



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Malariatherapie: vallen en opstaan, hoe lang nog ?

Kager, P.A.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
Kager, P. A. (1997). Malariatherapie: vallen en opstaan, hoe lang nog ? Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 141, 1764-1766.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

can be harmful to the foetus. It can also lead to therapeutic dilemma and delay because several therapies may also harm the foetus.

LITERATUUR

- 1 Williams SF, Bitran JD. Cancer and pregnancy. Clin Perinatol 1985; 12:609-23.
- 2 Donegan WL. Cancer and pregnancy. CA Cancer J Clin 1983;33: 194-214.
- 3 Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part II. Obstet Gynecol Surv 1996;51:135-42.
- 4 Wobbles Th, Wildt B van der. Bloedverlies per anum in de zwangerschap, een serieus te nemen klacht. Ned Tijdschr Geneesk 1995; 139:649-50.
- 5 Horton KM, Tempany CMC. MRI in pregnancy. In: Tempany CMC, editor. MR and imaging of the female pelvis. St. Louis: Mosby, 1995:235-60.
- 6 Haerr RW, Pratt AT. Multiagent chemotherapy for sarcoma diagnosed during pregnancy. Cancer 1985;56:1028-33.
- 7 Yazigi R, Driscoll SG. Sarcoma complicating pregnancy. Gynecol Oncol 1986;25:125-7.
- 8 Hirabayashi M, Ueo H, Okudaira Y, Matsumata T, Hanawa S, Sugimachi K. Early gastric cancer and a concomitant pregnancy. Am Surg 1987;53:730-2.

- 9 Niesert S, Dawidiuk W, Kaulhausen H. Magenkarzinom und Schwangerschaft. Zentralbl Gynäkol 1987;109:974-8.
- 10 Schröder W, Spindler F. Magenkarzinom in der Schwangerschaft. Z Geburtshilfe Perinatol 1992;196:100-2.
- 11 Joachim HL. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Three cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1985;109: 803-9.
- 12 Steiner-Salz D, Yahalom J, Samuelov A, Polliack A. Non-Hodgkin's lymphoma associated with pregnancy. A report of six cases, with a review of the literature. Cancer 1985;56:2087-91.
- 13 Falkson HC, Simson IW, Falkson G. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Cancer 1980;45:1679-82.
- 14 Roumen FJME, Leeuw JW de, Linden PJQ van der, Pannebakker MAG. Non-Hodgkin lymphoma of the puerperal uterus. Obstet Gynecol 1990;75(3 Pt 2):527-9.
- 15 Moore DH, Fowler jr WC, Currie JL, Walton LA. Squamous cell carcinoma of the vulva in pregnancy. Gynecol Oncol 1991;41: 74-7.
- 16 Regan MA, Rosenzweig BA. Vulvar carcinoma in pregnancy: a case report and literature review. Am J Perinatol 1993;10:334-5.
- 17 Gitsch G, Eijkeren M van, Hacker NF. Surgical therapy of vulvar cancer in pregnancy. Gynecol Oncol 1995;56:312-5.

Aanvaard op 18 april 1997

Commentaren

Malariatherapie; vallen en opstaan, hoe lang nog?

P.A.KAGER

Voordat de malariaparasiet bekend was en malaria als ziekte tot in details was beschreven, bestond er al effectieve therapie: in het westen met kinine en in het oosten met het nog oudere Qinghaosu (artemisinine).

Laveran beschreef de malariaparasiet in 1880, Ross de ontwikkelingscyclus in de mug in 1897, terwijl Krotoski en Garnham, in samenwerking met anderen, pas in 1982 de hypnozoïeten in de lever aantonden. Het gebruik van de bast van de *Arbor febrifuga Peruviana* werd evenwel al in 1633 beschreven (Calancha van Lima) en Qinghaosu-infusies ter behandeling van koortsen worden reeds gemeld in het *Handbook of emergency treatments* van Ge Hong, 340 A.D.¹⁻³

De legende wil dat de hertogin van Chinchon, vrouw van de onderkoning van Peru, in 1638 van haar koorts werd genezen door poeder van de 'koortswerende boom'. Jezuiten brachten het poeder, in Peru bekend als 'poeder van de hertogin', naar Europa. Hier werd het snel populair, vooral ook in het door malaria geteisterde Rome, waar kardinaal De Lugo het propageerde. Het middel werd bekend als 'jezuitenpoeder' of 'kardinaals-

Zie ook de artikelen op bl. 1774 en 1783.

