

van de baas fijn en prettig vindt, om met welk bijltje de afdeling Pers & Voorlichting hakt, en om welke zogenaamd ondersteunende diensten nog meer hun stempel drukken op de 'limietwaarden'. Dat is voor het medisch onderzoek niet anders. Maar wie bepaalt uiteindelijk welke wetenschappelijke inhoud als onderzoeksgebied te prefereren valt? Is dat het appel van de 3 miljoen AIDS-doden of de duizenden malariaslachtoffers? Steeds luider klinken de noodkreten uit Afrika.

Van de dynastieën uit de oudheid tot de meer recente dictaturen hebben de machthebbers – voor zover deze niet hun eigen schaduw wantrouwen – zich deze vertrouwelijkheden laten influisteren, zonder dat wetenschappers daar vaak een belangrijke of doorslaggevende rol in speelden.

Academici zeggen wel zich liever op vrije interesse en inzicht te baseren, maar wie nog nooit aan een denktank, adviesgroep of programmacommissie heeft deelgenomen, moet zich serieus zorgen maken om zijn verdere loopbaan. Wie dat niet hoeft, herinnert zich vast wel de technologie die in zijn/haar handen niet het gewenste resultaat opleverde, de methode waarover men een negatief advies uitbracht, uiteraard vertrouwelijk. Het fluisteren zit ons blijkbaar in de genen.

Daarom geeft het zo'n goed gevoel elk jaar de STOP AIDS NOW-campagne te horen langskomen, met luid tromgeroffel, om ons Afrika te doen heugen, en te mogen weten dat we de oplossing niet kennen.

W.A. ■

(¹) Jean-François Lyotard (1979). *Het postmoderne weten*. Ned. Verl. C. Janssen en D. Veerman, Uitg. Kok Agora, Kampen, 1987, p. 54.

(²) idem, p. 59.

(³) Cees Renckens (2000). *Kwakzalvers op kaliloog*. Prometheus, Amsterdam, p. 92.

Foto: Bianca Spits



dr. Andy Waters

Wat Bill Gates met zijn geld zou willen doen...

Waters' genetische tools voor malariabestrijding

Wilfried Allaerts

"Wil je dat ik je nog wat getallen geef?", vraagt Andy Waters aan het eind van het gesprek. De cijfers over 's werelds meest belangrijke tropische ziekte, spreken journalisten wel aan. Altijd goed voor een openingszin zijn: "Elke 40 seconden overlijdt een kind aan malaria, even veel als één neerstortende jumbojet om de twee uur; jaarlijks overlijden 1 à 2,5 miljoen mensen, veelal kinderen, 300 miljoen mensen zullen een malaria-aanval krijgen en niet kunnen werken..."

