

Infectieziekten in de toekomst: een dubbeltje op zijn kant

Rede uitgesproken door

Prof. dr. H. Goossens

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
in de medische microbiologie, in het bijzonder
de bacteriologie aan de Universiteit Leiden
op 15 april 2005

Inleiding

Mijnheer de Rector Magnificus, hooggeleerde collegae, zeer gewaardeerde toehoorders.

U staat er ongetwijfeld niet bij stil maar bacteriën zijn hier alom vertegenwoordigd. We schatten dat het gewicht van de bacteriën die in en op ons lichaam voorkomen 1 tot 2 kilogram bedraagt. Een computerklavier bevat naar schatting 500 bacteriën per vierkante centimeter, en het zijn dezelfde soorten die ook in onze uitwerpselen zitten als men na een toiletbezoek de handen niet of nauwelijks wast. Op een bureau leven naar schatting 3.000 bacteriën per vierkante centimeter; dit is 400 keer meer dan op een wc-bril. Op de hoorn van een telefoontoestel is de concentratie nog aanzienlijker: naar schatting 4.000 bacteriën per vierkante centimeter. Maar uw muntstukken zijn de “Club Med” voor de bacteriën: op één enkel muntstuk kunnen makkelijk vele duizenden bacteriën tegelijk toeven, afkomstig van tientallen verschillende personen.

Het leven is het gevolg van een toevallige samenloop van verschijnselen, van moleculen die elkaar op de juiste plaats en in de juiste omstandigheden vonden en die uiteindelijk zelfreproducerende spiralen, boordevol informatie hebben gevormd. Aanvankelijk leverden die vrij eenvoudige levensvormen op. De aarde ontstond ongeveer 4,5 miljard jaar geleden, en amper een miljard jaar later waren er al bacteriën. Ze waren er al vanaf het begin en ze zouden nooit meer verdwijnen.

Hoe het precies is gelopen kan de menselijke geest best begrijpen door de geschiedenis van ons stelsel voor te stellen als een dag van 24 uur. Vanuit ons huidige standpunt, op middernacht, werd de aarde 24 uur geleden geboren, uit stof en gesmolten rotsen, en op 0.48 uur begonnen zich continenten en misschien zelfs oceanen te ontwikkelen. Kometen brachten water en leverden ruw materiaal aan voor de jonge aarde: koolstof, waterstof, zuurstof en stikstof, de ingrediënten van levende cellen. Het leven werd dus op aarde in een bouwkit aangeleverd. Om 3.45 uur op onze klok begon leven te kiemen. Of dat dit leven op aarde ontstond, dan wel of het leven ontstond op een andere veiliger planeet, verder weg van de zon, met minder zwaartekracht en kleinere zeeën blijft een onopgeloste vraag. Een kosmisch bombardement zou dan primitieve bacteriën weggeslingerd hebben naar de aarde, en dat betekent dat we allen “aliens” zijn. Op de eerste Mars Express Science Conferentie die plaatsvond in februari 2005 in Noordwijk, werden hoopgevende resultaten getoond die sterk wijzen op de aanwezigheid van bacteriën op deze rode planeet. Tenslotte arriveerde het complexe leven op aarde nogal laat op het toneel: de eerste vis om 9.22 uur, dinosaurussen om 10.50 uur en de mens om ... 23 uur 59 minuten en 30 seconden.

De doemscenario's

Maar niets garandeert dat de omgevingsomstandigheden van die aard zullen blijven dat mensen er probleemloos in kunnen overleven. Er is de laatste jaren een opbod ontstaan over mogelijke doemscenario's. De Amerikaanse astrofysicus Richard Gott berekende hoe lang de mens nog te gaan heeft. Het resultaat was geruststellend, althans voor de eerstvolgende generaties en voor de mensen die in statistiek geloven: tussen 205.000 en 8 miljoen jaar, met een waarschijnlijkheidsgraad van 95%. Zijn berekening is des te geruststellender omdat deze man in 1969 berekende, na een bezoek aan de Berlijnse Muur, dat het tussen 2,7 en 24 jaar zou duren voor de muur zou worden neergehaald. Het werden er 20 jaar en hij was er dus heel dicht bij.

