

"Kinderen en microben: een pas de deux"



Dr. R. de Groot

*Erasmus*

Erasmus Universiteit Rotterdam

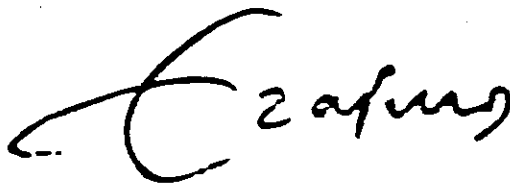
MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 1367

**"Kinderen en microben: een pas de deux"**

Dr. R. de Groot

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. de Groot', with a large, stylized initial 'R'.

Erasmus Universiteit Rotterdam

---

Deze uitgave is mede mogelijk gemaakt  
door een bijdrage van:

- Abbott B.V.
  - Amgen B.V.
  - Bayer B.V.
  - Biosource Nederland B.V.
  - Boehringer Ingelheim B.V.
  - Bristol-Myers Squibb B.V.
  - Glaxo Wellcome B.V.
  - Janssen-Cilag B.V.
  - Octapharma International Services B.V.
  - Pfizer B.V.
  - Zeneca Farma
-

---

## **“Kinderen en microben: een pas de deux”**

Rede uitgesproken op 5 februari 1999  
ter gelegenheid van de benoeming tot  
bijzonder hoogleraar in de Kindergeneeskunde,  
in het bijzonder infectieziekten en de  
immunologische aspecten daarvan,  
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam  
door Dr. R. de Groot

---

## Inleiding

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, zeer gewaardeerde familieleden, vrienden en collegae.

Wellicht zult u zich bij het lezen van de titel van mijn inaugurele rede en na het zien van het openingsfragment van de Royal Ballet School afgevraagd hebben wat het verband is tussen “kinderen en microben” enerzijds en een “pas de deux” anderzijds. Immers, een “pas de deux” is een ballet, waarin twee dansers onder regie van een choreograaf artistiek vorm geven aan een relatie, terwijl infectieziekten en stoornissen in het afweersysteem van kinderen het alledaagse vakgebied vormen van de kinderarts-infectioloog.

Alhoewel er bij een eerste reflectie géén overeenkomsten lijken te bestaan tussen het puur artistieke beroep van balletdanser en dat van kinderarts-infectioloog, blijkt deze opvatting bij nader inzien niet geheel juist te zijn. Voor beide professies is immers een lange training noodzakelijk om de theoretische kennis en de technische aspecten te leren beheersen. Maar daarnaast is tevens in beide gevallen de voorbeeldfunctie van leermeesters essentieel voor het niveau waarop het vak vorm gegeven kan worden. Bij de danser speelt de balletdocent of choreograaf een belangrijke rol bij het te bereiken artistieke niveau, terwijl bij de kinderarts de leermeester/opleider of andere personen in de omgeving de vorming vaak blijvend beïnvloeden. In beide disciplines wordt de kwaliteit van de beroepsuitoefening uiteindelijk niét alleen bepaald door het niveau van kennis of de mate van technische perfectie, maar veelal ook door het vermogen creatief te werken en te communiceren binnen een professionele en/of vriendschappelijke relatie met andere personen. Het is juist op dit laatste terrein dat de geneeskunst en de schone kunsten, i.c. het ballet, sterk op elkaar gelijken. In een recent artikel van Jan Molenaar, emeritus hoogleraar kinderchirurgie van deze universiteit, werd terecht onderstreept, dat de leermeester – gezelschap relatie in dit opzicht óók in de huidige tijd nog steeds een essentieel element uitmaakt van het vormingsproces, dat noodzakelijk is voor een goede uitoefening van de geneeskunst.

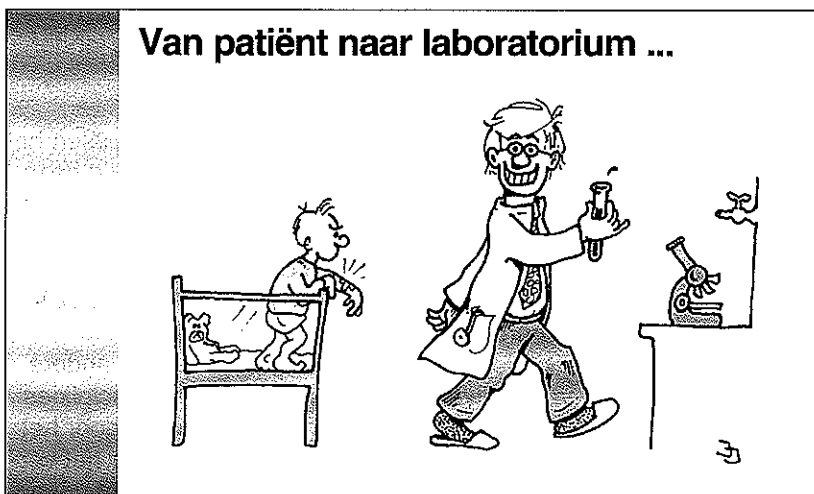
In de komende 45 minuten zal ik de “pas de deux” gebruiken als een symbool van samenwerking, samenwerking tussen leermeester en gezelschap, samenwerking tussen kinderarts, patiënt en ouders, samenwerking tussen kinderartsen onderling en samenwerking tussen de kinderarts-onderzoeker en zijn partners in het medisch onderzoek. In meer overdrachtelijke zin zal ik de dans ook gebruiken als illustratie van de interactie tussen kinderen, micro-organismen en omgevingsfactoren.

Het was reeds in de tijd van Desiderius Erasmus, naamgever van mijn oude school en pas veel later van onze universiteit, gebruikelijk dat professoren redevoeringen

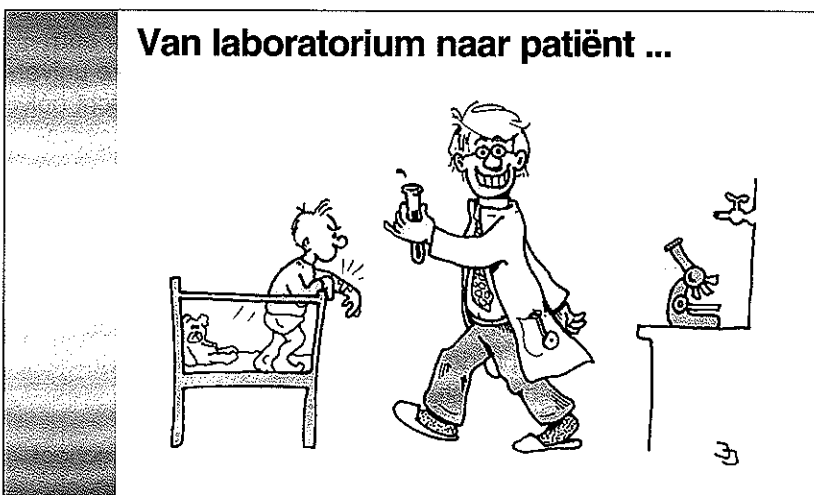
---

uitspraken waarin zij de lof zongen over een wetenschapsgebied. Vaak was de doelstelling van oraties, zoals de in 1518 door Erasmus uitgesproken rede, de student te helpen bij het maken van een keuze voor één van de 3 hogere faculteiten, te weten: godgeleerdheid, rechtsgeleerdheid of geneeskunde. Overigens waren theorie en praktijk ook in de 16<sup>e</sup> eeuw vaak niet met elkaar in overeenstemming zoals moge blijken uit het gegeven dat Erasmus ondanks zijn "Lof der Geneeskunde" persoonlijk een groot wantrouwen koesterde tegen artsen en voor zijn eigen herstel het liefst op "huismiddelen" teruggreep.

De doelstelling van mijn inaugurele rede is om u, studenten en andere gewaardeerde toehoorders, te overtuigen, dat het vakgebied Kindergeneeskunde en in het bijzonder de infectie- en immuunziekten het mooiste is, dat er bestaat en u te laten zien hoe zeer zorg voor het zieke kind, onderwijs, opleiding en onderzoek een integraal deel uitmaken van mijn dagelijkse werkzaamheden en aansluiten bij de centrale missie van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, getiteld "Van patiënt naar laboratorium en vice versa".



Afb. 1



Afb. 2

---

## Professionele ontwikkeling: een "pas de deux" tussen leermeester en gezelschap

In het voorgaande heb ik aangegeven hoeveel waarde ik toeken aan de voorbeeldrol van de leermeester bij de persoonlijke groei en ontwikkeling van de medicus. Misschien wel door het toeval ben ik tijdens mijn professionele loopbaan sterk beïnvloed door een "pas de deux" met een aantal bijzondere medici en personen met een ander beroep. De ontwikkeling van mijn visie op de Kindergeneeskunde en op het terrein van de infectie- en immuunziekten is mede vorm gegeven door deze leermeesters. Laat ik daarom met u teruggaan in de tijd om duidelijk te maken welke bijdrage zij geleverd hebben aan mijn professionele ontwikkeling.

In het vierde studiejaar ontmoette ik voor het eerst mijn latere leermeester Henk Visser. Zijn colleges, die vrijwel altijd vergezeld gingen van een patiëntendemonstratie, zijn aandacht voor de wetenschappelijke basis van het vakgebied en de voortreffelijke kwaliteit van zijn onderwijs brachten mij tot het besluit te gaan specialiseren in de Kindergeneeskunde. Na mijn afstuderen werkte ik in het kader van de opleiding tot tropenarts 2 jaar als arts-assistent chirurgie in Breda. Ik kijk met grote dankbaarheid terug naar mijn opleiding door Willem van Remortel, die door zijn toewijding aan het beroep door patiënten en staf op handen gedragen werd. De opleiding tot tropenarts werd afgesloten met de Tropencursus in het Koninklijk Instituut voor de Tropen in Amsterdam. Mijn interesse in de infectieziekten werd hier gestimuleerd door de boeiende colleges over Tropische Geneeskunde van de internisten Zuidema en De Geus. Samen met mijn echtgenote Valerie vertrok ik in februari 1977 naar Nigeria om als algemeen arts te werken in een missie-ziekenhuis.

