



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Antibioticaresistentie en de zoektocht naar de grenzen tussen onder- en overbehandeling met antibiotica

Boer, M.G.J. de

Citation

Boer, M. G. J. de. (2023). *Antibioticaresistentie en de zoektocht naar de grenzen tussen onder- en overbehandeling met antibiotica*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3620080>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3620080>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof. dr. Mark G.J. de Boer

Antimicrobiële resistentie en de zoektocht naar de grenzen tussen over- en onderbehandeling met antibiotica



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Antibioticaresistentie en de zoektocht naar de grenzen tussen onder- en overbehandeling met antibiotica

Oratie uitgesproken door

prof. dr. Mark G.J. de Boer

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Infectieziekten, in het bijzonder antimicrobiële resistentie en antibioticabeleid

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 9 juni 2023.



Universiteit
Leiden

Mevrouw de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders, collega's, lieve vrienden en familie

De behandeling van infectieziekten met antibiotica: onbegrensde mogelijkheden?

Wanneer u, of één van uw geliefden, onverhoopt iets aan uw gezondheid mankeert en in het ziekenhuis wordt opgenomen, dan is de kans groot, ongeveer 65%, dat op een bepaald moment van deze ziekenhuisopname een antibioticum wordt voorgeschreven. Deze kans varieert natuurlijk op basis van de ziekte die door de artsen wordt vermoed of wordt vastgesteld. Deze antibiotica kunnen dienen als behandeling – of ter voorkoming (profylaxe) van een infectieziekte. De landelijke surveillance van antibioticagebruik in de ziekenhuizen, waarvan de getallen jaarlijks door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) en het RIVM samen in Nethmap gepubliceerd worden, laat nog steeds een toename zien van het gebruik van belangrijke groepen antibiotica. Antimicrobiële geneesmiddelen zijn om meerdere redenen uniek, maar zij onderscheiden zich als groep vooral omdat het bijzondere fenomeen zich voordoet dat het gebruik ervan, op zichzelf, de kans op werkzaamheid in de toekomst zal doen verminderen – waarover dadelijk meer. Een toename in het gebruik ervan is dus de facto een zorgelijke ontwikkeling.

Het *lijkt* het erop dat sinds de introductie van antibiotica infectieziekten niet langer de meest gevreesde vijand van onze gezondheid zijn. Dat was voor die tijd wel anders. Aan het begin van vorige eeuw was de sterfte onder kinderen en volwassenen in Noord-West Europa ten gevolge van bacteriële infecties zoals longontsteking, meningitis, tuberculose en dysenterie aanzienlijk, en zelfs de voornaamste doodsoorzaak. Toch was de geleidelijke daling in de incidentie van de meeste van deze infectieziekten toen al ingezet. Dit is toe te schrijven aan het aanleggen van riolering, schoonwatervoorzieningen, betere woon- en leefomstandigheden, als ook aan voorlichting

over voedselhygiëne en infectiepreventie aan de bevolking. Later leverde ook vaccinatie een steeds belangrijkere bijdrage. In die tijd ontstonden veel nieuwe inzichten en ideeën over medische behandelingen, die evenwel nog niet veilig konden worden uitgevoerd. Denkt u aan orgaantransplantatie of het implanteren van gewrichtsprothesen. Met deze laatste procedure begon men in het midden van de 19e eeuw voorzichtig te experimenteren. Helaas kregen patiënten na operaties vaak infecties en overleden uiteindelijk ten gevolge van sepsis. Ook meer in het algemeen gold in die tijd dat als preventie had gefaald er meestal geen goede behandeling mogelijk was.

Er wordt vaak gerefereerd aan de bijzondere ontdekking van penicilline door Alexander Fleming in 1928, als zijnde het eerste antibioticum. Echter, pas vanaf begin jaren '40 lukte het om op grotere schaal penicilline te produceren, en deed dit middel zijn intrede in de klinische praktijk. Maar ook vóór die tijd werd al geprobeerd om gericht met bioactieve stoffen een bacteriedodende werking in de mens te bewerkstelligen. Voorbeelden hiervan zijn het Arsphenamine, gemaakt in 1908 door Paul Ehrlich en Alfred Bentheim, en onder de merknamen Salvarsan en Neosalvarsan gebruikt voor de behandeling van Syfilis. En, in 1932 werd door Dogmak, Mietz en Klarer para-aminobenzeensulfonamide (sulfanilamide) gekoppeld aan chrysoïdine en getest op antibacteriële werking tegen Stafylokokken. Kort daarop werd de eerste patiënt, een kind met een Stafylokokkensepsis, met succes met dit middel behandeld. Vanaf 1935 werd sulfanilamide op grote schaal gebruikt onder de merknaam Prontosil. Ook toen viel al op dat lang niet iedere behandeling succesvol was, maar waarom bleef nog onduidelijk.

Vaak wordt de nadruk gelegd op de serendipiteit die bij de ontdekking van deze eerste antibiotica een rol speelde. Toch werd er in de laboratoria van Ehrlich, Dogmak en Fleming weldegelijk intensief en doelgericht gezocht naar middelen met antibacteriële werking. Hieruit kunnen we meenemen dat succes altijd wel wat gelukkig toeval kan gebruiken, maar het

toont ook dat de basis daarvan meestal wordt gevormd door inzicht, doorzettingsvermogen en gewoon hard werken.

Gemotiveerd door het succes van penicilline, volgde er na het einde van de tweede wereldoorlog een zoektocht naar de ontdekking van verscheidene nieuwe klassen van antibiotica. Voor de geneeskunde was het elegante hiervan dat er een heel arsenaal ontstond van antibiotica met verschillende werkingsmechanismen waarmee bacteriën gedood of in hun groei geremd kunnen worden. Artsen zagen in de dagelijkse praktijk dat veel gevreesde infectieziekten niet langer leidden tot de dood of ernstige blijvende handicaps.

“We will soon close the book on infectious diseases”. Deze vermaarde uitspraak deed George Stuart in 1969 als minister van gezondheidzorg in de Verenigde Staten. Hiermee bedoelde hij dat er vast snel voor iedere infectieziekte een doeltreffend antibioticum zou zijn waarmee de ziekte altijd onschadelijk kon worden gemaakt.