De voorbije eeuw heeft het aangezicht van de dood rimpels gekregen, althans in Westerse landen (11). Wie in 1900 bij een sterfbed zat, zag vaak een kind van vijf jaar oud dat naar adem lag te happen en probeerde de etter en het slijm uit zijn longen te krijgen, die er door een plotse aanval van longontsteking of griep in waren gekomen. Vandaag is het favoriete wapen van Magere Hein een dodelijke bloedprop in één of ander bloedvat van hart en hersenen, daar terechtgekomen na het sloopwerk van zeventig of meer jaren slagaderverkalking. De lijst met doodsoorzaken van vandaag ziet er in de Westerse wereld helemaal anders uit dan de lijst van een eeuw geleden. In 1900 veroorzaakten longontsteking en griep, 11,7%; tuberculose, 11,3%; en diarree en darmontsteking, 8,3% van de sterfgevallen. Difterie stond toen nog op de tiende plaats met 2,3%. Vier van de tien slachtoffers waren jonger dan vijf jaar. In 1996 veroorzaakten hart- en vaatziekte, 28,4%; kanker, 26,6%; en longziekten, 10,3% van de sterfgevallen. De opkomst van antibiotica na de Tweede Wereldoorlog, en de invoering van vaccinatie tegen ziekten als pokken, kinkhoest, difterie en tetanus, hebben er mede voor gezorgd dat kinderen in de regel hun kindertijd gingen overleven. Op het einde van de zestiger jaren ging men ervan uit dat infectieziekten overwonnen waren. We weten nu dat dit optimisme voorbarig was en dat infectieziekten altijd een bedreiging zullen blijven voor de mensheid. Er zijn de laatste jaren nooit zoveel nieuwe infectieziekten bijgekomen als in de afgelopen eeuwen. Craig Venter speurde met zijn zeilboot de oceanen af op zoek naar alle mogelijke micro-organismen (13). In stalen uit de Sargassozee heeft hij 1800 nieuwe bacteriële species ontdekt, en 1,2 miljoen nieuwe genen (te bedenken dat de mens er zelf maar 26.000 heeft). Dit onderzoek toonde aan dat microbiële diversiteit veel groter is dan we ooit hadden durven denken. Eigenlijk zijn we op zoek naar leven op Mars, maar we kennen niet eens één procent van de bacteriën die op onze aarde aanwezig zijn. We zijn omgeven door een enorm reservoir van micro-organismen, die, onder gepaste omstandigheden, zouden kunnen recombineren waardoor nieuwe infectieziekten zouden kunnen ontstaan. De moderne maatschappij leent zich uitstekend tot dergelijke fenomenen: de versnelde veranderingen van het gedrag van de mens en ecosystemen verstoren het evenwicht tussen de microben en gastheer. Deze veranderingen zijn het gevolg van de enorme

mobiliteit van de mens, overbevolking van steden, intensieve veeteelt en voedselproductie, seksueel gedrag, armoede, opwarming van de aarde, en de afbouw van de volksgezondheidssystemen. Het zal u niet ontgaan zijn bij de opsomming van deze mogelijke oorzaken van verstoring van het evenwicht tussen mens en microben, dat de mens grotendeels zelf verantwoordelijk is voor deze veranderingen.

Volgens een nieuwe generatie doemdenkers is de kans groot dat onze intelligentie het einde van de mensheid zal bespoedigen. Terrorisme is nooit ver weg in de scenario's van deze doemdenkers. Door mensen gemanipuleerde microben, zoals genetisch gemodificeerde pokkenvirussen of miltvuurbacteriën, die anderen moeten aanvallen. Een van de grootste uitdagingen van de 21ste eeuw zal het beheersen zijn van de biologische wapens. Het "College of American Pathologists" heeft het potentiële terroristen wel heel gemakkelijk gemaakt door het rondsturen van het H2N2 griepvirus naar 4000 laboratoria in de wereld, tussen oktober 2004 en februari 2005. Dit virus veroorzaakte een pandemie in 1957, met 2 miljoen doden. Voor mij staat het nu al vast dat dit dé flater van 2005 wordt; hopelijk wordt dit niet de flater van de eeuw. Tegen 2009 kunnen we de eerste biologische wapens gericht tegen specifieke etnische groepen verwachten, zo stelt het rapport "Biotechnology, Weapons and Humanity" dat verscheen in opdracht van de British Medical Association, in oktober 2004. Maar eigenlijk is dit niet nieuw: de introductie van pokken door Hern_n Cortes op het Amerikaanse continent heeft bijgedragen tot de uitroeiing van de Azteken cultuur.

Media en politiek focussen vooral op miltvuur en pokken als biologische wapens, maar onze voedingsindustrie is wellicht veel kwetsbaarder voor een goed doordachte aanval van buitenaf. De epidemie van mond-en-klauwzeer die in 2001 het Verenigd Koninkrijk teisterde, was waarschijnlijk het gevolg van de illegale import van besmet vlees uit een Magreb-land, dat als varkensvoer moest dienen. Maar in het kader van het onderzoek van de uitbraak van de epidemie circuleerde een tijdje de hypothese dat de besmetting een terroristische aanslag was. De zware maatregelen die werden genomen waren voornamelijk ingegeven door economische motieven, want mond-en-klauwzeer is ongevaarlijk voor de mens: vier miljoen Britse koeien werden in 2001 gedood om de ziekte onder controle te krijgen; grote stukken van het Britse platteland waren lange tijd afgesloten voor bezoekers. De gezamenlijke schade aan landbouw en toerisme werd geraamd op bijna 50 miljard euro. De epidemie van mond-en-klauwzeer heeft elke terrorist een blauwdruk voor een succesvolle aanval op onze economie gegeven.

Volgens een intern rapport van het Pentagon, het Amerikaanse ministerie van Defensie, daterend van februari 2004 zullen dramatische klimaatsveranderingen op zeer korte termijn een grotere bedreiging vormen voor de wereld dan terrorisme. Volgens het rapport zouden vanaf 2007, stormen en vloedgolven een omvang bereiken waardoor bijvoorbeeld grote delen van Nederland onder zouden lopen en onbe-

woonbaar maken. Den Haag zou onder invloed van die stormen volledig ontvolken. Na het lezen van dit rapport heb ik snel de datum van mijn oratie vastgelegd.

Antibiotica resistentie

Een doemscenario dat niemand had voorspeld was de toename van de antibiotica resistentie. Of toch...! In een interview met de New York Times op 26 juni 1945 verklaarde Sir Alexander Fleming: “the greatest possibility of evil in self-medication is the use of too small doses so that instead of clearing up infection, the microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out which can be passed to other individuals and from them to others until they reach someone who gets a septicemia or a pneumonia which penicillin cannot save”. Fleming had het toen al over het gevaar van selectie en verspreiding van resistente bacteriën, ondermeer als gevolg van een te lage dosering, en hij waarschuwde toen ook al voor zelfmedicatie.

