

# Medische Microbiologie en Infectieziekten: duellum aut dualitas

INAUGURELE REDE DOOR DR. P.E. VERWEIJ

MEDISCHE MICROBIOLOGIE EN INFECTIEZIEKTEN: DUELLUM AUT DUALITAS

**Medische Microbiologie en Infectieziekten:**  
duellum aut dualitas

3

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Medische Microbiologie  
aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud op 3 september 2004*

**door dr P.E. Verweij**

*Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,*

#### ASPERGILLUM

Een man zit voorover gebogen aandachtig te kijken door een microscoop naar een preparaat. Het is drukkend warm, zo'n 30 graden, en de man bevindt zich in een door de tand des tijd aangetast gebouw. Nee, het is niet een analist werkzaam binnen ons laboratorium. Dat had gekund, maar binnenkort verhuizen we gelukkig naar een nieuwe locatie. Ik beschrijf Pier' Antonio Micheli. Micheli was een Italiaan en van oorsprong een boekverkoper in Florence die een bijzondere interesse had voor de botanie, de plantenkunde. Hij kon zich met steun van de plaatselijke abt voltijds wijden aan zijn levenswerk, een boek getiteld: *Nova Plantarum genera*.<sup>1</sup> Dit boek werd gepubliceerd in 1729 en beschrijft 1900 plantensoorten waarvan er 1400 voor het eerst beschreven werden. De plant die Micheli bestudeerde onder zijn microscoop had veel gelijkenis met een voorwerp dat hij als vroom Rooms Katholiek regelmatig in de kerk zag (afbeelding). Omdat we vanmiddag niet in de kerk zitten heb ik het voorwerp maar meegenomen. Nijmegen heeft excellent onderwijs door de kleinschaligheid en interactief karakter. Dit is nog niet doorgedrongen in de inaugurele redes. Kleinschaligheid is niet haalbaar vandaag maar voor enige interactie kunnen we zorgen. Weet iemand wat de Latijnse naam is van dit voorwerp?

Het voorwerp is een wijwaterkwast die in de traditie van de Rooms Katholieke kerk gebruikt werd om de kerk-gangers of het altaar te besprenkelen met gezegend water. Micheli noemde de plant aspergillus vanwege de gelijkenis met de wijwaterkwast ofwel aspergillum. De plant die hij beschreef kennen we nu als een schimmel, de schimmel aspergillus.

Het is niet verbazingwekkend dat een botanist voor het eerst deze schimmel beschreef, immers de schimmel leeft in associatie met planten, bij voorkeur groeit deze schimmel op dood organisch materiaal zoals rottende bladeren (wellicht u bekend van de biobak). Schimmels spelen een belangrijke rol in de afbraak van organisch materiaal.

Een schimmel kan zich voortplanten door het vormen van sporen of door het vormen van een vruchtlichaampje, soms herkenbaar als de paddestoel. Sporen worden in grote hoeveelheden geproduceerd en kunnen vervolgens met de wind worden meegevoerd. De sporen kunnen als ze in gunstige omstandigheden terechtkomen ontkiemen en uitgroeien tot een nieuwe schimmel. Als mens ademen we



6

sporen van *aspergillus* en andere schimmels in. De sporen dringen tot diep in de longen door en komen terecht in de longblaasjes. Daar worden ze door de aanwezige afweercellen, de macrofagen, opgeruimd nog voordat ze kunnen ontkiemen.

In de tijd van Micheli speelde *aspergillus* in de geneeskunde eigenlijk geen rol of beter gezegd werd de schimmel niet herkend als verwekker van een infectieziekte.

#### ASPERGILLOSE

De eerste beschrijving van een *aspergillus*-infectie in de medische literatuur vinden we in 1847.<sup>2</sup> De *aspergillus*-infecties traden op bij patiënten waarbij de long reeds ernstig beschadigd was, bijvoorbeeld ten gevolge van tuberculose. Door tuberculose ontstaan er holtes in de long. De sporen van *aspergillus* komen door inademing in de holtes terecht, ontkiemen en groeien in celdebris dat aanwezig is in de holte. De patiënt kan wel last hebben van de aanwezigheid van de *aspergillus* in de long, maar zal er niet aan overlijden.

Heeft de schimmel pas rond 1850 zijn leefgebied uitgebreid van de plant naar de mens? Dat is moeilijk voor te stellen. Immers *aspergillus* is zo oud als de wereld en tuberculose is zo oud als de mensheid. Waarschijnlijk werd de schimmel toen pas herkend als inwoner van de beschadigde long. Eind achttiende en begin van de negentiende eeuw beleefde West-Europa, met de industriële revolutie in volle gang, een piek in het aantal gevallen van longtuberculose waarbij 1 op de 4 mensen overleed aan tuberculose. Daarnaast was er voortschrijdend inzicht in de wetenschap. In 1820 werd de ziekte tuberculose gezien als een aparte ziekte-entiteit en in 1839 werd de ziekte voor het eerst tuberculose genoemd. In 1882 beschreef Koch de tuberkelbacil en in 1863 werd de taxonomie van *Aspergillus fumigatus* beschreven door Johann Fresenius.