Deze schets van een periode die nu ver achter ons ligt, geeft het begrijpelijke enthousiasme van deze tijd weer, maar rekent buiten de miljoenen jaren van evolutie van het leven op aarde. Immers, bacteriën zijn geen weerloze eencellige organismen! Reeds sinds hun geschatte ontstaan, ruim 3,5 miljard jaar geleden, zijn zij verwickeld in een strijd om het bestaan. Niet met de mens die antibiotica maakt – want die was lang nog niet aanwezig – maar met schimmels planten en andere bacteriën in een competitie om nutriënten en leefomgeving. Gedurende deze lange evolutie verworven zij mechanismen die ‘vijandige moleculen’ van buitenaf, onschadelijk maakten. U begrijpt, deze ‘mechanismen’ zijn de antimicrobiële-resistentiemechanismen van tegenwoordig. Dit evolutionaire proces voltrok – en voltrekt zich nog steeds overal op aarde, in diverse ecosystemen. Dat in de huidige tijdsperiode een aantal van de ‘vijandige’ moleculen werden ontdekt als antibiotica, en dat deze vervolgens massaal werden geproduceerd en worden gebruikt in de veterinaire sector en in de humane genees-

kunde, brengt derhalve een onvoorziene complicatie met zich mee.

Antimicrobiële resistentie (AMR) ligt dus al in de diverse ecosystemen op onze aarde besloten. We noemen het geheel aan resistentiegenen binnen zo’n ecosysteem, of binnen een niche zoals het humane microbioom in de darm, een *resistoom*. Indien bacteriën worden blootgesteld aan antibiotica, of aan stoffen die daarop lijken, zogenaamde *xenobiotica*, vindt uitselectie plaats van bacteriën die een passend resistentiemechanisme bezitten. Vervolgens kunnen deze bacteriën zich ongehinderd delen en verspreiden. In het begin zijn deze resistentiemechanismen vaak aanwezig in bacteriën die nog niet pathogeen (ziekmakend) zijn voor de mens. Echter, door uitwisseling van genetische elementen tussen verschillende bacteriesoorten kan de resistentie-eigenschap via verschillende tussenstations uiteindelijk terecht komen in bacteriën die wel relevante ziekteverwekkers zijn bij de mens.

Alle antibiotica die we maken komen uiteindelijk in het milieu terecht. Hoe meer – en hoe breder spectrum – antibiotica we gebruiken, des te hoger de *selectiedruk*, en des te sneller zal dit selectieproces zich steeds opnieuw voltrekken. Hier is een negatieve spiraal, ontstaan waarbij we alleen invloed hebben op de snelheid, maar niet op het bestaan ervan. Ook wordt hieruit duidelijk dat er een gezondheidszorgsysteem overstijgende aanpak nodig is om de ontwikkeling van AMR te vertragen en om de effectiviteit van antibioticabehandelingen en -beleid zo lang mogelijk te behouden. Het One Health concept biedt hier een denkraam voor. Dit idee is door de WHO omarmt en verder ontwikkeld, en gaat er van uit dat alles met elkaar verbonden is. Hoewel dit nu misschien nog wat abstract klinkt, biedt het een belangrijke ondersteuning om het ontstaan van AMR als de mondiale gezondheidsbedreiging te begrijpen, de effecten ervan te voorspellen, en er adequaat op te anticiperen.

Antimicrobiële resistentie (AMR) in de huidige gezondheidszorg

Maar wat zijn nu de uitdagingen waar we in de klinische praktijk op dit moment voor staan? Aan het ziekenhuisbed van een patiënt met een acuut geïnfecteerde heupprothese veroorzaakt door een *Pseudomonas aeruginosa* die enkel nog gevoelig blijkt voor één laatste reserveantibioticum? En, aan het bed van een patiënte die na een moeizaam levertransplantatietraject is opgenomen met een leverabces veroorzaakt door een multi-resistente *Klebsiella pneumoniae*? Voor deze patiënten, hun naasten en hun behandelaren is het probleem van AMR direct tastbaar. De kans op genezing van deze patiënten is daarmee zienderogen verslechterd. Hier houden resistentiepercentages op om getallen te zijn en wordt overduidelijk dat het een daadwerkelijk probleem betreft. Een onderzoek uitgevoerd door Murray en collega's dat relatief recent gepubliceerd werd in het toonaangevende tijdschrift Lancet Infectious Diseases rapporteerde dat in 2019 met een geschatte 1,3 miljoen overlijdens direct ten gevolge van antimicrobiële resistentie, AMR inmiddels meer levens eist dan HIV/AIDS (670.000/jaar), of Malaria (560.000/jaar).

Antimicrobiële resistentie houdt zich niet aan geografische grenzen. Dat we tegenwoordig ook in Nederland soms infecties aantreffen die worden veroorzaakt door (bijna) geheel resistente bacteriën, is tevens vanuit een ander perspectief uiterst verontrustend. De verspreiding van nieuwe resistentiemechanismen vertoont namelijk steeds hetzelfde patroon. Dat verloopt als volgt: Eerst wordt een bacterie met een nog niet eerder bekend resistentiemechanisme incidenteel gekweekt als veroorzaker van een infectie. Achteraf zal – of kan – dan blijken dat deze bacterie (of alleen het resistentiemechanisme) stamt uit een ander reservoir met een ander resistoom. Na deze incidenten volgen er geleidelijk meerdere patiënten, niet zelden in de vorm van uitbraken binnen zorginstellingen. Dit laatste wordt dan wel niet veroorzaakt door de resistentie-ei-

genschap per sé, maar doordat de bacterie die deze resistentie-eigenschap inmiddels heeft verworven vaak ook nog over andere virulentie eigenschappen (=ziekmakende factoren) beschikt. Uiteindelijk wordt het steeds 'gewoner' dat een bacterie met dit nieuwe resistentiepatroon als verwekker van een infectie bij de mens wordt aangetroffen. In de laatste fase is de aanwezigheid van dit resistentiepatroon dan als het ware endemisch.

Een goed voorbeeld hiervan is het extended spectrum betalactamase (ESBL), een enzym wat cefalosporineantibiotica afbreekt en voor het eerst werd gesignaleerd in de jaren '80. Daarna was het vaak aanwezig bij Gram-negatieve bacteriën die uitbraken in ziekenhuizen veroorzaakten. Inmiddels is circa 6-8% van de Nederlanders drager van ESBL positieve *E.coli* in de darm. In andere landen valt op dat colistinresistentie en carbamapenases op dezelfde wijze hun opmars maken.

De aanwezigheid alleen al, van bacteriën die minder gevoelig zijn voor antibiotica, zorgt ervoor dat artsen rekening willen gaan houden met de kans dat bij hun patiënt de infectie wordt veroorzaakt door een resistent micro-organisme. Dit kan door in afwachting of afwezigheid van bacteriële kweken met breder spectrum antibiotica te behandelen. Maar voor welke patiënten, met welke infectieziekten, moet deze grens nu verlegd worden? Door het automatisch gebruik van de volgende lijn van reserve-antibiotica met een breder antimicrobieel spectrum zal opnieuw en ook onnodig selectie plaatsvinden van nog resistentere bacteriën. Dus, hoe groot moet de kans op resistentie nu eigenlijk zijn, voordat het echt antibioticabeleid wordt om altijd rekening te houden met deze kans?