Wij hebben daar gedurende bijna 3 jaar een prachtige tijd gehad, waarin wij met alle aspecten van de geneeskunde in een ontwikkelingsland ervaring hebben mogen opdoen. Geneeskunde in de tropen bestond toen en ook nu nog voor een belangrijk deel uit zorg voor kinderen met infectieziekten zoals malaria, mazelen, tetanus, ernstige luchtweg- en maagdarminfecties, tuberculose en hersenvliesontsteking. De basis voor mijn latere keuze voor subspecialisatie in de infectieziekten is in deze periode gelegd evenals mijn overtuiging dat preventie van infectieziekten door middel van vaccinatie behoort tot de kern van het werk van de kinderarts. Ik kom hier in het vervolg van mijn oratie nog op terug.

Gedurende de periode in Nigeria was mijn grootste steun en toeverlaat Sr. Nuala McClosky, die als verpleegkundig directeur en hoofd van de vroedvrouwen-opleiding van mijn ziekenhuis verantwoordelijk was voor alle organisatorische zaken. Sr. Nuala is voor mij nog steeds een inspirerend voorbeeld van toewijding aan de medemens. Thank you for being with us today, Nuala.

Na terugkeer in Nederland volgde in de periode 1979 tot 1983 de opleiding tot kinderarts in het Sophia Kinderziekenhuis onder leiding van Visser. De door Visser vormgegeven visie, dat wetenschappelijk onderzoek, onderwijs en opleiding, náást de zorg

---

---

voor het zieke kind, kerntaken zijn van de academisch werkzame kinderarts, is van grote invloed geweest op mijn keuze de subspecialisatie voor kinderarts-infectioloog te combineren met een opleiding voor klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Toen ik in 1985, via een beurs van de Sophia Stichting, de mogelijkheid kreeg om deze training te volgen, vertrok ik naar Seattle, waar ik 3 jaar zou werken onder leiding van mijn mentor en vriend Arnold Smith. Smith is één van de weinige clinici, ook in de Verenigde Staten, die in staat zijn in een multidisciplinair samenwerkingsverband vorm te geven aan een opleiding tot arts-onderzoeker en kinderarts-infectioloog. Mijn "pas de deux" met hem is voor mij van onschatbare waarde geweest. Alhoewel u kunt zien, dat mijn collega's in het laboratorium niet altijd onder de indruk waren van de zorgvuldigheid waarmee de experimenten uitgevoerd werden, heb ik tijdens de periode in Seattle toch onder leiding van Smith de basis gelegd voor mijn proefschrift over "antibiotische resistentie in *Haemophilus influenzae*".

Bij terugkeer in Nederland in 1988 werd onder leiding van Herman Neijens en later tezamen met Nico Hartwig een bijzonder multidisciplinair samenwerkingsverband opgebouwd rondom zorg, onderwijs en onderzoek bij kinderen met infectie- en immuunziekten. Dit leidt mij tot het volgende punt in mijn voordracht nl. een bespreking van de relatie tussen kinderen en micro-organismen.



---

## Kinderen en microben: een "pas de deux"

Alvorens dit te doen wil ik u aan de hand van een aantal citaten uit een boek van de bioloog en paleontoloog Stephen Gould duidelijk maken, dat niét de mens maar de bacterie de dominante leefvorm op aarde was, is en altijd zal blijven. Beschouwt u de volgende feiten. Bacteriën waren reeds 3,5 miljard jaar geleden aanwezig terwijl de eerste gegevens over multicellulaire organismen, waaronder de mens, dateren uit een periode van slechts 580 miljoen jaar terug. Bij het opstellen van een stamboom van de evolutie van het leven ziet u hier twee grote domeinen van ééncellige micro-organismen, de bacteriën en de archaea, terwijl alle méércellig leven slechts één domein deelt. Dieren, planten en gisten vormen slechts een klein takje aan deze evolutionaire boom. Bacteriën worden bovendien in iedere biotoop en bij extreme temperaturen in enorme aantallen aangetroffen. Óók de mens bestaat voor een belangrijk deel uit bacteriën. Ongeveer 10% van het droge lichaamsgewicht van u en mij wordt gevormd door bacteriën zonder welke wij bijvoorbeeld niet in staat zijn ons voedsel te verteren. U dient zich dus te realiseren dat, als ik praat over een "pas de deux" tussen micro-organismen en kinderen, dit merendeels een voor beiden gunstig samenspel betreft. Dié micro-organismen, die ziekten veroorzaken bij kind en volwassene vormen slechts een miniem deel van de immense groep van bacteriën.

Infecties door bacteriën en virussen vormden tot aan de jaren vijftig in de gehele wereld de belangrijkste oorzaak van ziekte en overlijden op de kinderleeftijd. Alhoewel er door de verbeterde sociaal-economische omstandigheden reeds vanaf het begin van deze eeuw in de Verenigde Staten en West-Europa een vermindering gezien werd in het aantal patiënten met besmettelijke ziekten, werd het optimisme over het onder controle brengen van infecties pas echt versterkt door het succes van vaccins tegen kinderziekten zoals difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, bof, mazelen en rode hond. In de jaren zeventig kon na een wereldwijde campagne gemeld worden, dat voor het eerst in de geschiedenis van de mensheid een infectieziekte - in dit geval de pokken - volledig uitgeroeid was door middel van vaccinaties. Weinigen van u zullen zich nog herinneren dat tot in de jaren vijftig miljoenen kinderen jaarlijks overleden ten gevolge van deze ziekte.

De geweldige ontwikkelingen op het gebied van behandeling en preventie van infectieziekten leidden in de jaren zeventig in de westerse wereld tot de achteraf onjuiste opvatting dat infectieziekten onder controle gebracht waren. Door de wereldwijde AIDS-epidemie werd in de jaren tachtig de interesse voor infectieziekten weer gestimuleerd, maar pas in het laatste decennium werd volledig duidelijk dat infectieziekten niet alleen in ontwikkelingslanden maar ook in de westerse wereld een blijvende ernstige bedreiging vormen voor de volksgezondheid. Het zijn, met uitzondering van AIDS, niet de volwassenen, maar met name de kinderen die het meest getroffen worden.

Zoals u hier ziet zijn vier van de tien belangrijkste oorzaken van overlijden in 1990 het gevolg van infectieziekten, terwijl dit naar verwachting in 2020, zoals hier getoond, niet veel verbeterd zal zijn, omdat bijvoorbeeld effectieve vaccins tegen tuberculose en tegen HIV-infecties nog lang niet binnen ons bereik zijn. Dit betekent dat wij ook in de komende decennia geconfronteerd zullen worden met het jaarlijks overlijden, met name in ontwikkelingslanden, van miljoenen kinderen ten gevolge van infectieziekten. Merendeels betreft het ziekten die door betere voeding, betere hygiëne, betere sociaal-economische omstandigheden en betere medische zorg voor een deel voorkomen of genezen zouden kunnen worden. Eenieder van ons in dit welvarende land dient zich af te vragen wat zijn persoonlijke verantwoordelijkheid in deze tragedie is.

Afb. 3

Oorzaken van overlijden (± 50 miljoen/jaar)	Miljoen
Hart- en vaatziekten	6,3
Hersenbloedingen	4,4
Lagere luchtweginfecties	4,3
Diarree	2,9
Aangeboren afwijkingen	2,4
Chronische obstructieve longziekte	2,2
Tuberculose (exclusief HIV seropositief)	2,0
Mazelen	1,1
Verkeersongevallen	1,0
Longkanker	0,9

Maar, dames en heren, ook in de westerse wereld is in de jaren '90 sprake van een revival van de infectieziekten. In 1992 werd door een commissie van het United States Institute of Medicine onder leiding van Joshua Lederberg een rapport uitgebracht naar aanleiding van het optreden van een groot aantal infecties veroorzaakt door voorheen onbekende micro-organismen waarvan ik u hier op een tweetal dia's een aantal toon. (afb. 4 en 5)

Ik wil u erop wijzen, dat dit geen zeldzame aandoeningen zijn en dat mijn collega's en ik tijdens onze dagelijkse consultaties in het Sophia Kinderziekenhuis met grote regelmaat infecties zoals kattenkrabziekte, ziekte van Lyme, darminfecties door Campylobacter, haemolytisch uremisch syndroom en toxisch shock syndroom diagnostiseren en behandelen.

In het verslag van Lederberg werd tevens aandacht gevraagd voor een tweetal andere ontwikkelingen nl. de terugkeer van ziekten die voorheen in Europa en de Verenig-

Zoals u hier ziet zijn vier van de tien belangrijkste oorzaken van overlijden in 1990 het gevolg van infectieziekten, terwijl dit naar verwachting in 2020, zoals hier getoond, niet veel verbeterd zal zijn, omdat bijvoorbeeld effectieve vaccins tegen tuberculose en tegen HIV-infecties nog lang niet binnen ons bereik zijn. Dit betekent dat wij ook in de komende decennia geconfronteerd zullen worden met het jaarlijks overlijden, met name in ontwikkelingslanden, van miljoenen kinderen ten gevolge van infectieziekten. Merendeels betreft het ziekten die door betere voeding, betere hygiëne, betere sociaal-economische omstandigheden en betere medische zorg voor een deel voorkomen of genezen zouden kunnen worden. Eenieder van ons in dit welvarende land dient zich af te vragen wat zijn persoonlijke verantwoordelijkheid in deze tragedie is.

Afb. 3

Oorzaken van overlijden (± 50 miljoen/jaar)	Miljoen
Hart- en vaatziekten	6,3
Hersensbloedingen	4,4
Lagere luchtweginfecties	4,3
Diarree	2,9
Aangeboren afwijkingen	2,4
Chronische obstructieve longziekte	2,2
Tuberculose (exclusief HIV seropositief)	2,0
Mazelen	1,1
Verkeersongevallen	1,0
Longkanker	0,9

Maar, dames en heren, ook in de westerse wereld is in de jaren '90 sprake van een revival van de infectieziekten. In 1992 werd door een commissie van het United States Institute of Medicine onder leiding van Joshua Lederberg een rapport uitgebracht naar aanleiding van het optreden van een groot aantal infecties veroorzaakt door voorheen onbekende micro-organismen waarvan ik u hier op een tweetal dia's een aantal toon. (afb. 4 en 5)

Ik wil u erop wijzen, dat dit geen zeldzame aandoeningen zijn en dat mijn collega's en ik tijdens onze dagelijkse consultaties in het Sophia Kinderziekenhuis met grote regelmaat infecties zoals kattenkrabziekte, ziekte van Lyme, darminfecties door *Campylobacter*, haemolytisch uremisch syndroom en toxisch shock syndroom diagnosticeren en behandelen.

