

## **VI Het Centraal Veterinair Instituut op de bres voor een gezonde dierhouderij**

### **Inleiding**

De vierde oktober 1982 was een gedenkwaardige Dierendag: het hoofdgebouw van het Centraal Diergeneeskundig Instituut (CDI) werd officieel in gebruik genomen. Flevoland was een gerenommeerd instituut rijker. Na jarenlange voorbereiding stond het er eindelijk: een kolossaal gebouw aan de vanaf dat moment over de hele wereld bekende Edelhertweg in Lelystad. Dr. Jeroen Bool, die destijds algemeen directeur van het CDI was, vertelt: “We hadden een optelsom gemaakt en een programma van eisen opgesteld en toen dat was afgekeurd, hebben we na een kritische analyse een nieuw plan gemaakt met de noodzakelijke taken en de ontwikkelingen waarop we wilden inspeelden. Het was al geweldig dat het werd goedgekeurd.” En toen begon volgens Bool “een ongelooflijk boeiend proces van technische invulling”. De bekende architect Enno van Gelder kreeg de opdracht, om later samen met architect Gerard Kaper, het gebouw te bouwen. “Een fantastische figuur,” aldus Bool. “Hij heeft een fenomenaal ontwerp gemaakt, passend in de polder. Laagbouw – maar niet verhelend dat er gewerkt wordt – pijpen er op, ruim opgezet. Iedereen heeft licht in de kamer. Echt, het was een verademing in vergelijking met de Rotterdamse en Amsterdamse situaties!”

Drie jaar eerder had het instituut zijn 75-jarig bestaan gevierd met een meerdaags congres. Ook dat stond in het teken van vooruitgang en nieuw elan, omdat men toen al wist dat de grote stap naar de polder zou worden gezet. Het ontwerp van de congresbundel, van de grafisch ontwerper Otto Treumann, die ook het nieuwe, krachtige logo maakte van het instituut, had dezelfde moderne uitstraling als het gebouw dat in Lelystad verrees. Bool:

“Het logo, de kleurenvariatie in het ontwerp van het boekje: het geeft een goed beeld van de stemming waarin we toen verkeerden. En voor dat symposium en het 75-jarig bestaan wilden we niet iemand van het Koninklijk Huis of een minister, nee, het moest bredere inhoud hebben! We kozen voor de hoogleraar Psychologie bij de Universiteit van Amsterdam Adrianus Dingeman de Groot die sprak over ‘Onderzoek als leerproces’ en voor de schrijver en bioloog Leo Vroman over ‘Het nut van nieuwsgierigheid’. Dat waren nog eens thema’s! Dat zinde ons!”

In zijn eigen rede sprak Bool toen de wens uit dat de geschiedenis van het instituut zou worden vastgelegd. In 2004, bij het honderdjarig bestaan, na ruim vijftientig

Flevolandse jaren, werd die wens verhoord. Bool legde zelf de basis voor het kloeke boek dat de titel *'Strenge wetenschappelijkheid en praktische zin'* kreeg.<sup>1</sup> Met hoofdstuktitels als 'Monoklonale antilichamen: innovatie in het veterinaire onderzoek bij toeval of strategie?' en 'Het CVI 988-vaccin tegen de acute ziekte van Marek' is het voor de leek echter niet bepaald de meest toegankelijke lectuur.

Achter die zwaarwichtige titels gaat ook een interessant en soms behoorlijk roerige en emotionele geschiedenis schuil. "Op het gebied van de diergeneeskunde was het een van de grootste en belangrijkste instituten ter wereld," zegt Bool. Iets minder bescheiden oud-werknemers vinden er geen doekjes om: wereldwijd was het CDI gewoon het allerbelangrijkste en ook wetenschappelijk het beste instituut. Een instituut waar soms jarenlang in stilte werd gewerkt om opeens in het brandpunt van de belangstelling te komen staan. Bij een nieuwe wetenschappelijke vondst bijvoorbeeld of bij een uitbraak van mond- en klauwzeer, varkenspest of een andere epidemie. Een instituut dat intensieve veeteelt mogelijk maakte omdat het door de ontwikkeling van vaccins tal van ziekten min of meer de wereld uithielp en zo een grote maatschappelijke rol vervulde.

Wat gebeurde er zoal op dat hermetisch afgesloten terrein aan de Houtribweg en in dat complex van gebouwen aan de Edelhertweg? Welke wetenschappelijke successen werden er geboekt? Welke rol speelde het precies bij het beheersen en uitroeien van al eeuwen lang heersende ziekten en epidemieën? Welke ziekten zijn er in de toekomst te verwachten en hoe speelt dit instituut daar nu op in? Komt aan de roerige geschiedenis door de eigen successen wellicht een eind of zijn er juist nieuwe problemen te verwachten?

---

<sup>1</sup> P. Verhoef (eindred.), *'Strenge wetenschappelijkheid en praktische zin', een eeuw Nederlandse centraal veterinaire instituten 1904-2004* (Rotterdam 2005). Het eerste deel bestaat uit een uitvoerige beschrijving van de ontwikkeling van de organisatie van het instituut; het tweede deel bestaat uit capita selecta van het onderzoeksspectrum gedurende een eeuw.

## **De opbouw van het Centraal Diergeneeskundig Instituut in Lelystad**

De *high containment unit* van het CDI aan de Houtribweg in Lelystad waar het MKZ-vaccin wordt geproduceerd, draaide direct na de opening in 1972 op volle toeren. Voor het kweken van het MKZ-virus volgens de methode van oud-directeur Frenkel maakte het instituut gebruik van rundertongen die betrokken werden van het Amsterdamse slachthuis. De tongen werden op een soort trommel gespannen en gereinigd, zo legt patholoog dr. Jan Pol uit. Daarna werd het epitheel (de deklaag van de tong) er in heel dunne plakken afgesneden en vermengd met antibiotica en weefselkweekvloeistof. De cellen werden dan met enzymen van elkaar los gemaakt waardoor een celsuspensie ontstond. Daarmee kon het MKZ-virus in grote hoeveelheden worden gekweekt via een opschalingsproces. Daarvoor werd eerst een kleine hoeveelheid virus toegevoegd aan cellen in kleine weefselkweekkolfjes. Nadat het virus was vermeerderd werd de inhoud van de kleine kolfjes toegevoegd aan een veel grotere hoeveelheid cellen in grotere kolven en – uiteindelijk – in heel grote ketels. De kweek van elk type MKZ-virus gebeurde in een aparte ketel. Als het virus dan was opgegroeid, werd de vloeistof gefilterd en het virus verzameld waarna door centrifugeren een geconcentreerde virusoplossing werd verkregen. De hoeveelheid virus kon door chemische of biologische testjes worden bepaald. Om te weten hoe effectief het gekweekte virus was als vaccin, moest er worden getest.” Pol:

“Daar had je levende testunits voor nodig, de overheid schreef dat voor. Wat je dan deed? Je maakte er een soort verdunning van het vaccin en die spoot je dan in bij

runderen. Als je dan een verdunningsreeks had, kon je kijken welk rund van je verdunningsreeks uiteindelijk de ziekte ontwikkelde. Als ze allemaal ziek werden, wist je dat je een slechte viruskweek had gehad en dus een slecht vaccin. Maar als halverwege de verdunning het dier beschermd bleef, dan wist je dat dat een goede, beschermende verdunning was, een *protective dose* van een bepaald type. Je kon dan gaan bepalen hoeveel *protective doses* je in een vaccin moest doen en dat combineerde je dan met vaccins tegen verschillende types in een multivaccin, want voor elk land waren er weer andere vaccins nodig. Zeker voor landen als Turkije of Indonesië was dat heel belangrijk, want als een vaccin een goede bescherming biedt tegen een MKZ-virus van het type O, dan hoeft dit geen bescherming te bieden tegen een MKZ-virus van het type A, bijvoorbeeld.”

Om de vaccins te testen kreeg het instituut elke maand de beschikking over zo'n twintig tot veertig Ierse ossen. Van deze dieren was het honderd procent zeker dat ze nooit gevaccineerd of besmet waren. De dieren werden gehuisvest in de zogenaamde gezonde stal. De mensen die in de gezonde stal voor de dieren zorgden droegen andere overalls dan de mensen die voor de zieke dieren zorgden. Ze mochten onder geen beding met elkaar in aanraking komen; ze zagen elkaar nooit. Als een proefdier eenmaal binnen was, kwam het nooit meer buiten. Om veiligheidsredenen moesten ze binnen het gebouw worden afgemaakt. Het gedode dier werd

dan onder hoge verhitting in een destructieketel vernietigd. “Wat je dan uiteindelijk onder in ketel overhield,” zo vertelt Jan Pol,

“was een laag droge stof. Dan pas zie je hoeveel water er in een dier zit! Van twintig runderen hield je slechts een paar kuub droge stof over! De droge stof, bloedmeel of beenderenmeel geheten, mocht niet worden gebruikt voor de voederindustrie. Het werd geleverd aan kunstmestfabrieken die ervan een product fabriceerde om gazons mooi te maken.”

Het enorme hoofdcomplex van het CDI aan de Edelhertweg werd in 1982 in gebruik genomen. Het was een indrukwekkend geheel. Het complex bestond uit vijfentwintig losse, lage, langwerpige gebouwen. Deze waren gegroepeerd in negen evenwijdige rijen. Lange gangen met een totale lengte van maar liefst anderhalve kilometer verbonden de verschillende afdelingen. De architect had zijn best gedaan er een passend polderkantoor van te maken. De 36 ventilatiepijpen van elk veertien meter hoog vormden de opvallendste uiterlijke kenmerken, maar ook die “lijken eerder ritmische toetsen in het landschap dan de markering van een infrastructureel zeer gecompliceerd en omvangrijk hightechinstituut”.<sup>2</sup> Het gebouw bevatte de nieuwste technische snufjes en de inrichting bestond uit de allermooiste apparatuur, zoals een supercentrifuge, een autoanalyser, een atoomabsorptiespectrofotometer, een gaschromatograaf en meststerilisatoren. Iedereen die binnentrad, was daarvan diep onder de indruk. Er was duidelijk fors geïnvesteerd. Het hele gebouw had wel wat van het Italiaanse stadje San Gimignano met al zijn torens, van baas boven baas, maar dan in een horizontale versie, dus op zijn kant gekeerd.

Iets minder dan de helft van het gebouwencomplex bestond uit proefdierverslijven. Ook die waren het nieuwste van het nieuwste. Oud-bibliothecaris en -voorlichter van het CDI drs. Paul van Olm vertelt:

“Het waren zogenaamde *multipurpose* boxen. Deze kon je aanpassen aan je proef. De bedoeling was om op deze manier het proefdiergebruik te minimaliseren, enerzijds uit kostenoverwegingen, anderzijds uit ethische motieven. Alle proeven werden gewogen door een dierexperimentencommissie. Deze commissie – waarin ook externen zitting hadden – besliste of een dierproef verantwoord en nodig was voor het beoogde onderzoek.

---

<sup>2</sup> Verhoef (eindred.), ‘*Strenge wetenschappelijkheid en praktische zin*’, 166.

In de oude gebouwen liep men er voortdurend tegenaan dat men het ene jaar ruimte voor bijvoorbeeld honderd varkens en tien koeien nodig had en het andere jaar precies het omgedraaide wenste omdat het onderzoek een andere weg was ingeslagen. Het was dus zaak om stallen te ontwerpen die voor meerdere diersoorten geschikt waren.”

De stallen waren voorzien van een vacuümleiding om mest en ander afval te scheiden en virusvrije filters voor de aan- en afgevoerde lucht. Het voeren ging van buitenaf via een gesloten systeem. In de stallen heerste onderdruk. Al deze voorzieningen waren bedoeld om verspreiding van kiemen naar de buitenwereld te voorkomen. Er zaten proefdieren waarbij allerlei verschillende soorten dierziektenverwekkers werden bestudeerd. In één box kon een bacterieproef lopen, terwijl er in een andere met een virus werd gewerkt. Kruisbesmetting tussen proeven moest dus onmogelijk zijn en ook diende men te garanderen dat ziektekiemen niet buiten het instituut of de proefdiervverblijven verspreid konden worden. Er zaten stallen vol kleine dieren als konijnen, ratten, muizen, maar ook grotere dieren als lama's vanwege de bijzondere antilichamen die zij aanmaken. “We hadden heel veel stalpersoneel,” herinnert Liesbeth Busch zich die van 1975 tot 2002 in verschillende functies bij het CDI werkzaam was.

“Ze waren echt heel goed voor die beesten. Die hadden puike verzorging. Heel professioneel. Mensen kwamen overal vandaan naar Lelystad om te kijken wat we allemaal deden en naar de faciliteiten die wel allemaal hadden. We hadden operatiekamers, zo hypermodern! Echt *up to date*. Later heeft men voor de nieuwbouw van veterinaire instituten in Canada en Zwitserland veel van de technische vernieuwingen uit het gebouw overgenomen.”

De proefdieren werden niet meer zoals in het verleden op de markt gekocht, maar speciaal gefokt op een aparte proefdierenboerderij. Eerst gebeurde dat nog op het speciale toeleveringsbedrijf Houdringe in De Bilt waar dieren *specific pathogen free* (SPF) werden gefokt, maar in 1984 werd voor dit doel een complex bij het hoofdgebouw van het CDI

in gebruik genomen. Het complex lag aan de andere kant van de Edelhertweg en bestond uit twee units en een overlaadgebouw. Bool:

“Het kostte heel wat moeite om het ministerie hiertoe te bewegen, maar uiteindelijk wisten we de minister te overtuigen. Het was namelijk van groot belang dat we met dieren werkten die gegarandeerd vrij waren van ziekten. Die kon je dan het beste zelf fokken, met een keizersnede ter wereld brengen en ziektekiemvrij laten opgroeien in een soort couveuses, zogenaamde superisolatoren. Dat betrof varkens en runderen, maar ook kippen werden SPF gefokt.”

Later werden deze goed geïsoleerde stalcomplexen ook voor andere doeleinden gebruikt, zoals de productie van het humane pokkenvaccin en voor xenotransplantatie. Busch: “Voor xenotransplantatie zaten er speciaal geselecteerde varkens in die gegarandeerd vrij waren van virussen en bacteriën. Ze werden gefokt voor de productie van hartkleppen voor de mens totdat de politiek een verbod afkondigde voor de dierlijke kweek van dit soort zaken.”