Er zijn risicofactoren bekend die het al mogelijk maken daar op het niveau van de individuele patiënt rekening mee te houden. Bijvoorbeeld, als de patiënt kortgeleden nog antibiotica heeft gebruikt, als de patiënt voorheen een bekende drager was van een resistente bacterie. Dit laatste is frequent het geval

als de patiënt kortgeleden was opgenomen in een ziekenhuis in een ander land waar antibioticaresistentie een groter probleem vormt.

Wat vaak onvoldoende wordt meegenomen is dat ook de mate van ziek-zijn en andere individuele patientkenmerken aan de inschatting kunnen bijdragen. Hoe dan precies, moet voor veel situaties nog goed worden onderzocht. Bekend is het gebruik van markers van inflammatie in het bloed zoals procalcitonine en CRP, maar deze zijn niet zaligmakend. Willen we voorkomen dat we steeds onnodig overgaan op een breder antibioticabeleid als de resistentiepercentages iets toenemen, dan kunnen we niet vasthouden aan een *'one size fits all'* beleid. Dit sluit aan bij de aanwezige trend in de geneeskunde om meer op het individu aangepaste behandeling te bieden, het zogenaamde *personalized medicine*. Om de willekeur van de arts dan voor te zijn, is er hier evidente behoefte aan goed onderzochte, gevalideerde, en implementeerbare klinische beslis-algoritmen.

8

Maar ook als we 'scherp aan de wind zeilen' en enkel op een zinvolle en op de meest rationele wijze antibiotica gebruiken, gaat de negatieve spiraal toch vanzelf voort. Maar niet alle antibiotica zijn hierin dus gelijk. In een recent onderzoek uitgevoerd in het kader van het promotietraject van Martijn Sijbom, onderzochten we de samenhang tussen het gebruik van bepaalde antibiotica en de ontwikkeling van bepaalde resistentie patronen in belangrijke ziekteverwekkers (Stafylokokken, Pneumokokken en *E.coli*), in Europa, over een langere periode. Belangrijk is dat dit onderzoek niet ging over gebruik van antibiotica in de ziekenhuizen maar juist over antibiotica die door huisartsen of andere eerste lijn's zorgverleners werden voorgeschreven. Hieruit bleek dat er over de tijd een vrijwel recht evenredige relatie bestond tussen het voorschrijven van meer antibiotica met een breder spectrum, en het oplopen van de gevonden percentages bacteriën met een specifiek resistentie mechanisme. Dit onlangs gepubliceerde onderzoek laat ook zien dat de ontwikkeling van AMR gedreven wordt door

het gebruik van antibiotica op populatieniveau, en dus niet alleen een ziekenhuisprobleem is.

AMR: wat, hoe en wanneer?

Strikt genomen is resistentie het vermogen van micro-organismen om zich te vermenigvuldigen in aanwezigheid van een bepaald antimicrobieel geneesmiddel. De in de klinische praktijk meest gebruikelijke maat voor het resistentieniveau is de minimale remmende concentratie (MIC), dat is de laagste concentratie van het antibioticum die nodig is om de replicatie van de bacterie te voorkomen.

Er moet onderscheid gemaakt worden tussen *intrinsieke* resistentie dat wil zeggen die eigenschappen die een heel genus van een micro-organisme – dus als het ware een hele soort van een bacterie – bezit om niet gevoelig te zijn voor een bepaald antibioticum of een bepaalde antibioticumklasse, en *verworven* resistentie

De *verworven* resistentie speelt een veel grotere rol in het kader van de wereldwijd toenemende AMR. Dit zijn resistentie-eigenschappen die bepaalde bacteriestammen binnen een bepaald genus hebben verkregen, veelal door het uitwisselen van resistentie genen onderling of met andere soorten bacteriën. We noemen dat 'horizontal gene transfer'. Deze resistentiegenen zijn veelal gelegen op plasmiden (dat is circulair DNA).

We kunnen de resistentie mechanismen onderverdelen in tenminste zeven klassen, die dan vaak ook weer een eigen onderverdeling kennen. Veel voorkomende mechanismen zijn bijvoorbeeld: de productie van enzymen die het antibioticum afbreken (bijvoorbeeld beta-lactamases), de wijziging van de structuur van het doelwit van het antibioticum (bijvoorbeeld in ribosomale subeenheden of in de topoisomerase-enzymen), of door overexpressie van effluxpompen, die het antibioticum razendsnel uit de bacteriecel kunnen verwijderen. Bacteriën kunnen zich dus op een groot aantal verschillende manieren aan de effecten van antibiotica onttrekken.

Met deze kennis neem ik u mee naar een situatie op een klinische afdeling, waar een zieke patiënt ligt opgenomen met een infectie, en die niet hersteld na het starten van een behandeling met antibiotica. Dit scenario is geen zeldzaamheid. Hier is wel een breder perspectief noodzakelijk, want wat wordt nu precies waardoor veroorzaakt? In deze casus zijn de symptomen van de infectie persistent – maar dat wil nog niet zeggen dat er ook sprake is van antibioticaresistentie in strikte zin, zoals zojuist beschreven. Persistentie van infectie kan ook te maken hebben met tekortkomingen in het afweersysteem waarbij er een brede differentiaaldiagnose is betreffende de mogelijke defecten hierin. Het is belangrijk om te realiseren dat *zonder* afweersysteem, en met antibiotica *alleen* we het eigenlijk niet zouden redden. Want wat een antibiotica behandeling in de mens teweegbrengt is dat het, in de strijd tussen het micro-organisme en het menselijke afweersysteem, het evenwicht net ten gunste van de mens keert.

Frequent blijkt in de klinische praktijk dat er bij het falen van een antibioticabehandeling meer praktische factoren meespelen. Zeer basaal, maar essentieel om te benoemen. Want heeft de patiënt inderdaad wel de juiste diagnose gekregen, of is de diagnose niet volledig? Misschien is de antibiotica wel juist gekozen maar is er aanvullende behandeling nodig zoals bijvoorbeeld drainage of operatie. Of: komt de antibiotica wel in voldoende hoge concentratie aan op de plek van de infectie? Niet zelden zijn ook nog andere ziekteprocessen gaande die het beloop van de infectieziekte direct of indirect beïnvloeden.

Het is bij uitstek het werkveld van de internist-infectioloog om mede aan de hand van allerlei patiënt specifieke factoren te bepalen of het beloop van het ziektebeeld past bij wat men van een behandeling met antibiotica mag verwachten, en of van één van de bovengenoemde situaties daadwerkelijk gaande is, zodat hierop adequaat actie kan worden ondernomen. Indien een compleet begrip van een dergelijke situatie ontbreekt is er eigenlijk vaak maar één weg die steeds wordt ingeslagen en dat

is dat men meer – en ‘breder spectrum’ antibiotica voorschrijft, zonder dat dit wat opbrengt.

