

Succesvolle behandeling met infliximab van een patiënt met therapieresistente sarcoïdose

S.M.FOUCHIER, G.M.MÖLLER, M.VAN SANTEN-HOEUFFT, C.G.FABER, F.W.J.M.SMEENK EN M.DRENT

Sarcoïdose is een multisystemische granulomateuze aandoening met onbekende oorzaak, waarbij zowel specifieke orgaangerelateerde klachten als niet-specifieke constitutionele symptomen, zoals moeheid, gewichtsverlies, algehele malaise en spierpijn, kunnen optreden.¹⁻³ Een aantal klinische uitingsvormen van sarcoïdose kan samengaan met een slechte prognose en deze vormen een indicatie voor behandeling,^{4,5} zoals hypercalciëmie, lupus pernio, uveitis posterior, neurale en cardiale sarcoïdose en pulmonale sarcoïdose met ernstige diffusie-stoornissen.

In de navolgende ziektegeschiedenis beschrijven wij de moeizame behandeling van een patiënt met een pulmonale sarcoïdose. Een complicerende factor bij deze patiënt was de ziekte van McArdle,⁶ een autosomaal recessieve spierziekte, die berust op een deficiëntie van myofosforylase, hetgeen leidt tot een stoornis in de afbraak van cytoplasmatisch glycogeen tot glucose in spierweefsel. Aangezien desaturaties bij geringe inspanning, ten gevolge van sarcoïdose, de nadelige gevolgen van zijn spierziekte versterkten en hij onvoldoende reageerde op behandeling met corticosteroiden en methotrexaat, werd bij deze patiënt gekozen voor een proefbehandeling met infliximab met een gunstig resultaat.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 35-jarige man, taxichauffeur van beroep, werd naar de longarts verwezen in verband met progressieve kortademigheid en moeheid. Hij was sinds 10 jaar onder behandeling van een neuroloog in verband met de ziekte van McArdle, welke ziekte hem regelmatig heftige spierkrampen bezorgde en soms myoglobulinurie bij snelle of zware inspanning. De serumwaarde van creatinekinase (CK) was wisselend verhoogd en varieerde van 210 tot 12.726 U/l (normaal: 40-240). Patiënt had geen last van gewrichts-, huid- of oogklachten. Bij lichamenlijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De thoraxröntgenfoto toonde uitgebreide interstitiële afwijkingen (figuur 1a); de hogeresolutie(HR)-CT-scan van de thorax liet pathologisch vergrote mediastinale lymfklieren zien en tevens

