

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Thema:

Geschiedenis van de medische microbiologie

Overzicht influenzaseizoen 2017/2018

Voortgangstoets: virale resistentie

NVMM-secretariaat

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Tel. (058) 293 94 95
Fax (058) 293 92 00
E-mail: secretariaat@nvmm.nl
Internet: www.nvmm.nl

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

Redactie

Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Maarten Heuvelmans, Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, dr. Michiel van Rijn, Gro L. Vlaspolter, dr. René te Witt

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Tsarenhof 61
2402 DR Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Inhoud

Editorial

Een Domusdag voor de Microbiologie 3
Jan Kaan

Thema: Geschiedenis van de medische microbiologie

De lange reis van muizenstammen van Korteweg naar Nusse 5
Gerard van Doornum

De werking van het terpentijnabces een eeuw later verklaard 12
Arie Berghout

Het bacteriologisch dogma 16
Annemarie de Knecht-van Eekelen

De radiotherapeutische behandeling van hoofdzeer 22
Kees Simon

Omzien naar leprapatiënten in Nederland 28
J.E. Landheer

Hideyo Noguchi, Yellow Jack en het gerucht 37
Jan Peter Verhave

Een leven gewijd aan microbiologie en de volksgezondheid 44
Jan Kaan, Bartelt de Jongh

Van de redactie

Nieuwe redactieleden stellen zich voor 52
Maarten Heuvelmans, Gro Vlaspolter

Artikel

Influenzaseizoen 2017/2018 in Nederland 54
Ron Fouchier, Adam Meijer, Gé Donker, Wim van der Hoek, Marit de Lange, Marion Koopmans

Voortgangstoets

Opgaven: Virale resistentie 66

Aankondiging

Het PUM-AMR-project 67
Edmée Bowles, Titus Visser, Heiman Wertheim

Cursussen

Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen / Serologiecursus 70
Bert Mulder / Jacqueline Lankelma

Review

Cursus Antibioticagebruik in de praktijk 72
Christien Rondaan

Voortgangstoets

Antwoorden 73
Nienke Plantinga, Lidewij Rümke, Marije Hofstra, aios MMB UMC Utrecht

Promoties en oratie

Promoties en oratie 76

Een Domusdag voor de Microbiologie

Jan Kaan

De geschiedenis van de medische wetenschap wordt ondergewaardeerd. Niet terecht, omdat de kennisterreinen van geneeskunde en geschiedenis inzichten brengen waarmee de medicus van vandaag zijn vak beter kan begrijpen en uitoefenen. Ieder jaar in december organiseert prof. dr. Mart van Lieburg de Domusdag, inmiddels al 12 keer en telkens over een thema uit die geschiedenis. Tijdens een van die bijeenkomsten ontstond bij mij het idee voor een themanummer gewijd aan de geschiedenis van de medische microbiologie. Tot mijn verrassing was Mart van Lieburg direct enthousiast hiervoor. En hij maakte me tijdens de eerste besprekingen al duidelijk dat een medisch specialist vaak denkt dat hij de geschiedenis van zijn vak goed kent; hoe is de voorgeschiedenis is en hoe de huidige praktijk tot stand kwam. Maar dat blijkt lang niet altijd waar te zijn.

De opvattingen die over ziektebeelden heersen, verschuiven en evolueren gedurende de eeuwen. De gemiddelde medicus is daar nauwelijks mee bekend, als het tijdens de opleiding aan bod komt is het maar mondjesmaat.

Van Lieburg beschreef de rol van de historicus heel duidelijk in zijn afscheidsrede op 24 maart 2017 met de opmerking dat “... *niet zelden een opmerkelijk gemis aan besef (wordt geëtaleerd) dat medische geschiedenis een vak is, waar medische expertise er zeker toe doet, maar dat (die) toch alleen bestaat bij de gratie van de gepaste eerbiediging van de regels van de historische wetenschap.*” We hebben de historicus, die weet waar hij zijn bronnen kan vinden, hoe hij die moet interpreteren in het licht van de tijd dat die ontstonden, hard nodig.

Het aardige is dat dezelfde historicus ons ook nodig kan hebben voor het inpassen van de stapsgewijze vooruitgang die onze specialismen hebben doorgemaakt, zoals in het artikel van

Annemarie de Knecht-van Eekelen over de strijd die door Fokker in Groningen is gevoerd. Fokker kon niet erkennen dat specifieke bacteriën een rol speelden bij het verwekken van de infectieziekten zoals die eind 19^e eeuw werden verondersteld en vervolgens vastgesteld. Jarenlang werden harde disputen gevoerd en die hebben de vooruitgang geremd. De microbioloog van nu zal zich nauwelijks meer kunnen verplaatsen in die opvattingen omdat hij of zij inmiddels beschikt over de zichtbare bewijzen om Fokkers ideeën af te wijzen.

Een onjuiste opvatting over de oorzaak van borstcarcinoom bij muizen wordt uiteengezet in een artikel van Gerard van Doornum, dat zich als een roman laat lezen.

Arie Berghout beschrijft een in onbruik geraakte praktijk die tot in de vorige eeuw werd toegepast bij onbegrepen koortsende aandoeningen waarbij kunstmatig een steriel abces werd opgewekt door subcutaan inbrengen van terpentijn. Interessant is dat men het werkzame effect niet kon verklaren, terwijl er inmiddels een theoretische ondergrond aan kan worden gegeven.

De verwekker van gele koorts is relatief laat gevonden. Deze ontdekking is mogelijk vertraagd door de benoeming van een bacterieel agens door een gerenommeerd onderzoeker, zoals wordt beschreven door Jan Peter Verhave.

Bert Landheer heeft zijn leven lang belangstelling voor de huidziekte lepra, die in het verleden bepaald niet alleen in de tropische regio voorkwam, zoals blijkt in zijn overzicht over lepra in Nederland.

De agressieve behandeling van favus zoals die ook nog in de vorige eeuw werd toegepast in ons land wordt beschreven door Kees Simon. Het is gruwelijk om te ervaren wat voor remedies deze kennelijk ernstige en epidemisch voorkomende

ziekte rechtvaardigden.

Het zijn door de omstandigheden ingegeven onderwerpen geworden waaruit Mart van Lieburg een keuze maakte voor dit thema. Alle artikelen geven inzicht in de lange periode van vorsen naar en reflecteren over de oorzaken, behandelingen en bestrijding van infectieziekten.

Bartelt de Jongh en ik hielden een vraaggesprek met de hoogbejaarde emeritus hoogleraar H.C. (Bob) Zanen en zijn vrouw Otti Zanen-Lim, beiden medisch microbioloog. Het verslag daarvan past goed in deze geschiedkundige uitgave. Zijn tijdvak is voor de meesten van ons alleen uit verhalen bekend. De keuze voor de microbiologie kwam bij prof. Zanen voort uit zijn belangstelling voor de volksgezondheid. Dat is te begrijpen wanneer men zich realiseert dat de microbiologie groot is geworden onder de noemer hygiëne en epidemiologie. Tijdens de voorbereidingen van de publicatie van deze uitgave bereikte ons het trieste bericht dat Otti op 15 maart is overleden.

De jaarlijkse bijdrage over de afgelopen griepperiode is bij uitzondering ook in dit maartnummer terecht gekomen.

Jan Kaan, mede namens Esther Heikens en Bert Mulder

De lange reis van muizenstammen van Korteweg naar Nusse

Gerard van Doornum

*If I had called it a virus,
my grant applications would automatically
have been put into the category of 'unrespectable pro-
posals'.*

*As long as I used the term 'factor',
it was respectable genetics.*

J.J. Bittner¹

Het ontstaan van kanker wordt vandaag de dag verklaard in termen van oncogenen van virale of cellulaire oorsprong, repressiegenen, transcriptiefactoren enzovoort. In de twintigste eeuw is decennia lang gezocht naar virussen als kankeroorzaak. In 1933 werd bij onderzoek naar de genetische oorzaak van mammacarcinoom bij muizen een extrachromosomale factor tegelijkertijd beschreven door de onderzoekers R. Korteweg bij het NKI-AVL in Nederland en C.C. Little in de VS. Het artikel beschrijft het onderzoek naar de aard en het werkingsmechanisme van deze factor, dat niet langs de weg van gebaande paden liep en over een lange periode onverwachte resultaten heeft opgeleverd.

Periode Korteweg 1930 tot 1950

Introductie van de muizenkolonies en de vondst van een extrachromosomale factor

Op deze chronologische, lange tocht zullen we tussen het beginpunt Korteweg en eindpunt Nusse ook stilstaan bij Mühlbock en Bentvelzen. De start begint in de herfst van 1930 met een bezoek van dr. C.C. Little (1888-1971) aan het laboratorium van het Nederlands Kanker Instituut-Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL) te Amsterdam, waar drs. R. Korteweg (1884-1961) aan het hoofd stond.² De geneticus Little

was toen directeur van de American Cancer Society en directeur van het Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory te Bar Harbor, Maine (Verenigde Staten). Zijn ambitie was een genetische oorzaak van kanker te ontdekken.³ Voor zijn experimenten moest hij beschikken over muizenstammen, werk waarmee hij al in 1912 tijdens zijn studie aan de Harvard University bezig was en vanaf 1929 in het door hem gestichte laboratorium. Little beloofde enige exemplaren van twee door hem sinds jaren gekweekte muizenstammen met een verschillende tumorfrequentie naar Korteweg te zenden.

Verschepping van levende muizen gaf problemen: er was geen scheepsagentuur te vinden die zich daarmee wilde belasten.⁴ Zoals Korteweg in het jaarverslag over 1931 schreef werd het vervoersprobleem toch opgelost: "Dankzij de door ons op hoogen prijs gestelde bereidwilligheid van de directie der Holland-Amerika-Lijn, die aanbood het vervoer gratis met een harer booten te doen geschieden, kwamen ten slotte deze muizen een jaar [d.w.z. in maart 1931] geleden in goeden toestand in ons bezit".

De omschrijving van de eigenschappen van de twee stammen was in het kort als volgt. De wijfjes van de ene stam kregen op oudere leeftijd in een zeer hoog percentage spontaan tumoren, terwijl die bij dieren van de andere stam slechts zeer zelden ontstonden.⁵ De dieren van de eerste stam hadden een lichtbruine haardos (dilute brown, dba), dit waren de zilvermuizen die al vanaf 1909 door broer/zuster inteelt 'zuiver' werden gekweekt. Bijna alle gezwollen bij de

Correspondentieadres: G.J.J. van Doornum
(g.vandoornum@erasmusmc.nl).

zilvermuizen waren mammacarcinomen. De muizen van de tweede stam waren zwart (C57 black); deze waren tien jaar lang zuiver gekweekt en hadden ook al een hoge homogeniteit. Voor de experimenten met deze muizenstammen kreeg Korteweg de zeer gewaardeerde hulp van de erfelijkheidsonderzoeker dr. A.L. Hagedoorn, met wie hij overigens in 1937 een verschil van inzicht over hierna genoemde proeven van J.J. Bittner in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)* wilde uitvechten.⁶

Korteweg begon met proeven om te onderzoeken of de hoge borstklierkankerincidentie bij de zilverwijfjes te maken had met een algemene dispositie door zowel teerproeven als entproeven te doen. Er bleek bij de zilvermuizen geen hogere dispositie te bestaan dan bij de zwarte muizen.

De volgende stap in het erfelijkheidsonderzoek was het uitvoeren van kruisproeven tussen de twee stammen. Dergelijke proeven werden ook door Little uitgevoerd. De F1-stam werd gekweekt door kruising tussen zilver en zwart, de F2-generatie door onderlinge kruising van de F1-dieren en verder werden ook terugkruisingen van de F1-dieren met de beide moederstammen gedaan. Op woensdag 22 november 1933 deed Korteweg de eerste voorlopige mededelingen tijdens een bijeenkomst van het Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam. Hij komt dan tot de volgende samenvatting: "Wij mogen wel zeggen, dat de wijze van overerving der hoge kankerdispositie bij onze muizen zeker niet uitsluitend op de al dan niet aanwezigheid van recessieve erfactoren berust en dat het weinig waarschijnlijk lijkt, dat ze uitsluitend het gevolg zou zijn van de al dan niet aanwezigheid van dominante erfactoren." Als verklaring wordt door hem de hypothese overwogen dat bij de versmelting van eicel en de mannelijke gameet wel het protoplasma van de moeder, maar niet van de vader tot de opbouw van het nieuwe individu bijdraagt. Een factor in het moederlijke protoplasma zou dan de kans op het ontstaan van kanker van de borstklier in belangrijke mate verhogen. Het verslag van deze vergadering wordt in het *NTvG* van zaterdag 13 januari 1934 gepubliceerd. Volgens Lesterhuis en Houwaart correspondeerden Korteweg en Little regelmatig over de proeven en was er tussen hen beiden een vriendschap ontstaan (2000).^{7,8}

De lezer kan zich afvragen waarom deze vermelding van gedetailleerde data en vriendschap. In het blad *Science* van 17 november 1933 verschijnt namelijk een voorlopige mededeling ondertekend door C.C. Little, namens de staf van het Jackson Memorial Laboratory over de extrachromosomale invloed (zoals Kortewegs protoplasmahypothese) in de etiologie van borstkliertumoren bij de muis. De eerste zin luidt: "The object of this communication is to record the existence of extra-chromosomal influence, extending for more than one generation and affecting the natural incidence of spontaneous mammary tumors in mice." En verderop: "The present note seeks merely to record certain facts of general interest and application." Deze zinnen duiden sterk op een vastlegging van het eerstgeboorterecht op een publicatie over de extrachromosomale factor. In latere publicaties van de groep van Little over dit onderwerp wordt overigens wel regelmatig gerefereerd aan het werk van Korteweg met verwijzing naar het in januari 1934 in het *NTvG* gepubliceerde verslag van de hierbovengenoemde vergadering in november 1933, ondanks het feit dat er in dit verslag in het *NTvG* geen Engelse samenvatting stond.⁹

Gezien de gemiddelde levensduur van twee jaar voor de muizen kan Korteweg pas in 1935 tot definitievere uitspraken komen, die hij meedeelt op een bijeenkomst van de 'Leeuwenhoekvereniging' in juni.¹⁰ Hij laat weten dat hij noch andere onderzoekers op grond van experimenten in staat zijn geweest om met de wetten Mendel een verklaring te geven van de hoge dispositie van borstklierkanker bij de bepaalde muizenstammen. In het verslag staat letterlijk: "Hij heeft vrijwel gelijktijdig met Little gevonden, dat dit vermoedelijk langs extra-chromosomale weg geschiedt, waarbij het plasma van het moederdier de kans op kanker bij de dochters bepaalt." Hierbij wordt verwezen naar de publicatie uit januari 1934.

W.S. Murray en Little publiceren eveneens in 1935 uitvoerig hun resultaten van reciproke kruisproeven en komen tot de conclusie dat de invloed van de extrachromosomale factor zesmaal groter was dan die van de chromosomale factor.

Vervolgens bespreekt Korteweg deze proeven uit de Verenigde Staten in een artikel in het *NTvG*-nummer van zaterdag 5 september

1936.¹¹ Hij heeft in feite zelf dezelfde experimenten uitgevoerd. Omdat beide onderzoeken met dezelfde stammen zijn verricht, voegt hij de getallen van beide studies bij elkaar in één tabel. Na een uitvoerige uiteenzetting van de bezwaren die kleven aan de verschillende rekenkundige benaderingen, komt hij met een herberekening die nog duidelijker de invloed aantoonst van moederszijde op de dispositie kanker door de samenwerking van de chromosomale en extrachromosomale factoren.

In 1936 publiceert Bittner, een medewerker van Little, in *Science* de voorlopige resultaten van onderzoek naar de extrachromosomale factor.¹² Hij liet jongen van kankerstammuizen drinken bij 'minnen' van een stam die geen verhoogde frequentie van kanker van de melkklieren had. Deze muizen bleken bij het volwassen worden de eigenschap van hun biologische moeder (namelijk hoge borstkankerfrequentie) niet overgekregen te hebben. Hieruit bleek dat de factor die de overdracht gaf tot ontwikkeling van borstklierkanker niet alleen genetisch maar ook via de moedermelk van de muizen uit de hoogfrequente stam werd overgedragen. De invloed van de borstvoeding van de zogende moedermuizen uit de stam met een hoge incidentie van kanker van de melkklier werd later de 'Bittner-factor' of 'milk factor' werd genoemd. Deze factor werd gepostuleerd als verklaring voor de eerdergenoemde extrachromosomale factor voor de overdracht van de maligne aandoening.¹³ Voor Korteweg betekende dit niet dat er geen nader onderzoek nodig was naar andere invloeden op het ontstaan van borstklierkanker, zoals de chromosomale factor, de invloed van verschillende hormonen — in het bijzonder die door de eierstok worden geproduceerd — en in de vierde plaats mogelijke omgevingsfactoren waaronder voedingsfactoren.¹⁴

Ontrafeling van de aard van de extrachromosomale factor

In het openingscitaat zou een verklaring kunnen liggen voor de trage ontrafeling van het geheim van dit probleem — namelijk de invloed van een virus. Er zijn echter belangrijker redenen waarom pas decennia na de hierboven beschreven experimenten nieuwe proeven de aard van de factor hebben aangetoond.

Eind jaren dertig waren de technische hulpmiddelen waarvan de virologie sterk afhankelijk is, weliswaar ontwikkeld, zoals ultracentrifuge, elektroforese en elektronenmicroscop, maar zeker niet direct toepasbaar om het raadsel op te lossen. Daardoor was de kennis van virussen nog gering.

Het houden van levende have als experimenteel systeem is geen sinecure. Over het onderzoek met de muizenstammen in het NKI-AVL waren vanaf 1938 veel hindernissen te melden, te beginnen met een enorme sterfte onder de muizen in de proefdierstal door een fout in de centrale verwarming, waardoor een deel van het onderzoek een vertraging van meer dan een jaar opliep.¹⁵ En in 1939 kon voor Korteweg het bijwonen van het Third International Cancer Congress in Atlantic City (Verenigde Staten) en daaraan aansluitend een bezoek aan verschillende laboratoria de dag voor vertrek niet doorgaan wegens de dreigende internationale toestand. Twee weken daarvoor had hij gelukkig twee dagen lang kunnen discussiëren met de Amerikaanse onderzoeker H.B. Andervont van het National Cancer Institute te Washington, die een bezoek aan het NKI-AVL te Amsterdam bracht.¹⁶ In 1945 zou Andervont de eerste zijn die de moed had om te speculeren dat de extrachromosomale factor een virus zou kunnen zijn.¹⁷

In de daaropvolgende oorlogsjaren kostte het veel moeite om de proefdieren in stand te houden en werden geen experimenten meer ingezet. Later schreef zijn door hem zeer gewaardeerde collega W.M. de Bruyn, hoofd van de weefselkweekafdeling, in een *in memoriam* dat Korteweg in de laatste periode van de oorlog dag en nacht in de nabijheid van de proefdierstallen was en dat hij tevens beschikbaar was voor microscopisch onderzoek voor de kliniek (1961).¹⁸

Het is opvallend dat in het NKI-AVL-jaarverslag over 1946 de mededelingen vanuit de biologische afdeling van het laboratorium slechts tien regels beslaan.¹⁹ Ten eerste wordt gesteld dat door de sterke toename van de hoeveelheid routinewerk voor de kliniek de beschikbare tijd voor wetenschappelijk werk steeds meer afneemt. In de tweede plaats is te lezen dat ter vervanging van de vertrekkende assistente op het laboratorium, mej. H.J. Hülsmann, haar werk werd overgenomen door dr. O.F.E. Mühlbock, die zich gaat wijden aan het hormoononderzoek bij de mens. In 1947 combineerde Korteweg een studiereis van twee maanden door de Verenigde Staten met het bijwonen van het Fourth International Cancer Research Congress te St. Louis, Missouri.²⁰ Hij bracht ook een bezoek aan Little in Bar Harbor en beschrijft in zijn verslag dat enkele weken later door de ongekende droogte een niet te stuiten bosbrand uitbrak, waardoor een groot deel van het natuurreservaat, prachtige buitenverblijven van rijke families, maar ook het laboratorium van Little met alle muizenstammen in vlammen opgingen.²¹

Het is duidelijk dat in 1947 Mühlbock het werk op het gebied van de melkklierkanker van de muis in zijn geheel overnam en dat Korteweg zich hierbij neerlegt. Hij nadert dan ook de pensioengerechtigde leeftijd, die hij zal bereiken in 1949. In het jaarverslag hanteert Mühlbock voor het eerst voor het agens in de moedermelk dat de melkklierkanker van de muis veroorzaakt de term *virus*, weliswaar met een vraagteken. Hij vermeldt dat oriënterend chemisch onderzoek van dit virus is gestart.

De Rijksuniversiteit Groningen reikt in 1949 aan Korteweg een eredoctoraat uit wegens zijn verdienste op het gebied van genetische factoren bij het ontstaan van mammacarcinoom bij de muis en de betekenis van de 'melkfactor' hierbij. Tijdens de plechtigheid sprak de promotor prof. dr. J.J.Th. Vos de volgende lovende woorden over Kortewegs jarenlange queeste: "Langzamerhand werd de vraag naar de oorzaak (van kanker) ontleed in een aantal oorzakelijke factoren welke afzonderlijk met voorbeeldige wilskracht en taaie volharding werden aangepakt en welke tot belangrijke vernieuwing van het inzicht in het ontstaan van kanker hebben geleid. Aan de

ontdekking dat naast de erfelijkheidsfactor ook extra-chromosomale factoren daarbij betrokken zijn, vooral de zogenaamde melkfactor, zal [...] Uw naam aan de cancerologische wetenschap verbonden blijven."²² De factor werd echter genoemd naar Bittner, de medewerker van Little die verder onderzoek naar dit agens had gedaan; het werd bekend als het 'bittnervirus'.

Na zijn pensionering blijft Korteweg wetenschappelijk actief, in het bijzonder op het terrein van longkanker en het roken van sigaretten als oorzaak daarvan. Hierbij raakte hij diep teleurgesteld in Little, die in 1954 een benoeming aannam als Scientific Director of the Scientific Advisory Board of the Tobacco Industry Research Committee. In deze functie verdedigde Little het standpunt dat er geen oorzakelijke relatie was aangetoond tussen roken en longkanker.

Periode Mühlbock 1950 tot 1960

Zoektocht naar hormonale verklaringen en omgevingsfactoren, internationalisering

Mühlbock was afkomstig uit Berlijn waar hij eerst scheikunde studeerde, daarna geneeskunde en zich vervolgens specialiseerde in de gynaecologie en endocrinologie. In 1934 week hij uit naar Nederland, waar hij tot 1940 assistent was van prof. E. Laqueur op het wereldvermaarde Farmacologisch Laboratorium van de Gemeente Universiteit aan de Polderweg in Amsterdam.²³

Het onderzoek naar de aard van het mammatumovirus zelf wordt door Mühlbock enigszins in de wacht gezet, hij richt zich meer op de hormonale factoren en de voedsel- en leefomstandigheden die van invloed zouden kunnen zijn op de dispositie om mammacarcinoom bij muizen te ontwikkelen. Ook was het voor hem een essentiële vraag of er fundamenteel verschil is tussen mammacarcinoom bij de mens en bij proefdieren; het antwoord hierop zou diepgaand onderzoek vergen. Onder zijn actieve leiding werd het onderzoek in algemene zin dan ook sterk uitgebreid.

Voor het verdere onderzoek naar het virus dat de oorzaak is van de ontwikkeling van mammacarcinoom bij de muis blijkt achteraf de introductie in 1955 van de zogeheten GR-stam, die hij ontvangt van Prof. A. Grumbach uit Zürich, van cruciaal belang. Bij het onderzoek naar de

karakteristieken van deze stam na meer dan 20 generaties broer-zuster inteelt wordt duidelijk dat het GR-agens zowel via de vrouwelijke als de mannelijke lijn effectief wordt overgedragen; ook wordt het agens in moedermelk aangetoond.²⁴ In 1966 werd onder leiding van Mühlbock binnen het NKI een interdepartementale werkgroep opgericht die ten doel had de mammatumormorverwekkende virussen bij de muis te bestuderen. Ook P.A.J. Bentvelzen maakte deel uit van deze werkgroep. Wie is hij en hoe heeft hij van deze stam gebruik gemaakt?

Periode Bentvelzen 1960 tot 1980

Opschudding in de muizentumorwereld: in kiemlijn oncogeen muizenmammatumovirus (MMTV) aangetoond

Als research KWF-fellow komt Bentvelzen (1938), bioloog en Drosophila-geneticus, in 1962 op de biologische afdeling van het laboratorium werken om genetisch kankeronderzoek te doen. Al spoedig vertrekt hij voor een stage naar het National Cancer Institute te Bethesda, MD (Verenigde Staten). Eerst in 1967 en daarna in 1969 publiceert hij met co-auteurs over de genetische transmissie van de borstkliertumor bij de muis veroorzakende virussen: MTV-S (bittnervirus), MTV-L (nodule-inducing virus) en MTV-P (mühlbockvirus). De referentiemuizen voor het bittnervirus is de C3H-stam, voor het nodule-inducing virus de C3Hf-stam en voor het mühlbockvirus de GR-stam.

Over de interpretatie van de experimenten overlegt hij in Parijs met F. Jacob en J. Monod die kort daarvoor Nobelprijswinnaars voor Fysiologie en Geneeskunde waren geworden.²⁵ Zij geven de suggestie dat de resultaten begrepen kunnen worden in het volgende model. Bij sommige muizenstammen is in een van de chromosomen een DNA-kopie van het virale RNA-genoom aanwezig. Deze kopie kan dan *spontaan* of na bijvoorbeeld blootstelling aan bestraling worden afgeschreven in viraal RNA. In de C3Hf-stam zou dan het regulatorgen dat de transcriptie controleert, gemuteerd zijn resulterend in een spontane vorming van virus; in de GR-stam zou dan het operatorgen gemuteerd zijn met eveneens hetzelfde resultaat. In de lovende woorden van Cardiff en Kenney (2007): “Bentvelzen co-founded the mammary tumor community, in the late 1960s, by

demonstrating germ line transmission of an infectious MMTV in this strain. He consulted with Monod, the phage geneticist, and adopted the idea of ‘infectious heredity’ that was well documented in bacteriophages. Bentvelzen's papers suggested lysogeny as one of the potential mechanisms. He used the term ‘virogene’ that foreshadowed the viral and cellular ‘oncogene’.”²⁶

Na zijn promotie in 1969 ging Bentvelzen werken bij het Radiobiologisch Institute TNO te Rijswijk. Vandaaruit volgde een stroom publicaties over RNA-tumovirussen en de interacties met het gastheergeenoom; veel studies werden uitgevoerd in samenwerking met het NKI-AVL. Ondertussen duurde het niet lang tot in 1971 reverse transcriptase werd ontdekt en daarmee een mechanisme hoe, geheel tegen het heersende dogma in, de in RNA-vastgelegde genetische code wordt overgebracht naar DNA.²⁷ Niet alleen aviaire en andere leukemievirussen, ook de muizenmammatumovirussen (MMTV) werden geherdefinieerd als retrovirussen. De jaren zeventig brachten een snelle ontwikkeling in nieuwe technieken op gang, zowel in de immunologie als in de moleculaire biologie. Oncogenen werden ontdekt, waarbij bijvoorbeeld H. Varmus en M. Bishop aantoonde dat het RSV (rous sarcoma virus) een gen, het *src*-gen, bevatte dat eerder van cellulaire dan van virale oorsprong was (1975, 1976, 1989). Hun Nobel Lectures uit 1989 geven een fraai overzicht van hun werk uit die tijd. Bentvelzen werkte ook samen met Varmus, al heeft dat kennelijk niet tot gezamenlijke publicaties geleid. Een briefwisseling uit 1975 tussen hen laat zien dat Bentvelzen enkele muizenstammen met specifieke karakteristieken had verstuurd naar Californië. Een viertal jaren later had een andere medewerker van het NKI-AVL contact met Varmus in verband met zijn onderzoek naar het werkingsmechanisme van het MMTV bij het ontstaan van het muizenmammacarcinoma.²⁸ Daar het MMTV zelf geen carcinogene werking heeft, was het de vraag of door de insertie van MMTV-DNA *cellulaire* genen misschien worden geactiveerd.

Periode Nusse 1980 tot heden, oncogenen en meer

Activatie van cellulaire oncogenen afhankelijk van insertie van virus-DNA in gastheergenoom

Het werk dat Roel Nusse (1950) samen met Varmus — deels in Amsterdam, deels in Californië — verrichtte had als uitgangspunt om naar cellulaire genen te zoeken die door insertie van het MMTV worden geactiveerd. Dit bleek een lastige zaak vanwege de variabele plaats van insertie op enige afstand van het gen dat klaarblijkelijk werd geactiveerd. Maar zij slaagden daar in en gaven het gen de voorlopige naam *Int*.²⁹ Dit gen bleek vervolgens homoloog te zijn aan een uit de embryogenese van *Drosophila* bekend gen, *Wnt1*, dat staat voor *wingless*. Weer later werden er ook andere plaatsen van insertie aangetoond. Opvallend is dat de door de insertie van MMTV geactiveerde cellulaire genen al eerder bekend waren in een ander species. Reviewers Cardiff en Kenney merken licht ironisch op dat Nusse zijn werk begon met MMTV en voortzette met studies in *Drosophila* en omgekeerd Bentvelzen begon als *Drosophila*-geneticus en vervolgens doorging met studies in MMTV. Nusse vertrok in 1989 definitief naar de University of California. Het onderzoeks-terrein van hem en van Varmus is boeiend beschreven in een overzicht *Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed*.³⁰ Zij beschrijven daarin twee ontdekkingen: *int1* als lid van de *Wnt*-genfamilie en het *Wnt*-pad bij humane tumoren. Met voldoening laten zij zien hoe het Wnt-terrein groeide van de vondst van een enkel kankergen in een muizenmodel tot een rijk systeem met vertakkingen naar verschillende gebieden zoals embryogenese, orgaangroei, regeneratie of orgaanletsels, en onderhoud van stamcellen. Nusse werd beloond met de 2017 Breakthrough Prize in Life Sciences voor zijn bijdragen aan het toenemende inzicht in het *Wnt*-signaalmolecuul.³¹

In het NKI-AVL bleef het onderzoek naar de genetische achtergrond van kanker doorgaan, onder andere door A. (Ton) Berns, die in 1985 vanuit de Radboud Universiteit in Nijmegen naar Amsterdam vertrok en een grote bijdrage leverde aan het ontwikkelen van transgene muizen als model voor onderzoek naar (epi)genetische factoren die betrokken zijn bij

tumorontwikkeling.³²

In feite wordt het genetisch onderzoek dat door Korteweg in 1931 werd begonnen, blijvend gecontinueerd. De schijnbare omweg via het zoeken naar een muizen-tumorvirus is mogelijk lang geweest, maar ook zeer vruchtbaar. Tot nu toe is er geen humaan mammacarcinoomvirus aangetoond, wel zijn mutaties in het *BRCA1* en *BRCA2* bekend geworden als genetische factor.³³

Samenvatting

In het onderzoek naar de oorzaak van kanker heeft de tumorvirologie een belangrijke rol gespeeld. Onbedoeld begon dit bij het NKI-AVL in 1931 met een onderzoek naar een genetische oorzaak voor het ontstaan van mammacarcinoom bij de muis, waar alras bleek dat ook een niet-chromosomale factor een invloed had. Deze factor bleek later het muismammatumorvirus (MMTV) te zijn, pas in de jaren zestig en zeventig van de twintigste eeuw kon met behulp van de toen beschikbare methoden uitvoerig onderzoek worden gedaan naar het werkingsmechanisme van het MMTV. Bij de mens bleek overigens geen vergelijkbaar virus verantwoordelijk te zijn voor het ontstaan van mammacarcinoom. Wel bracht de onderzoekslijn inzicht in tot dan toe onbekende cellulaire processen, namelijk het Wnt-terrein dat een rijk systeem bleek te zijn met vertakkingen naar verschillende gebieden zoals embryogenese, orgaangroei, regeneratie of orgaanletsels, en onderhoud van stamcellen.

Summary

Tumor virology has played an important role in the investigation of the cause of cancer. Unintentionally, this started at the NKI-AVL in 1931 with an investigation into a genetic cause for the development of mamma carcinoma in the mouse, where it soon appeared that a non-chromosomal factor also had an influence. This factor was later found to be the mouse mammatumor virus (MMTV). Only in the sixties and seventies of the twentieth century could the methods available at that time be used to extensively investigate the mechanism of action of the MMTV. In humans, however, no comparable virus appeared to be responsible for the development of mammary carcinoma. The research line did provide insight into hitherto unknown cellular processes, namely the Wnt-field, which turned out to be

a rich system with branches to various areas such as embryogenesis, organ growth, regeneration or organ lesions, and maintenance of stem cells.

