



Er gaat ieder jaar veel geld om in de – chemische – bestrijding van malariamuggen. Maar dankzij een veelbelovende schimmel staat een heel nieuwe, duurzame aanpak voor de deur, zeggen medisch entomologen Bart Knols en Willem Takken. ‘Het is toch schrijnend dat we aan het begin van de eenentwintigste eeuw nog steeds afhankelijk zijn van DDT.’

© Hans Smid / www.bugsinthepicture.com

Schimmels als nieuw wapen tegen malariamuggen

door Bart Knols en Willem Takken

De cijfers zijn hard: iedere dertig seconden sterft er iemand in Afrika aan malaria. Vooral jonge kinderen en zwangere vrouwen moeten het ontgelden. En niet alleen in Afrika, ook in andere tropische gebieden is malaria een harde *killer*. Het totale aantal ziektegevallen is zelfs vijfhonderd tot zeshonderd miljoen mensen per jaar. Daarmee heeft bijna negen procent van de wereldbevolking met deze ziekte te maken. Op jaarbasis kost malaria alleen al in Afrika achtenhalf miljard euro aan medicijnen, patiëntenzorg en bestrijding van muggen. Huishoudens verliezen tien procent van hun inkomen aan malaria en de ziekte veroorzaakt een afname in de economische groei in heel Afrika van 1,3 procent (figuur 1). Bij een parasitaire ziekte als malaria is vaccinatie normaal gesproken de beste optie. Maar vooralsnog zijn er alleen experimentele vaccins. Het zal nog minstens vijf tot tien jaar duren voordat deze op de markt komen. In de tussentijd zijn we aangewezen op het behandelen van infecties met medicijnen en het bestrijden van muggen die de malariaparasiet *Plasmodium* overbrengen.

Op beide fronten is er slecht en goed nieuws. Te beginnen met het goede nieuws over de medicijnen: het gebruik van combinatietherapieën maakt de kans op de ontwikkeling van resistente parasieten – die dus ongevoelig worden voor de gebruikte medicijnen – een stuk kleiner. In zo'n combinatiebehandeling zitten twee of meer medicijnen die verschillende biologische processen van de parasiet tegelijk remmen. Daarnaast heeft de massale opmars van met insecticide geïmpregneerde klamboes een duidelijke afname in kindersterfte laten zien in verschillende Afrikaanse landen.

Maar dan het slechte nieuws: tegen de meest gangbare medicijnen en veelgebruikte insecticiden treedt op steeds grotere schaal resistentie op. De smaak van succes zal dus van korte duur zal zijn. En dat terwijl er juist nu internationaal veel aandacht en geld is voor malariabestrijding. Het *Global Fund for AIDS, Tuberculosis and Malaria* is in het jaar 2000 ingesteld om een extra injectie te geven in de bestrijding van malaria. Ook Microsoft topman Bill Gates en zijn vrouw Melinda hebben met de naar hen genoemde stichting veel geld beschikbaar gesteld voor malariabestrijding, net als het Amerikaanse *President's Malaria Initiative*. Tussen 1970 en 1990 leidde een vergelijkbare periode van 'veel moeite voor weinig plezier' al eens tot twee decennia van 'donormoeheid'. Opnieuw zo'n verslappening van de aandacht zou desastreuze gevolgen kunnen hebben.

Het wondermiddel DDT

Diphenyl-Dichloro-Trichloroethaan, beter bekend als DDT, werd in 1939 ontdekt door de Zwitser Paul Müller. Een wondermiddel leek het. Anno nu wordt het vooral in één

Dr. Bart Knols is medisch entomoloog, professor Willem Takken is hoogleraar medische en veterinaire entomologie, beiden bij het Laboratorium voor Entomologie van Wageningen Universiteit



figuur 1 *Anopheles*, het muggengeslacht dat malaria overbrengt
© Hugh Sturrock



figuren 2 en 3 DDT werd gebruikt als bestrijdingsmiddel op gewassen. Het wordt nog steeds gebruikt om huizen vrij te houden van malariamuggen

Bron figuur 2: CDC

Bron figuur 3: Edward Baker

vraag 1 Malaria lijkt met name in Afrika een hardnekkig probleem. Waarom is de ziekte juist hier zo ernstig en wijd verspreid. En waarom is de malaria mug juist hier zo slecht uit te roeien?

adem genoemd met milieuproblemen. Maar ondertussen heeft DDT mondiaal wel een enorme bijdrage geleverd aan het terugdringen van malaria. Het is goedkoop en het werkt langdurend, waardoor één bespuiting per jaar voldoende is om muggen buitenshuis te houden, dan wel te doden bij contact (figuren 2 en 3).

