

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/19308>

Please be advised that this information was generated on 2021-06-21 and may be subject to change.

# Malaria

De moeder aller koortsen



Inaugurale rede door Dr. R.W. Sauerwein





**Fotografie:** Frank Muller

**Vormgeving en opmaak:** Nies en Partners bno, Nijmegen

**Drukwerk:** Janssen Print Nijmegen

# Malaria

## De moeder aller koortsen

Inaugurale rede door Dr. R.W. Sauerwein

*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Leden van het bestuur van de Treub Maatschappij,  
Leden van de Raad van Bestuur  
waarde toehoorders,*

Malaria vormt samen met tbc en aids de as van het tropenkwaad. De schurkenparasiet die malaria veroorzaakt doodt iedere 18 uur evenveel slachtoffers als er op 11 september vielen bij de aanslag op het World Trade Center. Het gevolg is dat Ground Zero zich uitstrekt van Senegal tot aan Mozambique.

Wij moeten de moeder aller koortsen bestrijden tot in de verste uithoeken van de aarde, zo lang tot alle bronnen volledig zijn uitgeroeid. Daarom behouden wij ons het recht voor tot preventieve actie met een brede alliantie van bondgenoten. "You are either with us or with the parasites." Ach, was George W. Bush maar tropenarts. Infectieziekten, veroorzaakt door voor ons exotische parasieten als *Leishmania*, *Trypanosoma* en *Plasmodia*, vormen een gigantische ziektelast in de tropen, maar niet in streken met een gematigd klimaat. Wetenschappelijke en technologische vernieuwingen komen echter vrijwel uitsluitend uit rijke landen, die gefocused zijn op hun eigen problemen en markten. Met uitzondering van een enkele oliestaat, waarbij de rijkdom ook slechts bij een beperkt aantal families berust, bevinden zich echter geen rijke landen in de tropen. Gevolg is dat veel tropische parasitosen worden behandeld met dezelfde middelen en methoden als 50 jaar geleden. Zo is bijvoorbeeld arsenicum, een zeer giftig scheikundig element, nog steeds een eerste-lijns geneesmiddel bij slaapziekte.

Onze vakgroep onderzoekt *Plasmodia*, de verwekkers van de malaria. Veel van de inhoud van dit betoog over malaria staat tevens model voor de strijd tegen andere tropische parasitosen.

Hoe win je eigenlijk een oorlog? Ik heb daartoe *The Art of War* van Sun Tzu geraadpleegd. Een boek dat 2000 jaar geleden werd geschreven door een Chinese oorlogsfilosoof en dat gaat over inzicht in de fysieke, politieke en psychologische aspecten van conflicten. Meester Sun wijst ons de weg:

ISBN 90-9016742-0

© Dr. R.W. Sauerwein, Nijmegen, 2003

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

“Voor de oorlog bestaan twee uitdagingen; de tegenstander en de politiek. Observeer hun gedrag en kom zo achter hun plannen en acties.”

Uit de overlevering weten wij dat de ‘moeder aller koortsen’ al zo’n 8000 jaar bekend is en geassocieerd werd met de aanwezigheid van moerassen. De term ‘malaria’, afkomstig van het Italiaanse *mal-aria* (slechte lucht) duikt in literatuur voor het eerst op in 18<sup>e</sup> eeuw. Tot ruim 100 jaar geleden was de verwekker van malaria onbekend en dacht men de ziekte op te lopen door het drinken van water of het inademen van lucht afkomstig uit het moeras. Onze Linnaeus dacht dat moerasklei de oorzaak was. Maar na Van Leeuwenhoek's ontdekking van de microscoop lag een bacterie als boosdoener voor de hand. *Bacillus malariae* werd dan ook spoedig gevonden in het bloed van konijnen na injectie van moeraswater. Dit had echter allemaal niets met de echte verwekker van malaria te maken. De malariaparasiet werd uiteindelijk in 1880 voor het eerst waargenomen door de Franse arts Laveran in het bloed van een soldaat in Algerije. De eerste speculaties over de betekenis van de mug voor de verspreiding van malaria kwamen in 19<sup>e</sup> eeuw. Pas in 1897 liet Ross zien dat de overdracht van vogelmalaria via de mug liep. Ongeveer tegelijkertijd vonden Italianen dat ook humane malariaparasieten zich ontwikkelden in muggen. Een felle strijd volgde over de claim op deze ontdekking, waarbij Ross aan het langste eind trok en in 1902 alleen de Nobelprijs ontving. Plasmodiumparasieten komen ons lichaam binnen via injectie van geïnfecteerd muggenspeeksel en verschuilen zich direct in levercellen voor rijping en deling. Na een kleine week springt de geïnfecteerde levercel open en werpen de parasieten zich in de bloedbaan om in een paar seconden rode bloedcellen (RBC's) binnen te dringen. RBC's worden als broedkamer gebruikt voor zich asexueel vermeerderen de parasieten. Na twee etmalen barsten RBC's open en wordt een twintigtal nakomelingen geboren die opnieuw RBC's infecteren. Vrijgekomen uit rode bloedcellen veroorzaken de parasieten malariaklachten met koorts en griepachtige verschijnselen. Bij de kwaadaardige *Malaria tropica*, veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*, kunnen geïnfecteerde RBC's de bloedvaten van organen en met name de hersenen verstoppen. Ook gaan veel RBC's verloren en kan bloedarmoede ontstaan. Hersenmalaria en ernstige anemie zijn de meest gevreesde complicaties van *Falciparum malaria*.

