



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Immunologie in de medische praktijk: IV. Inflammatoire darmziekten: pathogenetische aanknopingspunten voor specifieke therapie

van Deventer, S.J.H.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
van Deventer, S. J. H. (1997). Immunologie in de medische praktijk: IV. Inflammatoire darmziekten: pathogenetische aanknopingspunten voor specifieke therapie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 1956-1959.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

- ⁶ Kelly JH, Joseph M, Carroll E, Goodman ML, Pilch BZ, Levinson RM, et al. Inverted papilloma of the nasal septum. *Arch Otolaryngol* 1980;106:767-71.
- ⁷ Abildgaard-Jensen J, Greisen O. Inverted papillomas of the nose and the paranasal sinuses. *Clin Otolaryngol* 1985;10:135-43.
- ⁸ Outzen KE, Grontved A, Jorgensen K, Clausen PP. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses: a study of 67 patients. *Clin Otolaryngol* 1991;16:309-12.
- ⁹ McCary WS, Gross CW, Reibel JF, Cantrell RW. Preliminary report: endoscopic versus external surgery in the management of inverting papilloma. *Laryngoscope* 1994;104:415-9.
- ¹⁰ Batsakis JG. Tumors of the head and neck. Baltimore: Williams & Wilkins, 1974:76-82.
- ¹¹ Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80:192-206.
- ¹² Vrabec DP. The inverted Schneiderian papilloma: a 25-year study. *Laryngoscope* 1994;104(5 Pt 1):582-605.
- ¹³ Osborn DA. Nature and behavior of transitional tumors in the upper respiratory tract. *Cancer* 1970;25:50-60.
- ¹⁴ Batsakis JG. Pathology consultation. Nasal (Schneiderian) papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:190-1.

Aanvaard op 19 juni 1997

Commentaren

Immunologie in de medische praktijk. IV. Inflammatoire darmziekten: pathogenetische aanknopingspunten voor specifieke therapie

S.J.H. VAN DEVENTER

In Nederland lijden naar schatting 25.000 patiënten aan inflammatoire darmziekten: de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De oorzaak van deze ziekten is niet bekend en de medicamenteuze behandeling bestaat uit toediening van ontstekingsremmende geneesmiddelen en immunosuppressiva. Hoewel corticosteroiden en azathioprine hun werkzaamheid bij de ziekte van Crohn hebben bewezen, bestaat er behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen omdat een aanzienlijk aantal patiënten met inflammatoire darmziekten niet op de gebruikelijke behandeling reageert, omdat exacerbaties veelvuldig optreden en omdat met de huidige behandeling de ziekten niet genezen kunnen worden, maar hooguit onder controle gehouden. In de afgelopen jaren is veel bekend geworden omtrent de pathogenese en de regulering van ontsteking in de darmmucosa, onder andere door onderzoek bij genetisch gemanipuleerde muizen. Deze gegevens hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe therapeutische interventies, waarvan sommige effectief bleken te zijn bij patiënten die niet op de gebruikelijke behandeling reageerden.

ONTSTEKING IN DE DARM, EEN KWESTIE VAN GEWAPENDE VREDE

De darm, in het bijzonder het terminale deel van het ileum en het colon, verschilt van andere organen door de aanwezigheid van grote hoeveelheden bacteriën. Tegelijkertijd is de darmmucosa een van de grootste immunologische organen, waarin meer dan de helft van alle lymfocyten in het lichaam verblijven en verreweg de grootste hoeveelheid immuunglobulinen wordt gemaakt. In ieder ander orgaan zou deze situatie onmiddellijk een ontstekingsreactie veroorzaken, en inder-