In het verslag van Lederberg werd tevens aandacht gevraagd voor een tweetal andere ontwikkelingen nl. de terugkeer van ziekten die voorheen in Europa en de Verenig-

## Nieuwe infectieziekten (I)

### ■ Microben

- ◆ Bartonella
- ◆ Borrelia Burgdorferi
- ◆ Campylobacter sp.
- ◆ Chlamydia pneumon.
- ◆ Cryptosporidium
- ◆ Ebola virus
- ◆ E. Coli O 157:H7

### ■ Ziekte

- ◆ Kattekrabziekte
- ◆ Ziekte van Lyme
- ◆ Diarree
- ◆ Longontsteking
- ◆ Diarree
- ◆ Hemorrhagische koorts
- ◆ HUS

Afb. 4

Afb. 5

## Nieuwe infectieziekten (II)

### ■ Microben

- ◆ Hantavirus
- ◆ Hepatitis C, D, E
- ◆ Herpes virus 6,7
- ◆ Herpes virus 8
- ◆ Legionella pneum.
- ◆ Microsporidium
- ◆ Stafylokok/Streptokok

### ■ Ziekte

- ◆ ARDS
- ◆ Leverontsteking
- ◆ Koortsstuipen, 5e ziekte
- ◆ Kaposi sarcoom
- ◆ Longontsteking
- ◆ Diarree
- ◆ Toxic Shock Syndroom

de Staten onder controle leken zoals tuberculose en malaria en het op grote schaal optreden van antimicrobiële resistentie bij virussen en bacteriën. Belangrijk is in dit verband b.v. de snelle verspreiding van penicilline-resistentie in pneumokokken, een mondiaal probleem met grote consequenties voor de behandeling van zeer frequent voorkomende kinderziekten zoals middenoorontsteking, longontsteking, hersenvliesontsteking en sepsis. Echter ook bij veel andere bacteriën, bij het AIDS-virus, bij malaria en zelfs bij gist- en schimmelinfecties wordt de behandeling in toenemende mate gecompliceerd door het optreden van resistentie.

Binnen de afdeling Kindergeneeskunde van een Universitair Kinderziekenhuis zoals het SKZ worden ook steeds vaker infecties gediagnostiseerd met micro-organismen, die men vroeger als nauwelijks ziekmakend beschouwde. Deze ontwikkeling hangt samen met het grote aantal kinderen met een verminderde functie van het afweersysteem zoals premature pasgeborenen, intensive care patiënten, kinderen met een orgaantransplantatie, kankerpatiënten met intensieve chemotherapie, kinderen met een aangeboren stoornis in het afweersysteem en kinderen met AIDS.

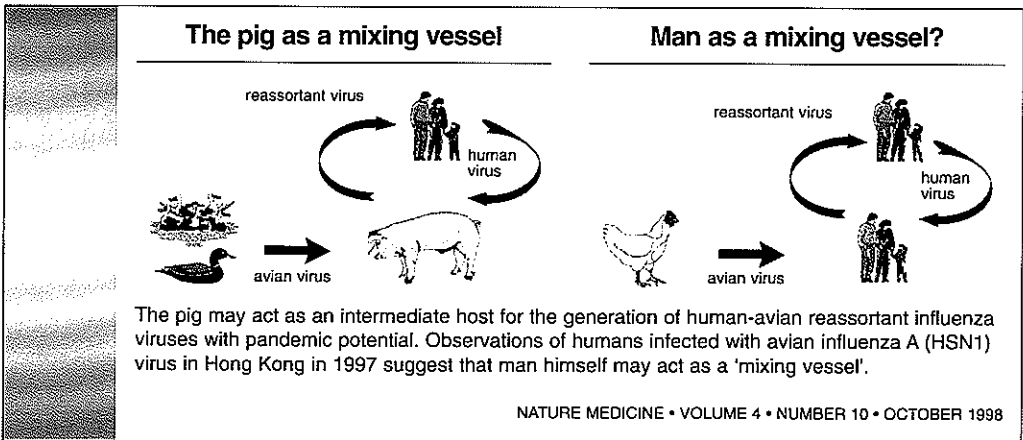
Wat zijn nu de redenen voor deze plotselinge toename in het aantal nieuwe infectieziekten en de revival van een aantal reeds lang bekende infecties? Enerzijds is door

de geweldige ontwikkelingen op het gebied van de bacteriologie en de virologie, het vermogen om nieuwe virussen en bacteriën te detecteren sterk toegenomen. Hierdoor is bij vele voorheen niet goed gedefinieerde infectieziekten recent een verwekker aangetoond. Anderzijds is er ook sprake van een versnelling in de evolutie van bepaalde soorten virussen.

Door de hoge snelheid waarmee deze micro-organismen hun erfelijk materiaal kunnen veranderen zal het aantal nieuwe virale infecties bij mens en dier in de komende decennia waarschijnlijk snel blijven groeien. Maar ook reeds lang bekende virussen zoals het influenzavirus - bij u allen bekend als "griepvirus" - hebben het vermogen constant hun erfelijk materiaal te veranderen.

In een recent artikel uit de groep van Ab Osterhaus, hoogleraar medische virologie aan deze faculteit, wordt - zoals u kunt zien - duidelijk gemaakt, dat bij eenden of kippen voorkomende influenzavirussen al dan niet via het varken als tussengastheer erfelijk materiaal kunnen uitwisselen met bij de mens voorkomende influenzavirussen. Hierbij ontstaat dan een nieuw virus met een veel groter vermogen ziekte te veroorzaken.

Afb. 6



Een dergelijke situatie heeft in 1997 in Hong Kong geleid tot het overlijden van een aantal kinderen en volwassenen, waarna besloten is tot massale slachting van vele miljoenen stuks pluimvee in Hong Kong en zuidelijk China.

Osterhaus en anderen hebben er naar aanleiding van de gevallen van infecties in Hong Kong op gewezen, dat een nieuwe pandemie van influenza zoals die uit 1918, die wereldwijd vele miljoenen kinderen en volwassenen het leven gekost heeft, ook nu nog tot de reële mogelijkheden behoort. Dit is overigens slechts één van de vele voorbeelden van het enorme belang van uitwisseling van micro-organismen tussen mens en dier. Ik wijs u in dit verband b.v. ook op het grote aantal bacteriën uit de veterinaire industrie, die de gezondheid van mens en dier bedreigen.

Het optreden en de verspreiding van nieuwe en reeds bekende infecties wordt mede bepaald door een groot aantal sterk wisselende omgevingsfactoren. Voorbeelden zijn de snelle bevolkingsgroei, veranderingen in seksueel gedrag, veranderingen in de

---

landbouw en in de voedingsindustrie, urbanisatie, de toename van het internationale transport van mensen en dieren en klimatologische veranderingen. Tenslotte speelt de toename van de bio-industrie, waarbij door het dicht bij elkaar opgroeien van grote aantallen dieren enerzijds de vatbaarheid voor infecties vergroot wordt en anderzijds bij infecties ook snellere verspreiding mogelijk is, ook een grote rol.

Dames en heren, ik heb u in het voorgaande duidelijk gemaakt, dat de “pas de deux” tussen kinderen en microben mede beïnvloed wordt door een derde sterk wisselende factor, namelijk omgevingsinvloeden. Ik heb u tevens laten zien, dat er een grote variabiliteit bestaat tussen micro-organismen onderling, die resulteert in verschillen in ziekmakend vermogen. Echter, de gevoeligheid van het kind voor en de ernst van het beloop van infectieziekten worden ook bepaald door verschillen in het erfelijke materiaal. Kortom, het ontstaan, het beloop en de gevolgen van infectieziekten komen tot stand door een uiterst complexe interactie tussen variabele omgevingsfactoren, verschillen binnen micro-organismen leidend tot verschillen in ziekmakend vermogen en verschillen in het afweersysteem tussen kinderen onderling.

Ik zou met u op dit moment verder kunnen spreken over de geweldige ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire genetica, de celbiologie en de immunologie en de betekenis hiervan voor de kennis van infectieziekten of over de enorme impact van het volledig ophelderen van meer dan 20 bacteriële genoom sequenties, waarvan u hier één voorbeeld ziet, of over de laatste ontwikkelingen op het gebied van cellulaire microbiologie, een nieuwe discipline die zich bezig houdt met de interactie tussen bacteriën en hun producten enerzijds en cellen van de mens anderzijds. Toch heb ik besloten dit niet te doen, omdat ik als kinderarts-infectioloog mijn inspiratie vind in de zorg voor de patiënt en in het daarmee samenhangende patiënt- en ziekte-gerelateerde onderzoek, terwijl het moleculaire onderzoek meer het expertisegebied is van mijn partners in het laboratorium van de afdeling Kindergeneeskunde en van andere afdelingen aan deze faculteit. Ik neem u nu dan ook mee naar het Sophia Kinderziekenhuis om u een indruk te geven van de organisatie van zorg en onderwijs op het gebied van de infectie- en immuunziekten bij kinderen.

---

## De kinderarts-infectioloog en zijn samenwerkingspartners: een "pas de deux"

Tot dusver heb ik u duidelijk proberen te maken hoe breed het vakgebied is van de kinderarts-infectioloog. Het zou naar mijn mening echter volledig onjuist zijn, indien u hieruit zou afleiden dat infectieziekten bij kinderen het exclusieve terrein vormen van de kinderarts-infectioloog. Immers, de algemeen kinderarts, de neonatoloog, de intensive care arts en vele subspecialismen binnen de Kindergeneeskunde hebben veelal ook diepgaande expertise op deelgebieden van de infectiologie. De infectioloog onderscheidt zich van hen door zijn overall kennis van het vakgebied en gelijkt in die zin meer op een algemeen kinderarts, dan op een deelspecialist. Mijn hooggeleerde collegae en vrienden John Roord en Jan Kimpen, die gedurende het laatste decennium een grote bijdrage geleverd hebben aan de ontwikkeling van de kinderinfectediologie hebben, evenals ik, de vaste overtuiging, dat de verdere bloei van het vakgebied infectieziekten in kindergeneeskundig Nederland slechts mogelijk is vanuit een sterke bijdrage aan de algemene pediatrie.