In een eerder interview met onderzoekers dr. Andrew (Andy) Waters (UHD) en dr. Chris Janse (UD) (afdeling Parasitologie, LUMC, Leiden) werd gewezen op het beperkte aantal mogelijke aangrijpingspunten voor het ontwikkelen van een vaccin tegen de malariaparasiet (¹). In grote lijnen klopt dit wel, hoewel er toch nog andere niveaus zijn waarop ingrijpen mogelijk is, voegt Waters toe. Om dit te begrijpen is een goed inzicht nodig in de levenscyclus van de malariaparasiet. Dit zijn ééncelligen van het geslacht *Plasmodium*, met als meest gevaarlijke soorten in de mens *P. falciparum* (hoogste mortaliteit) en *P. vivax* (meest verspreid). De levenscyclus van de malariaparasiet vindt in belangrijke mate plaats in de darm van de vrouwelijke malariamug *Anopheles*, de enige plaats waar de geschikte omstandigheden voor de geslachtelijke voortplanting van de parasiet voorhanden zijn. Alle andere cyclische processen, zoals die zich afspelen in de levercellen en rode bloedcellen (rbc) van de mens, dienen in principe om zoveel mogelijk nakomelingen van de parasiet te genereren. Deze worden merozoïeten genoemd in de lever en het bloed, sporozoïeten vinden we in bloed van de mens en speekselklier van de mug (zie Figuur 1 voor schematische weergave van malariacyclus). Waters onderscheidt een viertal niveaus waarop men mogelijkerwijze kan aangrijpen (via een potentieel vaccin) om vermeerdering van de parasiet tegen te gaan: (1) voorkomen dat de merozoïeten in de rbc binnendringen; (2) voorkomen dat geïnfecteerde rbc aan het endotheel van de vaatwand plakken (en zo door de milt kunnen worden weggefilterd); (3) voorkomen dat de gameten in de mug versmelten tot een vruchtbare zygote; (4) met antilichamen blokkeren van de eiwitten (bijvoorbeeld de eiwitten P25 en P28) die bescherming bieden tegen de afbrekende proteasen in de muggedarm bij de uit de zygote gevormde oökinet (het stadium dat door de darmwand van de mug migreert). Daarnaast kan men ook de sporozoïeten die met het speeksel van de mug in de bloedbaan worden ingebracht, met antilichamen te lijf gaan om hun invasie in de lever te blokkeren. Het belang hiervan wordt duidelijk als men weet dat een half uur na een muggeprik er geen vrij bewegende sporozoïeten meer aantoonbaar zijn in de bloedbaan. Elke ingreep die de efficiëntie van de opeenvolgende invasie- en vermenigvuldigingsstappen kan verminderen komt dus in principe in aanmerking om de parasiet terug te dringen. Het zijn de cyclische vermeerderingen van de parasiet in de bloedbaan (het vrijkomen uit de rbc) die verantwoordelijk zijn voor het pathologische beeld van de weerkerende koortsaanvallen (om de 48 of 24 uur, in *P. falciparum* en *P. berghei* resp.). De hoge tol - zowel aan mensenlevens als economisch - die malaria nog steeds eist van de derde wereld, noopt tot een voortdurend zoeken naar nieuwe behandelmogelijkheden. Men kan zich echter afvragen hoe het komt

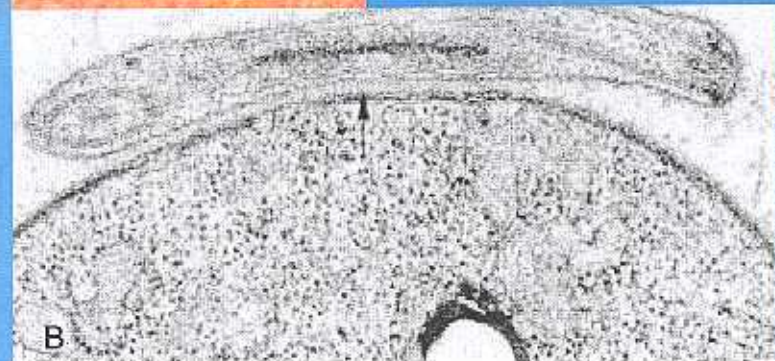
Fighting malaria parasites with genetic tools

To develop effective vaccine targets to fight malaria, a detailed understanding of the life cycle of the malaria parasite *Plasmodium* is crucial. A very important part of this life cycle takes place in the female *Anopheles* mosquito. In fact, the lower body temperature and increased alkaline (pH ~ 8) environment of the mosquito midgut are obligatory for the formation of mature sexual stages from gametocytes which then fertilise to form the zygote. Without this sexual reproduction step, transmission of the parasite wouldn't even occur. Therefore, according to dr. Andy Waters of Leiden University Medical Centre (LUMC) one of the most promising potential targets for interfering with the transmission of *Plasmodium* is the prevention of zygote formation by interfering with the gamete fusion process. In Nijmegen (Radboud UMC), studies in the eighties already revealed that monoclonal antibodies against the P48/45 protein prevented gamete fusion and transmission of *Plasmodium falciparum* from mosquitoes to humans. The orthologue of the P48/45 gene was thereafter discovered in the rodent malaria parasite *P. berghei*. In the group of Andy Waters and Chris Janse a laboratory model was developed to study the complete life cycle of *P. berghei*. Genetic tools for stable transfection of malaria parasites were successfully generated, first in *P. berghei* by Waters and co-workers, later on also in other *Plasmodium* species. The combination of the parasite model and "reverse genetics" allows detailed investigations of parasite biology and its interactions with the host and vector.