Een kleine fractie in het bloed transformeert tot mannetjes- en vrouwtjesparasieten. Slechts wanneer deze seksuele vormen worden opgenomen door een bloedzui-gende mug vindt bevruchting in de muggenmaag plaats. Na succesvolle paring verschijnen zogenaamde sporozoiëtvormen in de speekselklier. Vrouwtjesmuggen nemen om de paar dagen een bloedmaal en injecteren enkele tientallen sporozoiëten in het nieuwe slachtoffer. Op deze wijze verspreidt de parasiet en de ziekte zich in de humane populatie.

### Het slagveld

Er is meer malaria dan ooit in de geschiedenis, maar in de USA en in Europa komt de ziekte niet meer voor. De wereldwijde malariacampagne van de WHO van 1965-1969 leidde tot uitroeiing van endemische malaria in onze streken. Het laatst geregistreerde geval in Nederland dateert van 1959 terwijl er in 1945 nog een epidemie van 10.000 gevallen in Zaanwijk optrad.

Deze WHO-campagne, gebaseerd op DDT-spraying en gebruik van het antimalaria-middel chloroquine leidde in enkele gevallen tot spectaculaire teruggang van malaria zoals bijvoorbeeld in Sri Lanka, Brazilië en Madagaskar, waar malaria nagenoeg verdween. Op het Afrikaanse continent sorteerde dit geen enkel effect door het enorme Anophelesreservoir. Uiteindelijk werd het programma gestopt toen zich resistentie ontwikkelde tegen DDT.

Door een verruimd ecologisch beleid bestaat in Nederland in sommige segmenten van de samenleving bezorgdheid over terugkeer van de malariamug, en dus ook de endemische malaria. In een onderzoek dat wij uitvoeren samen met Willem Takken van de LUW zijn inderdaad larven van anophelesmuggen gevonden in de uiterwaarden van de grote rivieren, maar het hoge niveau van onze gezondheidszorg zal er voor zorgen dat er geen voldoende aantal parasietdragers zal zijn voor terugkeer van endemische transmissie. Het zal dus blijven bij importmalaria. Dit zijn ruim 400 geregistreerde gevallen per jaar en een enkel sterfgeval bij een reiziger. Voor bestrijding van malaria was gedurende 300 jaar, tot de Tweede Wereldoorlog, alleen de schors van de cinchonaboom uit Peru beschikbaar met als werkzame stof kinine. De Nederlanders verwierven een wereldmonopolie door aanleg van grote plantages op Java. Daar kwam een einde aan door de Japanse bezetting in de Tweede Wereldoorlog.

Andere antimalariadrugs waren vooral producten van de oorlogsindustrie. In de Tweede Wereldoorlog ontwikkelden de Amerikanen chloroquine en de Engelsen paludrine. De Vietnamoorlog leverde nog eens mefloquine op. Uit een totaal van 1223 nieuwe geneesmiddelen die werden ontwikkeld tussen 1975 en 1996, kwamen slechts 3 nieuwe antimalariamiddelen voort. Een pijnlijk klein aantal voor een ziekte waar een derde van de mensheid aan bloot staat. Hoe komt dit? Met de afstoting van koloniën verdween de interesse in tropische ziekten, en dus ook malaria, ongeveer 25 jaar voor het einde van het vorige millennium. De situatie was toen echter volledig uit de hand gelopen. Belangrijkste reden daarvoor was de ontwikkeling van resistentie tegen chloroquine. Na bijna 30 jaar gebruik trad in Afrika vanaf eind jaren 70 een snelle toename van resistentie op, met catastrofale gevolgen, die echter in de luwte van het wereldnieuws bleven. Het aantal ziekenhuisopnames en dodelijke slachtoffers groeide in de jaren '80-'90 met een factor 2-3. In Kinshasa steeg in 4 jaar het aantal kinderen met malaria van 30% naar 56% van alle ziekenhuisopnames. Daarmee steeg dus de belasting van de Afrikaanse gezondheidszorg door malaria met een factor 3. De grootste malaria-epidemie ooit voltrok zich in Ethiopië in 1992 toen 20.000 mensen stierven in enkele maanden. In 1990 overleden meer mensen aan malaria dan in 1960, en dit niet alleen vanwege de groeiende wereldbevolking.

### Niet alleen medische maar ook economische gevolgen

De invloed van gezondheid op economische ontwikkeling, altijd een ondergeschoven kindje, werd recentelijk door macro-econoom J. Sachs belicht. Malaria blijkt een belangrijke onafhankelijke factor die armoede bevordert en in stand houdt. Malaria heeft Afrika mogelijk een valse handelsstart gegeven. Mondiaal was handel tussen malaria- en niet-malariagebieden lange tijd minimaal en beperkte zich in Afrika tot de kuststroken. De ontsluiting van Afrika in het midden van de 19e eeuw werd, post of propter, pas een feit toen voldoende kinine beschikbaar kwam. Of zoals rond 1850 Ranavalona III, koningin van Madagaskar het zei: “*tazo*” en “*hazo*”, respectievelijk koorts en oerwoud, vormen de beste bescherming voor ons koninkrijk. Het begint nu tot de rijke landen door te dringen dat malaria mede verantwoordelijk is voor de blijvende armoede op het Afrikaans continent, dat 90% van de mondiale malariasterfte draagt. Per dag sterven ruim tweeduizend vooral jonge