Juist die zogenoemde persistentie van DDT heeft voor problemen gezorgd. De stof hoopt op in het milieu en dus in verschillende voedselketens. Daarnaast zijn er de – al dan niet vermeende – effecten op de gezondheid van de mens, die hebben geleid tot een sterke afname in het gebruik van DDT. In 2001 werd DDT bijna wereldwijd in de ban gedaan. Alleen landen in zuidelijk Afrika maakten zich toen sterk voor continuering van gebruik binnen de malariabestrijding. De Stockholm Conventie in 2001 en de Wereldgezondheidsorganisatie in 2006, gingen door de knieën. Daardoor is DDT opnieuw populair geworden, zelfs in landen die het gebruik ervan eerder hadden stopgezet. In 2008 wordt het middel ingezet tegen malaria in elf Afrikaanse landen, met een jaarlijks verbruik van rond de één miljoen kilo. Bij uitblijven van resistentie werken bespuitingen binnenshuis nog steeds uitstekend. Recent zijn bijvoorbeeld de meeste huizen op het eiland Zanzibar bespoten. Het aantal gevallen van malaria nam daardoor met maar liefst zeventig procent af.

Toch worden muggenpopulaties uiteindelijk ook resistent tegen DDT. Dit werd voor het eerst waargenomen rond 1950, tijdens de campagne tegen malaria op Sardinië. In Indonesië en Nigeria trad resistentie al na anderhalf jaar op. Het is dus een kwestie van tijd totdat dit middel zal verdwijnen uit het arsenaal van de malariabestrijders. Bovendien bestaat er het risico dat DDT illegaal gebruikt zal worden in de Afrikaanse landbouw. Door de scherpe regels van de EU rond bestrijdingsmiddelengebruik op landbouwproducten, zou de export van gewassen uit Afrika dus gevaar kunnen lopen.

Chemische soep

Naast DDT is er nog een tweede belangrijke chemische stof in de malariabestrijding: de pyrethroïden. Vrijwel alle klamboes worden geïmpregneerd met synthetische pyrethroïden, omdat de werking van het anti-muggennet hierdoor sterk verbetert. Maar in West-Afrika zijn malariamuggen al op grote schaal resistent geworden tegen deze stoffen. De pyrethroïden worden ook gebruikt in de landbouw, bijvoorbeeld bij de productie

DDT hoopt op in het milieu en in de voedselketen

van katoen. Het water waar muggenlarven in opgroeien is op veel plaatsen niets minder dan een chemische soep van bestrijdingsmiddelen geworden. De muggen kunnen dus niet ontsnappen aan blootstelling aan lage concentraties van insecticiden. Juist die lage, niet dodelijke concentraties zorgen voor resistentievorming. In delen van Benin zijn de klamboes door die resistentie nog maar weinig effectief.

Om met Einstein te spreken: *'If you do what you did, you get what you got'*. Met andere woorden: een zoektocht naar een nieuw chemisch middel zal steeds dezelfde vicieuze cirkel opleveren: middel X, resistentie tegen X, middel Y, resistentie tegen middel Y, enzovoorts. Toch pompt de *Bill and Melinda Gates Foundation* momenteel een slordige vijftig miljoen dollar in het zoeken naar nieuwe insecticiden.

Een mug met een achilleshiel

De biologie van de malariamug bepaalt waar en hoe het beestje te bestrijden is. Dat geldt zowel voor de oude als de nieuwe middelen. Malariamuggen steken het liefst binnenshuis, en dan vooral 's nachts. Vandaar dat slapen onder een klamboe effectief is. Na een bloedmaaltijd rusten de volgezogen vrouwtjes – het zijn alleen de dames die bloed drinken – op de wanden en de plafonds van de huizen. Wanneer die zijn bespoten met DDT komen de muggen daar in aanraking met het dodelijke insecticide. In die zin is het spuiten tegen malariamuggen eigenlijk heel simpel: je moet vooral de muren binnenshuis behandelen. Om de ontelbare poeltjes met stilstaand water, waar de muggen hun eitjes in leggen, hoeft je je niet druk te maken.