Het nieuwe gebouwencomplex paste uitstekende bij de ambitie van het CDI. Naast de productie van sera, vaccins en diagnostica, was onderzoek na de Tweede Wereldoorlog steeds belangrijker geworden. Daarbij was nog steeds het uitgangspunt het verminderen “van de productiekosten van de Nederlandse boer door het verrichten van onderzoek gericht op de wering en/of bestrijding van de economisch belangrijke ziekten van de landbouwhuisdieren,” zoals de toenmalige directeur drs. G.M. van Waveren het in 1963, toen de verhuizing naar Flevoland werd voorbereid, formuleerde.<sup>3</sup> “Het instituut streefde naar een verbetering van de gezondheidsstatus van de Nederlandse landbouwhuisdieren. Dat leidde vanzelf tot verhoging van de productiviteit en intensivering en daarmee leverde het een bouwsteen voor de intensieve veehouderij in Nederland,” zegt Van Olm.

“De intensieve veehouderij was voor de mensheid een voorwaarde om te overleven. Mondiaal was de opdracht: ga eten maken. Het was toch maar mooi gelukt om grote ziekten als MKZ en TBC in Europa vrijwel uit te bannen. De varkenshouderij had nooit zo’n vlucht kunnen nemen zonder die diagnostiek van het CDI. Het geloof in de beheersing van de ziekten was groot in de jaren zeventig. Bij een uitbraak was er intensief overleg tussen ministerie en het instituut.”

Er heerste een zeer positieve sfeer in het begin, vertelt Bool. Men was trots op het prachtige gebouw. Doordat veel oudere werknemers zich niet lieten verleiden om naar de polder te komen, waren er veel nieuwe gezichten. Er kwamen ook ruime middelen beschikbaar voor het aantrekken van nieuw talent. Ook daarvan ging een enorme stimulans uit. Bool:

“Bij de opening heb ik het een en ander gezegd. Wij wilden verantwoording afleggen aan de samenleving. Laten zien wat hier allemaal voor belangrijks gebeurde, het uitdragen. Alles was nieuw. We waren enorm dankbaar. We kregen ongelooflijk veel geld. Alleen al de bouwkosten bedroegen 120 miljoen gulden. Alles was mogelijk. Nieuwe projecten, internationale samenwerking, ontwikkelingssamenwerking. De wereld lag voor ons open.”

Het belangrijkste bleef toch de directe economische relatie met de veehouderij. Het was eigenlijk een wat merkwaardige constructie: een veterinair instituut met een vaccinfabriek erbij, die weliswaar een grote maatschappelijke functie had en zich niet heel commercieel opstelde, maar met die enorme productie van vaccins en diagnostica wel degelijk winst maakte. Het werd verdedigd, omdat Nederland nu eenmaal die toppositie bekleedde, aldus Pol. “In mijn begintijd, dat is nu 35 jaar geleden, kwamen er deskundigen van de Amerikaanse, Egyptische en Indiase MKZ-instituten bij ons om te leren hoe je vaccins maakt, hoe je met MKZ omgaat.” Ook bij het onderzoek ging het toch in hoofdzaak om dierziekten die economische heel belangrijk waren. Pol:

“Waar het bij onze projectvoorstellen altijd meteen om ging was de vraag: wat is de economische impact als je deze ziekte gaat bestrijden of uitroeien? Toen ik in dienst kwam ging dat gewoon nog om de varkenspest, mond- en klauwzeer en de Ziekte van Aujeszky. Dat waren de ziekten die niet alleen van direct belang waren door de sterfte en economische schade

---

<sup>3</sup> Verhoef (eindred.), *‘Strenge wetenschappelijkheid en praktische zin’, een eeuw Nederlands centraal veterinair instituut 1904-2004*, 135.

die ze aanrichtten aan de veestapel, maar ook en in veel meerdere mate ziekten die onze exportbelangen in gevaar konden brengen.”

Toen het CDI naar Lelystad kwam was er ook een zekere heroriëntatie in het onderzoek gaande. In Rotterdam was het onderzoek sterk diersoort gericht en men vond dat factoren als erfelijkheid, voeding en omgevingsinvloeden in verband met de weerstand van dieren in het onderzoek meer aandacht zouden moeten krijgen, evenals onderwerpen als de relatie tussen infectieziekten bij dieren en mens. Er bestond een enorme drang om zich dus op nieuwe terreinen te begeven en andere dierziekten te onderzoeken.

De komst naar Lelystad viel zo samen met een periode van grote wetenschappelijke bloei. Het aantal wetenschappelijke publicaties steeg van rond de twintig per jaar in de jaren zestig tot circa honderd per jaar in de jaren tachtig. De helft van deze artikelen verscheen in internationale vakbladen van grote statuur. Ook het aantal mensen dat onder auspiciën van het CDI promoveerde steeg beduidend: tot circa twintig in de periode 1982-1993 tegen een vergelijkbaar aantal in de 25 jaar daarvoor. “Er was dus duidelijk een wetenschappelijke piek te zien,” zegt Van Olm. “Vooral in de jaren tachtig en negentig. Op belangrijke terreinen als de MKZ, varkenspest en pluimveeziekten, en nog een hoop andere gebieden staken we er met kop en schouders boven uit.”

### **De Ziekte van Aujeszky en de ontwikkeling van markervaccins**

In 1977 startte de afdeling virologie van het CDI met een belangrijk onderzoek dat zich richtte op de Ziekte van Aujeszky. Het was een ziekte die al voor de Tweede Wereldoorlog bekend was. Omstreeks 1970 kwam de ziekte opeens steeds vaker voor en begon ze een groot probleem te worden. Dat hield verband met de opkomst van de intensieve varkenshouderij. De kans op besmetting nam sterk toe omdat de dieren zo dicht op elkaar leefden. Aan de ene kant hadden de successen op het gebied van de dierziektenbestrijding intensieve veeteelt mogelijk gemaakt, maar aan de andere kant ging de ontwikkeling van de intensieve veehouderij gepaard met de opkomst van nieuwe dierziekten en waren de gevolgen bij een uitbraak ernstiger.

De Ziekte van Aujeszky wordt veroorzaakt door een herpesvirus dat bij varkens veel voorkomt. Ook runderen die besmet raken kunnen er op een heel akelige manier aan doodgaan. Het is een *dead-end host*, dat wil zeggen dat dit virus niet een natuurlijke parasiet-gastheer-relatie heeft met deze gastheer (het rund). Een varken kan ziek worden en soms dood gaan aan deze ziekte, maar kan ook redelijk vaak herstellen van de ziekte en daardoor kan de ziekte endemisch blijven in de varkenspopulatie. Als een rund besmet wordt met dit virus dan verloopt dat altijd fataal binnen korte tijd. “De Ziekte van Aujeszky is vergelijkbaar met een koortslip,” legt Pol uit. “Dat is ook een herpesvirus.” Bij een infectie kan het virus via de zenuwbanen de hersenen bereiken en daar ontsteking veroorzaken (encefalitis) met mogelijk de dood als gevolg. Als het virus in de hersenen een minder heftige infectie geeft, en het dier blijft in leven, dan kan het naar de zenuwknoten ter hoogte van de oren afzakken en zich vervolgens verplaatsen naar de lippen en koortsblaasjes veroorzaken zodat het weer anderen kan infecteren. Vervolgens trekt het zich terug in de zenuwknoop. Pol: “Je kunt niets doen tegen het sluimerende stadium van het virus in zo’n zenuwknoop, want afweer werkt daar niet. Daarom moest de Ziekte van Aujeszky heel anders worden aangepakt dan bijvoorbeeld mond- en klauwzeer of varkenspest.”

Er waren wel enkele vaccins ontwikkeld en in gebruik. Over de werkzaamheid en de veiligheid ervan bestond echter twijfel. De varkens konden wel worden beschermd tegen de klinische verschijnselen, maar niet tegen infectie. Daardoor kon de infectie zich verspreiden in een gevaccineerde populatie varkens. Het was onmogelijk inzicht te krijgen in het verloop van de infectie. Ook konden geïnfecteerde dieren niet uit de populatie worden verwijderd, omdat dieren die gevaccineerd waren niet te onderscheiden waren van dieren die een veldvirusinfectie hadden doorgemaakt. In 1981 begon dr. Jan van Oirschot met de biochemische analyse van verschillende isolaten van het Aujeszkyvirus en van vaccinvirussen. Hij ontwikkelde een geheel nieuwe methode om



de Ziekte van Aujeszky uit te roeien: in plaats van een virusvrije situatie werd er gestreefd naar situatie waarin de dieren beschermd zijn door ze te vaccineren met duidelijke herkenbare differentieerbare vaccinstammen die ook immuniteit boden tegen het veldvirus. Pol:

“Dan kun je zeggen: kijk, mijn dier is goed bestand tegen veldvirusinfecties, maar het is niet geïnfecteerd door veldvirusinfecties, het is gevaccineerd. Antilichamen van geïnfecteerde dieren zijn dus zo te onderscheiden van die van gevaccineerde dieren. Dat je dat kan aantonen is voor de export van die dieren erg belangrijk want dan weet het importerende land dat ze met deze dieren geen gevaarlijke veldvirusstammen importeren.”

Dergelijke vaccins worden markervaccins genoemd. Je kunt ze onderscheiden door een merkteken, een marker: ze produceren andere antilichamen dan het veldvirus. Er moest dus niet alleen een nieuw vaccin ontwikkeld worden, maar ook een diagnostische test waarmee de verschillende antilichamen aangetoond en onderscheiden konden worden.

Het onderzoek naar de Ziekte van Aujeszky en de daaruit voortvloeiende ontwikkeling van de markervaccins wordt als een van de grootste wetenschappelijke successen van het CDI beschouwd. Aan de ene kant was het zuiver wetenschappelijk onderzoek, maar aan de andere kant kwam het wel voort uit de problemen die zich in de praktijk voordeden. Niet voor niets heette het gedenkboek dat in 2004 verscheen ‘*Streng wetenschappelijkheid en praktische zin*’. Met het onderzoek naar de Ziekte van Aujeszky en de ontwikkeling markervaccins was tenminste twaalf jaar gemoeid. Pol: “Er bestond toen nog de mogelijkheid om over een lange reeks van jaren met een flinke groep onderzoekers te werken aan een onderzoek. Het onderzoek was toen minder commercieel, men had de beschikking over voldoende financiële middelen en men had nog geduld.” Dit onderzoek toonde bovendien aan welke mogelijkheden de moleculaire biologie in petto had. Dat was toen nog een nieuw vak. Dankzij de gehanteerde technieken in de moleculaire biologie, lukte het om beter naar ziektekiemen te kijken en uit de virussen stukjes weg te halen of te plaatsen. “Men kende de techniek om op natuurlijke wijze te muteren al,” vertelt Pol.

“De eerste manier om een vaccin te maken is om een virus onder slechte omstandigheden te laten groeien, bijvoorbeeld op een cel of bij een temperatuur waar het niet thuis hoort. Zo’n virus gaat zich dan aanpassen en muteert. Het doel is om minder virulente mutanten op te pikken. Een andere mogelijkheid is om ergens minder virulente stammen te vinden en die vervolgens te isoleren. Ook dan heb je te maken met een door de natuur gemaakte mutant. Bij de markervaccins, de tweede generatie mutanten, kun je het genoom kunstmatig manipuleren. Dat gebeurt met behulp van genetische modificatie. Stel er zitten zes genen in en als ik dan nummer vijf een beetje bewerk dan ontstaat een vermindering van virulentie. Maar je kunt nog verdergaan door in het vijfde gen iets te veranderen waardoor er een eiwit geproduceerd wordt na vaccinatie dat serologisch aan te tonen is. Dan heb je twee vliegen in een klap geslagen: door het andere eiwit is het virus minder virulent en het produceert antilichamen met een iets andere eiwitsamenstelling dan het veldvirus. En omdat je die andere eiwitsamenstelling in het antilichaam kan aantonen, heb je er een differentieerbaar vaccin van gemaakt. Hoe beter je de veranderingen kunt definiëren, hoe betrouwbaarder je vaccin wordt.

Om bij de diagnose het onderscheid te kunnen maken, was de ontwikkeling van speciale tests nodig. Juist in die jaren werden op het instituut belangrijke vorderingen geboekt bij het immunologisch onderzoek op het gebied van de monoklonale antilichamen. Dankzij die tests konden antilichamen worden aangetoond tegen eiwitten die wel door het virulente veldvirus werden opgeroepen maar niet in de veranderde vaccinstammen. Door die combinatie van het markervaccin en de serologische tests lukte het de Ziekte van Aujeszky in Nederland, en later ook in andere landen, onder controle te krijgen. Bij het ene virus is het gemakkelijker om een markervaccin te maken dan bij het andere. Niet elke ziektekiem valt even gemakkelijk te manipuleren. “Bij het MKZ-virus bijvoorbeeld is dat heel moeilijk al zijn er nu wel markertests op basis van structurele

eiwitten,” vertelt dr. Remco Schrijver die tot 2009 werkte bij het instituut aan verschillende onderzoeksprojecten. Hij promoveerde bij Van Oirschot, zoals gezegd de grote man op het gebied van de Ziekte van Aujeszky en de markervaccins. In wezen zou zo’n markervaccin in geval van MKZ en varkenspest alleen bij een uitbraak van belang zijn, omdat bij ziekten om economische redenen zo snel mogelijk naar een virusvrije situatie wordt gestreefd. Op basis van de kennis die bij de bestrijding van de Ziekte van Aujeszky was opgedaan werden er wel voor andere ziekten markervaccins met bijbehorende testen ontwikkeld, zoals voor varkenspest en bovine herpesvirus 1 infecties.

## Het Lelystad-virus

Met de ontwikkeling van de markervaccins en het succes met de Ziekte van Aujeszky bevestigde het CDI zijn faam als wereldinstituut. Een regelrechte wereldprimeur was ook de ontdekking van een virus als de verwekker van abortus blauw of het *porcine reproductive and respiratory syndrome* (PRRS). Dit werd bekend als het Lelystad virus. Het lukte de onderzoekers in een zeer korte tijd het agens te isoleren en het virus te determineren. De ziekte had zich voor het eerst half januari 1991 geopenbaard onder fokzeugen en biggen. In gebieden met intensieve varkenshouderij greep de ziekte enorm snel om zich heen en eind maart was vrijwel heel Nederland erdoor getroffen. “In de herfst van 1990 was de ziekte opeens in Duitsland opgekomen, en in januari 1991 bereikte het virus Nederland,” vertelt Pol.