poeder'. In 1677 werd Cortex Peruanus opgenomen in de *London pharmacopeia*. Linnaeus noemde de boom *Cinchona*, naar verluidt naar de hertogin, daarbij de naam verkeerd spellend, maar mogelijk is de origine zowel van kinine als van de naam van de boom toch het indiaanse 'kinia', dat 'bast' betekent. Zaden en jonge planten van verschillende variëteiten van de boom werden elders geïntroduceerd, vooral in India en het voormalige Nederlands-Indië. De plantages met *Cinchona ledgeriana* op Java werden de belangrijkste bronnen van kinine ter wereld; Nederland verwierf zich vrijwel een monopoliepositie wat betreft kinineproductie. Gedurende bijna 2 eeuwen werd de bast gebruikt, in enigerlei vorm; pas na de isolatie van kinine en cinchonine door Pelletier en Caventou in 1820 konden zuivere producten, de alkaloiden, worden getest.¹⁻⁴

Reeds vóór 1900 wist men dat er verschil was in gevoeligheid van parasieten voor kinine in verschillende delen van de wereld. Hackett vatte een en ander samen in 1937 in zijn *Malaria in Europe*: 'Uniforme resultaten kunnen nooit bereikt worden met kinine, omdat in elke streek malaria een eigen karakter heeft door de bijzonderheden van de lokale parasiet. Er is geen twijfel over

Universiteit van Amsterdam/Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam.
Prof.dr.P.A.Kager, internist.

dat er een veelheid aan stammen bestaat van elke *Plasmodium*-soort, die verschillen in virulentie, reactie op therapie en neiging tot relaps.⁵

De behandeling met kinine kwam tot stand door 'trial and error'. Nog in 1935 verzuchtte Manson-Bahr: 'Er is groot verschil van mening over de dosis kinine. Sommigen geven 2 gram per dosis, anderen 0,2 gram. Het eerste is te veel, het laatste te weinig.'⁶

Begin jaren tachtig legden White en Warrell door klinisch, farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek de basis voor de moderne, rationele behandeling van malaria met kinine.^{1 7}

Ook bij het andere, in China al eeuwen bekende natuurproduct Qinghaosu of artemisinine, kwamen doseringen en behandelingsschema's door 'trial and error' tot stand. Tot nu toe zijn weinig farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bekend, vooral ook omdat bepalingmethoden moeilijk zijn. Eerst in 1972 isoleerden Chinese onderzoekers artemisinine en ontrafelden zij de structuur. In Zuidoost-Azië worden deze producten thans op grote schaal gebruikt, omdat de parasieten niet meer op andere middelen reageren. Ook hier loopt de klinische ervaring voor op gedetailleerde kennis van het product. Uit de klinische praktijk is inmiddels al wel duidelijk dat artemisininepreparaten de snelst werkzame malariamiddelen zijn met, naar tot nu toe bekend is, weinig toxiciteit en bijwerkingen.^{1 8}

OORLOG EN MALARIA

De synthetische malariamiddelen volgden een andere weg. Ze werden uitgebreid onderzocht in het laboratorium, bij proefdieren en bij de mens. Oorlog en oorlogsdreiging waren belangrijke stimulansen hen te ontwikkelen; veel gegevens werden verkregen tijdens de Tweede Wereldoorlog en de Koreaanse Oorlog. Daarnaast leverden onderzoek bij vrijwilligers in de VS in de jaren vijftig en de behandeling van patiënten met neurosyfilis met 'malariakoorts' veel informatie op. De meeste synthetische malariamiddelen vinden hun oorsprong in kleurstoffen die Duitse chemici aan het eind van de vorige eeuw onderzochten op werkzaamheid tegen bacteriën en parasieten. Ehrlich toonde aan dat methylthionine actief was tegen malaria bij kanaries.^{2 3} Voordat effectieve producten waren ontwikkeld, brak de Eerste Wereldoorlog uit tijdens welke malaria een geduchte tegenstander bleek op de Balkan, in het Midden-Oosten en in Oost-Afrika. Van de Britse troepenmacht van 115.000 man in Noord-Griekenland waren in de herfst van 1916 door malaria slechts 20.000 man aan het front inzetbaar.^{1 9}

In 1926 ontwikkelden Duitse chemici het eerste synthetische malariamiddel, pamaquine of plasmoquine, een 8-aminoquinolinepreparaat. In 1930 volgde mepacrine, een middel dat geschikt was voor profylaxe en therapie, maar dat nogal eens leidde tot buikklachten en tot gele verkleuring van huid en ogen. Het werd tot aan de jaren vijftig uitgebreid gebruikt, vooral tijdens de Tweede Wereldoorlog.^{2 3} Het in 1934 gesynthetiseerde chloroquine werd aanvankelijk te giftig geacht. Het werd wel gepatenteerd en door een contract tussen

Bayer en Winthrop kwamen gegevens ook in de VS beschikbaar, waar ze in een la bleven liggen. Het in 1936 geproduceerde 3-methylchloroquine leek minder giftig. Ook hierop werd patent aangevraagd en Duitse en Franse onderzoekers bestudeerden dit middel uitgebreid, onder andere in Kameroen en Tunesië. De geallieerden verkregen het middel in 1943 in Tunesië, waarna verder onderzoek in Amerika volgde.¹⁰