Een andere mogelijke oorzaak van een persisterende of traag op de behandeling reagerende infectie kan zijn dat er sprake is van een verhoogde *tolerantie* voor antibiotica, of – in het verlengde hiervan – *persistentie van bacteriën* onder antibioticabehandeling. In het geval van tolerantie is er sprake van een verminderd bactericide werking, en neemt de bacteriële populatie langzamer af dan verwacht. Belangrijk is om vast te stellen dat dit effect niet veroorzaakt wordt door reeds bekende mechanismen van AMR. De MIC van de betreffende antibiotica tolerante bacteriële subpopulatie blijft bij testen in het laboratorium gelijk. In dit geval zijn het (vermoedelijk) polygenetisch bepaalde eigenschappen die bijvoorbeeld het vertragen van het metabolisme in de bacteriële cel mogelijk maken. Hierdoor bereikt het antibioticum het doelwit in de cel minder gemakkelijk en wordt het effect afgezwakt. Ook omgevingsfactoren lijken bij te dragen aan dit effect. De bacteriën worden dus uiteindelijk wel gedood door het antibioticum, alleen het duurt langer. Een veel gekozen maat hiervoor is de tijd die nodig is om een bepaald percentage van de bacteriële populatie te doden. de zogenaamde ‘median duration for killing’ (MDK) van 95% of 99% van de bacteriële populatie. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat antibioticatolerantie op verschillende wijzen bijdraagt aan de ontwikkeling van AMR, en nieuw onderzoek is nodig om dit fenomeen ook in de praktijk beter herkenbaar te maken.

Het meest extreme voorbeeld van antibiotica tolerantie is de vorming van zogenaamde bacteriële ‘persister cellen’. Dit zien we voornamelijk – maar zeker niet uitsluitend – bij infecties met betrokkenheid van vreemd-lichaamsmateriaal zoals bij vaatprothese- of gewrichtsprotheseinfecties. Bij deze infecties is het zo dat, spontaan, of door een tekort aan nutriënten of ten gevolge van aanwezigheid van een antibioticum, een bepaald deel van de bacteriële populatie in een metabool-inactieve

status geraakt, vaak omgeven door een biofilm. Deze biofilm bestaat voornamelijk uit een matrix van polysachariden en beschermt de bacteriën tegen antibiotica en andere invloeden van buitenaf.

Overigens, biofilm-geassocieerde infecties moeten zeker niet worden voorgesteld als statische modellen. Een biofilm is steeds aan opbouw en afbraak onderhevig waarbij het erop lijkt dat bacteriën gecoördineerd kunnen samenwerken en afzonderlijk bepaalde functies op zich kunnen nemen. Hierbij wordt ook het fenomeen waargenomen dat bacteriën als reactie op bepaalde moleculaire signalen weer actief worden en juist loslaten uit de biofilm om elders weer een nieuwe biofilm te vormen. Binnenin een biofilm blijken resistentiemechanismen effectief te kunnen worden uitgewisseld tussen verschillende bacteriën.

10 Een uitstap in het kader van het ‘One Health perspectief’: de milieuvervuiling met microplastics, waarop zich ook biofilms met meerdere soorten bacteriën vormen, is in het kader van AMR-ontwikkeling daarom waarschijnlijk een extra punt van zorg. Deze microplastics dienen waarschijnlijk als ‘hubs’ voor de uitwisseling van resistentiegenen.

Terug naar infectie in de mens: Deze complexe biofilm-geassocieerde infecties kunnen nu vaak nog alleen worden genezen door combinatie van radicale chirurgie en antibiotica. Voor het testen van kandidaat-geneesmiddelen die dit probleem mogelijk wel kunnen oplossen, is een betrouwbaar en gevalideerd *in vitro* model – dat prothesegeassocieerde infecties in zoveel mogelijk aspecten nabootst – van groot belang. Inzicht in de cellulaire en moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van deze infecties en de persistercelvorming, zal de basis vormen voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingsopties. Veelbelovende strategieën met inbegrip van (maar niet beperkt tot) bacteriofagen en antimicrobiële peptiden worden hierin momenteel getest op hun doeltreffendheid. Deze modellen, waar we in ons labo-

ratorium met Sven van Dun, Peter Nibbering, Ellen Verheul en Bart Pijls, in samenwerking met vele andere collega’s hard aan werken, sparen proefdierexperimenten uit en hebben afgelopen jaren menig nieuw inzicht opgeleverd.

Dit deel samenvattend: ‘persisterende infectie’ ‘persistentie van bacteriën’ ‘antimicrobiële tolerantie’ en ‘AMR in strikte zin’ zijn dus aparte fenomenen, maar spelen weldegelijk een sterk met elkaar samenhangende rol in het overkoepelende AMR-thema. Het definiëren hiervan en de herkenning van de verschillende situaties in de klinische praktijk, is uiterst relevant. Er is hier nog veel onderzoek nodig. Hierbij gaat het – vermoedelijk nog veel vaker dan we nu denken – om complexe combinaties die elkaar versterken. Bijvoorbeeld in geval van een patiënt met een geïnfecteerde knieprothese, veroorzaakt door een MRSA (*methicilline resistente Staphylococcus aureus*), waarbij de patiënt niet lukt zijn antibioticakuur voldoende trouw in te nemen.

Het belang van de epidemiologie

Epidemiologie is de wetenschap van, en het onderzoek naar-, het voorkomen en de verspreiding van ziekten in personen en binnen populaties. Dit is van toepassing op allerlei aandoeningen: diabetes, hart en vaatziekten, oncologie, et cetera. Maar interessant genoeg is dit alles ooit begonnen met de studie van de verspreiding van infectieziekten. Omdat de incubatietijd van de meest infectieziekten die zich van mens tot mens verspreiden kort is, voltrekken epidemieën zich snel. Voorbeelden hiervan zijn cholera, de pest, mazelen, influenza en natuurlijk ook recent, COVID-19.

AMR kan gezien worden als een zich langzaam ontwikkelende pandemie, maar de gevolgen zijn daarom niet minder catastrofaal. Het interpreteren van de jaarlijks opgeleverde resistentiecijfers in Nederland en Europa vereist enige oefening. Van jaar tot jaar, of over enkele jaren kan het lijken alsof

er weinig aan de hand is. Over een langere periode is dat heel anders. Bijvoorbeeld het percentage klinische isolaten *E.coli* dat resistent was voor ciprofloxacine was 5%, in 2003. In 2019 was dit percentage geleidelijk gestegen naar 14%. Door middel van goed epidemiologisch onderzoek krijgen we niet alleen een beter zicht op de incidentie en verspreiding van AMR-patronen in het in het ziekenhuis als ook daarbuiten, maar de door de epidemiologie als wetenschap aangereikte methoden zijn tevens een belangrijk instrumentarium om te onderzoeken wat hiervan de consequenties zijn voor de patient.

