



‘DOOR HET OOG VAN DE ...’

ERIC C.M. VAN GORP

‘DOOR HET OOG VAN DE...’

ARTES, SCIENTIA, VERITAS; NEC SCIRE FAS EST OMNIA

- Kunsten, Wetenschap en Waarheid; Men kan niet alles weten -

Oplage	600
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Communicatie	Rob Groot, Grote Wereld, Amersfoort
Beelden	Mirte Blokker, Etcetera, Amsterdam
Drukwerk	Canon Business Services

ISBN 978-94-914-64 15-3

© Eric C.M. van Gorp, oratiereeks Erasmus MC
15 november 2013

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

‘DOOR HET OOG VAN DE...’

ARTES, SCIENTIA, VERITAS; NEC SCIRE FAS EST OMNIA
- Kunsten, Wetenschap en Waarheid; Men kan niet alles weten -

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Klinische Virologie,
in het bijzonder de exotische virusinfecties
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 15 november 2013

door

ERIC C.M. VAN GORP

Mijnheer de Rector Magnificus, Mijnheer de Decaan, Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, Leden van het Bestuur van de Vereniging Trust Fonds Erasmus Universiteit Rotterdam, toehoorders, familie, vrienden, patiënten, collegae

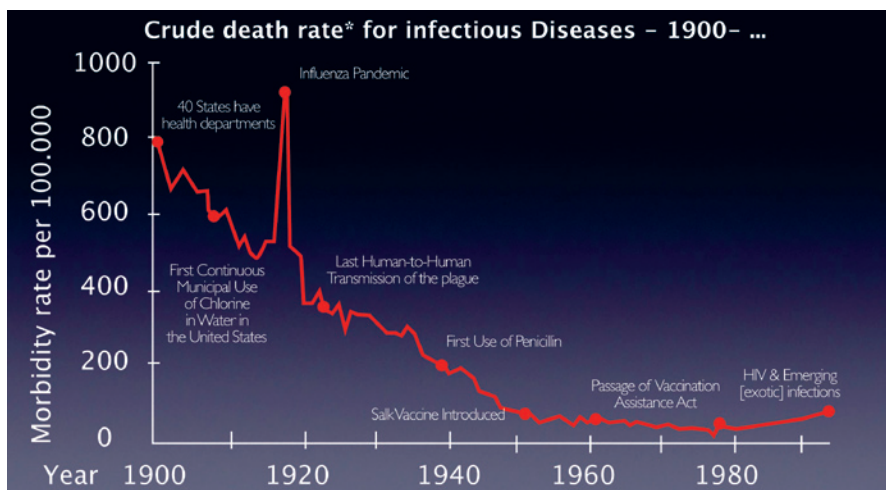
Introductie

Vandaag ben ik in de gelegenheid om hier, op deze bijzondere plaats en onder het toezien van Desiderius Erasmus, mijn oratie uit te spreken. Erasmus huldigde het standpunt dat elke waarheid deel uitmaakt van een complexere werkelijkheid en dat meerdere waarheden naast elkaar kunnen bestaan. Erasmus begreep dat elke waarheid gekleurd is, dus ook de algemeen aanvaarde waarheid die maar al te vaak tot absolute waarheid wordt verheven.



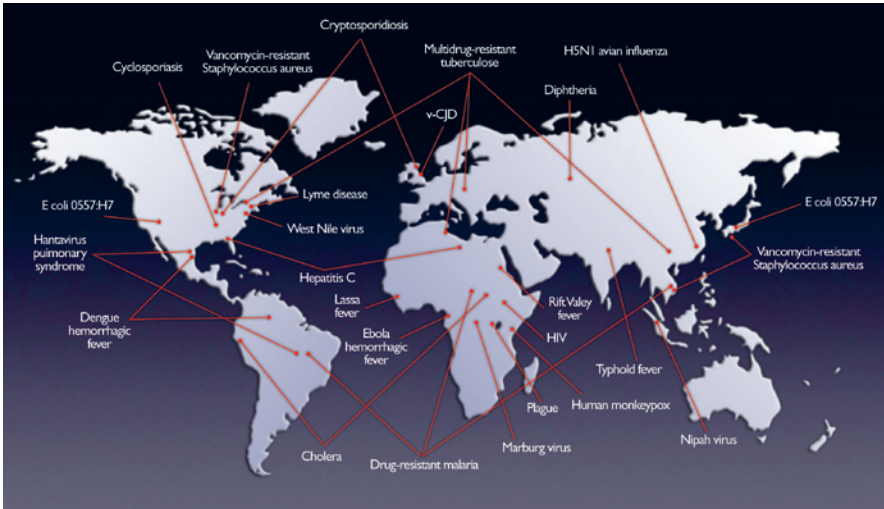
Onze actuele algemeen aanvaarde waarheid komt voort uit een tijdelijk gedeeld en dus veranderlijk perspectief: het oog van de tijd. In mijn rede wil ik u meenemen, in lijn met de gedachte van Erasmus, in het besef dat in de wetenschap niets vanzelfsprekend behoort te zijn en het onbekende niet gevreesd mag worden.

De verhalen van patiënten zijn voor mij een onuitputtelijke bron van inspiratie. De invloed van patiënten loopt als een rode draad door mijn wetenschappelijke loopbaan. Zo zijn het de verhalen van patiënten die ons op het spoor zetten om ziekten en ziekteprocessen beter te leren begrijpen. Het verhaal van één patiënt heeft in bijzondere mate richting gegeven aan mijn loopbaan. In deze rede zal ik haar aanduiden als mevrouw A. Goedbeschouwd is het mevrouw A die ons vandaag op deze plaats bijeen heeft gebracht.



Infectieziekten vormen nog steeds – en zelfs in toenemende mate – een belangrijk gezondheidsrisico, niet alleen in minder ontwikkelde, maar in toenemende mate ook in ontwikkelde landen, waaronder ook Nederland. De illusie dat infectieziekten vrijwel de wereld uit zijn hebben we inmiddels al ruim 30 jaar geleden achter ons gelaten. Deze illusie kon ontstaan door een onderschatting van de complexe dynamiek tussen infectieziekten, de mens en zijn omgeving en tegelijk toch ook een overschatting van de kennis, kennis verkregen door wetenschap.

In de afgelopen decennia waren we getuige van diverse uitbraken van infectieziekten: de HIV pandemie die wereldwijd nog steeds niet onder controle is, de Q-koorts uitbraak in Nederland, de uitbraak met het Noro-virus en met multiresistente micro-organismen binnen zorginstellingen, waaronder ziekenhuizen. Ook hebben we gezien



hoe in 2012 en 2013 nieuwe virussen zoals het MERS-Corona-virus en een nieuw griepvirus, het H7N9 virus, een nieuwe bedreiging vormden. En dan de grote groep van exotische virusinfecties, een inmiddels sterk groeiende subgroep van infectieziekten, zowel in termen van geografische spreiding als in absolute patiëntaantallen.

Tot nu toe beschouwen we exotische virusinfecties in Nederland als importziekten, veroorzaakt door virussen die ons land vanuit verre exotische oorden weten te bereiken. Maar deze zienswijze lijkt inmiddels achterhaald, want sinds kort komen exotische infectieziekten ook op het Europees continent voor. De uitbraak van het Cikungunya virus in Noord-Italië, de recente Dengue uitbraak in Portugal in 2013 en de verspreiding van het West Nile virus in Europa zijn daar voorbeelden van.