#### INVASIEVE ASPERGILLOSE

Een eeuw later, in het midden van de twintigste eeuw, ontstaat er een nieuwe vorm van *aspergillus*-infectie. Er verschenen publicaties waarin patiënten overleden ten gevolge van infecties met deze schimmel.

Dit werd onder andere opgemerkt door een aantal artsen dat werkzaam was bij de gerenommeerde National Institutes of Health (NIH) in de Verenigde Staten. Een van de artsen was Robert Young die werkte in het ziekenhuis behorend bij dit instituut dat geopend werd in 1953. Young analyseerde de autopsieverslagen van 3374 patiënten die tussen 1953 en 1968 waren overleden in zijn ziekenhuis. Bij 98 van de overleden patiënten bleek dat de schimmel *aspergillus* zich verspreid had binnen organen van het lichaam en mede oorzaak was van het overlijden. De groeiwijze van de schimmel leek op dat van een kwaadaardig gezwel: De schimmel groeide dwars door longweefsel en bloedvaten en verspreide zich vanuit de long naar andere organen zoals de hersenen. Vanwege deze agressieve groeiwijze werd deze infectie invasieve aspergillose genoemd. Met het onder-

7

zoek van Young werd duidelijk dat deze infectie optrad bij personen met een ernstig verminderde afweer door hun behandeling voor leukemie (bloedkanker). Ook bleek dat het bijzonder moeilijk was om de diagnose te stellen tijdens het leven. Young publiceerde zijn bevindingen in 1970 en luidde daarmee een nieuw tijdperk in.<sup>3</sup>

Hoe kan een relatief onschuldige schimmel worden tot de verwekker van een dodelijke infectie? De vooruitgang van de westerse geneeskunde met name het gebruik van middelen die de afweer sterk onderdrukken zoals corticosteroiden en cytostatica, creëerden een gastheer waarin *aspergillus* zich ongeremd kon manifesteren. De schimmel die gewend was dood organisch materiaal af te breken, bleek bij afwezigheid van adequate afweer ook in staat levend organisch materiaal af te breken. Niet voor niets werd er gesproken van de patiënt als 'the living petridish', de levende petrischaal.

De mogelijkheden tot behandeling van invasieve aspergillose waren in die jaren zeer beperkt, dat wil zeggen dat er slechts één middel beschikbaar was het amfotericine B. Dit middel had zeer veel bijwerkingen en in het onderzoek van Young was het middel bij slechts 14 van de 98 aan *aspergillus* overleden patiënten ingezet, bij de meesten pas op de dag voor overlijden. In deze setting was invasieve aspergillose een ziekte met een hoge letaliteit: een sterftekans van meer dan 70 procent.

De ontwikkelingen in de westerse geneeskunde hadden geleid tot een duel tussen mens en schimmel, een duel dat beslist werd in het voordeel van de schimmel.

#### ANNO 2004

Inmiddels zijn we een halve eeuw verder. Mogen we aannemen dat we deze infectieziekte onder controle hebben? Helaas is dat niet het geval. Integendeel, de problemen met invasieve schimmelinfecties nemen verder toe. Anno 2004 zijn schimmels de belangrijkste infectieuze complicatie van allogene stamceltransplantatie (een vorm van beenmergtransplantatie). Van de patiënten die zo'n transplantatie ondergaan zal 19 procent in het eerste jaar een infectie krijgen. Een veelvoud hiervan wordt tijdens de ziekenhuisopname verdacht van de aanwezigheid van een infectie en ondergaan onderzoeken om dit te bevestigen. De 1-jaaroverleving na het stellen van de diagnose is bij deze groep slechts 32 procent, niet veel beter dan in de jaren vijftig en zestig.<sup>4</sup>

- Vandaag de dag is er naast het eerder genoemde middel uit de jaren vijftig slechts één ander geneesmiddel dat geregistreerd is voor de primaire behandeling van deze ernstige infectie.
- Een Duits onderzoek uit 1996 concludeerde dat bij patiënten die overleden waren aan een invasieve schimmelinfectie, tweederde van de artsen de mogelijkheid van een schimmel niet had overwogen.<sup>5</sup>
- Er zijn nog steeds microbiologische laboratoria waar de groei van een schimmel op een agar plaat beschouwd wordt als een contaminatie van de agar door sporen uit de lucht.