Dit vormt direct een brug naar het antibioticabeleid, dat zoals al eerdergenoemd, soms moet worden aangepast naar gelang het risico op aanwezigheid van een resistent micro-organisme als verwekker van de infectie toeneemt. Van *empirisch beleid* is sprake als we wel de ziekte van de patiënt denken te herkennen maar nog niet een diagnostisch bewijs zoals een kweek hebben om gericht een bepaalde bacterie met een bepaalde gevoeligheid te behandelen. Het lijkt logisch dat we in deze fase van de behandeling dat we veel breedspectrum antibiotica gebruiken. Het alleen lang niet altijd vanuit goede gerandomiseerde onderzoeken duidelijk of het starten met een breed antimicrobieel regime in bepaalde situaties nu echt wel zoveel meerwaarde heeft, en hoe lang artsen dat dan moeten volhouden. Ik ga hier nu dieper op in.

Er is in de situatie van het bepalen van het empirische antibioticabeleid (en dit geldt ook in aangepaste vorm, voor profylaxebeleid), steeds sprake van een kans-maal-kans vraagstuk. Het is belangrijk dit helder in beeld te hebben. Of er ook echt 'en force' moet worden behandeld hangt mede samen met de kans dat het dan daadwerkelijk gaat om deze infectieziekte, maal de kans dat deze wordt veroorzaakt door een bepaalde bacterie, maal de kans dat deze dan bepaalde resistentie-eigenschappen heeft, maal de kans dat dit tot een relevant slechtere uitkomst zal leiden voor de patiënt indien niet onmiddellijk met het juiste antibioticum wordt behan-

deld. Hieruit volgt overigens ook direct dat de studie naar het natuurlijk beloop van infectieziekten eveneens van belang is voor het AMR-thema.

Goed opgezet gerandomiseerd onderzoek is voor de infectieziekten zeker van onmiskenbaar belang. Het is echter een dwaling om er van uit te gaan dat alle belangrijke behandel en beleidsvraagstukken binnen de infectieziekten met deze manier van onderzoek kunnen en moeten worden opgelost. Het opzetten van gerandomiseerd onderzoek kost veel tijd en geld en de antwoorden van het onderzoek zijn niet zelden pas na jaren beschikbaar. Gezien de toenemende AMR en de grote hoeveelheid vraagstukken die zich voordoen op het gebied van antimicrobiële therapie en antibioticabeleid, kan – en moet – ook andersoortig onderzoek bijdragen om de vele vragen te beantwoorden. Elk onderdeel van de juist genoemde kans-maal-kans vraagstukken kan ontrafeld worden in deelvragen. Het is de aard van de precies geformuleerde vraag die vervolgens bepaalt welke vorm van onderzoek het meest duidelijk een antwoord op de vraag geeft. De kennis uit het wetenschapsgebied van de klinische epidemiologie is daarbij steeds een belangrijk ijkpunt.

Zo gebruikten we relevante en beschikbare gegevens om de ontwikkeling van resistentie bij een bepaalde schimmelinfectie, invasieve aspergillose, en de consequenties daarvan te voorspellen. Daarbij modelleerde Robert van de Peppel voor zijn promotieonderzoek, samen met Jacco Wallinga, Martha van der Beek en andere collega's ook de opbrengsten van nieuwe diagnostische PCR-methoden. Uit het geheel kon worden opgemaakt vanaf welk niveau van resistentie het starten van een behandeling met 2 in plaats van 1 antischimmelmiddel – aangewezen was.

Annette Westgeest onderzocht in haar promotietraject o.a. welke verschillen er op mondiaal niveau waren ten aanzien van de behandeling van *Staphylococcus aureus* bacteriemie Dit is een relatief veelvoorkomende ernstige infectie waarbij vaak

infectie van de hartkleppen, of invaliderende infecties van botten, gewrichten en weke delen optreden. Ook dit onderzoek was inzichtgevend, het legde een aantal grote verschillen bloot en vormt zo weer de basis voor nieuw onderzoek.

Observationeel onderzoek wordt lang niet altijd in de hoogst genoteerde wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd. Maar kan wel bijzonder nuttig zijn, en op de dagelijkse klinische praktijk ook echt invloed hebben. Dit vormt opnieuw een aanwijzing dat het beantwoorden van een relevante vraag voor een wetenschapper steeds zwaarder moet wegen dan een eventuele beloning in de vorm van een hoog genoteerde publicatie. De mooiste beloning voor een medisch wetenschapper is als de resultaten aantoonbaar leiden tot verbetering van het medisch handelen. Een kritische noot terzijde: Het huidige systeem wat gebruikt wordt om de prestaties van wetenschappers te meten, hapert m.i. dan ook en een nieuwe weg moet worden ingeslagen wat betreft het erkennen en waarderen van academisch werk.

Aanhakend hierop,

Het is ook een belangrijke verantwoordelijkheid om aan studenten Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen te laten zien en hen te laten ervaren hoe ontzettend leuk en waardevol juist de combinatie van patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek kan zijn. Als jonge mensen met een flexibel en goed functionerend stel hersens kunnen zij ook nog eens een belangrijke bijdrage leveren. Bovendien, hun enthousiasme is aanstekelijk en is inspirerend voor zowel mijzelf en voor anderen om mij heen. Ik geef u enkele voorbeelden uit de afgelopen jaren. Zo ging Martii Visbeek naar de universiteit van Stellenbosch en het ziekenhuis Tygerberg in Zuid-Afrika om daar een studie uit te voeren naar of het wel of niet zinvol was om antibiotica te gebruiken om infecties die optraden na schotwonden te voorkomen. Julia Wubbolts deed onderzoek naar het effect van bacteriofagen op bacteriën in een biofilm, hiervoor werkten wij samen met het Koningin Astrid zieken-

huis in Brussel en dat bracht nieuwe kennis naar ons laboratorium. Anna Eikeboom onderzocht hoe propensity score methodologie in vergelijkend onderzoek naar antimicrobiële therapie werd toegepast, en beter uitgevoerd en gerapporteerd kon worden. Voor mijn toehorende collega's is de boodschap: bedenk voortdurend wetenschapsstages, neem een student bij de hand en het wordt meestal voor beiden een zeer interessante onderneming.

