

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/19544>

Please be advised that this information was generated on 2020-11-24 and may be subject to change.

# Infectieziekten en Medische Microbiologie: in medio virtus?

INAUGURELE REDE DOOR DR. B.J. KULLBERG

INFECTIEZIEKTEN EN MEDISCHE MICROBIOLOGIE: IN MEDIO VIRTUS?

## **Infectieziekten en Medische Microbiologie: in medio virtus?**

3

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Interne Geneeskunde, in het bijzonder de Infectieziekten, aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud op 3 september 2004*

**door dr. B.J. Kullberg**

*Meneer de rector magnificus, meneer de voorzitter van het College van Bestuur,  
Dames en heren,*

Mijn eerste opleider, Dr Han Roos, liep op vrijdagochtend visite. Met enkele nadrukkelijk geformuleerde en goedgerichte vragen aan de patiënt placht hij dan de cruciale informatie los te krijgen die tot dat moment onopgemerkt was gebeven, om zo niet zelden uit een diagnostische impasse te komen. Speciaal voor dat doel droeg de hoofdzuster op vrijdag tijdens de visite een krukje mee, dat naast het bed gezet werd voor dokter Roos, wanneer hij zijn anamnestiche expertise zou inzetten.

Recent, ruim twintig jaar later, hoorde ik één van de door mij opgeleide stafleden de internist in opleiding terugsturen naar een patiënte, met de opdracht een betere anamnese af te nemen naar de mogelijke oorzaken van haar holtevormende longafwijkingen. De patiënte bleek op vakantie in Amerika grotten met vleermuizen te hebben bezocht, een detail dat voor eerdere artsen onopgemerkt was gebeven, en de diagnose histoplasmose, een zeldzame schimmelinfectie die in Nederland niet voorkomt, kon kort daarna worden bevestigd met gericht onderzoek naar het antigeen van de schimmel en een speciale kweek.

Het beeld van het krukje naast het bed bevat alle ingrediënten voor een inaugurele rede: de kunst van de anamnese die vaak meer relevante gegevens oplevert dan veel kostbaar diagnostisch onderzoek; de waarde van een specialistische vervolgopleiding door experts; de verbetering van de kwaliteit door extra aandacht voor de patiënt van de ervaren consulent op een krukje naast het bed, in plaats van een telefonisch advies; en de uitdaging om tot een precieze diagnose te komen, in plaats van het receptenblok te trekken en op goed geluk antibiotica voor te schrijven, die in dit geval niet geholpen zouden hebben.

Het is dus geen toeval dat het thema van vanmiddag niet de leunstoel van de kamergeleerde is, noch de Bank van de vrijgevestigde specialist, maar het krukje naast het bed van de patiënt.

Op dit historische moment, waarop de eerste leeropdracht officieel aanvaard wordt aan de nieuwe Radboud Universiteit Nijmegen, vraagt u zich wellicht af of die nieuwe naam Radboud niet juist is gekozen vanwege de toonaangevende rol van Nijmegen op het gebied van infectieziekten. Immers, de dichter en wetenschapper Sint Radboud, in het jaar 899 benoemd tot bisschop van Utrecht, had daar te kampen met een bezetting door de Noormannen. Met behulp van een vervloeking zond hij een epidemie naar de belegeraars, waaraan de indringers ten onder gingen. Helaas heeft het spoorwerk van Dr Vincent Hunink aan onze universiteit geen aanwijzingen gevonden aan de hand waarvan we de verwekker van die epidemie alsnog kunnen achterhalen.

In de recentere geschiedenis heeft de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud de wijsheid en visie gehad om infectieziekten te identi-

6

ficeren als onderwerp van één van de vier topcentra aan het UMC. Die keuze is enerzijds gestoeld op de sterke Nijmeegse onderzoekstraditie en toonaangevende positie in de infectieziekten, dank zij personen als Van der Meer, De Pauw en Sauerwein, en anderzijds op het weer toenemend belang van infectieziekten in de wereld.

Dit topcentrum, het Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten (NUCI) bundelt alle activiteiten op het gebied van infectieziekten, op de drie klassieke academische werkterreinen, kennisontwikkeling (onderzoek), kennisoverdracht (onderwijs) en kennisoepassing (patiëntenzorg). Het NUCI vervult nationaal en internationaal een voortrekkersrol op het gebied van infectieziekten en vormt zo één van de speerpunten van het UMC St Radboud.

Het Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten heeft vijf thema's geïdentificeerd waarop zijn activiteiten zich concentreren (zie figuur); alle vijf zullen vandaag kort aan de orde komen.



