

Nieuwe inzichten in de verspreiding van malaria

Auteur J.T. Bousema

Trefwoorden gametocyten, immuniteit, malaria, *Plasmodium falciparum*, QT-NASBA, transmissie

Samenvatting

Op 28 juni 2007 promoveerde drs. J.T. Bousema cum laude aan de Radboud Universiteit Nijmegen op het proefschrift getiteld 'Interrupting malaria transmission: the effects of drugs and immunity on the transmissibility of *Plasmodium falciparum*'. Dit onderzoek werd uitgevoerd

onder begeleiding van promotor prof. dr. R.W. Sauerwein en copromotor dr. C.J. Drakeley (London School of Hygiene and Tropical Medicine). Onderstaand zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(*Tijdschr Infect* 2007;2:234-6)

Inleiding

Gametocyten zijn malariaparasieten in het seksuele stadium. Ze zijn essentieel voor de verspreiding van de ziekte, maar worden slechts bij een klein percentage van de malariapatiënten waargenomen. Dit staat haaks op de efficiënte transmissie van de ziekte. Recent onderzoek toont aan dat deze schijnbare paradox eenvoudigweg het gevolg is van de beperkte middelen om gametocyten aan te tonen. Muggen blijken veel beter in staat gametocyten op te pikken dan het menselijk oog.

Malariamorbiditeit en -mortaliteit worden veroorzaakt door parasieten in het aseksuele stadium, die zich vermenigvuldigen in het menselijke bloed. Gametocyten veroorzaken geen ziekte, maar zijn verantwoordelijk voor de malariatransmissie. Gametocyten kunnen door muggen opgenomen worden als deze een bloedmaal nemen. Na ontwikkeling van de parasiet in de mug, zal deze mug infectieus worden voor mensen. Gametocyten lijken het meest voor te komen bij kinderen en mensen met een lage klinische immuniteit tegen malaria, maar de stimulus voor gametocytproductie is goeddeels onbekend. De beperkte kennis over gametocyten zou deels verklaard kunnen worden door de lage sensitiviteit van de meest gebruikte detectiemethode: de lichtmicroscopie. Al in de jaren 50 van de vorige eeuw werd ontdekt dat sommige mensen muggen kunnen besmet-

ten zonder dat er gametocyten gedetecteerd worden met een microscoop. De juiste methoden waren echter nooit beschikbaar om dit fenomeen in detail te onderzoeken. Recentelijk is door het Universitair Medisch Centrum St Radboud en het Koninklijk Instituut voor de Tropen een nieuwe methode ontwikkeld voor de detectie van gametocyten.¹ De 'quantitative nucleic acid sequence-based amplification' (QT-NASBA) is gebaseerd op de detectie van stadiumspecifiek parasiet-RNA, waardoor volwassen gametocyten kunnen worden gedetecteerd en gekwantificeerd in bloedmonsters van 50 µl. Met deze methode zijn de prevalentie en de relevantie van submicroscopische gametocyten bepaald. Met verrassende resultaten.

Prevalentie en relevantie van submicroscopische gametocyten

Gevonden werd dat microscopie slechts het topje van de ijsberg van gametocyten detecteert: de overgrote meerderheid van gametocyt dragers heeft gametocyten in concentraties onder de microscopische detectielimiet. Deze resultaten weerleggen eerdere conclusies dat gametocyten slechts bij een klein percentage van de bevolking zouden voorkomen. Gametocyten komen verrassend veel voor. Niet alleen bij symptomatische malariapatiënten in Kenia (89% gametocyt-

dragerschap volgens QT-NASBA, vergeleken met 21% met microscopie), maar ook in de algemene populatie van gebieden in Tanzania (15 versus 0,5%) en Burkina Faso (70 versus 20%). Uiteraard circuleren de nieuw gedetecteerde gametocyten in lage concentraties. De concentraties zijn te laag voor detectie met de microscoop, en dus is het de vraag of deze voldoende zijn om invloed te hebben op de verspreiding van de ziekte. Dit is onderzocht in een experimentele opstelling, waarbij bloed van een groot aantal individuen werd aangeboden aan lokaal gekweekte *Anopheles*-muggen. De infectie van muggen bleek uitermate efficiënt te verlopen, ook bij concentraties ver onder de microscopische detectielimiet. Terwijl microscopisch bevestigde gametocytdragers gemiddeld 8% van de muggen besmetten, was dit percentage 4% voor individuen met submicroscopische gametocytenconcentraties. Hoewel de besmettelijkheid per individu dus lager is van dragers van submicroscopische gametocyten, is besmetting bij lage concentraties geenszins uitgesloten. Bovendien wordt de lagere infectiviteit per individu ruimschoots gecompenseerd door het veelvuldig voorkomen van dragers van submicroscopische gametocyten. Submicroscopische gametocyten leveren een belangrijke bijdrage aan de verspreiding van malaria. In sommige gebieden kunnen ze zelfs het belangrijkste deel van het infectieuze reservoir vormen.

