, de dodelijke variant van de malariaparasiet (zie kader 1).

VACCIN

Resistentie is geen nieuw fenomeen. Tegen chloroquine, tot 2003 volgens de WHO-richtlijnen het middel van eerste keus bij de behandeling van *falciparum*-malaria, deden de eerste gevallen van resistentie zich eind jaren zestig al voor. En met het verstrijken van de tijd werd het probleem groter. Sauerwein: 'Al vanaf de eerste resistentiegevallen besefte men dat voor chloroquine het einde in zicht was. Toen dacht men ook al aan het ontwikkelen van een vaccin. Er liggen enorme preventieve mogelijkheden. Malaria is met name voor kinderen fataal. Ouderen in de endemische gebieden zijn na ver-

'Eigenlijk stoppen we oude medicijnen in een nieuw jasje. Echt nieuwe middelen zijn er niet'

van nieuwe bestrijdingsmethoden dan in de jaren negentig. Tegelijkertijd is er behoefte aan een alternatief voor het huidige antimalariamiddel van eerste keus, de artemisinine-combinatietherapie (ACT). Als er resistentie optreedt tegen ACT, is er geen opvolger voorhanden.

Professor Robert Sauerwein, hoogleraar medische parasitologie aan het UMC St Radboud in Nijmegen: 'De ACT's zijn gebaseerd op artemisinine, afkomstig van het plantje *Artemisia annua*. Artemisinine is op zichzelf al uiterst effectief tegen malaria, maar vanwege het risico van resistentie wordt het gecombineerd met andere antima-

loop van tijd immuun. Als men kinderen door vaccinaties eenzelfde bescherming kan bieden, zonder dat ze daarvoor al die mogelijk dodelijke infecties hoeven door te maken, behaal je veel winst.' Destijds ontbrak het echter aan de juiste technologie. En nu de onderzoekers daar anno 2007 wel over beschikken, zijn er nog heel wat obstakels die de ontwikkeling van een vaccin in de weg staan.

De zoektocht richt zich op het vinden van één of meer eiwitten die een cruciale rol spelen in het parasitaire infectie- of ziekteproces. Stoffen die de functie van dat essentiële eiwit kunnen remmen of blokkeren, zijn kandidaten voor een >>

<< effectief vaccin. Sauerwein: 'Maar als je dat eiwit hebt gevonden, heb je nog geen vaccin. Je moet het eiwit verpakken en koppelen aan een adjuvant, anders is het niet stabiel genoeg of zal het geen immuniteit veroorzaken. We moeten het zó aanbieden dat het immuunsysteem wordt geprikkeld tot een effectieve afweerreactie. De individuele immunrespons die mensen tegen hetzelfde eiwit genereren, kan enorm verschillen binnen de populatie.'

EIWITKANDIDATEN

Sauerwein houdt een slag om de arm als het gaat om de ontwikkeling van een effectief malariavaccin. Dat was wel anders in 2002, toen onderzoekers het

genoom van de *Plasmodium falciparum*-parasiet ontrafelden. Alle 5300 eiwitten van het DNA van de malariaparasiet lagen open en bloot op tafel. Daar moesten toch ook de 'essentiële eiwitten' tussen zitten, die als basis voor een vaccin kunnen gelden? Sauerwein: 'Er is vooralsnog niet één kandidaateiwit gevonden. Van 60 tot 70 procent van de eiwitten weten we nog steeds niet wat de parasiet ermee doet'. In de toekomst zal het genoom volgens Sauerwein echter zeker belangrijke vaccinkandidaten leveren.

Momenteel loopt er een aantal trials met kandidaatvaccins. Het blijft spannend of deze daadwerkelijk bescherming bieden. Sauerwein: 'Totdat je de vaccins daadwerkelijk op mensen uitprobeert,

weet je niet of ze werken.' Om het juiste vaccin te selecteren, lopen er in het UMC St Radboud enkele onderzoeken waarin gevaccineerde proefpersonen zich experimenteel laten infecteren met malaria. 'Bovendien', vervolgt Sauerwein, 'kun je ook eigenlijk niet verwachten dat één eiwit erin slaagt de complexe cyclus van de parasiet uit te schakelen. Je moet de cyclus op meerdere punten doorbreken door verschillende eiwitcomponenten in het vaccin te hebben.'

