

De Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie

Gerard van Doornum en Ton van Helvoort

De aandacht in dit themanummer voor de werkgroepen die binnen de NVMM werkzaam zijn, is lovenswaardig. De eer voor het initiatief om werkgroepen onder de mantel van de NVMM te brengen komt toe aan de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (NWKV). Pas in 2001 werd in het huishoudelijk reglement van de NVMM de bepaling opgenomen dat binnen de vereniging ook werkgroepen worden erkend waarvan het doel was de *kennisuitwisseling, vorming en toetsing van beleid ten aanzien van een deelgebied van de medische microbiologie, waarbij in het bijzonder aandacht wordt besteed aan de aspecten van laboratoriumdiagnostiek, kwaliteitscontrole en (therapeutisch) beleid*. Het voorstel hiertoe werd gedaan vanuit de NWKV.

De klinische virologie is een jonge loot aan de wetenschapsboom en kwam pas in de tweede helft van de twintigste eeuw tot ontwikkeling. Virologisch diagnostisch onderzoek was slechts in een beperkt aantal bacteriologische laboratoria beschikbaar. De technische expertise was te gespecialiseerd om breed te kunnen worden toegepast. Tot halverwege de twintigste eeuw was de beperkte mogelijkheid van virusisolatie in proefdieren of bebroede kippen- of eendenieren een bottleneck; en immunologische testen waren beperkt beschikbaar. Virologisch onderzoek werd vooral uitgevoerd in het kader van wetenschappelijk onderzoek. In 1953 schreef prof. dr. F. Dekking in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* een artikel over de beperkte mogelijkheden voor virologisch onderzoek in Nederland. Het hoofdzakelijk serologisch laboratoriumonderzoek dat werd aangeboden in 1953 betrof de diagnostiek van pokken, poliomyelitis en sommige andere enterovirusinfecties, influenza, bof en gele koorts. De door Enders c.s. beschreven celweekechniek werd in de verschillende diagnostische laboratoria tussen 1950 en 1960 ingevoerd.

Voorloper

In 1964 nam M.F. Polak, epidemioloog bij het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (RIV, later het RIVM), het initiatief om maandelijkse bijeenkomsten te Bilthoven te organiseren (Kapsenberg, persoonlijke mededeling; Stenfert Kroese, 1999). Op de agenda stonden vaste punten: bespreking van epidemiologische gegevens in de vorm van door Polak bewerkte 'virologische maandstaten', technische problemen, beschikbaarheid van reagentia en casuïstiek. Volgens Cootje Kapsenberg, internationaal erkend senior stafid bij het toenmalige RIV, turfde Polak de uitkomsten en gaf hij deze wat onhandig weer; de virussen werden horizontaal en de laboratoria verticaal getoond, bijzonderheden kwamen in voetnoten.¹ Polak kreeg gegevens over virologisch onderzoek van de vijf deelnemende laboratoria, vertegenwoordigd door R. Gispen, J.G. Kapsenberg, M.F. Polak (Laboratorium voor de Virologie, RIV), J.D. Verlinde (Nederlands Instituut voor Preventieve Geneeskunde, Universiteit Leiden), F. Dekking en later K.W. Slaterus (Laboratorium voor Gezondheidsleer van de Universiteit van Amsterdam/afdeling Medische Microbiologie), G.J.P. Schaap (Streeklaboratorium van de Gemeentelijke Geneeskundige Dienst te Rotterdam) en J. van der Veen (Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid/St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg/afdeling Medische Microbiologie Nijmegen). N. Masurel en J.B. Wilterdink, beiden in Leiden opgeleid en vervolgens daar ook werkzaam, waren mogelijk ook als vervanger voor Verlinde bij de vergaderingen aanwezig. In ieder geval kwamen zij na hun benoeming tot

Dr. G.J.J. van Doornum, klinisch viroloog in ruste, Amsterdam. Dr. A.A.F.J. van Helvoort, zelfstandig wetenschapshistoricus, Elsloo.