Een tweede belangrijke factor is de tijd die de malariaparasiet nodig heeft om in de mug tot ontwikkeling te komen. Afhankelijk van de omgevingstemperatuur duurt die ontwikkeling gemiddeld tien tot veertien dagen. Omdat vrouwtjesmuggen pas ná deze periode actieve parasieten injecteren in het bloed van hun gastheer, zijn ze de eerste twee weken van hun volwassen leven nog ongevaarlijk. Een vrouwtjesmug leeft gemiddeld ongeveer vier tot vijf weken en neemt iedere drie dagen een bloedmaal. Wanneer haar overlevingskans met hulp van bijvoorbeeld klamboes en DDT wordt gereduceerd, zal ook de kans dat de parasiet zich onder mensen kan verspreiden sterk afnemen.

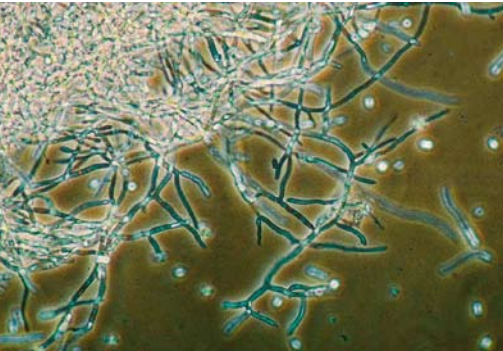
Deze twee factoren – het aanpakken van muggen binnenshuis en het feit dat enkel en alleen oudere vrouwtjes in staat zijn parasieten door te geven aan nieuwe slachtoffers – vormen de basis voor de zoektocht naar alternatieve bestrijdingsmethoden. Echt vernieuwende methoden moeten een minimale kans op resistentievorming opleveren en ze moeten milieuvriendelijk en sociaal-economisch acceptabel zijn.

vraag 2 De ultieme oplossing van het malariaprobleem lijkt een goed vaccin. Zou je, als zo'n vaccin er eenmaal is, nog steeds muggen moeten bestrijden?

Tenenkaas

De Wageningen Universiteit werkt al lange tijd aan de ontwikkeling van pesticidenvrije methoden voor plaagbestrijding. In de bestrijding van malariamuggen wordt bijvoorbeeld gezocht naar geuren waar muggen tijdens hun nachtelijke zoektocht naar bloed op

Malariamuggen worden aangetrokken door de geur van tenenkaas



Figuur 4 Microscopische opname van de schimmel *Metarhizium*

reageren. Als je weet op welke geuren uit het menselijk lichaam de mug reageert, kun je de muggen misschien met een lekker mengsel van luchtjes naar vallen lokken. Op die manier zou je de populatie muggen en de overdracht van de ziekte kunnen terugdringen. Er zijn al successen geboekt met lokstoffen die onder andere op zweetvoeten gevonden worden. Malariamuggen worden dus aangetrokken door de geur van tenenkaas! Sinds enkele jaren is daar de ontwikkeling van biologische bestrijding van volwassen muggen aan toegevoegd. De natuur blijkt zelf namelijk de ergste vijanden te kennen van malariamuggen: zogenoemde entomopathogene schimmels (figuur 4).

Groene killer

Bijna twintig jaar geleden begon de commerciële ontwikkeling van een veelbelovende schimmel uit de groep van de hyphomyceten: *Metarhizium anisopliae*. De schimmel *Metarhizium* komt van nature over de hele wereld voor en infecteert voornamelijk bodeminsecten. Een variant van deze schimmel bleek uitermate geschikt voor het bestrijden van woestijnsprinkhanen (zie hoofdstuk 5). Tot dat moment werden die sprinkhanen vanuit de lucht alleen bespoten met chemicaliën. Aangezien de schimmel groene sporen vormt op het dode insect verwierf het product de naam 'Green muscle'. Inmiddels is Green muscle geregistreerd als biopesticide in Zuid-Afrika, Zambia, Namibië, Soedan, Mozambique en delen van West-Afrika, met producenten in Zuid-Afrika, Kenia en sinds kort Senegal. De ontwikkeling ervan kostte 'slechts' 11,5 miljoen euro. In vergelijking met de 70 tot wel 160 miljoen euro die het op de markt brengen van een chemisch pesticide kost is dat een schijntje.