Hoe is dit mogelijk? Hoe kan het zijn dat we zo weinig zijn opgeschoten in de afgelopen halve eeuw? Schimmels hebben zich kunnen 'verheugen' in een gebrek aan belangstelling. Dit in tegenstelling tot andere infectieziekten. Denkt u maar aan HIV, onlangs haalde deze ziekte de voorpagina's vanwege het feit dat wereldwijd naar schatting 36,5 miljoen mensen geïnfecteerd zijn die in hun arbeidzame leven verkeren.<sup>6</sup> Of malaria, een infectie waaraan elke minuut ergens in de wereld drie kinderen sterven. Of tuberculose, waar ongeveer eenderde van de wereldbevolking aan lijdt.<sup>7</sup> Dit zijn de infecties van de grote aantallen. Het is van groot belang dat wij hierin onze verantwoordelijkheid nemen en bijdragen aan de preventie en bestrijding van deze ziekten. In het NUCI vormen deze zogenaamde 'poverty-related diseases' daarom een belangrijk aandachtsgebied.

Maar hoe zit het met infecties van de kleine aantallen? SARS heeft zeer veel aandacht gekregen in de media en prioriteit in onderzoek, hoewel er wereldwijd van de ruim 8000 geïnfecteerde personen, 774 aan de infectie zijn overleden.<sup>8</sup> Hetzelfde geldt voor variant Creutzfeldt Jacob Ziekte (CJD), de humane variant van BSE, waar wereldwijd minder dan 150 mensen aan zijn overleden.<sup>9</sup> Of de verwekkers van bioterrorisme. Hierbij staan de aantallen niet op de voorgrond maar de dreiging van verspreiding en epidemieën.

Schimmelinfecties bezitten deze beide kenmerken niet. Ze zijn niet overdraagbaar van mens tot mens en veroorzaken infecties bij een kleine specifieke patiëntenpopulatie. Toch betekent dit niet dat we deze infectie kunnen blijven negeren. Als we patiënten een beenmergtransplantatie aanbieden of een intensieve behandeling voor leukemie dienen we ook zorg te dragen voor de complicaties die op kunnen treden.

Vooruitgang begint bij onderzoek en het prioriteren daarvan. De Europese Gemeenschap heeft in haar huidige life sciences-onderzoeksprogramma 95 individuele onderzoeksthema's geïdentificeerd waarvoor wetenschappers worden opgeroepen onderzoeksvoorstellen in te dienen. Slechts één van deze 95 onderzoeksthema's is gewijd aan onderzoek van schimmelinfecties, maar dat is toch 100 procent meer dan in voorgaande jaren.

In de opleiding tot analist neemt de mycologie (leer van schimmels) een zeer bescheiden plaats in. Dat is ook het geval in de opleiding tot arts-microbioloog waar in de opleidingseisen slechts een facultatieve cursus mycologie genoemd wordt. Men kan in een dergelijke setting niet verwachten veel kennis te vergaren en vooruitgang te boeken.

Ik neem mij voor in de komende jaren meer aandacht te vragen voor dit medisch probleem, en we hebben hiertoe de eerste stappen reeds gezet:

- We organiseren en participeren in cursussen medische mycologie voor analisten en artsen.
- Binnen de patiëntenzorg hebben we een overleg gestart, MUCOR genaamd, om samen met artsen-microbioloog en analisten uit de regio zaken rond mycologische diagnostiek en behandeling te bespreken. Binnenkort zullen we starten met een project waarbij we voor Nederlandse laboratoria in vitro gevoeligheids-

testen voor schimmels en gisten gaan verrichten en zijn we betrokken bij het ontwikkelen van een Europese referentiemethode.

- Binnen het NUCI zijn infecties door schimmels een onderzoeksprioriteit. Hierbij is multidisciplinairiteit een kracht: naast onze afdeling werken partner afdelingen als hematologie, infectiologie, kinderinfectediologie, longziekten en radiologie samen aan dit onderzoeksthema. 'Dualitas' (het samenwerken) zal ons in staat moeten stellen het 'duellum' met de schimmel te winnen.

Binnen onze groep onderzoeken wij de micro-omgeving van de infectiehaard. De omstandigheden in de ontstekingshaard zijn cruciaal voor de diagnostiek omdat daarvoor gebruik gemaakt wordt van metaboliëten die vrijkomen tijdens groei van de schimmel. Ook de effectiviteit van antischimmelmiddelen wordt bepaald bijvoorbeeld door de zuurgraad ter plaatse. Tenslotte zal de aanwezigheid van toxische metaboliëten geproduceerd door de schimmel invloed hebben op de afweer.