For example, the importance of cellular adhesion and interaction mechanisms for the different stages of the parasite to interact with its host, also has served the finding of new research hypotheses. Thanks to national and international scientific cooperation, various genomics, proteomics and transcriptomics projects resulted in the formation of synteny maps and functional genomic analysis of the different *Plasmodium* species. Comparing gene structures (like P48/45 and related genes), gene sequences and functions, these studies enabled a direct cross-over of information regarding biologically important mechanisms between human and rodent malaria parasite models. Therefore, according to Andy Waters, future targets for fighting malaria are best investigated in the animal models that are studied in depth in the safe, controlled laboratory environment before proceeding to human studies. ■



Fig. A. Female *Anopheles* mosquito. B. Male (top) and female gametocytes of *Plasmodium* in culture, visualized by transmission electron microscopy. (Courtesy of dr. A. Waters, LUMC)



dat het - ondanks een vrij gedetailleerde kennis van deze processen - toch zo moeilijk is gebleken om deze parasiet onder controle te krijgen.

Transmissie blokkeren via het P48/45 eiwit

Helaas is het niet voor alle malariaparasieten mogelijk om deze in gecontroleerde laboratoriumomstandigheden te bestuderen. Zeker wanneer het om de menselijke malaria-parasiet *P. falciparum* gaat, zijn zeer stringente veiligheids-eisen noodzakelijk. Slechts een paar Nederlandse laboratoria voldoen aan deze eisen en deze spelen dan ook een cruciale rol in de Malaria BV, zoals het door Andy Waters benoemde netwerk van Nederlandse malaria-onderzoekers. De groep van Chris Janse en Waters (knaagdieronderzoek) hebben samen met Hendrik Stunnenberg en Robert Sauerwein te Nijmegen (humaan onderzoek) en Alan Thomas te Rijswijk (onderzoek met apen) een integraal netwerk opgezet voor malaria-onderzoek in laboratoriumomstandigheden. Te Leiden is het model van de knaagdierparasiet *P. berghei* gekozen. De complexiteit van de levenscyclus van *P. berghei* is zeer gelijkend met die van de menselijke parasiet. Er is een hoge mate van overlap tussen de eiwitten van *P. berghei* en *P. falciparum* (ca. 60 % identiteit). Deze hoge graad van genetische conservering heeft de onderzoekers gelukkig sterk in de kaart gespeeld.

Reeds in de jaren tachtig was te Nijmegen aangetoond dat monoclonale antilichamen tegen het P48/45 eiwit in staat waren bij *P. falciparum* de transmissie tussen mens en mug te blokkeren (*). Het P48/45 eiwit bleek een cruciale rol te spelen in de zygotevorming. Door het ontwikkelen van een stabiel systeem voor genetische transfectie werd in Leiden, als eerste centrum ter wereld, mogelijk om genetisch in te grijpen in een malariaparasiet (*). Het orthologe gen (*) van het P48/45 gen in *P. falciparum*, waarin een dubbele module van 6 cysteïnes (SC module) voorkomt coderend voor zo'n 110 aminozuren, werd opgespoord in *P. berghei* en als doelwit voor disruptie gekozen (*). Tot ieders verrassing werd de fertiliteit van mannelijke gameten ('spermacellen') door disruptie van het P48/45 gen wel zeer sterk aangetast, maar had de disruptie geen meetbaar effect op de fertiliteit van de vrouwelijke gameten. Het maken van een genetisch getransfekteerde parasiet was overigens geen kinderspel, wat verklaart waarom het zo lang heeft geduurd voorleer deze techniek in het malaria-onderzoek toepasbaar werd. Om te beginnen was het erg moeilijk om de getransfekteerde parasiet te scheiden van niet-getransfekteerde parasieten. Hiervoor moest onder meer een selectiemerker-gen in het genoom van de parasiet worden ingebouwd, het zogenaamde *dihydrofolaat reductase-thymidilaat synthase* (DHFR-TS), dat de parasiet weerstand biedt tegen het malariamedicijn pyrimethamine (*). Ook het vrij ontogankelijke DNA van de intracellulaire parasiet speelde de onderzoekers parten.