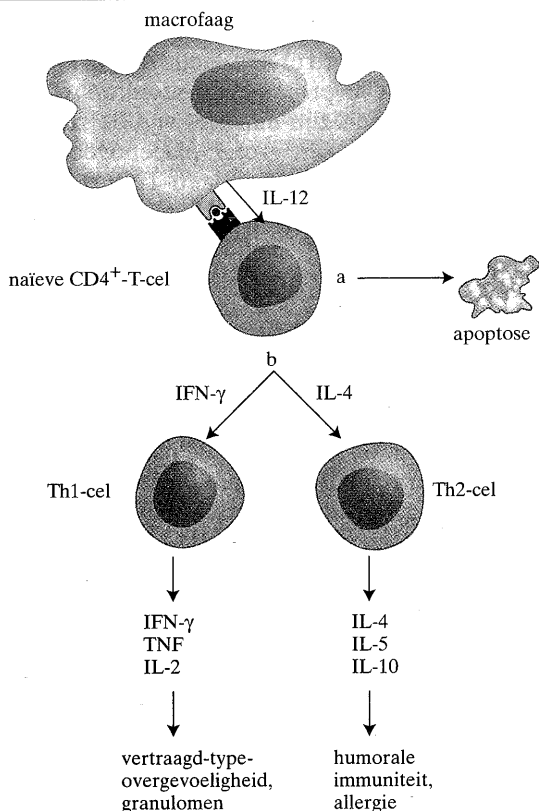
daad bevinden zich in de mucosa van het colon altijd een aantal ontstekingscellen, zoals granulocyten. Er bestaat in de darm echter een aantal krachtige anti-inflammatoire mechanismen, die ervoor zorgen dat deze ontstekingsreactie normaal wordt onderdrukt.

In de eerste plaats bestaat er bij gezonde mensen immunologische tolerantie voor bacteriële antigenen afkomstig uit de eigen darm. Hiermee wordt bedoeld dat T-lymfocyten niet reageren indien deze antigenen door antigeenpresenterende cellen aan hen worden aangeboden, terwijl de reactie op andere antigenen wel (normale) proliferatie veroorzaakt. Het is nog niet geheel duidelijk waardoor de darmmucosa onderscheid kan maken tussen pathogene en niet-pathogene bacteriën, maar er zijn aanwijzingen dat de darmepitheelcellen pathogenen specifiek herkennen en vervolgens reageren met uitscheiding van chemotactische cytokinen.¹

In de tweede plaats bevinden zich in de darm T-lymfocyten die gespecialiseerd zijn in het produceren van ontstekingsremmende cytokinen zoals interleukine-10 (IL-10) en zogenaamde 'transforming growth factor'- β (TGF- β).²

De meeste T-cellen in de darm ondergaan na stimulatie door een specifiek antigeen geprogrammeerde celdood (apoptose) (figuur); stoornissen in de mechanismen die voor apoptose noodzakelijk zijn, kunnen leiden tot auto-immuunziekten. Dat is in dit tijdschrift onlangs uitgelegd voor lupus erythematoses disseminatus (SLE).³ De overlevende CD4⁺-T-cellen (CD4 is een oppervlakteantigeen dat kenmerkend is voor T-helpercellen) prolifereren en differentiëren tot populaties die zich onderscheiden door verschillen in geproduceerde cytokinen: T-helpercellen van het type 1 (Th1-cellen) produceren na stimulatie interleukine-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), tumornecrosisfactor- α (TNF- α) en TNF- β , terwijl Th2-cellen interleukine-4 (IL-4), IL-5 en IL-10 produceren (zie de figuur).⁴ Onderzoek bij muizen

Academisch Medisch Centrum, Laboratorium voor Experimentele Interne Geneeskunde, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
Prof.dr.S.J.H.van Deventer, internist.



Nadat een antigeen presenterende cel (hier een macrofaag) een antigeen heeft aangeboden aan een naïeve T-helpercel (kenmerkend voor die cellen is het CD4-oppervlakte-eiwit; naïef wil zeggen: nog nooit met antigeen in contact geweest), kunnen er twee dingen gebeuren: (a) de T-cel ondergaat geprogrammeerde celdood (apoptose); dat gebeurt als de T-cel specifiek is voor een aangeboden antigeen waarop het lichaam niet met een immunologische respons dient te reageren (bijvoorbeeld autoantigenen, maar ook veel antigenen uit het maagdarmlkanaal, bijvoorbeeld van de eigen darmflora); (b) de T-cel differentieert tot een subpopulatie van cellen die bepaalde cytokinen produceert: interleukine-12 (IL-12) en interferon- γ (IFN- γ) zorgen voor een Th1-differentiatie, terwijl IL-4 Th2-differentiatie bevordert. Van de ziekte van Crohn denkt men dat het, evenals reuma, een 'Th1-ziekte' is en van astma dat het een 'Th2-ziekte' is; TNF = tumornecrosisfactor.

heeft aangetoond dat deze functionele differentiatie van CD4⁺-T-lymfocyten van groot belang is voor de uitkomst van infectieziekten en auto-immuunziekten: Th1-cytokinen leiden tot een overgevoelighedsreactie van het vertraagde type, terwijl Th2-cytokinen vooral een humorale immunologische respons veroorzaken, die kan leiden tot allergische reacties.⁴