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

lector/hoogleraar, respectievelijk in Rotterdam (1967) en Groningen (1970) als vertegenwoordiger van hun eigen laboratorium. Ook waren vertegenwoordigers van de Veterinaire Faculteit van de Universiteit te Utrecht welkom. Het is echter niet duidelijk of dit vanaf het begin het geval was of pas na de benoeming in 1971 van Marian Horzinek als hoogleraar in de virologie.

Deze regelmatige bijeenkomsten maakten een snelle communicatie op het persoonlijke vlak mogelijk en zo nodig konden ook maatregelen op het gebied van de openbare gezondheidszorg worden besproken vanuit de individuele expertise en internationale contacten van de leden.

Wie was die initiatiefnemer, Frans Polak, wiens naam weinigen bekend in de oren zal klinken? Een bron van informatie is het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, waarin onder de rubriek *Personalia*, ook de destijds zo genoemde *Levensberichten* werden gepubliceerd bij het overlijden van markante personen. Polak studeerde geneeskunde in Amsterdam, waar hij in december 1940 afstudeerde.² In het Instituut voor Tropische Hygiëne bewerkte hij onder leiding van prof. dr. E.P. Sniijders het proefschrift 'Vraagstukken der gele koorts. Epidemiologie en vaccinatie'. Het is gedrukt bij de N.V. Noord-Hollandsche Uitgevers Maatschappij te Amsterdam in 1944. Dat is opvallend, want er was papierschaarste en de universiteit was gesloten; er vonden geen promoties plaats. Op de titelpagina is dan ook later een etiket ingeplakt waarop de gebruikelijke formule is gedrukt dat het proefschrift op gezag van de rector magnificus dr. J.J. van Loghem, hoogleraar in de Faculteit der Geneeskunde, "in het openbaar verdedigd zal worden op woensdag 15 augustus 1945".

Stenfert Kroese schrijft eufemistisch dat Polak, na het voltooien van het proefschrift en in afwachting van het einde van de oorlog, een plaats als 'waarnemer' vond op de afdeling Pathologische Anatomie van het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg. Het was een omgeving waar hij tijdens zijn werkzaamheden niet door patiënten herkend zou kunnen worden. Na zijn promotie in 1945 vertrok Polak als militair arts naar Nederlands-Indië, waar hij na de militaire dienst bleef en werkte op het Instituut Pasteur in Bandung. Enige jaren later terug in Nederland werd hij de rechterhand

van prof. dr. A.Ch. Ruys in het Laboratorium voor de Gezondheidsleer te Amsterdam, waar hij zich onder meer bezighield met de statistische verwerking van gegevens over infectieziekten. Na een korte tussenstop bij de Algemene Inspectie Volksgezondheid trad hij in 1960 in dienst als epidemioloog bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid, waar de pokkenvaccinatie zijn bijzondere aandacht had. In deze functie heeft hij een begin gemaakt met de registratie van door laboratoriumonderzoek bevestigde virusinfecties in Nederland.

Maandstaten

Het verzamelen van epidemiologische gegevens via de uitslagen van klinisch-virologische laboratoria was in het Verenigd Koninkrijk (Engeland en Wales) al een gangbaar systeem dat binnen de Public Health Laboratory Service (PHLS) werd toegepast.^{3,4} In die tijd was de hoeveelheid aangeboden gegevens zodanig dat de verwerking ervan nog handmatig uitvoerbaar was. Trouwens, tabuleermachines waren de enige mogelijkheid tot administratieve automatisering.

De WHO was reeds in 1947 gestart met melding van influenza via Nationale Referentie Laboratoria voor influenzaonderzoek. Vanaf 1963 werd een dergelijk systeem voorgesteld voor overige respiratoire en andere virusinfecties. In 1973 waren er wereldwijd 95 laboratoria die rapporteerden vanuit 34 landen.^{5,6} De omvang en kwaliteit van de doorgestuurde gegevens was wisselend. De meeste laboratoria verstrekten informatie louter op basis van hun eigen verrichtingen; vanuit slechts zes landen werden gegevens doorgestuurd die waren verzameld en bewerkt door een centraal openbaar gezondheidslaboratorium.