In 1990, het begin van mijn opleidingstijd, werkte ik op de afdeling infectieziekten van het AMC onder supervisie van professor Peter Speelman. Op de afdeling namen we regelmatig patiënten op die met koortsverschijnselen uit exotische oorden waren teruggekeerd. Met name patiënten met een combinatie van 'vlekjes' op de huid en koortsverschijnselen vormden steeds opnieuw het begin van een interessante zoektocht naar de mogelijke infectieuze oorzaak.

De puzzelstukjes vallen samen wanneer de combinatie van infectierisico verhogende factoren inzichtelijk gemaakt wordt. De medische historie van de patiënt, recente verblijfplaatsen en bijzondere reisomstandigheden, contact met zoet water en heel belangrijk, contact met dieren. Is er sprake van meer ziektegevallen in de omgeving van de patiënt, is patiënt gevaccineerd en is malaria profylaxe gebruikt. Allemaal belangrijke vragen, allemaal stukjes van de puzzel.

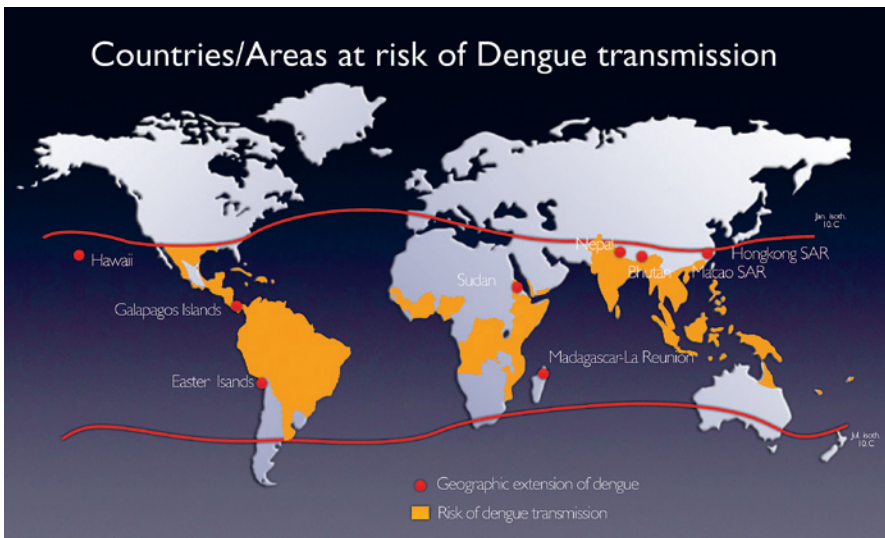
Terugkeer van een verre reis



Op een woensdag in mei, 1991, drie dagen na terugkeer in Nederland van een reis naar Indonesië wordt mevrouw A ziek. Zij ontwikkelt koorts en vlekjes; wegdrukbare vlekjes. Met dat beeld komt zij bij de huisarts. Een dag later veranderen de wegdrukbare vlekjes in kleine puntvormige huidbloedinkjes, waarop de huisarts besluit mevrouw A direct naar het ziekenhuis te verwijzen, alwaar ik mij als jonge dokter over het probleem van patiënte mocht ontfermen. Ik kon toen nog niet vermoeden dat de ziektegeschiedenis van mevrouw A de richting van mijn verdere loopbaan en ontwikkeling als dokter en onderzoeker zo sterk zou bepalen, maar het was deze patiënte in het bijzonder die mij op een spoor zette dat me op vele plaatsen in de wereld zou brengen. Ik was gegrepen door het raadsel van de patiënt met koorts en vlekjes.



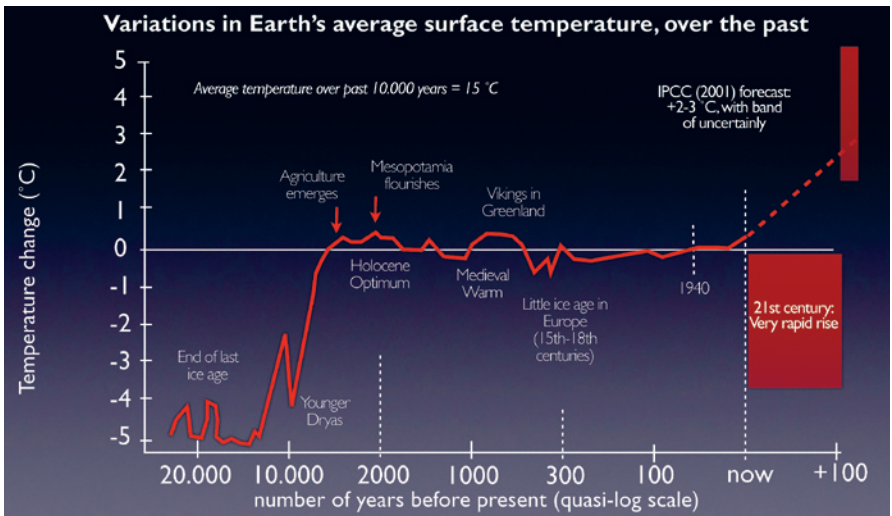
Hoe ging het intussen met mevrouw A? Zij ontwikkelde het beeld van een ernstige bloedende koorts die het gevolg bleek te zijn van een dengue infectie, ook wel een dengue bloedende koorts of dengue hemorragische koorts genoemd. In het Bahasa Indonesia wordt de veelzeggende term 'demam berdarah' gebruikt. Dit is de vorm van dengue die gepaard gaat met bloedingen, beginnend met huidbloedingen, maar met uiteindelijk ook de kans op ernstige inwendige bloedingen, shock en orgaandysfunctie. Jaarlijks lopen miljoenen mensen de kans een dengue infectie op te lopen. Aan de ernstige vorm overlijden wereldwijd jaarlijks naar schatting tienduizenden mensen, waaronder relatief veel jonge kinderen. Dengue behoort tot de grote groep van virale hemorragische koortsen, veelal exotische virussen, die een vergelijkbaar ernstig ziektebeeld kunnen veroorzaken.



Onze patiënt mevrouw A heeft een langdurig ziekbed, maar zij herstelt uiteindelijk volledig met ondersteunende therapie via het infuus; door het oog van de [infuus]naald.

Dengue is op dit moment wereldwijd de belangrijkste door muskieten overgebrachte virale infectieziekte. Dengue behoort tot de groep van virale hemorragische koortsen [VHK]. De epidemiologie of verspreiding van de virale hemorragische koortsen is de laatste twee decennia sterk aan verandering onderhevig. Een combinatie van factoren ligt hieraan ten grondslag, waarbij klimaatverandering, leefomstandigheden, toenemende verstedelijking en een sterk toegenomen reizigersverkeer een belangrijke rol spelen. Door het intensieve reizigersverkeer kunnen infectieziekten zich snel

verspreiden. Maar de meeste infectieziekten verspreiden zich nog steeds het snelst in gebieden waar armoede heerst en de leefomstandigheden slecht zijn. Armoede is en blijft veruit de belangrijkste voedingsbodem voor infectieziekten.