Beter nog is trachten te voorkomen dat de patiënt de infectie oploopt. Hoewel er miljoenen euro's worden uitgegeven in Nederlandse ziekenhuizen om luchtfilters te plaatsen in patiëntenkamers, neemt het aantal infecties niet af. Het is waarschijnlijk dat een deel van de patiënten hun schimmel van thuis meenemen. Anderzijds staat de wijze van besmetting opnieuw ter discussie. We hebben altijd gedacht dat besmetting uitsluitend via de lucht plaats vond, totdat Adilia Warris, gelijktijdig met Amerikaanse onderzoekers in samenwerking met collega's in Noorwegen en collegae van het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, aantoonde dat de schimmel aspergillus ook aanwezig kan zijn in kraanwater en via water infecties kan veroorzaken.<sup>10,11</sup> Hoewel we geen schimmels vinden in het Nijmeegse kraanwater, groeit de schimmel wel in een waterige omgeving zoals de douchekep. Als een patiënt met sterke verminderde weerstand douchet kunnen aerosolen met schimmelsporen vrijkomen en worden ingeademd en vervolgens een longinfectie veroorzaken. Mogelijk is dit een niet eerder herkende route van transmissie, en is de schimmel ons te slim af.

Daarmee lijkt de cirkel weer rond. De schimmel die zijn naam dankt aan de wij-waterkwast waarmee kerkgangers door besprenkeling met water gezegend werden is dezelfde schimmel waarmee we mogelijk onze patiënten infecteren met besmet water.

Toch wil ik dit deel van mijn voordracht niet in mineur afsluiten. Het duellum tussen schimmels en de mens heb ik denk ik voldoende duidelijk gemaakt. Is er ook dualitas? Een vruchtbare samenwerking tussen beiden? Jazeker. Producten van schimmels hebben gezorgd voor belangrijke vooruitgang in de behandeling van dezelfde patiëntengroep waarbij ze infecties veroorzaken. Veel gebruikte antibiotica zoals de penicillines en cephalosporines zijn afkomstig van schimmels, evenals een nieuwe klasse antischimmelmiddelen, de echinocandines. Tenslotte noem ik cyclosporine, een geneesmiddel dat essentieel is geweest voor de vooruitgang in de transplantatiegeneeskunde door afstotingsreacties te voorkomen. Dit middel werd in 1971 geïsoleerd uit de in de grond levende schimmel *Tolypocladium inflatum*.

## MENS, MICROBE EN MIDDEL

Uiteraard is de medische microbiologie veel breder dan de zojuist besproken schimmel-infecties alleen. Het is belangrijk dat we ons realiseren dat de mens als het ware omringd is met micro-organismen. Als microbioloog zou ik de mens definiëren als 'een verzameling van micro-organismen met hier en daar een humane cel'. Immers voor iedere humane cel bevindt zich op of in ons lichaam tien bacteriën, overeenkomend met meer dan een kilo van ons lichaamsgewicht. Daarnaast dragen we virussen levenslang bij ons zoals het herpes simplex virus, verwekker van de koortslip en het Epstein Barr virus, verwekker van de ziekte van Pfeiffer. Ongeveer de helft van ons is gekoloniseerd met gisten in de darm en zoals eerder aangegeven ademen we continu schimmelsporen in. Ook bevinden er zich parasieten in de darm of in weefsels. Meestal leven we in goede harmonie met deze micro-organismen die zelfs nuttig zijn voor ons. Deze nuttige samenwerking kan verstoord worden bij patiënten wanneer ze worden opgenomen in een ziekenhuis doordat de afweer van de patiënt wordt onderdrukt in het kader van hun behandeling, evenwichten worden verstoord door gebruik van antibiotica, en gebruik van infusen een toegangspoort veroorzaakt voor de micro-organismen. Er is dus een continue dreiging van infectie.

## ACADEMISCHE PATIËNTENZORG

De ontwikkelingen in de academische patiëntenzorg, de topreferente zorg, zullen leiden tot meer infectieproblemen. De patiënt verandert: indicaties voor medische behandelingen worden steeds verruimd. Intensieve zorg verbetert waardoor steeds zekere mensen in leven gehouden kunnen worden en steeds jongere neonaten. De indicaties om ingrijpende behandelingen te ondergaan zoals orgaantransplantatie of complexe chirurgie worden steeds verruimd. Met de vergrijzing zal het aantal mensen dat ernstige infectieuze complicaties krijgt toenemen.

Behalve een toename zullen ook de soorten verwekkers veranderen. In toenemende mate vinden we multipale infecties bij de patiënt met verminderde afweer, soms 2 of 3 infecties gelijktijdig. Deze infecties kunnen fulminant verlopen.

Daarnaast worden klassieke verschijnselen van infectie bij veel patiënten minder betrouwbaar. Koorts, altijd een symptoom dat we associëren met een infectie, kan afwezig zijn. Dit betekent dat we additionele diagnostische markers nodig hebben.

Ook de micro-organismen veranderen. De bacteriën blijken steeds weer in staat allerlei mechanismen in werking te kunnen stellen waardoor het antibioticum niet meer werkzaam is. Ook nieuwe micro-organismen, die voorheen geen of zelden infecties veroorzaakten, blijken in staat dit wel te kunnen bij de veranderende patiëntenpopulatie. Als derde veranderen ook de mogelijkheden voor antimicrobiële behandeling. Nieuwe geneesmiddelen komen beschikbaar zoals middelen die werkzaam zijn tegen virale infecties. Hiermee hebben we de klassieke driehoeksverhouding: patiënt, microbe en geneesmiddel en de daartussen bestaande interacties.