Volgens Cootje Kapsenberg kreeg het RIV in 1979 het verzoek om maandelijks de virologische uitslagen met gedetailleerde gegevens onder codes voor onder andere virusnaam, detectiewijze, ziektebeeld, en leeftijd en geslacht van elke patiënt aan de WHO door te geven. Op het RIV is toen veel werk verzet om zoveel mogelijk laboratoria met een virologische afdeling te stimuleren om mee te werken.¹ Men trachtte de analyse van de gegevens ook aan anderen te presenteren om zo de kennis over de betekenis van virusinfecties bij medici te verbeteren.¹ Discussie over de maandstaten zou een regelmatig terugkerend

agendapunt blijken te zijn.

Ontwikkelingen 1964 tot 1980

Naast de bovengenoemde medici en de veterinairs waren in de jaren zeventig ook stafleden met een andere academische opleiding welkom bij de vergaderingen. Bovendien steeg het aantal medisch-microbiologische laboratoria waar ook virologisch onderzoek werd uitgevoerd, dankzij de snelle technische ontwikkelingen. Na de introductie van de celkweek in de jaren 50 maakten in de jaren 60 immunofluorescentie-technieken het mogelijk om specifieke antistoffen of virussen direct aan te tonen. Met radio-immunotechnieken kon de aanwezigheid van virusantigeen of antistoffen in serum nauwkeurig worden getest. Na 1970 deden de enzyme-linked immunosorbent assays (EIA of ELISA) hun intrede, waarmee specifieke IgG- en IgM-antistoffen of virusantigeen zonder toepassing van radioactiviteit kon worden aangetoond. Geleidelijk werd zo het arsenaal van de beschikbare virologische testen uitgebreid maar het was uiteraard aanvankelijk nog vooral handwerk.

De snelle virusdiagnostiek startte met de immunofluorescentietechniek. Voor het uitvoeren van de testen ontstond naast de apparatuur ook behoefte aan laboranten en staf met kennis van de fluorescentiemicroscopie. Voor het aantonen van virusantigeen of specifieke antistoffen waren reagentia nodig die veelal in het eigen laboratorium werden gemaakt of werden verkregen door het uitruilen met vakgenoten. Veel zorg moest worden besteed aan de kwaliteit van reagentia. Binnen de werkgroep kregen deze zaken veel aandacht, en er was contact met andere onderzoekers in Europa via de in 1975 opgerichte European Group for Rapid Viral Diagnosis (EGRVD), waarvan Philip Gardner (aanvankelijk professor of Clinical Virology, Royal Victoria Infirmary and University of Newcastle upon Tyne, en daarna director Microbiological Reagents and Quality Control, Central Public Health Laboratory, Colindale, London) een belangrijke stimulator was. In 1977 vond het eerste congres van de EGRVD plaats in Amsterdam. J. van der Veen (Nijmegen/Tilburg) was een van de organisatoren.

Ontwikkelingen 1980 tot 1990

Binnen de werkgroep werd uitvoerig overlegd over de voor- en nadelen van technieken en interpretatie van de uitslagen. De behoefte hiertoe nam ook toe in de algemene ziekenhuizen, van waaruit nu ook vertegenwoordigers welkom waren. Begin jaren 80 werden de vergaderingen ook opengesteld voor assistenten in opleiding. Na veel discussie in 1988 en 1989 mochten ook senior laboratoriummedewerkers deelnemen aan de vergaderingen, weliswaar alleen na melding vooraf aan het bestuur. Na 1985 en de ontdekking van de PCR-techniek waren biochemici en moleculair biologen nieuwe gezichten rond de vergadertafel. Het bovenstaande beeld wekt de indruk van een scherp toegangsbeleid en het opereren vanuit een primaat voor de medisch opgeleide virologen. In de praktijk waren juist de vakinhoudelijke bijdragen en aanwezigheid van niet-medische academici altijd zeer welkom. Zonder namen te noemen willen wij erop wijzen dat de inbreng en kennis van chemici en moleculair biologen binnen de werkgroep niet alleen hoog werd gewaardeerd, maar een noodzakelijke toevoeging betekenden voor de kwaliteit in het klinisch-virologisch laboratorium. De nieuwe gezichten representeerden de 'molecularisering' van de virologie.

