



BOLLETJES SLIKKEN

MARION P.G. KOOPMANS

BOLLETJES SLIKKEN

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-63-92

© Marion P.G. Koopmans, oratiereeks Erasmus MC
8 maart 2007

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).

BOLLETJES SLIKKEN

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
in de virologie aan het Erasmus MC,
faculteit van de Erasmus Universiteit
Rotterdam op 8 maart 2007

door

MARION P.G. KOOPMANS

“Health is the state about which medicine has nothing to say”.

W H Auden

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Beste collega's (oud en nieuw)
Dames en heren,
Jongens en meisjes,*

Inleiding

Het aroma is rijk en sterk, de koffie ongelooflijk vol, bijna stroperig. Dik, met een hint van chocola, tongstrelend met een lange frisse nasmaak”. We praten over “Kopi Luwak”. Deze koffie wordt vanwege zijn bijzondere smaak verkocht voor tussen de 100 en 600 dollar per pond. Het geheim? De koffie wordt gebrand uit bonen die gedeeltelijk verteerd zijn, in de darm van bepaalde civet katten, de Luwaks. Deze dieren weten precies de meest rijpe koffiebesen te vinden, die ze opeten en weer uitpoepen. Die feces worden verzameld om de gedeeltelijk verteerde besen de oogsten. De echte kenner weet dat het wel wilde civetkatten moeten zijn en daarmee is de jacht op civetkatten poep in Indonesië, Japan, Vietnam en India een feit. Ziehier ook een van de mogelijke manieren om in contact te raken met virussen van civetkatten. Zoals bijvoorbeeld het SARS virus.



Figuur 1: De specialiteit Kopi Luwak: koffie gemaakt uit half verteerde koffiebonen uit feces van wilde palm civet katten. Rechts: electronen-microscopische opname van het SARS coronavirus, een virus dat op markten in China vermoedelijk via civet katten bij de mens terecht is gekomen.

Van deze wat merkwaardige uitingen van menselijk gedrag gaan we naar de eigenlijke reden voor deze bijeenkomst: Rotterdam heeft een primeur. We kennen virologie en klinische virologie, voor (basaal en toegepast) onderzoek ten behoeve van de patiënt. De “public health virologie” gaat het virus centraal stellen, en onderzoekt hoe virussen ervoor zorgen dat ze kunnen blijven vermeerderen en verspreiden. Vanuit deze invalshoek gaan we op zoek naar overeenkomsten tussen vrij onschuldige virussen en hun vervelende neefjes die de gewoonte hebben om onaangekondigd op bezoek te komen, zoals Ebola en SARS.

Intro virologie

Zo'n 20 jaar geleden was de algemene indruk dat infectieziekten eigenlijk niet meer echt een probleem waren. Door gebruik van antibiotica, vaccins, en betere gezondheid werden steeds minder mensen slachtoffer van infectieziekten. Daar kwam nog bij dat het lukte om een van de grote virusproblemen, pokken, uit te roeien. De WHO loofde in de laatste fase van dit proces geldpremies uit om te laatste patiënten te melden, zodat hun contacten gevaccineerd konden worden en zo het virus gestopt werd. Vanwege dit optimistische toekomstbeeld werden bij het RIVM en zusterorganisaties in het buitenland nogal wat laboratorium werkzaamheden stopgezet, om ruimte te bieden aan onderzoek naar chronische ziekten zoals kanker, hart- en vaatziekten.

Inmiddels weten we beter: we hebben nog steeds en waarschijnlijk in toenemende mate te maken met infectieziekten. Dat heeft voor een belangrijk deel te maken met ons gedrag. In ieder geval is de wereld een dorp geworden: een virusziekte die opduikt bijvoorbeeld in een dorp in Zuid-Oost Azië kan razendsnel de rest van de wereld

bereiken. Virussen kunnen binnen een dag via vliegverkeer aan de andere kant van de wereld zijn, mensen hebben steeds meer exotische huisdieren, zoeken dieren op die eigenlijk in afzondering in de wildernis horen te leven, voedsel wordt over de hele wereld verscheept. Al deze factoren dragen bij aan snelle verspreiding van infectieziekten, ook voor infecties die anders wellicht gelokaliseerd zouden blijven.

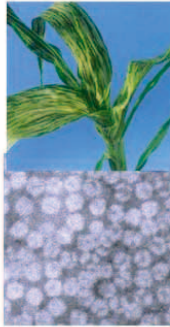
Door de media aandacht afgelopen jaren hoef ik bijna niet meer uit te leggen wat virologie is. Mijn collega's virologen prof. Dr. Ab Osterhaus en prof. Dr. Joep de Lange hebben de top 100 gehaald van meest bekende Nederlanders in respectievelijk de Volkskrant en de NRC. Zij vragen aandacht voor belangrijke ziektes: vogelgriep en SARS als dreigingen, HIV als het grootste infectieziekteprobleem van deze tijd. Vandaag wil ik een wat breder perspectief schetsen. SARS en vogelgriep zijn eerder uitzonderingen op de regel: de hele SARS epidemie heeft uiteindelijk aan 774 mensen het leven gekost (<http://www.who.int/csr/sars/>). Dat is niet veel: elke dag sterven er bijna zes keer zoveel kinderen ergens ter wereld aan de gevolgen van diarree. Het goede nieuws is wel dat deze epidemieën ons (rijke westerlingen) opgeschrikt, en de noodzaak van virologisch onderzoek breder onder de aandacht gebracht.

De virosfeer

We duiken wat verder in de achtergronden van de virologie. Virussen zijn overal en iedereen kent voorbeelden, zoals neusverkoudheid en polio, HIV, SARS, en andere voorbeelden. Virussen zijn parasieten, want ze hebben een levende cel nodig om in te kunnen vermeerderen. Die cel kan afkomstig zijn van een plant, een dier, een mens of zelfs een bacterie. Daarmee is de virologie per definitie een vakgebied dat mensen met allerlei achtergronden nodig heeft. Bijvoorbeeld dierenartsen in de medische wereld.

Voordat ik verder ga, zal ik u eerst een korte introductie geven in de virologie. U heeft daarvoor een zakje ontvangen, met inhoud. Als u die inspecteert ziet u dat er bolletjes in zitten. Die bolletjes verschillen van elkaar in kleur en in de vorm van het oppervlak: sommigen zijn min of meer glad, terwijl de anderen een ruw oppervlak hebben met een soort stekeltjes erop. Dit is in essentie stap één van de virologie: er zijn allerlei verschillende virussen, die te onderscheiden zijn door hun vorm en samenstelling (kleur). Er zijn nu 26 virusfamilies bekend waarmee mens en gewervelde dieren kunnen worden geïnfecteerd. Elke familie is verder onderverdeeld volgens criteria die zijn vastgesteld door de International Committee for Taxonomy of viruses, in tussen de 1 en 16 geslachten, en elk geslacht kent weer vele individuen (Figuur 3). Daarnaast zijn er nog veel meer virusfamilies, die bij oa planten en insecten voorkomen. Ook uw teentje knoflook kan bomvol met virussen zitten, maar dat zijn geen virussen waar we ziek van worden.

Streepziekte, Mais



Hopnidsdolie



Polio



Figuur 2: Voorbeelden van virus ziekten bij plant, dier en mens. Bovenste rij laat de gevolgen zien, daaronder zijn elektronen-microscopische opnamen te zien van de virussen die de ziekte veroorzaken (ongeveer 50.000 keer vergroot).



Figuur 3: Overzicht van alle virus families die zijn beschreven door de virus classificatie commissie (het ICTV). In de buiten- en binnenrand van de ovaal is beschreven welk soort genetisch materiaal de virussen hebben. De groen pijlpunten geven aan welke virussen bij gewervelde dieren worden gevonden (www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV).

Het bestuderen van vorm en samenstelling van virusdeeltjes is belangrijk omdat een deel van het gedrag van virussen er van kan worden afgeleid. Zo hebben enterale virussen een lange weg te gaan: ze worden ingeslikt, moeten de maag kunnen passeren met een zeer zure inhoud, daarna in de dunne darm de aanval van gal en allerlei enzymen uit de pancreas kunnen doorstaan. De meeste enterale virussen hebben dan ook geen zogenaamde envelop, een vetmantel met eiwitten erop die afgebroken zou worden door galzouten. Wat je ziet van een virus is de verpakking die de inhoud beschermt: het genetisch materiaal. Dat kan DNA of RNA zijn en heeft alle informatie in zich die nodig is om nieuwe virussen te laten maken door de cel die geïnfecteerd wordt. Een enteraal virus komt via de mond binnen, wordt ingeslikt, dringt cellen in de darm binnen waarna deze cellen nieuwe virusdeeltjes beginnen te maken. Dat gebeurt soms in de darmwand zelf, soms elders in het lichaam, bijvoorbeeld in de lever of in de hersenvliezen. Die verschillen zijn merkbaar in het effect van virusinfecties op het lichaam: sommige enterale virussen veroorzaken vooral maagdarmklachten, andere komen wel binnen via de darm, maar veroorzaken andere ziektebeelden zoals bijvoorbeeld polio of geelzucht (Tabel 1). Deze eigenschappen zijn niet af te leiden aan de vorm van het virus.