“Hij trok echt als een storm over het land. Bij zeugen zag je het het best: de oren, de wroetschijven, de tepels, het werd allemaal helemaal blauw. Bij die zeugen veroorzaakte het ook de grootste ellende: miskramen, vroeggeboorten en de geboorte van misvormde, zwakke en dode biggen. Vandaar die naam abortus blauw. We hebben toen eens berekend dat je in Nederland toen circa twaalf miljoen varkens had en per jaar veertig miljoen biggen. Daarvan gingen dat jaar dertig miljoen biggen dood. Die werden doodgeboren of gingen na een paar weken dood. Boeren stonden echt met hun handen in het haar.”

In Nederland had de ziekte zich nooit eerder voorgedaan. Zij was wel al een paar jaar bekend in Canada en de Verenigde Staten. Daar tastte men nog vrijwel in het duister over de oorzaak. Ze spraken van de “mystery swine disease”. Begin februari 1991 werd in Lelystad begonnen met het onderzoek en begin juli kon wereldkundig worden gemaakt dat de oorzaak ervan was ontdekt. “Met al die andere ziekten waren andere landen ook bezig. Dit was echt nieuw, abortus blauw,” zegt Van Olm. “Dat wij het in korte tijd konden aantonen was een grootse prestatie. Het onderkennen van zo’n virus is een gigantisch wetenschappelijke primeur.” Pol speelde een belangrijke rol bij het onderzoek dat geleid en gepubliceerd werd door dr. Gert Wensvoort:

“Het verhaal gaat dat het virus van Amerika naar Oost-Duitsland is overgekomen, want in Oost-Duitsland wilden ze de varkenshouderij op een moderne manier aanpakken. Daarbij is advies ingewonnen van een paar grote Amerikaanse fokorganisaties. Toen is vermoedelijk ook besmet fokmateriaal geïmporteerd. Wat er precies gebeurd is weten we eigenlijk niet, want serologisch viel er wel verschil te constateren tussen de Amerikaanse en Europese stammen.”

Aanvankelijk lukte het niemand om het virus te kweken. Als het al een virus was, want ook dat wist men niet. Het enige wat eigenlijk bekend was, was dat beesten er ziek van werden en dood gingen. Pol:

“Het hadden net zo goed bacteriën kunnen zijn of mycoplasma’s. Wij zeiden dus: als het een virus is, moeten wij dat eruit kunnen halen. Dan moet het voldoen aan de postulaten van Koch. Je moet het dus kunnen isoleren en je moet een homogenaat van weefsel van een ziek dier kunnen maken dat bij een ander beest dezelfde symptomen opwekt en vervolgens in even sterke mate bij weer een ander beest. Maar in de Verenigde Staten was het nog niet gelukt het virus aan het groeien te krijgen en in Lelystad lukte het eerst ook niet.”

Pol was gepromoveerd op de Ziekte van Aujeszky. Hij beheerste daarom de techniek

om alveolaire macrofagen van het varken te isoleren. Macrofagen zijn afweercellen die alles opeten. In de longen van varkens zitten heel veel van die afweercellen, omdat die dieren altijd in heel vieze omstandigheden leven en overal in snuffelen. Via de luchtwegen krijgen ze dus veel rotzooi in hun longen.

“Ik had destijds al gauw door dat je uit een longetje van een big miljoenen macrofagen kon halen. Daar heb ik een longspoelmethode voor ontwikkeld. Macrofagen kun je heel goed invriezen. Ik hoefde dus niet telkens een varken op te offeren voor nieuw onderzoek; ik kon putten uit mijn opgeslagen voorraad. Bij toeval kwam ik langs bij de onderzoekers die bezig waren met abortus blauw. Toen ze mij vertelden dat het virus niet wilde groeien, zei ik: ‘Nou, ik heb nog wel een buisje macrofagen uit een longspoeling. Geef mij maar een beetje van die prut mee en dan geef ik het wel aan die jongens te eten!’ Het leek mij wel handig om te kijken hoe het virus reageerde op het afweersysteem.”

Pol ging met kleine voorwerpglasjes in de weer die in een reageerbuisje met platte bodem pasten, voegde het homogenaat op een vrijdag bij de macrofagen en voegde een paar druppeltjes medium toe. De volgende maandag al kon hij de glaasjes onder een microscoop bestuderen:

“Als er in het homogenaat niets infectieus had gezeten, dan zouden mijn cellen nog gewoon macrofaag zijn geweest. Maar we constateerden dat de meeste macrofagen dood waren en dat er allerlei afwijkingen in voorkwamen. Door middel van allerlei virustechnieken konden we inderdaad constateren dat er virus in zat. Vervolgens werd het in het groot herhaald met nog meer macrofagen, zijn we testen gaan doen, concentraties van het virus gaan maken en hebben we het homogenaat onder een elektronenmicroscoop gelegd om een soort pasfoto van het virus te maken. Dan heb je dus alles: je weet dat je er cellen mee dood kan maken, je kunt het zien onder de elektronenmicroscoop en met dat kweekmedium zijn nieuwe biggen geïnfecteerd die vervolgens ziek werden en waar je het virus uit kon halen. Dus dan heb je je postulaten van Koch rond en dan weet je dat je een virus hebt. Dan moet je alleen nog bepalen of je te maken hebt met een RNA- of een DNA-virus. Daar heb je bepaalde stoffes voor die DNA of RNA afbreken.”

Het bleek om een RNA-virus te gaan. Daarvan werd het genoom bepaald en toen is er octrooi aangevraagd en toegekend. Pol:

“Met dat octrooi konden we geld krijgen van de industrie om onderzoek te doen. Dit was namelijk een opkomende ziekte.

Abortus blauw had niet de status van belangrijke ziekte. Er was dus eigenlijk geen geld voor. Uiteindelijk is besloten om met het farmaceutisch bedrijf Boehringer Ingelheim een onderzoekstraject te starten en zijn de octrooien aan dit bedrijf verkocht”

Het was niet het werk van één man of vrouw, maar echt teamwork, aldus Pol. Daarom gaf het weleens scheve gezichten als iemand de eer naar zich toe wilde trekken. “Dan moet je het als onderzoeker kunnen opbrengen daar boven te staan.” Het belangrijkste was dat het een leuke tijd was en er heel veel kon. Want na de ontdekking van het virus, volgde een lange periode van onderzoek op dit terrein. Pol:

“We richtten ons vooral op moleculair biologie, waar we al veel ervaring mee hadden. We probeerden een compleet artificiële mutant te maken die niet gevaarlijk was in de praktijk. Door de synthese van RNA werd geprobeerd eerst een virulente infectueuze kopie van het oorspronkelijke virus te maken, waarvan de structuur kon worden veranderd. We dachten dat we de bestaande vaccins konden vervangen door een heel mooi uitgedokterd vaccin, maar daarvan is het dus nooit gekomen. Daar was de industrie ook niet heel erg blij mee en die heeft de samenwerking tien jaar geleden stopgezet. Achteraf bezien was het niet zo gek dat het niet lukte. De bestaande vaccins werken wel, maar nog steeds niet absoluut. Dat komt misschien ook wel omdat dit virus zich thuis voelt in cellen van het afweersysteem. Men is er dus niet in geslaagd om de ziekte uit te roeien. De varkenshouderij zal dus door middel van vaccinatie en goede bedrijfsvoering om moeten leren gaan met deze ziekte.”

### **Ziekte van Marek, botulisme en andere ziekten**

De ontdekking van het Lelystad virus, de ontwikkeling van markervaccins en de peptidenscanning waren misschien de grootste wetenschappelijke successen, maar zeker niet de enige. “De wetenschappelijke geest stond open voor nieuwe signalen,” zegt Bool. “Dat was al voor de verhuizing begonnen, maar dat straalde het CDI in die eerste jaren ook duidelijk in Lelystad uit. Steeds maar weer die nieuwsgierigheid: hoe kan het? waarom is dat zo? Men kreeg de gelegenheid om daaraan te werken.”

De aanpak van de ziekte van Marek beschouwt Bool als een mooi voorbeeld hiervan. Het nog in Rotterdam ontwikkelde vaccin was het eerste vaccin ter wereld tegen een tumorziekte bij pluimvee. De ziekte, waarbij kippen verlamd raken, kon enorm huishouden. In alle landen met intensieve pluimveehouderij kon die ziekte een pandemisch verloop hebben. Opeens kon zij toe slaan en tot wel zestig procent van de jonge kippen dodelijk treffen. Veel pluimveebedrijven gingen daaraan destijds failliet. In 1967 kwam vast te staan dat een herpesvirus de ziekte van Marek veroorzaakte. De basis van dat onderzoek werd gelegd door dr. Bart Rispens, die in 1973, toen het onderzoek nog in volle gang was, overleed. Het lukte hem en zijn medewerkers uit een kip met nummer 988 een virus te isoleren, dat vrij was van klinische verschijnselen van Marek en leukose. Dit virus, dat Marek-virusstam 988 of Rispensstam werd genoemd, vormde de basis voor de ontwikkeling van het CVI 988-vaccin en het verdere epidemiologisch onderzoek. Een eerste vaccinatie werd een groot succes.

“Het is eigenlijk vreemd dat de ziekte van Marek nog steeds een bedreiging vormt voor

de intensieve pluimveehouderij,” zegt Bool. “Dat het vaccin nog steeds gangbaar is, is ook wonderlijk.” Hij pakt het dikke gedenkboek erbij en bladert even.

“In Nederland zijn in de periode 1973 tot 1981 244 miljoen kuikens met CVI 988 gevaccineerd. Maar dat is nog niets. Moet je kijken: in de Verenigde Staten worden jaarlijks 68 miljoen gevaccineerd, in China 674 miljoen dieren, in Australië 30 miljoen, en Japan werden er in 2001 284 miljoen doses Rispevaccin geproduceerd. Enzovoort, enzovoort. In de hele wereld wordt het nog gebruikt. Allemaal preventief. Jammer dat wij er geen octrooi op hebben gehad. Een Frans bedrijf heeft het destijds overgenomen.”

Van heel andere aard was het onderzoek naar botulisme. Dat was een onderwerp dat buiten het eigenlijke onderzoeksterrein viel, want het trof aanvankelijk niet de landbouwsector maar in het wild levende vogels. De ziekte openbaarde zich voor het eerst in 1970 bij watervogels in een afwateringskanaal naar zee bij Den Haag. Toen werd al besloten om van botulisme een onderzoeksterrein te maken. Sinds 1970 kwam botulisme veel vaker voor, vooral in de warme zomers van 1975, 1976 en 1983. In dat laatste jaar stierven alleen al in de Oostvaardersplassen dertigduizend watervogels. De koningin maakte zich zorgen over de zwarte zwanen in de hofvijvers: uit voorzorg werden deze dieren gevaccineerd, niet met een vaccin voor vogels, want dat bestond niet, maar met een geïmporteerd vaccin bestemd voor nertsen.

Botulisme beperkte zich ondertussen niet meer tot watervogels. Het kwam ook steeds vaker voor bij pluimvee, runderen, nertsen en paarden. Toen in 1977 op minstens 25 bedrijven runderen stierven aan een onbekende ziekte, bleek bierborstel, een veevoeder, de oorzaak te zijn. De daarin verwerkte gerst was besmet met een type botulisme. “De diagnostiek van de mens doen we tegenwoordig ook,” zegt de bacterioloog en huidig plaatsvervangend directeur van het CVI drs. Fred van Zijderveld.

“Dat komt niet vaak voor, maar toch wel zo’n vier à zes keer per jaar. Het is vooral een probleem bij kinderen. Honing is een potentiële bron van botulisme bij de mens en als die kinderen een speen met honing krijgen toegestopt om ze te sussen, lopen ze de kans te worden vergiftigd. Als ze de toxine van de bacterie binnenkrijgen kan dat verlammingen veroorzaken met de dood als gevolg.”

Het is maar een greep uit het vele onderzoek uit die jaren. Op het gebied van de parasitologie werd veel onderzoek verricht naar leverbot, een eeuwenoud probleem binnen de Nederlandse veehouderij. Runderen worden lusteloos, sloom en mager als ze aan deze ziekte lijden en groeien ook niet meer. Schapen kunnen er dood gaan. De ziekte wordt verspreid door de parasieten van de leverbotslak. Als ze door het slakje worden uitgescheiden, zetten de parasieten zich op het gras vast. Als herbivoren dat gras eten, dringt de parasiet de lever binnen, waar hij zijn eieren legt, en vervolgens dringt hij door in de galgang. De eieren komen via de mest op het land. Zo begint de cyclus opnieuw. Het onderzoek bracht aan het licht onder welke omstandigheden en in welke situaties de ziekte zich vooral manifesteerde. “Als je koeien op droge graslanden laat lopen, is er veel minder kans op leverbot,” vertelt Van Olm. “Het lukte ook om te voorspellen of het een leverbotjaar werd of niet. Een natte herfst is de risicofactor. Daar kon de veehouder zijn voordelen mee doen.”

Van geheel andere aard was peptidenscanning. Daarbij draaide het om methodes te ontwikkelen om systematische

bindingsplaatsen van eiwitten die met elkaar reageren te bepalen. Met de verkregen genoom-informatie konden nieuwe vaccins, diagnostica en medicijnen worden ontwikkeld. Het duurde vele jaren voordat er resultaat werd geboekt. Inmiddels wordt het onderzoek wordt beschouwd als het begin van de 'combinatoriële chemie'. Dit onderzoek is zo succesvol geweest dat er nu een aparte firma Pepscan op draait.

Dan vergde de aviaire influenza (vogelpest) de aandacht van het instituut. "Dat is ook een dramatische ziekte," vertelt Paul van Olm. "In één nacht kan zo'n virus toeslaan en een sterfte van soms wel negentig procent veroorzaken. Het is voorgekomen dat een boer 's ochtends zijn staldeur opende en dat bijna al zijn kippen dood waren." De vogelpest is een zoönose, een ziekte die van dier naar mens kan overgaan. De mens krijgt bij een besmetting met de vogelpest licht ontstoken ogen en griepachtige verschijnselen.