Uiteindelijk waren in 2011 de leden van de werkgroep afkomstig uit alle acht medisch universitaire centra, het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en het Milieu (RIVM) waarin het RIV per 01-01-1984 was opgenomen en 14 algemene ziekenhuizen of samenwerkingsverbanden van laboratoria. Bovendien werden de assistenten in opleiding tot arts-microbioloog aangemoedigd om de vergaderingen bij te wonen.

Formalisering van de werkgroep

In 1989 werd de status van de werkgroep geformaliseerd met het invoeren van een huishoudelijk reglement, opgesteld door Marcel F. Peeters in samenwerking met een bevriend notaris. Na uitvoerige bespreking en enige aanpassingen werd het reglement goedgekeurd door de vergadering. An M. Dingemans-Dumas, medisch microbioloog en hoofd van het Laboratorium voor Virologie van de GGD Rotterdam, die al fungeerde als voorzitter van de informele werkgroep, werd nu officieel benoemd als eerste voorzitter van Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie.

Volgens het reglement is het doel van de werkgroep *het bevorderen van de diagnostiek en de studie van virusinfecties bij mensen, inclusief de antivirale therapie, epidemiologie en immunologie*. Het reglement werd in 2001 aangepast om de werkgroep te kunnen integreren binnen de NVMM. Omgekeerd werd het huishoudelijk reglement van de NVMM gewijzigd omdat de NVMM tot dan toe geen werkgroepen kende. Het staat open of 1964 of 1989 als oprichtingsdatum moet worden aangehouden. Vanwege de geleidelijke en vrijwel natuurlijke overgang van de informele naar de meer juridisch-formeel georganiseerde werkgroep gaat onze voorkeur uit naar 1964. Dat was een 'paradigmatische' scheidslijn; een exacte datum in 1964 ontbreekt echter.

Plaats van samenkomst en agenda van de bijeenkomsten

Tegen 1980 werden de vergaderingen drie keer per jaar georganiseerd door het bestuur. Een in onderling overleg afgesproken roterend schema bepaalde de plaats van vergadering. Het voordeel was dat men bij elkaars laboratorium over de vloer kwam en de last van lange reistijden verdeeld werd. De vergaderruimte en bijkomende voorzieningen werden door het ontvangende laboratorium gastvrij ter beschikking gesteld. Terugblikkend blijken de afspraken over plaats van samenkomst en de hieronder beschreven agendering van de vergadering een lange houdbaarheidsduur te hebben. Routinezaken die voor alle laboratoria van belang waren, waaronder administratieve kwesties passeerden de revue. Een vast punt betrof de mededelingen vanuit het RIVM en die vanuit de internationale verenigingen, zoals toen de European Group for Rapid Virus Diagnosis (EGVD) en de European Society against Viral Diseases (ESVD). Later, vanaf 1997, werden deze opgevolgd door de European Society for Clinical Virology (ESCV). De resultaten van de externe kwaliteitsronzendingen, toen nog verzorgd door SKMM en later door de SKML en de QMCD, werden besproken. Een ander vast programmapunt was een voordracht over lopend of gepland onderzoek dat werd uitgevoerd op het laboratorium dat als gastheer optrad.

Het middagprogramma varieerde van thematisch gebonden voordrachten over specifieke laboratoriumbepalingen tot recente technische

ontwikkelingen. Meldingen over epidemiologische ontwikkelingen werden afgewisseld met ervaringen met commerciële testen of casuïstiek. Met de introductie van de snelle virusdiagnostiek, om het even of het de immunofluorescentie (1970), de versnelde kweek (1980) of PCR-testen (1990) betrof, werden ervaringen uitgewisseld over de technische problemen en de klinische betekenis van een uitslag positief of negatief. In de programmering werd ruime tijd vrijgehouden voor discussie. De onderwerpen die werden besproken, betreffen de afname van klinische materialen, eisen aan transportomstandigheden, voorkeur voor testen bij specifieke klinische vraagstellingen, interpretatie van testen, confirmatie van testuitslagen en advies voor eventueel vervolgonderzoek om tot een zekere diagnose te komen. Niet alleen nieuwe technieken kwamen aan de orde, ook de al lang daarvoor ingevoerde complementbindingsreactie werd in de jaren 80 weer uitvoerig besproken. Vragen over standaardisering van nieuwe methoden kregen de aandacht. De vraag of een vuistregel als de interpretatie van viervoudige titerverhogingen bij de complementbindingsreactie kon worden toegepast bij de beoordeling van uitslagen van nieuwere (IF of ELISA) bepalingmethoden, werd amper overwogen zonder ook maar een definitief antwoord te krijgen.