**NUCI Onderzoeksthema's**

- NUCI 1 - Pathogenesis and inflammatory response
- NUCI 2 - Invasive mycoses
- NUCI 3 - Compromised host
- NUCI 4 - Infection epidemiology and control
- NUCI 5 - Poverty-related infections

#### NUCI 5 - POVERTY-RELATED INFECTIONS

Eén van die thema's is het gebied van poverty-related infections, armoede-gerelateerde infecties in ontwikkelingslanden. Het UMC St Radboud heeft een lange traditie op het gebied van de tropische geneeskunde en international health. Een belangrijk deel daarvan werd uitgevoerd in het Nijmegen Institute for International Health (NIIH), door ondermeer de collegae Van Asten, Barten, Dolmans en Keuter. Maar er zijn vele andere, pluriforme activiteiten op dit terrein en er bestaat samenwerking met een groot aantal landen. Om die activiteiten te bundelen en te versterken, heeft het NUCI het initiatief genomen alle activiteiten op gebied van international health samen te brengen binnen in één centrum met een gecoördineerde beleidsvisie: NUCI-International Health, het nieuwe gezicht van het Nijmegen Institute for International Health. Hiermee wordt de

7

internationale medische activiteit van het UMC St Radboud gefocused op één duidelijk omschreven aandachtsgebied, de tropische infectieziekten, in het bijzonder de poverty-related diseases malaria, tuberculose en aids, en de daaraan gerelateerde gezondheidsproblematiek. Dat is belangrijk, nu internationaal infectieziekten opnieuw onder de aandacht zijn gekomen als een belangrijke rem op economische ontwikkeling van vele derdewereldlanden. Deze bundeling van expertise in NUCI-International Health is gericht op intensieve, langdurige samenwerking van de verschillende afdelingen binnen het UMC St Radboud met een beperkt aantal buitenlandse instituten, zodat de kritische massa wordt vergroot. Deze bundeling en versterking heeft inmiddels geleid tot de toekenning van de coördinatiefunctie van het door NWO-WOTRO ingestelde internationale researchcentrum Poverty Related Infection-Oriented Research (PRIOR), onder leiding van collega Dr. André van der Ven.

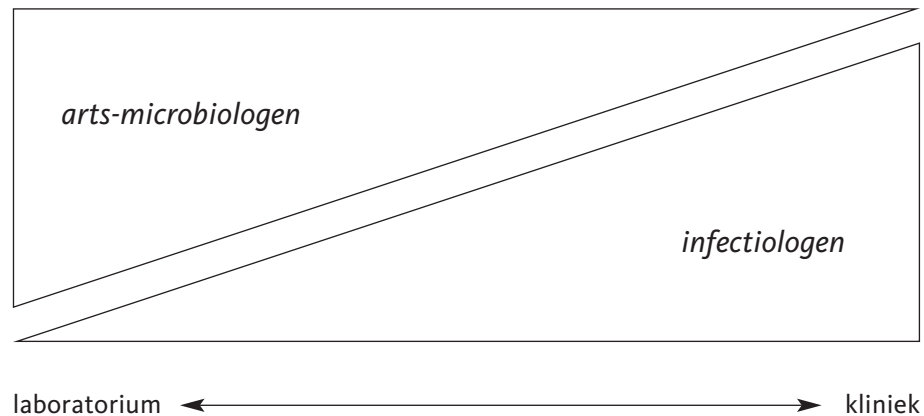
#### NUCI 3 - COMPROMISED HOST

Een ander thema van het Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten is dat van de immuungecompromitteerde patiënt. De dreiging van infectieziekten is de afgelopen decennia toegenomen, en dat is ten dele – hoe gek het misschien ook klinkt – toe te schrijven aan de medische vooruitgang. Hierbij gaat het in de westerse wereld vooral om de infectieuze complicaties van geavanceerde geneeskunde, zoals beenmerg- en orgaantransplantaties, traumatologie, oncologie en intensive care. Steeds ingewikkelder behandelingen gaan soms gepaard met infecties als complicatie, door tijdelijke onderdrukking van het afweersysteem. In de oratie van collega Verweij wordt hier in meer detail aandacht aan besteed. Deze ontwikkeling betekent dat in de ziekenhuizen steeds meer en geavanceerdere specialistische kennis nodig is om zulke complicaties op te vangen. Hier wordt bij uitstek het synergisme tussen de arts-microbioloog en de internist-infectioloog duidelijk.

#### IN MEDIO VIRTUS?

Waarom eigenlijk twee specialisten binnen één vakgebied? In het begin van mijn voordracht heb ik u laten zien wat de meerwaarde is van de klinisch ervaren consultant op een krukje naast het bed. Het duale model, zoals dat in ons topcentrum werkt en dat mijns inziens voorbeeld moet staan voor een landelijke ontwikkeling, gaat uit van arts-microbioloog en infectiologen die samen in één afdeling of expertisecentrum werken. Een dergelijke afdeling profiteert optimaal van de verschillende expertise van de betrokkenen.

De verdeling van klinische en paraklinische taken tussen de beide specialismen is daarbij niet dwingend en het vakgebied dient eerder als een continuüm gezien te worden dan als twee afzonderlijke entiteiten, waarbij iedere medewerker zich naar behoefte, persoonlijke voorkeur en talent profileert op een plaats in het spectrum tussen de twee uitersten van laboratorium en kliniek (zie figuur).



Uiterst links staat degene die door de één misschien een nerd genoemd zou worden, maar door de ander met recht een topwetenschapper. De arts-microbioloog die excelleert in de moleculaire biologie, die zich thuisvoelt in het laboratorium, en die patiëntenzorg maar een lastige bijzaak vindt. Via het spectrum van de meer praktijkgerichte diagnosticus en de klinische consulent aan de telefoon komen we aan het andere einde van het spectrum bij de arts-microbioloog die zijn consulterende rol vindt in de kliniek, en dan bij voorkeur niet in de artsenkamer maar werkelijk aan het ziekbed.