Referenties

1. J.J. Bittner (quoted in 'Making Mice', p. 201; Karen Rader. 2004. Making Mice Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900-1955. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, USA, p. 201.
2. NKI-AVL, 1931.
3. By Staff Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory, C. C. Little. 17 Nov 1933. The existence of non-chromosomal influence in the incidence of mammary tumors in mice. *Science*. 1933;78:465-6.
4. Jaarverslagen NKI-AVL, 1931.
5. Korteweg R. Experimenteel onderzoek aangaande de erfelijkheid van kanker. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1933;77:4034-50.
6. Korteweg R. Nieuwe gezichtspunten op het gebied van het experimenteele kankeronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1937;81:6154.
7. Lesterhuis J, Houwaart ES. Bringing the inbred-mouse to Europe-The Netherlands Cancer Institute within the context of international cancer research 1913-1950. In WU Eckart (ed). 100 Years of organized cancer research - 100 Jahre organisierte Krebsforschung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000.
8. Korteweg R. Chromosomale invloeden op den groei en extra-chromosomale invloeden op het ontstaan van kanker bij de muis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1935;79:1463-90.
9. Bittner J. 1936. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science*. 84:162. Bittner JJ, Little JJ. 1937. The transmission of breast and lung cancer in mice. *Journal of Heredity*, Volume 28, Issue 3, 1 March 1937, Pages 117-121, <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.jhered.a104326>.
10. Korteweg R. De vierde bijeenkomst van de Leeuwenhoekvereniging gehouden te Amsterdam op 5, 6 en 7 juni 1935. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1935;79:5084.
11. Korteweg R. De erfelijke factoren, welke de dispositie voor kanker van de borstklier bij de muis bepalen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1936;80:4008-14.
12. Bittner J. Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science* 1936. 84:162.
13. Gross, L. "Oncogenic Viruses." Pergamon Press, Oxford, New York, 1970.
14. Korteweg R. De erfelijke factoren, welke de dispositie voor kanker van de borstklier bij de muis bepalen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1936;80:4008-14.
15. NKI-AVL, 1938.
16. NKI-AVL, 1939.
17. Cardiff RD, Kenney N. Mouse mammary tumor biology: a short history. *Adv Cancer Res*. 2007;98:53-116.
18. De Bruyn WM. In Memoriam Dr. Remmert Korteweg. Jaarboek voor Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland. NKI. 1961;11:21-31.
19. NKI-AVL, 1946.
20. NKI-AVL, 1947.
21. Korteweg R. Indrukken en gedachten naar aanleiding van een studiereis naar Amerika. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1948;92:1486-9.
22. Vos. In Jaarboek Rijksuniversiteit Groningen 1949. Redevoeringen uitgesproken door Prof. J.J.Th. Vos en Remmert Korteweg bij gelegenheid van de promotie van Remmert Korteweg tot doctor honoris causa in de geneeskunde, 22 Juni 1949 te Groningen. Wolters, Groningen, Batavia, 1949.
23. Röpcke G. Levensbericht O.F.E. Mühlbock. In: KNAW Jaarboek, 1979, Amsterdam, pp. 162-165.
24. Mühlbock O. Note on a new inbred mouse-strain GR-A. *Eur J Cancer*. 1965;1:123-4.
25. Bentvelzen P, Daams JH. 1969. Hereditary infections with mammary tumor viruses in mice. *J Nat Cancer Inst*. 1969;43:1025-35.
26. Cardiff RD, Kenney N. 2011. A compendium of the mouse mammary tumor biologist: from the initial observations in the house mouse to the development of genetically engineered mice. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;1;3(6).
27. Temin HM, Mizutani S. RNA-directed DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature*. 1970;226:1211-3.
28. Briefwisseling Bentvelzen en Varmus.
29. Nusse R, Varmus H. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell*. 1982;31:99-109.
30. Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *EMBO J*. 2012;31:2670-84.
31. <https://breakthroughprize.org/Laureates/2/L3792>.
32. Jaarverslag Vereniging Het Nederlands Kanker Instituut, Stichting Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis; 56ste (1969)-83ste (1996); Het Antoni van Leeuwenhoek Toe en Nu. S. Bakker, B. Taal, R. Valdés Olmos (Eindreactie). 2015. Het Nederlands Kanker instituut, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam, p. 144.
33. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;19;347:1999-2009.

De werking van het terpentijnabces een eeuw later verklaard

Arie Berghout

Samenvatting

Patiënten met koortsende ziekten werden in het verleden – tot in het begin van de twintigste eeuw – wel behandeld met het opwekken van een tweede ontsteking door tal van prikkels ('counterirritation'); het opwekken van een steriel abces door het subcutaan inspuiten van terpentijn was een van de bekendste voorbeelden. Resultaten van recent onderzoek suggereren dat het effect hiervan zou berusten op het stimuleren van de productie van acutefase-eiwitten die sommige patiënten van nature onvoldoende aanmaken.

Summary

Patients with high fever were treated in the past – till in the first decades of the twentieth century – by provoking a second, artificial inflammation, by a wide range of stimulants ('counterirritation'); the abces by the subcutaneous administration of turpentine oil is one of the best known examples. Results of recent research suggest that the effect could be due to the stimulation of acute phase proteins notably of benefit in patients with an insufficiency in the production of these proteins.

In het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* van 18 februari 1922 verscheen het artikel *Over de werking van het terpentijnabces bij septische toestanden* van professor I. Snapper.¹ Hij beschreef daarin het resultaat van het onderhuids in het bovenbeen inspuiten van 1 tot 2 milliliter terpentijnolie bij zes patiënten met hoge koorts, bij wie na behandeling, al of niet gevolgd door het ontwikkelen van een abces, genezing intrad. Kortom, een methode die zeker dient te worden overwogen, aldus Snapper, hoogleraar aan de Amsterdamse Universiteit, die op dat moment bezig was met de opbouw van een indrukwekkende carrière: hij zou uitgroeien tot het gezicht van de interne geneeskunde in Nederland gedurende het interbellum. Het was de tijd waarin men

machteloos stond tegenover infectieziekten. De Spaanse griep epidemie met de talloze slachtoffers als gevolg van complicerende bacteriële luchtweg infecties was nog maar net achter de rug. Alleen salvarsan was beschikbaar – tegen de syfilis. Niet vreemd dus dat men zocht naar mogelijkheden om patiënten te behandelen bij de frequent optredende infectieziekten die vaak een fataal beloop hadden.

Snapper begon zijn uiteenzetting met een verwijzing naar een studie van Alphonse Fochier, chirurg te Lyon, aan het einde van de negentiende eeuw.² Die paste het onderhuids inspuiten van terpentijnolie als eerste toe bij zware gevallen van kraamvrouwenkoorts. *Hij meende, aldus Snapper, dat de algemeene infectie door het abces gelocaliseerd zou worden en sprak dus van een 'abces de fixation'*. Fochier had deze behandeling bedacht naar aanleiding van het, zoals hij dit noemde, 'bekende feit' – ook door anderen beschreven – dat wanneer het in het beloop van een puerperaal infectie (kraamvrouwenkoorts) komt tot een lokalisatie van ettering in borst, lies of gewricht, men verbetering ziet optreden. Waarom afwachten, zo had hij geredeneerd, waarom niet zelf een lokalisatie opwekken als het zich niet vanzelf vormt? Fochier vond al snel navolging in Frankrijk, maar ook daarbuiten, in vele andere Europese landen.

Snapper verdedigde zijn handelwijze als volgt: *'The proof of the pudding is in the eating' is een stelregel, die men terecht gaarne gebruikt bij de beoordeling van therapeutische maatregelen. Toch kan men in de overgrote meerderheid der*

Dr. A. Berghout, gepensioneerd internist en auteur van de biografie van I. Snapper: *Heer en Meester aan het Ziekbed*. (arieberghout@kpnmail.nl).

gevallen na de toepassing van een bepaald geneesmiddel of behandelingsmethode niet met zekerheid zeggen, of een gunstige werking is verkregen. Het temperament van den geneesheer speelt hierbij een grote rol, zodat de een zich moet hoeden de *vis medicatrix naturae* niet te verwarren met de schijnbaar gunstige werking zijner geneesmiddelen, terwijl de ander door zijn overmatig sterk ontwikkelde kritische zin een steriele therapeutische nihilist wordt. Wie durft van zichzelf te beweren, dat hij den juisten middenweg weet te bewandelen?

Het temperament van de geneesheer speelde bij deze behandeling een belangrijke rol – Snapper, die ruimschoots over temperament beschikte, had het hier niet in de laatste plaats over zichzelf. Het was de tijd van vóór de randomized controlled trial, de beoordeling van de werking van een geneeswijze was – en is overigens nog altijd in belangrijke mate – subjectief. De idee van de *vis medicatrix naturae*, de geneeskundige kracht van de natuur zelf, speelde in die tijd een grote rol in het denken, in reactie op een periode van grote teleurstelling in de therapeutische mogelijkheden van de geneeskunde ten tijde van de Spaanse griep. Men dacht de genezende kracht van de natuur te versterken door verbetering van voeding, het stimuleren van hygiëne en lichaamsbeweging, kortom het verbeteren van het gestel, de constitutie. Het was de tijd dat het beoefenen van sport populair werd.

Snapper was op het idee gekomen door de publicatie *Een geval van pyemie*, van zijn vriend Martijn Menko, huisarts te Amsterdam, in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* in mei 1898.³ Menko gaf enthousiast een overzicht van de theorieën van het werkingsmechanisme van het terpentijnabces en viel met de deur in huis met een citaat van Hugo von Ziemssen, dat er niet om liegt en meteen haarscherp aangaf hoe de stand van zaken was op het gebied van de behandeling van infectieziekten: *Mittel und Methoden der septischen Infection des Blutes und der Gewebe Halt zu gebieten, besitzen wir zur Zeit nicht*.

Menko vervolgde over zijn patiënt:

De toestand scheen wanhopig, de prognose was allertreurigst. Het was toen, dat ik het geval als waarschijnlijk verloren beschouwende, mijn

toevlucht nam tot een methode, welke mij te voren, ik moet het nu bekennen, een product der fantasie had toegeschenen. Fantasie of niet, het leek wel te werken.

De klinische waarneming dat het beloop bij koortsende ziekten gunstiger is wanneer zich een abces vormt dan wanneer dat niet het geval is, was al van oudere datum. Ook de praktijk om, indien zich geen abces vormt, dit op te wekken en de 'ettering' naar de huid af te leiden, was al eerder ontstaan, in de 18^e eeuw. Behalve in Frankrijk was men ook in Duitsland enthousiast. Klingmüller, arts in een *Feldlazarett* tijdens de Eerste Wereldoorlog, maakte er ook dankbaar gebruik van, niet alleen bij septische toestanden, maar ook bij tal van huidaandoeningen en geslachtsziekten.⁴ Jacob en Wendt pasten het toe bij gevallen van meningitis. Aanvankelijk met het opwekken van een abces in de nek, later wat verder weg, in het bovenbeen.⁵ Dat leek ook te werken. Kühne en Gassner pasten het – nog in 1954! – toe bij de status asthmaticus.⁶ Het werkte volgens hen door de koorts die het abces opwekt, zelfs beter dan andere middelen die werden toegepast om hyperthermie op te wekken. Daardoor wordt het immuunsysteem gestimuleerd, het zuur-base-evenwicht gunstig beïnvloed, en de cortisolproductie door de bijnieren uitgelokt. Bij neurotische en psychische oorzaken van de astma-aanval werkte de terpentijn doordat de aandacht van de patiënt zou worden afgeleid van het pijnlijke abces.

Fochier dacht dat door de ettering in het fixatieabces het bloed gezuiverd kon worden, bloed was immers beladen met slechte stoffen, de *materia peccans*. Deze theorie sneuvelde omdat de kunstmatig opgewekte abcessen steriel bleken. Geen ettering dus. Een andere verklaring was de leukocytose die volgde en zou bijdragen aan bestrijding van de infectie. Ook die theorie hield niet goed stand omdat men niet altijd leukocytose zag optreden. Daarom werd wel gesuggered dat in de abcessen antitoxische stoffen gevormd zouden worden. Dat zou dan tevens kunnen verklaren waarom de inspuiting van de terpentijnolie in sommige gevallen zou bijdragen aan het genezingsproces zonder dat zich een 'fixatieabces' had gevormd: de chemische prikkel zelf zou zorgen voor de vorming van antitoxische stoffen. Dat

was in overeenstemming met de waarneming dat de terpentijnolie ook werkte bij inspuiting in verdunning.

Ook in Engeland in de 19^e eeuw werd nagedacht over de werking van het terpentijnabces. Daar werd het beschouwd als variant van de 'counter-irritation'. Een gezaghebbend auteur op dit gebied, Hugh Cameron Gillies, redeneerde als volgt: "Irritatie is de oorzaak van ontsteking; ontsteking is een gunstig verschijnsel en draagt bij tot genezing."⁷ Ziekten die het lichaam binnenkomen veroorzaken 'woede' bij de 'controlling spirit'; deze stuurt een irriterend gif en dat veroorzaakt ontsteking. Counter-irritation gaat daar tegenin, 'counter acts', dat wil zeggen gaat tegen de oorzaak van ontsteking in. Anders geredeneerd: er kunnen geen twee ontstekingen tegelijkertijd zijn. Door een tweede, oppervlakkige ontsteking aan te brengen, brengen we de diepere ontsteking tot stilstand. Ziekte is eigenlijk gedeeltelijk sterven en behandeling is niets anders dan de vernieuwing van verloren gegaan leven. Counter-irritation vervangt een ziekte die levensbedreigend kan zijn door één die minder gevaarlijk maar tegelijkertijd krachtig is. Helaas, aldus Gillies, werd counter-irritation nogal eens onjuist toegepast omdat men eigenlijk niet goed wist hoe het werkte. Het was vaak onduidelijk wanneer het toegepast moest worden. Het was als een blinde man met een stok die de ene keer de ziekte, de andere keer de patiënt raakt. Maar, mits goed toegepast, zag hij het als een uitstekende methode. Dan konden de counter-irritants de bloedtoevoer versnellen, waardoor dood weefsel verwijderd werd, schadelijke stoffen geabsorbeerd werden, de weefsels geactiveerd en gerepareerd. Bij ouderen en zwakkeren was vaak een krachtiger irritant noodzakelijk.

Counter-irritation kende een lange traditie, in verschillende gedaantes: cauterisatie, het toebrengen van blaren middels hete staven, moxabranden, het plaatselijk verwarmen van de huid door hittestraling met een soort brandende sigaar – tegenwoordig nog wel toegepast bij stuitligging om draaiing van de foetus te bevorderen –, het aanbrengen van poeder bereid uit de Spaanse vlieg, waardoor blaren ontstaan die vervolgens de kwade sappen naar de huid toetrekken. Mosterdpleisters, jodium en terpentijn hebben eenzelfde effect. Bij het opwekken van een

terpentijnabces werd oorspronkelijk de terpentijn gesprendeld op een doek, het onderhuids inspuiten kwam later. Terpentijn werd ook wel gecombineerd met olie, kamfer, ammoniak en azijnzuur.⁸

Een eeuw na Fochier verraste Jacobus van Gool, hoogleraar pathofysiologie en experimentele inwendige geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam – na Formijne opvolger van Snapper, de leerstoel zou na hem gesplitst worden – met een verklaring van de werking van het terpentijnabces. In zijn afscheidscollege op 18 mei 1990, *Over vuurpriemen, counter-irritation en interleukinen*, verhaalde hij van zijn zoektocht naar eiwitten die betrokken zijn bij de wondgenezing.⁹ Deze worden geproduceerd door de lever en 'acutefase-eiwitten' genoemd. Van Gool besteedde zijn lange carrière aan het ophelderen van de betekenis hiervan. Het bleek dat deze eiwitten ontsteking kunnen afremmen. Bij mensen met van nature een laag gehalte aan acutefase-eiwitten ging ontsteking gepaard met veel zwelling, in tegenstelling tot mensen met een hoog gehalte aan die eiwitten. Bij de laatste groep verliep de wondgenezing efficiënter, soms zelfs met overmatige littekenvorming. Werd bij proefdieren in de acute fase van een ziekte een tweede ziekte opgewekt, dan verliep de eerste ziekte vaak anders, meestal met snellere genezing. Dat ging gepaard met een verhoogde productie van acutefase-eiwitten. Die snellere genezing bij de proefdieren kwam overeen met de ervaring van chirurgen: in geval van het openspringen van een buikwond na operatie – een gevreesde complicatie – was het herstel bij direct weer opereren opvallend goed. Kortom, hier was in feite sprake van een counter-irritationprincipe: een tweede ziekteproces kan een eerste ziekte gunstig beïnvloeden met als gevolg een efficiëntere wondgenezing. Van Gool had ook gevonden dat de productie van acutefase-eiwitten door de lever op gang werd gebracht door interleukines, signalen afkomstig uit leukocyten.

Een verklaring van de werking van het terpentijnabces zou *nu* kunnen zijn, concludeerde Van Gool, dat de acutefasereactie in eerste instantie te zwak geweest is en dat de tweede prikkel, de terpentijnolie, deze reactie wel opwekt met een mogelijk gunstiger effect voor de genezing van de eerste ziekte. Hiermee had hij een mogelijk

antwoord op de vragen die zijn voorganger Snapper had gesteld.

Kortom, bij het opwekken van een terpentijnabsces was inderdaad sprake van een chemisch agens dat een rol speelde bij het aanjagen van de afweer tegen bacteriële infecties.

Referenties

1. Snapper I. Over de werking van het terpentijnabsces bij septische toestanden. Ned Tijdschr Geneesk. 1922;66:776-84.
2. Fochier A. Therapeutique des infections pyrogenes generalisees. Lyon Med. 1891;34.
3. Menko M.L.H.S. Een geval van pyaemie. Ned Tijdschr Geneesk. 1898;22:877-85.
4. Klingmüller D. Über Behandlung von Entzündungen und Eiterungen durch Terpentineinspritzungen. D Med Wschr. 1917;41:1294-7.
5. Jacob L, Wendt H. Über die Behandlung schwerer Fälle von Sepsis und eitriger Meningitis mit künstlichem Abscess. Ztschr für Klinische Medizin. 1926;103:92-108.
6. Kühne O, Gassner A. Der Terpentinsabszess in der Behandlung des Status Asthmaticus. Münch Med Wschr. 1954;44:1282-4.
7. Gillies HC. The Theory and Practice of Counter-irritation. MacMillan London, 1895.
8. Chambers T. The renewal of life. London, 1863.
9. Gool van J. Over vuurpriemen, counter-irritation en interleukinen. Afscheidcollege Universiteit van Amsterdam, 1990.

Het bacteriologisch dogma

Annemarie de Knecht-van Eekelen

Samenvatting

In het laatste kwart van de negentiende eeuw ontwikkelde de bacteriologie zich tot een wetenschap die door velen werd gezien als het langverwachte antwoord op vragen over besmettelijkheid van infectieziekten. Anderen waren minder overtuigd en volgens critici, onder wie de Groningse hoogleraar Abraham Pieter Fokker, waren de postulaten over de werking van bacteriën bij lange na nog niet bewezen. Er bestonden de nodige onopgeloste vraagstukken over de overdracht en levenscyclus van bacteriën, onbekende ziekteverwekkers en immuniteit. In zijn verzet tegen het 'bacteriologisch dogma' trachtte Fokker experimenteel te bewijzen dat bacteriën geen specifieke ziekteverwekkers zijn, maar dat zij zich aanpassen aan de omgeving. Hij stelde zich op het standpunt dat levende organismen, zoals bacteriën, gevormd zouden kunnen worden uit dood organisch materiaal, een proces dat hij 'heterogenese' noemde. De bacteriologie werd bovendien gezien als een bedreiging voor de toepassing van de aloude hygiënische en sociale maatregelen die complex en kostbaar waren. Door de aandacht voor bacteriën als ziekteverwekkers stagneerde het onderzoek naar andere oorzaken van ziekten, met name naar de ontbrekende stoffen in de voeding, de vitamines.

Summary

During the last quarter of the nineteenth century the science of bacteriology was seen by many to present answers to the questions about the contagiousness of diseases. Others were less content and critics, among them Abraham Pieter Fokker, professor at the Groningen University, stated that the postulates on the activities of bacteria had not been proven. There were several unresolved questions, on the life cycle of bacteria, on unknown viruses, and on immunity. In his opposition to the 'bacteriological dogma' Fokker tried to prove experimentally that bacteria are no specific

agents of disease, but that they adapt to their environment. He stated that living organism, such as bacteria, can develop out of dead organic material, a process named 'heterogenesis'. Bacteriology was seen as a threat to the traditional hygienic and social actions that were complex and expensive. Because of the focus on bacteria as agent of diseases, research into other causes of disease hampered, especially on the idea of absent substances in nutrition, the vitamins.

Inleiding

In de vergadering van de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (NMG) in 1903 werd een voorstel van de Afdeling Groningen aangenomen met de volgende tekst:

“De Maatschappij stelle een enquête in naar de hier te lande in de praktijk gedane waarnemingen omtrent het al of niet ontstaan van tuberculose door besmetting”.

De lezer van het *NTMM* zal zich afvragen “hoezo deze enquête, had Robert Koch al niet zo'n twintig jaar eerder aangetoond dat tuberculose wordt veroorzaakt door de tuberkelbacil?” Het feit dat het een voorstel uit Groningen was en daarbij gevoegd de namen van de rapporteurs van deze inderdaad ingestelde enquête, maakt de vraag duidelijk. Het waren C.C. Delprat (1854-1934), oud redacteur-gérant van het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)*, C. Nolen (1857-1914) en de Groningse hoogleraar A.P. Fokker.¹ Deze laatste nam in de rapportage een minderheidsstandpunt in, in overeenstemming met zijn opvattingen over bacteriologie die hij sinds de jaren 1880 te vuur en te zwaard verdedigde.

Dr. A. de Knecht-van Eekelen, medisch-historicus
(a.van.eekelen@gmail.com).

A.P. Fokker

Abraham Pieter Fokker (Middelburg, 8 juli 1840 – Groningen, 9 oktober 1906) had na zijn opleiding aan de Klinische School in Middelburg geneeskunde gestudeerd in Leiden, waar hij in 1863 promoveerde. Na een studiereis naar Wenen en Berlijn, en een periode als assistent in het Buitengasthuis in Amsterdam, vestigde hij zich in 1865 als geneesheer in Goes. Hij publiceerde geregeld in het *NTvG* over onder andere de 'longtering' in Zeeland. Zijn belangstelling voor tuberculose ging dus al veertig jaar terug. Zijn meest invloedrijke publicatie was die over 'De volksvoeding in Zeeland' in het kader van een door de NMG opgezet onderzoek naar de voeding in Nederland.² Eind 1877 verhuisde hij naar Groningen, waar hij was benoemd op de nieuwe leerstoel voor het onderwijs in de hygiëne, farmacologie en forensische geneeskunde. *Figuur 1* toont een postuum geschilderd portret van Fokker als hoogleraar.³

Bacteriologie in Nederland

Hygiëne stond pas sinds 1876 als afzonderlijk vak op het lesrooster van de vier universiteiten – Leiden, Utrecht, Groningen en Amsterdam. Het vak werd op uiteenlopende wijzen gedoceerd, afhankelijk van de interesse van de betreffende hoogleraar. In Leiden was Th.H. Mac Gillavry (1835-1921) benoemd, in Utrecht G. van

Figuur 1. Abraham Pieter Fokker (1840-1906). Met dank aan het Universiteitsmuseum Groningen.



Overbeek de Meyer (1831-1918), in Amsterdam de Duitser J. Forster (1844-1910) en Fokker dus in Groningen. Het onderwijs in de hygiëne werd gecombineerd met andere vakken en richtte zich aanvankelijk op de verbetering van de volksgezondheid met als hoekstenen: riolering, afvalverwerking, watervoorziening, volksvoeding, huisvesting en arbeidsomstandigheden. Het hygiënecurriculum leek een passende plaats voor het nieuwe vak bacteriologie, hoewel ook de pathologische anatomie interesse toonde. Er bestond geen traditie hoe de bacteriologie zou moeten worden beoefend of onderwezen.

Mac Gillavry begon pas na 1885 met onderwijs in de bacteriologie, voor die tijd had hij geen laboratorium tot zijn beschikking. In Utrecht was de hoogleraar in de pathologie en pathologische anatomie, C.A. Pekelharing (1848-1922), geïnteresseerd in bacteriologie. Forster had in Amsterdam een laboratorium waar hij een speciale cursus bacteriologische technieken gaf. In Groningen wilde Fokker de hygiëne als een echte wetenschap ontwikkelen, gebaseerd op experimentele bewijzen, kwantitatieve metingen en logische argumenten in plaats van op speculatieve opvattingen.⁴

Na 1888 werd bovendien in het hygiënisch laboratorium van het Militair Hospitaal in Utrecht een cursus bacteriologie van twee maanden gegeven voor officieren van gezondheid, diergeneeskundigen en militaire apothekers. De lessen werden verzorgd door de officieren van gezondheid J. de Haan (1860-1922) en M. Straub (1858-1916), de latere redacteur-gérant van het *NTvG*.⁵ De lessen zijn gepubliceerd en vormen het eerste leerboek voor bacteriologie in het Nederlands.⁶

Generatio spontanea – heterogenese – abiogenese

Aan het einde van de negentiende eeuw werd de bacteriologie gedomineerd door het werk van Louis Pasteur (1822-1895) in Frankrijk en Robert Koch (1843-1910) in Duitsland. Hun posities hadden de nodige discussies overleefd en waren zo goed als onaangetast. Andersoortige opvattingen kregen steeds minder aanhangers, hun vertegenwoordigers werden gemarginaliseerd. Dat was anders geweest. Ten eerste was er het debat tussen Pasteur en zijn Franse collega Félix-Archimède Pouchet (1800-1872) over de

'generatio spontanea', de aloude vraag of uit dood materiaal een levend organisme kan ontstaan. Niemand geloofde nog dat vliegen uit rottend vlees voortkomen, zoals dat al in de zeventiende eeuw was weerlegd, maar de discussie spitste zich toe op het ontstaan van bacteriën. Konden bacteriën spontaan ontstaan? Pasteur toonde experimenteel aan dat er geen bacteriën groeien in een open fles met gekookte bouillon die niet in direct contact staat met de lucht. Voor de Franse Academie had Pasteur overtuigend bewijs geleverd, maar het debat verstomde niet en verschoof naar de kwestie of een organisme zich zou kunnen ontwikkelen uit een andere soort. Dit werd 'heterogenese' genoemd. Bovendien bleef de vraag hoe het eerste leven op aarde zou zijn ontstaan. In het licht van de nieuwe evolutieleer zou er een moment moeten zijn geweest waarop leven uit niet-levende materie was ontstaan, de zogenoemde 'abiogenese' of 'archebiose'. De uitgesproken leider in deze discussie was Henry Charlton Bastian (1837-1915) in Engeland, die tot in de twintigste eeuw zijn visie verdedigde.

In Nederland publiceerde de Groningse hoogleraar in de fysiologie Derk Huizinga (1840-1903) over zijn experimenten met abiogenese in 1873 en 1874.⁷ Huizinga veronderstelde dat bacteriën zich spontaan ontwikkelen uit een mengsel van chemische stoffen dat werd verhit tot 100 °C. Zijn waarnemingen werden achterhaald toen Ferdinand Cohn (1828-1898), hoogleraar botanie in Breslau, de aanwezigheid van hitteresistente sporen beschreef. Het werk van Cohn stond aan de basis van de bacteriologische leer. Hij slaagde erin een classificatie van bacteriën te maken die weliswaar door botanici uitvoerig werd bediscussieerd, maar die voor medici bruikbaar was voor het onderscheiden van ziekteverwekkers. Kochs ontdekking van de tuberkelbacil in 1882 betekende een hoogtepunt voor de leer van de specifieke bacteriën.

Specifieke bacteriën

Fokker publiceerde zijn eerste oorspronkelijke artikel over bacteriologie in 1880 in het *NTvG*.⁸ Eerder had hij enkele mededelingen aan het onderwerp gewijd. Hij twijfelde aan de specificiteit van bacteriën, waarbij hij zich baseerde op het werk van C.W. von Naegeli (1817-1891), hoogleraar botanie in München. Naegeli's boek getiteld *Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infectiouskrankheiten und der Gesundheitspflege* (1877) had in Nederland de aandacht getrokken en was zelfs besproken in het populair-wetenschappelijke tijdschrift *Album der Natuur*.⁹ Von Naegeli was van mening dat classificatie van bacteriën onmogelijk was, omdat volgens hem bacteriën geen vaste vorm hebben en hun vorm en eigenschappen aanpassen ('Anpassung') aan omgevingsfactoren. Daarmee nam hij stelling tegen de classificatie van Cohn.

Fokker deelde de mening van Von Naegeli en distantiëerde zich van het werk van Robert Koch, die in 1876 in zijn miltvuuronderzoek een specifieke bacterie als ziekteverwekker had aangetoond. In zijn eigen onderzoek naar miltvuur stelde Fokker dat elke willekeurige bacterie miltvuur zou kunnen veroorzaken. Alle bacteriën zouden een chemische stof ('Anpassungsstoff') kunnen produceren die naar gelang de omstandigheden een andersoortige infectie zou veroorzaken. Om deze hypothese te toetsen injecteerde hij muizen met een cultuur van hooibacillen die volgens hem het miltvuurgif zouden produceren. Een aantal muizen stierf, volgens Fokker als gevolg van "miltvuur zonder bacteriën". Samenvattend beschreef hij een contagium als samengesteld uit twee elementen: de bacterie en de toxische stof die door de bacterie wordt geproduceerd. De bacterie is dan slechts het omhulsel waarin de 'Anpassungsstoff' in het lichaam wordt gebracht.

Kochs visie kreeg echter steeds meer aanhangers, zeker nadat hij in 1882 de ziekteverwekker van tuberculose had geïdentificeerd. De 'trias', die feitelijk als eerste door Kochs medewerker Friedrich Loeffler (1852-1915) werd gedefinieerd,¹⁰ werd een werkzaam model voor verder onderzoek: een bacterie wordt geïsoleerd uit een patiënt met een bepaalde ziekte, deze bacterie wordt gekweekt in een zuivere cultuur, en vervolgens in een organisme ingespoten. Dit organisme

krijgt dezelfde ziekte als de oorspronkelijke patiënt. Zo eenvoudig leek het. Voor Fokker was het succes van Koch juist een reden te meer om het bestaan van specifieke bacteriën in twijfel te trekken. Volgens hem waren “de vergrotingen onzer microscopen onvoldoende [...] om mogelijke bestaande species van elkaar te onderscheiden”. Voor hun verandering van functie vond hij argumenten in experimenten van Koch zelf. Daarin verloren bacteriën die waren verhit tot 42,5 °C hun pathogene eigenschappen terwijl ze wel bleven leven en zich konden vermenigvuldigen. Volgens Fokker bewees dit dat de functie van bacteriën verandert als de omgevingsfactoren veranderen. De literatuur overziende kwam hij tot de conclusie dat de “leer der morphologische specificiteit” de schijn van een “willekeurig aangenomen dogma” had waarvoor Cohn en zijn navolgers “inductieve gronden” hadden gezocht. Het werd volgens hem “meer dan tijd” om “verlost” te worden van het idee van specifieke bacteriën.¹¹

Een alternatieve bacteriologische leer

Fokker heeft tevergeefs gepoogd om een alternatieve leer ingang te doen vinden. De experimenten die hij en zijn studenten hebben uitgevoerd, waren erop gericht om bewijs te verzamelen voor de uniformiteit van bacteriën en een ontwikkeling van bacteriën onder invloed van externe factoren. In 1889 publiceerde hij *Die Grundlagen der Bakteriologie*, tien jaar later gevolgd door *De bacteriologische leer*. Fokkers laatste poging om zijn theorieën ingang te doen vinden verscheen in 1902: *Versuch einer neuen Bakterienlehre*. Met experimenten en publicaties over heterogenese wilde hij aanvullend bewijs leveren voor zijn visie. In 1887 en 1888 publiceerde hij drie verhandelingen over heterogenese, gevolgd door een vierde en laatste in 1901.¹² R.H. Saltet (1853-1923), die in 1896 Forster opvolgde als hoogleraar in de gezondheidsleer aan de Universiteit van Amsterdam, liet in 1888 in een recensie weinig heel van Fokkers *Untersuchungen über Heterogenese*. Saltet beoefende de bacteriologie als assistent van Forster en hij was in 1882 in Berlijn toen Koch zijn vondst van de tuberkelbacil demonstreerde. Fokker stelde dat zuurvorming in dode weefsels een teken van nieuw leven, van “protoplasma-werkingen, levensverschijnselen en

dergelijken”, zou zijn. Volgens Saltet was er alleen sprake van een chemisch proces. Saltet was het ook oneens met Fokkers veronderstelling dat “haematocyten” in bloed levende wezens zijn.¹³ Uiteraard liet Fokker deze recensie niet onbeantwoord. In een weerwoord verweet hij Saltet bevooroordeeld te zijn. En “in het algemeen [leidt] iedere specialiseerende wetenschap op den duur tot kortzichtigheid”, daar konden de bacteriologen het mee doen.¹⁴

Het lijkt aantrekkelijk om Fokkers visie af te doen als een mening van een zonderlinge professor, maar zo makkelijk is dat niet. Fokker was een gezien en lange tijd invloedrijk man met veel aanhangers. Er waren bovendien de nodige feiten die deden twifelen aan de uitgangspunten van Koch. Denk aan de mislukking van het tuberculine, het door Koch in 1890 gelanceerde middel tegen tuberculose, en aan de vragen over het opwekken van immuniteit, over virussen, toxines en antitoxines.¹⁵ Fokker benadrukte juist zulke punten, waarmee hij het bacteriologisch onderzoek in diskrediet bracht en de acceptatie in Nederland belemmerde.

Fokker was tot 1893 voor het *NTvG* de enige recensent voor bacteriologie, in dat jaar werd collega De Haan naast hem benoemd. Tegen de specificiteit van bacteriën, het ‘bacteriologisch dogma’, ageerde hij niet alleen in dit tijdschrift; ook op bijeenkomsten was hij een gewaardeerd spreker. Zo concludeerde hij in een belangrijke rede in 1893 dat “de grondslagen der bacteriologie behooren te worden herzien”.¹⁶ De redactie van het *NTvG* kreeg in toenemende mate moeite met Fokkers opinie, maar redacteur-gérant Delprat nam nog geen maatregelen. Het duurde tot 1899 voordat Fokker zijn taak als referent neerlegde na een woordenstrijd met redacteur-gérant Straub, de opvolger van Delprat. Straub had in 1889 drie maanden doorgebracht op het Institut Pasteur in Parijs en was gegrepen door de mogelijkheden van het nieuwe vakgebied.¹⁷ Voor de visie van Fokker had hij absoluut geen begrip.