Wat zijn de gevolgen van deze veranderingen? Ten eerste wordt de noodzaak om een verwekker te identificeren steeds groter. De voorspelbaarheid van de verwekker wordt door bovengenoemde ontwikkelingen kleiner evenals de voorspelbaarheid van de gevoeligheid van het micro-organisme voor antimicrobiële therapie. Bepaalde patiëntengroepen worden zelfs alleen op basis van hun risico op infectie intensief gemonitord vanwege de onbetrouwbaarheid van de klinische verschijnselen, de kans op meerdere verwekkers en snel progressief verloop van een infectie. We dienen hier op in te spelen door innovatie van diagnostische bepalingen voor snelle diagnostiek en voor monitoring van respons op therapie. In Nederland wordt relatief weinig uitgegeven aan diagnostiek. Volgens het recent verschenen verslag van de EDMA (European Diagnostic Manufacturers Association)<sup>12</sup> werd in 2003 slechts 0,6 procent van het totale gezondheidszorgbudget besteed aan diagnostische testmaterialen en daarmee behoort Nederland, op het Verenigd Koninkrijk na, tot de laagste van Europa.

Toch hebben de laboratoria steeds meer moeite om hun begroting rond te krijgen. De vraag naar duurere diagnostiek neemt toe, maar de financiële compensatie daarvoor blijft achter. Er wordt gezocht naar vergroting van de efficiëntie door samenvoegen van diagnostische bepalingen en laboratoria. Het samenbrengen van de ondersteunende specialismen in één cluster COS biedt de mogelijkheid muren tussen afdelingen te slechten. Dit zal zeker een grotere efficiëntie tot gevolg hebben, maar het mag niet ten koste gaan van maatwerk en expertise. We moeten ervoor oppassen dat we ons zelf niet in de vingers snijden.

Bij onze zuiderburen, waar integratie van laboratoria een feit is, wordt ongeveer twee maal zoveel uitgegeven aan diagnostische materialen dan in Nederland.

De kosten van diagnostiek zeggen weinig over de kwaliteit en doelmatig gebruik ervan. De kosten van diagnostiek kunnen met goede diagnostische protocollen snel worden terugverdiend als daarmee dure geneesmiddelen rationeler ingezet kunnen worden. Een arts zal geneigd zijn een patiënt met verminderde afweer, die koorts blijft houden tijdens behandeling met breedspectrum antibiotica, te behandelen met een antischimmelmiddel voor een vermeende schimmelinfectie. Voor de kosten van een enkele dosis van één van de recent geregistreerde antischimmelmiddelen kan de volledige diagnostiek verricht worden om de aanwezigheid van de schimmel aan te tonen te weten: een CT-scan van de thorax, een bronchoscopie met bronchoalveolair lavage (longspoeling), schimmelkweek met microscopie en identificatie, 3 aspergillus antigeenbepalingen en een intercollegiaal consult.

Een tweede gevolg van topreferente zorg is de noodzaak van snelle diagnostiek. Vertraging wordt in de medische microbiologie gedeeltelijk veroorzaakt door de micro-organismen zelf. Sommige micro-organismen hebben weken nodig om te groeien ondanks het feit dat wij ze in het laboratorium zo goed mogelijk vertroetelen. Technische ontwikkelingen laten toe dat we sneller dan voorheen de verwekker van de infectie kunnen aantonen. In patiëntenmonsters kunnen we bestanddelen van het

micro-organisme, zogenaamde antigenen, aantonen. Hierdoor kunnen we snel vaststellen of de patiënt geïnfecteerd is door bijvoorbeeld de *Legionella* bacterie of door een virus zoals het RS-virus. Naast antigeendetectie maakt ook de moleculaire diagnostiek een stormachtige ontwikkeling door. Met essentiële input van moleculair biologen worden moleculair diagnostische methoden ontwikkeld waarmee we direct in patiënten-monsters genetisch materiaal van micro-organismen kunnen aantonen met een hoge gevoeligheid en specificiteit. De doorlooptijd van de diagnostiek wordt daarmee gereduceerd van dagen en weken tot minuten en uren.

De waarde van snelle diagnostiek wordt slechts dan optimaal benut als de resultaten ook snel beschikbaar zijn voor de behandelend arts en daarmee bijdragen aan de besluitvorming of de patiënt behandeld moet worden met een antibioticum. Tot op heden worden de voordelen van snelle diagnostiek onvoldoende benut. Het eerder genoemde rapport *Sneller, Beter* van TPG-topman Peter Bakker<sup>13</sup> stelt dat zorg georganiseerd dient te worden om de patiënt heen. Opvallend is dat in dit rapport weinig tot niets vermeld staat over de laboratoriumondersteuning. Het motto 'de patiënt centraal' is ook toepasbaar op de organisatie en logistiek van de laboratoria. Immers: behalve dat artsen veel tijd besteden aan het organiseren van diagnostische procedures en ingrepen, dient er soms gewacht te worden op de 'brief' met laboratoriumuitslagen.