Leefomstandigheden



Dengue is inmiddels een oude bekende, een oude ziekte in een nieuw jasje. Al in de 18^e eeuw werd het ziektebeeld nauwkeurig beschreven door artsen die destijds in Nederlands-Indië werkzaam waren.

Door de kenmerkende gewrichts- of knokkelpijnen waarmee dengue gepaard gaat spraken zij over knokkelkoorts. Onder welke naam de infectie nog steeds bekend staat.

Dengue is een oude bekende



knokkelkoorts

Echter het raadsel van de patiënt met koorts en vlekjes is nog niet opgelost. Belangrijke vragen zijn: wat is de verklaring dat sommige infectieziekten gepaard gaan met soms ernstige bloedingen, en: waarom ontwikkelt de ene patiënt een onschuldig koortsend ziektebeeld, terwijl de ander overlijdt aan de gevolgen van een ernstige virale hemorrhagische, ofwel bloedende koorts? En belangrijk, hoe herkennen we de risico patiënt in een vroeg stadium van infectie, wanneer ontsporing tot een ernstig ziektebeeld nog voorkomen kan worden. Dit zijn belangrijke vragen, waarop de antwoorden in zowel patiënt gebonden, als basaal wetenschappelijk onderzoek gezocht moeten worden, ofwel: door het oog van de naald van het pipet.



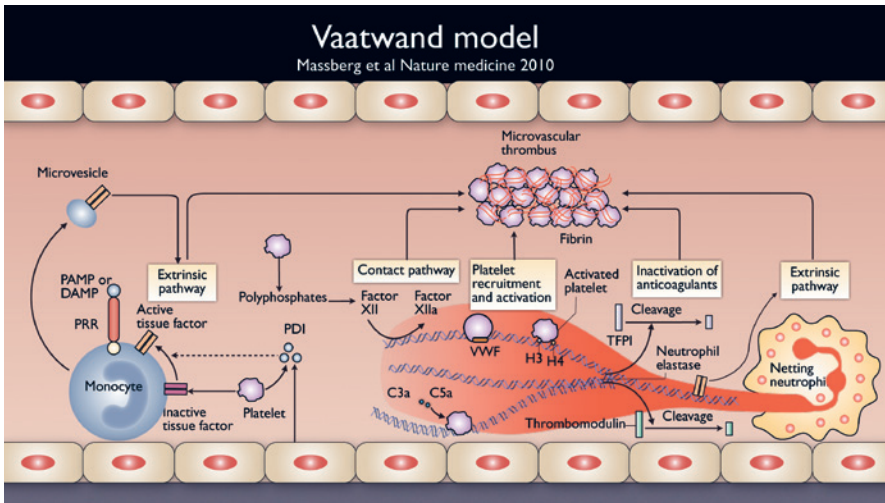
Het raadsel van de patiënt met koorts en vlekjes zette mij op het spoor van mijn promotieonderzoek, waarin we de oorzaken van het ontstaan van de bloedingen bij patiënten met ernstige bloedende dengue infectie in Semarang, Indonesië, onderzochten.

Samen met onze collega's in Semarang, onderzochten we 50 ernstig zieke jonge kinderen die waren opgenomen met een ernstige dengue infectie, op de kinderintensive-care-afdeling van het Dr. Kariadia-ziekenhuis in Semarang. In de acute fase kunnen patiënten aan de gevolgen van ernstige bloedingen overlijden. In Semarang overleden, ondanks intensieve behandeling, dertien van de vijftig kinderen aan de gevolgen van de infectie. De hoge sterfte onderschrijft de ernst van het ziektebeeld.

Betere, meer gerichte behandeling is hard nodig, maar om die behandeling te kunnen bieden is meer kennis nodig. In dit onderzoek konden we aantonen dat patiënten die de acute fase met bloedingen en mogelijke shock overleven, uiteindelijk niet aan de bloedingstendens overlijden, maar aan de gevolgen van een sterk geactiveerd stollingssysteem, ofwel: zij overlijden aan de gevolgen van trombose. Op het eerste

gezicht lijkt dit tegenstrijdig. De pas de deux tussen het bloedstollingssysteem en het afweersysteem vormt een belangrijk verdedigingsmechanisme van het lichaam. Maar in sommige gevallen, zoals bij ernstige infectie, kan de pas de deux, de interactie, dermate heftig zijn dat het systeem ontspoord en in plaats van bescherming, schade ontstaat aan meerdere organen met de dood tot gevolg. Op een bepaald punt gedurende het beloop van de infectie vindt deze omslag plaats. U kunt zich wellicht voorstellen dat ingrijpen of interventie in deze delicate balans, weliswaar theoretisch mogelijk, maar in de praktijk bijzonder moeilijk is. Dit dilemma is een van de belangrijke onderzoeksvragen die we in het huidig onderzoek proberen te beantwoorden.

Mijn promotieonderzoek was aanleiding tot vervolgonderzoek, waarbij we in meer detail hebben gekeken naar de ontstaanswijze van de bloedingen en de relatie met de afweerreactie gedurende het verloop van de infectie. Dit vervolgonderzoek werd uitgevoerd door onderzoekers uit Indonesië en Nederland, achtereenvolgens Catharina Suharti, Tatty Setiati, Ronne Mairuhu en Penelope Korake. Bij het bestuderen van het dengue virus legden zij zich toe op specifieke deelaspecten van de ontstaanswijze van de ernstige infecties. Cox van de Weg werkt momenteel aan dit onderzoek en heeft een unieke laboratorium-opstelling ontwikkeld, waarin zij vaatwandcellen met het dengue virus infecteert. De vaatwandcel speelt een essentiële en sturende rol in de infectie. Met dit model kan het ontstaan van bloedingen in de vroegste fase van de infectie op celniveau gedetailleerd bestudeerd worden. Op deze manier hopen we antwoorden te vinden op de cruciale vraag welke factoren doorslaggevend zijn voor het ziekteverloop?



Voor dengue, evenals voor de andere virale hemorrhagische koortsen is op dit moment geen goede behandeling met antivirale middelen beschikbaar. Voor het grootste deel van de infecties in deze groep, behalve voor het gele koorts virus, is ook geen effectief vaccin beschikbaar. Dat onderstreept nogmaals de noodzaak voor verder onderzoek; door het oog van de pipetnaald.



Binnen de afdeling Viroscience van het Erasmus MC is EVI de onderzoeksgroep die zich bezighoudt met het onderzoek naar Exotische Virale Infectieziekten. Samen met Byron Martina mag ik deze groep, waarin talenten vanuit verschillende disciplines, zowel klinisch als basaal wetenschappelijk, samen werken, leiden.

Exotische virusinfecties zijn virusinfecties die van oudsher voornamelijk in de tropen en subtropen voorkomen. Kenmerkend voor deze groep van infecties is dat ze permanent circuleren, endemisch optreden, of zich presenteren in kleinere of grotere uitbraken, met een epidemisch of zelfs pandemisch karakter. Hiermee bedoelen we een verspreiding binnen een regio, een land of wereldwijd.