SAMENVATTING

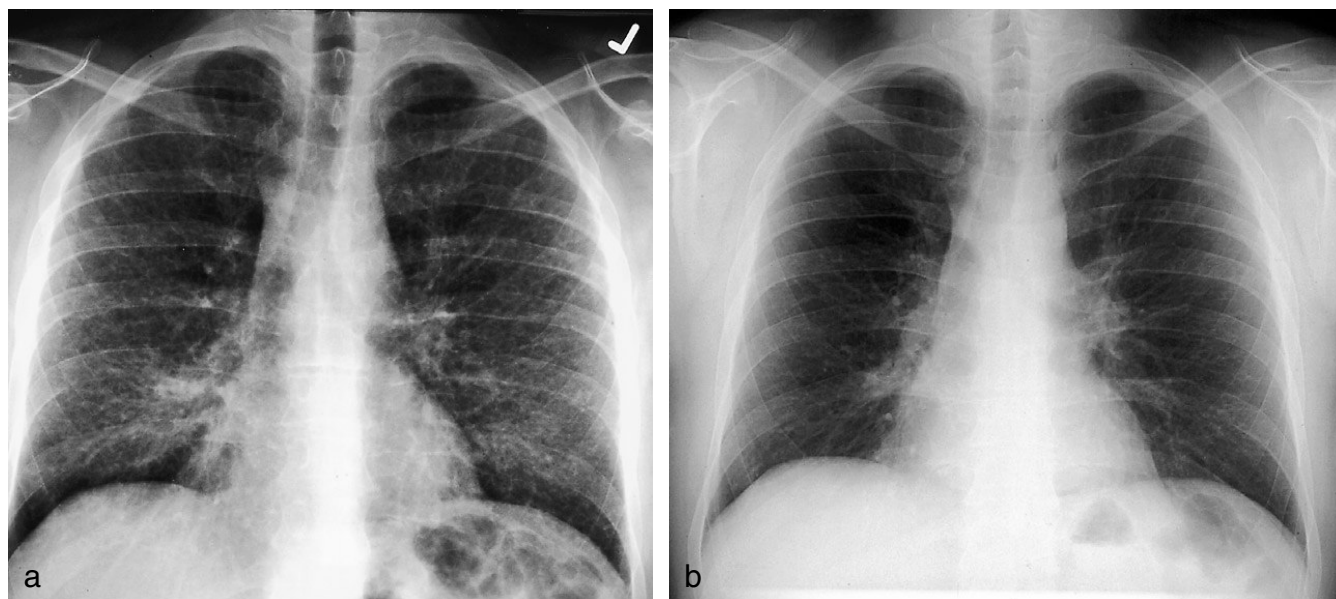
Een 35-jarige man had een moeilijk behandelbare pulmonale sarcoïdose, die werd gecompliceerd door een zeldzame aangeboren spierziekte, de ziekte van McArdle (glycogeenstapelingsziekte door myofosforylasedeficiëntie). Aangezien desaturaties bij geringe inspanning, ten gevolge van de sarcoïdose, de nadelige gevolgen van zijn spierziekte versterkten en hij onvoldoende reageerde op behandeling met corticosteroiden en methotrexaat, werd gekozen voor een proefbehandeling met infliximab, een monoklonale antistof tegen tumornecrosisfactor (TNF)- α met een gunstig resultaat: na 17, 21 en 36 maanden was er een verbetering van diverse longfunctiewaarden, was de vermoeidheid afgenomen en had patiënt zijn werkzaamheden als taxichauffeur kunnen hervatten. TNF- α wordt beschouwd als een belangrijke oorzaak van klinische ziekte bij sarcoïdose, en infliximab lijkt een veelbelovende therapie voor patiënten met refractaire sarcoïdose.

multipele intrapulmonale noduli, gebieden van parenchymale consolidatie en focale pleurale verdikking (figuur 2a). De HRCT-score volgens Oberstein et al.⁷ bedroeg 8, opgebouwd uit: irregulariteit van de bronchovasculaire bundel: 0; intrapulmonale noduli: 2; septale lijnen: 2; parenchymale consolidaties: 1; vergrote lymfklieren: 1; focale pleurale verdikking: 2. Een samenvatting van de longfunctieparameters en relevante laboratoriumbepalingen is gegeven in de tabel.

Bij bronchoscopisch onderzoek werden geen endobronchiale afwijkingen gezien. Transbronchiaal genomen bipten toonden granulomateuze ontstekingshaarden zonder necrose. Analyse van bronchoalveolaire lavagevloeistof liet een actief beeld zien met een uitgesproken lymfocytose (52,8% lymfocyten). De tuberculinetest was negatief. Op grond van het klinisch beeld en de bevindingen bij aanvullend onderzoek luidde de diagnose 'sarcoïdose, röntgenologisch stadium II volgens DeRemee'.¹⁰ Er waren geen aanwijzingen voor extrathoracale lokalisaties van de sarcoïdose.

Vijf maanden later werd patiënt voor een tweede mening naar ons centrum (Academisch Ziekenhuis Maastricht) verwezen. Een maximale fietsinspanningstest was bij hem niet mogelijk en de test moest vroegtijdig worden gestaakt in verband met hevige spierkrampen in de benen. Hij bereikte een maximaal vermogen van 60 Watt (24,5% van de referentiewaarde) met een maximale zuurstofopname (VO_2 max) van 1104 ml/min (33% van de referentiewaarde). Ondanks de submaximale prestatie was er wel een daling in de arteriële zuurstofspanning (P_{aO_2}) van 15,6 kPa (referentiewaarde: 8,7-13,1) in rust naar 12,6 kPa bij inspanning, ten teken van een betekenisvolle diffusiestoornis. Mede gezien de uitgebreidheid van zijn afwijkingen werd een maand later besloten patiënt te behandelen met corticosteroiden in een aanvangsdosis prednison van 40 mg per dag per os. Na 2 maanden werden daar methotrexaat 10 mg per week en foliumzuur 5 mg per week per os aan toegevoegd.