In 1928 ontdekte Sir Alexander Fleming penicilline. Hij zag dat de „*Penicillium notatum*” in staat was in een petrischaaltje de *Staphylococcus* bacterie te doden. De Engelsen begonnen met de productie van penicilline in Engeland, maar in 1941 werd de productie verplaatst naar de Verenigde Staten als gevolg van de Duitse bombardementen. Oorspronkelijk was de ontdekking en aanmaak van penicilline een goed bewaard militair geheim, maar na de 2de wereldoorlog lag de weg open naar de mirakel geneesmiddelen van de 20ste eeuw. Er ontstond een nooit ophoudende stroom aan nieuwe antibiotica, die zorgde voor euforie in de vijftiger en zestiger jaren. Telkens wanneer bacteriën resistent werden tegen antibiotica, werden nieuwe stoffen ontdekt. Antibiotica werden op grote schaal geconsumeerd, werden verwerkt in cosmetica producten, kwamen terecht in vee, werden zelfs in de vijftiger jaren gegeven aan kinderen als groeibevorderaar (men had vastgesteld dat biggen en kuikens sneller groeien en minder eten wanneer ze antibiotica aan een lage dosis toegediend kregen – dus, dacht men, waarom ook niet aan kleine kinderen geven).

Prof. Chabbert, een vooraanstaand Frans microbioloog, verklaarde in 1952: “Pour une espèce qui au départ était entièrement sensible, l'espèce sera toujours aussi sensible. C'est le cas des germes très sensibles à la pénicilline: gonocoques, pneumocoques, et méningocoque” (2). Maar geleidelijk aan kwamen we tot het inzicht dat steeds minder antibiotica tegen alsmat resistentere wordende bacteriën opgewassen zijn. Bacteriën zijn sterker geworden en hebben op hun beurt middelen gevonden om de werking van antibiotica te neutraliseren. Het is sarcastisch bedoeld, maar eigenlijk zijn we 50 jaar geleden begonnen met een gigantisch en uniek biologisch experiment: het blootstellen van bacteriën die voorkomen bij mensen, dieren, en planten aan tonnen antibiotica. Hierdoor is er veel meer verandering in het genoom van de bacteriën opgetreden over de afgelopen 50 jaar dan tijdens miljoenen jaren tevoren. Veel infec-

tieziekten zoals longtuberculose, hersenvliesontsteking en zware longontstekingen – die vroeger probleemloos met antibiotica werden behandeld – worden nu niet meer zo makkelijk overwonnen.

Ondanks deze toenemende resistentie schrijven veel artsen nog steeds teveel antibiotica voor en kweken zij aldus onbewust en ongewild bacteriële superrassen. In tegenstelling tot AIDS en SARS die men aanvoelt als een onmiddellijke en acute bedreiging, vormt antibioticaresistentie veeleer een chronische bedreiging. Eigenlijk zou je antibioticaresistentie kunnen vergelijken met de gevaren van zure regen, opwarming van de aarde of vergroting van het ozongat. Ook hier is het moeilijk de bevolking, en vooral de beleidsmakers te overtuigen van het directe gevaar, en dus van de noodzaak om onmiddellijk ingrijpende maatregelen te nemen. Daarom is het moeilijk artsen te overtuigen om minder antibiotica voor te schrijven. Antibiotica worden dan ook te vaak nodeloos tegen virale infecties ingezet. Onderzoek heeft uitgewezen dat een derde tot de helft van alle voorschriften voor antibiotica overbodig is.

Antibiotica gebruik

We hebben recent onderzoek gedaan naar de verschillen in antibioticagebruik in de ambulante praktijk in Europa en vastgesteld dat er een Noord Zuid gradiënt bestaat (meer verbruik in het Zuiden; minder in het Noorden)(6). België gedraagt zich als een Zuiders land en de Belgen behoren tot de grootste antibioticaslikkers in de Europese Unie. Alleen Grieken, Fransen, en Portugezen verbruiken nog meer. Nederlanders behoren tot de laagste antibioticaslikkers. Twee buurlanden, die veel gemeenschappelijk hebben, zoals de taal, maar toch een totaal verschillend antibioticabeleid. Een interessant en leerrijk contrast waar ik graag even blijf bij stilstaan.

In de Belgische gezondheidszorg vraagt de patiënt, en de arts draait. België is voor zieken het walhalla: omdat veel aan de vrije markt wordt overgelaten, zijn er veel artsen en geen wachtlijsten. Als een dokter een medicijn niet wil voorschrijven, kun je naar de concurrent. Of je gaat naar de apotheker die liever iets zonder voorschrift verkoopt dan dat je het elders gaat halen. Hoe diep medicijngebruik geworteld is, blijkt wel uit een antropologisch onderzoek in Vlaanderen en Nederland dat in 2002 verscheen. Deschepper en medewerkers (4) vroeg inwoners van Brugge en Middelburg om drie maanden een dagboek bij te houden over luchtwegklachten. Deze studie verklaart waarom Nederlanders in Europa verreweg het minste antibiotica gebruiken, en Belgen bijna het meest. Als Nederlanders zeggen dat ze verkouden zijn, hebben Vlamingen “bronchitis”. Nederlanders zieken het uit met een “aspirientje”, Vlamingen stappen naar de dokter en willen medicijnen. Er zijn verschillende verklaringen hiervoor te vinden. In België heb je een doktersbriefje nodig als je een dag thuis blijft. Je gaat dus naar de arts, die zich geroepen voelt om medicijnen voor te schrijven, zoniet stapt de patiënt naar een andere arts.