Aan de hand van enkele voorbeelden zagen we al dat het verspreidingsgebied, de epidemiologie van deze virusinfecties snel verandert. En zo kunnen we de mogelijkheid niet uitsluiten dat een aantal van deze infectieziekten in de toekomst ook in Nederland gaan voorkomen. Het is uiteindelijk nog maar ruim zestig jaar geleden dat Malaria, een door muskieten overgedragen infectie, voor het laatst in Nederland voorkwam. Inmiddels groeit de kans dat van oudsher in de tropen gevestigde muggenpopulaties zich ook in Nederland vestigen. Als dat gebeurt zijn de voorwaarden ontstaan waarin exotische virusinfecties zich ook aan de Noordzee kunnen verspreiden.

Hoe komen deze muggenpopulaties in Nederland terecht? Onder andere door invoer van lucky bamboe en autobanden vanuit China. In Nederland slagen deze muggenpopulaties er nu nog niet in zich permanent te vestigen, maar dat is wellicht een kwestie van tijd. Pas wanneer we weten welke muskietenpopulaties voorkomen, weten we welke virussen in theorie kunnen worden overgedragen, kunnen we voorspellen welke mogelijke infecties en problemen zich in de toekomst kunnen voordoen en kunnen we op grond van die kennis adequate maatregelen treffen om ons voor te bereiden in termen van voorkomen van infectie en ziekte, preventie, maar ook diagnostiek en behandeling van patiënten. Een landelijke werkgroep vanuit het RIVM en een aantal academische centra, waaronder het Erasmus MC, houdt zich bezig met de betekenis en impact die dit voor Nederland kan hebben.

Classificatie van virussen

On transmission routes

- Mosquito borne
- Rodent borne
- Vector borne
- Water borne
- Food borne
- Air borne
- ...

On taxonomy of viruses

- Order (-virales)
- Family (-viradae)
- Subfamily (-viradae)
- Genus (-virus)
- Species

On clinical picture

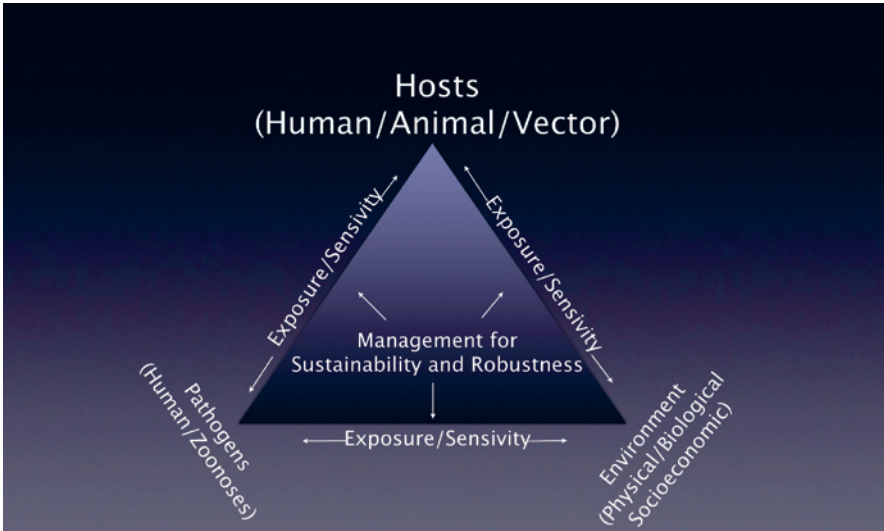
- VHF
- Encefalities

Exotische virussen kunnen op verschillende manieren worden ingedeeld. Op grond van de familie waartoe het virus behoort, taxonomie, of de wijze waarop zij overdraagbaar zijn, bijvoorbeeld door muskieten of knaagdieren, respectievelijk mosquito of rodent borne. Een andere belangrijke indeling is die vanuit de patiënt gezien, vanuit de klinische symptomen waarmee de patiënt zich presenteert. De belangrijkste klinische symptomen ten gevolge van van exotische virusinfecties zijn encefalitis, ontsteking van het hersenweefsel, en de bloedende of hemorragische koorts. Binnen de werkgroep voor Exotische Virus Infecties EVI, richt het onderzoek zich dan ook met name op deze twee belangrijke klinische uitingsvormen.

Elke epidemie begint klein, maar kan zich snel uitbreiden – als de golven van een steentje dat in een stille vijver wordt geworpen. Het afgelopen decennium zijn we geconfronteerd met de dreiging van ‘nieuwe’ virussen zoals de nieuwe Influenza en Corona virussen en met de dreiging van een verspreiding op grote schaal. Diezelfde dreiging bestaat voor de bestaande, ‘oude’ virussen, waaronder veel van de exotische virussen, met aansprekende namen zoals dengue, gele koorts, west nile, cikungunya, rabiës, Japanse encefalitis....



In grote delen van de wereld leven mens en dier nauw samen, op vaak kleine oppervlakten. Een groot aantal exotische virus infecties heeft een diersoort als reservoir en overdracht kan dan gemakkelijk plaats vinden. Wanneer een virus van dier op mens wordt overgedragen, spreken we van een zoonose. Zoonosen zijn verantwoordelijk voor 70% van de nieuwe infectieziekten waarmee we geconfronteerd worden. De manier waarop we met onze huisdieren, maar ook met in het wild levende dieren omgaan en in contact komen is dus bepalend voor de overdracht en de kans op verspreiding van deze virussen. Voor de overdracht van dier op mens is echter vaak nog een variabele van belang: de vector. Een belangrijk deel van deze virusinfecties wordt via bijvoorbeeld muskieten, teken of knaagdieren overgedragen. En alleen als de gastheer, de mens, gevoelig is voor het virus zal infectie ook werkelijk tot ziekte leiden. Pas wanneer aan al deze bepalende voorwaarden is voldaan kan overdracht of transmissie en verspreiding op grote schaal plaatsvinden en ziekte ontstaan.



De recente ontwikkelingen wijzen erop dat in steeds grotere delen van de wereld steeds vaker aan alle voorwaarden voor het verspreiden van virussen voldaan wordt. Als we de verspreiding van exotische virusinfecties willen voorkomen, dan is het van groot belang dat aan al deze facetten aandacht wordt besteed. Dit vraagt om een multidisciplinaire samenwerking en aanpak zoals we die binnen de werkgroep voor exotische virus infecties [EVI] nastreven.

Leeropdracht

Graag wil ik nu vanuit de mij gegeven leeropdracht klinische virologie, in het bijzonder de exotische virus infecties, de academische drie eenheid tussen patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs vanuit mijn perspectief toelichten. Graag voeg ik daar dan nog het vierde thema, de maatschappelijke inbedding van de leerstoel aan toe; door het oog van de hoogleraar