De factoren die de Th1- en Th2-differentiatie sturen, zijn gedeeltelijk genetisch bepaald en voorts hebben bepaalde cytokinen zoals IL-12, IFN- γ (beide Th1-cytokinen), IL-4, IL-6 en IL-10 (Th2-cytokinen) een bepalende rol. Sommige Th1-cytokinen (bijvoorbeeld IFN- γ) remmen de differentiatie van Th2-cellen, terwijl Th2-cytokinen (IL-4, IL-10) op hun beurt Th1-reacties verminderen. Op grond van analyse van het ontstekingsinfiltraat en de meting van de productie van cytokinen in de

darmmucosa kan de ziekte van Crohn als een 'Th1-ziekte' worden gekarakteriseerd, maar de ontstekingsreactie bij colitis ulcerosa laat zich voornamelijk minder makkelijk indelen.

MUIZEN MET INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN

Nieuwe diermodellen, vooral met muizen, hebben in de afgelopen jaren gegevens opgeleverd die van groot belang zijn geweest bij het ontwerpen van nieuwe therapieën. Blootstelling van het colonlumen van muizen aan de combinatie van ethanol en trinitrobenzeensulfonzuur veroorzaakt een chronische darmziekte die sterke overeenkomsten vertoont met de ziekte van Crohn.⁵ Er zijn inmiddels aanwijzingen dat deze ontsteking het gevolg is van een doorbreken van de normale tolerantie voor de eigen bacteriële flora,⁶ en het is interessant dat muizen met een verschillende genetische achtergrond hierbij een sterk verschillende gevoeligheid vertonen. Door trinitrobenzeensulfonzuur geïnduceerde ontsteking is een sterk gepolariseerde Th1-reactie en kan worden genezen door Th1-cytokinen te neutraliseren of door juist Th2-cytokinen toe te dienen.

Een ander model betreft muizen met een genetische deficiëntie aan T- en B-cellen, zogenaamde 'severe combined immune deficiency' (SCID)-muizen. Indien CD4⁺-T-lymfocyten vanuit een normale muis naar een SCID-muis, die dus geen T- of B-lymfocyten heeft, worden overgebracht, dan gaan deze cellen verschillende organen zoals de milt en de darm bevolken, zonder dat dit tot een ontstekingsreactie leidt. Indien echter een bepaalde subpopulatie (genaamd CD4⁺CD45RB^{high}; CD4 en CD45RB zijn bepaalde oppervlakteantigenen van lymfocyten; CD45RB^{high}-lymfocyten brengen het antigeen CD45RB sterk tot expressie) van deze cellen wordt overgebracht, dan ontstaat er een ernstige ontsteking van het gehele colon. Deze ontstekingsreactie wordt gekenmerkt door verhoogde productie van de Th1-cytokinen IFN- γ en IL-2 en reageert gunstig op behandeling met antistoffen tegen IFN- γ of tegen TNF- α of op toediening van het Th2-cytokine IL-10.^{7,8} Deze waarnemingen tonen aan dat een inflammatoire darmziekte kan ontstaan in de afwezigheid van specifieke microbacteriële pathogenen. Tevens kan de conclusie worden getrokken dat zich binnen de complementaire T-celsubpopulatie (CD4⁺CD45RB^{low}) T-cellen moeten bevinden die van belang zijn voor de handhaving van de normale tolerantie voor de eigen intestinale bacteriën.⁹ Muizen die geen IL-10 kunnen maken door uitschakeling van het IL-10-gen (zogenaamde IL-10-'knock-out'-muizen) krijgen een uiteindelijk fatale ontsteking van de gehele dunne- en dikedarm en hebben een sterk verhoogd risico op het ontstaan van adenocarcinomen.¹⁰ Deze ontsteking kan worden voorkomen door toediening van IL-10.¹¹ Het is interessant dat ook de ernst van de colitis ten gevolge van deze mutatie (aangeduid met IL-10^{-/-}) afhankelijk is van de genetische achtergrond van de muis.¹¹

Deze drie voorbeelden tonen aan dat een Th1-gepolariseerde immunologische reactie een inflammatoire darmziekte kan veroorzaken. In geen van de genoemde

experimentele modellen is er sprake van een specifieke microbiële verwekker, maar er zijn sterke aanwijzingen dat de ontstekingsreactie ontstaat als gevolg van een abnormale reactie op (op zich niet-pathogene) darmbacteriën. Het feit dat in geen van de genoemde modellen ontsteking ontstaat bij muizen die men kiemvrij laat opgroeien, onderstreept nog eens het belangrijke concept dat de eigen intestinale flora de oorzaak kan zijn van ontstekingsreacties bij een falende mucosale immuuntolerantie.