Academisch Ziekenhuis, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.
Afd. Longziekten: mw.S.M.Fouchier (thans: Catharina Ziekenhuis, afd. Longziekten, Eindhoven) en mw.dr.G.M.Möller, assistent-geneeskundigen; mw.dr.M.Drent, longarts.
Afd. Reumatologie: mw.M.van Santen-Hoeufft, reumatoloog.
Afd. Neurologie: mw.dr.C.G.Faber, neuroloog.
Catharina Ziekenhuis, afd. Longziekten, Eindhoven.
Hr.dr.F.W.J.M.Smeenk, longarts.
Correspondentieadres: mw.dr.M.Drent, longarts
(m.drent@lung.azm.nl).



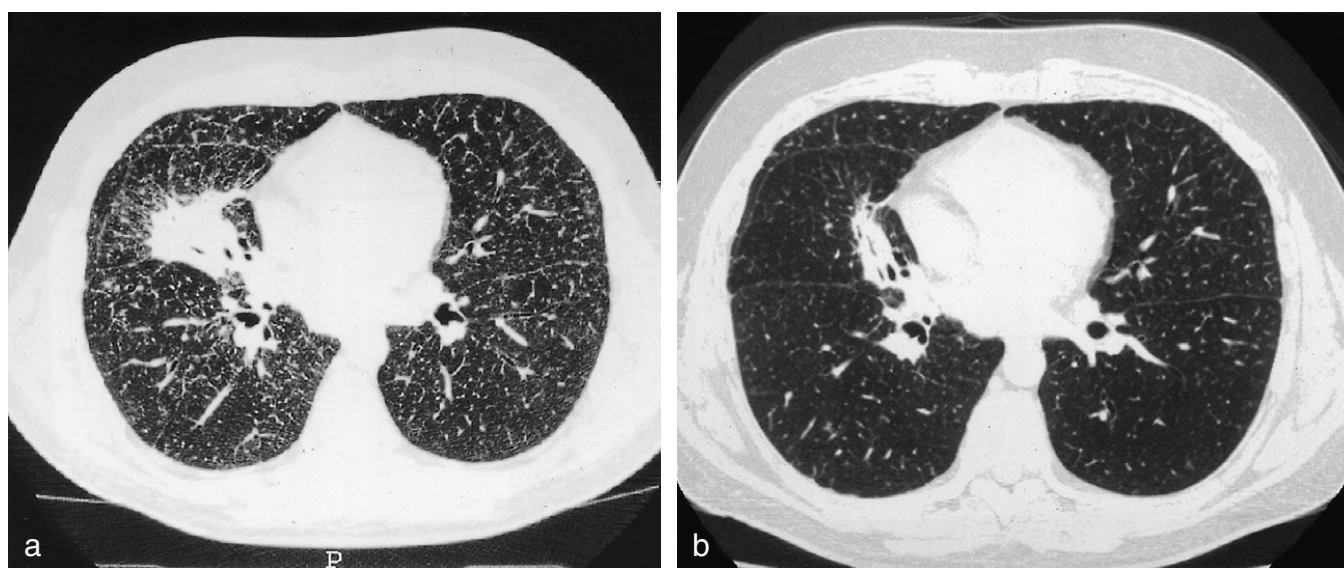
FIGUUR 1. Thoraxfoto van patiënt A met pulmonale sarcoïdose: (a) er zijn beiderzijds multipale noduli zichtbaar zonder hilaire of mediastinale lymfadenopathie; (b) na 5 maanden behandeling met infliximab: de noduli zijn in omvang en aantal afgenomen.

Deze gecombineerde behandeling (prednison, geleidelijk afgebouwd tot 10 mg, en methotrexaat opgehoogd tot maximaal 20 mg per week) werd gedurende 2 jaar en 1 maand met wisselend resultaat toegepast. Uiteindelijk werd deze medicamenteuze therapie mede op verzoek van patiënt gestaakt.