Andersom omvat het spectrum van infectiologen aan de uiterste rechterzijde de clinicus die geen idee heeft of *Brucella* Gram-positief of negatief is, maar wel de gedreven en invoelend begeleider is van zijn chronisch zieke aids-patiënten. Via de microbiologisch goed onderlegde clinicus komen we uiterst links in het spectrum de infectiologen tegen die in het laboratorium een volwaardige gesprekspartner zijn, maar die niet extra gelukkig worden van een hele dag op de polikliniek.

Juist dit spectrum van specialisten binnen één centrum vormt een team dat het hele veld van de infectieziekten bestrijkt. Dat daarbij in één team een meer basaal geïnteresseerde infectioloog verder naar links op de schaal zit dan een klinisch gedreven arts-microbioloog, doet niet ter zake. Sterker nog, dat illustreert bij uitstek dat individueel talent en interesse de beste basis vormen voor een optimale ontplooiing en satisfactie in het werk. De voortreffelijkheid (virtus) ligt hier dus niet in het midden (in medio), maar juist in de uitersten.

Dit model, waarbij ieder zich inzet daar waar zijn talent optimaal wordt benut, is uiteraard breder toepasbaar dan alleen in de medische microbiologie en infectiologie. Ook binnen de interne geneeskunde, bij uitstek een specialisme met vele deelgebieden, zijn de talenten en interessegebieden gelukkig gespreid.

Laat mij u twee academische ziekenhuizen schetsen. Het eerste staat bij buitenstaanders bekend om zijn harde interne verhoudingen. De internist in opleiding die een patiënt met een schildklierandoening ziet, krijgt er genadeloos van langs als hij de lokale, internationaal vermaarde schildklierexpert niet informeert en raadpleegt over de patiënt. Maar doet hij dat wel, dan is hij in een half uur weer bijgepraat over het laatste internationale nieuws op schildkliergebied, en wordt de patiënt volgens die nieuwste inzichten behandeld. Zo profiteren alle drie de betrokkenen: assistent, expert, en vooral patiënt.

Het tweede ziekenhuis afficheert zichzelf graag als gemoedelijk. Hier hoeven wij niet zo nodig onze collega's op de vingers te kijken. Sterker nog, het is een blamage om hulp te moeten vragen bij een moeilijke patiënt. Zo behandelt de internist in opleiding zijn patiënt met een schildklierandoening zelf wel, met behulp van zijn oude collegedictaat, en hij hoort er trots op te zijn dat hij de expert met diens nieuwlichterij buiten de deur heeft gehouden. Eergevoel wint het hier van leergierigheid en innovatie. Zo zijn onder het mom van gemoedelijkheid de muren tussen de afdelingen hoger dan ooit tevoren en de patiënt die aan de verkeerde kant van de muur terecht is gekomen krijgt basiszorg in plaats van academische topzorg.

Dames en heren, het spreekt vanzelf dat beide voorbeelden fictief zijn; dit soort dingen komt natuurlijk niet in Nederland voor. De geschetste situaties lijken meer op verhalen uit de mythologie, want het probleem is al duizenden jaren oud. Toen de Griekse held Theseus in dienst kwam van het Universitair Medisch Centrum Eleusis op Attika, waar professor Prokrustes de leiding had, vond hij in dat ziekenhuis slechts één bed. Het bed had precies de juiste maat voor iedere patiënt. Wat er niet bijgezegd werd, is dat daartoe de patiënt die te lang was voor het bed werd afgezaagd, en wie te kort was, werd opgerekt. Een buitengewoon efficiënt model, dat moderne ziekenhuismanagers moet aanspreken en dat de minister waarschijnlijk graag door de kamer zou loodsen onder de pakkende term *Zorg op Maat*.

Het moderne UMC heeft vele bedden, waar de inzet en stimulering van een breed scala van talenten de waarborg biedt voor topzorg op ieder gebied. Die synergie gaat bovendien samen met maximale zelfontplooiing en arbeidssatisfactie van de medewerkers. Hoewel beide legenden, die van de schildklier en van Prokrustes, geheel aan de fantasie ontsproten zijn, moge de les duidelijk zijn: vooruitgang is alleen te boeken door benutten van de diversiteit aan talenten. Opnieuw geldt hier dat de voortreffelijkheid (de virtus) niet bij de middelmaat ligt.

Een dergelijke omgeving is alleen te creëren door het vroegtijdig opsporen en koesteren van talenten. Een voorbeeld daarvan laat ik u zien aan de hand van twee andere aandachtsgebieden van het Nijmeegs Universitair Centrum voor Infectieziekten, dat van fundamenteel onderzoek naar het aangeboren afweersysteem en dat van invasieve, vaak levensbedreigende schimmelinfecties.