Intussen was in Amerika een uitgebreid onderzoeksprogramma gericht op de ontwikkeling van malariamiddelen van start gegaan. Na de val van Pearl Harbour was duidelijk dat de geallieerden spoedig van de wereldvoorraad aan kinine (Java) afgesneden zouden worden, terwijl gevochten zou moeten worden in gebieden met veel malaria (Azië, de Stille Zuidzee). Kinine werd van de vrije markt gehaald en ieder werd verzocht zijn voorraad af te staan. Grootschalige productie van mepacrine werd gestart en voor dit middel was de belangrijke rol van preventie en therapie van malaria tijdens de Tweede Wereldoorlog weggelegd. Het onderzoeksprogramma leidde tot chloroquine, amodiaquine en primaquine, maar, zoals gemeld, was in feite kennis over chloroquine al aanwezig bij de Amerikaanse farmaceutische industrie.¹⁰ Pas aan het eind van de oorlog werd chloroquine uitgebreid geëvalueerd; tijdens deze oorlog speelde het geen rol meer, wel tijdens de Koreaanse Oorlog.

In Groot-Brittannië had het malariaonderzoeksprogramma zich langs andere lijnen ontwikkeld, namelijk die van purine- en pyrimidineanaloga. Dit leidde tot proguanil (1945) en pyrimethamine (1952).²

Sulfanilamide, ook afgeleid van een kleurstof, was al in 1908 beschreven maar pas in 1932 werd de antibacteriële werking vastgesteld. Spoedig werd ook antimalaria-activiteit aangetoond, maar sulfapreparaten bleken minder effectief dan kinine bij *P. falciparum*-infecties en nog minder goed bij infecties met *P. vivax* en *P. ovale*.⁹ Dat sulfonamidemiddelen 'van geen waarde zijn bij malaria',³ was te pessimistisch. De combinaties van langwerkende sulfapreparaten met pyrimethamine en van sulfon met proguanil hebben wel degelijk een rol gespeeld en spelen deze nog in Afrika, waar het effectieve en betaalbare middelen zijn. Helaas ontstaat na enkele jaren grootschalig gebruik resistentie.

RECENT VERLEDEN

In de jaren vijftig waren chloroquine en amodiaquine wereldwijd standaardmedicamenten voor malaria, werden pyrimethamine en proguanil algemeen gebruikt voor de profylaxe en was primaquine het middel ter voorkoming van recidieven van malaria tertiana. In Europa, Noord-Amerika en Australië werd malaria uitgeroeid en een wereldwijde eradicatiecampagne ging van start. Resistentie tegen pyrimethamine en proguanil bleek al in de jaren vijftig, tegen chloroquine in de jaren zestig.

Door het resistentieprobleem, het falen van de mondiale eradicatie en de Vietnamese Oorlog (in Vietnam de 'Amerikaanse Oorlog' genoemd) kwam in de VS weer een militair onderzoeksprogramma op gang waaruit mefloquine, halofantrine en een nieuw 8-aminoqui-

nolinepreparaat voortkwamen, alle producten verwant aan de quinolinemiddelen. Het 8-aminoquinolinemiddel is nog weinig geëvalueerd. Mefloquine en halofantrine bleken niet vrij van toxiciteit, resistentie ontwikkelde zich relatief snel en beide producten zijn voor menig land te duur om op grote schaal te worden toegepast (een chloroquinekuur kost in Afrika ongeveer 15 cent, sulfadoxine-pyrimethamine kost 25 cent, kinine 2,5 gulden, mefloquine ruim 3 gulden en halofantrine bijna 10 gulden; in menig land is per hoofd per jaar slechts 5-10 gulden voor geneesmiddelen beschikbaar).

HEDEN

Na de Koude Oorlog werd het militaire onderzoeksprogramma in de VS drastisch teruggeschoefd. Uit Engeland kwam nog als nieuw middel atovaquon, in feite een modificatie van een 40 jaar oud product, maar verdere ontwikkelingen waren er niet en lijken ook niet in het verschiet. Nieuws kwam uit China, waar men in isolement, gedreven door het volksgezondheidsprobleem, verschillende producten ontwikkelde. Pyronaridine, structureel verwant aan amodiaquine en benflumetol, dat op mefloquine lijkt, zijn aldaar uitgebreid toegepast. Artemisinine werd al gemeld.