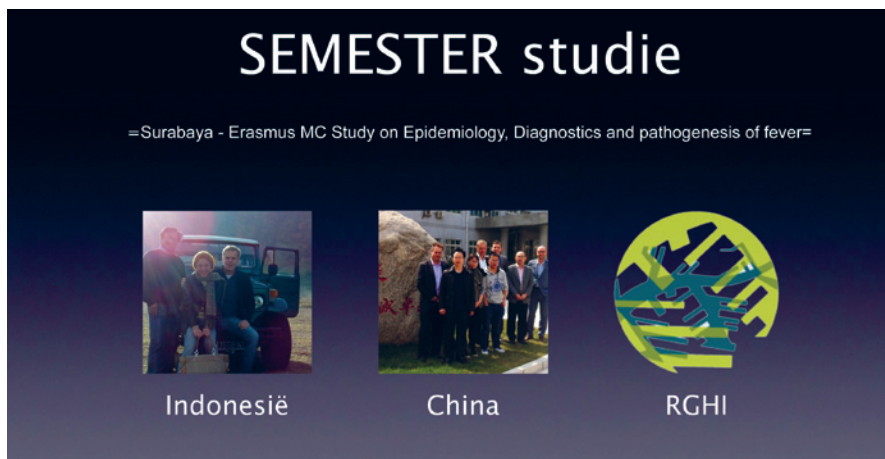
De Leeropdracht en Onderzoek

Door het oog van de pipetnaald

Het onderzoek binnen de werkgroep exotische virusinfecties EVI kenmerkt zich door het translationele karakter, een patiëntgerichte vraagstelling wordt omgezet in een basale onderzoeksvraag en andersom, de vertaling vanuit het laboratorium terug naar de patiënt, ofwel: 'van bench to bedside en andersom'. Zoals eerder genoemd richt het onderzoek zich vooral op de relatie tussen de verschillende virussen en de ontstekings- en de stollingscascade. Een relatie die belangrijk is bij de ontwikkeling van ziekte. Een andere belangrijke tak is de ontwikkeling van diagnostische technieken en vaccin ontwikkeling. Daarnaast heeft EVI een taak als referentiecentrum van de wereld gezondheidsorganisatie, de WHO, voor de diagnostiek van deze bijzondere virusinfecties.

Ik wil u een overzicht geven van enkele van de belangrijkste onderzoeksprojecten waaraan op dit moment, binnen verschillende samenwerkingsverbanden en door verschillende onderzoekers, gewerkt wordt.

SEMESTER studie Indonesië



SEMESTER studie

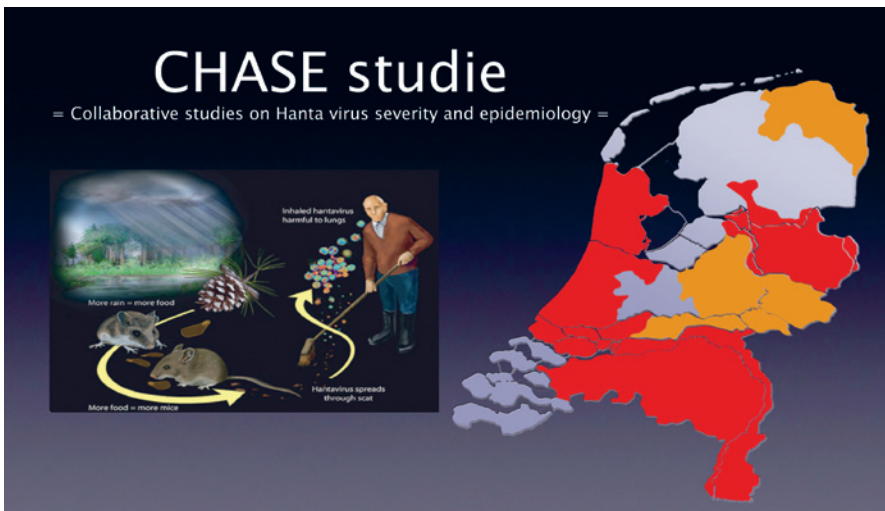
=Surabaya - Erasmus MC Study on Epidemiology, Diagnostics and pathogenesis of fever=

Indonesië China RGHI

The banner features three images: a group of people in a field, a group of people in a laboratory setting, and a stylized globe logo with blue and green lines.

Het SEMESTER-onderzoek is een samenwerking met de Airlanga universiteit in Surabaya. In dit onderzoek worden patiënten die zich met koorts in het ziekenhuis melden volgens vooraf gestandaardiseerde methoden ondervraagd en onderzocht en wordt laboratoriumonderzoek verricht. Doel van dit onderzoek is het achterhalen van die virale verwekkers die in Indonesië verantwoordelijk zijn voor de klinisch beelden van encefalitis, ontsteking van het hersenweefsel en hemorrhagische koorts. Op dit moment is dit beeld niet compleet, waardoor ook niet goed te bepalen is welke patiënten baat hebben bij behandeling met antibiotica of met antivirale middelen. Met de antwoorden kunnen we bepalen welke standaard diagnostische methoden het meest zinvol zijn om lokaal in te voeren en kunnen we de behandeling van patiënten verbeteren en het ontstaan en het beloop van de vaak ernstige infecties bestuderen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in een nauwe samenwerking tussen onderzoekers uit Indonesië en Nederland.

CHASE studie



Dengue is wereldwijd de belangrijkste door muskieten overdraagbare virusinfectie. Naast de door muskieten overdraagbare infecties is er een tweede belangrijke groep: dat zijn de infecties die via knaagdieren worden overgedragen op de mens, de rodent borne infectieziekten. Een van de infecties die wereldwijd, ook in Nederland, voorkomt is het Hanta-virus. Hanta-virus heeft zeer uiteenlopende verschijningsvormen, variërend van mild, reversibel tot zeer ernstige beelden met bloedingen en long, hart en nierschade die gepaard gaan met een hoge sterfte. Het

virus wordt via de ingedroogde ontlasting van knaagdieren, vooral muizen en ratten, overgebracht. Het betreft dus een zoonose. Helaas bestaat er geen effectieve antivirale behandeling en er is geen goed beschermend vaccin beschikbaar. In Nederland en met name in het grensgebied met Duitsland is Hanta-virus infectie een bekende infectie, met name de variant die gepaard gaat met hoge koorts en nierschade, maar die een volledig herstel kent. In de rest van Nederland is Hanta-virus infectie een grote onbekende. Marco Goeijenbier heeft in Nederland onderzocht of dat terecht is en of er wellicht in de gebieden waar hanta virus minder bekend is sprake is van onvolledige diagnostiek en daardoor onderrapportage. Dit blijkt inderdaad het geval. Ook in de overige delen van Nederland komt Hanta-virus infectie voor als oorzaak van koorts en nierschade. Dit onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met het Koninklijk Instituut voor de Tropen, het KIT, RIVM, de onderzoeksgroep van het Beijing Instituut voor microbiologie en epidemiologie en collegae in Zweden en Finland.