Verbondenheid van AMR met de grote actuele maatschappelijke thema's van deze tijd

Inmiddels is het duidelijk dat via de ecologische grondslag het ontstaan en het verder ontwikkelen van AMR, en hiermee gekoppeld het antibioticabeleid, sterk verbonden zijn met gebieden buiten de geneeskunde. AMR is daardoor ook verbonden met een aantal grote maatschappelijke thema's van deze tijd en dat zal ik hier toelichten.

De Verenigde naties formuleerde in 2015 de 17 zogenaamde 'sustainable development goals' (ontwikkelingsdoelen) om de wereld in 2030 een betere plek te maken. Hiermee wordt getracht op wereldwijde schaal problemen als armoede en klimaatverandering tegen te gaan. Opvallend genoeg is de ontwikkeling van AMR direct verbonden met tenminste 10 van de 17 van deze doelen. Ik geef hier een aantal voorbeelden.

Ten gevolge van het nastreven van de ontwikkelingsdoelen één en twee (geen armoede, geen honger) wordt verwacht dat de voedselproductie tot 2030 met circa 30% tot 50% moet worden opgevoerd. Echter bij het laten toenemen van de vleesproductie op traditionele wijze, zal ook het antibioticagebruik in de veeteelt met een vergelijkbaar percentage stijgen. Tegelijkertijd beïnvloedt de hierdoor gestimuleerde ontwikkelende AMR de inkomsten en het welzijn en van boeren negatief. De mogelijkheid om dit te veranderen ligt besloten in de overgang naar veel duurzamere vormen van voedselproductie en vooral ook consumptie, zodat we met

minder land veel meer mensen kunnen voeden, meer koolstof kunnen vastleggen, de biodiversiteit kunnen vergroten en dus ook de ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica kunnen vertragen.

Vooraf armere mensen hebben een grotere kans om een bacteriële infectie op te lopen en daarmee ook een steeds hogere kans om getroffen te worden door een infectie met een resistent micro-organisme. Hierdoor wordt ook het halen van doelnummer 10, het verminderen van sociale ongelijkheid, negatief beïnvloed. Daarentegen zal het nastreven en implementeren van doelstelling 6 (goed watermanagement en het voorzien in schoon water en sanitaire voorzieningen) de behoefte aan antibiotica terugdringen doordat dit de incidentie van infecties die veroorzaakt worden door bacteriën die het maag-darmkanaal aantasten zal verminderen. Goede schoonwatervoorziening zal tegelijkertijd de verspreiding van het resistoom van ziekenhuizen of veehouderijen naar andere ecosystemen terugdringen.

Ook de trend in klimaatverandering is verbonden met de ontwikkeling van AMR. Er zijn meerdere mechanismen waardoor klimaatverandering op grote schaal een toename in het aantal infectieziektegevallen zal veroorzaken. In de eerste plaats komt dit door een verwachte toename in vector overdraagbare infectieziekten. Door opwarming van de aarde kan het leefgebied van diverse vectoren (de muggen of de teken die bepaalde infectieziekten overbrengen) zich uitbreiden. Een andere belangrijke oorzaak van de toename van infectieziekten door klimaatverandering wordt gevormd door de frequenter voorkomende extreme weersomstandigheden en de humanitaire rampen die daaruit voortvloeien. Bijvoorbeeld bij een overstromingsramp, waarbij via wateroppervlakte verspreidbare ziektekiemen zorgen voor een toename in gevallen van gastro-enteritis. Daarnaast brengen natuurrampen de migratie op gang en dit versterkt ook de urbanisatie, waardoor armoede en povere hygiëne gerelateerde infectieziekten in de hand worden gewerkt. Hoewel lang niet al deze ziekten met antibi-

otica kunnen worden bestreden zal toename van koortsende ziektebeelden onvermijdelijk een toename in het antibiotica-gebruik betekenen, en dus uiteindelijk ook een toename van AMR.

Tegelijkertijd – en laten we dat niet vergeten – is het duidelijk dat we enerzijds vaak te veel gebruik maken van antibiotica maar dat op een groot aantal plekken op deze aarde er ook een schrijnend tekort is. We noemen dit het ‘Access versus Excess’ probleem. Ten gevolgen hiervan overlijden in zich ontwikkelende landen kinderen aan infecties zoals bacteriële gastro-enteritis en longontsteking. Restrictie op het te gebruiken arsenaal aan antibiotica is dus niet overal in te zetten, maar ‘Antibiotic Stewardship’ wel. Dit is het geheel aan maatregelen en strategieën die we in kunnen zetten om antibiotica optimaal, en dus niet maximaal, te gebruiken.

Op zoek naar de grenzen tussen over- en onderhandeling met antibiotica

13

Nu ik u een overzicht heb gegeven van de zich langzaam voltrekkende pandemie van toenemende antimicrobiële resistentie, en hopelijk wat inzicht in de enorme uitgebreidheid van het probleem in al zijn aspecten, past enige bescheidenheid. De genoemde complexiteit vormt een uitdaging die we wel moeten willen aangaan. Omdat antimicrobiële middelen, indien zij werkzaam zijn, krachtige geneesmiddelen zijn – moeten we hier zeker niet ultieme restrictie overwegen, maar juist optimalisatie van het gebruik. En, het betreft hier dus niet alleen de behandeling van bacteriële infecties, maar ook die infecties die veroorzaakt worden door schimmels. Natuurlijk is voorkomen beter dan moeten genezen – infectiepreventie, voorlichting en vaccinatie, en dat laatste is misschien de toekomst voor gewone bacteriële infecties, zijn net als in de periode voor de komst van antibiotica, ook nu van groot belang.

Maar wat kunnen wij als medici en wetenschappers doen om het antibioticabeleid te verbeteren daarmee betere behandeling aan patiënten te bieden en tegelijkertijd de toename van AMR hier zo min mogelijk mee te bevorderen? De kansen daarvoor doen zich al voor direct onder onze neus.

Behandeling van een infectie met antimicrobieel middelen is altijd een traject en kan niet worden gevangen in een momentopname. En laten we die behandeling nu eens opsplitsen: in de periode vóór de infectie het moment van de diagnose van de infectie, het eerste deel van de behandeling – die we vaak de empirische fase noemen, de vervolghandeling, en het einde hiervan. Al deze fasen bieden kansen, en vormen aangrijpingspunten voor onderzoek en voor verbetering van het antibiotica-gebruik.

Kunstmatige intelligentie bijvoorbeeld, biedt nieuwe manieren om te kijken naar dit traject en om onderzoek te doen naar het voorspellen van het optreden van infecties en de rol van resistentie daarbij. Dit is iets wat onder andere in het PERISCOPE-project wordt getracht te realiseren, en dan met name op het gebied van chirurgische postoperatieve infecties. Met Anna van Boekel, Bart Geerts, Sesmu Arbous, en vele andere betrokken collega's pionieren we daar in een hele nieuwe wereld. Als we beter kunnen duiden wie er risico loopt op het krijgen van bepaalde infecties kunnen ook profylaxe met antibiotica beter en nauwkeuriger toegepast worden.