Maar het is niet alleen de samenwerking met collega's binnen de eigen afdeling die belangrijk is voor de kwaliteit van zorg, onderwijs en onderzoek. Het zijn ook de "pas de deux" met bacterioloog, viroloog, immunoloog en moleculair bioloog, die vanuit mijn optiek onmisbaar zijn voor het optimaal functioneren van de academische kinderarts-infectioloog. Het Rotterdamse samenwerkingsverband op het gebied van infectieziekten bij kinderen is, zoals u hier ziet, dan ook samengesteld uit een groot aantal personen binnen en buiten de afdeling Kindergeneeskunde, met wie ik het voorrecht heb in het dagelijkse leven te mogen samenwerken. Ieder van deze professionals heeft zijn eigen unieke bijdrage binnen ons samenwerkingsverband, waarbij ik het voor de toekomst steeds meer als mijn rol zie, het samenspel van deze creatieve medici, biologen en researchverpleegkundigen te choreograferen.

De organisatie op het gebied van de patiëntenzorg is sinds 1/2 jaar verder verbeterd door de totstandkoming van een geïntegreerd consultatieteam van mijn collega Nico Hartwig en mij met de medische microbioloog Kees Verduin. Overigens bestaat er in het SKZ reeds bijna 20 jaar een intensieve samenwerking tussen de afdelingen Medische Microbiologie en Kindergeneeskunde, waarbij wekelijks gemeenschappelijke patiëntenvisites plaatsvinden t.b.v. onderwijs en zorg. Sinds vele jaren is ook mijn gewaardeerde collega Philip Rothbarth, als klinisch viroloog, nauw betrokken bij consultatie t.b.v. kinderen met virale infectieziekten. Een essentiële rol in het consultatieteam wordt gespeeld door mijn goede vriend, de hoogleraar medische immunologie Jacques van Dongen. Hij is de partner met wie ik reeds vele jaren samenwerk op het terrein van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek voor kinderen met afweerstoornissen en daaraan gerelateerde infecties.

Geachte toehoorders, de infectieziekten hebben zich niet alleen in Rotterdam, maar ook op een tweetal andere plaatsen in Nederland ontwikkeld tot een speerpunt van een academische afdeling Kindergeneeskunde. Dit is echter, gezien het grote belang

---

van het vakgebied, absoluut onvoldoende. Iedere academische afdeling Kinder-geneeskunde zou moeten beschikken over minimaal 2 kinderartsen met infectieziekten als specialisatie. Het verheugt mij zeer u vanaf deze plaats te mogen mededelen, dat wij in het Sophia Kinderziekenhuis vanaf dit jaar, dankzij een "endowment" van de Sophia Stichting kunnen beschikken over een opleidingsplaats voor kinderarts-infectioloog, waardoor wij in de toekomst een blijvende bijdrage kunnen leveren aan de verdere versterking van mijn vakgebied. Dit brengt mij tot een volgend punt in mijn betoog, namelijk mijn visie op onderwijs en opleiding.



---

## Studenten, artsen en hun opleider: een "pas de deux"

Ik zal deze "pas de deux" tussen studenten en artsen enerzijds en hun opleider anderzijds bespreken vanuit mijn achtergrond als arts-onderzoeker, maar tevens vanuit mijn verantwoordelijkheid als onderwijscoördinator van de afdeling Kindergeneeskunde. Graag richt ik het woord tot de medische studenten in deze zaal. Dames en heren, ik ben er zeker van, dat de opleiding in Rotterdam, ondanks de teleurstellende beoordeling van het onderwijs door de visitatiecommissie, binnen 5 jaar weer tot de beste in Nederland zal behoren. Het Rotterdamse curriculum heeft zich in het verleden positief onderscheiden van andere door een sterke nadruk op de preklinische vakken. Er bestond echter onvoldoende balans en integratie tussen het preklinisch en klinisch onderwijs. Daarnaast wordt nog steeds binnen het klinisch onderwijs te weinig prioriteit toegekend aan de attitudevorming van de student en aan het creatief leren interpreteren van klachten en symptomen bij de patiënt. Helaas moet ik vaststellen dat dit te wijten is aan een onvoldoende bereidheid van vele klinici om aan onderwijs prioriteit toe te kennen, maar ook aan een onvoldoende prioriteitsstelling voor onderwijs binnen het EMCR. Door de grote inspanningen van mijn collega's uit de Interne Geneeskunde - Ted Splinter, Huib Pols en Aart Bootsma - gedegen gesteund door Clemens Festen, heeft het klinische lijn-onderwijs, waarbij de student vaardigheden kan verwerven in het "klinisch redeneren", ondertussen vorm gekregen. Vanuit de afdeling Kindergeneeskunde zijn wij vastbesloten onze inzet voor deze en andere vormen van onderwijs aan de medische student verder uit te breiden. Samen met mijn afdelingshoofd Hans Büller heb ik binnen de Kindergeneeskunde een onderwijsgroep geformeerd van 12 stafleden om het draagvlak voor onderwijs te vergroten en om onze bijdrage aan het onderwijs aan studenten te vernieuwen, te intensiveren en te evalueren en onderwijstraining voor de staf te stimuleren. In het beleidsplan van de afdeling is opgenomen, dat ieder academisch staflid geacht wordt 15% van zijn werktijd te besteden aan onderwijs. Ik verzeker u vanaf deze plaats, dat implementatie van dit beleidsvoornemen zal plaatsvinden, juist ook om de interesse voor de Kindergeneeskunde te stimuleren.

Tenslotte nog een kort woord over het keuze-onderzoek. Dit is een uniek onderdeel van de Rotterdamse opleiding tot arts, waarbij de student een eerste praktijkervaring kan opdoen in het opzetten, uitvoeren en verslagleggen van onderzoek. Binnen de subafdeling infectie- en immuunziekten hebben mijn medewerkers en ik gedurende de laatste jaren een groot aantal studenten mogen begeleiden bij hun eerste stappen in het klinisch wetenschappelijk onderzoek. Ik heb met veel genoegen gezien hoe velen van deze jonge mensen zich in een relatief korte periode van 6 maanden ontwikkelden tot enthousiaste en productieve mede-onderzoekers. In een aantal gevallen kon het onderzoek zelfs met een internationale publicatie afgesloten worden. Maar, zeer geachte toehoorders, wellicht vraagt u zich af of het nu wel echt noodzakelijk is, dat medisch studenten, specialisten in opleiding of medisch specialisten onderzoek doen. Immers, zorg voor het zieke kind heeft naar de mening van velen

---

uwer en ook veel van mijn collegae een véél grotere prioriteit dan het verrichten van onderzoek. Tegelijkertijd vragen velen zich terecht af welke bijdrage het onderzoek eigenlijk levert aan het verbeteren van de kwaliteit van zorg. Voordat ik u in het laatste deel van mijn oratie uiteenzet, waarom ik van mening ben dat onderzoek een essentieel element vormt voor het verbeteren van de kwaliteit van zorg voor kinderen met infectieziekten en afweerstoornissen, wil ik het begrip "onderzoek" beter voor u definiëren.

Indien ik in het verdere verloop van mijn voordracht spreek over klinisch wetenschappelijk onderzoek, doel ik op het patiënt-gerelateerd onderzoek, dat het vrijwel exclusieve terrein is van de arts-onderzoeker. Als ik spreek over het ziekte-gerelateerde onderzoek doel ik op het onderzoek, dat inzicht verschaft in de ontstaanswijze van ziekten. Deze laatste vorm van onderzoek vraagt meestal een intensieve samenwerking, zo u wilt een "pas de deux", met onderzoekers uit de basiswetenschappen. Basaal wetenschappelijk onderzoek is, althans in Nederland, zelden meer een terrein waarop klinici zich kunnen onderscheiden. Om goed onderzoek te kunnen uitvoeren is een intensieve training in onderzoek-vaardigheden noodzakelijk in een continuüm van de opleiding van arts tot subspecialist. Het vrijwel volledig ontbreken van training in epidemiologische vaardigheden én in laboratoriumonderzoek tijdens de opleiding tot kinderarts èn het enorme tekort aan kinderartsen, die op een creatieve wijze leiding kunnen geven aan een gecombineerde klinische én onderzoeksopleiding tot kinderarts-subspecialist, vormen naar mijn mening een grote bedreiging voor de toekomst van de academische Kindergeneeskunde in Nederland. Overigens wordt de positie van de arts-onderzoeker ook internationaal als ernstig bedreigd beschouwd, zoals blijkt uit recente publicaties uit Engeland door Sir Aynsley-Green en uit de Verenigde Staten door Goldstein, die in dit verband spreekt van de "paralysed academic investigator disease syndrome". Het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (EMCR) zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de wetenschappelijke vorming van alle specialisten in opleiding door het opzetten van een verplicht programma voor onderzoekstraining in de gezondheidswetenschappen en door het verwijderen van de nog steeds bestaande barrières in kliniek en prekliniek tegen de invoering van een geïntegreerde opleiding tot specialist-onderzoeker, de zogenaamde AGIKO. Daarnaast zou het EMCR naar mijn mening extra middelen moeten vrijmaken om dié preklinische en klinische groepen te ondersteunen, die in een samenwerkingsverband de opleiding tot specialist-onderzoeker vorm willen geven.

Geachte toehoorders, in het laatste deel van mijn oratie zal ik u aan de hand van een aantal patiënten en ziektebeelden laten zien, hoezeer zorg en onderzoek voor het kind met een infectie door virus of bacterie én voor het kind met een aangeboren stoornis in het afweersysteem, onafscheidelijk met elkaar verbonden zijn. Ik neem u mee in een eerste "pas de deux".