Virusproductie en verspreiding

Het lichaam van de patiënt wordt een grote virusfabriek: het maakt grote aantallen nieuwe virussen aan die dan via braaksel of via ontlasting naar buiten gelooft worden. Iemand met buikgriep door norovirus poept per keer minimaal 100 miljoen nieuwe virussen uit. Hoe zieker hoe beter, uit virus oogpunt gezien, want dat helpt om deze virussen verder te verspreiden. Mensen met norovirus infectie voelen zich het ene moment prima en moeten het volgende moment projectielbraken. Projectiel braken is geweldig, de hele omgeving wordt bespetterd, en als dat maar heftig genoeg gebeurt worden er minuscule druppeltjes gevormd die een hele tijd door de ruimte zweven om te landen op wanden, deurknoppen, en in air conditioners. Omdat deze virussen ook nog eens moeilijk kapot te krijgen zijn met gangbare ontsmettingsmiddelen is een dergelijke ruimte weken, soms maandenlang besmet. Slechte hygiëne (geen handenwassen, neuspeuteren) maakt de cyclus rond en zo wordt het virus doorgegeven. Zo bezien is het dus een gegeven dat we omringd zijn door virussen, die we kunnen oplopen door contact, vooral met kinderen en zieken. Onhygiënische praktijken kunnen ook leiden tot virusverspreiding via voedsel. Dan kunnen we daar nog bijzetten de virussen die door dieren in de omgeving terecht komen, en is het evident dat ook u moet leren omgaan met de dagelijkse realiteit van virusinfecties. Geen reden voor paniek, wel goed om te weten. Deze thema's komen straks verder aan bod.

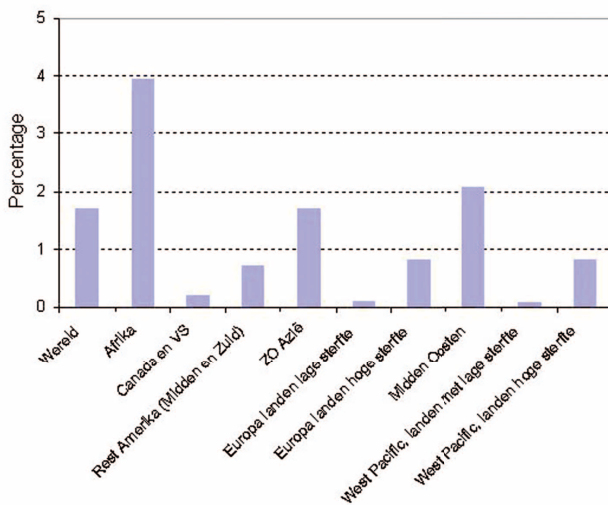
Familie	Geslacht	Soort	Ziekte
Caliciviridae	Norovirus	Norwalk virus	Buikgriep
	Sapovirus	Sapporo virus	Buikgriep
Reoviridae	Rotavirus	Groep A rotavirus	Buikgriep
Astroviridae	Mamastrovirus	Humaan astrovirus type 1	Buikgriep
Adenoviridae	Mastadenovirus	Humaan adenovirus type F	Buikgriep
Picornaviridae	Enterovirus	Poliovirus	Polio
		Humaan enterovirus A	Hersenvliesontsteking
		Humaan enterovirus B	Hersenvliesontsteking
		Humaan enterovirus C	Hersenvliesontsteking
	Humaan enterovirus D	Hersenvliesontsteking	
	Hepatovirus	hepatitis A virus	Geelzucht
	Parechovirus	Humaan parechovirus	Hersenvliesontsteking
	Kobuvirus	Aichivirus	Buikgriep
Flaviviridae	Flavivirus	tickborne encephalitis virus	Hersenontsteking
Hepeviridae	Hepevirus	Hepatitis E virus	Geelzucht
Coronaviridae	Coronavirus	SARS coronavirus	longontsteking en diarree?
Orthomyxoviridae	Influenzavirus A	H5N1 HPAI	longontsteking en diarree?
Paramyxoviridae	Henipavirus	Nipah virus	Hersenontsteking
??			

Tabel 1: virussen die via de orale route tot infectie kunnen leiden. Bovenste twee blokken zijn virussen waarvan vast staat dat zij via deze route kunnen verspreiden. Voor de virussen in het onderste blok wordt vermoed dat dit in bijzondere situaties mogelijk is.

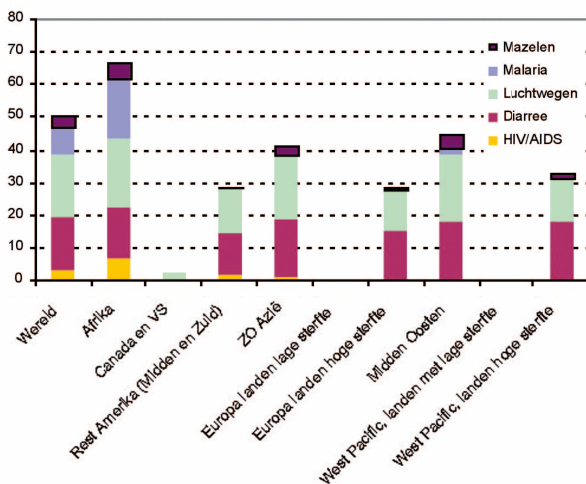
Enterale virussen als diarree veroorzakers

Ik ga nu verder in op het thema gastro-enteritis/ buikgriep. Veel van ons onderzoek gaat over de gastro-enteritis virussen, die braken of diarree of - als je pech hebt - allebei veroorzaken. De Wereldgezondheidsorganisatie stelt in haar jaarlijkse Wereld Gezondheids Rapport vast dat ongeveer 18% van alle kindersterfte ter wereld te maken heeft met diarree (Figuur 4A en B). We praten dan over 1,7 miljoen doden per jaar. Op die jonge leeftijd zijn virussen de belangrijkste oorzaken van diarree. Dat is wereldwijd het geval, maar de gevolgen van die virusinfecties op jonge leeftijd zijn sterk afhankelijk van de mogelijkheden voor behandeling en toegang tot schoon drinkwater. Dat is terug te zien in de vergelijking van sterfte in verschillende delen van de wereld. Helaas is er weinig aandacht voor diarree. Onderzoeksgelden gaan vooral naar projecten voor HIV, malaria en TBC, terwijl op het gebied van enterale infecties nog veel onbekend is.

Kindersterfte < 5 jaar



Belangrijkste doodsoorzaken bij kinderen < 5 jaar



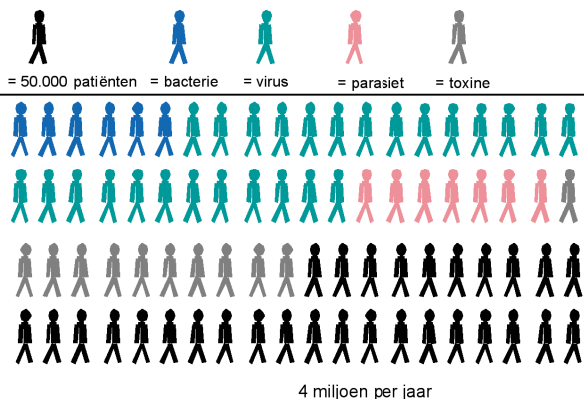
Figuur 4: Kindersterfte in verschillende werelddelen (boven), en belangrijkste infectieziekten die kindersterfte veroorzaken (onder) Bron: World Health report 2005, Wereldgezondheidsorganisatie¹⁹.

Ook dichterbij huis is diarree eigenlijk lang weinig onderzocht. In 1994, toen ik de enterale virus groep bij het RIVM onder mijn hoede kreeg, stelden we vast dat nog bij meer dan 90% van de patiënten met gastro-enteritis (“buikgriep”) geen oorzaak voor de klachten werd gevonden. Dat was aanleiding voor de eerste fases in dit onderzoek.

De eerste jaren van het onderzoek

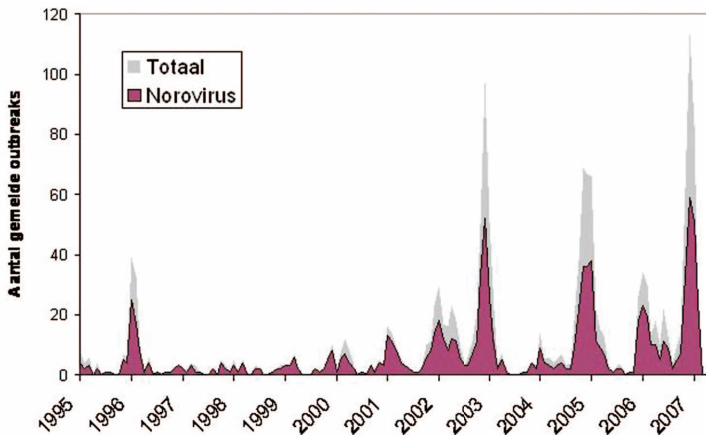
Inmiddels zijn we een stuk wijzer dankzij een groot samenwerkingsproject met epidemiologen, microbiologen en onderzoekers die meer vanuit de omgeving naar infectieziekten kijken¹. Mijn collega’s Arie Havelaar en Titia Kortbeek gelden als mede gastrofielen van het eerste uur, iets later kwam daar Yvonne van Duynhoven bij. De bevolkingsstudies die we gedaan hebben zijn wereldwijd veelvuldig geciteerd en nog steeds vrijwel uniek door de breedte van de aanpak. Uit het onderzoek bleek dat virussen als ziekteoorzaak flink waren onderschat. Mijn eerste “gastro” promovendus Jan Vinjé ontwikkelde methoden om de toen bekende enterale virussen te kunnen aantonen en onderzocht grote groepen patiënten die vrijwillig meededen aan dit onderzoek². De “gewone” buikgriep bleek in veel gevallen aan virussen toe te schrijven te zijn. Matty de Wit – die als epidemioloog promoveerde op dit onderzoek- maakte de schatting dat in dat jaar (1999) ongeveer 4 miljoen mensen in Nederland buikgriep doormaakten, en dat een op de vijf van die gevallen wordt veroorzaakt door virussen

Resultaten bevolkingsonderzoek SENSOR, 1999



Figuur 5: in het jaar van het SENSOR bevolkingsonderzoek kreeg circa 4 miljoen mensen in Nederland buikgriep. Uit het onderzoek is gebleken dat 5% van die gevallen werden veroorzaakt door infecties met bacteriën, 21% door infecties met virussen, 6% door infecties met parasieten, en 9% door stoffen die door bacteriën worden geproduceerd (toxines).