Hypothesevorming op basis van Genomics

Door toepassing van vergelijkend genomics, proteomics en transcriptomics onderzoek konden een tiental homologen van de P48/45 eiwitfamilie in *P. berghei* en ook in *P. falciparum* worden opgespoord. Deze homologen komen in ver-

schillende stadia van de parasiet tot expressie, dus niet alleen in de gametocyten (P48/45, P230) maar ook in de sporozoïeten (P36p) en merozoïeten (P12, P12p, P41). Het feit dat P48/45 zo belangrijk was voor zygotevorming en daarbij vooral de cel-cel interactie tussen de gameten beïnvloedde, leidde ook tot het vormen van nieuwe hypothesen, bijvoorbeeld over de rol van deze eiwitfamilie. Zo konden ook andere doelen voor vaccinontwikkeling worden opgespoord, in principe voor alle stadia waar intercellulaire interacties een rol spelen in de levenscyclus van de parasiet. Waters ontwikkelde ook een technisch snuffje om de levende parasiet goed zichtbaar te maken in de moeilijker toegankelijke stadia in de muis en de mug, bijvoorbeeld het cystestadium op de buitenwand van de middendarm in de mug (zie Figuur 1): door inbrengen van het gen voor *green fluorescent protein (GFP)* kunnen deze parasietstadia zichtbaar gemaakt worden (zie ook Figuur 1), en in de toe-

komst wellicht ook in verschillende kleurcombinaties.

Het vergelijkend genomonderzoek aan *Plasmodium* is in feite enkel mogelijk in een breder internationaal verband. De Brit Andy Waters was tot 1991, bij zijn aanstelling aan het LUMC, werkzaam bij Ton McCutchan aan het National Institutes of Health (NIH) in Bethesda (Maryland, USA). In samenwerking met Jane Carlton (thans werkzaam in het Malaria Program bij het Naval Medical Research Centre, Silver Spring, Maryland) en Malcolm Gardner (Institute for Genomic Research, Rockville, Maryland) werd een zogenaamde synteny-map opgesteld voor de knaagdierparasieten *P. yoelii yoelii* en *P. berghei* en de humane parasiet *P. falciparum* (?). Dit is in feite een soort topografische genenkaart voor het vergelijken van de genomen van deze soorten. Ook Waters' groep in Leiden heeft hieraan bijgedragen, zij het dat men zich geconcentreerd heeft op chro-

