

Subsidies van de Nederlandse Hartstichting

De Nederlandse Hartstichting stelt weer een aantal subsidies ter beschikking voor wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de bloedsomloop. De voorkeur gaat uit naar onderzoeken op het gebied van een preventieve interventie, de vroege opsporing, en de behandeling en revalidatie van

patiënten met myocardinfarct en de andere complicaties van atherosclerose. Maar ook voor spoorwerk op andere gebieden de circulatie betreffende kan subsidie worden aangevraagd.

Aanvraagformulieren kunnen worden verkregen bij: de Nederlandse Hartstichting, Sophialaan 10, Den Haag. Aanvragen dienen uiterlijk 31 december 1976 in het bezit van de Hartstichting te zijn.

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Poliomyelitis in de tropen

In de tropen en subtropen komt poliomyelitis betrekkelijk weinig voor. Zo weinig, dat wie zijn artsexamen voor de oorlog gedaan heeft vaak nog heeft geleerd dat kinderverlamming in deze streken niet gezien werd. Vaak wil dat zeggen: niet herkend werd, en in die tijd werd kinderverlamming bijna beschouwd als een beschavingsziekte. Na de oorlog werden serologisch en virologisch onderzoek van de poliomyelitis op grote schaal mogelijk, en daarmee een beter begrip van, en belangstelling voor deze aandoening. Al spoedig bleek toen kinderverlamming ook in tropische gebieden voor te komen en de laatste tientallen jaren vindt men daar een duidelijke toename van het aantal gevallen. In dit tijdschrift verscheen een beschouwing van Dr. METSELAAR (1976) over dit vraagstuk en een poging om voor de moeilijk verklaarbare toename een begrijpelijke reden te geven. Volgens zijn hypothese is de reden hiervan een toeneming der virulentie der poliostammen. Hij is één der weinigen die al lange tijd de tropische kinderverlamming systematisch bestuderen, en het is verheugend dat hij de resultaten van deze belangstelling nu op ruimere schaal bekend maakt.

Er zijn echter een aantal andere verklaringen van de toeneming van de poliomyelitis in de tropen denkbaar. De eenvoudigste is dat de feitelijke situatie niet veranderd is, maar dat in tropische gebieden de geneeskunde incidenteel op westers niveau is gekomen en dat om die reden de ziekte vaker herkend wordt: dat de toeneming dus slechts schijn is. Dit kan echter hoogstens een gedeeltelijke verklaring zijn. Misschien is het belangrijker dat het tropische levenspatroon sinds de 2e wereldoorlog ingrijpend veranderd is. Deze verandering manifesteert zich in de eerste plaats door een indrukwekkende toeneming van de verstedelijking en het is denkbaar dat die het onderling besmettelijk contact van de kinderen verstoord heeft. In de tweede plaats zijn in de tropische gebieden op ruime schaal nieuwe maatschappelijke bovenlagen ontstaan. Bij mijn weten zijn er geen gegevens over de sociale status van tropische poliopatiëntjes. In Nederland heeft een onderzoek naar de invloed van maatschappelijke klasse op antistof-patronen duidelijk aangetoond dat bij de schoolkinderen in de Amsterdamse Jordaan op 8-jarige leeftijd reeds 50% antistoffen heeft tegen alle drie types poliovirus, en dat in de maatschappelijk aanzienlijk hoger gesitueerde populatie in de Amsterdamse Apollobuurt de schoolkinderen dit niveau op 12-jarige leeftijd nog niet bereikt hebben. Het zou interessant zijn als METSELAAR ook in Kenya de maatschappelijke status der patiëntjes zou kunnen registreren. Tenslotte is het nog mogelijk dat de vaccina-

tie op paradoxale wijze tot deze toeneming heeft geleid. Het is duidelijk dat in Kenya niet alle pasgeborenen met het Sabin-vaccin bereikt worden en bovendien is het bekend dat in een tropisch milieu een dergelijke orale vaccinatie in omstreeks 1/3 tot de helft van de gevallen faalt, omdat de bij deze kinderen vaak aanwezige, andere entero-virus-infecties interfereren met het vaccin-virus zodat op deze wijze geen immuniteit ontstaat. Zo is het denkbaar dat in Kenya door een gedeeltelijke immunisatie der kinderbevolking een vertraagde circulatie van poliovirus is ontstaan waardoor een verschuiving der besmetting naar oudere leeftijd — die ook reeds door METSELAAR wordt aangetoond — de kans op paralyse heeft vergroot.