Afrikaanse kinderen en zwangere vrouwen aan *Malaria tropica* en per dag ontstaan ruim een miljoen nieuwe klinische gevallen. En als er niets wordt gedaan zal dit aantal in 20 jaar zijn verdubbeld. Als zodanig drukt malaria de economische en opleidingsprestaties. Schoolverzuim van Kenyaanse kinderen door malaria is 11% op de lagere scholen. 600.000 kinderen in Afrika krijgen jaarlijks hersenmalaria waarvan jaarlijks ongeveer 100.000 restverschijnselen overhoudt, waaronder leerstoornissen. Een op de 4 overleden jonge kinderen in Afrika is dodelijk slachtoffer van malaria. Er bestaat een sterke relatie tussen kindersterfte en hoge geboorteaantallen. Ouders stemmen het geboortecijfer af op het aantal gewenste kinderen dat zal overleven. Maar veel kinderen remmen de arbeidsbijdrage van de vrouw en verminderen de investeringen in het individuele kind. Een kind dat in het derde levensjaar overlijdt is voor het gezin niet alleen een emotionele, maar ook een economische schadepost.

Landen met endemische malaria zijn niet alleen armer, maar vertonen tevens een 6 maal lagere economische groei per hoofd van de bevolking. En armoede bevordert weer malaria omdat er geen geld kan worden besteed aan behandeling en preventie. Waar malaria gedijt, bestaat armoede. Hierdoor ontstaat een toenemende kloof tussen arme en rijke landen, met alle gevolgen van dien.

### Hoe nu verder? Het beleid

Het huidige Nederlandse beleid is gericht op zorgverbetering voor de zwakste groepen en de armste landen, die worstelen met implementering van operationele kanten gezondheidszorg. Beleid en uitvoering worden bepaald door de lokale vraag. Dit is een humaan en politiek correct uitgangspunt voor een land met een koloniaal verleden, maar in mijn optiek geen voldoende bijdrage aan een oplossing op termijn. Dit is dweilen met de kraan open en uiteindelijk toch verzuipen omdat er onvoldoende kennis is en onvoldoende gereedschap voor langetermijncontrole; er zijn te weinig goedkope antimalariamiddelen en geen malariavaccins.

Met het verlies van onze koloniën daalde de prioritering en budgettering van door Nederland gefinancierd tropenonderzoek. Expertise op het gebied van tropische infectieziekte brokkelde af in Nederland tot kleine geïsoleerde kennis-eilandjes. En door de nog immer niet geluwde universitaire bezuinigingsstorm zijn die kwetsbaar.

Dit is bepaald geen aantrekkelijk carrièreperspectief voor jonge academici, en dat wordt gevoeld. Wat in de tropen niet wordt opgebouwd dreigt nu ook op Nederlandse bodem te verschromen. Tot op de huidige dag staat de Nederlandse expertise op het gebied van malaria op onderdelen op een voortrekkerspositie: internationaal erkend maar stiefmoederlijk behandeld in eigen huis. Een mogelijk lichtpunt is het landelijke beleidsinitiatief TOPIZ voor meer politiek en maatschappelijk draagvlak ter bestrijding van infectieziekten in het algemeen, en ook met aandacht voor internationale problematiek.

Resultaatgerichte samenwerking met gedeelde verantwoordelijkheid tussen Noord en Zuid is de weg voorwaarts. In mijn optiek is in de tropen niet alleen klinische zorg maar ook onderzoek, noodzakelijk. Of zoals de vroegere prime minister Nehru van India zei: *“Because we are a poor country, we cannot afford NOT to do research.”* Toegepast en fundamenteel onderzoek door lokale experts voor lokale vraagstellingen maar van internationaal niveau zal het wervend vermogen verbeteren en ook de gezondheidszorg. Maar de beste Afrikaanse onderzoekers zitten nu vaak in het Noorden en zij gaan niet terug naar huis als de werkomstandigheden daar niet verbeterd worden. Opbouw van infrastructuur, onderzoekscultuur en goed financieel management horen daarbij.

Naar mijn mening is het scheppen van een langdurige samenwerking met enkele zorgvuldig gekozen instituten die ingebed zijn in de gezondheidszorg, opleiding en onderzoek van de regio de beste investering. Hierbij moet goed worden opgelet dat geen eenzijdige afhankelijkheid ontstaat. Door uitwisseling van onderzoekers snijdt het mes aan twee kanten: kennisopbouw in landen waar de problemen zijn (opdat daar de braindrain stopt) en onderzoekers uit het Noorden die vraagstellingen uit het veld hier verder aanpakken.

Voor concreet resultaat zou Nederland zich, naar mijn idee, het best kunnen richten op landen met voldoende stabiliteit en op streken met economische potentie in de vorm van toeristengebieden, havens, hoogwaardig agrarisch gebied of kostbare mijnstreken. Dus niet kiezen voor de armste landen of die waar de meeste NGO's zitten.