Vanaf begin jaren 80 passeerde de snelle diagnostiek van cytomegalovirus- en respiratoire infecties regelmatig de revue; met behulp van de zogeheten versnelde kweek kon de aanwezigheid van virussen al binnen enkele dagen worden aangetoond. Met de opkomst van de moleculairbiologische methoden is deze techniek op haar beurt geleidelijk aan in de meeste laboratoria weer vervangen. Bij de introductie van beide bepalingmethoden kwamen telkens weer dezelfde vragen aan de orde over de praktische uitvoering, de keuze naar welke virussen onderzoek moest worden gedaan, de betrouwbaarheid van de testen en de klinische betekenis van de testresultaten. De vergaderingen van de werkgroep waren en zijn uitermate geschikt om valkuilen van en problemen met testen te bespreken.

Ontwikkelingen 1990 tot 2000

Vanaf 1985 nemen nieuw opkomende virusinfecties zoals die met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) een ruime plaats in op de agenda; het waren hectische jaren omdat er veel onbekend was en de diagnose hiv-infectie aanvankelijk een doodvonnis betekende.

Niet alleen de diagnostiek maar ook de na 1990 langzamerhand ruimere beschikbaarheid van antivirale middelen kwam regelmatig gericht ter sprake. Mede uit het oogpunt van nascholing werd in de klinisch-virologische sessies van de gezamenlijke voorjaarsvergadering van de NVMM en NVvM aan deze ontwikkelingen ruim aandacht geschonken. Met de opkomst van behandelingsmogelijkheden voor hiv-geïnfekteerde personen, en daarna ook van de behandelingen voor hepatitis B en tegenwoordig ook hepatitis C, werd het monitoren van het behandelingseffect een nieuw onderdeel van de klinische virologie, waarvoor specifieke kennis noodzakelijk was. Het moet gezegd worden dat tijdens de opleiding in de medische microbiologie aan deze onderwerpen, uitzonderingen daargelaten, aanvankelijk weinig aandacht werd besteed. Het bestuur heeft in die tijd getracht door de agendering van deze onderwerpen in deze leerste enigszins te voorzien.

Regelmatig werden ook de zogenaamde 'virologische maandstaten' besproken. Het bleek in de praktijk dat het aanleveren van de door de WHO gevraagde gecoëdeerde gegevens een tijdrovende arbeid was. Wegens het vaak ontbreken van veel klinische gegevens was het ook nog eens onmogelijk deze alsnog te achterhalen. Het RIVM deed een poging om het invullen van de gevraagde gegevens te faciliteren door een geautomatiseerd programma beschikbaar te stellen, geschreven door J.M. Ossewaarde, stafid bij het virologisch laboratorium van het RIVM. Dit was voor die tijd vooruitstrevend, maar bleek een stap te vroeg te zijn. In 1989 werd op initiatief van A.M. van Loon, het toenmalige hoofd van het Laboratorium voor Virologie van het RIVM, de beslissing genomen om over te gaan op een wekelijkse rapportage van positieve virologische bevindingen zonder toevoeging van klinische gegevens. De handmatig ingevulde wekrapporten werden aanvankelijk per fax vanuit de laboratoria naar het RIVM verstuurd. Met de komst van

internet zorgde P.M. Schrijnemakers, senior laboratoriummedewerker van het virologisch laboratorium, voor een digitale versie voor de in te vullen rapporten; verzending gebeurde per internet en de verzamelde gegevens waren toegankelijk voor zowel de meewerkende laboratoria als ook voor artsen werkzaam in de infectieziektebestrijding. Al kleven aan deze verzameling van louter laboratoriumgegevens allerlei epidemiologische bezwaren, zoals het ontbreken van controlegroepen, het grote voordeel is de snelheid van het verzamelen. De geaggregeerde gegevens zijn bovendien een uitstekende indicator voor optredende epidemieën. Op indicatie kan dan nader epidemiologisch onderzoek worden gedaan.

