

# Algemeen medische informatie

## Malaria

Malaria is in ons land niet meer endemisch. Maar jaarlijks lopen zo'n 750 landgenoten de ziekte elders op. Slechts één derde van die gevallen wordt aangegeven. Niet altijd is de patiënt of zijn arts(en) zich ervan bewust dat malaria de oorzaak van klachten zou kunnen zijn die vaak pas geruime tijd na thuiskomst opspelen. Hoofdpijn, koorts, braken en diarree zijn symptomen die in ons land niet meteen aan malaria doen denken, tenzij anamnestic een recent verblijf in endemische gebieden aangegeven wordt. Vervolgens optredende geelzucht kan de diagnose nader brengen. Het laboratorium geeft de definitieve uitslag. Nog maanden na terugkomst kunnen de verschijnselen van malaria zich openbaren. Jaarlijks overlijden één of meer Nederlanders aan deze ernstige infectieziekte.

### Epidemiologie

Zo'n 2 miljard mensen, ruim één derde van de wereldbevolking, wonen in gebieden waar ze malaria kunnen oplopen. Ongeveer 300 miljoen van hen hebben de malariaparasiet daadwerkelijk onder de leden; circa 100 miljoen mensen lijden aanmerkelijk onder de verschijnselen. Jaarlijks overlijden 1 tot 2 miljoen mensen aan de gevolgen van malaria, veelal in Afrika en onder de slachtoffers zijn veel (jonge) kinderen. Belangrijke doodsoorzaak is hersenmalaria, die vooral veroorzaakt wordt door de meest gevreesde vorm, malaria tropica.

De mate waarin malaria heerst is afhankelijk van het voorkomen van voldoende geschikte muggen ter overbrenging van de malariaparasiet van mens tot mens en van het aanwezig zijn van voldoende mensen met malariaparasieten in hun bloed. Er is sprake van een kritische dichtheid van deze populaties. Verschuivingen in een of beide van deze factoren geeft toe- of afname van malariagevallen.

Uiteraard zijn vooral tropische landen potentiële malaria-landen, omdat veel soorten van de malariamug (*Anopheles*) goed gedijen bij warme temperaturen. Vooral de overbrengers van de ernstigste vormen van malaria zijn gebonden aan hogere temperaturen. Gezien de toenemende stroom vakantiegangers naar die streken, en de vaak zorgeloze wijze waarmee malariaprofylaxe benaderd wordt, dienen we rekening te houden met een toenemend aantal importgevallen.

### Verwekker, verschijnselen, therapie

De malariaparasiet is een protozoa, *Plasmodium* genaamd, waarvan zo'n 200 soorten bestaan. Pathogeen voor de mens zijn, in volgorde van ernst, *P.vivax* en *P.ovale*, *P.malariae* en *P.falciparum*. De eerste twee veroorzaken de zogenoemde 'anderdaagse koorts' (koortspieken op dag 1, 3, 5 etc.), *P.malariae* veroorzaakt 'malaria quartana' (koortspieken op dag 1, 4, 7, etc.) en de laatste geeft een onregelmatig koortspatroon en is het gevaarlijkst: 'malaria tropica'.

De vector (*Anopheles*) verwerft de parasiet door het steken van een geïnfecteerd mens. De vrouwelijke mug steekt in de avond of nacht. Wanneer zij bloed met plasmodia verkregen heeft, doorloopt de parasiet een deel van zijn cyclus in haar lichaam en belandt in haar speekselklieren. Bij haar volgende bloedmaal kan de parasiet dan in ander mens terecht komen. Dat kan vreemd lijken omdat de mug immers bloed zuigt, het-

geen eenrichtingsverkeer mens-mug schijnt in te houden. Maar het verwerven van bloed is voor de mug een hachelijk avontuur dat zo efficiënt mogelijk moet verlopen en in een fractie van een seconde beëindigd moet kunnen worden. Daartoe spuit zij eerst met haar speeksel stoffen in die de huid verweken, de bloedvaten verwijden en stolling van het bloed tegengaan. Daarbij kunnen de plasmodia in ons bloed komen.

Spoedig na aankomst zijn de plasmodia uit het bloed verdwenen; ze hebben een heenkomen gezocht in de lever. Daaruit komen ze na dagen, weken of maanden vrij en begeven zij zich naar de erythrocyten. Ze breken de rode bloedkleurstof af en verteren de componenten ervan. Vrijwel gelijktijdig verlaten zij in grote aantallen de uiteenvallende erythrocyten en de toxische stoffen die daarbij vrijkomen veroorzaken een koortsgolf. Behalve bij de 'malaria tropica', vertoont de koorts een regelmatig patroon. De bloedafbraak leidt tot een ander symptoom: anemie. Malaria is een van de belangrijkste oorzaken van bloedarmoede in de wereld. Verder zwelt de milt tot grote omvang (splenomegalie); ook is er vaak hepatitis.