Malaria komt voor in arme gebieden maar malariabestrijding is zelf ook armlastig. De hoeveelheid geld die nu aan malaria wordt gespendeerd zou eigenlijk de afronding moeten zijn van de miljarden die nodig zijn. Er is zeker 30 keer meer geld

voor onderzoek en productontwikkeling nodig dan de tot nu toe beschikbare 100 miljoen US \$ per jaar. Dat is slechts een fractie van de bedragen die aan andere belangrijke ziekten als diabetes, kanker of AIDS worden besteed.

Een bemoedigende ontwikkeling is de uitbreiding van publieke fondsen. Een probleem is de vrijwel volledige afwezigheid van industriële investeringen. Grote farmaceuten zijn terughoudend omdat geen winstgarantie bestaat. Het *National Institute of Health* in de VS heeft niet langer gewacht en 3 jaar geleden zelf een aparte unit gebouwd voor de productie van malariavaccins. De Europese Unie stimuleert samenwerking van onderzoeksgroepen in consortia en heeft het *European Malaria Vaccine Initiative* geïnstalleerd voor de productie en het testen van vaccins. Als vervanging voor de private ondernemingen wordt gezocht naar een soort publieke ‘Europese Malaria Multinational’, een complex juridisch concept.

Een nog ambitieuzer Europees initiatief ligt in het verschiet, waarbij een samenwerkingsverband wordt aangegaan met Afrikaanse centra voor de *Poverty Related Diseases*: malaria, tbc en AIDS. Een krachtige Nederlandse profilering in deze politieke arena is gerechtvaardigd en gewenst.

### Maar nu ten aanval

Meester Sun: Een koning in het oude China vroeg zijn arts wie het meest bedreven was in de geneeskunst. Hij antwoordde:

“Mijn oudste broer kent de ziel van de ziekte en verwijdert deze voordat deze vorm krijgt. Hij geneest de ziekte in zijn minuscule vorm zodat zijn naam zich niet verspreidt. De beste aanval is die waarbij de tegenstander zich niet weet te verdedigen; verschijn op het moment dat je niet wordt verwacht en zij ongeprepareerd zijn.”

Met welke wapens kunnen wij de parasiet verrassen?

- Effectieve en goedkope geneesmiddelen. Maar controle met antimalariamiddelen alleen, zal zeer moeilijk zijn, zelfs als het te beperkte areaal zal worden uitgebreid. Resistentie-ontwikkeling zal niet in de hand kunnen worden gehouden door onjuist gebruik in ontwikkelingslanden waar handel, voorschrift en gebruik van geneesmiddelen onmogelijk te reguleren is.



- Met insecticide geïmpregneerde bednetten om het contact tussen mens en anophelesmug te voorkomen. Een aantal grote Afrikaanse studies liet tot 50% reductie in letaliteit zien. Een geweldig succes. De huidige WHO-slogan is dan ook “iedereen onder een klamboe”. Maar het succes stagneert door groeiende resistentie tegen insecticide en marketingproblemen.
- Slechts met beschikbaarheid van een malariavaccin zal controle in veel gebieden mogelijk zijn.

Het doel van een vaccin is het geheugen van het immuunsysteem te trainen met een onschadelijk vorm of een fragment van de malariaparasiet. Wanneer vervolgens het lichaam in contact komt met de in de natuur voorkomende schadelijke parasiet kan een beschermende afweerreactie vanuit dit geheugen direct plaatsvinden en wordt ziekte of erger voorkomen. Dus voorkomen is beter dan genezen. Met een serie immunisaties induceert men bescherming die levenslang wordt onderhouden door natuurlijke infecties. In de natuur lijkt dit zo te werken, want kinderen overlijden maar volwassenen Afrikanen niet. Zij hebben na veelvuldige infectie op jonge leeftijd natuurlijke immuniteit opgebouwd.

Met dit gegeven werden in de oorlogsjaren door Amerikanen een paar honderd krijgsgevangenen (uitsluitend Duitsers en Italianen) geïmmuniseerd met 2-3 miljard formaline geïnactiveerde plasmodia. Als test voor de bescherming volgde een zogenaamde challenge, dat is een experimentele besmetting met levende parasieten. Met experimentele malaria besmetting in mensen had men al ervaring vanwege de syfilis. Hoe zit dat?

De periode voor de Eerste Wereldoorlog was intellectueel, artistiek maar ook seksueel nogal avontuurlijk, wat leidde tot een sterke toename van het aantal syfilisgevallen. Als behandeling tegen van syfilis had men bedacht dat warmtetherapie misschien wel zou kunnen werken, omdat de bacterie slecht gedijt bij hogere temperaturen. In 1917 startte Julius Wagner von Jauregg injecties met *Plasmodia*, die hij na enkele koortsaanvallen, afkapte met kininebehandeling. Het resultaat was dat milde gevallen inderdaad verbeterden. Dit was de start van de malariatherapie in Europa en de VS. Er volgden tienduizenden patiëntenbehandelingen tussen 1922 en 1950. Von Jauregg kreeg de Nobelprijs in 1927.

