

METAFOREN IN DE MEDISCHE MICROBIOLOGIE



Dr. H.A. VERBRUGH

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



01 9600 0001 3551

METAFOREN IN DE MEDISCHE MICROBIOLOGIE

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon
hoogleraar in de klinische microbiologie aan de Faculteit
der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
van de Erasmus Universiteit te Rotterdam,
op 20 januari 1995

door

Dr. H.A. VERBRUGH

speelt ook een steeds belangrijkere rol bij de behandeling van bacteriële en virale infecties. Er is bijkans geen bacteriesoort van enige klinische betekenis te noemen waarbij geen toename is vast te stellen in het voorkomen van stammen die resistent zijn tegen een of meerdere groepen antibacteriële middelen.

De voorspelling van sommige beleidmakers in het begin van de zeventiger jaren dat ziekten veroorzaakt door micro-organismen uit de samenleving zouden verdwijnen is gezien deze ontwikkelingen niet uitgekomen. Daarvoor in de plaats is een gevoel ontstaan dat ons juist rampen te wachten staan in de vorm van infecties, en epidemieën van infecties, die wij onvoldoende het hoofd kunnen zullen kunnen bieden. Een terugkeer naar het tijdperk dat er nog geen effectieve geneesmiddelen voor microbiële ziekten waren, en men 'aan de voet van de toverberg' moest afwachten of men een ziekte als tuberculose zou overleven of niet. Met deze dreigende ontwikkelingen voor ogen worden micro-organismen ineens weer als belangrijke 'tegenstanders' van de mensheid beschouwd, tegenstanders of vijanden waartegen moet worden opgetreden, waartegen strijd moet worden geleverd, niet zelden een strijd op leven of dood, in Darwiniaanse termen een strijd om 'survival of the fittest'. Zeer treffend werd deze oorlogsmetafoor recent gepresenteerd in de lekenpers door het Amerikaanse tijdschrift TIME, in een hoofdartikel onder de titel 'The Killers All Around'. De eerste paragraaf van dat artikel wil ik u niet onthouden omdat deze zo treffend het gebruik van de oorlogsmetafoor weerspiegelt:

' They can strike anywhere, anytime. On a cruiseship, in the corner restaurant, in the grass just outside the backdoor. And anyone can be a carrier: The stranger coughing in the next seat on the bus, the college classmate from a far-off place, even the sweetheart who seems perfect in every way. For wherever we go and whatever we do, we are accosted by invaders from an unseen world. Protozoans, bacteria, viruses- a whole menagerie of microscopic pests constantly assaults every part of our body, looking for a way inside. Many are easy to fight off but others are merciless killers.....'

The Empire Strikes Back

Metafoor betekent iets een naam geven die bij iets anders hoort, of, zoals verwoord door Susan Sontag: 'Het is zeggen dat een iets iets is of lijkt op iets-dat-het-niet-is, het is een mentaal proces dat even oud is als de wijsbegeerte en de poëzie; het is de voedingsbodem voor alle kennis, met inbegrip van wetenschappelijke kennis en zeggingskracht.' Toegepast op infectieziekten roept de oorlogsmetafoor, zoals zojuist door mij geciteerd, beelden op van gebeurtenissen met een bijzonder angstaanjagend karakter. Men beschouwt het lichaam als ware het een vesting en de ziekte als de vijand die de vesting van het lichaam aanvalt en belegert. Vooral bij ziekten veroorzaakt door micro-organismen heeft de oorlogsmetafoor een bijzondere logica en geloofwaardigheid; er is dan immers sprake van vreemde organismen die van buiten komen en waartegen het lichaam reageert met zijn eigen militaire operaties zoals het mobiliseren van afweercellen en lichaamsvloeistoffen die snel naar de plaats des onheil trekken, de binnendringers kunnen herkennen, en ze vervolgens doden of anderszins onschadelijk maken. In de taal van deze tak van wetenschap wordt gesproken van antistoffen, van veelvraten of macrofagen en 'killer'-cellen, professionals in het doden van andere cellen, van boosters, radicalen en lytische complexen.

De metafoor wordt nog sterker als het ziekten betreft die hun oorsprong in het buitenland vinden en die in de samenleving worden geïmporteerd door echte soldaten die terugkeren van een oorlogsmissie of door rondtrekkende vreemdelingen en reizigers, of hun moderne equivalenten, de vluchtelingen en de toeristen.

In de laatste jaren van de vijftiende eeuw verspreidde syphilis zich vanuit Spanje over heel Europa, tegenwoordig is Spanje de Europese bron van multiresistente pneumokokken en andere soorten bacteriën met bijzondere resistentie voor antimicrobiële middelen. Als toeristen vliegen wij met pillen, een klamboe, veel goede raad en angst naar de tropen en importeren wij malaria, tyfus, bacillaire en amoebendysenterie uit deze verre landen. Voor veteranenziekte hoeft u niet zover te gaan, hotels rond de middellandse zee blijken soms voldoende legionella's te bevatten om er ziek van te worden.