In plaats van de patiënt centraal, staat in ons laboratorium veelal de logistiek en doelmatigheid centraal. Bijvoorbeeld moleculaire diagnostische bepalingen worden in ons laboratorium twee maal per week uitgevoerd omdat we dan voldoende volume hebben om efficiënt met de vaak dure reagentia om te gaan. De manager zal daar gelukkig mee zijn, maar we stellen hiermee niet de patiënt centraal. Het kan zijn dat de patiënt (en behandelend arts) vijf dagen moeten wachten op een uitslag, terwijl de eigenlijke test slechts enkele uren duurt. De patiënt centraal stellen betekent dat wij afspreken met de klant wanneer de brief bezorgd moet worden. Om dit te bereiken zullen we in overleg gaan met de poortspecialisten om te bezien of verandering van de logistiek en procedures in het laboratorium leidt tot winst voor de patiënt, dat wil zeggen eerder kunnen beginnen met gerichte therapie, minder noodzaak voor empirische therapie, eerder patiënten uit isolatie en wellicht eerder ontslag. Deze benadering is al gedeeltelijk gevolgd voor de afdeling bloedziekten waarbij de logistiek van bepaalde diagnostische bepalingen is aangepast waardoor de uitslagen sneller beschikbaar zijn en op het juiste moment, in dit geval voorafgaande aan multidisciplinaire besprekingen. De doelmatigheid en kwaliteit wordt hierdoor verhoogd in de patiëntenzorg en kan daarmee bijdragen tot verhoging van de productie aan de poort. Uiteraard moet dit afgewogen worden tegen mogelijk verlies van efficiëntie in het laboratorium. Met het nu beschikbare laboratorium-informatiesysteem als noodzakelijke ICT-ondersteuning, is het mogelijk samen met de poortspecialisten de productie van de laboratoria te sturen. Dus niet duelleren om financiën maar een 'dual commitment' aangaan om een efficiënte en kosteneffectieve diagnostische en consultatieve ondersteuning te bewerkstelligen.

Een derde gevolg van de toegenomen complexiteit van de infectieproblematiek is de noodzaak voor intercollegiale consultatie en multidisciplinair overleg. Het veld van de infectieziekten en medisch microbiologie is sterk gegroeid waardoor superspecialisatie op de deelgebieden bacteriologie, mycologie, virologie, parasitologie en infectiepreventie noodzakelijk is geworden. Hierdoor hebben infectiologen, kinderinfectediologen en microbiologen toegevoegde waarde voor de kliniek. Het is van groot belang dat deze expertise niet alleen gericht is op het micro-organisme maar eveneens op de klinische setting waarin de infecties ontstaan. Laboratoriumuitslagen dienen geïnterpreteerd te worden in de context van de onderliggende ziekte van de patiënt. Dit is de kern van het specialisme medische microbiologie.

Het NUCI is bij uitstek het platform waar afstemming kan plaatsvinden tussen de verschillende partners omtrent de mate en vorm van consultatie, dus wie zit op welk krukje en wanneer. Door differentiatie in expertise ontstaat als het ware een waaier waarin verschillende specialisten hun expertise inbrengen ten behoeve van de patiënt. In het model waarbij de patiënt centraal staat, dienen de consultants vroegtijdig in de keten betrokken te worden om te kunnen adviseren omtrent empirische therapie, noodzakelijke diagnostiek en specifieke behandeling van infectieziekten. Behalve samenwerking tussen de medische microbiologie en (kinder)infectiologie, dienen we de betrokkenheid van en samenwerking met de andere partners in het NUCI verder te intensiveren. Want het NUCI is veel breder dan de afdelingen waarvan 2 vertegenwoordigers vandaag het woord voeren. Vertegenwoordigers van de afdelingen hematologie, heelkunde, algemeen interne geneeskunde, intensive care, longziekten, kindergeneeskunde, klinische farmacologie, nucleaire geneeskunde, NIIH en public health maken deel uit van het algemene bestuur van het NUCI. Dit geeft een indicatie van de bandbreedte van infectieziekte problemen in het ziekenhuis, maar ook van de diversiteit van afdelingen die onderzoek doen op dit gebied.