Van veel oudere datum is het onderzoek van rabiës (hondsdolheid). Dat is ook een zoönose. Deze ziekte kon voor de mens wel dodelijk zijn en vroeg vanuit het oogpunt van de volksgezondheid extra aandacht. In 1924 viel al het besluit dat het in de Wet op de hondsdolheid bedoelde onderzoek van dolle of van dolheid verdachte honden, katten en andere dieren bij de Rijksseruminrichting in Rotterdam moest worden verricht en niet meer aan de Veeartsenijkundige Hogeschool te Utrecht. Veel stelde dat besluit aanvankelijk niet voor, want Nederland was lange tijd vrij van hondsdolheid. Na 1960 deed zich wel zo af en toe een ernstige uitbraak voor, meestal door invoer van besmette honden. Dit was bijvoorbeeld eind 1962 het geval in en rondom Amsterdam, toen daaraan vier mensen overleden. In 1974 raakten ook in Nederland levende vossen besmet met het virus. Het virus had in Europa weer de kop op kunnen steken door de ontwrichting die in Polen en Duitsland had plaatsgevonden in de Tweede Wereldoorlog. Dat bracht heel wat meer werk aan de winkel, vooral diagnostisch onderzoek. Door aas te strooien waar vaccin in zat – een vorm van oraal enten – lukte het de ziekte in Duitsland onder controle te krijgen. Deze vorm van rabiës was nog niet verdwenen of men kreeg in Nederland te maken met het probleem van hondsdolheid bij vleermuizen. Van de 1225 onderzochte vleermuizen, bleken er in 1987 86 positief. Dit vormt echter veel minder een gevaar voor de volksgezondheid: vleermuizen zijn anders dan honden en katten geen gezelschapsdieren. Het contact tussen mens en vleermuis is veel geringer.

Weer heel iets anders was de Zwoegeerziekte bij kleine herkauwers. Een virus zorgt er voor dat geiten en vooral schapen heel moeilijk ademen, en dat noemt men "zwoegen". "Het

is een voorbeeld van een langzaam verlopende virusaandoening,” vertelt patholoog Pol: “Eerst worden de longblaasjes heel dik, dan verdwijnt de elasticiteit en gaan de dieren hijgen en moeilijk ademen. Er is door Dirk Houwers onderzoek naar gedaan, waarbij naar voren kwam dat de lammetjes het virus krijgen van hun moeder via de melk. De infectiecyclus kon dus simpel worden onderbroken door de lammetjes op te fokken met een *milkbar*, een emmer met spenen aan de onderkant waarin koemelk of kunstmelk wordt gevoerd in plaats van de melk van de moeder. Daarmee konden bedrijven al snel virusvrij worden verklaard.”

Als het aan de wetenschappelijke nieuwsgierigheid van de onderzoekers van het instituut zou hebben gelegen, dan waren er nog heel wat meer onderzoeken gestart. De economische betekenis ervan gaf echter steeds de doorslag. Pol: “Voor al die kleinere onderzoeken geldt dat ze altijd moesten gebeuren in de marge van de grote onderzoeken van MKZ, varkenspest en de Ziekte van Aujeszky.”

Dankzij al deze onderzoekssuccessen kreeg het CDI in het buitenland een nog grotere bekendheid dan dat het door de MKZ al had. Na de Tweede Wereldoorlog bestond er al een beleid om mee te helpen aan een veehouderij in ontwikkelingslanden door diagnostiek te leveren, te helpen bij de bestrijding en preventie van dierziekten en door de hulp bij de fabricage van vaccins en van de bouw van laboratoria. In de jaren zeventig kwam voor dergelijke activiteiten meer structuur, toen besloten was een bepaald percentage van het budget aan ontwikkelingssamenwerking te besteden. Bool:

“Als je ziet waar al die medewerkers allemaal naar toe zijn geweest: Benin (diagnostiek), Egypte (Brucellose), Brazilië (MKZ), India (MKZ en immunologische producten), Malawi (East Coast Fever), Sri Lanka (Swine Fever), Rwanda (veterinair laboratorium), Zambia (vaccinproductie), ga zo maar door. We hadden een geweldige internationale aantrekkingskracht. We werden door anderen aangeprezen. ‘O, zit je daarmee, dan moet je toch echt in Lelystad zijn.’ Ik overdrijf niet, zo was het gewoon. We hebben bijvoorbeeld een geweldig project in Marokko gekregen van de EG. We moesten concurreren met drie of vier andere landen. Maar die Marokkanen zeiden: ‘Die andere landen, ja, dat is allemaal leuk en aardig, maar Lelystad moeten we hebben.’ Het instituut dat we in Marokko hebben opgezet bestaat nog steeds!”

### **Identiteitscrisis en non-vaccinatiebeleid**

In de jaren zeventig en begin jaren tachtig zwom het CDI in de financiële middelen. De onderzoekers kregen alles wat hun hartje begeerde. Maar de euforie rondom de opening van het nieuwe hoofdgebouw in 1982, dat de ambities van het instituut zo duidelijk uitstraalde, was nog niet voorbij of het was al duidelijk dat het instituut drastisch moest inkrimpen. Bepaalde taken zouden beëindigd moeten worden om aan de bezuinigingsvoorwaarden te kunnen voldoen. De medewerkers gaven op verschillende manieren uiting aan hun onbehagen en verantwoordiging. De leden van de directie van het CDI, teweten Jeroen Bool (directeur), Jaap van Bekkum (directeur Onderzoek) en drs. C.F. van Nispen (directeur Management), verzochten al in 1985 om eervol ontslag. Dat werd ingewilligd. In hun afscheidsredes staken ze hun onvrede over de gang van zaken niet onder stoelen of banken. ‘Mond- en

klauwzeer is niet dood' was de titel van de afscheidsrede van Van Bakkum waarin hij het ministerie van een lakse houding betichtte en voor een te rooskleurige visie op de toekomst waarschuwde. Het afscheid van Bool stond in het teken van het 'diergeneeskundig onderzoek in een verschuivend maatschappelijk perspectief.' In zijn rede hield hij het publiek voor dat thema's als welzijn van mens en dier, de milieuproblematiek en ontwikkelings samenwerking om een kritische bezinning vroegen.<sup>4</sup> "Ik voorzag problemen, problemen van een nog grotere omvang," blikt Bool terug. "Maar daar had men bij het ministerie helemaal geen oog voor. Moet dat allemaal wel zo duur? Waarom zoveel personeel? Kijk naar dat gebouw, is dat niet veel te duur om te onderhouden? Dat soort vragen stelden ze."

Volgens geschiedschrijver Verhoef belandde na 1994 het instituut "min of meer permanent in een identiteitscrisis".<sup>5</sup> Het instituut rolde van de ene reorganisatie in de andere. Eerst werd het in 1985 bij de DLO ondergebracht, toen volgde in 1994 de fusie met de op dierhouderij gerichte onderzoeksinstituten IVO, IVVO en Het Spelderholt en vervolgens kwam het onder de paraplu van Wageningen. Busch: "Het kwam voor dat ik net nieuwe etiketten had besteld of enveloppen had laten drukken en dan was de naam van ons instituut alweer veranderd." Busch kreeg in 1985 opdracht de monsternamme te automatiseren. Zij ondervond bij dat project aan den lijve dat het instituut in een wel wat al te ruime jas rondliep en dat er best mogelijkheden lagen tot verbetering en bezuiniging.

"Dat was een shock voor het instituut. Toen bleek dat ieder zijn eigen heiligdom had en niemand in elkaars papieren kon kijken. Door de automatisering werd het heel open. Je zag dan dat verschillende afdelingen dezelfde test deden. Automatisering is een fantastische afdeling geworden, een paradepaardje. Uit heel Europa kwamen ze kijken hoe we dat deden.'

Na de fusie in 1994 werkten opeens 1200 personeelsleden in ID-DLO. Het CDI telde 360 formatieplaatsen toen het in 1982 naar de polder verhuisde! Bij de fusiegolf werd Busch belast met de samenvoeging van de ondersteunende diensten. Magazijnen, vervoersdiensten, intern transport, veetransport, inkoop, verkoop: alles moest bij elkaar komen. De fusie werd echter gerechtvaardigd door het samenvoegen en concentreren van onderzoekslijnen.

De politiek besloot dat de veehouderij in Nederland de bestrijding van endemische ziekten als varkensgriep en mastitis zelf moest organiseren. Zover de overheid daar nog bemoeienis mee wilde hebben, werd de Gezondheidsdienst voor Dieren daarmee belast (die tegenwoordig geheel geprivatiseerd is). Bianchi: "Toen ik in 1983 hier kwam werken onderzocht het CDI nog breed infectieziekten. We hadden nog een buitendienst die langs ging als ergens een dierenarts problemen ondervond om een diagnose te stellen. Dat is allemaal afgebouwd. Vanwege de verplichtingen met betrekking tot de Europese wet- en regelgeving trok de overheid zich terug op exotische ziekten, ziekten dus die men uit Nederland wil weren en die grote epidemieën kunnen veroorzaken, met gevaar of risico voor de mens of met grote economische gevolgen. Zo zijn de taken verdeeld."

De onderzoeksinspanningen wierpen hun vruchten af. De grote ziekten MKZ en varkenspest leken vrijwel verdwenen, de Ziekte van Aujeszky was onder controle en op de uitbraak van de meeste andere ziekten bestond een antwoord. Dit succes had een keerzijde. Langzamerhand werd er toch anders tegen dierziekten en de bestrijding ervan aangekeken. Ondanks waarschuwingen van Van Bakkum en Bool kwam de vraag kwam op of het wel nodig was dieren tegen bepaalde ziekten te beschermen. Internationaal ontstond een tendens om in het kader van het internationale veterinaire handelsbeleid voordelen te bieden aan landen die vrij waren van een zeer besmettelijke ziekte. Het vaccinatiebeleid werd in tegenspraak gevonden met het vrij verkeer van personen, goederen en diensten waartoe met het oog op de totstandkoming van de EU werd aangestuurd. Niet alleen Nederland, maar ook andere landen probeerden de status 'ziektevrij zonder vaccinatie' te krijgen.

Het non-vaccinatiebeleid werd in 1990 van kracht. De jaarlijkse MKZ-inentingen stopten. Daarmee verdween opeens een

---

<sup>4</sup> Ibidem, 171-175.

<sup>5</sup> Ibidem, 195.



belangrijke taak van het instituut, want naast al die wetenschappelijke werkzaamheden, was ook de productie van vaccins al die tijd gewoon doorgegaan. Dat stopte nu abrupt. Wel werd het CDI verzocht voor elk van de drie virustypen drie miljoen doses vaccin in voorraad te houden. Bij varkenspest was de jaren daarvoor juist succes geboekt met een combinatie van ruiming (stamping out) en een nieuw vaccin, waardoor de jaren 1979 en 1980 voor het eerst in de twintigste eeuw als varkenspestvrije jaren in de boeken konden. Dankzij het non-vaccinatiebeleid kregen de onderzoekers van het CDI wel veel meer inzicht in de wijze van verspreiding (de epidemiologie) van de ziekte en de dominante rol van de mens als verspreider. “Men dacht echt dat de boel onder controle was,” zegt de huidige directeur van het CVI Bianchi. “Eind jaren tachtig overheerste een geloof dat we allerlei ziekten konden uitroeien en dat ze nooit meer terugkwamen. Er was een nota met de titel ‘Diergezondheid in beweging’. De strekking daarvan was: je hoeft je niet meer te prepareren op epidemische ziekten, want die waren uitgeroeid of heel ver teruggedrongen.”

Dat was een nogal naïeve gedachte, want bijvoorbeeld bij een ziekte als varkenspest was het nog zeker niet bewezen dat die onder controle was. De hoogste graad van gezondheid, meende men, waren dieren die geen antistoffen hadden tegen specifieke ziekten en die daarom ook maar beter niet gevaccineerd moesten worden. “Maar wij als deskundigen wisten wel beter,” zegt Bianchi.

“Veel dierziekten in Nederland zijn bestreden met vaccins zodra ze beschikbaar kwamen. Dat hebben we de beleidsmakers steeds voorgehouden. We kennen het succes van de uitroeiing van MKZ in praktisch heel Europa door middel van vaccinatie. We wezen op de impact in deze van onze vaccinfabriek. Daarbij hebben wij duidelijk gemaakt dat MKZ dankzij de succesvolle vaccinatie weliswaar een exotische ziekte was geworden, maar zeker nog wel een gevaar kon vormen door introductie van elders, mede door de hoge besmettelijkheid. Men verdacht ons van eigen belang om de fabriek in bedrijf te houden. Men vond het sombermanpraat. De vaccinproductie viel toen grotendeels weg. De politici beseften gelukkig dat we toch beter de fabriek *stand by* konden houden. De uitbraak van MKZ in 2001 bewees dat de vaccinfabriek niet voor niets was aangehouden.”

## Varkenspest, BSE en MKZ

Van Bakkum had tijdens zijn afscheidsrede in 1985 verkondigd dat MKZ niet dood was. Zijn opvolger Wensing riep altijd hetzelfde: er komt wel weer een uitbraak van MKZ of varkenspest. Dit soort virussen komt steeds terug. In 1998 zei hij in een interview: “Ik heb acht jaar geleden al gezegd: gezien de intensieve contacten (tussen bedrijven en met andere landen bij de varkens, WvdH) in De Peel is daar een ramp te verwachten zodra daar pest uitbreekt.”<sup>6</sup> De directeuren kregen op wel heel lugubere wijze het gelijk aan hun zijde. Nog geen tien jaar na de afkondiging van het non-vaccinatiebeleid, brak de ene na de andere epidemie uit. Nederland was in rep en roer. Het instituut stond in het middelpunt van de belangstelling en kreeg volop de gelegenheid te tonen wat het waard was.

Het begon met de varkenspest. Op 3 februari 1997 onderzocht een dierenarts/patholoog uit Boxtel twee kadavers die een paar dagen eerder naar de Gezondheidsdienst voor Dieren had gebracht. Hij had direct in de gaten, dat er wat mis was. De varkens vertoonden verschijnselen die deden denken aan varkenspest: gezwollen, gemarmerde lymfeklieren en bloedingen in nier, buikvlies, urineblaas en darm. Het instituut in Lelystad kreeg bericht dat er mogelijk een geval van varkenspest was gesignaleerd. Via een koerier werden tonsillen, stukjes milt en darm overgebracht om zo snel mogelijk een diagnose te stellen. Toen het materiaal arriveerde, bleek het in een niet al te goede conditie. De uitslag van de test, die positief uitviel, vonden de onderzoekers dubieus. Ze vroegen om extra materiaal. Dat arriveerde in de ochtend van 4 februari. Een paar uur later was de diagnose varkenspest vastgesteld.