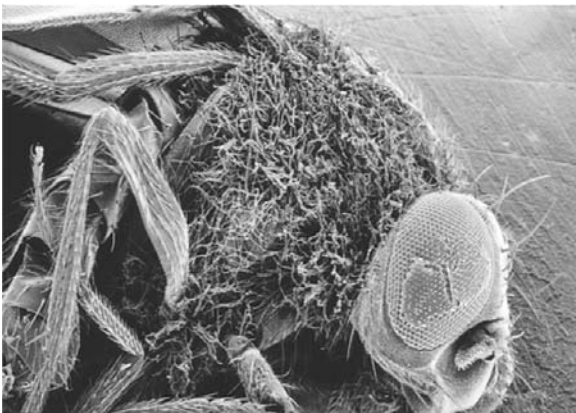
## NUCI 1 - PATHOGENESIS AND INFLAMMATORY RESPONSE

## NUCI 2 - INVASIVE MYCOSES

Terwijl voor veel mensen de schimmelsoort *Candida* slechts een lastige bewoner is van de nagels, de huid of de slijmvliezen, kan *Candida* species bij bepaalde patiëntengroepen in het ziekenhuis een dodelijke veroorzaker van sepsis zijn; *Candida* staat in de Verenigde Staten zelfs in de top vier van verwekkers bij sepsis, en is wereldwijd het micro-organisme met de hoogste sterfte wanneer het eenmaal in de bloedbaan zit. Terecht richt de aandacht in het NUCI zich daarom op het voorkómen van invasieve schimmelinfecties, onder leiding van professor Andreas Voss, het vroegtijdig opsporen daarvan, het terrein van professor Paul Verweij, en de aanpak bij patiënten met beenmergtransplantaties, door de groep van professor Ben de Pauw. Bovenal doen wij in het NUCI onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen tegen invasieve schimmelinfecties, zoals recent met onze wereldwijde studie naar voriconazol, en naar de rol van het afweersysteem tegen dergelijke infecties. Immers, alleen door het functioneren en het falen van de afweer te begrijpen, is het mogelijk ons beter te wapenen tegen zulke bedreigende infecties.

In dat onderzoek is collega Mihai Netea een centrale rol gaan spelen. Na het openen van de grenzen kwam hij destijds in de vakanties als medisch student uit Roemenië naar Nijmegen, om later hier cum laude te promoveren, de opleiding tot internist en infectioloog te volgen, en intussen richting te geven aan het wetenschappelijk onderzoek, eerder deze week bekroond met een prestigieuze Vidi-subsidie. Eén van de meest cruciale ontdekkingen die wij de afgelopen jaren deden is de rol van Toll-like receptoren in de afweer tegen schimmelinfecties.

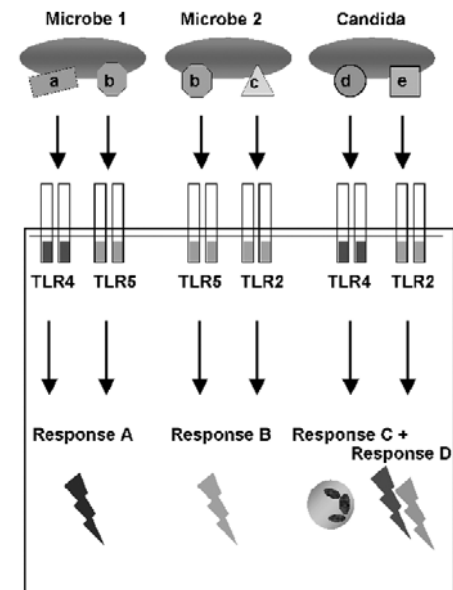
Oorspronkelijk werd Toll als signaalstof voor de afweer ontdekt bij het fruitvliegje, en kunstmatig uitschakelen van Toll leidt er toe dat de vlieg in de natuur binnen de kortste keren wordt overgroeid door schimmels; hier te zien als een net van *Aspergillus*-draden, die een verstikkende winterjas vormen.



Wij weten nu dat de Toll-like receptoren ook bij de mens wellicht de belangrijkste oppervlaktemoleculen zijn om het binnendringen van infecties te detecteren. In ons onderzoek beschreef Mihai Netea niet alleen als eerste dat de Toll-like receptoren, of TLRs, ook een rol spelen bij schimmelinfecties van de mens, maar hij droeg ook bij aan een drietal elementaire ontdekkingen.

Aangenomen werd dat de verschillende TLRs van de mens (er zijn er inmiddels tien beschreven), als ze indringers detecteren, alle tot dezelfde afweerreactie leiden. Maar uit het onderzoek van Mihai en anderen werd duidelijk dat de verschillende TLRs, afzonderlijk of in specifieke combinaties, verschillende functies van het immuunsysteem activeren. Zo leidt herkenning van het binnendringen van *Candida* door TLR2 tot het produceren van een groep van activerende moleculen, cytokinen, en herkenning door TLR4 tot het aantrekken van leukocyten om de infectie op te ruimen.

Op die manier kan een relatief klein arsenaal aan receptoren, door combinaties te vormen, een groot aantal verschillende indringers herkennen en van elkaar onderscheiden (iedere bacterie past op een verschillende combinatie van receptoren, als een sleutel in een slot), en anderzijds een grote diversiteit aan effecten teweeg brengen, specifiek gericht op iedere herkende verwekker, door aan het afweersysteem een specifieke combinatie van codes af te geven. Dit combineren van een zeer beperkt aantal bouwstenen tot een veelheid aan pluriforme signalen doet enigszins denken aan het vernuft achter de genetische code.