---

## Kinderen en virussen: een "pas de deux"

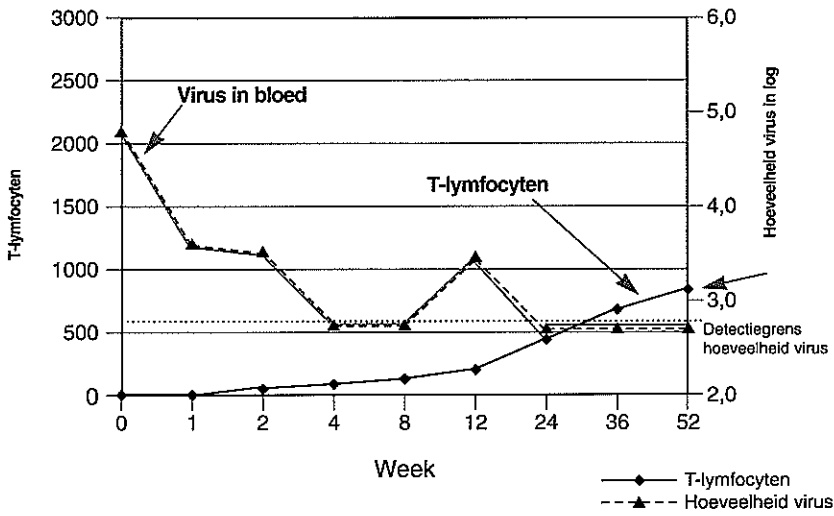
U zag een "pas de deux" uit het ballet "Le Corsaire" gedanst door Margot Fonteyn en Rudolf Nureyev in hun gloriejaren. Nureyev overleed in januari 1993 als gevolg van AIDS. Het zijn echter niet alleen volwassenen, maar ook kinderen, die een levensbedreigende "pas de deux" dansen met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV). Meer dan 1 miljoen kinderen, met name in ontwikkelingslanden, zijn met het HIV-virus geïnfecteerd, terwijl gedurende de jaren negentig meer dan 1 miljoen kinderen, door het overlijden van beide ouders, wees zullen worden. Dit zijn verbijsterende getallen, die voornamelijk op geen enkele wijze onder controle gebracht kunnen worden, omdat behandeling met medicijnen voor het merendeel van deze kinderen onbetaalbaar is. In Nederland is het aantal kinderen met AIDS gelukkig relatief beperkt van omvang. Op dit moment worden ongeveer 75 kinderen in de 3 academische centra in Amsterdam, Utrecht en Rotterdam behandeld. Bij 92% van deze kinderen is tenminste één ouder van buitenlandse afkomst. Een aanzienlijk deel van de ouders is politiek of economisch vluchteling.

Ik presenteer nu één van mijn patiëntjes. Het betreft een 8 jaar oude jongen van een Thaise vader en moeder. Dream - zoals hij heet - kwam in april 1994 in Nederland met zijn moeder en haar tweede partner, een Nederlander. In mei van dat jaar werd Dream in verband met een ernstige longontsteking en extreme vermagering - zoals u op deze groeicurve ziet - opgenomen in een ziekenhuis elders. De diagnose AIDS werd bevestigd, terwijl tegelijkertijd vastgesteld werd dat de moeder en stiefvader van Dream HIV-seropositief waren. U kunt zich voorstellen welke enorme consequenties deze mededelingen hadden voor dit gezin. Immers moeder, vader en kind waren ten dode opgeschreven. Ondertussen verslechterde de lichamelijke toestand van Dream, zodat overplaatsing naar de afdeling Kindergeneeskunde van ons ziekenhuis noodzakelijk was. In de kweek van materiaal uit het beenmerg, de kweek van longvocht en de bloedkweek werd *Penicillium marneffeii* aangetroffen. Dit is een schimmel, die in Zuid-Oost Azië voorkomt en met name infecties geeft bij patiënten met AIDS.

Uit het materiaal van de maaginhoud werd *Mycobacterium avium* gekweekt, een tuberkel bacterie, die ook vaak bij patiënten met AIDS gevonden wordt. Beide infecties werden met behulp van een combinatie van antimicrobiële middelen behandeld, terwijl het AIDS-virus met AZT behandeld werd, dat op dat moment het enige geneesmiddel tegen AIDS was. Met behulp van intensieve ondersteunende therapie kon de lichamelijke toestand van Dream in de daarop volgende 2 jaar min of meer gestabiliseerd worden. Medio 1997 trad echter een verslechtering op met een verhoging van het aantal virusdeeltjes in het bloed en een vrijwel ontbreken van de zogenaamde T-lymfocyt, een cel die een essentiële rol speelt bij de afweer tegen infecties. In november 1997 werd gestart met de zogenaamde triple therapie, bestaande uit drie geneesmiddelen, die een veel krachtiger onderdrukking van het HIV-virus konden garanderen. Gedurende het laatste jaar is ten gevolge hiervan een enorme verbetering opgetreden in het lichamenlijk welbevinden van Dream, terwijl het virus verdwenen is uit het bloed zoals u hier kunt zien, en het aantal T-lymfocyten weer stijgt. (afb. 7) U ziet hier Dream tijdens het laatste Sinterklaasfeest op onze afdeling.

---

## Een kind met AIDS ....



Afb. 7

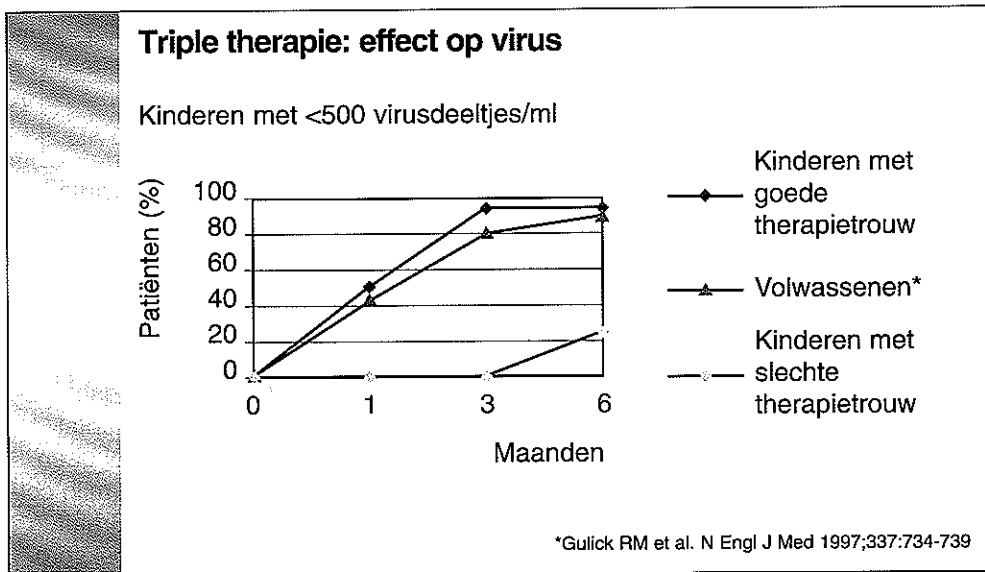
Dames en heren, Dream is één van de vele Nederlandse kinderen met AIDS bij wie gedurende het laatste jaar met behulp van triple therapie de virusinfectie onder controle gebracht is, waardoor de kansen op overleving met wel 5 - 10 jaar of mogelijk meer gestegen zijn. Hiermee is óók AIDS bij kinderen veranderd van een dodelijke niet behandelbare virusinfectie in een chronische ziekte met veel behandelingsmogelijkheden, maar nog zonder het vooruitzicht op genezing. Toen in 1997 een aantal nieuwe geneesmiddelen tegen het HIV-virus beschikbaar kwam, was er totaal géén informatie over de toepassing en effecten bij kinderen. In samenwerking met mijn collega's Henriëtte Scherpbier in Amsterdam en Sybille Geelen en Babette de Graeff in Utrecht werd besloten om één gemeenschappelijk behandelings- en onderzoeksprotocol toe te gaan passen voor alle Nederlandse kinderen met AIDS. Om zo goed mogelijk gebruik te maken van de reeds bestaande expertise, werd een multidisciplinair samenwerkingsverband opgericht, waarin kinderartsen, virologen, immunologen, apothekers en internisten participeren. Doelstelling van dit patiënt-gerelateerd onderzoek was te komen tot een zo optimaal mogelijke therapie van kinderen met AIDS. Bij het onderzoek werd gekeken naar herstel van gezondheid, toename in lengte en gewicht, inhalen van de ontwikkelingsachterstand, snelheid en mate van afname van het aantal virusdeeltjes in het bloed en eventuele resistentie van het virus, mate van herstel van het afweersysteem en optimale dosering en eventuele bijwerking van de medicatie.

Op dit moment zijn 38 kinderen in dit landelijk onderzoek opgenomen. Aanvankelijk berustte de uitvoering van het project bij Marja Suur en sinds enkele maanden bij Annemarie van Rossum. U dient zich te realiseren, dat dit een logistiek zeer complexe studie is, waarbij de kinderen op diverse locaties aan het begin wekelijks en later minimaal 1x per maand intensief begeleid en behandeld worden door hun eigen kinderarts en medewerkers uit het onderzoeksteam, zoals studenten, AIDS-verpleeg-

kundigen, maatschappelijk werkers en artsen en waarbij bloed en urinemonsters op ieder tijdstip naar minimaal 6 laboratoria verstuurd dienen te worden.

De resultaten van de studie zijn tot dusver uitstekend. Met uitzondering van één patiënt, die reeds bij aanvang van de studie ernstig ziek was, werden géén invasieve of opportunistische infecties meer gezien. Er waren in het beloop van het eerste halfjaar slechts 3 ziekenhuisopnames. Vrijwel alle kinderen vertoonden een betere eetlust, een gewichtstoename en een herstel van de lengtegroei, terwijl bij de zeer jonge kinderen een inhalen van de vaak bestaande ontwikkelingsachterstand gezien werd. Ook op virologisch gebied zijn de resultaten uitstekend, zoals u hier ziet. Bij 95% van de kinderen, waarbij de medicijnen goed werden ingenomen was het aantal virusdeeltjes na 6 maanden gedaald onder de detectiegrens van 500 kopieën per ml. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die bij een op motivatie geselecteerde groep volwassenen.

Afb. 8



Bij vrijwel alle kinderen wordt een gedeeltelijk herstel van het afweersysteem gezien. Daarnaast blijken er tot onze verbazing in tegenstelling tot de situatie bij volwassenen en mogelijk als resultaat van de intensieve begeleiding géén ernstige bijwerkingen van de medicatie te zijn.

Ondanks de goede resultaten op het gebied van zorg en onderzoek, blijven er vele open vragen. Ik noem er u een aantal. Wat betekent een behandeling, die langer dan 10 jaar gaat duren voor de kwaliteit van leven of voor de therapietrouw, die essentieel is voor een goede respons? Wat zijn de consequenties voor kinderen met HIV-infectie als zij de puberteit bereiken en hun seksualiteit gaan verkennen? Hoe reageert de omgeving op de ziekte? Is het mogelijk therapietrouw in de thuissituatie te garanderen en welke acties moeten genomen worden als ouders dit niet kunnen opbrengen? Hoe moeten we omgaan met ziek zijn en overlijden van één of soms beide ouders? Dit zijn veelal zeer moeilijke vragen waar u en ik gezamenlijk een antwoord op zullen

---

moeten vinden. Maar ook aanvullend patiënt-gericht onderzoek zal hard nodig zijn, omdat de resultaten hiervan vaak direct aan het zieke kind ten goede komen. Ik noem u in willekeurige volgorde: onderzoek naar de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelencombinaties, onderzoek naar resistentieontwikkeling en onderzoek naar specifieke aspecten van het herstel van het afweersysteem bij kinderen. Dit onderzoek is slechts mogelijk binnen een zorgstructuur, waarin de patiënten intensief begeleid worden door een multidisciplinair klinisch team, in samenspraak met andere deskundigen uit kliniek én prekliniek: een "pas de deux" dus.