Tijdens de polio-epidemie in Nederland van 1992 tot 1993 verleenden leden van de werkgroep medewerking bij de uitvoering van diagnostiek. Na deze epidemie werd op initiatief van minister E. Borst-Eilers, de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding (LCI) opgericht. Het LCI vond in de loop der jaren onderdak bij respectievelijk de Geneeskundige Inspectie, de Landelijke Vereniging van Gemeentelijke Gezondheidsdiensten en werd uiteindelijk ingebed bij het RIVM. Het orgaan had geen formeel juridisch gezag, maar verwierf snel inhoudelijk gezag, onder andere door het opstellen van protocollen voor de bestrijding van infectieziekten. Een aantal leden van de werkgroep heeft zich ingespannen om concepten voor deze richtlijnen deels te schrijven en/of te becommentariëren.

De laatste decade van de twintigste eeuw werd de klinische virologie gekenmerkt door de opmars van de in 1984 ontdekte polymerase chain reaction (PCR) en alle daarvan afgeleide nucleïnezuuramplificatietechnieken, die al snel toepassing vonden in de virologie. Voor diagnostiek en behandeling van personen met hiv-, HBV-, HCV-infecties waren deze technieken essentieel. Ook klinisch belangrijke bacteriën konden met de PCR worden aangetoond in klinische materialen die met traditionele kweken negatief waren.

Weer een nieuwe loot aan de stam

Mede vanuit de NWKV richtten A.M. van Loon en R. Schuurman uit Utrecht, H.G.M. Niesters uit Rotterdam, en Gerda T. Noordhoek uit Leeuwarden de Werkgroep Moleculaire Diagnostiek Infectieziekten (WMDI) op in 1997.

Het doel was de toepassing van moleculaire technieken in het bredere veld van de medische microbiologie: namelijk de bacteriologie, mycologie, parasitologie en virologie. Veel leden zijn actief in beide werkgroepen en er worden jaarlijks gecombineerde vergaderingen belegd.

Dit overzicht van het ontstaan en verdere geschiedenis van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie beperkt zich tot aan de millenniumwisseling. Het is aan anderen om een overzicht van de periode daarna te geven.

Een uitvoeriger discussie over de medische virologie in Nederland volgt in het eind 2018 te publiceren boek 'Leeuwenhoek's Legatees and Beijerinck's Beneficiaries: A Short History of Medical Virology in the Netherlands', auteurs: Gerard van Doornum, Ton van Helvoort, en Neeraja Sankaran. Uitgever: Amsterdam University Press.

Referenties

1. Kapsenberg J.G. Brief aan Werkgroep Klinische Virologie, 2002.

2. Stenfert Kroese H.E. In memoriam mr. dr. M.F. Polak. Ned Tijdschr Geneesk. 1999;143:756.
3. Bradstreet CMP, Pereira MS, Andrews BE. The development of a national virological diagnostic service. Prog Med Virol. 1964;6:149-74.
4. Bradstreet CMP, Pereira MS, Pollock TM. The organization of a national virological diagnostic service. Progr Med Virol., 1973;16:241-68.
5. Cockburn WCh. The Programme of the World Health Organization in Medical Virology. Progr Med Virol., 1964;6:175-92.
6. Cockburn WCh. The Programme of the World Health Organization in Medical Virology. Virus Diseases Unit, World Health Organization, Geneva. Progr Med Virol., 1973;15:159-204.
7. Dekking F. Aetiologie en diagnostiek van virusziekten. Ned Tijdschr Geneesk. 1953;97:1857-61.
8. Kapsenberg JG. Wetenschappelijke achtergronden in de ontwikkeling van de medische virologische diagnostiek. Ned Tijdschr Geneesk. 1975;119:1946-51.