De oorlogsmetafoor is niet nieuw, we gebruiken hem al eeuwen in de strijd tegen infectieziekten. Sinds de ontdekking van de microbiële oorsprong van deze ziekten strijden we dus tegen de microben, onze vijanden. Het begrip strijd leent zich uitstekend als beeldspraak voor allerlei campagnes die verbetering van het lot van de mens tot oogmerk hebben. De beeldspraak mobiliseert krachten in de samenleving, luxeert geld voor de strijd. Oorlogvoeren is een van de weinige handelingen die men niet steeds in realistische termen hoeft te bezien, veel is geoorloofd en alles wordt ingezet zonder à priori rekening te houden met de kosten en praktische resultaten ervan; oorlog wordt immers beschouwd als een noodsituatie waarvoor geen opoffering te groot is. Een van onze belangrijkste wapenen zijn de antibiotica, middelen die selectief bacteriën in hun groei kunnen remmen en ze zelfs kunnen doden. Vaak geven wij, zoals in een totale oorlog, de voorkeur aan antibiotica die bekende en nog onbekende tegenstanders definitief kunnen uitschakelen door ze in korte tijd allemaal te doden; dat zijn dan zogenaamde breedspectrum bactericide middelen, de dure fragmentatiebommen in ons arsenaal. De oorlogsmetafoor wordt dan ook veelvuldig gebruikt om deze middelen aan te prijzen. Collega's die regelmatig de grote jaarlijkse congressen van de Amerikaanse Vereniging voor Microbiologie hebben bezocht herinneren zich vast de stand van een farmaceutische industrie waarin zij haar nieuwste breedspectrumantibioticum aanpreept in de vorm van een interactief videospel. De congresbezoeker werd uitgenodigd om met antibiotica bacteriën, die in grote getale uit het duistere heelal op het beeldscherm opdoemden, af te schieten als was hij Luke Skywalker in de film 'The Empire Strikes Back'. Dat was pas 'bug wars in virtual reality'.

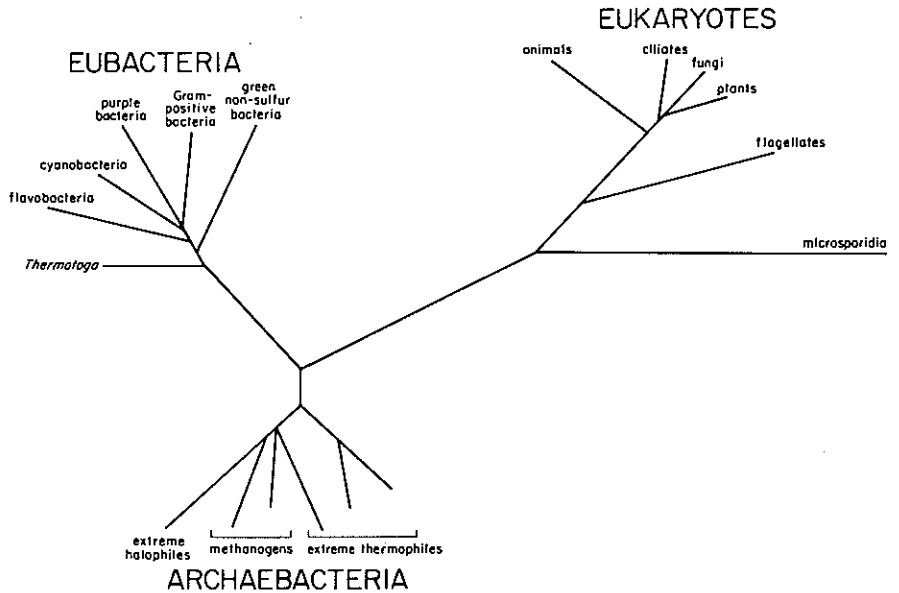
Maar wat heeft deze wijze van denken en handelen nu opgeleverd? Wij hebben de strijd absoluut niet gewonnen, de bacteriën blijken nog steeds de sterkste te zijn zoals collega Hoogkamp al in haar oratie twee jaar geleden stelde. Is de metafoor wel de juiste geweest? Zijn wij in permanente strijd om het bestaan met de microbiële wereld om ons heen of moeten wij op een andere wijze naar de werkelijkheid kijken? Wat is dan die werkelijkheid?

The Fragile Species

In de evolutie van het leven op aarde is de mens slechts één van de uitkomsten geweest, een van de meest recente scheppingen, een klein twijgje in de enorme diversiteit van de evolutionaire boom. De aarde is 4,6 miljard jaren oud en de oudst bewaarde rotsformaties zijn 3,5 miljard jaren oud. Het eerste leven is al in deze rotsformaties terug te vinden in de vorm van fossielen van eencelligen zonder kern, de prokaryote bacteriën. Gedurende de volgende 2,5 miljard jaar zijn er geen andere levensvormen geweest dan deze kernloze micro-organismen. Op en onder het oppervlak van de aarde zijn het sindsdien de meest voorkomende levensvorm gebleven. Complexere levensvormen zijn pas de laatste 600 miljoen jaren verschenen en de mens wordt niet ouder dan 2 tot 4 miljoen jaar geschat. Ondanks het verschijnen van deze complexe levensvormen, opgebouwd uit eukaryote cellen, cellen met een kern, hebben de bacteriën zich al die tijd gehandhaafd. Bacteriën vormen veruit het grootste deel van de biomassa op aarde. De conventionele gedachte dat in de evolutie het tijdperk van de ongewervelde dieren gevolgd werd door het tijdperk van de vissen, daarna door dat van de reptielen en dat van de zoogdieren en dat tenslotte, let wel **tenslotte**, het tijdperk van de mens is aangebroken, kan men beter vergeten, het is een typisch antropocentrisch sprookje. De evolutie is een voortdurend proces dat gebaseerd is op willekeurige genetische veranderingen die onder de gegeven omstandigheden voldoende overlevingskansen blijken te bieden; zij gaat met horten en stoten, de uitkomsten ervan zijn niet voorspelbaar. De evolutie gaat niet één bepaalde richting uit, bijvoorbeeld die van eenvoudige levensvormen naar steeds complexere met de mens als logisch eindstation. Het is meer een loterij met bepaalde levensvormen als gelukkige winnaars, die overigens steeds het risico lopen van massale uitroeiing. Een catastrofale gebeurtenis zoals het op aarde inslaan van een kolossale asteroïde heeft 65 miljoen jaren geleden waarschijnlijk het einde van de dinosaurussen betekend. Daarvóór zijn er in de geschiedenis van de aarde tenminste nog vier andere momenten geweest waarop er sprake was van massale afsterving van het toen aanwezige leven. Als levensvorm heeft de bacterie echter steeds stand gehouden zodat we beter met de stelling van Stephen Gould kunnen besluiten dat 'this is truly the age of bacteria - as it was in the beginning, is now and ever shall be'.