Geachte toehoorders, het verheugt mij zeer vanaf deze plaats de Raad van Bestuur van het AZR te mogen bedanken voor de door hen toegezegde financiële ondersteuning voor de eerste tranche van ons AIDS-plan. Hiermede is het mogelijk om in ieder geval voldoende formatie op het gebied van medische en verpleegkundige zorg én maatschappelijk werk beschikbaar te stellen voor de zorg voor kinderen met HIV/AIDS in het EMCR.

Ik neem u nu mee naar een volgende dans als symbool van de relatie tussen kinderen en bacteriën.

---

## Kinderen en bacteriën: een "pas de deux"

U zag een "dans met de dood" uit het ballet de "Groene Tafel" van Kurt Jooss als inleiding tot een bespreking van onderzoek op het gebied van veelal levensbedreigende infecties door een tweetal bacteriën, te weten: pneumokokken en meningokokken. Beide micro-organismen veroorzaken sepsis en hersenvliesontsteking, ook wel meningitis genoemd.

Ik bespreek nu eerst de meningokokkensepsis en meningitis, aandoeningen waarop binnen mijn groep achtereenvolgens René Kornelisse en Jan Hazelzet gepromoveerd zijn. Jaarlijks zien wij in het Sophia Kinderziekenhuis zo'n 20 patiënten met meningokokkensepsis en ongeveer 10 met hersenvliesontsteking door meningokokken. Gedurende de laatste jaren worden ieder jaar zo'n 600 ziektegevallen gediagnosticeerd. De kans op overlijden bij kinderen, zoals degene, die u hier ziet is  $\pm 20\%$ . Dit ziektebeeld wordt gekenmerkt door een septische shock en veroorzaakt door een door de bacterie geproduceerd toxine en verloopt razendsnel. Vaak is een kind 's avonds nog gezond en ligt hij of zij doodziek de volgende ochtend op de intensive care pediatie.

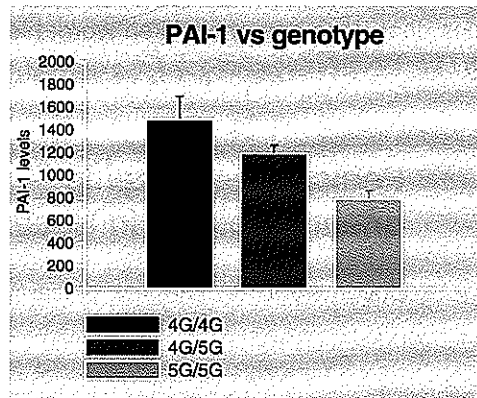
Het onderzoek van kinderen met sepsis werd geïnitieerd vanuit onze frustratie over de grote kans op overlijden van deze kinderen en onze gebrekkige kennis van de aandoening. Bij de presentatie van de resultaten van de door Jan Hazelzet en mij vorm gegeven onderzoekslijn dient u zich te realiseren, dat wij nu gedurende meer dan 8 jaar 7 maal 24 uur per week met een onderzoeksteam van studenten, researchverpleegkundigen en onderzoeksartsen beschikbaar zijn om nieuwe vormen van therapie te initiëren en materiaal af te nemen ten behoeve van laboratoriumonderzoek. Doelstellingen van het onderzoek zijn: de analyse van de rol van ontstekingsfactoren en stolling in het beloop van sepsis bij het kind; het inzicht krijgen in erfelijk bepaalde verschillen in gevoeligheid voor en ernst van beloop van de infectie; het verbeteren van de ondersteunende therapie; de evaluatie van nieuwe vormen van immunotherapie en preventie van infecties door vaccinatie.

Staat u mij toe de resultaten voor u samen te vatten en u de relatie te laten zien met de zorg voor het zieke kind. Laboratoriumwerk in samenwerking met Huub Savelkoul van de afdeling Immunologie verschafte ons inzicht in de rol, die ontstekingsstimulerende en ontstekingsremmende factoren spelen bij het beloop van zowel sepsis als meningitis. Dit inzicht zal naar mijn verwachting bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe vormen van behandeling.

De oorzaken van de massale stollingsneiging, die optreedt bij veel kinderen met meningokokkensepsis werden in detail bestudeerd samen met Erik Hack van het CLB. Hierbij vonden wij erfelijk bepaalde verschillen tussen kinderen in de productie van een eiwit, PAI geheten, dat de afbraak van stolsels remt. Kinderen met een erfelijk bepaalde hogere productie van PAI - hier aangegeven in rood - zijn bij een infectie met meningokokken minder goed in staat om de onder invloed van bacterieproducten gevormde stolsels af te breken. Deze groep kinderen blijkt ook een hogere kans op overlijden te hebben. (*afb. 9*)

## PAI-1 spiegels gerelateerd aan genotype

- 93 patiënten met meningokokken sepsis
- genotype was duidelijk gerelateerd aan PAI-1 serum spiegels
- 4G/4G genotype was gerelateerd aan mortaliteit



Hermans et al, submitted

Afb. 9

Onze resultaten in het laboratorium brachten ons ertoe een studie te starten naar het effect van behandeling met proteïne C, een ook in het lichaam natuurlijk voorkomend eiwit, dat zoals u hier ziet sterk verlaagd aanwezig is bij kinderen met meningokokkensepsis en dat de werking van PAI antagoneert. In rood zijn de overleden patiënten aangegeven, in geel de overlevende kinderen. Omdat er tegen meer dan 80% van alle door meningokokken in Nederland veroorzaakte infecties géén vaccin beschikbaar is, waren wij zeer geïnteresseerd tezamen met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne in Bilthoven onderzoek te verrichten naar een onder leiding van Jan Poolman ontwikkeld vaccin, bestaande uit eiwitten van de celwand van meningokokken. In samenwerking met Hans Rümke van het RIVM, de Stichting Thuiszorg Rotterdam en de GGD Rotterdam, is gedurende de laatste jaren door Ester de Kleijn in onze groep een aantal vaccinatiestudies verricht, waaruit gebleken is, dat deze nieuwe experimentele vaccins zowel veilig zijn, als in staat om antistoffen op te wekken, die tegen ziekte beschermen. Het is mijn verwachting, dat wij binnen enkele jaren in Nederland met grootschalige toepassing van deze innovatieve eiwitvaccins kunnen starten.

Andere projecten in voorbereiding zijn: onderzoek naar de rol van een groot aantal erfelijk bepaalde factoren, die betrokken zijn bij de gevoeligheid voor en ernst van het beloop van infecties, onderzoek naar de interactie tussen infecties en het hormonale systeem en onderzoek naar de effectiviteit van nieuwe vormen van therapie om de bij kinderen met meningokokkensepsis ontspoerde ontstekingsreactie weer onder controle te brengen. Tot zover het onderzoek naar infecties door meningokokken.

Ik bespreek nu met u ons ziekte-gerelateerde en basale onderzoek op het gebied van infecties door pneumokokken, dat uitgevoerd wordt in een "pas de deux" met mijn goede vriend Peter Hermans. Zoals ik u eerder liet zien vormen pneumokokken de belangrijkste verwekkers van frequent voorkomende kinderziekten zoals middenoor-



ontsteking, kaakholteontsteking, longontsteking en hersenvliesontsteking. Gedurende de laatste 10 jaar is er op wereldschaal sprake van een pandemische verspreiding van voor penicilline, maar ook veel andere antibiotica, resistente pneumokokken. Deze behoren met name tot de kapseltypes 23F, 9V en 6B. De behandeling van infecties door deze pneumokokken wordt hierdoor in toenemende mate gecompliceerd.

Afb. 10

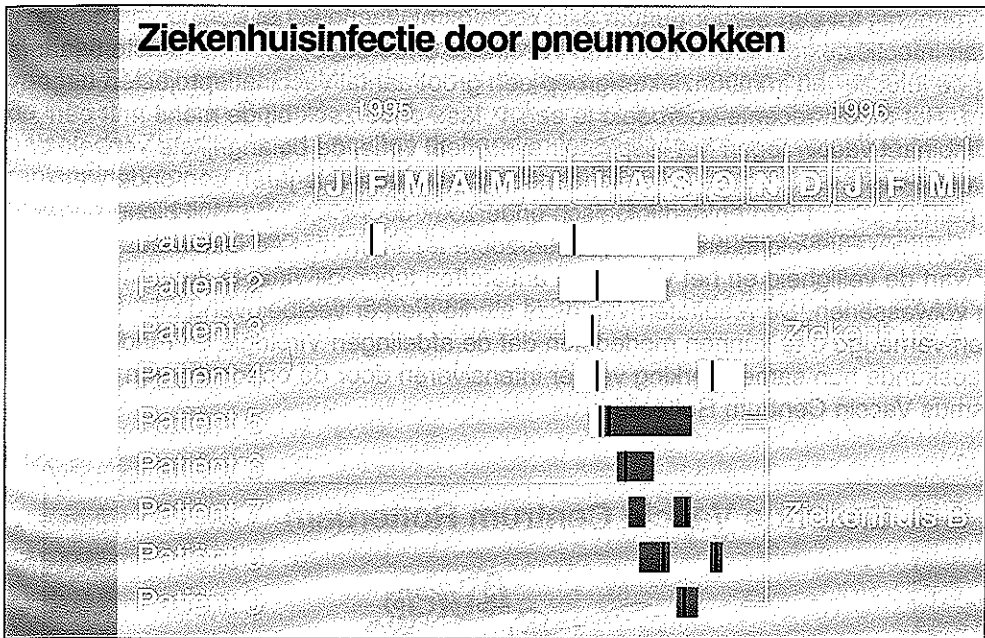
<b>Penicilline-resistente pneumokokken in Nederland</b>		
<b>pneumokok</b>	<b>aantal</b>	<b>kapsel (aantal)</b>
9V	43	09 (24)
		14 (18)
		15 (01)
23F	32	23 (21)
		19 (11)

Wij hebben in samenwerking met 39 bacteriologische streeklaboratoria en het RIVM onderzoek verricht naar de aanwezigheid van deze resistente stammen in Nederland. Uit dit onderzoek kon de geruststellende conclusie getrokken worden, dat resistente stammen slechts 1% van het totaal aantal isolaten vormen. Naar onze mening is er een duidelijke samenhang met het restrictieve gebruik van antibiotica in de huisartsenpraktijk en in andere segmenten van de Nederlandse gezondheidszorg, waardoor verspreiding van deze stammen en overdracht via DNA van resistentie-genen beperkt wordt.