Dat een veranderd levenspatroon de poliomyelitis onder bepaalde omstandigheden doet toenemen is aannemelijk wanneer men de cijfers van deze ziekte bekijkt voor Engeland en Amerika, waar na 1940 een even indrukwekkende en drastische toeneming te zien is geweest als nu in sommige ontwikkelingslanden. Er is toen onderzocht of de uit deze epidemieën geïsoleerde stammen virulenter waren dan stammen die men nog van voor de oorlog had, maar een toeneming van de virulentie is toen niet gevonden.

Er zijn tegen METSELAAR's hypothese nog wel zwaarwegender argumenten aan te voeren. Hij neemt aan dat virulente stammen geleidelijk de minder virulente verdringen kunnen omdat zij aggressiever zijn en op deze wijze betere verbredingskansen hebben. Hij stoelt dit argument o.a. op de waarneming dat de kunstmatig sterk verzwakte virulente vaccin-stammen van Sabin niet of nauwelijks meer circuleren. Men kan dit argument echter niet gebruiken omdat deze stammen opzettelijk geselecteerd zijn op verzwakte virulentie in het laboratorium en dus op een aantal punten verschillen van minder virulente stammen die in het wild circuleren. Het is waar dat onder de circulerende stammen verschillen in virulentie worden gevonden, maar een behoorlijk epidemiologisch onderzoek is hierover nooit verricht.

Gegevens over de relatie tussen virulentie en circulatie onder de bevolking bestaan wel voor andere ziekteverwekkers. De beschikbare gegevens pleiten er over het algemeen voor dat een minder virulente variant meestal een betere verbredingskans heeft dan zijn virulente voorvader, omdat degenen die daarmee besmet worden minder ziek zijn en dus gemakkelijker en bij overleving ook langduriger de besmetting verbreiden kunnen. Dit blijkt heel duidelijk uit wat er gebeurd is na de introductie van het myxomatose-virus (bedoeld om de konijnenpopulatie uit te roeien) in Australië. Aanvankelijk overleefden slechts enkele procenten van deze populatie de infectie, maar reeds na enkele jaren was het percentage overlevenden gestegen tot 30 à 40 omdat de meer

virulente mutanten betere verspreidingskansen hadden dan de virulente, in korte tijd dodelijke oerstammen. Hetzelfde verschijnsel doet zich voor bij de verspreiding van cholera. Sinds na de oorlog de virulente *Vibrio cholerae* verdrongen is door de aanzienlijk minder virulente El Tor-stam, is ook Afrika besmet, wat met de klassieke stam nooit was voorgekomen. Na een El Tor-infectie vormt het aantal patiënten dat nauwelijks ziek is, en dus mobieler en langer besmettelijk, een aanzienlijk hoger percentage dan bij de klassieke cholera.

Het enige mij bekende voorbeeld van een voorsprong van virulente stammen wordt verstrekt door de epidemie van de gravis- en intermedius-varianten der difteriebacillen die in 1940 door de Duitsers in Nederland werden geïntroduceerd, en die de mitis-variant bijna geheel verdrongen. Het argument wordt verzwakt als men wijst op de bijzondere oorlogsomstandigheden en op het feit dat de gravis-vorm steeds opnieuw werd geïntroduceerd met Duitse militairen en Nederlandse kinderen die met vakantie of anderszins in Duitsland besmet waren. Na de oorlog kwam de mitis-variant terug.

Als laatste variant tenslotte op de hypothese van METSELAAR laat zich nog de mogelijkheid overwegen dat inderdaad de poliovirussen virulenter zijn geworden, maar dat zij hierdoor juist slechter circuleren en dat daardoor de infectie wordt verschoven naar later, als het individu voor paralytische complicaties gevoeliger is geworden.

Kortom, er is voor METSELAAR in Nairobi nog voor jaren werk om zijn hypothese te staven, en aldus gesteund door feiten, tot een voor ieder aanvaardbare verklaring van een anders onbegrijpelijk fenomeen te maken.

Literatuur: METSELAAR, D. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1990.

Amsterdam 1976

F. DEKKING

Het Ingezonden van Prof. DEKKING geeft aanleiding de verschillende facetten van mijn hypothese nog eens te overwegen. Ik wilde echter eerst opmerken dat met cijfermateriaal uit ontwikkelingslanden veelal voorzichtig moet worden omgegaan. Juiste of zo goed als juiste morbiditeits- en mortaliteitscijfers zijn gewoonlijk niet beschikbaar. De gegevens die wel beschikbaar zijn, moeten veelal door nader onderzoek worden aangevuld. „Common sense” speelt een grotere rol bij het trekken van conclusies dan nodig is in meer ontwikkelde landen, waar de cijfers zelf prioriteit hebben. Dit brengt risico's mee en om deze redenen heb ik absolute uitspraken in mijn artikel zo veel mogelijk vermeden.