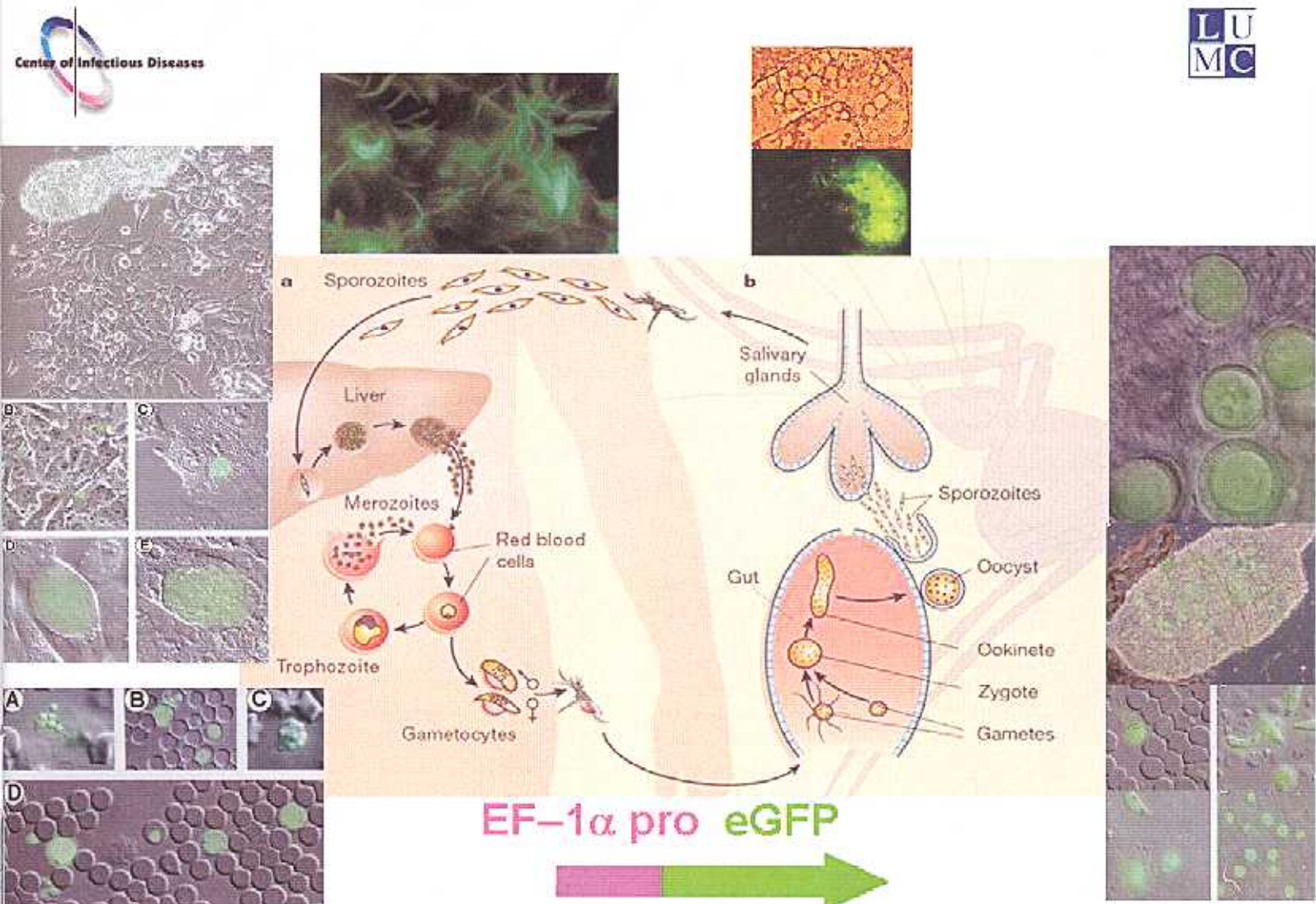


Figure 1: The malaria life cycle: visualization of *Plasmodium* with green fluorescent protein (GFP)
 Top left: Sporozoites infecting liver cells and formation of the hepatic schizont containing merozoites (B-E);
 Below left: Asexual multiplication in red blood cells and formation of erythrocytic schizonts (C); the very bright large parasite in (D) is a female gametocyte, the less bright ones are males;
 Top: Free sporozoites (left) and sporozoites infecting mosquito salivary glands (right);
 Top right: Oocysts at outer midgut surface in close up and below a whole infected midgut;
 Below right: Sexual stages and ookinetes (banana-shaped cell) in culture but normally in mosquito midgut;
 Bottom: Cartoon of the transgene introduced stably into the parasite. Expression of GFP is driven by a strong constitutive promoter (EF-1a).
 (Courtesy of dr. A. Waters, LUMC, Leiden)

mosoom vijf van *P. berghei*.

Nochtans bleek het genomonderzoek aan niet-humane malariaparasieten niet geheel zonder controverse: Carlton concludeerde namelijk dat het vergelijkend onderzoek aantoonde dat de 'gewone' genen ('housekeeping' genes) van *Plasmodium* sterke overeenkomst vertoonden tussen de diverse soorten, maar dat de genen betrokken bij antigenic variatie en bij het ontsnappen aan het immuunsysteem van de gastheer veel minder gelijkend waren, wat een domper zou zijn voor de ontwikkeling van mogelijke vaccins (1). Andy Waters ziet hierin echter geen bezwaar (2) om het genomonderzoek aan modelparasieten in knaagdieren voort te zetten. "Als we een kandidaat hebben voor een vaccin, kunnen we meteen kijken naar het genoom van *P. berghei*. Onze groep heeft de expertise om vaccinontwikkeling in het laboratorium te bestuderen. Met behulp van bioinformatica tools kunnen we voorspellen welke genen oppervlakte-eiwitten geven, waartegen gevaccineerd kan worden. Daarmee hebben we echter nog geen inzicht in het stadium waarop deze genen tot expressie komen; daarvoor moeten we een beroep doen op de proteomics (eiwitexpressie) en transcriptomics (het kijken naar stadium-afhankelijke expressie in DNA-microarrays)." De moeilijkheid daarbij is natuurlijk om voldoende materiaal te extraheren uit de verschillende parasietstadia, een echt muggezifterig werkje dus.