Dan komen we vervolgens bij de beste keuze van een empirische antimicrobiële behandeling, steeds een belangrijk thema in dit werkveld. Zo ontdekten we dat starten met een breed antibioticabeleid niet altijd noodzakelijk is omdat er vaak toch wel tijd is om de kweek en gevoeligheidspatronen voor antibiotica af te wachten zonder dat dit leidt tot een gemiddeld slechtere uitkomst. We deden hiervoor onder andere onderzoek naar de uitkomsten van empirische behandeling van bacteriëmie (zie het proefschrift van Merel Lambregts) en de

empirische behandeling van invasieve Aspergillose (Robert van de Poppel en Rebecca Grootveld).

Een belangrijke uitdaging ligt eveneens in het verbeteren van de behandeling van meer complexe infecties zoals de eerdergenoemde prothese-infecties, waarbij de vorming van biofilm een rol speelt. De RiCOTTA studie is daar een mooi voorbeeld van. In deze lopende gerandomiseerde klinische studie proberen we, met Henk Scheper, Jaap Hanssen, Rob Nelissen en vele andere collega's verenigd in een landelijk consortium, aan te tonen dat na de initiële intraveneuze start van de behandeling, de hierop volgende, wekenlange behandeling met orale antibiotica even goed met één antibioticum in plaats van met twee, kan worden voltooid. Daarnaast zijn er in dit veld belangrijke vragen die beantwoord moeten worden betreffende het nut en de effectiviteit, van langdurige suppressieve antimicrobiële behandeling.

Nieuwe behandelingen – met oude en nieuwe antibiotica – betekent 'nieuwe kansen', waarbij lessen uit het verleden ons kunnen helpen om door middel van antibiotic-stewardship doeltreffender gebruik te maken van deze middelen. Specifiek: de uit de behandeling van patiënten geleerde lessen moeten toekomstige patiënten ten goede komen. Hier kunnen gegevensgestuurde technologieën en algoritmen steeds vaker een belangrijke ondersteuning vormen. In de strijd tegen AMR kan het ontwikkelen van de zogenaamde *data driven healthcare* potentieel uitgroeien tot een belangrijk instrument. Hiervoor zijn (I) de beschikbaarheid en uitwisselbaarheid van medische gegevens, (II) de digitale gegevensuitwisseling in de gezondheidszorg tussen instellingen onderling, en (III) de toegankelijkheid van deze data voor klinisch-onderzoekers in het bijzonder, dan wel van essentieel belang.

Omgaan met onzekerheden

De belangrijkste regel in de geneeskunde 'vooral eerst niet schaden' brengt t.a.v. het voorschrijven van antibiotica een

uitzonderlijk dilemma met zich mee. Immers de voor en nadelen in het acute moment zijn veelal wel duidelijk, echter hoe moeten de nadelen op lange termijn – en dan bedoel ik: de ontwikkeling van resistentie’ gewogen worden. Wat vinden patiënten en andere zorgverleners er nu eigenlijk van. Het is soms lastig om daarachter te komen en er maat en getal aan toe te kennen. Maar wat bleek in een onderzoeksproject hierover, is dat als je verschillende professionals, ethici, en patiënt-vertegenwoordigers samenbrengt het toch vaak mogelijk is om tot consensus te komen. Ook bleek dat een dilemma op het gebied van antibioticabeleid dan het best simultaan bestudeerd kan worden vanuit het gezichtspunt van de individuele patiënt, vanuit de patiëntenpopulatie, en vanuit maatschappelijk perspectief.

Veelal draait het er in de praktijk ook om hoe de voorschrijvers individueel omgaan met onzekerheden. Er is al veel onderzoek gedaan naar welke factoren nu van invloed zijn op de voorschrijver zelf, m.a.w. op het antibioticavoorschrijfgedrag van de arts. In een in het tijdschrift CMI gepubliceerd artikel zetten wij samen met gedragswetenschappers deze factoren op een rij en ordenden wij deze. Hoewel het denkraam complex is, blijkt dat de invloed van anderen in het team en met name die van klinisch supervisoren, maar ook van collega’s met vergelijkbare ervaring, een van de belangrijkste factoren is die het voorschrijfgedrag van arts bepaald. Slecht voorbeeld doet slecht volgen, en goed voorbeeld heeft dus een positief effect op het zorgvuldig omgaan met antibiotica.

Dit brengt ons ook bij een meer algemeen thema in de geneeskunde. En dat is: hoe leren studenten, jonge artsen, maar ook meer ervaren artsen, geleidelijk beter omgaan met de onzekerheid die het uitvoeren van de geneeskunde met zich meebrengt.

Honderd procent zekerheid dat een diagnose juist is, of een gekozen behandeling bij deze patiënt die juiste uitkomst zal geven, of dat er bijwerkingen van geneesmiddelen zijn optreden, is er vaak niet. Een van de eerste beginselen is

natuurlijk om deze onzekerheid goed in te schatten te herkennen en ook om deze in het medisch team en in gesprek met de patiënt goed onder woorden te brengen. Dat lijkt vanzelfsprekend maar dat is het in de praktijk lang niet altijd.

Soms is kennis al wel aanwezig, maar wordt kennis onvoldoende, of niet op de juiste manier gebruikt. Ik geef een voorbeeld vanuit Antibiotic Stewardship. Een aantal jaren geleden werd duidelijk uit meerdere studies dat artsen te gemakkelijk in de status van de patiënt noteerden dat de patiënt allergisch was voor een antibioticum. Niet alleen betrof de vermeende allergie soms misinterpretatie van symptomen van de infectieziekte zelf, maar ook andere bijwerkingen werden dikwijls als allergie vastgelegd. Slecht bij een klein percentage (zo’n 5 a 10%) van de patiënten met een allergielabel in de medische status bleek na het doen van allergologische testen daadwerkelijk een allergie te bestaan. Gecombineerd met nieuwe kennis over hoe antibiotica-allergie precies tot stand komt, vereiste dit een nieuwe aanpak. In plaats van iedereen maar een antibiotica-allergie label het betreffende antibioticum niet te geven, kan op grond van een allergie-anamnese en op basis van klinisch redeneren, het overgrote deel van de patiënten gewoon veilig met een smalspectrum antibioticum behandeld worden. Als eenmaal duidelijk is dat zo iets kan, en dat geldt wel voor meer onderwerpen in de infectieziekten en in de geneeskunde in het algemeen, dan is de toepassing ervan nog geen gemeengoed. Het maken van een richtlijn is dan een belangrijke volgende stap, en dat is hier inmiddels ook met succes gedaan.