Een belangrijke ontdekking van Mihai was dat micro-organismen dit verdedigingssysteem kunnen ondermijnen wanneer zij de gastheer, de mens, binnendringen. Zo kan de schimmel *Aspergillus* (de winterjas van de fruitvlieg), door uit te groeien in de vorm van schimmeldraden (de harige jas), zich vermommen zodat hij niet meer herkend wordt door de afweerreceptor TLR4, maar alleen nog door het minder effectieve TLR2.

*Candida* kan in die misleiding van de gastheer nog een stap verder gaan, door bij herkenning via TLR2 juist de stof interleukine 10 te stimuleren en IFN $\gamma$  te remmen, een zogenaamd Thelper 2 profiel, dat de afweer tegen dit soort infecties onderdrukt in plaats van activeert. Juist door zich te laten herkennen misleidt de indringer dus het systeem, en verzwakt hij de afweer, in plaats van die te activeren. Dat is dus heel geraffineerd: niet stiekem binnensluipen als spion en onopgemerkt blijven, maar je juist laten herkennen en daarmee het systeem van binnenuit ontwrichten.

Dit bracht ons tot een tweede belangrijk nieuw inzicht, namelijk dat het stimuleren van een bepaalde combinatie van Toll-like receptors, de juiste code, bepaalt of er een gunstige Th1 dan wel een ongunstige, ziekmakende, Th2 respons ontstaat en, belangrijker nog, dat voor het sturen van die respons een andere groep lymfocyten ingezet wordt, de T-regulatorische cellen. Dit zijn cellen die tot nu toe gedacht werden alleen een rol te spelen bij de verworven, specifieke afweer, zoals pas verkregen wordt door bijvoorbeeld vaccinatie.

Een derde cruciale ontdekking is dat de werking van dit soort afweerreceptoren door genetische invloeden tussen mensen onderling kan verschillen, en wij vonden dat de genetische opmaak van de receptor TLR4 ten dele bepaalt wie wel en wie niet een *Candida*-sepsis zal krijgen in het ziekenhuis. Het is opvallend dat mensen met de genetische aanleg voor een heftige ontstekingsreactie juist in het voordeel zijn, zoals ook door Westendorp en Van Dissel was beschreven voor andere vormen van sepsis. En dat terwijl in de wereld van de intensive care juist geprobeerd wordt die sterke ontstekingsreactie te onderdrukken, omdat die verantwoordelijk geacht werd voor sepsis. Het model van Netea verklaart deze ogenschijnlijke paradox door duidelijk te maken dat de ontstekingsreactie juist in de vroegste fase van sepsis tekortschiet, en dat zal betekenen dat juist stimulatie van deze ontstekingsmediatoren, in plaats van onderdrukking, in de toekomst een belangrijker rol zal krijgen. Dit voorbeeld onderstreept hoe belangrijk het is te investeren in basaal onderzoek en zindelijk denken, voordat miljoenen uitgegeven worden aan klinische studies en behandelingen, die gedoemd zijn te mislukken of zelfs averechts werken.

Dus (i) oppervlaktereceptoren herkennen door combinaties te vormen specifieke indringers, (ii) ze geven speciaal op die indringers toegesneden afweersignalen af, (iii) op het nivo van de combinatie van TLRs blijkt de bron te liggen van de al langer bekende sturing van afweer in gunstige of juist ongunstige richting, de Thelper 1/Thelper2 balans, (iv) daarbij worden T-lymfocyten gebruikt die we alleen kenden van de

verworven immuniteit, en (v) het micro-organisme, de schimmel, kan door vermommingen dit systeem de verkeerde kant op sturen.

Dit soort ontdekkingen betekent dat de zogenaamde aspecifieke afweer tegen infecties helemaal niet aspecifiek is, en dat die aspecifieke of innate immuniteit en dat wat we verworven, specifieke immuniteit noemen in werkelijkheid zeer nauw met elkaar verweven zijn. Zo wordt de hele immunologie, die in het beschrijvende denken van de mens voor het gemak was opgedeeld in afzonderlijke gebieden, een ondeelbaar en geraffineerd netwerk.

#### OPLEIDING

Dames en heren studenten en specialisten in opleiding. Hoe maak je zo'n carrière van zomerstudent tot specialist, toponderzoeker, en winnaar van internationale onderzoeksprijzen?

In de eerste plaats is er de keus van universiteit. De discussie over het al dan niet instellen van topuniversiteiten in Nederland is deze week weer opgelaaid. Maar die discussie wordt op dit moment vooral gevoerd met defensieve argumenten, die gebaseerd zijn op de angst om een daluniversiteit genoemd te worden. Bovendien wordt de kern van de zaak vertroebeld door discussies over selectie aan de poort of hoogte van collegegeld. Het is een oude marketingtruc om kwaliteit en exclusiviteit te suggereren door beperking van de oplage of verhogen van de prijs, ongeacht de inhoud. Dat doen boekenclubs en modieuze kledinglabels, maar de Radboud Universiteit hoeft daar niet aan mee te doen. Echte kwaliteit moet van binnenuit zichtbaar worden. Daarom is het verheugend dat de visitatie van de Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten de opleiding Geneeskunde in Nijmegen met de beste punten beoordeelde. Eerder al scoorden de andere twee opleidingen van het UMC St Radboud het hoogst in Nederland, Biomedische Wetenschappen en Tandheelkunde. Eén UMC, drie opleidingen als beste beoordeeld door vakgenoten. Oordeelt u zelf maar over die topuniversiteiten.