Georganiseerd overleg tussen eerstelijnsartsen, specialisten en apothekers is er in België nauwelijks. Daardoor is er minder debat over medicijnen. Een andere verklaring is dat Belgen in een Latijnse cultuur leven, die haaks staat op het Nederlands calvinisme. Belgen kijken meer tegen de dokter op: zij verwachten dat hij exact vertelt wat hun scheelt en wat hij eraan gaat doen. Gesprekken tussen arts en patiënt gaan daarom in de regel niet zo diep. Geen wonder dus dat het antibioticagebruik in België drie keer zo hoog ligt als in Nederland.

We hebben recent ook gekeken naar de determinanten die de verschillen in antibioticagebruik in de ambulante praktijk in Europa zouden kunnen verklaren. We hebben deze determinanten ingedeeld in 6 categorieën: incidentie van en gevoeligheid voor infectieziekten, culturele determinanten, sociale determinanten, gezondheidsstructuur van een land, kennis over antibiotica, en farmaceutische markt en prijszetting.

Ons onderzoek toonde aan dat antibioticagebruik in Europa lager is naarmate het percentage borstvoeding hoger is, en naarmate minder kinderen naar kinderdagverblijven gaan (beide parameters zijn uiteraard niet onafhankelijk van elkaar, want kinderen die langer borstvoeding krijgen zullen minder naar de kinderdagverblijven gaan; waarmee ik niet wil pleiten voor een terugkeer van de “vrouw bij de haard”).

We vonden dat het antibioticagebruik in een land hoger is naarmate: de vrijheid van keuze voor een huisarts groter is, de “onzekerheidsvermijdingsindex”, de “machtsafstandsindex” (7), en het aantal “me-too” antibiotica groter zijn (9). Deze moeilijke begrippen zal ik kort toelichten.

De onzekerheidsvermijdingsindex geeft een aanduiding omtrent de bereidheid van mensen om onzekerheden te accepteren; hoe groter de index hoe meer de patiënt zekerheid wil over de exacte diagnose en hij minder bereid zal zijn om een afwachtende houding aan te nemen, bij bijvoorbeeld luchtweginfecties. Wanneer men antibiotica voorschrijft zal de patiënt het gevoel krijgen dat men weet wat het probleem is, dat men dit probleem ernstig neemt en onder controle heeft.

De machtsafstandsindex is een maat voor communicatie: hoe groter de index, hoe minder overleg. Je zou kunnen stellen dat het antibioticumvoorschrift de noodzaak wegneemt voor meer overleg.

“Me-too” antibiotica zijn ofwel identieke antibiotica maar onder een andere merknaam, ofwel kopieën, ofwel antibiotica met eenzelfde werkingsmechanisme. Hoe meer “me-too” antibiotica in een land, hoe groter de antibioticacconsumptie (je zou dit kunnen vergelijken met het Coco-Cola en Pepsi-Cola verhaal: bij de komst van Pepsi-Cola steeg ook de verkoop van Coca-Cola). Het aantal “me-too” antibiotica dat in een land op de markt is, is wellicht een maat voor de promotie die gevoerd wordt door de farmaceutische industrie.

Antibiotica beleid en de toekomst

Hoger antibioticagebruik heeft een dramatische keerzijde: de antibioticaresistentie is in de landen met een groter gebruik alarmerend hoog (5). Hoe kunnen we ervoor zorgen dat de mirakel geneesmiddelen van de 20^{ste} eeuw nog steeds met succes kunnen ingezet worden voor de behandeling van levensbedreigende infecties? Onze voornaamste hoop is mijns inziens gesteld op vermindering van de selectiedruk (dus minder voorschrijven) en verbetering van de ziekenhuishygiëne. In België hebben we sedert 2000 jaarlijks nationale publiekscampagnes via ondermeer TV spots georganiseerd over de gevaren van onnodig antibioticagebruik. Sedertdien is het voorschrijven van antibiotica jaarlijks met 7% gedaald, en vermindert eveneens de penicilline resistentie van de pneumokok. Andere landen hebben daarna gelijkaardige initiatieven genomen.

Op het vlak van antibioticabeleid speelt Europa nu een voortrekkersrol en hebben we een aantal belangrijke initiatieven genomen: onder impuls van het Belgisch voorzitterschap van de EU in 2001 werden de “Council Recommendations for the Prudent Use of Antibiotics in Human Medicine” unaniem goedgekeurd door de Europese ministers voor Volksgezondheid, en wellicht zullen tijdens het Brits EU voorzitterschap de “Council Recommendations on Containing Health Care Associated Infections” goedgekeurd worden (3). De Britse regering heeft van het MRSA probleem een verkiezings-thema gemaakt, en belooft de MRSA prevalentie te reduceren met 60% tegen 2007. Voor alle duidelijkheid: MRSA staat voor Methicilline Resistente *Staphylococcus Aureus*” en wordt in de volksmond ook wel de “ziekenhuisbacterie” genoemd. Eigenlijk illustreren deze 2 voorbeelden het belang van de 6-maandelijke rotatie van het EU voorzitterschap: dank zij dit systeem kunnen wij als opinieleiders en wetenschappers, via nationale kanalen, een directe impact krijgen op het Europees beleid. Ik heb ook de indruk dat de microbiologen en infectiologen veel kritischer zijn in het gebruik van geneesmiddelen dan veel andere specialisten in de geneeskunde.