Bacteriën en epidemieën

Voor veel praktiserende medici betekende Fokkers sceptische opstelling echter een bevestiging van hun eigen aarzelingen bij het accepteren van de bacteriologische leer. De relatie tussen bacteriën en infectieziekten leek nieuwe mogelijkheden te bieden voor de bestrijding van epidemieën. In de praktijk bleek het effect van de bacteriologische kennis bij de behandeling van zieken of bij het bestrijden van epidemieën nogal tegen te vallen. Bovendien raakte het belang van algemene hygiënische maatregelen op de achtergrond. Dat is waar Fokker in zijn rede van 1893 op wijst als hij zegt: “de verklaring mag mij van de lippen, dat de nieuwe wetenschap voor de prophylaxis nog tot geenerlei resultaat geleid heeft. [...] het vertrouwen der geneeskundigen op wat men algemeene gezondheidsmaatregelen mag noemen is aan het wankelen gebracht, en met dat vertrouwen de overtuiging, waarmede zij die maatregelen hunnen patiënten aanbevalen; een feit, dat van het standpunt der gezondheidsleer slechts dan niet zou moeten worden betreurd, indien de bacteriologische leer volkomen bewezen was.”¹⁸

Een treffend voorbeeld van de door Fokker zo verafschuwde invloed van de bacteriologische leer is het onderzoek naar de oorzaak van beriberi. Beriberi werd aanvankelijk als een infectieziekte beschouwd die endemisch of epidemisch in Nederlands-Indië kon optreden.¹⁹ In 1886 besloot de Nederlandse overheid tot maatregelen: “de Regeering [zal] thans pogingen aanwenden om den aard der beri-beri naauwkeuriger te leeren kennen. Meer en meer verdwijnt de meening, dat de beri-beri eene rheumatische ziekte is, terwijl die, dat zij als eene miasmatisch-contagieuze ziekte moet beschouwd worden, veld wint.”²⁰ Volgens berichten uit Atjeh bestond er een beriberibacil die zichtbaar was in gekleurde microscopische preparaten. Alle kazernes en vele andere gebouwen in Atjeh zouden met deze bacil geïnfecteerd zijn.²¹ De regeringscommissie, die vanaf eind 1886 in Atjeh werkte, bevestigde deze resultaten.²² Inmiddels waren er “krachtige desinfectie-maatregelen” genomen, die - volgens de leider van de commissie, hoogleraar Pekelharing - tot een opmerkelijke verbetering van de toestand hadden geleid. Toen hij vervolgens eigen bacteriologisch onderzoek deed, meende Pekelharing dat de microkokken, die hij kon

kweken uit het bloed van beriberilijders, als de oorzaak van de ziekte mochten worden beschouwd.²³ Na het vertrek van Pekelharing en diens mede-commissielid, de neuroloog C. Winkler (1855-1941), bleef officier van gezondheid C. Eijkman (1858-1930), die aan de commissie toegevoegd was geweest, in Indië achter. In het laboratorium te Weltevreden zou hij het bacteriologisch onderzoek voortzetten.²⁴ Eijkmans experimenten met kippen, waarbij hij beriberi-achtige verschijnselen kon opwekken die hij *polyneuritis gallinarum* noemde, boden aanknopingspunten voor een nieuwe etiologie van beriberi gebaseerd op de voeding. G. Grijns (1865-1944) die het werk van Eijkman in Batavia voortzette, gaf het concept van een ‘ontbrekende stof’ verder vorm.²⁵ Het werd in Nederland aarzelend geaccepteerd. Zowel Eijkman als Winkler sloten tot in het begin van de jaren 20 van de vorige eeuw de mogelijkheid van een bacteriële infectie als oorzaak van beriberi niet uit.²⁶

Slot

En hoe zat het nu met tuberculose? Volgens het minderheidsstandpunt van Fokker was besmettelijkheid niet afdoende aangetoond en kon erfelijkheid als oorzaak niet buiten beschouwing blijven. Zoals Saltet in zijn “in memoriam” schrijft: “Weinig geneeskundigen in Nederland hebben meer van zich doen hooren dan hij. Fokker was een uiterst kritisch aangelegd man, die aan een zeer opmerkelijk redenaarstalent en een vlugge pen een strijdbare geest paarde.”²⁷ In de eenentwintigste eeuw zullen slechts weinigen van Fokker hebben gehoord. “Voor de wetenschap is van Fokkers werk niets overgebleven”, schreef H. Burger in een korte bespreking van Fokkers biografie.²⁸ Uit Fokkers werk komt naar voren dat de bacteriologie in Nederland in de negentiende eeuw niet onmiddellijk die grote medische omwenteling heeft veroorzaakt die vaak wordt aangenomen. Hetzelfde is aangetoond voor Engeland, waar in die periode evenmin sprake was van een bacteriologische revolutie en epidemiologen gebruik bleven maken van traditionele observatiemethoden aangevuld met nieuw statistisch onderzoek.²⁹ Zonder twijfel heeft het werk van Pasteur, Koch en hun vele medewerkers en navolgers de geneeskunde ingrijpend veranderd, daar hoeft geen discussie over te zijn. Het belang van een kritische,

tegendraadse geest mag echter niet worden onderschat. Als geen kritische vragen worden gesteld, komt de wetenschap niet verder. Als kritiek de mond wordt gesnoerd, heeft zelfs het meest onthutsende bedrog vrij spel.³⁰

Referenties

1. Daal M van, Knecht-van Eekelen A de. Opvattingen over de aetiologie van tuberculose in Nederland (1900-1910). *Gewina*. 1992;15:211-33.
2. Knecht-van Eekelen A de. Abraham Pieter Fokker (1840-1906). *Volksvoeding als grondslag voor gezondheidsleer. Voeding* 1995;56:28-30.
3. <https://hoogleraren.ub.rug.nl/hoogleraren/82-fokker-abraham-pieter>.
4. Fokker AP. De experimenteele opvatting, eene levensquaestie voor de hygiëne. Haarlem; Bohn 1877.
5. Hof SE van 't. Manuel Straub, 'redacteur-gérant' van het Tijdschrift 1896-1903. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:1533-5.
6. Haan J de, Straub M. Voordrachten over bacteriologie voor praktizerende medici en veeartsen. Leiden; Van Doesburg 1895.
7. Huizinga D. Zur Abiogenesis-Frage. *Pflügers Arch* 1873;7:549-74; Weiteres zur Abiogenesisfrage. *Pflügers Arch*. 1874;8:180-9.
8. Fokker AP. De beteekenis der organismen bij miltvuurinfectie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1880;24 I:709-16.
9. Knecht-van Eekelen A de. Berichten over bacteriologie in het Album der Natuur. In: Kerkhoff AHM et al. (eds), *De novis inventis. Essays in the history of medicine in honour of Daniel de Moulin on the occasion of his 65th birthday*. Amsterdam/Maarssen; APA-Holland University Press 1984:183-94.
10. <https://de.wikipedia.org/wiki/Henle-Koch-Postulate>.
11. Fokker AP. Zijn er specifieke bacteriën?. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1883;27 I:105-10.
12. Fokker AP. Untersuchungen über Heterogenese I. Protoplasma-wirkungen. 1887; II. Die Haematocyten. 1887; III. 1888; IV. Die Granula der Milch 1901.
13. Saltet RH. Boekbeschouwing. Untersuchungen über Heterogenese, von Dr. A.P. Fokker, Professor der Hygiene in Groningen, 86 Seiten. I. und II. 1887. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1888;32 I:13-9.
14. Fokker AP. Antikritiek. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1888;32 I:52-6.
15. Prakken JR. Het tuberculine-drama van 1890-1891. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1972;116:1131-7.
16. Fokker AP. Openingsrede voor het IV. Natuur- en Geneeskundig Congres, *Ned Tijdschr Geneesk*. 1893;37 I:421-37.
17. Straub M. Brieven uit Parijs: I. Het instituut Pasteur. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1889;33:709-12.
18. Fokker AP. Openingsrede voor het IV. Natuur- en Geneeskundig Congres, *Ned Tijdschr Geneesk*. 1893;37 I:427.
19. Renterghem AW. Eenige beschouwingen betreffende de leer der oorzaken van Beri-Beri. Utrecht; Broese 1872.
20. Berichten. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1886;30 I:179.
21. Cornelissen AH. Beri-beri. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1886;30 II:489-90.
22. Pekelharing CA. De beri-beri in Atjeh. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1887;31 I:633-9. Pekelharing C, Winkler C. Onderzoek naar den aard en de oorzaak der beri-beri en de middelen om die ziekte te bestrijden. Utrecht 1888.
23. Pekelharing CA. Particuliere correspondentie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1887;31 II:276-80.
24. Knecht-van Eekelen A de. Eijkman's contribution to medical microbiology. *Voeding*. 1990;51:294-6.
25. Knecht-van Eekelen A de. Geschiedenis van het genezen; beriberi: 'een zeker soort verlamming'. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1997;141:1199-203.
26. Vereenigingsverslagen. Nederlandsche Vereeniging voor Tropische Geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1914;58 I:688. Vereenigingsverslagen. Amsterdamse Neurologen-Vereeniging. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1920;64 II:361.
27. Saltet RH. In memoriam Prof. A.P. Fokker. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1906;50:1009-12.
28. Burger H. Besprekingen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1946;90 IV:1330.
29. Hardy A. Methods of outbreak investigation in the "Era of Bacteriology" 1880-1920. Series: History of epidemiology, 2001; [www.epidemiology.ch/history/papers/SPM%2046\(6\)%20355-60%20Hardy-1.pdf](http://www.epidemiology.ch/history/papers/SPM%2046(6)%20355-60%20Hardy-1.pdf) – geraadpleegd 15-09-2018. Worboys M. Was there a Bacteriological Revolution in late nineteenth century medicine? *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 2007;38:20-42.
30. Carreyrou C. *Bad blood. Secrets and lies in a Silicon Valley Startup*. London; Picador 2018.

De radiotherapeutische behandeling van hoofdzeer

Kees Simon

Samenvatting

In dit artikel wordt een kort historisch overzicht gegeven van de behandeling van schimmelaandoeningen van het behaarde hoofd met het accent op epilatie. Deze epilatie geschiedde aanvankelijk met de pikkap, een barbaarse en gevreesde methode. Kort na de ontdekking van de röntgenstraling kreeg de radiotherapeutische behandeling de voorkeur. Uitgelegd wordt waarom en hoe dit tot stand kwam en wat de gevolgen waren. Opvallend is dat men er in de huidige tijd met gemengde gevoelens op terugkijkt.

Summary

This article provides a short historical overview of the treatment of fungal diseases of the head with emphasis on epilation. This epilation was initially done with the 'pikkap', a barbaric and feared method. Shortly after the discovery of the X-ray radiation, radiotherapeutic treatment was preferred. This article explains why and how this happened and the consequences of the therapy. It is striking that people look back with mixed feelings nowadays.

In de eerste helft van de vorige eeuw was radiotherapie de behandeling bij uitstek voor schimmelaandoeningen van het behaarde hoofd. Maar er ging wel het een en ander aan vooraf.

Voorgeschiedenis

Ziekten van het behaarde hoofd zijn door de eeuwen heen een plaag geweest voor de mensheid. "Want het is gelijk een dack, dat de rook van 't geheele huys ontvangt....", aldus het geneeskundig praktijkboek uit 1709 van Paulus Barbette, geneesheer en heelmeester te Amsterdam.¹

De aandoeningen waren onder diverse namen bekend, die uitdrukking gaven aan het aspect ervan: por-rigo, Lat. (uitslag), tinea, Lat. (mot, in het Frans teigne), achor, Gr. (korst), favus, Lat. (honingraat), kerion, Gr. (honingraat), klets-kop (klets = kaal), hoofdzeer en ringworm. Deze van

oudsher gebruikte klinische classificatie verwijst niet naar een verwekker, want die kende men nog niet. De nomenclatuur is vaak overlappend, soms nader aangeduid wat betreft lokalisatie (bijvoorbeeld barbae) of vorm (bijvoorbeeld circinata) en cultuurafhankelijk (zo werd en wordt nog steeds in de Angelsaksische literatuur vaker de term ringworm gebruikt). Er was in ieder geval sprake van een volksziekte, vooral onder kinderen, waarbij armoede en hygiëne een belangrijke rol speelden. Er werd zelden onderscheid gemaakt met aandoeningen als scabiës, pediculosis of impetigo. In het hiervoor vermelde praktijkboek worden de symptomen beeldend beschreven:

"Het hoofd wordt, zo in jonge kinderen als in oude lieden, meermaals uiterlijk bezet met schilferen, die bijwijken zeer dik op malkander groeien, en somtijds enige vochtigheden bij haar hebben, die grote jeukte, pijnlijkheid en stank veroorzaken. Zij spruiten uit een zoute slijm. Zij zijn door de bank hardnekkig, en komen lichtelijk weder."

Vaak werden de lijdens toegelaten tot het leprozenhuis omdat ze 'onrein', besmettelijk waren (*figuur 1*). Daarbij meende men dat de aandoeningen "dienden als afvoerplaats van 'kwade sappen', die, als ze niet afgescheiden werden, verschillende ziekten zouden veroorzaken". Zo beweerde de Franse dermatoloog Alibert (1768-1837), die vanaf 1801 verbonden was aan het Hôpital Saint-Louis te Parijs, dat speciaal was ingericht voor de 'teigneux'.² Dat geloof in 'kwade sappen' bleef in sommige kringen in Nederland tot in de vorige eeuw bestaan.^{3,4} Alibert waarschuwde daarom tegen een te snelle genezing. De behandeling bestond, naast het toepassen

Dr. K.J. Simon, oud-radioloog Jeroen Bosch Ziekenhuis/Groot Ziekengasthuis (k.j.simon@planet.nl).

Figuur 1. Ferdinand Bol. De regenten van het leprozenhuis. 1649 (Detail). Het kindje heeft een uitgebreide favus capitis en wordt door de huismeester voorgedragen. (Bron: Amsterdam Museum)



van Galenische inzichten (aderlaten, purgeren, dieet), uit het uittrekken van haren, epilatie. Dat was op zich een logische handeling, omdat de haren toch al uitvielen. Maar de methode werd gevreesd. Die epilatie geschiedde namelijk door het hoofd te bedekken met een zogenaamde pekkap (ook wel pikkap genoemd) of 'la calotte', een lederen of linnen kap ingesmeerd met pek, roggemeel en azijn (figuur 2). Na twee of drie dagen werd de kap in één ruk verwijderd. Niet alleen haren gingen mee, maar dikwijls ook huid. Velen zochten daarom hun heil bij beunhazen en kwakzalvers die de meest vreemde middelen toepasten. Zo waste men in Schoondijke het hoofd met cognac met zout en te Ouddorp speciaal met 'vloedwater' of met zeewater. De kuur werd niet zelden ondersteund door het drinken van zeewater. In Katwijk gebruikte men urine als hoofdwassing. In Bunschoten legde men een hete pannenkoek op het hoofd en in St. Annaland een rode-koolblad, aldus Krens in zijn proefschrift.⁴

Toen de Italiaanse jurist en natuuronderzoeker Bassi (1773-1856) in 1835 aantoonde dat een schimmel de oorzaak was van de gevreesde zijderupsziekte die de zijde-industrie bedreigde, vond de Berlijnse arts Schönlein (1793-1864), op

het spoor gezet door Bassi, in 1839 bij favus ook een schimmel, de later naar hem genoemde *Achorion schoenleinii*, tegenwoordig bekend als *Trichophyton schoenleinii*. En twee jaar later zag de Hongaarse arts David Gruby (1810-1898) in Parijs bij nog een viertal andere aandoeningen, waaronder tinea barbae en herpes tonsurans, schimmels die later de soortnamen *Trichophyton* en *Microsporum* kregen. In deze tijd kende de biologie slechts een onderverdeling in twee rijken: Animalia en Plantae. Voor het eerst werd nu beschreven dat wezens uit het rijk der Plantae als veroorzaker van een ziekte konden worden aangewezen. Dat werd nog overtuigender aangetoond toen het de Pool Remak (1815-1865) in 1842 te Berlijn lukte zichzelf te besmetten met de schimmel die favus veroorzaakte. Het zijn de voorlopers van de kiemtheorie die in de tweede helft van de 19^e eeuw onderwerp van discussie werd.^{5,6,7a}

Er was nu weliswaar een veroorzaker aangewezen en de besmettelijkheid was bevestigd, maar dat veranderde nauwelijks iets aan de behandeling. Tussen 1850 en 1880 beleefde de pikkap in Amsterdam haar hoogtepunt.⁴ Dat kon toen wel met meer overtuigingskracht gebracht worden omdat men kon uitleggen dat met de haren de voedingsbodem van de schimmel weggenomen werd. En het hielp, want er was een forse daling van het aantal gevallen. Door vermindering van het aantal ontstond er ruimte voor het toepassen van minder belastende vormen van epilatie, zoals het handmatig epilieren. Dat duurde niet lang, want met de invoering van de leerplichtwet in

Figuur 2. Een klas in de school van Lailier. (Bron: *L'Assistance Publique en 1900*¹⁸)



1900 kwam er een nieuwe bedreiging door instroom van onbehandelde favuslijders uit andere sociale lagen. Een school was een ideale conditie voor de verspreiding van de schimmel.^{2,3,7b} Daar had men in Frankrijk ervaring mee. Daar was al in 1882 een leerplicht ingesteld. In 1886 werd in het eerdergenoemde Hôpital Saint-Louis een speciale school ingericht voor favuslijders, l'école des teigneux, later école Lailler genoemd, naar haar voorvechter.⁸

Kinderen kwamen van heinde en ver en werden ondergebracht voor behandeling en educatie. In 1897 werd Sabouraud aangesteld als directeur van het 'laboratoire municipal des teignes de la Ville de Paris' dat in het ziekenhuis gevestigd was. Raymond Jacques Adrien Sabouraud (1864-1938), die zich in de dermatologie had gespecialiseerd, had een stage bacteriologie gevolgd aan het Institut Pasteur onder leiding van Roux en was in 1894 gepromoveerd op het onderwerp 'Les trichophyties humaines'. Hij staat bekend als de man die een taxonomie opzette voor de diverse ziekteverwekkende schimmels op door hemzelf gemaakte voedingsbodems.⁵ De naar hem genoemde voedingsbodems worden nog steeds overal gebruikt. Het is deze Sabouraud die ook een betrouwbare behandeling met radiotherapie begon.

Epilatie en radiotherapie

Een voordeel van de école Lailler was dat de behandeling door deskundig personeel onder doorlopende controle kon geschieden. Besmetting van medescholieren was uitgesloten en het onderwijs kon worden voortgezet. Maar de school was een grote kostenpost. Doorlopend waren er 400-450 patiënten in behandeling, die volgens de geldende methodiek twee jaar duurde. Patiëntjes waren dan ook lang van huis. Sabouraud streefde naar een efficiëntere behandeling van de epilatie. Aanvankelijk probeerde hij het met thalliumacetaat (rattengif), maar dat gaf te veel bijwerkingen. Tot hij op een dag in 1897 als dermatoloog geconsulteerd werd door een jongedame met haarverlies. Dit haarverlies was ontstaan na een publieke demonstratie van doorlichting van haar hals om met de net ontdekte röntgenstralen de ketting onder haar kleding te onthullen. Dit bracht hem op de gedachte om röntgenstralen te gebruiken bij epilatie, te meer daar de haargroei

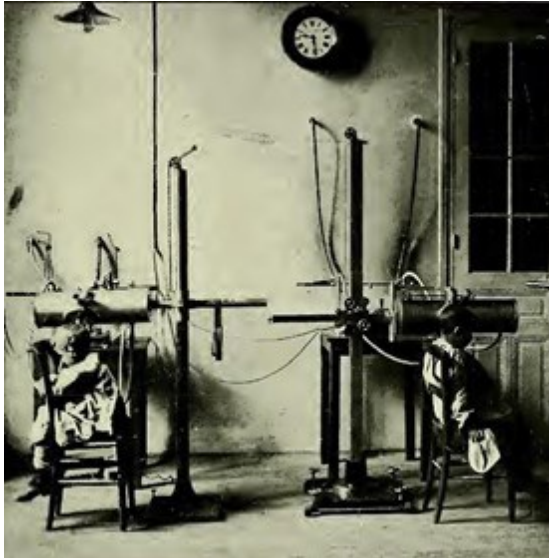
na enkele maanden weer terug was gekomen. Hij was niet de eerste die dit middel daarvoor gebruikte, maar wel degene die het systematisch en succesvol opzette. Het ging om de stralingsdosis die nodig was om de epilatie te bewerkstelligen. Anderen gebruikten daarvoor eigenlijk alleen de duur van bestralen en het aantal sessies. Sabouraud ontwikkelde een methode om dat in één enkele sessie met een gedefinieerde dosis te doen.⁹

In 1904 publiceerde hij de succesvolle behandeling van 100 patiëntjes (*figuur 3*). De behandelingstijd was teruggedaan van twee jaar naar ongeveer drie maanden. Er kon een afdeling van 100 bedden worden gesloten en op een derde van de kosten worden bespaard.

Als het hele behaarde hoofd moest worden bestraald, werd de schedel opgedeeld in 10-12 circulaire velden met de doorsnede van de ronde uitgang van de buisomhulling, de localisator (*figuur 4*). Deze velden werden achtereenvolgend bestraald. Per veld duurde de bestraling 7-15 minuten, waardoor de totale duur soms neerkwam op 3½ uur. Om overlappende bestraling te

Met de primitieve gasbuis waren hardheid (thans kV) en intensiteit (thans mA) van de straling niet onafhankelijk van elkaar te regelen. De hardheid geeft aan hoe diep de straling komt, de intensiteit de hoeveelheid, de dosis. Voor de hardheid werden verschillende schalen ontwikkeld. Sabouraud gebruikte de schaal van Benoist, die liep van 1-12. De meting van de intensiteit gebeurde aanvankelijk met de chromoradiometer van Holzknacht, die berust op kleuring van een zoutkristal. Maar het procedé was geheim en de prijs te hoog. Met zijn assistent Noiré (1878-1937) ontwikkelde Sabouraud een eigen colorimetrie die hij Radiomètre X noemde. Het was een stukje papier ('pastille') dat geïmpregneerd was met een fluorescerende stof, barium-platino-cyanide, dat onder invloed van röntgenstraling verkleurde van heldergroen naar bruin. Het was goedkoop, meermalen te gebruiken en gemakkelijk te maken en te hanteren. Van belang was verder de afstand van de röntgenbuis tot het te bestralen oppervlak. Sabouraud plaatste de buis op 15 cm afstand en de pastille er halverwege tussenin. Als dan bij bestraling met een bepaalde hardheid, 4-5 Benoist, de pastille bruin (als B aangegeven) verkleurde, dan kwam dat neer op een dosis van bijna 4½-5 H(olzknacht), net onder de erytheemdosis en begonnen de haren na 8 dagen uit te vallen. Sabouraud gebruikte geen stralingsfilter. Dat kwam pas later in gebruik.

Figuur 3. Gelijktijdige radiotherapeutische behandeling van twee kindjes in het Hôpital St. Louis, ± 1903. (Bron: Sabouraud, *Les Teignes*, 1910)



voorkomen werden de bestraalde velden afgedekt met een discus van lood met dezelfde diameter. Zo werd overdosis en dus de kans op blijvende kaalheid of erger voorkomen. Ongeveer twee weken na bestraling werd de hoofdhuid door inzepen en schrapen van resthaar ontdaan. De hoofdhuid moest verder dagelijks ingewreven worden met een tinctuur van jodium. Röntgenstraling is geen fungicide, daar dient het jodium of een gelijkwaardig middel voor. Na vier maanden begon de haargroei weer op gang te komen.^{8,9}

Figuur 4. Aftekening van de circulaire velden die moeten worden bestraald. (Bron: Sabouraud, *Les Teignes*, 1910)



In 1907 respectievelijk 1909 pasten de Oostenrijker Kienböck (1871-1953) en de Engelsman Adamson (1865-1955) enkele modificaties toe.⁹ Ze verdeelden de schedel in vijf loodrecht op elkaar staande velden. De essentie daarvan was dat op de overlappende velden geen overdosis optrad doordat invallende stralen aan de periferie van de velden door het bolronde oppervlak van de schedel verder van de stralingsbron af liggen en dus een geringere dosis vormden, maar cumulatief wel hetzelfde resultaat geven. Met vijf velden duurde de bestraling van de gehele schedel hooguit 1½ uur. Deze vijfveldentechniek werd de standaard in de meeste landen (*figuur 5*).

Deze systematische bestrijding had succes, tenminste in die landen waar de behandeling in een speciale inrichting plaatsvond. In Nederland is het nooit zover gekomen. Daar geschiedde de behandeling poliklinisch. Zo werden in Amsterdam in 1903 en 1907 gemeentelijke favuspoliklinieken geopend.⁴ Alles was weliswaar aan min of meer strenge regels gebonden, maar of men zich daar altijd aan hield was maar de vraag. De Leidse hoogleraar dermatologie Siemens (1891-1969) in Leiden constateerde in de jaren dertig dat de favus in Nederland nog niet was uitgeroeid in tegenstelling tot in de omliggende landen. Nederland sloeg zo'n slecht figuur dat het op één lijn gesteld werd met Polen en Italië. Hij weet deze toestand aan onvoldoende inzicht, niet alleen bij patiënten, maar ook bij sommige artsen, in het wezen der ziekte en in de genezingskansen ervan. Verder was er sprake van onvoldoende ingrijpen van de overheid en het ontbreken van een systematisch geneeskundig schooltoezicht op de lagere scholen. Hij gaf aan de gezinsbehandeling prioriteit: weigerde een lid van het gezin de controle dan behandelde hij de patiënt niet.¹⁰ De kern van zijn behandeling bestond uit radiotherapeutische epilatie, die hij ook uitvoerig beschreef en neerkwam op de vijfveldenmethode.¹¹

Toen eind jaren vijftig een oraal antimycotisch antibioticum, het griseofulvine, op de markt kwam, werd radiotherapie van schimmelziekten van het behaarde hoofd obsoleet.¹²

Figuur 5. Toepassing van de vijfveldentechniek. (Bron: Sabouraud, *Les Teignes*, 1910)



Waren er ook nadelige gevolgen van de behandeling?

“Her son buried her with the wig she had worn all her life to hide the baldness from irradiation for scalp ringworm that she had received as a child in Odessa, Ukraine. Rachel P. died in 1984 from a brain tumor resulting from scalp ringworm irradiation she had received as a child in Warsaw”, zo begint het artikel over de massacampagne ter bestrijding van ringworm binnen de Joodse gemeenschap in Oost-Europa tijdens het Interbellum.¹³ In deze aanhaling worden twee complicaties genoemd, waarvan verondersteld wordt dat ze samenhangen met bestraling: blijvende kaalheid door overdosis en de kans op de inductie van tumoren. In dit geval een hersentumor, maar ook leukemie en huid-, schildklier- en bottumoren worden beschreven. In de ontwikkeling van die tumoren zit een latente periode die kan oplopen tot 30 à 40 jaar. Hoewel de stralendosis tot de lage categorie behoort (< 10 Gy), is het vooral de jonge leeftijd waarop de bestraling plaatsvond die het risico op inductie van tumoren vergroot, soms met een factor 4 of meer.¹⁴ Ook mentale veranderingen zijn beschreven.¹⁵ Die langetermijneffecten hebben vooral in Israël grote consternatie gewekt waar gesproken werd over een ‘Ringworm Holocaust’. Niet alleen in het Interbellum, maar ook bij de oprichting van de staat Israël tussen de jaren 1949 en 1960 hebben tienduizenden mensen de stralingsbehandeling voor ringworm (*tinea capitis/favus*) ondergaan.¹⁶ In het Interbellum vooral samenhangend met emigratie

(met name naar Amerika), in Israël zelf met immigratiemaatregelen.

Schimmelziekten van het behaarde hoofd waren geen levensbedreigende aandoeningen. Ze waren sociaal ontwrichtend: uitsluiting en schaamte isoleerden de lijders en hadden bij kinderen een negatieve invloed op hun maatschappelijke en intellectuele ontwikkeling. Dat rechtvaardigde voor medici de besproken behandeling, maar dat wordt achteraf door het nageslacht anders gezien. Zo wordt beweerd dat het trauma door de ziekte en de behandelingsprocedure het trauma van de immigratie in Israël verergerde. Men beoordeelt het nu als een vorm van paternalisme: “there is the undercurrent of paternalism that used ill health as an opportunity to shape children into particular models of citizenship”.¹⁶

In Nederland is nooit onderzoek gedaan naar langetermijneffecten bij dit soort bestralingen. Er werden in de beginjaren wel vermoedens geuit over mogelijke late nadelige effecten, zoals op de groei van het jonge kind. Ook werden directe effecten besproken, zoals misselijkheid, braken en hoofdpijn. Vaak kwamen die neer op het gebruik van te harde straling, die dieper reikt en effect sorteert op hersenvliezen en het hersenweefsel zelf.¹⁷

In 1960 kwam een einde aan dit soort bestralingen, maar de langetermijneffecten vragen, gezien de recente publicaties, nog steeds de aandacht van de medische professie en het lekenpubliek.

Referenties

1. Barbette P, Dekkers F. (1709). *Alle de medicynale werken*. T'Amsterdam: By Jan ten Hoorn.
2. Wijk JA van der. Beschouwingen over de menigvuldigheid van favus te Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1902;46:1090-6.
3. Wijk JA van der. Iets over een poging tot beteugeling van favus capitis, trichophytia capitis en microsporidie bij schoolgaande kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1904;48:906-12.
4. Krens AJM. De favusbestrijding in Nederland als sociaal-geneeskundig vraagstuk. Proefschrift, Leiden, 1941.
5. Ainsworth GC. *Introduction to the history of medical and veterinary mycology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
6. Carter KC. *The rise of causal concepts of disease: Case histories*. Abingdon, England: Routledge, 2016.

7. Homei A, Worboys M. Fungal Disease in Britain and the United States 1850-2000: Mycoses and Modernity. Basingstoke (UK): Palgrave Macmillan; 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169213/> a. Introduction: 1-16. b. Ringworm: A disease of schools and mass schooling: 17-42.
8. Tilles G. Teignes et teigneux: Histoire médicale et sociale. Paris: Springer, 2009.
9. Sabouraud RJA. Les teignes. Paris: Masson et cie., 1910.
10. Siemens HW, Broekema JH. Favusbestrijding in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk. 1934;78:153-65.
11. Siemens HW. De behandeling van favus in de dermatologische kliniek te Leiden. Ned Tijdschr Geneesk. 1935;79:5140-2.
12. Commentaar, Griseofulvine. Ned Tijdschr Geneesk. 1960;104:787-8.
13. Shvarts S, Romem P, Romem Y, et al. The mass campaign to eradicate ringworm among the Jewish community in Eastern Europe, 1921-1938. Am J Pub Health, 2013;103:56-66.
14. McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJ, et al. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. Br J Radiol. 2015;88:20150405.
15. Omran AR, Shore RE, Markoff RA, et al. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for tinea capitis: psychiatric and psychometric evaluation. Am J Public Health. 1978;68:561-7.
16. Seidelman R, Troen SI, Shvarts S. "Healing" the bodies and souls of immigrant children: The Ringworm and Trachoma Institute, Sha'ar ha-Aliyah, 1952-1960. J Israeli History. 2010;29:191-211.
17. Arisz, L. Het verminderen van katerverschijnselen na een bestraling van het hoofd door een korte voorafgaande bestraling. Ned Tijdschr Geneesk. 1924;68:310-4.
18. Administration générale de l'assistance publique (Paris), Napias H. L'Assistance publique en 1900. Paris: Masson et Cie, 1900.

Omzien naar leprapatiënten in Nederland

J.E. Landheer

Samenvatting

Lepra was in Nederland endemisch tussen 600 en 1700. Aangenomen wordt dat de ziekte zich in de derde eeuw voor Christus vanuit India heeft verspreid naar de landen rond de Middellandse Zee en vandaar naar Noordwest Europa. Dit wordt ondersteund door osteo-archeologisch onderzoek en aangetoond DNA van *M. leprae* in botresten van patiënten. De afzondering en verzorging van leprapatiënten in de middeleeuwse leproserieën komt aan de orde, evenals het misbruik dat ervan werd gemaakt. Sinds 1700 is lepra in Nederland een importziekte. In de afgelopen 150 jaar zijn er drie instellingen geweest waar een deel van deze patiënten is verzorgd. De hedendaagse diagnostiek en behandeling van lepra worden kort besproken. In Nederland is de bewegingsvrijheid van leprapatiënten niet meer beperkt. Vanaf 1999 is lepra ook niet meer een aangifteplichtige ziekte.

Summary

Leprosy was endemic in The Netherlands between 600 and 1700. It is assumed that leprosy spread from India to the Mediterranean countries around 300 B.C. and from there to north-western Europe. Osteo-archeological research and the presence of ancient *M. leprae* DNA in remnants of leprosy patients support this view. The isolation and the care for leprosy patients in the Dutch medieval leprosaria are described, as well as the improper use of this facility by cheating. As from 1700 leprosy in the Netherlands is an imported disease. From 1860 till 1972 there have been three institutions in succession, providing accommodation for these patients. The current diagnosis and treatment are briefly discussed. Nowadays the patients have freedom of movement and from 1999 onwards leprosy is no longer a notifiable disease.

Inleiding

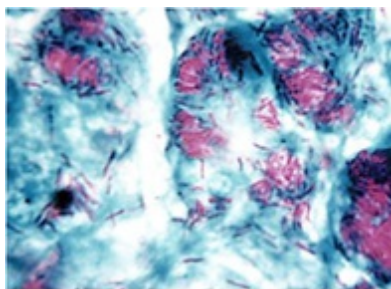
Lepra wordt veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*. De bacterie werd ontdekt in 1873 door de arts G.H. Armauer Hansen in Noorwegen, waar toen nog vrij veel lepra voorkwam.¹ De mens is het voornaamste reservoir, maar niet het enige. De bacterie is ook aangetroffen in Armadillo's (gordeldieren) in het zuiden van de Verenigde Staten.²

De verspreiding van *M. leprae* vindt waarschijnlijk vooral aerogeen plaats via druppeltjes uit de neus van patiënten met de lepromateuze (multibacillaire) vorm van de ziekte.³ Omdat bij hen niet alleen in het neusslijmvlies grote aantallen leprabacteriën worden aangetroffen maar ook in de huid, wordt verspreiding via huidcontact eveneens mogelijk geacht.⁴ De bacterie is gemakkelijk overdraagbaar. De overdracht vindt vooral plaats in de directe omgeving binnen het gezin en naar buurtgenoten.⁵ De meeste mensen, die besmet raken, krijgen geen lepra.⁶ Bovendien is er een lange incubatietijd van twee tot vijf jaar. Bij wie wel lepra ontstaat, is er een spectrum aan ziektebeelden mogelijk.