Zo'n inhoudelijke visitatie van het onderwijs is een heel andere manier van meten dan de scoring van de wetenschappelijke citaties van de UMC's, waarover u gisteren in de krant heeft gelezen, het zogenaamde Rapport Van Raan. Belangrijkste uit dat rapport is de indrukwekkende prestatie van de acht Nederlandse UMC's (de academische ziekenhuizen), die samen goed zijn voor één derde van al het wetenschappelijke onderzoek in Nederland, één derde van het hele veld, van Sanskriet tot Natuurkunde, en die bovendien internationaal allemaal kwalitatief ver boven het gemiddelde scoren. We maken in Nederland dus geen Lada's, zelfs geen Volkswagens; de UMC's maken alleen Bentleys, Volvo's en Mercedessen. Wat u helaas morgen in de wetenschapbijlagen niet zult lezen, is het verschil in prijs tussen de producenten. Ik voorspel u dat u zult lezen waar de Bentleys gemaakt worden en dat Volvo's en Mercedessen dus ver onder de maat zijn. Maar tegen welke prijs? Als je er in een UMC maar genoeg geld instopt en heel veel

handwerkslieden in dienst neemt, kan je Bentleys maken, maar of de klant (de belastingbetaler in dit geval) dan meer waar voor z'n geld krijgt dan voor een Volvo of Mercedes die een kwart daarvan kost, is nog maar de vraag.

Ook hier ligt de waarheid niet in de gemiddelde score. En inderdaad – dat verwacht u natuurlijk hier te horen – op het gebied van immunologie, dat is de categorie waarin het infectie- en afweeronderzoek wordt ingedeeld, scoort Nijmegen vlak na Utrecht het hoogst; een bevestiging voor het instellen van onze onderzoeksinstituten als NCMLS en NUCI.

Topuniversiteiten, differentiëren en excelleren in Nederland: ja. Maar dan in kwaliteitsopleidingen en in topcentra, liever dan één, zichzelf als exclusief afficherende universiteit aan te wijzen, die het marketingprincipe hanteert dat wat als moeilijk toegankelijk, duur of schaars geadverteerd wordt, vanzelf ook goed gaat lijken. Het unieke wetenschappelijke jaarverslag van de Radboud Universiteit laat zien dat de Nijmeegse keus voor profileren in een aantal topcentra een zeer succesvolle is en toont opnieuw dat ook hier geldt dat de voortreffelijkheid niet bij de middelmaat ligt.

Dat betekent wel, dames en heren studenten en specialisten in opleiding, dat wij onderweg hoge eisen aan u stellen. Het aantal wetenschappelijke publicaties per jaar groeit exponentieel. Zelfs over een oeroude ziekte als tuberculose: 1700 nieuwe wetenschappelijke publicaties in het jaar 1985, via 2900 in 1995 naar bijna 4000 nieuwe publicaties in het jaar 2003: meer dan een verdubbeling van de hoeveelheid nieuwe kennis per jaar. Daarom neemt ook de capaciteit van onze hard disks per jaar exponentieel toe. Maar helaas neemt ons brein maar een heel klein beetje toe tijdens het ouder worden. Dat leidt dus tot een structureel en bijna onoplosbaar probleem, dat een nieuwe attitude vereist.

De nieuwe dokter houdt niet op met leren na zes jaar, zij kan niet meer de generalist zijn, die alles kan en niets hoeft bij te leren. Ook stellen patiënten andere eisen. Globaal vertrouwen is steeds minder de basis om voor een bepaalde arts of een bepaald ziekenhuis te kiezen. De patiënt vraagt om deskundigheid voor zijn specifieke probleem. De nieuwe dokter is dus iemand die zijn te krappe harddisk voortdurend ververs, die de door internet geïnformeerde patiënt kan bijhouden en die zorg op maat levert, soms generalistisch en soms specialistisch. In combinatie met de toegenomen kennis en kunde kan dit alleen, als we differentiëren. Dat geldt voor huisartsenpraktijken waarin differentiatie in kennis en kunde optreedt; dat geldt ook binnen een specialisme. In plaats van encyclopedische maar tekortschietende kennis komt er een waaier van kennis en kunde in de groep, die bovendien onderhouden moet worden. Dat vereist het aanleren van blijvende nieuwsgierigheid. En dat heeft ook consequenties voor de opleiding. In de interne geneeskunde is deze richting ingezet met de differentiatie in aandachtsgebieden binnen de opleiding, waaronder die in de infectieziekten.

#### DE LEVERTRAAN-ORGANISATIE

Naast die nieuwe dokter is er gelukkig ook een nieuwe patiënt, die een efficiënte, patiëntgerichte ziekenhuisorganisatie verwacht. Dokters beseffen niet dat de huidige organisatie is opgebouwd uit historisch gegroeide processen, waarin het systeem, en niet de patiënt centraal staat. Waarom mag de patiënt, die in spanning zit, pas over drie weken terugkomen voor de uitslag; waarom is er vier weken wachttijd voor een CT-scan; waarom doen we achter elkaar wat ook tegelijk kan? Waarom weten we niet tevoren welke onderzoeken op welke dag zullen worden verricht als we een patiënt daarvoor opnemen, en waarom weten we niet wanneer de opgenomen patiënt weer naar huis zal gaan? Het ziekenhuissysteem lijkt te werken volgens het levertraanprincipe: als het vies is, moet het wel goed zijn.