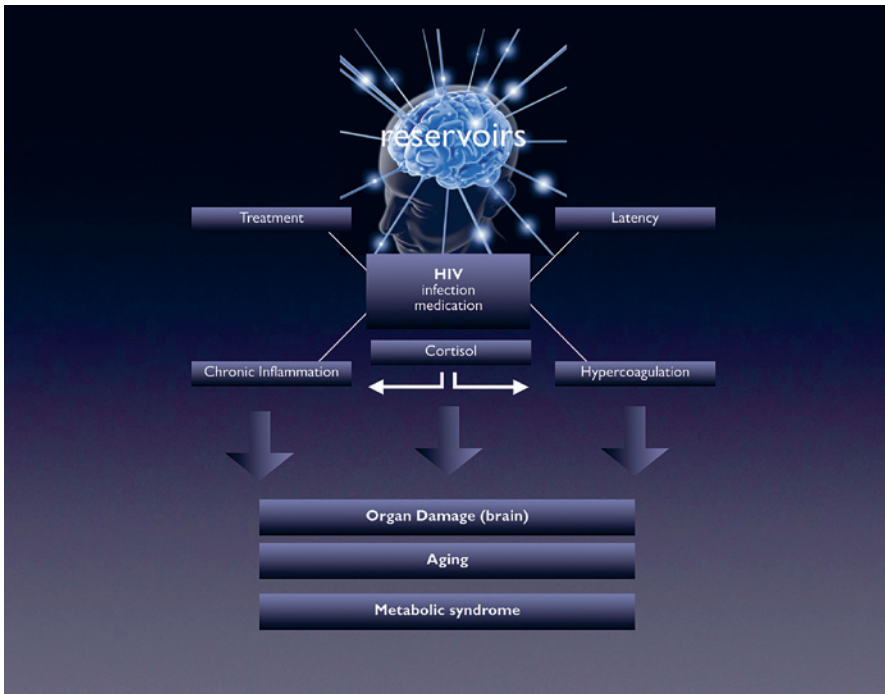
In het tweede deel van het CHASE onderzoek wordt gekeken naar de interactie van het Hanta-virus met de vaatwandcel. In dit model onderzoeken we, net zoals in het dengue onderzoek, de virulentie, ofwel het ziekmakend vermogen van verschillende virusstammen, en de rol bij het ontstaan van ernstige ziekte. Het uiteindelijke streven is te komen tot een gerichte interventie.

DECIDE studie Indonesië



Eerder sprak ik met u al uitgebreid over het Dengue onderzoek. Dit is een al jarenlang lopende onderzoeklijn in samenwerking met verschillende universiteiten in Indonesië: Semarang, Jakarta en Surabaya en recent ook Brazilië. Het onderzoek is een voortzetting van het dengue-onderzoek dat al sinds 1994 in Indonesië plaatsvindt, deels onder de vlag van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen, de KNAW en DIKTI, de zusterorganisatie in Indonesië. Verschillende onderzoekers uit Indonesië en Nederland zijn in de afgelopen 20 jaar op dit onderzoek gepromoveerd en werken ook nu aan deze onderzoeklijn.

TREVI studie



HIV infectie heeft in diverse populaties een diverse verschijningsvorm, een verschillende kleur. Die kleurverschillen zien we met name in het optreden van verschillende lange termijn gevolgen van HIV infectie in het algemeen en in het bijzonder bij het ontstaan van vaatschade.

Net als de hemorragische virale infecties heeft ook het HIV-virus invloed op de stollingscascade, maar dan precies in tegenovergestelde richting, HIV-infectie leidt niet tot bloedingen, maar tot een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van trombose. Dat kan leiden tot een trombosebeen, een longembolie, maar ook een herseninfarct of een hartinfarct. Deze relatie is in meerdere onderzoeken aangetoond, onder andere in eigen onderzoek van Eefje Jong die de relatie tussen HIV-infectie en het optreden van trombose onderzocht in een patiëntengroep in Nederland en een patiëntengroep in Zuid-Afrika. Eefje Jong toonde aan dat Hiv inderdaad leidt tot een procoagulante status, dus een verhoogde stollingsneiging, dat behandeling van Hiv met antiretrovirale middelen dit beeld verbetert, maar niet normaliseert. Dus ook patiënten met een goed gecontroleerde HIV-infectie hebben een verhoogde neiging tot bloedstolling en een licht verhoogd risico op het optreden van trombose. Deze onderzoeksresultaten kunnen voor patiënten van betekenis zijn en zouden dit mijns inziens ook moeten zijn. HIV kan worden aangemerkt als een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van trombo-embolische voorvallen en dat betekent dat patiënten met HIV-infectie en een doorgemaakt trombo-embolische voorval in aanmerking komen voor trombose profylaxe, ofwel: preventieve behandeling om problemen in de toekomst te voorkomen.

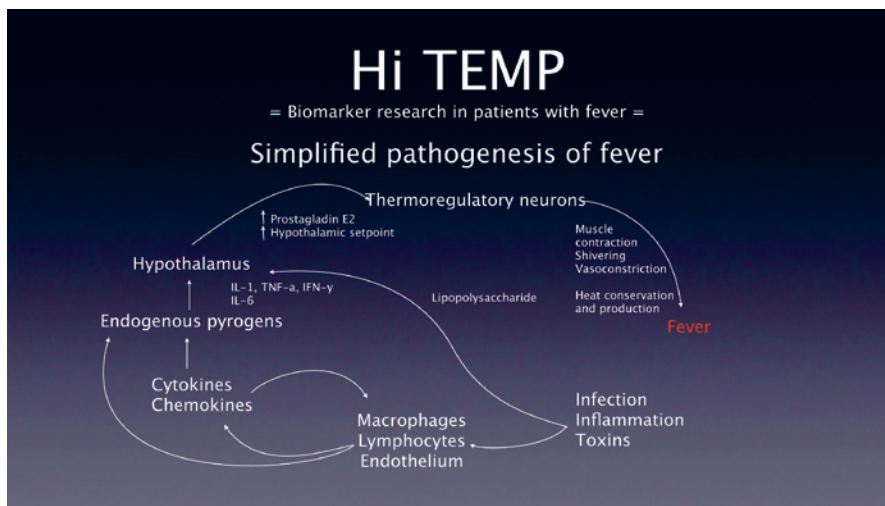
Dit eerste onderzoek is de aanleiding geweest voor het vervolgonderzoek waaraan Lennert van den Dries op dit moment werkt. Lennert bestudeert de relatie die het HIV-virus met de hersenen aangaat en onderzoekt dit in in zowel volwassenen als kinderen. Gebaseerd op de bevindingen die ik zojuist met u besprak is de hypothese dat het verhoogde risico op trombose bij HIV-infectie ook de oorzaak zou kunnen zijn van vaatschade en wellicht micro-infarcering, kleine bloedpropjes, in de hersenen. De hersenen vormen een reservoir waar het HIV-virus zich kan verschuilen. Mogelijk kan lang bestaande HIV-infectie hierdoor effecten op de hersenen hebben die in de klinische praktijk kunnen leiden tot bijvoorbeeld cognitieve functiestoornissen, zoals concentratieverlies. Dit kan vervolgens resulteren in moeilijker functioneren in sociale en werksituaties, en daarmee belangrijke gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven van mensen die leven met HIV. Vanzelfsprekend kan verlies van arbeidsvermogen ook negatieve economische effecten hebben. Al deze aspecten worden in het TREVI onderzoek onderzocht. Het onderzoek is opgezet, vanuit diverse afdelingen in het ErasmusMC in samenwerking met het kenniscentrum Chronische Ziekte en Arbeid van de Hogeschool Rotterdam, het Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, het iBMG en het Sophia kindziekenhuis. Samen met Lennert van den Dries werken Marlies Wagener en Stefanie van Opstal als onderzoekers aan dit project. Zo is het TREVI onderzoek een voorbeeld bij uitstek van translationeel onderzoek, van bench to bedside to society.