Het zijn de bacteriën die het grote succes van het leven vertegenwoordigen. Zij bezetten een groter areaal van omgevingen, hebben niches op zeer bijzondere plaatsen op de wereld en beschikken over de grootste verzameling van metabole processen. Ze kunnen zich snel aanpassen, zijn onverwoestbaar en zeer divers in hun uitingvormen. Uit de heetwaterbronnen van het Yellowstonepark zijn bacteriën geïsoleerd die bij temperaturen van 100°C en meer kunnen groeien, en zelfs in de diepste lagen van de oceanen, onder zeer hoge druk, leven bepaalde bacteriesoorten. Op plaatsen met een extreem hoog zoutgehalte of in sterk verzuurde of juist alkalische milieus tref je bacteriën aan. Het aantal soorten bacteriën is niet bekend. In de microbiologische bijbel, *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, worden ruim 3000 soorten beschreven, maar naar schatting zijn er wel 300.000 tot ruim 1 miljoen soorten bacteriën in de natuur aanwezig! Wij kennen dus slechts een kleine fractie, wellicht minder dan een procent, van de microbiële flora op de wereld.

Om de evolutionaire relaties te onderzoeken tussen al deze soorten micro-organismen en tussen deze eencellige bacteriën en de meercellige levensvormen wordt tegenwoordig gebruik gemaakt van zogenaamde moleculaire klokken. Een voor dit doel zeer geschikte moleculaire klok is het ribosoomonderdeel dat als 16S rRNA bekendstaat. Dit ribosoomonderdeel bevat zeer stabiele gedeelten en gedeelten die meer aan veranderingen, aan mutaties, onderhevig zijn. Door de exacte basevolgorde van het 16S rRNA van allerlei organismen met elkaar te vergelijken kan men de mate van onderlinge genetische verwantschap vaststellen en op basis daarvan een 'moleculaire schets' van de evolutie geven. Men gaat er dan vanuit dat naar mate twee soorten organismen meer op elkaar lijken op dit moleculaire niveau zij in de evolutie dichter bij elkaar staan en het waarschijnlijker is dat zij een en dezelfde voorouder hebben. De microbioloog Carl Woese van de Universiteit van Illinois is de bekendste pleitbezorger voor het onderzoek van de evolutionaire relaties aan de hand van dit RNA-molecuul, m.n. omdat op basis van *genetisch* materiaal de verwantschappen tussen de verschillende levensvormen worden bepaald en men niet meer op uiterlijke kenmerken en fysiologische eigenschappen van de



Universele fylogenetische stamboom gebaseerd op vergelijkingen van 16S rRNA-sequenties. De lengte van de lijnen geeft de relatieve evolutionaire afstand tussen de organismen weer. De stamboom heeft geen wortel omdat de universele voorvader niet bekend is (gemodificeerd naar C.R. Woese)

organismen is aangewezen. Van vele soorten organismen is thans de genetische code van hun 16S rRNA's bekend en opgeslagen in databanken waar men met behulp van de computer de plaats van organismen in de universele fylogenetische stamboom kan bepalen. Daarmee is in de moderne indeling van het leven op aarde het aantal 'koninkrijken' teruggebracht van vijf naar drie. De drie rijken zijn die van de eubacteriën, zeg maar de gewone bacteriën waaronder ook alle voor de mens pathogene soorten, de archaeobacteriën, die de soorten omvat die onder de eerder genoemde extreme milieucondities gedijen, en de eukaryoten, waaronder de mens, alle dieren, planten, schimmels en parasieten zijn samengevat. De prokaryote archaeobacteriën en eubacteriën worden als de voorlopers van de eukaryoten beschouwd, waarbij er een theorie is die stelt dat eukaryote cellen zijn ontstaan als gevolg van het samengaan van verschillend prokaryote cellen.

Populair gezegd komt het erop neer dat een bepaalde prokaryoot als het ware is opgeslokt door een andere prokaryoot en sindsdien een onderdeel vormt van een samengesteld nieuw type cel, die men als eukaryoot aanduidt. Zo worden de mitochondrien en chloroplasten in eukaryote cellen gezien als de overblijfselen van wat eens een zelfstandige prokaryoot was. Lynn Margulis, een van de aanhangers van deze endosymbiose theorie, heeft voorgesteld dat spiraalvormige bacteriën, spirochaeten, de voorlopers zijn geweest van wat wij nu als trilhaar aanduiden op het oppervlak van sommige epitheliale cellijnen. Deze kijk op de evolutie van het leven wordt prachtig verwoord door Lewis Thomas, de eminente Amerikaanse schrijver-arts in zijn boek 'The fragile species':

..I would not be here, blinking in the light, without the help of an immense population of specialized bacteria that swam into cells like mine around a billion years ago and stayed there ever since, replicating on their own, generation after generation. These are my mitochondria, descendants of bacteria that had learned how to make use of oxygen for energy. They occupy all my cells. I could not lift a finger without them, nor think a thought...for sure I am fond of my bacteria, bacteria that decided, long ago, to make a try at real evolutionary novelty.'