De natuur gaf ons kinine en artemisinine, al eeuwen werkzame en nog steeds effectieve producten. De synthetische malariamiddelen die alle werden ontwikkeld onder druk van oorlogsomstandigheden, lijken geen lang leven beschoren. De belangstelling van de farmaceutische industrie voor onderzoek op dit terrein is beperkt; de markt is groot, maar niet kapitaalkrachtig. De investeringen voor een nieuw product, die tenminste 100 à 200 miljoen dollar bedragen, zijn niet terug te verdienen.¹¹ Nu er geen grote internationale conflicten dreigen, is ook het militaire onderzoek niet uitgebreid. Toch is op alle fronten onderzoek nodig. Malaria is een belangrijke ziekte met grote morbiditeit en mortaliteit en met grote sociaal-economische invloed. Jaarlijks zijn er 300 à 400 miljoen zieken en 1 à 2 miljoen doden, voornamelijk in Afrika.

TOEKOMST

Er gloort hoop. Westerse farmaceutische industrieën zijn geïnteresseerd in de grote Chinese markt die geleidelijk opengaat en kapitaalkrachtiger wordt. Chinese bedrijven vragen in ruil voor samenwerking ook onderzoek en registratie van genoemde malariamiddelen. Samenwerking tussen industrie, onderzoeksinstellingen, overheden en internationale organisaties als Wereldgezondheidsorganisatie en Wereldbank komt op gang; een 'African Malaria Initiative' is gestart, een langlopend programma dat breedgedragen wordt.¹² Hoog op de onderzoeksagenda staan ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen, vervolgens evaluatie van geïmpregneerde bednetten en goede diagnostiek en behandeling. Fundamenteel en toegepast onderzoek zijn nodig, een breed scala aan wetenschappen omvattend, van moleculaire biologie tot sociologie. Humanitaire redenen nopen ons onze bijdrage te leveren, maar het is ook in het belang van onze eigen volksgezondheid.

ABSTRACT

Treatment of malaria; trial and error, how long yet? – The natural products quinine and artemisinin have been effective antimalarials for centuries. Most synthetic antimalarials were developed because of pressure of war; against all some degree of resistance has developed. The newer drugs are too expensive for large-scale use. Development of new antimalarials is financially too risky for the pharmaceutical industry. Co-operation among industries, research institutes, governments and international organizations is coming off the ground. Dutch researchers should contribute to international malaria research for humanitarian reasons and out of self-interest, for the benefit of public health.

LITERATUUR

- 1 McGregor IA. Malaria. In: Cox FEG, editor. The Wellcome Trust Illustrated history of tropical diseases. Londen: The Wellcome Trust, 1996:230-47.
- 2 White NJ. Malaria. In: Cook GC, editor. Manson's tropical diseases. 20th ed. Londen: Saunders, 1996:1087-164.
- 3 Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 2nd ed. New York: MacMillan, 1954.
- 4 Scott HH. A history of tropical medicine. 2nd ed. Londen: Edward Arnold, 1942.
- 5 Collins WE, Jeffery GM. Primaquine resistance in Plasmodium vivax. Am J Trop Med Hyg 1996;55:243-9.
- 6 Manson-Bahr PH. Manson's tropical diseases. 10th rev. ed. Londen: Cassell, 1935.
- 7 World Health Organization. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990;84 Suppl 2:1-65.
- 8 Luo XD, Shen CC. The chemistry, pharmacology, and clinical applications of qinghaosu (artemisinin) and its derivatives. Med Res Rev 1987;7:29-52.
- 9 Strong RP. Stitt's diagnosis, prevention and treatment of tropical diseases. 6th ed. Londen: Lewis, 1942.
- 10 Coatney GR. Pitfalls in a discovery: the chronicle of chloroquine. Am J Trop Med Hyg 1963;12:121-8.
- 11 Winstanley P, Breckenridge A. Therapeutics and drug development. Lancet 1997;349 Suppl III:3-4.
- 12 Butler D, Maurice J, O'Brien C. Time to put malaria control on the global agenda [news]. Nature 1997;386:535-6.

Anvaard op 15 juli 1997

Bladvulling

Ruwe bejegening prikkelt een carcinoom

Naar mijn ervaring kan een maligne tumor niet boosaardiger verlopen dan door massage. Ruwheid in het opereeren of sterke druk op den tumor kunnen ook gezwelkiemen persen in bloed- en lymphvaten der omgeving, die te voren gezond was. Zelfs de wijze van desinfectie zij een voorzichtige: het wasschen bijv. geschiedt bij oppervlakkige tumoren in al te grooten ijver voor de aseptis niet op zoo krachtige wijze, dat ook deze bewerking een formeele massage wordt. [. . .]

Naast het reeds genoemde gebrekkige, dat elke operatieve therapie aankleeft in de omslachtigheid, de kostbaarheid en niet het minst het emotieverwekkende bij patiënt en familie, heeft de exstirpatie van den malignen tumor nog het nadeel, dat zij de geheele of gedeeltelijke opoffering van het orgaan, dat zijn zitplaats is, eischt.

(Ned Tijdschr Geneesk 1897;41II:155.)