Dit is wat in technische termen een push-systeem heet: de patiënt wordt door het systeem geduwd als in een black box, en we zien wel wanneer hij er weer uitkomt; dit in plaats van een pull-systeem, waarbij de vraag van de patiënt bepaalt wat er wanneer gebeurt. Opnieuw dringt zich de vergelijking met het bed van Prokrustes op: de zorg is echt op maat, alleen wordt de patiënt op de maat van het systeem gebracht, in plaats van andersom. Het is niet baanbrekend, het is allemaal al eerder gezegd, maar kennelijk niet luid genoeg en dus terecht nog eens treffend verwoord door het heldere rapport van TPG-topman Peter Bakker, in het project *Sneller Beter*. Deze nieuwlichterij afdoen met de uitspraak dat patiënten nu eenmaal geen pakjes zijn is een vorm van kortzichtigheid en gemakzucht.

De post wordt geleid ('gepuld') door mijn eis als klant dat mijn brief morgen bezorgd moet zijn, en niet door de vraag wanneer de chauffeur in Amsterdam nog een plaatsje vrij heeft, en of die behulpzame postbode in mijn wijk volgende week iets voor me kan regelen. En dat is precies wat we doen in de gezondheidszorg: we doen net alsof iedere brief uniek is, en gaan op ieder postkantoor verrast, maar met veel toewijding, rondbellen met de vraag of er nog iets te regelen is voor onze brief, liefst met een beetje voorrang. We verwarren de unieke inhoud van de brief met het vaste gegeven dat er iedere dag 100 brieven dezelfde kant op moeten, en dat we daar niet iedere dag opnieuw voor hoeven te improviseren. Ondanks het feit dat geen liefdesbrief hetzelfde is, en dat niemand kan voorspellen wanneer u weer verliefd wordt, zorgt de post ervoor dat die brief morgen bezorgd wordt. Door alle schakels op elkaar af te stemmen en zich af te vragen wat de vraag van de klant is. En ook bij de post is de kwaliteit minstens zo belangrijk als de tijdigheid: niemand wil dat de snelheid ten koste gaat van een zoekgeraakte of op het verkeerde adres bezorgde brief: ook daarin zijn wij in de gezondheidszorg niet uniek.

Dus als je maar genoeg bijzondere en complexe gevallen hebt, zijn die samen ook weer standaard. Zelfs in onze topreferente organisatie met alleen maar bijzondere gevallen weet ik, dat wij op onze polikliniek per dag vijf echo's aanvragen, en dat ik per week twee patiënten met mogelijk een zeldzame chronische meningitis heb, die ik samen

met de neuroloog wil zien. We weten alleen nog niet wie vandaag die unieke patiënt zal zijn, maar dat hij er zal zijn, is zeker, en het pad kan al uitgestippeld zijn, leidend tot een uitslag vandaag, of desnoods overmorgen, in plaats van over drie weken.

Een ziekenhuis is geen bedrijf, de patiënt is geen klant, en gezondheidszorg is geen product. Maar ook zonder die modeterminen wordt deze nieuwe manier van denken beloond. Beloond door besparing van tijd, ergernis en gevoelens van onmacht, door verbetering van het resultaat voor de patiënt, en door toename van het werkplezier en gevoel van controle voor de medewerkers. Verbeteren van de efficiency is dus geen kwestie van harder werken, maar van harder denken. Het eerste dat moet veranderen zijn het fatalisme en het gebrek aan zelfkritiek, de gedachte dat de organisatie nu eenmaal zo in elkaar zit omdat het zo hoort. In het onderwijs hebben wij in Nijmegen een dergelijk proces achter de rug. Niet de docent staat meer centraal, met zijn losse hoorcollege dat toevallig op de weg van de student komt, maar een vooraf uitgestippeld, weloverwogen traject, waar het eindpunt voor de student centraal staat. Van push naar pull, met de eerder genoemde bekroning als resultaat. Nu is de beurt aan de patiëntenzorg, met de patiënt in het midden, en de dokter op het krukje ernaast.

#### NUCI 4 – INFECTION EPIDEMIOLOGY AND CONTROL

Reflecties over de organisatie en de ombuiging van een traditioneel push-systeem, brengen ons op het vierde thema van het NUCI, dat zich richt op infectieziekten-epidemiologie en public health. De wereld van de infectieziekten is sterk in beweging. Die dynamiek komt vooral door nieuwe en sneller opeenvolgende dreigingen. Recente gebeurtenissen met nieuwe, opduikende pathogenen als Legionella, SARS en vogelinfluenza hebben duidelijk gemaakt hoe groot het belang is van bundeling van deskundigheid en bestuurlijke besluitvaardigheid.

De infectieziektenbestrijding in Nederland behoeft dringend versterking. Kennis op centraal en uitvoerend niveau, capaciteit, en afstemming zijn onder de maat. Bij de voorbereidingen op bioterrorisme en SARS in Nederland waren initieel de belangrijke initiatieven van de individuele deskundigen afkomstig, pas in tweede instantie door de overheid gevolgd. Daarentegen heeft bij de vogelinfluenza het door deskundigen geleide Outbreak Management Team slagvaardig beleid gemaakt, het belang illustrerend van een beleid dat primair aangestuurd wordt door toppers uit de wetenschappelijke wereld.