Weer 2 maanden later was er een klinische verslechtering, waarbij de moeheid en de pijnklachten in de spieren toenamen. De serumwaarden van angiotensineconverterend enzym (ACE) en interleukine-2-receptor (IL-2R)⁸ waren beide verhoogd (zie de tabel). Patiënt was inmiddels arbeidsongeschikt geworden en had een uitkering verkregen op grond van de Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering (WAO).

Gezien de klinische achteruitgang en het teleurstellende

resultaat van de behandeling met corticosteroïden en methotrexaat, werd 2 maanden na de verslechtering overgegaan op behandeling met infliximab. Patiënt kreeg infusies initieel in week 0, 2 en 6 en later om de 5 weken met 400 mg infliximab, dat was 5 mg/kg. De behandelingen werden goed door hem verdragen en er werden geen bijwerkingen gemeld, met name geen infecties. Al snel was er een klinische verbetering: de moeheid verminderde, hetgeen werd bevestigd door een afname van de score op de 'Fatigue assessment scale', een maat voor vermoeidheid⁹ (zie de tabel), de eetlust verbeterde en het lichaamsgewicht nam toe. Na 5 giften was er een duidelijke afname zichtbaar van de parenchymateuze longafwijkingen op de thoraxfoto (zie figuur 1b) en de HRCT-scan van de thorax



FIGUUR 2. Hogeresolutie-CT-scan van de thorax van patiënt A met pulmonale sarcoïdose: (a) op deze coupe zijn verdikte septale lijnen en parenchymale consolidaties rechts paracardiaal zichtbaar en in beide longvelden multipale intrapulmonale noduli; (b) na 6 maanden behandeling met infliximab is er een evidente afname van de intrapulmonale noduli en de parenchymale consolidaties.

(zie figuur 2b). In vergelijking met het voorgaande CT-onderzoek was er een evidente afname van de intrapulmonale noduli en de parenchymale consolidaties. De HRCT-score volgens Oberstein et al.⁷ bedroeg 4, opgebouwd uit: irregulariteit van de bronchovasculaire bundel: 1; intrapulmonale noduli: 2; septale lijnen: 0; parenchymale consolidaties: 0; vergrote lymfklieren: 0; focale pleurale verdikking: 1. Er was een verbetering van de longfunctieparameters en de ACE- en IL-2R-waarden herstelden (zie de tabel). Bij de laatste controle 36 maanden na het begin van de infliximabbehandeling bleek de diffusiecapaciteit voor CO met 16,2% ten opzichte van de uitgangswaarde te zijn verbeterd. De fietsinspanningstest werd niet herhaald in verband met de spierziekte. Bij de laatste controle ging het goed met patiënt: hij werkte weer als taxichauffeur. Hij werd nog steeds eenmaal per 5 weken met infliximab behandeld, waarbij zijn moeheidsklachten duidelijk waren gereduceerd.

BESCHOUWING

Pathofysiologie van sarcoïdose. Bij sarcoïdose is er een chronische ontstekingsreactie in één of meerdere aangedane organen (figuur 3). Na contact met een agens of antigeen worden macrofagen en T-lymfocyten geactiveerd, waarna er een interactie tussen de macrofagen en T-lymfocyten met cytokineproductie op gang komt.⁵⁻¹¹ De Th1-cellen produceren IL-2, interferon(IFN)- γ en tumornecrosisfactor(TNF)- α . Geactiveerde macrofagen produceren onder andere IL-10, IL-12, TNF- α en IFN- α . TNF- α costimuleert de proliferatie van de T-lymfocyt, met als gevolg een extra productie van IFN- γ . TNF- α lijkt een cruciaal cytokine te zijn in het immunopathologisch proces van sarcoïdose¹² en ook mogelijk een verklaring te geven voor de vaak chronische moeheid.¹³