NIEUWE THERAPEUTISCHE STRATEGIEËN

Het is mogelijk om met monoklonale antistoffen het aantal CD4⁺-lymfocyten in het lichaam te verminderen en een klinisch onderzoek suggereerde dat hierdoor mogelijk ook de activiteit van de ziekte van Crohn vermindert wordt.¹² Op grond van de kennis van de regulatie van de mucosale ontstekingsreactie bij inflammatoire darmziekten is enige jaren geleden het idee ontstaan om nieuwe therapeutische strategieën niet te richten op de T-cellen, maar op de cytokinen die de T-lymfocytdifferentiatie reguleren. Op grond van de ervaring bij muizen is het in theorie mogelijk om Th1-differentiatie te remmen door respectievelijk de cytokinen IL-12 of IFN- γ te remmen en Th2-differentiatie te stimuleren door IL-4 of IL-6 of IL-10 toe te dienen.

Interleukine-10. Inmiddels zijn verschillende klinische onderzoeken begonnen naar de therapeutische effectiviteit van IL-10-toediening bij de ziekte van Crohn. Het eerste onderzoek (fase I) bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Crohn is inmiddels afgerond. Hierbij werd aangetoond dat IL-10 opvallend weinig bijwerkingen had. Hoewel het niet het voornaamste doel van dit fase-I-onderzoek was om de effectiviteit van IL-10 te onderzoeken, was de klinische uitkomst van patiënten die met IL-10 waren behandeld opvallend veel beter dan bij de gebruikelijke medicamenteuze behandeling.¹³ Op grond van dit resultaat zijn verschillende klinische onderzoeken gestart waarin patiënten IL-10 thuis zelf dagelijks subcutaan toedienen.

Antistoffen tegen tumornecrosisfactor- α . TNF- α is een cytokine met sterke pro-inflammatoire eigenschappen, zoals activering en recrutering van granulocyten, inductie van vaatlekkage en oedeem en activering van de bloedstolling. Bij patiënten met colitis ulcerosa, maar vooral bij patiënten met de ziekte van Crohn, is verhoogde productie van TNF- α in de mucosa aangetoond, terwijl de TNF- α -concentratie in het bloed niet of nauwelijks is verhoogd, dit in tegenstelling tot de situatie bij gegeneraliseerde ontstekingsreacties zoals sepsis.¹⁴ Toediening van monoklonale antistoffen gericht tegen TNF- α aan patiënten met een zeer actieve ziekte van Crohn had opmerkelijke effecten op de ontstekingsactiviteit en op het algemeen welbevinden. In een klein en ongecontroleerd onderzoek bij 10 patiënten met ernstig actieve ziekte van Crohn (ondanks gebruik van corticosteroiden en immuunsuppressiva) ontstond binnen 4 weken na eenmalige toediening van de anti-TNF- α -antistoffen bij 9 van de 10 patiënten een complete remissie.¹⁵ Het was opvallend dat de anti-TNF- α geen bijwerkingen

gaf en dat bij endoscopische controle binnen een maand een sterke verbetering werd gezien, met genezing van de meeste ulcera. Ook werd er een snelle daling van de concentratie C-reactieve proteïne en secretair fosfolipase A₂ waargenomen (dit zijn markers van de ziekteactiviteit). Inmiddels is er een groter placebogecontroleerd onderzoek met de monoklonale anti-TNF- α -antistoffen (genaamd cA2) afgerond, dat deze resultaten bevestigde en bovendien aantoonde dat de verkregen remissies gedurende een periode van 44 weken konden worden gehandhaafd door de anti-TNF- α -infusie iedere 2 maanden te herhalen;¹⁶ ook in dit onderzoek werden opvallend weinig bijwerkingen gezien.