HIV en ooginfecties



**EYE DISEASES IN
HIV-INFECTED
INDIVIDUALS
IN RURAL
SOUTH AFRICA**

Een andere, minder bekende complicatie van Hiv-infectie is slechtiendheid of zelfs blindheid. In het begin van de HIV-epidemie was dit ook in Nederland een veelvoorkomende invaliderende complicatie van Hiv-infectie. Maar dankzij goede behandeling en vooral een goed gezondheidszorgsysteem is dit in Nederland een uiterst zeldzame complicatie geworden. Op het eerste gezicht klinkt het vreemd, maar deze complicatie kan een gevolg zijn van het succes van de behandeling. Ik zal u dat zo uitleggen. Samen met het Oogziekenhuis in Rotterdam en ANOVA, een lokale NGO werkzaam in het Mopani district in Zuid Afrika is een infrastructuur opgezet voor het verlenen van oogzorg aan patiënten met HIV-infectie: een infrastructuur die nog niet bestaat. In Zuid Afrika is vandaag voor de meeste patiënten met HIV-infectie behandeling met antiretrovirale therapie mogelijk en beschikbaar. Dat is een grote stap voorwaarts. Echter patiënten in Zuid-Afrika komen pas in een relatief vergevorderd stadium van de HIV-infectie onder zorg en behandeling, wanneer de afweer vaak al ernstig verminderd is. Ooginfecties zijn dan een groot probleem en juist wanneer effectieve HIV-behandeling gestart wordt en de afweer zich herstelt kan een sterke afweerreacties in het oog op gang komen die leidt tot schade met slechtiendheid en zelfs blindheid tot gevolg. In dit project wordt nu infrastructuur opgezet waarin adequate zorg en behandeling geboden kan worden. Daaraan gekoppeld wordt onderzoek gedaan naar het optreden en het beloop van de meest voorkomende ooginfecties bij patiënten met HIV infectie. Erik Schaftenaar, oogarts in opleiding en onderzoeker, werkt ter plaatse en voert het onderzoek uit.



Tenslotte het HI TEMP onderzoek. Moet de patiënt die zich met koorts op de spoedeisende hulp meldt, mogelijk ten gevolge van een infectie, behandeld worden met antibiotica?

Ondanks veel technische vooruitgang is deze ogenschijnlijk eenvoudige vraag voor de behandelend dokter vandaag de dag nog steeds moeilijk te beantwoorden. Hi-TEMP is een samenwerking tussen de afdelingen Viroscience, Inwendige Geneeskunde, Spoedeisende Geneeskunde, de afdeling Klinische Chemie en het Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, het iBMG van de Erasmus Universiteit. Yuri van der Does, onderzoekt in de setting van de spoedeisende hulp de toegevoegde waarde van pro calcitonine, een nieuwe bio marker, als voorspeller van infectie en met name ook als marker voor het maken van het onderscheid tussen infecties veroorzaakt door een bacterie of een andere verwekker, bijvoorbeeld een virus. Eerder onderzoek in de eerste lijn en op de intensive care heeft reeds aangetoond dat pro calcitonine een betrouwbare marker is als hulpmiddel bij het maken van een veilige keuze voor het wel/niet geven van antibiotica. Martijn de Kruijf en Maarten Limper onderzochten eerder de rol van verschillende bio markers, waaronder het pro calcitonine in verschillende patiëntenpopulaties en bij verschillende infecties in Nederland, Indonesië en het Caraïbisch gebied. Naast de waarde van het pro calcitonine wordt in de Hi-TEMP studie ook innovatief onderzoek gedaan naar mogelijke nieuwe bio markers voor de toekomst.

Indien de uitkomsten van dit bio marker-onderzoek pleiten voor de invoering van pro calcitonine is de verwachting dat dit zal leiden tot efficiëntere diagnostiek, terugdringing van onterecht antibioticumgebruik, daardoor kosten besparing en op grotere schaal voorkomen van antibiotica ongevoeligheid.

Met deze voorbeelden van lopend onderzoek hebben we kunnen kijken in de keuken van de EVI werkgroep. Naast de genoemde onderzoeken worden vanuit de werkgroep Exotische Virus Infecties door mijn collegae Byron Martina en Penelope Korake, projecten gecoördineerd op het gebied van Rabiës, Chikungunya en West Nile virus.

Het RGHI



Een belangrijk initiatief in Rotterdam is het Rotterdam Global Health Initiative [RGHI]. Het RGHI brengt nationale en internationale partijen binnen en buiten Rotterdam bijeen om zo nieuwe mogelijkheden voor een multidisciplinaire benadering te creëren, ook op het terrein van infectieziekten. Het SEMESTER onderzoek in China en Indonesië en het onderzoek naar oogziekten in Zuid Afrika, worden financieel door het RGHI ondersteund.

Leeropdracht en patiëntenzorg

Door het oog van de patiënt

De patiënt inspireert, intrigeert en fascineert. Alles begint met de patiënt: de patiënt komt bij de dokter en de patiënt heeft een verhaal, de patiënt zit met een kwaal, met een eigen waarheid. Als arts en als onderzoeker behoren we, volledig in de geest van Erasmus, open te staan voor het afwijkende. We blijven op zoek naar afwijkende patronen die wijzen op een nieuwe, meer omvattende, maar nog onbekende waarheid. Het afwijkende verhaal kan dat stukje cruciale informatie bevatten dat ons het nodige inzicht biedt om tot oplossingen voor grotere patiëntengroepen en populaties te komen. Elk individueel verhaal is de weerspiegeling van een uiterst boeiende interactie tussen ziekte, lichaam, geest en omgeving. Zo is de patiënt steeds opnieuw inspiratiebron.

Op de polikliniek infectieziekten in het Erasmus MC ontmoeten we patiënten met diverse infectieziekten-problematiek. De diversiteit aan infectieziekten, maar zeker ook de diverse etnische en culturele achtergronden van onze patiënten bieden een kleurrijk palet met afwijkende verhalen. Wat voor een patiënt uit Rotterdam een juiste keuze is, hoeft voor de patiënt die vijf jaar geleden uit Eritrea naar Nederland kwam niet per definitie ook de beste keuze te zijn. We moeten blijven openstaan voor de verschillen, het anders zijn.



Door het oog van de vaccinatie naald

Twee jaar geleden zijn we in het Erasmus MC gestart met een speciale vaccinatie- en reizigerspolikliniek voor de 'bijzondere' reiziger. Deze polikliniek is een samenwerking met de Travelclinic van het Havenziekenhuis. Op deze polikliniek wordt de in het Erasmus MC aanwezige kennis van bijzondere en exotische infectieziekten ten dienste gesteld aan de bijzondere patiëntenpopulatie zoals die in het Erasmus MC gezien wordt. Patiënten met complexe co-morbiditeit, patiënten met een gestoorde afweer door onderliggende ziekte of behandeling en jonge kinderen zoals die in het Sophia kindziekenhuis gezien worden. Een andere belangrijke groep betreft studenten die tijdens de studie een buitenland-stage afleggen. En vaak, wellicht bij voorkeur, vinden die stages plaats in verre tropische oorden waar exotische infecties endemisch zijn.

Vanuit de academische drie eenheid wordt op de polikliniek patiëntenzorg gecombineerd met wetenschappelijk onderzoek. Op de vaccinatie- en reizigerspolikliniek wordt onderzoek gedaan naar het risico op infectie en ziekte en belangrijk, onderzoek naar de effectiviteit van vaccinaties in deze bijzondere reizigers populaties.

Leeropdracht en onderwijs

Door het oog van de leermeester

Onderwijs is kennis overbrengen, kennis doorgeven, maar tegelijk ook ontvangen, onderwijs is interactie is interactief.