Dat geldt ook voor wat “explosies” genoemd werd, een woord waaraan ik nog steeds niet gewend ben. Als gesproken wordt over explosies van braken en diarree in bijvoorbeeld verpleeghuizen betekent dat een groep mensen min of meer tegelijkertijd ziek wordt. Ik zie toch iets anders voor me als ik mijn ogen dicht doe en daarom spreek ik hierna van outbreaks. Hier waren de resultaten nog spectaculairder: na invoeren van de nieuwe virus diagnostiek bleek dat meer dan 70% van de tot dan onbegrepen explosies een virale oorzaak had². Iedere winter krijgen we tientallen, soms honderden meldingen van outbreaks, met 60% van de meldingen in verpleeg- en verzorgingshuizen, en 20% in ziekenhuizen (Figuur 6)³. Dat wil niet zeggen dat ze elders niet voorkomen, maar outbreaks in instellingen moeten gemeld worden. Je hoort hierover zelden of nooit iets in de media, behalve als het om het kleine groepje reisgerelateerde outbreaks gaat op bijvoorbeeld cruiseschepen. Hier zie je ook hoe lastig het is om van enterale virussen af te komen in zo’n “instelling”, met nieuwe meldingen bij iedere nieuwe lading passagiers.



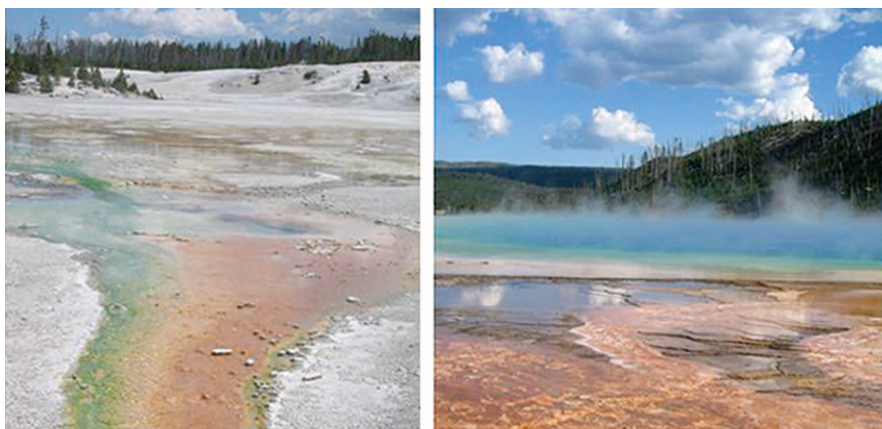
Figuur 6: overzicht van gemelde outbreaks van gastro-enteritis in Nederland

De grote boosdoeners hierin zijn norovirussen. Kleine, compacte virussen die een paar eigenschappen hebben die ervoor zorgen dat ze ongelooflijk succesvol zijn en mensen van alle leeftijden kunnen infecteren en ziek maken. Onderzoek is lastig omdat deze virussen zich in het lab niet laten kweken. Erwin Duizer heeft geruime tijd zijn tanden stuk gebeten op dit probleem, maar de fles champagne die jarenlang heeft klaargestaan hebben we uiteindelijk maar opgedronken: nog steeds is het niet mogelijk om routinematig dit virus in het laboratorium te kweken⁴. Dat is een grote handicap, maar dankzij de opkomst van moleculair biologische technieken is dat probleem deels te omzeilen. Met deze methoden kan genetisch materiaal van alles en iedereen, dus

ook van virussen, worden gekopieerd, net zo vaak en zo lang totdat je genoeg materiaal in handen hebt om een aantal van de testen te kunnen doen waarvoor je het virus wilde kweken.

Uitstapje naar Yellowstone

Even een pauze moment, een kleine excursie. In mijn / onze vakantie afgelopen jaar in de VS hebben we het nationale park “Yellowstone” bezocht. Yellowstone dankt zijn naam aan de fel gekleurde neerslag die te zien is op stenen rondom de vele geisers en zwavel houdende meren in dit vulkanisch gebied. Waarom laat ik dit zien? Dit voorbeeld illustreert hoe belangrijk is om met een open mind naar de wereld te kijken, want daar komen de beste ontdekkingen van. Die prachtige kleuren worden veroorzaakt door bepaalde bacteriën. De kiem voor die ontdekking is gelegd door Osborne Russell, een stroper die van 1834 tot 1843 in Yellowstone leefde. Russell beschreef als eerste de merkwaardige kleuren van dit landschap. Hij vroeg zich af of die kleuren door iets vreemds in de atmosfeer werden veroorzaakt, of bijvoorbeeld door de chemische samenstelling van het water, en hoopte dat er ooit een wetenschapper als toerist in het gebied zou komen. Dat gebeurde in 1966 toen een bioloog, Dr Thomas Brock, ontdekte dat in de extreme omstandigheden van de warm water bronnen bacteriën konden groeien, *thermus aquaticus* genoemd. De bacteriën groeien in matten, waarvan de kleur afhangt van de verhouding tussen de pigmenten chlorofyl (groen) en carotenoid (oranje, geel of rood). Afhankelijk van de temperatuur verandert de samenstelling van de matten.



Figuur 7: bacteriematten door hittebestendige bacteriën in Yellowstone.

De eigenschappen van die bacteriën zijn door Kary Mullis, gebruikt voor het ontwikkelen van een techniek die tegenwoordig in vrijwel elk laboratorium wordt gebruikt, de PCR. Kary Mullis heeft hiervoor de Nobel Prijs ontvangen. Ik noem dit ook, omdat het een mooi voorbeeld is van multidisciplinaire aanpak: van de stroper die als eerste constateerde dat de prachtige kleuren misschien wel door iets anders werden veroorzaakt dan het chemische proces in de heetwaterbronnen, via de ontdekking van bioloog Brock dat in deze extreme omstandigheden bacteriën konden groeien tegen ieders verwachting in, tot de slimme zet van Kary Mullis die een toepassing vond voor een van de eiwitten van zo'n temperatuurreistente bacterie.

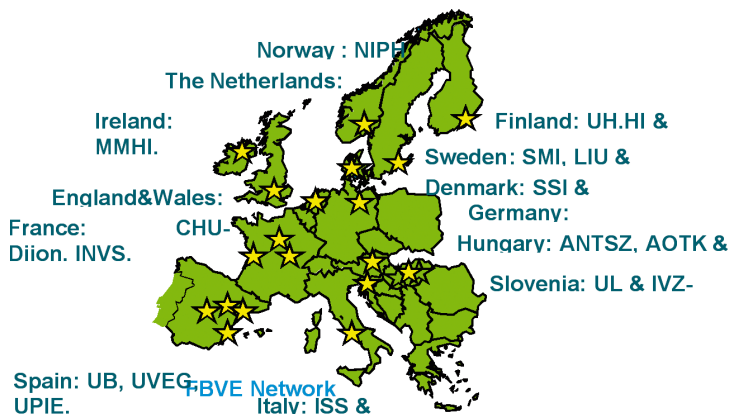
Moleculaire epidemiologie

Wat wij doen heet moleculaire epidemiologie. De PCR en andere moleculair biologische technieken zijn essentieel in ons onderzoek, omdat daarmee virussen en hun RNA gekarakteriseerd kunnen worden. Daarnaast onderzoeken we effecten in de bevolking, zoals klachten, ernst van het ziektebeeld, incidentie, voorkomen van dragerschap, en stabiliteit van virussen buiten de gastheer. De combinatie van deze twee maakt het mogelijk om naar verschillen tussen virussen te kijken wat betreft virulentie (ziekmakend vermogen), kans op verspreiding, en transmissieroutes van voorkeur. Resultaten van ons onderzoek moeten antwoord leveren op de vraag of er maatregelen nodig zijn om verdere verspreiding van deze virussen te voorkomen, en zo ja welke maatregelen dat zijn. Neem bijvoorbeeld de verspreiding in ziekenhuizen: we zien dat regelmatig, het lijkt er zelfs op dat die toeneemt. Hoe komt dat? Gaan we minder hygiënisch met patiënten om? Worden telkens nieuwe virussen binnen gebracht door bezoekers? Of zijn er misschien mensen (patiënten, personeelsleden) die langdurig ongemerkt virus uitscheiden en zo verspreiden.