Deze resultaten van IL-10 en anti-TNF- α bij de ziekte van Crohn zijn de eerste voorbeelden van therapieën die gebaseerd zijn op kennis van de pathogenese van inflammatoire darmziekten. De uitkomsten zijn buitengewoon bemoedigend, omdat verschillende andere interventies (anti-IL-12, anti-IFN- γ , IL-11), die gebaseerd zijn op dezelfde kennis, in verschillende stadia van ontwikkeling voor klinische toepassing zijn. Er zijn nog veel vragen met betrekking tot immunotherapie van inflammatoire darmziekten. Kortdurende follow-up van de behandelde patiënten heeft geen belangrijke bijwerkingen aangetoond, maar de veiligheid op de lange termijn is nog niet bekend. Vrijwel alle patiënten die met een eenmalige infusie met anti-TNF- α werden behandeld kregen na 3-6 maanden een recidief. Een aantal patiënten bleef 44 weken na behandeling met anti-TNF- α (de infusies werden iedere 2 maanden herhaald) nog steeds in remissie en langdurige remissies werden ook waargenomen bij patiënten die met een hoge dosis antistoffen tegen het lymfocytair oppervlakteantigeen CD4 werden behandeld.

Sommige onderzoekers menen dat een langdurige en volledige onderdrukking van de ontstekingsreactie het mucosale immuunsysteem in staat kan stellen om de immunologische tolerantie te herstellen. Indien deze hypothese juist blijkt te zijn, dan is het mogelijk dat in de toekomst ook patiënten met een minder actieve inflammatoire darmziekte in aanmerking komen voor deze vorm van behandeling.

CONCLUSIE

De kennis van de mucosale ontstekingsreactie bij inflammatoire darmziekten is sterk toegenomen, voornamelijk als resultaat van waarnemingen bij genetisch gemodificeerde muizen. Hierdoor is het mogelijk gebleken om, voor het eerst, rationele therapeutische interventies te ontwikkelen voor de ziekte van Crohn. Twee van deze therapieën, toediening van anti-TNF- α en van IL-10, zijn al bij patiënten met inflammatoire darmziekten beproefd en beide geneesmiddelen lijken therapeutische effecten te hebben bij patiënten die niet reageren op de gebruikelijke geneesmiddelen. Naar alle waarschijnlijkheid zal het immunotherapeutische arsenaal op korte termijn nog verder worden aangevuld. Het is daarom de verwachting dat artsen die patiënten met inflammatoire darmziekten behandelen in de nabije toekomst deze nieuwe therapieën zullen kunnen gebruiken.

ABSTRACT

Immunology in medical practice. IV. Inflammatory bowel disease: pathogenic leads to specific therapy. – The cause of inflammatory bowel diseases is unknown, but T-cells play an important part in the pathogenesis of Crohn's disease. It was shown in recent years that activated T-cells produce certain cytokines that cause inflammation (interferon- α , tumour necrosis factor- α or TNF- α), but also cytokines (interleukin-10 or IL-10, transforming growth factor- α) which on the contrary inhibit inflammation. On the basis of this knowledge, the mucosal inflammatory reaction can be counteracted in a rational manner: antibodies against TNF- α in most patients with Crohn's disease who failed to respond to corticosteroids led to substantial reduction of disease activity. The first experiences with IL-10 treatment of Crohn patients are also encouraging. It is expected that in the near future still more forms of immunotherapy directed against cytokines will become available.

LITERATUUR

- 1 Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A, Fierer J, Morzycka-Wroblewska E, et al. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest* 1995;95:55-65.
- 2 Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Presky DH, Waegell W, Strober W. Experimental granulomatous colitis in mice is abrogated by induction of TGF-beta-mediated oral tolerance. *J Exp Med* 1996;183:2605-16.
- 3 Berden JHM. Immunologie in de medische praktijk. III. Lupus erythematosus disseminatus: gestoorde apoptose? *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1848-54.
- 4 Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-46.
- 5 Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;109:1344-67.
- 6 Duchmann R, Schmitt E, Knolle P, Meyer zum Buschenfelde KH, Neurath M. Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with interleukin-10 or antibodies to interleukin-12. *Eur J Immunol* 1996;26:934-8.
- 7 Leach MW, Bean AG, Mauze S, Coffman RL, Powrie F. Inflammatory bowel disease in C.B-17 scid mice reconstituted with the CD45RBhigh subset of CD4+ T cells. *Am J Pathol* 1996;148:1503-15.
- 8 Powrie F, Leach MW, Mauze S, Menon S, Caddle LB, Coffman RL. Inhibition of TH1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ T cells. *Immunity* 1994;1:553-62.
- 9 Powrie F, Correa-Oliveira R, Mauze S, Coffman RL. Regulatory interactions between CD45RBhigh and CD45RBlow CD4+ T cells are important for the balance between protective and pathogenic cell-mediated immunity. *J Exp Med* 1994;179:589-600.
- 10 Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:263-74.
- 11 Berg DJ, Davidson N, Kuhn R, Muller W, Menons S, Holland G, et al. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) Th1-like responses. *J Clin Invest* 1996;98:1010-20.
- 12 Stronkhorst A, Radema SA, Yong SL, Sanders M, Berge RJM ten, Tytgat GNJ, et al. CD4 antibody treatment in Crohn's disease. *Gut* 1997;40:320-7.
- 13 Deventer SJH van, Elson CO, Fedorak R. Safety and tolerance of intravenous interleukin-10 in patients with steroid-refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;113:430-3.
- 14 Deventer SJH van. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40:443-8.
- 15 Dullemeijer HM van, Deventer SJH van, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GNJ, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumour necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129-35.