Behandeling van sarcoïdose. Indien er een behandelindicatie voor sarcoïdose bestaat, vormen corticosteroiden de standaardbehandeling.⁴⁻¹¹ Onomstotelijk bewijs voor de effectiviteit van corticosteroiden staat tot op heden niet vast, omdat placebogecontroleerd onderzoek in deze populatie symptomatische patiënten uit medisch-ethisch oogpunt vrijwel onuitvoerbaar is.⁴ Uit een meta-analyse van de literatuur betreffende corticosteroidbehandeling bij pulmonale sarcoïdose¹⁴ bleek dat behandeling na 6-24 maanden leidde tot vermindering van de afwijkingen op de thoraxfoto, maar niet van longfunc-

tieparameters.¹⁵ De ernstige bijwerkingen en tekortkomingen van corticosteroiden en de noodzaak van langdurige behandeling (langer dan 2 jaar) bij chronische patiënten hebben geleid tot het zoeken naar alternatieve steroidsparende regimes. De conventionele steroidsparende middelen voor sarcoïdose zijn (hydroxy)chloroquine en cytotoxische middelen, zoals azathioprine en methotrexaat. Methotrexaat en azathioprine zijn vooral nuttig gebleken bij de behandeling van chronische sarcoïdose.

Er zijn ook patiënten met refractaire sarcoïdose, bij wie de ziekte progressief is ondanks behandeling met eerdergenoemde middelen. Voor deze patiënten is de toepassing van anti-TNF- α -middelen, zoals thalidomide, pentoxifylline en monoklonale antilichamen tegen TNF effectief, zoals blijkt uit diverse casuïstische mededelingen die de laatste jaren zijn gepubliceerd.¹⁶⁻²⁰ Deze laatste middelen, waaronder infliximab, zijn aanvankelijk ontwikkeld voor de behandeling van sepsis en later ook succesvol gebleken bij de behandeling van andere Th1-gemedieerde chronische inflammatoire ziekten, zoals reumatoïde artritis²¹ en de ziekte van Crohn.²²

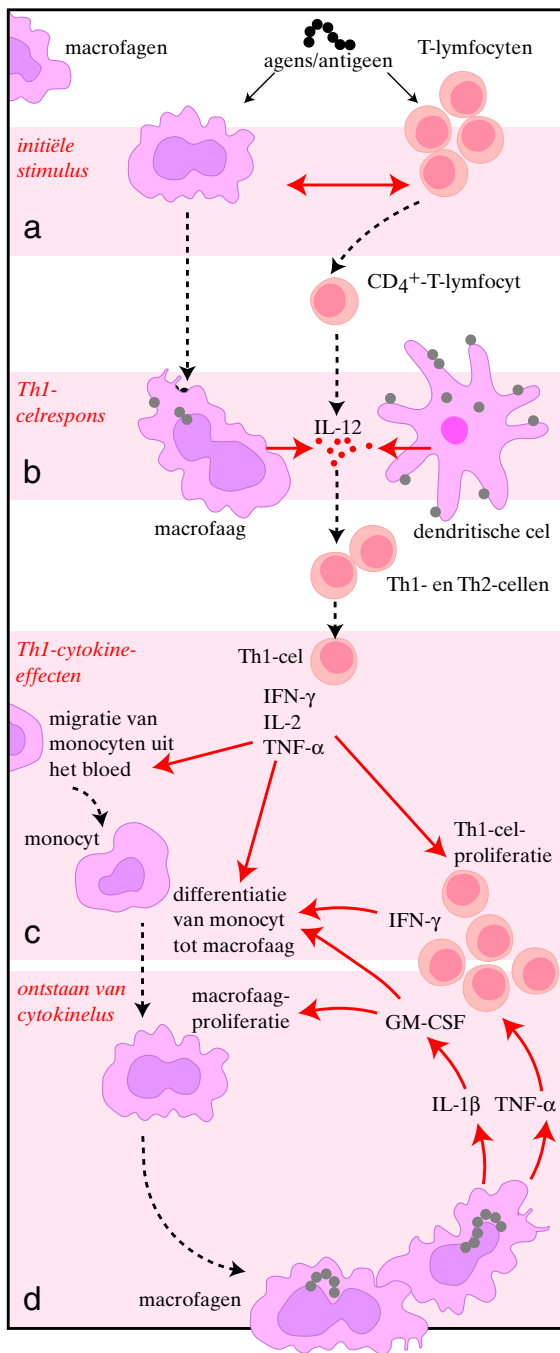
Behandeling van sarcoïdose met infliximab. Infliximab is een chimerisch, monoklonaal antilichaam van de IgG1-klasse, dat niet alleen het circulerend TNF- α neutraliseert, maar tevens de cellulaire immuniteit remt.²³ Door suppressie van TNF- α wordt de granuloomvorming geremd. In 2001 werd een pilotstudie gepubliceerd, waarin de effectiviteit van infliximab voor de behandeling van therapieresistente chronische sarcoïdose werd onderzocht.¹⁷ De auteurs beschreven een positief resultaat bij 3 sarcoïdosepatiënten met ernstige lupus pernio, die niet reageerden op de tot nu toe beschikbare medicatie. Andere casuïstische mededelingen vermelden succesvolle toepassing van infliximab bij ernstige sarcoïdose-enteropathie,²⁴ refractaire lupus pernio²⁰ en multi-orgaansarcoïdose.¹⁹ De optimale dosering en duur van behandeling met infliximab bij sarcoïdose staan nog niet vast. Evenmin is bekend hoe groot de recidiefkans is na het staken van de behandeling. Onze patiënt kreeg 5 mg/kg i.v., initieel in week 0, 2, 6 en daarna eenmaal in de 5 weken.