Hier is andere metafoor van toepassing, bacteriën als vrienden waarop je gesteld bent, waarvan je afhankelijk bent. Toch overheerst bij mensen die niet in de microbiologie geschoold zijn vaak een negatief gevoel als het gaat om bacteriën. 'Bacteriën zijn kleine beestjes die je ziek maken'.

Peribionten en infectie

De relatie tussen bacteriën en ziekte bij mens en dier is pas in de tweede helft van de vorige eeuw door Pasteur en Koch gelegd of, anders gezegd, de mensheid heeft pas honderd jaar in de gaten dat bacteriën en andere microscopische kleine 'dierkens' verantwoordelijk zijn voor ziekten, ziekten met soms een enorme invloed op de bevolking als geheel en ziekten die de loop van de geschiedenis sterk hebben beïnvloed.

In de tijd van Koch waren de inspanningen er vooral opgericht om in strikt wetenschappelijke zin het bewijs te leveren voor de microbiële oorzaak van toen belangrijke infectieziekten als tuberculose en miltvuur bij mens en dier. Dat was in

een tijdperk waarin men nog grote vraagtekens plaatste bij een causale rol voor micro-organismen. Koch was in staat zijn collega's in die tijd te overtuigen omdat hij zich aan strikte regels hield bij de bewijsvoering, regels die hij weliswaar niet allemaal zelf bedacht had - zij werden deels al eerder door zijn tijdgenoten Jacob Henle en Edwin Klebs beschreven - maar die hij wel samenbracht en uitbreidde om ondubbelzinnig het causale verband tussen ziekte en ziekteverwekker te kunnen aantonen. Zo was het volgens hem noodzakelijk dat de verwekker gevonden en geïsoleerd kon worden bij **alle** zieke individuen, maar niet bij gezonde individuen; de verwekker moest uit relevant materiaal van de zieke geïsoleerd kunnen worden en in reïncultuur gebracht kunnen worden; vervolgens moest men in staat zijn bij enting van de reïncultuur in een gevoelige diersoort de voor die ziekte karakteristieke verschijnselen op te roepen. Tenslotte moest men dan in staat zijn uit het zieke proefdier de verdachte bacteriesoort weer terug te vinden. Koch ging er vanuit dat voor iedere infectieziekte één micro-organisme verantwoordelijk gesteld kon worden. In de praktijk zijn deze stellingen niet steeds houdbaar of van toepassing gebleken en zijn zij later uitgebreid met andere criteria voor het vaststellen van causale relaties tussen ziekten en ziekteverwekkers.

Van belang voor mijn betoog vandaag is het feit dat de gastheer, mens of dier, in de postulaten van Koch een ondergeschikte rol speelde. Hij kwalificeerde ze niet. Hij hield ook nauwelijks rekening met de overal op het lichaam van mens en dier voorkomende micro-organismen. Het zijn juist deze factoren, de kwaliteit van de gastheer en de direct in zijn omgeving levende microflora die tegenwoordig van doorslaggevend belang zijn bij het ontstaan bacteriële infecties.

Vanaf zijn geboorte komt de mens voortdurend in aanraking met allerlei micro-organismen via voedsel, water, lucht en de contacten met andere mensen, met voorwerpen, dieren en planten. Een deel van deze micro-organismen zal zich tijdelijk handhaven of zelfs permanent gaan behoren tot de intieme biosfeer van de mens in de vorm van een commensale flora. Deze micro-organismen worden ook wel *peribionten* genoemd. In aantal overtreffen de peribionten de cellen van het menselijk lichaam zelf met een factor 10 à 100 zodat men zich kan afvragen wie nu

eigenlijk wie parasiteert! Ieder van ons draagt honderden grammen commensale bacteriën met zich mee waarmee wij in permanent contact staan. Deze vormen van ecologische interactie tussen de mens en zijn eigen microflora zijn gewoonlijk niet schadelijk maar eerder gunstig voor beide partijen. In 1934 formuleerde Theobald Smith een andere benadering van de rol van micro-organismen bij het ontstaan van ziekten. Hij benadrukte dat er bij gezonde individuen een natuurlijk evenwicht bestaat tussen de gastheer en de parasitaire microflora. Ziekte is in dit concept een uiting van een verstoord evenwicht. In plaats van het statische begrip evenwicht spreekt men tegenwoordig over ecologische interacties tussen mens en de microbiële wereld om hem heen. In dit meer dynamische concept komt ziekte maar af en toe voor en is het slechts *een* van de uitingsvormen in een breed scala van mogelijkheden. Het is de gastheer die in belangrijke mate bepaalt welke interactievormen er optreden. De kans op incidentele besmettingen is bijvoorbeeld sterk afhankelijk van sociaal-maatschappelijke ontwikkelingen en van individueel menselijk gedrag. Toeristen worden geconfronteerd met de commensale flora van de mensen in het gastland en kunnen daarop reizigersdiarree ontwikkelen. Recreatieve ontwikkelingen als sauna's en warmwaterbaden kunnen ziekten als folliculitis opleveren als gevolg van huidcontact met hoge aantallen *Pseudomonas aeruginosa* in onvoldoende gedesinfecteerd badwater. Seksueel gedrag bepaalt in hoge mate het besmettingsrisico van veel infectieziekten, niet alleen die van de klassieke venerische ziekten gonorrhoe en syphilis.