Waar we mijns inziens geen soelaas moeten van verwachten is de ontdekking van nieuwe antibiotica. Sedert 1962 zijn er slechts 2 antibiotica met een nieuw werkingsmechanisme ontdekt: linezolid and daptomycine. Als je bovendien kijkt naar wat er in de pijplijn zit voor de komende 10 jaar zijn het bijna allemaal “me-too” antibiotica (een nieuw chinolone, cephalosporine, carbapenem, ketolide, m.a.w. variaties van bestaande moleculen). Er zit helemaal niets in de pijplijn tegen de zogenaamde non-fermenters, ziekenhuisbacteriën die multi-resistent geworden zijn. De genom onderzoeksprogramma’s naar nieuwe antibiotica van de farmaceutische bedrijven hebben gefaald, en we hebben ons eigenlijk onvoldoende de vraag gesteld naar het hoe en waarom van deze faling. Dit is des te merkwaardiger als je bedenkt dat minder dan 20% van de bacteriële targets onderzocht werden. Het heeft er wel toe geleid dat het onderzoek naar nieuwe antibiotica in Europa (maar ook in de Verenigde Staten) quasi volledig is stilgevallen (onderzoeksgroepen werden opgedoekt of zullen allicht opgedoekt worden bij Bayer, Roche, Merck, Bristol-Myers Squibb, Abbott, Eli Lilly,

AstraZeneca, Schering-Plough, en Aventis). De verworven kennis en ervaring is hiermee verdwenen, en dit opnieuw opbouwen zal minstens 5 jaar duren.

De farmaceutische sector, hierin gesteund door de wetenschappelijke verenigingen (kijk maar naar het rapport van de “Infectious Diseases Society of America” van juli 2004) trekt aan de alarmbel en vraagt ondersteunende maatregelen van de overheid. We moeten de farmaceutische industrie dankbaar zijn voor de mirakel geneesmiddelen die ze hebben ontwikkeld in de afgelopen decennia, waardoor miljoenen mensenlevens werden gered, maar laat ons eerlijk zijn: er is reeds zeer intensief gezocht naar nieuwe antibiotica, zonder beduidend resultaat, en de aandeelhouders zijn enkel nog geïnteresseerd in geneesmiddelen voor chronische ziekten die veel meer winsten opleveren. Uit een recente analyse blijkt dat er slechts 5 nieuwe antibiotica zijn bij de 506 geneesmiddelen in fase 2 en 3, waarvan 67 nieuwe geneesmiddelen tegen kanker, 33 voor ontstekingen en pijn, 34 voor metabole en hormonale aandoeningen, en 32 voor longziekten (10, 12). Wellicht zullen we dezelfde evolutie zien als bijvoorbeeld in de virologie: ontwikkeling van meer gerichte antivirale middelen, tegen welbepaalde targets en pathogene virussen. Hiervoor zullen we beroep moeten kunnen doen op snellere diagnostiek, en dit brengt mij tot het volgende en laatste onderwerp van mijn inaugurale rede: de moleculaire diagnostiek.

De moleculaire diagnostiek

De basis van de diagnostische microbiologie werd eind 19^{de} eeuw gelegd door Louis Pasteur, Robert Koch, en andere grootheden. Er wordt wel eens schamper opgemerkt dat indien Pasteur vandaag een bacteriologisch laboratorium zou binnenstappen, het enig verschil met zijn tijd het stopcontact en lichtschaakelaar zou zijn. Zijn wij dan blijven stilstaan bij de ambachtelijke bacteriologie van de 19^{de} eeuw? Ten dele wel, want hoewel de klinische microbiologie de afgelopen tien jaar een ware revolutie heeft doorgemaakt met de introductie van de nucleïnezuur amplificatiemethoden, worden deze nog onvoldoende toegepast voor patiëntenzorg. Mijn publieke les aan de Vrije Universiteit Brussel in juni 1990 was gewijd aan de bijdrage van de moleculaire diagnostiek in de diagnose en behandeling van infectieziekten. Het was bijzonder interessant in de aanloop van de inaugurale rede van vandaag, deze voordracht nog eens te bezoeken. Ik had het toen enkel over de polymerase kettingreactie, ben blijven stilstaan bij contaminatieproblemen, heb een aantal voorbeelden besproken, waaronder tuberculose, het Humaan Papillomavirus en detectie van de MRSA bacterie, en pleitte tenslotte voor de evaluatie van deze moleculaire technieken in de klinische praktijk. Inmiddels zijn er heel wat andere amplificatietechnieken ontwikkeld, werden meer gesofistikeerde toestellen ontworpen, niet alleen voor nucleïnezuuramplificatie maar ook voor extractie, zijn we ons goed bewust geworden van de technologische mogelijkheden en beperkingen van deze technieken, maar moeten we vaststellen dat zij nog onvoldoende gebruikt worden in de kliniek.