De vorm van lepra die ontstaat is afhankelijk van de mate van immuniteit die zich ontwikkelt. Bij voldoende cellulaire immuniteit blijft de ziekte beperkt tot een of meer vlekken op de huid met verminderd gevoel (paucibacillaire lepra). Aan het andere uiterste van het spectrum kenmerkt het ziektebeeld zich door een volledige infiltratie van de huid en het slijmvlies van de bovenste luchtwegen met leprabacteriën, wat voorkomt bij

J.E. Landheer, arts-microbioloog, niet praktiserend; auteur van het boek "Mathilde Gastmann-Wichers en leprabestrijding" ISBN 978-90-76791-16-6, 2017; (j.e.landheer@gmail.com)

Figuur 1. *Mycobacterium leprae*, deels in macrofagen (GWS/Q.M. Gastmann-Wichers Stichting)



patiënten met een gestoorde cellulaire afweer. Daarbij ontstaan er in de huid verdikkingen en soms ulceraties (multibacillaire lepra).

Het grootste probleem bij lepra is de mogelijke aantasting van perifere zenuwen in armen en benen, of het gezicht. Hierdoor kan er verlies van gevoel optreden en vermindering van de spierfunctie, met contacturen aan handen en voeten tot gevolg. Mutilerend is vooral de secundaire schade die ontstaat door banale infecties aan handen en voeten. Die infecties kunnen te ver voortschrijden, omdat ze bij gebrek aan tast- en pijnzint te lang onopgemerkt blijven, met verlies van vingertoppen, vingers, tenen, of erger tot gevolg.

De klinische diagnostiek berust op drie criteria: huidlaesies met verlies van tastzin, verdikte zenuwen op plaatsen waar zij dicht onder het huidoppervlak lopen en mycobacteriën in de huid (aantoonbaar via een 'huiduitstrijk': een oppervlakkig sneetje in de huid, waaruit wat materiaal op een voorwerpglasje wordt gebracht, gefixeerd en gekleurd met een Ziehl-Neelsen-kleuring). Voor de diagnose van paucibacillaire vormen van lepra is de aanwezigheid van de eerste twee criteria noodzakelijk. In combinatie met het klinisch beeld volstaat een positieve huiduitstrijk voor de diagnose van multibacillaire vormen van lepra.

Het is tot nog toe niet gelukt om *M. leprae* in vitro te kweken. In 1960 lukte het Shepard wel om leprabacteriën in vivo te kweken, in de voetzool van muizen.⁷ In 1964 werd dit ook door anderen bevestigd.⁸ Later is deze methode verder verbeterd door het gebruik van thymusloze muizen ('nude mice' of 'naakte muizen' genoemd).⁹ Hierdoor werd onderzoek naar de gevoeligheid van *M. leprae* voor onder meer dapson mogelijk.

Hoewel al voor de Tweede Wereldoorlog op kleine schaal bij de behandeling van leprapatiënten sulfapreparaten zijn gebruikt, is pas na 1945 wereldwijd dapson (diamino-diphenyl-sulphone: DDS) als monotherapie bij lepra beschikbaar gekomen. Patiënten bleven daarmee jarenlang onder behandeling. Hoewel velen met alleen dapson zijn genezen, werd in 1964 resistentie van *M. leprae* tegen dapson aangetoond.¹⁰ Dit leidde vanaf 1970 via de WHO tot de introductie van multi-drugtreatment (MDT) met een combinatie van dapson, rifampicine en clofazimine. Bij paucibacillaire lepra wordt nu een therapieduur van negen maanden geadviseerd en bij multibacillaire lepra een therapieduur van 18 maanden. Binnen twee tot drie dagen na het begin van de behandeling met rifampicine is de patiënt niet meer besmettelijk en daarom is afzondering van de patiënt niet noodzakelijk.¹¹ De behandeling is sinds 1995 in alle landen gratis. De medicatie wordt bekostigd door Novartis. Serologisch onderzoek is sinds 1971 in ontwikkeling gekomen, toen bleek dat *M. leprae* in grote hoeveelheden kon worden gekweekt in het negenbandig gordeldier.¹² Serologische diagnostiek is in Nederland beschikbaar bij het LUMC en via het LUMC ook beschikbaar gesteld aan laboratoria elders in de wereld waar lepra nog voorkomt.¹³

Het aantal nieuw geregistreerde leprapatiënten wereldwijd was in 2017 volgens de WHO 210.671, verdeeld als volgt: 153.487 in de regio Zuidoost Azië, 29.101 in de regio Amerika, 20.416 in de regio Afrika en 7.667 elders.¹⁴ In ons land is lepra een importziekte. Tussen 1946 en 1971 zijn 630 leprapatiënten in Nederland geregistreerd. De meesten van hen raakten besmet in Nederlands-Indië /Indonesië of Suriname.¹⁵ Cijfers uit de periode 1970 tot 1991 tonen een zelfde beeld.¹⁶ Bij hen kon over het algemeen met poliklinische behandeling worden volstaan. Sinds 1 januari 1999 is lepra hier niet meer een aangifteplichtige ziekte. Daardoor ontbreken exacte cijfers. Volgens behandelend artsen gaat het de laatste jaren om ongeveer 10 nieuwe patiënten per jaar.

Verspreiding

In oude literaire bronnen lijkt er sprake van lepra in China, India en Egypte, maar dat is nog geen bewijs van het voorkomen van de ziekte, die wij nu 'lepra' noemen. Osteo-archeologisch onderzoek heeft daar echter verandering in gebracht. In 1953 vestigde Vilhelm Møller-Christensen de aandacht op specifieke skeletafwijkingen, die hij aantrof bij skeletten van leprapatiënten die werden opgegraven op het kerkhof van een middeleeuwse leprozerie in Denemarken.¹⁷ Het oudste skelet met deze voor lepra specifieke afwijkingen werd in 1997 aangetroffen in India, in de staat Rajasthan. Het betreft een skelet uit het jaar 2000 voor Christus.¹⁸ Op grond hiervan lijkt het aannemelijk dat lepra door de terugkerende troepen van Alexander de Grote (327-326 voor Chr.) uit de gebieden rond de Indus en Gangus naar de landen rond de Middellandse Zee werd gebracht en zich vandaar over Europa heeft verspreid.¹⁹ De vroegste vondst van skeletresten met voor lepra kenmerkende botafwijkingen in het oude Egypte is daarmee in overeenstemming. Het betreft vier schedels uit de tweede eeuw voor Christus (100 jaar na de veldtocht), gevonden in 1980 in het Zuiden van Egypte.²⁰

Door moleculaire technieken is het ook mogelijk geworden om mycobacterieel DNA van *M. leprae* en *M. tuberculosis* aan te tonen in botresten van patiënten. Zo bleek er DNA van *M. tuberculosis* en *M. leprae* aanwezig in skeletdelen uit een graftombe bij Jeruzalem, daterend uit de eerste jaren van onze jaartelling.²¹ Het is bekend dat in de eerste eeuw ook veel lepra voorkwam in Italië.²² Osteo-archeologisch onderzoek met DNA-techniek op skeletten in Engeland maakt het waarschijnlijk dat lepra zich met de Romeinse troepen van Italië noordwaarts tot in Engeland heeft verspreid.²³ In 2018 is er DNA-onderzoek gepubliceerd naar de oorsprong van *M. leprae* bij 90 skeletten met kenmerkende misvormingen door lepra, uit de periode 400 tot 1400. Bij deze skeletten, die verspreid in Europa werden gevonden, bleken 10 verschillende bacteriestammen van *M. leprae* aanwezig. Het zijn *M. leprae*-stammen, die nu nog op verschillende plaatsen in de wereld bij leprapatiënten worden aangetroffen. Dit wijst erop dat lepra al in het begin van de Middeleeuwen veel wijder verbreid voorkwam in

Europa en Azië dan tot nu toe werd gedacht.²⁴

Na 1600 nam de lepra in Europa af, terwijl er toen nog geen effectieve behandeling van de ziekte bestond. In dezelfde periode wordt een toename van tuberculose gesignaleerd. Omdat beide bacteriën nauw verwant zijn aan elkaar, is er verondersteld dat door besmetting met *M. tuberculosis* (ongeacht of de infectie klinisch of subklinisch verloopt) een kruisimmunitet ontstaat die bescherming biedt tegen lepra.^{25,26} Bij verder onderzoek vonden anderen in deze skeletten zowel DNA van *M. leprae* als van *M. tuberculosis*. Dit betekent dat beide infecties tegelijk aanwezig waren. Daarom vermoeden deze onderzoekers nu dat de immunologische veranderingen die optraden bij patiënten met multibacillaire lepra, gevoegd bij hun sociale situatie, leidden tot hun verhoogde sterfte aan tuberculose en daarmee tot de historische afname van lepra.²⁷ Niettemin laat dit nog veel vragen onbeantwoord.²⁸

Leprozerieën

Iedereen die tot in het begin van onze jaartelling in Europa als leprapatiënt werd beschouwd, werd uitgestoten uit de gemeenschap en verder aan zijn lot overgelaten. Voorschriften voor deze verstoting uit de gemeenschap zijn terug te vinden in het Oude Testament in het boek Leviticus.²⁹

In de vierde eeuw werd de christelijke kerk in Oost-Europa zich bewust van haar opdracht om voor zieken en hongerigen te zorgen. De bisschoppen namen toen het initiatief om 'hospitelen' te stichten en om voeding en onderdak te bieden aan zwervers, gehandicapten en leprapatiënten.³⁰ Halverwege de zesde eeuw nam ook in West-Europa de kerk deze verantwoordelijkheid op zich. Wellicht was dit een indicatie van het groeiend aantal leprapatiënten in deze streken. In 549 verplicht het Concilie van Orléans de bisschoppen om voedsel en kleding te verstrekken aan leprapatiënten.²² Hierover is ook gesproken tijdens het eerste Germaanse Concilie, dat georganiseerd werd door Bonifatius in 742. (Bonifatius, de apostel van de Friezen, was in 722 door de paus tot missiebisshop gewijd en in 732 tot aartsbisshop zonder vaste zetel). Zo komen, dankzij de bisschoppen, ook in onze streken de eerste leprozerieën tot stand. Zij bestaan in het begin uit een verzameling van eenpersoons

houten huisjes rond een kapel. Later worden het stenen huisjes, soms omgeven door een muur. Onder het toezicht van de bisschoppen werken er verplegers en verpleegsters, diaconessen en andere vrouwengroepen. Ook helpen patiënten elkaar. In de ordonnantie van de dorpsleprozerie van Etten (Brabant) valt te lezen dat niet-invalide leprozen die daartoe zijn aangewezen, de hulpbehoevende, ernstiger zieken moeten verzorgen. Die verzorging hield in: het reinigen en verbinden van wonden, het baden van patiënten, het verschonen van beddengoed en het geven van eten en drinken.

De eerste leprozerieën staan onder toezicht van de kerk. Geleidelijk echter komt deze verzorging terecht bij religieuze orden.³¹ Door de terugkeer uit het Heilige Land van kruisvaarders, van wie velen met lepra besmet blijken te zijn, neemt in de 13^e eeuw het aantal leprapatiënten in Europa sterk toe. Met de groei van de wereldhandel in diezelfde periode groeit het aantal inwoners in de steden en neemt ook het aantal zwerwers en leprapatiënten toe dat in de steden beschutting zoekt. Zo komt het dat in ons land in de 13^e en 14^e eeuw de meeste leprozerieën zijn gesticht. De opkomst van welgestelde burgerij in de steden doet een wereldlijke liefdadigheid ontstaan met stedelijke gasthuizen en leprozerieën als particulier initiatief, onder het toezicht van burgerbestuurders.^{32,33} Een trend die nog versterkt wordt in de 16^e eeuw, wanneer bij de Reformatie vele kerkelijke goederen onder beheer komen van de burgerlijke autoriteiten.³⁴

Op het platteland werden leprapatiënten veelal in kleine hutjes buiten het dorp geplaatst, vandaar dat lepra ook wel 'acker-sieckte' of 'veld-sieckte' genoemd werd. Het waren kleine houten huisjes voorzien van een waterput. Zij verschaften de patiënten die uit de gemeenschap verstoten waren een eenvoudig onderdak. De parochie waartoe de patiënt behoorde moest zo'n hutje bouwen en de patiënt geregeld voorzien van brandhout, kleding en schoenen.³⁵

Ons land heeft ongeveer 50 leprozerieën gekend. Zij stonden onder andere in Alkmaar, Amersfoort, Amsterdam, Arnhem, Bergen op Zoom, Breda, Brielle, Brouwershaven, Culemborg, Delft,

Deventer, Dordrecht, Eindhoven, Eiteren, Etten, Gorinchem, Gouda, 's-Gravenhage, Groningen, Haarlem, Harderwijk, Hattem, 's-Hertogenbosch, Heusden, Hoorn, IJsselstein, Kampen, Leeuwarden, Leiden, Maastricht, Middelburg, Naarden, Nijmegen, Oudewater, Oldenzaal, Rotterdam, Schiedam, Schoonhoven, Sneek, Steenwijk, Utrecht, Veere, Venlo, Wijk bij Duurstede, Zierikzee, Zutphen en Zwolle. De oudste leprozerie is die van Maastricht. De diaken Adalgysus legatteerde op 30 december 633 een hoeve aan dit Domus Leprosorum. Halverwege de 17^e eeuw waren er in deze leprozerie geen leprapatiënten meer en in 1672 is het gebouw afgebroken.³⁶

Leprapatiënten werden uit de steden geweerd. Zij mochten niet in de stad komen en moesten buiten de leprozerie speciale kleding dragen. In ons land was dat een wijde korte mantel, die 'vlieger' genoemd werd, een hoed met een witte band, handschoenen en een klepper, waarmee de patiënt moest waarschuwen dat hij eraan kwam.³⁷ Hierom werden leprozerieën buiten de stadsmuren gebouwd. Amsterdam had bijvoorbeeld vanaf de 14^e eeuw een leprozenhuis dat aan de Kalverstraat lag, ter hoogte van de Heiligeweg, de Sint-Jorishof, die toen buiten de stad lag. Toen het door de stedelijke groei in 1485 binnen de stad kwam te liggen, werd er een nieuwe leprozerie buiten de stadsmuur gebouwd: het Sint-Anthoniegasthuis. Dit lag ongeveer waar nu de Mozes en Aäronkerk staat, aan het tegenwoordige Waterlooplein, de gedempte leprozengracht. Door stadsuitbreiding in 1593 kwam ook dit leprozenhuis binnen de stadsmuren te liggen. Om kosten te besparen werd het niet verplaatst maar werd er een muur omheen gebouwd. In 1609 is het aantal leprapatiënten in Amsterdam echter zo ver gedaald dat besloten werd om die muur weer af te breken. Hierna werd het gebouw voornamelijk als proveniershuis gebruikt.³⁸ Niettemin waren er in 1614 toch nog 42 leprapatiënten.³⁹ In 1667 werd het gebouw afgebroken. Ook in Haarlem kreeg de leprozerie een andere bestemming. Toen het aantal leprapatiënten verminderde werd het in 1564 bestemd tot Dolhuis. De gebouwen van veel leprozerieën in ons land zijn tijdens de tachtigjarige oorlog verdwenen. De afname van het aantal leprapatiënten in de 17^e eeuw maakte deze tehuizen minder noodzakelijk

en door hun ligging vlak buiten de stadsmuur konden ze een vrij schootveld belemmeren bij de verdediging van de stad.⁴⁰In Harderwijk zijn in 2007 en in 2017 de fundamenteën blootgelegd van een leprozerie uit 1350. De leprozerie maakte deel uit van de Sint Jurriënhof. Deze lag toen ongeveer een kilometer buiten de stadsmuur. Kooplieden en rijke burgers lieten er onder andere een kapel bouwen. Het gehele complex was niet omgeven door een muur, maar door een vier meter brede gracht. Omstreeks 1750 werden deze gebouwen gesloopt.⁴¹

Afzondering

Het doel van de leprozerie was het voorkomen van verspreiding van lepra door de afzondering van leprapatiënten uit hun stad en hun verzorging door het bieden van onderdak, kleding, eten en drinken. Behalve woonruimte voor de patiënten was er ook woonruimte voor het personeel, een eigen waterput, een kerk, een eigen kerkhof en bedrijfsruimte voor land- en tuinbouwactiviteiten, of andere werkzaamheden, zoals weven, spinnen en houtbewerking. De leprozen brachten hun tijd niet in ledigheid door. Meestal werd een boerenbedrijf uitgeoefend en werden jongeren in staat gesteld een handwerk te leren.⁴² Mannen en vrouwen woonden in de leprozerie gescheiden, elk in een aparte kamer met 'gemak'. Wel werd er gezamenlijk gegeten in een ruimte die in de winter met haardvuur verwarmd kon worden. Over het algemeen werden echtelieden door de lepra van elkaar gescheiden. De gezonde partner mocht niet meekomen naar de leprozerie. In een enkel geval lukte dat wel als het echtpaar genoeg geld had om voor zichzelf bij de leprozerie een huisje te bouwen. In de dorpsleprozerie van Etten mocht een patiënt die al getrouwd was, bezoek ontvangen van zijn of haar gezonde partner. Maar een patiënt die ongehuwd was en wilde gaan trouwen mocht niet in de leprozerie blijven.⁴³ Er waren ook leprapatiënten die het werd toegestaan om niet in een leprozerie maar bij familie verpleegd te worden.³⁸

Leprozerieën waren vrijgesteld van accijnzen en kregen hun inkomsten van schenkingen, bedelarij, of de opbrengsten van bezit, zoals huizen en landerijen. De leprozerie in Amsterdam bijvoorbeeld verdiende jaarlijks 500 gulden (ongeveer vergelijkbaar met € 5000 nu) aan de verkoop van

Figuur 2. Leprapatiënt in de voorgeschreven kledij met klepper. Detail van *De Omgang der leprozen in Amsterdam in 1604* (A. van Nieulandt)



melk en kaas van zijn boerderij.⁴⁴ Patiënten die opgenomen wilden worden, moesten hun bezit afstaan aan de leprozerie. Het aantal patiënten in de stad was wisselend en soms waren niet alle plaatsen in een leprozerie bezet. Beheerders hadden dan graag andere bewoners. Zo waren er mensen zonder lepra die zich voor hun oudedagsvoorziening in een leprozerie inkochten. Zo'n provenier had men graag, want zijn bezittingen vervielen bij overlijden aan de leprozerie, zoals bij de proveniershuizen gebruikelijk was. Dergelijke provenierscontracten werden ook wel met vermogende leprapatiënten gesloten.⁴⁵

Schouw

Leprapatiënten werden alleen toegelaten tot een leprozerie als formeel de diagnose 'lepra' gesteld was. Daarvoor moesten ze zich laten schouwen. Voor Noord-Nederland kon de 'lepraschouw' gedaan worden in Haarlem of in Eiteren. In het oosten van Nederland ging men voor de schouw ook wel naar Keulen en in het zuiden naar Leuven. De schouw in Haarlem werd gedaan door een

Figuur 3. Lazarusklep met Vuylbrief (1738). Collectie Museum Elisabeth Weeshuis te Culemborg



commissie van drie 'bezienders': een doctor medicinae, een chirurgijn en een pastoor of kapelaan. Wie bij deze beoordeling als leprapatiënt werd beschouwd ontving een 'vuylbrief' en een klepper. Van de leproserie ontving de patiënt, na toelating, een penning ter legitimatie. Of iedereen die in Haarlem of Eiteren als meelaats werd beoordeeld ook werkelijk lepra had, valt te betwijfelen. Men miste in elk geval de laboratoriumdiagnostiek, die nu in geval van twijfel beschikbaar is. Ook kwam het voor dat iemand die 'schoon' werd geschouwd later toch lepra bleek te hebben. De schouw moest om de vier jaar worden herhaald. Omdat leprapatiënten over het algemeen goed werden verzorgd, werd van deze gratis vorm van zorg ook misbruik gemaakt. Daarom had elke leproserie ook te maken met simulanten. Brouwer Ancher spreekt in 1899 van 'een schandelijk misbruik'. Deels kwam het voor dat leprapatiënten hun 'vuylbrief' verkochten aan gezonden, die zo een certificaat verkregen om er al bedelend het land mee door te trekken en dus gemakkelijk aan de kost te komen. Deels kwamen bij het overlijden van patiënten 'vuylbrieven' in handen van familieleden, die ze op dezelfde manier dienstbaar maakten. Om aan dit misbruik paal en perk te stellen vaardigde prins Maurits op 13 oktober 1586 een plakkaat uit. Daarin werd bepaald dat in Haarlem alleen personen gekeurd mochten worden die geboren waren of woonachtig in Holland, Zeeland of West-Friesland. Daarbij moesten ze een certificaat overleggen van het bestuur van de stad waar ze vandaan kwamen, waarin vermeld stond gedurende welke jaren zij daar gevestigd waren geweest. Wie in een dorp woonde moest zo'n verklaring bij de schout halen. Leprozen mochten voortaan niet meer gaan bedelen buiten de plaats waar hun leproserie zich bevond. Wie zich bedrieglijk als leproos waagde voor te doen, zou bij ontdekking onherroepelijk "tot de galg verwezen worden".³⁸ Leprapatiënten van elders die logies vroegen bij een leproserie, mochten hoogstens één nacht blijven. Maar soms maakte men een uitzondering. A.J. van der Weyde schrijft over de leproserie bij Utrecht: "In 1595 werd iemand bij provisie opgenomen met sware lazerye, doch niet vuyl geschouwd. Men zou wachten totdat hij wat verbeterd was, hem dan naar Haarlem zenden en hem alleen houden, wanneer hij daar vuyl geschouwd werd".⁴⁶

Ondanks de verplichte afzondering om verspreiding van lepra tegen te gaan, waren er in Nederland ook regels die verspreiding eerder zullen hebben bevorderd. Zo was het patiënten toegestaan om op bepaalde momenten in de stad te bedelen, in Amsterdam bijvoorbeeld op maandagochtend en in Nijmegen op woensdagavond en de hele donderdag. Patiënten van de leproserie in Amersfoort mochten elke maandag en donderdag van 's morgens tien uur tot 's middags twee uur bedelen.⁴⁵ Ook was het leprapatiënten toegestaan om de leproserie te verlaten voor een bedevaart op zoek naar genezing. Eiteren, een verdwenen kerkdorp in de buurt van het Utrechtse IJsselstein, was zo'n bedevaartsoord. Bij ernstig wangedrag konden patiënten zelfs uit de leproserie worden verbannen. Ook bood de leproserie soms bescherming aan bezoekers die zich bedreigd voelden. Zo kwam het voor dat mensen er hun intrek namen om aan rechtsvervolging te ontsnappen.⁴⁷ In 1587, tijdens de tachtigjarige oorlog, werden in de Utrechtse leproserie enkele boeren opgenomen die voor soldaten op de vlucht waren.⁴⁶

Toen de lepra in Nederland afnam en leproserieën vanaf het midden van de 17^e eeuw gesloten werden, ging men leprozen uitbesteden, soms bij particulieren, soms naar een leproserie elders die nog in functie was. In 1572 bij het beleg van Leiden werden de leprapatiënten in de stad ondergebracht en werd de leproserie afgebroken. Toen er in 1637 in de Utrechtse leproserie geen patiënten meer waren, besloot de vroedschap de leproserie te sluiten. In de Middelburgse leproserie waren in 1641 nog drie tot vier leprapatiënten, die toen werden uitbesteed. In Kampen werden de nog zeldzaam voorkomende gevallen van lepra eveneens bij particulieren ondergebracht.⁴⁸

De 'schouw' van leprapatiënten in Haarlem bleef tot het eind van de 18^e eeuw bestaan, maar door de sterke afname van het aantal leprapatiënten kwam het nog maar incidenteel voor dat iemand onderzocht werd.⁴⁹ Hoewel lepra in Nederland verdween, handhaafde de ziekte zich aan de randen van West-Europa, zoals Noorwegen, Litouwen, Spanje, Portugal, Sicilië en de Balkanlanden.

Besmetting

In de negentiende eeuw meent de Noorse arts D.C. Danielssen dat bij de overdracht van lepra vooral erfelijkheid een rol speelt, omdat hij de ziekte in sommige families vaker aantrof.⁵⁰ Dit bleek later te berusten op een erfelijk gebrek aan voldoende weerstand tegen de leprabacterie.⁵¹ Dat lepra een infectieziekte is werd vastgesteld, zoals eerder vermeld, toen de arts G.H. Armauer Hansen, de schoonzoon van Danielssen, in 1873 *M. leprae* ontdekte.

Niet alleen in de Middeleeuwen maar ook tot in de huidige tijd spelen Azië en Afrika een rol bij de aanwezigheid van leprapatiënten in Nederland. Op een enkele uitzondering na hebben alle patiënten die vanaf de achttiende eeuw in Nederland bekend werden, de ziekte opgelopen tijdens hun verblijf in Nederlands-Indië, Suriname, of de Nederlandse Antillen. Bij de Verenigde Oost-Indische Compagnie (VOC), die van 1602 tot 1800 heeft bestaan, was het vanaf 1695 verboden om leprapatiënten naar Nederland te vervoeren. Maar gezien de lange incubatietijd van lepra (tot wel twee tot vijf jaar) zullen ongetwijfeld meerdere besmette individuen naar Nederland zijn teruggekeerd bij wie zich later lepra ontwikkelde. Soms zal de besmetting ook weer op anderen zijn overgebracht. Zo was Indië indirect de besmettingsbron van een 56-jarige timmerman in Amsterdam, die in zijn leven slechts één dag buiten Nederland (in Duitsland) was geweest, maar had samengewoond met zijn broer, een verpleger, die uit Nederlands-Indië was teruggekeerd en lepra bleek te hebben. Bij deze timmerman openbaarden zich de eerste verschijnselen negen jaar nadat in Nederland lepra was vastgesteld bij zijn inwonende broer, die inmiddels was overleden.⁵² Evenzo kreeg een tuinman op een dorp in Noord-Brabant verschijnselen van lepra twee jaar nadat hij zijn broer bij zich in huis had genomen, die weduwnaar was geworden. Deze broer had vele jaren als militair gediend in Suriname en was ooit wegens lepra in 'Bethesda' te Paramaribo verpleegd geweest.⁵³

Zorgtehuizen

Sinds de sluiting van de leprozerieën in de 17^e eeuw zijn er in Nederland drie instellingen geweest - twee in de 19^e eeuw en één in de 20^e eeuw - waar gedurende een aantal jaren leprapatiënten zijn verzorgd: het Militair Invalidenhuis Bronbeek in Arnhem, de Leprozerie in Veenhuizen II bij Norg en sanatorium Heidebeek in Heerde (Gld.). In Bronbeek zijn tussen 1863 en 1888 gepensioneerde KNIL-militairen verzorgd die lepra hadden. Zij waren gehuisvest in aparte kamers, met eigen sanitair, afgezonderd van de andere bewoners. De leprozerie in Veenhuizen heeft gefunctioneerd tussen 1867 en 1888. In beide instellingen vonden in totaal ongeveer 50 leprapatiënten onderdak. Het sanatorium Heidebeek werd opgericht door de Vereniging ter Bestrijding der Melaatschheid (Lepra) in 1918. Door geldgebrek zijn er tot 1932 slechts drie patiënten gedurende enige tijd verzorgd. Naar schatting waren er in 1932 in Nederland ongeveer 50 leprapatiënten.⁵⁴ Heidebeek werd gesloten in 1932 en verhuurd als pension tussen 1938 en 1950. In 1950 werd het overgedragen aan de Q.M. Gastmann-Wichers Stichting, die er tot 1972 leprapatiënten en deels hun gezonde gezinsleden heeft verzorgd. Dit waren allen leprapatiënten die na 1945 uit Nederlands-Indië repatrieerden, voor wie toen elders geen onderdak kon worden gevonden. In totaal hebben 106 verschillende leprapatiënten en 18 van hun gezonde gezinsleden gedurende enige tijd op Heidebeek gewoond. Een enkeling is er overleden, maar de meesten vonden na genezing een woning en werk elders in het land.

De bewegingsvrijheid van leprapatiënten wordt nu in Nederland niet meer belemmerd.⁵⁵

Referenties

1. Hansen GHA. On the Etiology of Leprosy. *British and Foreign Medico-Chirurgical Review*. 55 (1875):459-89.
2. Truman RW, Singh P, Sharma R, et al. Probable Zoonotic Leprosy in the Southern United States. *N Engl J Med*. 2011;364:1626-33.
3. Job CK, Jayakumar J, Kearney M, Gillis TP. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:518-21.
4. Gidhar BK. Skin to skin transmission of leprosy. *Indian J Dermatol Venereal Leprol*. 2005;71:223-5.

5. Moet FJ, Prahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus GH. Physical distance, genetic relationship, age and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis.* 2006;193:346-79.
6. Godal T, Negassi K. Subclinical infection in leprosy. *Brit Med J.* 1973;3: 557-9.
7. Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. *J Exp Med.* 1960;112:445-54.
8. Rees RJW. Limited multiplication of acid-fast bacilli in the foot-pads of mice inoculated with *Mycobacterium leprae*. *Br J Path.* 1964;45:207-18.
9. Levy L, Ji B. The mouse foot-pad technique for cultivation of *Mycobacterium leprae*. *Lep Rev.* 2006;77:5-24.
10. Petit JHS, Rees RJW. Sulphone Resistance in Leprosy. An Experimental and Clinical Study; *Lancet.* 1964:673-4.
11. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/lepra>.
12. Kirchheimer WF, Storrs EE. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. *Int J Lepr.* 1971;39:693-702.
13. Bobosha K. et al. Field-Evaluation of a New Lateral Flow Assay for Detection of Cellular and Humoral Immunity against *Mycobacterium leprae*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(5):e2845.
14. WHO Weekly epidemiological Record Nr. 35. 2018;93:447-8.
15. Landheer JE. Mathilde Gastmann-Wichers en leprabestrijding. ISBN 978-90-76791-16-6. 2017; p. 142.
16. Post E, Chin-A-Lien RAM, Bouman C, Naafs B, Faber WR. Lepra in Nederland in de periode 1970-1991. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1994;138:1960-3.
17. Møller-Christensen V. Location and Excavation of the First Danish Leper Graveyard from the Middle Ages – St. Jørgens's Farm, Naestved. *Bull Med Hist.* 1953;27:112-23.
18. Robbins G, Tripathy VM, Misra VN, et al. Ancient Skeletal Evidence for Leprosy in India (2000 B.C.). 2009; *PLoS ONE* 4(5):e5669.
19. Roberts C, Manchester K. *The Archeology of Disease.* The History Press, 3rd edition 2012. ISBN 978 0 7525 5750 5; p. 201.
20. Dzierzykay-Rogalski T. Paleopathology of the Ptolemaic inhabitants of Dakhleh Oasis (Egypt). *J Hum Evol.* 1980;9:71-4.
21. Matheson CD, Vernon KK, Lathi A, et al. Molecular Exploration of the First-Century Tomb of the Shroud in Akeldama, Jerusalem. 2009; *PLoS ONE* 4(12):e8319.
22. Persoons E, et al. Lepra in de Nederlanden (12de-18de eeuw), Algemeen Rijksarchief Brussel, 1989; p. 19.
23. Manchester K. Tuberculosis and leprosy in antiquity: an interpretation. *Med Hist.* 1984;28:162-73.
24. Schuenemann VJ, Avanzi C, Krause-Kyora B, et al. Ancient genomes reveal a high diversity of *Mycobacterium leprae* in medieval Europe. 2018; *PLoS Pathogens* 14(5):1-17. e1006997.
25. Grange JM. *Mycobacteria and Human Disease.* Edward Arnold, London, 1988. ISBN 0-7131-4566-8; pp. 76-7.
26. Roberts C, Manchester K. *The Archeology of Disease.* The History Press, 3rd edition 2012, ISBN 978 0 7525 5750 5; pp. 204-5.
27. Donoghue HD, Marcsik A, Matheson C et al. Co-infection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* in human archaeological samples: a possible explanation for the historical decline of leprosy. *Proc Biol Sci.* 2005;272:389-94.
28. Rawson TM, Anjum V, Hodgson J, et al. Leprosy and tuberculosis concomitant infection; A poorly understood, age-old relationship. *Leprosy Rev.* 2014;85:288-95.
29. Bijbel, Oude Testament; Leviticus 13: 43-47. In de Bijbelvertaling van 2004 is het woord "melaatsheid" vervangen door "huidvraat".
30. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993. ISBN 90 6238 509 5; p. 44.
31. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993; pp. 76-80.
32. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993; pp. 45-6.
33. Boshart M. *De ziekte van Lazarus.* Boekscout.nl, Soest, 2015. ISBN 978-94-022-2007-0; pp. 147-51.
34. Mooij A. *Van Pest tot Aids.* Uitgeverij Thoth, Amsterdam, 2001. ISBN 90 6868 274 1; p. 17.
35. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993; p. 48.
36. Ketting GNA. *Bijdrage tot de geschiedenis van lepra in Nederland.* Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam, drukkerij Mouton & Co. Den Haag, 1922; pp. 129-72.
37. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993; p. 34.
38. Brouwer Ancher AJM. *De Amsterdamsche leprozenhuizen en hun verpleegden.* *Ned Tijdschr Geneesk.* 1899;43:1287-96.
39. Ketting GNA. *Bijdrage tot de geschiedenis van lepra in Nederland.* Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam, drukkerij Mouton & Co. Den Haag, 1922; pp. 12-3.
40. Leeuwen D van. *Leven buiten de stadsmuur.* 2013; <http://www.Jhsg.nl/daan-van-leeuwen-leven-buiten-de-stadsmuur>; p. 21.
41. Harderwijk heeft primeur met opgraving oude leprozerie: <http://www.destentor.nl/harderwijk/harderwijk-heeft-primeur-met-opgraving-oude-leprozerie-a722ee57/>
42. Ketting GNA. *Bijdrage tot de geschiedenis van lepra in Nederland.* Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam, drukkerij Mouton & Co. Den Haag, 1922; p. 271.
43. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993; pp. 66-8.
44. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993; p. 60.
45. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993; pp. 69-71.
46. Weyde AJ van der. *Over lepra te Utrecht in de middeleeuwen.* *Ned Tijdschr Geneesk.* 1923;67:1604-9.
47. Ebbing Wubben S. *Leven als doodverklaarden.* Uitgeverij Christoffor, Zeist, 1993; p. 61-3.
48. Ketting GNA. *Bijdrage tot de geschiedenis van lepra in Nederland.* Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam, drukkerij Mouton & Co., Den Haag, 1922; p. 19.
49. Leeuwen D van. *Leven buiten de stadsmuur.* 2013; <http://www.Jhsg.nl/daan-van-leeuwen-leven-buiten-de-stadsmuur>; p. 19.
50. Hansen GHA, Looft C. *Leprosy in its clinical and pathological aspects.* Bristol 1895, reprinted 1973; p. 87.
51. de Vries RR, Fat RF, Nijenhuis LE, van Rood JJ. HLA-linked genetic control of host stress response to *M. leprae*. *Lancet.* 1976;2:1328-30.
52. Mendes da Costa S. *Een autochtoon geval van lepra in Nederland en een opmerking over de strijdvaardigheid der aetiologie.* *Ned Tijdschr Geneesk.* 1904;48:971-5.
53. Broers J. *Een geval van autochtone lepra.* *Ned Tijdschr Geneesk.* 1917;61:1881-2.
54. Onderwijs afscheidscollège lector J.D. Käyser. *De grondlegger van leprabestrijding. Het Vaderland: staat- en letterkundig nieuwsblad, 11-11-1932.*

55. Landheer JE. Mathilde Gastmann-Wichers en leprabestrijding. ISBN 978-90-76791-16-6, 2017; pp. 55-64 en 69-110.

Hideyo Noguchi, Yellow Jack en het gerucht

Jan Peter Verhave

Samenvatting

Paul de Kruif had in 1926 geschreven over de ontdekkers van ziekteverwekkers. *Microbe Hunters* werd een succes in Amerika en verscheen in vele talen, in het Nederlands als *Bacteriënjagers*. Eén verhaal ging over Walter Reed, die bewees dat gele koorts wordt overgebracht door muggen. Toen De Kruif en de toneelschrijver Sidney Howard daar een theaterstuk over wilden schrijven, werd het proces versneld door het nieuws van de dood van een aantal onderzoekers die aan gele koorts werkten in West-Afrika. Het stuk ging op de planken in 1934 en werd ook in ons land opgevoerd. Over de dood van een van de wetenschappers, Hideyo Noguchi, ging het gerucht dat hij zich opzettelijk aan infectie met gele koorts had blootgesteld, omdat hij zijn theorie over een spirocheet als verwekker niet kon waarmaken. De Kruif deelde met Howard details over de omstandigheden rond Noguchi's dood.