De introductie van klimaatbeheersing en warmwatersystemen in gebouwen heeft geleid tot besmettingen met Legionella's, de verwekker van veteranenziekte. De oorspronkelijke woonplaats van Legionella wordt gevormd door waterpartijen in de natuur, maar zij blijken ook goed te gedijen in het waterige milieu van moderne koeltorens en in warmwaterleidingen. De sterke stijging in onze consumptie van kippevlees - bijna vertienvoudiging sinds de jaren vijftig - is op de voet gevolg door een toename in besmettingen met en darminfectie door *Campylobacter jejuni*.

Een bijzondere groep gastheren wordt gevormd door patiënten die opgenomen zijn in onze ziekenhuizen. Veranderingen in hun conditie geven frequent aanleiding tot het ontstaan van ziekenhuisinfecties met micro-organismen uit de eigen commensale flora of met bacteriën uit het ziekenhuismilieu. Met ziekenhuisinfecties worden al

die infecties bedoeld die tijdens het verblijf van de patiënt in het ziekenhuis ontstaan; zij worden ook wel als nosocomiale infecties aangeduid. Operatiewonden bieden micro-organismen nieuwe vestigingsplaatsen voor kolonisatie en groei waardoor wondinfecties ontstaan. Plastic catheters in bloedvaten, in urine- en luchtwegen vormen nieuwe toegangen tot het lichaam met als gevolg bloedvergiftiging, blaasontsteking en infecties van de luchtwegen. Niet zelden worden uit deze infectiehaarden meerdere soorten bacteriën geïsoleerd, waarbij het niet mogelijk is slechts aan één soort de ziekmakende eigenschap toe te kennen. Voor patiënten met een sterk verlaagde algemene weerstand zijn interacties met micro-organismen, die zich bij gezonde individuen nooit als infectie uiten, soms toch fataal. Hier is het de gastheer, de mens/patiënt, die in grote mate de uitkomst van de interactie bepaalt en niet het micro-organisme!

Ziekenhuisinfecties vormen het leeuwedeel van alle infecties die in ziekenhuizen worden waargenomen en behandeld. Zorgvuldige registratie van dergelijke infecties in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam in de zeventiger jaren, en het ziekenhuis Oudenrijn en het Diakonessenhuis in Utrecht in de jaren tachtig laten bijvoorbeeld zien dat tweederde van alle episoden van bacteriëmie, van bloedvergiftiging, ontstaan tijdens opname van de patiënt in het ziekenhuis. In het ziekenhuis Oudenrijn zijn door de ziekenhuishygiënist Joke Mintjes en Stijn van Hassel, de research analist Roel Verkooyen en mijzelf, over een negental jaren alle ziekenhuisinfecties in kaart gebracht. Het totaal aantal geregistreerde ziekenhuisinfecties was ruim tweeënhalve duizend hetgeen betekent dat er ongeveer 5 infecties per 100 opnamen of, anders uitgedrukt, 4,6 infecties per 1.000 verpleegdagen zijn opgetreden. Dergelijke frequenties worden ook in andere, veelal buitenlandse, onderzoeken gerapporteerd. Het risico op infectie blijkt het hoogst in die patiëntencategorieën die in onze ziekenhuizen het snelst in omvang toenemen, namelijk de jongste jongeren, de pasgeborenen, en de oudste ouderen, bejaarden in de leeftijdsklassen boven de 75 jaar. Ook de verdeling naar soort infectie laat een voor insiders vertrouwd beeld zien: vooral infecties van de urinewegen, in operatiewonden, van de luchtwegen, van de huid en, zoals eerder aangegeven, bloedvergiftiging, d.w.z. infectie waarbij bacteriën in de bloedbaan circuleren. Voor

de meeste soorten ziekenhuisinfecties is uitgezocht welke de belangrijkste risicofactoren zijn. Het voorkómen en behandelen van deze infecties is daarmee echter niet eenvoudig gebleken. Lange tijd hebben wij vertrouwd op het beschikbaar zijn van antimicrobiële middelen, en hebben wij deze als wapenen in de strijd ingezet zonder diepgaand inzicht in de interacties tussen mens en micro-organisme, en zonder ons al te druk te maken over de ecologische gevolgen van het gebruik van antibiotica voor het micromilieu. Zolang er geen resistentie tegen optreedt zijn antibiotica ook zeer effectief gebleken. Een groot aantal wondinfecties is, en wordt nog steeds, voorkomen door het vlak vóór bepaalde ingrepen toedienen van een antibioticum. Sommige categorieën patiënten met een sterk verlaagde algemene weerstand krijgen langdurig antibiotica toegediend om levensbedreigende infecties te voorkómen; ook deze handelswijze heeft positieve resultaten laten zien, minder infecties bij de desbetreffende patiënten, of tenminste minder ernstige infecties. Ook in het ziekenhuis Oudenrijn hebben wij met succes gebruik gemaakt van deze strategie. De frequentie van ziekenhuisinfecties (in deze dia weergegeven met de rode lijn) is over de jaren heen structureel gedaald ondanks de relatieve toename van patiënten in de hoogste leeftijdsklasse, patiënten van 75 jaar en ouder bij wie het infectierisico het hoogst is (in de dia weergegeven met de groene, stijgende lijn).