Bij de eerder genoemde challenges na immunisatie door met formaline behandelde malariaparasieten bleek niemand beschermd. Dit betekende geen verdere financiering. Maar eind jaren 60 kwam er opnieuw geld voor vaccins beschikbaar. Ditmaal voor experimenten met geïnfecteerde muggen die radioactief waren bestraald. Het idee was dat de bestraalde parasieten in de muggen nog wel leefden, maar zich niet meer in de mens zouden kunnen vermeerderen. De door de bestraling verzwakte parasieten zouden zich nog maar gedeeltelijk in de lever ontwikkelen, maar niet in staat zijn een bloedinfectie en dus ziekte te veroorzaken. Dat bleek ook inderdaad het geval te zijn. Na een lange serie muggenbeten bleken de sporozöieten voldoende prikkels op te leveren voor het immuunsysteem. Bij een challenge bleken alle vrijwilligers beschermd te zijn, echter alleen na de beten van 1000 bestraalde muggen. Een mega prikaccident dus. Maar het principe werkte! Leuk voor in het lab maar niet haalbaar voor industriële toepassing. Maar er kwamen andere opties.

In de jaren tachtig kwam de opmars van de moleculaire biologie en werd groot-schalige en goedkope productie van losse eiwitten mogelijk. Als nu een paar belangrijke plasmodiumeiwitten alleen of in combinatie zouden worden ingespo-ten, had je als het ware een stukje parasiet dat genoeg was voor opwekken van bescherming, was de gedachte. Dit schiep verwachtingen, die ook door een aantal prominente malaria-onderzoekers krachtig werd gevoed. In 1990 zou het vaccin realiteit zijn.

Een typisch geval van amateuristische overmoed. Men had namelijk nog geen benul welk eiwit de juiste kandidaat was; van slechts een paar willekeurige eiwitten wist men dat zij in vitro of in diermodellen enige potentie hadden, maar over het effect op de mens was niets bekend. Bovendien werd de complexiteit van industriële productie en uitvoering van grootschalige klinische trials zwaar onderschat. Illustratief was de gang van het Spf66-vaccin van de Columbian Patarroyo. Ondanks een veelbelovende start bleek na negen trials en bijna 10.000 geïmmuniseerde vrijwilligers dit vaccin uiteindelijk niet effectief te zijn. Toen ook andere resultaten tegenvielen, daalde het enthousiasme en dus het geld voor vaccins opnieuw.

Intussen bleven tientallen recombinant-eiwitten in de preklinische fase hangen. Slechts één grote farmaceut waagde zich actief aan de malariavaccins. Het door

dat bedrijf ontwikkelde RTS,S-vaccin is op dit moment het beste en biedt gedeeltelijke bescherming voor enkele maanden.

#### Waar liggen de uitdagingen anno 2003?

- Formulering van de huidige vaccinkandidaten. Doel is oproepen van een beschermende immuunrespons. De gewenste kwaliteiten van de immuunrespons hangen af van levensstadium van de parasiet waarmee wordt gevaccineerd.
- Voor leverstadium vaccins zijn T-cellen en cytokinen nodig; voor sporozoïeten, a-sexuelen en sexuele stadia zijn antistoffen nodig. De details van deze immuunrespons zijn echter nog onvoldoende bekend. Voor inductie van de gewenste immuunreacties is juiste presentatie van het antigeen- en adjuvantiegebruik van groot belang. Voor een groot deel is dit nog *trial and error*.
- Keuze van nieuwe vaccinkandidaten. De vaccins die we nu hebben zijn min of meer toevallig gevonden. De genetische kaart van *Plasmodium falciparum* (Pf) is nu bekend en een systematische zoektocht naar andere c.q. betere kandidaten is nu mogelijk en gewenst.
- Het industriële productieproces: GMP-productie en kwaliteitsbewaking volgens industriële normen is door het beperkt aantal vaccins tot nog toe een relatief onontgonnen gebied. Uitbreiding van allianties met biotechnologische bedrijven en farmaceutische industrieën is onontbeerlijk voor voortgang.
- Capaciteit voor klinische trials in Europa en vooral in Afrika, waar vaccins in mensen kunnen worden getest. Tot nu toe zijn 4 Europese centra actief in het testen van vaccins, waaronder het UMC St Radboud. Zo'n 7 Afrikaanse landen hebben nu 1 of maximaal 2 centra voor klinische trials. En dat is veel te weinig. De belangrijkste vraag is altijd, wat doet dit product in de mens? Dit is cruciaal voor de complexe besluitvorming omtrent het verdere beleid met de verschillende producten.

#### Hoe verder aan de KUN?

Met bovengenoemde uitdagingen is onze vakgroep volop aan de slag. Spin in het web van al deze activiteiten is de faciliteit voor muggen- en parasietenkweek op het Centraal Dieren Laboratorium. Deze unit drijft op een team van zeer ervaren

medewerkers en werd de afgelopen 10 jaar succesvol gerund door onze wel zeer recente ex-medewerker Wijnand Eling.

De moeder aller vaccinkandidaten voor MP is al bijna 20 jaar het Pfs48/45-eiwit, dat voorkomt op de membraan van seksuele stadia. In de jaren tachtig werd onder aanvoering van Meuwissen en Ponnudurai aangetoond dat toevoeging van Pfs48/45-antistoffen aan een muggenbloedmaal de seksuele ontwikkeling, en daarmee het ontstaan van geïnfecteerde muggen, volledig blokkeren. Recentelijk werden in samenwerking met LUMC Parasitologie parasieten gemaakt waaruit het Pfs48/45-gen experimenteel was verwijderd. Onomstotelijk werd vastgesteld dat Pfs48/45 betrokken is bij de koppeling van mannetjes- aan vrouwtjesparasieten. Daarmee is Pfs48/45 de achilleshiel van de parasietenparing.