In dit artikel wordt diens ultieme poging om zijn gelijk te halen, weergegeven, als een les hoe een hooggeacht wetenschapper ongevoelig was voor de bewijzen dat hij op een verkeerd spoor zat.

Summary

The American bacteriologist Paul de Kruif wrote in 1926 a book on discoverers of infectious agents of diseases. *Microbe Hunters* became a best-seller and was translated in many languages. One story was about Walter Reed, who had confirmed in 1900 that the cause of yellow fever is transmitted by mosquitoes. The play-wright Sidney Howard planned to write a theatre play about this early research, and he contacted De Kruif. Their collaboration accelerated through the news that several researchers had died while studying yellow fever in West Africa.

One of the victims, Hideyo Noguchi, a respected scientist at the Rockefeller Institute for Medical Research had claimed that yellow fever was caused by a spirochete. Colleagues were hesitant to

disagree with him. In West Africa he failed to demonstrate a role for *Leptospira*. It was said that he deliberately exposed himself shortly before his planned return to New York. Noguchi's ultimate effort to prove himself right may be a lesson for the present, that even a laurelled scientist may have blinkers on, refusing to adjust to a shift of paradigm. De Kruif communicated details of the circumstances with Howard, but they decided not to include Noguchi in the play, to avoid distraction from their effort to honour brave scientists. "Yellow Jack" went on stage in 1934.

Introductie

Medische wetenschap gaat in het algemeen een rustige gang. Maar soms krijgt een (jonge) wetenschapper een revolutionair idee dat conflicteert met wat de senioren en collega's meenden. Als zo'n idee doorbreekt, spreken we met Thomas Kuhn over een paradigma-verandering. Dit verhaal gaat over een geacht medisch wetenschapper die tegen de kritiek in, bij zijn standpunt bleef. Hideyo Noguchi (1876-1928) was uit Japan naar de Verenigde Staten gekomen en kreeg een aanstelling bij het prestigieuze Rockefeller Institute for Medical Research (RIMR) in New York. Hij deed onderzoek naar diverse ziekten en hun verwekkers. In 1918 ging hij naar Ecuador, waar een epidemie van gele koorts heerste. Hij isoleerde er uit een slachtoffer een spirocheet en noemde deze bacterie *Leptospira icteroides*, een verwant van *L. icterohaemorrhagiae* die de ziekte van Weil veroorzaakt. Hij bereidde er een vaccin mee, waarmee hij zichzelf en zijn medewerkers behandelde; zo ook duizenden Ecuadorianen. Hij werd door de pers geroemd: "The scourge of tropical and subtropical countries, yellow fever, has

J.P. Verhave, gepensioneerd parasitoloog aan het Radboud UMC en honorair onderzoeker aan het Van Raalte Institute, Hope College, Holland, Michigan (jpverhave@hotmail.com).

been largely eliminated by him. His accomplishment in isolating the yellow-fever germ has saved hundreds of thousands of lives” in 1922. Hij publiceerde een serie artikelen over zijn bevindingen.¹ Niet iedereen geloofde wat hij had gepubliceerd, maar daar bleef het bij. Ten slotte ging Noguchi naar Afrika's Goudkust (Ghana), waar hij na een half jaar van onderzoek zijn idee niet kon bewijzen. Door zijn dood bleef gezichtsverlies hem bespaard.

Dit verhaal is bedoeld als een illustratie hoe een gerespecteerd onderzoeker te werk ging. Hoe hij niet openstond voor wat anderen intussen hadden aangetoond: *L. icteroïdes* uit patiënten geïsoleerd kon de verwekker niet zijn. Hoe hij verstrikt raakte in zijn eigen ideeën en geestelijk zo in de war raakte, dat hij niet met lege handen durfde terug te gaan naar het RIMR.

Het gerucht

Begin jaren twintig werkte op het RIMR een bacterioloog, Paul de Kruif. Senior onderzoeker Noguchi nodigde hem uit om naar Mexico af te reizen waar een epidemie van gele koorts heerste, om daar de verwekker te isoleren. De Kruif, opgeleid bij Fredrick Novy in Michigan University (een spirochetenautoriteit die niets van de ontdekking van Noguchi moest hebben) bedankte voor de eer. Enkele jaren later had De Kruif een bestseller geschreven, *Microbe Hunters*, over twaalf ontdekkers van ziekteverwekkers.² Eén van die verhalen ging over militair arts Walter Reed en zijn team, die in 1900 had bewezen dat gele koorts door muggen wordt overgebracht. Bij zijn heroïsche experimenten verloor Reed zijn naaste medewerker in Cuba aan die ziekte.³ Dit verhaal wilde een toneelschrijver, Sidney Howard, gebruiken voor een theaterstuk. Howard correspondeerde daarover met De Kruif en toen er in 1927 weer een medisch onderzoeker aan gele koorts bezweek (in het onderzoekscentrum van het RIMR te Lagos, Nigeria) was dat een aansporing om niet alleen Reed, maar ook moderne onderzoekers met het theaterstuk te eren. De Kruif gaf Howard aanwijzingen over de inrichting van een medisch laboratorium en de technieken die gebruikt werden. In 1928 kwam het bericht dat Noguchi aan gele koorts was overleden en een week later ook de directeur van de Britse onderzoeks-unit in Accra, William Young. Nu, na

Figuur 1. Sidney Howard, tekstschrijver, onder meer van de film “Gone with the Wind”, 1939. UC Berkeley, Bankroft Library



het verlies van vier medisch onderzoekers,⁴ moest het toneelstuk af. Er volgde een gedachtewisseling of Noguchi in het stuk een plaats zou krijgen. Ze besloten om dat niet te doen, want rond diens dood ging een verdachte roddel. De scènes van “Yellow Jack” wisselden steeds van Cuba in 1900 naar Lagos in 1927 (met bloederige taferelen in het laboratorium) en naar 1933, toen een vaccin werd ontwikkeld op basis van het virus. De première was op 6 maart 1934 in het Martin Beck Theatre in New York, met redelijke kritieken. Het werd direct ook in Amsterdam opgevoerd. Enkele jaren later volgde een verfilming (“Helden der Tropen”).

Er was al in 1931 een eerste biografie over Noguchi verschenen,⁵ die De Kruif had gelezen; maar over de omstandigheden in Accra is die niet erg informatief. Daarom is de ongepubliceerde correspondentie naar aanleiding van het toneelstuk veelzeggend.⁶

Voor een goed begrip van gele koorts⁷ en van wat er West-Afrika gebeurde, moeten we terug in de tijd.

De aanloop naar Afrika

In de loop van de jaren twintig kwamen er meer aanwijzingen dat Noguchi met zijn *L. icteroïdes* op de verkeerde weg was. Collega-onderzoekers van het RIMR toonden in 1926 aan dat deze spirocheet niets van doen had met gele koorts en dat de Amerikaanse en Afrikaanse typen van de ziekte immunologisch identiek waren.⁸ Het RIMR stopte geruisloos met de verspreiding van het

Figuur 2. Noguchi demonstreert de dissectie van een rhesusaap in Accra, met blote handen. Johannes Bauer, Rockefeller bacterioloog in Lagos, kijkt toe (21 april 1928).



Bron: Rockefeller University Archive.

Leptospira-vaccin. Het deerde Noguchi niet.

Een monografie over het onderwerp, dat de Indonesische medicus en jonge doctor Achmad Mochtar aan Noguchi toestuurde in 1927, was ook beschadigend voor diens theorie. In dit proefschrift, bewerkt onder leiding van tropenarts professor Wilhelm Schüffner in Amsterdam, bewees Mochtar dat beide ziekten klinisch weliswaar moeilijk van elkaar te onderscheiden waren, maar dat de verwekker van de ziekte van Weil geen verwantschap toonde met die van gele koorts.⁹ Noguchi las de monografie, maar dat verhinderde niet dat hij zijn expeditie naar Afrika voorbereidde.

Gele koorts kwam veel voor langs de West-Afrikaanse kust en het RIMR had in 1925 een veldstation in Lagos geopend. Er werden daar verwoede pogingen gedaan om de spirocheet te isoleren uit patiënten. Een van de onderzoekers, de patholoog Oskar Klotz, schreef in zijn dagboek:

Our experiments were so completely negative that there could be no doubt, in our findings, that is, that the leptospira was not present in typical cases of the disease. In spite of our negative findings, our laboratory was unwilling to face the situation and deny

Noguchi his honors. There was always the doubt cast upon us that perhaps we did not have suitable cases, that our culture medium was not properly made up, that the guinea pigs were too old or that the cases under examination were not truly yellow fever.¹⁰

Kennelijk nam de leiding van het RIMR Noguchi tegen zijn collega's in bescherming. Hopend een diemodel te vinden voor gele koorts probeerden de onderzoekers om lokale primaten te infecteren, tevergeefs. Pas toen de directeur, dr. Henry Beeuwkes, resusapen uit Brits-Indië had laten importeren, lukte de infectie! Ze werden ziek met de bekende verschijnselen en gingen dood: eindelijk kon men dierexperimenten doen. Een Engelse arts en gast-onderzoeker, Adrian Stokes, en zijn Amerikaanse collega's vonden ook bij de apen geen spirocheet.¹¹ Stokes bewees dat het materiaal van geïnfecteerde apen, dat door een bacteriefilter heen kwam, infectieus was, zelfs voor apen die door het Noguchi-vaccin waren beschermd. Het moest dus wel iets zijn dat kleiner was dan bacteriën: een virus. *Aedes aegypti* en andere soorten muggen konden de ziekte van een geïnfecteerde aap overbrengen op gezonde en gevaccineerde apen.

Midden in zijn werk werd Stokes ziek en bleek hij gele koorts te hebben. Waarschijnlijk was hij geïnfecteerd geraakt toen hij een zieke aap ontleedde en met diens bloed twaalf andere inspoot, alles op één middag en met blote handen. Hij overleed in september 1927. Toen daarmee bewezen werd dat infectieus materiaal zelfs via oppervlakkige huidbeschadiging gevaarlijk was, werd het dragen van handschoenen verplicht in het Lagos-laboratorium.¹²

De ontdekking van een diemodel voor gele koorts was voor Noguchi een stimulans om zelf onderzoek in West-Afrika te doen. Hij koos ervoor om niet in Lagos met zijn collega's van het RIMR te werken, maar in Accra, waar een Britse onderzoekseenheid was gevestigd. Lagos had georganiseerde supervisie, die hij belemmerend vond. Door het werk van Klotz voelde Noguchi zich ook niet welkom, terwijl het voor de Britse onderzoekers en directeur William Young een eer was hem te mogen ontvangen en hem in staat te stellen zijn onderzoek in Accra te doen. Maar Noguchi bleef een Rockefellerman, evenals directeur Beeuwkes; de laatste kreeg instructies om vanuit Lagos alles te doen om het onderzoek in Accra mogelijk te maken:

*He is, as you know, a unique personality and an indefatigable worker, who has his own methods, his own technique and the imagination of the real research man. Anything that you and I can do to help him in carrying out whatever measures he desires to use, will help along the work, and I know that you feel, as I do, that anything Noguchi wishes will be furnished him.*¹³

Beeuwkes stelde een arts-onderzoeker, Alexander Mahaffy, en twee analisten ter beschikking en hij bestelde extra apen. De aanvoer van apen zou een punt van conflict worden tussen Beeuwkes en Noguchi.

In Afrika

Noguchi arriveerde november 1927 in Accra en meende een half jaar nodig te hebben om zijn punt te maken. Hij werkte hard en altijd alleen, hoewel Young steeds bereid was te assisteren. Zelfs met hem deelde hij de opzet van zijn proeven niet. Noguchi had veel apen nodig en klaagde dat de aanvoer veel te traag ging. Uiteindelijk gebruikte hij honderden apen; op een gegeven moment had hij er 400! Alle dieren plus een muggenkweek en de bacteriekweken (steriliteit in tropisch klimaat!) werden verzorgd door de analisten, samen met een stuk of dertig Afrikaanse 'laboratory boys'. Noguchi's manier van werken tot diep in de nacht, de last van de administratie van zijn proefnemingen en zijn onduidelijke instructies leidden al snel tot geruzie met de analisten. Hij beschuldigde hen van wanorde en ontsloeg analisten met regelmaat. Hij vertrouwde alleen een paar getrainde Afrikanen en scholdde anderen de huid vol. Die hadden geen idee van het doel van de proeven en begrepen de opdrachten vaak niet. Young en Mahaffy maakten zich zorgen om de veiligheid en probeerden Noguchi steeds weer tot rede te brengen. De gevolgen van de misverstanden lieten niet lang op zich wachten.

Toen Noguchi koorts en diarree kreeg, meende hij 'it' opgelopen te hebben (de diagnose van een arts wees anders uit) en dat hij door zijn vaccinatie beschermd was tegen een ernstig beloop. Om te bewijzen dat het gele koorts was, liet hij een aap inspuiten met zijn bloed. Die bleek ziek te worden. Later rapporteerden de analisten echter dat de bewuste aap in de kooi met een andere aap gevochten had, dat de identificatiebanden waren losgegaan en dat de dierverzorgers die op goed geluk weer hadden bevestigd. De zieke aap was al eerder met ander bloed ingespoten! Noguchi negeerde het.

Een ander punt van zorg was dat Noguchi altijd met blote handen werkte. Hij volgde de regel van Lagos om handschoenen te gebruiken niet op. Dat had een reden: zijn linkerhand was in zijn jeugd door verbranding misvormd; hij liep als gevolg daarvan altijd met die hand in zijn broekzak of op zijn rug. Hij kon de linkerhand wel gebruiken maar een handschoen paste niet.

Drie collega's, samen met een PR-fotograaf, kwamen in april 1928 op bezoek in Accra (vanuit

Figuur 3. Noguchi en Paul Hudson in Accra (april 1928); Hudson was Rockefeller patholoog in Lagos. De misvormde hand is goed te zien.



Bron: Rockefeller University Archive.

Lagos een nacht varen over zee). Noguchi schreef: “When [bacteriologist Johannes] Bauer comes here on April 21 he will be shown all, but not until then.”¹⁴ Patholoog Paul Hudson kreeg na enige aarzeling gecodeerd weefsel van apen mee die aan gele koorts waren doodgegaan. Geen van beiden heeft Noguchi horen toegeven dat de verwekker een virus moest zijn. De collega’s observeerden Noguchi’s werkwijze en constateerden dat de omstandigheden er veel minder veilig uitzagen dan die in Lagos. De entomoloog Cornelius Philip zag dat de muggenkooien gaten vertoonden en vond dat ontsnapte muggen een reëel gevaar vormden.¹⁵ Maar ze hoedden zich er wel voor om opmerkingen te maken tegen Noguchi, want die zou binnenkort teruggaan naar het RIMR.

Kort daarna deed ook Beeuwkes Accra aan. Noguchi vergezelde hem naar Lagos, waar hij nog niet eerder geweest was. Na twee dagen van demonstraties en discussies kreeg Noguchi koorts. Hudson maakte een bloedpreparaat om malaria aan te tonen: het was negatief. Op de boot terug naar Accra werd Noguchi onwel en werd hij meteen opgenomen in het ziekenhuis. Hij vermoedde gele koorts; zijn vaccinatie beschermde hem niet. Op 14 mei bevestigde Mahaffy de diagnose. Met het vermoeden dat Noguchi besmet was geraakt ten gevolge van de gebrekkige veiligheidssituatie, doodde Young alle zieke apen en voerde autopsies uit om weefsel te bewaren voor later onderzoek. Wetend dat Noguchi zijn veiligheidsprocedures eerder had overtreden, gaf Young

opdracht de hele muggenruimte met cyanidegas te behandelen. De situatie was te gevaarlijk geworden voor de rest van de staf.

Intussen haastte Beeuwkes zich vanuit Lagos naar Accra en vond een doodzieke Noguchi. Mahaffy legde de voortgang van de ziekte vast en noteerde dat de patiënt “stated very definitely that he had no idea how he had become infected” en dat hij gezegd had: “We know very little about yellow fever.” Op 21 mei 1928 overleed Noguchi. Enkele uren later voerde Young autopsie uit, in aanwezigheid van zes getuigen. De diagnose gele koorts werd bevestigd en opnieuw vastgesteld door histologisch onderzoek van Hudson en Klotz in Lagos.¹⁶

Enkele dagen daarna werd Young ziek; hij bleek ook gele koorts te hebben en overleed acht dagen na Noguchi. Hij kan de infectie hebben opgelopen toen hij Noguchi’s laboratorium eigenhandig had opgeruimd; of doordat hij gestoken werd door een geïnfecteerde mug.¹⁷ Hij droeg altijd handschoenen als hij met infectieus materiaal omging, ook tijdens de obductie. Na deze dramatische gebeurtenissen werd er geen onderzoek naar gele koorts meer gedaan in Accra. Van al het werk van Noguchi daar is weinig van waarde overgebleven.

Het vervolg

Geruchten over een zelfgekozen dood deden al snel de ronde. Latere historici interviewden mensen die in de buurt waren geweest of ze raadpleegden hun aantekeningen en brieven. In 1977 publiceerde de microbioloog Claude E. Dolman de resultaten: het bleek dat Noguchi kort voor zijn bezoek aan Lagos in toenemende mate somber en radeloos was geworden. De hele nacht voor het vertrek bleef hij in het laboratorium, waar Mahaffy hem de volgende morgen vond “diseased and agitated, if not hysterical.” Dolman veronderstelde “In desperation he might have resolved upon a crucial test involving deliberate self-exposure to a source of infection.” Dat komt goed overeen met de informatie die De Kruif had gedeeld met toneelschrijver Howard (en waar Dolman dus geen kennis over had). Behalve de mening van Hudson (“self-destruction”) had De Kruif het verhaal ook gehoord van zijn vriend, de Johns Hopkins-bioloog Raymond Pearl (de primaire bron is niet duidelijk). Hun gezamenlijke

Figuur 4. Paul de Kruif, bacterioloog en wetenschapsjournalist. Foto door Dorris Ulmann, in of kort voor 1932.



vriend, de journalist Henry Mencken, noteerde het verhaal in zijn dagboek:

Pearl says that, as a matter of fact, he [Noguchi] went crazy two or three weeks before his death, and made some dreadful scenes. He locked himself in the laboratory... broke up all the microscopes, threw all of the pathological specimens about, and then attacked a corpse that had been brought in for autopsy. Presently he came down with yellow fever himself, and soon died. Pearl believes that his insanity was at least partly induced by his discovery that much of his work in yellow fever had been futile... Japanese-like he went into a state of dreadful depression, and later there were signs of positive insanity.¹⁸

Noguchi's leven is in 1980 op een respectvolle manier beschreven door Isabel R. Plessset (zonder kennis van wat Mencken had geschreven). Zij aarzde daarbij niet om Noguchi's eigenzinnig karakter te beschrijven en ze ging het gerucht dat hij zelfmoord zou hebben gepleegd door zichzelf bewust aan infectieus materiaal bloot te stellen, niet uit de weg.¹⁹ Anderen achtten de beet van een ontsnapte mug uit een kooi met muggen die een bloedmaal op een geïnfecteerde aap hadden gehad, als de meest waarschijnlijke oorzaak.²⁰⁻²² Hoe het ook zij, Noguchi heeft tot het eind in zijn eigen paradigma volhard.

Waarschijnlijk ontstond de gedachte over zelfmoord in de Lagosgroep. Beeuwkes en zijn team hadden zich geërgerd aan Noguchi's eigenwijsheid en diens aanhoudende vraag naar apen, terwijl Lagos die ook nodig had. Het omgaan met gevaarlijk materiaal, de voortdurende kans op malaria en het klimaat werden een voedingsbodem voor stress en roddel.¹⁵ Beeuwkes heeft later zijn staf proberen te vermaken met gekleurde verhalen over Noguchi.²³ De Kruif daarentegen, meestal niet bang om malafide dokterspraktijken te ontmaskeren, heeft er verder nooit over geschreven. Hij deelde zijn informatie, die overigens geen nieuw inzicht inhield, alleen met de schrijver van "Yellow Jack" en werkte dus niet mee aan de verspreiding van het gerucht over zelfmoord, ook niet in zijn autobiografie.^{24,25}

Tot slot

Enkele punten verdienen een opmerking:

- Enerzijds hebben de contemporaine pers en de vele onderscheidingen die Noguchi kreeg, gemaakt dat zijn werk lang ongetoetst bleef; anderzijds bleven meningen van collega-onderzoekers aanvankelijk ongepubliceerd.
- Noguchi werkte alleen en informeerde zijn medewerkers niet over zijn experimenten. Het is verbazend dat zijn directeur en collega's van het RIMR dat accepteerden.
- Noguchi vertrouwde op bescherming tegen gele koorts door zijn vaccin. Hij bleef overtuigd van zijn gelijk, tegen alle aanwijzingen van zijn ongelijk in, maar heeft in Accra nooit een 'eurekamoment' gehad met *icteroides*.
- Wetenschappers die de wanorde in Noguchi's laboratorium hadden gezien, wezen later op de risico's die hij nam. Het gerucht van opzet is in de literatuur nooit doorslaggevend bevestigd.
- Hoe sterk je als onderzoeker ook gelooft in je eigen theorie, het blijft enorm belangrijk om open te staan voor ideeën en handelwijzen van anderen.

Dank

Wetenschapshistorica dr. Hermione Giffard-Baneke te Utrecht gaf waardevolle opmerkingen.

Referenties

1. Noguchi H. Yellow fever research: Summary *Leptospira icteroides*. *J Trop Med*. 1925;28:185-93.
2. De Kruif P. *Microbe Hunters*. New York: Harcourt, Brace, 1926; pp. 311-33.
3. Verhave JP. Paul de Kruifs *Microbe Hunters*: 'the making of', *Shells and Pebbles* 2015, deel 1 en 2.
4. Een vierde slachtoffer was de jonge dokter Ted Hayne in Lagos in 1930; Bryan CS. A most satisfactory man. *Charleston*, 1996.
5. Eckstein G. *Noguchi*. Harper & Brothers, 1931.
6. Sidney Coe *Howard Papers*, The Bancroft Library, University of California, Berkeley.
7. Vermeij A, Slobbe L, Geurts-van Kessel CH, et al. Gele koorts uit Brazilië. Het belang van vaccinatie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2018;162:27-31.
8. Theiler M, Sellards AW. The relationship of *L. Icterohemorrhagiae* and *L. Icteroides*. *Am J Trop Med*. 1926;6:383-402.
9. Mochtar A. *Onderzoekingen omtrent eenige leptospirenstammen*. Amsterdam, Universitaire Boekhandel, 1927.
10. Barrie HJ. *Diary notes on a trip to West Africa in relation to a Yellow Fever Expedition under the auspices of the Rockefeller Foundation, 1926*, by Oskar Klotz. *Canadian Bulletin of Medical History/BCHM* 1997;14:133-63.
11. Stokes A†, Bauer JH, Hudson NP, The transmission of yellow fever to *Macacus rhesus*. *J Am Med Assoc*. 1928;96:253-4.
12. Bauer JH., Hudson NP. Passage of the virus of yellow fever through the skin. *Am J Trop Med*. 1928;s1-8:371-8.
13. Brief van F.F. Russell aan Beeuwkes, 23 september 1927; Rockefeller Archive Center, Rockefeller Foundation records, International Health Board/Division.
14. Misschien niet zonder reden, gezien Bauers oordeel over de Lagos groep: "it is the atmosphere of spying and all sorts of dirty intrigues that is most distressing." Brief van Bauer aan Noguchi, 14 maart 1928; Rockefeller Archive Center.
15. Koide SS. Hideyo Noguchi's last stand; the Yellow Fever Commission in Accra, Africa (1927-28). *J. Med Biogr*. 2000;8:97-101.
16. Dolman CE. Hideyo Noguchi (1876-1928): his final effort. *Clio Medica*. 1977;12:131-45.
17. Brief van Helen Russell (patholoog en assistent van Young) aan Youngs weduwe, 28 april 1934 (geciteerd door Wikipedia, William Alexander Young).
18. Henry L. Mencken in zijn dagboek, 20 mei 1931. Fecher CA. (Editor), *The Diary of H.L. Mencken*. New York, Vintage Books. Random House, 1989.
19. Plesset IR. *Noguchi and His Patrons*. Cranbury, NJ: Fairleigh Dickinson University Press, 1980; p. 259.
20. Johnson HN. *Regional Oral History Office, the Bancroft Libraries, 1987-1988*.
21. Porterfield JS. Yellow fever in west Africa: a retrospective glance. *Br Med J*. 1989;29:1555-7.
22. Farley J. *To Cast out Disease: the History of the International Health Division of the Rockefeller Foundation (1913-1951)*. Oxford University Press, 2004; p. 95.
23. Lepore MJ. *Life of the Clinician*. University of Rochester Press, 2002; p. 175.
24. De Kruif P. *The Sweeping Wind*. New York: Harcourt, Brace & World, 1962; 15:7.
25. Verhave JP. *A Constant State of Emergency*. Paul De Kruif: *Microbe Hunter and Champion of American Health*, Van Raalte Press, Holland Michigan (in press).

Een leven gewijd aan microbiologie en de volksgezondheid

Jan Kaan, Bartelt de Jongh

“Antibiotica zijn verdelgsmiddelen, geen geneesmiddelen”

Een interview met Hendrik Cornelis (Bob) Zanen en Otti Zanen-Lim te Loenen.

Prof. dr. H.C. Zanen, arts-microbioloog was hoogleraar medische microbiologie en epidemiologie aan de Universiteit van Amsterdam van 1970 tot 1987. Nu, op zijn 95e, kijkt hij terug: op de bezettingsjaren, op zijn opleiding en zijn motivatie om te kiezen voor het vak van medische microbiologie.

Bob Zanen en zijn vrouw Otti Zanen-Lim, beiden arts-microbioloog, wonen in een huis aan de Vecht. Zanen uit zijn vreugde dat hij 30 jaar na zijn pensionering nog een keer met vakgenoten over het vak kan praten. “Ik vind het jammer dat er in de vakbladen in ons land weinig over de geschiedenis van de microbiologie wordt geschreven, terwijl Nederland toch veel heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van dat vak. Inaugurale redes halen geregeld Engelse verhalen aan. Engelsen lijken meer gevoel voor traditie en historie

Bob Zanen en zijn vrouw Otti Zanen-Lim, beiden arts-microbioloog.



te hebben. Prestaties die in ons eigen land zijn geleverd, zijn het waard om veel meer onder de aandacht gebracht te worden.”

Met een opvallend chronologische precisie volgt Zanen zijn levenslijn en die van zijn vrouw. Zijn jeugd-jaren die in het enerverende interbellum en de Tweede Wereldoorlog lagen, krijgen daarbij veel nadruk.

Professor Zanen (“Noem me Bob, geen ge-professor s.v.p.”) werd geboren in 1923 en groeide op in Hengelo. Zijn ouders waren afkomstig uit de Alblasserwaard en de Lekstreek, waar zijn vader koordirigent was. In Hengelo, waar het gezin in 1921 naartoe verhuisde werkte zijn vader als muziekleraar op de kweekschool, hij gaf pianoles en hij was koordirigent van onder andere de Stem des Volks en het Storcks mannenkoor.

Zanen groeide met twee oudere zussen op in een ‘rood’ vrijzinnig-protestants en niet-kerkelijk gezin. Na de Fröbelschool en de lagere school ging hij naar het gemeentelijk gymnasium.

Bij de opvoeding citeerde zijn moeder soms uit de Bijbel en uit werken van Erasmus en Gandhi. De ervaringen van de Eerste Wereldoorlog maakten haar levenslang pacifist en antimilitarist. Daarnaast bracht zij Zanen de liefde voor de natuur bij. Hij genoot van fietstochten door het Twentse landschap, verzamelde en determineerde planten met de *Flora* van J.P. Thijssse, en richtte een museum in voor zijn vondsten, zoals schedeltjes van vogels en kleine zoogdieren. Hij had zelfs een humane schedel. Met zijn vriend, die hij sinds de Fröbelschool kende, deed hij scheikundige proeven op zolder, die soms niet zonder gevaar waren.

J.A. Kaan, arts-microbioloog, B.M. de Jongh, arts-microbioloog. Correspondentieadres: J.A. Kaan (jankaan@gmail.com).

Tijdens de middelbare school brak de Tweede Wereldoorlog uit en de aanloop daarvan staat hem nog helder voor de geest: de gekte van de opzweepende toespraken van Hitler benauwde hen allemaal, met name ook doordat hij zich bewust was van het perspectief van zijn vriend van de Fröbelschool wiens vader wegens anti-Joodse pogroms voor 1914 uit de Oekraïne geëmigreerd was. Deze vriendschap heeft hun hele leven geduurd en was in vele opzichten bepalend voor beider levensloop. Dat kleurde de stand van zaken toen Duitsland Polen de oorlog verklaarde.

De oorlog

“Toen de Duitsers op 10 mei 1940 ons land binnen vielen zaten we met acht leerlingen van de zesde klas vlak voor ons eindexamen. Mijn vriend kwam mij die ochtend vroeg opzoeken: 'Wij zitten er in.'" Na vijf dagen was er wapenstilstand en ging het eindexamen gewoon door. Alle acht eindexamenkandidaten behaalden hun diploma.

Zanen mocht studeren en koos voor geneeskunde, in lijn met zijn voorliefde voor biologie en de natuur. De keuze voor de Gemeente Universiteit van Amsterdam was min of meer vanzelfsprekend omdat zijn oudste zus in Amsterdam aan het conservatorium piano had gestudeerd en zijn andere zus daar nog zang studeerde.

Als zeventienjarige kwam Zanen vrijwel voor het eerst in Amsterdam: hij kende de weg niet. Maar in het kosthuis waar zijn zus woonde was nog een kamertje vrij. Hij hoorde dat de universiteit was gevestigd in de Oudemanshuispoort. Daar zei men dat je voor de colleges geneeskunde moest zijn in de Plantagebuurt, rond Hortus en Artis. De colleges waren al begonnen. Studentenvoorlichting was tamelijk beperkt in die tijd.

Een studentenvereniging was niet aan de orde: te duur, eerst examens halen. Hij herinnert zich het bij voortdurend naar huis schrijven en vragen om geld. Een microscoop en studieboeken aanschaffen was een probleem.

Op de colleges kreeg hij diverse vrienden. Hij was geen lid van een gezelligheidsvereniging, maar hielp wel mee bij het opzetten en onderhouden van de mensa. Handig, want als je voedsel uitdeelt heb je zelf meestal geen honger. Na het eerste jaar werd hij lid van de roeivereniging 'de Hoop'. Later roeide hij met zijn acht nog de *Head*

De loyaliteitsverklaring was een verklaring die studenten in Nederland in 1943 moesten ondertekenen. In die verklaring moesten zij beloven dat ze zich zouden 'onthouden van iedere, tegen het Duitse Rijk [...] gerichte handeling'. De verklaring werd door de Duitse bezetter op 13 maart 1943 ingevoerd, de studenten hadden tot 10 april de tijd om de verklaring te ondertekenen. Wie niet tekende, mocht geen college meer lopen.

Er waren op dat moment 14.600 studenten. Ongeveer 12.400 (85%) weigerden de verklaring te tekenen, inclusief 1.880 vrouwen. Al gauw werd duidelijk wat er met weigeraars zou gebeuren. Mannelijke studenten die niet tekenden, moesten zich in Ommen bij de Arbeitseinsatz aanmelden. Als de weigeraars niet naar Ommen zouden gaan, zouden er represaillemaatregelen tegen hun familieleden worden genomen.

De bezetter arresteerde ongeveer 3.500 weigeraars, die naar Duitsland werden gestuurd. De overige weigeraars doken onder.

In Amsterdam tekende 17,5% van de studenten. (Wikipedia)

of the River.

Toen joodse studenten van de bezetter niet mochten doorstuderen werden persoonsbewijzen, waar geen J op stond, soms 'verloren' of zelfs gestolen om vrienden te helpen. Van dichtbij maakte hij het steeds in wreedheid toenemende optreden van de Duitsers mee. Toch ging ook het gewone leven door.