Antibiotica en Probiotica

Nu resistentievorming, selectie en verspreiding van resistente micro-organismen aan de orde zijn worden wij teruggeworpen op onze nog gebrekkige inzichten in de interacties tussen mens en micro-organismen. We zijn nog niet in staat in voldoende detail te verklaren waar antibioticaresistentie vandaan komt en hoe het zich zo weet te verspreiden. Resistentievorming hangt ongetwijfeld samen met het gebruik van deze middelen aan de ene kant en de verrassende genetische flexibiliteit van micro-organismen aan de andere kant. Achteraf bezien zijn wij zeker onzorgvuldig geweest in het gebruik van antibiotica. Nu, 50 jaar na de introductie van antibiotica, worden wij geconfronteerd met het paradoxale fenomeen dat het gebruik van zeer effectieve geneesmiddelen hun toekomstige toepassing juist in de weg lijkt te staan. In het Rotterdamse Instituut voor Klinische Microbiologie en Antimicrobiële Therapie is verbeteren van het antibioticumgebruik van oudsher een belangrijke doelstelling.

Mede op grond van de gegevens uit dit instituut worden tegenwoordig belangrijke groepen antibiotica zoals de penicillines op een meer rationele wijze voorgeschreven. In Utrecht en in Amsterdam heeft men door onderzoek in de praktijk laten zien dat de aminoglycoside-antibiotica beter éénmaaldaags dan meermaaldaags gegeven kunnen worden: zo toegediend blijven zij even effectief maar veroorzaken zij minder bijwerkingen bij de patiënt en minder kosten voor het ziekenhuis. Thans wordt in Rotterdam onderzocht of door inkapseling van antibiotica in liposomen de werkzaamheid en veiligheid van deze middelen verder kan worden vergroot. Door onderzoek naar het ontstaan en de verspreiding van antibioticaresistentie is naar mijn overtuiging nog veel kennis te vergaren op basis waarvan het gebruik van deze middelen gestroomlijnd kan worden met als doel het vermijden of tenminste sterk beperken van resistentievorming in onze microflora. Anderzijds lijkt nu meer dan ooit onderzoek nodig naar alternatieve strategieën voor interventie in de relatie tussen de mens en zijn microflora, met name waar het zijn eigen commensale flora betreft.

Aan de hand van een bacteriesoort, *Staphylococcus aureus*, kan goed geïllustreerd worden hoe onze kennis zich op dit gebied heeft ontwikkeld, waar en waarom er manco's zijn in onze kennis en welke dreiging uitgaat van toenemende resistentie tegen antibiotica. De keuze voor stafylokokken lag voor de hand omdat het deze bacteriesoort is geweest waaraan ik op verzoek van mijn promotor, Jan Verhoef, in 1976 ben gaan werken. Zijn argument voor dit onderwerp was toentertijd eenvoudig, wij begrijpen nog steeds niet waarom mensen *S.aureus* infecties krijgen. Het zou hier te ver voeren om de geschiedenis van het onderzoek naar stafylokokkeninfecties te beschrijven. Een belangrijke, zo niet de belangrijkste, determinant van *Staphylococcus aureus* infecties blijkt permanent dragerschap van deze bacteriesoort te zijn. De belangrijkste lokatie van *S.aureus* dragerschap bij de mens is het voorste gedeelte van de neusholte. Niet iedereen heeft langdurig deze bacteriesoort bij zich, de meeste mensen dragen slechts af en toe dergelijke stammen in hun neus, en 10%-20% draagt vrijwel nooit deze bacteriesoort. Daartegenover staat dat ongeveer 20% van de bevolking permanent drager is. In sommige categorieën patiënten is een veel groter deel permanent drager van *S.aureus*. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met

insuline-afhankelijke suikerziekte, voor dialysepatiënten, voor AIDS-patiënten, en voor intraveneuze druggebruikers. Het zijn deze groepen in de bevolking die het hoogste infectierisico hebben, ook op ziekenhuisinfecties tijdens een opname. Zij worden ziek van hun 'eigen' stafylokok en krijgen o.a. bot-, hartklep- en post-operatieve wondinfecties ermee.

Er is echter weinig bekend over de factoren die het dragerschap van *S.aureus* bepalen. Ongetwijfeld zijn zowel bacteriële als gastheer factoren hierbij betrokken. Wij hebben in het verleden niet de moeite genomen deze determinanten van dragerschap in kaart te brengen. In een tijd dat er voldoende antibiotica tegen stafylokokken beschikbaar waren is er kennelijk weinig behoefte gevoeld dergelijke kennis te verzamelen. Evenzo is men niet toegekomen aan systematisch onderzoek naar de waarde van vaccinatie tegen stafylokokkeninfectie. Naar mijn stellige overtuiging is met de huidige kennis van de immunresponse en met behulp van moleculair-biologische technieken vruchtbaar onderzoek te doen naar dergelijke interventiestrategieën: het verhogen van de specifieke weerstand tegen en het moduleren van neusdragschap van *S.aureus*.