Maar er is méér, want dit eiwit blijkt te behoren tot een hele familie van eiwitten met een zogenaamd 6-Cys-motief. Vanuit onze vakgroep zet Ben van Schaijk zich in om de biologische functie van de andere familieleden in de seksuele cyclus te ontrafelen.

Het Pfs48/45-gen werd begin jaren 90 door de vakgroep Moleculaire Biologie aan deze universiteit gesequenced en tot expressie gebracht. Sindsdien wordt geworsteld om het weerbarstig eiwit in de natuurlijke vouwing te krijgen en houden. Kort geleden lukte het team van Henk Stunnenberg hierin voortgang te boeken met expressie van juist gevouwen eiwitfragmenten. Will Roefen zal proberen aan te tonen dat deze fragmenten de gewenste transmissieblokkerende antistoffen induceren. In parallel kijkt Rob Hermsen samen met onze Groningse collega's of een mucosale immunisatieroute perspectieven biedt. Dit alles in aanloop naar de klinische productie- en testfase.

#### Nieuwe vaccinkandidaten

"We, and all other animals, are machines created by our genes", aldus Richard Dawkins. Het genoom van mens, muis, malariamug en malariaparasiet zijn nu bekend en openen een enorm veld van onderzoek met grote kansen op de ontdekking van nieuwe geneesmiddelen en vaccins.

Zijn de huidige vaccinkandidaten de enige en juiste? We moeten aannemen dat in de rigoureuze testfase het merendeel van de producten om uiteenlopende redenen

zal afvallen. Dus zijn meer kandidaten nodig. Hoeveel zijn er in principe?

Pf heeft ruim 5300 genen, die coderen voor tenminste evenzoveel eiwitten. Aardig detail hierbij is dat de parasiet voor deze codekraak destijds geïsoleerd en opgekweekt werd in Nijmegen. Deze parasiet stamt uit de jaren 80 en was afkomstig van een malariapatiëntje uit de Haarlemmermeer dat nooit buiten Nederland was geweest. Een typisch geval van luchthavenmalaria, waarbij een meegereisde tropenmug op strooptocht ging in de buurt van Schiphol.

Het genoom is te vergelijken met een telefoonboek met codes, zonder de achtergrond en relaties van de abonnees te kennen. Van heel veel abonnees weten we überhaupt niet wat ze doen. De volgende stap is dan ook de inhoud van dit telefoonboek te koppelen aan de telefoonverbindingen op enig moment in de tijd. Zo kun je achter afspraken en activiteiten komen van de abonnees, of anders gezegd: achter de biologische functies en interacties van de eiwitten. Door informatie van het genoom te koppelen aan het aanwezige eiwitprofiel, het proteoom, op enig moment in de parasitaire cyclus, kun je erachter komen welke eiwitten op een bepaald moment belangrijk zijn. Een voorproefje hierop werd genomen in samenwerking met de groep van Henk Stunnenberg door de eerste proteoomanalyse van de seksuele stadia van Pf.

Met deze ingrediënten bevindt malaria en ook Nijmegen zich in *scientific pall position*. De verwachtingen zijn hooggespannen. En terecht. Maar laten we de boog niet te snel opspannen. Kostbare investeringen in apparatuur en menskracht zijn nodig om daadwerkelijk tastbare resultaten te verkrijgen. Deze race is geen sprint maar een marathon.

### Klinische trials

In de ontwikkelingsfase van vaccins komt een moment dat het product in mensen getest zal moeten worden. Gezien de strenge kwaliteitseisen aan het product en de trials beginnen de kosten aanzienlijk op te lopen. Voor het verkrijgen van inzicht in veiligheid en werkzaamheid volgen klinische vaccinstudies, een stapsgewijs proces naar steeds omvangrijker testgroepen.

In de eerste fase wordt de veiligheid van het vaccin en de immuunrespons in een kleine groep van gezonde vrijwilligers onderzocht. Daarna volgen tweede-fase-

trials waarbij de bescherming door het vaccin wordt getoetst door een experimentele malaria-infectie uit te voeren bij gezonde vrijwilligers.

Tot voor 3 jaar werden dergelijke trials alleen in de VS uitgevoerd. Enkele jaren geleden zijn wij als eerste in Europa begonnen met experimentele besmetting door geïnfecteerde muggen van gezonde vrijwilligers. Dit systeem, in combinatie met de door ons ontwikkelde RTQ-PCR, voor zeer gevoelig bepaling van de parasitemie, geeft ons een krachtig en veilig model in handen voor de bepaling van vaccineffectiviteit en voor bestudering van de vroegste immunologische reacties bij natuurlijke infecties.

In 2001 werd het Centrum voor Klinische Malaria Studies (CCMS) in het UMC geopend. Een eerste-fase-trial werd inmiddels met succes afgerond. Door het team van Rob Hermsen en Denise Telgt zal over enkele maanden een door het primaten-centrum in Rijswijk ontwikkeld Nederlands vaccin worden getest. Een handjevol trials zit nog in portefeuille. Daarbij gaat het niet alleen om recombinanteiwitten, maar zijn er ook plannen voor industriële productie van de reeds eerder genoemde radioactief bestraalde sporozoiëten. Dit gebeurt in samenwerking met een firma in de VS.