Verbinding

Ideeën voor nieuwe mogelijkheden om meer over de consequenties van antimicrobiële resistentie te weten te komen, het antibioticabeleid te verbeteren, en voor het onderzoek in het algemeen, worden – zeker voor mij althans – geboden door de dagelijkse praktijk van het behandelen van patiënten met infecties. Hierbij is steeds evident dat eventuele remmende grenzen van het eigen vakgebied kunnen worden overkomen

door goede samenwerking met andere specialisten, zoals de arts-microbiologen en ook met andere beroepsbeoefenaren en wetenschappers uit diverse disciplines zoals bijvoorbeeld – maar zeker niet beperkt tot – de farmacologie, biologie, gedragswetenschappen en de huisartsgeneeskunde. Die professionele verbondenheid, het organiseren, het creëren, het waarderen en het onderhouden ervan, is van essentieel belang om op ieder niveau van het maken van antibioticabeleid en het beperken van AMR gezamenlijk succesvol te zijn, en het verschil te maken. Dit geldt wereldwijd.

Persoonlijke noot

De verwachtingen zijn hooggespannen, er zijn nog veel patiënten te behandelen, er is veel onderwijs te geven en nog veel meer onderzoek te doen. Ik dank het college van de Universiteit Leiden dan ook zeer voor het in mij gestelde vertrouwen.

Maar een rol als deze bereik je niet alleen, ik wil dan ook vooral mijn directe collega's op de afdelingen infectieziekten en de medische microbiologie bedanken voor de jarenlange collegialiteit, de fijne samenwerking en aanmoediging. Het is een voorrecht om in zo'n goede sfeer en in zo'n fantastisch team te werken.

Daarbij mag ik vooral ook de fellows en promovendi van de afdeling infectieziekten, voor zover al niet reeds genoemd in deze oratie, niet vergeten. Het werken met jullie is een enorme bron van inspiratie, houdt mij scherp, fris, maakt mij attent op nieuwe mogelijkheden en maakt het werk nog meer tot een enorm plezier. Ook dank ik alle leden van de antibioticacommissie van het LUMC, waarin ik in de afgelopen jaren samen met Bart Hendriks het voortouw mocht nemen, en waar antibioticabeleid altijd onder een kritisch vergrootglas wordt gelegd, voor alle constructieve discussies en nieuwe ideeën die daar ter tafel kwamen.

Leo en Frits, jullie beiden wil ik zeer bedanken voor alle gedachteswisselingen en steun om deze positie te bereiken. Dank ook aan Jaap, Frank, Jan, en alle andere collega's die een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn vorming als arts en wetenschapper. Eerder al benadrukte ik het essentiële belang van goede samenwerking in dit veld. Over het eigenbelang heenstappen, samen aan het werk. Ik ben dankbaar dat ik de afgelopen vijf jaar als voorzitter van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid hieraan heb mogen bijdragen.

Dank aan alle collega's die zich inzetten voor de SWAB, maar Paul van der Linden en Bhanu Sinha, ik wil jullie in het bijzonder noemen. Samen vormden we afgelopen jaren in het dagelijks bestuur van de SWAB een hecht team. Ik heb veel van jullie geleerd en waardeer zowel jullie professionele kennis en kunde, als ook jullie vriendschap zeer.

Mijn familie en schoonfamilie, en in het bijzonder mijn beide ouders en broer en zijn gezin wil ik bedanken voor hun niet aflatende steun en aanmoediging. Ik ben dankbaar dat jullie hier vandaag bij aanwezig kunnen zijn. Lieve Rozemarijne, Pheline en Daniël, in mijn leven zijn jullie de belangrijkste bron van kracht en motivatie. Het is prachtig om te zien hoe ieder van jullie drie – met ieder jullie eigen bijzondere eigenschappen en talenten – langzaam maar tegelijkertijd ook veel te snel opgroeien. Ik ben supertrots op jullie alle drie, en ik zal dat altijd blijven! Lieve Evelyne, er zijn geen woorden die voldoende zijn om je te bedanken voor alle steun, liefde, en coaching op het gebied van de balans tussen werk en leven. Ik hou van jou, maar dat weet je al.

Ik heb gezegd.



PROF. DR. MARK G.J. DE BOER (UTRECHT, 1977)

Mark de Boer is hoogleraar Infectieziekten aan het Leids Universitair Medisch Centrum en de huidige voorzitter van de Nederlandse Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). De SWAB is verantwoordelijk voor de nationale richtlijnen voor de behandeling van infectieziekten, implementatie van zorgvuldige antimicrobiële therapie en Antimicrobial Stewardship; maar heeft ook een belangrijke rol in het monitoren van antimicrobiële consumptie en antimicrobiële resistentie in de Nederlandse ziekenhuizen.

Na zijn afstuderen (arts, cum laude) in 2001 werd hij opgeleid tot internist in het Bronovo Ziekenhuis (Den Haag) en het Leids Universitair Medisch Centrum. Hij vervolgde zijn opleiding in Leiden met de specialisatie in het aandachtsgebied infectieziekten. Na zijn registratie als internist-infectioloog is hij gepromoveerd op het proefschrift 'Risk factors and new markers of pulmonary fungal infection' onder begeleiding van prof. dr. Jaap T. van Dissel en dr. Frank P. Kroon.

Daarna verschoof de focus van het onderzoek naar de toenemende dreiging van antimicrobiële resistentie AMR en de consequenties hiervan voor de klinische praktijk. Dit omvatte zowel onderzoek naar antimicrobiële therapie, gewrichtsprotheseinfecties, antimicrobiële resistentie en

Antimicrobial Stewardship. In 2017 werd hij aangesteld om een nieuw nationaal opleidingsprogramma in de infectieziekten voor AIOS interne geneeskunde (COIG) te ontwikkelen en voor te zitten. Verder heeft hij bijgedragen aan de ontwikkeling van diverse nationale richtlijnen (sepsis, diverticulitis, omgaan met van antibiotica-allergie). Vanaf het begin van de COVID-19 pandemie was hij de voorzitter van de Nederlandse nationale richtlijncommissie betreffende de medicamenteuze behandeling van COVID-19 voor in het ziekenhuis opgenomen patiënten.

Naast zijn medische specialisatie is hij gekwalificeerd als klinisch epidemioloog. In 2019 werd hij verkozen tot Fellow of the Infectious Disease Society of America (FIDSA). Daarnaast is hij sectieredacteur infectieziekten van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, geeft hij regelmatig lezingen, en heeft meer dan 100 publicaties op het gebied van infectieziekten op zijn naam staan.



Universiteit
Leiden