De moleculaire diagnostiek heeft een imagoprobleem: men is enkel bereid deze technieken te vergoeden wanneer zij in de plaats treden van de conventionele diagnostiek, en aankopen van automaten voor moleculaire diagnostiek worden meestal zeer kritisch bekeken. Daarentegen stelt men zich veel minder vragen bij de aankoop van een veel duurder radiologisch toestel. Zelden wordt hierbij vooraf de vraag gesteld of er voldoende evidentie is dat deze nieuwe en krachtiger radiologische toestellen echt wel bijdragen tot een betere diagnose van aandoeningen. De clinici zijn bijzonder opgetogen, want zij krijgen nog mooier opnames (liefst drie dimensioneel) en voor een ziekenhuis is het belangrijk te kunnen uitpakken met het nieuwste radiologisch snuffje. Het heeft vooral met emoties te maken en misschien moeten we iets doen aan de rapportering van resultaten van moleculaire analyses, door bijvoorbeeld software te ontwikkelen die de detectie van een meningokok in cerebrospinaal vocht drie dimensioneel en in kleur weergeeft.

Moleculaire diagnostiek is een totaal concept: van ontwikkeling, naar evaluatie tot implementatie. Men mag de fout niet maken de moleculaire tests als aparte laboratorium analyses te beschouwen. Deze technologie moet deel uitmaken van een multidisciplinaire aanpak, waarbij de clinicus zeer nauw betrokken dient te worden bij de aanvraag en de interpretatie van de resultaten. De implementatie van de moleculaire diagnostiek en het ontwikkelen van algoritmen worden de grootste uitdaging in de komende jaren. In België hebben we, via een Koninklijk Besluit van 24 september 1998, Centra voor Moleculaire Diagnostiek opgericht (de zogenaamde CMD's) met als doelstellingen ondermeer "voorstellen te formuleren voor de geprogrammeerde introductie van moleculaire tests in de nomenclatuur en de verhouding te evalueren van de kosten en baten van deze introductie". We kregen van de minister een jaarlijks budget van 6,5 miljoen EURO. Eén van de voorwaarden was dat deze CMD's intramuraal moesten gelokaliseerd zijn. Een groot Belgisch extramuraal laboratorium had hierop op 21 december 1998 een verzoekschrift ingediend bij de Raad van State tot vernietiging van dit Koninklijk Besluit op basis van de artikelen 10 en 11 van de Belgische Grondwet (discriminatie van extramuraal laboratoria en dus schending van het gelijkheidsbeginsel). Een onderscheid in behandeling kan grondwettelijk slechts toegelaten worden wanneer er voor het criterium van dat onderscheid een objectieve en redelijke verantwoording bestaat. Dit was volgens de Raad van State niet het geval en zij was van mening dat extramuraal laboratoria niet hadden mogen uitgesloten worden.

Wat is er nu zo interessant aan dit Belgisch verhaal? Welnu, niet alleen in België zijn extramuraal laboratoria zich bewust geworden van de enorme mogelijkheden van de moleculaire diagnostiek. In een aantal Duitse academische centra werd de moleculaire diagnostiek uitbesteed aan grote commerciële laboratoria. De ziekenhuisdirecties zullen misschien opgetogen zijn over deze tendens, want de directe kosten zijn voor de ziekenhuizen hiermee beduidend lager, maar ik vrees dat dit ten koste zal gaan van de patiëntenzorg. Immers, hiermee valt de microbioloog weg als essentiële

schakel tussen de arts en laboratorium. Ik denk dat deze trend zich nog verder zal zetten, want toenemende kosten in de gezondheidszorg zullen mijns inziens leiden tot centralisatie van laboratoria, die instaan voor de microbiologische (en andere) diagnostiek van meerdere ziekenhuizen. Dit biedt een aantal hoofdzakelijk economische voordelen (zoals verminderde kost, verhoogde capaciteit en centralisatie van zeldzaam uitgevoerde tests), maar ook en vooral patiëntgebonden nadelen (zoals slechte communicatie met artsen en het wegvallen van de multidisciplinaire aanpak). De microbiologen staan nog spannende tijden te wachten.

Conclusie

Mijnheer de rector magnificus, hooggeleerde collegae, waarde toehoorders, ondertussen heb ik u twee belangrijke zaken gemeld waaraan ik de afgelopen 15 jaar actief was: het misbruik van de mirakel geneesmiddelen van de 20^{ste} eeuw en de bijdrage van de moleculaire diagnostiek in de medische microbiologie. Ik heb hierbij een aantal voorspellingen gedaan, en de toekomst zal uitwijzen of ik het bij het rechte eind had. Als blijkt dat deze voorspellingen niet zijn uitgekomen zal ik mij troosten bij de gedachte dat Bill Gates in 1981 voorspeld had dat een werkgeheugen van 640 K voldoende zou moeten zijn voor een computer...!

Dankwoord

Aan het eind van deze oratie gekomen, wil ik een groot aantal mensen in de schijnwerpers zetten en mijn dank uit spreken.

Mijnheer de rector magnificus, College van Bestuur van de Universiteit, Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC,

Ik dank u hartelijk voor het in mij gestelde vertrouwen, dat u met deze benoeming toont. Ik vind het een eer aan de Universiteit Leiden te mogen werken en hoop te kunnen bijdragen aan de verdere uitbouw van het Centrum voor Infectieziekten.

Mijnheer de Gedelegeerd bestuurder van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen,

Ik dank u voor uw aanwezigheid en voor de toelating om deze aanstelling aan de Universiteit Leiden te mogen aanvaarden.

Zeergeleerde Vanhoof, Beste Raymond,

Mijn interesse voor de medische microbiologie heb jij opgewekt en het was door de eerste experimenten op stafylokokken tijdens mijn prille studentenjaren dat de microbiologie mij nooit meer heeft losgelaten.