Volgens het protocol werd dat aan de Chief Veterinary Officer meegedeeld, zodat hij verdere maatregelen kon treffen. Om 24.00 uur werd een vervoersverbod van kracht. In de tussentijd brachten veel boeren, bang voor een vervoersverbod, hun varkens het besmette gebied uit waardoor het virus wijd verspreid werd. De ziekte woedde voornamelijk in het oosten van Noord-Brabant in

---

<sup>6</sup> J. Boonen, R. Engelberts en H. Siemes. *Varkenspest. Slachtoffers van een sluipmoordenaar* (Duiven 1998) 138.

een gebied met een dichtheid van meer dan drieduizend varkens per vierkante kilometer en duurde vijftien maanden. Zelfs twee KI-stations bleken te zijn besmet. In totaal raakten 429 bedrijven besmet. Niet alleen de 650.000 varkens van deze bedrijven, maar ook de varkens van bijna 1300 nabijgelegen bedrijven werden preventief geruimd vanwege het risico dat ze besmet waren. Het ging totaal om 1,1 miljoen varkens. Verder werden 6,5 miljoen varkens gedood wegens overbevolking van de hokken (er mocht geen varken levend vervoerd worden in die tijd, ook niet naar het slachthuis) en nog eens 2,6 miljoen biggen om op termijn destructiecapaciteit uit te sparen. De epidemie kostte bijna tien miljoen varkens het leven. De directe schade bedroeg 2,3 miljard euro.

Op het moment van de uitbraak braken voor het instituut bijzonder drukke tijden aan. Handmatig moesten er duizenden bloedmonsters serologisch worden getest. Vervolgens moesten de virussen worden opgekweekt. Er moest extra apparatuur worden gehuurd. Na twee weken bedroeg het aantal monsters ongeveer 15.000 per dag. Die moesten ook allemaal een nummer krijgen en een etiket en vervolgens in de rekken worden gezet. Van Zijderveld:

“Als je een crisis hebt, is het altijd van ‘we gaan ervoor!’ Geen gezeur over overwerken of wat dan ook. En opeens ben je weer een bekende Nederlander. Het NOS-journaal komt weer langs, RTL-nieuws, radio zus en radio zo, Netwerk of een andere actualiteitsrubriek. Je bent dan crisismanager, woordvoerder, alles: je kunt dat het beste in één hand houden. Alleen bij MKZ bleken al die functies niet te combineren.”

Het instituut stond niet alleen in het middelpunt van de belangstelling omdat daar de diagnose werd gesteld en zo dus de omvang van de ramp duidelijk werd, maar de handelingen werden ook bijzonder kritisch gevolgd, niet in de laatste plaats door getroffen boeren. Maar als ergens de vrees voor een uitbraak bestond, dan was dat juist in Lelystad. Zeker bij de diagnose MKZ en varkenspest is men op het instituut doordrongen van de noodzaak heel snel te handelen, vertelt Van Zijderveld.

“Hoe langer je wacht, hoe groter de verspreiding. Bij bacteriologische epidemieën als TBC of brucellose is er ook wel sprake van een crisis maar verloopt de aandoening langzamer. Er waren in

de jaren tachtig nog wel enkele uitbraken van varkenspest in Nederland. In 1986 was er zelfs opeens een uitbraak van Afrikaanse varkenspest. Onder leiding van de deskundige op het gebied van varkenspest van het instituut, Catharinus Terpstra was deze uitbraak snel onder controle en bleef de schade beperkt. Bij het instituut waren in die jaren diverse voorbereidingen getroffen. Zo gaf het instituut nog in 1996 een bijscholingscursus aan dierenartsen waarbij met varkenspest besmette varkens te zien waren geweest.”

De bestrijding liep ook bepaald niet vlekkeloos. Schrijver: “Je kunt wel zeggen: varkenspest was de eerste grote uitbraak waarbij het hele systeem in al zijn voegen kraakte, ook het ministerie.” De bedrijfstak was bang voor economische schade en verlies van zijn exportpositie; die wilde niets weten van vaccineren. De ambtenaren wisten niet direct hoe ze met zo’n situatie moesten omgaan. Over het algemeen overheerste chaos en paniek. Het grote publiek gruwde steeds meer van de vreselijke beelden die op televisie werden vertoond. De varkenspestdeskundigen van het instituut Terpstra en Wensvoort waren echter van mening dat er voor een effectieve bestrijding van de uitbraak niet preventief hoefde te worden geruimd. In een brief aan de minister stelden ze een methode voor die “dier- en bedrijfsvriendelijk” is en die zou voorkomen “dat onbesmette bedrijven ten onrechte worden geliquideerd met alle sociale, maatschappelijke en economische nadelen van dien.”<sup>7</sup> Bianchi, de huidige directeur van het CVI, zegt hierover:

“Tijdens de varkenspestuitbraak van 1997-98 werd in aanwezigheid van de minister door deskundigen al de vraag gesteld of het geen politieke ziekte was. De toenmalige directeur Cees Wensing was daar natuurlijk minder gelukkig mee. Het punt is dat je als instituut best advies en commentaar mag geven, maar dat je als instituut niet de beslissingen neemt. Toen de grote ziekten in Europa nog inheems waren, kon Terpstra wel zeggen dat je daar moest ruimen en daar moest vaccineren, en er werd goed naar hem geluisterd. Maar eind jaren negentig was er een Europees non-vaccinatiebeleid en exporteerde Nederland dertien miljoen varkens. Door vaccinatie zouden de grenzen voor export sluiten en kreeg je al die varkens niet meer verkocht. De aanpak van vroeger kon helaas niet meer. Dan moeten we al die varkens zelf opeten. Niet de veterinaire technische kant geeft per se de doorslag. Wij geven veterinaire technisch advies. Maar het is aan de minister om beleid te maken. Die baseert zijn oordeel op basis van nog andere zaken dan de veterinaire.”

In 1986 doken in Engeland de eerste gevallen van BSE (Bovine Spongiforme Encefalopathie) op, in de volksmond gekkekoeienziekte. Niemand in Nederland had ooit van die ziekte gehoord. Toen een journalist in oktober 1987 om inlichtingen vroeg over de nieuwe ziekte, kon ook het CDI die informatie niet verschaffen. De ziekte was nog niet in Nederland geconstateerd. Het enige wat men kon melden was dat men in Lelystad wel bekend was met een vergelijkbare ziekte onder schapen met de naam scrapie. Omdat scrapie ook als mogelijke oorzaak van BSE werd genoemd, werd in 1991 besloten een onderzoek naar BSE en scrapie te beginnen. Ondertussen breidde de ziekte in Engeland zich verder uit. In 1993 waren daar al ongeveer honderdduizend gevallen van BSE bekend.

De oorzaak van BSE, zo bleek achteraf, was een goedbedoelde maatregel om het milieu te sparen. Normaal werd al het afval van een slachthuis verzameld. Dat werd gekookt en voordat er veevoer van werd gemaakt, haalde men de vette talg eruit om poets- en smeermiddelen mee te maken. Pol:

---

<sup>7</sup> Brief C. Terpstra en G. Wensvoort aan de minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, 7 februari 1997.

“Om die *tallow* eruit te halen, had je heel veel toluen nodig. Toluën is een van de gevaarlijke chemicaliën en dus slecht voor milieu en bovendien duur. Toen werd gedacht: als we er toch voederkoeken van maken, waarom laten we dat vet er dan niet in zitten? Dan heb je betere voedingsstoffen. Die toluëenstap had echter wel alle organische stof uit dat afval gehaald en daarmee ook de prionen en toen dat werd nagelaten kreeg je BSE. Je denkt, je doet het beter (voor het milieu) en dat is dan het resultaat. Dat was heel ongelukkig natuurlijk.”

BSE en scrapie behoren tot een groep van progressieve, overdraagbare spongieuze encefalopathieën, in het Engels: *transmissible spongiform encephalopathies* (TSE's). Een zogenaamde prion is er de oorzaak ervan. BSE en scrapie worden daarom prionziekten genoemd. “Evenmin als een virus, is een prion een levend organisme,” legt Pol uit. “Een virus kan je vergelijken met een pakketje informatica die een cel aanstuurt om die informatica te vermenigvuldigen. Een prion is nog simpeler: het is een eiwit dat die ene cel ertoe brengt om dezelfde eiwitten te produceren. Infectieuze eiwitten: heel raar.”

De ziekte scrapie onder schapen was al langer bekend, evenals de ziekte Creutzfeldt-Jakob onder mensen. Het onderzoek naar scrapie bij het CDI was min of meer een hobby van dierenarts dr. Bram Schreuder, vertelt Pol. Het was economisch geen belangrijke dierziekte. Als schapen die symptomen kregen, moesten ze wel zo snel mogelijk naar de slacht.

“Maar scrapie is niet gevaarlijk. Rond de Middellandse Zee eet iedereen schaaap. Dat was niet gevaarlijk voor de mens. Zelfs de hersenen werden opgegeten. Daar ging geen mens aan dood, zo bleek uit onderzoek. Zowel Arabieren als

Israëliërs eten schapehersen, de ene groep rauw en de andere groep niet. Er bleek geen verband te zijn met het voorkomen van Creutzfeldt-Jakob, dus het was niet gevaarlijk. De zogenaamde Ile de France schapen kregen het bijna allemaal, die hadden een genetische predispositie daar voor.”

Met BSE lag dat dus anders. Het verband met Creutzfeldt-Jakob was er wel. Dat werd in het midden van de jaren negentig aangetoond. Van Zijderveld:

“In 1991 zijn we echt begonnen ons erop voor te bereiden door de diagnostiek in huis te halen. Toen werd ook een aangifteplicht van kracht voor mogelijke BSE-gevallen. Er werd speciaal een patholoog voor aangesteld die naar Engeland is gestuurd om zich die technieken eigen te maken en er werd informatie aan veehouders verstrekt. Het eerste BSE-geval in Nederland was in 1997. In de drie daarop volgende jaren hadden we steeds twee gevallen. Dat was niets in verzeleken met Engeland. Daar waren inmiddels 180.000 gevallen gediagnosticeerd, maar waarschijnlijk ging het om meer dan een miljoen dieren.”

De paniek sloeg toe toen er in verscheidene andere Europese landen, waaronder Duitsland, ook BSE-gevallen opdoken. Het instituut wist al wel dat er een strenger controlebeleid zou komen, maar dat zou nog wel een paar maanden duren. Opeens besloten de EU-lidstaten op 4 december 2000 dat op 1 januari 2001 (dus nog geen maand later) alle slachtrunderen ouder dan dertig maanden verplicht moesten worden getest op BSE. Dat was makkelijker gezegd dan gedaan. Liesbeth Busch:

“Ik werd ’s avonds gebeld door onze directeur Bianchi. Hij zei: ‘We moeten op 1 januari met de BSE starten, we vinden dat jij de coördinatie daarvan moet gaan doen.’ Ik heb toen gedaan, maar je weet nauwelijks wat er op je afkomt. Er moest een logistiek worden opgebouwd van vierduizend hersenstammen op een dag. Dat is zo’n hoeveelheid en die dingen zijn behoorlijk groot. Waar laat je het? Waar sla je het op? Je hebt dan vierduizend grote buizen nodig, die buizen moeten in bakken en die bakken moeten in de koeling, want je moet ze bewaren tot er een bepaalde uitslag komt. En dat alles dus dubbel, omdat de uitslag pas na 48 uur bekend was. Dan moet je mensen hebben en je moet testen hebben. We hadden zelf wel geprobeerd testen te ontwikkelen, maar de commerciële testen waren beter. In feite was er maar één firma in de hele wereld die goede testen had en dat was Prionics in Zwitserland. Deze was goedgekeurd door de EU. Heel de wereld was toen natuurlijk Prionics aan het faxen en aan het mailen. Je kwam er niet doorheen, vanwege die uitbraak in Duitsland. Toen besloot ik er naartoe te vliegen en ik vroeg Jan Langeveld om mee komen. Hij had in Zürich gewerkt en wist daarom wel welke deurtje ik hebben moest. Zo gezegd, zo gedaan.”

Het testen van de runderen op BSE was ingewikkeld om te doen. Eerst moest de hersenstam helemaal fijn worden gemalen (homogeniseren), dan moest het homogenaat op een bepaalde manier worden bewerkt om die eiwitten eruit los te maken. Het ging erom eventuele verkeerde eiwitten op te sporen. Dat gebeurde in een speciale bak, waarbij die eiwitten uit elkaar werden getrokken. Pol:

“We moesten die prionen kunnen zien. Ik had de beschikking over een elektronenmicroscop. Door middel van een testje met de fijngemaakte hersenen zag je prionen. Dan moest je niet vergeten een bepaalde enzymatische stap uit te voeren omdat je anders de natuurlijke niet-schadelijke variant had. Alleen na enzymatische behandeling kon je vaststellen of het om de onnatuurlijke schadelijke variant ging.”

Voordat men daar aan kon beginnen, moest het instituut over de benodigde apparatuur beschikken. De hersenstammen moesten eerst gesneden worden in speciale veiligheidskabinetten. Ook die dienden te worden aangeschaft. De minister moest er nog persoonlijk aan te pas komen om een order voor China te annuleren zodat wij over die kasten konden beschikken, vertelt Busch: “Het heeft miljoenen gekost. Er is enorm veel geld doorheen gegaan. Maar er was geen weg terug. De politiek had besloten: alle koeien moeten worden getest.” Op het instituut ging alle aandacht opeens naar BSE uit.