16 Targan SR, Rutgeerts P, Hanauer SB, Deventer SJH van, Mayer L, Present DH, et al. A Multicenter trial of anti-tumour necrosis factor (TNF) antibody (cA2) for treatment of patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:A1026.

Aanvaard op 25 juni 1997

Bladvulling

Pest en hongersnood

De berichten uit Indië zijn nog verre van bemoedigend. Volgens de dagbladen sterven te Bombay thans 1200 personen in de week aan pest. Nog steeds wordt een groot aantal sterfgevallen aan remitteerende koorts toeschreven, alsof die, gelijk *the Brit. med. Journal* opmerkt, haar duizenden konden verslaan, ten tijde dat de pest haar honderden verslaat! En, terwijl het wekelijksch sterftecijfer gestegen is tot 200 (per 1000 inw. en per jaar), hoewel honderdduizenden de stad verlaten hebben, lijdt een bevolking van 80 miljoen inwoners onder den hongersnood. Alleen om daarin te voorzien acht *the Brit. med. Journ.* een offer van 6 miljoen L. S. noodig. Ruim 130 000 L. S. was den 22sten reeds door de Londensche liefdadigheid bijeen gebracht. Verder berichten de bladen, dat HAFKINE thans met goed gevolg in de gasthuizen de ziekte bestrijdt door serum-inspuitingen, maar dat de Hindoes daar niet van willen hooren, omdat zij dan met andere kasten in aanraking zouden komen. Het beste zou zijn, afzonderlijke barakken voor iedere kaste op te richten. De Europeanen en hun inlandsche huisgenooten, die niet, gelijk te Hongkong, afzonderlijk, op zeer gezonde, hoog gelegen plaatsen wonen, blijven ook niet gespaard. Prof. MANSER, van het Grant Med. College en de zuster, die hem verpleegd heeft, zijn overleden. Het blijkt uit de geschiedenis der pest in China, dat goede rioleering een plaats niet voor haar kan behoeden. Zoo goed mogelijke afzondering der lijders, het doen ontruimen van ongezonde woningen en ontsmetting is alles wat men tijdens de epidemie doen kan.

Te Calcutta heerscht een goedaardige bubonenziekte, vooral onder de troepen, die in 1894 te Hongkong dienst hebben gedaan als desinfecteurs enz. Deze ziekte wordt door velen aangezien voor *pestis minor*, die de pest voorafgaat en begeleidt. Te Karachi neemt de epidemie ook toe.

Een gerucht, dat te Hamburg een pestlijder zou zijn aangekomen, bleek valsch te zijn. Een nieuw bericht omtrent 10 gevallen te Marseille eischt nog nadere bevestiging.

De Oostenrijksche Gezondheidsraad heeft voorgesteld (sic), den invoer van lompen en gedragen linnen uit Azië (behalve Siberië) te verbieden, en de Mekka-tochten uit Bosnië en de Herzegovina zooveel mogelijk te beperken, en een nauwkeurig toezicht daarover te doen houden. De Fransche Regeering heeft de bedevaarten uit Algiers, Tunis en Senegal verboden. Over het geheel wordt van de Mekka-bedevochten veel gevaar geducht, en allerlei maatregelen van verschillende aard (hospitaalschepen, barakken enz.) voorgesteld. Het desinfecteeren van Mekka-schepen wordt ondoenlijk geacht. Het verbieden van het vervoer over zee zou eenvoudig gevolgd worden door tochten over land. De waarde van quarantaine wordt zeer twijfelachtig gemaakt door de 2 Londensche lijders, waarvan één eerst eenige maanden na het vertrek uit Bombay is ziek geworden.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1897;41I:194-5.)