De eerste experimenten met deze schimmel tegen malariamuggen vonden plaats in 1999. Ernst-Jan Scholte, student van de Wageningen Universiteit liet tijdens zijn stage bij het *International Centre of Insect Physiology and Ecology* (ICIPE) in Kenia zien dat volwassen malariamuggen zeven tot veertien dagen na infectie met de schimmel sterven. De mug wordt via zijn uitwendige skelet, de cuticula, geïnfecteerd met sporen van de schimmel (figuren 5 en 6, grafiek).

Muggen en schimmels

De veelbelovende eerste experimenten met schimmels en malariamuggen resulteerden in een reeks van nieuwe studies. Later bleek dat ook de tijgermug *Aedes aegypti*, die gele koorts en knokkelkoorts overbrengt, goed geïnfecteerd kan worden met *Metarhizium*. Onderzoek in Engeland liet bovendien zien dat muggen die zowel malariaparasieten



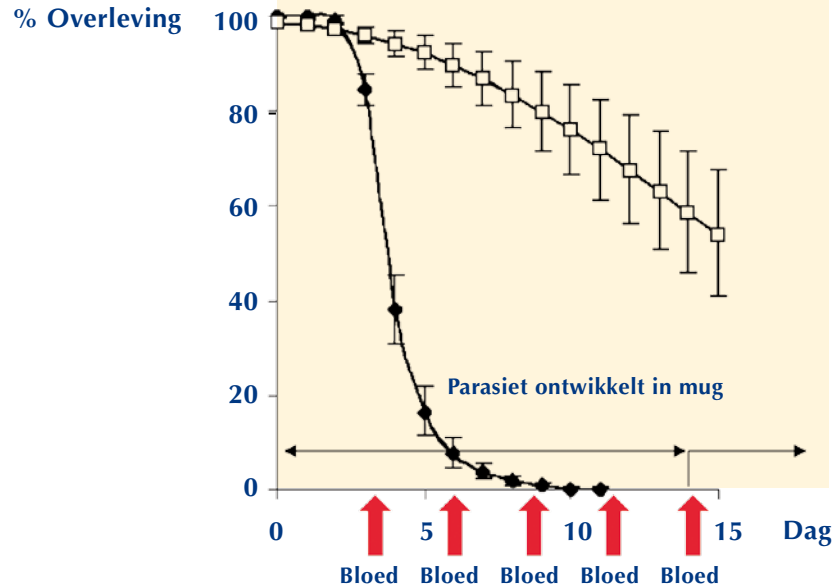
figuur 5 Infectie van muggen met de schimmel *Beauveria bassiana* over enkele dagen (van links naar rechts) © Hugh Sturrock

als de schimmel bij zich dragen, veel minder goed malaria kunnen overdragen. Niet alleen vanwege een kortere levensduur van het insect, ook door een direct effect van de schimmel op de parasiet. Schimmels produceren een reeks van stoffen die giftig zijn voor muggen: zogenaemde destruxines. Mogelijk hebben die een negatief effect op de malariaparasiet. Het precieze mechanisme hierachter is nog niet bekend. Een mug die de schimmel bij zich draagt neemt ook minder bloedmaaltijden. Voor de verspreiding van malaria is dat natuurlijk van groot belang. Een mug zonder parasieten krijgt dankzij de schimmel minder kans die parasieten op te nemen bij een geïnficeerd mens en een mug met krijgt minder kans die parasiet door te geven. Na het laboratorium werd in 2004 voor het eerst een echt experiment in het veld gedaan, in Tanzania. In een typisch dorp met traditionele woningen werden enkele weken muggen binnenshuis gevangen om te zien of ze misschien van nature al geïnficeerd waren met *Metarhizium*. Dat bleek niet het geval. Daarna werden in tien huizen zwarte doeken van één bij drie meter tegen het plafond gehangen. Op die doek was zonnebloemolie gesmeerd met daarin sporen van de schimmel. Iedere dag werden de muggen die op die doek kwamen rusten gevangen en zo lang mogelijk in leven gehouden. Na hun dood werd bepaald of ze inderdaad geïnficeerd



figuur 6 Malariamug geïnficeerd met *Beauveria bassiana* © Hugh Sturrock

figuur 7 Invloed van schimmelinfectie (gesloten symbolen) op transmissie van malaria in vergelijking met muggen zonder infectie (open symbolen). Op dag elf zijn alle met schimmel besmette muggen dood, terwijl meer dan vijftig procent van de muggen zonder infectie dan nog leeft. Aangezien pas veertien dagen na infectie met de malariaparasiet muggen in staat zijn de infectie door te geven, kunnen schimmels dus voordat dit kan de meeste muggen doden.