Hooggeleerde Butzler, beste Jean-Paul,

Ik heb veel aan u te danken. Je was mijn opleider en promotor van mijn proefschrift. Van het begin af aan heb je mij altijd zeer veel ruimte en vertrouwen gegeven. Met jouw goedkeuring kon ik een deel van mijn onderzoek aan de Universiteiten van Genève en Tokyo voortzetten. Je hebt ook voortdurend meegedacht op welke wijze mijn wetenschappelijke carrière een stap verder kon worden gebracht, zelfs als dit betekende dat onze wegen zouden scheiden. Je was als een vader voor mij en jouw enthousiasme, steun en betrokkenheid in mijn leven hebben de fundamenten gelegd van mijn succesvolle loopbaan. Voor dat alles mijn dank.

Hooggeleerde Spaan, beste Willy,

Ik vind het bijzonder prettig om met jou en voor jou te werken. Op een gezellig etentje enkele maanden geleden heb ik geleerd dat we niet alleen de passie voor onderzoek gemeenschappelijk hebben, maar ook het beroep van onze vaders. We hebben een aantal belangrijke Europese projecten binnengehaald en we zijn deze week gestart met de contractonderhandelingen van een gigantisch Europees project van 11 miljoen EURO over lage luchtweginfecties, waarin de Universiteiten van Antwerpen en Leiden een leidinggevende rol zullen spelen. Op 6 april 2005 werden de prioriteiten van het 7^{de} kaderprogramma voor de periode 2007 – 2013 gepubliceerd, en antimicrobiële resistentie staat hierin opnieuw als prioriteit vermeld. Ik hoop dan ook dat mijn aanstelling in de komende jaren nog verder een bevredigend rendement zal opleveren.

Hooggeleerde Wiertz, beste Emmanuel,

Jij hebt een benijdenswaardige positie als onderzoeker op het kruispunt van de celbiologie, immunologie en microbiologie, en we hebben recentelijk van jouw deskundigheid kunnen gebruik maken in het kader van een Europees project over probiotica.

Hooggeleerde Kroes, beste Louis,

Dank voor de vertaling van mijn inaugurale rede van het Vlaams naar het Nederlands. Hierdoor ben je goed vertrouwd geraakt met het Vlaams en jij ziet er bijvoorbeeld geen graten in als ik zeg “de op puntstelling van deze medische spits technologie valt al bij al wel mee en kan op twee maanden rond zijn”. We hebben de afgelopen jaren heel wat plezierige discussies gehad over de verschillen tussen België en Nederland. Overigens is zopas een boek geschreven door 2 Nederlanders, waarvan één doceert aan deze universiteit, met als titel: “Belgen doen het beter. Zes redenen om morgen te emigreren” (8). Ik zal je dit boek graag cadeau doen en ik ben benieuwd naar jouw bevindingen.

Waarde stafleden van het Laboratorium voor Klinische Biologie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen, beste Christel, Gerd, Greet, Hilde, Kristien, Manou, Marc, en Viviane,

Directeur van het laboratorium in Antwerpen kan je alleen maar combineren met een aanstelling in Leiden, als je beschikt over uitstekende stafleden, waarvoor mijn dank, en in het bijzonder Greet wil ik bedanken voor haar discrete maar doortastende zorg voor de diagnostiek en het onderzoek in Antwerpen.

Waarde stafleden van de Afdeling Medische Microbiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum, beste Alje, Ed, Eric, Marriet, Sandra, en Thijs,

Jullie hebben mij op een buitengewoon collegiale en joviale wijze onthaald in het lab en ik hoop dat wij nog lang met elkaar mogen samenwerken. Hiervoor mijn dank.

Waarde medewerkers van het Laboratorium Medische Microbiologie van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen,

Waarde medewerkers van de Afdeling Medische Microbiologie en de Afdeling Infectieziekten, van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Het doet mij veel plezier dat jullie hier in grote getallen vandaag aanwezig zijn.

Waarde Lauwers, Sijmons, Dubbeldeman, Montfoort, Verbree, beste Elly, Jeanine, Ria, Yvonne, en Corrie,

Dank voor de administratieve hulp en voor de medewerking aan de organisatie van deze oratie en het feest.

Waarde vrienden,

Als je dierbare familieleden verliest zoek je steun bij je vrienden, en die heb ik gevonden. Mijn vrienden en hun ouders waren een enorme steun in mijn leven. Wellicht zijn jullie hier nooit van bewust geweest, maar dank zij jullie ben ik gaan inzien dat kennis een wereld van verschil kan uitmaken. Hiervoor ben ik jullie zeer dankbaar. Ik wil hierbij Robert Moucheron memoreren, “Mouch” voor zijn familie en vrienden. Hij is helaas in 1990 veel te vroeg overleden, maar ik ben dankbaar dat ik zoveel van hem heb kunnen leren tijdens een belangrijke periode van mijn leven. Zonder zijn tussenkomst en steun had ik wellicht nooit aan de universiteit gestudeerd. Ik kan mij nog levendig de eerste ontmoeting met Mouch aan een café toeg in Vilvoorde herinneren. Het was onze eerste intense discussie over hoe we de wereld gingen verande-

ren, en op het eind van de avond maakte hij mij zowaar voorzitter van de Humanistische Jongeren in onze streek. De vele uren die ik daarna bij Mouch thuis heb doorgebracht, en de levendige discussies over politiek, cultuur, en filosofie hebben de basis gelegd voor een politiek en sociaal engagement, die mij nooit meer hebben losgelaten.