Een belangrijke andere bevinding bij ons onderzoek was het gegeven dat de verschillende bacteriën frequent van kapseltype veranderen door opname van DNA van stammen met een ander kapsel. Op deze dia ziet u de resultaten van een zgn. moleculaire typering van pneumokokken, waaruit bleek dat genetisch identieke stammen vaak van kapsel veranderen, b.v. kapseltype 9V verandert naar 14 of 15 en kapseltype 23F verandert naar kapseltype 19. (afb. 11)

Deze zgn. kapselswitch vindt plaats onder invloed van het afweersysteem, dat antistoffen maakt tegen het kapselsuiker van de bacterie. Het is voor de overleving van de bacterie van belang om van kapselsuiker - zo u wilt jas - te wisselen. Deze bevinding heeft enorme consequenties voor de ontwikkeling van vaccins, waarin tot dusver slechts een beperkt aantal van de bijna 90 kapselsuikers opgenomen is. Wij zijn van mening dat de strategie voor ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen pneumokokken gericht zou moeten zijn op het maken van conjugaat vaccins, waarin zowel kapselsuikers, alsook meerdere kapsel-eiwitten verwerkt zouden moeten worden.

Tijdens ons onderzoek werd vastgesteld dat patiënten met chronisch obstructieve longziekte, die frequent infecties hebben met voor penicilline resistente pneumokokken, deze bacterie binnen ziekenhuizen en tussen ziekenhuizen naar andere patiën-



Afb. 11

ten overdragen. Op dit plaatje ziet u hoe patiënt 1 achtereenvolgens de patiënten 2, 3, 4 en 5 infecteert, waarna patiënt 5 na opname in een ander ziekenhuis de resistente bacterie verder overdraagt aan patiënten aldaar. In één ziekenhuis in het zuiden van ons land werd op deze wijze een epidemie gevonden bij meer dan 40 volwassenen, die door ingrijpen van de ziekenhuishygiënische dienst en behandeling met antibiotica ondertussen onder controle gebracht is.

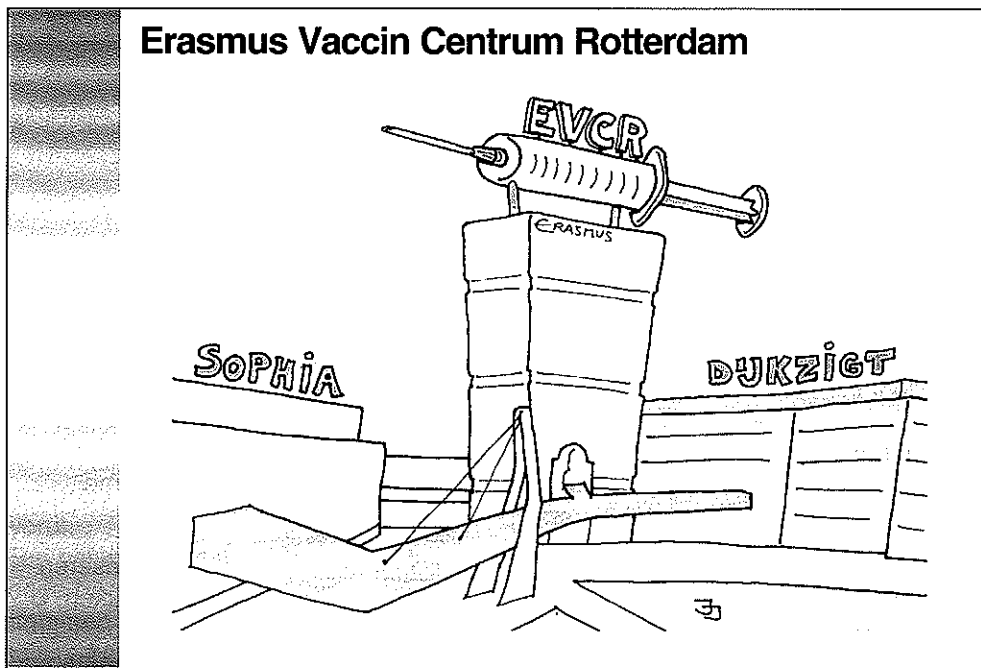
Het zal u uit het voorgaande duidelijk zijn, dat de ontwikkeling van een effectief vaccin tegen pneumokokken, zowel in Nederland als op wereldschaal, een enorme gezondheidswinst zou kunnen opleveren.

Sinds enkele jaren werkt Karin Overweg in ons laboratorium aan het karakteriseren van eiwitten, die een onderdeel vormen van het celoppervlak van pneumokokken. U ziet hier een electronen-microscopische opname van pneumokokken met kapselsuikers en kapseleiwitten aan de buitenkant van de bacterie. Deze membraaneiwitten worden in het laboratorium gezuiverd, waarna ze op een gel gescheiden worden op basis van molecuulgrootte en elektrische lading. In het beloop van het onderzoek van Karin werd een dertiental eiwitten gevonden, waartegen antistoffen opgewekt konden worden. Onderzoek naar de bescherming door deze antistoffen bij muizen, die via de neus pneumokokken toegediend krijgen, laat zien, dat antistoffen tegen enkele eiwitten de muis beschermen tegen overlijden door infectie. Ondertussen hebben wij in ons laboratorium de precieze samenstelling van een aantal van deze eiwitten bepaald en wordt overleg gevoerd met vaccinproducenten over een mogelijk gebruik van deze eiwitten als onderdeel van een conjugaat vaccin.

Geachte toehoorders, u ziet dat dit fundamentele onderzoek duidelijk plaats vindt vanuit patiënt-gerichte vraagstellingen en dat de resultaten ook weer een bijdrage leveren aan de toekomstige preventie van infecties door pneumokokken.

Dit brengt mij tot een eerder punt in mijn voordracht waarin ik het belang van preventie van infectieziekten door middel van vaccinatie onderstreepte. In de laatste 6 jaar is door de infectie- en immuunziektengroep een groot aantal vaccinatieprojecten uitgevoerd. Het meest recente voorbeeld is een 1<sup>o</sup> fase onderzoek bij de mens met een recombinant vaccin tegen het respiratoir syncytieel virus, de belangrijkste verwekker van virale luchtweginfecties op de kinderleeftijd en sinds vele jaren een onderwerp van patiënt-gerelateerd epidemiologisch onderzoek door Henriëtte Moll binnen onze groep. Edwin Rietveld in onze groep onderzocht tezamen met Ab Osterhaus en Rick de Zwart de veiligheid en het vermogen antistoffen tegen dit virus te vormen in 108 jong volwassenen. De resultaten van deze studie zien er veelbelovend uit. Ik ben verheugd u te kunnen mededelen dat de afdelingen Virologie en Kindergeneeskunde hun samenwerking verder intensiveren door de oprichting van het Erasmus Vaccin Centrum Rotterdam.

Afb. 12



Osterhaus en ik hopen in de volgende jaren een groot aantal nieuwe vaccins tegen virale en bacteriële infectieziekten te gaan onderzoeken op hun veiligheid en effectiviteit. Ik zal u met één voorbeeld illustreren hoe snel de ontwikkelingen op het terrein van vaccin-ontwikkeling gaan. U ziet hier de titel van een artikel uit mei 1998 waarin de resultaten beschreven worden van een onderzoek naar veiligheid en het vermogen om antistoffen op te wekken van genetisch gemanipuleerde aardappels. Uit dit onderzoek blijkt, zoals u hier ziet, dat volwassenen die deze rauwe genetisch gemanipuleerde aardappelen eten in staat zijn antistoffen te maken, die beschermen tegen een bacterie, die een belangrijke oorzaak van diarree bij kinderen is. Behoudens milde klachten over misselijkheid en diarree waar u zich wel iets bij kunt voorstellen, waren er géén ernstige bijwerkingen.

---

In de komende decade zullen vele innovatieve vaccins op hun waarde bij de mens en met name ook bij kinderen getest moeten worden. Osterhaus en ik hopen met steun van het EMCR en het RIVM in de komende jaren de voor vaccin-onderzoek benodigde infrastructuur in Rotterdam te kunnen opbouwen. In dit verband is het van eminent belang dat Ziekenhuis en Faculteit de handen ineenslaan om een opleiding en carrièreplanning voor researchverpleegkundigen te realiseren. Naar mijn mening zijn researchverpleegkundigen niet alleen essentiële partners in het patiënt-gebonden onderzoek maar kunnen zij tevens in de toekomst een belangrijke zelfstandige bijdrage leveren bij het zorgonderzoek. Ik neem u opnieuw mee naar een dans als symbool van het kind met een afweersstoornis.