#### ONDERZOEK

Over onderzoek is reeds veel gezegd. Behalve de eerder genoemde onderzoekslijnen malaria (prof. dr. R. Sauerwein) en schimmelinfecties, wordt er binnen onze afdeling onderzoek verricht op het gebied van infectiepreventie, waarvoor recentelijk de hoogleraar Andreas Voss is benoemd, en vindt er kwalitatief hoogstaand onderzoek plaats op het gebied van interactie tussen virussen en de gastheer cel door prof dr. J. Galama, dr. W. Melchers en dr. F. van Kuppeveld. Daarmee is een continuüm aanwezig van DNA-moleculair tot clinical trial. In de komende jaren is het aanbrenge(n)/kiezen van een focus binnen de gekozen vijf lijnen van het NUCI van groot belang alsmede het bereiken van synergisme tussen de verschillende partners van het NUCI. Dit komt ten goede aan kwaliteit en kritische massa. Vanuit onze afdeling zullen nieuwe initiatieven ontwikkeld worden in het verlengde van de genoemde onderzoekslijnen, ik denk daarbij bijvoorbeeld aan tuberculose-onderzoek in samenwerking met de afdelingen longziekten en inwendige geneeskunde.

## ONDERWIJS EN OPLEIDING

De opleiding van medisch specialisten is een van de kerntaken van een academisch ziekenhuis. Onze afdeling maakt zich, samen met het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis in Nijmegen en Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem, sterk voor een regionale opleiding tot arts-microbioloog. De hiervoor noodzakelijke aanpassing van de opleidingseisen is nu bijna door de beroepsvereniging geaccordeerd. De gezamenlijke opleiding zal de kwaliteit van de opleiding verhogen en opent mogelijkheden voor verdere samenwerking in de regio.

Naast de verbetering van de opleiding zullen we ons meer richten op studenten en specialisten in opleiding. Beste studenten, jullie hebben een uitstekende keus gemaakt door in Nijmegen geneeskunde te studeren. Straks staan jullie voor de keus welk medisch specialisme je wilt gaan uitoefenen. Die keuze wordt sterk bepaald door het imago van het specialisme. De medische microbiologie is als dienstverlenend specialisme te weinig zichtbaar in het huidige curriculum, terwijl jullie vandaag hebben kunnen horen hoe rijk de historie van het vak is en de vele uitdagingen die er nog liggen. Jullie kunnen in de komende jaren nieuwe onderwijsblokken verwachten vanuit het NUCI. Dit biedt jullie de mogelijkheid om in een vroege fase van de opleiding kennis maken met het palet van specialismen binnen de infectieziekten en biedt ons de mogelijkheid jullie vanaf het begin van de studie te betrekken bij ons vakgebied.

Ik heb u evenals mijn collega Kullberg getracht een overzicht te geven van de uitdagingen die er liggen binnen de infectieziekten op gebied van patiëntenzorg, opleiding, onderzoek en onderwijs en de meerwaarde van dualitas. Misschien duizelt het U enigszins: top-referente zorg, topcentra, toptalenten, toponderzoek. We hebben veel ambitie en dat is nodig om vooruit te komen in de wetenschap en in de behandeling van patiënten met infectieziekten. Micheli was misschien een toponderzoeker in zijn tijd, maar terugkijkend was hij ook een product van zijn tijd, blijkend bijvoorbeeld uit de naamgeving van de schimmel aspergillus. Enige bescheidenheid en relativering zijn daarom, ook voor ons, op zijn plaats. Zoals bij een glas-in-lood raam, zijn het vakmanschap en de schoonheid pas in volle glorie zichtbaar als het licht erop schijnt.

## DANKWOORD

Geachte leden van het stichtingsbestuur, het College van Bestuur en Raad van Bestuur van het UMC St Radboud, ik ben u dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen. De Raad van Bestuur van het UMC St Radboud dank ik tevens voor de prioriteit die u gegeven hebt aan infectieziekten als aandachtsgebied.

Aan mijn professionele ontwikkeling hebben een aantal mensen belangrijke bijdragen geleverd die ik veel dank verschuldigd ben. De zeergeleerde Jacques Meis heeft bij mij, eerst als arts-assistent en later als collega, de interesse gewekt voor de problematiek van infecties door schimmels en voor het uitoefenen van de medische microbiologie in

een academische setting. Dank daarvoor. De hooggeleerde Ben de Pauw, hoogleraar supportieve care, ben ik dankbaar voor de prettige en vruchtbare samenwerking in de afgelopen jaren, de steun bij de internationale profilering van Nijmegen als kenniscentrum voor schimmelinfecties en voor de wijze van presenteren waardoor zelfs het moeilijke eenvoudig werd gemaakt. Ook de zeergeleerde Peter Donnelly en bijna zeergeleerde Nicole Blijlevens dank ik voor het naadloos voorzetten van de prettige samenwerking.

De hooggeleerde Jos van der Meer en weledigeleerde Chris Zedlitz. Jullie zijn de 'founding fathers' van het NUCI. Jullie hebben de weg gebaad voor Bart Jan en ondergetekende om vorm en inhoud te geven aan dit topcentrum. Veel dank daarvoor. Chris, ik ben je ook dankbaar voor de wijze waarop jij onze afdeling door een moeilijke fase heen hebt geholpen en voor je bereidheid om ook daarna zonodig een aapje op je schouder te nemen.