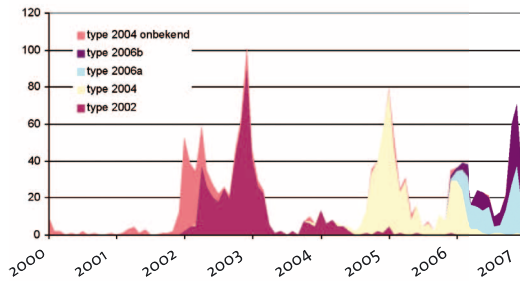
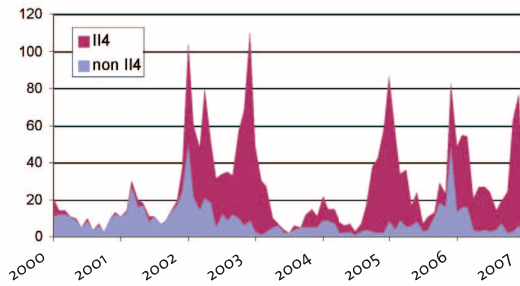
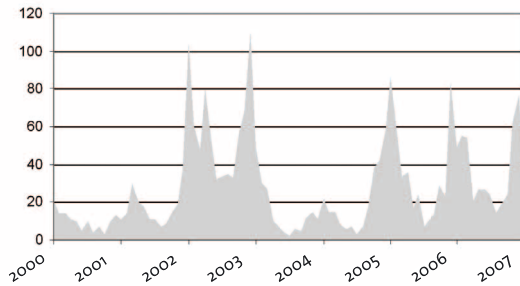
Europese samenwerking

Omdat virussen niet aan landsgrenzen gebonden zijn en we deze studies in groter perspectief willen plaatsen gebeurt dit onderzoek in internationaal verband. Daarvoor hebben we met financiering van de Europese commissie sinds 1999 een samenwerking met virologen en epidemiologen⁵. Dat zijn nu in totaal 22 instituten in 13 landen, en doel is om te onderzoeken hoe vaak outbreaks voorkomen, welke virussen daarvoor verantwoordelijk zijn, en hoe die virussen verspreid worden (Figuur 8). Daarvoor hebben we onder andere databases ontwikkeld met zowel epidemiologische gegevens als virologische gegevens die gecombineerd geanalyseerd kunnen worden. Deze worden beheerd en geanalyseerd door John Harris in Londen en Annelies Kroneman en Harry Vennema bij het RIVM. Deze combinatie is uniek, en biedt de mogelijkheid om veel diepgaander informatie te verzamelen. Elke winter zien we outbreaks, maar de mate waarin dat gebeurt varieert nogal. In 1996, 2002, 2004 en 2006

(deze winter nog) werden door heel Europa grote aantallen outbreaks gemeld (Figuur 9). Overigens is het aantal landen dat in staat is om – net als wij – die combinatie te leggen nog beperkt⁶. Wel proberen inmiddels vrijwel alle deelnemende landen dit model over te nemen. Ook het team van wetenschappers dat in opdracht van het Europese CDC ons netwerk heeft bekeken kwam tot de conclusie dat deze aanpak veel te bieden heeft.



Figuur 8: samenwerkende landen en instituten in het netwerk “Foodborne viruses in Europe”.

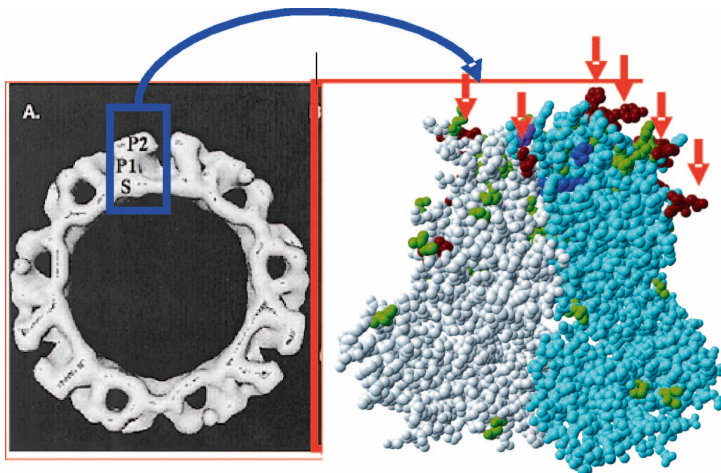


Figuur 9: overzicht van acute gastro-enteritis die zijn gemeld in het Europese netwerk FBVE, met alleen gegevens over diagnostiek (boven), en aanvullende typeringsgegevens (midden en onder). Typering laat zien dat het merendeel van de outbreaks wordt veroorzaakt door norovirus type GGII4 (midden), en dat er een opeenvolging van GGII4 varianten is.

Samenwerking tussen epidemiologen en virologen

Een belangrijk onderdeel van de Europese samenwerking is dat we aansturen op meer samenwerking tussen de mensen die outbreaks onderzoeken of die informatie verzamelen, en virologen die vervolgens kijken hoe die virussen eruit zien. Hoewel ogenschijnlijk vanzelfsprekend, gebeurt dat maar weinig. Dat is goed te zien aan de hand van de Europese overzichten uit ons onderzoek. Hoewel in totaal grote aantallen outbreaks worden gemeld, zijn de aantallen waarvan ook laboratoriumgegevens beschikbaar zijn veel kleiner. Door de virologische gegevens verder uit te diepen leren we aanzienlijk meer. We zien dat er eigenlijk maar een lijn uit de norovirus familie is (een zogenaamd genotype) die we terugzien in de outbreaks, in een plaatje dat uit virologisch oogpunt gezien “onrustig” is. Virussen van dit genotype, GGII4 genoemd, veranderen nogal snel. Joukje Siebenga heeft onderzocht welke gevolgen die veranderingen hebben voor de samenstelling van de virusdeeltjes⁷. Zij vond dat met name de buitenkant verandert, en onderzoekt nu wat de gevolgen zijn van die veranderingen (Figuur 10). Het zou kunnen zijn dat deze virussen minder goed worden herkend door antistoffen die zijn opgewekt door infectie met een vorige variant.

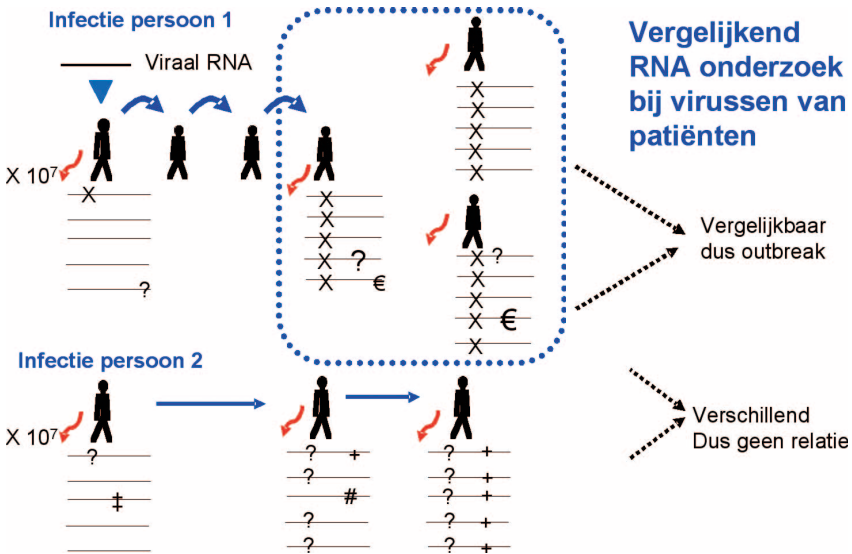
Dit beeld lijkt erg op wat we kennen van influenza virus (griep), en is de reden waarom regelmatig de samenstelling van de griep vaccinatie moet worden bijgesteld⁸. Van griep virussen weten we dat ze veranderen om aan de immuniteit van de gastheer te ontsnappen. Bij norovirussen is dat nog onduidelijk.



Figuur 10: Schematische weergave van de opbouw (doorsnede) van een norovirus deeltje, met uitvergroting van twee van de samenstellende onderdelen, capsid eiwit. Pijlen geven de mutaties aan die door de jaren heen gevonden zijn op de uitstekende onderdelen van het virale eiwit.

Er zijn dus opgemerkt flinke veranderingen opgetreden in de virussen die elke winter de buikgriep golf veroorzaken, en het lijkt erop dat de overlast toeneemt. Er komen sinds enkele jaren geleidelijk steeds meer mensen bij de huisarts voor behandeling van klachten die op norovirus infecties duiden, en we zien een toename van sterfgevallen door gastro-enteritis sinds 2002. De gegevens suggereren dat de veranderingen hier debet aan zijn, dus dat de virussen virulenter worden. Daarom proberen we te achterhalen waar dat gebeurt, zodat dat proces mogelijk in de toekomst te beïnvloeden is.

Ook het belangrijk om beter te begrijpen wat er gebeurt, als je nagaat dat norovirussen model staan voor een groot aantal verschillende virussen die in principe allemaal een vergelijkbare manier van verspreiding kennen. De samenwerking met EMC biedt nieuwe mogelijkheden. Hier kunnen we namelijk onderzoeken welke veranderingen we zien in virussen die van de ene patiënt naar de andere worden overgedragen. Dat is nodig om de mate van verwantschap tussen virussen vast te stellen. Die gegevens kunnen weer gebruikt worden om te bekijken of er verbanden zijn tussen de outbreaks bijvoorbeeld tussen ziekenhuizen en verpleeghuizen of juist binnen instellingen (Figuur 11).