Een patiënt met ernstige malaria, met name door *P.falciparum*, kan behalve met anti-malariamiddelen, ook behandeld worden met wisseltransfusies. Deze brengen het percentage erythrocyten met parasieten omlaag, corrigeren de anemie en verdunnen de toxische stoffen.

### Preventie en profylaxe

Zonder muggensteek geen malaria! Dat klinkt niet alleen simpel maar in veel opzichten is het ook simpel. In endemische gebieden doet men er goed aan vanaf de schemering armen en benen te bedekken. Slapen onder een klamboe is heel verstandig; deze kan geïmpregneerd zijn met insecticiden. De huid kan men insmeren met insectenwerende stoffen. Ook muskietengas voor de ramen is nuttig. Naast deze meer individuele zijn er collectieve maatregelen. De mug bevestigt haar eieren aan waterplanten op het raakvlak water-lucht; de larven (waterjuffers) hangen aan het wateroppervlak. Het droogleggen van moerassen is vroeger vaak effectief gebleken, hoewel zulke drastische oplossingen tegenwoordig toenemende weerstand uit ecologische hoek zullen ondervinden. Verontreiniging van het aquatische milieu – hoe ongewenst ook vanuit andere opzichten – is soms gunstig ten aanzien van malaria. Eutrofie geeft meer kroos, hetgeen de muggenkroost hindert; landbouwgif en insecticiden in het water hinderen eveneens.

Vanaf onheugelijke tijden is gezocht naar middelen die, ook na blootstelling aan muggenbeten, de ziekte zouden verhinderen. In de zeventiende eeuw ontdekte men in Zuid-Amerika de kinabast, bij de plaatselijke bevolking overigens niet als medicijn in gebruik. Kina-producten en afgeleiden ervan zijn in de laatste paar eeuwen zeer effectief gebleken tegen het ontstaan van malaria en bij de genezing van de kwaal. In de vorige eeuw is kina door Nederlanders naar Indonesië gesmokkeld, waar de boom zeer goed bleek te gedijen. Spoedig kwam vrijwel de hele wereldproductie uit de Gordel van Smaragd. De Japanse bezetting van de archipel in 1941 gaf de geallieerden kopzorgen. Immers, een belangrijk deel van W.O. II speelde zich af in malaria-gebieden. Dit gaf een heftige impuls aan de ontwikkeling van nieuwe anti-malariamiddelen.

## Moderne profylactische middelen

Er zijn drie groepen van profylactische middelen. De eerste zijn de foliumzuurantagonisten, waarvan proguanil (Paludrine®) de bekendste is. Het middel wordt gebruikt vanaf het vertrek tot 4 weken na terugkomst. Bijwerkingen betreffen vooral zweertjes in mond en keel en maag-darmklachten. Deze groep wordt vaak gecombineerd met de tweede, de 4-aminochinolinederivaten. Bekende middelen daarin zijn (hydro)chloroquine, structureel verwant aan kinine. In sommige gebieden is de resistentie tegen deze middelen zo wijd verbreid dat combinatie met de eerste groep nodig is. Bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen en huidreacties, daarnaast o.a. ook gezichtsstoornissen en netvliesafwijkingen. Ook bij de tweede groep geldt innemen tot 4 weken na het verlaten van endemische gebieden.

De derde groep, die van de 4-aminochinolinemethanolderivaten, is ook aan kinine verwant. Bekendste vertegenwoordiger is mefloquine (Lariam®) dat tegenwoordig zeer kritisch bekeken wordt. Het werkingsmechanisme is nog onbekend; bij een lange halfwaardentijd (11-37 dagen) geeft een wekelijkse toediening een evenwichtige spiegel. Het moet ook worden ingenomen tot 4 weken na terugkeer. Er worden nogal wat ernstige bijwerkingen aan het middel toegeschreven, waaronder zelfs van psychiatrische aard. Diverse onderzoeken leidden ook bij meta-analyse niet tot een duidelijk beeld in hoeverre de bijwerkingen van deze derde groep die van de eerste twee overtreffen. Ernstige psychiatrische stoornissen (psychosen) lijken beperkt tot 0,1 promille van de gebruikers, maar angsttoestanden en nachtmerries lijken significant meer bij hen voor te komen. Van invloed is echter ook de grote aandacht voor mefloquine in de media en het feit dat profylaxe door gezonde personen geslikt wordt, die bijwerkingen minder tolerabel vinden dan patiënten. Men kan met mefloquine beginnen drie weken voor vertrek; dan kunnen op tijd onacceptabele bijwerkingen onderkend worden en andere middelen worden voorgesteld.

In ontwikkeling zijn preparaten uit de eenjarige alsem die in China al eeuwen als anti-malariamiddel gebruikt wordt (Qing Hao Su). De hoop bestaat dat bij verdergaande resistentie-ontwikkeling deze middelen een alternatief bieden.