Reduceren van malariatransmissie

Deze bevindingen onderstrepen het belang van transmissiereducerende interventies bij de malariabestrijding. Malariabestrijding is sterk afhankelijk van de succesvolle en vroege behandeling van malariagevallen en het reduceren van het contact tussen mens en mug. In de afgelopen jaren is de succesvolle behandeling van malariapatiënten ernstig gecompliceerd door de resistentie van parasieten tegen veelgebruikte malariamiddelen. In het onderzoek werden aanwijzingen gevonden dat resistente parasieten een belangrijk transmissievoordeel hebben: ze produceren meer gametocyten. Dit is allereerst het gevolg van het feit dat parasieten die een malariabehandeling overleven, meer tijd hebben om gametocyten te produceren. Zelfs als de behandeling uiteindelijk succesvol is, maar parasieten 1 of 2 dagen langer in het bloed circuleren, vertaalt zich dat in meer productie van gametocyten. Daarnaast valt een toegenomen gametocytoproductie in de afwezigheid van behandeling niet uit te sluiten.² Het transmissievoordeel van resistente parasieten kan resulteren in een

snelle verspreiding van resistentie. Door de wijdverspreide resistentie tegen chloroquine en sulfadoxine-pyrimethamine, worden deze eerstelijnsmiddelen in veel landen vervangen door artemisininecombinatietherapie (ACT). Malariabehandeling met ACT geeft goede klinische resultaten en reduceert daarnaast het aantal (sub)microscopische gametocyten. Helaas zou het gunstige effect van ACT op de transmissie van malaria wel eens minder groot kunnen zijn dan aanvankelijk verwacht werd. Submicroscopische gametocyten blijven namelijk lang aanwezig in het bloed, tot een aantal weken na behandeling met ACT, en zijn voldoende om de malariatransmissie in stand te houden.⁵ Het gelijktijdig gebruik maken van andere methoden zou het gunstige effect van ACT op de malariatransmissie kunnen vergroten. Hierbij kan gedacht worden aan geïmpregneerde bednetten of andere methoden om het contact tussen mens en mug te verminderen.⁴ Daarnaast is er een humane immuunrespons die transmissie kan verminderen en de basis vormt voor vaccinontwikkeling.

Transmissieblokkerende immuniteit

Menselijke antistoffen kunnen de ontwikkeling van de parasiet in de mug beïnvloeden en resulteren in transmissiereducerende activiteit: een gedeeltelijke of complete blokkade van de infectie van muggen. Op basis van dit principe wordt gewerkt aan zogenoemde transmissieblokkerende vaccins. Aangevoerd is dat immuniteit tegen parasieten in het seksuele stadium onderdeel is van de initiële respons na infectie. Mensen die nooit eerder in aanraking waren gekomen met malaria, ontwikkelden seksueelstadiumspecifieke antistoffen en functionele transmissiereducerende activiteit als gevolg van 1 of 2 malaria-infecties.⁵ Helaas lijkt deze immuunrespons vrij snel te verdwijnen als er geen blootstelling is aan (hoge concentraties) gametocyten. Als gevolg hiervan is transmissiereducerende activiteit zeldzaam bij individuen met klinische immuniteit en wordt vooral gevonden bij mensen die relatief weinig blootgesteld zijn aan malaria: kinderen en mensen die leven in gebieden waar malaria weinig voorkomt.⁶

Conclusie

De bevindingen over de bijna alomtegenwoordige gametocyten geven duidelijk aan dat een transmissieblokkerend vaccin van grote toegevoegde waarde kan zijn bij de malariacontrole. Aan de andere kant laten de resultaten op het gebied van de natuurlijk voorkomende transmissieblokkerende immuniteit

zien dat een dergelijk vaccin een sterkere en langer durende immuunrespons zou moeten ontlokken dan een natuurlijke infectie.

Referenties

1. Schneider P, Schoone G, Schallig H, Verhage D, Telgt D, Eling W, et al. Quantification of *Plasmodium falciparum* gametocytes in differential stages of development by quantitative nucleic acid sequence-based amplification. *Mol Biochem Parasitol* 2004;137:35-41.
2. Mockenhaupt FP, Bousema JT, Eggelte TA, Schreiber J, Ehrhard S, Wassilew N, et al. *Plasmodium falciparum* dhfr but not dhps mutations associated with sulphadoxine-pyrimethamine treatment failure and gametocyte carriage in northern Ghana. *Trop Med Int Health* 2005;10:901-8.
3. Bousema JT, Schneider P, Gouagna LC, Drakeley CJ, Tostmann A, Houben R, et al. Moderate effect of artemisinin-based combination therapy on transmission of *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis* 2006;193:1151-9.
4. Teklehaimanot A, Sachs JD, Curtis C. Malaria control needs mass distribution of insecticidal bednets. *Lancet* 2007;369:2143-6.
5. Bousema JT, Roeffen W, Van der Kolk M, De Vlas SJ, Van de Vegte-Bolmer M, Bangs MJ, et al. Rapid onset of transmission-reducing antibodies in Javanese migrants exposed to malaria in Papua, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:425-31.
6. Bousema JT, Drakeley CJ, Sauerwein RW. Sexual-stage antibody responses to *P. falciparum* in endemic populations. *Curr Mol Med* 2006;6:223-9.

Ontvangen 14 augustus 2007, geaccepteerd 30 augustus 2007.

Correspondentieadres

Dr. J.T. Bousema, postdoc

African Poverty-Related Infection-Oriented Research Initiative
Kilimanjaro Christian Medical Centre
PO Box 2228
Moshi
Kilimanjaro Region
Tanzania
E-mailadres: t.bousema@ncmls.ru.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het onderzoek is financieel ondersteund door NWO-WOTRO (2003/00702).