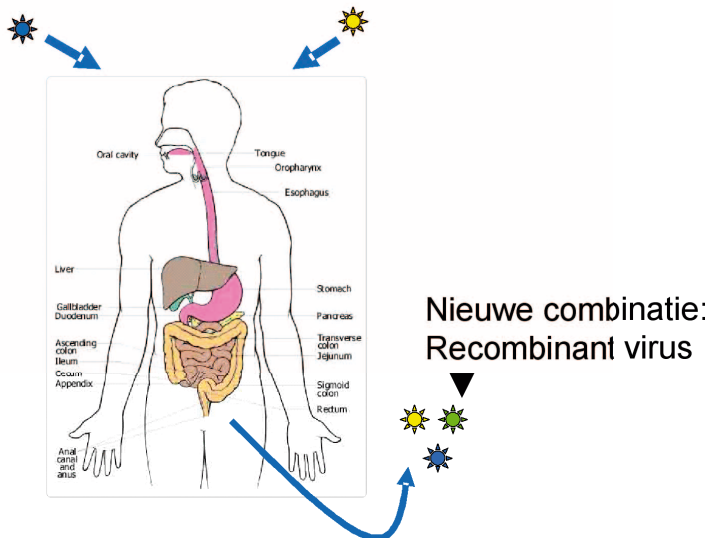
Figuur 11: de geleidelijke veranderingen van virussen door mutaties worden gebruikt om verschillen en overeenkomsten tussen virussen te bepalen. Daardoor kan bekeken worden of twee personen ziek zijn geworden door eenzelfde contact (bijvoorbeeld een andere persoon of besmet voedsel).

Er zijn een aantal manieren waarop virussen kunnen veranderen. Elke keer dat een norovirus vermeerderd wordt er wat fouten gemaakt waardoor er kleine veranderingen (mutaties) optreden in het genetisch materiaal. In veel gevallen merk je daar niets van, omdat die veranderingen geen gevolgen hebben. Soms leiden die veranderingen tot andere samenstelling van het virus, en andere eigenschappen, en dit lijkt te zijn gebeurd bij de virussen die in 2004 en 2006 zijn opgedoken. Vraag is waar dat gebeurt. Voorzover we weten worden de meeste mensen nauwelijks immuun tegen deze virussen. Wel zijn er inmiddels twee gevallen beschreven waarin patiënten met gestoorde afweer langdurig virus bleven uitscheiden. Daarbij zag men in een patiënt veranderingen ontstaan in de virussen die lijken op wat Joukje Siebenga vond. Vraag is dus of mensen met afwijkende afweer de bron zouden kunnen zijn voor het ontstaan van nieuwe varianten. Overigens worden deze veranderingen ook gebruikt om via typeringsonderzoek te bekijken of mensen door eenzelfde contact ziek geworden zijn.

Daarnaast is er een tweede, meer abrupte, manier van veranderen die recombinatie genoemd wordt. Recombinatie is niets anders dan virale sex en leidt tot productie van een nieuw virus door combinatie van genetisch materiaal van twee "ouders". Daar zitten voorwaarden aan: de ouders moeten genoeg op elkaar lijken om überhaupt te kunnen recombineren en ze moeten dicht bij elkaar zitten, sterker nog: dezelfde cel infecteren om die uitwisseling van genen te laten plaatsvinden. Nu hebben we gevonden dat recombinatie nogal vaak voorkomt bij norovirussen. Bijna 15% van de virussen die in outbreaks van gastro-enteritis over heel Europa zijn gevonden is recombinant (Figuur 12). Een situatie bij uitstek waarbij mensen tegelijkertijd worden blootgesteld aan meer dan een virus zien we juist bij voedselinfecties.

Virus type 1

Virus type 2



Figuur 12: recombinitie: de vorming van nieuwe virussen door mengen van genetisch materiaal van twee ouders. Voorwaarde hiervoor is dat de gastheer tegelijkertijd met twee virussen besmet wordt.

Voedsel met een bijmaak

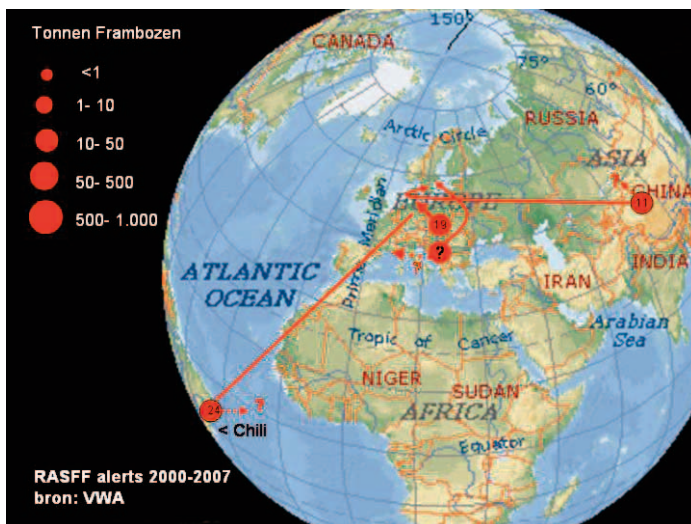
Voedselinfecties door virussen gebeuren als iemand die besmet is op een of andere manier bij het bereiden of uitserveren van een maaltijd de boel besmet. Matty de Wit heeft berekend dat dat voor ongeveer 10% van de norovirus infecties geldt, ook in de thuissituatie⁹. Daar zitten soms sappige verhalen tussen, zoals die van een bakker die in een wasbak in de bakkerij had gebraakt, daarna de boel had schoongeveegd en broodjes was gaan bakken. Hoewel onsmakelijk, zijn dit toch niet de meest zorgelijke verhalen: mensen worden ziek, maar het is vrij eenvoudig om te zien hoe dit voorkomen had kunnen worden. Veel ongrijpbaarder zijn de voedselinfecties waarbij die besmetting zogenaamd vroeg in de keten plaatsvindt, bijvoorbeeld bij de kweek of tijdens het oogsten¹⁰. Virussen worden onschadelijk gemaakt door verhitten (koken of braden) dus we praten over voedsel dat niet of weinig wordt verhit. Door het moleculair epidemiologisch werk is het mogelijk om diffuse, internationale outbreaks op het spoor te komen. Als er een verdenking is van besmet voedsel wordt dat gemeld via een Europees signaleringsnetwerk, waarmee overheden elkaar informeren over mogelijke problemen. Sinds de start van het FBVE project zijn er 23 meldingen geweest.



Figuur 13: voorbeelden van internationale voedselinfecties door verontreinigde schelpdieren, gemeld via het Rapid alert System for Food and Feed van 2000-2007.

Twee categorieën voedingsmiddelen worden daarbij genoemd: oesters (Figuur 13) en verse vruchten (frambozen; figuur 14). Bij oesters zien we dat besmetting optreedt tijdens de groei doordat het water van de oesterbanken vervuild is met rioolwater. Vaak zien we dan verontreiniging met meerdere virussen tegelijkertijd, met als risico het ontstaan van recombinante virussen. In de winter van 2000 op 2001 dook een nieuw type norovirus op, dat via besmette oesters in 9 landen werd ingevoerd en daar outbreaks veroorzaakte. In dit geval bleek het te gaan om recombinante virussen die voor die tijd nergens gevonden waren, en sindsdien niet meer verdwenen. Deze outbreaks, 200 in totaal, zijn herkenbaar als piek met nasleep in de Europese surveillance data. Er zijn wel kwaliteitseisen die aan oesters worden gesteld, waarbij wordt gelet op het water, en de oesterbanken ingedeeld in klassen afhankelijk van de mate van besmetting. Klasse A oesterbanken zijn het schoonst, en zeldzaam. Hier geldt het probleem dat er weinig gebieden zijn waar geen rioolwaterbesmetting kan plaatsvinden. Meer dan 90 % van de Engelse oesterbanken valt onder klasse B of minder. Deze schelpdieren mogen worden verkocht na spoelen met schoon water, waarvan bekend is dat dat te weinig virus verwijdert. De EU richtlijnen voor voedselkwaliteit controleren niet op afwezigheid van virussen, hoewel dat inmiddels

voor schelpdieren wel wordt voorbereid. De invoering daarvan zal zeker nog een paar jaar duren. Dit betekent niet dat de Engelse oesters uitzonderlijk zijn, alleen waren deze gegevens vrij te verkrijgen. Hoe het zit met de kwaliteit van de oesters die uit heel de wereld worden ingevoerd in Europa is niet duidelijk. Ook in Nederland heeft de Voedsel en Waren Autoriteit aangetoond dat er nogal wat virus kan worden aangetroffen in partijen schelpdieren die bestemd zijn voor consumptie.



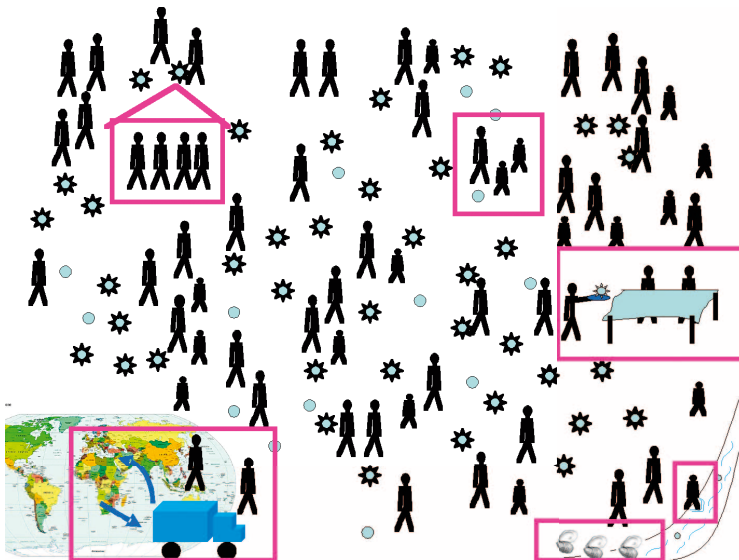
Figuur 14: voorbeelden van internationale voedselinfecties door verontreinigde frambozen, gemeld via het Rapid alert System for Food and Feed van 2000-2007.