Ik heb mij vaak afgevraagd waarom Zweden in een vroeg stadium van de ontwikkelingen in de epidemiologie van poliomyelitis door ernstige epidemieën werd getroffen en bv. niet Nederland. Een verklaring was mij niet bekend. De toeneming van het aantal poliomyelitisgevallen in tropenlanden zonder overtuigende verschuiving naar oudere leeftijdsgroepen was wel opgevallen. SABIN vond hierin aanleiding aandacht te vragen voor de hypothese van Gear. In mijn artikel heb ik uiteengezet waarom ik twijfel aan de mogelijkheid om de waarnemingen in Kenya met deze hypothese te verklaren.

Hoewel Prof. DEKKING gelijk heeft dat een begin van verschuiving naar oudere leeftijdsgroepen door mij waarschijnlijk werd gemaakt — het woord „aangetoond” heb ik niet gebruikt — is er toch reden voor twijfel of deze eventuele verschuiving een belangrijke rol gespeeld zal hebben in de toename van het aantal gevallen van klinische polio. Nog afgezien van de mogelijkheid dat de werkelijk belangrijke toeneming van de vatbaarheid voor paralyse pas boven het 5e

jaar begint en pas later tot volle ontwikkeling komt (WYATT 1974, 1975a, 1975b), geven de cijfers in mijn tabel ook op zichzelf geen aanleiding tot de veronderstelling dat toename van paralyse in de leeftijdsgroepen boven 2 jaar belangrijk heeft bijgedragen tot de totale toeneming van poliomyelitis in Kenya. Zelfs in de periode 1965-1969, toen het proces der toeneming al geruime tijd waarneembaar was, waren slechts 7% der patiënten 3 jaar en ouder.

Dat de totale toeneming misschien wel groter is dan algemeen wordt vermoed, wordt waarschijnlijk gemaakt door waarnemingen in Ghana en Kenya. In Ghana (Editorial 1975) vond men bij 7 per duizend schoolkinderen gevolgen van paralytische poliomyelitis, in Kenya tijdens een huis-aan-huis survey 3 per duizend bewoners van alle leeftijden (HARTMAN (ongepubliceerd)). Zelf had ik goede redenen om aan te nemen dat de epidemie van 1974 in Kenya erger was dan uit de cijfers van mijn figuren zou kunnen worden afgeleid. Dit probleem is inmiddels door de gezondheidsautoriteiten op twee manieren onderzocht. In een aantal ziekenhuizen werden de ontslagdiagnoses uit de boeken vergeleken met de aangiften van besmettelijke ziekten. In andere ziekenhuizen werd een nieuw aangifte-systeem ingevoerd. De voorlopige conclusie uit deze twee onderzoeken is dat waarschijnlijk de laatste 3 jaren minder dan 10% van de infectieziekten werd aangegeven. Dit zou kunnen betekenen dat tijdens de epidemie in 1974 niet 600 (zie figuur 1 in mijn artikel) maar 6000 kinderen door paralyse werden getroffen. Volgens welke maatstaf dan ook zou zelfs de helft van dit aantal een ernstige epidemie betekenen.

Na terecht het argument te hebben verworpen dat de toename van polio slechts schijn zou kunnen zijn, noemt Prof. DEKKING als derde mogelijkheid een veranderd levenspatroon. Er is inderdaad een toeneming van de verstedelijking in Kenya, maar desondanks woont meer dan 90% van de bevolking nog op het land. Toen de polio begon toe te nemen was dit wellicht 95%. De verstedelijking met betrekking tot het polioprobleem valt dus wel mee. Bovendien moet rekening worden gehouden met het verschijnsel dat de vader van een gezin in de stad werkt en het gezin ver weg op het land leeft waar de moeder het stukje grond bewerkt dat men veelal bezit. Daar komt nog bij dat de gezondheidsdiensten van de steden duidelijk betere verzorging bieden dan elders in het land verkrijgbaar is. Als gevolg hiervan werd bv. tijdens de poliopiek van 1968-69 betrekkelijk weinig paralyse in Nairobi gezien.