Iedereen in Nederland is inmiddels vertrouwd geraakt met het acroniem MRSA, dat staat voor *Meticilline Resistente Staphylococcus Aureus*. De eerste MRSA stammen werden in 1961 beschreven, vrij snel na de introductie van het penicillinederivaat meticilline in de klinische praktijk. De MRSA is dus niets anders dan een *Staphylococcus aureus* die zich de eigenschap heeft verworven resistent te zijn tegen alle synthetische penicilline-derivaten; vaak zijn MRSA's resistent tegen nog een paar andere soorten antibiotica. Behandeling van infecties met deze MRSA-stammen is dan niet eenvoudig en lukt slechts met kostbare antibiotica die via injectie of infuus moeten worden toegediend. Ook deze *S.aureus* wordt via dragers verspreid. Eliminatie van neusdragschap blijkt goed te lukken d.m.v. lokale applicatie van het antibioticum mupirocine in de neus. Op deze wijze worden patiënten en zorgverleners, die met MRSA besmet zijn, weer van deze stafylokok verlost. Mupirocine wordt ook met succes toegepast bij dialysepatienten die dragers van *S.aureus* zijn, met als gevolg minder infecties. In het Academisch Ziekenhuis Rotterdam hebben Jan Kluytmans en zijn medewerkers van de

ziekenhuishygiënische dienst laten zien dat dragerschapseliminatie met mupirocine neuszalf, voorafgaand aan grote chirurgische ingrepen, het risico op postoperatieve wondinfecties door *S.aureus* sterk reduceert.

Helaas betreft het ook hier een interventie met een antibioticum waartegen resistentie mogelijk is gebleken. Bovendien wordt door mupirocine het dragerschap slechts voor enkele maanden geëlimineerd, waarna de meeste mensen weer een stafylokok in hun neus blijken te dragen. In de zestiger jaren is daarom wel geprobeerd patiënten met opzet te rekoloniseren met een *S.aureus* stam waarvan men dacht dat deze minder virulent was, een zogenaamde verzwakte stam. Door gebrek aan fundamentele kennis over de factoren die het dragerschap en de virulentie van de stafylokok bepalen is dat toen niet gelukt. De tijd lijkt nu rijp om modulatie van de commensale flora als interventiestrategie nogmaals in onderzoek te nemen. Dergelijke strategieën worden niet alleen voor *S.aureus* infecties ontwikkeld maar bijvoorbeeld ook voor *Escherichia coli*, een andere commensaal die bij iedereen in de darm voorkomt en die verantwoordelijk is voor de meeste urineweginfecties. Zo bleek in een recent Israëlisch-Amerikaans onderzoek dat de intravaginale applicatie van het hormoon estriol recidiverende urineweginfecties bij postmenopausale vrouwen kan voorkómen, waarschijnlijk doordat het hormoonpreparaat de vaginale microflora wijzigde. Modulatie van de darmflora staat bovendien al enige tijd in de belangstelling van de voedingsmiddelen industrie die nu al yoghurt en andere drankjes op de markt brengt waaraan met opzet grote hoeveelheden lactobacillen zijn toegevoegd. Toevoeging van deze melkzuurbacteriën zou volgens de fabrikanten 'het evenwicht tussen de goede en slechte bacteriën in de darm herstellen' en de 'natuurlijke weerstand tegen infecties verhogen'. Deze voedingsmiddelen worden als *probiotica* gepresenteerd. Na alle negatieve berichten over het ongecontroleerd gebruik van antibiotica in de voedingsmiddelenindustrie lijken probiotica een nieuw weg aan te geven ondanks het feit dat de claims t.a.v. de gezondheidsbevorderende werking ervan wetenschappelijk nog onvoldoende zijn onderbouwd. Er is derhalve nog veel te onderzoeken op het scheivlak tussen mens en microbe, onderzoek wat mijns inziens niet gebaat is met metaforen ontleend aan het oorlogvoeren. Om met Susan Sontag te besluiten, 'de oorlogsmetafoor moet terug naar hen die over oorlog beslissen'.

Dankwoord

Mijnheer de Rector, leden van het college van bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam, leden van de raad en van het bestuur van de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en leden van de Raad van Bestuur van het Academische Ziekenhuis Rotterdam,

Ik dank u voor mijn benoeming tot gewoon hoogleraar in de klinische microbiologie en voor de aanstelling als hoofd van de afdeling Bacteriologie van het academisch ziekenhuis in deze dynamische stad. Hoewel ik in Rotterdam geneeskunde heb gestudeerd realiseer ik mij dat er hier enorm veel veranderd is in de jaren die ik in Utrecht en in de Verenigde Staten heb doorgebracht. Met betrekking tot mijn vakgebied mag ik mij gelukkig prijzen in Rotterdam een sfeer en organisatie gevonden te hebben die de samenwerking tussen artsen-microbioloog en andere specialisten op het gebied van de infectieziekten als uitgangspunt nemen, een wijze van samenwerken die door mijn voorganger, Marc Michel, en collega's uit interne geneeskunde in gang is gezet. Ik dank hen voor hun visie op en inspanningen voor ons vak. Ik zie deze samenwerking als een *conditio sine qua non* voor de verdere ontplooiing van ons vakgebied binnen de Geneeskunde en ik hoop dan ook samen met de collega's en medewerkers van het Instituut voor Klinische Microbiologie en die van de Afdeling Bacteriologie een bijdrage te kunnen leveren aan een verdere uitbouw van onze relaties.

Bij van Lieburg kan men lezen dat ten tijde van de cholera-epidemie in 1897 voor het eerst een bacterioloog in dienst van het Coolsingelziekenhuis te Rotterdam werd genomen, een zekere Godefridus van Houtum uit Utrecht. Mijn directe voorganger, Marc Michel, en ik zijn allebei ook in Utrecht opgeleid. De opleiding in het Laboratorium voor Besmettingsleer te Utrecht was onder de bezielende leiding van professor Winkler in het bijzonder gericht op de fundamentele aspecten van de medische microbiologie. Ik heb er veel geleerd van vele mensen.