Diagnostische bevindingen bij patiënt A met therapieresistente pulmonale sarcoïdose vóór en na behandeling met infliximab

bepaling (referentiewaarde)	vóór behandeling met infliximab	maanden na behandeling met infliximab		
		17	21	36
laboratoriumonderzoek				
ACE (9-25 U/l)	46	27	23	22
IL-2R (241-846 U/l) ⁸	2038	683	502	488
longfunctieonderzoek				
FVC; in l (% van verwacht)	4,48 (87)	4,80 (94)	4,82 (95)	4,97 (98)
FEV ₁ ; in l (% van verwacht)	3,57 (84)	3,85 (90)	3,85 (92)	4,06 (97)
diffusiecapaciteit voor CO als % van verwacht	68	71	73	79
overige				
FAS-score (< 22) [*]	39	21	22	21

ACE = angiotensineconverteerend enzym; IL-2R = interleukine-2-receptor; FVC = geforceerde vitale capaciteit; FEV₁ = geforceerd expiratoir eensecondevolume.

^{*}FAS = 'Fatigue assessment scale'; dit is een vermoeidheidsvragenlijst, die ontwikkeld is om een indruk te krijgen van de mate van moeheid en deze in de tijd te volgen.⁹



FIGUUR 3. Schematische weergave van het granulomateuze ontstekingsproces bij sarcoidose: (a) een onbekende initiële stimulus leidt tot opeenhoping en interactie van T-lymfocyten en macrofagen; (b) door interleukine(IL)-12, wordt de differentiatie van CD4⁺-T-lymfocyten naar T-helper(Th)-1-cellen geïnduceerd; (c) door de Th1-cellen worden IL-2, interferon(IFN)- γ en tumornecrosisfactor(TNF)- α geproduceerd, met als gevolg inductie van Th1-celproliferatie, migratie van monocyten uit het bloed naar de plaats van de ontsteking en differentiatie van monocyten tot macrofagen; (d) door macrofagen worden TNF- α en IL-1 β geproduceerd; TNF- α stimuleert de proliferatie van de T-lymfocyt die IFN- γ produceert en de differentiatie van monocyten tot macrofaag bevordert; IL-1 β stimuleert de productie van granulocyt-macrophage-koloniestimulerende factor (GM-CSF) (uit een eerdere publicatie).⁵

Bij behandeling met infliximab zijn ook bijwerkingen beschreven. Eerdere trials bij patiënten met reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn lieten een verhoogde kans op infecties zien, zeer waarschijnlijk ten gevolge van immunosuppressie.²⁵ In 2002 werd in dit tijdschrift een patiënte beschreven met een (fatale) gereactiveerde tuberculose na behandeling met infliximab.²³ Het risico op ernstige infecties lijkt echter beperkt.²¹ Daarnaast is een verhoogde productie van autoantilichamen beschreven, zoals antidubbelstrengs-DNA en humane anti-chimerische antistoffen, waarvan de klinische betekenis onduidelijk is.²² Bij het merendeel van de patiënten verdwenen deze autoantilichamen na verloop van tijd spontaan. De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens of kort na infusie van infliximab zijn hoofdpijn, duizeligheid en moeheid.