Afhankelijk van op welke stadia in de levenscyclus van de parasiet (zie *kader 1*, blz. 1069) de vaccins zich richten, kan een vaccin ofwel transmissie van de ziekte ofwel de pathologie zelf voorkomen. Sauerwein: 'Het beste is een vaccin dat op alle stadia aangrijpt, maar het meeste resultaat is tot nu toe geboekt bij een vaccin dat aangrijpt op de ontwikkeling van leverstadia: het bleek kinderen in Afrika gedurende 18 maanden 30 procent bescherming te bieden. Zo'n vaccin kan direct klinische ziekte en mortaliteit voorkomen.'

MUSKIETENNETTEN

Professor Nick White zet niet in op een vaccin in de strijd tegen malaria. White: 'Het vaccin is een belofte die al tijden vijf jaar van ons af ligt'. In 2004 adviseerde hij de Britse minister van Financiën Brown niet over te gaan tot grootschalige aanschaf van het vaccin dat kinderen 18 maanden lang 30 procent bescherming biedt tegen malaria.

White: 'Met dat verzoek beargumenteerde ik niet dat verder onderzoek naar vaccins moet stoppen, maar dat we het geld beter en effectiever kunnen inzetten voor middelen waar we momenteel al over beschikken. Met insecticide behandelde muskietennetten in combinatie met ACT's kunnen bij Afrikaanse kinderen het aantal malaria-infecties halveren en 1 op de 5 sterfgevallen voorkomen.'

White weet wel waarom bewindvoerders als Brown ondanks deze cijfers er toch voor kiezen om te investeren in een suboptimaal vaccin. 'Het overgrote deel van het onderzoek naar vaccins vindt plaats in de rijke landen. Daar zitten ook de sponsors. Zij laten zich in hun bestedingsplan leiden door deze onderzoekers. Daarbij heeft een vaccin een verleidelijk hightech-aspect dat donoren aanspreekt. In het Westen vertrouwen we erop dat de moderne technologie uitkomst biedt. Maar de mensen in Afrika hebben behoefte aan directe

Robert Sauerwein: 'Het meeste resultaat is tot nu toe geboekt bij een vaccin dat aangrijpt op de ontwikkeling van leverstadia.'



BEELD: DE BEELDREDACTIE, ERK VAN 'T HULLENAR

2. NEDERLANDS MALARIAONDERZOEK

actie. Helaas hebben zij nauwelijks invloed op het bestedingspatroon van de sponsoren.'

VALSE MEDICIJNEN

Voor de goede orde: White vindt het geweldig als er een goedwerkend vaccin wordt gevonden. Maar malaria is ook te verslaan met de huidige middelen. Hij legt uit waarom de cijfers over de infectieratio dat niet laten zien. 'De statistieken van de WHO lopen een aantal jaren achter. Toen werden ACT's niet breed ingezet en was de resistentie tegen chloroquine op zijn top. Bovendien neemt het aantal slachtoffers ten gevolge van valse malariamedicijnen, tabletten die geen of te weinig werkzame bestanddelen bevat, explosief toe.'

De manier waarop malaria is te verslaan, klinkt simpel. White: 'Er moet voldoende internationale subsidie beschikbaar zijn om antimalaria medicatie en bednetten gratis of bijna gratis te verstrekken aan iedereen in alle endemische gebieden. We moeten de markt overspoelen met effectieve medicatie. Want zodra die middelen bijna niets meer kosten, is het ook niet meer aantrekkelijk om ze op de zwarte markt te verhandelen. Nu verkopen mensen hun pillen zodra ze zich beter voelen. Dat werkt resistentie in de

Nederland kent vanwege haar koloniale verleden een lange traditie van interesse in tropische ziekten. Er zijn momenteel een aantal onderzoeksgroepen die internationaal vooraanstaand onderzoek verrichten naar malaria. In Nijmegen (UMC St Radboud en de Radboud Universiteit), Leiden (Leids Universitair Medisch Centrum) en Rijswijk (Biomedical Primate Research Centre) is het onderzoek voornamelijk gericht op het ontwikkelen en testen van vaccins en nieuwe medicijnen. Deze drie groepen werken samen in het nationale malariavaccinplatform. Sauerwein noemt het een uitstekende samenwerking: 'Leiden is de fundamentele poot en richt zich op het muizenonderzoek, Rijswijk doet de apenexperimenten als die nodig zijn en wij vertalen het naar de menselijke kant.' Het Koninklijk Instituut voor de Tropen (KIT) en het Amsterdam Medisch Centrum doen studies naar de effectiviteit van geneesmiddelen. In Wageningen richt het onderzoek zich onder andere op het verminderen van de populatie *Anopheles*-muggen door geurvalLEN en afstotende middelen die de muggen weghouden bij mensen. ■