"We can have our cake and eat it too!"

Waters is het echter absoluut niet eens met de zienswijze dat dit onderzoek saai zou zijn. "Als je geen bioloog was zou je nooit met *Plasmodium* willen werken. Het is een uiterst complex organisme, en dus zeer uitdagend werk. Het is bovendien een plezier te werken met een organisme dat ook nog zoveel belangrijke informatie geeft over een wereldziekte. We willen ook graag hoop geven voor nieuwe medicijnen of vaccins. Maar het is zoals de Engelse uitdrukking zegt: *we can have our cake and eat it too!* Het is dus nooit saai..." Het is echter moeilijk kiezen welke targets voor vaccinontwikkeling het meest geschikt zijn. Men moet echter keuzes maken - aangezien het onderzoek zo gigantisch duur is - hoewel met een goed modelsysteem betere informatie gegeven kan worden op basis waarvan

keuzes gemaakt kunnen worden, meent Waters. Voor Waters betekent dat vertrekken vanuit een genomische basis. "Wij zijn de eerste op dit terrein, wat een grote verantwoordelijkheid geeft, maar wij kunnen ook niet alles zelf onderzoeken", verzucht hij. Ook op biotechnologisch vlak wil Waters' groep blijven vernieuwen, zoals op het gebied van conditionele knockout-genen, het inbrengen van een gen dat op gecontroleerde locatie en in een bepaald ontwikkelingsstadium al dan niet tot expressie komt, en andere technieken. "Om deze technieken bij malaria toe te passen heeft men nog niet erg veel succes geboekt, maar het is wel 'on the edge' van het malaria-onderzoek". Op de vraag met welke bedrijven Waters een samenwerkingsverband heeft om deze biotechnologische kennis met belangrijk therapeutisch potentieel (bijvoorbeeld GFP-gelabelde reporter-parasieten) te 'vermarkten', wordt het echter verbazingwekkend stil.

Andere benaderingswijzen, zoals het toedienen van antibiotica die het vet-metabolisme van de malariaparasiet platleggen (3), acht Waters zeker ook waardevol. "De evolutionaire herkomst van bepaalde malariagenen uit de apicoplast, een overblijfsel van een uit blauwgroene algen afkomstige chloroplast, opent inderdaad mogelijkheden voor nieuwe medicijnen, zoals Piet Borst suggereerde (4). Middelen uit de algenbestrijding zouden potentiële medicijnen voor malariabestrijding kunnen worden, maar dan moet men eerst de formule en toedieningsvorm vinden waarmee het middel op veilige en efficiënte manier aan mensen kan worden gegeven", waarschuwt Waters. Het oude probleem is dat het voor bedrijven niet interessant is om te werken aan malaria-medicijnen, omdat derdewereldlanden geen geld hebben om bijvoorbeeld vaccins en medicijnen te betalen. Waters: "Toch zijn er hoopgevende initiatieven gelanceerd vanuit de WHO om, bijvoorbeeld samen met universiteiten en bedrijven, de winsten uit het toerisme naar derdewereldlanden aan te wenden om middelen vrij te maken voor AIDS-onderzoek". Microsoft-topman Bill Gates (A) kon hier natuurlijk niet bij achterblijven en kondigde aan een deel van zijn fortuin voor malaria-onderzoek (B) beschikbaar te stellen. Het is de vraag of de investerings- en ontwikkelingsbureaus op dit pad van A naar B voor een efficiënte en niet al te kleverige doortocht zullen zorgen. ■

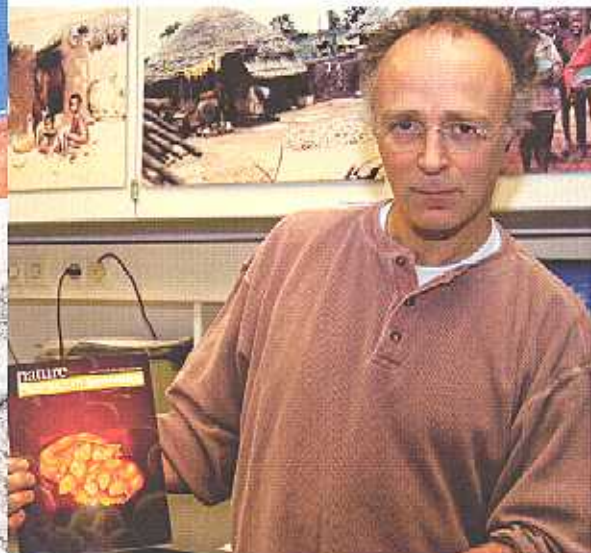
Een uitgebreide website met overzichtelijke en zeer gedetailleerde informatie over het malaria-onderzoek van Andy Waters, Chris Janse en medewerkers is te vinden op <http://www.tumc.nl/1040/research/malaria/malaria.html>.