CONCLUSIE

Bij deze patiënt met een therapieresistente vorm van sarcoidose en de ziekte van McArdle met invaliderende gevolgen, had de behandeling met het anti-TNF- α -analogon infliximab een gunstig resultaat op lange termijn. Mede gezien de eerder in de literatuur beschreven casuïstiek, lijkt de mogelijkheid van behandeling met monoklonale antilichamen tegen TNF- α bij therapieresistente vormen van sarcoidose veelbelovend. Om dit nader te onderzoeken is inmiddels een internationale studie gestart, waar 3 Nederlandse centra aan deelnemen.

Prof.dr.H.Kuipers, inspanningsfysioloog, gaf commentaar op het manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Successful treatment with infliximab of a patient with refractory sarcoidosis. – A 35-year-old patient had persistent, refractory symptomatic pulmonary sarcoidosis, complicated by a rare congenital muscular disease: McArdle's disease (a glycogen storage disease caused by myophosphorylase deficiency). As the desaturations during mild exercise caused by the sarcoidosis aggravated the negative consequences of his muscle disease and he failed to respond adequately to corticosteroids and methotrexate immunosuppressive agents, the patient was successfully treated experimentally with infliximab, a monoclonal antibody and specific tumour necrosis factor α (TNF- α) inhibitor. The results were favourable: after 17, 21 and 36 months there was an improvement in various lung function parameters, his fatigue was reduced and the patient had been able to resume his work as a taxi driver. TNF- α appears to be an important mediator of clinical disease in sarcoidosis and infliximab could be a promising therapy for patients with refractory sarcoidosis.

LITERATUUR

- Drent M, Wirnsberger RM, Vries J de, Dieijen-Visser MP van, Wouters EFM, Schols AMWJ. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;13:718-22.
- Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;13:713-4.
- Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JPH, Sommer C, Baets M de, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-6.

- 4 Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman RP, Cordier JF, du Bois RM, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- 5 Gras M, Kemenade FJ van, Maarsseveen ACMTh van, Alberts C. Sarcoidose: immunopathogenese en aanknopingspunten voor immunotherapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:150-5.
- 6 Gordon N. Glycogenesis type V or McArdle's disease. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:640-4.
- 7 Drent M, Vries J de, Lenters M, Lamers RJS, Rothkranz-Kos S, Wouters EFM, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur Radiol* 2003;13:2462-71.
- 8 Rothkranz-Kos S, Dieijen-Visser MP van, Mulder PGH, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem* 2003;49:1510-7.
- 9 Vries J de, Michielsen HJ, Heck GL van, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the fatigue assessment scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004;9:279-91.
- 10 DeRemee RA. The roentgenographic staging of sarcoidosis. Historic and contemporary perspectives. *Chest* 1983;83:128-33.
- 11 Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111-8.
- 12 Fehrenbach H, Zissel G, Goldmann T, Tschernig T, Vollmer E, Pabst R, et al. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003;21:421-8.
- 13 Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991;338:707-12.
- 14 Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1301-7.
- 15 Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002;121:24-31.
- 16 Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002;122:227-32.
- 17 Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70-4.
- 18 Ulbricht KU, Stoll M, Bierwirth J, Witte T, Schmidt RE. Successful tumor necrosis factor alpha blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3542-3.
- 19 Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, Knox KS. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003;124:2028-31.
- 20 Haley H, Cantrell W, Smith K. Infliximab therapy for sarcoidosis (lupus pernio). *Br J Dermatol* 2004;150:146-9.
- 21 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- 22 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Hogezaand RA van, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- 23 Vonkeman HE, Valk PDLPM van der, Mulder L, Laar MAFJ van de. Fatale miliaire tuberculose tijdens behandeling met infliximab. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1196-9.
- 24 Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:27-31.
- 25 Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 4:16-22.