landen te overspoelen met goedkope en effectieve ACT's realistischer. Ten eerste stopt de farmaceutische industrie de beide componenten van de combinatietherapie momenteel in één tablet. Tot voor kort moest men meerdere pillen apart slikken. In Afrika merkten patiënten al snel dat het slikken van arte misinine alleen ze ook beter maakte. De andere pillen namen ze niet in.

De tweede positieve ontwikkeling is het besluit van de producent van het medicijn om het middel niet te patenteren. Daardoor kunnen generieke bedrijven de pillen zeer goedkoop produceren

zijn in de wereld vergelijkbaar. Maar het malariaonderzoek krijgt maar 10 procent van het budget dat beschikbaar is voor hiv-onderzoek. Je ziet hoe snel het kan gaan: door goede medicatie is hiv van een dodelijke ziekte inmiddels tot een chronische ziekte geworden.'

Professor White prijst zich echter gelukkig dat malaria bij de aan armoede gerelateerde ziekten behoort. 'Malaria en tbc zijn over de rug van hiv het internationale aandachtsveld binnengekomen. Zonder hiv had het malariaonderzoek die 10 procent niet eens gekregen'. Een grotere zorg vindt hij het totale gebrek aan aandacht voor de ziekten als leishmaniasis, leptospirose, gele koorts en mazelen.

Zal de wereld in 2015 zijn gestart met het terugdringen van malaria? Robert Sauerwein heeft zo zijn twijfels over het behalen van millenniumdoel zes. 'We moeten uitkijken de zaken niet te rooskleurig voor te stellen. Als het resultaat dan tegenvalt, lopen de sponsoren weg'. Nick White meent dat de wereld niet achterloopt op het schema, maar op de 1 miljard dollar aan subsidie die noodzakelijk is voor effectieve malariabestrijding. 'We hebben de komende jaren één kans om malaria te pakken te nemen voordat de ACT's door resistentie worden uitgeschakeld. Tegen 2015 zullen we weten of we die kans hebben aangegrepen. Maar dan moeten we iets minder praten en iets meer doen.' ■

'Arme mensen, met name kinderen, sterven als ratten aan een goed behandelbare ziekte'

hand. Hetzelfde principe is de genadeslag voor criminelen die valse antimalaria medicatie verkopen. Die handel levert hen miljarden op, maar initieert resistentie door onderdosering. En ondertussen sterven arme mensen, met name kinderen, als ratten aan een goed behandelbare ziekte.'

NIET PATENTEREN

Schattingen over het marktaandeel van de nepmedicatie lopen uiteen: het zou gaan om 1 tot 50 procent van alle medicijnen. Maar in Azië en Afrika wordt ook gesproken van 50 tot 90 procent. China en India worden genoemd als de voornaamste producenten van nepmedicijnen.

Twee recente ontwikkelingen maken White's plan om de ontwikkelings-

landen te overspoelen met goedkope en effectieve ACT's realistischer. Ten eerste stopt de farmaceutische industrie de beide componenten van de combinatietherapie momenteel in één tablet. Tot voor kort moest men meerdere pillen apart slikken. In Afrika merkten patiënten al snel dat het slikken van arte misinine alleen ze ook beter maakte. De andere pillen namen ze niet in.

De driedaagse combinatietherapie kost op dit moment minder dan 1 dollar voor volwassenen en minder dan 50 dollarcent voor kinderen onder de vijf jaar. Volgens White is er een miljard dollar per jaar nodig om de oververzadiging van de Afrikaanse markt tot stand te brengen. Een fractie van de 12 miljard die de ziekte Afrika per jaar kost.

HIV

Van de aan armoede gerelateerde ziekten, malaria, hiv en tbc, is hiv financieel het beste af. Professor Sauerwein is er soms een beetje jaloers op: 'De omvang van de problemen van hiv en malaria

Achtergrondinformatie over de malariaproblematiek en de voortgang van het onderzoek vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.