De tweede categorie meldingen (4 in totaal) heeft te maken met frambozen. Hierbij wordt gedacht aan besmetting door gebruik van verontreinigd irrigatie water. Oppervlaktewater zit vol met virussen, en wordt ook gebruikt voor irrigatie. Er zijn wel regels voor kwaliteit van water onder dergelijke omstandigheden, maar of dat overall wordt nageleefd is niet duidelijk. Bovendien worden ook deze producten in grote partijen elders ter wereld geproduceerd, waarbij nauwelijks zicht is op bijvoorbeeld de hygiëne eisen tijdens oogst. Bij onderzoek naar de mogelijke bron van outbreaks blijkt het vaak lastig om exact te achterhalen waar voedsel vandaan komt. In Denemarken werden in 2005 bijna 300 van een groep van 1100 ouderen ziek na het eten van een toetje met frambozen uit een tafeltje dekje programma¹¹. Na veel aandringen is de

totale partij frambozen achterhaald. Het bleek om 750.000 kilo te gaan, verspreid over diverse landen in Europa, het Midden-Oosten en de VS. Tienduizenden kilo's werden verwerkt tot gedroogde vruchten die in allerlei gezonde producten verder gebruikt worden. Hoewel het hier met een sisser is afgelopen (er zijn geen honderden outbreaks gemeld) geeft dit voorbeeld wel aan dat verspreiding van een virus via de voedselketen vrij eenvoudig op zeer grote schaal kan gebeuren.

Norovirussen als model

Norovirussen zijn voor gezonde personen niet heel gevaarlijk. Toch vind ik dit onderzoek belangrijk om twee redenen: 1. infecties met norovirussen zijn belastend en ook gevaarlijker in zorginstellingen en 2) norovirussen staan model voor andere fecaal-orale virussen. Door dit onderzoek merken we waar problemen zijn met verspreiding van virussen (Figuur 15). Dat gebeurt dag in dag uit zonder grote gevolgen, en heeft zelfs misschien wel een gunstig effect. Johan Reimerink onderzoekt de effecten van een enterale virusinfectie op de ontwikkeling van het afweersysteem bij jonge dieren¹². Het lijkt erop dat er een gezond samenspel kan zijn tussen virussen / infecties en het opgroeiende individu. Ik ga dus ook zeker niet propageren dat elke virusinfectie vermeden moet worden. .



Figuur 15: belangrijkste verspreidingsroutes van enterale virussen

Telkens als er een nieuw virus opduikt moet bekeken worden hoe dat in dit verhaal past. Als er een kans is op fecaal-orale transmissie moeten andere transmissiemogelijkheden in de gaten gehouden worden dan bij respiratoire infecties. Van de 26 virus families zijn er 10 waar virussen in voorkomen die via de fecaal-orale route kunnen verspreiden. SARS was een voorbeeld. SARS dook op begin 2003 in China. Hoewel SARS virus ook in ontlasting van zieke mensen werd gevonden, gebeurde de verspreiding vooral via de luchtwegen als je dicht in de buurt van een patiënt was. Een uitzondering daarop was een grote outbreak van SARS in een flatgebouw in HongKong. Daar bleek een defect te zijn in de rioolwater afvoer, of eigenlijk in de ontlichting daarvan¹³. Toen een SARS patiënt in een van de flats naar het toilet ging, werd met het doorspoelen een hele wolk waterdruppeltjes gevormd met daarin het virus. Vorming van dergelijke druppels, aerosolen, is een bekend verschijnsel, uitvoerig onderzocht door prof. Dr. Chuck Gerba die ook aantoonde dat daarmee grote hoeveelheden virus bij het doorspoelen de ruimte in gelanceerd kunnen worden.

Die druppeltjes werden door het afzuigstelsel in de badkamers teruggezogen de flats in. In totaal zijn daar 321 mensen ziek geworden (dat is een vijfde van alle SARS gevallen in HongKong). Dit voorval illustreerde dat verspreiding via feces een rol kon spelen bij SARS, hoewel we niet weten of de infectieroute daarbij ook oraal was. Ongeveer in dezelfde tijd kregen we met vogelgriep te maken door de opmars van het H5N1 virus¹⁴. Ook dat virus kan mensen infecteren, hoewel nog minder makkelijk dan SARS. Hier zie je eveneens dat er bepaalde gevallen zijn waarbij de besmettingsweg oraal lijkt te zijn. Elk incident dat in die richting wijst wordt door de WHO groep die zich met voedselveiligheid bezighoudt angstvallig gevolgd.

“Preparedness”

De gebeurtenissen van de afgelopen jaren zijn niet toevallig. Net zoals de groei van de wereldbevolking en daarbij behorend gedrag invloed beginnen te hebben op het klimaat van de aarde, is de verwachting dat infectieziekteproblemen eerder zullen toenemen dan afnemen. De wereldbevolking groeit snel, mensen wonen in steeds grotere groepen bovenop elkaar, met grote verschillen in inkomen¹⁵. Mensen, dieren en producten reizen binnen enkele dagen de hele wereld rond (Figuur 16). Door deze factoren is de kans op verspreiding van infectieziekten toegenomen, en dus het voorbereiden op dergelijke nieuwe problemen standaard.



Figuur 16: Globalisering van personen en goederenverkeer als een van de verklaringen voor toename van de kans op nieuwe infectieziekteproblemen vanwege activiteiten waarmee virussen kunnen worden vervoerd. Links-boven: personen verkeer, links-onder: verspreiding via voedsel; links-midden: binnendringen van de mens in wildernisgebieden; rechts-boven: verspreiding via dieren; rechts-midden: wereldwijde handel in exotische huisdieren; rechts-onder: wereldwijde handel in goederen.

Daarom zijn we gestart met onderzoek naar mogelijkheden van syndroomsurveillance, een benadering waarbij je probeert om opvallende ziekteverschijnselen vroegtijdig op te sporen door naar informatie te kijken die daar indirect op wijst. Neem de foto van een toerist in Zuid China in februari 2003, een maand voordat de rest van de wereld voor het eerst hoorde over de ziekte SARS. Eigenlijk rommelde het al wat langer in China en waren er geruchten dat er iets aan de hand was. Foto's van toeristen lieten ook zien dat er lange rijen stonden in de winkels voor witte azijn en een bepaalde kruidenthee.



Figuur 17: Foto's genomen door een toerist in China, in februari 2002, een maand voordat in de rest van de wereld bekend werd dat China te kampen had met een outbreak van een tot dan onbekend virus, het SARS virus.

De witte azijn werd gebruikt om trapeleuningen en deurknoppen schoon te maken, de kruidenthee werd aangeprezen als middel tegen longontsteking. Pas toen een zieke arts naar HongKong reisde werd het probleem zichtbaar voor de rest van de wereld. Syndroomsurveillance maakt bijvoorbeeld gebruik van gegevens van medicijnenverkoop. Als die omhoog schieten, kan het zijn dat er een probleem is. Om daar echt iets zinnigs over te kunnen zeggen is onderzoek nodig, waarbij wordt gekeken of de ziektes waarvan we weten dat ze voorkomen inderdaad worden opgepikt met een dergelijk systeem. Liselotte van Asten en Kees van den Wijngaard hebben dat inmiddels uitgezocht voor een aantal “syndromes” en deze studies hebben nieuwe inzichten opgeleverd. Zo weten we door deze benadering dat er sinds 2002 opvallend meer sterfte is door gastro-enteritis in het norovirus seizoen. Dat zouden we met alleen laboratoriumonderzoek of met alleen epidemiologisch onderzoek niet hebben kunnen vaststellen.

Ook in het laboratorium gaan we door op dit thema. Sanela Svraka werkt verder in het laboratorium met het gegeven dat nog veel ziekte onbegrepen is, op zoek naar een verklaring van een deel van die klachten. Een voorbeeld is hepatitis E. Dat kennen we als een infectie die reizigers kunnen oplopen in landen met minder goede hygiënische omstandigheden, waar drie verschillende types HEV voorkomen. Sinds een aantal jaren weten we echter dat er een vierde type is, dat gevonden wordt bij varkens in grote delen van de wereld, onder andere ook in Nederland¹⁶. Onderzoek in Japan heeft aangetoond dat mensen hepatitis kunnen oplopen door het eten van slecht doorbakken levers van geïnfecteerde varkens. Dit soort infecties zijn heel lastig op te sporen. Als vandaag hier een groep mensen wordt blootgesteld aan hepatitis E zien we over een paar weken een of twee gevallen. Dan moet je wel heel goed doorddenken of er verband was met deze receptie. Hier wordt moleculair virologisch onderzoek steeds belangrijker: door de

virussen die we vinden bij varkens en mensen te vergelijken, wordt het mogelijk om te achterhalen of er sprake is van virus overdracht. Zo weten we dat ook in Nederland, de verschillen tussen virussen van varkens en van mensen zo klein zijn dat we op zoek zijn naar een verband. De gevallen van hepatitis E die we vinden zijn voornamelijk bij mensen die al gezondheidsklachten hebben om andere redenen, dus het lijkt erop dat het virus zelf niet erg gevaarlijk is. De andere hepatitis E varianten zijn gevaarlijk voor zwangere vrouwen. Voor deze nieuwe HEV lijkt dat niet zo te zijn, maar om dat zeker te weten gaan we nog onderzoek doen samen met de afdeling gynaecologie.