Een hele vleugel kwam direct beschikbaar en werd afgesloten voor de BSE. Tientallen medewerkers van andere afdelingen werden erbij ingeschakeld. Tot 's nachts werd er door gewerkt. Er was zelfs een speciale kok in dienst. Busch: "Ik wilde niet dat er diepvriesmaaltijden werden geserveerd. Tijdens de varkenspest had ik wekenlang spinazie met gehaktbal moeten eten." Er was weliswaar al onderzoek gedaan naar BSE. Er waren eigen BSE-proefdieren op het instituut waarmee bijvoorbeeld werd onderzocht of een kalfje via de melk BSE kon krijgen. Toch was er maar één man die erg echt veel verstand van had en de test kende: Jan Langeveld. Busch:

"Toen hebben we het volgende bedacht. Ik mocht de beste zes analisten van het instituut uitkiezen. Die zes hebben het kunstje geleerd van Jan en toen had ik er dus zeven. En die zeven hebben ieder weer drie anderen getraind, dus zo werd de groep steeds groter. Op een gegeven moment hadden we er veertig. Daarbij hebben we uitzendkrachten ingehuurd voor normale werkzaamheden als spullen aan- en afvoeren, zakjes open knippen. Zo hadden we binnen een maand een ploeg van 72 man. De monsters kwamen om zes uur 's avonds binnen en dan had ik een ploeg die alleen maar sneed. Dat waren mensen uit Urk, van die visfileerders, voornamelijk vrouwen. De oudste was 72 jaar. Die konden dat geweldig.

Als de Urker vrouwen om een uur of half drie klaar waren, stond alles gesneden klaar en konden we om 6 uur beginnen met de test. Dan begon iemand al die potjes open te draaien. Die werden dan weer overgeschonken. Dan begon de test. Dat duurde een hele dag en bij een twijfelachtig resultaat moest het weer over. Bij een positief resultaat moest dat eerst worden bevestigd. De Chief Veterinary Officer moest gewaarschuwd worden en een aantal andere personen. Dan werd het bedrijf geruimd. Van Zijderveld: "Later was dat helemaal niet nodig. Ook hier gaven aanvankelijk handelsmotieven de doorslag."

Het aantal BSE-gevallen nam in 2001 sterk toe. Van twee waren het er opeens twintig. "Dat valt best te verklaren," zegt Van Zijderveld.

"Als je beter kijkt, vind je ook meer. Maar dat was lastig uit te leggen aan de bevolking. Je zat met een situatie waarbij alle bestrijdingsmaatregelen eigenlijk al waren genomen. De incubatietijd is echter vijf jaar en dan komen de effecten van de maatregelen pas vijf jaar later aan het licht. We verwachtten dat het aantal ging toenemen terwijl het probleem eigenlijk al onder controle was. Dat klopte ook. In 2002 waren er 24 gevallen, in 2003 nog maar 19 en dat ging geleidelijk aan naar beneden. In 2009 waren voor het eerst geen gevallen van BSE meer. In 2001 was al afgesproken dat commerciële laboratoria het in 2002 zouden overnemen. Daarbij was de rol van het instituut echter niet uitgespeeld, want de controle bleef wel in handen van het instituut."

Het instituut stond zo in het middelpunt van de belangstelling en de maatschappelijke onrust erover was zo groot, dat na koningin Beatrix ook prins Willem Alexander en Máxima Zorreguieta een kijkje wilden nemen op het instituut. Dat gebeurde tijdens hun kennismakingstour langs de twaalf provincies. Busch:

"En dan moet je juist Urker vrouwen hebben onder je personeel. Hoe Oranjezind kun je zijn? Ze wilden er allemaal bij zijn. Omdat we in ploegen werkten, betekende dat wel inschikken. Die vrouwen uit Urk, het was echt niet te geloven. Ze waren naar de kapper geweest en hadden hun zondagse kleren aan, terwijl je normaal dubbele witte kleren aan hebt. Maar ik mocht er niets van zeggen. Ze zeiden: 'Hoor eens Liesbeth, mijn toekomstige koning en koningin komen en dan willen er wel netjes bijzitten!'"

Wat het nog merkwaardiger maakte was dat er toen eigenlijk helemaal niet aan BSE kon worden gewerkt. De MKZ-crisis was net uitgebroken en er was een vervoersverbod ingesteld.

De mond-en-klauwzeerepidemie was in Engeland begonnen. Op 21 februari 2001 brak de ziekte daar uit en een maand later al bleken twee Nederlandse veebedrijven erdoor te zijn getroffen. Of het echt om

mond- en klauwzeer ging, was eerst moeilijk te bepalen en leidde tot behoorlijke spanning op het instituut. Op donderdag 15 maart kreeg het instituut in Lelystad monsters van zieke geiten en mestkalveren uit Oene om te testen. In een brief aan de Tweede Kamer, gedateerd 20 maart 2001, vatte minister mr. Laurens Jan Brinkhorst de gang van zaken als volgt samen:

“Op 15 en 16 maart is blaarmateriaal in onderzoek genomen door ID-Lelystad. De antigeen Elisa-test leverde een onduidelijke uitslag op. De daarna ingezette viruskweek toonde wel virusgroei aan, maar een groei die a-typisch was voor MKZ. Op grond van deze uitslagen zijn de deskundigen van ID-Lelystad op 17 maart tot de conclusie gekomen dat het onwaarschijnlijk was dat van MKZ sprake was. Hoewel MKZ niet waarschijnlijk was heb ik op 17 maart het besluit genomen het betreffende bedrijf te ruimen en binnen een straal van drie kilometer rondom het betrokken bedrijf een volledig vervoersverbod van evenhoevigen te handhaven.”<sup>8</sup>

Met behulp van virusisolatie op andere diercellen kon het virus uiteindelijk wel worden geïsoleerd. Een probleem bij MKZ is dat het zich bij verschillende diersoorten geheel anders voordoet. “Niet elk MKZ-virus is hetzelfde, zo zegt Bianchi. “In schapen circuleert het wel, maar het is nauwelijks zichtbaar. Je moet een echte kenner zijn en heel goed in die bek kijken.”

Opnieuw was het alle hens aan dek op het instituut. Ook bij de MKZ werd iedereen weer opgetrommeld. Het was een geluk dat de uitzendkrachten die bij BSE werkten direct konden worden ingezet. Al het andere werk viel stil en iedereen die nodig was werd ingezet. Busch:

“Ik hoefde maar te roepen dat ik vandaag dertig mensen nodig had. Dat ging geweldig. Hoofden van afdelingen gingen ook op een kruk zitten en pakten een pipet. Dat gaf een enorme band met elkaar. Het was ook onze taak de buitenwereld gerust te stellen. Ik kreeg talloze mensen aan de telefoon die vroegen: ‘Mevrouw, kan ik het ook krijgen?’ Dan zei ik: ‘Nou, als u evenhoevig bent wel.’”

Om verspreiding van het MKZ-virus tegen te gaan, werden 265.000 dieren geruimd op

---

<sup>8</sup> Brief van de minister van LNV L.J. Brinkhorst aan de voorzitter van de Tweede Kamer d.d. 20 maart 2001, [http://www.minlnv.nl/portal/page?\\_pageid=116,1640485&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL&p\\_news\\_item\\_id=18290](http://www.minlnv.nl/portal/page?_pageid=116,1640485&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_news_item_id=18290).

zo'n 2500 veehouderijen. Na twee maanden werd nergens meer MKZ geconstateerd. Al die commotie en ellende gingen de medewerkers niet in de koude kleren zitten. Ze waren soms direct betrokken bij de ruiming die in het hele land veel afschuw opriepen en waar ze ook zelf grote moeite mee hadden. De ruiming was immers ingegeven door het non-vaccinatiebeleid dat sinds 1990 binnen van de EG van kracht was. "Er was geen noodzaak om die dieren te ruimen," zo vertelt patholoog Pol. "Dat is alleen maar omdat wij administratief geen seropositieve dieren in Nederland mogen hebben. Voor administratieve doeleinden werden dus honderdduizenden varkens en koeien, geiten en schapen afgemaakt. Als het nut heeft heb ik tegen het doden van dieren in principe geen bezwaar, maar dit was volslagen nutteloos."

Het ziet er ondanks de steeds groter wordende maatschappelijke zorg hieromtrent niet naar uit dat er niet meer geruimd zou gaan worden, mocht er weer een uitbraak volgen. Werd nog gedacht dat de varkenspest een eenmalig gebeuren was, zo vertelt Bianchi, "na de BSE van 2000, de MKZ van 2001 en de vogelpest van 2003 was de overheid er wel van overtuigd dat die dierziekten niet definitief bestreden waren."

## **Nieuwe exotische ziekten**

Naast het gevaar dat oude ziekten als varkenspest en MKZ zich weer eens manifesteren, is men er de laatste jaren van doordrongen dat er steeds weer nieuwe ziekten kunnen opdrukken. Ziektes kunnen zich altijd verder ontwikkelen, doceert Pol. Dat valt momenteel te zien aan de Mexicaanse griep.

"Eerst is het een lange tijd rustig en plotseling komen nieuwe mutanten bovendrijven. Vooral RNA-virussen kunnen heel gemakkelijk muteren. Als DNA zich kopieert, gebeurt dat vrij netjes. Maar RNA-virussen veranderen snel. Als zo'n virus een aantal dagen groeit, kun je er al bijna zeker van zijn dat er iets veranderd is. Maar daar hebben wij ook onze hele evolutie aan te danken! Ongeveer dertig procent van ons genoom is niet van ons zelf, dat is viraal! Virussen horen bij ons. We hebben er geen last van. We hebben een heleboel organismen in ons lijf waar je je helemaal niet van bewust bent. Die leven van je maar die zullen je ook wel iets bieden want anders zouden ze er niet zijn."

Juist de laatste jaren openbaarden zich enkele nieuwe ziekten die eerder niet of nauwelijks in Nederland voorkwamen. De oorzaak kan de klimaatverandering zijn, maar ook de kans dat een ziekte naar een ander deel van de wereld wordt overgedragen is groter naarmate de handel toeneemt en een meer mondiaal karakter krijgt. Het instituut probeert er alles aan te doen het gevaar daarvan in de kiem te smoren.

Anno 2010 is de Q-koorts actueel. In het verleden deed die zich al voor. Het was een beroepsziekte. Veehouders, medewerkers van slachthuizen, wolbewerkers en ook dierenartsen leden vroeger ook wel aan die ziekte. Per jaar raakten ongeveer twintig mensen ziek. Van Zijderveld:

"In 2005 werden we opeens geconfronteerd met abortusgolven op een beperkt aantal geitenbedrijven. In 2006 zijn we toen samen met het RIVM en een aantal andere instanties een project gestart, maar het was toen nog geen groot humaan gezondheidsprobleem. In 2007 zie je dat opeens veranderen. Toen ontstonden er bij de mens problemen op vrije grote schaal. Iedereen was erdoor verrast."

Het was niet bekend dat de ziekte kon overslaan naar de bevolking. Intensieve veehouderij in Nederland in dichtbevolkte gebieden bleek een belangrijke oorzaak hiervan te zijn. Ook andere omstandigheden speelden een rol. Zo waren de zomers in het begin van de 21<sup>e</sup> eeuw bijzonder droog. Dat is ongunstig omdat de infectie naar de mens vaak via stof verloopt. Maar het was niet de enige reden, zegt Van Zijderveld. "De Q-koorts hier is uniek in omvang en duur. Hier hebben we te maken met een uniek type bacterie, die meer ziekmakend is. Hij is nooit ergens anders geconstateerd, afgezien misschien van enkele stammen in Duitsland."

Medio 2006 was er voor het eerst in Nederland een uitbraak van bluetongue of blauwtong, een virusziekte die wordt overgebracht door een knut, een soort mug. Hoewel alle herkauwers drager kunnen zijn van deze ziekteverwekker, worden ze er niet allemaal even ziek van. Schapen kunnen er



flink ziek van worden en er zelfs aan doodgaan. Dat is bij ongeveer tien tot dertig procent van de zieke dieren het geval, meestal na een dag of acht. De uitbraak zorgde ook voor ziekte onder koeien. Deze ziekte wordt in verband gebracht met de klimaatverandering. Blauwtong is een aangiftplichtige ziekte. Het is zo'n lastige ziekte omdat de besmetting niet van dier op dier gaat maar via die knutten. "Dat is toch een heel nieuwe dimensie in dierziektebestrijding: bestrijding van rondvliegende beestjes," zegt Van Zijderveld. "Wij bleken bovendien over onze eigen knutten te beschikken."

Blauwtong is een relatief milde ziekte bij runderen en ernstiger bij schapen. De vorm van besmetting via insecten is echter veel moeilijker te bestrijden, vertelt Bianchi. Er is nu ook een vaccin tegen dit virus en dat blijkt goed te werken. Alle herkauwers zijn gevaccineerd. "Sinds vorig jaar zijn er geen actieve infecties meer voorgekomen. We denken dat na de strenge winter van 2009-2010 Nederland helemaal vrij is, want knutten vriezen 's winters dood en de larven houden de infecties niet bij zich. Dan kun je overwegen om op termijn ook te stoppen met vaccineren." Hiermee vergelijkbaar is de Afrikaanse varkenspest. Dit virus wordt overgebracht door een teek. Bianchi:

"Het virus is niet te remmen in varkens. Er bestaat geen goed vaccin. Tot op heden is deze ziekte geen probleem in Nederland, maar over een jaar of tien zou dat anders kunnen zijn. Je weet niet van tevoren wat er aankomt. Soms kun je wel een inschatting maken, soms ook niet. Begin deze eeuw hebben we een rapport geschreven over twee ziekten: West Nile en blauwtong en wat de risico's waren als ze hier zouden komen. We hebben toen aannemelijk kunnen maken dat er een serieus risico was en we kregen de opdracht ons erop te prepareren. Toen blauwtong uitbrak hadden we de diagnostiek klaar. We hebben als eerste in Noordwest-Europa de diagnose gesteld."

Het instituut werkt met het RIVM en enkele andere instituten samen in een project om alle zoönosen te inventariseren die bekend zijn en voor Nederland van belang zijn. Er blijken zo'n acht- of negenhonderd zogenaamde opkomende zoönosen, ziekten van dier naar mens die zich zouden kunnen voordoen, te zijn. Van Zijderveld:

"In dat project wordt de kans dat een ziekte zich hier voordoet berekend en de invloed die hij zou kunnen hebben op de volksgezondheid, economie en dergelijke. Vervolgens wordt er gekeken wat er zowel aan de humane als aan veterinaire kant van de zorg nodig is om ze ook daadwerkelijk te signaleren en wat men zou moeten doen als een bepaald type zich voordoet. In de door ons opgestelde rangorde staat BSE bijvoorbeeld op nummer 10. Dat is heel logisch want voor de mens is het een dodelijke ziekte, maar tot nu toe zijn er slechts drie gevallen geweest. Je kunt er bovendien van zeggen: de signalering loopt goed, de bestrijding loopt goed. Op deze manier kijken we dus waaraan wij het eerste moeten gaan werken."