In het bijzonder wil ik noemen de hooggeleerde Verhoef, beste Jan, met jou als voorbeeld was het een waar genoegen mij aan deze wetenschap te wijden, je was een werkelijke motor van een promotor en hebt ook na mijn promotie veel bijgedragen aan mijn wetenschappelijke vorming, waarvoor mijn oprechte dank.

De hooggeleerde Hoogkamp, beste Mieke, aan jou dank ik mijn scholing in de zogenaamde routine laboratoriumdiagnostiek, dat vanuit de optiek van de patiënt uiteraard geen routinezaak is en om een zeer kritische beoordeling vraagt van de laboratoriumuitslagen.

De Hooggeleerde Mouton, beste Peter, dank voor je klinische inbreng in mijn opleiding en, later, je uitnodiging om in de redactie van het Leerboek voor Medische Microbiologie te komen, van beide heb ik veel geleerd.

Mijn dank gaat ook uit naar de directies en staven van het Diakonessenhuis en het ziekenhuis Oudenrijn te Utrecht die vanaf het begin van mijn toelating de ruimte hebben gegeven voor de verdere ontwikkeling mijn wetenschappelijk interesses. Veel dank ben ik verschuldigd aan mijn collega's Ad Kayser, Pieter van Helden, Bert Landheer, Berry Overbeek, Bartelt de Jongh, Jo Kerckhaert en Rob Diepersloot en de medewerkers van de laboratoria van de regionale maatschap medische microbiologie en immunologie; het was zeer stimulerend om lid van dat team te mogen zijn en het te zien groeien tot wat het nu is.

Collega Oe, beste Liem, en de hooggeleerde Donker, beste Ab, jullie wil ik danken voor de bijzondere gastvrijheid die ik in het ziekenhuis van de Vrije Universiteit heb mogen ontvangen in onze gezamenlijke onderzoeken naar de gast/gastheer relaties bij de dialysepatiënt.

Lieve Annemiek, Anne Fleur, Fay Alexandra en Thomas, ik heb het vandaag gehad over paradoxen en metaforen. Als laatste paradox wil ik wijzen op de gewoonte dat een hoogleraar tijdens zijn oratie de mensen die voor hem op de eerste plaats staan als laatste noemt. Voor mij zijn jullie dat zeker en vast. Als onze evolutie zo door gaat ben ik een geluksvogel,

Ik heb gezegd.

Geraadpleegde Literatuur:

1. Berkelman RL, Hughes JM. The conquest of infectious diseases: Who are we kidding? *Ann Int Med* 199: 426-9, 1993.
2. Dolman CE. The staphylococcus: Seven decades of research. *Canadian J Microbiol* 2: 189-200, 1956.
3. Evans AS. Causation and Discase. A chronological journey. Plenum Medical Book Co., New York, 1993.
4. Ewald PW. Evolution of Infectious Diseases. Oxford University Press, Oxford, 1994.
5. Fox JL. Microbial diversity: Low profile, immense breath. *ASM News* 60: 533-40, 1994.
6. Gould SJ. The evolution of life on the earth. *Scientific American* 271: 62-9, 1994.
7. Hoekstra PWM. Microbiologie. Van microscopie tot biotechnologie. Wetenschappelijke bibliotheek, Natuur & Techniek, Maastricht, 1994.
8. Isenberg HD. Pathogenicity and virulence: Another view. *Clin Microbiol Rev* 1: 40-53, 1988.
9. Kinsman OS, McKenna R, Noble WC. Association between histocompatibility antigens (HLA) and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 16: 215-20, 1983.
10. Lederberg J, Shope RE, Oaks Jr. SC. Emerging infections. Microbial threats to health in the United States. National Academy Press, Washington D.C., 1992.
11. Lemonick MD. The Killers all around. *Time* 144:62-9, 1994.
12. Lieburg van MJ. Het Coolsingelziekenhuis te Rotterdam (1839-1900). Rodopi, Amsterdam, 1986.
13. Musser JM, Kapur V. Clonal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains recovered from intercontinental sources: Association of the *mec* Gene with divergent phylogenetic lineages implies dissemination by horizontal transfer and recombination. *J Clin Microbiol* 30: 2058-63, 1992.
14. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257: 1064-73, 1992.

15. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Engl J Med* 329: 753-6, 1993.
16. Sontag S. Ziekte als metafoor. AIDS en zijn metaforen. Uitgeverij Anthos, Baarn, 1993.
17. Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. Gezondheidseffecten van gefermenteerde melk met *Lactobacillus casei* Shirota. *Fysiologie* 55; 1994.
18. Sheagren JN. Staphylococcus aureus. The persistent pathogen. *N Engl J Med* 310: 1437-42, 1984.
19. Thomas L. The fragile species. MacMillan Publishing Co., New York, 1992.
20. Travis J. Reviving the Antibiotic miracle? *Science* 264: 360-2, 1994.
21. Versalovic J, Kapur V *et al.* Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains recovered in Houston. Identification and molecular characterization of multiple clones. *J Infect Dis* 167: 850-6, 1993.
21. Woese CR. Prokaryote Systematics: The evolution of a science. In: The prokaryotes, Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (Red.), Springer Verlag, Berlijn, 1992, p. 3-18.
22. Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiol Rev.* 51: 221-71, 1987.