Aanvaard op 2 augustus 2004

100 jaar geleden

Poedelprijs

Op welke wijze moet nu de noodzakelijke versterking der inkomsten worden verkregen? Het voorstel van het Hoofdbestuur, om van alle leden der Maatschappij een jaarlijkschen omslag te heffen van minstens *f* 5.-, was een zeer radicale en op den eersten blik zeer sympathieke maatregel, waardoor niet alleen de inkomsten van het Fonds zouden worden verdubbeld, maar tevens aan de groote ongelijkmatigheid in de bijdragen een eind zou worden gemaakt. Uit de lijst van contribuanten voor 1903 blijkt, dat de daadwerkelijke belangstelling zeer uiteenloopt in de verschillende afdelingen. De eereplaats bovenaan op de lijst neemt Oude-Yssel in met een contributie van gemiddeld *f* 6.25 per lid; dan volgen Rotterdam en Tiel met ongeveer *f* 5.- vervolgens Schiedam met *f* 3.80. Onderaan daarentegen komen een aantal afdelingen, die slechts *f* 1.- per lid bijdragen, nl. Delft, Friesland, Gorinchem, Meppel, Purmerend, Wageningen, Waterland, Woerden, Zaanland en Zwolle, terwijl Gooi- en Eemland met een gemiddelde bijdrage van *f* 0.54 per hoofd de rij sluit. Ook het verhoudingscijfer der contribuanten is zeer verschillend. Een 25-tal afdelingen heffen voor het Ondersteuningsfonds van haar leden een verplichte contributie, of geven, wat op hetzelfde neerkomt, een jaarlijkse bijdrage uit haar kas. In de meeste der overige afdelingen contribueert de meerderheid der leden; in Breda, Delft, Friesland's Zuidwesthoek en Limburg echter niet veel meer dan de helft; in Dordrecht slechts 40 pCt., in Friesland 35 pCt., terwijl wederom Gooi- en Eemland (behoudens *f* 10.- uit de kas der afdeling) met 15 pCt. contribuanten met den poedelprijs gaat strijken.

(Ned Tijdschr Geneesk 1904;48I:158.)

Voorkomen is beter

De verplichte verzekering der werklieden heeft ten duidelijkste bewezen, hoeveel belang de Staat heeft bij de gezondheid en werkkraft van iederen burger. Immers, als een verzekerde ziek is, wordt alles aangewend om hem zoo spoedig mogelijk weer gezond te krijgen, eenvoudig omdat de nadeelige invloed van zijn ziekte op de kas van het verzekerde lichaam duidelijk wordt gevoeld. Daarom doet men wat men van ouds gedaan heeft, als het een levenlooze werkkraft, een machine gold. Vóór de ziekte wordt intusschen van staatswege niet veel gedaan om de levende werkkraft in goeden staat te houden, hoewel de gemeenschap daarin het grootste belang heeft, ook wat de intellectuele werkkraften aangaat. Slechts als een ziekte plotseling op groote schaal de gezondheid bedreigt, treedt de Staat op ter bescherming der burgers, maar de dagelijksche, langzame slijtage der menschelijke machine maakt niet genoeg indruk. Op de Belgische begroting is een miljoen frcs. uitgetrokken tot bestrijding der tuberculose van het vee, terwijl de 'dispensaires' tegen de menschentuberculose met 'nauwelijks eenige kruimpjes' worden afgescheept. De verplichte verzekering noodzaakt de gemeenschap in haar eigen belang, te waken voor de algemeene gezondheid. De vrijwillige verzekering weert alle slechte kansen, de verplichte verzekering kan dat niet, zij moet allen aannemen, maar moet daarom er voor zorgen, dat zij weinig slechte kansen zal behoeven aan te nemen. Werd voorheen het gevoel van verplichting om voor de algemeene gezondheid te zorgen slechts gewekt door dreigende rampen, thans voegt het stoffelijk belang der maatschappij zijn klemmende beweegredenen daarbij.

(Beroepsbelangen. Ned Tijdschr Geneesk 1904;48I:1145.)