(1) M. Evenhlij (2002). Ongeïnteresseerde spermacellen. *Mediator*, jg. 13, nr. 2, p. 22-23.

(2) A.N. Vermeulen, et al. (1985). Sequential expression of antigens on sexual stages of *Plasmodium falciparum* accessible to transmission-blocking antibodies in the mosquito. *J. Exp. Med.*, Vol. 162, 1460-1476.

(3) M.R. van Dijk, A.P. Waters & C.P. Janse (1995). Stable transfection of malaria parasites. *Science*, Vol. 268, 1358-1362.

(4) Met 'orthologe' genen worden bedoeld: genen die niet alleen identiek zijn, maar ook een zelfde positie innemen in het genoom; daartegenovervolg op pag.8



Andy Waters: "Dankzij vergelijkend genomonderzoek is het mogelijk om kandidaat-eiwitten voor vaccinatie in het laboratorium te voorspellen en te testen".

Foto: Bianca Spits

Since both species feed on detritus, a simple laboratory experiment shows that it is possible to transmit *Wolbachia* from an infected springtail to the woodlice, just by ingestion. Vandekerckhove thinks this horizontal transmission may also occur between different insect species, causing unwanted ecological drawbacks from using *Wolbachia* as a biological tool.

(1) The (super)phylum of the Ecdysozoa contains insects and all other classes of arthropods, like crustaceans, arachnoids, myriopods, Onychophora, Tardigrada, but also the worms of the Nematoda.

(2) The cytoplasmic incompatibility is based on the mechanism of *Wolbachia* specific DNA-imprinting, like a kind of DNA-mask that is unrecognized by the uninfected host.

(3) C. Zimmer (2001). *Wolbachia: a tale of sex and survival*. Science, Vol. 292, 1093-1095.

(4) T.T.M. Vandekerckhove (2001). *Cytoplasmic sex ratio distorting bacteria and induction of parthenogenesis in invertebrates*. Proefschrift Universiteit Gent.

(5) The B-*Wolbachia* is found e.g. in the common mosquito *Culex pipiens*, the first species in which *Wolbachia pipiens* was observed, and after which the parasite was named by its discoverer Hertig in 1936. Both A- and B-*Wolbachia* (showing less than 3% 16S rDNA dissimilarity on average) are found in the fruitfly *Drosophila melanogaster*. E-*Wolbachia* (the most aberrant ones within the so-called E-A-B complex) were discovered by Vandekerckhove in springtails and fungivorous gnats.

Waters' genetische tools voor malariabestrijding (vervolg pag. 6)

ver hebben 'paraloge' genen (aangeduid met 'p', zoals P12p een 'paralog' van het P12) een zelfde oorsprong, bijvoorbeeld door verdubbeling van een gen, maar een verschillende positie in het genoom. Beide groepen worden 'homoloog' genoemd.

- (1) M.R. van Dijk, *et al.* (2001). A central role for P48/45 in malaria parasite male gamete fertility. *Cell*, Vol. 104, 153-164.
- (2) T.F. de Koning-Ward, C.M. Janse & A.P. Waters (2000). The development of genetic tools for dissecting the biology of malaria parasites. *Annu. Rev. Microbiol.*, Vol. 54, 157-185.
- (3) J.M. Carlton, *et al.* (2002). Genome sequence and comparative analysis of the model rodent malaria parasite *Plasmodium yoelii yoelii*. *Nature*, Vol. 419, 512-519.
- (4) Bovendien moet een uitzondering gemaakt worden voor de subtelomische genen (aan de uiteinden van de chromosomen gelegen) die buiten het bereik van de synteny-map vallen. In deze sub-telomische gebieden vind men inderdaad genen verantwoordelijk voor antigenische variatie, maar ook voor ccl-adhesie. Opmerkelijk is dat de minder dodelijke *P. vivax* (maar wel meer verspreid dan *P. falciparum*) een verminderde ccl-adhesie vertoont, en daardoor ook minder aanleeft. Het is echter nog niet geheel duidelijk hoe deze verschijnselen verband houden.
- (5) Piet Borst (2003). Evolutie, malaria en toxoplasmose. *NRC Handelsblad*, 20 september, p. 36.