### Veldonderzoek

Meester Sun zegt dat hertenjacht zonder gids altijd eindigt in de bush. Oftewel: op het terrein van de vijand zijn locale gidsen nodig. De Tropische Parasitologie in Nederland ontleent zijn bestaansrecht slechts aan intensieve samenwerking met instellingen in de tropen. Van onze kant werken Mike van der Kolk, Petra Schneider en Teun Bousema samen met instituten in Senegal, Burkina Faso en Kenia om een beter inzicht te krijgen in malariatransmissie, geneesmiddelresistentie en immuniteit. Tegelijkertijd wordt geïnvesteerd in verbetering van de expertise in deze centra. In het voorgaande heb ik getracht een beeld te geven van de complexiteit van de strijd tegen malaria. Dit is een kostbaar proces van lange adem. In onze samenleving hoor je regelmatig dat Afrika beschouwd moet worden als een *lost continent*, waar het toch maar een blijvende puinhoop is. Dat is te simpel en moreel verwerpelijk. De redenen voor de puinhopen zijn complex. Het nu rijke Westen speelt daarbij een rol. Zeker is in elk geval dat een mens vol parasieten geen werkkraft

heeft. Nieuwe en goedkope vaccins en geneesmiddelen moeten van ons komen. Malaria-onderzoek is dus nodig maar niet zaligmakend, zelfs niet aan een *katholieke* universiteit. Maar het feit alleen al dat in de 13<sup>e</sup> eeuw 17 pausen aan malaria overleden, moet een argument zijn voor Nijmeegse steun op lange termijn. *Last but not least*: onderwijs en patiëntenzorg verdienen extra aandacht om de kennisvershraling van tropische parasitosen te keren en de kwaliteit van patiëntenzorg te garanderen. Deze ziekten worden regelmatig in Nederland geïmporteerd door toenemend reis- en migratiegedrag en kunnen ernstige morbiditeit en soms letaliteit veroorzaken. Probleem is de grote diversiteit aan organismen en voor sommige de zeer lage frequentie van import. De curricula van vele medische faculteiten besteden weinig aandacht aan parasitologisch onderwijs en kennis onder artsen blijkt laag te zijn. Het blijft gissen naar de oorzaak van dit beleid, maar het is zeker onterecht gezien de grote bio-evolutionaire en medische importantie. Een kritische massa aan expertise is nodig voor onderwijs en klinische zorg, maar bezuinigingen hebben ook ons gebracht tot het kritische minimum. Met Jan Peter Verhave, die zich inzet voor onderwijs en kwaliteitshandhaving, en Pieter Beckers, die de klinische zorg coördineert, zoeken wij naar de mogelijkheden om het gewenste niveau te houden. Landelijke bundeling van nascholing en intensievere samenwerking met onze partners in de regio vormen ons beleid, maar wij drijven op kennisinvesteringen uit het verleden. Een situatie die serieuze investeringen vereist willen wij referentiecentrum blijven.

### Dankwoord

Ik dank in de eerste plaats de Treub Maatschappij voor instelling van de leerstoel en het in mij gestelde vertrouwen. Ik zal mij inzetten voor de omvangrijke problematiek van tropische parasitosen en het malariaprobleem in het bijzonder. De Faculteit Medische Wetenschappen en het bestuur van het UMC St Radboud dank ik voor het scheppen van een stimulerend klimaat voor het malaria onderzoek. Het betreft:

- langlopende steun voor de unieke malaria faciliteit op het CDL;
- behuizing in NCMLS, wat heeft geleid tot versterking van samenwerking;
- de keuze voor infectieziekten als speerpunt met het instellen van het Nijmegen University Center for Infectious Diseases (NUCI). De duidelijke poot voor tropische infectieziekten vormt een sterke basis voor een verbintenis met een klein aantal instituten in de tropen;
- oprichting van het Klinisch Research Centrum Nijmegen. Het is nodig dat snel een besluit volgt over behuizing en bezetting. Met het 6e EU-kaderprogramma met een zwaartepunt voor Poverty Related Diseases voor de deur, is er geen tijd meer voor aarzeling als wij willen profiteren.

Er zijn een paar sleutelfiguren in mijn professionele carrière:

Professor Aarden, beste Lucien,

Jij bent mijn promotor en wetenschappelijk vader en daarbij voorbeeld van onconventioneel en kritisch denken. Jij hebt mij ingevoerd in de immunologie en de fascinatie gevoed voor dit zich snel ontwikkelende vakgebied. De periode in jouw groep was cruciaal voor mijn vorming en te volgen ambities. Het is nu de basis voor mijn drijfveer om, in jouw woorden “een vinger te krijgen” achter de immunologie van malaria. Ik dank je voor je voor deze inspiratie en leerschool.

Professor Meuwissen, beste Joep,

Voorganger en parasitologische vader. Heel veel heb ik geleerd van je aanstekelijk enthousiasme en rijke kennis. Je fantastische PNG-ervaringen hebben mij de ogen voor het veldwerk geopend. Ik dank je voor de vrijheid om mijn onderzoek zelf

vorm te geven en voor het advies om een vak te leren, en wel dat van arts-microbioloog. Een goede keus omdat het opereert in de wereld van lab en kliniek. Bovendien kan ik dit vak uitoefenen in de tropen, en daar voel ik mij zeer wel bij. Met de realisatie van de malaria-unit op het CDL drijft de vakgroep nog immer op de visie en het succes dat Thivi en jij initieerden. Ik zal mijn best doen jullie erfenis te koesteren en verder te laten gedijen.