Voor dergelijke situaties is het instellen van een centraal orgaan, de Infectieziektenautoriteit, van het grootste belang. Hierin dienen de wetenschappelijke kennis en informatie gebundeld te worden en te leiden tot adviezen en aanwijzingen in geval van incidenten. Ook hier dus van push naar een pull-systeem. Het is daarbij een bron van zorg dat de minister lijkt aan te sturen op een bestuurlijke organisatie, gevestigd in een van de wetenschap en beroepsgroepen geïsoleerd instituut. Juist bij nieuwe, onbekende

infectieziekten is de koppeling van technische deskundigheid, de nieuwste wetenschappelijke inzichten, en bestuurlijke slagvaardigheid essentieel.

#### AFSLUITING

Dames en heren, wat begonnen is met een krukje naast het bed eindigt met een leerstoel. Het doel van die stoel is niet wezenlijk anders dan die van het krukje: kwaliteitsverbetering door gedrevenheid, met de patiënt centraal.

Meneer de rector magnificus, meneer de voorzitter van het College van Bestuur, op dit moment past een woord van dank.

Ik dank de leden van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van de Radboud Universiteit en de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud voor het vertrouwen dat zij in mij gesteld hebben door mij te benoemen op de eerste leerstoel infectieziekten.

In de eerste plaats gedenk ik hier drie internisten, wijlen Professor Jan Veltkamp, Dr Jan Thompson en Kees de Pont, die op verschillende wijze een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan mijn professionele en persoonlijke ontwikkeling.

Zeergeleerde Roos, met mijn andere opleiders Veltkamp en Van Furth heb je model gestaan voor de basale vaardigheden van de internist aan het bed en de andere aspecten van mijn opleiding. Jouw krukje is niet alleen vandaag de rode draad, maar is dat ook in de infectiologie volgens de Nijmeegse School en in de inbedding van klinische consulentenschappen in de microbiologie en infectieziekten in Nederland.

Hooggeleerde Van der Meer, beste Jos. Jij was initiërend, inspirerend en stimulerend. Jouw vermogen om klinische vraagstellingen te vertalen in basaal en baanbrekend wetenschappelijk onderzoek is ongeëvenaard. Ik beschouw het als een grote eer om, naast jouw stoel met vijf poten, deze leerstoel te mogen bezetten.

Hooggeleerde Verweij, Beste Paul. Zelfs vandaag in deze aula delen wij één stoel. Over enkele minuten mag ik daarop zitten en sta jij hier. Samen hebben we het NUCI vormgegeven en ik verheug me op onze verdere samenwerking.

Zeergeleerde Keuter, Koopmans, en Van der Ven, Beste Monique, Peter en André. Als infectiologen zijn jullie degenen die met grote collegialiteit dat hebben vormgegeven waarvoor ik vandaag in het middelpunt lijk te staan. Dat Monique degene was die de juiste diagnose stelde bij de patiënt aan het begin van dit verhaal, door van de assistent een betere anamnese te verlangen, is geen toeval. Jouw bijdrage aan de opleiding en de kwaliteit van de patiëntenzorg is onmisbaar.

Zeergeleerde Netea, beste Mihai. Jouw talent en enthousiasme brengen ons top-onderzoek in een stroomversnelling. Samen met de zojuist genoemde infectiologen illustreer jij de ware betekenis van het woord leeropdracht: het levenslange voorrecht dat ik geniet om in een academische omgeving voortdurend zelf bij te leren van de medewerkers om me heen.

Zeergeleerde Lagaaij, beste Malice. Jij hebt mij destijds nog net op tijd geleerd dat wetenschap ook leuk kan zijn. Zonder die les stond ik nu niet hier.

Dames en heren medewerkers van de afdeling Algemeen Interne Geneeskunde, het laboratorium Algemeen Interne Geneeskunde, de polikliniek, en de verpleegafdeling EOv, promovendi; dames en heren medewerkers van de afdeling Medische Microbiologie, het patiëntenzorglaboratorium en de afdeling hygiëne en infectiepreventie. Multidisciplinaire samenwerking en synergisme was het thema van deze rede en daar geef ik met veel plezier samen met u allen vorm aan.

Dames en heren studenten en specialisten in opleiding. Liever dan hier de obligate uitspraak doen dat het vak infectieziekten het belangrijkste van uw studie zou zijn, heb ik deze tijd gebruikt om samen met u na te denken over de veranderende positie van de arts en van de opleiding. Opleiden van experts is de kern van mijn werk, en samen met u hoop ik deze weg te gaan van differentiatie naar excellentie, met het krukje als leidraad.

Bijna weledelgestrengde De Vries, beste Antoinette, Marie-Louise, Bob en Willem. Toen ik mijn kinderen onlangs vroeg wat mijn werk inhield zei de eerste 'patiënten betermaken', nee, zei de tweede, 'lesgeven', welnee, zei de derde, 'nadenken. En dat doe je ook nog iedere avond'. Als vandaag bij de rest van het gehoor net zo'n compleet beeld van deze leerstoel is ontstaan, dan is mijn doel bereikt.

*Ik heb gezegd.*