Time is running out in Africa !

'Artemisinin based' combinatietherapie: een uitdaging of verloren tijd ?

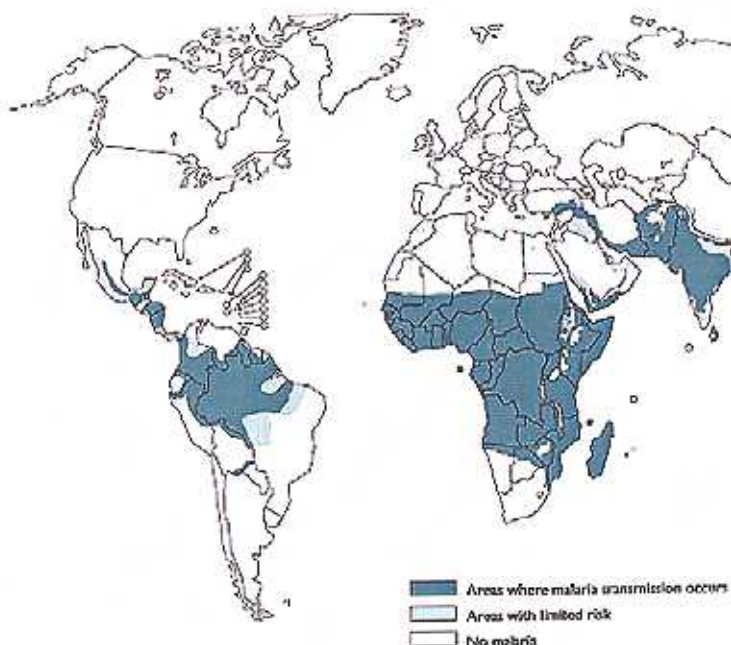
Wouter de Boom

Malaria veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*, blijft een van de grootste gezondheidszorg-problemen in het deel ten zuiden van de Sahara waar \pm 3000 kinderen per dag aan gevolgen van deze parasitaire ziekte overlijden. Maar ook andere delen van de wereld zoals India, Zuidoost-Azië, delen van China, Afghanistan en zelfs aan de kust in Turkije komen malaria veelvuldig voor (zie Fig 1). Behandeling en bestrijding van malaria zijn buitengewoon gecompliceerd, door een aantal moeilijk te beïnvloeden, samenhangende factoren met elkaar wedijveren: zowel economische, politieke en logistieke factoren als de biologie van parasieten en hun vectoren, de epidemiologie, immunologie, farmacologie van gebruikte medicijnen en de kostenfactor. Extreme armoede, inadequate malaria- controleprogramma's, de verplaatsing van grote stromen vluchtelingen, het ondeskundig gebruik van de bestaande antimalaria-middelen en het op de markt zijn van namaakdrugs werken meervoudige geneesmiddelenresistentie in de hand. Door de uitgebreide antigeniciteit en het grote aantal peptiden dat bij een infectie met malaria geïnjecteerd wordt, zal het nog vele jaren duren voordat een effectief anti-malaria vaccin ontwikkeld is. In die tijd zijn de patiënten (voornamelijk kinderen en zwangere vrouwen) voor wat betreft malaria afhankelijk van goede diagnose en directe behandeling met geneesmiddelen.

Antwoord op Chloroquine-resistentie

In antwoord op de uitgebreide chloroquine-resistentie hebben al enige jaren geleden landen als Malawi, Kenia, Botswana en ook Zuid-Afrika hun nationale geneesmiddelenbeleid voor wat betreft chloroquine als eerstelijns anti-

Fig. 1: Verspreiding van malaria in 2001 (bron: WHO)



Foto