Waarde familieleden, beste zussen,

Oprechte dank voor jullie verplaatsing naar Leiden. Dank ook aan de familieleden, waaronder mijn voogd als kind, die hier vandaag niet konden aanwezig zijn.

Beste zus Rita en schoonbroer Astère,

Jullie hebben mij grootgebracht en het moet voor jullie een hele opgave geweest zijn om als jong getrouwd paar een jongen op te voeden, die uit zijn vertrouwde omgeving werd weggehaald. Maar jullie waren en zijn nog steeds een onvoorwaardelijke steun voor mij en mijn gezin, waarvoor mijn eeuwige dank.

Dear Lorna and Chris,

Thank you for being here today, for representing Lucy's family, and not merely for sitting through a lecture in a language you cannot understand. You live in a wonderful suburb of London, but when we first met in 1981, I was so nervous and I remember saying that your house is just like one in Coronation Street, because that was the only thing I knew at that time about Britain. In the meantime, Britain has become my second homeland. I have learnt to love fish and chips, ... but I still have a problem with beans on toast for breakfast and Frey Bentos steak and kidney pie. However, you will be pleased to hear that one day, Roger Finch, a distinguished and well known professor of Infectious Diseases of Nottingham University, introduced me to his wife as "Herman Goossens, who was born on the wrong side of the Channel".

Lieve Johanna, Christopher en Anthony,

Ik dank jullie voor je geduld en voor jullie begrip voor mijn chronisch geestelijke en incidenteel lichamelijke afwezigheid. Het zou dan ook van een ongelooflijke arrogantie getuigen moest ik mezelf als een voorbeeldig vader beschouwen. Maar ik zie hoe jullie stilaan evolueren naar volwassen mensen, met een eigen persoonlijkheid, visie, verwachtingen en ambities. Ik heb er het volste vertrouwen in dat jullie tot prachtmensen verder zullen openbloeien. Ik ben heel fier op jullie.

Tenslotte, Liefste Lucy,

Jij staat aan het hoofd van, wat ik zou durven noemen, een zeer succesvol bedrijf, de N.V. Goossens-Edwards. Je hebt enorm geïnvesteerd in dit bedrijf, soms ten koste van jezelf, en zorgde voor de goede sfeer en samenhang tussen de personeelsleden. Het is bijzonder jammer dat onze beide ouders niet aanwezig waren bij de oprichting ervan op 30 januari 1982, en ondertussen hebben we nog enkele zeer dierbare familieleden verloren. Maar zelfmedelijden staat niet in ons woordenboek, en door al deze tegenslagen hebben we leren genieten van de kleine dingen in het leven. Ondertussen ziet ons business plan er uitstekend uit: we hebben geïnvesteerd in een grote “mobile home”, en zouden er nu al de wereld willen mee rondtrekken. Alleen maken de aandeelhouders er ons voortdurend attent op dat er naast uitgaven ook inkomsten moeten tegenover staan.

Ik wil je bedanken voor ons gezinsleven en ik reken erop dat jij de balans tussen zakelijk en privé ook de komende jaren zult blijven bewaken. Want helaas kan ik je niet beloven dat ik het vandaag rustiger zal krijgen. Maar wat ik wel beloof is dat ik er definitief een punt achter zet en de microscoop aan de haak hang ten laatste op vrijdag 30 september 2022.

U die hier allen aanwezig zijn, om deze dag tot een succes te maken wil ik daarvoor bedanken.

Ik draag deze oratie op aan mijn overleden broer, Willy.

Ik heb gezegd.

Bronnen

1. Bad bugs, No drugs. Report “Infectious Diseases Society of America”, July 2004.
2. Chabbert, Y.A. (1952) Aspects de la résistance des germes aux antibiotiques. Presse Méd. 79,1681 – 6.
3. Council recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. (2002) Official Journal of the European Communities 45, 13 – 6.
4. Deschepper, R., Vander Stichele, R., Haaijer-Ruskamp, F.M. (2002). Cross-cultural differences in lay attitudes and utilisation of antibiotics in a Belgian and Dutch city. Patient Education and Counseling 1590, 1-9.
5. Goossens, H., Sprenger, M. (1998) Community acquired infection and bacterial resistance. Br. Med. J. 7159, 654 – 6.
6. Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., the ESAC Project Group. (2005) Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 365,579-87.
7. Hofstede, G.H. (2001) Culture’s consequences: comparing values, behaviors, institutions and organizations across nations. 2nd edition. Thousands Oaks, CA: Sage.
8. Huijboom N, de Jong J. Belgen doen het beter: zes redenen om morgen te emigreren. (2005) Uitgeverij Meulenhoff/Manteau, ISBN 90 8542005 9.
9. Monnet, D.L., Ferech, M., Fimodt-Moller, N., Goossens, H. (2005). The more antibacterial-drug trade names, the more consumption: a European study. Clin. Infect. Dis. (in press).
10. Norrby, S.R., Nord, C.E., Finch, R. (2005) Lack of development of new antimicrobial drugs : a potential serious threat to public health. Lancet Infect. Dis. 2005, 5:115-19.
11. Rappuoli, R. (2004) From Pasteur to genomics: progress and challenges in infectious diseases. Nature Medicine 10, 1177-85.

12. Spellberg, B., Powers, J.H., Brass, E.P., Miller, L.G., Edwards, J.E. Jr. (2004) Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin. Infect. Dis.* 38,1279-86.
13. Venter, J.C. (2004) Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science* 304, 66-74.