waren met de schimmel (figuur 7). Ongeveer een kwart (23 procent) van alle muggen die de huizen binnenkwamen op zoek naar bloed bleek uiteindelijk geïnfecteerd. Met deze gegevens werd een spectaculaire berekening gemaakt. Waar de dorpelingen tot dat moment jaarlijks ongeveer 260 keer werden geïnfecteerd door een malariamug, zou dit teruglopen tot hooguit zestig beten wanneer overal doeken met schimmelsporen zouden worden opgehangen: een afname van zeventig procent! Het aantal infectieuze beten hangt vervolgens direct samen met het aantal ziektegevallen en de sterfte aan malaria. Dus deze proef mag zonder overdrijven een groot succes worden genoemd.

De malariabestrijding van de nabije toekomst

Na de eerste successen is een internationaal consortium van zeven onderzoeksgroepen opgericht. De groep wil biologische bestrijding van malariamuggen naar hetzelfde niveau tillen als chemische bestrijding nu. Maar voor die tijd valt er nog veel te leren. Hoe produceer je bijvoorbeeld op grote schaal schimmelsporen? In Wageningen onderzoekt de afdeling Bioprocestechnologie van de universiteit onder welke omstandigheden de schimmel de beste kwaliteit sporen kan produceren. De onderzoekers gebruiken daarvoor speciale kweekmedia waar voedingsstoffen aan worden toegevoegd. Het Laboratorium voor Entomologie onderzoekt ondertussen hoe je de muggen zo efficiënt mogelijk kunt infecteren met zo min mogelijk sporen (figuur 8).

Afrikaanse waterpotten blijken uitstekende rustplaatsen voor muggen. Behandeling van de binnenzijde van die potten met sporen bleek meer dan negentig procent van de muggen

vraag 3 Er wordt wel eens gezegd dat de klimaatverandering malaria weer terug zal brengen naar Nederland. Zou dat echt kunnen?

die erin rusten te infecteren. Daarnaast wordt er gezocht naar andere oplosmiddelen om sporen in te verwerken. Misschien zijn er andere oliën dan zonnebloemolie waar de sporen beter in overleven. Al deze verbeteringen zijn nodig om de behandeling van de infectieplaatsen tegen zo min mogelijk kosten uit te kunnen voeren.

In Tanzania worden de resultaten van het eerste veldexperiment inmiddels op grotere schaal herhaald. Twee dorpen met in totaal 1.900 woningen zijn bij een zogenoemd 'cross-over' experiment betrokken. In het eerste jaar worden alle huizen in het ene dorp met schimmel behandeld, waarbij het andere dorp als 'onbehandelde controle' fungeert. Het jaar erna draait dit om. Wanneer deze experimenten op dorpsniveau opnieuw hoop bieden, komt wellicht de moeilijkste stap aan bod: hoe overtuig je de officiële instanties zoals de Wereldgezondheidsorganisatie of de nationale Ministeries van Gezondheid van de zegeningen van dit plan. En hoe ga je de methode in de praktijk van alledag inzetten? Kan dit in samenwerking met de lokale bevolking? Pas als al deze vragen op een bevredigende manier zijn beantwoord kan de schimmel een plaatsje veroveren op de plank naast of misschien wel in plaats van de pot met DDT.



figuur 8 Traditionele waterpotten worden in het laboratorium behandeld met schimmelsporen

© Hans Smid

antwoord 1 Afrika is het armste continent. Dat maakt de bestrijding van iedere ziekte lastig. Bovendien blijken de malariamuggen in Afrika sterker dan elders op mensen gericht en leven ze langer.

antwoord 2 Als je met een vaccin een ziekte wilt uitroeien moet je alle 'dragers' vinden. Dat lijkt bij malaria onmogelijk. Muggenbestrijding zal dus altijd nodig blijven.

antwoord 3 Malaria zal in Nederland geen voet aan de grond krijgen. Onze gezondheidszorg is zo goed georganiseerd dat er nooit een 'reservoir' van malariaparasieten onder de bevolking kan ontstaan.