Prof. DEKKING noemt immuniteitscijfers van twee in sociaal opzicht verschillende bevolkingsgroepen in Amsterdam, welke cijfers wel verkregen moeten zijn toen vaccin nog niet beschikbaar was. De maatschappelijke bovenlaag welke in Kenya aan het ontstaan is, leeft grotendeels in de twee grote steden. Het zijn niet het minst de leden van deze bovenlaag die van de mogelijkheid tot vaccinatie gebruik maken. In figuur 2 in mijn artikel is te zien dat het aanvankelijk grote aandeel van de Europese en Aziatische groepen van de bovenlaag in poliomyelitis, snel verdween toen vaccin beschikbaar kwam. Er is geen enkele reden om aan te nemen dat thans het Afrikaanse deel van de bovenlaag minder begrip zou hebben voor het nut van vaccinatie en daardoor onevenredig zou bijdragen tot het aantal poliogegevallen. Eerder is het tegendeel te verwachten. Een zekere mate van inzicht in dit nut is zeker ook aanwezig bij een groot deel der bevolking op het land dat niet tot deze bovenlaag behoort. Wanneer massa-vaccinatiecampagnes worden georganiseerd tegen cholera, pokken of polio is de opkomst meer afhankelijk van goede voorbereiding en berichtgeving dan van het al dan niet

aanwezig zijn van inzicht in het nut van vaccinaties (METSELAAR e.a. 1973). De onvoldoende vaccinatioestand van de bevolking is, behalve aan onvoldoende inzicht, vooral toe te schrijven aan het wonen op afstand van de schaarse klinieken en het, om redenen van budget, niet altijd aanwezig zijn van vaccin. Een groot deel van de Keniase bevolking woont niet in dorpen maar op het eigen stukje grond. Het is wel waar dat het eventueel aanwezige inzicht veelal niet zover gaat dat men er uren lopen of busgeld voor over heeft om alleen voor vaccinaties met een gezond kind naar een kliniek te gaan.

De door Prof. DEKKING genoemde interferentie door andere virussen is een andere mogelijke oorzaak van de onvoldoende immuniteit, al wordt hieraan ook getwijfeld (JOHN en CHRISTOPHER 1975). Een nog niet geïdentificeerde „inhibitor” in het spijsverteringskanaal speelt misschien wel een belangrijke rol in de onbevredigende serumconversie na vaccinatie in de tropen (DÖMÖK e.a. 1974). Op dit terrein is intensief onderzoek aan de gang.

Registratie van de maatschappelijke status van de polio-patiëntjes is onder de heersende omstandigheden welhaast onmogelijk. Wegens de ongeneeslijkheid der paralyse worden patiëntjes veelal niet opgenomen om het beschikbare aantal bedden voor anderen te gebruiken. Het zou dagen kosten één patiëntje op te sporen. Registratie door ziekenhuispersoneel belooft weinig. Ik verwacht om bovengenoemde redenen bovendien geen verrassende vondsten.

Al deze factoren waren overwogen vóór het opstellen der hypothese en waren mede aanleiding tot het zoeken naar een verklaring voor de polio-toename waarin ook het virus een aandeel zou krijgen. Zo is de selectie van virulente-virusstammen-hypothese ontstaan. Vervolgens werd naar argumenten gezocht welke de hypothese zouden kunnen ondersteunen. Een soortgelijke ontwikkeling in de eerste decennia van de veranderingen in het epidemiologische beeld in Europa en de V.S.; het opvallende voorkomen van polio in een vroeg stadium in schaars bevolkte gebieden van Zweden en wellicht ook van de V.S. (PAUL 1971) en het gedrag van polio-vaccinstammen in de gemeenschap werden in dit verband genoemd. Mijn argumenten „stoelen” niet op laatstgenoemd gedrag. Ik ben bereid de desbetreffende bezwaren van Prof. DEKKING gedeeltelijk te erkennen: Ik wil echter de steun van het argument niet helemaal prijsgeven. Ik meen te begrijpen dat twee eigenschappen genetisch nauw kunnen samenhangen. Wanneer de ene verandert, verandert de andere eveneens. Dat dit voor de virulentie en het circulatie-potentieel van poliovirus zou kunnen gelden, is een vooronderstelling van de hypothese, die wellicht gesteund wordt door het vaccingedrag. DICK e.a. (1961) merken op: „The attenuated poliovirus vaccines, unless fed in very large doses, seldom colonize the pharynx... and this may perhaps be true of the rather similar naturally occurring avirulent strains. In contrast, epidemic strains of poliovirus do colonize the pharynx, even though the infecting dose of virus must be very small.” Hier word toch wel in dezelfde richting gedacht.