In Leiden was in november 1940 de bekende protestrede van professor Cleveringa. Als reactie daarop werd de Leidse Universiteit door de bezetter gesloten. Veel Leidse studenten weken uit naar Amsterdam. Maar ook daar werd de toestand grimmiger. In Amsterdam was door een student een aanslag gepleegd op een NSB-generaal. In reactie daarop werden in het voorjaar van 1943 alle studenten verplicht een 'loyaliteitsverklaring' te ondertekenen als je wilde doorstuderen (zie *tekst in box*). Uiteindelijk tekenden de meesten niet.

De dreiging opgepakt te worden nam toe en in 1943, na een razzia, besloot hij Amsterdam te verlaten en onder te duiken. Met een bevriende medestudent ging hij eerst mee naar diens ouderlijk huis in Rotterdam. Ook in Rotterdam waren razzia's waarbij jonge mannen voor arbeid in Duitsland werden opgepakt. Zanen ging naar Dordrecht, waar hij bij een leraar Nederlands kon onderduiken en studeren. Er waren daar al twee onderduikers. Het was een oud huis met een

grote zolderverdieping met uitzicht op de puntdaken van de burens. Er was daar ook een boekenkast met heel veel boeken.

"Achteraf gezien is dat een van de sleutelperiodes in mijn leven geweest." Ik maakte voor het eerst kennis met de grote schrijvers van die tijd: ter Braak, du Perron, Bordewijk, Nijhoff, Huizinga, Ortega y Gasset". Met zijn ouders thuis en met zijn schoolvriend uit Hengelo, die met zijn broer ondergedoken was bij familie in Langerak, voerde hij een intensieve briefwisseling. Toen hij niet langer in Dordrecht kon blijven, vond hij een plaats op de zolder van een boer in Langerak. Die had naast zijn grote boerderij ook een koeienstal. Dit adres was niet ver van het huis van familie van Zanen, bij wie zijn schoolvriend en diens broer en vriendin waren ondergedoken. Er vertoonden zich in de Ablasserwaard niet veel Duitsers en de NSB'ers waren bij iedereen bekend. De onderduikers konden zich daar dus tamelijk vrij bewegen. Er ontstond geleidelijk een groep die allerlei activiteiten ontwikkelde. Vaak had dat met voedselvoorziening te maken. In een leegstaande wasmachinefabriek richtten zij een noodherberg in met strozakken. Daar kregen hongerige stadsbewoners die bij de boeren aan voedsel probeerden te komen, 's avonds onderdak en een kop soep. De radio-uitzendingen van de BBC en van radio Moskou - zijn vriend had intussen Russisch geleerd - volgden zij vrijwel dagelijks.

De illegale pers, 'De Geus onderstudenten'¹, wekte het bewustzijn dat studenten meer interesse moesten krijgen voor politiek. Als je niet politiek en sociaal bewust bent bepalen anderen die dat wel zijn, wat er in de samenleving gebeurt. Alle ervaringen en geestelijke bagage die hij in de oorlogstijd had opgedaan, brachten Zanen tot de overtuiging dat studenten ook maatschappelijk actief moeten zijn.

Bevrijding

De bevrijding bracht hoop voor een nieuwe toekomst en zo ontstonden er direct allerlei initiatieven. Bij terugkeer in Amsterdam las hij ergens een annonce van de Stichting Onderlinge Studenten Steun (SOSS). Het initiatief voor die stichting was genomen door Piet Meerburg en een groep studenten die joodse kinderen hadden gered door ze te laten onderduiken. Die Stichting had als doel om studenten die actief waren geweest in het verzet en die niet meer financieel afhankelijk wilden zijn van hun ouders, de gelegenheid te bieden hun eigen geld te verdienen. Het eerste project was een studentenbioscoop, die zou komen in het voormalig verenigingsgebouw 'Handwerkers-vriendenkring' van de Joodse diamantbewerkers. Zanen werd een van de eerste 16 medewerkers. Daar leerde hij ook Otti Lim kennen, die op de bovenste verdieping van de bioscoop Kriterion, het eerste project van SOSS, een kamer had. Kriterion is nog steeds in de Roetersstraat gevestigd.

Zanen werd actief in het studentenleven. In 1948 werd hij voorzitter van de MFAS. Het bestuur zorgde voor nieuwe initiatieven, richtte jaarcommissies en mentor-groepen in. Samen met de voorzitters van de zusterverenigingen uit Utrecht, Leiden en Groningen nam hij deel aan het eerste internationale congres van de 'International Union of Medical Students' dat na de oorlog in Engeland gehouden werd. In 1950 had hij alle coschappen achter de rug en deed hij zijn artsexamen. Otti vond een geschikt huis in Amsterdam-Zuid en ze trouwden in december. Omdat de huurprijs ver boven hun budget ging, gingen ze samenwonen met een ander pasgetrouwd nog studerend echtpaar en een vriendin.

Na het artsexamen

Tijdens zijn studententijd had hij een beurs gekregen van de 'Help Holland Council' om studie te maken van wat men in Engeland onder sociale geneeskunde verstand en hoe de National Health Service georganiseerd was, die kort daarvoor onder de Labourregering was ingevoerd. Maar na zijn artsexamen moest hij eerst in militaire dienst. Het leven als militair was niet aan hem besteed; hij werd, na drie maanden opleiding tot officier van gezondheid afgekeurd en kreeg toestemming met zijn beurs naar Engeland te gaan.

Sociale geneeskunde was in die tijd geen duidelijk vak onder die naam, het viel onder Gezondheidsleer. Professor Charlotte Ruys introduceerde hem bij gezondheidsautoriteiten in Londen die hem diverse gezondheidscentra lieten zien. Ook bezocht hij toen een internationaal congres van 'public health'-artsen in Southport. Daar ontmoette hij onder anderen S. Spijer,² de toenmalige directeur van de GGD in Rotterdam, die hem vertelde wat hij onder sociale geneeskunde verstonde. Na Londen kreeg hij een plaats in het *Institute of Social Medicine* in Oxford. Hij leerde daar de eerste beginselen van de medische statistiek. Otti was intussen uit Amsterdam overgekomen en zat iedere dag in de *Bodleian Library* te studeren voor haar doctoraal-examen geneeskunde.

Na terugkeer uit Engeland nam Zanen waar in verschillende huisartspraktijken. Tijdens zijn waarneming in Hilversum werd hun eerste zoon geboren. In die periode ontstond bij Zanen de behoefte om zijn kennis te verdiepen door te specialiseren. Aanvankelijk ging zijn voorkeur uit naar interne geneeskunde of kindergeneeskunde, maar in die vakken waren ook toen weinig opleidingsplaatsen. Zanen is toen op suggestie van huisarts Ben Polak³ terechtgekomen bij J.E. Minkenhof,⁴ hoofd van het gemeentelijk paviljoen voor Besmettelijke Ziekten, van het Wilhelmina Gasthuis, ook wel bekend als de 'Afdeling Isoleer'. Daar werden in die tijd nog de 'grote' besmettelijke ziekten, bacteriële meningitis, poliomyelitis, buiktyfus, roodvonk, erysipelas, difterie, et cetera, behandeld. Op de bovenste verdieping was overdag een analiste aan het werk die materiaal voor de bloedkweek verzond naar het laboratorium van de GGD en die zelf eenvoudig bacteriologisch en chemisch onderzoek deed. 's Nachts bekeek de dienstdoende assistent (die sliep op een brancard in de badkamer) zelf een met methyleenblauw gekleurd liquorsediment. Materiaal voor virologisch onderzoek werd vervoerd naar dr. Dekking⁵ op het Laboratorium voor de Gezondheidsleer.

Minkenhof kende het natuurlijk beloop van infectieziekten nog uit de tijd dat er geen antibiotica bestonden. Difterie of tetanus behandelde men (ook toen nog) met bij paarden verkregen antisera. Om de roseolen bij buiktyfus of vlekjes bij andere infectieziekten goed te kunnen zien, was er

in ieder isolatiekamertje een looplamp met blauw licht. Er bestond een nauwe band tussen de GGD (A.L. Noordam) en de afdeling infectieziekten in het WG onder Minkenhof. Zanen: "Minkenhof had een directe lijn met Noordam van de GGD. Als er zich iets op gebied van infectieziekten in Amsterdam voordeed werden de patiënten naar de isoleerafdeling van de infectieziekten gestuurd. Minkenhof hield Noordam nauwgezet op de hoogte van de diagnostiek en het verloop."

Bacteriologie en pathologie werden in die tijd door de klinici 'hulpvakken' genoemd. Binnen het sterke internistische bolwerk was voor een zelfstandig subspecialisme bacteriologie of infectieziekten in Amsterdam geen plaats. Op het Binnengasthuis hadden een kinderarts of internist op hun afdeling, na een korte bijscholing op het GGD-laboratorium, de leiding over enkele analisten. Algemene internisten deden de cardiologie, de röntgenologie, de pulmonologie erbij. Minkenhof heeft ondanks zijn grote deskundigheid nooit een eigen leerstoel gekregen. Op het Wilhelmina Gasthuis was in die tijd nog geen zelfstandig bacteriologisch laboratorium, de komst van de antibiotica heeft dit alles veranderd.

Zanen vond het werk op de Afdeling Isoleer boeiend en bevredigend, maar als je kinderarts of internist wilde worden zou ervaring met een 'hulpvak' de kans op een opleidingsplaats vergroten. Toen Dekking, die wekelijks de grote visites van

Prof. Anna Charlotte Ruys was vanaf 1940 buitengewoon hoogleraar aan de Universiteit van Amsterdam met de leeropdracht 'Microbiologie der infectieziekten'. Zanen beschouwt Charlotte Ruys als 'godmother van de microbiologie' in Nederland. Zij was een persoonlijkheid, die altijd met 'professor' werd aangesproken. In verband met haar verzetswerk werd zij in 1944 door de bezetter ontslagen en in het volgende jaar gevangengezet. Op 7 mei, twee dagen na de bevrijding werd zij in haar functie hersteld om in 1948 gewoon hoogleraar te worden voor de bacteriologie, immuniteitsleer en epidemiologie.

Zij woonde samen met August Defresne, een regisseur en toneelleider. Huwen was niet aan de orde, omdat zij dan zou worden ontslagen. Dat zou het einde van Ruys' carrière betekenen.

Ruys heeft de functie van hoogleraar bekleed tot 1969. Zij overleed in 1977, 78 jaar oud.

(Bron: https://nl.wikipedia.org/wiki/Anna_Charlotte_Ruys; <http://resources.huygens.knaw.nl/vrouwenlexicon/lemmata/data/ruyscharlotte>).

Minkenhof placht bij te wonen, meldde dat er een assistentplaats beschikbaar was op het Laboratorium voor de Gezondheidsleer besloot hij daarop te solliciteren.

Laboratorium voor de Gezondheidsleer

De overgang van een bevredigende klinische verantwoordelijkheid en dankbare patiënten naar een aanvankelijk saai en weinig doelgericht laboratoriumbestaan viel de eerste maanden niet mee. De opleiding tot medisch microbioloog begon met veertien dagen werken in de voedingsbodemeuken, hoe je goede bouillon maakt en hoe je agarplaten giet en glaspipetten moet maken. Verder bracht hij tijd door in de fraaie bibliotheek en nam toelatingstentamens af voor het studentenpracticum en surveilleerde daarbij. Wekelijks waren er refereeravonden. Hij zat met de enige andere assistent, Jan Hoogendijk, op een kamer en vroeg zich de eerste maanden af: “waar ben ik aan begonnen?”

Zanens opleider, professor Charlotte Ruys (zie *tekst in box*), was als GGD-bacterioloog altijd zeer geïnteresseerd geweest in de bronopsporing en verspreiding van bacteriën in de samenleving. Het belang van typeringstechnieken was ook gebleken tijdens de oorlog. Zo vertelde zij Zanen eens dat zij dacht dat de plotse uitbraak van zeer ernstige difterie in Amsterdam tijdens de oorlog, veroorzaakt werd door het type ‘gravis’, terwijl ze vroeger meestal ‘mitis’ zag. Zij had de indruk (maar meer niet) dat de eerste gravis-kinderen besmet waren na verblijf in een NSB-kinderkamp in Duitsland. Het verschil tussen gravis en mitis bestond uit een verschil in kolonievorm.

Uiteenlopende typeringstechnieken waren tijdens de oorlog elders verder ontwikkeld en Nederland had op dit terrein een achterstand. Twee andere vrouwelijke onderzoekers (Rebecca Lancefield en Sarah Branham), die professor Ruys door haar internationale contacten persoonlijk kende, hadden bij die ontwikkeling een grote rol gespeeld.

Mauritskade

Ruys begon haar carrière als bacterioloog, hygiënist en epidemioloog met een promotieonderzoek onder professor W.A.P. Schüffner op de rattenbeetziekte, waarna ze werd aangesteld bij de GG en GD in 1925. De belangrijkste taak van de GGD was de bestrijding van infectieziekten, waaronder geslachtsziekten. Sterfgevallen door roodvonk, difterie, buiktyfus, tuberculose (besmette melk) en dysenterie veroorzaakten veel onrust. Om de gevaren het hoofd te bieden stonden alleen isolatie (quarantaine) en bronopsporing ter beschikking. Ruys realiseerde zich dat de bezettingsjaren Nederland op achterstand hadden gezet. Het was nu mogelijk om met typeringstechnieken (zoals volgens Lancefield bij de streptokokken) bronopsporing te doen en de verspreiding van bacteriën in beeld te brengen. Ruys was ook van mening dat epidemiologie en medische microbiologie alleen goed kon worden beoefend door artsen. Zij zette alles in het werk om die wetenschap in het werk te stellen in het Laboratorium voor Gezondheidsleer aan de Mauritskade gelegen aan het Oosterpark naast het Koninklijk Instituut voor de Tropen.

Kinderziekten, zoals roodvonk en meningokokkenmeningitis waren, toen er nog dienstplicht bestond, ook een militair probleem. Oefeningen konden soms niet doorgaan vanwege de vele zieken. Mede daaruit kwam de connectie tussen kolonel B.J.W. Beunders⁶ en Ruys voort. Officieren van gezondheid kregen gelegenheid hun dienstdag op de Mauritskade door te brengen, waarbij de armlastige universiteit gebaat was. De streptokokken, die Zanen voor zijn proefschrift nodig had kreeg hij door herhaald onderzoek van kinderen in een kindertehuis. Voor het onderzoek van meningokokken (door Kees W. Slaterus) werden, als zich in het leger een geval van meningitis had voorgedaan, de kelen van rekruten uitgestreken en onderzocht. Alle daarbij verzamelde stammen werden gevriesdroogd voor nader onderzoek en typering. Daaruit is later het referentielaboratorium ontstaan.

Zanen kreeg als taak het typeren van streptokokken te ontwikkelen. Door lezen van de literatuur maakte hij zich de determinering en kweektechnieken van de streptokokken eigen. Hij las originele artikelen van Pasteur, Koch, von Behring en Ehrlich. Dat is tijdrovend en gebeurt, vermoedt hij, nu nog weinig. Zanen: “Na enige maanden

kon ik beginnen met het immuniseren van konijnen met de verschillende groepen en typen van hemolytische streptokokken en het absorberen van de antisera met heterologe stammen. De standaardstammen kwamen van het *Colindale Institute for Public Health London*". In een kindertehuis werden van de kinderen keeluitstrijken afgenomen. Op paardenbloedplaten gekweekte hemolytische streptokokken werden gevriesdroogd, getypeerd en gegroepeerd met gebruikmaking van bij konijnen opgewekt antiserum. "De konijnen die de hartpunctie niet overleefden, aten wij gewoon op: wij hadden de oorlog meegemaakt."

De aanstelling liep in 1955 af en Zanen moest elders werk vinden. Het typeringssysteem voor groepering en typering volgens Griffith en Lancefield werd overgedragen aan dr. C.E. de Moor, bacterioloog uit Nederlands-Indië, later werkzaam op het Rijks Instituut voor Volksgezondheid RIV.⁷ Zanen en De Moor onderhielden een goede band; zowel uit Rotterdam als Arnhem bleef hij hemolytische streptokokken die bij patiënten verdacht van roodvonk geïsoleerd waren, naar de Moor opsturen. Samen hebben zij als eersten in Nederland de *Streptococcus suis* als oorzaak van meningitis als beroepsziekte van slagers beschreven.⁸ De vraag hoe het komt dat *Streptococcus suis*, pneumokokken, *Haemophilus influenzae* type B en meningokokken allemaal snel de bloedhersenbarrière kunnen passeren, terwijl dit met stafylokokken en groep-A streptokokken relatief zelden gebeurt, hield hem bezig. Dit was later, toen hij in Amsterdam was aangesteld, de aanleiding om de (beperkte) meningokokkenverzameling, die Ruys en Slaterus waren begonnen, uit te breiden tot alle andere bacteriële meningitisverwekkers en op landelijke schaal te brengen.

Zanens onderzoek leidde uiteindelijk in 1956 tot een promotie bij Ruys op een studie getiteld 'Haemolytische streptococci bij gezonden'. De eigenlijke specialisatie tot medisch microbioloog was destijds niet nauwkeurig gestructureerd. Voldoende kennis werd werken-derwijs geacht te zijn verkregen. Zanen: "Wel leerde men zo veel mogelijk alles zelf te doen en bolle praat door te prikken."

Tijdens zijn specialisatie deed Otti het semi-artsexamen en kregen zij hun tweede kind, een dochter. Daarna zette Otti haar coschappen

voort. In 1956 deed zij haar artsexamen en werkte ze enige tijd in het Laboratorium van Dekking in Amsterdam, waar zij virologisch onderzoek deed.

Van Rotterdam via Arnhem naar Amsterdam

In 1955 nodigde Spijer Zanen uit in Rotterdam voor de functie van hoofd infectiebestrijding. Het betekende dagelijks met zijn Dauphine van Amsterdam naar Rotterdam rijden. Huisvesting was in Rotterdam niet te krijgen. Hij had daar een werkkamer in het gebouw van de GGD, op de Baan, twee administratieve krachten en enkele verpleegkundigen voor de huisbezoeken.

Toen er in het Gemeente Ziekenhuis in Arnhem een bacterioloog gezocht werd als hoofd van het Streeklaboratorium en als ziekenhuis-bacterioloog leek dat een aantrekkelijke optie. In 1957 verhuisde het gezin naar Arnhem. Zanen nam het bacteriologisch ziekenhuiswerk van het laboratorium over van de patholoog-anatoom, die tot die tijd verantwoordelijk was. Het streeklaboratoriumgedeelte van het werk was een deelaanstelling bij de gemeente. Er was een voedingsbodemkeuken, een dierenstal en een schapenweiland voor het bloed van de bloedplaten. Toen enige jaren later een regionale bloedbank van het Rode Kruis werd opgericht hoorde die ook tot zijn taak.

In de 13 jaar in Arnhem publiceerde hij over de bevindingen die de moeite waard leken, voor een deel samen met Otti. Zij toonde, als eerste in ons land, langs serologische weg het Australië-antigeen aan, dat later hepatitis B heette. Er verschenen in die jaren van zowel Bob als van Otti publicaties over uiteenlopende onderwerpen.

Hoogleraar in Amsterdam

In 1970 werd Zanen gevraagd voor de leerstoel die aan de Gemeente Universiteit was vrijgekomen door het vertrek van Ruys in 1969. Ondanks dat hij en Otti het in Arnhem goed naar de zin hadden met de mogelijkheden voor het doen van onderzoek dat zij interessant vonden, ging hij na ampele overwegingen op de uitnodiging in.

In Amsterdam trof hij de werkverdeling tussen de verschillende ziekenhuizen en laboratoria ongeveer net zo aan als hij die had achtergelaten in 1955. Zijn visie hield in dat er in de toekomst, als de plannen voor de bouw van het nieuwe AMC gerealiseerd waren, een intensieve band zou

ontstaan tussen 'GGD-bacteriologie' en de ziekenhuisbacteriologie. Op de bovenverdieping van de isoleerafdeling van het Wilhelmina Gasthuis werd het laboratorium van Jan Hoogendijk vergroot en boven de interne kliniek van het Binnengasthuis werd de internist-infectioloog N. Lubsen opgevolgd door de inmiddels gepensioneerd C.E. de Moor (als uitzendkracht). De voedingsbodembereiding werd geconcentreerd en gestandaardiseerd in het laboratorium op de Mauritskade.

Microbiologie buiten en binnen het ziekenhuis

Zanen benadrukt de tweedeling van het vak in twee werkgebieden, die sterk zijn gewijzigd. De bacteriologie ten dienste van de opsporing en bestrijding van de grote infectieziekten was aanvankelijk belangrijker dan de klinische bacteriologie, gericht op het kweken, herkennen en het bepalen van de gevoeligheid voor antimicrobiële middelen. De klinische microbiologie nam met inbegrip van de ziekenhuishygiëne en preventie van infecties gedurende zijn loopbaan in betekenis toe. Vanaf de jaren 50 nam ook de resistentie tegen antibiotica voortdurend toe. In het begin vond men telkens nieuwe middelen, waartegen - tijdelijk - nog geen resistentie bestond. Hij meent dat antibiotica geen geneesmiddelen zijn, maar het genezingsproces bevorderen door het micro-organisme te doden of te remmen ('verdelgingsmiddelen'). Een goed antibioticumbeleid is gebaseerd op ervaring en grondige kennis van



en gevoeligheid van de ziekteverwekkers. Bacteriën bestrijd je kort, doelgericht, met het rapier, niet met de mitrailleur. Het antibioticum met het smalste spectrum wordt in de laagst werkzame dosis en zo kort mogelijk gegeven. Daar zijn de firma's die hun producten willen verkopen het niet mee eens. Artsenbezoekers hadden in het algemeen geen toegang op de afdeling. Beleid werd gemaakt op grond van publicaties die niet medegefinancierd waren door de producenten.

Infectiepreventie

Als hoogleraar in het Laboratorium voor Gezondheidsleer en later het AMC heeft Zanen de verspreide afdelingen waar medische microbiologie bedreven werd, met afzonderlijke vestigingen op het Laboratorium voor de Gezondheidsleer, Binnengasthuis en Wilhelmina Gasthuis laten samenkomen in één afdeling medische microbiologie.

Toen hij in Arnhem begon, hingen daar in het ziekenhuis de urinekatheters nog open en bloot in haringpotten. Plastic opvangsystemen bestonden niet. De invoering van een gesloten glazen opvangsysteem met formaline op de bodem ('Zaanse fles') was al een hele vooruitgang. Zoutinfusen werden in de apotheek gesteriliseerd in een oude kookpot, achtergelaten door de Duitsers. Alles waarmee we nu vertrouwd zijn, moest nog worden ontdekt, remedies moesten worden bedacht en medewerkers overtuigd.

Afscheid en emeritaat

In zijn tijdvak heeft Zanen 12 proefschriften begeleid. Het afscheidscollege ter gelegenheid van zijn emeritaat werd gehouden op 27 maart 1987. De ruim 30 jaar die ons scheiden van die dag maakt de boodschap niet minder levend en de rede zou nu geschreven kunnen zijn.

In zijn college haalt Zanen de arts en filosofisch denker Lewis Thomas⁹ aan, waarin Thomas de medische technologie overziet en de relatief hoge kosten die daaraan worden besteed in relatie tot de inspanningen die in de openbare gezondheidszorg worden gedaan, schoon leidingwater, pasteurisatie van melk, vaccinatie, antirookbeleid, et cetera.

Het zijn reflecties van een bacterioloog die opgroeide in een tijd dat het vakgebied microbiologie opkwam en een toenemende ondersteunende functie had aan de kliniek. De behandelaars waren de internisten, de chirurgen, de kinderartsen. Een kinderarts kon een paar weken stage

doen bij Ruys en dan de microbiologie voor de kinder-afdeling verrichten. Er waren pathologen die het aflezen en de laboratoriumkant van het vak overlieten aan de analisten en nauwelijks een plaat in handen namen. De klinische integratie van het vak heeft Bob Zanen in zijn carrière aan zich zien voltrekken, mede door zijn inspanning.

Vlak voor de publicatie van dit interview bereikte ons het droevige nieuws dat Otti Zanen-Lim op 15 maart is overleden. Wij bewaren goede herinneringen aan Otti, zowel in haar werkzame periode als tijdens het interview. Onze gedachten en gevoelens van medeleven gaan uit naar Bob Zanen en de kinderen.

Referenties

1. https://nl.wikipedia.org/wiki/De_Geus_onder_studentsen.

2. Tesch JW. Dr. S. Spijker 40 jaar arts. Ned Tijdschr Geneesk. 1959;103:693-3.
3. https://nl.wikipedia.org/wiki/Ben_Polak.
4. Dekking F. In Memoriam Minkenhof. Ned Tijdschr Geneesk. 1967;111:1937-8
5. Noordaa J van der. In memoriam prof. dr. F. Dekking. Ned Tijdschr Geneesk. 2004;148:293-3.
6. Huisman J. In memoriam dr. B.J.W. Beunders. Ned Tijdschr Geneesk. 1992;136:1377-8.
7. Zanen HC. Dr. C.E. de Moor 70 jaar. Ned Tijdschr Geneesk. 1973;117:170-1.
8. Zanen HC. Meningitis door Lancefield-groep-R-streptococci bij varkensslachters; een zoönose. Ned Tijdschr Geneesk. 1970;114:1660-1.
9. Thomas L. Notes of a biology watcher, The Technology of Medicine. NEJM. 1971;285:1366-8.

Nieuwe redactieleden stellen zich voor

Maarten Heuvelmans, Gro Vlaspolder

De redactie van het NTMM heeft onlangs een verjongingskuur ondergaan. Twee aios zijn de redactie komen versterken en zij stellen zich graag aan u voor.

Maarten Heuvelmans



"Sinds oktober 2016 ben ik werkzaam als aios medische microbiologie in het UMC Utrecht. Daarvoor studeerde ik geneeskunde in Antwerpen. In het tweede jaar van mijn studie geneeskunde werd ik door het practicum besmet met de microbiologie. Het identificeren van micro-organismen en het linken van deze micro-organismen aan ziektebeelden fascineerde mij direct. Ik had het geluk dat in België destijds de studie geneeskunde nog bestond uit een zevenjarig traject, waarbij men het zevende jaar mocht doorbrengen bij het specialisme naar keuze. Dit werd voor mij uiteraard de medische microbiologie. Dit bleek een fantastisch jaar, waarin ik veel klassieke technieken heb kunnen leren en de eerste stappen heb gezet op het terrein van antimicrobieel stewardship. Het enige nadeel was dat in België het specialisme van arts-microbioloog niet bestaat en dat men enkel klinisch bioloog kan worden, waarbij klinische chemie en hematologie ook vereisten zijn.

Dit heeft er uiteindelijk toe geleid dat ik heb besloten om mijn plek als klinisch bioloog in opleiding terug te geven en te solliciteren in Nederland, in de hoop een opleiding te kunnen volgen

die zich exclusief toelegt op de medische microbiologie. Deze hoop werd gelukkig realiteit en ik ben nu ruim twee jaar aios medische microbiologie in het UMC Utrecht.

Gedurende deze twee jaar heb ik deelgenomen aan de NVAMM-wetenschapscommissie als penningmeester, waarbij ik met plezier en in een team het jaarlijkse symposium heb georganiseerd. Mijn termijn van twee jaar bij de wetenschapscommissie liep af en ik was dan ook erg blij dat Gro mij benaderde om lid te worden van de NTMM-redactie, om zo een nieuw avontuur te starten.

Ik hoop tijdens mijn resterende tijd als aios een positieve bijdrage te kunnen leveren aan het *NTMM* en ben erg enthousiast dat ik deel uit mag maken van dit team."

Gro Vlaspolder



"Sinds een jaar ben ik in opleiding tot arts-microbioloog in het UMC Groningen. Mijn studie geneeskunde heb ik in het Erasmus MC in

UMC Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, drs. M. Heuvelmans, aios medische microbiologie (m.heuvelmans-12@umcutrecht.nl); UMC Groningen, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, drs. G.L. Vlaspolder, aios medische microbiologie (g.l.vlaspolder@umcg.nl).



Rotterdam gedaan en mijn coschappen doorliep ik bijna allemaal in het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg. Aldaar liet ik me, bij mijn keuze-coschap medische microbiologie en daaropvolgend mijn wetenschappelijke stage, onderdompelen in de wondere wereld van de bacteriologie en moleculaire diagnostiek. Ik combineerde mijn onderzoek bij de microbiologie met de plastische chirurgie, wat resulteerde in een studie naar atypische mycobacteriën bij mammaprotheses en kapselcontracturen, waarbij ik veel tijd doorbracht op de OK en op het lab.

Na mijn studie besloot ik klinische ervaring op te doen binnen de snijdende specialismen. Na een aantal jaar met flapperende, witte jaspanden over de afdelingen te hebben gevlogen, betreurde ik het dat ik alleen maar micro-organismen zou 'behandelen'. Ik zou ze nooit meer echt te zien krijgen en het antibiogram zou een abracadabra blijven. Het lab lonkte, ik hing mijn OK-pak aan de wilgen en ging werken bij de afdeling Reizigersadviesering bij de GGD in Amsterdam. Op vrije dagen liep ik mee op afdelingen medische microbiologie van verschillende centra. Ik werd direct weer gegrepen door de veelheid aan micro-organismen met al hun ziekteveroorzakende eigenschappen, de snelle ontwikkelingen en de veelzijdigheid van het vak. Ook kwam ik in aanraking met antimicrobieel stewardship, een hele nieuwe tak van het vakgebied. Ik kreeg de kans mij hiervoor in te zetten in het Antibioticateam van het UMC Utrecht. Ik heb er anderhalf jaar met

ontzettend veel plezier gewerkt. Ook leerde ik Maarten hier kennen en ik vind het erg leuk om samen met hem dit redactieavontuur aan te gaan.

Het up-to-date houden van collega's over wat er in medisch-microbiologisch Nederland gebeurt door middel van een vaktijdschrift vind ik een leuke en effectieve manier van het verspreiden van vakinhoudelijke kennis. Tevens biedt het mij een prachtige kans om mijn liefde voor schrijven met dit mooie vak te combineren. Ik kijk enorm uit naar de komende tijd bij het *NTMM!*"

Influenzaseizoen 2017/2018 in Nederland

Ron Fouchier, Adam Meijer, Gé Donker, Wim van der Hoek, Marit de Lange, Marion Koopmans

Samenvatting

De influenza-epidemie van het seizoen 2017/2018 begon in week 50 van 2017 en duurde 18 weken. De epidemie piekte in week 10 van 2018 met een incidentie van 17 personen met influenza-achtige ziektebeelden per 10.000 inwoners, en een incidentie vlakbij dit maximum van week 4 tot en met 9. De meeste influenza-activiteit werd veroorzaakt door influenza B-virussen van de Yamagatalijn, terwijl een influenza B-virus van de Victorialijn in het vaccin was opgenomen. Richting het einde van het seizoen werden er geleidelijk meer influenza A-virussen gedetecteerd. De A(H1N1)pdm09-virussen behoorden tot clade 6b.1 en vertoonden goede antigenen gelijkenis met de vaccinstam. De A(H3N2)-virussen behoorden hoofdzakelijk tot clades 3C.2a2 en 3C.2a1b, waarvoor de antigenen overeenkomst met de vaccinstam redelijk tot goed was. Sporadisch werden ook influenza B-virussen van de Victorialijn gedetecteerd die een deletie in het hemagglutinine hadden en antigeen sterk afweken van de vaccinstam. Bijzonder was de detectie van een reassortant A(H1N2)-virus dat slechts bij één patiënt gevonden werd. De vaccineffectiviteit tegen bevestigde influenza B/Yamagata-virusinfectie was circa 44 procent.

Van de 744 virussen die zijn getest op gevoeligheid voor neuraminidaseremmers bleek één A(H1N1)pdm09-virus een sterk verlaagde gevoeligheid voor oseltamivir te hebben. Virussen van beide circulerende influenza A-virussubtypen zijn in de regel resistent tegen M2-ionkanaalblockers.

Voor het seizoen 2018/2019 heeft de WHO voor het noordelijk halfrond de volgende vaccinsamenstelling aanbevolen voor trivalente vaccins:

- voor A(H1N1)pdm09 een A/Michigan/45/2015-achtig virus;
- voor A(H3N2) een A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016-achtig virus;

- voor B een B/Colorado/06/2017-achtig virus van de Victorialijn.

Abstract

The influenza epidemic of 2017/2018 started in week 50 of 2017 and lasted 18 weeks. The epidemic had a peak incidence in week 10 of 2018 of 17 persons with influenza-like illness (ILI) per 10.000 inhabitants and ILI incidence near this maximum from week 4 until week 9. Influenza B-viruses of the Yamagata lineage were responsible for most influenza activity in a season with an influenza B-virus of the Victoria lineage included in the vaccine. Influenza A-viruses were detected with increasing frequency towards the end of the season. The A(H1N1)pdm09-viruses belonged to clade 6b.1 and displayed good antigenic similarity to the vaccine strain. The A(H3N2)-viruses mostly belonged to clades 3C.2a2 and 3C.2a1b, for which the antigenic similarity to the vaccine strain was fair to good. Influenza B-viruses of the Victoria lineage that were antigenically divergent from the vaccine due to a deletion in the hemagglutinin gene were detected sporadically. Noteworthy was the detection of a seasonal reassortant A(H1N2) virus in a single patient.