Medewerkers van de afdeling medische microbiologie. Dit jaar bestaat onze afdeling 50 jaar. De geschiedenis was soms een roerige. Met mijn aanstelling als afdelingshoofd in 2002 zijn we aan een nieuw hoofdstuk begonnen. Ik dank de stafleden van onze afdeling voor de in mij gestelde vertrouwen en de bereidheid om met elkaar de afdeling verder te ontwikkelen.

Ondanks de continu veranderende omgeving zijn we steeds in staat geweest microbiologische diagnostiek en consultatie te verrichten, wetenschappelijk onderzoek te verrichten, studenten te onderwijzen en microbiologen op te leiden. Dit kon door de inzet van analisten in de patiëntenzorg, de administratie, de spoelkeuken, media-bereiding, secretariaat, medewerkers kwaliteitszorg, ICT-ondersteuners, hygiënisten, research analisten, promovendi, arts-assistenten, studenten en stagiaires, analisten van het ICLAS, en beheer. Het past op een dag als deze jullie allen hiervoor hartelijk te danken.

Hooggeleerde Kullberg, beste Bart Jan. Ik hoop dat ik de stoel die we vandaag delen niet te vochtig heb achtergelaten. De leerstoelen die we hebben suggereren dat we leren. Ik denk dat dat de houding moet zijn voor de verdere samenwerking: leren van elkaar en leren van het verleden. De samenwerking zie ik met veel vertrouwen tegemoet. Ook de andere stafleden van infectieziekten en overige partners in het NUCI dank ik voor de prettige samenwerking in de afgelopen jaren.

Ik ben zeer verheugd dat zowel mijn ouders en schoonouders vandaag dit belangrijke moment in mijn leven en dat van ons gezin mee kunnen maken. Jullie hebben de toon gezet voor ons leven, perspectief geboden en ons altijd onvoorwaardelijk gesteund. Zeer veel dank daarvoor, ik waardeer dat zeer.

Lukas, Emma en Beatrice. Het zit er bijna op. Ik ben heel blij dat jullie erbij zijn vandaag en zo lang stil hebben kunnen zitten. Voordat pappa professor werd kenden jullie er al één, namelijk professor Zonnebloem. Wellicht hadden jullie stiekem gehoopt dat hij vandaag hier zou zijn. Ik weet dat jullie zich soms zorgen maken of ik wel sterk genoeg ben om de explosies op te vangen. Ook zie ik soms die verwachtende blik als ik thuis kom of ik mijn eerste uitvinding bij me heb. Ik geniet van jullie betrokkenheid en ben blij dat jullie nu hebben kunnen zien hoe ik er overdag bijloop.

Elizabeth. Van de hele oratie was dit het moeilijkste stukje om te schrijven. Het is namelijk onmogelijk om in dertig seconden mijn waardering en dank uit te spreken voor je liefde, betrokkenheid, zorg en toewijding, zonder dat ik je daarbij tekort doe. Je hebt negen jaar geleden een duel uitgevochten en we beginnen nu te geloven dat je er als overwinnaar uit bent gekomen. Ik ben daar onuitsprekelijk gelukkig mee. Ook al noem ik je als laatste je bent en blijft voor mij nummer 1.

*Ik heb gezegd.*

#### REFERENTIES

1. Micheli P.A. *Nova plantarum genera juxta Tournefortii methodum disposita*. Florence, 1729.
2. Renon L. *Recherches cliniques et experimentales sur la pseudotuberculose aspergillaire*. These Paris, no. 89, 1893.
3. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. *Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients*. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49:147-73.
4. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, Martin PJ, Storb RF, Marr KA. *Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning*. *Blood*. 2003;102:827-33.
5. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. *Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital*. *J Infect*. 1996;33:23-32.
6. Telegraaf 24 juni 2004.
7. <http://www.wrongdiagnosis.com/t/tuberculosis/prevalence.htm>.
8. [http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/).
9. Per 30 juli 2004; <http://www.cjd.ed.ac.uk>.
10. Warris A, Gaustad P, Meis JF, Voss A, Verweij PE, Abrahamsen TG. *Recovery of filamentous fungi from water in a paediatric bone marrow transplantation unit*. *J Hosp Infect*. 2001;47:143-8.
11. Warris A, Klaassen CH, Meis JF, De Ruiter MT, De Valk HA, Abrahamsen TG, Gaustad P, Verweij PE. *Molecular epidemiology of Aspergillus fumigatus isolates recovered from water, air, and patients shows two clusters of genetically distinct strains*. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4101-6.
12. EDMA IVD market estimates 2003.
13. Bakker P. *Het kan echt: betere zorg voor minder geld. Sneller Beter - De logistiek in de zorg*. Eindrapportage TPG, 7 juni 2004