Vaccinatie zou zeer gewenst zijn omdat steeds meer muggenpopulaties resistent worden tegen insecticiden en de plasmodia resistentie ontwikkelen tegen de profylaxe, vooral tegen de tweede groep. De ontwikkeling van een vaccin wordt ernstig gehinderd door de grote hoeveelheid antigenen die de plasmodia presenteren (pas een deel is bekend) en de antigene variatie. Dat laatste fenomeen hindert ook de ontwikkeling van bijvoorbeeld vaccins tegen HIV: steeds weer andere delen van het genoom bepalen de oppervlakkige antigenen, ofwel het 'jasje' waarin het micro-organisme zich hult. Zo hollen de door ons gevormde antistoffen steeds maar achter de feiten aan.

## Malaria in Nederland

Pas in 1970 is ons land door de WHO malaria-vrij verklaard. Dit klinkt menigeen vreemd in de oren, omdat de ziekte tegenwoordig zozeer met de tropen geassocieerd wordt. Maar diverse Anopheles-soorten c.q. plasmodia kunnen in gematigde streken goed gedijen mits de omstandigheden gunstig zijn. Weliswaar was onze lokale plasmodium niet zo virulent, maar

bij hoge incidenties was de mortaliteit toch aanmerkelijk. Vooral in de provincies Holland en Zeeland was malaria in de zeventiende en achttiende eeuw berucht. In deze eeuw was er direct na W.O. II (1946) nog een forse epidemie in Noord-Holland, vooral in de Zaanstreek. Vermoedelijk was het nagevoel verdwenen zijn van het vee de reden dat de lokale Anopheles de mens, als tweede keus, aanboorde.

Behalve aquatische verontreiniging is een waarschijnlijke oorzaak van het verdwijnen van de 'wisselkoorts' uit Noord-Holland het zoet worden van de sloten na de afsluiting van de Zuiderzee. Veel Anopheles-soorten gedijen het best in enigszins brak water. Kunnen we nog binnenlands malaria opdoen? Strikt theoretisch kan dat via bloedtransfusie, hoewel het onwaarschijnlijk is dat iemand met malaria bloed zal doneren. Ook kan – maar dat is nog onwaarschijnlijker – iemand met importmalaria via een geschikte mug iemand in de buurt besmetten. Maar wonderlijk genoeg: driemaal werd in de jaren tachtig malaria vastgesteld bij Nederlanders die nooit in endemische gebieden waren geweest maar gestoken waren in de omgeving van Schiphol. Muggen waren meegelift met vliegtuigen en in een warme vochtige zomer kunnen zij een tijdlang overleven. Met een actieradius van een paar kilometer kon een mug bijvoorbeeld een meisje dat met een zeilkamp mee was, malaria bezorgen op de ringvaart van de Haarlemmermeer.

Maar het zijn natuurlijk de importgevallen die de deskundigen zorgen baren. Want het blijkt dat maar een deel van de 'tropengangers' daadwerkelijk profylactische middelen toepast in het geëigende tijdschema en in de juiste doses. Vermoedelijk is ten minste de helft van de Nederlanders in endemische gebieden onvoldoende of in het geheel niet beschermd. Gezien de enorme inspanningen die wij ons binnenlands zowel individueel als collectief getroosten voor onze gezondheid, is dat gegeven absurd. De bedwinging van infectieziekten, nog altijd de grootste gesel van de mensheid, is kennelijk in ons deel van de wereld erg effectief geweest. De angst voor het opdoen van een ernstige ziekte als malaria is daardoor waarschijnlijk verminderd. Daarom is een waarschuwing op zijn plaats: de kans om dezer dagen te genezen van ernstige aandoeningen als malaria en tuberculose is gelukkig veel groter dan in de eerste helft van deze eeuw. Maar ook met moderne middelen kan niet iedere patiënt gered worden. Bovendien blijkt de diagnostiek nog al eens een lastige zaak.

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

## Literatuur

Algemene informatie:

WHITE NJ, BREMAN JG. Malaria. In: Fauci AS, Isselbacher K, et al, red. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998: 1180-1188.

WIJERGANGS LM, KAGER PA. De mug en de olifant. In: Everdingen JJE, van, ed. Beesten van mensen. Overveen: Belvedere, 1992: 97-108.

Veel recente informatie over malariaprofylaxe en bijwerkingen:

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE 1997; 141(37): 1764-1766; 1774-1778; 1783-1786.

MALARIAPROFYLAXE BULLETIN 1997. Amsterdam, oktober 1997 (Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing: tel. 020-6201829).

INFECTIEZIEKTENBULLETIN 1997; jaargang 8, nummers 11 en 12 (november en december). Te bestellen bij RIVM: 030-2743009. Ook te raadplegen op Internet: [http://www.isis.rivm.nl/inf\\_bul/home\\_bul.html](http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/home_bul.html).