Griep

Griep kan bij mensen veroorzaakt worden door influenzavirussen van het type A, B of C, waarvan de laatste in de regel het minst ernstige

Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Rotterdam, prof. dr. R.A.M. Fouchier, prof. dr. M.P.G. Koopmans, virologen. Nivel Zorgregistraties eerste lijnpeilstations, Utrecht, dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog. RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Nationaal Influenza Centrum, Bilthoven, dr. A. Meijer, viroloog, dr. W. van der Hoek, arts-epidemioloog, drs. M.M.A. de Lange, epidemioloog. Correspondentieadres: prof. dr. R.A.M. Fouchier (r.fouchier@erasmusmc.nl).

ziektebeeld veroorzaakt.¹ Momenteel circuleren er wereldwijd bij mensen twee subtypen van het influenzavirus type A – te weten A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) – en twee genetische lijnen van influenzavirus type B die ook qua antigene eigenschappen verschillen, namelijk de Yamagatalijn en Victorialijn.² In het kader van het Nationaal Programma Grieppreventie worden mensen met een medische indicatie en mensen van 60 jaar en ouder jaarlijks in oktober of november uitgenodigd om gevaccineerd te worden tegen de griep. In Nederland wordt gevaccineerd met een trivalent griepvaccin dat, op basis van aanbeveling door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), componenten bevat van influenzavirus A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) en een van de twee influenzavirustype B-lijnen.³ Deze aanbeveling voor de vaccinsamenstelling is gebaseerd op epidemiologische en virologische gegevens die tot ongeveer zes maanden voor de vaccinatiecampagne wereldwijd worden verzameld. Er is namelijk ongeveer een half jaar nodig om voldoende vaccin te produceren.⁴

Influenzasurveillance

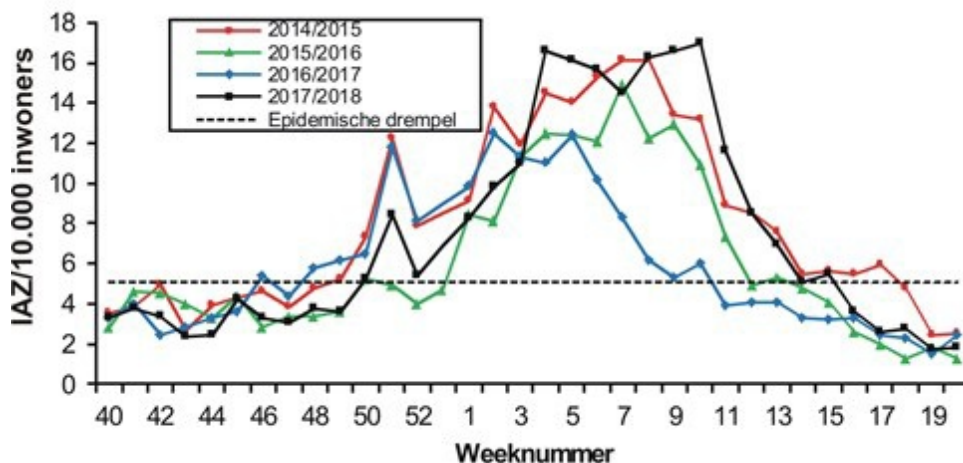
Al snel na de introductie van griepvaccins werd duidelijk dat voor een goede vaccingeïnduceerde bescherming een goede antigene verwantschap nodig is tussen het vaccin en de circulerende influenzavirussen. De WHO coördineert al jarenlang een wereldwijd influenzasurveillance- en

responsstelsel (GISRS) dat veranderingen in influenzavirussen in kaart brengt in relatie tot ziekte.⁵

Het Nivel, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, registreert wekelijks het aantal patiënten dat zich met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) meldt bij de huisarts. Ook wordt in Nederland het aantal patiënten geregistreerd dat een acute respiratoire infectie (ARI) anders dan IAZ heeft. Van virussen die worden gedetecteerd in de luchtwegmonsters van huisarts- en ziekenhuispatiënten worden de antigene eigenschappen gekarakteriseerd en wordt de gevoeligheid voor antivirale middelen vastgesteld. Ook wordt van een deel van de influenzavirussen de genoomsequentie bepaald om genetische veranderingen en evolutie van de circulerende virussen te monitoren. Het Nationaal Influenza Centrum rapporteert wekelijks de gegevens over de epidemie in Nederland aan het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) en de WHO. Bovendien wordt een selectie van de Nederlandse influenzavirusisolaten jaarlijks opgestuurd naar het WHO Collaborating Centre in Londen. Daar wordt aanvullend onderzoek gedaan om de Europese antigene karakteriseringsdata te integreren in het wereldwijde overzicht voor de aanbevelingen voor het influenzavaccin voor het komende seizoen.

Resultaten en discussie

Figuur 1. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2014/2015 tot en met 2017/2018, weergegeven als het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners, aangemeld bij de huisartsenpeilstations van week 40 tot en met week 20 van het volgende jaar.



Bron: Nivel Zorgregistraties eerste lijn. Week 53 geldt alleen voor seizoen 2015/2016.

De influenza-epidemie van het seizoen 2017/2018

De influenza-epidemie van 2017/2018 duurde in totaal 18 weken, van 11 december 2017 (week 50) tot en met 15 april 2018 (week 15). In Nederland spreken we van een epidemie wanneer in twee opeenvolgende weken meer dan 5,1 op de 10.000 mensen zich bij hun huisarts melden met IAZ en er tegelijkertijd in de neus- en keelmonsters van een deel van deze patiënten influenza-virus wordt aangetoond. De epidemie van 2017/2018 was twee keer zo lang als gemiddeld en slechts iets korter dan het langst geregistreerde seizoen 2014/2015, dat 21 weken duurde.^{6,7} De piek van de epidemie was ongebruikelijk breed en hoog, met een maximum van 17.0 IAZ per 10.000 populatie in week 10 en een IAZ-incidentie vlakbij dit maximum gedurende zes opeenvolgende weken voorafgaand aan deze piek (zie *figuur 1*). In de maand maart werden tevens veel ouderen met een longontsteking gezien, voor wie soms ziekenhuisopname noodzakelijk was.⁸ Naar schatting hebben circa 900.000 mensen in 2017/2018 griep gehad en zijn er tijdens deze epidemie circa 9500 meer mensen overleden dan normaal, van wie een deel aan de gevolgen van griep.⁹

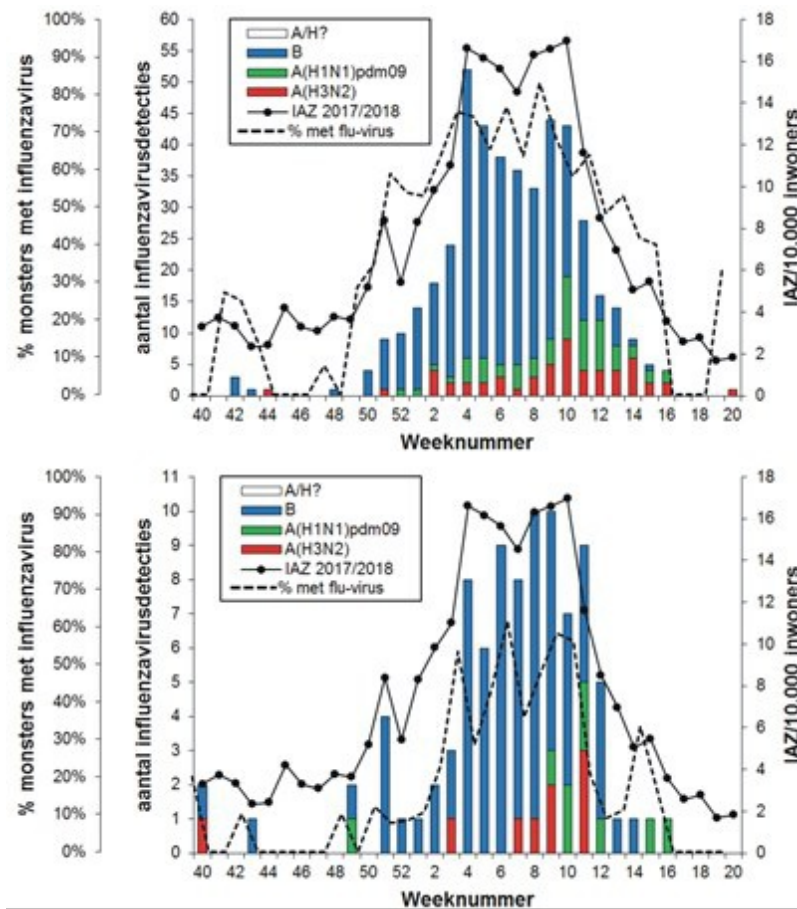
Overzicht van de onderzochte influenzavirussen

De griep-epidemie van 2017/2018 werd vooral veroorzaakt door influenzavirustype B van de Yamagatalijn. In de 452 influenzavirus-positieve monsters afgenomen door peilstationhuisartsen bij IAZ-patiënten werd 330 keer (73 procent) een influenzavirustype B van de Yamagatalijn gevonden, vier keer (1 procent) een influenzavirustype B van de Victorialijn, 56 keer (12 procent) een A(H3N2)-virus en 61 keer (13 procent) een A(H1N1)pdm09-virus. Daarnaast werd in deze collectie eenmaal een reassortant van seizoensinflenzavirussen aangetroffen, namelijk een influenza A(H1N2)-virus.¹⁰ Bij de influenzavirus-positieve monsters van 92 ARI-patiënten werd 73 keer (79 procent) een influenzavirustype B van de Yamagatalijn gevonden, één keer (1 procent) een influenzavirustype B van de Victorialijn, negen keer (10 procent) een A(H3N2)-virus en negen keer (10 procent) een A(H1N1)pdm09-virus (zie *tabel 1* en *figuur 2*). Van de 2414 door diagnostische ziekenhuislaboratoria aangemelde influenzavirussen waren er 1577 (65 procent) van het B-type en 837 (35 procent) van het A-type. Van de verder gekarakteriseerde A-virussen waren er 303 van het A(H3N2)-subtype en 258 van het subtype A(H1N1)pdm09. Van de verder gekarakteriseerde B-virussen behoorden er 966 tot de Yamagatalijn en negen tot de Victorialijn

Tabel 1. Detectie van influenzavirussen in luchtwegmonsters van patiënten met IAZ en ARI die ingestuurd werden vanuit de huisartsen peilstations en vanuit diagnostische laboratoria van ziekenhuizen van week 40 van 2017 tot en met week 20 van 2018.

Bron van	Aantallen influenzavirusdetecties (procent)*						
	Type A				Type B		
Virusdetecties [§]	H3N2	H1N1pdm09	Anders [#]		Victoria	Yamagata	Anders [#]
IAZ-patiënten	56 (12%)	61 (13%)	1		4 (1%)	330 (73%)	0
ARI-patiënten	9 (10%)	9 (10%)	0		1 (1%)	73 (79%)	0
Ziekenhuizen	303 (20%)	258 (17%)	276		9 (1%)	966 (63%)	602

Figuur 2A en 2B. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2017/2018 in de door peilstations afgenomen monsters van patiënten gediagnostiseerd met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) (A) of een andere acute respiratoire infectie (ARI) (B). Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken en als percentage van de monsters waarin een influenzavirus werd aangetroffen (stippellijn), af te lezen op de verticale as links. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de verticale as rechts.



(zie tabel 1 en figuur 3).

Karakterisering van influenza B-virussen van de Yamagatalijn

Het overgrote deel van de dit seizoen in Nederland circulerende virussen behoorde tot de Yamagatalijn van influenzavirus type B. Deze virussen vielen allemaal in genetische clade 3, waartoe ook de vaccinstam van de Yamagatalijn (B/Phuket/3073/2013) behoort. Tussen de Nederlandse virussen van de Yamagatalijn onderling werd relatief weinig antigene variatie waargenomen met frettensera in de hemagglutineringsremmingstest (HAR, zie tabel 2). Wel werd in deze virussen enige antigene drift waargenomen over de laatste seizoenen. De reactiviteit van de 2017/2018-virussen met sera die opgewekt zijn tegen de vaccinstam B/Phuket/3073/2013 komen

echter volgens het WHO-netwerk nog net voldoende overeen met de reactiviteit van de vaccinstam zelf om deze component van het vaccin nog niet aan te passen.

Karakterisering van influenza B-virussen van de Victorialijn

Er werd in het seizoen 2017/2018 slechts een beperkt aantal influenzavirussen type B van de Victorialijn gedetecteerd in Nederland. Deze virussen behoorden tot genetische clade 1A, waartoe ook de vaccinstam B/Brisbane/60/2008 behoort. Ten opzichte van de vaccinstam en de virussen van de afgelopen jaren vertoonden deze virussen van de Victorialijn echter een deletie van twee aminozuren (K162, N163) in het HA-eiwit. Wereldwijd is een toename van de circulatie van deze virussen gedetecteerd. De antigene

Tabel 2. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza B-virussen van de Yamagatalijn uit het seizoen 2017/2018.

Virus	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		Florida	Phuket	NL/1551/15	NL/3066/15	NL/2424/17	NL/4136/17
B/Florida/4/06 [§]		960	400	640	640	1280	320
B/Phuket/3073/13 [#]		320	480	320	160	320	160
B/NL/1551/15	2014/15	960	1280	965	1280	1280	2240
B/NL/3066/15	2015/16	80	280	800	640	960	640
B/NL/2424/17	2016/17	100	280	640	640	1120	640
B/NL/4136/17	2017/18	30	80	160	160	640	160
B/NL/3540/17	2017/18	20	40	140	140	400	140
B/NL/3469/17	2017/18	60	60	240	160	320	160
B/NL/1131/18	2017/18	60	140	480	480	640	320
B/NL/10005/18	2017/18	< 20	20	80	80	400	80
B/NL/303/18	2017/18	20	60	140	140	280	120

* Weergegeven zijn de titers van frettersera opgewekt tegen vaccinreferentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutineringsremmingstest (HAR) met erythrocyten van kalkoenen. Alle Nederlandse virusstammen werden gekweekt in MDCK-cellen. Vaccinreferentiestammen worden geïsoleerd in eieren. De virusnaam is als volgt opgebouwd: type/locatie/stamnummer/jaar van isolatie. De titer in de HAR is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het antiserum die de hemagglutinaties van erythrocyten door een standaarddosis van het influenzavirus nog volledig remt. Homologe titers zijn vetgedrukt onderlijnd weergegeven. Verschillen tussen titers uit verschillende kolommen zijn niet informatief. Binnen een kolom zijn de titers wel vergelijkbaar, waarbij titerverschillen van ten minste een factor vier als significant voor antigene diversiteit worden beschouwd.

[§] B/Florida/4/06 was de WHO Yamagatalijn vaccinreferentiestam voor 2008/2009.

[#]B/Phuket/3073/13 is de WHO Yamagatalijn vaccinreferentiestam sinds 2015/2016.

eigenschappen van deze virussen zijn duidelijk verschillend van die van B/Brisbane/60/2008, maar komen overeen met die van de nieuwe

vaccinreferentiestam B/Colorado/6/2017, die door het WHO-netwerk als update werd aanbevolen (zie tabel 3).

Tabel 3. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza B-virussen van de Victorialijn uit het seizoen 2017/2018.

Virus	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		Brisbane	Colorado ^{&}	B/NL/76/14	B/NL/2914/15	B/NL/2423/17	B/NL/302/18 ^{&}
B/Brisbane/60/08 [§]		1280	< 20	640	400	320	640
B/Colorado/6/17 [#] [§]		140	280	80	40	<20	2560
B/NL/76/14	2013/14	1280	25	640	160	640	1280
B/NL/2914/15	2015/16	200	120	320	240	1120	320
B/NL/2423/17	2016/17	< 20	60	120	80	240	30
B/NL/302/18 [§]	2017/18	< 20	320	<20	< 20	100	1920

* Zie tabel 2.

[§] B/Brisbane/60/2008 was de WHO-Victorialijn vaccinreferentiestam sinds 2009/2010.

[#] B/Colorado/6/2017 is de WHO-Victorialijn vaccinreferentiestam voor 2018/2019.

[§] Virussen die deletie van K162, N163 in HA hebben.

[&] Sera opgewekt tegen virussen die deletie van K162, N163 in HA hebben.

Karakterisering van influenza A(H1N1)pdm09-virussen

A(H1N1)pdm09-virussen werden in toenemende mate gedetecteerd aan het einde van de 2017/2018-epidemie. Alle A(H1N1)pdm09-virussen van dit seizoen behoorden genetisch tot clade 6B.1. Sinds de pandemie van 2009 hebben de A(H1N1)pdm09-virussen nog weinig antigenere variatie laten zien in analyses met frettersera (zie tabel 4). Echter, op basis van humane serologie is voor de vaccinatie voor het seizoen 2017/2018 besloten tot een update van deze vaccincomponent. De Nederlandse A(H1N1)pdm09-virussen van het afgelopen seizoen vertoonden goede antigenere overeenkomst met de oude en nieuwe vaccinreferentiestammen in de HAR-test met frettersera (zie tabel 4).

Karakterisering van influenza A(H3N2)-virussen

Net als de A(H1N1)pdm09-virussen werden influenza A(H3N2)-virussen vooral aan het einde van de 2017/2018-epidemie gedetecteerd. De antigenere karakterisering van deze A(H3N2)-virussen is nog altijd problematisch omdat de virussen niet of nauwelijks in staat zijn rode bloedcellen te agglutineren. Wanneer agglutinatie toch wordt waargenomen, is dit vaak het resultaat van een mutatie in het NA-gen, waardoor de agglutinatie via het NA-eiwit kan verlopen.^{11,12} Hierdoor kan de HAR-test voor de karakterisering van HA niet of nauwelijks worden gebruikt, en moet gewerkt worden met een minder reproduceerbare en meer bewerkelijke virusneutralisatie (VN-) test.¹²⁻¹⁴

De antigenere eigenschappen van de

Tabel 4. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H1N1)pdm09-virussen uit het seizoen 2017/2018.

Virus	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		California	Michigan	IVR180	A/Ned/602/09	A/Neth/2917/15	A/Neth/502/17
A/California/7/09 [§]		1600	2240	1280	1280	1600	1280
A/Michigan/45/15 [#]		960	2560	960	960	1280	1920
IVR180 [§]		1280	960	1280	1280	1280	1280
NL/602/09	2009/10	2560	1280	1280	2560	1920	2240
NL/2917/15	2015/16	1280	1600	1600	2240	1920	2240
NL/502/17	2016/17	1600	2560	1280	1920	2560	2560
NL/3411/17	2017/18	1600	3840	1280	2560	3840	4480

* Zie tabel 2.

[§] A/California/4/2009 was de WHO A(H1N1)pdm09 vaccinreferentiestam vanaf 2009/2010.

[#] A/Michigan/045/15 is de WHO A(H1N1)pdm09 vaccinreferentiestam sinds 2017/2018.

[§] IVR180 is een reassortant van A/Singapore/GP1908/15, nauw verwant aan A/Michigan/045/15.

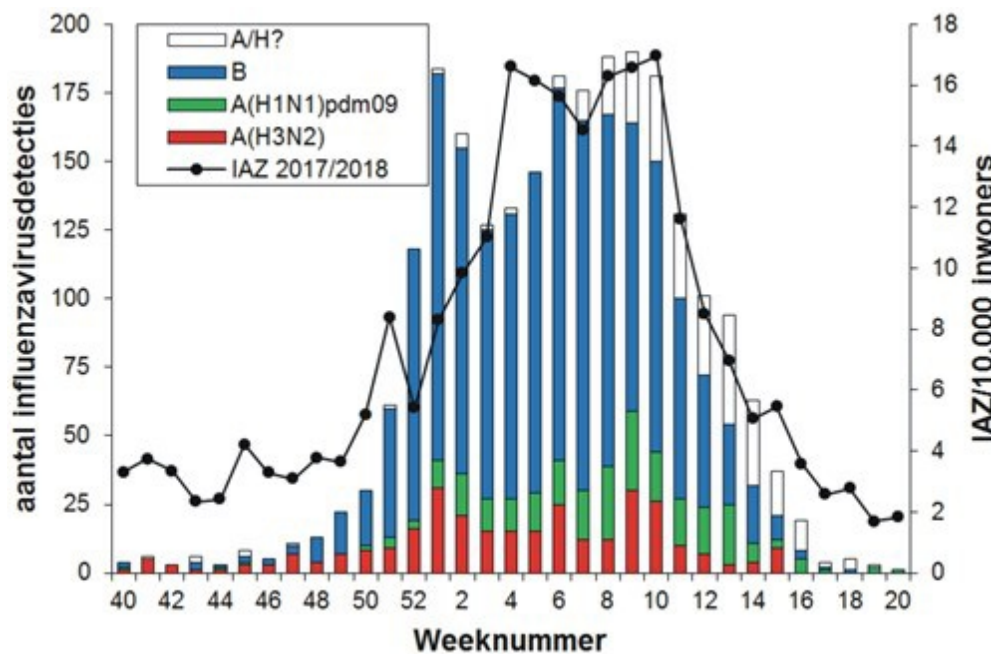
A(H3N2)-virussen van 2017/2018 waren, evenals vorig seizoen, heterogeen (zie tabel 5). Zo lieten frettenantiseren opgewekt tegen twee recente A(H3N2)-virussen goede homologe neutralisatie zien, maar slechte kruisneutralisatie. Frettenantiseren opgewekt tegen de op eieren geproduceerde A(H3N2)-vaccinstammen voor 2017/2018 (X263B; A/Hongkong/4801/2014) en 2018/2019 (NIB104; A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016) gaven in de regel lage kruisreactiviteit tegen de Nederlandse epidemische stammen. Dit probleem is te wijten aan het feit dat de antigene eigenschappen van recente A(H3N2)-vaccinstammen veranderen na herhaalde passage in eieren terwijl die eipassage nodig is voor vaccinproductie, nog afgezien van de antigene heterogeniteit van de circulerende virussen.

Door de moeizame antigene karakterisering van

A(H3N2)-virussen speelt de genetische karakterisering van deze virussen een steeds grotere rol bij de besluitvorming rond de vaccinsamenstelling. Genetische analyse van HA van de in Nederland circulerende A(H3N2)-virussen bevestigde de antigene diversiteit (zie figuur 4). In Nederland circuleerden in het afgelopen seizoen virussen die vooral behoorden tot clade 3C.2a1b en 3C.2a2; er werden ook enkele virussen gedetecteerd die behoorden tot 3C.2a3 en 3C.2a1. In clades 3C.2a1b en 3C.2a2 ontstond nieuwe genetische diversiteit met mogelijk implicaties voor antigene eigenschappen.

De keuze voor de clade 3C.2a1-vaccinstam A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 ter vervanging van de clade 3C.2a-vaccinstam A/Hongkong/4801/2014 lijkt vooral gebaseerd te zijn op de lage frequentie van detectie van clade 3C.2a3-virussen en de mogelijk iets betere

Figuur 3. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2017/2018 in monsters ingestuurd vanuit diagnostische ziekenhuislaboratoria. Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de verticale as links. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de verticale as rechts. De 'trendbreuk' in virusdetecties rond week 2 is toe te schrijven aan nieuwe afspraken over inzending van monsters, niet aan veranderingen in epidemische activiteit.



reactiviteit van circulerende 3C.2a1b- en 3C.2a2-virussen met sera opgewekt tegen eigekweekt A/Singapore/INFMH-16-0019/2016. Momenteel is het echter vrijwel onmogelijk om een gedegen keuze te maken voor een A(H3N2)-vaccincomponent, door de cocirculatie van diverse antigene varianten en de antigene instabiliteit van deze varianten in eieren. Hierdoor is voor het zuidelijk halfrond inmiddels weer een nieuw eigekweekt virus (A/Switzerland/8060/2017) gekozen, terwijl voor celgekweekte vaccins nog altijd A/Singapore/INFMH-16-0019/2016 werd aanbevolen.

Een patiënt met A(H1N2)-virusinfectie

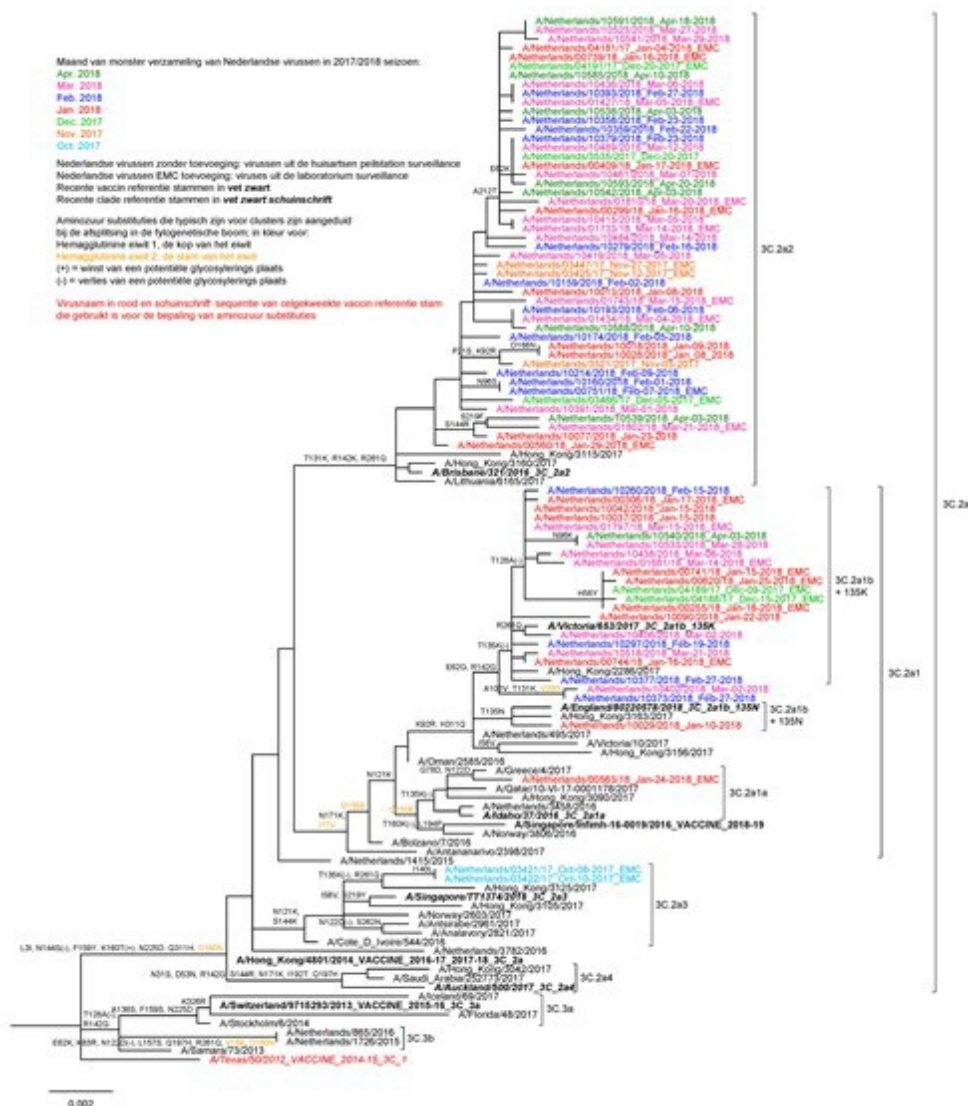
Op 5 maart 2018 werd een Nederlandse huisartsenpraktijk bezocht door een kindje van 19 maanden dat sinds drie dagen last had van koorts, malaise, zere keel, hoesten, kortademigheid, loopneus en diarree. Na een tweede bezoek aan de huisarts op 8 maart voor een middenoorontsteking werd een behandeling gestart met antibiotica (40 mg/kg amoxicilline driemaal daags gedurende zeven dagen) en herstelde de patiënt binnen enkele dagen volledig. In een neus- en keelmonster van de patiënt werd met reversetranscriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) een A(H1N2)-influenzavirus

gedetecteerd, wat bevestigd kon worden door sequentie-analyse van het complete virale genoom. Het nieuwe griepvirus bleek een seizoensreassortant griepvirus te zijn met de HA- en NS-genen van een recent humaan A(H1N1)pdm09-virus en de overige zes gensegmenten van een recent humaan A(H3N2)-virus. Om eventuele verspreiding in kaart te brengen werden GGD'en, laboratoria en internationale organisaties geïnformeerd over deze vondst, maar er werden geen andere besmettingen met dit griepvirus gevonden. Op basis van de HA- en NA-sequenties werd geconcludeerd dat de grieprik van dit seizoen waarschijnlijk ook bescherming gaf tegen deze variant en dat het virus gevoelig moet zijn geweest voor neuraminidasremmers oseltamivir en zanamivir.¹⁰

Vaccineffectiviteit

De vaccineffectiviteit tegen in het laboratorium bevestigde infecties met influenzavirus type B van de Yamagatalijn in Nederland was ongeveer 44 procent. In de leeftijdsgroep onder de 60 jaar was dit ongeveer 39 procent en in mensen boven de 65 was dit ongeveer 56 procent.⁹ Interimresultaten van het Europese I-Move-netwerk waar Nederland aan deelneemt lieten over alle

Figuur 4. Fylogenetische analyse van het gen dat codeert voor het hemagglutinine van A(H3N2) influenzavirussen die circuleerden in Nederland in het seizoen 2017/2018. De fylogenetische boom is berekend met het eiwitcoderende deel van het hemagglutininegen waarbij het signaalpeptide en het stopcodon zijn verwijderd. De met aminozuursubstituties geannoteerde boom is berekend met de treesub package (<https://github.com/tamuri/treesub>) waarin de Maximum Likelihood-methode van RAxML 8.2.10 (GTRGAMMA model) gecombineerd wordt met de aminozuursubstitutie annotatie en taklengteberekening van de baseml-functie van PAML 4.9. De boom met aminozuursubstituties wordt daarna gevisualiseerd met FigTree 1.4.3 en geëxporteerd in pdf-format. Adobe Illustrator CC 2018 software is gebruikt voor de verdere inkleuring van de boom.



leeftijdsgroepen een vaccineffectiviteit zien van 25 tot 52 procent tegen alle influenzavirussen.¹⁵ Deze vaccineffectiviteit varieerde van 55 tot 68 procent tegen influenza A(H1N1)pdm09-virus, was minder dan 8 procent tegen influenza A(H3N2)-virus en varieerde van 36 tot 54 procent tegen influenza B-virus.

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2018/2019

In februari 2018 adviseerde de WHO voor het noordelijk halfrond de volgende samenstelling van het influenzavaccin:¹⁶

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-achtig virus;
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-achtig virus;
- B/Colorado/06/2017-achtig virus, van de Victorialijn;
- B/Phuket/3073/2013-achtig virus, van de Yamagata-lijn.

Voor trivalente vaccins zoals die in Nederland in het seizoen 2018/2019 worden gebruikt, wordt de B-component van de Victorialijn aanbevolen.

Gevoeligheid voor antivirale middelen

Tabel 5. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H3N2)-virussen uit het seizoen 2017/2018

Virus	Clade [§]	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
			X263B	NIB104 [#]	A/NL/2249/13	A/NL/499/17	A/NL/3466/17	A/NL/1802/18
X263B [§]	3C.2a		<u>2560</u>	1280	40	160	160	320
A/NL/2249/13	3C.3	2012/13	< 20	< 20	<u>640</u>	160	40	80
A/NL/499/17	3C.2a1	2016/17	160	160	80	<u>320</u>	160	320
A/NL/3466/17	3C.2a2	2017/18	80	20	< 20	160	<u>2560</u>	80
A/NL/1802/18	3C.2a2	2017/18	40	80	80	640	160	<u>1280</u>
A/NL/299/18	3C.2a2	2017/18	640	20	40	640	2560	320
A/NL/3521/17	3C.2a2	2017/18	20	40	20	80	320	80
A/NL/10013/18	3C.2a2	2017/18	20	20	20	160	320	40
A/NL/10028/18	3C.2a2	2017/18	20	40	<20	40	80	40
A/NL/10279/18	3C.2a2	2017/18	20	20	20	320	320	160
A/NL/306/18	3C.2a1b,135K	2017/18	20	20	<20	160	20	320
A/NL/1797/18	3C.2a1b,135K	2017/18	40	20	40	320	40	320
A/NL/10037/18	3C.2a1b,135K	2017/18	40	40	20	40	20	80

* Weergegeven zijn de titers van frettersera opgewekt tegen vaccinreferentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een virusneutralisatie (VN-) test. De titer in de VN is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettenantiserum in de betreffende kolom die een standaarddosis virus nog voor 90 procent kan neutraliseren. De VN-assay werd uitgevoerd zoals recent beschreven.^{13,14}

[§]X263B is een reassortant van A/Hongkong/4801/2014, de vaccinreferentiestam voor A(H3N2)-virus sinds 2016/2017.

[#] NIB104 is een reassortant van A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, nauw verwant aan A/Hongkong/4801/2014.

[§] Zie *figuur 4*.

Vervolg tabel 5. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H3N2)-virussen uit het seizoen 2017/2018.

Virus	Clade [§]	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
A/NL/10260/18	3C.2a1b,135K	2017/18	40	20	< 20	640	160	320
A/NL/10029/18	3C.2a1b,135N	2017/18	< 20	< 20	< 20	80	40	20

Tijdens het seizoen 2017/2018 werden 774 virussen onderzocht op gevoeligheid voor neuraminidaseremmers, waaronder 233 A(H1N1)pdm09-, 355 A(H3N2)- en 156 type B-influenzavirussen, en enkele A(H1N1)pdm09- en A(H3N2)-virussen op gevoeligheid voor M2-blokkers. Eén A(H1N1)pdm09-virus had een sterk verlaagde gevoeligheid voor oseltamivir als gevolg van een 275H/Y polymorfisme in het NA-gen. Van de patiënt van wie dit virus afkomstig was, zijn geen aanvullende klinische en behandelingsgegevens bekend. De A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-influenzavirussen waren resistent tegen M2-ionkanaalblokkers; wereldwijd is dit het geval voor nagenoeg alle A(H3N2) en A(H1N1)pdm09-virussen.

Conclusie

Over de influenza-epidemie van het seizoen 2017/2018 zijn een aantal opvallende zaken te melden. Allereerst duurde de epidemie relatief lang en was deze met 18 weken de op een na langste influenza-epidemie in Nederland. Bijzonder was ook het hoge aantal ouderen met een longontsteking tijdens de influenza epidemie en de scherpe piek van recordhoogte in de totale sterftcijfers rond week 10, die deels zijn toe te schrijven aan influenza. Het seizoen werd gedomineerd door influenzavirus type B van de Yamagatalijn, terwijl een B-virus van de Victorialijn in het trivalente vaccin zat. Toch was de vaccineffectiviteit in Nederland 44 procent en bij ouderen zelfs 56 procent. Naar het einde van de epidemie werden steeds meer A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-virussen gedetecteerd, terwijl in voorgaande seizoenen juist eerst de A-virussen domineerden, gevolgd door een staartje van de epidemie met type B-virussen. Ook werd een zeldzame casus van infectie met een seizoensreassortant A(H1N2)-virus gedetecteerd.