Professor Van der Meer, beste Jos,  
Steun in bleke tijden. Op kritieke momenten heb je op constructieve wijze cruciale duwtjes gegeven die mij in het zadel hielden en gericht waren op behoud van het malaria-onderzoek. Ik ben je daar, en ook voor de samenwerking die reeds resulteerde in een aantal proefschriften, zeer erkentelijk voor. Naar de toekomst kijk ik met vertrouwen uit.

Collega's van het Malaria Vaccin Platform Nederland, beste Henk, Andy en Alan,  
Het is duidelijk dat de complexiteit van dit werk het bereik van één vakgroep en zelfs van één universiteit overstijgt. Daarom werd in 1999 een strategische alliantie gesloten tussen de vakgroepen van Henk Stunnenberg en ondergetekende van de KUN, die van de Parasitologie van het Primaten Centrum in Rijswijk en het LUMC. Dit Malaria Vaccin Platform Nederland combineert moleculaire en immunologische expertise van humane malaria met die van muis- en aapmodellen. Onze samenwerking is aangenaam en effectief gezien onze *high impact*-publicaties en wervingskracht. Heren, ik verheug mij op de komende jaren.

Staf Medische Microbiologie,  
Onze vakgroep heeft vele taken. Ik dank jullie voor de ruimte die mij werd gegeven voor het onderzoek. Ik hoop dat ook ons onderwijs in de parasitologie en onze klinische dienstverlening de ruimte krijgen en houden om landelijke referentiepunten te blijven.

Medewerkers Parasitologie,  
Alle genoemde activiteiten en plannen zijn het product van onze gezamenlijkheid. Turbulent is het woord dat de afgelopen 10 jaar samenvat. De druk op ons clubje was groot. Soms krakend in de voegen hebben wij de eenheid weten te bewaren. Aanvankelijk voorzien van het sacrament der zieken en stervenden, zijn wij als Lazarus verreezen en werd deze malaria, toch ineens een belcanto met veel uitstraling binnen en buiten de KUN. Ik dank jullie oprecht voor jullie inzet en steun. Nog een uitspraak van Meester Sun voor onze malariamissie: Het vermogen om overwinningen te behalen door aanpassing aan de tegenstander wordt genialiteit genoemd. Er ligt een schone taak.

Hans, mijn broer,  
Stimulator met de visie van het grote gebaar. Jij hebt mijn blikveld verruimd, maar ik zie nog steeds geen horizon. Ik dank je daarvoor.

Cecile, mijn vrouw,  
Hoeder van alles dat niet gerelateerd is aan mijn werk. Samen hebben wij dikwijls dit dankwoord gerepeteerd: "Ondanks mijn vrouw sta ik nu op deze plek... etc". Ik dank je voor de nodige bewaking van mijn levensbalans.

Mariet, Titus en Niek, mijn kinderen,  
Vaders zijn meestal trots op hun kinderen en zo ook deze vader. Al 2 spreekbeurten over malaria op school. Jullie namen het initiatief en zo kon ik mijn onderwijsopdracht ook thuis een invulling geven. Een van jullie geeft mij nog meer eer en denkt dat ik burgemeester ben geworden en daarmee dus de eerste in de Tropische Parasitologie, waarvan acte.

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

- Breman JG. The ears of the hippopotamus: Manifestations, determinants and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* (2001); 64: 1-11.
- Desowitz RS. *The malaria capers*. Eds. Norton & Company, New York. 1991.
- Garrett L. *The coming plague*. Eds. Penguin Books. 1994.
- Greenwood B & Alonso P. Malaria Vaccine Trials. In: *Chemical Immunology*. 2nd edition. Ed. Perlmann P & Troye-Blomberg M. Karger: Basel (2002) 80: 366-395.
- Lasonder E, Ishihama Y, Andersen JS, Vermunt AM, Pain A, Sauerwein RW *et al.* Analysis of the Plasmodium falciparum proteome by high-accuracy mass spectrometry. *Nature*. (2002);419:537-542.
- Richie T and Saul A. Progress and challenges for malaria vaccines *Nature Insight* (2002) 415: 694-701.
- Sachs J and Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature Insight* (2002); 415: 680-685.
- Sauerwein RW and Eling W In: *Chemical Immunology*. 2nd edition. Ed. Perlmann P & Troye-Blomberg M. Karger: Basel (2002) 80: 188-204.
- Sauerwein RW. Editorial: Malaria investments and activities: It is now! or never? *Trop Med Int Health* (2002); 12: 1009-1011.
- Sun Tzu. *The art of war*. Eds. Shambala Boston/ London. 1988.
- Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R & Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and public-health policy failure. *Lancet* (2002) 359, 2188-2194.
- Verhave JP. The disappearance of Dutch malaria and the Rockefeller Foundation. *Parassitologia* (2000); 42: 111-115.
- Yamey G. Editorial: Global campaign to eradicate malaria. *BMJ* (2001) 322: 1191-1192.