---

## Kinderen en afweer tegen bacteriën en virussen: een "pas de deux"

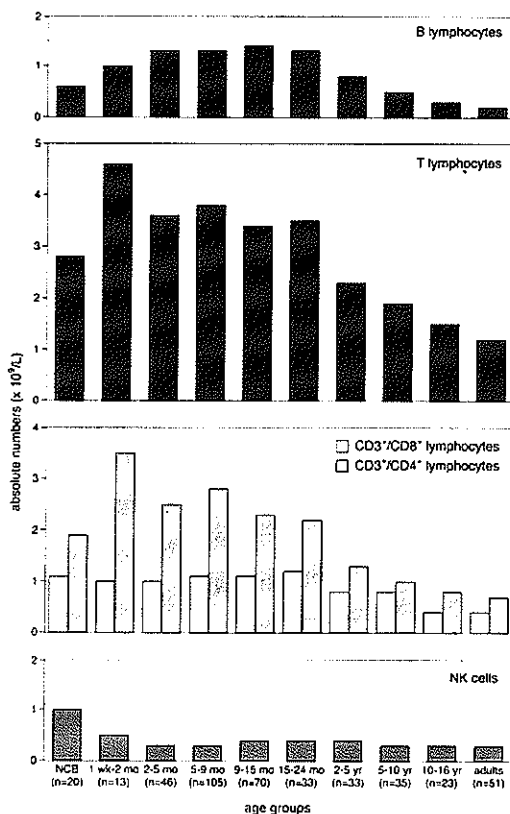
U zag een "pas de deux" uit het ballet "When you see God tell him" van Itzak Galili. Dit fragment vormt de inleiding tot een korte bespreking over kinderen met afweerstoornissen. Gedurende de laatste 10 jaar is in Rotterdam in nauwe samenwerking met Jacques van Dongen en Herbert Hooijkaas van de afdeling Immunologie een centrum voor zorg, onderwijs en onderzoek voor kinderen met afwijkingen in het immuunsysteem ontwikkeld. Hierbij gaat het om zo'n 50 kinderen met zeer zeldzame aangeboren afwijkingen in het afweersysteem maar ook om veel grotere aantallen patiënten, waarbij er sprake is van verworven afwijkingen in het immuunsysteem bijvoorbeeld door AIDS of van nog niet goed gekarakteriseerde mildere vormen van afweerstoornissen. Een voorbeeld van de laatste categorie zijn kinderen met ernstige frequent recidiverende middenoorontstekingen, waarbij uit onderzoek door mijn collega Nico Hartwig gebleken is, dat een stoornis van de "monocyt" hierbij een rol kan spelen. In ongeveer 70% van deze kinderen verbetert de aandoening door toediening van injecties met de groeifactor GCSF. Ons onderzoek naar stoornissen in het afweersysteem richtte zich aanvankelijk op het analyseren van de normale functie van het immuunsysteem en van het normale aantal afweercellen bij kinderen van verschillende leeftijden. Dit zogenaamde normaalwaarden onderzoek waarvan u hier ziet dat er grote leeftijdsafhankelijke variabiliteit bestaat in het aantal afweercellen, vormt de basis van waaruit een goede classificatie van aangeboren en verworven immuunstoornissen kan plaatsvinden. (afb. 13)

Ester de Vries heeft zich binnen onze groep in dit kader beziggehouden met specifieke ontwikkelingsaspecten van het immuunsysteem bij pasgeborenen in het eerste levensjaar. Door de snelle ontwikkelingen op het gebied van de immunogenetica is gedurende de laatste jaren bij een groot aantal aangeboren immuunstoornissen een gedefect gedetecteerd. Jeroen Noordzij is op dit moment bezig bij kinderen en familieleden van patiënten met aangeboren immuunstoornissen deze gedefecten te karakteriseren en tegelijkertijd de ernst en het beloop van het ziektebeeld te relateren aan het soort gedefect. Dit onderzoek dat mede plaatsvindt in samenwerking met de afdeling Klinische Genetica is van groot belang voor het geven van erfelijkheidsadviezen en de uitvoering van prenatale diagnostiek. Op het scherm kunt u zien, dat Jeroen reeds bij een groot aantal kinderen en familieleden nauwkeurig heeft kunnen vaststellen welke gedefecten ten grondslag liggen aan de afweerstoornis. Ten behoeve van deze geavanceerde moleculaire diagnostiek heeft het Rotterdamse samenwerkingsverband een centrumfunctie ontwikkeld, waar op dit moment reeds 5 universitaire afdelingen in Nederland en Vlaanderen gebruik van maken.

Geachte toehoorders, ik heb u in deze rede in vogelvlucht vele aspecten van zorg, onderwijs en onderzoek op het gebied van infectie- en immuunziekten bij kinderen laten zien. Ik hoop u geïnteresseerd te hebben voor mijn visie op de Kindergeneeskunde en u duidelijk gemaakt te hebben, dat de ontwikkeling van mijn vakgebied in Rotterdam de resultante is van de vriendschap en professionele kwaliteiten van diegenen met wie ik nauw samenwerk.

## Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood

Reference values for lymphocyte subpopulations



Histograms of median absolute size of the main lymphocyte subsets in neonates, children, and adults. The age range of the childhood age groups and the number of individuals per age group are indicated. NCB = neonatal cord blood.

Adapted from J Pediatr 1997;130:388-393

---

## Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders. Graag wil ik alvorens mijn oratie af te sluiten een persoonlijk woord van dank uitspreken.

Mijn dank gaat uit naar het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en de Vereniging Trust Fonds van de Erasmus Universiteit voor het in mij gestelde vertrouwen.

Dank met name aan Hans Büller, die mij vanaf zijn eerste dag als afdelingshoofd zijn steun en vriendschap heeft gegeven. Het is een voorrecht om met je te werken, Hans. Rob Benner dank ik voor de gastvrijheid op zijn afdeling en voor de buitengewoon prettige jarenlange samenwerking met hem en met velen van zijn medewerkers. Yvonne Beumkes, Matthijs de Hoog, Erik-Jan Broedelet en Judith Killesteijn dank ik voor hun onmisbare steun bij de creatieve, technische en organisatorische aspecten rondom deze oratie.

Met grote dankbaarheid kijk ik terug op de opvoeding door mijn moeder die er, gedurende vele jaren, alleen voor stond. Mamma het is fantastisch dat je vandaag in goede gezondheid met ons gezin hier aanwezig kan zijn.

Mijn schoonvader, marineman, jurist en filosoof ben ik zeer dankbaar voor zijn steun en vriendschap over de jaren. Pa, ik bewonder je positieve levensinstelling. Helaas kan Moeder deze dag niet meer meemaken, maar is zij toch in onze gedachten bij ons.

Lieve Valerie, wij hebben elkaar ontmoet in de collegebanken van deze Universiteit en zijn sindsdien onafscheidelijk. Jij bent de steun en toeverlaat van ons hechte gezin met 5 mannen. Onze vier zoons Steven, Mark, Arjan en Ewout en ikzelf maken het leven soms wel eens moeilijk voor je. Toch dragen we je alle vijf op handen, omdat je de beste moeder en echtgenote bent, die wij ons hadden kunnen wensen, maar ook iemand die wij bewonderen vanwege haar onafhankelijkheid en creativiteit. Aan jou draag ik deze oratie op en de laatste "pas de deux" van Romeo en Julia gedanst door Alessandra Ferri en Wayne Eagling.

Ik heb gezegd.

---

## Referenties

- 1 **Aynsley-Green A.** *What's to be done about the malaise in science training in paediatrics and child health?* Arch Dis Child 1998; 78: 101 - 104.
- 2 **Bloom BR, Widdus R.** *Vaccine visions and their global impact.* Nat Med 1998; 4: 480 - 484.
- 3 **Bouman LN, Metz JCM.** *Medisch onderwijs van morgen: een blik in de (naaste) toekomst.* Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141: 2575 - 2579.
- 4 **Claas ECJ, Osterhaus ADME.** *New clues to the emergence of flu pandemics.* Nat Med 1998; 4: 1122 - 1123.
- 5 **Cossart P, Boquet P, Normark S, Rappuoli R.** *Cellular microbiology emerging.* Science 1996; 271: 315 - 316.
- 6 **Erasmus D.** *Lof der Geneeskunde.* Vertaald door I. Bejczy. Rotterdam: Donker, 1998. ISBN 90-6100-447-0.
- 7 **Everdingen JJE van, Klazinga NS.** *Het begeleiden van studenten in hun wetenschappelijke vorming.* Mediator 1998; 9: 33 - 34.
- 8 **Gelijns AC, Rosenberg N, Moskowitz AJ.** *Capturing the unexpected benefits of medical research.* N Engl J Med 1998; 339: 693 - 698.
- 9 **Gladwell M.** *The dead zone.* New Yorker 1997; September 29: 52 - 65.
- 10 **Goldstein JL, Brown MS.** *The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered - but still beloved.* J Clin Invest 1997; 99: 2803 - 2812.
- 11 **De Groot R.** *Antibiotic resistance in Haemophilus influenzae.* Thesis Rotterdam. Erasmus University, 1991. ISBN 90-9004237-7.
- 12 **Gijn J van.** *Onderwijs in de geneeskunde: 'Plus ça change, plus c'est la même chose'.* Ned Tijdschr Geneeskd 1998; 142: 1 - 3.
- 13 **Hazelzet JA.** *Septic shock and purpura in children.* Thesis Rotterdam. Erasmus University, 1998. ISBN 90-9011812-8.
- 14 **Hughes JM, Tenover FC.** *Infectious disease challenges of the 1990's.* Infect Med 1996: 788 - 799.



- 
- 15 **Konner M.** *Becoming a doctor: a journey of initiation in medical school.* New York: Viking, 1987. ISBN 0-670-80554-8.
  - 16 **Kornelisse RF.** *Bacterial meningitis and sepsis in children.* Thesis Rotterdam. Erasmus University, 1996. ISBN 90-75340-07-9.
  - 17 **Kramer MS.** *A comparison of laboratory and epidemiologic approaches to pediatric research.* *Pediatr Res* 1998; 43: 711 - 718.
  - 18 **Lopez AD, Murray CCJL.** *The global burden of disease, 1990-2020.* *Nat Med* 1998; 4: 1241 - 1243.
  - 19 **Molenaar JC.** *Profielchets van de goede dokter.* *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998; 142: 2870 - 2874.
  - 20 **Murray CJL, Lopez AD.** *Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study.* *Lancet* 1997; 349: 1269 - 1276.
  - 21 **Nathanson N.** *The emergence of infectious diseases: societal causes and consequences.* *ASM News* 1997; 63: 83 - 88.
  - 22 **Skeff KM, Mutha S.** *Role models - guiding the future of medicine.* *N Engl J Med* 1998; 339: 2015 - 2017.
  - 23 **Strauss EJ, Falkow S.** *Microbial pathogenesis: genomics and beyond.* *Science* 1997; 276: 707 - 712.
  - 24 **Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T.** *A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus.* *N Engl J Med* 1998; 339: 1739 - 1743.
  - 25 **Tacket CO, Mason HS, Losonsky G, Clements JD, Levine MM, Arntzen CJ.** *Immunogenicity in humans of a recombinant bacterial antigen delivered in a transgenic potato.* *Nat Med* 1998; 4: 607 - 609.
  - 26 **Vidaver AK.** *Emerging and reemerging infectious diseases: perspectives on plants, animals and humans.* *ASM News* 1996; 62: 583 - 585.