Voorwaarden voor “preparedness”

Een essentiële voorwaarde voor goed voorbereid zijn op nieuwe infectieziekteproblemen is het leren omgaan met onzekerheid, de bereidheid om samen te werken en – nog belangrijker – om kritisch te kijken naar wat we nu eigenlijk weten. Dat gaat niet vanzelf. Erkennen dat we misschien niet in staat zijn om een betrouwbare diagnose te stellen, dat we van het merendeel van de ziektegevallen geen oorzaak weten, of dat er vaak weinig bewijs is dat protocollen voor behandeling of bestrijding ook echt werken is niet iets waarover gemakkelijk gesproken wordt. Toch is dit cruciaal tijdens een infectieziektecrisis. Dit is geen onderwerp dat zich leent voor machtsstrijd en competentiediscussies, gevoeligheden over wie recht van spreken heeft (zoals tussen medici en niet-medici, onderzoekers en bestrijders). Ook het grotere publiek, de politiek en de media moeten leren omgaan met de grote mate van onzekerheid in dergelijke situaties. De afgelopen jaren hebben we naar mijn gevoel voor een groot deel achter de bal aangerend. Als laboratorium moet je zorgen dat je in staat bent snel te kunnen vaststellen of mensen de infectie hebben, in de wetenschap dat je dat misschien wel nooit hoeft te gebruiken. Dat kost veel geld, dat dus niet meer beschikbaar is voor onderzoek naar zaken die dagelijks voorkomen en waarop we soms tot onze schaamte geen antwoord hebben. Ook de prioritering voor financiering van onderzoek hierdoor bepaald wordt. In de prioriteiten voor onderzoek van de Europese commissie komende 4 jaar is behoorlijk wat geld opzij gezet voor influenza met daarnaast de nieuwste mode: emergent zoonosen. Ik zeg niet dat ik die onderwerpen onbelangrijk vind, maar dat het een slechte zaak is als daarmee de rest van de thema's van de kaart verdwijnen.

Voorbereid zijn op infectieziekteproblemen, oud of nieuw, betekent dat je een goede infrastructuur nodig hebt. Daar hoort een goed functionerend public health lab bij, dat je moet willen hebben. Zo'n laboratorium moet ook ruimte hebben om zich wat meer te verdiepen om bij de tijd te blijven, wat lastig is, als de agenda van jaar tot jaar verandert. Ik zie dat als een risico voor het CtB, en ben blij dat ik met deze leerstoel mogelijkheden voor versterking heb.

De gerichtheid op samenwerking zou ook moeten gelden op Europees niveau.

Het Europese CDC is opgericht om voor Europa krachten te bundelen als het gaat om signaleren van infectieziekteproblemen en daarop te adviseren over de juiste bestrijding. Dat was nodig, tijdens SARS was er geen zichtbare Europese respons. Toch heeft men daarbij in mijn ogen een cruciale fout begaan: het hele instituut is opgericht zonder rechtstreekse inbreng van laboratorium onderzoekers. Dat heeft inmiddels geleid tot stroeve verhoudingen en kritische vragen vanuit beroepsverenigingen en laboratorium netwerken die vinden dat het ECDC een cruciale partner links laat liggen. Mensen die mij kennen weten dat dit bij mij een gevoelige snaar raakt. Terwijl dit proces gaande is wordt keer op keer een beroep gedaan op het begrip van wetenschappers, maar daar zitten grenzen aan. Ik hoop dat die boodschap langzaam maar zeker doordringt.

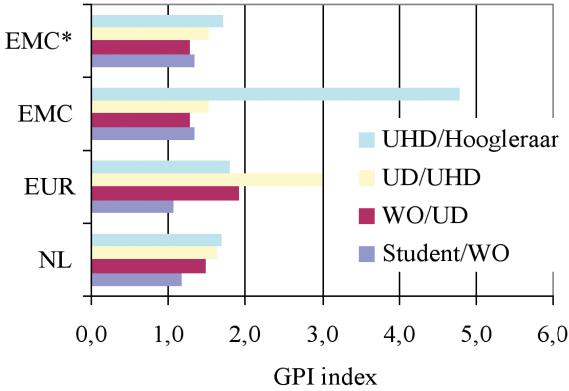
Conclusie

Ik kom aan het eind van mijn betoog. Ik hoop dat ik inmiddels duidelijk heb gemaakt wat we proberen te doen en waarom ik dat accent leg op enterale virussen. In mei dit jaar organiseren we hier in Nederland op verzoek van de Wereld Gezondheidsorganisatie WHO en de FAO een bijeenkomst met 20 deskundigen van over de hele wereld om te bespreken wat er moet gebeuren om meer greep te krijgen op dit probleem¹⁷. Deze groep moet advies uitbrengen over de stappen die nodig zijn om met voldoende wetenschappelijke onderbouwing te kunnen werken naar meer controle op virusverspreiding via voedsel. Het onderzoek dat we aan het opstarten zijn met partners in EMC, GG& GD Rotterdam, en het centrum infectieziekte bestrijding zal een deel van de onderbouwing leveren. Tegelijkertijd ben ik ervan overtuigd dat we beter inzicht kunnen krijgen in wat mogelijkheden zijn voor indammen van verspreiding van norovirussen in zorginstellingen. Een mes dat aan twee kanten snijdt, en daarmee de essentie van waar deze leerstoel voor bedoeld is. Verder moeten we er voor zorgen de ontwikkelingen voor te blijven, of in ieder geval bij te blijven. Dus als u niet weet wat de tekst op de zakjes betekent weet u wat u te doen staan. Mijn dochter van 11 zag het meteen.

Positieve discriminatie werkt, dus ophouden ermee!

Dan nu even iets heel anders. Het is 8 maart, ik ben vrouw, dus dat MOET wel een item zijn: de positie van vrouwen in de wetenschap. Net als de kinderen van een van de weinige vrouwelijke hoogleraren in mijn vakgebied moesten de mijne lachen toen ik voor het eerst begon over deze benoeming. Een professor is toch een oude man met een snor? Dat zegt iets over stereotypes waarmee wij onze kinderen grootbrengen, en geloof me: dat hebben ze niet van mij gehoord! Dat Nederland mijlener achterloopt als het gaat over vertegenwoordiging van vrouwen in de wetenschap beschouw ik als bekend. Toch heb ik de monitor vrouwelijke hoogleraren, uitgegeven door de stichting “de Beauvoir” in samenwerking met de VSNU, het EQUALproject Participatie als prioriteit en de Landelijke vereniging van Vrouwelijke hoogleraren eens bekeken op hoe deze universiteit scoort¹⁸. Dat geeft te denken. Waar het landelijke gemiddelde van 9,4% Nederland al een positie in de Europese achterhoede bezorgt, bungelt de EUR op de een-na-laatste plaats tussen Malta en België. De raad van bestuur van het Erasmus MC heeft erkend dat dit moet veranderen en in november 2006 beleid vastgesteld om meer vrouwen in hogere functies te krijgen. Dat levert ongetwijfeld de discussie op over positieve discriminatie die ten koste zou gaan van “de beste persoon op de juiste plek”. Ik ben het eens met de tegenstanders van positieve discriminatie: kijk naar de cijfers van het onderzoek van de monitor: of er barrières zijn bij overgang van de ene functie naar de volgende is aan de hand van een simpel rekensommetje vast te stellen. Duidelijk is dat in verhouding vergelijkbare aantallen vrouwen als mannen na hun

studie aan de slag gaan als wetenschappelijk onderzoeker, maar daarna zie je bij elke stap meer mannen. Dat is dus positieve discriminatie.....van mannen. Mee ophouden dus.



Figuur 18: overzicht van verschuivingen in de verhouding man/vrouw per functienivo, uitgedrukt als de Glazen Plafond Index (GPI). Bij een GPI van ongeveer 1 is er sprake van gelijke doorstroming van mannen en vrouwen, bij een GPI van meer dan 1 stromen verhoudingsgewijs meer mannen door. * is aantal hoogleraren inclusief bijzonder hoogleraren.

Dankwoord

Ik ben blij dat het eindelijk zover is gekomen, en dat het RIVM mij de ruimte biedt om dit te kunnen doen. On a more personal note: ik doe inmiddels ruim 20 jaar onderzoek naar enterale virussen. Je kunt inmiddels wel spreken van een bolletjes verslaving, waarbij prof. Dr. Marian Horzinek de eerste dealer was die ik tegen het lijf liep. Ik was begonnen met de opleiding tot internist bij de vakgroep Inwendige ziekten der Grote Huisdieren van de faculteit diergeneeskunde in Utrecht, maar wilde graag meer de diepte in. Jij bood me een promotie plaats, en sindsdien ben ik gegrepen. Ik ben blij dat je er vandaag bij bent.

Ik wil ook graag Ab Osterhaus bedanken, een tweede virologie junk, die me heeft verzekerd dat “Rotterdam” een goeie keuze zou zijn. Dank voor je inzet om deze leerstoel van de grond te krijgen, dat ging inderdaad snel. En je hebt 45 minuten naar me zitten luisteren zonder me te kunnen onderbreken: je zou het alleen daar al om doen!