Een eventuele selectie van virulente stammen is welhaast niet los te denken van een verandering in gedragpatroon van de gastheer, maar dan van een verandering welke (nog) niet resulteert in uitstel van de leeftijd waarop de infectie plaatsvindt. Het is moeilijk deze waarschijnlijke verandering nader aan te duiden. In het algemeen zal de verandering samenhangen met de economische ontwikkeling. Het lijkt redelijk te veronderstellen dat de verspreiding van het virus geleide-

lijk minder plaatsvindt door direct contact met faeces en meer via indirect contact. Druppelinfectie vanuit de pharynx zal een relatief grotere rol spelen. Door de toenemende betekenis van de geldhuishouding is veelvuldiger contact in winkelcentra en vervoermiddelen waarschijnlijk.

Prof. DEKKING vraagt zich ook af of vaccinatie niet op paradoxale wijze tot toeneming van poliomyelitis heeft geleid door verschuiving der besmetting naar oudere leeftijden. Ik heb gepoogd aan te tonen dat van deze verschuiving nauwelijks of geen sprake is. Bovendien was de polio-toename in de jongste leeftijdsgroepen in Europa en de V.S. al merkbaar meer dan een eeuw vóór het vaccin beschikbaar kwam en in Kenya ongeveer 10 jaar er voor. Maar aannemende dat selectie inderdaad plaatsvindt, zou het wel mogelijk kunnen zijn, dat door beperking van het aantal der niet-immunen de circulatie van wild virus moeilijker wordt en dat daardoor op den duur de selectiedruk zal toenemen.

Dat geen verschillen in virulentie werden aangetoond tussen virusstammen die voor en na de oorlog in Engeland en de V.S. werden geïsoleerd, lijkt mij niet zo vreemd. Het komt mij waarschijnlijk voor dat de meeste stammen die voor de oorlog uit patiënten waren geïsoleerd relatief virulent geweest zullen zijn en juist daarom ziekte hadden veroorzaakt. Mijn hypothese stelt dat onder voor poliovirus ongunstig wordende omstandigheden, deze stammen selectief overleven. Hoewel ik de mogelijkheid van mutatie niet wil uitsluiten is dat geen essentieel deel van de hypothese. Het argument dat minder virulente varianten van ziekteverwekkers gewoonlijk betere verspreidingskansen hebben dan virulente voorvaders, past dan ook niet op de veronderstelde situatie. Wat poliovirus betreft zijn in de gedachtengang van de hypothese voor- en nageslacht even virulent. Het lijkt mij bovendien zeer wel mogelijk dat onder andere omstandigheden andere ziekteverwekkers anders reageren. Volgens FENNER, aangehaald door ANDREWES en PEREIRA (1972), was bovendien het verminderende effect van het myxomatosis-virus „due... even more to increased genetic resistance in the rabbits”. Het onlangs geëvolueerde enterovirus 70 van de pandemische hemorrhagische conjunctivitis zou als voorbeeld kunnen dienen van een gemuteerd virus met zowel toegenomen virulentie als toegenomen verspreidingspotentieel.

Argumenten ter ondersteuning of verwerping van de hypothese zullen moeten komen van waarnemingen in andere ontwikkelingslanden dan Kenya. Men kan echter moeilijk wachten tot er te zijner tijd wellicht volledig inzicht komt in de oorzaken van de toename van poliomyelitis in tropenlanden. Spoedige oplossing van het probleem is dringend nodig. Hiervoor zal steun van de geïndustrialiseerde landen nodig zijn en onderzoek naar de oorzaken van de onbevredigende serumconversie na vaccinatie.

Literatuur: ANDREWES, CHR. en H. G. PEREIRA (1972) *Viruses of vertebrates*, 3e druk, bl. 399. Baillière, Tindall, Londen. — Editorial (1975) *Brit. med. J. II*, 369. — DICK, G. W., D. S. DANE, J. MCALISTER e.a. (1961) *Brit. med. J. II*, 266. — DÖMÖK, I., M. S. BALAYAN, Q. A. FAYINKA e.a. (1974) *Bull. Wld Hlth Org.* 51, 333. — JOHN, T. J. en S. CHRISTOPHER (1975) *Amer. J. Epid.* 102, 422. — METSELAAR, D., S. K. DOLA en W. GEMERT (1973) *Bull. Wld Hlth Org.* 48, 429. — PAUL, J. R. (1971) *A history of poliomyelitis*, bl. 81. New Haven, Connecticut. — WYATT, H. V. (1974) *Lancet I*, 784; (1975a) *Medical Hypotheses 1*, Nr. 1, 35; (1975b) *Medical Hypotheses 1*, Nr. 2, 23.

Nairobi 1976

D. METSELAAR