Het veld van de exotische virale infectieziekten is in beweging, voortdurend in beweging. Het onderwijsaanbod dat het veld van exotische virale infectieziekten bestrijkt neemt toe binnen het curriculaire, maar ook het buiten-curriculaire onderwijs. Enkele voorbeelden zijn de Minor tropische infectieziekten, de door stichting STOLA georganiseerde voorbereiding voor studenten die naar het buitenland gaan, de NIHES cursus infectieziekten in lageloonlanden en de masteropleiding Infection and Immunity, onderwijs voor fellows infectieziekten, opleidingsassistenten microbiologie, huisartsen [allemaal beestjes], specialisten, de LCR basisopleiding en nascholing carrousel voor de vaccinatie en reizigersadvisering die we in samenwerking met de NSPOH in het Erasmus MC organiseren.

Een toenemend aantal studenten brengt een deel van de studietijd voor studie of stage door in het buitenland, waarmee ook de vraag naar kennis en informatie over infectieziekten en in het bijzonder de exotische virusinfecties toeneemt. Vanuit EVI worden regelmatig studenten begeleid in de voorbereiding en de uitvoer van een klinische of wetenschappelijke stage in het buitenland. Op deze manier is het onderwijs onlosmakelijk verbonden met de patiëntenzorg en het onderzoek.

Tenslotte wil ik graag mijn aanstelling als visiting professor aan de Airlangga Universiteit in Surabaya benoemen. Door het contact met de studenten in Indonesië is op die manier ook in Indonesië de verbinding tussen onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg gelegd.

Leeropdracht en publiekscommunicatie

Door het oog van de Viruskenner

Een bijzonder initiatief is het project Viruskenner met de slogan 'kennis als antivirus'. Begonnen als een initiatief waar dokters, soms samen met een patiënt, scholen bezoeken om kleinschalig, heel direct voorlichting te geven over infectieziekten. Zonder die kleinschaligheid uit het oog te verliezen heeft dit project zich inmiddels als een olievlek uitgebreid. In 2013 hebben 500 scholieren van in totaal acht lagere en middelbare scholen in Noord en Zuid Holland aan het viruskenner-project deelgenomen met een kick off en afsluitende dag in het Erasmus MC.

De eindresultaten zijn verrassend: scholieren, begeleid door een groep enthousiaste jonge dokters en wetenschappers, verwerven informatie en kennis over infectieziekten en verpakken die kennis in een originele en pakkende vorm. Zij verspreiden de verworven kennis als het ware als een virus, met het doel leeftijdgenoten te bereiken en voor te lichten. Bij het vergaren en verspreiden van die kennis en het contact met jonge dokters en wetenschappers komen scholieren op een aansprekende manier in aanraking met de wereld van gezondheid en ziekte en de wereld van wetenschap. Net zoals virussen dat doen, reikt ook viruskenner over grenzen en in dit schooljaar zal viruskenner ook op een lagere school in Suriname van start gaan.

VIRUS KENNER



Leeropdracht en maatschappij en toekomst

In de afgelopen 45 minuten heb ik u meegenomen in de magische wereld van de exotische virusinfecties. Het begon met een patiënt met koorts en vlekjes, met afwijkende vlekjes en met een afwijkend ziekteverloop. De patiënt was uniek, was anders.

Leeropdracht Maatschappij en Toekomst



Centraal in de leeropdracht staat de drie-eenheid binnen de academische setting: patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek, met de patiëntenzorg als uitgangspunt en de samenhang met onderwijs en onderzoek in Nederland en in het buitenland, met onderzoekers van verschillende continenten, vanuit diverse disciplines, die samenwerken en elkaar versterken. Met onderwijs aan scholieren, studenten en professionals en communicatie met patiënten en het publiek - het volledige spectrum.

De maatschappelijke inbedding van de leerstoel zie ik als een bijzondere opdracht, waaraan ik graag invulling wil geven vanuit de voor mij vanzelfsprekende samenhang tussen wetenschap, kunst, cultuur en religie. Juist daar waar deze werelden soms met elkaar op gespannen voet lijken te staan ligt voor mij de uitdaging de verbinding te leggen. Vanuit die achtergrond en overtuiging komen vragen op, worden onderzoeksvragen geformuleerd en zijn de stappen die ik zet ingebed. Hierin ligt waarschijnlijk ook de voorkeur voor de bredere multidisciplinaire benadering binnen de verschillende projecten.

Dankwoord

Tenslotte kom ik bij het dankwoord.

In het kort;
dank aan hen die ik tegenkwam en ook werkelijk ontmoette en die zo richting gaven en geven aan mijn levensloop.

En in iets meer woorden;
dank aan patiënten, collegae, studenten, promovendi.

Het vertrouwen dat patiënten mij gaven bij het delen van hun verhalen, van hun kwalen. Patiënten die mij inspireren en voeden, de menselijke toets. Ik ben blij dat enkelen van hen hier vandaag aanwezig zijn.

Dank ook aan alle patiënten die deelnamen aan een van de onderzoeken en daarin hun vertrouwen gaven aan de onderzoeksgroep.

Het opleiden, begeleiden en samenwerken van en met een jonge generatie dokters en wetenschappers is een groot voorrecht. De eerste door mij begeleide onderzoekers zijn inmiddels uitgewaaid en hebben een plaats in het werkveld gevonden, zowel in Nederland als in het buitenland.

Het is mij een eer om de komende jaren, onder het toezien van Desiderius Erasmus, bij te mogen dragen aan de ontwikkeling van het Erasmus MC als expertisecentrum voor patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek in het veld van de virologie en in het bijzonder de exotische virusinfecties.

Een bijzonder woord van dank aan de decaan van het Erasmus MC Prof Jaap Verwey en in het bijzonder ook de voormalige decaan van het Erasmus MC Professor Huib Pols. Professor Ab Osterhaus, beste Ab, onze wegen kruisen al sinds de start van mijn promotieonderzoek in 1994, en ons contact werd steeds opnieuw versterkt, toen ik in 2009 een vaste dag in de week op de virologie kwam werken en bij mijn volledige aanstelling in 2011. Beste Huib, beste Ab dank voor het vertrouwen dat blijkt uit het instellen van deze leerstoel.

Byron Martina, samen en ieder vanuit onze eigen invalshoek sturen we de Exotica-groep aan en samen hebben we een mooi en kleurrijk palet aan projecten, samenwerkingsverbanden en bovenal een groep talentvolle, reislustige, jonge onderzoekers.

Mijn opleiders wijlen Professor Johan Vreeken, Professor Peter Speelman en Professor Dees Brandjes die ieder op belangrijke kruispunten in mijn carrière hun vertrouwen gaven en uitspraken.

Mijn promotores, Professor Jos van der Meer en Professor Robert Djokomoeljanto en mijn copromotor Professor Wil Dolmans.



Mijn vader, inspirator en moeder, stille wateren diepe gronden. Schoonouders Greet, Jeanne, Ger; bakens op de zee. Mijn zusje Desiree, ook onzichtbaar altijd aanwezig. Valéry de danser, Steven de psycholoog, Daniel de architect, Camiel de filosoof, Loek de artiest. Alice mijn eerste grote liefde, Inez mijn grote eerste liefde, of andersom!

Occasio mihi fertur
- de gelegenheid werd me gegeven -

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6415-3