Dankbetuigingen

Wij zijn zeer erkentelijk voor de bijdragen van de peilstationhuisartsen van Nivel Zorgregistraties eerste lijn (registratie van gevallen van IAZ en verzending van klinische monsters naar het NIC-RIVM), die essentieel zijn voor de influenzasurveillance in Nederland. Zonder de bereidwilligheid van de diagnostische laboratoria om influenzavirusmonsters naar NIC-Erasmus MC te sturen, was deze surveillance evenmin mogelijk geweest.

The authors gratefully acknowledge the generous gift of influenza reference viruses and antisera from dr. J. McCauley from the World Influenza Centre in London.

De auteurs danken verder R. van Beek, M. Pronk, M. Silva (NIC-Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, G. Goderski, S. van den Brink, L. Wijsman, P. Overduin, dr. T. Janssens, drs. D. Reukers, drs. F. Dijkstra en dr. A. Teirlinck (NIC-RIVM), en E. Wentink, M. Heshusius van Valen en J. Gravestein (Nivel) voor de uitstekende technische ondersteuning.

Referenties

1. Shaw ML, Palese P. Orthomyxoviridae. In: Knipe, DM, Howley, PM (eds). *Fields Virology*, 6th ed. (2013), Chapter 40, pp 1151-1185. Wolters Kluwer, Philadelphia.
2. Lindstrom SE, Hiromoto Y, Nishimura H, et al. Comparative analysis of evolutionary mechanisms of the hemagglutinin and three internal protein genes of influenza B-virus: multiple cocirculating lineages and frequent reassortment of the NP, M, and NS genes. *J Virol.* 1999;73:4413-26.
3. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:117-28.
4. Meijer A, Timmermans J, Donker GA, et al. Elk jaar een nieuw griepvaccin. Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald? *Tijdschr Infect.* 2017;12:33-40.

5. Hay AJ, McCauley JW. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:551-7.
6. De Jong JC, Meijer A, Donker GA, et al. Het influenzaseizoen 2014/2015 in Nederland: een zeer langdurige epidemie. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2015;23:150-6.
7. <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/hoelang-duurt-een-griepepidemie>.
8. <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/einde-langdurige-griepepidemie>.
9. Reukers DF, van Asten L, Brandsema PS, et al. Annual report surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2017/2018. RIVM report number: 2018-0049, Bilthoven, 2018.
10. Meijer A, Swaan CM, Voerknecht M, et al. Case of seasonal reassortant A(H1N2) influenza virus infection, the Netherlands, March 2018. *Euro Surveill*. 2018;23:pii=18-00160.
11. Mögling R, Richard MJ, van der Vliet S, et al. Neuraminidase-mediated hemagglutination of recent human influenza A(H3N2)-viruses is determined by arginine 150 flanking the neuraminidase catalytic site. *J Gen Virol*. 2017;98:1274-81.
12. Lin YP, Gregory V, Collins P, et al. Neuraminidase receptor-binding variants of human influenza A(H3N2)-viruses resulting from substitution of aspartic acid 151 in the catalytic site: a role in virus attachment? *J Virol*. 2010;84:6769-81.
13. Van Baalen CA, Els C, Sprong L, et al. Detection of non-hemagglutinating influenza A(H3) viruses by ELISA in quantitative influenza virus culture. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1672-7.
14. Van Baalen CA, Jeeninga R, Penders G, et al. ViroSpot™ microneutralization assay for antigenic characterization of influenza viruses. *Vaccine*. 2017;35:46-52.
15. Rondy M, Kissling E, Emborg HD, et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill*. 2018;23:pii=18-00086.
16. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018–2019 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93:133-41.

Opgaven: Virale resistentie

Vraag 1

Bij een nieuwe patiënt op de hiv-poli worden de volgende mutaties in het RT-gen gevonden in de baseline resistentiebepaling: 41L, 181C, 210W, 215D. In de protease- en integrasegenen worden geen resistentie-mutaties gevonden.

Welke therapie is nu aangewezen?

1. Combivir (= lamivudine + zidovudine) + darunavir + ritonavir
2. Eviplera (= emtricitabine + rilpivirine + tenofovir)
3. Rezolstra (= darunavir + cobicistat) + dolutegravir
4. Genvoya (= elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir-alafenamide)

Vraag 2

Een CMV-infectie kan behandeld worden met (val)ganciclovir, cidofovir, foscarnet en brincidofovir.

Door mutaties in het virale fosfokinase (CMV-UL97) kan CMV resistent worden tegen:

1. (Val)ganciclovir
2. Cidofovir
3. Foscarnet
4. Brincidofovir

Voor de antwoorden en de bespreking, zie Antwoorden op pagina 71.



Het PUM-AMR-project

Edmée Bowles, Titus Visser, Heiman Wertheim

Senior specialisten bestrijden antimicrobiële resistentie in het buitenland

Via het PUM-Antimicrobial Resistance Program (PUM-AMR) delen Nederlandse senior artsen-microbioloog en andere specialisten hun kennis en ervaring in lage- en middeninkomenslanden (LMIL's) rondom goede infectieziekten zorg (preventie, diagnostiek en behandeling), ter ondersteuning van de wereldwijde aanpak van antibioticumresistentie. Dit gebeurt in ziekenhuizen en door advisering op regionaal en nationaal niveau rondom inrichting van zorgsystemen (besturing en organisatie). Een volgende stap is om vanuit de PUM te adviseren over de hele antibioticumketen: de productie, het gebruik ervan in landbouw en veeteelt en de afvalwaterzuivering.

Met dit initiatief menen Nederlandse artsen een relevante en gecoördineerde bijdrage te kunnen leveren aan de wereldwijde aanpak van infectieziekten in het algemeen en antibioticumresistentie in het bijzonder.

Inleiding

Antimicrobiële resistentie (AMR) wordt internationaal erkend als een van de belangrijkste bedreigingen van de gezondheidszorg en staat hoog op de Global Health Security Agenda (GHSA).¹ In Nederland voeren we al decennia een restrictief antibioticumbeleid en is er veel aandacht voor infectiepreventie. Vergeleken met het buitenland doen we het goed. Nederland behoort tot de landen met het laagste antibioticumgebruik en de laagste resistentiecijfers ter wereld.

In lage- en middeninkomenslanden (LMIL's) is de zorgketen die moet leiden tot het voorkómen van antibioticumresistentie, deficiënt. Medisch-microbiologische diagnostiek, behandelrichtlijnen, infectiepreventiemaatregelen, kennis, beschikbaarheid van antibioticum schieten tekort, allemaal zaken die in Nederland behoren tot of raken aan het beroepsprofiel van de arts-microbioloog.

Daarnaast valt er ook in de productie en het gebruik van antibioticum in landbouw en veeteelt veel te verbeteren.

Tijdens de World Health Assembly 2015 hebben alle landen afgesproken een 'National Action Plan on Antimicrobial Resistance' te formuleren, in lijn met het WHO Global Action Plan.² Dit behelst een one health-aanpak, die humane en veterinaire gezondheidszorg, landbouw, veeteelt en milieu maatregelen integreert. Veel landen hebben inmiddels zo'n plan, maar de implementatie blijkt vaak lastig.³

Nederlandse expertise

Het ligt voor de hand om onze Nederlandse kennis en kunde rondom infectieziekten aan te wenden om instellingen en professionals in het buitenland te ondersteunen. In dat kader bestaan er al veel initiatieven en samenwerkingsverbanden tussen Nederlandse professionals en ziekenhuizen in LMIL's. Met meer coördinatie zouden dergelijke initiatieven grotere impact kunnen hebben. In Nederland is de werkdruk onder de huidige professionals echter te hoog om ook hier nog veel tijd en energie in te steken, hoe leuk en dankbaar dit werk ook is. We missen uiteindelijk voldoende mankracht om langdurig in het buitenland aan het werk te gaan, om daar echt op een gecoördineerde manier het verschil te maken. Er is veel vraag naar de expertise van artsen-microbioloog voor dergelijke buitenlandse 'capacity strengthening'-activiteiten. Maar waar haal je deze professionals vandaan?

Senior specialisten

PUM Netherlands Senior Experts. Radboudumc, Centrum voor Infectieziekten, Nijmegen, T. Vissers, theme coordinator Health, Environment and Energy, public health arts; E.C. Bowles, prof. dr. H.F.L. Wertheim, artsen-microbioloog. Contactpersoon: E. Bowles (edmee.bowles@radboudumc.nl).

Er bestaat echter een poule aan arbeidskrachten die deels onbenut blijft: de senior specialisten. Artsen-microbioloog en andere professionals zijn na hun pensionering nog lang niet toe aan een bestaan achter de geraniums. Zij staan volop in het leven, hun kennis is goed up-to-date en wordt al vaak ingezet met op eigen initiatief reizen naar verre oorden met matige diagnostiek. Dit zijn tevens de mensen die aan de wieg hebben gestaan van het succesvolle Nederlandse systeem en bij uitstek de juiste ambassadeurs en experts om uit te zenden.

Vanuit deze gedachte hebben de afdeling Medische Microbiologie van het Radboudumc en de Werkgroep Internationale Medische Microbiologie (WIMM) samenwerking gezocht met PUM Netherlands Senior Experts (PUM), om dit plan verder te ontwikkelen.

Wat is PUM?

PUM Netherlands Senior Experts is een grote non-profitorganisatie van senior vrijwilligers, ondersteund door het ministerie van Buitenlandse Zaken en werkgeversorganisatie VNO-NCW. PUM is al sinds 1978 actief en heeft momenteel meer dan 1500 senior experts die hun kennis en ervaring delen in LMIL's en opkomende markten. PUM ondersteunt het midden- en kleinbedrijf. Daarbinnen is de organisatie onder andere actief op het terrein van de (private) gezondheidszorg. In het nastreven van een zo groot mogelijk effect adviseert PUM MKB-bedrijven (met een omzet tot tien miljoen per jaar) in de gehele keten: van grondstofwinning en -verwerking tot en met het eindproduct bij de consument en de afvalverwerking.

PUM is actief in meer dan 30 landen over de hele wereld en heeft een uitgebreid netwerk van landencoördinatoren en contactpersonen, waardoor er goed inzicht is in de behoeften van de diverse landen.

De samenwerking van PUM, Radboudumc en WIMM heeft geresulteerd in het PUM-Antimicrobial Resistance Program (PUM-AMR). Hierin ondersteunen Nederlandse senior experts op het gebied van antibioticumresistentie LMIL's bij het implementeren van maatregelen ter bestrijding van antibioticumresistentie. De senior experts kunnen artsen-microbioloog, deskundigen infectiepreventie, internist-infectiologen, apothekers en veeartsen zijn.

Het doel van PUM-AMR

Het doel van het project is dat senior specialisten hun kennis en ervaring delen om LMIL's te ondersteunen bij de implementatie van hun 'National Action Plan on Antimicrobial Resistance'. Dit kan lokaal door specialisten in ziekenhuizen te ondersteunen bij verbetering van de diagnostiek, implementatie van antimicrobiële stewardship en infectiepreventieprogramma's, onderwijs, maar ook door advisering in de rest van de keten waar antibioticum een rol spelen. Doordat binnen PUM ook experts actief zijn op het gebied van industrie, landbouw, veeteelt en milieu, kan de stap naar een one health-aanpak gemaakt worden.

Hoe werkt het?

Uitgangspunt is dat onze experts op korte missies gaan en vervolgens langdurig (minstens twee jaar) op afstand betrokken blijven door advisering en coaching via skype en e-mail. Het is nadrukkelijk niet de bedoeling dat onze experts zelf uitvoerend aan het werk gaan.

Overigens ben je voor PUM vanaf je 45^e al senior. En om uitgezonden te worden hoeft je niet met pensioen te zijn; dat kan ook tijdens je vakantie.

Missies worden uitsluitend uitgevoerd na expliciete uitnodiging van de ontvangende instelling of organisatie. De inzet van de expert is op vrijwillige basis. Reiskosten en verzekering worden door het project gefinancierd, de ontvangende partij zorgt voor huisvesting.

PUM-AMR's eerste missie: Armenië

Bij het online gaan van deze editie van het *NTMM* vertrekt onze eerste missie: een arts-microbioloog en een deskundige infectiepreventie zijn uitgenodigd door twee ziekenhuizen in Yerevan in Armenië om daar te assisteren bij het ontwerp en de inbedding van een programma voor antimicrobiële stewardship en voor infectiepreventie. Daarnaast wordt bij een van de twee ziekenhuizen ook het proces van antimicrobiële gevoeligheidstesten in het laboratorium geëvalueerd en wordt gekeken naar mogelijkheden voor externe kwaliteitscontrole.

Voor dit laatste is er synergie gezocht met het CAESAR-project - een samenwerking van het RIVM, de ESCMID en de WHO - dat een belangrijke rol speelt in de surveillance van antibioticumresistentie in onder meer Armenië.⁴

Onze AMR-missie is ingebed in een grotere missie van PUM-Healthcare, waarin onder meer een

gynaecoloog meegaat om laparoscopische technieken in een van de private ziekenhuizen in Yerevan te introduceren. Ook zal er een gesprek plaatsvinden met de Armeense staatssecretaris van gezondheidszorg.

Ter verdere versterking van de expertise zijn twee van onze Armeense counterparts uitgenodigd voor de Dutch Masterclass on Antimicrobial Stewardship,⁵ die in mei van dit jaar in Nijmegen zal plaatsvinden. In deze masterclass komen 40 senior medici en beleidsmakers uit circa 15 landen bijeen. In vijf dagen krijgen zij een breed inzicht in de Nederlandse aanpak van antibioticumresistentie en formuleren zij een plan van aanpak voor een antimicrobieel stewardshipprogramma in hun eigen situatie. De deelnemers krijgen een coach toegewezen die hen daarbij assisteert en na afloop van de masterclass blijft adviseren bij de uitvoering van het plan.

Conclusie

Via dit PUM-initiatief kunnen senior artsen-microbioloog, deskundigen infectiepreventie, internist-infectiologen, apothekers en veeartsen hun kennis en ervaring delen met professionals in LMIL's, om hun infectiezorgketen naar omstandigheden zo efficiënt mogelijk te organiseren. Dergelijke initiatieven zetten Nederland internationaal goed op de kaart in de strijd tegen antimicrobiële resistentie. Een gecoördineerde en duurzame inzet van senior experts zorgt er tevens voor dat we meer impact kunnen hebben.

Geïnteresseerd?

Ben je geïnteresseerd om deel te nemen in het PUM-AMR project of wil je als coach betrokken zijn? Stuur dan een e-mail voor nadere informatie naar: edmee.bowles@radboudumc.nl.

Referenties

1. Global Health Security Agenda: <https://www.ghsagenda.org/packages>.

2. WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015.
3. Global Database for Antimicrobial Resistance, <https://amr-countryprogress.org>.
4. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/354434/WHO_CAESAR_AnnualReport_2017.pdf?ua=1.
5. Dutch Antimicrobial Stewardship Masterclass & expert consultancy <https://www.radboudumc.nl/en/education/courses/dutch-antimicrobial-stewardship>.

Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen / Serologiecursus

Bert Mulder / Jacqueline Lankelma

11^e Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen - 16 & 17 mei 2019



Het thema:

Tuberculose: “Back to the Basics”

Na 10 geslaagde Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen op diverse bijzondere locaties in Nederland en België, wordt de elfde cursus gehouden in congrescentrum Kontakt der Kontinenten te Soesterberg.

Nieuwe ontwikkelingen in de tuberculosedagnostiek worden gepresenteerd vanuit een multidisciplinair perspectief, met ook dit jaar enige internationale input. Vanwege enkele internationale sprekers zal Engels de voertaal zijn voor een deel van het programma.

De cursus is bedoeld voor alle professionals die zich met de diagnostiek van en de zorg voor tuberculosepatiënten bezighouden, zoals artsen-microbioloog, medisch-moleculair microbiologen, internist-infectiologen, longartsen, tuberculoseartsen, sociaal-verpleegkundigen, microbiologisch analisten en doktersassistenten.

Onderwerpen die aan de orde komen, zijn:

Laboratoriumdiagnostiek

- GeneXpert Ultra en ‘Next Generation Diagnostics’
- Tuberculosedagnostiek bij kinderen
- Recente innovaties in tuberculosedagnostiek
- Whole genome sequencing

Kliniek

- Tuberculosecasuïstiek uit Antwerpen
- De waarde van een tertiair behandelcentrum voor tuberculose in België

Public health en epidemiologie

- De WHO End TB targets
- ‘Incipient’ tuberculose: screening en behandeling

Sociaalverpleegkundige activiteiten

Het perspectief van de patiënt

Praktische informatie

Inschrijven kan via de website: <https://www6.erasmusmc.nl/memi/actualiteiten/ntdd2019/>

Daar is tevens het programma te downloaden.

Locatie

Conferentiehôtel Kontakt der Kontinenten
Amersfoortsestraat 20
3769 AS Soesterberg

De mogelijkheid bestaat om op deze prachtige locatie te overnachten en/of te dineren. Hiervoor zijn diverse een- of meerdaagse arrangementen beschikbaar.

Organiserend comité

Marleen Bakker, Arnold Herrewegh, Rob van Hest, Bert Mulder, Karin Rebel, Dick van

4e Serologiecursus - 15 t/m 17 mei 2019

De vierde landelijke serologiecursus wordt georganiseerd door de stichting Serology Education.

Het programma omvat de thema's:

- laboratoriumzaken
- serologie bij zwangeren
- immuungecompromitteerde patiënten
- reizigers
- serologie bij specifieke infecties.

Voor wie

De cursus is gericht op aios medische microbiologie en artsen-microbioloog, maar ook (toekomstig) internist-infectiologen, kinderinfectiologen, medisch moleculair microbiologen en klinisch chemici zijn van harte welkom.

Locatie

De cursus zal wederom plaatsvinden in Casa 400 in Amsterdam, vlakbij treinstation Amsterdam Amstel.

De cursus is geaccrediteerd door onder andere de NVMM (totaal 17 punten).

Voor het programma en inschrijven, verwijzen we u naar de website: www.aanmelder.nl/serologiecursus2019

Cursus Antibioticagebruik in de praktijk

Christien Rondaan

Inhoud van de cursus

De driedaagse cursus 'Antibioticagebruik in de praktijk' wordt georganiseerd door de afdeling Medische Microbiologie van het UMC Utrecht in samenwerking met Maastricht UMC en vindt afwisselend in Zwolle of Maastricht plaats.

Na een inleiding in de microbiologie en een beknopte achtergrond van antibioticumresistentie en farmacokinetiek/-dynamiek, wisselen presentaties over de belangrijkste antibioticumklassen en meest voorkomende infectieuze ziektebeelden plus diagnostiek zich af. Veel aandacht wordt besteed aan de rationale achter de keuze voor verschillende therapieën van infectieziekten. Op de laatste cursusdag worden antifungale middelen en de behandeling van schimmelinfecties besproken.

De cursus is niet specifiek gericht op aios medische microbiologie, maar op artsen vanuit verschillende specialismen die regelmatig antibiotica voorschrijven. Naast de reguliere Nederlandstalige editie van de cursus werd de afgelopen vijf jaar vier maal een Engelstalige cursus in Madrid georganiseerd. De inhoud van beide cursussen is grotendeels gelijk. Een extra onderwerp in de Madrileense cursus is de behandeling van infecties met multiresistente micro-organismen. Daarnaast komen in deze cursus ook richtlijnen (of gewoonten) uit andere landen dan Nederland aan bod. Op dit moment is het nog onduidelijk of de Engelstalige cursus opnieuw in deze vorm en op deze locatie zal plaatsvinden.

Review

De cursus geeft een helder overzicht van de belangrijkste antibioticumklassen en infectieziekten in de Nederlandse situatie. Erg prettig is dat de verschillende presentaties, door verschillende deskundigen vanuit de microbiologie en infectiologie gebracht, goed op elkaar aansluiten. Bij aanvang van de cursus ontvangt elke deelnemer een stemkastje, waardoor actief kan worden

deelgenomen aan het programma en de eigen kennis van de stof kan worden getoetst. Door middel van deze actieve participatie en frequente korte herhalingen beklijft de gegeven informatie goed. Het maximum aantal deelnemers is 60. Tijdens verschillende sessies wordt de groep in tweeën gesplitst, hoewel ook tijdens sessies met de totale groep de groeps grootte niet storend is.

De cursus is geschikt voor eerstejaars aios medische microbiologie. Voor de meer gevorderde aios medische microbiologie mist de cursus diepgang. Minder gangbare antibioticumklassen komen bijvoorbeeld niet aan bod en er wordt niet ingegaan op mechanismen die ten grondslag liggen aan resistentie. Houd er bij opgave rekening mee dat de cursus populair is en dus vaak snel vol zit.

Samenvattend biedt deze cursus voor de beginnende aios medische microbiologie een gedegen basis kennis van antibiotica en infectieziekten op een heldere, interactieve manier.

Zie <http://www.antibioticacursus.nl/> en <http://www.antibioticscourse.com/> voor meer informatie over respectievelijk de Nederlandstalige en de Engelstalige antibioticacursus.

Dr. C. Rondaan, aios medische microbiologie; cursus 'Antibioticagebruik in de praktijk', gevolgd van 21 tot en met 23 november 2018 te Zwolle, UMCG.(c.rondaan@umcg.nl)

Antwoorden

Nienke Plantinga, Lidewij Rümke, Marije Hofstra, aios MMB UMC Utrecht

Virale resistentie

Antivirale medicijnen zijn veelal gericht op virale enzymen die een rol hebben in de replicatiecyclus van het virus. Resistentie ontstaat meestal door selectie van mutaties in de genen die coderen voor deze enzymen. Met name RNA-virussen hebben een relatief hoge mutatie- en replicatiesnelheid, wat leidt tot een heterogene virale populatie, quasispecies genoemd. Binnen deze quasispecies is er continue sprake van selectie en evolutie. Selectie van virusvarianten met resistentiemutaties treedt vooral op indien er virale replicatie plaatsvindt onder selectieve druk van medicijnen, bijvoorbeeld wanneer spiegels te laag zijn door onvoldoende therapietrouw,

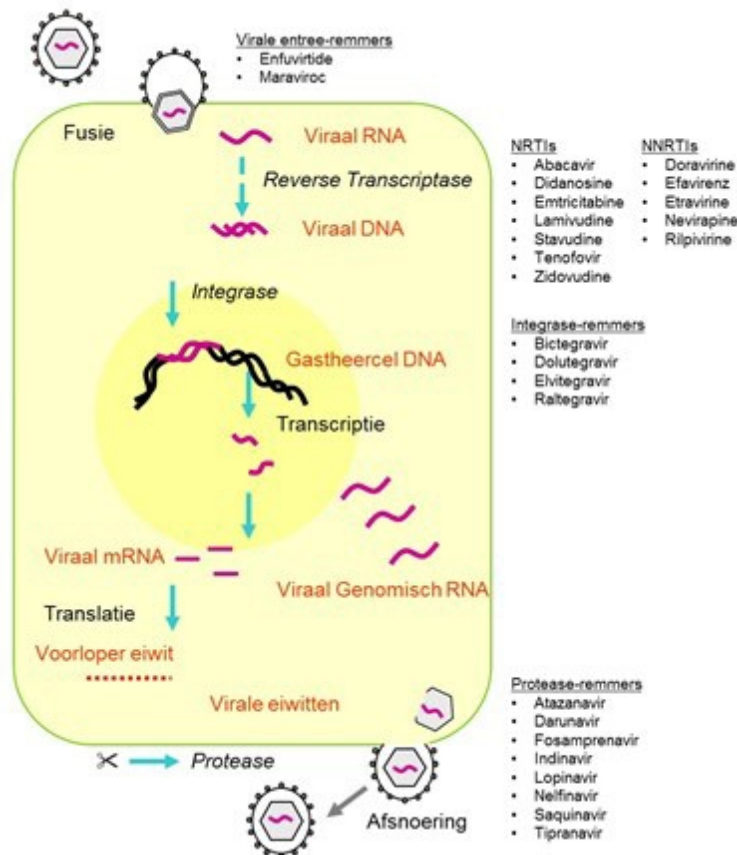
interacties of verminderde absorptie. Door genotypische sequentieanalyse kan op basis van de aangegevoerde mutaties de gevoeligheid van het virus voor de verschillende antivirale medicijnen worden voorspeld.

Antwoord vraag 1: C

Toelichting

Er zijn diverse klassen hivremmers beschikbaar die aangrijpen op verschillende stappen in de virale cyclus (figuur 1). NRTI's (nucleoside reverse transcriptase inhibitors) zijn als het ware valse bouwstenen voor het virus waardoor de

Figuur 1. Hiv-replicatiecyclus



Figuur aangepast overgenomen van A.M.J. Wensing.

omzetting van RNA naar DNA door reverse transcriptase (RT) wordt geremd. NNRTI's (non-NRTI), integraseremmers en proteaseremmers binden respectievelijk aan RT, integrase en protease, waardoor de functie van deze virale enzymen wordt geremd. Daarnaast zijn er hivremmers die virale entree remmen, bijvoorbeeld door blokkering van de CCR5 co-receptor.

Het RT van hiv is foutgevoelig en genereert random mutaties bij de omzetting van RNA naar DNA, wat in combinatie met de hoge replicatiesnelheid leidt tot een grote diverse virale populatie. Voor het volledig onderdrukken van de virale replicatie is een combinatie van remmers nodig. Omdat resistente varianten ook kunnen worden overgedragen naar een nieuw individu, adviseren richtlijnen om bij elke nieuwe hiv-patiënt een genotypische sequentieanalyse te verrichten, om informatie te verkrijgen over het baseline resistentieprofiel. Indien er sprake is van resistentie zal dit meegewogen worden bij de keuze van de therapie.

Bij deze casus zijn diverse mutaties in het RT-gen aangetoond. Belangrijke NRTI-resistentiemutaties zijn thymidine-analoog mutaties (TAM's, waaronder M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), M184V (hoge mate van resistentie tegen lamivudine en emtricitabine) en K65R (resistentie tegen alle NRTI's met uitzondering van zidovudine). De aanwezigheid van meerdere TAM's geeft verminderde gevoeligheid voor de meeste NRTI's (abacavir, didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine) door excisie van de NRTI aan het uiteinde van het DNA. De meest voorkomende NNRTI-resistentiemutaties zijn K103N en Y181C. K103N resulteert in hoge mate van resistentie tegen nevirapine en efavirenz; Y181C resulteert in vitro in uitgebreide resistentie tegen nevirapine, maar op basis van klinische data zijn er ook aanwijzingen voor een verminderde respons tegen efavirenz, rilpivirine en etravirine.

Antwoord A, B en D bevatten alle drie NRTI's, waarbij de regimes in antwoord B en D naast de NRTI's een derde medicijn bevatten (respectievelijk NNRTI rilpivirine en integraseremmer elvitegravir) met een lage genetische barrière voor resistentie (met andere woorden, het virus kan gemakkelijk resistentie selecteren en heeft weinig

mutaties nodig om resistent te worden). Met de reeds bestaande resistentie tegen NRTI's is de verwachte activiteit van deze regimes onvoldoende.

Optie C bevat geen NRTI's, maar bestaat uit een proteaseremmer (geboost door cobicistat) en een integraseremmer. Bij deze casus is geen resistentie aangetoond in integrase of protease. Beide medicijnen hebben een hoge genetische barrière voor resistentie. Een dergelijke combinatie is een goede keuze in het geval van uitgebreide resistentie tegen NRTI's en NNRTI's, zoals in deze casus.

Bron: Wensing AMJ et al. 2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2017;24:132-3.

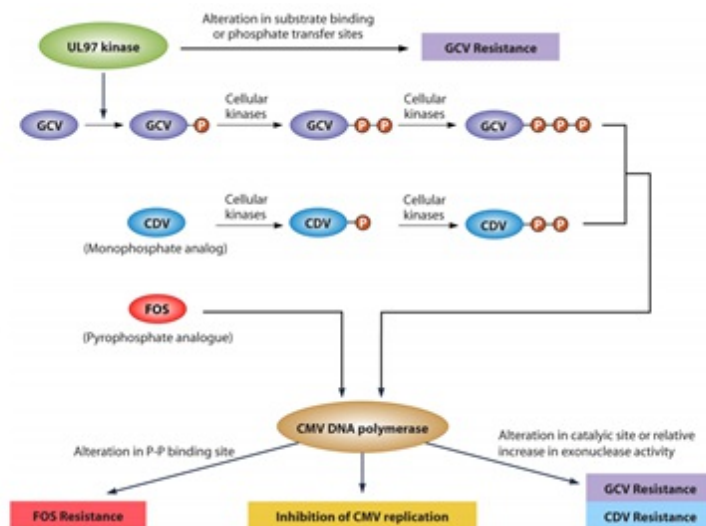
Antwoord vraag 2: A

Toelichting

Een belangrijk enzym in de replicatiecyclus van CMV is het DNA-polymerase, waar de verschillende CMV-medicijnen op aangrijpen (zie *figuur 2*). Vergeleken met het RT van hiv, is het DNA-polymerase van CMV minder foutgevoelig. Resistentie bij CMV treedt minder snel op dan bij hiv. Voor de behandeling van CMV is slechts een beperkt aantal medicijnen beschikbaar, maar meestal is therapie met één medicijn voldoende om de virale replicatie te onderdrukken.

De meest toegepaste therapie is (val)ganciclovir. Ganciclovir is een nucleoside-analoog, die als deoxyguanosine-trifosfaatanaloog het DNA-polymerase remt en daarmee de virale DNA-synthese. Voordat het medicijn zijn werking kan uitoefenen moet ganciclovir eerst drie fosforylatiestappen ondergaan, waarvan de eerste door het virale UL97-kinase wordt gefaciliteerd en de andere door cellulaire kinasen. Bij (verwachte) toxiciteit of therapiefalen kan ook gekozen worden voor foscarnet of (brin)cidofovir. Foscarnet is een pyrofosfaatanaloog die de pyrofosfaatbindingsplaats blokkeert en hiermee het DNA-polymerase remt. Activiteit van foscarnet is niet afhankelijk van fosforylering. Cidofovir heeft al één fosfaatgroep en gebruikt voor fosforylering alleen cellulaire kinasen. Brincidofovir is een lipidenconjugaat van cidofovir, en legt daarmee intracellulair dezelfde route af als cidofovir. Omdat alleen ganciclovir afhankelijk is van het

Figuur 2. Metabolisme van antivirale middelen tegen CMV en resistentiemechanismen



Figuur overgenomen met toestemming van Lurian & Chou. Antiviral Drug Resistance of Human Cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews* 2010. DOI: doi.org/10.1128/CMR.00009-10

virale UL97-kinase, geven mutaties in UL97 alleen resistentie tegen (val)ganciclovir. Mutaties in het UL54 dat codeert voor het DNA-polymerase kunnen resistentie tegen een of meer van deze medicijnen geven, afhankelijk van de aangetoonde mutaties.

Het nieuwste middel, letermovir, dat recent geregistreerd is voor profylaxe van CMV-reactivatie bij hematologische patiënten na een allogene stamceltransplantatie, heeft een ander werkingsmechanisme dan de hierboven beschreven remmers, en remt het CMV-DNA-terminasecomplex. De eerste in vitro- en in vivo-studies laten met name resistentie zien door mutaties in UL56, die geen kruisresistentie lijkt te geven met de andere remmers.

Bronnen:

- Lurain NS, Chou S. Antiviral Drug Resistance of Human Cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23:689-712.
- Piret J, Boivin G. Clinical development of letermovir and maribavir: Overview of human cytomegalovirus drug resistance. *Antiviral Res*. 2019;163:91-105.

Promoties en oratie

PROMOTIES

8 januari 2019 - I.E.A. Wijting

HIV treatment strategies, the role of integrase strand transfer inhibitors

Promotor: prof. dr. A. Verbon
Copromotoren: dr. B.J.A. Rijnders en dr. C. Rokx
Erasmus MC Rotterdam, afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten en afd. Interne Geneeskunde / Sectie Infectieziekten

6 februari 2019 - M. Ruiz Silva

Innate immune response to dengue and chikungunya virus (co-)infections

Promotor: prof. dr. J.M. Smit
Copromotor: dr. I.A. Rodenhuis-Zybert
UMC Groningen, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie

19 februari 2019 – W.C. Rottier

Quantifying the burden of antibiotic resistance in the Netherlands

Promotor: prof. dr. M.J.M. Bonten
Copromotor: dr. H.S.M. Ammerlaan
UMC Utrecht, afd. Medische Microbiologie
UMC Utrecht Julius Center for Health Sciences and Primary Care

25 februari 2019 - A. Soibelman Glock Lorenzoni

Developing a tool set to investigate antimicrobial mode of action in a phytopathogen

Promotoren: prof. dr. D.J. Scheffers
en prof. dr. A.J.M. Driessen
Rijksuniversiteit Groningen, Moleculaire Microbiologie.
Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute

28 februari 2019 - L.M. Hofstra

HIV Drug Resistance. Clinical and public health implications

Promotoren: prof. dr. E.J.H. Wiertz
en prof. dr. A.M.J. Wensing
Copromotor: dr. M. Nijhuis
UMC Utrecht, afd. Medische Microbiologie, translationele virologie researchgroep

29 maart 2019 - M. Kluijtmans-van den Bergh

Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals

Promotor: prof. dr. M.J.M. Bonten
Copromotor: dr. P.C.J.L. Bruijning-Verhagen
UMC Utrecht

17 april 2019 - I.L.A. Bodewes

Interferon in Sjögren's syndrome and other systemic autoimmune diseases: a driver of disease pathogenesis and potential treatment target

Promotoren: prof. dr. M.A. Versnel
en prof. dr. mr. P. Katsikis
Erasmus MC Rotterdam, afd. Immunologie

13 juni 2019 - Wing Ho Man

Respiratory infections and the upper respiratory tract microbiome

Promotoren: prof. dr. E.A.M. Sanders
en prof. dr. D. Bogaert
Copromotor: dr. M.A. van Houten
UMC Utrecht, afd. Kindergeneeskunde. University of Edinburgh

ORATIE

**12 april 2019 -
prof. dr. A.M.C. van Rossum**

'Wie het kleine eert'

Oratie van prof. dr. A.M.C. van Rossum,
hoogleraar Kindergeneeskunde met leeropdracht
Kindergeneeskunde, in het bijzonder
Infectieziekten

Erasmus MC Rotterdam, afd. Kindergeneeskunde