Gerard Loeber, hoofd van het Laboratorium voor Diagnostiek en Screening: jou wil ik graag bedanken voor de mogelijkheden die je geboden hebt om mijn ambities met de virologie waar te maken. Sinds mijn overstap naar het LIS heb jij mijn plannen gesteund, maar ook regelmatig mijn momenten van twijfel van nuchtere relativering voorzien. Als iemand die het klappen van de zweep in een bureaucratische organisatie kent is jouw kijk een vaak welkom tegenwicht tegen mijn wat meer zuidelijke temperament.

Berry Wilbrink: ook jou wil ik bedanken. Ik ben een afdelingshoofd dat veel liever met onderzoek bezig is dan met organisatorische zaken, terwijl jij uit beide je plezier haalt. Ik ben blij dat jij bereid was om een aantal van dergelijke taken over te nemen, en ik dat we dat hebben doorgezet, ondanks dat het RIVM een dergelijke rolverdeling niet kent. Ik vind ons experiment geslaagd.

Erwin Duizer: als celbioloog kwam je met een duidelijk andere kijk op de virologie binnen. Jij hebt je van begin af aan het EU werk toegeëigend, waarbij je voorkeur vooral uitgaat naar de voedselvragen. Dat je daarin succesvol bent blijkt uit de terugkerende verzoeken om college te geven in Wageningen, en vragen om informatie van het voedingscentrum. Ook in de adviezen richting de WHO zijn jouw bijdragen belangrijk. Verder hoop ik dat je ook de volgende keer weer mee wilt doen als er een EU proposal geschreven moet worden. En ik laat “de gastro” met een gerust hart aan je achter als ik de hort op ben.

Harry Vennema, de derde virologie junkie in mijn omgeving. Jij hebt een paar jaar geleden de overstap gewaagd vanuit het meer fundamentele onderzoek, en hebt het norovirus werk mee helpen neerzetten. Ik geniet van de virologische sparring, en denk dat de plannen in deze nieuwe samenwerking ook voor jou nieuwe mogelijkheden bieden.

Annelies Kroneman: jij hebt de groep nog geen drie jaar geleden versterkt, maar bent inmiddels spil in de Europese databases, een cruciale functie. Ik hoop dat het lukt om middelen te vinden voor een vervolg, want het werk dat jij doet hoort volgens mij bij de

absolute prioriteiten voor een modern public health lab.

De AIO's en promovendi die de afgelopen jaren met veel enthousiasme hebben gewerkt in de virologie wil ik bedanken, want de discussies over de koers van het onderzoek, het bekijken en bespreken van resultaten, het langzaam maar zeker werken aan de eerste paar manuscripten zijn voor mij de krenten in de pap. Jan Vinjé, Mick Mulders, Tineke Herremans, Matty de Wit, Barry Rockx waren de eersten die ik heb begeleid richting promotie en het is fantastisch om te zien dat jullie allemaal je draai hebben gevonden in de wetenschap. De huidige lichting, Joukje Siebenga, Sanela Svraka, Sabine van der Sanden, Kees van den Wijngaard, en Marcel Jonges: Sukses, en hou ons scherp! Johan Reimerink: jij gaat als schijn niet bedriegt de eerste echte worden, en dat vind ik ontzettend leuk. Je hebt een lastige maar spannende onderzoekslijn bij de kop die vandaag niet zo aan bod kwam, maar wel belangrijk is.

Collega's medewerkers van de virologie (LIS): zonder jullie inzet en enthousiasme stond ik hier niet. Ieder van jullie heeft een belangrijke bijdrage aan het werk dat we proberen te doen. Ik kom daar vanavond op terug. De nieuwe virologen: sorry dat ik net na de recente fusie even niet bereikbaar was,. Vanaf volgende week gaan we gewoon aan de slag.

Mijn nieuwe collega's om Rotterdam: een dag per week is niet veel om echt iets van de grond te krijgen, maar de eerste stappen zijn gezet. Het is stimulerend om in een omgeving te werken waar onderzoek op de voorgrond staat. Nu die vrouwen nog.

Mijn vriendinnen – vrouwen voorwaarts. En dan weer lekker de sauna in. Marianne, ook nu weer steun en toeverlaat, tevens organisatietalent. Suzanne, it is fantastic that you could make it to this ceremony.

Mijn familie, pa en ma: dank voor de steun, en jullie hebben me dan toch een keer in een JURK gezien! Maandelijkse krantenknipsels over vrouwen in hogere functies, nou je ziet het.

Mischa, Anoeck, en Ad: jullie zijn het allerbelangrijkste. Geloof me, vergeleken bij de Canyon met 50°C was dit een eitje. Bedankt voor de hulp bij de bolletjes, de voorbereidingen voor het feest, het proeflezen wen het bekijken van de dia's. Ik hoor straks graag wat tips van jullie voor de volgende keer.

Ad: ook de komende tijd gaan we ongetwijfeld NIET bijtijds naar bed, maar onze late night sessies zijn goud waard. De elevator pitch kon ik niet kwijt, maar ik heb hem in mijn oren geknoopt. Voor iedereen: grijp je kans om een kersverse topser (Nederlands kampioen) te feliciteren. En je mag blijven als management coach. Vanavond lekker feesten!

Referenties

- ¹ Wit, M. de, De Wit, M., Koopmans, M., Kortbeek, L., Leeuwen van, N, Bartelds, and Duynhoven Y. van. 2001 Sensor: a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am. J. Public Health* 154;7:666-674.
- ² Vinjé, J., and Koopmans, M. Molecular detection and epidemiology of Small Round Structured Viruses in outbreaks of gastroenteritis in The Netherlands. *J. Infect. Dis.* 1996;174:610-615.
- ³ Siebenga, J., Vennema, H., Duizer, E., and Koopmans, M. Gastroenteritis caused by norovirus GGII.4, The Netherlands, 1994-2005. *Emerg Infect Dis.* 2007 Jan;13(1):144-6
- ⁴ Duizer, E., Schwab, K., Neill, F., Atmar, R., Koopmans, M., Estes, M. Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *Journal of General Virology*, 2004; 85 (1): 79-87.
- ⁵ Koopmans M, Vennema H, Heersma H, van Strien E, van Duynhoven Y, Brown D, Reacher M, Lopman B; European Consortium on Foodborne Viruses. Early identification of common-source foodborne virus outbreaks in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2003 Sep;9(9):1136-42.
- ⁶ Lopman, B., Vennema, H, Kohli, E., Pothier, P, Sanchez, A., Negredo, A., Buesa, J., Schreier, E., Reacher, M., Brown, D., Gray, J., Iturriza, M., Gallimore, C., Bottiger, B., Hedlund, K., Torvén, M., van Bonsdorff, C., Maunula, L., Poljak-Prijatelj, M., Zimsek, J., Reuter, G., Szűcs, G., Melegh, B., Svensson, L., van Duijnhoven, Y., Koopmans M. for the European Food-borne viruses Network. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*, vol. 363, February 28, 2004
- ⁷ Siebenga, J., Vennema, H., Renckens, B., de Bruin, E., van der Veer, B., Siezen, R., and Marion Koopmans. Epochal Evolution of GGII.4 Norovirus Capsid Proteins from 1995 to 2006. Submitted for publication.
- ⁸ Koelle, K., S. Cobey, B. Grenfell, and M. Pascual. 2006. Epochal evolution shapes the phylodynamics of interpandemic influenza A (H3N2) in humans. *Science* 314:1898-903.
- ⁹ de Wit, M., Koopmans, M., van Duynhoven, Y. Risk factors for gastroenteritis due to Norwalk-like viruses, Sapporo-like viruses and group A rotaviruses. *Emerg Infect Dis.* 2003 Dec;9(12):1563-70.
- ¹⁰ Koopmans, M., and Duizer E. Foodborne Viruses: an emerging problem. *International Journal of Food Microbiology*, 2004; 90 (1), 23-41.
- ¹¹ Korsager, B., Hede, S., Bøggild, H., Böttiger, B., and Mølbak, K. Two outbreaks of norovirus infections associated with the consumption of imported frozen raspberries, Denmark, May-June 2005 <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050623.asp>
- ¹² Reimerink JH, Boshuizen JA, Einerhand AW, Duizer E, van Amerongen G, Schmidt N, Koopmans MP. Systemic immune response after rotavirus inoculation of neonatal mice depends on source and level of purification of the virus: implications for the use of heterologous vaccine candidates. *J Gen Virol.* 2007 Feb;88(Pt 2):604-12.
- ¹³ Outbreak of SARS at Amoy gardens, Kowloon Bay, HongKong. Main findings of investigation. Feb 2003. http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf.
- ¹⁴ Dinh, P., Long, H., Tien, N, Hien, N., Mai, T, Phong le, H., Tuan le, V., Van Tan, H., Nguyen, N., Van Tu, P., Phuong, N. WHO flu team Vietnam. Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1, Vietnam, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2006 Dec;12(12):1841-7
- ¹⁵ <http://www.un.org/earthwatch/data/index.html>

¹⁶ Herremans M, Vennema H, Bakker J, van der Veer B, Duizer E, Benne CA, Waar K, Hendrixks B, Schneeberger P, Blaauw G, Kooiman M, Koopmans MP. Swine-like hepatitis E viruses are a cause of unexplained hepatitis in the Netherlands. *J Viral Hepat.* 2007 Feb;14(2):140-6.

¹⁷ <http://www.who.int/foodsafety/micro/jemra/meetings/virus/en/index.html>

¹⁸ Monitor vrouwelijke hoogleraren 2005. Stichting De Beauvoir. <http://www.stichtingdebeauvoir.nl/>

¹⁹ World Health Report 2005. <http://www.who.int/whr/2005/en/index.html>

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

ISBN 97-8907790-63-92