### **Veterinaire pathofysiologie, darmgezondheid en antibioticabeleid**

Hoewel het CVI zich niet direct met dierenwelzijn bezighoudt, is bij het instituut, zo meent Bool, altijd wel het besef aanwezig geweest "dat welzijnsproblemen inherent waren aan de ontwikkelingen in de intensieve veehouderij." Dit terrein heeft hem in ieder geval "ongelooflijk" beziggehouden:

"Op het afscheidssymposium was de ontwikkeling van het welzijn van de dieren een belangrijk thema. Na mijn vertrek bij het CDI in 1985 ben ik jarenlang voorzitter geweest van werkgroep Intensieve veehouderij van de Dierenbescherming. Bij deze mensen leefden het besef: zo kan het niet langer. Bij het IVO had je bijvoorbeeld de etholoog Gerrit van Putten, die wist alles van varkens, die sprak met varkens. Vanuit het IVO maar ook vanuit het CDI zijn zo heel wat opvattingen over dierenwelzijn in de wereld uitgedragen."

Het huidige CVI houdt zich dus niet specifiek bezig met dierenwelzijnonderzoek, maar wel met veterinaire pathofysiologie.

De veterinaire pathofysiologie kwam voort uit de vrees dat het met de intensieve veehouderij de verkeerde kant op ging. Omdat daar de nadruk op productiestijging lag, was het risico aanwezig dat de fysiologische grenzen van dieren werden overschreden.

Hierdoor ontstonden stofwisselingsziekten of kregen ziektekiemen een kans, omdat de weerstand van de dieren afnam. De ziekten werden dus niet veroorzaakt door ziektekiemen, maar waren verbonden met het management op het bedrijf, ze waren bedrijfsgebonden. Schrijver:

“Er is heel lang voornamelijk veterinair technisch naar bedrijfsgebonden ziekten gekeken. De definitie van gezondheid volgde uit de productie: wanneer een dier goed produceerde, was het gezond. Maar koeien kunnen soms na het kalveren hun stofwisseling niet meer bijhouden, wanneer ze te weinig energie krijgen. Ze worden dan sloom, eten minder en komen in een negatieve spiraal terecht die tot de dood kan leiden. In de pluimveehouderij heb je doodgroeiers bij de vleeskuikens. Die groeien zo hard, dat het hart het niet bij kan houden. Dat is allemaal niet goed op elkaar afgestemd.”

Een andere bedrijfsgebonden ziekte is speendiarree die dodelijk kan zijn. Deze ziekte treedt op als gevolg van een abrupte wijziging van het voer (van melk naar krachtvoer) bij biggen na het spenen. Dit probleem is vooral aanwezig als ze vroeg bij hun moeder werden weggehaald. Een ander voorbeeld is het dood neervallen van varkens als gevolg van stress. Bianchi legt uit: “Dat kwam omdat die beesten steeds groter werden, maar

het hart werd niet groter. Wij hebben altijd gezegd: 'Het zijn Rolls Royces met de 2CV-moter'. Als er dan net iets teveel problemen zijn en er wordt een grote prestatie geleverd, dan legt zo'n beest het lootje." Het optreden van een negatieve energiebalans bij koeien die in het begin van de lactatie veel vetten afbreken voor de melkproductie is een risicofactor die al eerder aan de orde geweest.

Belangrijke oorzaken van het ontstaan van bedrijfsgebonden ziekten ligt in het feit dat selectie en fokkerij teveel waren gericht op het verhogen van de dierlijke productie. Dit was onder andere de conclusie uit het maagdarmonderzoek van dr. Marius Nabuurs. Dieren hebben volgens hem een te geringe hartcapaciteit, zodat in situaties waarin een grote inspanning wordt vereist (stress) niet alle organen van voldoende zuurstof kunnen worden voorzien. De meeste zuurstof gaat naar vitale organen als hersenen, longen en hart. Het maagdarmkanaal en de voortplantingsorganen krijgen dan echter te weinig zuurstof. In hoofdstuk II is al ingegaan op de vruchtbaarheidsproblemen bij runderen en schapen die dan kunnen ontstaan. Kenmerkend zijn ook de problemen in het maagdarmkanaal. Te weinig zuurstof leidt tot lekkages in de darmwand waardoor giftige stoffen van bacteriën in het bloed komen, waardoor bijvoorbeeld bij varkens een verhoogde kans op besmetting met de *E. coli*- bacterie bestaat. Bij ID-Lelystad en later het CVI is veel onderzoek gedaan naar het verbeteren van de gezondheid van het maagdarmkanaal. Zo heeft dr. Wim Boersma ontdekt dat de noodzaak voor het gebruik van antibiotica bij kippen en varkens kan worden verminderd door aan het voer bepaalde melkzuurbacteriën toe te voegen waardoor het immuunsysteem van deze dieren wordt versterkt. Soortgelijk onderzoek verrichtte dr. Agnes ter Huurne bij kuikens.

Bij bedrijfsgebonden ziekten moet dus niet worden gedacht aan de grote dierziekten die sinds de jaren negentig zijn uitgebroken. Bianchi:

"De mening over de intensieve veehouderij is binnen ID-Lelystad en later CVI altijd een genuanceerde geweest. De stelling dat de uitbraken van dierziekten hun oorzaak vinden in de intensieve veehouderij is niet juist. De afgelopen decennia zijn er juist vele dierziekten (sommigen ook met risico's voor de mens) in de Nederlandse intensieve veehouderij volledig uitgeroeid terwijl aantal van deze in Zuid-Europa en bijvoorbeeld in het Verenigd Koninkrijk in meer extensieve systemen nog voorkomen."

"De zaken worden nu vaker bekeken in een groter verband," betoogt Schrijver, "zoals: welk beslag legt de productie op de omgeving? Hoe kan je productiemethoden ontwikkelen die in evenwicht zijn met wat de regio of het milieu aan kan?" Dierenwelzijn is echter vooral een thematiek waarmee andere onderzoeksafdelingen van Livestock Research van Wageningen UR zich bezighouden. Daar wordt onderzoek gedaan naar thema's als veevoer, gedrag en gezondheid, en het fokken van robuuste dieren met weerstand tegen ziekten. Door betere voeding komen veel stofwisselingsproblemen niet meer voor en kunnen een aantal gedragsproblemen voorkomen worden. En door een meer evenwichtige fokkerij zijn problemen als de negatieve energiebalans bij koeien, de stressgevoeligheid bij varkens en de vruchtbaarheidsproblemen bij schapen en koeien grotendeels opgelost. Bij dergelijke onderzoeken is het CVI wel betrokken als het gaat over aspecten als gezondheid en natuurlijke weerstand. Bianchi:

"In het verleden hebben wij heel veel studie gedaan naar de vraag of welzijn invloed heeft op de weerstand tegen infectieziekten. Dat heeft iets met robuustheid te maken, vooral in de zin dat robuuste dieren minder stress hebben. Kijk, bij een koe die een superproductie levert, is haar hele fysiologie gericht op die melkproductie. Dat maakt die koe wel kwetsbaarder wanneer zij geïnfecteerd wordt, want dan moet zij plotseling ook investeren in die afweer. Zij heeft al een topprestatie te leveren met die melk. Dan zijn dieren kwetsbaarder. Maar dat heeft niets met de robuustheid van het dier te maken, het heeft gewoon te maken met wat je vergt. Ik bedoel, het is vergelijkbaar met een topsporter die net de marathon heeft gelopen. Hij is na de marathon gevoeliger voor verkoudheid dan voor de wedstrijd. De persoon kan als topsporter zeer robuust zijn, maar op het moment dat hij een topprestatie levert, is hij kwetsbaarder voor infecties. En dat verander je nooit!"

Onderzoek naar de robuustheid van dieren is voor de epidemische, zwaar besmettelijke dierziekten waarmee het CVI zich voor een belangrijk deel bezighoudt echter vaak van minder belang, legt Bianchi uit. “Aan een ziekte als MKZ ontkom je niet. Hoe gezond een beest ook is, dat wordt gewoon ziek. Epidemische ziekten verspreiden zich grotendeels los van het standaard weerstandsniveau van een populatie.” Hier helpt alleen specifieke vaccinatie tegen.

Indirect krijgen bedrijfsgebonden ziekten wel veel aandacht van het CVI, omdat de problematiek van de antibioticumresistentie hiermee nauw verbonden is. Antibiotica werden – en worden nog – op grote schaal ingezet bij de bestrijding en preventie van de bedrijfsgebonden ziekten en dit vormt langzamerhand een bedreiging voor de volksgezondheid. Antibioticumresistentie is een onderwerp met een groot maatschappelijk belang, dat nu al decennia met enige regelmaat in het nieuws is. In 1994 werd dr. Dik Mevius aangesteld als hoofd van het laboratorium antibioticumonderzoek. Op het moment dat het CDI opging in ID-DLO en taken afstootte en afdelingen moest opheffen, werd de oprichting van het nieuwe laboratorium, dat met twee medewerkers overigens nog wel erg klein was, als één van de lichtpuntjes gezien. Aanvankelijk richtte het onderzoek zich ook op de effectiviteit van het antibioticumgebruik, maar al gauw ging veruit de meeste aandacht uit naar het probleem van de resistentie.

Door het geringe gebruik van antibiotica in de Nederlandse humane gezondheidszorg in vergelijking met andere Europese landen, komt in Nederland bij mensen een geringe mate van antibioticumresistentie voor. Dit is in sterk contrast met het gebruik in de intensieve veehouderij in Nederland, waar antibioticum vaak preventief wordt gebruikt. Door het voedsel te medicineren zijn bijvoorbeeld bacteriële infecties zoals *Salmonella*- en *E. coli*- infecties tegen te gaan. In de jaren zestig nam het antibioticumgebruik in de intensieve veehouderij snel toe. “Het risico ervan onderkende men toen nog nauwelijks,” vertelt Mevius.

“Men wist er weinig van. Maar toch verscheen al in 1969 een rapport, het Swann-rapport, dat op de gevaren wees. Het grootschalige gebruik leidde tot opkomst van *Salmonella* en *E. coli*-bacteriën die resistent waren tegen het antibioticum. Wanneer die een mens infecteren, is het een probleem om een nog werkend antibioticum te vinden. Er werd toen al geadviseerd om bepaalde antibiotica voor mensen te reserveren en andere voor dieren in verband met mogelijke relaties. Het advies was: ga er voorzichtig mee om.”

Bij het CDI verrichtte men wel onderzoek op het gebied van antibiotica, bijvoorbeeld in verband met mastitis, maar nog niet in verband met de volksgezondheidsproblematiek. Ook daar drong het belang ervan pas rond 1990 door. Dik Mevius: “De aandacht en angst ervoor gaat in golven.” In de jaren negentig ging het vooral om de antibiotica die als groeibevorderaars werden gebruikt. Die zijn uiteindelijk verboden. Enkele jaren terug speelde vooral de MRSA-problematiek (MRSA staat voor Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*) De MRSA is een ziekenhuisbacterie die zich verspreidde van ziekenhuis naar ziekenhuis in de hele wereld en die een secundaire infectie geeft als je verzwakt bent. Deze bacterie bleek zowel bij varkens als bij varkenshouders voor te komen. Momenteel is er veel zorg over ESBL's (ESBL staat voor *Extended Spectrum Beta-Lactamase*). Dit is een enzym dat bepaalde soorten antibiotica (penicillines en cefalosporines) kan afbreken. De hoofdvragen van het onderzoek naar antibioticumresistentie zijn eigenlijk vrij simpel, legt Mevius uit. “Wat wij onderzoeken is: wat zijn de trends bij dieren, wat zijn de trends bij mensen en wat is de relatie daartussen? Juist die relaties zijn heel ingewikkeld. De perceptie is dat de veehouderij de oorzaak is van veel ellende. Maar klopt die veronderstelling wel? Wat is er echt aan de hand?” Eén van de conclusies van zijn onderzoek is dat het tot nu toe wel meevalt. Veel informatie deugt niet, maar

hieruit mag ook weer niet worden geconcludeerd dat de zorg over deze ontwikkelingen onterecht is, zo waarschuwt Mevius. “Als we niets veranderen en die veehouderij groeit maar door, komen er op een gegeven moment wel gevaarlijke kiemen voor in dieren waar we echt problemen mee krijgen. Q-koorts bijvoorbeeld is onderdeel van de evolutie die heeft plaatsgevonden. Als we die evolutie niet doorbreken, krijgen we elke keer weer iets nieuws.”

Vanwege de zorg voor de volksgezondheid is het belangrijk om het gebruik van antibioticum bij dieren fors terug te dringen. Via een uitgebreid onderzoeksprogramma moet meer duidelijkheid komen over de risico's en over de wijze hoe die kunnen worden ingeperkt. Het nationale referentielaboratorium antimicrobiële resistentie is bij de afdeling van Mevius ondergebracht. Als hoofd ervan is Mevius adviseur van de overheid en adviseur van de diersector. Het is volgens hem hoog tijd op zoek te gaan naar alternatieven. Hij noemt het van het allergrootste belang dat het gebruik enorm wordt beperkt en dat het niet meer als vanzelfsprekend wordt beschouwd antibiotica toe te dienen. Vooral het preventief gebruik van antibiotica moet aan banden worden gelegd. Een mooi voorbeeld is het onderzoek naar *Campylobacter* en *Salmonella* dat eind vorige eeuw vanuit Het Spelderholt bij het CVI voortgezet en multidisciplinair uitgebouwd is.

*Campylobacter* en de *Salmonella* zijn bacteriën waarvan de bestrijding in dieren van belang is vanuit volksgezondheidsoogpunt. Via besmet voedsel veroorzaken ze ziekte in de mens. Elk jaar treden in Nederland een miljoen voedselinfecties op als gevolg van het eten van microbiëel besmet voedsel. Beide bacteriesoorten komen bij allerlei dieren voor maar vooral het voorkómen in de kip draagt bij aan de problemen bij de mens. De bacteriën kunnen snel onschadelijk worden gemaakt door verhitting. Door dr. Marcel van Bergen, bacterioloog bij het CVI, wordt echter een alternatieve methode beproefd die al lang bestaat maar door het (aanvankelijk) succes van de antibiotica overschaduwde raakte, namelijk het gebruik van fagen. Fagen zijn virussen die voor de mens ongevaarlijk zijn, maar wel bacteriën kunnen doden. Het is nog onduidelijk in welke fase de fagen toegediend moeten worden om optimaal werkzaam te zijn: aan levende dieren, karkassen of het eindproduct, en hoeveel precies. Daarnaast is prof. dr. Jaap Wagenaar van de Faculteit Diergeneeskunde in Utrecht in samenwerking met het CVI bezig met het ontwikkelen van een nieuw vaccin dat ingezet kan worden in de bestrijding van *Campylobacter* bij vleeskuikens.

De sector is zich duidelijk meer bewust geworden van de nadelige gevolgen van het antibioticumgebruik. Er dienen regels te komen, er moet een betere en transparante relatie met één dierenarts ontstaan zodat de regels ook niet ontdoken kunnen worden. Van Zijderveld: “Het zijn geen gemakkelijke vragen. Nu zie je al bacteriën waarvan je kunt zeggen: als we stoppen met het antibioticum zal dat niet snel leiden tot een afname van de resistentie. Bacteriën zijn heel vernuftig. Vooral veranderingen in het management van de veehouderij zullen belangrijk zijn.” Betere huisvesting en betere voeding kunnen bijdragen tot meer weerstand tegen bacteriën. Van Zijderveld: “Het is namelijk toch een bijzondere situatie dat we kuikens en biggen direct vanaf hun geboorte scheiden van hun moeder. Doen we dat niet, dan krijgen ze een perfecte darmflora.” Verdere verbetering kan door betere stallen, met bijvoorbeeld SPF-, dus ziektekiemvrije, voorzieningen. Ook

kan door betere landinrichting veel gewonnen worden. Mevius: “Dat zijn belangrijke aspecten om aan te denken wil je ook in de toekomst intensieve veehouderij herbergen in een land als Nederland. Schaalvergroting gaat door, maar hoe kan je het zo doen dat het minder risico met zich meeneemt.”

Bij varkens, kippen of kalveren komt het voor dat meer dan de helft van de aanwezige bacteriestammen resistent is tegen antibiotica. Ook is soms meer dan de helft multiresistent: de bacteriestammen zijn dan resistent tegen meerdere antibiotica. “Je kunt je dus afvragen wat we bereikt hebben als er een toename van resistentie is te zien en een toename van problemen waar we ons zorgen over maken,” zegt Mevius.

“We zijn nu echter wel veel beter toegerust om problemen te begrijpen. We kunnen de antwoorden leveren die de politiek nodig heeft. Zo is het ons gelukt dat de Europese Gemeenschap in 2006 tot een stop van groeibevorderaars heeft besloten. Maar of het verder een geweldig effect heeft gehad, nee! Het gaat uiteindelijk om een politieke keuze. Het is nog beperkt wat we weten, maar er bestaat een gereede kans op de opkomst van gevaarlijke ziektekiemen. We geven signalen. En die signalen volgen steeds sneller op elkaar, want er doen zich steeds weer nieuw gevallen voor. Die evolutie moeten we doorbreken.”

### **Afslanking**

Alle veterinaire zaken zijn sinds 2008 ondergebracht bij het CVI. Het instituut speelt een belangrijke rol bij de bestrijding van grote uitbraken, het gevaar van nieuwe exotische ziekten en de problemen van antibioticumresistentie. Het onderzoek van het instituut richt zich tegenwoordig vooral op de exotische, epidemische dierziekten, dat wil zeggen op ziekten met epidemisch karakter die hier zijn uitgeroeid maar onder bepaalde omstandigheden kunnen terugkeren en epidemische ziekten die zich hier nooit hebben voorgedaan maar zich wel zouden kunnen manifesteren. Een andere taak is het onderzoek naar antibioticumresistentie in relatie tot de volksgezondheid. De problemen met antibioticumresistentie hebben echter vaak een relatie met de bedrijfsgebonden, endemische dierziekten. De overheid concentreert zich niet langer op de exotische ziekten. “Sinds eind jaren negentig doen zich grote uitbraken voor met een frequentie van anderhalf jaar, dit is iets waar we ons terecht druk om moeten maken,” zegt Bianchi. “De huidige opdracht van de overheid is dat we er ons op moeten blijven voorbereiden en

dat gebeurt dus ook, in nauwe internationale samenwerking.”

Ondertussen is er wel wat veranderd in de aanpak van epidemieën en de manier van voorbereiden op een uitbraak. Sinds eind jaren tachtig is er veel meer aandacht voor epidemiologisch en risico-onderzoek. Nederland is daar koploper in geworden. Het multidisciplinaire vakgebied koppelt ziektekundige kennis aan sociale, economische en politieke kennis en maakt gebruik van wiskundige modellen en experimenten. Met die kennis en de strategieën die op basis daarvan worden opgesteld, kan er bij een uitbraak veel effectiever worden opgetreden dan voorheen.

Tegenwoordig bestaan er ook draaiboeken voor de aanpak van tal van belangrijke ziekten, vertelt Bianchi. Het instituut staat dag en nacht paraat. Mocht er iets gebeuren, dan kan in een mum van tijd een crisisorganisatie worden gevormd. Deze bestaat uit teams die monsters opnemen, registreren en opwerken voor diagnose, teams die diagnoses doen en teams die uitslagen controleren en uitgeven. Bianchi:

“Helaas hebben we daar heel veel ervaring meegekregen. De leiders van die teams zijn nu al bekend.

Voor alle belangrijke dierziekten hebben we draaiboeken en binnen korte tijd hebben we de hele organisatie omgeturnd. Bij de Q-koorts bijvoorbeeld stonden de teams gereed om individueel diagnostisch onderzoek op drachtige dieren uit te voeren, maar de overheid heeft anders besloten en andere maatregelen genomen en dan bouwen we het weer af.”

Dag en nacht kan men een beroep doen op de 24 uur zeven dagen per week *on call service*. “Als iemand varkenspest vermoedt, zijn wij verplicht binnen twee uur de monsters die we hebben ontvangen te verwerken en te onderzoeken.” Tegenwoordig worden dierenartsen bijgeschoold op het instituut omdat ze de ziektebeelden meestal niet meer herkennen uit hun praktijk. Door lopende infectieproeven met exotische virussen kunnen ze zien hoe de symptomen van de ziekte er echt uit zien. Bianchi: “Je moet mensen trainen in herkennen. Vroeger wist iedereen het als het bijvoorbeeld ging over MKZ, nu weet men het niet meer omdat het is uitgeroeid.”

De kans op problemen bij het vaststellen van de diagnose is tegenwoordig veel kleiner. De diagnose gaat bovendien veel sneller dan voorheen. Destijds kon het isoleren van een virus wel veertien dagen duren. Dankzij genetische PCR-testen, die op DNA-niveau werken, is er tegenwoordig binnen vier uur een uitslag. Voor alle belangrijke ziekten zijn er tests in huis. Ook bij de bewerking van de test is veel verbeterd. Het gebeurt allemaal in speciale isolatiekasten en het gebeurt in een gesloten systeem. Bianchi:

“Aan die moleculaire technieken en de ontwikkeling van het equipment hebben we heel wat te danken. Het is allemaal veel betrouwbaarder geworden. De onzekerheid bij de MKZ-uitbraak in 2001 of het nu wel of niet een besmetting was, kan nu niet meer voorkomen. Als een monster positief is gaan we het nog wel opkweken, want we willen het virus in handen hebben. Ook daar is een hele procedure voor. Er worden dan als het om het eerste besmette bedrijf voor de specifieke ziekte in Nederland gaat bovendien nieuwe monsters uit het veld gevraagd die we doorsturen naar het buitenland ter bevestiging.”

De verdere ontwikkeling van de moleculaire biologie heeft meer voordelen. Voor enkele ziekten, zoals scrapie bij schapen, is het mogelijk om op basis van genetische selectie

de gevoeligheid voor bepaalde ziekten te verminderen of zelfs uit te schakelen.

Het instituut is in de loop der tijd wel afgeslankt. Het is niet meer het instituut dat ook het MKZ-vaccin maakt. De vaccinfabriek aan de Houtribweg is geprivatiseerd en in 2010 verkocht aan de firma Merial BV.

Bianchi:

“De minister van LNV heeft een contract voor een noodvoorraad MKZ-vaccin van de belangrijkste typen om bij een uitbraak direct over vaccin te kunnen beschikken. Het huidige CVI heeft een zakelijke en goede relatie met diverse farmaceutische firma's. Wij werken mee aan vaccinontwikkeling zolang dit niet strijdig is met het beleid van het ministerie van LNV.”

In het midden van de jaren negentig ging het instituut nog zelf de markt op met zijn testen. Men vond het eerst idioot dat een overheidsinstelling geld ging verdienen, zegt Busch die in 1995 de opdracht kreeg mee te werken de afdeling marketing op te zetten. “Wij hebben het van de grond af aan opgebouwd. Ik moest de flesjes en de etikettes bedenken, handleidingen maken, mensen bezoeken in de wereld om te laten zien wat we hadden en wat we konden. We hadden gewoon fantastische testen. Toen het geld ging opleveren werd het geprivatiseerd.” Zo zijn er uit het CDI bedrijfjes voortgekomen, zoals Cedi Diagnostics BV (nu opgegaan in het grote concern Prionics) en Pepscan.

Het CVI heeft een programmabudget van 12,2 miljoen euro. Er is de laatste jaren dan wel behoorlijk afgeslankt, maar het instituut en het onderzoek naar diergezondheid blijven belangrijk. Van Zijdeveld vertelt: “Door de crises is er een vertrouwensband opgebouwd met het ministerie. Als er niets was gebeurd had Den Haag misschien wel gezegd, goh wie zijn die lui uit Lelystad? Moet het zoveel geld kosten? Ze zijn er toch wel van overtuigd dat we een belangrijke schakel zijn. Adviserend, diagnostisch, innoverend. Je ziet bijvoorbeeld dat door die hele antibioticumproblematiek de overheid weer gevoel voor diergezondheid begint te krijgen en ook weer meer het belang ziet om iets tegen bedrijfsgebonden ziekten wat te doen. Het kunnen doen van dierexperimenten is nog steeds een van onze sterke troeven.”

## **Tot besluit**

De bijdrage die het instituut leverde aan het uitroeien van dierziekten was zeer bijzonder. De hele wereld kon en mocht profiteren van het baanbrekende onderzoek dat werd verricht en van de producten die eruit voortvloeiden. Veel aandacht ging uit naar de bestrijding van mond-en-klauwzeer. Hiervoor was in 1972 aan de Houtribweg in Lelystad een speciale *high containment unit* gebouwd voor de productie van het MKZ-vaccin. Tien jaar later, in 1982, werd het hoofdcomplex van het CDI aan de Edelhertweg geopend. Het gebouw was voorzien van de nieuwste technische snufjes en hier konden proeven met verschillende dieren worden gedaan. Hierdoor kon naast de productie van sera, vaccins en diagnostica, ook veel wetenschappelijk onderzoek naar de bestrijding van dierziekten worden gedaan. Het instituut leverde een belangrijke bijdrage aan de intensivering van de veeteelt in Nederland en vervulde op mondiaal niveau een voorbeeldfunctie. Op de prestaties zijn de (oud-)medewerkers van dat wereldinstituut in Lelystad terecht uitermate trots.



De economische impact van de bestrijding van dierziekten, zoals varkenspest, MKZ en de Ziekte van Aujeszky, was groot, want deze ziekten bedreigden niet alleen de Nederlandse veestapel, maar ook de Nederlandse exportpositie. Een belangrijk wetenschappelijk succes werd in de jaren tachtig geboekt met het onderzoek naar de Ziekte van Aujeszky en de ontwikkeling van markervaccins, die gemaakt zijn van genetisch gemodificeerde virussen waardoor geïnfecteerde van gevaccineerde dieren kunnen worden onderscheiden. Op basis van deze kennis werden ook markervaccins ontwikkeld voor onder andere de varkenspest. In het begin van de jaren negentig volgde een andere primeur, namelijk de ontdekking van het virus dat abortus blauw veroorzaakt en de toepasselijke naam Lelystad-virus kreeg. Het instituut kreeg nog meer internationale bekendheid door de bestrijding van onder andere de ziekte van Marek, botulisme, leverbot, hondsdolheid en de zwoegerziekte. Maar deze onderzoeken waren economisch minder interessant en vonden meestal plaats in de marge van de grote onderzoeken naar MKZ, varkenspest en de Ziekte van Aujeszky. Economisch interessanter waren echter wel de zogenaamde bedrijfsgebonden ziekten.

De grote dierziekten leken in de jaren tachtig van de vorige eeuw onder controle te zijn en het CDI moest inkrimpen. Om de export van vlees te bevorderen werd in 1990 het non-vaccinatiebeleid van kracht en werden dieren niet langer ingeënt tegen ziekten als MKZ en varkenspest. In 1994 werden onderzoekslijnen samengevoegd en geconcentreerd, doordat het CDI opging in het ID-DLO. Het optimisme over de grote dierziekten bleek echter een illusie te zijn, want kort hierna werd de Nederlandse veehouderij geconfronteerd met een reeks van epidemieën. Zo brak in 1997 en 1998 de varkenspest uit en dat leidde tot een aanzienlijke inkrimping van de varkensstapel. Ook werd in 1997 het eerste BSE-geval in Nederland vastgesteld met alle gevolgen van dien. In 2001 werden de Nederlandse veebedrijven getroffen door de MKZ. Ook wordt Nederland geconfronteerd met ziekten die niet eerder of nauwelijks in ons land voorkwamen, zoals blauwtong (2006) en de Q-koorts (2007). En dan is er nog de Afrikaanse varkenspest die nog niet in Nederland is opgetreden. Ook zijn er honderden zogenaamde opkomende zoönosen, ziekten van dier naar mens die zich zouden kunnen voordoen.

De afgelopen jaren maken wel duidelijk dat de rol van het veterinaire instituut in Lelystad nog niet is uitgespeeld. Ondanks de economische crisis van 2009-2010 zit het er bovendien in dat het instituut opdrachten van het ministerie zal behouden. Bianchi: “Je kunt op dit moment zeggen dat door de problemen met de zoönose Q-koorts, de dreiging van vogelgriep en de antibioticumresistentie het belang van het bestaan van het CVI weer is bevestigd.” Er is volgens hem “geen enkele reden om te veronderstellen dat er in de toekomst geen incidenten en problemen voorkomen waarin wij een belangrijke rol hebben op die op te lossen.”